

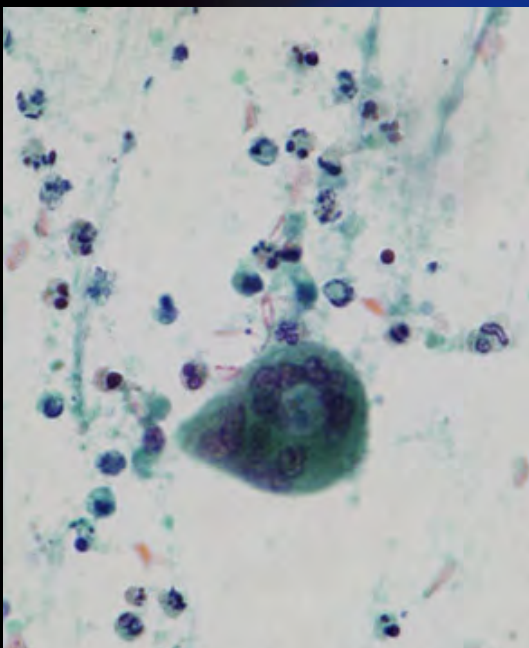
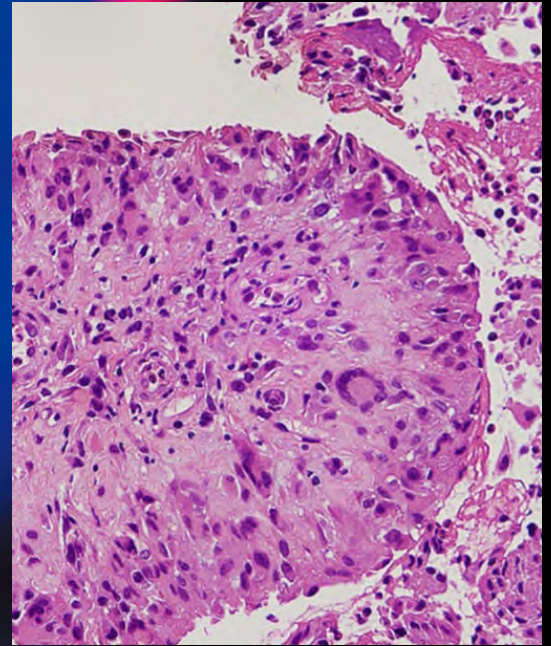
ONLINE ISSN 1882-7233
PRINT ISSN 0387-1193

日臨細胞誌
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第56卷 第2号 平成29年3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.56 No. **2**
Mar. 2017

目 次

編集委員巻頭言.....岡本三四郎

〈原 著〉

高齢者における乳腺粘液癌の細胞学的検討と文献的考察

.....東京都健康長寿医療センター病理診断科 白幡 浩人・他 (75)

子宮頸部・内膜スミア two-color pattern の解析

.....岡谷市民病院病理診断科 石井 恵子・他 (85)

〈症 例〉

子宮頸部原発平滑筋肉腫の 1 例

.....市立釧路総合病院産婦人科 竹田(寺田) 倫子・他 (92)

細胞診において診断しえた大胸筋および気管原発顆粒細胞腫の 2 例

.....東海大学医学部付属病院病理検査技術科 才荷 翼・他 (96)

著しく形質細胞への分化を示した甲状腺 MALT リンパ腫の 1 例

.....新潟県立中央病院病理診断科 林 真也・他 (101)

胸膜病変を伴った関節リウマチの 1 例

——胸水中の細胞所見について——.....獨協医科大学病院病理部 町田 浩美・他 (107)

〈短 報〉

頭蓋骨ランゲルハンス細胞組織球症の 1 例

——細胞質所見と免疫細胞化学染色の有用性——.....林 裕司・他 (112)

投稿規定.....(114)

編集委員会.....(121)

—————*—————

〈表紙写真〉

胸膜病変を伴った関節リウマチ

(左：パパニコロウ染色，右：H-E 染色) (町田浩美・他，左：Photo. 3b, 109 頁，右：Photo. 7, 110 頁)

CONTENTS

Editorial.....Sanshiro Okamoto

Original Articles

Cytological characteristics of mucinous carcinoma of the breast in the elderly with bibliographical considerations

Hiroto Shirahata, et al. (Dept. of Path., Tokyo Metropolitan Geriatric Hosp., Tokyo)(75)

Clinicopathological study of the two-color pattern (TCP) on cervical and endometrial cytologic smears

Keiko Ishii, et al. (Div. of Diag. Path., Okaya City Hosp., Nagano)(85)

Clinical Articles

Leiomyosarcoma of the uterine cervix

Noriko Takeda, et al. (Dept. of Obst. and Gynecol., Kushiro City General Hosp., Hokkaido)(92)

Granular cell tumors of the pectoralis major muscle and trachea diagnosed by cytology—Two case reports—

Tsubasa Saika, et al. (Div. of Diag. Path., Tokai Univ. Hosp., Kanagawa)(96)

A case of thyroid MALT lymphoma with extreme plasma cell differentiation

Shinya Hayashi, et al. (Dept., of Path., Niigata Pref. Central Hosp., Niigata)(101)

Cytological findings of the pleural fluid in a case of rheumatoid arthritis with pleural involvement

Hiromi Machida, et al. (Div. of Surg. Path., Dokkyo Univ. Hosp., Tochigi)(107)

Brief Note

A case of Langerhans cell histiocytosis of the cranial bone—Case report with emphasis on the cytological features—

Yuji Hayashi, et al. (Dept., of Clin. Lab. Med. and Div. of Diag. Path., Shiga Univ. of Med. Sci., Shiga)(112)

Notice to contributors.....(114)

Cover Photo

Rheumatoid arthritis with pleural involvement

(Left : Pap. stain, Right : H-E stain) (Hiromi Machida, et al., Left : Photo. 3b, p109, Right : Photo. 7, p110)



編 集 委 員 卷 頭 言

Sanshiro Okamoto

岡本三四郎

公益財団法人がん研究会がん研有明病院婦人科

▶ 豊洲近郊の有明より



春まだ浅い今日このごろですが、会員の皆様はいかがお過ごしでしょうか。日本臨床細胞学会雑誌第56巻2号をお届けいたします。竹島信宏編集委員長のもとで編集委員を拝命して早いもので4年目となります。私と細胞診との関わりは、第53巻4号に巻頭言で執筆させていただきましたが、今回も細胞診断業務に携わる緒先輩方と私との運命的な関わりについて執筆させていただきます。始まりは、祖父（岡本吉美）の代より兵庫県姫路市で開業していた実家の産婦人科医院が関係します。現在は父（岡本 元）が継承しておりますが、私はその産婦人科医院で出生いたしました。父は、現在では普通に行われているオープンシステムをいち早く取り入れており、合併症のある妊婦さんの分娩や手術適応の患者さんを中核病院に紹介し、紹介医である父がみずから担当し、分娩や手術を行い、また落ち着いたら自身の医院で経過観察を行う、病院—診療連携を行っておりました。当時お世話になった中核病院が姫路赤十字病院で、その時に姫路赤十字病院で知り合ったのが前の細胞検査士会会長の小林忠男さんでした。父は、細胞診の判定についてなど姫路市の細胞診断業務を通じて小林忠男さんと親睦も深まり、実家の産婦人科医院で働いていたこともあるようです。私も小学生の頃から小林忠男さんとは家族ぐるみのお付き合いがあり、父と細胞診断業務に関して、実家の談話室や電話・FAXでやり取りしていたことはうっすらと記憶に残っております。その後、父は欧州の細胞診断学の権威でありスウェーデン名誉領事にもなられたニルス・ストンビー先生とも交流があり、たびたび実家の姫路にお招きしたり、家族でスウェーデンにお招きいただいたりしておりました。私が医学部学生のとくに、ストンビー先生のスウェーデン名誉領事のお祝いの席に末席ながら参加させていただき、細胞診業務に携わる重鎮の方々とお会いする機会を得ました。このお祝いの席ではじめて天神美夫先生にご挨拶させていただきました。その後10年、医学部を卒業し、初期研修を修了し、産婦人科専門医と細胞診専門医取得後、佐々木研究所附属杏雲堂病院で勤務した時に、週に1回名誉院長であられる天神美夫先生が外来にお見えになり再会させていただき、とても感慨深く感じ、細胞診断業務はこれからの医師人生で根幹となる仕事にしようとする瞬間でした。この頃より細胞診にかかわる業務に関して、前回の巻頭言で執筆させていただきましたが、杉下 匡先生や安田 允先生・佐々木寛先生に細胞診断学に関するご指導を賜り、



また本学会では査読委員を拝命し、細胞診断学の重要性と奥深さをより深く感じる事ができました。そして竹島編集委員長のもと編集委員を拝命し、現在にいたります。本学会雑誌は完全電子投稿制であり、また学会雑誌も電子ジャーナルへ移行しました。それに伴ってかはわかりませんが、気にかかることは、本学会雑誌への投稿数の減少があげられます。学会機関紙への投稿数の減少などは学会の存続にも影響があるため、喫緊にその対策が求められます。

さて本 56 巻 2 号には、2 編の原著論文と 4 編の症例報告と 1 編の短報が掲載されております。原著論文の内訳は、婦人科関連 1 編と乳腺関連 1 編の 2 編であり、症例報告は、呼吸器病変・子宮頸部病変・胸膜病変・甲状腺病変の全 4 編、短報は、頭頸部病変の 1 編という構成になっております。総説や特集・調査報告はありませんでした。まず、石井恵子らによる『子宮頸部・内膜スミア two-color pattern の解析』では、子宮頸部・内膜細胞診における粘液の色調異常に関する大変興味深い原著論文です。石井恵子先生は長年にわたり、子宮頸部嚢胞性病変の研究に携わっており、その集大成の一つといえる論文です。次に白幡浩人らによる『高齢者における乳腺粘液癌の細胞学的検討と文献的考察』は、高齢者における乳腺粘液癌の細胞形態学をまとめている論文で、婦人科専門である私にとっても乳腺領域の乳癌取扱い規約の粘液癌に関することがわかり、大変勉強になる論文でした。症例報告は、才荷 翼らによる『細胞診において診断しえた大胸筋および気管支原発顆粒細胞腫の 2 例』は、顆粒細胞腫という末梢神経由来のまれな軟部組織腫瘍が多臓器に発生する可能性があることを報告しており、悪性の経過をたどる場合もあり、長期にわたる経過観察が必要であることを報告した論文です。また症例報告の竹田（寺田）倫子らによる『子宮頸部原発平滑筋肉腫の 1 例』、町田浩美らによる『胸膜病変を伴った関節リウマチの 1 例—胸水中の細胞所見について—』、林 真也らによる『著しく形質細胞への分化を示した甲状腺 MALT リンパ腫の 1 例』と、短報の林 裕司らによる『頭蓋骨ランゲルハンス細胞組織球症の 1 例—細胞質所見と免疫細胞化学染色の有用性—』では、細胞診断学を中心にまとめられた報告で、日々の日常臨床で 1 例 1 例を大切に検討された結果、論文としてまとめられた貴重な報告として掲載されております。

本学会の編集業務に関われることで、細胞診断学を中心にし、常にリサーチマインドを持ち続けることの大切さや、1 症例 1 症例真摯に向き合うことの大切さを再確認いたしました。最後に、日本臨床細胞学会雑誌への投稿数の増加、本学会のますますの発展を願い巻頭の言葉とさせていただきます。

原 著

高齢者における乳腺粘液癌の細胞学的検討と文献的考察

白幡 浩人¹⁾ 本間 尚子²⁾ 小谷 隆史³⁾ 今泉 雅之¹⁾
 浜島 裕理¹⁾ 江坂四季音¹⁾ 木下真由美¹⁾ 鈴木 明美¹⁾
 櫻井うらら⁴⁾ 新井 富生¹⁾

東京都健康長寿医療センター病理診断科¹⁾, 東邦大学医学部病理学講座²⁾,
 東京歯科大学附属市川総合病院臨床検査科³⁾, 武蔵野赤十字病院病理部⁴⁾

目的：高齢者における乳腺粘液癌の細胞学的特徴を明らかにする。

方法：当センターで2005年4月～2011年12月に実施された穿刺吸引細胞診において、組織学的に粘液癌と診断された65歳以上の13例を対象に細胞学的、組織学的、免疫組織化学的に検討を行い、さらに文献的考察を加えた。

成績：組織学的に3例がType A、10例がType Bに分類された。Type Bは非浸潤癌成分を有し、免疫組織化学的にER、PgR、GCDFP-15、神経内分泌マーカーとの関連がみられた。Type Aでは非浸潤癌成分はみられず、全例ER陽性を示すものの、GCDFP-15、PgR、神経内分泌マーカーは全例陰性であった。

細胞学的には、全例で豊富な採取細胞量で多彩な出現パターンを示した。Type A、Type Bとも血管成分がみられ、核異型が強いものが多かった。Type Bで腫瘍細胞が疎結合性に出現する傾向がみられ、うち3例で神経内分泌腫瘍に特徴的な核所見が認められた。

結論：高齢者の粘液癌は多彩な細胞像を示した。これは、神経内分泌分化傾向を示すType Bが多く、Type AであってもType Bに近い性質を併せもつものがあることなどによると考えられる。

Key words : Breast, Fine needle aspiration cytology, Mucinous carcinoma, Elderly patients

I. 緒 言

Cytological characteristics of mucinous carcinoma of the breast in the elderly with bibliographical considerations

Hiroto SHIRAHATA¹⁾, C. T., I. A. C., Naoko HONMA²⁾, M. D., Takashi KOTANI³⁾, C. T., I. A. C., Masayuki IMAIZUMI¹⁾, C. T., I. A. C., Yuri HAMASHIMA¹⁾, C. T., I. A. C., Shikine ESAKA¹⁾, C. T., I. A. C., Mayumi KINOSHITA¹⁾, C. T., I. A. C., Akemi SUZUKI¹⁾, C. T., I. A. C., Urara SAKURAI⁴⁾, M. D., Tomio ARAI¹⁾, M. D.

¹⁾Department of Pathology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

²⁾Department of Pathology, School of Medicine, Toho University

³⁾Department of Laboratory Medicine, Tokyo Dental College Ichikawa General Hospital

⁴⁾Department of Pathology, Musashino Red Cross Hospital

論文別刷請求先 〒173-0015 東京都板橋区柴町35の2 東京都健康長寿医療センター病理診断科 白幡浩人

平成28年4月25日受付

平成29年1月6日受理

わが国において乳腺粘液癌は全乳癌の2~4%を占めるにすぎないが^{1,2)}、高齢者ではその頻度は10%以上となり、相対的に頻度が高くなる^{3,4)}。粘液癌(mucinous carcinoma)は現行の『乳癌取扱い規約』によると、浸潤癌の特殊型に分類されており⁵⁾、細胞外への粘液産生を特徴とする、腫瘍のほとんどが粘液状の病巣で占拠されるものをいう¹⁾。粘液癌は一般に良好な予後を示し、10年生存率は90%を超える²⁾。

粘液癌はType A (hypocellular variant) と Type B (hypercellular variant) に細分類するという考え方が⁶⁾。細胞像は、Type A、Type Bとも背景に粘液が多量にみられ、その中に癌細胞集塊が島状に浮遊する像を特徴とする。Type

Aに相当する粘液癌では癌巣の結合は強く散在傾向をみることはまれで、核異型は軽度のことが多い⁷⁾。Type Bに相当する粘液癌では採取される癌細胞量は多く、結合性の緩い充実性集団や孤立散在性の出現パターンを示し^{1,8)}、Type Aに比し核異型が強い⁷⁾。また、Type Bはしばしば神経内分泌への分化を伴う⁶⁾。背景および細胞質内の粘液の存在を確認できれば、粘液癌の細胞診断は比較的容易である。しかし、Type A、Type Bのそれぞれの細胞所見の特徴に関する報告や、高齢者の粘液癌の特徴に関する報告は少ない。

そこでわれわれは、65歳以上の高齢者の乳癌を粘液癌と非粘液癌に分類し、比較し粘液癌の特徴を導き、さらに粘液癌について細胞・組織学および免疫組織化学的に詳細な検討を行ったので、文献的考察を含め報告する。

II. 対象および方法

1. 対象

2005年4月～2011年12月の6年9ヵ月間に東京都健康長寿医療センターで施行された乳腺穿刺吸引細胞診のうち、65歳以上の高齢者で、組織学的に対比ができた浸潤性乳癌96例（年齢分布は65～98歳、平均年齢79.8歳；全員女性）を対象とした。本研究については東京都健康長寿医療センター倫理委員会の承認を得ている（R16-19）。

2. 方法

乳癌切除検体は20%ホルマリンで固定し、通常の方法でHematoxylin-eosin (HE) 染色標本を作製した。細胞診標本は95%エタノール固定した後、Papanicolaou染色を施行した。

乳癌の代表的組織切片について、以下の抗体および方法を用いて免疫組織学的に検討した。抗ヒト estrogen receptor (ER) モノクローナル抗体 (1D5, Dako, Glustrup, Denmark)、抗ヒト progesterone receptor (PgR) モノクローナル抗体 (PgR636, Dako) を用いた染色は間接法（用手法）で、抗ヒト HER2 モノクローナル抗体 (SV2-61 γ , ニチレイ)、抗ヒト synaptophysin モノクローナル抗体 (27G12, ニチレイ, 東京)、抗ヒト chromogranin A ポリクローナル抗体 (ニチレイ)、抗ヒト CD56 モノクローナル抗体 (1B6, ニチレイ)、抗ヒト gross cystic disease fluid protein 15 (GCDFP-15) モノクローナル抗体 (D6, SIGNET, Dedham, USA) を用いた染色は自動染色装置 (HIST-STAINER48, ニチレイ) で行った。ER、PgR発現の評価は、陽性細胞占有率10%以上を陽性と判定した。HER2発現はASCO/CAPガイドライン⁹⁾に準じ判定した。神経内分泌マーカー (synaptophysin, chromogranin A, CD56) お

よびGCDFP-15は、腫瘍細胞のうち陽性細胞の割合が10%未満の場合(-)、10～50%の場合(+)、50%以上の場合(2+)と判定した。

対象症例を乳癌取り扱い規約⁵⁾の定義に従って、粘液癌(13例)と非粘液癌(83例)に分類し、それぞれの群における年齢、腫瘍の大きさ、ER発現、PgR発現、HER2発現を比較検討した。

また、粘液癌13例をCapellaら⁶⁾の提唱する方法に従い、Type AとType Bに細分類した。細胞学的にはPapanicolaou染色標本を用いて、腫瘍細胞の結合性、細胞集塊の構造、背景の裸血管および壊死物の有無、細胞質の性状、粘液の有無、核クロマチン構造、核異型度について評価した。一方、組織学的には背景の粘液量、腫瘍細胞の結合性、細胞集塊の構造、細胞質の性状、核クロマチン構造、核異型度、非浸潤癌成分の有無、神経内分泌傾向の有無を評価した。核異型度は細胞診、組織診ともに、乳癌取り扱い規約⁵⁾の基準で軽度(+)、中等度(2+)、高度(3+)に分類した。

統計学的解析はSTAT View 5.0(SAS Institute Inc, Cary, NC, USA)を用い、 χ^2 検定を行った。症例数5以下の項目が含まれる場合にはFisher直接法を用いた。有意水準は $p < 0.05$ とした。

III. 結果

1. 粘液癌と非粘液癌の比較 (Table 1)

罹患患者の平均年齢および腫瘍の大きさは、粘液癌と非粘液癌で有意差は認められなかった。ホルモン受容体(ER, PgR)の陽性率は非粘液癌でER 72%, PgR 58%であるのに対して、粘液癌ではER 100%, PgR 77%と高い陽性率であった(ER, $p=0.03$; PgR, $p=0.19$)。HER2スコアに有意差は認められないものの、粘液癌でスコアが低い傾向にあった。

2. 粘液癌の分類および組織像・細胞像の検討

粘液癌を組織学的にType A (Photo. 1)とType B (Photo. 2)に細分類したところ、Type Aが3例、Type Bが10例であった。平均年齢はType Aが76.0歳、Type Bが82.6歳と有意差はないものの、Type Bの罹患患者の年齢のほうが高かった($p=0.23$)。

Type AとType Bとを組織学的に検討した結果、Type B全例に充実性・篩状の組織像を示す非浸潤癌成分が認められたが(Photo. 2c)、Type Aでは明らかな非浸潤癌成分はみられなかった(Table 2)。両Typeとも細胞質は全例で好酸性を示したが、Type Bで好酸性がより著明であった。また、Type Bの10例中4例にゴマ塩状の核所見がみられた

Table 1 Comparison of the clinicopathological findings between mucinous carcinoma and non-mucinous carcinoma

	Mucinous carcinoma (n = 13)	Non-mucinous carcinoma (n = 83)	p value
Age (years, average \pm SD)	81.0 \pm 8.13	79.6 \pm 7.27	0.52
Size (mm, average \pm SD)	29.8 \pm 25.4	32.1 \pm 30.9	0.80
ER* ¹ +	13 (100%)	60 (72%)	0.03
-	0 (0%)	23 (28%)	
PgR* ² +	10 (77%)	48 (58%)	0.19
-	3 (23%)	35 (42%)	
HER2 score* ³	(n = 13)	(n = 81)* ⁴	0.10
3+	0	2 (3%)	
2+	1 (8%)	16 (20%)	
1+	0	6 (7%)	
0	12 (92%)	57 (70%)	

*¹ ER : estrogen receptor, *² PgR : progesterone receptor, *³ HER2 : human epidermal growth factor receptor-2,

*⁴ Cases for which HER2 immunohistochemistry was available were examined

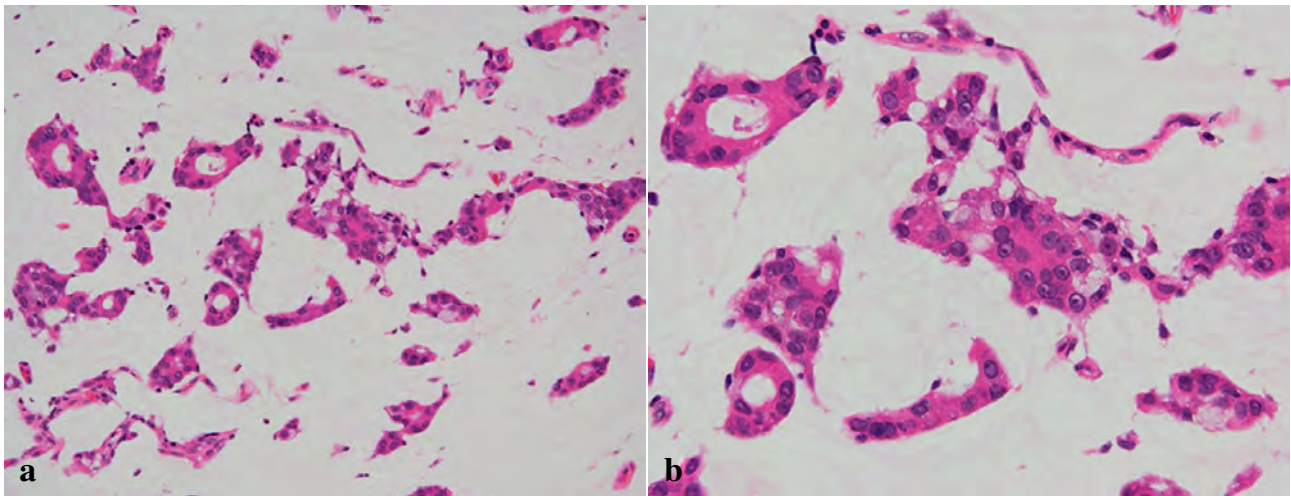


Photo. 1 Histological findings of Type A mucinous carcinoma (Case 1). a : Low-magnification view of Type A mucinous carcinoma shows tumor cell nests floating in a large amount of mucous material (Hematoxylin-eosin staining, Original magnification, \times 100). b : Note that the tumor cells with granular nuclei and foamy and/or eosinophilic cytoplasm show tubule formation and/or a ribbon-like arrangement (Hematoxylin-eosin staining, Original magnification, \times 400).

(Photo. 2b). 免疫組織化学的に検討した結果 (Table 3), GCDFP-15 は Type B 全例に陽性 (Photo. 2d), Type A では全例陰性であった。ER は Type A, Type B とも全例陽性であったのに対し, PgR は Type A で全例陰性, Type B では全例陽性であった。神経内分泌マーカーは Type A では全例陰性であったが, Type B では 10 例中 7 例で陽性 (Photo. 2e), さらに Type B 内の非浸潤癌成分に着目すると 10 例中 9 例で陽性であった (Table 4, Photo. 2e)。

Type A と Type B を細胞学的に比較した結果 (Table 5), Type A, Type B ともに採取された細胞量は豊富で, 結合性の強い集団 (Photo. 3a, 4a) や散在性の出現パターンを示した。明らかな壊死物は Type B の 2 例で認められた。背景の粘液の存在は 11 例で豊富にみられたが, Type B の 2

例では少量であった。細胞質内粘液は全例で確認されたが, Type B でより細胞質内粘液を有する異型細胞が多くみられた。Type A では, 細胞質は全例が泡沫状を呈しており, 核は細顆粒状を呈し, 核異型が強い傾向がみられた (Photo. 3)。Type A の腫瘍細胞の出現パターンは, 組織像を反映し, 粘液湖に管状, リボン状の腫瘍集塊が浮遊する像が認められたほか, 疎結合性の出現パターンとの混合を示す症例が 1 例のみみられた。また, 血管成分が Type A 全例で認められた。一方, Type B では, 細胞質の性状はライトグリーン好染性で, 細顆粒状～レース状を呈していた (Photo. 4b)。核の性状は, 多くの症例で細顆粒状～顆粒状を呈していたが, 10 例中 3 例にゴマ塩状の核所見がみられた (Photo. 4b)。細胞の出現パターンは Type B の症例で,

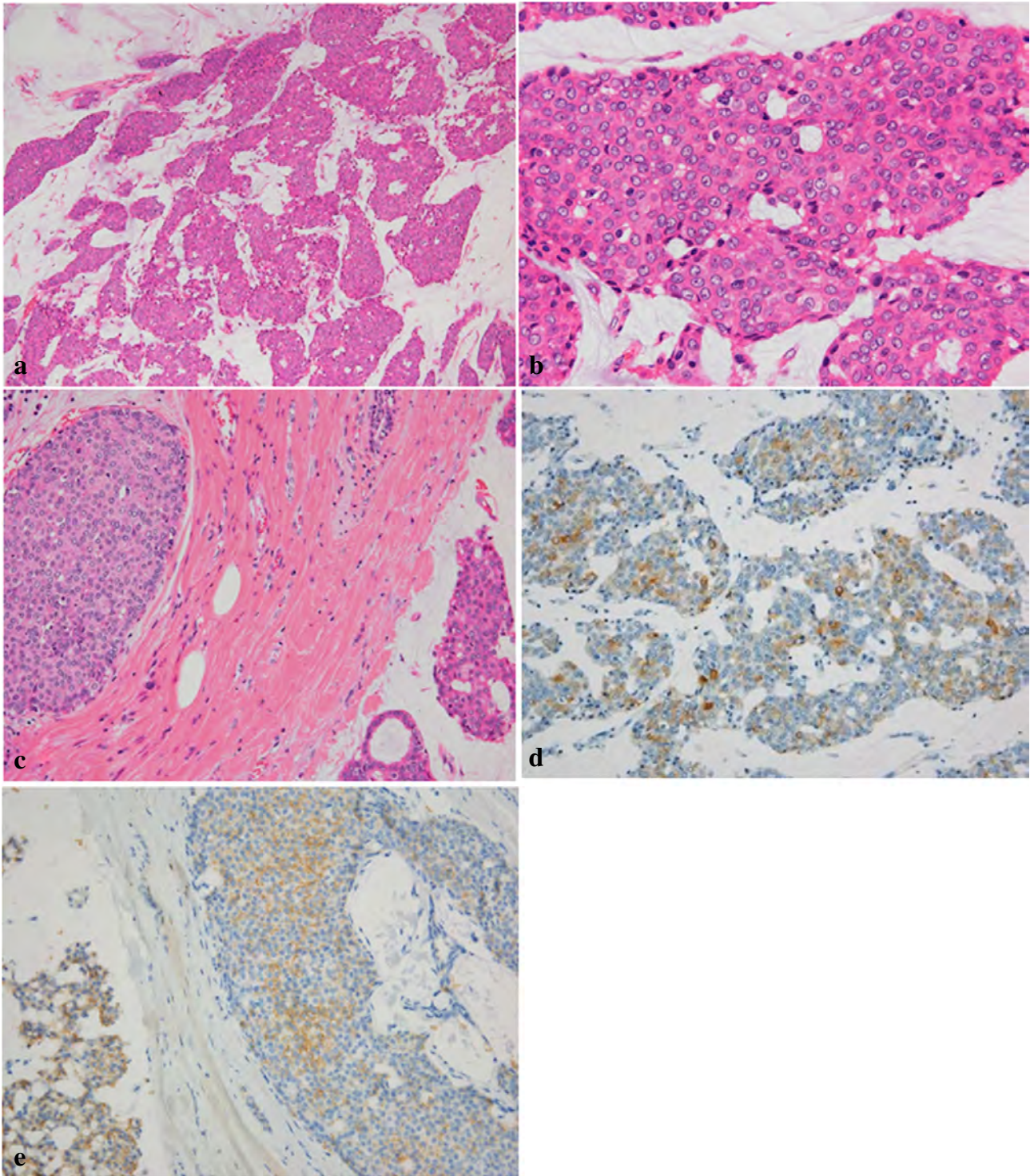


Photo. 2 Histological findings of Type B mucinous carcinoma. a : Low-magnification view of Type B carcinoma showing anastomosing solid tumor cell nests with mucus (Case 12) (Hematoxylin-eosin staining, Original magnification, $\times 400$). b : The high-magnification view shows nuclei with a stippled chromatin pattern and eosinophilic and a granular cytoplasm (Case 12) (Hematoxylin-eosin staining, Original magnification, $\times 400$). c : Mucinous carcinoma with a non-infiltrating component (Case 12) (Hematoxylin-eosin staining, Original magnification, $\times 100$). d : Type B mucinous carcinoma (Case 12) showing positive immunohistochemical reaction for GCDFP-15 (Counterstaining, Hematoxylin, Original magnification, $\times 200$). e : Immunohistochemistry for CD56 in Type B mucinous carcinoma (Case 6). Note the positive reaction for CD56 in the cytoplasm of the tumor cells in both the mucinous carcinoma and non-infiltrating components (Counterstaining, Hematoxylin, Original magnification, $\times 200$).

Table 2 Histological findings of mucinous carcinoma of the breast in the elderly

Case No.	Type	Histological findings						NIC*4
		ECM*1	Dominant structure	Cytoplasmic feature	Nuclear findings			
					Chromatin pattern	Nucleolus	Nuclear grade*3	
1	A	3+	Tubular, Ribbons	Eosinophilic	Finely granular	Large, clear	2+	-
2	A	3+	Tubular, Ribbons	Eosinophilic	Finely granular	Unclear	2+	-
3	A	3+	Tubular, Ribbons	Eosinophilic	Granular	Unclear	2+	-
4	B	3+	Solid, Cribs*2, Tubular	Eosinophilic	Finely granular	Unclear	2+	+
5	B	2+	Solid, Cribs*2, Tubular	Eosinophilic	Granular	Unclear	2+ > +	+
6	B	2+	Solid, Cribs*2	Eosinophilic	Finely granular	Unclear	2+	+
7	B	2+	Solid, Tubular	Eosinophilic	Stippled	Large, clear	2+ > 3+	+
8	B	3+	Solid, Cribs*2, Tubular	Clear	Granular	Unclear	2+ > +	+
9	B	2+	Solid, Cribs*2, Tubular	Eosinophilic (Partially)	Finely granular	Unclear	+	+
10	B	2+	Solid, (Tubular, Ribbons)	Eosinophilic (Partially)	Granular	Unclear	2+	+
11	B	+	Solid, Cribs*2	Eosinophilic, granular	Stippled	Clear	2+ > +	+
12	B	2+	Solid, Cribs*2	Eosinophilic, granular	Stippled	Clear	2+	+
13	B	2+	Solid, Cribs*2, Tubular	Eosinophilic, granular	Stippled	Unclear	2+ > +	+

*1 ECM, extracellular mucin : 3+, large amount : 2+, moderate amount : +, small amount, *2 Cribs, cribriform structure, *3 3+, severe : 2+, moderate : +, mild, *4 NIC, non-infiltrating component : +, present : -, absent

Table 3 Immunohistochemical findings of mucinous carcinoma*1

Case No.	Subtype	Neuroendocrine marker			GCDFP-15	Hormone receptor*2		HER2*3
		SYP	CHG-A	CD56		ER	PgR	
1	A	-	-	-	-	+	-	0
2	A	-	-	-	-	+	-	0
3	A	-	-	-	-	+	-	2+
4	B	-	-	-	2+	+	+	0
5	B	+	+	-	2+	+	+	0
6	B	+	-	2+	2+	+	+	0
7	B	+	+	-	2+	+	+	0
8	B	-	-	-	2+	+	+	0
9	B	-	-	-	2+	+	+	0
10	B	2+	+	2+	2+	+	+	0
11	B	+	2+	-	2+	+	+	0
12	B	2+	2+	2+	2+	+	+	0
13	B	+	2+	2+	2+	+	+	0

*1 Immunohistochemical results for SYP, CHG-A and CD56 : 2+, positive cells >50% : +, positive cells, 10-50% : -, positive cells <10%, SYP, synaptophysin ; CHG-A, chromogranin A ; GCDFP-15, gross cystic disease fluid protein 15. *2 Immunohistochemical results for ER and PgR : +, positive cells >or = 10% ; -, positive cells <10%, ER, estrogen receptor ; PgR, progesterone receptor, *3 HER2, human epidermal growth factor receptor-2. The HER2 score was evaluated according to the manufacturer's instructions

より腫瘍細胞が疎結合性に出現する傾向がみられた (Photo. 4c). 疎結合性の出現パターンを示す症例では, 腫瘍細胞が形質細胞様の形態を示した. また, Type B 全例で血管成分が認められた (Photo. 4d).

IV. 考 察

乳腺粘液癌において, Type A は mucocele-like lesion が,

Type B は cribriform/solid ductal carcinoma *in situ* (DCIS) がそれぞれ, 前駆病変として関与しているとの報告がある¹⁰⁾. 以前から, 神経内分泌傾向を示す非浸潤性乳管癌 (endocrine DCIS または solid papillary carcinoma) は高齢者に多く¹¹⁾, また同様の病変は粘液癌周囲にしばしば認められるため, 粘液癌の前駆病変と考えられていた^{6,11)}. Type A と Type B への細分類を提唱した Capella らは, Type A と Type B の平均年齢はそれぞれ 61.4 歳, 75.0 歳と報告

したが⁶⁾、その後の報告でも Type B はより高齢者に多いとするものが優勢である (Table 6). 65 歳以上の高齢者を対象とした今回の検討では、Type A が 3 例、Type B が 10 例と Type B が多く、平均年齢もそれぞれ、76.0 歳、82.6 歳と高い結果となった (Table 6). 今回の検討で、高齢者には Type B の粘液癌が多く、その周囲には神経内分泌傾向を示す非浸潤癌成分が高率に存在することを確認した。また、神経内分泌傾向を示す乳癌のうち、粘液癌を含む高分化なもの、あるいは患者年齢の高い症例では、アポクリン

マーカーの GCDFP-15 が陽性を示すことが多いとの報告がある¹²⁾。より高齢者を対象にした今回の検討では、Type B で、過去の報告よりさらに高率で、GCDFP-15 が陽性となっていた (Table 6)。著者らは高齢者乳癌で GCDFP-15 陽性率が高いことを報告しているが⁴⁾、粘液癌においてもこの特徴がみられた。粘液癌は ER、PgR とともに非粘液癌と比較し、高い陽性率を示し、HER2 は (-) となることが多いとされる¹³⁾。今回の検討では、Type B は ER、PgR とともに全例陽性であったのに対し、Type A では ER は全例陽性だったが、PgR は全例陰性であった。HER2 は、Type A の 1 例で (2+) を示した。

今回観察された細胞診における高齢者の粘液癌の特徴を、一般的な乳腺粘液癌 (文献の報告) と比較した (Table 6)。粘液癌 Type A、Type B の細胞所見の特徴について、論文の形での報告は知るかぎりないが、本邦成書での記載では、緒言でも記したが、通常、Type A では細胞外粘液が優位な細胞像を示し、癌巣の結合は強く散在傾向をみることはまれで^{1,7,8)}、核異型は軽度のことが多い⁷⁾。Type B に相当する粘液癌では採取される癌細胞量は多く、結合性の緩い充実性集団や孤立散在像がしばしば目立つ^{1,8)}。Type A に比し核異型が強く⁷⁾、また、血管成分がときどきみられるとされている^{1,8)}。一方、今回の検討では、Type A は、組織像を反映し、粘液湖に管状、リボン状の腫瘍集塊が浮遊する像が認められた。腫瘍細胞は、泡沫状の細胞質に細顆粒状の核を有していた。Type A の全例で採取細胞量が豊富で、核異型が強く、腫瘍細胞が疎結合性の出現パターンと

Table 4 Immunohistochemical analysis for neuroendocrine markers in the non-infiltrating component in Type B mucinous breast carcinoma*¹

Case No.	Neuroendocrine marker		
	SYP	CHG-A	CD56
4	-	-	-
5	+	-	-
6	+	-	2+
7	-	+	-
8	-	-	+
9	+	-	-
10	2+	+	+
11	-	2+	-
12	2+	2+	2+
13	2+	-	2+

*¹ Immunohistochemical results : 2+, positive cells >50% ; +, positive cells, 10-50% ; -, positive cells <10%, SYP, synaptophysin ; CHG-A, chromogranin A

Table 5 Cytological findings of mucinous carcinoma of the breast

Case No.	Age (years)	Type	Cytological findings							
			Appearance style of smear	Background			Cytoplasm		Nucleus	
				Vascular* ¹	Necrosis* ¹	Mucus* ²	Characteristic	Mucus* ²	Chromatin pattern	Nuclear grade* ³
1	67	A	Cluster, scattered	+	-	3+	Foamy, granular	+	Finely granular	3+
2	83	A	Cluster	+	-	3+	Foamy	+	Finely granular	3+
3	78	A	Cluster	+	-	3+	Foamy	+	Finely granular	3+
4	81	B	Cluster	+	-	2+	Granular	+	Finely granular	+
5	86	B	Cluster	+	-	+	Granular	2+	Finely granular	3+
6	74	B	Cluster	+	-	2+	Granular	+	Granular	2+
7	77	B	Cluster	+	-	2+	Granular	+	Granular	3+
8	82	B	Cluster, scattered	+	-	2+	Finely granular	3+	Finely granular	2+
9	88	B	Cluster, scattered	+	+	2+	Granular	+	Finely granular	+
10	98	B	Cluster, scattered	+	+	2+	Granular	+	Finely granular	2+
11	86	B	Scattered	+	-	2+	Granular	2+	Stippled	2+
12	84	B	Scattered	+	-	+	Granular	+	Stippled	+
13	70	B	Scattered	+	-	2+	Granular	+	Stippled	+

*¹+, present ; -, absent.

*² 3+, large amount ; 2+, moderate amount ; +, small amount

*³ 3+, severe ; 2+, moderate, +, mild.

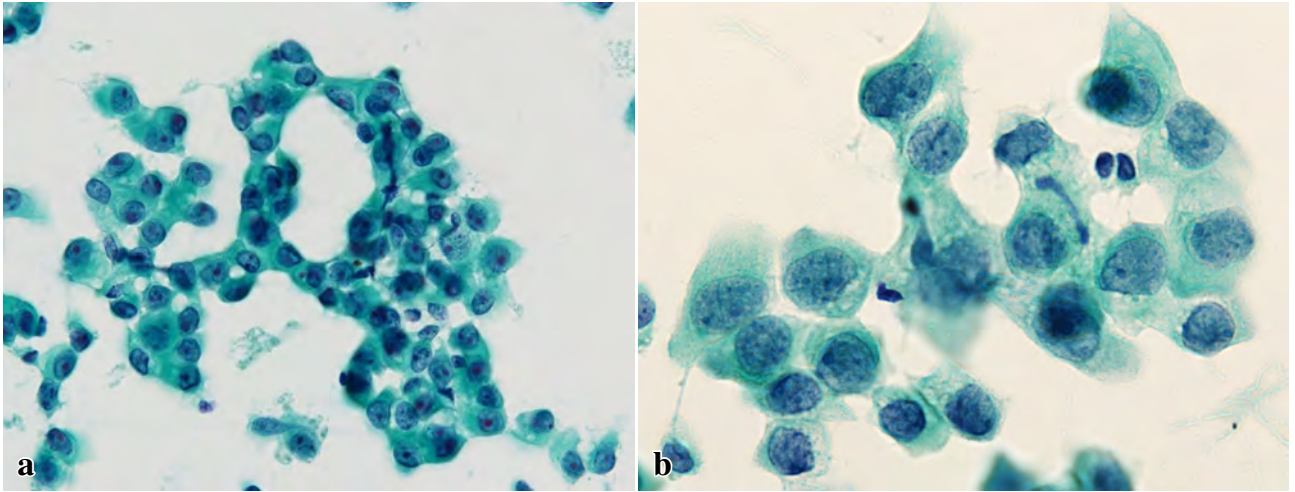


Photo. 3 Cytological findings of Type A mucinous carcinoma (case 1). a : Atypical cells occasionally forming a ring or tubular structure (papanicolaou staining, $\times 360$). b : The cellular cytoplasm is foamy and the nuclear chromatin shows a finely granular pattern (Papanicolaou staining, $\times 650$).

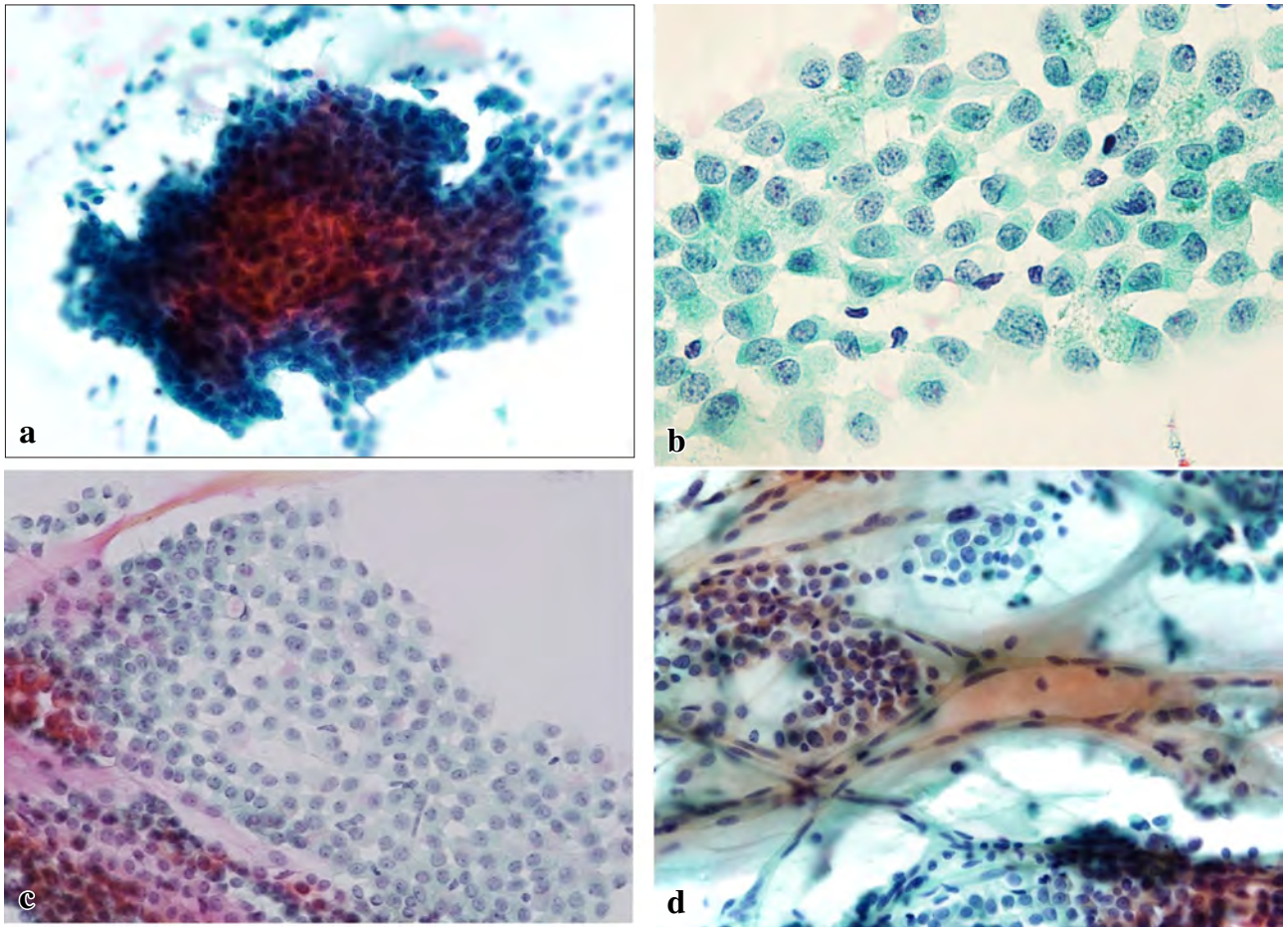


Photo. 4 Cytological findings of Type B mucinous carcinoma. a : Strongly binding cell cluster (Case 8) (Papanicolaou staining, Original magnification, $\times 400$). b : The tumor cells show finely granular cytoplasm containing nuclei with a stippled chromatin pattern (Case 12) (Papanicolaou staining, Original magnification, $\times 600$). c : Neuroendocrine carcinoma cells with a plasmacytoid appearance arranged in a loosely adhesive cluster (Case 12) (Papanicolaou staining, Original magnification, $\times 400$). d : Presence of prominent blood vessels in the tumor (Case 13) (Papanicolaou staining, Original magnification, $\times 400$).

Table 6 Mucinous carcinoma of the breast in the elderly with some bibliographic consideration

Case number	Frequency (%)						Frequency (%)						Frequency (%)							
	Frequency (%)			Frequency (%)			Frequency (%)			Frequency (%)			Frequency (%)			Frequency (%)				
	A	B	AB	A	B	A	A	B	A	A	B	A	A	B	A	A	B	A		
Present study	13 (23)	3 (77)	—	76.0	82.6	—	large	large	large	100%	100%	100%	3+	+~3+	0	7	0	10	0/3	10/10
Other articles	13 (0)	13 (100)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	13 (100%)	—	—	7 (54%) ^{*4}	—	—
Sapino et al. ¹²⁾ (2001) ^{*6}	130 (55)	35 (27)	24 (18)	72	72	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Kryvenko et al. ¹⁰⁾ (2013)	35 (43)	15 (40)	14 (17)	61.4	75.0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Capella et al. ⁶⁾ (1980)	61 ^{*7} (31)	12 (50)	20 (16)	61.2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Scopsi et al. ¹⁶⁾ (1994)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Lei et al. ¹⁷⁾ (2016)	48 (79)	38 (21)	10 (5)	—	50.58	57.80	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Ranada et al. ¹⁸⁾ (2010)	45 (82)	37 (18)	8 (5)	—	75	55	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Kim et al. ¹⁹⁾ (2012)	78 (74.4)	58 (25.6)	20 (12)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Textbook (in Japanese)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Kawasaki et al. ¹⁾ (2010)	—	—	—	—	—	—	various	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Moriya et al. ⁷⁾ (2015)	—	—	—	—	—	—	small large	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Maeda et al. ⁸⁾ (2011)	—	—	—	—	—	—	small large	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

^{*1} C, cluster; S, scattered; ^{*2} 3+, severe; 2+, moderate; +, mild; ^{*3} positive rate; ^{*4} Positive for both neuroendocrine markers and GCDFP-15; ^{*5} NIC : non-infiltrating component; ^{*6} Analysis for mucinous carcinoma expressing at least one neuroendocrine marker; ^{*7} Include the 23 cases with the mixed type

various C C, S - occasionally

small large C C, S occasionally + 3+

small large C C, S - occasionally

^{*1} C, cluster; S, scattered; ^{*2} 3+, severe; 2+, moderate; +, mild; ^{*3} positive rate; ^{*4} Positive for both neuroendocrine markers and GCDFP-15; ^{*5} NIC : non-infiltrating component; ^{*6} Analysis for mucinous carcinoma expressing at least one neuroendocrine marker; ^{*7} Include the 23 cases with the mixed type

の混合を示す症例も認められるなど, Type Bに類似した細胞所見もみられた。また, Type Bでしばしば認められるとされる血管成分も Type A 全例で認められた。組織診でも, 免疫組織化学的には Type B との共通性はみられなかったものの, HE 染色標本にて胞体の好酸性や豊富さが目立っており, 高齢者の Type A は Type B に近い性質を一部有する可能性がある。

Type B は背景に粘液が存在し, その中に充実性腫瘍集塊が多数散在した。穿刺吸引細胞診において, 背景に粘液が存在し細顆粒状の偏在核を有した低異型度の形質細胞類似の腫瘍細胞が疎結合性の敷石状に出現する所見は, 乳腺粘液癌の神経内分泌への分化を示唆するとの報告がある¹⁴⁾。今回の検討でも, 形質細胞に類似した腫瘍細胞が孤立散在性の出現パターンを示す症例やゴマ塩状の核所見を示す症例など, 神経内分泌への分化を示唆する所見をみる症例が認められた。これは Type B が高率で神経内分泌細胞への分化傾向 (非浸潤癌成分を含む) を示すことを反映したものと考えられる。したがって, 乳腺穿刺吸引細胞診標本で背景および細胞質内に粘液が認められた場合には, ライトグリーン好染性の細顆粒状～レース状の細胞質を有する腫瘍細胞, 充実性集塊を示す腫瘍細胞, 形質細胞に類似した腫瘍細胞の疎結合性の出現, ゴマ塩状の核所見の有無に着目する。これらの所見を認めた場合は, 高率で神経内分泌分化傾向を示す粘液癌 Type B の可能性があるかと推測することができる。

Capella らのいう Type B は, Type A に比し, 神経内分泌への分化を示すことが多い⁶⁾。神経内分泌分化傾向がびまん性にみられる場合, 粘液性神経内分泌癌とする考え方があり, 遺伝子解析でも, 粘液癌 Type B と神経内分泌癌は連続性のスペクトラムがみられるとの報告がある¹⁵⁾。今回の検討でも, Type B の 10 例中 7 例 (70%) が免疫組織化学的に神経内分泌への分化を示した。そのため, 乳腺穿刺細胞診で神経内分泌分化傾向を伴う粘液癌 Type B が推測される細胞像をみた場合, 神経内分泌癌 (粘液性神経内分泌癌) も念頭におき, スクリーニングを行うことが望ましいと考える。

V. ま と め

高齢者における粘液癌は多彩な細胞像を示すことが明らかになった。これは, 高齢者では Type B が多く, Type B では神経内分泌分化傾向を示す症例が多いこと。また, Type A においても, Type B に近い性質を併せもつものがあることなどによると考えられる。高齢者では, 穿刺吸引細胞診にて細胞が多量に採取された場合においても, 背景

の粘液や細胞質内粘液がある場合には粘液癌を考える必要がある。なかでも, Type B や神経内分泌癌を念頭におくことが望ましい。

筆者らは, 開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第 51 回日本臨床細胞学会秋期大会 (2012 年 11 月, 新潟) で報告した。

Abstract

Objective : The aim of this study was to clarify the cytological characteristics of mucinous carcinoma of the breast in the elderly.

Study Design : We studied the cytological features, as well as the histopathological and immunohistochemical features, of mucinous carcinoma of the breast in 13 elderly patients with a review of the related literature.

Results : The 13 mucinous carcinomas were classified into Type A (hypocellular variant : n=3) and Type B (hypercellular variant : n=10) tumors. All the Type B tumors, but none of the Type A tumors, had a non-infiltrating component. The Type B tumors showed a high positivity rate for the estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR), gross cystic disease fluid protein-15 and neuroendocrine markers, whereas the Type A showed a positive reaction only for ER. Cytologically, both Type A and Type B tumors showed large amount of mucus and a large vascular component. Type B tumor cells showed a tendency towards loss of ability for cellular adhesion. Three Type B tumors showed the characteristic features of neuroendocrine tumors, while the rest of the Type B and Type A tumors showed stronger nuclear atypia.

Conclusion : Our results suggest that mucinous carcinomas of the breast in the elderly show cytological diversity, probably due to the higher proportion of Type B carcinomas with neuroendocrine differentiation and a high frequency of Type A carcinomas also showing Type B-like characteristics.

文 献

- 1) 川崎朋範, 加藤良平. 粘液癌. 黒住昌史, 森谷卓也, 編. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 乳癌. 東京: 文光堂; 2010 : 64-69.
- 2) Komaki, K., Sakamoto, G., Sugano, H., Morimoto, T., Monden, Y. Mucinous carcinoma of the breast in Japan. A prognostic analysis based on morphologic features. *Cancer* 1988 ; 61 : 989-996.
- 3) Honma, N., Sakamoto, G., Akiyama, F., Esaki, Y., Sawabe, M., Arai, T., et al. Breast carcinoma in women over the age of 85 : distinct histological pattern and androgen, oestrogen, and progesterone receptor status. *Histopathology* 2003 ; 42 : 120-127.
- 4) 本間尚子, 新井富生, 田久保海登. 高齢者乳癌の臨床病理学的特徴. *乳癌の臨* 2012 ; 27 : 277-282.
- 5) 日本乳癌学会, 編. 臨床・病理 乳癌取扱規規約 第 17 版. 東京: 金原出版; 2012.

- 6) Capella, C., Eusebi, V., Mann, B., Azzopardi, J. G. Endocrine differentiation in mucoid carcinoma of the breast. *Histopathology* 1980 ; 4 : 613-630.
- 7) 森谷卓也, 北村隆司, 前田一郎, 阿部英二, 小穴良保, 大井恭代・ほか. 乳腺. 日本臨床細胞学会, 編. 細胞診ガイドライン(2) 乳腺・皮膚・軟部骨. 2015年版. 東京: 金原出版; 2015 : 18-147.
- 8) 前田一郎. 粘液癌. 黒住昌史, 青笹克之, 編. 癌診療指針のための病理診断プラクティス 乳癌. 東京: 中山書店; 2011 : 112-116.
- 9) Wolff, A. C., Hammond, M. E., Hicks, D. G., Dowsett, M., McShane, L. M., Allison, K. H., et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer : American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 3997-4013.
- 10) Kryvenko, O. N., Chitale, D. A., Yoon, J., Arias-Stella, J., 3rd, Meier, F. A., Lee, M. W. Precursor lesions of mucinous carcinoma of the breast : analysis of 130 cases. *Am J Surg Pathol* 2013 ; 37 : 1076-1084.
- 11) Maluf, H. M., Koerner, F. C. Solid papillary carcinoma of the breast. A form of intraductal carcinoma with endocrine differentiation frequently associated with mucinous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1995 ; 19 : 1237-1244.
- 13) Hoda, S. A., Brogi, E., Koerner, F. C., Rosen, P. P. *Rosen's Breast Pathology*. 4th edition. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2014.
- 12) Sapino, A., Righi, L., Cassoni, P., Pappotti, M., Gugliotta, P., Busolati, G. Expression of apocrine differentiation markers in neuroendocrine breast carcinoma of aged women. *Mod Pathol* 2001 ; 14 (8) : 768-776.
- 14) Arora, R., El-Hameed, A. A., Ahmad, M. S. Fine needle aspiration cytology and immunocytochemistry of a case of mucinous carcinoma of the breast with neuroendocrine differentiation. *Anal Quant Cytol Histol* 2008 ; 30 : 306-308.
- 15) Weigelt, B., Geyer, F. C., Horlings, H. M., Kreike, B., Halfwerk, H., Reis-Filho, J. S. Mucinous and neuroendocrine breast carcinomas are transcriptionally distinct from invasive ductal carcinomas of no special type. *Mod Pathol* 2009 ; 22 : 1401-1414.
- 16) Scopsi, L., Andreola, S., Pilotti, S., Bufalino, R., Teresa, M., Testori, A., et al. mucinous carcinoma of the breast. a clinicopathologic histochemical, and immunocytochemical study with special reference to neuroendocrine differentiation. *Am J Surg Pathol* 1994 ; 18 : 701-711.
- 17) Lei, L., Yu, X., Chen, B., Chen, Z., Wang, X. Clinicopathological characteristics of mucinous breast cancer : A retrospective analysis of a 10-year study. *PLoS One* 2016 ; 27 : 11 : e0155132.
- 18) Ranada, A., Batra, R., Sandhu, G., Chitale, A. R., Balderacchi, J. Clinicopathological evaluation of 100 cases of mucinous carcinoma of breast with emphasis on axillary staging and special reference to a micropapillary pattern. *J Clin Pathol* 2010 ; 63 : 1043-1047.
- 19) Kim, D., Jung, W-H., Koo, J. S. Expression of MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC5B in mucinous lesion of breast. *Pathobiology* 2012 ; 79 : 144-153.

原 著

子宮頸部・内膜スミア two-color pattern の解析

石井 恵子¹⁾ 浅香 志穂²⁾ 堀川美栄子²⁾ 小林 幸弘²⁾
下條 康代²⁾ 百瀬 正信²⁾ 仲田 梨恵²⁾ 中嶋 智之²⁾岡谷市民病院病理診断科¹⁾, 信州大学医学部附属病院臨床検査部病理²⁾

目的：子宮頸部および内膜スミアにおいて粘液の色調異常を認めた症例の臨床病理学的検討を行った。

方法：子宮頸部・内膜スミアで、two-color pattern (TCP) あるいは黄色調粘液を認めた 54 例につき臨床所見および組織像を含めた追跡調査を行った。

成績：54 例中 4 例は頸部・内膜の両方、うち 1 例は初回、内膜のみに黄色調粘液細胞が認められた。多くは頸部多発嚢胞や水様帯下等の自・他覚症状があったが、無症状でスクリーニングされた症例が 12 例あった。54 例中 49 例で HIK 陽性であった。胃型粘液確認後、摘出材料にて分葉状頸管腺過形成 (LEGH) と診断された症例は 11 例、異型 LEGH 4 例、悪性腺腫 (MDA) 3 例、MDA を伴った胃型腺癌 1 例であった。胃型腺癌や MDA では、色調異常に加え腺細胞異型もみられた。

結論：子宮頸部・内膜スミアにおける粘液の TCP は、胃型粘液の存在を鋭敏に反映しており、注意深く色調を観察することによって LEGH や MDA などの胃型腺系病変の早期診断に貢献できる。TCP がみられず黄色調粘液のみが観察される症例ももちろん胃型腺系病変の可能性があるので、腺細胞異常としスクリーニングすべきである。

Key words : Uterine cervix, Cytology, Lobular endocervical glandular hyperplasia (LEGH), Pyloric gland metaplasia (PGM), Two-color pattern (TCP)

I. はじめに

子宮頸部の分葉状頸管腺過形成 (lobular endocervical glandular hyperplasia ; 以下 LEGH と略す)/胃上皮化生 (pyloric gland metaplasia ; 以下 PGM と略す) は異型を欠

くが胃型中性ムチンを含むためパパニコロウ染色で粘液が黄色調を呈す。一方既存の頸管腺はスルフォムチン主体の酸性ムチンであるためピンク調で、両者は注意深い観察で鑑別可能である¹⁻³⁾。

1995~2014 年の 20 年間に信州大学医学部附属病院臨床検査部病理に提出された子宮頸部・内膜スミアで、two-color pattern (以下、TCP と略す) に注目し黄色調粘液を認めた 54 例につき臨床所見および組織像を含めたその後の追跡調査を行った。

II. 方 法

1. 胃型細胞のスクリーニング

1) パパニコロウ染色で同一標本上にピンク調と黄色調の 2 種類の粘液細胞が認められた場合 TCP (+) と判定。

2) すべての粘液細胞が黄色調の場合は黄色調細胞 TCP (-) と判定。

Clinicopathological study of the two-color pattern (TCP) on cervical and endometrial cytologic smears

Keiko ISHII¹⁾, M. D., Shiho ASAKA²⁾, M. D., Mieko HORIKAWA²⁾, C. T., Yukihiro KOBAYASHI²⁾, C. T., I. A. C., Yasuyo SHIMOJO²⁾, C. T., I. A. C., Masanobu MOMOSE²⁾, C. T., I. A. C., Rie NAKATA²⁾, C. T., Tomoyuki NAKAJIMA²⁾, C. T.

¹⁾Division of Diagnostic Pathology, Okaya City Hospital

²⁾Department of Pathology and Laboratory Medicine, Shinshu University Hospital

論文別刷請求先 〒394-8512 長野県岡谷市本町4の11の33 岡谷市民病院病理診断科 石井恵子

平成28年9月14日受付

平成28年12月26日受理

3) 粘液細胞が含まれておらず背景粘液に TCP がみられた場合は偽陽性を考慮して TCP (±) と判定。

2. 胃型粘液の確認

上記 1) 2) 3) であった症例は、頸管分泌物を用いた HIK ラテックス凝集反応 (以下、HIK ラ反と略す、関東化学) あるいは組織を用いて胃幽門腺型粘液の特異糖鎖に対するモノクローナル抗体である HIK1083 (M-GGMC-1, 関東化学) の免疫染色にて胃型粘液の確認を行った。さらに、その後追跡調査として、再検細胞診・再検 HIK ラ反・組織診 (生検・手術材料) 等、転帰を追った。

III. 結 果

1. 黄色調粘液/細胞出現例の検体種別

20 年間で黄色調粘液や TCP に着目しスクリーニングできた症例は 54 例で、4 例は頸部・内膜の両方、うち 1 例は初回、内膜のみに黄色調粘液細胞が認められた。

2. 初診時の臨床情報 (Table 1)

依頼書の臨床情報は頸部多発嚢胞 23 例、帯下異常 (増加あるいは水様) 10 例、嚢胞 + 帯下異常 5 例、頸部腫大 + 帯下異常 1 例、帯下増加 + 嚢胞 + 不正出血 1 例、過多月経 1 例、不正出血 1 例、検診による受診で自・他覚症状なし 12

例で、このうち他院から LEGH 疑いによる紹介 20 例 (嚢胞 14 例、帯下異常 4 例、嚢胞 + 帯下異常 2 例) であった。

3. 初回細胞診 TCP の出現様式と HIK ラ反結果およびその後の経過 (Table 2)

1) 初回 TCP (+) 症例 (Photo. 1)

54 例中 31 例あり、同時に HIK ラ反が行えた 27 例中 22 例で凝集陽性 (Photo. 2a) となった。HIK ラ反陰性 (Photo. 2b) 5 例中 2 例はその後の再検で陽性となった。1 例はその後の再検で TCP (-) かつラ反陰性となっており、初回の TCP は偽陽性と判定 (Photo. 3)。残りの 2 例は再検されておらず、HIK ラ反未施行の 4 例は組織を用いた HIK1083 免疫染色にて全例陽性となった。

2) 初回 TCP (±) 症例

17 例あり、うち 11 例が HIK ラ反陽性であった (Photo. 4a)。HIK ラ反陰性 6 例中 4 例は再検で陽性となった。残りの 2 例はその後再検にて TCP (-) かつ黄色調粘液もみられず HIK ラ反も陰性のままで、初回 TCP は偽陽性と判定 (Photo. 4b)。

3) 初回黄色調粘液細胞のみ TCP (-) 症例

3 例あり、2 例は HIK ラ反陽性、1 例はその後生検組織による HIK1083 免疫染色が陽性となった。

4) 初回は黄色調粘液細胞なく TCP (-) 症例

これは水様帯下や子宮頸部多発嚢胞があり臨床的に LEGH が疑われ経過を追った症例であるが 3 例あり、初回は HIK ラ反も陰性であったが、その後再検にて TCP が (+)/(±) となり HIK ラ反も陽性となった。

4. 色調以外の細胞所見

47 例は明らかな細胞異型なし。軽度の腺細胞異型を認めた症例が 3 例、明らかな腺細胞異型を認めた症例 (Photo. 5) が 3 例、扁平上皮系異型を認めた症例が 1 例あった。

5. 追跡調査 (Fig. 1)

HIK ラ反あるいは HIK1083 免疫染色にて胃型粘液の発

Table 1 Clinical findings of patients

Presentation and signs	Cases (n = 54)
Cervical multiple cysts	23
Watery vaginal discharge	10
Cysts + watery discharge	5
Cervical enlargement + watery discharge	1
Abnormal genital bleeding (AGB)	2
AGB + cysts + watery discharge	1
No symptoms	12

Table 2 Two-color pattern (TCP) on first smear and HIK test, and follow-up date

TCP and HIK test	Cases (n = 54)	Follow-up date
TCP (+)	31	4 cases, that were not performed HIK test are positive of HIK IHC on biopsy.
	HIK test (+) 22/27	2 cases of 5 negative HIK test, are positive and 1 is negative of HIK test and TCP on re-examination.
TCP (±)	17	2 cases are negative of TCP on re-examination.
	HIK test (+) 11/17	4 cases, that were negative HIK test are positive on re-examination.
TCP (-) & Yellowish cell (+)	3	1 case, that was not performed HIK test is positive of HIK IHC on biopsy.
	HIK test (+) 2/2	
TCP (-) & Yellowish cell (-)	3	All cases are positive of TCP and HIK test on re-examination.
	HIK test (+) 0/3	

TCP : two-color pattern, IHC : immunohistochemistry

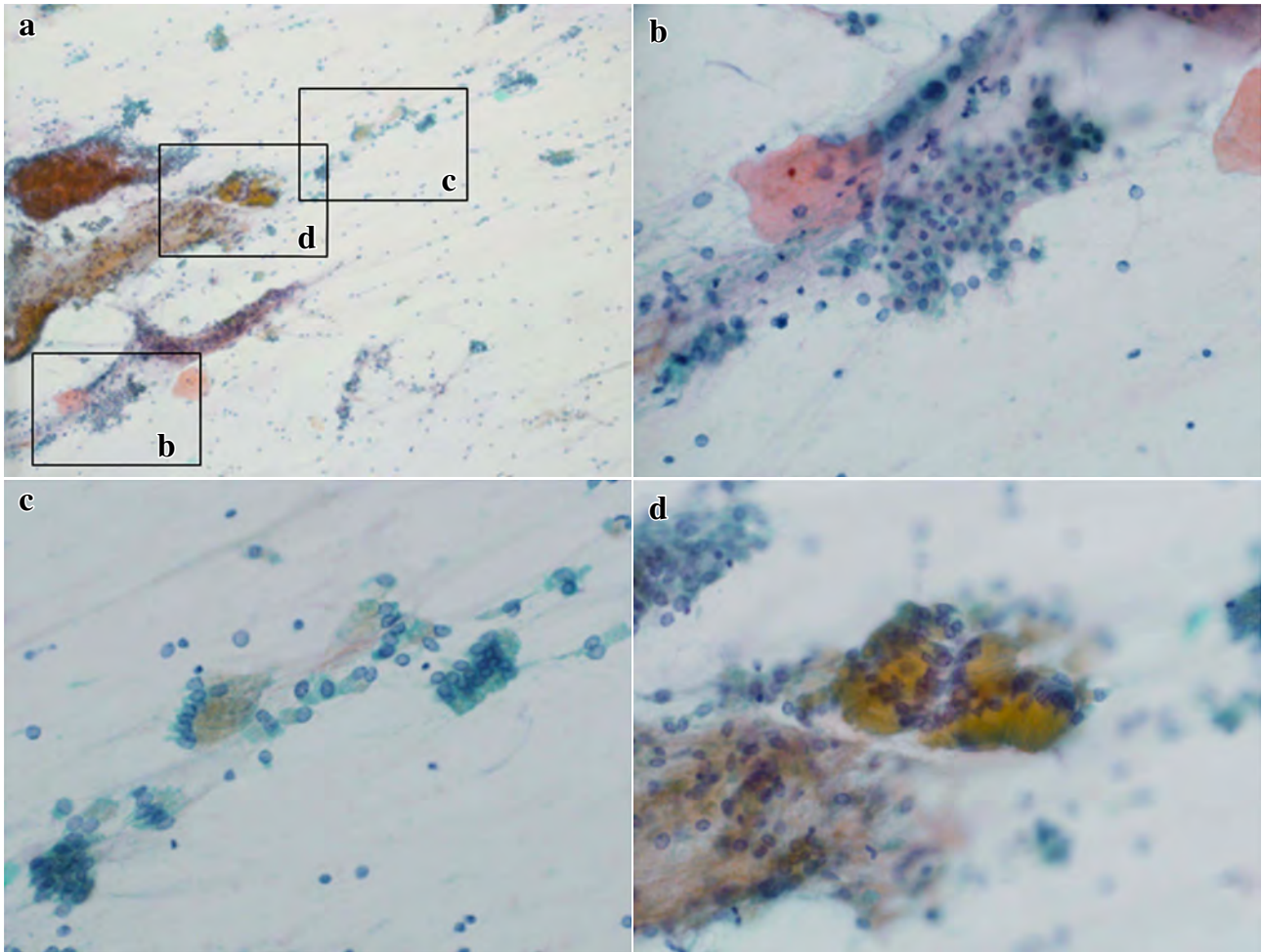


Photo. 1 Cytological findings of a TCP (+) positive (HIK-positive) cervical smear.

- a : Low-power view showing the TCP of mucining (Pap. staining, ×10).
- b : Magnification of inset b in a. Pinkish mucous cell clusters, which are normal cervical gland cells (Pap. staining, ×40).
- c : Magnification of inset c in a. Yellowish mucous cell clusters, which represent LEGH/PGM cells (Pap. staining, ×40).
- d : Magnification of inset d in a. Yellowish-orange cell clusters, which are LEGH/PGM cells overlaid on the background mucin (Pap. staining, ×40).

現が確認された49例中19例で画像所見や患者本人の希望で手術(子宮摘出12例, 円錐切除5例, 掻爬2例)が行われ, LEGH11例(うち1例は高度異形成併発), 異型LEGH(Photo. 6)4例, 悪性腺腫(MDA)3例, MDAを伴った胃型腺癌1例であった。残り31例は6ヵ月~1年ごとに再検細胞診がなされており, 粘液の色調異常以外有意所見はなく, 臨床像と併せ現在も経過観察中である。HIKラ反陰性となった5例中3例は再検にてTCP(-)かつ黄色調粘液を認めず, 初回のTCPは偽陽性と判定。2例は再検がなされておらず追跡調査ができていない。

IV. 考 察

子宮頸部のLEGH/PGMは良性変化であるが^{2,4,5)}, MDA

や胃型腺癌の前駆病変になりうる⁶⁾という点で見落としはならない病変・変化として重要である。われわれはこれらが組織化学的には胃粘膜を模倣しており^{7,8)}, 異型を欠くLEGH/PGMは中性ムチンを発現しているがゆえにパパンニコロウ染色でその粘液が黄色調を呈することを報告⁸⁾して以来, 酸性ムチンを発現している既存の頸管腺粘液との色調の違いに注目しLEGH/PGMのスクリーニングを行ってきた。しかし実際にはスメアをパパンニコロウ染色で染めた場合, 粘液が絡まったり, 塗抹が厚い部分はライトグリーンの色素が入らずオレンジ調となったり(Photo. 3c), 出血でも粘液がオレンジ調を呈するため, 胃型粘液による黄色調との鑑別が困難である。さらに, 各施設における染色性の違いにより粘液が同一の色調とならないため, 同一標本上で酸性であるがゆえにピンク調に染まる頸管腺粘液と明

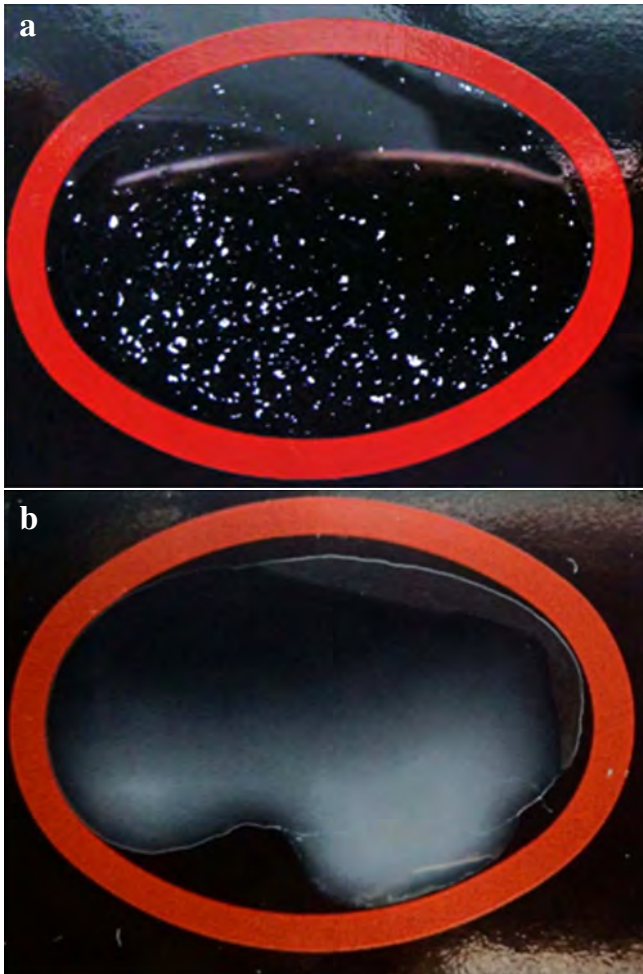


Photo. 2 HIK latex agglutination test.
 a : Positive result of gastric mucin.
 b : Negative result of gastric mucin.

らかに色調が異なる粘液であるかに注目し、それを two-color pattern (TCP) と名付けスクリーニングを行ってきた。

LEGH/PGM は子宮頸部の内膜寄り（内子宮口付近）や深部に存在することが多いため、子宮頸部スミアでは細胞自体は出現せず分泌された粘液により背景粘液が黄色調であったり (Photo. 4a), むしろ内膜で黄色調細胞が検出されることがある。また、LEGH は臨床的には多発嚢胞や水様帯下を伴うことが知られており^{6,9)}、そのような臨床情報がある場合は注意深くスクリーニングするが、健診の記載のみで色調異常を指摘できた症例が12例あり、常に粘液の色にも注意を払う必要がある。ただし、胃型をうかがわせる黄色調粘液のスクリーニングは偽陽性を避けるために粘液や細胞の重なりのない部分での判定が重要で、粘液や細胞の重積があるとオレンジ調が増す (Photo. 1d, 3c)。実際に HIK ラ反陰性、再検にて黄色調細胞/粘液・TCP がみら

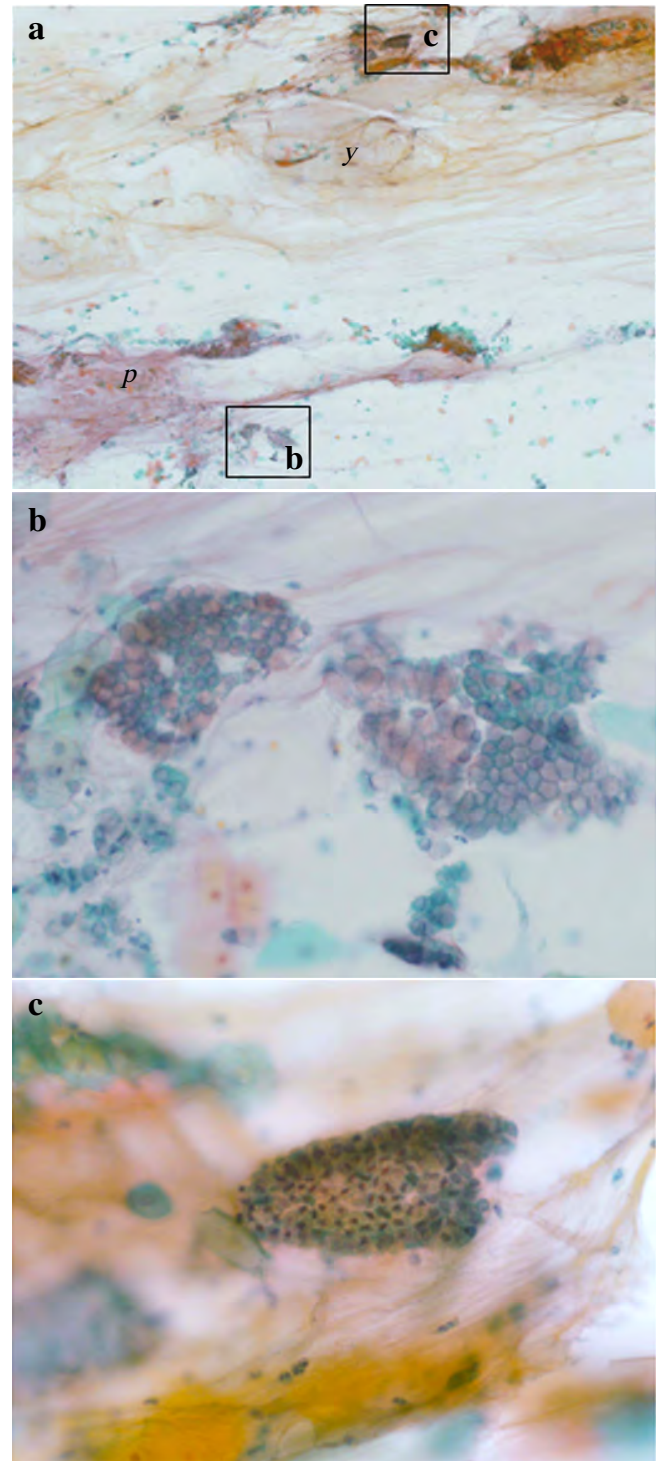


Photo. 3 Cytological findings of a TCP (+) false-positive (HIK-negative) cervical smear.

a : Low-power view showing the TCP of mucin. A TCP of pinkish mucin (*p*) and yellowish-orange mucin (*y*) are visible (Pap. staining, $\times 4$).

b : Magnification of inset b in a. Pinkish mucous cell clusters, which are normal cervical gland cells (Pap. staining, $\times 40$).

c : Magnification of inset c in a. Yellowish-orange mucous cell clusters, which are normal cervical gland cells, and mucin (Pap. staining, $\times 40$).

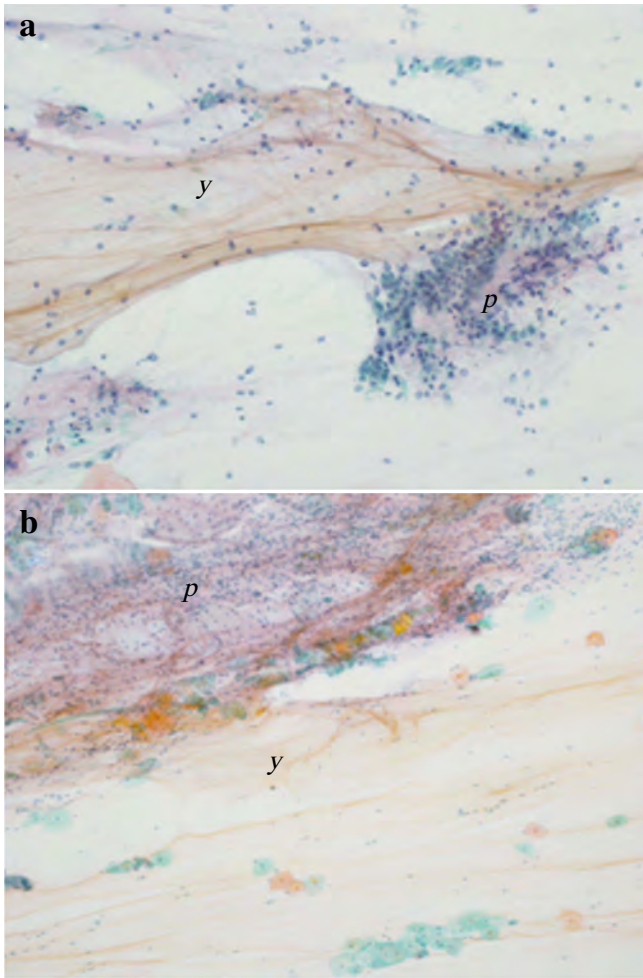


Photo. 4 Cytological findings of a TCP (±) positive or false-positive cervical smear.
 A TCP of pinkish mucin (p) and yellowish-orange mucin (y) are visible (Pap. staining, ×10).
 a : A true-positive TCP case (HIK-positive).
 b : A false-positive TCP case (HIK-negative).

れなかった偽陽性の原因はこれであった。一方、粘液の重なりがない腺細胞に TCP がみられた場合は HIK ラ反および HIK1083 の免疫染色にて全例胃型粘液が証明されたが、粘液細胞には色調異常がなく背景粘液に TCP がみられる場合 (Photo. 4b) も胃型粘液でない偽陽性の可能性がある。ちなみに以前の検討では、子宮頸部スメアにおける黄色調粘液細胞の出現頻度は 0.062%, うち HIK ラ反陽性の胃型は 0.013% で、誤判定例はすべて TCP 陰性であった¹⁰⁾。今回の解析はすべてスメアを用いた従来法によるものであるが、今後増加するであろう液状検体 (liquid based cytology : LBC) では検体の有効利用や標準化に加え、背景粘液が消失するため背景粘液での TCP 判定はできなくなるが、逆に粘液の重なり消失により細胞内の粘液の色はみやす

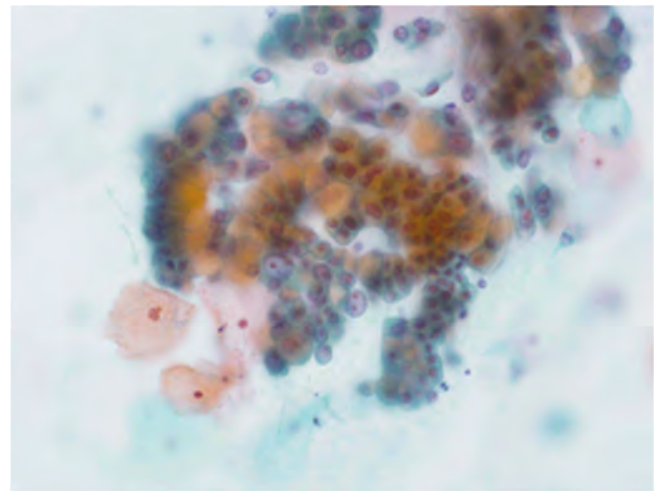
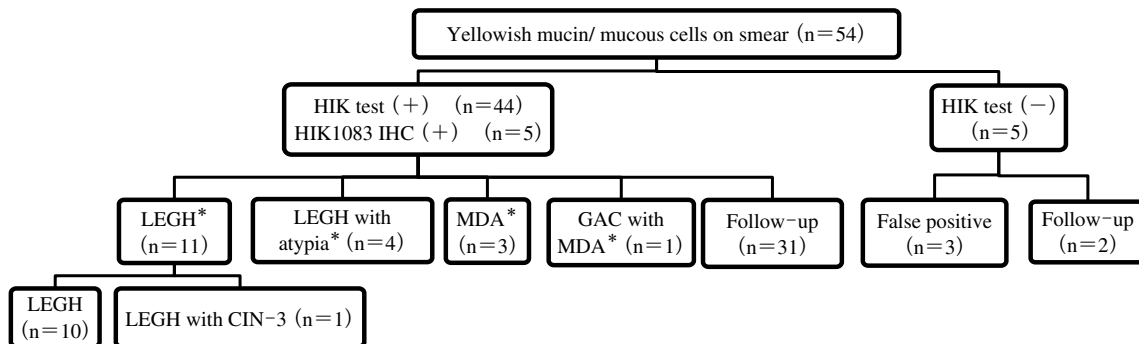


Photo. 5 Cytological findings of MDA.
 A three-dimensional structure with enlarged cellular nucleoli are observed (Pap. staining, ×40).



*Histological examination: Cervical curettage (n=2), conization (n=5), hysterectomy (n=12)
 LEGH: lobular endocervical glandular hyperplasia, MDA: adenoma malignum, GAC: gastric type adenocarcinoma,
 CIN: cervical intraepithelial neoplasia

Fig. 1 Clinical outcome of 54 cases

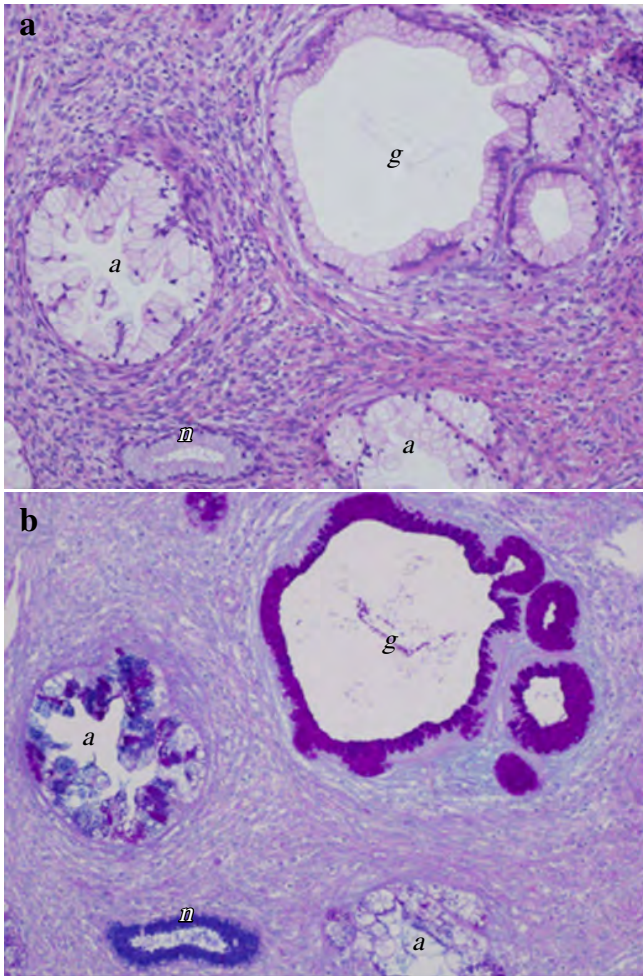


Photo. 6 Histological findings of atypical LEGH ($\times 20$).
 a : Abnormally shaped tubules lined by mildly atypical cells with slightly angular basal nuclei (a) are observed in addition to normal cervical glands (n) and LEGH/PGM tubules (g) (H & E).
 b : The cytoplasmic mucin of atypical LEGH stains either red or blue (a), whereas that of normal cervical glands stains blue (n), and that in LEGH/PGM stains red (g) (AB/PAS).

くなり、TCP の誤判定も避けられるものと予想される。

なお、初回 TCP が明らかでなくても経過観察による再検にて TCP が認められることがあり、逆に一度 TCP が確認できても経過観察中の再検時に確認できなくなる場合もある。これは大学であり採取する臨床医が複数名にわたることがあるため力量の問題も一因であると思われる。さらに当初は採取器具が綿棒であったため腺細胞があまり含まれていなかったが、ブラシに変わってからは腺細胞が多く採取され TCP 検出感度が上がった。ゆえに臨床的に胃型腺系病変が疑われる場合にはブラシを用いた検体採取と長期間の経過観察が必要である。さらに、TCP が明らかでなくて

も子宮頸管分泌物を用いた HIK ラテックス凝集反応、または LBC が可能であれば HIK の免疫染色を行うことで胃型ムチンの確認ができる¹¹⁾。

MDA や胃型腺癌症例では、色調異常に加え核小体の明瞭化や結合性の低下などの腺細胞異型がみられ見落とすことはないが、逆に粘液はシアロムチンの発現が加わり酸性となるため黄色調でなく、オレンジ調となり頸管腺粘液との差が少なくなる^{1,7)}。なお、中性ムチンと酸性ムチンによる TCP はパパニコロウ染色のみならず、alcian blue/periodic acid-Schiff (AB/PAS) 染色でも認められ (Photo. 6)、組織診断における LEGH/PGM と異型 LEGH の鑑別に有用である^{1,8)}。

V. 結 語

子宮頸部・内膜スミアにおける粘液の TCP は、胃型粘液を鋭敏に反映しており、注意深く粘液の色調を観察することにより、LEGH や MDA などの胃型腺系病変の早期診断・治療に貢献できる。

TCP がみられず黄色調粘液/細胞のみが観察される症例ももちろん胃型腺系病変の可能性があるため、黄色調粘液細胞が出現している場合は、頸部のみならず内膜を含めベセスダシステムにて AGC としスクリーニングすべきである。

著者らは開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第 53 回日本臨床細胞学会秋期大会学術集会 (2014 年, 山口) において発表した。

Abstract

Objective : We reviewed the results of clinicopathological analysis of cases that showed an abnormal color of the mucin on cervical and endometrial cytologic smears.

Study Design : We reviewed the clinical findings and results of a subsequent follow-up survey of 54 cases that showed a two-color pattern (TCP) or yellowish color of mucin in the cervical/endometrial cytologic smears.

Results : In 4 cases, the TCP was observed in both the cervical and endometrial smears. Of which one example was showed yellowish mucous cells only on endometrial smear on the first time. Many of the cases had symptoms such as watery discharge and cervical cysts, however, the finding was obtained on screening examination in 12 cases. Of the 54 cases, 49 showed positive results for HIK. After confirming gastric mucin, 11 patients were diagnosed as having lobular endocervical glandular hyperplasia (LEGH), 4 as having atypical LEGH, 3 as having minimally deviation adenocarcinoma (MDA), and 1 as having gastric

type adenocarcinoma with MDA.

Conclusion : TCP of mucin sensitively reflects gastric mucin. Therefore, careful observation for the color of mucin can contribute to early diagnosis of gastric-type glandular lesions. Patients not showing TCP, but a yellowish color of the mucin should be suspected as having possible gastric-type glandular lesions and should be screened for abnormal glandular cells on cytologic smears.

文 献

- 1) 石井恵子. 子宮頸部腺癌の診断と治療—扁平上皮癌とどう異なるのか? (病理診断) 子宮頸部悪性腺腫の新しい見方 その解釈とスクリーニング法, および診断の進め方. 産と婦 2000 ; 69 : 1161-1166.
- 2) Ishii, K., Ota, H., Katsuyama, T. Lobular endocervical glandular hyperplasia represents pyloric gland metaplasia? Am J Surg Pathol 2000 ; 24 : 325.
- 3) Ishii, K., Katsuyama, T., Ota, H., Watanabe, T., Matsuyama, I., Tsuchiya, S., et al. Cytologic and cytochemical features of adenoma malignum of the uterine cervix. Cancer Cytopathology 1999 ; 87 : 245-253.
- 4) Nucci, M. R., Clement, P. B., Young, R. H. Lobular endocervical glandular hyperplasia, not otherwise specified : a clinicopathologic analysis of thirteen cases of a distinctive pseudoneoplastic lesion and comparison with fourteen cases of adenoma malignum. Am J Surg Pathol 1999 ; 23 : 886-891.
- 5) Mikami, Y., Hata, S., Melamed, J., Fujiwara, K., Manabe, T. Lobular endocervical glandular hyperplasia is a metaplastic process with a pyloric gland phenotype. Histopathology 2001 ; 39 : 364-372.
- 6) 石井恵子, 塩沢丹里. 子宮頸部 LEGH と妊孕能温存. 産婦の実際 2009 ; 58 : 343-350.
- 7) Ishii, K., Hosaka, N., Toki, T., Momose M., Hidaka, E., Tsuchiya, S., et al. A new view of so-called adenoma malignum of the uterine cervix. Virchows Arch 1998 ; 432 : 315-322.
- 8) Ishii K., Hidaka, E., Katsuyama, T., Ota, H., Shiozawa, T., Tsuchiya, S. Ultrastructural features of adenoma malignum of the uterine cervix—Demonstration of gastric phenotype—. Ultrastruct Pathol 1999 ; 23 : 375-381.
- 9) Mikami, Y., Hata, S., Fujiwara, K., Imajo, Y., Kohno, I., Manabe, T. Florid endocervical glandular hyperplasia with intestinal and pyloric gland metaplasia : worrisome benign mimic of "adenoma malignum". Gynecol Oncol 1999 ; 74 : 504-511.
- 10) 石井恵子, 渡辺達男, 町田智恵, 矢口久江, 上條朋美, 岩原彩子・ほか. 子宮頸部擦過細胞診に出現した黄色調粘液細胞の頻度と臨床病理学的意義. 日臨細胞会誌 2000 ; 39 : 149.
- 11) Ishii, K., Kumagai, T., Kurihara, M., Shiozawa, T., Noguchi, H., Tozuka, M., et al. New screening method for adenoma malignum : latex agglutination test with a new monoclonal antibody, HIK1083. Clin Chim Acta 2001 ; 312 : 231-233.

子宮頸部原発平滑筋肉腫の1例

竹田 (寺田) 倫子¹⁾ 玉手 雅人¹⁾ 杉田真太郎²⁾ 鈴木 孝浩³⁾
齋藤 豪⁴⁾

市立釧路総合病院産婦人科¹⁾, 札幌医科大学医学部病理診断学²⁾, 札幌禎心会病院婦人科³⁾, 札幌医科大学医学部産婦人科⁴⁾

背景：子宮平滑筋肉腫は子宮体部に発生することが多く、子宮頸部原発の平滑筋肉腫はまれである。われわれは、子宮頸部に発生した平滑筋肉腫の症例を経験したので報告する。

症例：症例は45歳。不正出血が続くため当科を受診した。子宮頸部に1.5 cm 大の筋腫様腫瘤を認めた。腫瘍擦過細胞診ではNILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy) と診断し、子宮鏡下に腫瘍摘出術を施行したところ平滑筋肉腫との診断にて、初回手術から23日後に準広汎子宮全摘出術+両付属器摘出術を施行した。術後約2年経過したが、今のところ再発の徴候はない。

結論：平滑筋肉腫は細胞診で診断することが困難な場合があるため、細胞診で紡錘形細胞を認めた場合は、悪性腫瘍である可能性も考慮しながら診断を進めていく必要がある。

Key words : Uterine cervix, Leiomyosarcoma

I. 緒 言

子宮平滑筋肉腫は予後不良な疾患である。近年、子宮筋腫の術前診断の下腹腔鏡下子宮筋腫核出術を施行し、術後診断が平滑筋肉腫であった症例の報告が複数あり問題となっているが、子宮平滑筋肉腫は平滑筋腫と臨床所見や画像所見が似ているため、子宮平滑筋系腫瘍は悪性を推定することが難しい腫瘍である。婦人科臓器における平滑筋肉腫の発生部位としては子宮体部が約90%であり、子宮体部

以外から発生する肉腫は発生頻度が低い¹⁾。2004年の統計によると、子宮肉腫は子宮悪性腫瘍の8%を占め、白人において多い順にがん肉腫(48%)、平滑筋肉腫(26%)、内膜間質肉腫(17%)との報告がある²⁾。特に平滑筋肉腫は有効な化学療法の報告が少なく、治療法に苦慮することが多い。今回われわれは、子宮頸部に発生した平滑筋肉腫の症例を経験したので文献的考察を加え報告する。

II. 症 例

症 例：45歳女性、4経妊4経産。

現病歴：不正出血が続くため当科を受診した。腔鏡診では子宮頸部に1.5 cm 大の子宮筋腫様の腫瘤を認め、腫瘍表面は易出血性であった。サーベックスブラシを用いた腫瘍擦過細胞診では紡錘形の細胞を認めるも、NILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy) と診断した。子宮頸部筋腫の術前診断の下、子宮鏡下に腫瘍切除術を施行した。

初回受診時採血結果：WBC $5.39 \times 10^3/\mu\text{l}$, Hb 8.6 g/dl, Plt $30.3 \times 10^4/\mu\text{l}$, AST 14 IU/l, ALT 12 IU/l, LDH 180 IU/l
初回受診時子宮頸部細胞診 (Photo. 1)：術前においては

Leiomyosarcoma of the uterine cervix

Noriko TAKEDA¹⁾, M. D., Masato TAMATE¹⁾, M. D., Shintaro SUGITA²⁾, M. D., Takahiro SUZUKI³⁾, M. D., Tsuyoshi SAITO⁴⁾, M. D.

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Kushiro City General Hospital

²⁾Department of Clinical Pathology, Sapporo Medical University

³⁾Department of Gynecology, Sapporo Teishinkai Hospital

⁴⁾Department of Gynecology, Sapporo Medical University

論文刷請求先 〒085-0822 北海道釧路市春湖台1の12 市立釧路総合病院産婦人科 竹田(寺田)倫子

平成28年2月14日受付

平成28年10月20日受理

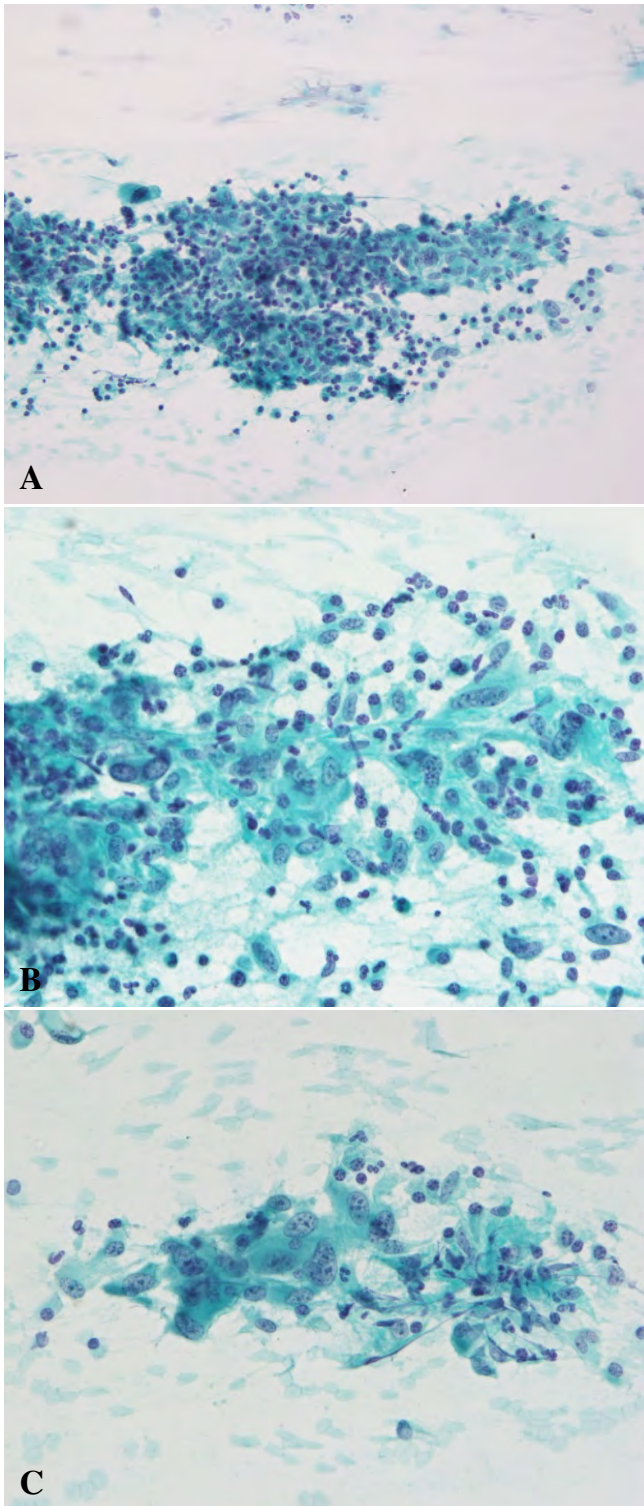


Photo. 1 A : Cervical cytology. Proliferative spindle cells with sparse inflammatory cell infiltration (Papanicolaou staining, $\times 20$). B : Cervical cytology. Spindle-shaped tumor cells with light-green cytoplasm are seen (Papanicolaou staining, $\times 40$). C : Cervical cytology. Irregularly shaped tumor cells with enlarged nuclei are seen (Papanicolaou staining, $\times 40$).

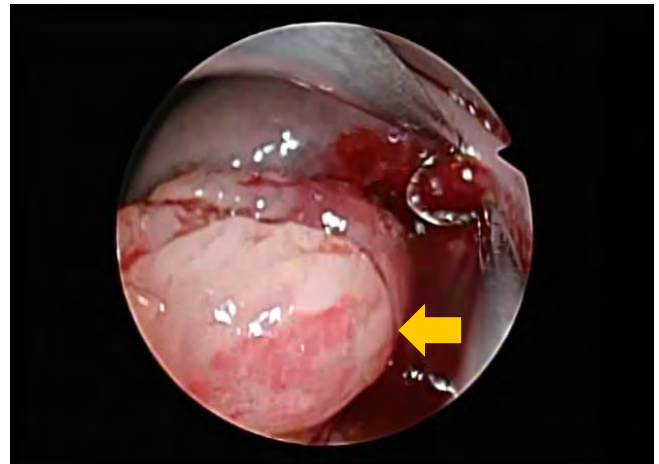


Photo. 2 Photo at the time of hysteroscopic surgery. The 1.5-cm tumor that bled easily to touch in the external os of the uterus.

NILM と診断したが、病理結果判明後に再度確認してみると正常の子宮頸部扁平上皮と混在して巨核や複数の核小体を呈する紡錘形細胞を認め、間葉系由来の細胞と考えられた。

治療経過：初回受診時に Hb 8.6 g/dl と貧血を認めたため鉄剤内服により貧血の改善を確認後、子宮鏡下に腫瘍切除術を施行した (Photo. 2)。易出血性の腫瘍であり、腫瘍の茎は頸管内外子宮口寄りにあった。

病理組織診の結果 (Photo. 3)：弱拡大像では、好酸性の細胞質を有する異型の強い紡錘形腫瘍細胞が束状に増殖している。強拡大像では、腫瘍細胞の核クロマチンは粗造で、核異型が高度である。腫瘍細胞の核分裂像は 10~14/10HPF と多く、異常核分裂像も認められる。以上より平滑筋肉腫と考えられた。

術後経過：術後の組織診にて子宮頸部に発生した平滑筋肉腫と診断した。術後骨盤 MRI 撮影をするも画像上残存病変は認めず、全身の CT 検索でも遠隔転移はなく、進行期は 1 期と推定し、初回手術後 23 日目に準広汎子宮全摘出術 + 両側付属器摘出術を施行した。子宮および両側卵巣は正常大であり、肉眼的には子宮頸部の残存病変は認めなかった。

術後の病理結果は、子宮頸部に一部平滑筋肉腫の残存を認めるが、脈管浸潤はなしとのことであり、最終診断として子宮頸部平滑筋肉腫 stage I A (pT1aNxM0) であった。術後追加療法施行せず、定期的に経過をみているが、現在のところ再発の徴候はない。

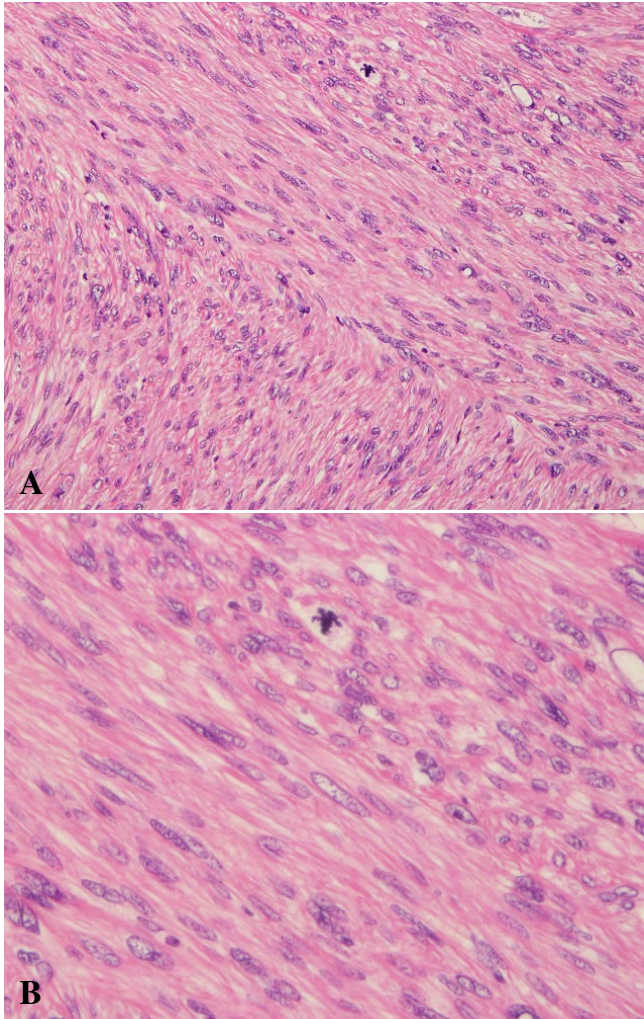


Photo. 3 A : Histological findings of the tumor. Atypical spindle-shaped cells proliferating in fascicles (H&E staining, $\times 10$). B : Histological findings of the tumor. The tumor cells were irregularly shaped, with spindle-shaped nuclei (H&E staining, $\times 40$).

III. 考 察

子宮頸部原発の平滑筋肉腫は非常にまれであり、平滑筋肉腫は子宮頸部から発生する悪性腫瘍のなかでも1%未満といわれている³⁾。子宮平滑筋肉腫は、臨床症状が子宮筋腫と類似し、超音波やMRIなどの画像検査でも変性筋腫との鑑別が困難である⁴⁾。

今回の症例では、術前の腫瘍擦過細胞診で平滑筋肉腫と診断することができず、子宮頸部筋腫を疑い子宮鏡下手術によって病理組織学的に診断することで、平滑筋肉腫との診断にいたった。沼らは、子宮頸部肉腫の術前腫瘍擦過細胞診をNILMとした症例の報告をしている⁵⁾。小阪らも、

子宮頸部に発生した手拳大平滑筋肉腫の術前細胞診ではclass III aとし、生検で平滑筋肉腫の診断にいたった症例を報告している⁶⁾。さらに彼らは、腫瘍擦過細胞診での診断が困難な理由として、分化型の平滑筋肉腫では細胞異型性が少なく、肉腫が間質由来であるために腫瘍表面の擦過では上皮成分しか得られないことがあるため、としている⁶⁾。よって、平滑筋肉腫を疑った場合は生検が有用であると考えられる。

今回、術後の病理結果を踏まえて子宮頸部細胞診を再鏡検してみると、わずかに間質由来の悪性細胞を示唆する細胞像を認めた。子宮頸部細胞診においては、間質由来の悪性細胞を認めることが少ないため、顕鏡においては平滑筋肉腫の存在も考える必要があることを改めて認識した。

平滑筋への分化を示す腫瘍において、腫瘍細胞壊死、中等度ないし高度異型を示す腫瘍細胞のびまん性分布、強拡大10視野で10個(10/10HPF)以上の核分裂像のうち2つ以上を満たす場合には平滑筋肉腫と診断できる⁷⁾。今回の症例は、10~14/10HPFであり、高度な細胞異型があることから平滑筋肉腫と診断した。なお、初回手術時の断端は陽性であった。

平滑筋肉腫の場合、有効な治療は早期の完全摘出とされている⁵⁾。多くの報告ではリンパ節廓清術の意義ははっきりとしておらず、初回手術時の組織診でも血管侵襲やリンパ管侵襲が認められなかったため、今回の症例もリンパ節廓清術は省略した。2回目の手術前のMRIでは残存腫瘍像は明らかではなく、肉眼でも子宮頸部の残存確認は困難であったが、顕微鏡的には子宮鏡手術で腫瘍摘出した部位の切除断端から2mm深層に、標本上悪性所見を認めた。子宮鏡下手術にて摘出時、高電流で組織を焼却しながら摘出しており、また断端部に凝固を加えていることも一因であると思われるが、術後23日目において明らかな腫瘍の増殖像は認めなかった。

子宮平滑筋肉腫患者の予後は、stage/grade/細胞分裂数が重要であるが、他の因子として腫瘍径/年齢/閉経しているかということも予後に関わるといわれている⁸⁾。Dhullらは、同じ平滑筋肉腫の病期でも、①52歳以上、②閉経後、③腫瘍径5cm以上で予後が不良であったと報告している⁹⁾。

当科の症例では腫瘍径が小さく、子宮頸癌の診断基準から考えればIB1期だが、子宮肉腫の進行期分類ではIA期と早期であった。進行期分類IA期で脈管侵襲がなかったことなどから追加治療を行わずに治療を終了した。現在根治術から24ヵ月経過したが、再発の兆候はない。しかし、今後も定期的な経過観察は必要と考える。

今回、子宮頸部の腫瘍擦過細胞診では診断困難であった子宮頸部平滑筋肉腫の症例を経験した。子宮頸部に易出血

性の腫瘍を認めた場合は、頸部筋腫のみではなく、悪性腫瘍も念頭におきながら診断を進める必要がある。

著者らは開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は、第53回日本臨床細胞学会秋期大会・学術集会(2014年11月8日, 下関市)で発表した。

Abstract

Background : Leiomyosarcoma generally arises from the uterine corpus, and leiomyosarcoma of the uterine cervix is extremely rare. We present a rare case of cervical leiomyosarcoma.

Case : A 45-year-old premenopausal woman presented to us with a history of continuous vaginal bleeding. She had a 1.5-cm myoma-like tumor in the cervix. We diagnosed NILM by cervical cytology. Tumor resection was conducted by a hysteroscopic approach. Because the tumor was eventually diagnosed as a leiomyosarcoma, semi-radical hysterectomy was performed 23 days after the initial surgery. At present, 2 years after the second surgery, there is still no recurrence.

Conclusion : It is sometimes difficult to diagnose leiomyosarcoma by cytology.

文 献

1) 梶原 博, 安田政実. 子宮の病理 I —子宮頸部—稀な子宮頸

部腫瘍. 病理と臨 2008 ; 26 : 263-274.

- 2) Brooks, S. E., Zhan, M., Cote, T., Baquet, C. R. Surveillance, epidemiology, and end results analysis of 2677 cases of uterine sarcoma 1989-1999. *Gynecol Oncol* 2004 ; 93 : 204-208.
- 3) Sahu, L., Bupathy, A., Badhe, B. A. Leiomyosarcoma of uterine cervix in a young woman. *J Obst Gynecol Res* 2008 ; 34 : 717-720.
- 4) 兵頭麻希, 田中教文, 江川真希子, 大亀真一, 山本弥寿子, 坂下知久・ほか. 子宮平滑筋肉腫の術前確定診断法—経頸管的針生検による病理診断—. *産婦中四会誌* 2007 ; 55 : 104-108.
- 5) 沼 文隆, 平林 啓, 平田博子, 鷹野真由実, 中川達史, 伊藤 淳・ほか. 骨盤内臓器全摘出術および化学療法が奏効した子宮平滑筋肉腫の1例. *現代産婦人科* 2013 ; 62 : 73-77.
- 6) 小阪謙三, 門間千佳, 籠田文夫, 佐橋 徹, 横山重喜. 子宮頸部原発平滑筋肉腫の1例. *日産婦会誌* 1997 ; 49 : 117-120.
- 7) Bell, S. W., Kempson, R. L., Hendrickson, M. R. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases. *Am J Surg Pathol* 1994 ; 18 : 535-558.
- 8) Irvin, W., Presley, A., Andersen, W., Taylor, P., Rice, L. Leiomyosarcoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2003 ; 91 : 636-642.
- 9) Dhull, A. K., Adarsh, C., Kaushal, V., Marwah, N. The uncovered story of leiomyosarcoma of the cervix : a rare case report and review of literature. *BMJ case reports* 2013 ; March : published online 20.

症 例

細胞診において診断しえた大胸筋および
気管原発顆粒細胞腫の2例

才荷 翼¹⁾ 伊藤 仁¹⁾ 芹澤 昭彦¹⁾ 宮嶋 葉子¹⁾
 小山田裕行²⁾ 渡具知 克³⁾ 梶原 博⁴⁾ 中村 直哉⁴⁾

東海大学医学部付属病院病理検査技術科¹⁾, 東海大学医学部付属大磯病院中央臨床検査科²⁾,
 東海大学医学部付属八王子病院臨床検査技術科³⁾, 東海大学医学部基盤診療学系病理診断学⁴⁾

背景：大胸筋や気管に発生する顆粒細胞腫はまれであり，その報告例も少ない．大胸筋と気管に発生し，細胞診が診断に有用となった2例を経験したので報告する．

症例1：症例1は60歳代，女性．左乳房部に痛みを感じ，当院を受診．超音波検査において大胸筋内に腫瘤が指摘され，穿刺吸引細胞診にて顆粒細胞腫が疑われた．その後，針生検にて顆粒細胞腫と診断されたが，腫瘍摘出は施行されず，現在，経過観察中である．

症例2は40歳代，女性．咳嗽を主訴に当院を受診．CT検査において気管中部右側壁に隆起性病変が認められ，気管擦過細胞診および気管生検が施行された．その後，顆粒細胞腫と診断され，腫瘍の摘出が行われた．2例とも細胞診にて，豊富な細胞質を有し，核は小型でN/C比は低く，細胞境界が不明瞭な腫瘍細胞が出現していた．細胞質内と背景には黄色調の顆粒状物質が認められ，顆粒細胞腫が疑われた．

結論：大胸筋および気管原発の顆粒細胞腫はまれであるが，顆粒細胞腫に特徴的な細胞境界の不明瞭さと細胞質内や背景における黄色調の顆粒状物質を指摘すれば推定は可能であると思われる．

Key words : Granular cell tumor, Cytology, Pectoralis major muscle, Trachea, Case reports

I. はじめに

顆粒細胞腫は末梢神経の Schwann 細胞由来と考えられている良性腫瘍であり，一般的に舌や皮膚などに発生するまれな腫瘍である¹⁾．今回われわれは，細胞診にて診断しえた大胸筋および気管原発顆粒細胞腫の2例を経験したので報告する．

II. 症 例

症例1

患者：60歳代，女性．

主訴：左乳房部の痛み．

既往歴：過去に他院にて良性乳腺腫瘍診断されたとの自己申告があったが，詳細は不明．

Granular cell tumors of the pectoralis major muscle and trachea diagnosed by cytology—Two case reports—

Tsubasa SAIKA¹⁾, C. T., I. A. C., Hitoshi ITOH¹⁾, C. T., C. M. I. A. C., Akihiko SERIZAWA¹⁾, C. T., I. A. C., Yoko MIYAJIMA¹⁾, C. T., I. A. C., Hiroyuki OYAMADA²⁾, C. T., I. A. C., Suguru TOGUCHI³⁾, C. T., I. A. C., Hiroshi KAJIWARA⁴⁾, M. D., Naoya NAKAMURA⁴⁾, M. D.

¹⁾Division of Diagnostic Pathology, Tokai University Hospital

²⁾Department of Clinical Laboratory, Tokai University Oiso Hospital

³⁾Department of Diagnostic Pathology, Tokai University Hachioji Hospital

⁴⁾Department of Pathology, School of Medicine, Tokai University

論文別刷請求先 〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋143 東海大学医学部付属病院病理検査技術科 才荷 翼

平成28年5月9日受付

平成28年10月20日受理

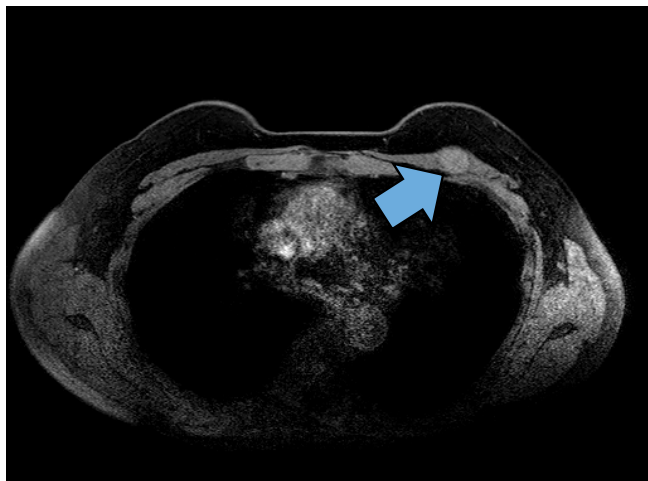


Photo. 1 MRI of Case 1 showing a mass measuring 14 mm in diameter in the left pectoralis major muscle (arrow).

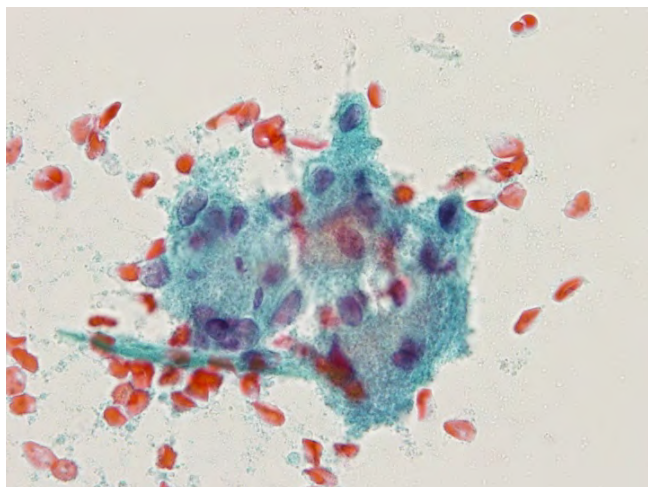


Photo. 3 Fine needle aspiration cytology of Case 1: Tumor cells showing yellowish material in the cytoplasm and in the background (Papanicolaou staining, $\times 100$).

現病歴：当院受診 2 週間前に左乳房部に痛みを感じ、当院を紹介受診された。超音波検査で大胸筋内に $33 \times 11 \times 13$ mm の腫瘍が指摘され、穿刺吸引細胞診にて顆粒細胞腫疑いと診断された。その後、MRI 検査で描写された長径 14 mm の腫瘍 (Photo. 1) も同様に顆粒細胞腫が疑われたため、左大胸筋内腫瘍の針生検が施行された。その後、腫瘍摘出はされず、現在、経過観察中で、若干の腫瘍増大を指摘されている。

症例 2

患者：40 歳代，女性。

主訴：咳嗽。

既往歴：卵巣嚢腫。

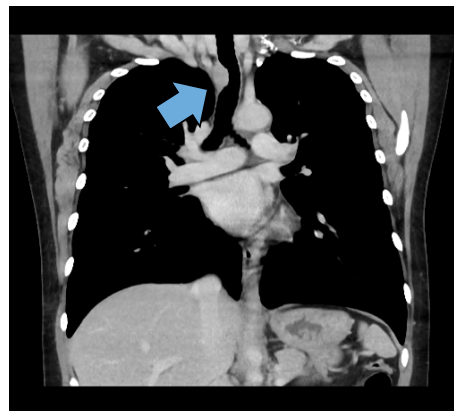


Photo. 2 Chest CT of Case 2 showing a mass measuring 25 mm in diameter in the middle of the trachea, in the right wall (arrow).

喫煙歴：なし。

現病歴：咳嗽を主訴に他院を受診され、胸部 X 線、および CT 検査において気管中部右側壁に隆起性病変を指摘され、気管腫瘍疑いで当院を紹介受診。当院の胸部 CT 検査においても約 25 mm 大の隆起性病変 (Photo. 2) を認め、悪性腫瘍が否定できず、気管擦過細胞診および気管生検が施行された。細胞診では顆粒細胞腫疑い、組織生検では顆粒細胞腫と診断され、右開胸気管腫瘍切除術および気管形成術が施行された。現在、経過観察中であるが、再発・転移は認められていない。

III. 細胞学的所見

症例 1：血性背景に豊富な細胞質を有する腫瘍細胞が小集塊状に少数出現していた。細胞質内には黄色調の顆粒状物質が充満しており、背景にも同様の顆粒状物質が少量、飛散して認められた。核は小型で N/C 比は低く、円形～類円形で軽度の核形不整や大小不同が認められた (Photo. 3)。

症例 2：炎症性背景に線毛円柱上皮細胞や組織球と類似した腫瘍細胞が小集塊状あるいは孤立散在性に出現していた。腫瘍細胞は類円形～多稜形の豊富な細胞質を有し、細胞質内には黄色調を示す顆粒状物質が充満しており、背景にも多量に飛散して認められ、細胞境界は不明瞭であった。核は小型で N/C は低く、偏在傾向を示し、クロマチンは微細顆粒状を示した (Photo. 4)。

IV. 病理学的所見

症例 1

組織所見：腫瘍細胞は筋線維内に混在して認められた。

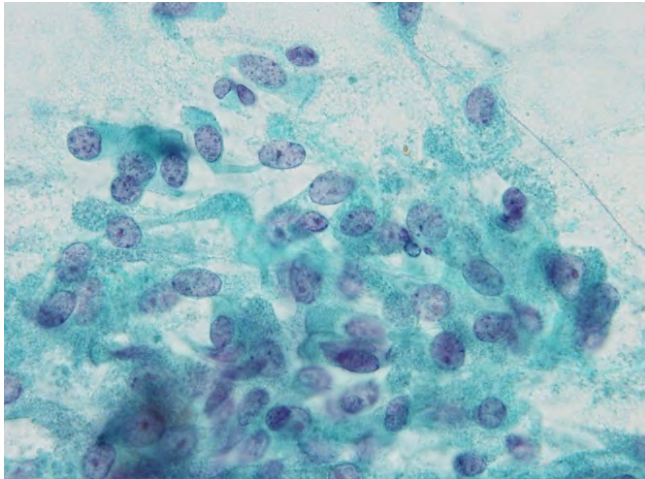


Photo. 4 Case 2 : Tumor cells with abundant cytoplasm and poorly defined cell borders are seen. Yellowish material is seen in the cytoplasm and in the background (Papanicolaou staining, $\times 100$).

豊富な細胞質にはエオジン好染の顆粒状物質を有していた。核は小型で N/C 比は低く、核偏在傾向を示していた (Photo. 5a)。

特殊染色所見：細胞質内の顆粒状物質が PAS 反応陽性を示した。

免疫組織化学的染色所見：S-100 蛋白 (Photo. 5b), NSE, CD56, CD68 が陽性を示し、Desmin が陰性であった。

症例 2

肉眼所見：約 30×25 mm 大の黄白色調を示す顆粒状の隆起性病変が認められた。断面では気管内腔側と壁側に及ぶ、黄白色調の腫瘍が観察された。

組織所見：生検と摘出腫瘍は同様の組織所見を示した。類円形～多稜形を呈する腫瘍細胞がびまん性増殖を示し、細胞質内にはエオジン好染の顆粒状物質が観察された。核は小型で N/C 比は低く、核偏在傾向を示した (Photo. 6a)。

特殊染色所見：細胞質内の顆粒状物質が PAS 反応陽性を示した。

免疫組織化学的染色所見：S-100 蛋白 (Photo. 6b), NSE, CD56, CD68 が陽性を示し、Desmin が陰性であった。

V. 考 察

顆粒細胞腫は 1926 年 Abrikossoff により初めて報告された腫瘍である。腫瘍細胞の起源は筋細胞由来と考えられ²⁾、当初は granular cell myoblastoma と記載されていたが、免疫組織化学的染色で S-100 蛋白が高率に陽性になることや、電子顕微鏡的にミエリン構造や幼若な接着斑や複雑に嵌合した細胞突起などが認められることにより、近年では

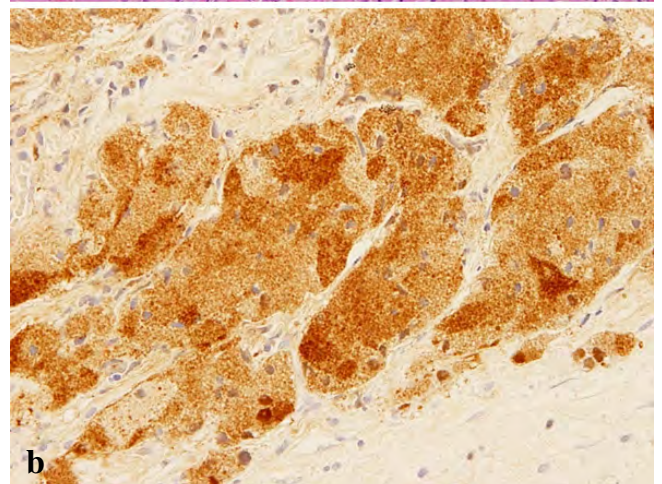
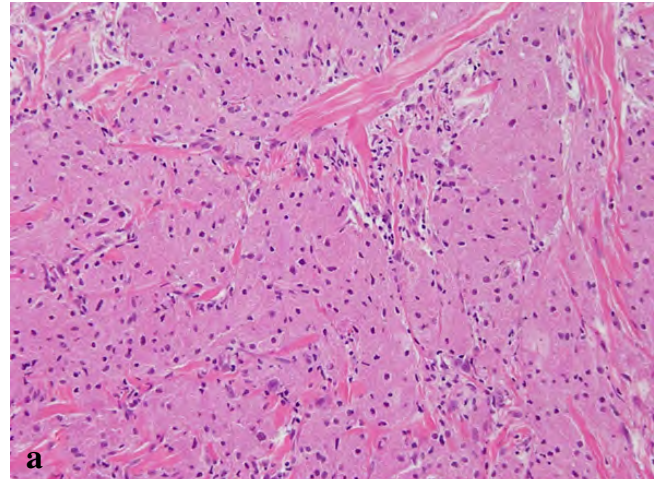


Photo. 5 a : Histological findings of Case 1 : The tumor cells are found to be admixed with muscle fibers. The abundant cytoplasm contains granular eosinophilic material (HE staining, $\times 20$).
b : Immunohistochemical findings of Case 1 : The tumor cells show positive staining for S-100 protein (Immunohistochemical staining, $\times 20$).

末梢神経の Schwann 細胞由来と考えられている³⁾。本腫瘍は全身のあらゆる部位に発生し、舌や乳腺に発生する頻度が高い腫瘍⁴⁾であるが、気管・気管支などの呼吸器領域に本腫瘍が発生する頻度は顆粒細胞腫全体の約 6% とまれ⁵⁾であり、同様に胸壁発生もまれと報告されている⁶⁾。顆粒細胞腫は現時点で low grade malignancy と位置づけられ、まれであるが悪性例も報告されている。悪性例は遠隔転移や再発例を認め、予後不良とされているため、治療に関しては無症状でも外科的切除が第一選択とされている⁷⁾。

顆粒細胞腫の細胞像は、広い胞体を有し、やや黄色調でライトグリーンに好染する顆粒状物質が密に充満しており、細胞境界は不明瞭、細胞質は類円形や多稜形を呈する。核はやや小型でクロマチンは微細顆粒状、N/C 比は低い。

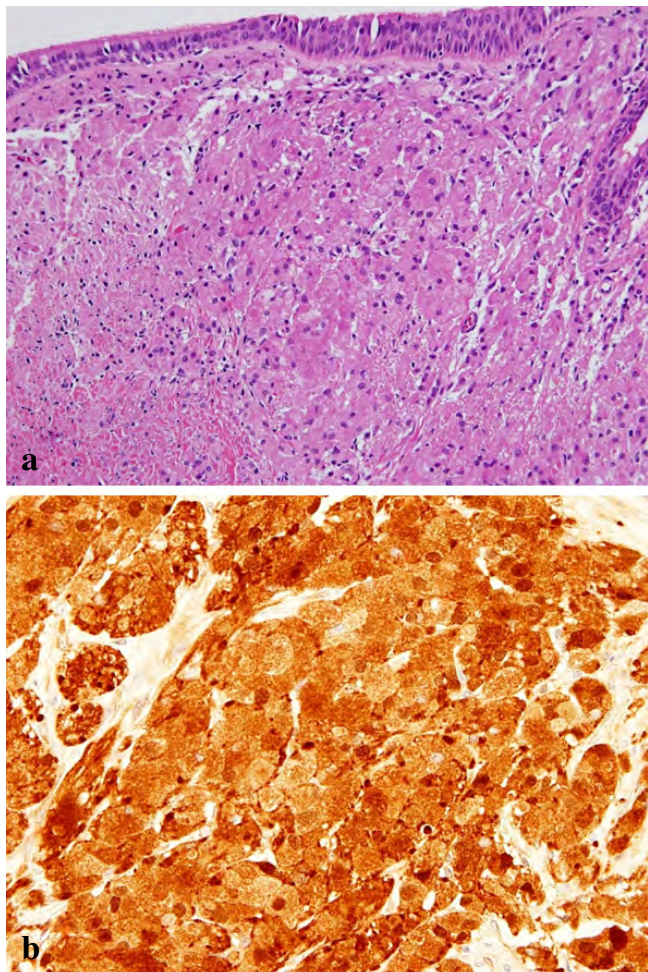


Photo. 6 a : Histological findings of Case 2 : Granular eosinophilic material is present in the cytoplasm. The nuclei are small. The N/C ratio is low (HE staining, $\times 20$).
b : Immunohistochemical findings of Case 2 : The tumor cells show positive staining for S-100 protein (Immunohistochemical staining, $\times 20$).

また胞体内と同様の顆粒状物質が背景に飛散することも特徴の一つであると報告されている^{8,9)}。今回経験した2例とともに同様の細胞所見を呈していたが、症例1では、発生部位が大胸筋であったため、乳腺アポクリン化生細胞やアポクリン癌との鑑別を要した。アポクリン化生細胞は細胞質内に好酸性の顆粒を認め、顆粒細胞腫に類似するが、顆粒細胞腫では顆粒が背景に多数出現することから鑑別は可能である。また、アポクリン化生細胞は核中心性で、細胞境界が明瞭であることに比べ、顆粒細胞腫では核偏在傾向を示し、細胞境界がきわめて不明瞭であることも鑑別点だと考えられた。一方、アポクリン癌は顆粒細胞腫に比べ、細胞重積を示し、核異型や大型の核小体を認めるため、鑑別は容易であると思われた。

症例2では気管発生であり、気管擦過標本では多数の線

毛円柱上皮細胞や組織球などの正常細胞とともに腫瘍細胞が出現していたために、異型の乏しい本腫瘍細胞は鏡検の際に見落とす可能性があると思われた。実際、呼吸器領域に本腫瘍が発生した際、細胞診上鑑別を要するものは組織球であるとの報告がある¹⁰⁾。しかし、組織球は細胞内に貪食した粒状の顆粒を認めるが、この顆粒は顆粒細胞腫のものと比較して均一ではないこと、細胞辺縁の鮮明さや多核形成などから鑑別は可能であると思われた。

また症例2のように気管・気管支などの呼吸器領域において本腫瘍を経験することはきわめてまれであるため、細胞質内や背景の性状を詳細に観察して、顆粒状物質を指摘することは本腫瘍を推定するうえで非常に重要である。上記のような細胞所見に加え、特殊染色および免疫組織細胞化学的検索を施行することは有用とされ¹¹⁾、特殊染色ではPAS反応陽性、免疫組織細胞化学的所見ではS-100蛋白、NSE、CD56、CD68、Vimentinなどが陽性となる^{12,13)}。本腫瘍を推定するにあたり、特有の顆粒状物質を指摘するほか、これらのマーカーを用いて総合的に判断することが肝要と考えられた。

本腫瘍の良悪性の組織学的判定基準はFanburg-Smith¹⁴⁾らが提唱しており、①壊死が認められ、②腫瘍細胞の紡錘形化、③大型核小体が認められ、④N/C比の増加、⑤高頻度の核分裂像($>2/10\text{HPF}\times 200$)、⑥核の多形性の6項目とされている。このうち3項目以上該当すれば悪性、1~2項目なら異型性、該当なしは良性と判定できる。細胞所見からの悪性度判定は悪性顆粒細胞腫で核の多形性、N/C比の増加、大型核小体、空胞状核、クロマチンの増加、顆粒状クロマチン、紡錘形細胞がみられると報告されている¹⁵⁾。今回経験した2例はともに上記いずれの悪性度判定項目に該当する所見が認められず、良性で矛盾しないものであった。

VI. 結 語

細胞診において診断しえた大胸筋および気管原発の顆粒細胞腫を2例経験した。本腫瘍は比較的まれであるが、臨床的に悪性の経過をたどる症例もあり、細胞診において推定することは意義深いと思われた。細胞診標本において豊富な細胞質や、細胞境界の不明瞭さ、細胞質内と背景に認められる黄色調の顆粒状物質を認めた場合は、本腫瘍を疑い、可能であればPAS染色やS-100蛋白などの免疫組織細胞化学的検索を行い本腫瘍の推定に努めることが肝要であると考えられた。さらに壊死物質や核分裂像などが観察された場合には、その旨を記載し悪性の可能性について臨床側に伝えることが重要と思われた。

著者らは本論文において開示すべき利益相反状態はありません。
本論文の要旨は第 53 回日本臨床細胞学会秋期大会(2014 年 11 月, 下関) で発表した。

Abstract

Background : Granular cell tumors arising in the pectoralis major muscle and trachea are rare, and have never been reported in the literature.

We report two cases of granular cell tumors, one of the pectoralis major muscle and the other of the trachea.

Cases : Case 1 : A 60-year-old female visited us complaining of pain in the region of the left breast. Ultrasound examination revealed a mass lesion in the pectoralis major muscle, which was diagnosed by needle aspiration biopsy as a granular cell tumor.

Case 2 : A 40-year-old female visited a neighborhood hospital with a history of cough, and a chest x-ray and CT revealed a mass in the middle of the trachea (right wall). A chest CT at our hospital revealed a similar lesion, which was finally diagnosed by scraping cytology as a granular cell tumor.

Cytologically, the tumor cells had abundant cytoplasm with poorly defined cell borders in the both cases. Granular cell tumor was suspected because yellowish granular material was observed in the cytoplasm and the background.

Conclusion : Although granular cell tumors of the pectoralis major muscle and trachea are rare, this tumor should be suspected if yellowish granular material is observed in the cytoplasm or in the background.

文 献

- 1) Deavers, M., Guinee, D., Koss, M. N., Travis, W. D. Granular cell tumors of the lung. Clinicopathologic study of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 1995 ; 19 : 627-635.
- 2) Abrikosoff, A. Ueber myome ausgehend von der quergestreiften willkuerlichen muskulatur. *Virchows Arch* 1926 ; 260 : 215-233.
- 3) 岡田真也, 工藤玄恵, 海老原善郎, Puyzulla, D., 大城 久, 垣花昌俊. 気管支顆粒細胞腫 1 例の臨床病理学的所見と本邦 33 例の文献的考察. *肺癌* 2000 ; 40 : 223-229.
- 4) Ostermiller, W., Comer, T., Barker, W. Endobronchial granular cell myoblastoma : A report of three cases and review of the literature. *Ann Thorac Surg* 1970 ; 9 : 143-148.
- 5) Vance, S. F. 3rd., Hudson, R. P. Jr. Granular cell myoblastoma. Clinicopathologic study of forty-two patients. *Am J Clin Pathol* 1969 ; 52 : 208-211.
- 6) Park, J. Y., Hwang, J. J., Lee, S. A., Lee, W. S., Kim, Y. H., Chee, H. K., et al. Granular cell tumor occurring in the chest wall : a case report. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2012 ; 45 : 196-198.
- 7) 上遠野健, 久保田勝, 日吉康弘, 林 伸充, 大谷咲子, 高倉晃・ほか. 肺癌精査中に偶然発見された気管支顆粒細胞腫の 1 例. *The Journal of the Japan Society for Respiratory Endoscopy* 2012 ; 34 : 74-79.
- 8) 久場睦夫, 大城盛夫, 源河圭一郎, 岸本明久, 岩政輝男. 気管支原発顆粒細胞腫の 1 例. *日臨細胞誌* 1993 ; 32 : 987-994.
- 9) 鈴木奈緒子, 星 利良, 古田則行, 杉山裕子, 佐藤之俊, 元井紀子・ほか. 気管支顆粒細胞腫の 2 例. *日臨細胞誌* 2012 ; 51 : 354-359.
- 10) Füzesi, L., Hoer, P. W., Schmidt, W. Exfoliative cytology of multiple endobronchial granular cell tumor. *Acta Cytol* 1989 ; 33 : 516-518.
- 11) Coates, S. J., Mitchell, K., Olorunnipa, O. B., Desimone, R. A., Otterbum, D. M., Simmons, R. M. Granular cell tumor of the breast with extensive chest wall invasion. *Journal of Surgical Oncology* 2014 ; 110 : 345-347.
- 12) Fisher, C., Mentzel, T., Montgomery, E. A., Thway, K., Lucas, D. R., Cassarino, D. S., et al. Diagnostic pathology soft tissue tumors. Salt Lake City : Amirsys Incorporated ; 2011.
- 13) Patterson, J. W., Wick, M. R. Nonmelanocytic tumors of the skin. Washington DC : American Registry of Pathology. Armed Forces Institute of Pathology ; 2006.
- 14) Fanburg-Smith, J. C., Meis-Kindblom, J. M., Fante, R., Kindblom, L. G. Malignant granular cell tumor of soft tissue : diagnostic criteria and clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol* 1998 ; 22 : 779-794.
- 15) Wiczorek, T. J., Krane, J. F., Domanski, H. A., Akerman, M., Carlen, B., Misdraji, J., et al. Cytologic findings in granular cell tumors, with emphasis on the diagnosis of malignant granular cell tumor by fine-needle aspiration biopsy. *Cancer* 2001 ; 25 : 398-408.

症 例

著しく形質細胞への分化を示した甲状腺 MALT リンパ腫の 1 例

林 真也^{1,2)} 酒井 剛¹⁾ 岩渕 三哉³⁾新潟県立中央病院病理診断科¹⁾, 新潟大学大学院保健学研究科²⁾, 新潟大学医学部保健学科³⁾

背景：甲状腺や皮膚の MALT リンパ腫では他臓器と比較し形質細胞への分化が高率に認められる。今回、著しく形質細胞への分化を示した甲状腺 MALT リンパ腫の 1 例を経験したので報告する。

症例：80 歳代，男性。右前頸部に腫瘤性病変を指摘され，甲状腺および右頸部リンパ節の穿刺吸引細胞診が施行された。核偏在傾向を示し，好酸性の細胞質を有する境界明瞭な細胞，細胞質顆粒状で境界不明瞭な細胞が出現していた。車軸状に凝集した粗大クロマチンを有する細胞，胞巣状構造やロゼット様配列を認めた。形質細胞様の異型細胞が増殖する腫瘍性病変が疑われた。その後，甲状腺生検が施行された。形質細胞様の細胞がびまん性，密に増殖し，免疫染色では CD10⁻，CD20^{+/-}，CD79a⁺，CD138⁻，CD56⁻，κ⁺，λ⁻，IgG4⁻，CEA⁻，カルシトニン⁻であった。細胞の形態・増殖様式および免疫組織化学的検索の結果より MALT リンパ腫と診断された。

結論：MALT リンパ腫の診断確定には組織学的検索および免疫組織学的検索が必要であり，さらに臨床所見，その他の検査結果等を含めた総合的な判断が必要なことがあるため，甲状腺穿刺吸引細胞診にて，著しく形質細胞への分化を示す甲状腺 MALT リンパ腫を推定病変に挙げることは重要と考える。

Key words : MALT lymphoma, Plasma cell, Thyroid, Cytology, Case report

I. はじめに

粘膜関連リンパ組織 (mucosa-associated lymphoid tissue : 以下, MALT) から発生する低悪性度の B 細胞性リンパ腫は, 1983 年 Isaacson と Wright¹⁾により報告された概念であり, リンパ節以外の臓器にみられ, 節外性濾胞辺縁帯リンパ腫 (extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue : 以下, MALT リンパ腫) と呼

ばれている²⁾。発生部位で最も多いのは胃腸管 (約 50%) で, 肺, 頭頸部, 眼付属器, 皮膚, 乳腺, 甲状腺にも発生する^{3,4)}。甲状腺での発生頻度は全 MALT リンパ腫の約 4% で, 橋本病患者で MALT リンパ腫などの悪性リンパ腫発生頻度の高いことが知られている^{5,6)}。甲状腺や皮膚の MALT リンパ腫では他臓器と比較し形質細胞への分化が高率に認められる²⁾。しかし, 著しく形質細胞への分化を示す甲状腺 MALT リンパ腫の細胞所見について報告は少ない^{3,7-9)}。今回, 著しく形質細胞への分化を示した甲状腺 MALT リンパ腫の 1 例を経験したので報告する。

II. 症 例

患 者 : 80 歳代, 男性。

主 訴 : 右頸部腫瘤。

家族歴 : 特記事項なし。

既往歴 : 高血圧。

現病歴 : 右頸部腫瘤を自覚。3 ヶ月後, 高血圧にて他院受診し, 右前頸部に 10 cm 大の腫瘤性病変を指摘され, 精

A case of thyroid MALT lymphoma with extreme plasma cell differentiation

Shinya HAYASHI^{1,2)}, C. T., I. A. C., Takeshi SAKAI¹⁾, M. D., Mitsuya IWAFUCHI³⁾, M. D.

¹⁾Department of Pathology, Niigata Prefectural Central Hospital

²⁾Graduate School of Health Sciences, Niigata University

³⁾School of Health Sciences Faculty of Medicine, Niigata University

論文別刷請求先 〒943-0192 新潟県上越市新南町 205 新潟県立中央病院病理診断科 林 真也

平成 28 年 5 月 22 日受付

平成 28 年 11 月 1 日受理

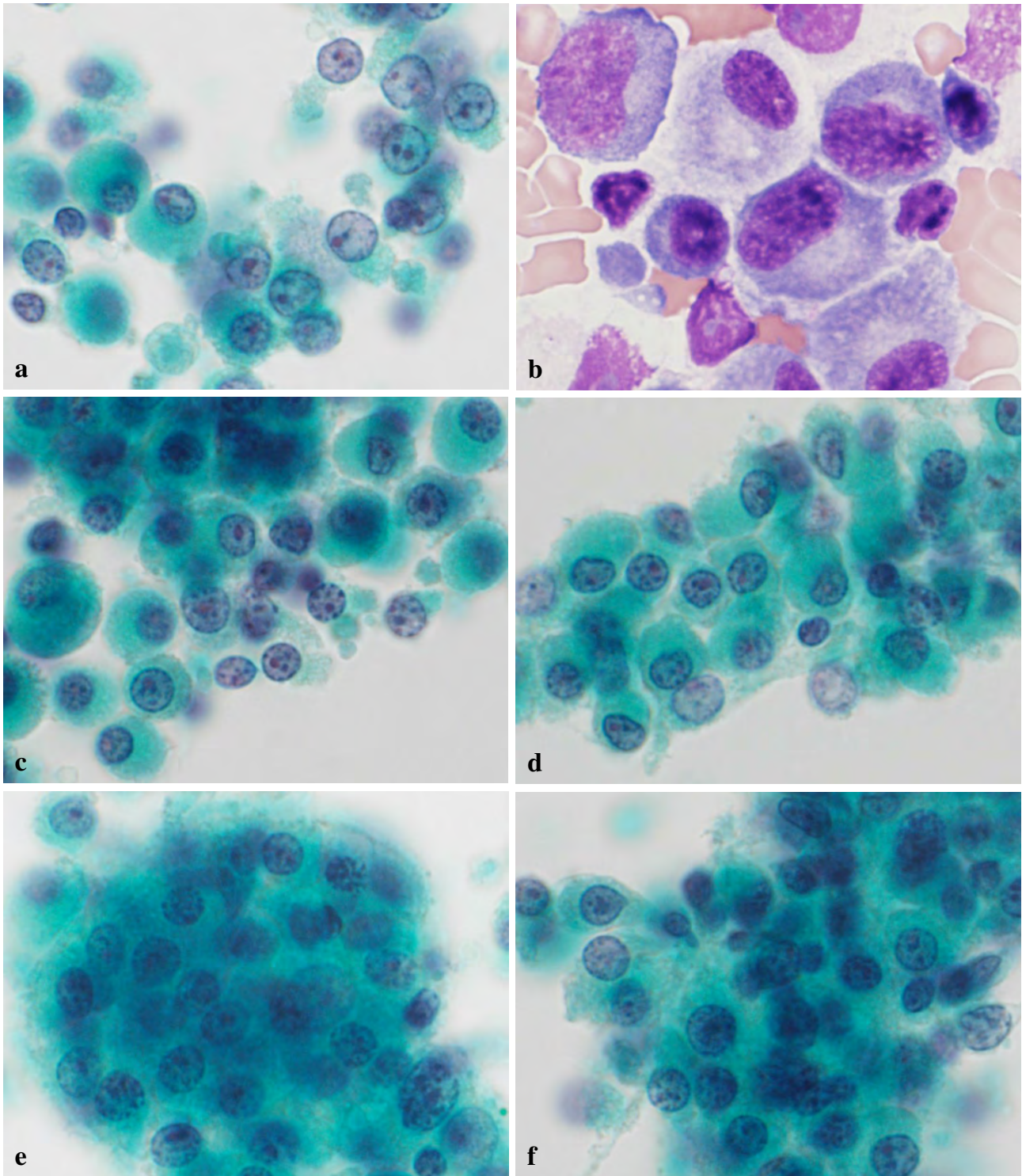


Photo. 1 Cytological findings. a : Atypical cells with eccentric nuclei, eosinophilic cytoplasm and clear cell boundaries, atypical cells with granular cytoplasm and indistinct cell boundaries. b : Atypical cells with a perinuclear halo. c : Atypical cells with a cartwheel chromatin pattern. d : Clusters of atypical cells with clear cell boundaries. e : Alveolar structure of the atypical cells. f : Rosette-like arrangement of the atypical cells (a, c-f : Pap. staining, $\times 100$, b : Giemsa staining, $\times 100$).

査目的に当院受診。CT検査で甲状腺両葉に充実性腫瘤があり、右葉では8.5 cm大で気管を圧排し、縦隔内にも突出していた。また、右頸部リンパ節の腫大が明らかであった。

その他に病変はなかった。悪性甲状腺腫瘍および右頸部リンパ節転移が疑われ、甲状腺および右頸部リンパ節の穿刺吸引細胞診が施行された。細胞所見から形質細胞様の異型

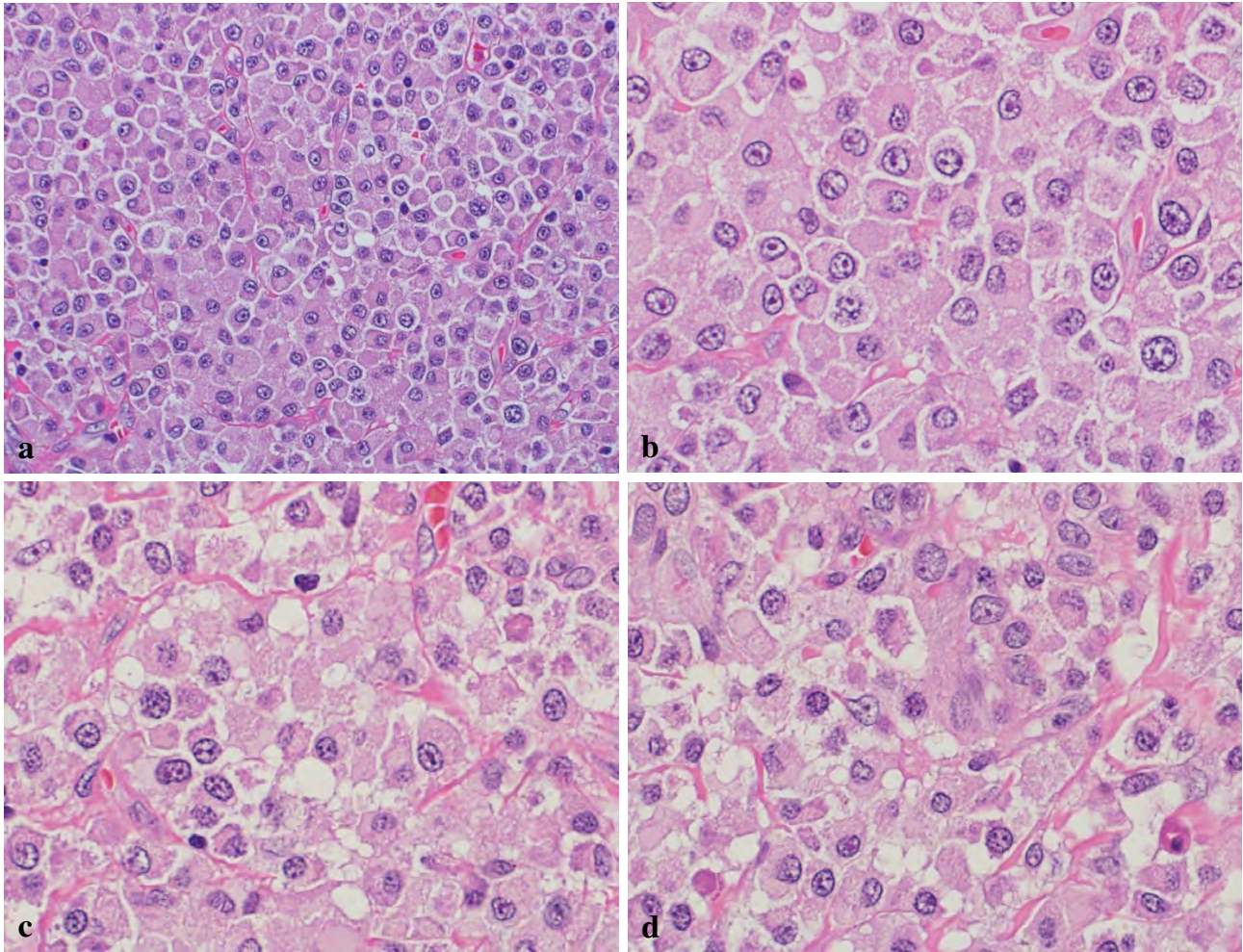


Photo. 2 Histological findings. a, b : Diffuse and dense proliferation of plasmacytoid cells is observed. c : Alveolar structure, similar to photo. 1-e. d : Rosette-like arrangement, similar to photo. 1-f (HE staining, a, $\times 20$, b-d, $\times 40$).

細胞が増殖する腫瘍性病変が疑われた。その後、血液検査およびエコー検査が施行され、血液検査ではLDH 249 IU/l (基準値: 106~220 U/ml), 可溶性IL-2レセプター(sIL-2R) 650 U/ml (基準値: 122~496 U/ml), IgG 1681 mg/dl (基準値: 870~1700 mg/dl), IgA 575 mg/dl (基準値: 110~410 mg/dl), IgM 55 mg/dl (基準値: 33~190 mg/dl), M蛋白(-), CEA 6.3 ng/ml (基準値: 5.0 ng/ml 以下), カルシトニン 24 pg/ml (基準値: 26.2~49.0 pg/ml), TSH 22.65 μ U/ml (基準値: 0.54~4.26 μ U/ml), FT3 3.12 pg/ml (基準値: 2.39~4.06 pg/ml), FT4 0.65 ng/dl (基準値: 0.71~1.52 ng/dl), サイログロブリン 5.7 ng/ml (基準値: 0~32.7 ng/ml)であった。エコー検査では甲状腺全体が低エコー腫瘤に置換され、内部性状は低エコー部のほか、線状の高輝度が散在、後方エコーの増強を認めた。右頸部には1.5 cm大までに腫大したリンパ節を複数認め、正常リンパ門は認めなかった。エコー検査の結果より悪性リンパ腫が第一に疑われ、診断確定のため甲状腺生検が施行された。

III. 細胞所見

背景には少数の小型リンパ球を認める程度で、濾胞上皮細胞ははっきりせず、小~中型(細胞の大きさが小型リンパ球の2~4倍)の異型細胞が散在性~集塊で多数出現していた。異型細胞は核偏在傾向を示し、好酸性の細胞質を有する細胞境界が明瞭な細胞(ギムザ染色では核周囲明庭を認める)、細胞質顆粒状で細胞境界が不明瞭な細胞であった。一部に車軸状に凝集した粗大クロマチンを有する細胞を認めた。細胞境界の明瞭な非上皮性の集塊を認めたが、不規則な重積性を示し、細胞境界が不明瞭な上皮様の集塊も認めた。一部には胞巣状構造やロゼット様配列を認めた。また、一部の集塊内に小型リンパ球の浸潤を認めた。細胞所見から形質細胞様の異型細胞が増殖する腫瘍性病変が疑われた(Photo. 1)。

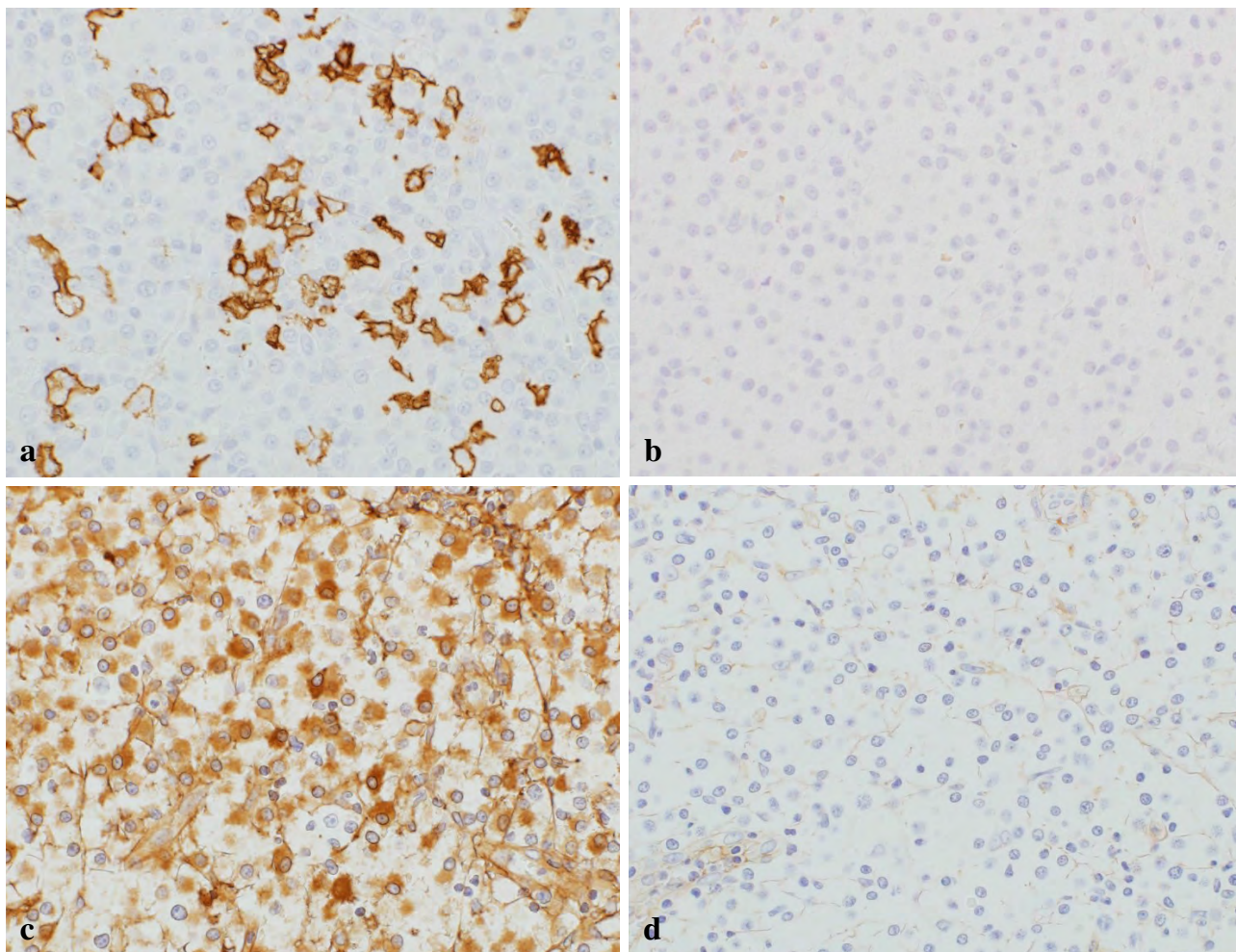


Photo. 3 Immunohistochemical findings. a : The tumor cells are partially positive for CD20. b : Tumor cells are negative for CD138. c : Tumor cells are positive for kappa chain. d : Tumor cells are negative for lambda chain (a-d, $\times 20$).

IV. 組織所見

形質細胞様の異型細胞がびまん性、密に増殖していた (plasmacytoid cell : 66.3%, lymphoplasmacytoid cell : 23.1%, lymphoid cell : 10.5%). Ducher body, Russel body ははっきりしなかった (Photo. 2). 免疫組織化学的検索が施行され、形質細胞様の異型細胞に CD3-, CD5-, CD10-, CD20+/-, CD23-, CD43-, CD79a+, Cyclin D1-, bcl-2+/-, EBER-, CD138-, CD56 (NCAM) -, κ +, λ -, IgG-, IgG4-, Chromogranin A (monoclonal) -, Chromogranin A (polyclonal) +/-, Synaptophysin -, CEA-, Calcitonin-, Cytokeratin AE1/AE3-, TTF-1-, S-100-であった (Photo. 3). Cytokeratin AE1/AE3+の濾胞上皮細胞を少数認め、lymphoepithelial lesion (以下、LEL) が観察された (Photo. 4). 細胞の形態・増殖様式および免疫組織化学的検索の結果より MALT リンパ

腫と診断された。背景組織は採取されておらず、慢性甲状腺炎の所見ははっきりしなかった。

V. 考 察

MALT リンパ腫の組織所見は、小～中型の胚中心細胞類似細胞 (centrocyte-like cells), 単球様 B 細胞 (monocytoid B cells), 小リンパ球 (small lymphocytes) と、少数の免疫芽球 (immunoblasts), 胚中心芽細胞 (centroblasts) に準ずる大型細胞が混在し、腫瘍細胞が上皮内に浸潤した所見 (LEL), 反応性リンパ濾胞内に腫瘍細胞が浸潤してコロニーを形成する所見 (follicular colonization : 以下, FC), 濾胞腔内に腫瘍細胞が充填した所見 (packing または MALT ball) など多彩な所見で構成されている²⁾。甲状腺穿刺吸引細胞診における MALT リンパ腫の特徴的な所見は irregularly-shaped nucleus with prominent nucleolus 細胞 (以下, ISN-PN 細胞) 20%以上, FC 由来の山脈状集塊や LEL 由来

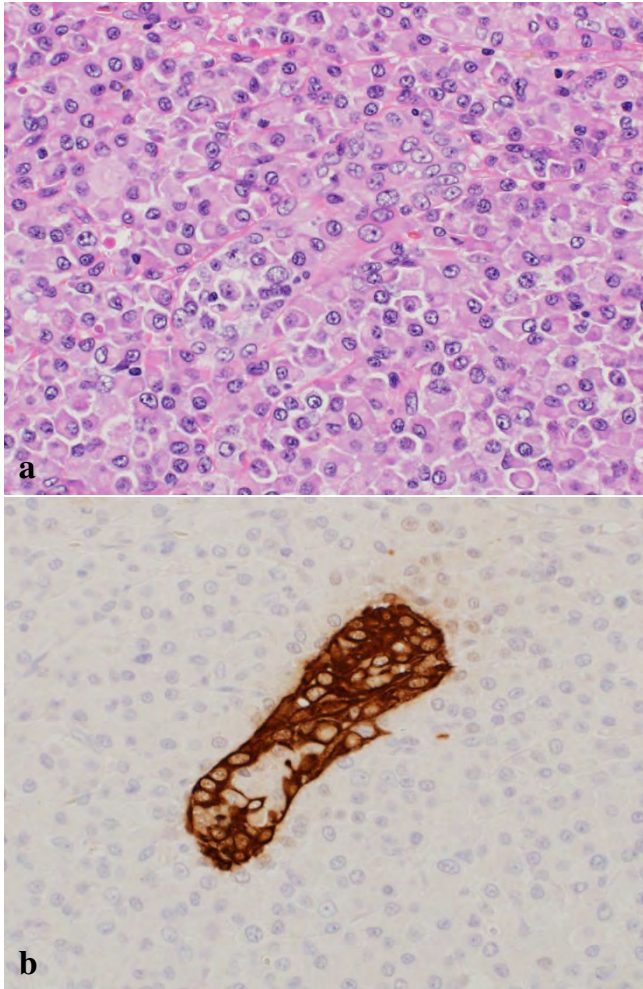


Photo. 4 Lymphoepithelial lesion (a : HE staining, $\times 20$, b : Cytokeratin AE1/AE3, $\times 20$).

の集塊の出現とされている¹⁰⁾。著しく形質細胞への分化を示す甲状腺 MALT リンパ腫では MALT リンパ腫のカテゴリーに含まれるものの、細胞像には相違がみられ、形質細胞と ISN-PN 細胞の和 30% 以上が、MALT リンパ腫を示唆する指標とされており、山脈状集塊や LEL 由来の集塊の出現は低頻度になるとされている⁹⁾。本例は plasmacytoid cell が多数を占めており、ISN-PN 細胞はごく少数であったが、形質細胞と ISN-PN 細胞の和は 30% を超えていた。生検検体に FC の所見はなく、細胞診検体に山脈状集塊は認めなかった。生検検体に濾胞上皮細胞が少数残存しており LEL を認めた。plasmacytoid cell を主体とする腫瘍性病変の鑑別疾患として、著しく形質細胞への分化を示す甲状腺 MALT リンパ腫、髄外性形質細胞腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、髄様癌、Castleman 病、IgG4 関連疾患、形質細胞肉芽腫が挙げられる。髄外性形質細胞腫は腫瘍性形質細胞のみの増殖からなり、免疫組織化学的に CD20⁻、CD38⁺、CD56⁺、CD138⁺⁸⁾を示すのに対し、本例では形

質細胞に加えてリンパ球, plasmacytoid cell, lymphoplasmacytoid cell が混在し、また免疫形質も CD20⁺/⁻、CD56⁻、CD138⁻であった。リンパ形質細胞性リンパ腫に関しては形態的特徴が近似するため、臨床的な Waldenström マクログロブリン血症 (単クローン性 IgM 血症) の有無や骨髄、肝、脾への浸潤が重要な鑑別点となる³⁾。本例は血清 M 蛋白 (-) であり、病変は甲状腺、右頸部リンパ節に局限し、肝、脾への浸潤はなく、骨髄検査 (生検後に施行) でも異常は指摘されていない。髄様癌との鑑別では、核小体の欠失、salt & pepper クロマチンパターンの核所見が髄様癌の特徴で、形質細胞が多数出現する悪性リンパ腫では、車軸状に凝集した粗大クロマチン、mitosis, lymphoglandular bodies, Dutcher body を認めるとされている⁹⁾。本例では Dutcher body を認めなかったが、車軸状に凝集した粗大クロマチンを有する細胞が出現し、髄様癌としての所見は明らかではなかった。しかし、MALT リンパ腫においてもアミロイド沈着を生じることがあり、細胞学的に髄様癌との鑑別が難しい症例があることから、髄様癌の正確な診断を行うためには免疫細胞化学的検索でカルシトニン陽性¹¹⁾または穿刺針洗浄液のカルシトニンレベルの上昇¹²⁾を確認することが有用とされている。Castleman 病は特に形質細胞の増生が顕著な plasma cell type (以下、PC 型)や混合型で本例との鑑別が問題になるものと考えられる。PC 型の Castleman 病は直径が 3 cm 以内であることが通常で、本例は最大で 8.5 cm の腫瘍が認められた。また、Castleman 病をベースにした悪性リンパ腫の場合には、必ず λ 鎖が産生されるとされ、 κ 鎖産生腫瘍は確認されていない¹³⁾。本例では κ 鎖のみが陽性を示しており、Castleman 病およびそれをベースとした悪性リンパ腫は否定される。IgG4 関連疾患では Type I : multicentric Castleman's disease-like, Type III : interfollicular expansion and immunoblastosis において、成熟~幼若な形質細胞を多数認めるが、形質細胞の多くは IgG4⁺を示し、好酸球が散見される¹⁴⁾。本例は IgG⁻、IgG4⁻であり、好酸球ははっきりしなかった。形質細胞肉芽腫は未知の病因による形質細胞の非腫瘍性増殖であり、多数の成熟形質細胞が出現し、polyclonal の形質を示す¹⁵⁾。本例は plasmacytoid cell に加えて、lymphoplasmacytoid cell も出現し、免疫組織化学的検索では κ 鎖のみが陽性となり、monoclonal な形質を示した。

VI. 結 語

甲状腺 MALT リンパ腫では形質細胞への分化が高率に認められ、著しく形質細胞への分化を示す症例がある。MALT リンパ腫の診断確定には組織学的検索および免疫組

織化学的検索が必要であり，形質細胞への分化が著しい場合にはフローサイトメトリー，分子生物学的手法などの追加や臨床所見，検査結果等を含めた総合的な判断が必要となることがあるため，甲状腺穿刺吸引細胞診にて形質細胞様の異型細胞が増殖する腫瘍性病変が疑われた場合には，著しく形質細胞への分化を示す甲状腺 MALT リンパ腫を推定病変に挙げることは重要と考える。

著者らは，開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Background : In comparison with other MALT lymphomas, MALT lymphomas of the thyroid gland and skin show more pronounced plasma cell differentiation. We report a case of thyroid MALT lymphoma with extreme plasma cell differentiation.

Case : An 80-year-old man presented to us with a mass in the right anterior neck, and fine needle aspiration cytology of the thyroid and the right cervical lymph node were performed. The fine needle aspiration cytology showed atypical cells with eccentric nuclei, eosinophilic cytoplasm and clear cell boundaries, and atypical cells with granular cytoplasm and indistinct cell boundaries, respectively. The atypical cells showed a cartwheel chromatin pattern, alveolar structure and rosette-like arrangement. These cytological findings led to the suspicion of a neoplastic lesion with proliferation of plasmacytoid cells. Therefore, thyroid biopsy was performed, which revealed dense and diffuse proliferation of plasmacytoid cells. The results of immunohistochemistry were as follows : CD10⁻, CD20^{+/-}, CD79a⁺, CD138⁻, CD56⁻, Kappa⁺, Lambda⁻, IgG4⁻, CEA⁻, Calcitonin⁻. From these findings, the lesion was diagnosed as a MALT lymphoma of the thyroid gland.

Conclusion : Histology and immunohistochemistry are important to confirm the diagnosis of MALT lymphoma. Further, clinical findings and other laboratory results may be required. Therefore, it is important to predict MALT lymphoma with extreme plasma cell differentiation in fine needle aspiration cytology.

文 献

- 1) Isaacson, P. G., Wright, D. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Cancer* 1983 ; 52 : 1410-1416.
- 2) Swerdlow, S. H., Campo, E., Harris, N. L., Jaffe, E. S., Pileri, S. A., Stein, H., et al. World Health Organization Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon : IARC Press : 2008. 214-217.
- 3) Al-Marzooq, Y. M., Chopra, R., Younis, M., Al-Mulhim, A. S., Al-

- Mommatten, M. I., Al-Omran, S. H. Thyroid low-grade B-cell lymphoma (MALT type) with extreme plasmacytic differentiation : Report of a case diagnosed by fine-needle aspiration and flow cytometric study. *Diagn Cytopathol* 2004 ; 31 : 52-56.
- 4) Binesh, F., Akhavan, A., Navabii, H. Extranodal marginal zone B cell lymphoma of MALT type with extensive plasma cell differentiation in a man with Hashimoto's thyroiditis. *BMJ Case Rep* 2011 ; 2011 : 1-5.
- 5) Michels, J. J., Delcambre, C., Marnay, J., Denoux, Y., Peny, A. M., Chasle, J. Primary thyroid lymphomas : clinicopathologic study of 30 cases and review of the literature. *Ann Pathol* 2002 ; 22 : 10-17.
- 6) Derringer, G. A., Thompson, L. D., Frommelt, R. A., Bijwaard, K. E., Heffess, C. S., Abbondanzo, S. L. Malignant lymphoma of the thyroid gland : a clinicopathologic study of 108 cases. *Am J Surg Pathol* 2000 ; 24 : 623-639.
- 7) Kaba, S., Hirokawa, M., Kuma, S., Maekawa, M., Yanase, Y., Kojima, M., et al. Cytologic findings of primary thyroid MALT lymphoma with extreme plasma cell differentiation : FNA cytology of two cases. *Diagn Cytopathol* 2009 ; 37 : 815-819.
- 8) 蒲 貞行, 廣川満良, 延岡由梨, 樋口観世子, 山尾直樹, 鈴木彩菜・ほか. 著しく形質細胞への分化を示す甲状腺 MALT リンパ腫の穿刺細胞像. *日臨細胞会誌* 2013 ; 52 : 507-517.
- 9) Nobuoka, Y., Hirokawa, M., Kuma, S., Takagi, N., Higuchi, M., Masuoka, H., et al. Cytologic findings and differential diagnoses of primary thyroid MALT lymphoma with striking plasma cell differentiation and amyloid deposition. *Diagn Cytopathol* 2013 ; 42 : 73-77.
- 10) 蒲 貞行, 廣川満良, 延岡由梨, 樋口観世子, 山尾直樹, 鈴木彩菜・ほか. 甲状腺原発 MALT リンパ腫のリンパ濾胞胚中心浸潤由来を示唆する山脈状集塊の細胞所見とその意義. *日臨細胞会誌* 2013 ; 52 : 428-436.
- 11) Bose, S., Kapila, K., Verma, K. Medullary carcinoma of the thyroid : A cytological, immunocytochemical, and ultrastructural study. *Diagn Cytopathol* 1992 ; 8 : 28-32.
- 12) Kudo, T., Miyauchi, A., Ito, Y., Takamura, Y., Amino, N., Hirokawa, M. Diagnosis of medullary thyroid carcinoma by calcitonin measurement in fine-needle aspiration biopsyspecimens. *Thyroid* 2007 ; 17 : 635-638.
- 13) 小島 勝. Castleman's tumor (CT), multicentric Castleman's disease. *Atlas of Lymphoma* 2014 ; 4 : 278-281.
- 14) Sato, Y., Notohara, K., Kojima, M., Takata, K., Masaki, Y., Yoshino, T. IgG4-related disease : historical overview and pathology of hematological disorders. *Pathol Int* 2010 ; 60 : 247-258.
- 15) Barber, W. A., Fernando, M., Chadwick, D. R. Plasma cell granuloma of the thyroid : A conservative approach to a rare condition and review of the literature. *J Thyroid Res* 2010 ; 2010 : 1-4.

症 例

胸膜病変を伴った関節リウマチの1例

——胸水中の細胞所見について——

町田 浩美¹⁾ 小島 勝²⁾ 加藤 輝¹⁾ 永井多美子¹⁾佐々木英夫¹⁾ 圓谷 勝¹⁾ 黒田 一²⁾ 今井 康雄²⁾獨協医科大学病院病理部¹⁾, 獨協医科大学病理診断学²⁾

背景：胸水細胞診にて類上皮細胞および多核組織球を認め、胸膜生検にてリウマチ結節が確認された、リウマチ性胸膜炎の1例を経験したので報告する。

症例：40歳代、女性。関節リウマチ疑いで外来に通院中、左側胸水貯留を認め精査目的に入院。胸水穿刺細胞診検査で関節リウマチによる胸膜炎を考える像であった。細胞像はリウマチ性胸膜炎の細胞像の特徴とされる多量の顆粒状の壊死物質を背景に紡錘形の組織球と多核組織球が混在していた。さらに多数の好中球と好中球の崩壊した核から形成されたリウマチ細胞と、リウマチ結節に由来する類上皮細胞の集簇像がみられ、中皮細胞はほとんどみられなかった。胸腔鏡検査の組織標本ではリウマチ結節を認め、リウマチ性胸膜炎と診断が確定した。

結論：関節リウマチではまれながら胸膜にリウマチ結節が形成されることが知られており、胸水中に現れた類上皮細胞は組織生検でみられた結節の一部であると思われた。鑑別診断に挙げられる悪性腫瘍や結核や膿胸などの炎症疾患とは、リウマチ性胸膜炎の特徴的な細胞所見を知り、詳細な細胞像の観察によって鑑別が可能と思われる。

Key words : Rheumatoid arthritis, Pleural effusion cytology, Histiocytes, Granular necrotic background

I. はじめに

関節リウマチ (rheumatoid arthritis ; 以下 RA) は多発性関節炎および全身の臓器を侵す原因不明の慢性疾患で、膠

Cytological findings of the pleural fluid in a case of rheumatoid arthritis with pleural involvement

Hiromi MACHIDA¹⁾, C. T., J. S. C., Masaru KOJIMA²⁾, M. D., Hikaru KATO¹⁾, C. T., J. S. C., Tamiko NAGAI¹⁾, C. T., J. S. C., Hideo SASAKI¹⁾, C. T., J. S. C., Masaru TUMURAYA¹⁾, C. T., J. S. C., Hajime KURODA²⁾, M. D., Yasuo IMAI²⁾, M. D.

¹⁾Division of Surgical Pathology, Dokkyo University Hospital

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

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

平成 28 年 7 月 10 日受付

平成 28 年 10 月 20 日受理

原病の一種とされている。すべての人種において有病率 0.5~1%とされ、本邦では男女比は 1:3~4 とされる¹⁾。病因として、免疫異常、細菌やウイルスの感染、代謝異常、酵素異常が唱えられてきたが、リウマチ因子の発見により、免疫異常がその病因に関与するとし、体液性および細胞性免疫面の各種炎症性細胞の役割が明らかになってきた¹⁾。リウマチ結節は RA に伴って機械的圧力のかかりやすい肘頭などに形成される無痛性の皮下結節である²⁾。病理組織学的には壊死巣を取り囲み細長い組織球が柵状の配列を示して出現する^{2,3)}。胸膜または心膜にまれながらリウマチ結節が形成されることが知られている^{3,4)}。今回胸水中にリウマチ結節の一部であると思われる細胞が出現した1例を経験したので報告する。

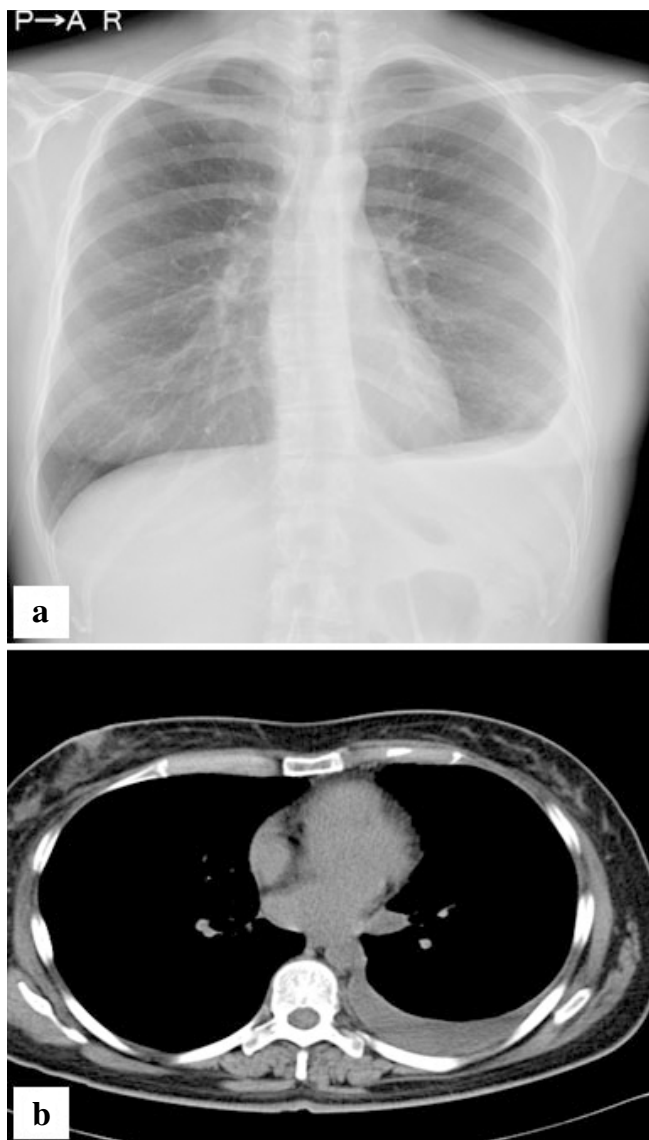


Photo. 1 Imaging findings. Chest radiography (a) and CT (b) showing left-sided pleural effusion. There is no pleural thickening.

II. 症 例

症 例：40歳代後半，女性。

主 訴：両側膝関節の疼痛，両手の浮腫。

既往歴：子宮筋腫，百日咳。

家族歴：親族に膠原病なし。

職 歴：事務職，主婦業。

現病歴および画像所見：約6ヵ月前に発熱あり。その前後から両側膝関節の疼痛が出現，整骨院で経過をみていたが，1ヵ月後両手の浮腫・関節の違和感が出現，近医受診し採血したところ，rheumatoid factor (RF)，抗 cyclic citrul-

Table 1 Pleural fluid cytological findings at admission

WBC	10.10 × 10 ³ /l
PLT	36.2 × 10 ³ /μl
Hb	11.7 g/dl
LDH	105 U/l
ADA	74.2 U/l
CRP	0.35 mg/l
RF	256 IU/ml
Anti CCP antibody	324 U/ml
PR3-ANCA	3 RU/ml
MPO-ANCA	2 RU/ml
PCR TB (pleural effusion, sputum)	(-)

linated peptide (CCP) 抗体陽性，血沈亢進が認められ RA が疑われ，当院紹介受診した。外来での胸部 X 線で左胸水貯が確認されたが，肺野に明らかな腫瘤病変は認められなかった (Photo. 1)。ツベルクリン反反応強陽性で，胸水増悪傾向であり精査目的に入院。穿刺された胸水は黄色膿性，混濁著明の滲出性胸水であり WBC，CRP，RF が高値，抗 CCP 抗体陽性，胸水細菌培養は陰性，結核菌 DNA 検出が可能な polymerase chain reaction 法⁵⁾では胸水・喀痰は陰性であった (Table 1)。肺結核を含む感染症は否定的であり，胸水穿刺吸引細胞診では，RA による胸膜炎を考える像であった。胸腔鏡下胸膜生検でもリウマチ性胸膜炎の診断となった。現在外来にて経過観察中である。

III. 細胞診および病理組織所見

1. 細胞診所見

細胞診標本では，多量の顆粒状の壊死物質を背景に好中球を多数認め，細長い細胞質と紡錘形の核をもつ組織球が多数出現し (Photo. 2)，多核組織球 (Photo. 3) も混在していた。紡錘形の組織球は細胞質が中等度に濃染，好酸性で核はときに多核で，扁平上皮癌を疑わせる細胞形態を示すこともあった (Photo. 2)。さらに Pap. 染色では崩壊した核から形成された円形のライトグリーン好性に染まる物質，ギムザ染色では淡紫色に染まる物質を有する細胞 (リウマチ細胞) がみられた (Photo. 4)。リウマチ結節に由来する円形や紡錘形の核を有する類上皮細胞もみられた (Photo. 5)。なお胸水中にみられた細胞を細胞転写法により複数の標本を作製した後，免疫細胞化学的検索を行うと⁶⁾，紡錘形細胞は CD68 陽性，AE1/3 とカルレチニン陰性で組織球であり (Photo. 6a)，リウマチ細胞は myeloperoxidase (MPO) 陽性で崩壊した好中球であると考えられた (Photo. 6b)。AE1/3，カルレチニン陽性の中皮細胞はほ

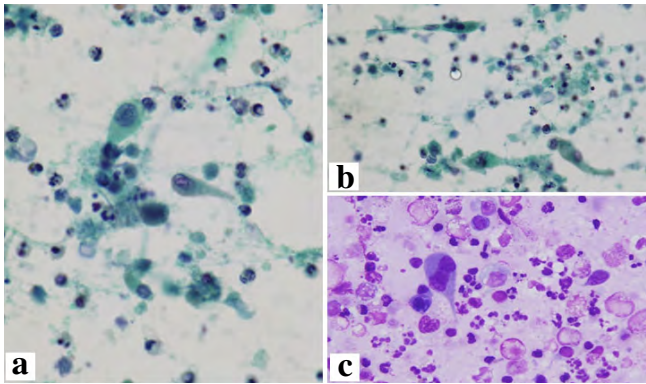


Photo. 2 Pleural fluid cytology specimen showing numerous elongated histiocytes and neutrophils in a background of amorphous necrotic material (a and b). Note a multinucleated spindle-shaped histiocyte with nuclear pleomorphism (c) (a, b : Pap. staining, ×40, c : Giemsa staining, ×40).

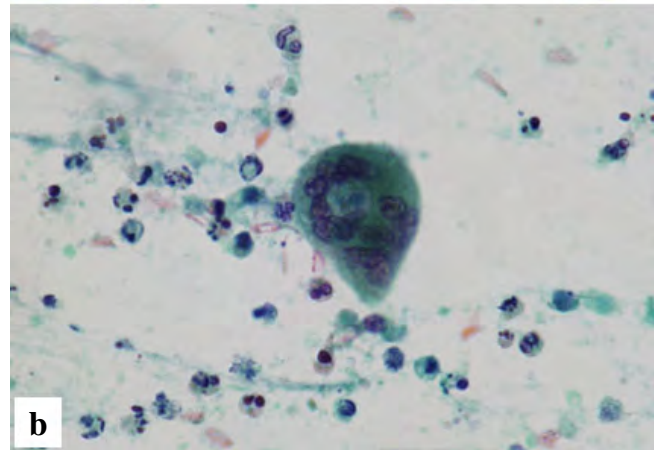
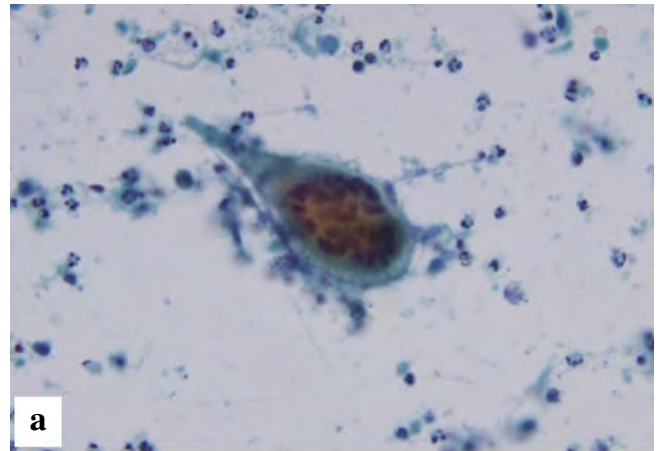


Photo. 3 Pleural fluid cytology specimen showing giant multinucleated histiocytes in a background of amorphous necrotic material (a, b : Pap. staining, ×40).

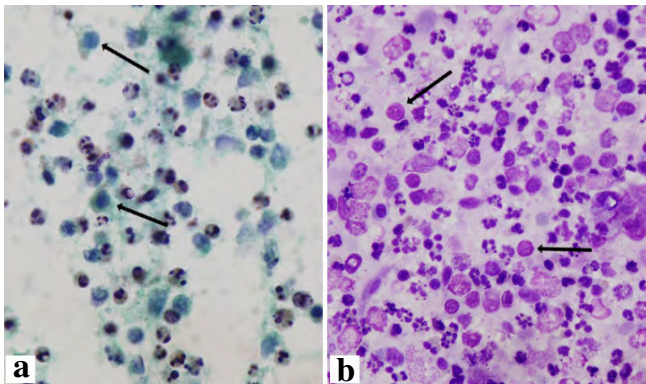


Photo. 4 Pleural fluid cytology specimen showing numerous leukocytes containing uniformly round cyanophilic particles formed by disintegrated nuclei (arrows) (a : Pap. staining, ×40, b : Giemsa staining, ×40).

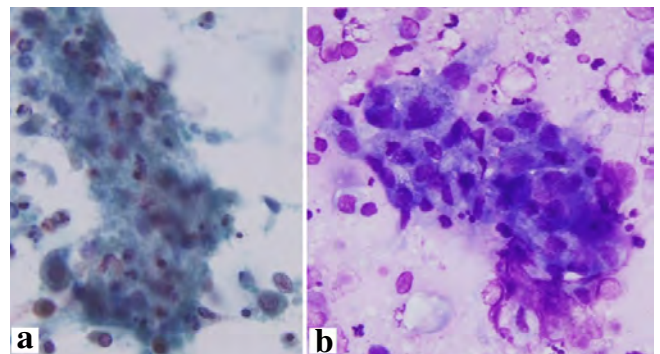


Photo. 5 Pleural fluid cytology specimen showing an epithelioid cell cluster with round or oval nuclei. Numerous leukocytes containing uniformly round cyanophilic particles formed by disintegrated nuclei (rheumatoid arthritis cells) (a : Pap. staining, ×40, b : Giemsa staining, ×40).

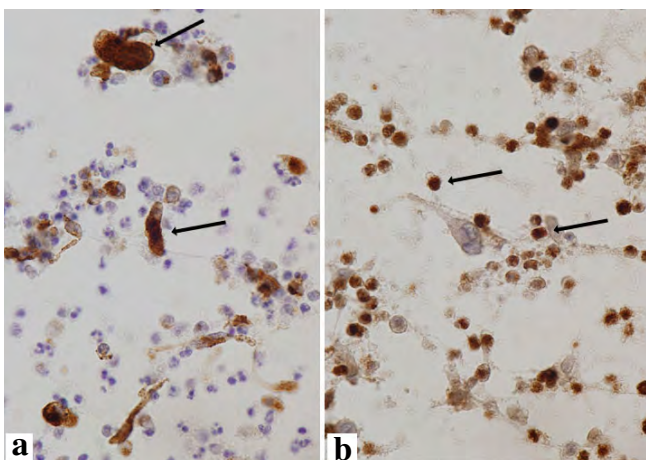


Photo. 6 Immunohistochemistry using cell transfer method. Elongated histiocytes are positive for CD68 (arrows, a, ×40) and the rheumatoid arthritis cells are positive for myeloperoxidase (arrows, b, ×40).

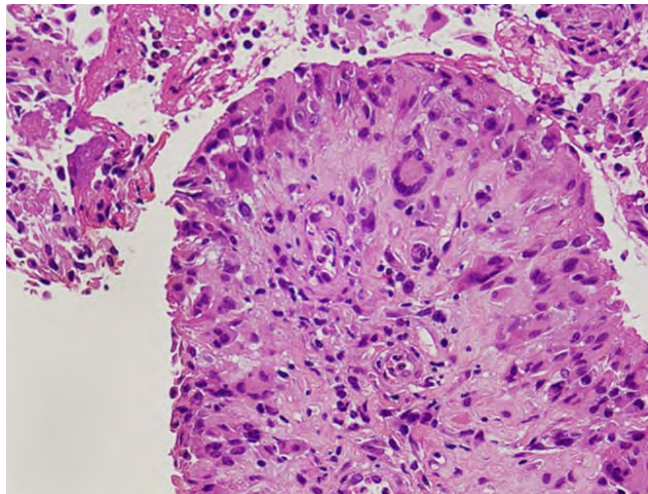


Photo. 7 Pleural biopsy specimen. Note the numerous histiocytes, including multinucleated giant cells (HE staining, ×40).

とんどみられなかった。

2. 病理組織所見

胸膜には、多核を含む組織球の増生、好中球やリンパ球の浸潤と、フィブリンの析出や線維化がみられた (Photo. 7)。組織球は免疫組織化学的に CD68 陽性であった。さらに、胸膜表面に類上皮細胞肉芽腫の中央に壊死がみられるリウマチ結節を認めた (Photo. 8)。以上の所見からリウマチ性胸膜炎と診断された。

IV. 考 察

RAの呼吸器病変としては臓側胸膜、小葉間結合織にリウマチ結節が形成される症例があるが、慢性間質性肺炎の病型に比して1/10以下の頻度である⁷⁾。今回われわれは、胸水細胞診にて類上皮細胞および多核組織球を認め、胸膜生検にて壊死組織を類上皮細胞が取り囲むリウマチ結節が確認された胸膜炎の1例を経験した。リウマチ性体腔液の細胞学的特徴として、(i) 多量の顆粒状の壊死物質、(ii) 細長い細胞質を有し、ときに核異型を示す組織球や、(iii) 多核組織球の出現、(iv) リウマチ細胞の出現、(v) コレステロール結晶の存在、(vi) 中皮細胞に乏しい点が挙げられている^{3,8~10)}。(i)~(iii) はリウマチ性胸膜炎に特徴的とされるが¹⁰⁾、本例は(iv)を除くすべての所見がみられ、リウマチ性体腔液の所見として矛盾しないと思われる。扁平上皮癌と誤られるほどの細胞異型を示す細胞は、電子顕微鏡を用いた微細構造の検討では組織球であると考えられ¹¹⁾、免疫染色でCD68陽性、AE1/3、カルレチニン陰性であり組織球であることが確認された。さらにリウマチ細

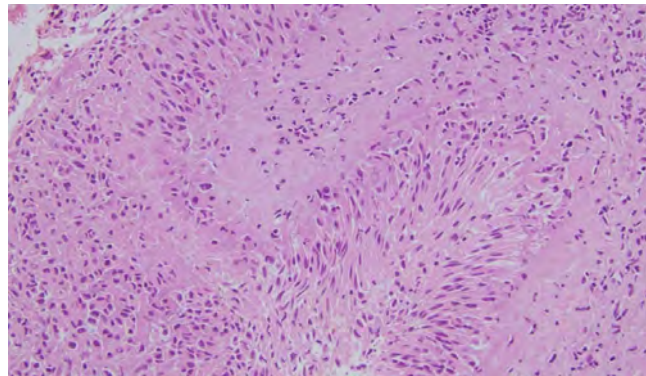


Photo. 8 Pleural biopsy specimen showing a rheumatoid nodule. The nodule consists of palisading histiocytes surrounding a necrotic center (HE staining, ×20).

胞は関節液と同様に胸水にみられた場合でも脂質を含む細胞であるとの記載があるが^{9,10,12,13)}、本例では脂質の検索はできなかった。一方でNaylorは、リウマチ細胞は崩壊した好中球にしかすぎないと記載している³⁾。本例では免疫染色でMPO陽性であり崩壊したリウマチ細胞は好中球であることが示された。カルレチニンに陽性の中皮細胞はほとんどみられなかった。

胸水中に現れた細胞は、組織生検でみられた剥離可能な細胞や壊死細胞で構成され、リウマチ結節やリウマチ細胞の一部であると考えられた。今回胸水の性状は一見、化膿性滲出液に似ており、黄色膿性の混濁著明な胸水であったが胸水の外観に注意することも重要で、リウマチ胸水の典型的性状に、綿状の堆積物の沈殿がみられる¹⁰⁾。胸水中に、多量の顆粒状の壊死物質、細長い細胞質を有し、ときに核異型を示す組織球や、多核組織球が出現した場合、関節リウマチにみられる、リウマチ性胸膜炎を診断する可能性が示唆された。

鑑別診断に挙げられる炎症性疾患として結核性胸膜炎と膿胸がある。前者では多核組織球や類上皮細胞が出現し、中皮が少ない点はリウマチ性胸膜炎に類似している。しかし結核性胸膜炎に出現する細胞は主としてリンパ球であり、肺病変が胸腔内へ破裂しないかぎり多数の好中球が出現することはない¹⁰⁾。膿胸では多数の好中球が高度の変性を伴って出現し、背景には高度の壊死がみられる点はリウマチ性胸膜炎に類似する¹⁰⁾。しかし細長い細胞質をもつ組織球や多核巨細胞はみられないことから鑑別可能である。

鑑別診断に挙げられる悪性腫瘍や結核性胸膜炎や膿胸などの炎症疾患とは、リウマチ性胸膜炎の特徴的な細胞所見を知り、詳細な細胞像の観察によって鑑別が可能と思われる。

V. 結 語

関節リウマチは、慢性かつ進行性の原因不明の全身性疾患であり、関節外組織・臓器にも病変を生じることがあり重篤な病変を合併する。発症早期から適切な治療を行わなくては関節予後および生命予後を改善することはできない。このため早期診断・早期治療が必要不可欠である。今回、まれながら胸膜にリウマチ結節が形成され、組織生検でみられたリウマチ結節の一部が胸水中に現れた症例に遭遇した。体腔液の細胞学的検索により、リウマチ性胸膜炎を診断する可能性があり、早期発見に寄与できると考えられる。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Background : Little is known about the cytological findings of rheumatoid pleuritis in Japan. Herein, we report a case of rheumatoid pleuritis in which cytological examination of the pleural fluid showed clusters of epithelioid cells exfoliated from rheumatoid nodules.

Case : A 40-year-old woman visited our hospital with symptoms suggestive of rheumatoid arthritis. A plain chest x-ray revealed left-sided pleural effusion and the patient was admitted. Pleural fluid cytology showed numerous elongated histiocytes and neutrophils in a background of amorphous necrotic material. Scattered spindle-shaped histiocytes with nuclear pleomorphism and multinucleated giant cells were also observed. Furthermore, numerous leukocytes containing uniformly round cyanophilic particles formed by disintegrated nuclei, namely rheumatoid arthritis cells, and a few epithelioid cell clusters exfoliated from rheumatoid nodules were also present. Few mesothelial cells were present in the cytology specimen.

Conclusion : Overall, the cytomorphological findings in the present case were compatible with the diagnosis of rheumatoid pleuritis. Rheumatoid nodules are rarely formed in the pleura. The epithelioid cell clusters in this case appear to have been exfoliated rheumatoid nodules. Rheumatoid pleuritis should be differentiated from various other disorders of the pleura, including malignant tumor, tuberculosis and pyothorax. However, accurate diagnosis of rheumatoid pleuritis is possible by

detailed cytological examination.

文 献

- 1) 山中 寿. 関節リウマチ. 矢崎義男, 編. 朝倉内科学, 第10版. 東京: 朝倉書店; 2014. 1252-1258.
- 2) 真鍋俊明. 皮膚疾患. 向井 清, 真鍋俊明, 深山正久, 編. 外科病理学, 第4版. 東京: 文光堂; 2006. 55-56
- 3) Naylor, B. The pathognomonic cytologic picture of rheumatoid pleuritis. *Acta Cytol* 1990 ; 34 : 465-473.
- 4) Ellman, P., Cudkowicz, L., Elwood, J. S. Widespread serous membrane involvement by rheumatoid nodules. *J Clin Pathol* 1954 ; 7 : 239-244.
- 5) 林 光俊, 永井厚志, 小林健司, 沢井高志, 金野公朗. 結核性胸水の診断におけるPCR (Polymerase Chain Reaction) 法に関する検討. *日胸疾会誌* 1995 ; 33 (3) : 253-256.
- 6) 大野綾子, 喜納勝成, 岡崎哲也, 古谷津純一, 石和 久. マリノール封入剤を用いた細胞転写法. 免疫組織化学的およびISH法への応用. *日臨細胞会誌* 1996 ; 35 : 657-658.
- 7) 北市正則. 肺・上気道. 膠原病の病理診断マニュアル. 能勢真人, 尾崎承一, 編. 病理と臨 (臨時増刊号) 2005 ; 23 : 139-146.
- 8) Engel, U., Aru, A., Francis, D. Rheumatoid pleurisy : specificity of cytological findings. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]* 1986 ; 94 : 53-56.
- 9) Anon. Effusion in the absence of cancer. *Koss' Diagnostic Cytology, 5th Edition*. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2005 : 919-948.
- 10) Naylor, B. Pleural, peritoneal, and pericardial effusions. Bibb, M., Wilbur, D. C., eds. *Comprehensive Cytopathology, 3th Edition*. London : Elsevier ; 2008. 515-577.
- 11) Geisinger, K. R., Vance, R. P., Prater, T., Semble, E., Pisko, E. J. Rheumatoid pleural effusion. A transmission and scanning electron microscopic evaluation. *Acta Cytol* 1985 ; 29 : 239-247.
- 12) 入江靖司, 杉島節夫, 入江砂代, 笹栗靖之, 森松 稔, 北城文男・ほか. 慢性関節リウマチにおける関節液の細胞学的検討. *日臨細胞会誌* 1984 ; 23 : 576-583.
- 13) Nielsen, M. H., Faurshou, P., Faarup, P. Fine structure of granulocytes with cytoplasmic inclusions in pleural effusions from patients with rheumatoid pleuritis, tuberculous pleuritis and pleural carcinomatosis. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]* 1975 ; 83 : 433-442.

頭蓋骨ランゲルハンス細胞組織球症の1例

——細胞質所見と免疫細胞化学染色の有用性——

林 裕司 石田 光明 岡本 望 春日 希 九嶋 亮治

滋賀医科大学附属病院検査部・病理部

I. はじめに

ランゲルハンス細胞組織球症 (Langerhans cell histiocytosis, 以下 LCH) は小児に好発するまれなランゲルハンス細胞の増殖性疾患である。LCH の細胞像について、その核所見を中心によく知られているが¹⁻³⁾、細胞質の形態について言及した報告は少ない^{1,4)}。今回、術中捺印細胞診が診断の一助となった頭蓋骨 LCH の1例を経験したので、その細胞質所見に注目し、免疫細胞化学染色の有用性について報告する。

II. 症 例

症例は13歳、男児。約2週間前から左こめかみの圧痛・膨隆を自覚し、近医を受診した。MRIにて左側頭骨に径約3.5cmの境界不明瞭な腫瘍性病変を認め、当院を紹介受診した。左側頭骨腫瘍摘出術が施行され、術中迅速細胞診検査および術中迅速組織診検査を施行した。

III. 細胞学的所見

捺印細胞診：好中球、好酸球や小型リンパ球がみられる背景の中、核のくびれや切れ込みがみられる組織球様細胞を認めた (Photo. 1a)。小型核小体がみられるものもあったが、核クロマチンの増量は認められなかった。組織球様細

胞の核は偏在傾向で、細胞質の辺縁部には偽足様突起がみられたが、細胞質内に貪食像は認められなかった (Photo. 1a)。以上の細胞像から LCH と推定した。

免疫細胞化学染色：組織球様細胞は CD1a および Langerin 陽性であった (Photo. 1b)。

IV. 病理組織所見

くびれや切れ込みのある核をもち、豊かな好酸性細胞質を有する組織球様の腫瘍細胞が、好酸球や小型リンパ球を伴い胞巣を形成し増殖していた (Photo. 2a)。貪食像はみられず、また細胞質に偽足様突起は確認できなかった。

免疫組織化学染色で、腫瘍細胞は S-100 蛋白、CD1a および Langerin 陽性であった (Photo. 2b)。また Vimentin (+)、HLA-DR (+)、CD163 (+)、CD68 (+)、Ki-67index はホットスポットにて500カウントしたところ30%であった。

以上より LCH と診断した。

V. 考 察

本例は左側頭骨以外に病変が認められず、単一骨型の LCH と考えられた。

LCH の細胞像として、下記の特徴が知られている。1) 背景に好酸球や小型リンパ球がみられる、2) 腫瘍細胞は組織球様の多角形細胞で、3) 腫瘍細胞の核は歪みが強く、切れ込みがみられるが、核クロマチンの増量は認めない、4) 貪食像はみられない¹⁻³⁾。腫瘍細胞の特徴的な核所見についてはよく知られているが、細胞質所見に着目した報告は少ない^{1,4)}。Akhtar らは、LCH 14 例中3例において樹枝状の細胞質突起がみられたと報告している¹⁾。また、仲間らは偽足様突起が明瞭に認められた頭蓋骨 LCH の1例を報告し、偽足様突起の有無により組織球とランゲルハンス細胞を完全に鑑別することは困難であるが、偽足様突起の存在は通常の組織球とは異なるランゲルハンス細胞の特徴的な

A case of Langerhans cell histiocytosis of the cranial bone——Case report with emphasis on the cytological features——

Yuji HAYASHI, C. T., I. A. C., Mitsuaki ISHIDA, M. D., Nozomi OKAMOTO, C. T., I. A. C., Nozomi KASUGA, C. T., Ryoji KUSHIMA, M. D.

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

論文別刷請求先 〒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 林 裕司

平成28年8月17日受付

平成29年1月6日受理

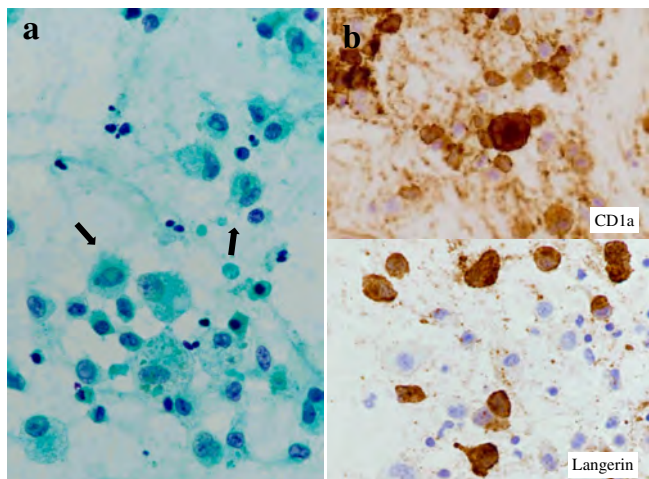


Photo. 1 Cytological and immunocytochemical features of the cranial bone tumor. a : Polygonal cells having relatively abundant cytoplasm with pseudopodial-like projections (arrows) and convoluted nuclei (Papanicolaou staining, $\times 40$). The polygonal cells showed positive results for (b) CD1a (top) and Langerin (bottom) expression ($\times 40$).

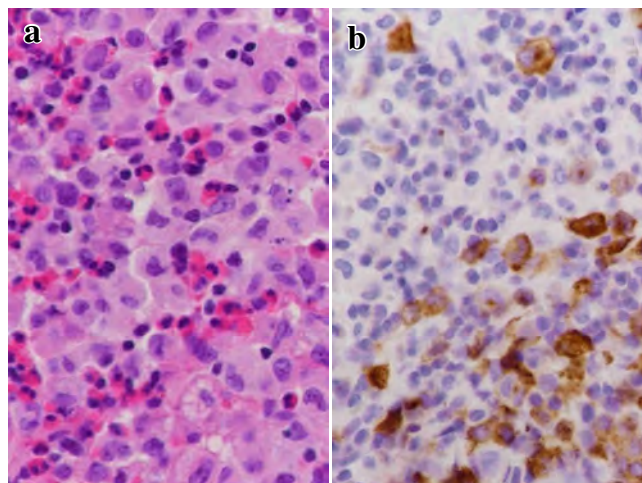


Photo. 2 Histopathological and immunohistochemical features of the cranial bone tumor. a : Neoplastic growth of polygonal cells with relatively abundant eosinophilic cytoplasm and convoluted nuclei containing small nucleoli in a background of eosinophils and small lymphocytes. No pseudopodial-like projections were detected in the neoplastic cells (HE staining, $\times 40$). b : The neoplastic cells showed positive staining for Langerin ($\times 40$).

細胞所見であり, LCH の診断に有用であると述べている⁴⁾. 偽足様突起は, 本例においても組織標本では確認することが困難であり, 固定による影響が推察される. 辻らは穿刺吸引細胞標本で認められなかったと報告しているが⁵⁾, その有無については, 細胞質辺縁部がよく保持されている細胞標本が適していると考えられ, 腫瘍部を捺印することにより観察可能であった.

これまでの報告例でも組織標本の免疫組織化学的検討がある程度なされていたが²⁻⁵⁾, 本例では細胞標本で CD1a と Langerin の陽性像を確認することができた.

特徴的な核所見のみならず, 偽足様突起の認識が LCH の細胞診断に有用であり, 免疫細胞化学染色を加えることで, LCH の診断が確実になると考えられた.

著者らは, 開示すべき利益相反状態はありません.

本論文の要旨は第 54 回日本臨床細胞学会秋期大会 (名古屋) で発表した.

Abstract

We present a case of Langerhans cell histiocytosis (LCH) involving the cranial bone in a 13-year-old boy. Imprint smear cytology showed polygonal cells having relatively abundant cytoplasm with pseudopodial-like projections and convoluted nuclei in a background of eosinophils and small lymphocytes. Immunocytochemical analyses demonstrated positive staining results for CD1a and langerin. Accordingly, a

cytological diagnosis of LCH was made. The presence of pseudopodial-like projections in the Langerhans cells may have hitherto been unrecognized. This cytologic feature is considered to be a characteristic finding of LCH in addition to the characteristic nuclear features.

文 献

- 1) Akhtar, M., Ali, M. A., Bakry, M., Sackey, K., Sabbah, R. Fine-needle aspiration biopsy of Langerhans histiocytosis (Histiocytosis-X). *Diagn Cytopathol* 1993 ; 9 : 527-533.
- 2) Kobayashi, T. K., Ueda, M., Nishino, T., Bamba, M., Echigo, T., Oka, H., et al. Langerhans cell histiocytosis of the skull on cytologic squash preparations. *Diagn Cytopathol* 2007 ; 35 : 154-157.
- 3) Elsheikh, T., Silverman, J. F., Wakely, P. E. Jr., Holbrook, C. T., Joshi, V. V. Fine-needle aspiration cytology of Langerhans' cell histiocytosis (eosinophilic granuloma) of bone in children. *Diagn Cytopathol* 1991 ; 7 : 261-266.
- 4) 仲間盛之, 荒川文子, 村田行則, 村上俊一, 石田 剛. 頭蓋骨ランゲルハンス細胞組織球症の 1 例. *日臨細胞会誌* 2009 ; 48 : 411-412.
- 5) 辻 要, 飯塚徳重, 中谷理加, 黒田 卓, 林 輝嘉, 堀井活子・ほか. 2 歳児の下顎骨に発症したランゲルハンス細胞組織球症の 1 例. *日臨細胞会誌* 2015 ; 54 (1) : 35-40.

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場合は, 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23年3月一部改定)
(平成6年6月一部改定)	(平成23年8月一部改定)
(平成9年6月一部改定)	(平成24年4月一部改定)
(平成11年6月一部改定)	(平成26年5月一部改定)
(平成21年5月一部改定)	(平成26年11月一部改定)
(平成21年6月一部改定)	(平成26年12月一部改定)
(平成21年11月一部改定)	(平成27年3月一部改定)
(平成22年4月一部改定)	(平成29年1月一部改定)
(平成22年9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項目は毎年の1号に掲載する。

- ・ヘルシンキ宣言
 - ・人を対象とする医学系研究に関する倫理指針
- 平成26年12月22日

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)
- (Partial revision January 2017)

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
- Ethical Guidelines for Medical and Health Research Involving Human Subjects
March, 2015

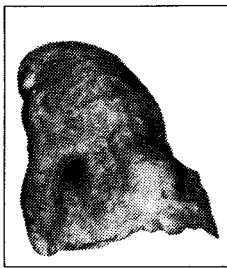
日本臨床細胞学会編集委員会 (平成29年~30年)

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 土屋眞一 土岐尚之 内藤善哉 中泉明彦 中村直哉
 中山富雄 長尾俊孝 則松良明 羽賀博典 畠山重春 服部 学
 濱田哲夫 林 透 広岡保明 廣川満良 廣島健三 藤井多久磨
 藤原 潔 細根 勝 前田一郎 増田しのぶ 松元 隆 丸田淳子
 三浦弘之 三橋 暁 光谷俊幸 南口早智子 元井紀子 森下由紀雄
 森園英智 森谷卓也 安田政実 山口 倫 横尾英明 横山良仁
 吉見直己 米山剛一 若狭研一 若狭朋子 鷲谷清忠 渡辺 純

(50音順)



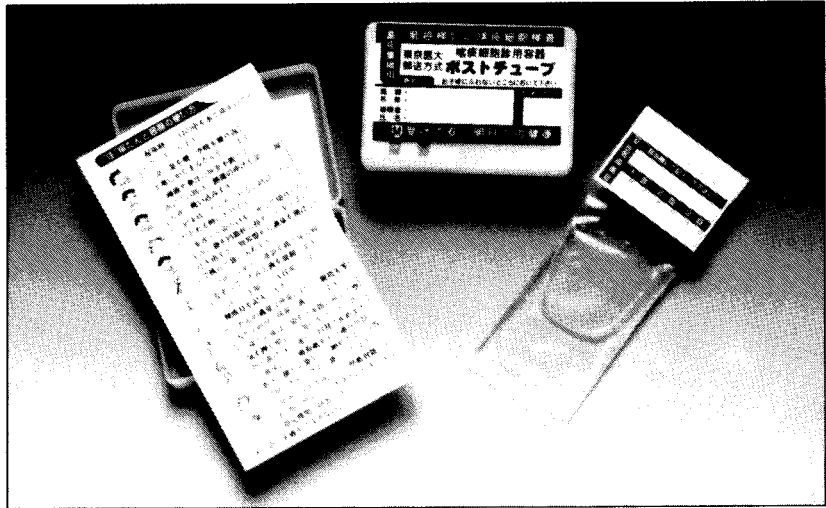
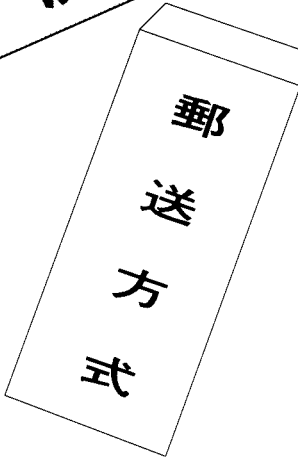
左側：長期間喫煙者の肺



右側：非喫煙者の肺

肺がん予防・早期発見のために

たんのげんさ 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