

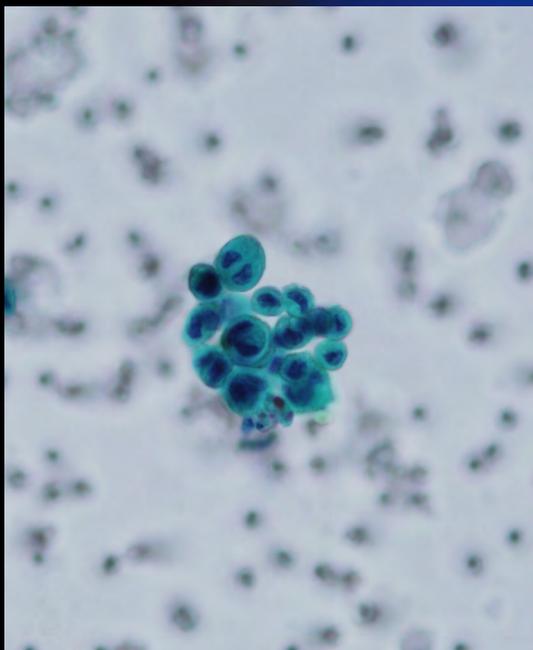
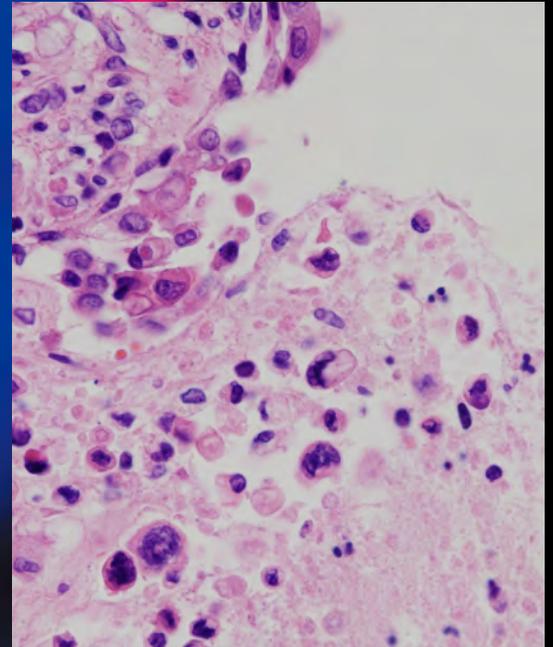
ONLINE ISSN 1882-7233
PRINT ISSN 0387-1193

日臨細胞誌
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第56卷 第5号 平成29年9月

日本臨床細胞学会雑誌

THE JOURNAL
OF THE JAPANESE
SOCIETY OF CLINICAL
CYTOLOGY



公益社団法人
日本臨床細胞学会

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

Vol.56 No. **5**
Sept. 2017



編 集 委 員 卷 頭 言

Shinya Okada

岡田真也

国際医療福祉大学病院病理診断科

▶ 明るい未来のために、今できること、すべきこと



今年の夏の明るいニュースといえば、眞子様のお結婚とパンダの赤ちゃん誕生、将棋界に中学生の新星出現などでしょうか。一方で尖閣諸島、南沙諸島の東南アジア領土問題、核兵器開発や大陸間弾道ミサイル ICBM を前面に押し立てた東アジアの戦争危機、国際的には世界各地のテロリズム、超大国間の対立、国内では安倍政権をはじめ、各政党の不祥事が露見し、日本を代表する企業の経営不振と存続の危機、各地の自然災害、記録的な長雨と農作物への打撃など、暗いニュースが次々に発生している多事多難の夏でもあります。次世代の明るい未来を創るために、私達一人ひとりが今、何をすべきかをしっかり考えなければならない責任を感じる毎日です。

さて、細胞診に関するニュースですが、この7月に子宮頸癌、内膜癌の取扱い規約が第4版に改訂されました。子宮頸部では異形成の判定基準がより明確になり、HPV感染が推定される koilocytosis か、炎症に伴う反応性変化かを迷う症例の対応、異形成 (LSIL と HSIL) のより明確な判定基準、腺異形成の消滅など、細胞診のみならず組織診でもよく問題となる点が改訂されています。子宮内膜では子宮内膜増殖症、異型増殖症、高分化な腺癌の診断基準がより詳細に記載されています。また規約の改訂かと困惑する方々も多いと思いますし、「良悪性の真実は一つ、診断名や診断基準が変わったという疾患や腫瘍はすべてわれわれもみてきた。略号ばかりでさっぱり分からない。また数年後には内容がコロコロ変わり、今の規約は信用できない。だから使わない!」と言われる方もいます。これは規約に準じた精度管理を担う立場になると時に直面する問題です。しかし最新の診断基準を明確に把握していないと、診断医間での一致をみず、臨床医が混乱し、患者様に不利益が生じる可能性があります。いつの診断基準で判定されたものかを明記して報告しなければ、臨床側に混乱が生じる可能性があります。当たり前のことですが、医療技術の進歩、新薬開発など治療方法が変わると生存予後も変わります。検診や HPV ワクチン接種などの社会的要因、統計学的解析も加わり、現時点で最善の治療につながるように熟慮された規約であり、本邦あるいは世界で行われる標準的治療の基本となるものが病理診断規約だと思います。技術革新に伴う常識の変化や新旧の価値判断の対立に伴う混乱は、医療界のみならず各分野でパラダイムシフトが問題とされて10年ほど経ちます。特に医療分野では



人の生死に直結する最新の治療法や標準的治療を行うための判断基準に病理、細胞診従事者の責務は非常に重要で、日々、勉強、自己研鑽が要求される厳しい最前線といえます。規約改訂を好機として、私も自己の診断基準を再確認したいと思います。

今回の本誌は大変、意欲的な9編の論文をお届けします。原著4編、症例4編、短編1編です。興味深い点は、梅澤らは子宮頸部擦過細胞診におけるBD シュアパス™法の有用性について、HSILを中心とした子宮頸部腫瘍性病変の成績を従来法と生検組織診と比較し、標本不適正率とその要因を詳細に検討しています。関根らは今、その細胞診断基準が学会内でも活発に議論されている口腔細胞診におけるベセスダシステム SILの取扱いに関する検討をされ、SIL症例に悪性症例が検出されたことから、病理組織検査の必要性があり、今後NILMとSIL、さらにLSILとHSILを明確に区別する詳細な診断基準の検討が必要であると報告しています。久山らは口腔扁平上皮癌擦過細胞診における細胞量、細胞所見および正診性に関する従来法と液状化検体細胞診(SurePath法)の比較検討をされ、SurePath法は従来法と比較して細胞量に優位性が認められ、従来法およびSurePath法のそれぞれに特有の細胞所見が存在した事、SCC的中率は両者に有意差がみられなかったことを報告しています。山本らは口腔顎顔面領域に発症する各種病変における穿刺吸引細胞診の有用性に関する検討をされ、唾液腺悪性腫瘍においては質的診断が困難であること、扁平上皮癌症例や嚢胞形成性病変では採取技術力の向上と、病変のどの部位から採取するかがポイントになることを報告しています。高橋らは空胞状の細胞質を多数認めた腺solid-pseudopapillary neoplasmの1例で、clear cell variantの診断の可能性を報告し、三浦らは子宮頸部大細胞神経内分泌癌の1例で、頻度が低く、他の組織型と混在することも多く、表層の腫瘍細胞が変性、壊死により、術前の細胞診所見、組織生検所見が典型的な肺LCNECの特徴に乏しいことがあるとしています。西周らは比較的新しい分類で高悪性度、まれな腎盂に発生したmicrocystic urothelial carcinomaの1例の細胞像を報告し、長山らは胆道系多段階発癌病変として組織診でもしばしば診断基準が議論となるBiliary intraepithelial neoplasiaの細胞像を、刀稱らは心嚢液中に腫瘍細胞が認められたACTH産生胸腺原発非定型的カルチノイドの細胞像を報告しています。

いずれも新しい知見が提供され、非常に興味深く、日常の診断に役立つ情報満載で、じっくり読んでいただきたい論文ばかりです。これら論文で示される詳細な細胞観察力、綿密なデータ解析方法を皆さんも一緒に検討され、美しい細胞像、組織像をぜひ、ご堪能ください。

目次

編集委員巻頭言.....岡田 真也

〈原 著〉

口腔細胞診におけるベセスダシステム SIL の取扱いに関する検討

——パパニコロウ分類/3段階分類との関連——

.....島根大学医学部歯科口腔外科学講座 関根 浄治・他 (203)

口腔扁平上皮癌擦過細胞診における細胞量, 細胞所見および正診性に関する従来法と

液状化検体細胞診 (SurePath 法) の比較検討

.....日本大学松戸歯学部口腔病理学講座 久山 佳代・他 (210)

口腔顎顔面領域に発症する各種病変における穿刺吸引細胞診の有用性に関する検討

.....日本大学松戸歯学部口腔外科学講座 山本 泰・他 (218)

子宮頸部擦過細胞診における従来法と BD シュアパス™法の HSIL 以上の陽性率と標本適否の比較

.....東京慈恵会医科大学葛飾医療センター病院病理部 梅澤 敬・他 (225)

〈症 例〉

Biliary intraepithelial neoplasia の 1 例

.....社会医療法人雪の聖母会聖マリア病院病理細胞診 長山 大輔・他 (232)

空胞状の細胞質を多数認めた脾 solid-pseudopapillary neoplasm の 1 例

.....医療法人彰和会北海道消化器科病院病理部 高橋 里実・他 (237)

子宮頸部大細胞神経内分泌癌の 1 例

.....弘前大学大学院医学研究科産科婦人科学講座 三浦 理絵・他 (244)

腎盂に発生した microcystic urothelial carcinoma の 1 例

.....公立長生病院検査科 西周 裕晃・他 (250)

〈短 報〉

心嚢液中に腫瘍細胞が認められた ACTH 産生胸腺原発非定型的カルチノイドの 1 例

.....弘前大学医学部附属病院病理部 刀稱亀代志・他 (255)

投稿規定.....(257)

編集委員会.....(264)

—————*—————

〈表紙写真〉

Microcystic urothelial carcinoma

(左:パパニコロウ染色, 右:H-E染色)(西周 裕晃・他, 左:Photo. 7A, 右:Photo. 7B, ともに253頁)

CONTENTS

Editorial.....Shinya Okada

Original Articles

- Management of squamous intraepithelial lesion as a new cytological diagnostic class in the Bethesda system in oral cytology—Correlation between the Bethesda system and the Papanicolaou/three-grade classifications—
Joji Sekine, et al. (Dept. of Oral and Maxillofacial Surg., Shimane Univ. Faculty of Med., Shimane)(203)
- Comparative study of cell amount, cell findings and accuracy for conventional smear method and LBC (SurePath method) in oral squamous cell carcinoma cases
Kayo Kuyama, et al. (Dept. of Oral Path., Nihon Univ. School of Dentistry at Matsudo, Chiba)(210)
- A study on utility of fine needle aspiration cytology in the oral and maxillofacial regions
Hiroshi Yamamoto, et al. (Dept. of Oral Surg., Nihon Univ. School of Dentistry at Matsudo, Chiba)(218)
- Comparison of the positive rate of HSIL or worse and percentage of unsatisfactory specimens between BD SurePath™ and conventional methods
Takashi Umezawa, et al. (Dept. of Path., Jikei Univ. Katsushika Med. Center, Tokyo)(225)

Clinical Articles

- Cytopathological findings in a case of biliary intraepithelial neoplasia
Daisuke Nagayama, et al. (Dept. of Path. and Cytol., St. Mary's Hosp., Fukuoka)(232)
- A case of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas in which the majority of cells showed vacuolated cytoplasm
Satomi Takahashi, et al. (Dept. of Path., Hokkaido Gastroenterology Hosp., Hokkaido)(237)
- A case of large cell neuroendocrine cancer of the uterine cervix—Study of the cytological and histological findings—
Rie Miura, et al. (Dept. of Obst. and Gynecol., Hirosaki Univ. Graduate School of Med., Aomori)(244)
- A case of microcystic urothelial carcinoma of the renal pelvis
Hiroaki Saishu, et al. (Dept. of Clin. Lab., Chosei Public Hosp., Chiba)(250)

Brief Note

- A case of ACTH-producing primary thymic atypical carcinoid with tumor cells in the pericardial fluid
Kiyoshi Tone, et al. (Dept. of Anatomic Path., Hirosaki Univ. Hosp., Aomori)(255)

Notice to contributors.....(257)

Cover Photo

- Microcystic urothelial carcinoma
(Left : Pap. stain, Right : H-E stain) (Hiroaki Saishu, et al., Left : Photo. 7A, Right : Photo. 7B, p253)

原 著

口腔細胞診におけるベセスダシステム SIL の取扱いに関する検討

——パパニコロウ分類/3段階分類との関連——

関根 浄治¹⁾ 秀島 克巳¹⁾ 岩橋 輝明¹⁾ 渡邊 正章¹⁾管野 貴浩¹⁾ 成相 義樹^{1,2)}島根大学医学部歯科口腔外科学講座¹⁾, 松江市立病院歯科口腔外科²⁾

目的：口腔細胞診における SIL 症例を従来のパパニコロウ分類と 3 段階分類法と比較し、SIL 症例の取扱いを明らかにすること。

方法：2007 年 6 月 1 日～2014 年 9 月 30 日に当科にてベセスダシステムで判定した 1867 例を対象とした。また、従来のパパニコロウ分類と 3 段階分類を併せ行った。Class III 症例を“癌が疑われる異型細胞”とし、LSIL を Subclass II-III, HSIL を Subclass III, Subclass III-IV に細分類した。

成績：NILM 1298 例、LSIL 158 例、HSIL 267 例、SCC 132 例、検体不適正 12 例であった。3 段階評価では、陰性 1298 例、疑陽性 425 例、陽性 132 例であった。全 SIL 症例中 186 例に対して病理組織検査が行われ、扁平上皮癌が LSIL の 29.3%、HSIL の 53.1% にみられた。

結論：SIL 症例に悪性症例が検出されたことから、病理組織検査の必要性が示唆された。また、今後 NILM と SIL、さらに LSIL と HSIL を明確に区別する詳細な診断基準の検討が必要であると思われた。

Key words : Oral cytology, The Bethesda System, SIL, Atypical Cell

I. はじめに

細胞診が臨床応用されて以来、その判定には 5 段階表記のパパニコロウ分類が用いられてきた¹⁾。本分類では、正

常細胞を Class I、悪性細胞を Class V とし、異常細胞を認めるも悪性の疑いが無い Class II、悪性と判断しうるが悪性の特徴がやや乏しい Class IV、そしてそれらの中間を Class III とされた。しかし、Class I と II、Class IV と V の境界が不明確であることや臨床的取扱いに大きな差異がないことから、陰性 (Class I と II)・疑陽性 (Class III)・陽性 (Class IV と V) という 3 段階分類が広まった²⁾。

しかし、疑陽性症例は Class II に近いものから Class IV に近いものが存在する³⁾。口腔という特殊環境下では、唾液や慢性炎症により核の異型や腫大が生じることがしばしばあり、疑陽性症例 (Class III) の判定に難渋することが多い⁴⁾。そこでわれわれは、Class III 症例を Subclass II-III, Subclass III, Subclass III-IV に細分類し、これらの“癌が疑われる異型細胞”をより詳細に評価することの重要性をすでに報告している³⁻⁵⁾。

1988 年 12 月、The National Cancer Institute Workshop がベセスダ (メリーランド州) にて開催され、2001 年の改訂を経て、子宮頸部細胞診報告様式とし、ベセスダシステム

Management of squamous intraepithelial lesion as a new cytological diagnostic class in the Bethesda system in oral cytology—Correlation between the Bethesda system and the Papanicolaou/three-grade classifications—

Joji SEKINE¹⁾, D. D. S., Katsumi HIDESHIMA¹⁾, C. T., Teruaki IWAHASHI¹⁾, D. D. S., Masaaki WATANABE¹⁾, D. D. S., Takahiro KANNO¹⁾, D. D. S., Yoshiki NARIAI^{1,2)}, D. D. S.

¹⁾Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Shimane University Faculty of Medicine

²⁾Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Matsue City Hospital

論文別刷請求先 〒 693-8501 島根県出雲市塩冶町 89 の 1

島根大学医学部歯科口腔外科学講座 関根浄治

平成 28 年 7 月 21 日受付

平成 29 年 4 月 19 日受理

(NILM : negative for intraepithelial lesion or malignancy, LSIL : low-grade squamous intraepithelial lesion, HSIL : high-grade squamous intraepithelial lesion, SCC : squamous cell carcinoma or IFN : indefinite for neoplasia) が世界中で採用されるようになった。わが国でも、2008年に日本産婦人科学会が旧日母分類を廃止してベセスダシステムを採用、2013年より全面的にベセスダシステムに統一された⁶⁾。本判定システムは、細胞診標本の適正、判定、治療指針にまで言及するもので、現在、甲状腺領域をはじめ各領域において本システムの導入が準備中である⁷⁾。われわれも2014年より口腔領域においてベセスダシステムに準じた判定を行っているが、本システムにおいても“口腔癌境界病変”の判定には難渋することが多い⁸⁾。

一方、2015年出版「細胞診ガイドライン5 消化器⁸⁾」においては、ベセスダシステムではそれらの細胞診断基準として、hyperkeratosisやsquamous cell hyperplasiaをNILM, low-grade epithelial dysplasia (mild dysplasia and moderate dysplasia)をLSIL, そしてhigh-grade epithelial dysplasia (severe dysplasia and CIS : carcinoma *in situ*)をHSILとした。

とりわけ“口腔癌境界病変”の組織学的診断基準は、日本口腔腫瘍学会編「口腔癌取扱い規約」(2010)⁹⁾に、WHO分類(2005)¹⁰⁾をはじめ、日本頭頸部癌学会編「頭頸部癌取扱い規約」(2012)¹¹⁾などとの対応関係が記載されているが、上皮異形成(epithelial dysplasia)の扱いについてはいまだ統一した見解が得られていない。しかし、実際にはLSILにも悪性症例が含まれることが知られている⁸⁾。また、われわれはベセスダシステムにおけるLSILとHSILの取り扱いに関して、さらに詳細に分類する必要性について報告している^{3~5)}。

そこで本研究は、当科における口腔細胞診標本のうち新ガイドラインにおけるベセスダシステム⁸⁾で、SILと診断された症例について、後ろ向きに従来のパパニコロウ分類ならびに3段階分類で再評価ならびに検討することで、それらの関連性を明らかにする目的で企画した。

II. 対象および方法

対象は、2007年6月1日~2014年9月30日に、島根大学医学部附属病院歯科口腔外科で細胞診が行われた1867例である。今回は口腔粘膜病変に対する擦過細胞診症例に限定し、悪性病変は全例扁平上皮癌を対象とした。細胞診標本は、パパニコロウ染色標本2枚とギムザ染色標本1枚の計3枚を作製した。なお、今回の検討に際して、1867例のすべてを国際細胞検査士による再スクリーニングの後、

日本臨床細胞学会細胞診専門医1名と同専門歯科医1名とでダブルチェックを行った。

判定に関してベセスダシステムでは、新ガイドラインに準じて検体不適正・適正を判定のうえ、検体適正のものについて、NILM, LSIL, HSIL, SCC, IFNの5段階評価を行った。さらに従来のパパニコロウ分類に準じたClass III症例については、これをさらにSubclass II-III, III, III-IVに細分類した。また3段階の評価として陰性、疑陽性、陽性を適用した²⁾。さらにこれらの細胞診標本について、細胞診対象疾患の概要(年齢、性別、細胞採取部位、判定結果)を検討した。

本研究で対象とした2014年以前は、ガイドラインが存在しなかったため、今回ベセスダ判定を行うにあたって、全標本を再スクリーニングした。

日常検査においてClass IIIと診断された症例については、3段階評価では疑陽性、ベセスダシステムではLSILあるいはHSILに該当し、再スクリーニングの結果との相違は認めなかった。

最終診断は島根大学医学部附属病院病理部において、全例病理専門医によるダブルチェックを行った。次いで、病理組織検査がなされた症例の詳細を評価した。病理組織診断は全例、口腔癌取扱い規約⁹⁾に準じて行い、low-grade dysplasiaに相当する異型の弱い上皮内腫瘍で、一部反応性異型病変が含まれるものをOED(oral epithelial dysplasia, 口腔上皮性異形成)、浸潤癌に進展する可能性のある上皮内腫瘍をOIN(oral intraepithelial neoplasia, 口腔上皮内腫瘍)と診断のうえ、OINについてはさらに全層置換型と表層分化型とに分類した(Photo. 1)。

なお、当院の病理細胞診断業務はヘルシンキ宣言を遵守して運用されている。

III. 結 果

細胞診症例の内訳

細胞診の対象年齢は2~99歳(平均年齢:67.1歳)で、50~70歳代が最も多かった。男性は845例(3~99歳, 平均年齢:66.4歳)、女性は1022例(2~97歳, 平均年齢:67.8歳)で、女性に多い傾向であった。

細胞採取部位は、舌が最も多く683例、上・下歯肉571例、頬粘膜373例、口蓋106例、上・下唇68例、口底66例であった(Fig. 1)。

細胞診断の判定結果

ベセスダ分類ではNILM 1298例、LSIL 158例、HSIL 267例、SCC 132例、検体不適正が12例、IFNはみられなかった(Fig. 2)。パパニコロウ分類ではClass I 222例、Class

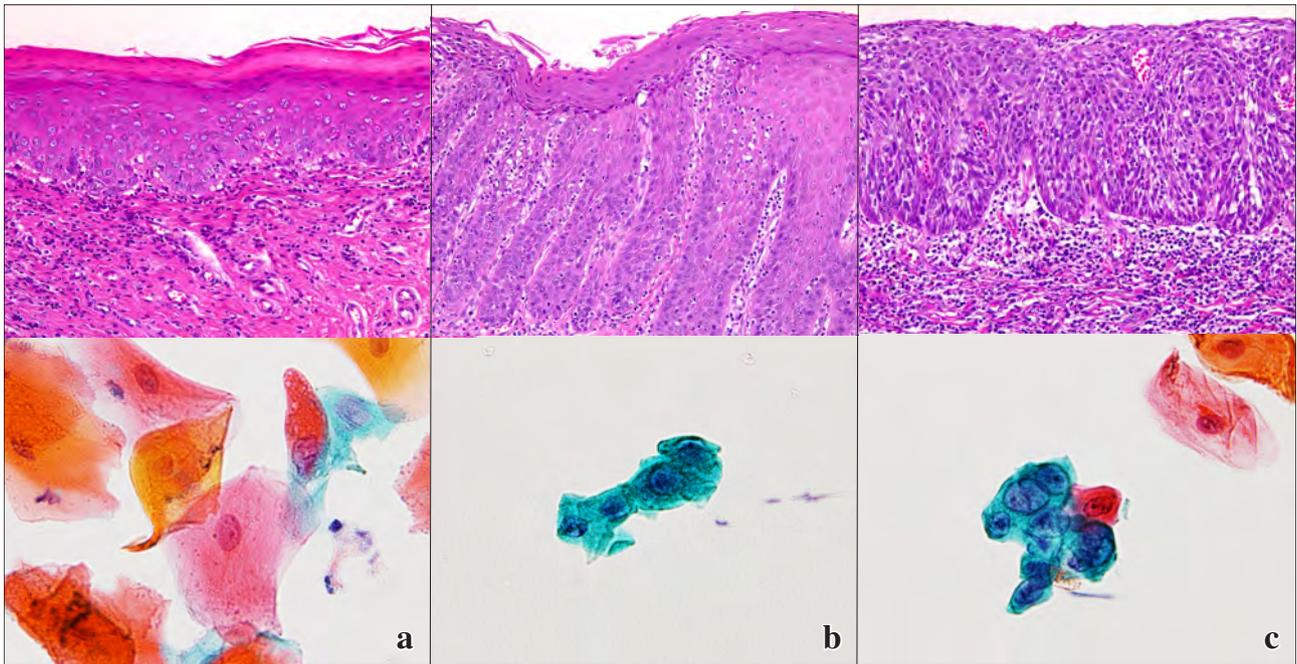


Photo. 1 Histopathological and cytological findings of oral epithelial dysplasia (OED) and oral intraepithelial neoplasia (OIN) diagnosed at the Department of Histopathology in accordance with the General Rules for Clinical and Pathological Studies on Oral Cancer⁸⁾. a : OED, 36-year-old woman, tongue (HE staining, ×20, Pap. staining, ×100), b : OIN, differentiated type, 59-year-old man, gingiva (HE staining, ×20, Pap. staining, ×100), c : OIN, basaloid type, 84-year-old woman, tongue (HE staining, ×20, Pap. staining, ×100).

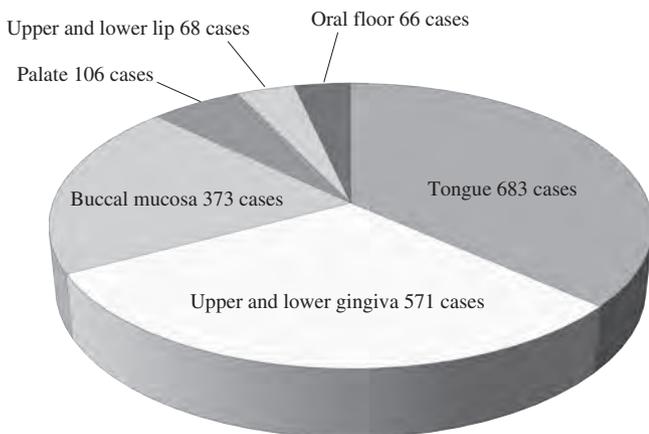


Fig. 1 Sites of collection of the cytology specimens

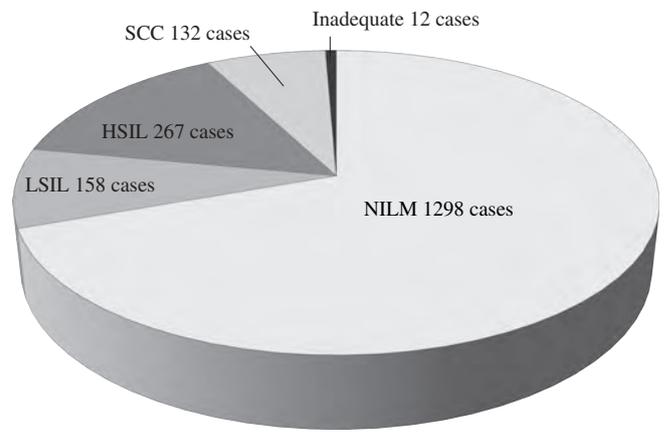


Fig. 2 Cytological diagnoses (Bethesda System)

II 1076 例, Class III 425 例 (Subclass II-III 158 例, Subclass III 223 例, Subclass III-IV 44 例), Class IV 70 例, Class V 62 例, 検体不適正 12 例であった (Fig. 3)。3 段階評価では, 陰性 1298 例, 疑陽性 425 例, 陽性 132 例, 検体不適正 12 例であった (Fig. 4)。

ベセスダシステムにおける SIL 症例を Subclass 分類の結果と比較・検証すると, Subclass II-III が LSIL, Subclass III, III-IV が HSIL に相当していた。SIL 症例 425 例のうち, LSIL が 158 例 (37.2%), HSIL が 267 例 (62.8%) と, 半数以上を HSIL が占めていた。

癌が疑われる異型細胞の病理組織検査結果

SIL 症例のうち, 186 例 (43.8%) に対して, 生検や手術により病理組織学的検索が行われた (Table 1)。なお NILM の症例においても, 1298 例中 94 例 (7.2%) に対して病理組織学的検索が行われ, 17 例 (1.3%) に悪性病変が検出される結果となった。

LSIL 症例

細胞診判定 Subclass II-III における病理組織検査は, 158 例のうち 58 例 (36.7%) に対して行われた。その結果, 扁平上皮癌が 17 例 (29.3%, 舌 9 例; 下顎歯肉 3 例; 上顎歯

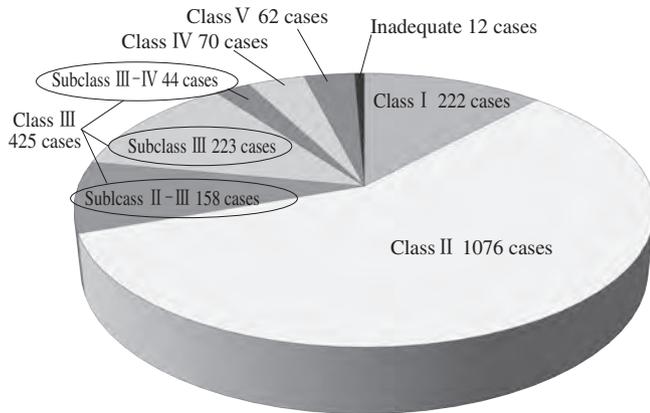


Fig. 3 Cytological diagnoses (Papanicolaou classification)

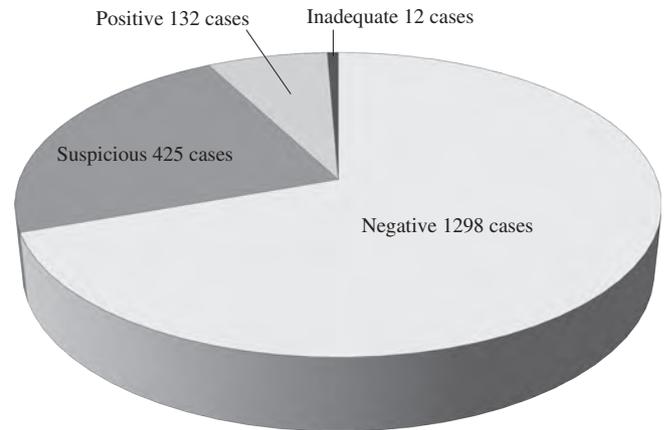


Fig. 4 Cytological diagnoses (three-grade classification)

Table 1 Histopathological examination in NILM and SIL cases

Bethesda	NILM	LSIL	HSIL	
Subclass	I, II	II-III	III	III-IV
Total cases	1298	158	223	44
Biopsy/excision	94 (7.2%)	58 (36.7%)	101 (45.3%)	27 (61.4%)
No malignancy	77 (81.9%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
OED	4 (4.3%)	28 (48.3%)	19 (18.8%)	2 (7.4%)
OIN/CIS	4 (4.3%)	13 (22.4%)	30 (29.7%)	9 (33.3%)
SCC	9 (9.6%)	17 (29.3%)	52 (51.5%)	16 (59.3%)

NILM and SIL contain both OIN (oral intraepithelial neoplasia) and CIS (carcinoma *in situ*).

肉 2 例；頬粘膜 2 例；口底 1 例），上皮内腫瘍（OIN/CIS）が 13 例（22.4%，下顎歯肉 7 例；上顎歯肉 3 例；舌 2 例；頬粘膜 1 例）であった（Table 1）。OED は 28 例（48.3%，下顎歯肉 8 例；舌 8 例；上顎歯肉 5 例；頬粘膜 3 例；口底 2 例，下唇 2 例）であった。

HSIL 症例

細胞診判定 Subclass III における病理組織検査は，223 例のうち 101 例（45.3%）に対して行われた。その結果，扁平上皮癌が 52 例（51.5%，舌 19 例；上顎歯肉 12 例；下顎歯肉 8 例；頬粘膜 7 例；口蓋 3 例；口底 3 例），上皮内腫瘍（OIN/CIS）が 30 例（29.7%，下顎歯肉 15 例；舌 4 例；頬粘膜 4 例；口蓋 4 例；上顎歯肉 2 例；口底 1 例）であった（Table 1）。OED は 19 例（18.8%，上顎歯肉 2 例；下顎歯肉 4 例；舌 7 例；頬粘膜 3 例；口蓋 2 例，下唇 1 例）であった。

一方，Subclass III-IV 症例における病理組織検査は，44 例のうち 27 例（61.4%）に対して行われた。その結果，扁平上皮癌が 16 例（59.3%，舌 11 例；下顎歯肉 3 例；上顎歯肉 1 例；頬粘膜 1 例），上皮内腫瘍（OIN/CIS）が 9 例（33.3%，下顎歯肉 4 例；頬粘膜 2 例；上顎歯肉 1 例；舌 1 例；口底 1 例）であった（Table 1）。OED は 2 例（7.4%）

であった。

IV. 考 察

病理組織検査が行われた SIL 症例は 186 例（43.8%）のうち，病理組織検査施行率は，LSIL (Subclass II-III 36.7%；58/158 例)，HSIL (Subclass III 45.3%；101/223 例，Subclass III-IV 61.4%；27/44 例) と Subclass 分類に比例して高くなっていた。そのうち，悪性の割合は，LSIL (Subclass II-III；29.3%；17/58 例)，HSIL (Subclass III 51.5%；52/101 例，Subclass III-IV 59.3%；16/27 例) であり，これに上皮内腫瘍（OIN/CIS）を含めると，LSIL (Subclass II-III 51.7%；30/58 例)，HSIL (Subclass III 81.2%；82/101 例，Subclass III-IV 92.6%；25/27 例) という結果であった。部位については，舌が最も多く，これは口腔扁平上皮癌の好発部位を反映するものと思われた⁹⁾。

今回の検討で LSIL と判定された症例において約半数の悪性症例（OIN/CIS を含む）が検出された。その理由として，口腔扁平上皮は子宮や食道に比べて分化がきわめて高い¹²⁾ことが考えられる。口腔扁平上皮癌では，扁平上皮の中層～深層細胞の異型が強いにもかかわらず，表層では分

化の高い症例がある。子宮頸部の扁平上皮では、上皮異型は基底層に始まり全層置換した後に上皮内癌となり浸潤癌となることが多い⁴⁾。口腔扁平上皮でも全層置換型の癌は存在するが、子宮頸部と比べると表層分化型のものが圧倒的に多いとされている^{13,14)}。したがって、表層のみが採取されると *underdiagnosis* になる可能性がある。

今回、SILと判定された症例の28.0%；52/186例がOINと診断され、このほとんどは口腔に特化する表層分化型であった。口腔領域において、これらの上皮内腫瘍の病理診断基準は、いまだ統一にいたっていないことから、病変の本質に対する認識の食い違いがないよう、臨床と病理の意思の疎通を図ることが必要と思われる⁹⁾。

近年、口腔粘膜に発生する正角化型異形成 (*orthokeratotic dysplasia*, OKD) の報告がなされている。本疾患はOEDの一亜型で前癌病変と考えられている¹³⁾。したがって、扁平上皮の表層細胞のみが採取され、なおかつ無核の角化細胞が多数認められる症例では、OKDの可能性を考慮してCK10, CK13免疫染色を併用することが推奨されている¹⁵⁾。口腔細胞診では、以上のような扁平上皮の特性を十分に理解したうえで細胞採取・判定を行うことが大切である。

細胞採取に際して、われわれはできるだけ深層から細胞を採取するように努めている。具体的には、同一部位から3回細胞を採取する。こうすることで表層から深層におよぶ細胞採取が可能となることが多い⁴⁾。しかし現実には、表面が硬い白色病変等では表層細胞しか採取できないことがある。オレンジG好性の細胞質の肥厚は、上皮異形成症を含めて扁平上皮癌に特徴的な所見であるため、扁平上皮の表層細胞しか採取されていない症例では、その角化異型細胞の多様性、光輝性細胞質等の細胞質の十分な観察^{3,4,8)}、病変に対する長期的な経過観察、細胞診の再検ならびに病理組織学的検索の併用等で対応している。

近年、液状化細胞診 (*liquid based cytology*, LBC) が普及している。LBCは子宮頸部検診の精度管理を目的とした標本作成の標準化を実現する手法であるが、これを口腔細胞診にも応用することへの有用性が報告されている^{16,17)}。LBCは従来の綿棒による擦過細胞診と比較して、回収される細胞数が多い。口腔粘膜では子宮頸部と比較して角化病変が多いため、細胞採取量が少ないという欠点があるが、その特徴を補う意味でも口腔領域のLBCは有用である¹⁷⁾。

ベセスダシステム登場以前、1996年にパパニコロウソサイエティは独自の判定カテゴリーを提唱した¹⁸⁾。その特徴は、従来のパパニコロウ分類や3段階分類から脱却し、正常あるいは良性 (*normal or benign*)、鑑別困難 (*indeterminate*)、悪性の疑い (*malignancy suspected*)、悪性 (*malignancy*) の4つのカテゴリーに分けたことである。その後、

パパニコロウソサイエティの判定カテゴリーの使用経験から、鑑別困難に含まれる多様な病態は二分できることが明らかとなった。オリジナルのベセスダシステムはパパニコロウの判定カテゴリーを進化させたものであり、その最大の特徴は鑑別困難症例を意義不明異型あるいは意義不明な扁平上皮 (*atypical squamous cells of undetermined significance*, ASC-US, パパニコロウ分類Ⅲa) と高度な異型を除外できない異型扁平上皮 (*atypical squamous cells cannot exclude HSIL*, ASC-H, パパニコロウ分類Ⅲb) の2つに区分したことである¹⁹⁾。この考え方は、最近、甲状腺領域でも応用されており、前者をAUS/FLUS (*atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance*)、後者をFN/SFN (*follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm*) と提唱している²⁰⁾。しかしながら、甲状腺においては、腺系の腫瘍が多くを占めるため、この診断基準を扁平上皮由来の腫瘍を取り扱う口腔細胞診において適用することは困難であると考え^{8,20)}。

口腔領域におけるベセスダシステムは、発生頻度の高い扁平上皮癌に対応できるものとし、LSILとHSILを設けたことを最大の特徴としている⁸⁾。また新ガイドラインでは、LSILは従来ClassⅡとされた症例に癌が少なからず含まれていたことを是正するために設定されているものである⁸⁾、との記載がある。われわれの細分類SubclassⅡ-Ⅲには炎症性の細胞異型と異形成細胞を含み、今回の検討でLSILに相当したが、病理診断の結果、悪性症例が検出された。また同様に、SubclassⅢ-Ⅳに相当するHSILには高度異形成症から上皮内癌が含まれた。以上より、SIL症例については必要に応じて病理組織検査を施行する必要性が示唆された。

その一方で、SILと診断された症例のなかに、病理組織診断により炎症性反応のみのもも含まれており、細胞診と病理組織診断の解離がみられた。そのため、細胞診においてNILMとSILをより明確に区別する詳細な診断基準の検討が必要であると思われる。それに加えて、LSILとHSILもそれらを明確に区別する診断基準が必要と考えられた。

今回の検討でパパニコロウ分類ClassⅢの425例は、いずれも口腔扁平上皮に由来した病変であった。今回の結果をふまえ、従来のパパニコロウ分類と新ガイドラインに準じたベセスダシステムの関連をもとにわれわれ独自の細胞診断アルゴリズムを作成した (Fig. 5)。新ガイドラインでは、従来のパパニコロウ分類ClassⅢの一部はベセスダシステムではLSILに分類されるが、われわれのアルゴリズムではClassⅢ症例は全例HSILに該当しており、後者の判

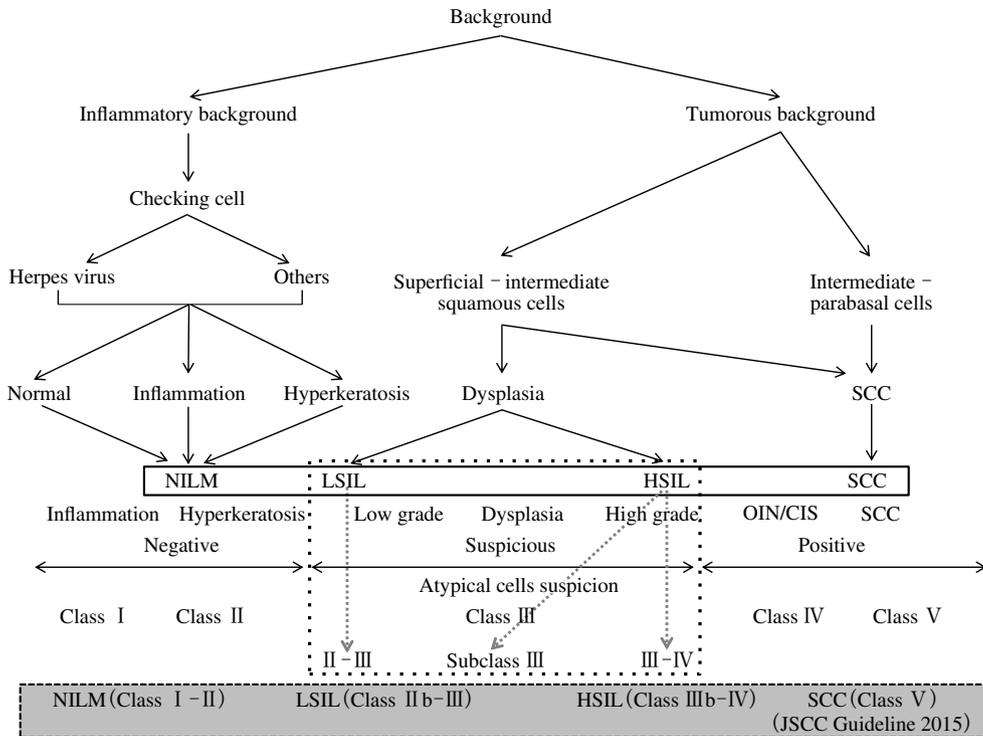


Fig. 5 Algorithm for oral cytology

NILM : negative for intraepithelial lesion or malignancy, LSIL : low-grade squamous intra-epithelial lesion, HSIL : high-grade squamous intra-epithelial lesion, SCC : squamous cell carcinoma.

According to the JSCC guideline 2015, some cases of class III are included in LSIL. On the other hand, in this algorithm, class III cases are included in HSIL.

定基準がやや severe であったと考えられた⁸⁾。

また新ガイドライン⁸⁾において、口腔癌境界病変への病理組織学的検索の必要性がフローチャートで示されているが、われわれは NILM, LSIL, HSIL の診断について、現時点では曖昧な部分が残されていると認識しており、実臨床の対応も個々の症例に応じてさまざまである。当科では細胞診で LSIL 以上の結果が出たにもかかわらず、実際、病理組織診断にいたっていない症例も存在する。それらの症例については短期間での再診、肉眼的観察と細胞診の再検を行い、嚴重な経過観察を継続する形をとっている。

細胞診は確定診断にいたるまでの低侵襲なツールの一つに過ぎず、それ単独で全診断を完遂させることはできないと考えている。病理組織診断の必要性の可否については、肉眼所見等の臨床所見とその経過を総合的に判断すべきである。

V. 結 語

口腔細胞診において、ベセスダシステムにおける SIL に対する病理組織検査の必要性が示唆された。また、今後

NILM と SIL, さらに LSIL と HSIL を明確に区別する詳細な診断基準の検討が必要であると考えられた。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

謝辞 本研究において、多大なご助言をいただきました島根大学医学部附属病院病理部 丸山留敬教授、石川典由先生に感謝致します。

Abstract

Objective : This retrospective study was aimed at elucidating the management of Squamous Intraepithelial Lesion (SIL) classified according to the Bethesda System in oral cytology.

Study Design : Cytology specimens collected from June 2007 to September 2014 at the Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Shimane University Hospital (1867 cases : male, 845 ; female, 1022), were examined. The cytological findings were classified according to the Bethesda System (NILM, LSIL, HSIL, SCC and IFN), as well as according to the conventional Papanicolaou (Pap.) and three-grade classifications. "Atypical cells suspected" was defined as Class III, which was further subdivided into Subclass II-III (LSIL), III, and III-IV (HSIL).

Results : The cytological diagnoses according to the Bethesda System were NILM (1298 cases), LSIL (158 cases), HSIL (267 cases), SCC (132 cases) and inadequate specimen (12 cases). The three-grade classification was as follows : negative (1298 cases), suspected (425 cases), and positive (132 cases). Histopathological examination was performed for LSIL (58 cases) and HSIL (128 cases). SCC was detected in 17 cases with LSIL (29.3%) with LSIL, and 68 cases with HSIL (53.1%).

Conclusion : Histopathological examination is recommended for SIL. It is necessary to investigate the detailed diagnostic criteria to distinguish between LSIL and HSIL, as well as between NILM and SIL.

文 献

- 1) Koss, L. G., Melamed M. R. Koss's Diagnostic Cytology, 5th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2006. 3-20.
- 2) 田嶋基男. 細胞診断判定および判定基準. 病理技術マニュアル 6. 細胞診とその技術. 日本病理学会, 編. 東京 : 医歯薬出版 ; 1981 ; 83-92.
- 3) 秀島克巳, 岩橋輝明, 渡邊正章, 管野貴浩, 成相義樹, 関根浄治. かかりつけ医療機関と連携した細胞診を用いる口腔がん検出システムの有用性に関する検討. 日臨細胞会誌 2015 ; 54 : 28-34.
- 4) 関根浄治. 細胞診の口腔外科臨床への応用. 口腔腫瘍 2007 ; 19 : 190-194.
- 5) 秀島克巳, 岩橋輝明, 関根浄治. 口腔扁平上皮細胞診における境界病変の取り扱い. 日臨細胞会九州会誌 2015 ; 46 : 73-76.
- 6) 「子宮がん検診と HPV」に関する検討委員会 (委員長・藏本博行). 子宮頸がん検診とヒトパピローマウイルス Questions & Answers 集. 東京 : 芝サン陽印刷株式会社 ; 2009. 3-11.
- 7) 坂本穆彦. 甲状腺細胞診報告様式一わが国における変遷とベセスダシステム一. 日臨細胞会誌 2014 ; 53 : 337-341.
- 8) 公益社団法人 日本臨床細胞学会, 編. 細胞診ガイドライン 5 消化器 口腔/唾液腺/消化器/肝胆道系/膵臓. 東京 : 金原出版 ; 2015.
- 9) 口腔腫瘍学会, 編. 口腔癌取り扱い規約. 東京 : 金原出版 ; 2010.
- 10) 頭頸部癌学会, 編. 頭頸部癌取り扱い規約. 東京 : 金原出版 ; 2012.
- 11) World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors. Lyon : IARC Press ; 2005.
- 12) 朔 敬. 口腔粘膜扁平上皮癌とその境界病変 : 組織学的評価に関する新しい動向とその病理学的背景. 新潟歯会誌 2002 ; 32 : 209-224.
- 13) 山根源之, 田中陽一. その粘膜は, 癌化するのか?—口腔上皮性異形成の癌化能診断—. 歯科学報 2011 ; 111 : 279-285.
- 14) 田中陽一. 口腔前癌病変, 早期がんの病理. 日口外誌 2011 ; 57 : 642-649.
- 15) 寺本祐記, 橘 充弘, 植野辰雄, 曾根玉恵, 橋元裕美, 大石直樹・ほか. 口腔粘膜正角化型異形成 (orthokeratotic dysplasia) の 2 例. 日臨細胞会誌 2014 ; 53 : 303-307.
- 16) 深津 昌, 市村真奈, 久山加代, 松本 敬, 斎藤隆明, 遠藤弘泰・ほか. スプリット・サンプル法の口腔領域への応用. 検と技 2013 ; 41 : 1172-1176.
- 17) 山本浩嗣, 久山佳代. 口腔の細胞診. 液状処理細胞診 (症例 40). 東京 : (一財) 口腔保健協会 ; 2013. 107-108.
- 18) The Papanicolaou Society of Cytopathology. Guideline of the Papanicolaou Society of Cytopathology for the examination of fine-needle aspiration specimens from the thyroid nodules. Diagn Cytopathol 1996 ; 15 : 84-89.
- 19) The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002 ; 287 : 2114-2118.
- 20) 山尾直輝, 廣川満良, 鈴木彩葉, 樋口観世子, 隈 晴二, 中村浩叔・ほか. 甲状腺細胞診ベセスダシステムの導入にむけて—AUS/FLUSの解析—. 日臨細胞会誌 2014 ; 53 : 342-348.

口腔扁平上皮癌擦過細胞診における細胞量，細胞所見および正診性に関する従来法と液状化検体細胞診（SurePath 法）の比較検討

久山 佳代^{1,2)} 二谷 悦子^{1,2)} 浮ヶ谷匡恭³⁾ 松本 敬²⁾
 森川 美雪¹⁾ 末光 正昌^{1,2)} 齋藤 隆明³⁾ 宇都宮忠彦^{1,2)}
 酒巻 裕之⁴⁾ 大村 光浩³⁾

日本大学松戸歯学部口腔病理学講座¹⁾，日本大学付属病院病理診断科²⁾，千葉西総合病院病理検査科³⁾，
 千葉県立保健医療大学歯科衛生学科⁴⁾

目的：病理組織学的に扁平上皮癌（squamous cell carcinoma：SCC）と診断された口腔擦過細胞診の従来法と Liquid based cytology（LBC，SurePath 法）における細胞量，細胞所見および SCC 的中率の比較検討を目的とする。

方法：スプリット・サンプル法で作製した口腔擦過細胞診標本（従来法および SurePath 法各 23 例）を対象に細胞量，画像解析ソフト ImageJ 1.48 による角化型表層系異型細胞の数値化（細胞質光輝性・円形度・クロマチン不均等分布）および細胞検査士による細胞所見（背景・細胞集塊・細胞質・核）と SCC 的中率の比較検討を行った。

成績：細胞量は SurePath 法が有意に多かった。角化型表層系異型細胞の光輝性は従来法が，クロマチン不均等分布は SurePath 法が大きく，円形度は同等であった。細胞所見は，SurePath 法が細胞種ごとにグルーピング化されるために背景の細胞の重なりが失われ，観察しやすかった。しかし，従来法で認められる表層系異型細胞特有の細胞質辺縁形態が喪失し，深層系異型細胞の核の透明性が亢進した。SCC 的中率は，従来法 62.0%，SurePath 法 61.9% で両者に有意差は認められなかった。

結論：SurePath 法は従来法と比較して細胞量に優位性が認められた。従来法および SurePath 法のそれぞれに特有の細胞所見が存在したが，SCC 的中率は両者に有意差がみられなかった。

Key words : Oral cytology, Oral squamous cell carcinoma, LBC, SurePath method, Conventional smear method

Comparative study of cell amount, cell findings and accuracy for conventional smear method and LBC (SurePath method) in oral squamous cell carcinoma cases

Kayo KUYAMA^{1,2)}, D. D. S., Etsuko FUTAYA^{1,2)}, C. T., Masayuki UKIGAYA³⁾, C. T., Takashi MATSUMOTO²⁾, C. T., Miyuki MORIKAWA¹⁾, C. T., Masaaki SUEMITSU^{1,2)}, D. D. S., Takaaki SAITO³⁾, D. D. S., Tadahiko UTSUNOMIYA^{1,2)}, D. D. S., Hiroyuki SAKAMAKI⁴⁾, D. D. S., Mitsuhiro OOMURA³⁾, M. D.

¹⁾Department of Oral Pathology, Nihon University School of Den-

tistry at Matsudo

²⁾Pathological Diagnosis, Nihon University Hospital

³⁾Diagnostic Pathology, Chiba-Nishi General Hospital

⁴⁾Department of Dental Hygiene, Chiba Prefectural University of Health Sciences

論文別刷請求先 〒271-8587 千葉県松戸市栄町西2の870の1 日本大学松戸歯学部口腔病理学講座 久山佳代

平成 29 年 1 月 27 日受付

平成 29 年 5 月 19 日受理

I. はじめに

口腔擦過細胞診の特徴はSIL (squamous intraepithelial lesion) の細胞異型が子宮頸部病変と比較して弱く¹⁾, 疑陽性以下と細胞判定された症例の33%程度に口腔扁平上皮癌を認めたと報告されているように²⁾, 精度管理が大きな課題である。また口腔粘膜は機能別に咀嚼粘膜, 被覆粘膜, 特殊粘膜に分類される。咬合圧を直接受ける咀嚼粘膜は上皮の角化を特徴とし, 歯肉および硬口蓋が該当する。咀嚼の刺激にあまりさらされない被覆粘膜は基本的に非角化型重層扁平上皮で被覆され, 口唇, 頬, 歯槽粘膜, 口底や舌下面が, 味覚を司る特殊粘膜は舌背を指す³⁾。口腔擦過細胞診にはこれら各粘膜からの検体が含まれるため, 検鏡には部位別特徴の理解と経験が必要となる。加えて口腔擦過細胞診は, その採取細胞量が子宮頸部材料の56.4%⁴⁾と少なく, ことに口腔白板症で代表される角化性病変は擦過細胞量が非常に少ないと報告されている⁵⁾。口腔粘膜細胞診の検体適正判定には口腔特有のクライテリアが適用されているが, 採取細胞量を増やす努力の必要性が求められている³⁾。

液状化検体細胞診 (Liquid based cytology : LBC) は, 標本作製方法の均一化により精度向上が期待される細胞診標本作製方法であり⁶⁾, 口腔領域でも急速に注目され始めている。特にLBCは臨床歯科医師が介入しても標本作製の標準化を得やすいために, 口腔がん検診が近年急速に拡大している時流と相まって普及してきている。一方でLBCは, 特有の細胞所見を示すためにトレーニングの必要性が報告されている^{7,8)}。したがって口腔領域でも, 従来型塗抹標本 (従来法) とLBCの細胞所見の比較検討によるデータの蓄積と議論が急務の課題と考える。

そこで本研究は, 口腔擦過細胞診の従来法とLBCの細胞量と細胞所見の比較および細胞検査士による両検体におけるSCCの正診性の評価を目的とした。対象には病理組織学的に口腔扁平上皮癌と診断され, スプリット・サンプル法にて同一症例から従来法とLBCが得られた23例とした。方法は, 細胞量 (細胞数・細胞集塊数) の検討, 表層系異型細胞に対する画像解析, 細胞検査士による細胞所見の比較検討およびブラインド・スクリーニングテストによるsquamous cell carcinoma (SCC) 的中率の評価を行い, 若干の知見を得たので報告する。

II. 対象と方法

1. 対象

対象は千葉西総合病院病理検査科に提出されたスプリット・サンプル法にて作製された口腔擦過細胞診23例 (男性18, 女性5, 平均年齢69.1±12.6歳) であり, 病理組織学的に高分化型扁平上皮癌の確定診断を得た症例とした。病理組織診断は2名の病理医が, WHOの基準⁹⁾に準拠して行った。対象と検討に供した症例の詳細はTable 1に示す。部位は舌13例, 頬粘膜4例, 歯肉3例, 口底3例であった。

口腔擦過細胞診23例は従来法 (C1-23) で処理後, 採取器具 (サイトブラシ, 帝国臓器製薬株式会社) のブラシ先端を保存溶液ですすぎ洗いし, BD SurePath™液状処理細胞診システム (SurePath法, 日本ベクトン・デッキンソン株式会社, S1-23) を作製した。

2. 細胞標本作製法

従来法は, 病変部位から擦過されたブラシをすみやかにスライドガラスに塗抹後, 95%エタノール溶液に1時間以上浸漬固定し, 通法に従ってPapanicolaou染色を施した。SurePath法は, 10 ml スピッツに分注されたサイトリッチ™レッド保存液にブラシを浸漬し上下に攪拌後, 30分間静置した。

塗抹の前処理として600 G, 5分遠心し, 沈渣に約0.5 mlの蒸留水を加え混和した。この混和した液をスライドラックにセットした専用スライドガラス (セトリングチャンバーを取り付けた状態で) に分注し, 10分間静置した。スライドラックを逆さにして過剰な水分を捨て, エタノール1 mlにて2回洗浄した後再びスライドラックを逆さにして余剰なエタノールを落とした。このようにして塗抹した検体を通法に従いPapanicolaou染色を施した。

3. 細胞判定

細胞判定は千葉西総合病院病理検査科の2名の細胞検査士および1名の細胞診専門医が従来法およびSurePath法の2種類の標本を検鏡し, ガイドライン³⁾に準拠し4段階評価 (negative for intraepithelial lesion or malignancy : NILM, low-grade squamous intraepithelial lesion : LSIL, high-grade squamous intraepithelial lesion : HSIL, SCC) を行い, 全例がSCCの判定であった (Table 1)。

4. 細胞量 (細胞数・細胞集塊数) の比較検討

同部位内の組織構築が比較的均一な頬粘膜4例を選択し, 計8枚 (従来法C3, C14, C16, C21およびSurePath法S3, S14, S16, S21, Table 1) の標本は, 任意の5視野当たりの細胞数および細胞集塊数を計測し, 平均値と標準

Table 1 List of subjects included in this study

Case number		Age	Sex	Location	Cytodiagnosis	Histological diagnosis	Cell no. /cluster counting	Image analysis	Blind screening	Cytological observation
CSM ¹	LBC ² (SurePath)									
C3	S3	82	F	Cheek	SCC	Squamous cell carcinoma, well differentiated	○	○	○	○
C14	S14	81	F	Cheek	SCC	Squamous cell carcinoma, well differentiated	○	○	○	○
C16	S16	81	M	Cheek	SCC	Squamous cell carcinoma, well differentiated	○	○	○	○
C21	S21	81	M	Cheek	SCC	Squamous cell carcinoma, well differentiated	○	○	○	○
C6	S6	92	M	Gingiva	SCC	Squamous cell carcinoma, well differentiated		○	○	○
C8	S8	66	M	Gingiva	SCC	Squamous cell carcinoma, well differentiated		○	○	○
C18	S18	50	M	Gingiva	SCC	Squamous cell carcinoma, well differentiated		○	○	○
C1	S1	72	M	Oral floor	SCC	Squamous cell carcinoma, well differentiated		○	○	○
C5	S5	76	M	Oral floor	SCC	Squamous cell carcinoma, well differentiated		○	○	○
C19	S19	69	F	Oral floor	SCC	Squamous cell carcinoma, well differentiated		○	○	○
C2	S2	69	M	Tongue	SCC	Squamous cell carcinoma, well differentiated			○	○
C4	S4	68	M	Tongue	SCC	Squamous cell carcinoma, well differentiated			○	○
C7	S7	72	M	Tongue	SCC	Squamous cell carcinoma, well differentiated			○	○
C9	S9	39	F	Tongue	SCC	Squamous cell carcinoma, well differentiated			○	○
C10	S10	62	F	Tongue	SCC	Squamous cell carcinoma, well differentiated			○	○
C11	S11	52	M	Tongue	SCC	Squamous cell carcinoma, well differentiated			○	○
C12	S12	67	M	Tongue	SCC	Squamous cell carcinoma, well differentiated			○	○
C13	S13	66	M	Tongue	SCC	Squamous cell carcinoma, well differentiated			○	○
C15	S15	86	M	Tongue	SCC	Squamous cell carcinoma, well differentiated			○	○
C17	S17	68	M	Tongue	SCC	Squamous cell carcinoma, well differentiated			○	○
C20	S20	69	M	Tongue	SCC	Squamous cell carcinoma, well differentiated			○	○
C22	S22	50	M	Tongue	SCC	Squamous cell carcinoma, well differentiated			○	○
C23	S23	71	M	Tongue	SCC	Squamous cell carcinoma, well differentiated			○	○

¹: Conventional smear method

²: Liquid-based cytology

偏差を得た。

5. 角化型表層系異型細胞の画像解析による比較検討

口腔扁平上皮癌 10 例（頬粘膜 4 例 S3, S14, S16, S21, 歯肉 3 例 S6, S8, S18, 口底 3 例 S1, S5, S19, Table 1）が、画像解析に選択された。10 例（従来法および SurePath 法）、計 20 枚の標本は細胞検査士および細胞診専門医により再検鏡され、角化型表層系異型細胞を 1 例当たり約 200 個抽出した。抽出された細胞は、画像解析ソフト（ImageJ 1.48, NIH）を用いて細胞質の光輝性（輝度）、円形度およびクロマチン不均等分布を数値化し平均値を算出した。さらに SurePath 法のみ部位別にそれぞれの因子について比較検討を行った。

6. 細胞所見比較

全 46 標本（従来法および SurePath 法, C1-23, S1-23, Table 1）を検鏡し、従来法および SurePath 法の細胞所見（背景, 集塊, 細胞質, 核所見）を整理した。検鏡は日常的に口腔細胞診に従事している細胞検査士 3 名と細胞診専門医 1 名により行った。

7. 細胞検査士によるブラインド・スクリーニングテストによる検討

全 46 標本（従来法および SurePath 法, C1-23, S1-23, Table 1）は、ブラインド・スクリーニングテストに供された。ラベル部分を完全に覆ったスライドガラスは、8 名の細胞検査士により検鏡され、検体の適正度およびガイドラインに準拠した 4 段階評価を行った。結果は症例、標本作製法および細胞検査士別に SCC 的中率を算出した。検鏡した 8 名は、いずれも他施設から参加した経験豊富な細胞検査士であり、細胞診断とのかかわりは Table 2 に示す。

8. 統計学的解析

解析は SPSS (11.0J) を使用し、2 群間の比較には unpaired Welch の *t* 検定を行い、 $p < 0.05$ をもって有意差ありと判定した。

また、本研究は患者の同意の下に行い、プライバシー、診断・解析結果およびその管理には十分な配慮を払った（日本大学松戸歯学部倫理委員会承認番号 EC15-14-033-1）。本研究は JSPS 科研費 26463072 の助成を受けたものである。

Table 2 List of cytoscreeners participating in the blind screening test

No. of yrs. of experience ¹	Career in oral cytology	CSM ² SurePath		
		P. A. ³ (%)	P. A. ³ (%)	
1	more than 30 yrs.	scarce ⁴	73.91	69.57
2	more than 30 yrs.	0.5 yr	69.57	56.52
3	15 yrs.	0.5 yr	39.13	21.74
4	10 yrs.	0.5 yr	30.43	34.78
5	20 yrs.	20 yrs. ⁵	30.43	26.09
6	10 yrs.	2 yrs.	73.91	78.26
7	10 yrs.	10 yrs.	82.61	100.00
8	more than 30 yrs.	more than 30 yrs.	95.65	100.00

¹ : Conventional smear method, ² : Number of years of screening as a cytoscreener, ³ : Predictive accuracy for SCC, ⁴ : Not screening daily, ⁵ : Not participating in cytology at present

Table 3 Results of comparative studies between CSM and LBC

	CSM ¹		LBC ² (SurePath)		
	Average	Average	Buccal mucosa	Gingivae	Oral floor
Cell number ³	50.0 ± 30.2*	103.8 ± 65.5	—	—	—
Cell cluster ⁴	8.5 ± 11.8*	15.3 ± 17.6	—	—	—
Cytoplasmic brightness	116.73*	108.99	104.90	113.60	107.40
Cell circularity	0.82	0.82	0.83	0.78	0.79
Irregular distribution of chromatin	6.96	7.56	8.25	8.04	7.14

¹ : Conventional smear method, ² : Liquid-based cytology, ³ : Average cell number per 5 fields of 4 buccal mucosal SCCs, ⁴ : Average cell cluster per 5 fields of 4 buccal mucosal SCCs, * : p < 0.05

III. 結 果

1. 細胞量 (細胞数・細胞集塊数) の比較検討

結果は Table 3 に示す。5 視野当たりの平均細胞数は従来法 50.0 ± 30.2, SurePath 法 103.8 ± 65.5 で後者が有意に多かった (p < 0.05)。また, 5 視野当たりの平均細胞集塊は従来法 8.5 ± 11.8, SurePath 法 15.3 ± 17.6 で後者が有意に多かった (p < 0.05)。

2. 角化型表層系異型細胞の画像解析による比較検討

結果は Table 3 に示す。

1) 従来法と SurePath 法の比較

光輝性は従来法 (116.73) が SurePath 法 (108.99) より有意に高く, 細胞質のざらつきが観察された (p < 0.05)。円形度は両者の差異は認められなかった (従来法 0.82, SurePath 法 0.82) であった (p > 0.05)。クロマチン不均等分布については SurePath 法 (7.56) が従来法 (6.96) より大きい傾向が認められた。

2) 部位別比較

光輝性は歯肉が, 円形度とクロマチン不均等分布は頬粘膜が高値を示したが, いずれも有意差は認められなかった

(p > 0.05)。

3. 細胞所見比較

1) 背景

SurePath 法では密度勾配法により, 炎症性細胞, 正常表層系細胞, 表層系異型細胞, 深層系異型細胞などがグループ分けされるため, 強拡大にすべき焦点が容易に見つけやすかった。ときに異型細胞上に炎症性細胞集団が覆い尽くした場合に, 観察が困難となった。カンジダ菌糸の検出については, SurePath 法では菌糸も集団化されるために発見しやすいが (Photo. 1), 従来法では十分に伸展されるために表層系細胞とのつながりがわかりやすく, 一長一短であった。

2) 細胞集塊

SurePath 法では表層系と深層系細胞の重なりが解消されるために非常に検鏡しやすい印象を受けた。しかし, Thinlayer となった背景に細胞集団が島状に出現し, 重積性が強く核所見が不明瞭となる場合が生じた。また, 一部の症例では表層系異型細胞が検鏡辺縁に集結する特徴がみられた。

3) 細胞質

表層系異型細胞は, SurePath 法のほうが立体的なために

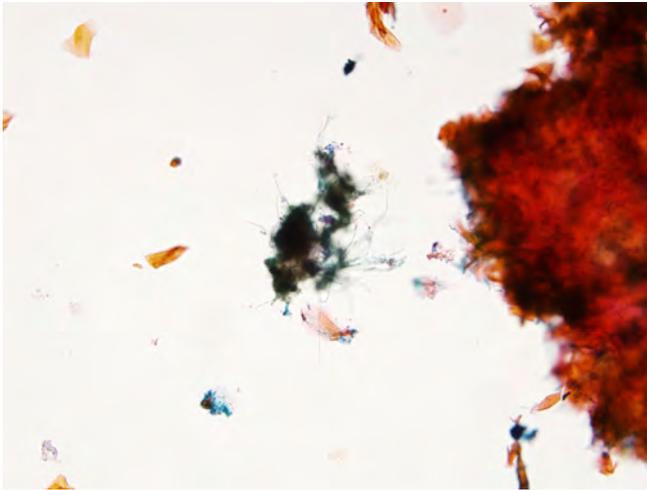


Photo. 1 Cluster of *Candida pseudohyphae* (Pap. staining, $\times 200$).

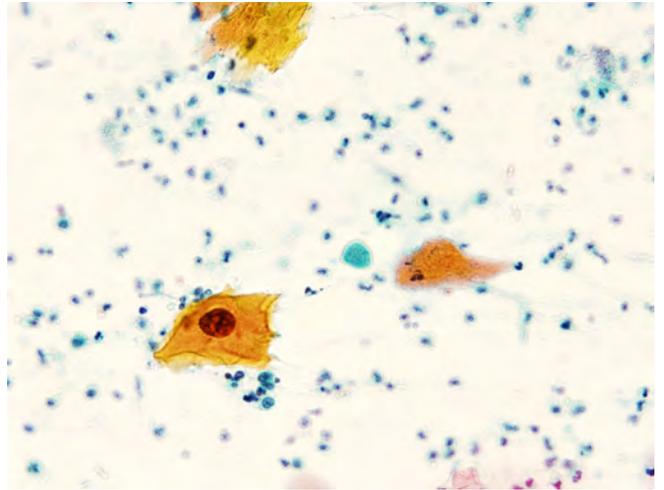


Photo. 2 Jagged shape of the cell periphery peculiar to superficial atypical cells in a specimen processed by the conventional smear method (Pap. staining, $\times 600$).

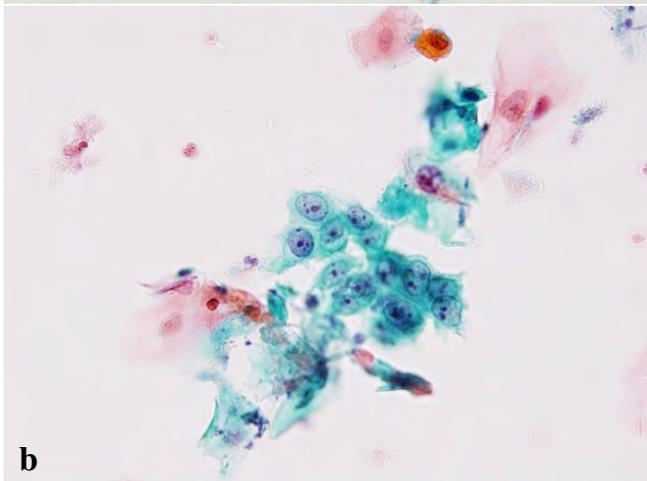
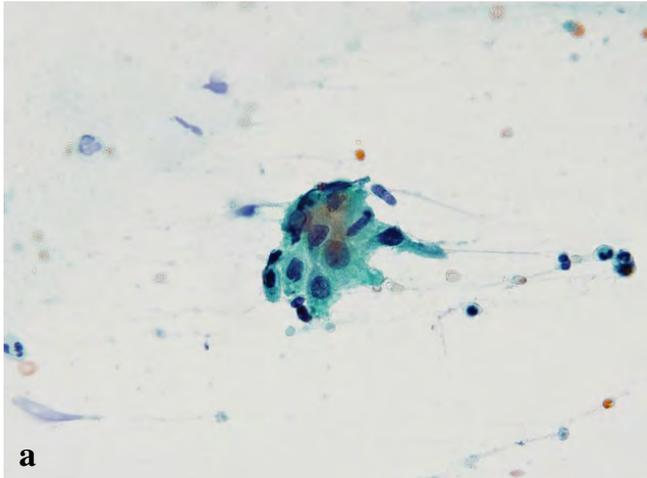


Photo. 3 Basal atypical cells with irregularly shaped nuclei with hyperchromasia, and more pronounced nuclear transparency in specimens processed by the CSM (a) and SurePath (b), respectively (Pap. staining, $\times 600$).

輝度が強く観察された。しかし、口腔の表層系異型細胞の所見で観察されるひきちぎられたような細胞辺縁形態 (Photo. 2) が, SurePath 法では喪失した。深層系異型細胞については, SurePath 法では細胞質が収縮した印象を受けた。

4) 核

表層系異型細胞は, 従来法では核形不整およびクロマチンの濃染化が観察された (Photo. 3a)。SurePath 法では, 表層系および深層系異型細胞のいずれも症例により核の透明感が増すために核小体は観察されるものの核内所見がやや弱くなる印象が認められた。しかし, 核形不整は保たれていた (Photo. 3b)。

4. 細胞検査士によるブラインド・スクリーニングテスト

ブラインド・スクリーニングの症例別結果を Table 4 に示す。不適検体率は 13 例 (56.5%), SurePath 法 1 例 (4.3%) であった。SCC 的中率は, 従来法が平均 62.0%, 標準偏差 30.7, SurePath 法が平均 61.9%, 標準偏差 27.4 であり, 平均値に有意差は認められなかったものの, ばらつきは従来法のほうが大きかった。また, 従来法と SurePath 法の SCC 的中率が一致したのは 7 例, 従来法優位は 10 例, SurePath 法優位は 6 例であった。一方, NILM 的中率は従来法が 6.5%, SurePath 法は 5.5% であり, 従来法のほうが大きかった。細胞検査士別 SCC 的中率を Table 2 に示す。口腔擦過細胞診に 2 年以上継続して従事している細胞検査士は, 従来法と SurePath 法のいずれも SCC 的中率が高い傾向であり, 半年未満は低かった。

Table 4 Results of blind screening (Conventional smear method vs. SurePath)

Case No.	Adequacy Inadequate	CSM ¹				unanswered	Predictive accuracy
		Cytodiagnosis					
		NILM ³	LSIL ⁴	HSIL ⁵	SCC ⁶		
C1					8		100
C2			1	1	6		75
C3				2	6		75
C4					8		100
C5				2	6		75
C6	1		1	5	2		25
C7	1		5	3			0
C8		1	3	2	2		25
C9	1	5	1	1	1		13
C10	1	3	3	1	1		13
C11	1				8		100
C12	1		2	2	4		50
C13	1		1	1	6		75
C14	1		3	1	4		50
C15	1		1	1	6		75
C16	1		2	1	5		63
C17	1		1	1	6		75
C18		1	1	3	3		38
C19	1				8		100
C20		1		2	5		63
C21		1		2	5		63
C22					8		100
C23	1		1	1	6		75
Ave. ⁷ ± S. D. ⁸							62.0 ± 30.7

Case No.	Adequacy Inadequate	LBC ² (SurePath)				unanswered	Predictive accuracy
		Cytodiagnosis					
		NILM ³	LSIL ⁴	HSIL ⁵	SCC ⁶		
S1			1	1	6		75
S2			1	1	6		75
S3			1	2	5		63
S4					8		100
S5			1	3	4		50
S6			1	5	2		25
S7		2	4		2		25
S8		1	4	1	2		25
S9		1	5		2		25
S10		1	5		2		25
S11				1	7		88
S12		1	2	2	3		38
S13			1	2	5		63
S14			1	2	5		63
S15		1		2	5		63
S16		1	1	3	3		38
S17		1		2	5		63
S18					8		100
S19					8		100
S20				3	5		63
S21		1	1		5	1	71
S22					7	1	100
S23	1				7	1	100
Ave. ⁷ ± S. D. ⁸							61.9 ± 27.4

¹ : Conventional smear method, ² : Liquid-based cytology, ³ : Negative for intraepithelial lesion or malignancy, ⁴ : Low-grade squamous intraepithelial lesion, ⁵ : High-grade squamous intraepithelial lesion, ⁶ : Squamous cell carcinoma, ⁷ : Average, ⁸ : Standard deviation

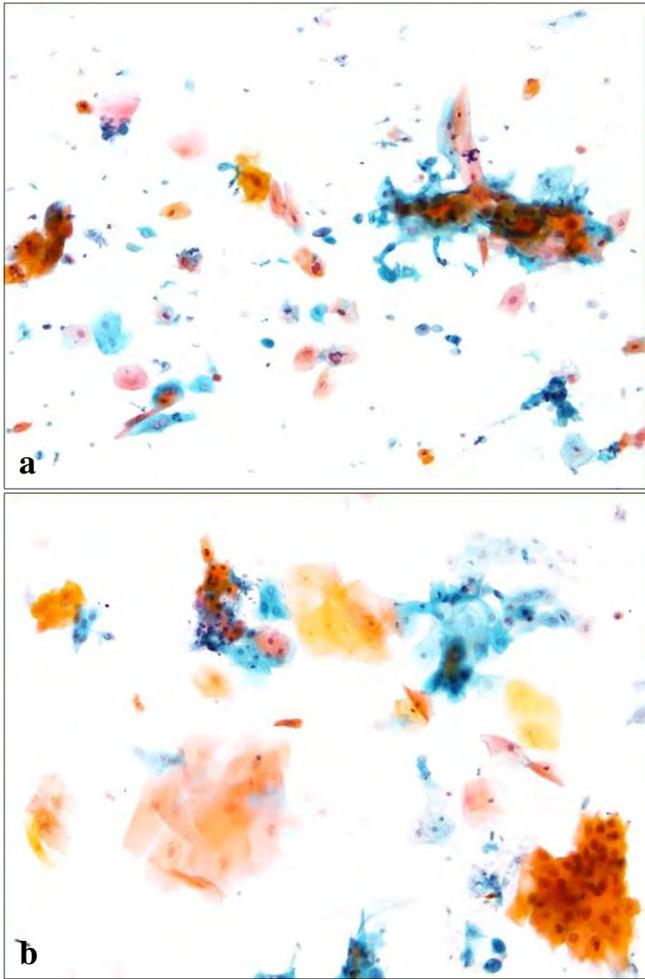


Photo. 4 Intermingling of a variety of cells in a specimen processed by the CSM (a) and grouping of several kinds of cells and backgrounds in a specimen processed by SurePath (b) (Pap. staining, $\times 200$).

IV. 考 察

LBCは、標本作製の標準化による細胞診標本の不適正の減少と精度向上が期待されている標本作製法である。子宮頸部がん検診材料をスプリット・サンプル法にて従来法とLBC (SurePath法)を比較した結果、異形成と扁平上皮癌でLBCの検出率が有意に高かったと報告されている⁶⁾。

SurePath法は、本結果においても細胞数・細胞集塊数のいずれも従来法より有意に多く、過去の報告と一致しており^{4,7)}、口腔擦過細胞診の弱点を克服し得る手法として有用性が高いと推察された。

口腔の表層分化型扁平上皮癌の細胞所見は、角化細胞の光輝性の亢進が細胞異型を判定する指標の一つと特徴づけられた³⁾。そこで、画像解析では角化型表層系異型細胞を抽出し、特に細胞質の光輝性に着目した。解析に際して舌

は、組織学的に被覆および特殊粘膜を含むため対象から除外した。また解析結果の光輝性は高値ほどぎらつきが強く、円形度は1に近接するほど類円形に近く、クロマチン不均等分布は高値ほど不均一性を示す。本研究の結果、クロマチン不均等分布はSurePath法のほうが明瞭だが、光輝性は従来法が高値だった。一方、SurePath法のみ採取部位比較を行った結果、歯肉では口底や頬粘膜よりも有意に光輝性が高かった。歯肉は咀嚼粘膜であるため慢性的に機械刺激を受けているために、健常状態でも角化(輝度)がやや亢進していると推量された。

細胞検査士によるブラインド・スクリーニングテストの結果、SurePath法は不適検体率が従来法よりも有意に低く、検体適正化の観点からもLBCの優位性が示された。LBCでの検体不適正減少は、子宮頸がん検診^{10,11)}や婦人科移行帯および切除断端細胞診での報告¹²⁾と同様であった。SCC平均的中率は従来法が62.0%、SurePath法が61.9%であり差異は認められなかった。本結果は久布白らの結果⁶⁾と同様であった。SurePath法優位症例の要因は、観察細胞量の増加および密度勾配法による検鏡効率の上昇が挙げられた。しかし本結果では、従来法では100%がSIL判定をしているのに対し、SurePath法では25%がNILM判定であるために、スクリーニングとしての役割は従来法のほうが優れているとも考えられた。Photo. 4は細胞種によりグルーピングされ、スクリーニングしやすい印象を与えたSurePath法と同症例の従来型を示す(a:従来法, b: SurePath法)。正常表層系角化細胞と表層系異型細胞の染色性の差が明瞭になり、異型細胞集塊の観察が可能となった。SurePath法における細胞集塊観察の優位性については他領域ですでに報告されており¹³⁾、口腔粘膜上皮でも同様の結果であった。さらに、LBCの利点の一つとして作業効率の向上が述べられているが^{10,14)}、検鏡面積の減少のみならず細胞集塊のグループ化もスクリーニング時間の短縮につながると推察された。

一方、従来法優位症例の要因は、SurePath法での深層系異型細胞の核の透明性亢進による細胞判定の低評価および表層系異型細胞の脆弱化が挙げられた(Photo. 3)。核内の淡明化は子宮頸部扁平上皮細胞の所見と一致していた¹⁵⁾。この深層系異型細胞の核内所見の変化がSurePath法のSCC的中率を下げた一因と考えた。また、表層系異型細胞については、従来法ではLSIL以上で観察される辺縁のひきちぎられたような細胞質所見のように繊細な所見が認められた(Photo. 2)。一方、SurePath法では、細胞質の辺縁所見が喪失しながらも、光輝性が増したのは自然沈降法による細胞の立体感を保持する標本作製法に起因すると推察した。本結果は、LBCでの子宮頸部扁平上皮細胞、特に表

層系正常細胞やLSIL由来異型細胞は従来法と比較して丸味を帯びた細胞質を呈する⁷⁾ものの、両方法で細胞所見に大きな違いはみられない⁸⁾との報告と類似していた。細胞検査士別の検討結果は、口腔擦過細胞診に2年以上継続して従事している細胞検査士のSCC的中率は、従来法およびSurePath法のいずれも高い傾向がみられた。口腔擦過細胞診の経験および日常業務としてのかかわりが、標本作製法にかかわりなく重要であることが示された。

婦人科領域では子宮頸部上皮内腫瘍の細胞判定基準が確立化されたうえで、SurePath法¹²⁾およびThinPrep法¹⁶⁾でのLSILの判定率の向上が報告されている。またSurePath法とThinPrep法との比較検討を行い、前者の標本不適正の少なさが述べられている¹⁷⁾。加えて子宮頸部領域では、各施設が選択したLBCの利点・欠点および細胞所見の特徴を整理し、改善に向けた技術報告が蓄積され始めている¹³⁾。近年口腔領域では、口腔・咽頭癌死亡者数の上昇に伴い口腔擦過細胞診の検体が増加している。そこで口腔擦過細胞診の従来法とLBCの細胞所見のさらなる蓄積とLBCの標本作製法別細胞所見の比較検討および議論が必要である。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Objective : The purpose of this study was to compare the cell amount, cell findings and predictive accuracy for squamous cell carcinoma (SCC) between the conventional smear method (CSM) and liquid-based cytology (LBC, SurePath method) using specimens obtained from cases of SCC confirmed by histopathology.

Study Design : A total of 23 oral SCC smears were processed by the split-sample method (CSM and SurePath). The cell amount, digitization values (cytoplasmic brightness, cell circularity and irregular distribution of chromatin analyzed by ImageJ 1.48), cell findings (background, cluster, cytoplasm and nuclear) and predictive accuracy for SCC were compared.

Results : The cell amount was significantly higher in the specimen processed by the SurePath method than by CSM. Higher cytoplasmic brightness and irregular distribution of chromatin were observed in the specimens processed by the CSM and SurePath methods, respectively. The cell circularity was equivalent between the two methods. Overlap of cells in the background was avoided to sink in cell classification, and screening became easy for SurePath method. However, the jagged shape of the cell periphery peculiar to the superficial atypical cells seen in the specimens processed by CSM was not observed in those processed by the SurePath method, whereas the nuclear transparency in the basal atypical cells was more pronounced. The predictive accuracies for SCC of specimens processed by CSM and SurePath were not significantly

cantly different (62.0% and 61.9%, respectively).

Conclusion : SurePath method has the advantage of yielding greater cell amounts than CSM. The predictive accuracy for SCC was not significantly different, although peculiar cytological findings were observed in both specimens processed by CSM and LBC.

文 献

- 1) Kuyama, K., Matsumoto, T., Morikawa, M., Fukatsu, A., Ichimura, M., Wakami, M., et al. Morphometrical findings among dysplasias of oral, cervical and bronchial regions. *OJST* 2013 ; 3 : 215-222.
- 2) 吉田佳史, 田中陽一, 佐藤一道, 山内智博, 片倉 朗, 山根源之. 口腔扁平上皮癌の液状化検体細胞診に関する検討: 発現部位, 臨床発育様式別の評価. *日臨細胞会誌* 2013 ; 52 : 399-405.
- 3) 公益社団法人日本臨床細胞学会, 編. 細胞診ガイドライン 5 消化器. 東京: 金原出版株式会社; 2015.
- 4) 深津 晶, 市村真奈, 久山佳代, 松本 敬, 斎藤隆明, 遠藤弘康・ほか. スプリット・サンプル法の口腔領域への応用. *検と技* 2013 ; 41 : 1172-1176.
- 5) 久山佳代, 松本 敬, Fifita, S. F., 孫 燕, 森川美雪, 加藤拓・ほか. 外向性発育を呈する口腔粘膜腫瘍性病変の細胞学的検討. *日臨細胞会誌* 2010 ; 49 : 177-184.
- 6) 久布白兼行. クリニカルカンファレンス7 子宮頸部細胞診2) 液状検体細胞診. *日産婦誌* 2010 ; 62 : 194-199.
- 7) 畠 榮, 則松良明, 亀井敏昭, 金城 満. 液状化検体細胞診断マニュアル. 東京: 篠原出版新社; 2016.
- 8) 古田則行. 子宮頸部のLBC. *臨床検査* 2014 ; 58 : 677-684.
- 9) Barnes, L., Eveson, J. W., Reichart, P., Sidransky, D. *Pathology and Genetics of Head and Neck Tumours*. Lyon : IARC Press ; 2005.
- 10) 平井康夫, 古田則行, 荒井祐司, 星 利良, 池畑浩一, 藤原潔・ほか. 子宮頸部病変検出における液状化検体細胞診(LBC) ThinPrepの精度と有用性評価のための前方視的検討. *日臨細胞会誌* 2010 ; 49 : 237-241.
- 11) 立花美津子, 河西十九三, 黒川祐子, 大木洋子, 早田篤子, 藤澤武彦・ほか. 子宮がん集団検診における液状化検体細胞診の有用性. *調査研究ジャーナル* 2012 ; 1 : 12-17.
- 12) Akamatsu, S., Kodama, S., Himeji, Y., Ikuta, N., Shimagaki, N. A comparison of liquid-based cytology with conventional cytology in cervical cancer screening. *Acta Cytol* 2012 ; 56 : 370-374.
- 13) 小関久恵, 西川 武, 竹内真央, 田邊雅世, 田中京子, 山口弘美・ほか. 当院における子宮切除断端細胞診の従来法とBD SurePathTM法の比較検討. *日臨細胞会誌* 2013 ; 52 : 218-223.
- 14) 戸田誠二, 片桐丘充, 小杉久良, 大橋珠紀, 渡邊裕美, 多田直人・ほか. SurePath[®]法による子宮内膜液状検体細胞診(liquid-based cytology, LBC) 標本作製における細胞集塊構築保持に適切な手法の確立—従来の自動法および用手法と, 自施設改良法における比較検討—. *厚生連医誌* 2014 ; 1 : 25-33.
- 15) 南口早智子. LBCの利点と問題点. *臨床検査* 2014 ; 58 : 670-676.
- 16) 元井 信. 子宮頸部扁平上皮癌の撲滅をめざして—一病理学の立場から—. *岡山県臨床細胞学会* 2014 ; 33 : 52-62.
- 17) 大塚重則, 須藤結花, 田中晶子, 今井裕子, 白水健士, 清水謙・ほか. 子宮頸部細胞診—LBC法における標本作製のピットホール—. *HEP* 2014 ; 41 : 25-28.

口腔顎顔面領域に発症する各種病変における 穿刺吸引細胞診の有用性に関する検討

山本 泰¹⁾ 宇都宮忠彦^{2,3)} 末光 正昌^{2,3)} 森川 美雪²⁾
松本 敬³⁾ 坂田 一美⁵⁾ 齋藤 隆明⁴⁾ 浮ヶ谷匡恭⁴⁾
久山 佳代^{2,3)} 小宮 正道¹⁾

日本大学松戸歯学部口腔外科学講座¹⁾, 同 口腔病理学講座²⁾, 日本大学松戸歯学部附属病院病理診断科³⁾,
千葉西総合病院病理診断科⁴⁾, 川口市立医療センター検査科病理⁵⁾

目的：口腔顎顔面領域に発症するさまざまな疾患における穿刺吸引細胞診の有用性を明らかにすること。

方法：穿刺吸引法によって細胞診を行い、後に病理組織診断を得た口腔顎顔面領域病変181例を対象とし、細胞診断を行った。

成績：病変の分類は腫瘍73例、嚢胞61例、炎症は47例であり、推定診断の正診率は唾液腺腫瘍77%、顎骨腫瘍75%、軟組織嚢胞60%、顎骨内嚢胞45%、軟組織腫瘍は39%であった。細胞診断は検体不適正1例、検体適正180例であり、陰性166例(92.2%)、陽性14例(7.8%)であった。穿刺吸引細胞診の精度は感度61.9%、特異度99.4%、正診率94.5%であった。

結論：唾液腺良性腫瘍に対する穿刺吸引細胞診は過去の報告と同様に良好な正診率と質的診断が得られる有用な検査方法であるが、唾液腺悪性腫瘍においては質的診断が困難であると考えられた。扁平上皮癌については粘膜下組織やリンパ節に穿刺吸引細胞診が施行されていたが、腫瘍細胞が採取されていない症例も認められ、採取技術力の向上が必要であると考えられた。顎骨内病変に対する穿刺吸引細胞診は良悪性の鑑別には有用な検査法であるが、嚢胞性病変の場合には内容液ではなく嚢胞壁を採取する技術の向上も必要であると考えられた。

Key words : Oral and maxillofacial region, Aspiration cytology, Salivary gland tumor, Odontogenic tumor, Odontogenic cyst

I. はじめに

口腔顎顔面領域における主たる細胞採取法は口腔粘膜に

対する擦過細胞診であり、口腔がん検診の普及にともない検体数の増加が著しい。口腔細胞診は取り巻く状況の変化に対応して、細胞診ガイドラインの消化器の一項目として初めて報告様式がまとめられた¹⁾。一方、この領域は顎骨、

A study on utility of fine needle aspiration cytology in the oral and maxillofacial regions

Hiroshi YAMAMOTO¹⁾, D. D. S., Tadahiko UTSUNOMIYA^{2,3)}, D. D. S., Masaaki SUEMITSU^{2,3)}, D. D. S., Miyuki MORIKAWA²⁾, C. T., Takashi MATSUMOTO³⁾, C. T., Hitomi SAKATA⁵⁾, M. D., Takaaki SAITO⁴⁾, D. D. S., Masayuki UKIGAYA⁴⁾, C. T., Kayo KUYAMA^{2,3)}, D. D. S., Masamichi KOMIYA¹⁾, D. D. S.

¹⁾Department of Oral Surgery, ²⁾Department of Oral Pathology, Nihon University School of Dentistry at Matsudo

³⁾Department of Diagnostic Pathology, Nihon University Hospital at Matsudo

⁴⁾Department of Diagnostic Pathology, Chibanishi-General Hospital

⁵⁾Department of Diagnostic Pathology, Kawaguchi Municipal Medical Center

論文別刷請求先 〒271-8587 千葉県松戸市栄町西2の870の1 日本大学松戸歯学部口腔外科学講座 山本 泰

平成29年1月24日受付

平成29年6月20日受理

唾液腺およびリンパ節を含み、それぞれの母組織から発生する各種病変は非常に複雑であり、さらに擦過細胞診や生検の適応外である場合が多い。穿刺吸引細胞診(fine needle aspiration cytology, 以下FNAC)は簡便性、低侵襲性、迅速性を有し、質的診断の可能性も有した検査の一つであり、生検による侵襲が大きい領域への応用に適し、口腔粘膜病変を除く口腔顎顔面領域への普及が期待される。たとえば唾液腺腫瘍に対するFNACの正診率は約90~95%と高く、良悪性の鑑別や組織型の推定に有用な検査法であるとされている²⁻⁵⁾。しかし、顎骨やリンパ節病変のFNACの精度報告は少なく^{6,7)}、細胞所見の蓄積も不十分である。細胞診ガイドライン¹⁾では口腔のFNACの報告様式は推定診断の記載が推奨されているため、細胞所見の蓄積が急務である。

今回われわれは、当院にて施行されたFNACの結果を踏まえ口腔顎顔面領域におけるFNACの有用性や問題点について若干の文献的考察を加え報告する。

II. 対象と方法

1. 材料

2006年4月~2015年3月の10年間に日本大学松戸歯学部付属病院口腔外科で穿刺吸引法によって細胞診を行い、後に病理組織診断を得た181例を対象とした。

2. FNAC

穿刺吸引法は18~23Gの注射針を用いて行い、検体はPapanicolaou(以下, Pap.)染色, 必要に応じてPeriodic acid-Schiff(以下, PAS)染色を施行した。

3. 細胞判定および正診率の検討

過去10年間の細胞材料のすべてのなかからFNACにより細胞判定を行った症例を抽出した。当付属病院病理診断科にてすべてのFNAC標本に対して検体の検体不適正, 適正を大別し, 陽性・陰性, 推定診断を併記した。さらにFNAC後に病理組織診断を行った181例について, 2名の細胞検査士および2名の細胞診専門医が標本をブラインドで細胞判定を行った。

FNACによる推定診断と病理組織診断とを比較することにより, 良悪性および推定診断の正診率について検討した。腫瘍性疾患, 唾液腺疾患, 顎骨病変, 嚢胞の病理組織学的分類はWHO分類(2005年)に準拠した。

なお, 本研究は日本大学松戸歯学部倫理委員会の承認(承認番号EC14-03号)を得て行った。

Table 1 Site of aspiration

Jaw bone	69
mandible	46
maxilla	23
Submucous tissue*	50
Major salivary gland	21
parotid gland	13
submandibular gland	5
sublingual gland	3
Maxillary sinus	21
Subcutaneous tissue**	20

* intraoral aspiration

**extraoral aspiration

III. 結 果

1. 穿刺吸引細胞診の頻度と穿刺部位

当科で10年間に取り扱った細胞診全14558例のうち, 穿刺吸引細胞診は360例であり, 全体の2.5%であった。そのなかで, 病理組織学的に診断を得た症例は181例(50.3%)であった。穿刺部位は顎骨が最も多く69例で, 次いで口腔内粘膜下組織50例, 大唾液腺21例, 上顎洞21例, 皮下組織が20例であった(Table 1)。顎骨は下顎骨46例, 上顎骨23例であった。粘膜下組織は小唾液腺16例, 唾液腺以外が34例であった。また, FNACを行った扁平上皮癌は10例であり, 穿刺部位は歯肉4例, 頸部リンパ節2例, 口唇1例, 舌1例, 頬粘膜1例, 顎骨内1例であった。

2. 細胞学的・病理組織学的診断

FNACの病変分類別推定診断結果および正診率をTable 2に示す。腫瘍は73例, 嚢胞は61例, 炎症は47例であった。推定診断の正診率は腫瘍全体が64%(47/73)であり, 唾液腺腫瘍77%(良性91%, 悪性38%), 顎骨腫瘍75%(良性74%, 悪性100%), 軟組織腫瘍39%(良性18%, 悪性58%)であった。嚢胞については軟組織嚢胞が60%(6/10), 顎骨内嚢胞は45%(23/51)であった。

病理組織診断別の推定診断結果と正診率をTable 3に示す。唾液腺疾患においてはワルチン腫瘍, 腺房細胞癌, 基底細胞腺腫がそれぞれ100%であり, 多形腺腫が94%であったが, 腺様嚢胞癌50%, 粘表皮癌25%, 多形性低悪性度腺癌0%であった。顎骨腫瘍においては扁平上皮癌100%, 角化嚢胞性歯原性腫瘍89%, エナメル上皮腫67%, 歯原性線維粘液腫が0%であった。嚢胞においては, 類表皮嚢胞100%, 粘液嚢胞71%, 歯根嚢胞53%, 含歯性嚢胞50%であり, 類皮嚢胞, 原始性嚢胞, 残留嚢胞がそれぞれ0%であった。炎症性疾患においては放線菌症およびアスペルギルス症の正診率は100%であった。

Table 2 Accuracy rate by pathological classification

	Diseases	Case	Estimated diagnosis		Accuracy rate (%)
			concordance	discordance	
Tumor	Salivary gland tumor	30	23	7	77
	Benign tumor	22	20	2	91
	Malignant tumor	8	3	5	38
	Jaw tumor	20	15	5	75
	Odontogenic benign tumor	19	14	5	74
	Squamous cell carcinoma	1	1	0	100
	Soft tissue tumor	23	9	14	39
	Benign tumor	11	2	9	18
	Malignant tumor	12	7	5	58
	Total	73	47	26	64
Cyst	Jaw cyst	51	23	28	45
	Soft tissue cyst	10	6	4	60
	Total	61	29	32	48
Inflammation		47	32	15	67

本研究に用いた全 181 例の正診率を Table 4 に示す。細胞診断は検体不適正 1 例、検体適正 180 例であり、陰性 166 例 (92.2%)、陽性 14 例 (7.8%) であった。穿刺吸引細胞診の精度は感度 61.9%、特異度 99.4%、正診率 94.5% であった。病理組織学的に良性 160 例 (88.4%)、悪性 21 例 (11.6%) であった。口腔顎顔面領域の FNAC の精度は感度 61.9%、特異度 99.4%、正診率 94.5% であった。

偽陰性症例 8 例および偽陽性症例 1 例の詳細を Table 5 に示す。偽陰性症例は粘表皮癌 3 例、扁平上皮癌 2 例、腺様嚢胞癌、多形性低悪性度腺癌、悪性リンパ腫がそれぞれ 1 例ずつであった。偽陽性症例はエナメル上皮腫 1 例であった。

IV. 考 察

FNAC の有効性の指標として、感度、特異度、正診率などがある。顎骨内病変の FNAC の正診率に関する報告は非常に少ないが、良悪性の鑑別において有用な検査法であると報告されている^{6,7)}。August らの報告⁶⁾は悪性病変の正診率は 100% と記述されており、本研究においても顎骨内扁平上皮癌は 1 例のみであるが正診率 100% であった。顎骨内の良性病変 70 例においては嚢胞が 51 例と最も多く、次いでエナメル上皮腫、角化嚢胞性菌原性腫瘍がともに 9 例であった。エナメル上皮腫は細胞診による正診率は高いと報告されている^{8,9)}が、本研究においては正診率 67% であった。推定診断が困難であった 3 例の所見は炎症性細胞や泡沫細胞が多く認められ、エナメル上皮腫を疑う細胞は認めず、腫瘍嚢胞部の内容液のみを採取したと考えられ

た。角化嚢胞性菌原性腫瘍についても Vargas ら¹⁰⁾は正診率 100% と報告されているが本研究においては正診率 89% であった。推定診断が困難であった 1 例は好中球や泡沫細胞などを認めるのみであり腫瘍を疑う所見は認めなかった。これについても腫瘍嚢胞部の内容液のみが採取されたことで質的診断にいたらなかったと考えられた。顎骨内嚢胞性病変は嚢胞壁を穿刺針でなぞりながら吸引する技術が必要であり、臨床医の熟練が望まれる。また、嚢胞は細胞採取量が少なく、液状細胞診の応用も視野に入れるべきである。

唾液腺腫瘍においては推定診断が可能であった症例は 77% (23/30) であった。唾液腺良性腫瘍のみでは 91% (20/22) で推定診断は可能であったが、唾液腺悪性腫瘍では推定診断が可能であった症例は 38% (3/8) であった。過去の報告においても組織型一致率は良性腫瘍では 74.7~76% であるのに対し、悪性腫瘍では 26.2~48% と悪性腫瘍における推定診断には限界があると報告されており^{5,11,12)}、本研究においても同様に推定診断結果は良性腫瘍では良好であったが、悪性腫瘍では精度が低い結果であった。特に粘表皮癌は 25% (1/4) と低い正診率であった。粘表皮癌は約 80% が低悪性度であり、採取される検体は通常粘液で細胞量も少なく、細胞異型に乏しいため FNAC で正しく診断することは非常に難しいとされている¹²⁾。

全 181 例の感度、特異度、正診率はそれぞれ 61.9%、99.4%、94.5% であり、特異度は高く、感度は低い結果であった。頭頸部領域における穿刺吸引細胞診の成績一覧を Table 6 に示す¹³⁻¹⁷⁾。本研究の正診率が過去の報告と同様に良好な結果が得られていたが、感度が他の報告より低く、偽陰性症例は 8 例であった。詳細については後述する

Table 3 Accuracy rate by pathological diagnosis

Pathological diagnosis		Case	Estimated diagnosis		Accuracy
			concordance	discordance	rate (%)
Salivary gland					
	Warthin tumor (Parotid gland)	4	4	0	100
	Basal cell adenoma (Parotid gland)	1	1	0	100
	Acinic cell carcinoma (Minor salivary gland)	1	1	0	100
	Pleomorphic adenoma	16	15	1	94
	Parotid gland	5	4	1	80
	Submandibular gland	1	1	0	100
	Minor salivary gland	10	10	0	100
	Adenoid cystic carcinoma	2	1	1	50
	Parotid gland	1	0	1	0
	Minor salivary gland	1	1	0	100
	Mucoepidermoid carcinoma	4	1	3	25
	Submandibular gland	1	0	1	0
	Sublingual gland	1	0	1	0
	Minor salivary gland	2	1	1	50
Tumor	Benign salivary gland tumor, suspected (Minor salivary gland)	1	0	1	0
	Polymorphous low-grade adenocarcinoma (Minor salivary gland)	1	0	1	0
Jaw (Mandible)					
	Squamous cell carcinoma	1	1	0	100
	Keratocystic odontogenic tumor	9	8	1	89
	Ameloblastoma	9	6	3	67
	Odontogenic fibro-myxoma	1	0	1	0
Soft tissue					
	Cavernous hemangioma	1	1	0	100
	Squamous cell carcinoma	9	7	2	78
	Myoepithelioma	2	1	1	50
	Lipoma	2	0	2	0
	Malignant lymphoma	3	0	3	0
	Hemangioma	4	0	4	0
	Schwannoma	2	0	2	0
Cyst					
Jaw					
	Radicular cyst	15	8	7	53
	Maxilla	11	5	6	45
	Mandible	4	3	1	75
	Follicular cyst (mandible)	6	3	3	50
	Nasoalveolar cyst (maxilla)	4	2	2	50
	Postoperative maxillary cyst (maxilla)	17	8	9	47
	Dentigerous cyst	6	2	4	33
	Maxilla	1	1	0	100
	Mandible	5	1	4	20
	Primordial cyst (maxilla)	2	0	2	0
	Residual cyst (maxilla)	1	0	1	0
	Soft tissue				
	Epidermal cyst (atheroma)	1	1	0	100
	Mucous cyst	7	5	2	71
	Dermoid cyst	2	0	2	0
Others					
	Actinomycosis	2	2	0	100
	Aspergillosis	2	2	0	100
	Necrotic tissue	1	1	0	100
	Inflammatory granulation tissue	26	22	4	85
	Inflammatory polyp	4	3	1	75
	Fibrous tissue	2	0	2	0
	Hyperkeratosis	2	0	2	0
	Reactive lymphoid hyperplasia	2	0	2	0
	Gingival hyperplasia	1	0	1	0
	Others	5	3	2	60

Table 4 Comparison of the cytological and histopathological diagnoses

		Pathological diagnosis	
		Benign	Malignant
Cytological diagnosis	Negative	158	8
	Positive	1	13
	Sample insufficient for diagnosis	1	0

Table 5 False negative and false positive cases

Estimated diagnosis	Case	Pathological diagnosis	Case
Inflammatory region	5	Mucoepidermoid carcinoma	2
		Squamous cell carcinoma	1
		Adenoid cystic carcinoma	1
		Polymorphous low-grade adenocarcinoma	1
		Squamous cell carcinoma	1
False negative	1	Squamous cell carcinoma	1
		Malignant lymphoma	1
		Mucoepidermoid carcinoma	1
		Mucoepidermoid carcinoma	1
False positive	1	Ameloblastoma	1

Table 6 Review of literature on FNAC for the diagnosis of diseases in the oral and maxillofacial region

Study	N	Spec (%)	Sens (%)	Acc (%)
Fulciniti et al.	218	100	86.4	93.6
Addams-Williams et al.	384	90	93	92
Tandon et al.	2702	98.5	89.5	95.1
Tatomirovic et al.	494	92.85	91.5	91.89
Jahshan et al.	193	100	84.6	95.5
Current study	181	99.4	61.9	94.5

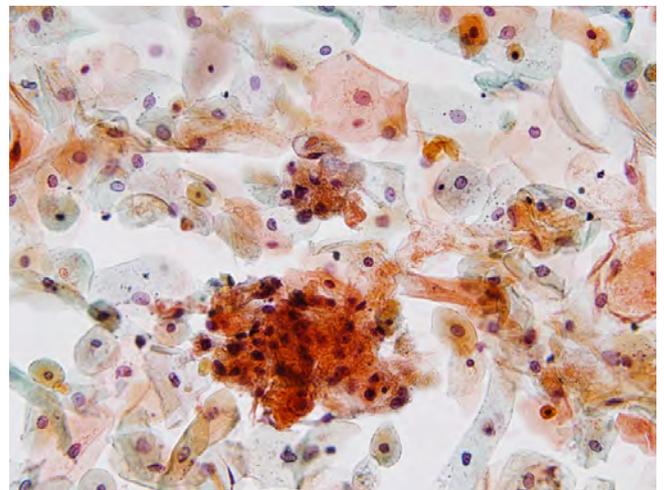
N = number of aspirations

Spec (%) = percent specificity

Sens (%) = percent sensitivity

Acc (%) = accuracy rate

が、6例は腫瘍細胞が採取されておらず、細胞採取技術の向上が必要であると考えられた。本研究において偽陰性となった粘表皮癌の細胞所見は、2例が炎症性細胞を認めるのみであり、異型細胞は認められず、炎症性変化と推定診断し、1例は粘液成分のみで細胞が採取されておらず検体不適正であった。また、他の偽陰性症例については炎症性変化と推定診断した扁平上皮癌、腺様嚢胞癌、多形性低悪性度腺癌においてもそれぞれ炎症性細胞が主体であり、腫瘍性細胞は認められなかった。類皮嚢胞と推定診断した扁平上皮癌は核腫大や大小不同を伴う角化および非角化扁平上皮細胞が多数認められた。病理組織診断後の再検鏡の結果、濃染核を有しN/C比増大を伴う表層系異型細胞集塊を認め、異形成病変を疑う所見であった (Photo. 1)。リンパ節炎と推定診断した悪性リンパ腫は大小のリンパ球と好中

**Photo. 1** Keratinized squamous cells with pyknotic and irregularly shaped nuclei (Pap. staining, ×40).

球を認めたが、病理組織診断後の再検鏡では異型リンパ球も認められた (Photo. 2)。

偽陽性症例であるエナメル上皮腫の細胞所見は出血性背景に円形から楕円形核、クロマチン増量を伴う裸核状細胞のシート状集塊が認められ、部分的に腺管様構造も認められた。エナメル上皮腫特有の腫瘍細胞の2相性増殖が認められなかったため、腺様嚢胞癌と推定診断された (Photo. 3)。炎症性疾患における放線菌症、アスペルギルス症は正診率は100%であった。細菌検査は培養に時間が必要であり結果報告まで数日を要す。FNACは迅速であれば1~2時間、通常検査でも1~2日で結果報告が行えるため、これらの炎

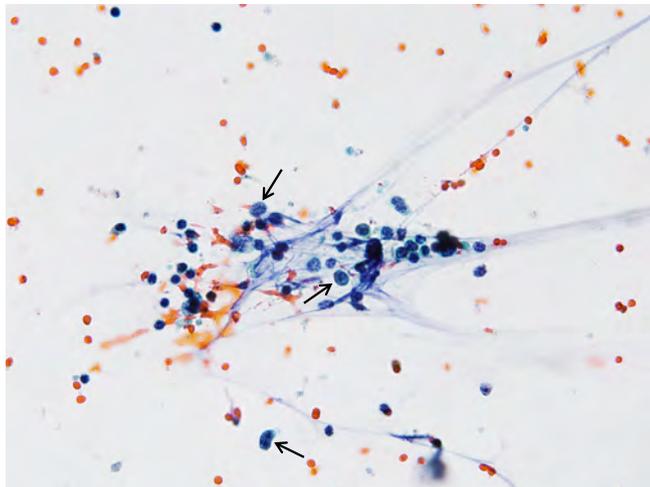


Photo. 2 There are atypical lymphoid cells (arrows) in a background of small lymphoid cells (Pap. staining, $\times 60$).

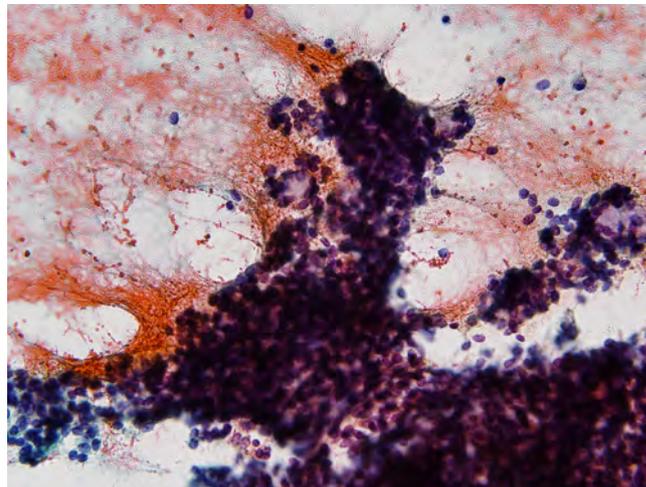


Photo. 3 Clusters of small, pyknotic cells like "naked nuclei" (Pap. staining, $\times 60$).

症性疾患に対する早期の治療方針の決定に有用であると考えられる。

唾液腺良性腫瘍に対する穿刺吸引細胞診は過去の報告と同様に良好な正診率と質的診断が得られる有用な検査方法であることが示唆された。唾液腺悪性腫瘍において質的診断は困難であると考えられた。扁平上皮癌については再発症例やリンパ節転移を疑う症例に穿刺吸引細胞診が施行されていたが、推定の正診率は78%であり。腫瘍性細胞が採取されていない症例も認められ、採取技術力の向上が必要であると考えられた。顎骨内病変に対する穿刺吸引細胞診は扁平上皮癌が1例のみであったが推定診断の正診率は100%であり、良悪性の鑑別には有用な検査法であるが、嚢胞性病変の場合に内容液ではなく嚢胞壁を採取する技術力も必要であると考えられた。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Objective : The usefulness and problems of fine needle aspiration cytology (FNAC) for the diagnosis of conditions involving the oral and maxillofacial region are reported, with a review of the literature.

Study Design : The subjects were 181 cases who had undergone FNAC and cytological analysis, in whom the diagnoses were subsequently established by histopathology.

Results : The lesions in the 181 cases were classified as follows : tumors in 73 cases, cysts in 61 cases, and inflammation in 47 cases. The accuracy rates of cytological diagnosis were 77% for salivary gland tumors, 75% for jaw bone tumors, 60% for soft tissue cysts, 45% for jaw bone cysts and 39% for soft tissue tumors. Of the 181 specimens

submitted for cytology, 180 were satisfactory specimens, while 1 sample was inadequate for diagnosis : of the former 180, 166 yielded negative findings (92.2%), while 14 yielded positive findings (7.8%). The sensitivity, specificity and positive predictive value of FNAC for diagnosis were 61.9%, 99.4% and 94.5%, respectively.

Conclusion : FNAC is useful for the diagnosis of benign salivary gland tumors, providing a high accuracy and qualitative diagnosis rates, consistent with previous reports. Nevertheless, FNAC posed difficulties for qualitative diagnosis of malignant salivary gland tumors. FNAC is a useful screening method for lesions of the jaw bone. In the case of cystic lesions of the jaw, surgeons should be skilled in the technique of obtaining cellular components from the cyst wall by aspiration.

文 献

- 1) 日本臨床細胞学会, 編. 細胞診ガイドライン5 消化器 2015年版. 東京: 金原出版; 2015.
- 2) 安松隆治, 一番ヶ瀬崇, 富田和英, 原 崇, 末田尚之, 平川直也・ほか. 唾液腺腫瘍における術前細胞診, 術中迅速組織検査の有用性. 頭頸部腫瘍 2000 ; 26 (1) : 6-11.
- 3) 井上庸夫, 江口智徳, 山口晋太郎, 徳丸晶子, 大出茂典, 渡辺建介. 大唾液腺腫瘍 198 例の臨床検討. 耳鼻臨床 2008 ; 101 (2) : 107-113.
- 4) 廣田稔治, 松延 毅, 栗田昭宏, 富藤雅之, 溝上大輔, 塩谷彰浩. 当科における耳下腺腫瘍の臨床統計 2008 ; 18 (3) : 243-250.
- 5) 山田光一郎, 佐藤進一, 土師知行. 唾液腺腫瘍における穿刺吸引細胞診の有用性. 頭頸部外科 2014 ; 24 : 341-345.
- 6) August, M., Faquin, W. C., Ferraro, N. F., Kaban, L. B. Fine-needle aspiration biopsy of intraosseous jaw lesions. J Oral Maxillofac Surg 1999 ; 57 : 1282-1286.
- 7) 久山佳代, 松本 敬, 孫 燕, 森川美雪, 加藤 拓, 山本浩嗣. 顎骨内穿刺吸引細胞診の細胞学および病理組織学的

- 検討. J Jpn Soc Cytol 2013 ; 52 : 101-106.
- 8) Uçok, O., Doğan, N., Uçok, C., Günhan, O. Role of fine needle aspiration cytology in the preoperative presumptive diagnosis of ameloblastoma. Acta Cytol 2005 ; 49 : 38-42.
 - 9) Günhan, O. Fine needle aspiration cytology of ameloblastoma. A report of 10 cases. Acta Cytol 1996 ; 40 : 967-969.
 - 10) Vargas, P. A., da Cruz Perez, D. E., Mata, G. M., de Almeida, O. P., Jones, A. V., Gerhard, R. Fine needle aspiration cytology as an additional tool in the diagnosis of odontogenic keratocyst. Cytopathology 2007 ; 18 : 361-366.
 - 11) Hughes, J. H., Volk, E. E., Wilbur, D. C. Pitfalls in salivary gland fine-needle aspiration cytology : lessons from the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Nongynecologic Cytology. Arch Pathol Lab Med 2005 ; 129 : 26-31.
 - 12) 足守直樹, 峯田周幸. 唾液腺腫瘍における穿刺吸引細胞診—その信頼性と限界—. JOHNS 2010 ; 26 : 169-173.
 - 13) Fulciniti, F, Califano, L., Zupi, A., Vetrani, A. Accuracy of fine needle aspiration biopsy in head and neck tumors. J Oral Maxillofac Surg 1997 ; 55 (10) : 1094-1097.
 - 14) Addams-Williams, J., Watkins, D., Owen, S., Williams, N., Fielder, C. Non-thyroid neck lumps : appraisal of the role of fine needle aspiration cytology. Eur Arch Otorhinolaryngol 2009 ; 266 (3) : 411-415.
 - 15) Tandon, S., Shahab, R., Benton, J. I., Ghosh, S. K., Sheard, J., Jones, T. M. Fine-needle aspiration cytology in a regional head and neck cancer center : comparison with a systematic review and meta-analysis. Head Neck 2008 ; 30 (9) : 1246-1252.
 - 16) Tatomirovic, Z., Skuletic, V., Bokun, R., Trimcev, J., Radic, O., Cerovic, S., et al. Fine needle aspiration cytology in the diagnosis of head and neck masses : accuracy and diagnostic problems. J Buon 2009 ; 14 (4) : 653-659.
 - 17) Jahshan, F., Doweck, I., Ronen, O. Learning curve of fine-needle aspiration cytology of head and neck masses. Isr Med Assoc J 2016 ; 18 (6) : 350-353.
-

原 著

子宮頸部擦過細胞診における従来法と BD シュアパス™法の
HSIL 以上の陽性率と標本適否の比較

梅澤 敬¹⁾ 落合 和彦²⁾ 山田 恭輔³⁾ 落合 和徳³⁾
岡本 愛光³⁾ 磯西 成治⁴⁾ 沢辺 元司⁵⁾ 池上 雅博⁶⁾

東京慈恵会医科大学葛飾医療センター病院病理部¹⁾, 同 産婦人科²⁾,

東京慈恵会医科大学産婦人科学講座³⁾, 東京慈恵会医科大学第三病院産婦人科⁴⁾,

東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科分子病態検査学分野⁵⁾, 東京慈恵会医科大学病理学講座⁶⁾

目的：BD シュアパス™法における腫瘍性病変の陽性率および標本不適正率を split-sample により従来法と比較した。

方法：サーベックスブラシ®を用いて検体を採取し、従来法およびBD シュアパス™法にて標本を作製し、両法の陽性率、標本不適正率および生検組織診との比較を検討した。本研究は慈恵医大倫理委員会の承認を受け実施した [22-189 (6366)]。

成績：解析対象は572例で、平均年齢は39.0歳であった。従来法とBD シュアパス™法との完全一致率は80.1%、HSIL をカットオフとした場合の全体一致率は92.4%で、HSIL 以上の陽性率は同等であった。生検組織診を基準としたBD シュアパス™法の成績は、感度85.3%、特異度81.7%、PPV 84.1%、NPV 83.1%、診断精度83.6%と従来法と同等であった。従来法とBD シュアパス™法の標本不適正率は、おのおの5.1%と0%で有意な差が認められた ($p < 0.001$)。

結論：BD シュアパス™法は標本不適正を排除して、子宮頸部擦過細胞診検査の合理化に寄与すると考えられる。

Key words : Uterine cervical neoplasm, Conventional smear, BD SurePath™ Liquid based cytology, Unsatisfactory rate, Diagnostic accuracy

I. はじめに

子宮頸部擦過細胞診は、その検体処理法から直接塗抹法

(以下：従来法) と Liquid based cytology (以下：LBC) に大別され、海外では検体採取からスクリーニングまでの標準化と品質管理を目的にLBCが普及している¹⁾。わが国におけるLBCの普及率は、それを示すデータがないため正確

Comparison of the positive rate of HSIL or worse and percentage of unsatisfactory specimens between BD SurePath™ and conventional methods

Takashi UMEZAWA¹⁾, C. T., C. M. I. A. C., Kazuhiko OCHIAI²⁾, M. D., Kyosuke YAMADA³⁾, M. D., Kazunori OCHIAI³⁾, M. D., Aikou OKAMOTO³⁾, M. D., Seiji ISONISHI⁴⁾, M. D., Motoji SAWABE⁵⁾, M. D., Masahiro IKEGAMI⁶⁾, M. D.

¹⁾Departments of Pathology, ²⁾Departments of Obstetrics and Gynaecology, Jikei University Katsushika Medical Center

³⁾Departments of Obstetrics and Gynaecology, Jikei University

School of Medicine

⁴⁾Departments of Obstetrics and Gynaecology, The Jikei University Daisan Hospital

⁵⁾Section of Molecular Pathophysiology, Graduate School of Health Care Sciences, Tokyo Medical and Dental University

⁶⁾Departments of Pathology, Jikei University School of Medicine

論文別刷請求先 〒125-8506 東京都葛飾区青戸6の41の2 東京慈恵会医科大学葛飾医療センター病院病理部 梅澤 敬

平成29年2月2日受付

平成29年4月21日受理

には把握できないが、コスト面などの理由からいまだ従来法が主流である。従来法では、細胞崩壊、乾燥、検体の過小・過剰塗抹、さらに血液、炎症細胞、粘液の夾雑物により目的の細胞が不鮮明となることがあり^{1,2)}、塗抹範囲や細胞量に差異が生じるためスクリーニングには細心の注意と時間的コストを要していた。一方、LBCの利点として、標本不適正の減少および検体回収から標本作製までの標準化による塗抹標本の質の向上が挙げられる¹⁻⁵⁾。

LBCには、前処理を行わずに検体を直接スライドガラスに塗抹するフィルター法が原理のシンプレップ法（ホロジックジャパン株式会社）およびセルプレップ法（ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社）、前処理が標準化されたBD シュアパス™法（日本ベクトン・ディッキンソン株式会社）とTACAS法（MBL株式会社医学生物学研究所）に大別される。後者では、分離試薬を用いた遠心分離による密度勾配法により、検体中に含まれる夾雑物を除去し¹⁾、検体の精製純度を上げる前処理が特徴であり、生化学検査や血液検査などの臨床検査に類似した方法である。LBCのフィルター法と密度勾配法ではこれら標本作製原理の違い^{2,6,7-21)}により細胞像が異なるため、LBCとして一括りにせず双方分けて分析することが不可欠である。

今回、採取器具にサーベックスブラシ®（日本ベクトン・ディッキンソン株式会社）を用い、密度勾配法であるBD シュアパス™法と従来法の比較をsplit-sampleにより行った。

II. 方 法

対象者は2011年7月～2012年11月に子宮頸部の異常を指摘され慈恵医大産婦人科（本院、葛飾医療センター、第三病院、柏病院）を外来受診した患者、および扁平上皮内病変（squamous intraepithelial lesions：以下SIL）の経過観察中でいずれも20歳以上とした。サーベックスブラシ®にて産婦人科医が子宮頸部より検体を採取し直接塗抹標本を1枚作製後、サーベックスブラシ®の先端をBD シュアパス™バイアルに回収し、本院病理検査室に搬送した。標本作製と細胞診の評価は本院病院病理部で行った。

LBCは全例とも半自動化によるBD シュアパス™システムで実施した。最初にボルテックスミキサーを用いサーベックスブラシ®に付着した検体を保存液中に落とし、次に検体をBD プレップメイト™（日本ベクトン・ディッキンソン株式会社）にセットし、10 ml中8.0 mlを採取し、あらかじめ分離用試薬4.0 mlが入ったスピッツに重層させた。その後、検体が入ったラックごと200 G/2.0分間（1回目）にて遠心し、夾雑物を含む上清をバキューム後、さら

に800 G/10分間（2回目）の遠心ですべての細胞成分を沈渣物として回収した。塗抹はBD プレップステイン™（日本ベクトン・ディッキンソン株式会社）で自然沈降により行い、Papanicolaou染色まで行った。

細胞診はベセスダシステムに準拠し評価した。従来法は日常の細胞診業務で評価し、BD シュアパス™法は後日ブラインドで評価した。Atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) 以上は病理医により確定された。子宮頸部腫瘍性病変の陽性率、標本不適正率とその要因および生検組織診を基準とした感度、特異度、診断精度、陽性的中率（positive predictive value 以下：PPV）および陰性的中率（negative predictive value 以下：NPV）について分析した。

従来法とBD シュアパス™法の一致率はMcNemar's test、生検組織診を基準とした成績比較はFisher's exact testで検定した（有意差5.0%以下）。

本研究は慈恵医大倫理委員会の承認を受け〔22-189 (6366)〕、全例において説明と同意を得た。

III. 結 果

解析対象572例の平均年齢（幅）は39.0歳（20-82歳）であった。従来法とBD シュアパス™法の相関をTable 1, 2に示した。BD シュアパス™法と従来法（標本不適正29例を除く）のベセスダシステムの完全一致率は80.1%（435/543）であった（Table 1）。BD シュアパス™法と従来法（標本不適正29例を除く）の陽性率は、おのおの44.6%（242/543）および45.1%（245/543）、HSILをカットオフ値とした場合の全体一致率は92.4%（502/543）であり、従来法がHSIL以上でBD シュアパス™法がHSIL未達は19例、一方、BD シュアパス™法がHSIL以上で従来法がHSIL未達は22例であった（Table 2）。

生検組織診は572例中384例に実施された。BD シュアパス™法（384例）と従来法（378例）の生検組織診との比較をTable 3および4に示した。BD シュアパス™法は従来法に比べ良好な成績であったが、有意差は認められなかった（Table 5）。

BD シュアパス™法と従来法の標本不適正率は、おのおの0%（0/572）および5.1%（29/572）で有意差が認められた（ $p < 0.001$ ）（Table 6）。従来法の標本不適正29例中25例（86.2%）は、細胞の塗抹量が極端に少ないことが要因であった（Table 6）（Photo. 1a）。これらはBD シュアパス™法では、NILM（22例）、ASC-US（2例）、atypical squamous cells, cannot exclude HSIL（1例）、low-grade SIL（3例）およびHSIL（1例）と評価された（Table 1）。BD

Table 1 Concordance rate of conventional smear and BD SurePath™ preparation

BD SurePath	Conventional										Total
	NILM	ASC-US	ASC-H	LSIL	HSIL	SCC	AIS	AGC-NOS	AC	Unsat	
NILM	118	11		5	1					22	157
ASC-US	19	9		3	1					2	34
ASC-H	4	1	6	1	3					1	16
LSIL	6	13		83	13				1	3	119
HSIL	8	1	2	10	206	1				1	229
SCC											0
AIS							7				7
AGC-FN	1				2		1				4
AGC-NOS								1			1
AC									5		5
Total	156	35	8	102	226	1	8	1	6	29	572

Abbreviations ASC-US : atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-H : atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesions, AGC-NOS, atypical glandular cells- not otherwise specified, AGC-FN : atypical glandular cells-favor neoplastic, AIS : adenocarcinoma *in situ*, HSIL : high-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL : low-grade squamous intraepithelial lesion, NILM : negative for intraepithelial lesion or malignancy, SCC : squamous cell carcinoma, Unsat : unsatisfactory.

Table 2 Concordance rate of conventional smear and BD SurePath™ preparation by HSIL cut-off values

BD SurePath	Conventional		Total
	HSIL+	<HSIL	
HSIL+	223	22	245
<HSIL	19	279	298
Total	242	301	543

Abbreviations HSIL : high-grade squamous intraepithelial lesion.
 HSIL+ : Concordance rate 92.1% (223/242)
 <HSIL : Concordance rate 92.7% (279/301)
 Overall concordance rate 92.4% (502/543)
 p=0.755 (McNemar's test)

シュアパス™法では、全例 13 mm 円内に均一に細胞が集約された適正標本であり (Photo. 1b), すべて細胞融解像が著しい分泌期の細胞像であった (Photo. 1c). 従来法で他 4 例の標本不適正は、炎症細胞や血液の過剰塗抹により、標本の 75% 以上が観察困難であることが要因であった。標本不適正であった 29 例中 6 例に生検組織診が実施され、cervical intraepithelial neoplasia (以下: CIN) 1 (2 例), CIN2 (1 例), 上皮内腺癌 (1 例) および Benign (2 例) であった。

IV. 考 察

対策型検診として行われている子宮頸部擦過細胞診の有用性は、子宮頸癌の死亡率減少効果をもとに評価される。

しかし、子宮頸癌が減少するとともに、現在では早期に治療するか、定期的な経過観察によって癌の罹患や死亡を予防し、医療費削減や生活の質の向上に寄与するかを評価するため、子宮頸部擦過細胞診の有用性は、子宮頸部円錐切除術で治癒可能な HSIL や上皮内腺癌をいかにみつけるかに変貌している。そのため、本研究は BD シュアパス™法の有用性について、HSIL を中心とした子宮頸部腫瘍性病変の成績を従来法と生検組織診と比較し、標本不適正率とその要因を詳細に検討した。

Fremont-Smith ら²²⁾は、HSIL 以上の陽性率について、BD シュアパス™法は従来法に比べ 64.1% 増加し、標本不適正が有意 (p<0.00001) に減少したと報告している。従来法では、月経周期の有無、性周期、出血、粘液、癌およびポリープなどさまざまな要因が標本不適正要因となり²³⁾、本研究の従来法でも標本上の細胞分布や塗抹量はさまざまとなりスクリーニングの負担が大きかった。一方、BD シュアパス™システムでは、分離用試薬を用いた遠心分離による前処理 (密度勾配法) により、鏡検の阻害要因となる夾雑物が除去された後^{6,8,9)}、13 mm 円内に塗抹されるためスクリーニング時間が大幅に短縮された。

Davey ら²⁴⁾は、2003 年までに報告された 56 件の LBC と従来法に関する論文のメタアナリシスで、HSIL 以上の検出率や標本不適正率は LBC と従来法に有意差はないと述べている。彼ら²⁴⁾は、研究デザインを 3 つに分け、high quality は paired-sample 法の 5 件 (シンプレップが 4 件, BD シュアパス™法が 1 件), medium quality が 32 件, low quality が 19 件で、感度と特異性の比較を十分に検証可能

Table 3 Comparison of the diagnostic accuracy of the conventional smear and uterine cervical biopsy

	Biopsy							Total
	Benign	CIN1	CIN2	CIN3	SCC	AIS	AC	
NILM	21	26	6	6				59
ASC-US	6	14	2					22
ASC-H	2	1	5					8
LSIL	15	53	11	1				80
HSIL	1	36	103	46	7		1	194
SCC				1				1
AIS		1	2			4	1	8
AC					1	1	4	6
Unsatisfactory	2	2	1			1		6
Total	47	133	130	54	8	6	6	384

Abbreviations ASC-US : atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-H : atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesions, AGC-NOS, atypical glandular cells- not otherwise specified, AGC-FN : atypical glandular cells- favor neoplastic, AIS : adenocarcinoma *in situ*, CIN : Cervical intraepithelial neoplasia, HSIL : high-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL : low-grade squamous intraepithelial lesion, LBC : liquid-based cytology, NILM : negative for intraepithelial lesion or malignancy, SCC : squamous cell carcinoma.

Table 4 Comparison of the diagnostic accuracy of the BD SurePath™ preparation and uterine cervical biopsy

	Biopsy							Total
	Benign	CIN1	CIN2	CIN3	SCC	AIS	AC	
NILM	16	24	4	5				49
ASC-US	3	10	3					16
ASC-H	4	6	4					14
LSIL	19	65	12			1	1	98
HSIL	4	27	105	49	7			192
AGC-FN	1					1	1	3
AIS		1	2			3	1	7
AC					1	1	3	5
Total	47	133	130	54	8	6	6	384

Abbreviations ASC-US : atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-H : atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesions, AGC-FN : atypical glandular cells- favor neoplastic, AIS : adenocarcinoma *in situ*, CIN : Cervical intraepithelial neoplasia, HSIL : high-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL : low-grade squamous intraepithelial lesion, NILM : negative for intraepithelial lesion or malignancy, SCC : squamous cell carcinoma.

であったのはわずか4件であったと述べている。56件の論文のうちシンプレップが39件と最も多く、BD シュアパス™法は8件であり、数あるLBCの手法や性能について詳細に分析がされておらず、すべてのLBCシステムが従来法と同等の性能であると誤解を招く可能性がある。近年では、LBCの性能についてシンプレップとBD シュアパス™法に分けて論じられており²⁵⁾、College of American Pathologistsにより標本不適正率は、BD シュアパス™法が0.3%、シンプレップが1.1%と報告されている¹⁴⁾。本研究は小規模であるが、BD シュアパス™法の性能を純粋に評価している。BD シュアパス™法は、標本不適正率が0%と従来法に比べ減少し ($p < 0.001$)、HSIL以上の陽性率は従来法と

同等の成績であった。本邦におけるBD シュアパス™法の標本不適正率の3件の検討においても、すべて0%と報告されている^{2,6,12)}。Alsharifら⁷⁾は、BD シュアパス™法に対して標本不適正率とその要因を詳細に分析し、標本不適正率は0.1% (360/232,022) で要因の95.7%は採取細胞量が不十分であったとし、閉経後や子宮摘出後の特殊なケースと述べている。

従来法で標本不適正であった29例中6例に対して生検が実施され、CIN1 (2例)、CIN2 (1例)、上皮内腺癌 (1例)と診断されており、標本不適正を出さないBD シュアパス™法での実施が有効であった。従来法の標本不適正の最大の要因は、細胞数が極端に乏しいことであり、86.2%

Table 5 Comparison of the diagnostic accuracy of conventional smear and BD SurePath™ preparation

	Conventional* (n = 378)	BD SurePath™ (n = 384)	P**
Sensitivity	84.7% (171/202)	85.3% (174/204)	p = 0.890
Specificity	78.4% (138/176)	81.7% (147/180)	p = 0.508
PPV	81.8% (171/209)	84.1% (174/207)	p = 0.603
NPV	81.7% (138/169)	83.1% (147/177)	p = 0.779
Diagnostic accuracy	81.7% (309/378)	83.6% (321/384)	p = 0.505

Abbreviations PPV : Positive predictive value, NPV : Negative predictive value, * : Unsatisfactory six patients are excluded, ** : Fisher's exact test.

Table 6 Nondiagnostic factors of conventional smear

Cause	No.
Scant cellularity	25
Obscuring blood	2
Obscuring inflammation	1
Thick smear	1
Total	29

p < 0.001 (McNemar's test)

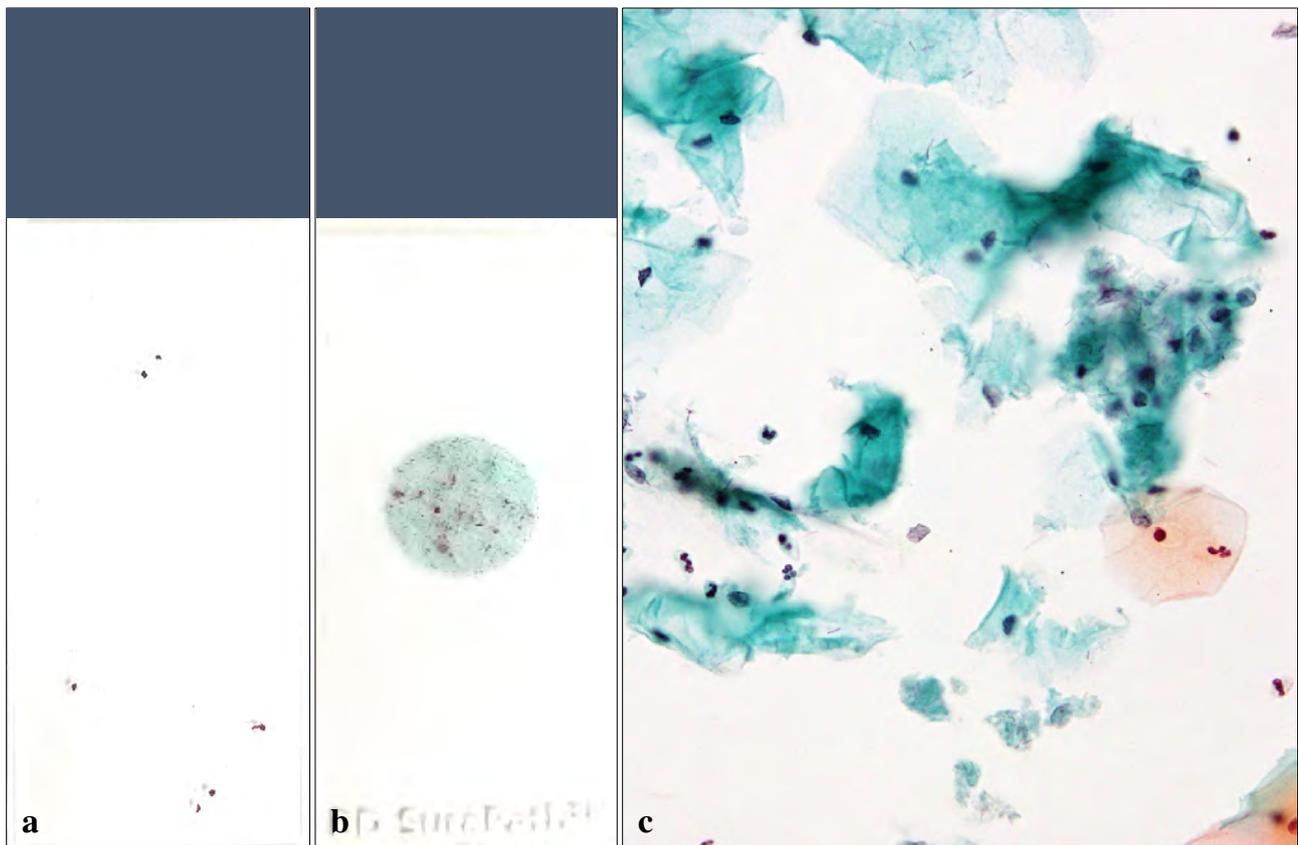


Photo. 1 Split-sample of the same case shown (Conventional smear vs. BD SurePath preparation)

a : Conventional smear. Unsatisfactory due to scant squamous cells in a clean background (Papanicolaou staining). b : BD SurePath preparation. A collection of cells uniformly distributed in 13 mm-sized circle (Papanicolaou staining). c : High power view shows cytolitic background with cell debris and numerous stripped nuclei and intermediate cells (Papanicolaou staining, ×40 BD SurePath preparation).

(25/29) を占めていた。当該標本は全例とも細胞融解が著しい分泌期の細胞像であることが BD シュアパス™法にて確認できた。従来法では、スライドガラスへの細胞保持に粘液が不可欠であるが、分泌期では粘液分泌量が乏しいため、検体が十分採取され塗抹されても、アルコール固定液に入れた時点で剥離すると考えられる。BD シュアパス™法では、専用のプレコートスライドガラスがマイナスに荷電し、水溶液中でプラスに荷電した細胞がイオンチャージ

により強固にスライドガラスに吸着されるため剥離がないと考えられた。梅森ら⁵⁾は、BD シュアパス™法による塗抹細胞は、グロコット染色の加熱でも剥離せずに良好に保持されると報告しており、特に従来法で剥離しやすい細胞の保持に優れた方法である。

子宮頸部擦過細胞診は、採取器具の種類により細胞構成は異なり、サイトブラシは頸管腺細胞が、スパーテルは扁平上皮細胞が、サーベックスブラシ®は双方の成分が採取

できると報告されている²⁰⁾。従来法での不適正率は報告によりさまざまであり^{6,10,11,12,24)}、綿棒による標本不適正率は19.5%との報告がある¹¹⁾。芦川ら²⁾は、サーベックスブラシ[®]を用いた検討で、従来法の適正標本には約75%の塗抹範囲が観察困難である、条件付き適正(標本不適正と適正の境界)が20.9%も含まれていたと報告している。サーベックスブラシ[®]の利点は、年齢に関係なく移行帯領域の細胞が採取可能であるが^{20,21)}、同時に夾雑物の採取量が多く、過剰塗抹による観察困難領域が増え従来法には不向きとされ、前処理が標準化されたBD シュアパス[™]法に適した採取器具と述べている²⁾。

BD シュアパス[™]法では、仮に標本不適正が発生しても、検体採取から報告までの全工程が標準化されているため¹⁾、不適正の原因を追究し、すみやかに改善につなげることが可能である。従来法での標本不適正のクリニカルパラメーターは、特に不正出血や頸管ポリープで有意に高いとされるが²³⁾、BD シュアパス[™]法は検体の精製純度を上げるための密度勾配法により、今回の検討では直接塗抹時の個人差や検査対象者の臨床症状や疾患に左右されることなく、再現性のある塗抹標本が作製可能であった。BD シュアパス[™]法の前処理工程について、土屋ら³⁾は、BD シュアパス[™]法への粘液添加実験を行い、粘液除去に重要な工程であることを報告し、堀口ら⁴⁾は同様の方法で血液添加実験を行い、血液の夾雑物を除去し、細胞の回収率を上げるための重要な工程であると報告している。

本研究の結果の解釈には限界があり、第一にハイリスク者を対象に検体採取を行ったため、BD シュアパス[™]法のHSIL以上の陽性率は従来法と比較できたが、日常のスクリーニング検査による従来法との陽性率に言及できないこと、第二にsplit-sampleであるため、BD シュアパス[™]法を過小評価している可能性である。

本研究により、BD シュアパス[™]法は従来法に比較しsplit-sampleの不利な条件下での検討であったが、感度、特異度、HSIL以上の陽性率は従来法と同等で、標本不適正が0%と良好な成績であったこと、および従来法ではサーベックスブラシ[®]に残存した多くの採取細胞が破棄されていることが明らかとなった。BD シュアパス[™]法は、従来法に代わる子宮頸部擦過細胞診のプラットフォームに利用可能であると考えられた。

今後、direct-to-vialによるLBCで全細胞を回収することにより標本品質を一定化させ、標本作製後の余剰検体を高リスクHPV遺伝子検査や免疫染色に利用することによる、子宮頸部擦過細胞診の診断精度向上が期待される。

本研究に、利益相反はありません。

謝辞 本研究に協力をして下さいました、東京慈恵会医科大学附属病院、葛飾医療センター、附属第三病院、附属柏病院の病院病理部及び産婦人科のスタッフの皆さまに深謝します。標本作製では、梅森宮加氏、堀口絢奈氏、土屋幸子氏、春間節子氏に協力頂き深謝致します。

Abstract

Objective : The purpose of this study was to compare the positive rate of Cervical neoplasm and percentage of unsatisfactory specimens between BD SurePath[™] (SP) and conventional methods using split samples.

Study Design : Samples were collected using Cervex-Brush[®] and specimens were prepared using conventional and SP to compare the positive rate of HSIL or worse and percentage of unsatisfactory with biopsy. Approved by the Ethics Committee of Jikei University [22-189 (6366)].

Results : Five hundred seventy-two subjects with a mean age of 39.0 years were included in the analysis. The results of the conventional were completely consistent with SP in 80.1% of the subjects. When HSIL was used as the cut-off, the overall results of two methods were consistent in 92.4% and the positive rate of HSIL or worse equivalent between two methods. The results of SP compared with biopsy showed a sensitivity of 85.3%, specificity of 81.7%, PPV of 84.1%, NPV of 83.1% and diagnostic accuracy of 83.6%, which were equivalent to or better than conventional. There was a significant difference in the percentage of unsatisfactory between conventional (5.1%) and SP (0%) ($p < 0.001$).

Conclusion : The SP is likely to contribute to the rationalization of cervical brush cytology by not generating unsatisfactory.

文 献

- 1) Bentz, J. S. Liquid-based cytology for cervical cancer screening. *Expert Rev Mol Diagn* 2005 ; 5 : 857-871.
- 2) 芦川智美, 梅澤 敬, 野村浩一, 恩田威一, 神谷直樹, 山田恭介・ほか. サーベックスブラシを用いたsplit-sampleによるBD シュアパス[™]液状化細胞診と直接塗抹法における標本適否の比較. *日臨細胞会誌* 2014 ; 53 : 89-93.
- 3) 土屋幸子, 梅澤 敬, 芦川智美, 福村絢奈, 梅森宮加, 野村浩一・ほか. BD シュアパス[™]液状処理細胞診システムへの粘液添加実験—標本不適正要因を除去する前処理工程の検討—. *日臨細胞会誌* 2013 ; 52 : 502-506.
- 4) 堀口絢奈, 梅澤 敬, 芦川智美, 土屋幸子, 梅森宮加, 鷹橋浩幸・ほか. BD シュアパス[™]液状処理細胞診システムにおける血液の影響に関する研究—標本不適正要因を除去する前処理工程の検討—. *日臨細胞会誌* 2014 ; 53 : 286-291.
- 5) 梅森宮加, 梅澤 敬, 高橋 潤, 堀口絢奈, 土屋幸子, 沢辺元司・ほか. BD シュアパス[™]液状標本を用いたグロコット染色の検討—喀痰・気管支洗浄液—. *医学検査* 2014 ; 63 : 758-761.

- 6) 師岡恭之, 渡邊孝子, 小山芳徳, 安達純世, 豊永安洋, 山本善也, ほか. 子宮頸部擦過細胞診に SurePath 法の導入がもたらす影響—従来法との比較検討—. 日臨細胞会誌 2015 ; 54 : 1-7.
- 7) Alsharif, M., McKeon, D. M., Gulbahce, H. E., Savik, K., Pambuccian, S. E. Unsatisfactory SurePath liquid-based Papanicolaou tests : causes and significance. *Cancer Cytopathol* 2009 ; 117 : 15-26.
- 8) Sweeney, B. J., Haq, Z., Happel, J. F., et al. Comparison of the effectiveness of two liquid-based Papanicolaou systems in the handling of adverse limiting factors, such as excessive blood. *Cancer Cytopathol* 2006 ; 108 : 27-31.
- 9) Kenyon, S., Sweeney, B. J., Happel, J., Marchilli, G. E., Weinstein, B., Schneider, D. Comparison of BD SurePath and ThinPrep Pap systems in the processing of mucus-rich specimens. *Cancer Cytopathol* 2010 ; 118 : 244-249.
- 10) 赤松 節, 姫路由香里, 生田直美, 島垣二佳子, 丸岡 央, 児玉省二. 子宮頸がん検診標本の適否状況と発見病変. 日臨細胞会誌 2008 ; 47 : 420-424.
- 11) 赤松 節, 姫路由香里, 長澤優子, 山田美弥子, 板垣由香里, 筑後千得子・ほか. 子宮頸がん検診標本の適否状況—Thin-layer 法と直接塗抹法の比較—. 日臨細胞会誌 2005 ; 44 : 63-68.
- 12) 亀井和彦, 矢代智康, 宮北 誠, 石川廣記. 子宮頸部細胞診への液状検体処理法の導入とその有用性の検討. 人間ドック 2012 ; 27 : 17-22.
- 13) Zhao, F. H., Hu, S. Y., Bian, J. J., Liu, B., Peck, R. B., Bao, Y. P., et al. Comparison of ThinPrep and SurePath liquid-based cytology and subsequent human papillomavirus DNA testing in China. *Cancer Cytopathol* 2011 ; 119 : 387-394.
- 14) Moriarty, A. T., Clayton, A. C., Zaleski, S., Henry, M. R., Schwartz, M. R., Eversole, G. M., et al. Unsatisfactory reporting rates : 2006 practices of participants in the College of American Pathologists interlaboratory comparison program in gynecologic cytology. *Arch Pathol Lab Med* 2009 ; 133 : 1912-1916.
- 15) Fontaine, D., Narine, N., Naugler, C. Unsatisfactory rates vary between cervical cytology samples prepared using ThinPrep and SurePath platforms : a review and meta-analysis. *BMJ Open* 2012 ; 14 : 1-7.
- 16) Siebers, A. G., Klinkhamer, P. J., Arbyn, M., Raifu, A. O., Masuger, L. F., Bulten, J. Cytologic detection of cervical abnormalities using liquid-based compared with conventional cytology : a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008 ; 112 : 1327-1334.
- 17) Narine, N., Young, W. Transformation zone sampling rate is a useful performance indicator for practitioners collecting cervical samples using SurePath liquid-based cytology system. *Cytopathology* 2007 ; 18 : 220-224.
- 18) 赤松 節, 姫路由香里, 松田真由美, 長澤優子, 山田美弥子, 板垣由香里・ほか. 子宮がん集団検診における細胞採取器具の評価—Cervex ブラシと綿棒の比較—. 日臨細胞会誌 2004 ; 43 : 161-165.
- 19) 赤松 節, 姫路由香里, 長澤優子, 山田美弥子, 板垣由香里, 筑後千得子・ほか. 子宮頸癌検診連続受診者からの発見病変—採取器具の比較—. 日臨細胞会誌 2006 ; 45 : 91-95.
- 20) 土岐利彦, 熊谷幸江, 高坂公雄, 川嶋 博, 方山揚誠. 細胞採取法の違いによる子宮頸部細胞診標本の適切性の比較検討. 日臨細胞会誌 1992 ; 31 : 439-443.
- 21) 手塚文明, 秀城浩司, 及川洋恵, 鈴鹿 邁, 伊藤圭子, 東岩井久. 子宮頸部から擦過採取される細胞数とスライド標本に塗抹される細胞数. 日臨細胞会誌 1994 ; 33 : 463-467.
- 22) Fremont-Smith, M., Marino, J., Griffin, B., Spencer, L., Bolick, D. Comparison of the SurePath liquid-based Papanicolaou smear with the conventional Papanicolaou smear in a multisite direct-to-vial study. *Cancer Cytopathol* 2004 ; 102 : 269-279.
- 23) Lu, C. H., Chang, C. C., Chang, M. C., Chen, S. J., Jan, Y. J., Fu, T. F., et al. Clinical parameters associated with unsatisfactory specimens of conventional cervical smears. *Diagn Cytopathol* 2011 ; 39 : 87-91.
- 24) Davey, E., Barratt, A., Irwig, L., Chan, S. F., Macaskill, P., Mannes, P., et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology : a systematic review. *Lancet* 2006 ; 367 : 122-132.
- 25) Fontaine, D., Narine, N., Naugler, C. Unsatisfactory rates vary between cervical cytology samples prepared using ThinPrep and SurePath platforms : a review and meta-analysis. *BMJ Open* 2012 ; 2 : 1-7.

症 例

Biliary intraepithelial neoplasia の 1 例

長山 大輔¹⁾ 内藤 嘉紀³⁾ 塚本 孝久¹⁾ 伊藤 園江¹⁾
 楳田 明美¹⁾ 木村 芳三²⁾ 西田 直代²⁾ 檜垣 浩一²⁾

社会医療法人雪の聖母会聖マリア病院病理細胞診¹⁾, 同 病理診断科²⁾, 久留米大学病院病理診断科・病理部³⁾

背景：今回われわれは胆管内上皮内腫瘍 (biliary intraepithelial neoplasia : BiIN) の 1 例を経験したのでその細胞像を中心に報告する。

症例：40 歳代，男性。CT 検査にて肝内胆管拡張と肝内胆管結石を認め，PTCD による胆汁細胞診が施行された。細胞像では好中球を主体とする炎症細胞と胆汁色素を背景に，異型細胞は不規則な重積に乏しい平面的配列集塊として出現していた。細胞質は泡沫状～顆粒状で，核の配列不整・核腫大と核の切れ込みなどの核形不整を認めた。核クロマチンは細顆粒状～顆粒状で軽度増量し，小型核小体を認め疑陽性と診断した。画像所見から肝内胆管狭窄が強く悪性も否定できなかったため腹腔鏡下肝左葉切除術が施行された。組織像では異型細胞は低乳頭状に増殖し，細胞質は好酸性が強く，核腫大や核形不整を認めたが，明らかな浸潤癌の所見はなく BiIN-3 と診断された。

結論：BiIN-3 の細胞診断においては，不規則な重積に乏しい平面的配列集塊で出現するにもかかわらず，核腫大や核形不整などの個々の細胞異型を認めることに着目することが重要である。

Key words : Biliary intraepithelial neoplasia, Cytology, Bile, Bile duct, Case report

I. はじめに

胆管内上皮内腫瘍 (biliary intraepithelial neoplasia : BiIN) は 2010 年の WHO 消化器腫瘍分類¹⁾にて新たに採用された名称である。その細胞像の特徴を把握することは，今後症例数が多くなると予想される胆肝膵領域細胞診では重要であり，多くの症例の蓄積が望まれているのが現状で

Cytopathological findings in a case of biliary intraepithelial neoplasia
 Daisuke NAGAYAMA¹⁾, C. T., I. A. C., Yoshiki NAITO³⁾, M. D., Takahisa TSUKAMOTO¹⁾, C. T., I. A. C., Sonoe ITO¹⁾, C. T., I. A. C., Akemi UMEDA¹⁾, C. T., I. A. C., Yoshizo KIMURA²⁾, M. D., Naoyo NISHIDA²⁾, M. D., Koichi HIGAKI²⁾, M. D.

¹⁾Department of Pathology and Cytology, ²⁾Department of Diagnostic Pathology, St. Mary's Hospital

³⁾Department of Diagnostic Pathology, Kurume University Hospital

論文刷請求先 〒 830-8543 福岡県久留米市津福本町 422

社会医療法人雪の聖母会聖マリア病院病理細胞診 長山大輔

平成 28 年 10 月 10 日受付

平成 29 年 6 月 6 日受理

ある。今回われわれは，BiIN の 1 例を経験したので，その細胞像を中心に報告する。

II. 症 例

患者：40 歳代，男性。

主 訴：右背部痛。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

現病歴：右背部痛を主訴に当院消化器内科を受診。CT 検査にて肝内胆管拡張と肝内胆管結石を認め，経皮経肝胆管ドレナージ (percutaneous transhepatic cholangio drainage : PTCD) による胆汁細胞診が施行された。画像検査にて積極的に悪性腫瘍を疑う所見は認められなかったが，逆行性胆管膵管造影法 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography : ERCP) 検査にて肝内胆管狭窄が強く，悪性も否定できず，治療目的にて当院外科へ転科し，腹腔鏡下肝左葉切除術と胆嚢摘出術が施行された。

血液検査所見：入院時の血液検査では， γ -GTP 186 U/l・CRP 6.3 mg/dl と軽度上昇を認めたが，そのほかに異常値

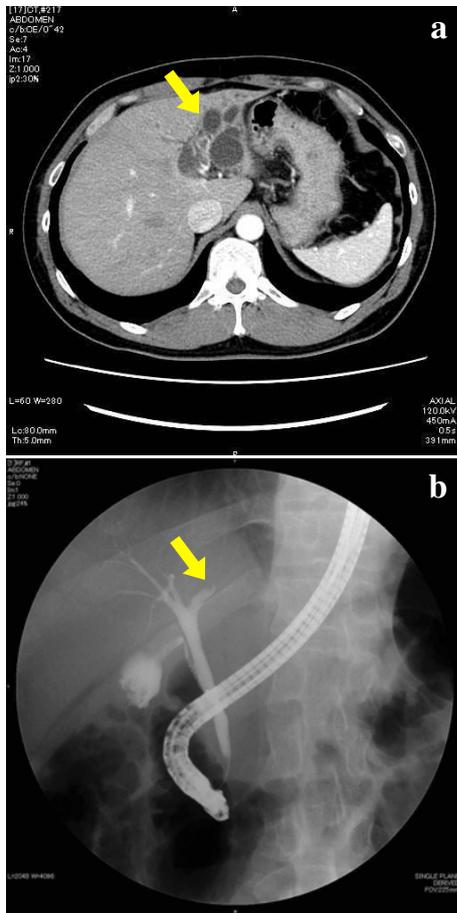


Photo. 1 Imaging findings

- a : Computed tomography showing dilatation of the intrahepatic bile duct (arrow).
 b : Endoscopic retrograde cholangiopancreatography showing stenosis of the intrahepatic bile duct (arrow).

は認められなかった。

画像診断：CT 検査にて，B2・B3 領域の肝内胆管の拡張と内部に多数の結石が認められた (Photo. 1a)。また，ERCP 検査にて先細り状の肝内胆管狭窄が認められた (Photo. 1b)。

III. 胆汁細胞診所見

好中球を主体とする炎症細胞と胆汁色素を背景に，異型細胞は標本中に種々の程度で集塊辺縁の細胞の飛び出しや分枝不整を認めるが，不規則な重積に乏しい平面的配列集塊として出現していた (Photo. 2a, b)。細胞質は泡沫状～顆粒状で，核の配列不整・核腫大や核の切れ込みなどの核形不整を認めた。核クロマチンは細顆粒状～顆粒状で軽度増量し，小型核小体を認めた (Photo. 2c, d)。以上より疑

陽性と診断した。

IV. 病理組織所見

肉眼所見では，左肝管 (B2・B3 領域) を中心に肝内胆管結石および胆泥が貯留し，肝内胆管拡張所見を認めた。拡張した肝内胆管内には腫瘍増殖を思わせる所見は認められなかった (Photo. 3a)。

組織学的所見では，拡張した肝内胆管壁に炎症細胞浸潤，線維芽細胞の増生が認められた。病変は左肝管に局限し，びらん性変化を背景に低乳頭状増殖を示す異型細胞を認めた (Photo. 3b)。これらの異型細胞は核腫大や核形不整，核小体の明瞭化が顕著であった (Photo. 3c)。明らかな浸潤癌の所見はなく，BillIN-2 を主体に一部に BillIN-3 が混在する，いわゆる上皮内癌の所見であった。

V. 考 察

以前より胆管癌および胆嚢癌を含む胆道癌には前癌病変，早期癌病変が存在することが知られており，BillIN は胆管・胆嚢上皮 dysplasia，腺腫，異型上皮，上皮内腫瘍，早期胆嚢癌，粘液産生胆道腫瘍などの名称で呼ばれていた病変に相当する。2010 年に WHO の消化器腫瘍分類が改訂され，胆膵腫瘍組織分類に関してもいくつかの新しい概念が導入された。胆管内腫瘍では平坦もしくは低乳頭状の増殖を特徴とする BillIN の名称が新たに採用された。BillIN は膵上皮内腫瘍性病変 (pancreatic intraepithelial neoplasia : PanIN) との類似性が指摘される²⁾とともに PanIN のカウンターパートとして認知されるようになった³⁾。

BillIN は異型度により BillIN-1・BillIN-2・BillIN-3 に分類され，BillIN-1 は従来の軽度 dysplasia，BillIN-2 は従来の中等度 dysplasia，BillIN-3 は従来の高度 dysplasia あるいは上皮内癌に相当する。これらの分類は膵における PanIN と同様に胆管や胆道上皮の異型度を表すのに有用であり，BillIN-1→BillIN-2→BillIN-3 (上皮内癌)→微小浸潤癌→浸潤癌という多段階発癌の可能性を示しうる病変と考えられている⁴⁻⁷⁾。

BillIN は肝内胆管癌と同様に肝内胆管結石症との関連性が指摘されている。中沼ら⁸⁾は肝内胆管結石症と BillIN の発生との関連性を指摘し，Sato ら⁹⁾は肝内胆管結石症を対象とした検討で，浸潤癌を合併する症例はほぼ全例に BillIN-3 が認められ，同時に BillIN-1，BillIN-2 もみられると報告している。このように肝内胆管結石症が指摘される症例については，BillIN が発生している可能性が高い。しかしながら，浸潤癌の合併がない肝内胆管結石症例では BillIN-1 は

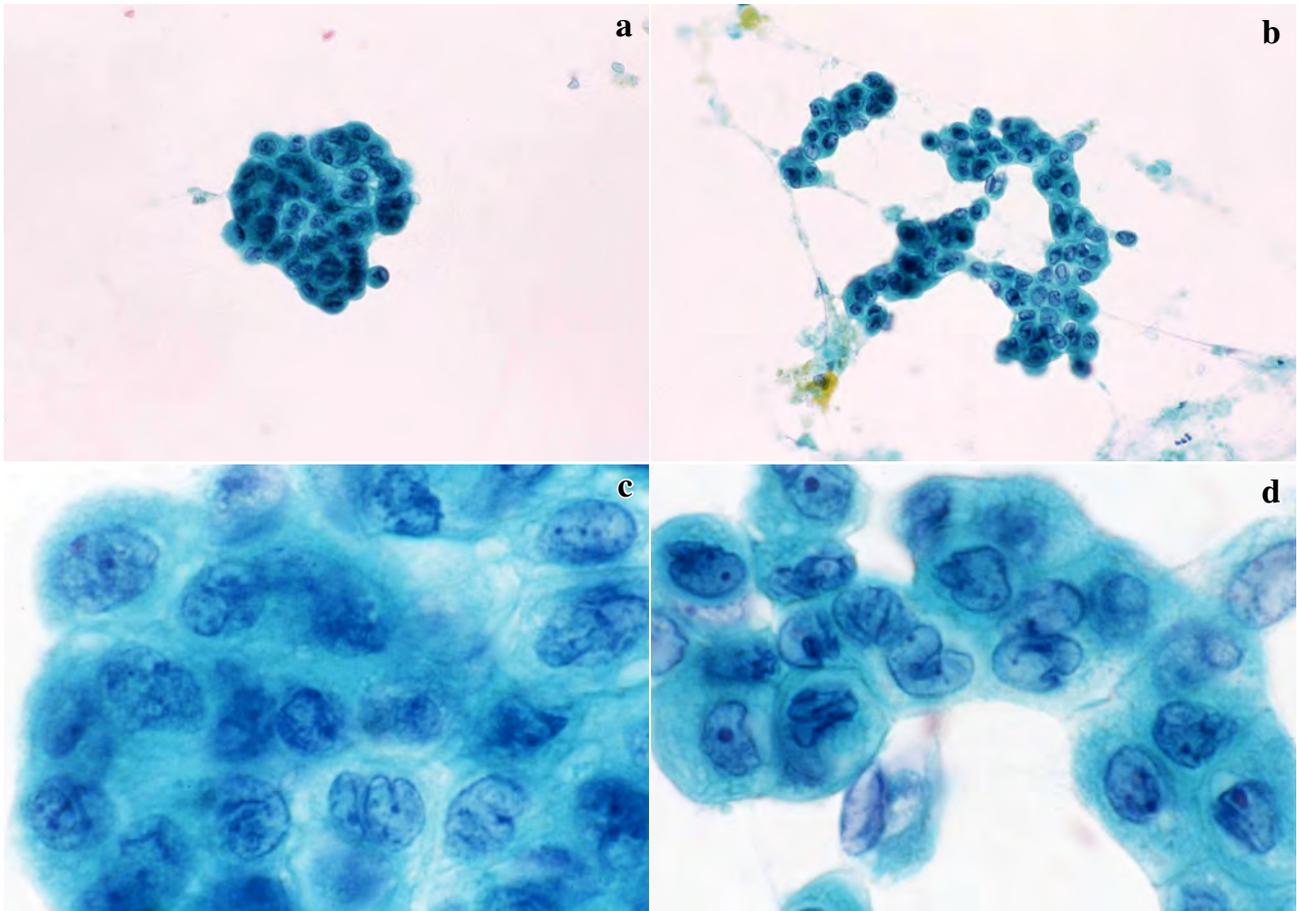


Photo. 2 Cytological findings

a, b : The atypical cells showing a flat arrangement with mild irregular overlapping (Pap. staining, $\times 20$).

c, d : The atypical cells showing nuclear arrangement irregularity, nuclear enlargement, and karyotype irregularity, such as nuclear cuts. The atypical cells show fine and granular nuclear chromatin, and small nucleoli (Pap. staining, $\times 100$).

しばしば出現するものの BilIN-3 を認めることはまれであるとされ¹⁰⁾, 病理組織学的にも BilIN-3 を認めた本例はまれな症例であったと考えられる。

BilIN は肉眼や画像で認識できない顕微鏡的病変である¹¹⁾ため、細胞診の意義は高いと考えられる。しかしながら、BilIN の細胞形態学的特徴を記載した報告は少なく、今後さらなる症例数の蓄積と特徴的細胞像の把握が必要と考えられる。本例での検討から BilIN-3 の細胞形態学的特徴は、1. 比較的きれいな背景、2. 重積性に乏しい平面的配列集塊、3. 泡沫状～顆粒状細胞質、4. 核の配列不整、5. 核腫大、6. 核の切れ込みなどの核形不整、7. 細顆粒状～顆粒状クロマチン、8. 小型核小体の出現などが挙げられる。

胆汁細胞診は出現細胞が少なく、消化酵素などの影響により著明な変性が加わり、決して正診率は高いとはいえない。さらに、検体採取・検体処理方法や細胞診断においても施設間差が大きいと考えられる。細胞診断基準の観点か

ら、診断精度の向上を目的に広岡ら¹²⁾の日本臨床細胞学会胆汁細胞診研究班により「貯留胆汁細胞診の細胞判定基準」(2007)が作成され、本例の BilIN-3 をその判定基準で再検討した。まず、良性異型細胞との鑑別については、良性異型細胞は核間距離が均等、核の長軸が並行、集塊辺縁の周囲の細胞質が均一な幅であるなどの所見が認められる¹³⁾のに対し、BilIN-3 は核間距離が不均等、核の極性が乱れ、集塊辺縁の周囲の細胞質が不均一な幅であることより鑑別は可能であると考えられた。「貯留胆汁細胞診の細胞判定基準」で示される細胞集塊の判定では核の配列不整および集塊辺縁の凹凸不整が認められたが、不規則な重積は認められなかった。また、個々の細胞の判定では核の腫大および核形不整が認められた。しかしながら、核縁の肥厚やクロマチンの不均等分布が指摘されるものの、クロマチンの増量は悪性細胞と診断するほどの増量はなく、3項目すべてを満たす所見は得られなかった。「貯留胆汁細胞診の細胞判定基準」は浸潤性胆管癌の診断に対応したものであり、

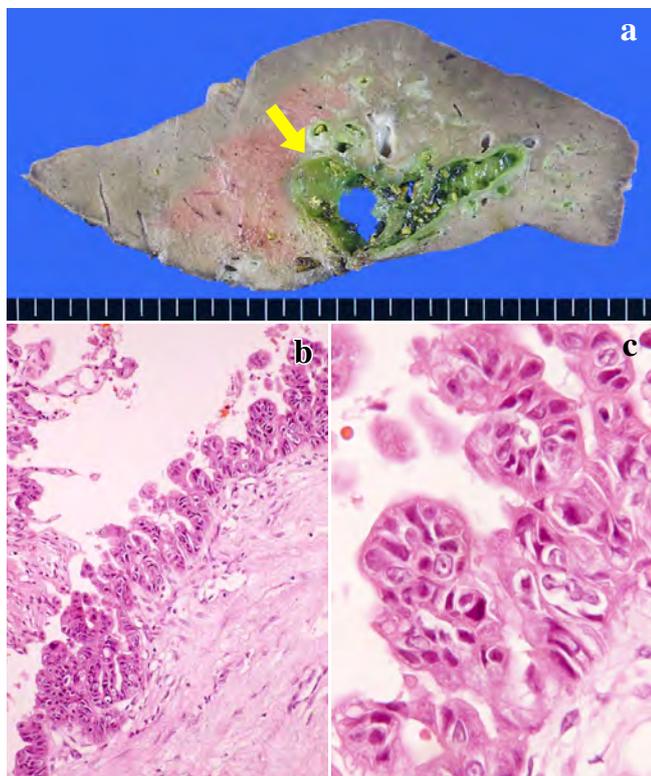


Photo. 3 Macro-and microscopic findings

a : An intrahepatic bile duct calculus and accumulation of biliary mud are observed in the dilated intrahepatic bile duct, however, there is no evidence of tumor (arrow).

b : The atypical cells showing low papillary growth (HE staining, $\times 10$).

c : The atypical cells showing nuclear enlargement and karyotype irregularity (HE staining, $\times 40$).

BilIN-3を含む上皮内腫瘍についての特徴を反映していない可能性も考えられるため、さらなる症例の蓄積を行い、細胞形態学的特徴を検討していく必要があると考えられる。

また、WHO分類(2010)にてBilINと同時に名称が採用されたものに胆管内腔に乳頭状の増殖を特徴とする胆管内乳頭状腫瘍(intraductal papillary neoplasm of the bile duct: IPNB)があり、IPNBもBilINと同様に肝内胆管癌の前癌病変である。今回われわれは、本例のBilIN-3とIPNBの細胞形態学的所見について文献的考察を加えた。

本例のBilIN-3の細胞形態学的特徴は、先に挙げたように、
1. 比較的きれいな背景, 2. 重積性に乏しい平面的配列集塊, 3. 泡沫状～顆粒状細胞質, 4. 核の配列不整, 5. 核腫大, 6. 核の切れ込みなどの核形不整, 7. 細顆粒状～顆粒状クロマチン, 8. 小型核小体の出現である。それに対し、典型的なIPNBの細胞形態学的特徴について、河原ら¹⁴⁾は
1. 多量の粘液性背景, 2. 大型乳頭状集塊, 3. 結合性の低下を示すシート状集塊, 4. 泡沫状～顆粒状の高円柱状細胞

質, 5. 核偏在, 6. 細顆粒状クロマチン, 7. 明瞭な核小体, 8. 細胞質内粘液と報告している。以上より、本例のBilIN-3と粘液産生性のIPNBとの細胞形態学的な差異は、細胞配列と背景の粘液を含む粘液含有細胞の有無であった。一方で、IPNBには粘液産生に乏しいものも存在する¹⁵⁾ため、その細胞診断には注意が必要である。細胞配列と背景の粘液を含む粘液含有細胞の有無に着目することが両者を鑑別するうえで重要な要素であると考えられるが、BilIN-3やIPNBの報告例が依然として少ない状況であるため、さらなる症例の蓄積を行い、細胞配列と背景の粘液を含む粘液含有細胞の有無について検討を行う必要があると考えられる。

VI. 結 語

胆管癌の多くはBilINから浸潤癌へと多段階の発癌過程を経て発生すると考えられているため、胆管癌の予後改善のためには前癌病変であるBilINの診断がきわめて重要である。BilIN-3の細胞診断においては、不規則な重積に乏しい平面的配列集塊で出現するにもかかわらず、核腫大や核形不整などの個々の細胞異型を認めることに着目することが重要である。

本論文の要旨は第57回日本臨床細胞学会春期大会において発表された(2016年5月)。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Background : We encountered a case of biliary intraepithelial neoplasia (BilIN) and report the cytological findings.

Case : A 40-year-old man was referred to us with the findings of intrahepatic bile duct dilatation and an intrahepatic bile duct calculus on abdominal computed tomography, and specimens for biliary cytology were collected by percutaneous transhepatic cholangiodrainage. In bile cytology, the atypical cells appeared as a flat arrangement with mild irregular overlapping in the background of the inflammatory cell mainly composed of neutrophils and the bile pigment. The atypical cells showed granular or foamy cytoplasm, in addition to nuclear arrangement irregularity, nuclear enlargement, and karyotype irregularity, such as nuclear cuts. The atypical cells also exhibited fine and granular nuclear chromatin and small nucleoli. We made the diagnosis of pseudo-positive reaction from the cytological findings. Because of the presence of intrahepatic bile duct stenosis, we could not rule out the possibility of malignancy, and performed laparoscopic hepatic left lobe resection, based on the imaging findings. On pathological examination, the atypical cells showed low papillary growth, nuclear enlargement,

and karyotype irregularity. However, there was no clear evidence of invasiveness, and the atypical cells were diagnosed as BilIN-3.

Conclusion : In this case, diagnosed as BilIN-3, the atypical cells showed a flat arrangement with mild irregular overlapping, however, it is important to consider the cellular attributes of nuclear enlargement and karyotype irregularity.

文 献

- 1) Bosman, F. T., Carneiro, F., Hruban, R. H., Theise, N. D. WHO Classification of Tumours of the Digestive System 4th Edition. Lyon : IARC Press : 2010. 195-278.
- 2) Zen, Y., Aishima, S., Ajioka, Y., Haratake, J., Kage, M., Kondo, F. Proposal of histological criteria for intraepithelial atypical/proliferative biliary epithelial lesions of the bile duct in hepatolithiasis with respect to cholangiocarcinoma : preliminary report based on interobserver agreement. *Pathol Int* 2005 ; 55 (4) : 180-188.
- 3) 全 陽, 中沼安二. 胆管上皮内腫瘍/前がん病変の分類. *肝胆膵* 2009 ; 58 (6) : 709-714.
- 4) Zen, Y., Sasaki, M., Fujii, T., Chen, T. C., Chen, M. F., Yeh, T. S., et al. Different expression patterns of mucin core proteins and cytokeratins during intrahepatic cholangiocarcinogenesis from biliary intraepithelial neoplasia and intraductal papillary neoplasm of the bile duct—an immunohistochemical study of 110 cases of hepatolithiasis. *J Hepatol* 2006 ; 44 (2) : 350-358.
- 5) 中沼安二. 胆道の臨床病理—BilINを中心として—. *胆道* 2011 ; 25 : 31-42.
- 6) Nakanuma, Y., Sasaki, M., Sato, Y., Ren, X., Ikeda, H., Harada, K. Multistep carcinogenesis of perihilar cholangiocarcinoma arising in the intrahepatic large bile ducts. *World J Hepatol* 2009 ; 1 (1) : 35-42.
- 7) 相島慎一. BilINの病理学的特徴と異型度分類. *肝胆膵* 2009 ; 58 (6) : 715-720.
- 8) 中沼安二, 原田憲一, 木村 康, 佐藤保則, 佐々木素子, 池田博子. 肝内結石症と肝内胆管癌—実態と発癌の病理学的検討—. *胆と膵* 2010 ; 31 (2) : 185-192.
- 9) Sato, Y., Harada, K., Sasaki, M., Nakanuma, Y. Histological characteristics of biliary intraepithelial neoplasia-3 and intraepithelial spread of cholangiocarcinoma. *Virchows Arch* 2013 ; 462 (2) : 421-427.
- 10) 佐藤保則, 中沼安二. 肝内結石症の胆道発癌—病理学的立場から—. *胆と膵* 2013 ; 34 (11) : 1145-1152.
- 11) 佐藤保則, 中沼安二. 胆管内乳頭腫瘍 (IPNB) と胆管上皮内腫瘍性病変 (BilIN) の診断と意義. *病理と臨* 2013 ; 31 (3) : 237-244.
- 12) 広岡保明, 中泉明彦, 岡 輝明, 内藤嘉紀, 有坂好史, 南口早智子・ほか. 胆汁細胞診の採取・判定方法に関する研究 (第1報) —貯留胆汁細胞診の細胞判定基準—. *日臨細胞会誌* 2010 ; 49 (1) : 7-14.
- 13) 公益社団法人日本臨床細胞学会, 編. 細胞診ガイドライン5 消化器. 東京 : 金原出版 ; 2015 ; 207-256.
- 14) 河原真弓子, 貞嶋栄司, 木下準子, 山崎加奈子, 岸田奈津, 高尾貴史・ほか. 粘液産生を伴った胆管内乳頭状腺癌の1例. *日臨細胞会誌* 2009 ; 48 (6) : 371-375.
- 15) 長山大輔, 内藤嘉紀, 塚本孝久, 伊藤園江, 木村芳三, 西田直代・ほか. 粘液産生の乏しい Intraductal papillary neoplasm of the bile duct の1例. *日臨細胞会誌* 2014 ; 53 (5) : 377-382.

症 例

空胞状の細胞質を多数認めた膵 solid-pseudopapillary neoplasm の 1 例

高橋 里実¹⁾ 高橋 利幸¹⁾ 田山 英司¹⁾ 十河沙佑里¹⁾
藤澤 孝志²⁾

医療法人彰和会北海道消化器科病院病理部¹⁾, 社会医療法人禎心会札幌禎心会病院病理診断科²⁾

背景：充実性偽乳頭状腫瘍（solid-pseudopapillary neoplasm, 以下 SPN）は分化方向不明な低悪性度の腫瘍で、若年の女性に好発する。今回われわれは超音波内視鏡下穿刺吸引法（以下 EUS-FNA）にて、SPN のまれな亜型である clear cell variant を経験する機会を得たので報告する。

症例：患者は 44 歳、女性、前医で行った検診 CT で膵体部腫瘍を指摘された。当院紹介となり、各種画像診断で SPN が疑われ、確定診断のため EUS-FNA が施行された。細胞所見は比較的小型で、N/C 比は高くなく、淡明で広い空胞状の細胞質をもつ腫瘍細胞が多く認められた。一部ロゼット様配列もみられたため、膵内分泌腫瘍（pancreatic neuroendocrine tumor, 以下 PNET）との鑑別が問題となったが、臨床画像所見と総合的に判断し、セル・ブロックを用いた免疫組織化学的検討を加えることで SPN として矛盾しないと判定した。摘出標本の病理学的検査で SPN, clear cell variant と診断が確定された。

結論：PNET との鑑別に苦慮したが、細胞形態の観察、臨床所見を考慮すること、clear cell variant の存在を認識することで、SPN の推測が可能であった。SPN clear cell variant の確定診断には免疫組織化学的検討が必要であることも強調したい。

Key words : Pancreas, Solid-pseudopapillary neoplasm, EUS-FNA, Clear cell variant, Case report

干の文献的考察を加えて報告する。

I. はじめに

膵 solid-pseudopapillary neoplasm（以下 SPN）は分化方向不明な低悪性度の腫瘍で、若年の女性に好発する比較的多くの腫瘍である^{1,2)}。なかでも clear cell variant は Albores ら³⁾によってはじめて報告されたまれな組織学的亜型であるが、今回われわれは超音波内視鏡下穿刺吸引法（以下 EUS-FNA）によって本腫瘍を診断する機会を得たので、若

II. 症 例

患 者：44 歳、女性。

主 訴：なし。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：前医にて行った検診 CT で膵体部腫瘍を指摘され、精査、加療目的に当院紹介、入院となった。腹部造影 CT 検査では膵体尾部に径 67 mm の腫瘍が描出された（Photo. 1）。腫瘍は不規則な石灰化を示す厚い被膜と隔壁状の構造をもち、腫瘍内部は不均一で、淡く造影される充実性の部分と出血を疑う低濃度の領域が混在していた。膵周囲臓器、組織への浸潤性増殖像や腹腔内リンパ節の腫脹は認めなかった。CT 上の特徴的な所見と臨床経過から SPN を強く疑い、確定診断のために EUS-FNA を施行した。

A case of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas in which the majority of cells showed vacuolated cytoplasm

Satomi TAKAHASHI¹⁾, C. T., Toshiyuki TAKAHASHI¹⁾, M. D., Eiji TAYAMA¹⁾, C. T., Sayuri SOGO¹⁾, M. T., Takashi FUJISAWA²⁾, M. D.

¹⁾Department of Pathology, Hokkaido Gastroenterology Hospital

²⁾Department of Pathology, Sapporo Teishinkai Hospital

論文別刷請求先 〒 065-0041 札幌市東区本町 1 条 1 の 2 の 10 医療法人彰和会北海道消化器科病院病理部 高橋里実

平成 28 年 12 月 26 日受付

平成 29 年 6 月 19 日受理



Photo. 1 Abdominal CT findings. Contrast-enhanced CT revealed a large tumor in the tail of the pancreas (arrow) with circumferential calcification extending into the mass. A slightly enhancing area indicating the tumor parenchyma and a low-density area suggestive of intratumoral bleeding are seen within the tumor.

III. 細胞所見

Shorr 染色にて、比較的小型で、N/C 比は高くなく、淡明で広い空胞状の細胞質をもつ異型細胞が多く認められた。核は円形から類円形で均一、核形不整はみられず、クロマチンは微細で軽度増加し、核小体は観察されず異型は軽度であった。ほとんどの細胞は核間距離が不均一で核密度の低い平面的な配列を示していた (Photo. 2a)。Papanicolaou 染色でも Shorr 染色と同様に空胞状の細胞質をもつ細胞が確認された (Photo. 2b)。また、少数ながらロゼット様の配列を示す異型細胞が認められた。核は空胞状の細胞質をもつ細胞とほぼ同様の所見を示したが、細胞質は少なく、その形態は不明瞭であった (Photo. 2c)。ほかに、核所見は同様で、軽い重積を伴い、一部にロゼット様の配列を示す顆粒状の細胞質をもつ異型細胞も認められたが (Photo. 2d, e)、こちらも出現数はわずかだった。

判定にあたっては、細胞質が少なく、ロゼット様の配列を示すような細胞像があったため、pancreatic neuroendocrine tumor (以下 PNET) を疑った。しかし、これらの細胞は出現数が少なく、クロマチンには凝集がみられず微細で核異型が弱いこと、標本の大部分の細胞に淡明で広い空

胞状の細胞質が認められたことや臨床所見などを考慮して、SPN 由来として矛盾しない細胞像であると報告した。

EUS-FNA の検体からセル・ブロックを作製し、HE 染色による病理組織学的診断、および免疫組織化学的検討を行った。腫瘍細胞の核には β -catenin の明瞭な染色像は認められなかったが、CD10, CD56, NSE, synaptophysin 陽性、 α 1-antitrypsin は focal に陽性、PgR と cyclin D1 が核陽性を示し、chromogranin A は陰性であったため、SPN と診断され、膵体尾部切除が施行された。

IV. 病理学的所見

摘出、固定後の腫瘍の最大径は $7.5 \times 5.7 \times 4.9$ cm (Photo. 3a)。膵長軸方向に沿って直角に 7 mm 間隔で全割した。割面では、腫瘍は一部石灰化した不規則な厚い被膜で覆われていた (Photo. 3b)。また被膜と連続する隔壁により分けられ、多房性の構造を呈していた。腫瘍内部には出血が認められ、一部は血液を入れた囊胞状となっていた (Photo. 3b)。

組織学的には多くの領域は腫瘍細胞が樹枝状の血管構造を介して充実性に増殖していた (Photo. 4a)。強拡大視野下では腫瘍細胞は淡明な空胞状の細胞質と小型で類円形、微細なクロマチンのある核から構成されていた (Photo. 4b)。このような clear cell からなる領域は腫瘍全体の 90% 以上に認められた。一部には不完全ながら偽乳頭状の増殖を示す領域も認められた (Photo. 4c)。また少数ながら細胞質内に periodic acid-Schiff (PAS) 染色陽性の hyaline globules が確認された (Photo. 4d)。免疫組織化学的には β -catenin が核、細胞質に両染色性を呈した (Photo. 5a)。また、CD10 (Photo. 5b)、CD56, synaptophysin (Photo. 5c)、NSE, vimentin, α 1-antitrypsin が細胞質に陽性であり、PgR, cyclin D1 (Photo. 5d) が核染を示した。Cytokeratin (AE1/AE3), c-kit, chromogranin A, HMB-45 は陰性であった。以上の肉眼的、組織学的特徴および免疫組織化学の結果から SPN と診断した。

V. 考 察

膵の SPN は 1959 年に Frantz によって初めて報告された⁴⁾。比較的若年の女性に多くみられ、膵臓の頭・体・尾部どの部位にも発生しうる腫瘍で、膵外分泌腫瘍の 0.9~2.7%、膵嚢胞性腫瘍の 5% 程度と報告されており、比較的まれな腫瘍である^{1,5)}。近年では画像診断の技術の進歩により、その症例数は増加傾向にある。WHO 分類では低悪性度腫瘍とされ、従来の偽乳頭状所見に加えて、広汎性の充

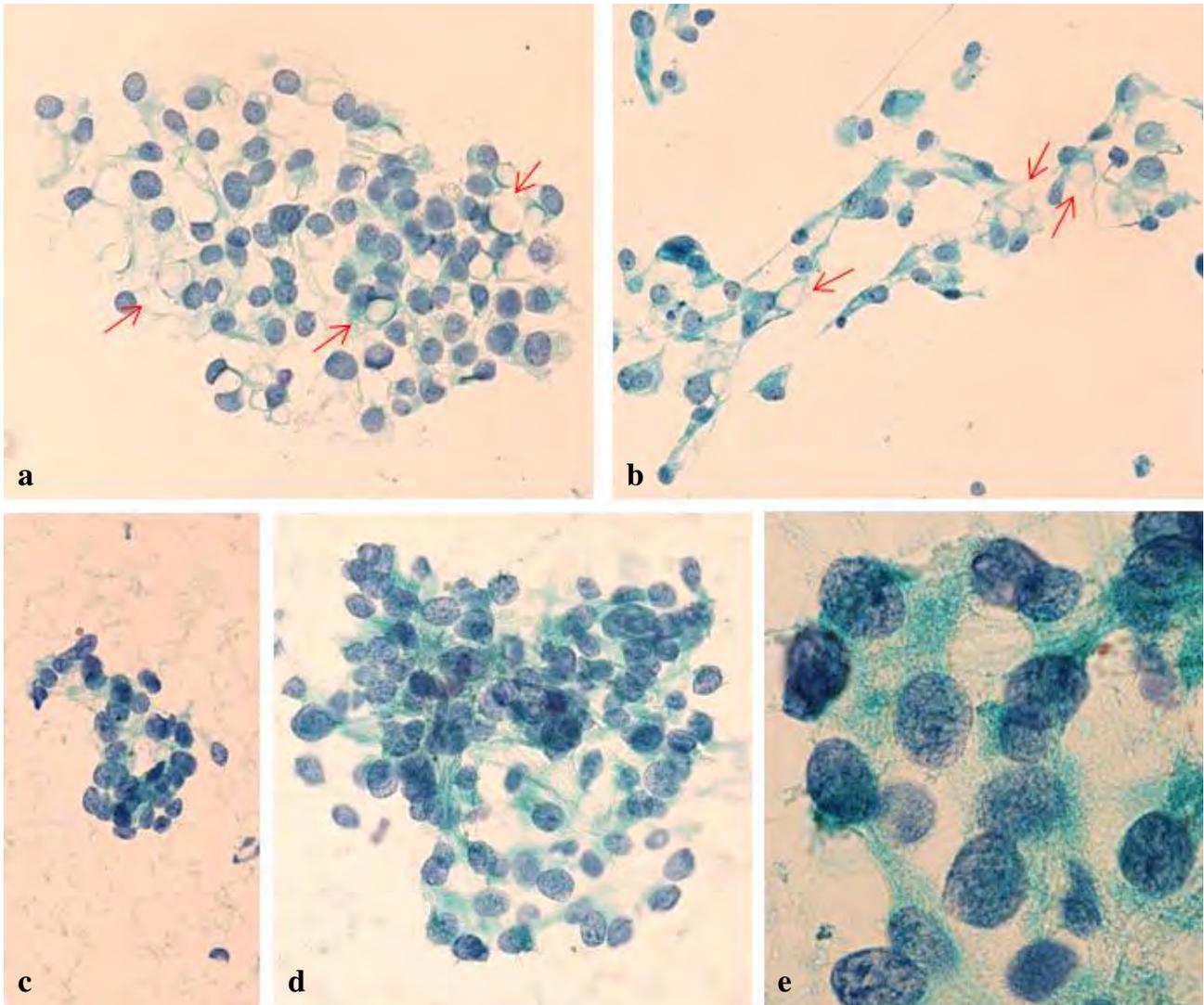


Photo. 2 Cytological findings. a : The tumor cells are composed of regular and contain clear cytoplasm with uniform-sized round nuclei and fine chromatin. Many of the cells contain intracytoplasmic vacuoles (arrows). The majority of the cells are arranged in a plain form with irregular internuclear distances (Shorr staining, original magnification, $\times 400$). b : Intracytoplasmic vacuoles are also seen in the Papanicolaou-stained smear (arrows, original magnification, $\times 400$). c : Some of the cells show rosette-like structures. These cells, showing a high nuclear-cytoplasmic ratio, are vague in shape (Shorr staining, original magnification, $\times 400$). d, e : A small number of the cells containing granular cytoplasm are arranged in closely packed clusters (Shorr staining, d : original magnification, $\times 400$, e : original magnification, $\times 1000$).

実性増殖、核異型の増加、相対的に多数の核分裂像を示すような悪性転化するSPNはhigh-grade malignant transformationと呼ばれる¹⁾。Clear cell variantはAlboresらによって初めて報告され、空胞状の細胞質をもつ腫瘍細胞が90%より多く含まれているものとしており³⁾、本例もこの定義に合致する。現在までにclear cell variantとして報告された症例は英文、邦文併せても10例ほどの非常にまれな組織学的亜型とされている^{6,7)}。本亜型の腫瘍細胞の細胞質の空胞にはグリコーゲン、脂質や粘液は含まれておらず、空胞化は滑面小胞体やミトコンドリアの拡張によるもの³⁾、あ

るいは虚血性心疾患における心筋の空胞化に認められるような、虚血によって生じる細胞の変化という報告もあるが⁸⁾、空胞ができるメカニズムはいまだ解明されていない。

今回われわれが経験したSPNの細胞形態は、空胞状の細胞質が認められたほかに、偽乳頭状所見が明らかでなかったことや核が小型で均一なうえ、ロゼット様配列を示したことなどがPNETと類似しており、両者の鑑別が問題となった。通常PNETではSPNのような泡沫状の細胞質を呈すほかに、核の大小不同があり、salt and pepper状のクロマチンパターンをもつが、本症例の細胞所見では、小型

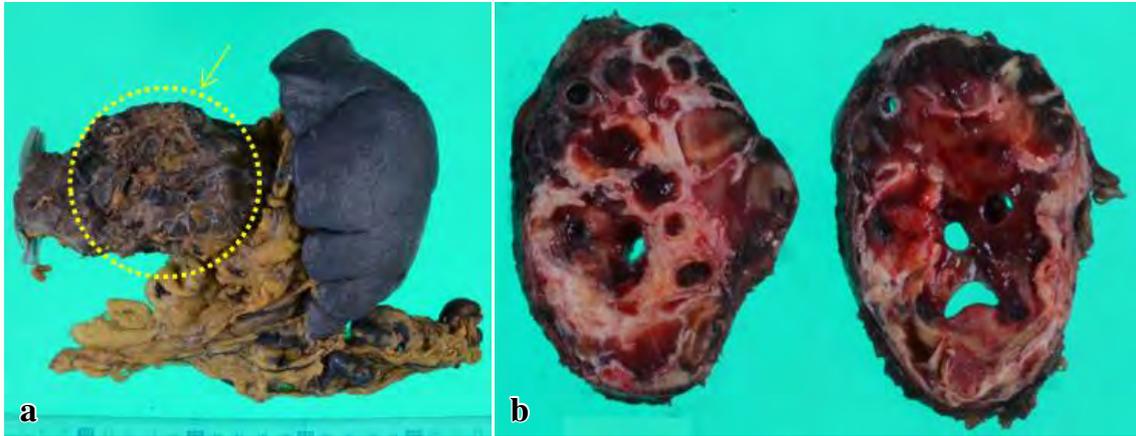


Photo. 3 Macroscopic findings of the resected tumor. a : A large tumor, 7.5×5.7×4.9 cm in size, is found occupying the pancreas from the pancreatic body to the tail (arrow). b : The tumor is enclosed by an irregularly thickened, calcified fibrous capsule, and was found to be divided into some loculi with partitions connected to the capsule on the cut surface. Cystic spaces containing old blood are also observed.

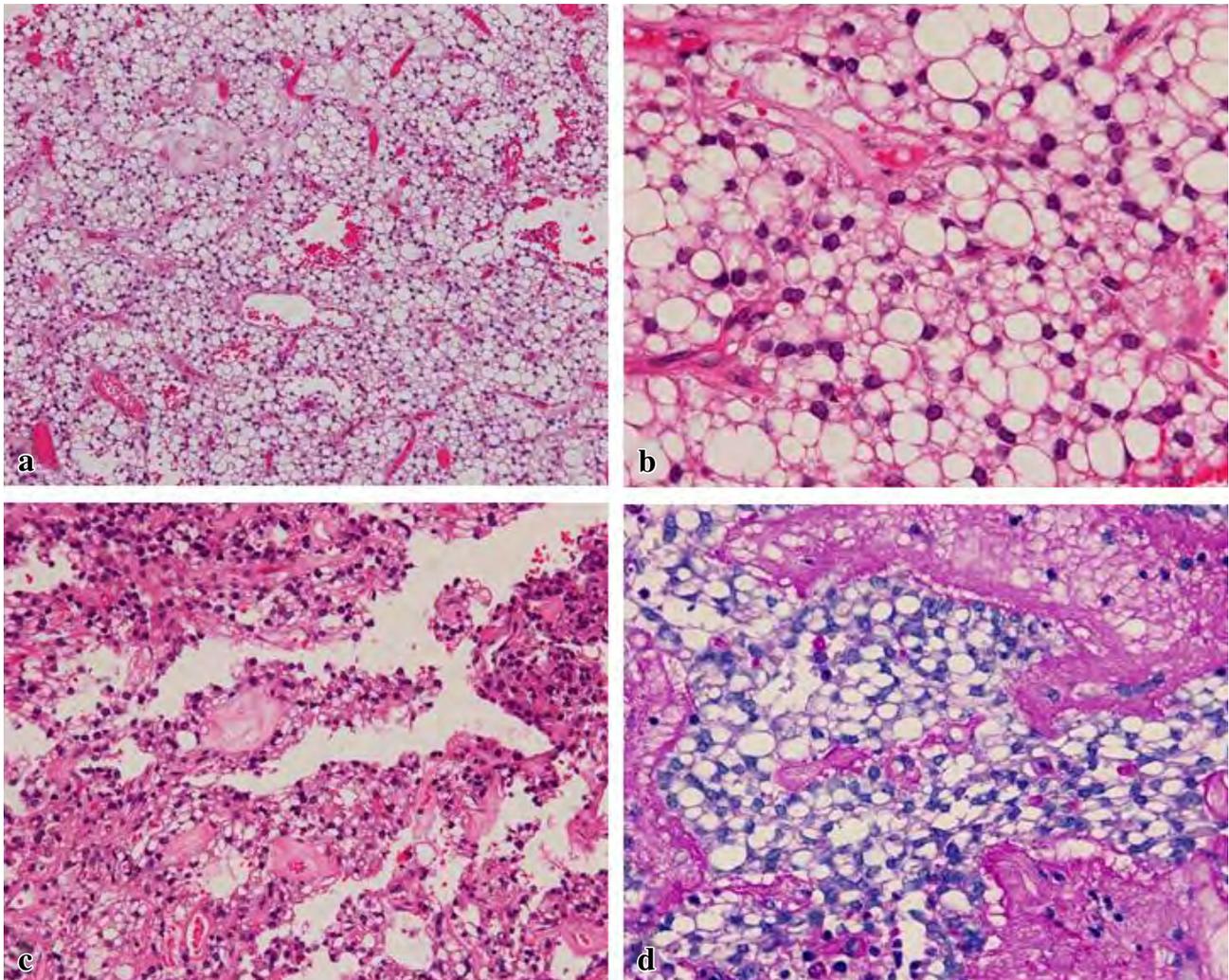


Photo. 4 Histologic findings of the resected specimen. a : The neoplastic cells proliferate close together associated with intervening vessels in most areas of the tumor (Hematoxylin-eosin (HE) staining, original magnification, ×100). b : Some neoplastic cells contain vacuolated cytoplasm and small, oval nuclei having dispersed chromatin (HE staining, original magnification, ×400). c : The tumor cells show focal areas of incomplete pseudopapillary growth (HE staining, original magnification, ×200). d : A small number of hyaline globules are found within the cytoplasm (PAS staining, original magnification, ×400).

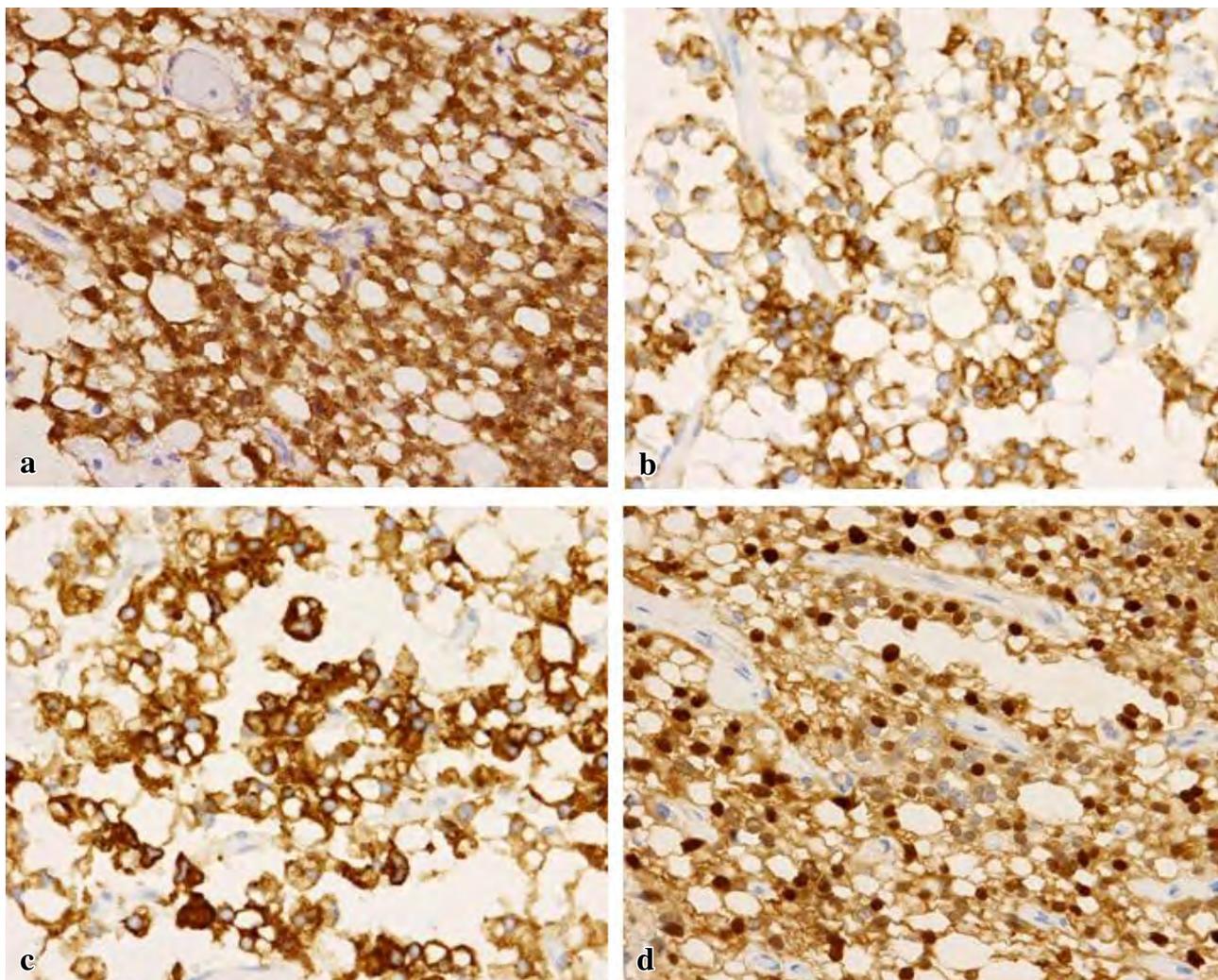


Photo. 5 Immunohistochemical findings of the tumor cells. a : Both the cytoplasm and nuclei show positive immunohistochemical staining for β -catenin (original magnification, $\times 400$). b, c : On the cytoplasm shows positive staining for CD10 (b) and synaptophysin (c) (original magnification, $\times 400$). d : Nuclei showing positive staining for cyclin D1 (original magnification, $\times 400$).

で類円形、微細なクロマチンのある核からなっており、PNETの核所見よりも異型は軽度であった。このようにクロマチンパターンをよく観察することは、PNETとの判定に迷った場合の重要な手掛かりになる^{9,10}。またJhalaら¹¹の報告によればDiff-Quik染色におけるSPNとPNETの細胞形態の違いとして、SPNでは5例中4例で細胞質内に、大きく淡明な空胞を認めたのに対し、PNETでは20例中2例で細胞質内に小型の多発する空胞が認められ、大型の空胞が認められたのは20例中1例のみであったとされており、細胞学的診断において空胞形成の有無はSPNとPNETを区別する有用な所見の一つと考えられる。また、染色法による細胞質内の空胞形成の差に関して、Diff-Quik染色やMay-Grunwald-Giemsa染色では空胞が認められ、Papanicolaou染色では認められないとの報告¹¹や、Papanicolaou染

色で空胞が多く観察され、主に迅速で用いられる簡易Giemsa染色の一つであるヘマカラー染色では不明瞭であったとされる報告¹²もあるが、本例ではShorr染色とPapanicolaou染色でともに空胞が確認され、Shorr染色により多く認められた。Shorr染色はPapanicolaou染色に類似した染色性を示し、染色時間が短く、ベッドサイドでの迅速判定のために利用している。当院では標本を乾燥固定後に再水和させた後Shorr染色を行っているため、乾燥による膨化が生じ、より明瞭に空胞が観察されたとも考えられる。細胞診断における各種染色法での空胞形成の違いは、今後の検討事項と考える。

ロゼット様の細胞配列は、組織像とPapanicolaou染色では認められずShorr染色のみに認められた。この差異はShorr染色標本作製時の塗抹操作に起因する細胞変性の可

能性が考えられた。また、組織像における腫瘍細胞のびまん性増殖は、細胞診所見とのかい離が認められたが、これは EUS-FNA という細胞採取方法によって組織が破砕されたために生じたと推測される。顆粒状の細胞質をもつ異型細胞については、組織像の偽乳頭状の領域と所見が類似しており、この部位由来としても矛盾しないと考えた。細胞診では SPN に特徴的な hyaline globules が認められなかったことも、判定に苦慮した一因となった。しかし、これもまた SPN を確定させる特異的所見ではなく、多くはないが PNET でも認められることがあるので注意が必要である¹³⁾。

SPN の診断においては細胞形態とともに免疫組織化学的検討を行うことはきわめて有用であり、特に β -catenin の核と細胞質の両染色性、CD10, chromogranin, vimentin の染色性については重要な項目である¹⁾。また、本例では synaptophysin が陽性となったが、SPN でも陽性となる例は少なくはなく、総合的な診断が必要である^{6,14)}。藤中らは EUS-FNA の細胞像で SPN が疑われた症例においてセル・ブロックを作製して多種の免疫組織化学的検討を行い、診断に有用であった症例を報告している¹⁵⁾。当科では膵腫瘍症例の EUS-FNA では日常的にセル・ブロックを作製して HE 染色による組織学的診断を併用している。本症例においてもセル・ブロックを用いた免疫組織化学が確定診断の決め手となった。臨床的に SPN が疑われる症例においては、可能な限りセル・ブロックを作製して免疫組織化学を併用することが推奨される。

SPN の clear cell variant は組織学的に空胞状の細胞質をもつ細胞の割合から提唱された亜型である。ただし、通常の SPN の細胞診においても空胞化した細胞質は認められるため、細胞診上はその亜型を推定できても判定することは困難である。SPN を判定するうえで大きな手掛かりとなる偽乳頭状所見がみられず、空胞状の細胞が多数細胞診標本上に存在する場合、clear cell variant の存在を認知していること、また臨床的に特徴的な画像所見を呈することなどを参考にして、核や細胞形態をよく観察すれば判定は可能と考えられた。さらに免疫組織化学的検討を加えることでその診断は正確なものになることを強調したい。

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 57 回日本臨床細胞学会春期大会 (2016 年、神奈川) において報告した。

Abstract

Background : Solid pseudopapillary neoplasm (SPN) of the pancreas is an uncommon, low-grade malignant tumor with uncertain histogene-

sis, which occurs predominantly in young women. Herein, we report an extremely rare case of a clear-cell variant of SPN diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology (EUS-FNA).

Case : A 44-year-old woman presented to us with a tumor of the body of the pancreas detected by computed tomography at another clinic. Since the findings of imaging led to the suspicion of SPN of the pancreas, EUS-FNA was performed for obtaining a definitive diagnosis. Many tumor cells were observed on the smear, the majority of which were relatively small, having clear, vacuolated cytoplasm ; there was no marked increase of the nuclear-cytoplasmic ratio. Since a small number of the cells was distributed in clusters or arranged in a pseudorosette-like pattern, pancreatic neuroendocrine tumor (PNET) was considered in the differential diagnosis. From a comprehensive consideration of the clinical and cytological findings, we conclusively judged that the tumor was a SPN of the pancreas. The tumor was then definitively diagnosed as a clear-cell variant of SPN of the pancreas by histopathologic examination of the surgically resected specimen.

Conclusion : Although it needs to be differentiated from PNET, the clear-cell variant of SPN of the pancreas could be suspected based on precise observation of the cellular morphology and consideration of the clinical findings, while keeping in mind the possibility of this variant. We emphasize that immunohistochemical examination is necessary for a definitive diagnosis of the clear-cell variant of SPN of the pancreas.

文 献

- 1) Bosman, F.T., Carneiro, F., Hruban, R.H., Theise, N.D. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 4th ed. Lyon : IARC Press ; 2010. 327-330.
- 2) 日本膵臓学会, 編. 膵癌取扱い規約, 第 7 版. 東京 : 金原出版 ; 2016.
- 3) Albores-Saavedra, J., Simpson, K.W., Bilello, S.J. The clear cell variant of solid pseudopapillary tumor of the pancreas : A previously unrecognized pancreatic neoplasm. Am J Surg Pathol 2006 ; 30 : 1237-1242.
- 4) Frantz, V.K. Tumors of the pancreas. In : Atlas of Tumor Pathology. Washington DC : Armed Forces Institute of Pathology ; 1959. 32-33.
- 5) 吉岡正智, 江上 格, 前田昭太郎, 片山博徳, 松田 健, 内田英二・ほか. 膵 Solid-Pseudopapillary Tumor の臨床病理学的特徴と外科的治療—本邦報告 302 例と自験 6 例について—。胆と膵 2001 ; 22 : 45-52.
- 6) 秋元 悠, 加藤博也, 原田 亮, 内田大輔, 關 博之, 友田健・ほか. 膵 solid pseudopapillary neoplasm 20 例の臨床病理学的特徴—性別による比較—. 膵臓 2016 ; 31 (2) : 135-144.
- 7) Kanchana, W.G.P., Shaminda, R.A.A., Galketiya, K.B., Pinto, V., Walisinghe, D., Wijetunge, S., et al. Laparoscopic resection of pancreatic tail solid pseudopapillary tumour in a young male. Case Rep Gastrointest Med 2016 ; 2016 : 4037618.
- 8) Zhao, P., Debrito, P., Ozdemirli, M., Sidawy, M.K. Solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas : awareness of unusual clinical

- cal presentations and morphology of the clear cell variant can prevent diagnostic errors. *Diagn Cytopathol* 2013 ; 41 : 889-895.
- 9) 長山大輔, 塚本孝久, 内藤嘉紀, 伊藤園江, 大田喜孝, 西田直代・ほか. 充実性増殖形態を示す solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas の 1 例. *日臨細胞会誌* 2013 ; 52 : 589-594.
- 10) 濱中貴久子, 手塚文明, 高橋真紀, 畠山カヨ, 齋藤邦倫, 鈴木博義・ほか. 膵 solid pseudopapillary tumor without cyst formation の細胞像と免疫組織化学的検討. *日臨細胞会誌* 2009 ; 48 : 97-102.
- 11) Jhala, N., Siegal, G.P., Jhala, D. Large, clear cytoplasmic vacuolation : an under-recognized cytologic clue to distinguish solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas from pancreatic endocrine neoplasm on fine-needle aspiration. *Cancer* 2008 ; 114 : 249-254.
- 12) 濱田香葉, 那須篤子, 井上博文, 今井みどり, 松岡博美, 藤田 勝・ほか. 膵 Solid-pseudopapillary neoplasm (clear cell variant) の一例. *日臨細胞会岡山会誌* 2013 ; 32 : 29-32.
- 13) Meriden, Z., Shi, C., Edil, B.H., Ellison, T., Wolfgang, C.L., Cornish, T.C., et al. Hyaline globules in neuroendocrine and solid-pseudopapillary neoplasms of the pancreas : a clue to the diagnosis. *Am J Surg Pathol* 2011 ; 35 : 981-988.
- 14) Jhala, N., Siegal, G.P., Jhala, D. Fine-needle aspiration : A powerful modality in the preoperative diagnosis of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas. *Pathol Case Rev* 2007 ; 12 : 170-176.
- 15) 藤中浩樹, 西川京子, 松井美智代, 下山玲子, 佐々木志保, 島津宏樹・ほか. セル・ブロック (ピペット・オペラート法) が診断に有用であった膵 solid-pseudopapillary neoplasm の 1 例. *日臨細胞会誌* 2014 ; 53 : 138-141.

症 例

子宮頸部大細胞神経内分泌癌の1例

三浦 理絵¹⁾ 二神 真行¹⁾ 横山 良仁¹⁾ 刀稱亀代志²⁾
 加藤 哲子²⁾ 渡邊 純²⁾ 黒瀬 顕²⁾ 鬼島 宏³⁾

弘前大学大学院医学研究科産科婦人科学講座¹⁾, 弘前大学医学部附属病院病理部²⁾,
 弘前大学大学院医学研究科病理生命科学講座³⁾

背景：子宮頸部大細胞神経内分泌癌 (large cell neuroendocrine cancer, 以下 LCNEC) は、子宮頸癌の 0.5% とまれで、早期に血行性転移をきたし予後不良とされている。今回子宮頸部 LCNEC の症例を経験したので報告する。

症例：48 歳，女性。不正性器出血のため近医受診し，約 3 cm の子宮頸部腫瘍を指摘され当科紹介。子宮頸部細胞診で扁平上皮癌，腫瘍生検で腺扁平上皮癌と診断され，子宮頸癌 I B1 期としてロボット支援下広汎子宮全摘を施行した。術後病理組織診で腫瘍表層部の壊死や炎症が目立ち，腫瘍生検と類似していた。しかし深層の腫瘍細胞は柵状，木目込み細工様の配列に増殖し，大型の細胞であり，シナプトフィジン，クロモグラニン A が陽性で LCNEC と診断した。確定診断後に術前の細胞診を免疫染色したところ，シナプトフィジン，クロモグラニン A とともに陽性であった。

結論：腫瘍表層の壊死，炎症のため典型的な LCNEC の像が得られなかったことが，術前診断ができなかった要因であった。しかし細胞および組織での免疫染色は LCNEC の診断に有用と思われた。

Key words : Large cell neuroendocrine cancer, Uterine cervix, Cytology, Immunohistochemistry

I. 緒 言

子宮頸部大細胞神経内分泌癌 (large cell neuroendocrine cancer, 以下 LCNEC) はまれであり，現在まで術後の治療

法は確立されていないが，早期に血行性転移をきたし，予後不良とされている^{1~4)}。今回，術前診断しえなかった子宮頸部に発生した LCNEC の症例を経験したため細胞診，組織診を中心に報告する。

II. 症 例

患 者：48 歳女性，2 妊 2 産。

主 訴：不正性器出血。

既往歴：7 歳虫垂切除術。

月経歴：30~60 日周期で不整。

現病歴：3 ヶ月前からの不正性器出血を主訴に前医を受診した。子宮頸部腫瘍を認め，子宮頸癌疑いとして当科紹介初診となった。

腔鏡診で子宮頸部に外向性に発育する約 3 cm の腫瘍を認めた。腔壁浸潤はなく，直腸診で左右の子宮傍結合織への浸潤はなかった。骨盤 MRI 検査 (Photo. 1) では子宮頸部前壁から腔へ突出する長径 2.5 cm の腫瘤であり，子宮周

A case of large cell neuroendocrine cancer of the uterine cervix
 —Study of the cytological and histological findings—

Rie MIURA¹⁾, M. D., Masayuki FUTAGAMI¹⁾, M. D., Yoshihito YOKOYAMA¹⁾, M. D., Kiyoshi TONE²⁾, C. T., Noriko KATO²⁾, M. D., Jun WATANABE²⁾, M. D., Akira KUROSE²⁾, M. D., Hiroshi KIJIMA³⁾, M. D.

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Hirosaki University Graduate School of Medicine

²⁾Department of Anatomic Pathology, Hirosaki University Hospital

³⁾Department of Pathology and Bioscience, Hirosaki University Graduate School of Medicine

論文別刷請求先 〒 036-8562 青森県弘前市在府町 5 弘前大学大学院医学研究科産科婦人科学講座 三浦理絵

平成 29 年 1 月 16 日受付

平成 29 年 5 月 31 日受理

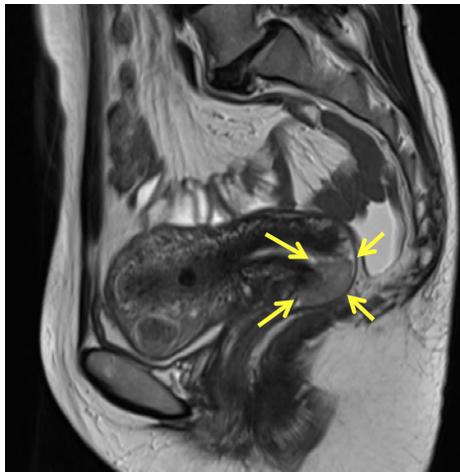


Photo. 1 T2-weighted pelvic MRI findings. A uterine cervical mass measuring approximately 3 cm in diameter is observed (yellow arrow).



Photo. 2 Macroscopic findings of the operatively resected specimen. The tumor was located in the uterine cervix and measured about 3 cm in diameter.

囲組織への浸潤は認めなかった。腫瘍マーカー検査では異常を認めなかった。(SCC: 0.5 ng/ml, CA125: 12 IU/ml, NSE: 未検)

術前の子宮頸部細胞診では SCC 疑い, 腫瘍からの組織生検では腺扁平上皮癌の診断であった。子宮頸癌 I B1 期としてロボット支援下広汎子宮全摘, 両側付属器切除術を施行した。摘出物標本 (Photo. 2) で, 腫瘍は子宮頸部前壁から外向性に発育し, 肉眼的に子宮頸部に局限していた。術後経過良好で術後 5 日目に退院した。病理組織診断は子宮頸部の LCNEC, pT1b1N0M0 となり, 術後シスプラチン + トポテシンによる化学療法を 3 コース行った。術後 11 ヶ月経過し, 肺と肝に再発を思わせる病変を認め現在精査中である。

III. 細胞学的所見

類円形の異型細胞が集塊状, 一部孤立散在性に認められた (Photo. 3A)。核は腫大しており, N/C 比は高く, 核形不整, 核の大小不同がみられた。核クロマチンは粗顆粒状に増殖していた。術前の細胞診断は SCC 疑いであった。

術後の病理結果判明後に同検体を検鏡すると, 核分裂像が認められたが (Photo. 3B), そのほかに LCNEC を疑わせる所見は明らかではなかった。同検体を免疫染色したところ, シナプトフィジン, クロモグラニン A はともに陽性であった (Photo. 3C, D)。

IV. 組織学的所見

術前の生検組織所見では大型類円形の核を有する異型細胞がシート状, 敷石状に配列する部分と, 細胞質内粘液を有する細胞が充実性に増殖する部分がみられ, 腺扁平上皮癌と診断された (Photo. 4A)。

術後の病理組織所見では, 腫瘍表層部では壊死や炎症が目立ち, 術前の生検所見と類似し, 腫瘍細胞が胞巣状に増殖していた (Photo. 4B)。表層から 0.8 cm ほどの部位になると, 腫瘍細胞は太い柵状または木目込み細工様の配列を伴い増殖していた (Photo. 4C, D)。腫瘍細胞は大型類円形で, 核の腫大, 大小不同に加え分裂像も認めた (Photo. 4E)。神経内分泌腫瘍を疑い, 大型の細胞でシナプトフィジン, クロモグラニン A が陽性であったことから LCNEC と診断した (Photo. 4F, G)。

V. 考 察

子宮頸部の神経内分泌腫瘍は肺に準じて, 低悪性度の carcinoid tumor, atypical carcinoid tumor と, 高悪性度の小細胞癌, LCNEC に分類される。子宮頸部腫瘍のうち, 神経内分泌腫瘍の占める割合は 5% 以下で, LCNEC はさらにまれで, その頻度は子宮頸部腫瘍の 0.5% 程度とされる¹⁻⁴⁾。平均発症年齢は 37~42 歳と若年の傾向にあり, 早期に転移, 再発しやすく, 予後不良とされている¹⁻⁴⁾。

子宮頸部の LCNEC は, 頻度が低く, 他の組織型と混在することも多いため, 術前の細胞診断は容易ではない⁵⁻⁷⁾。本症についての細胞診所見の報告は少ないが, 報告されて

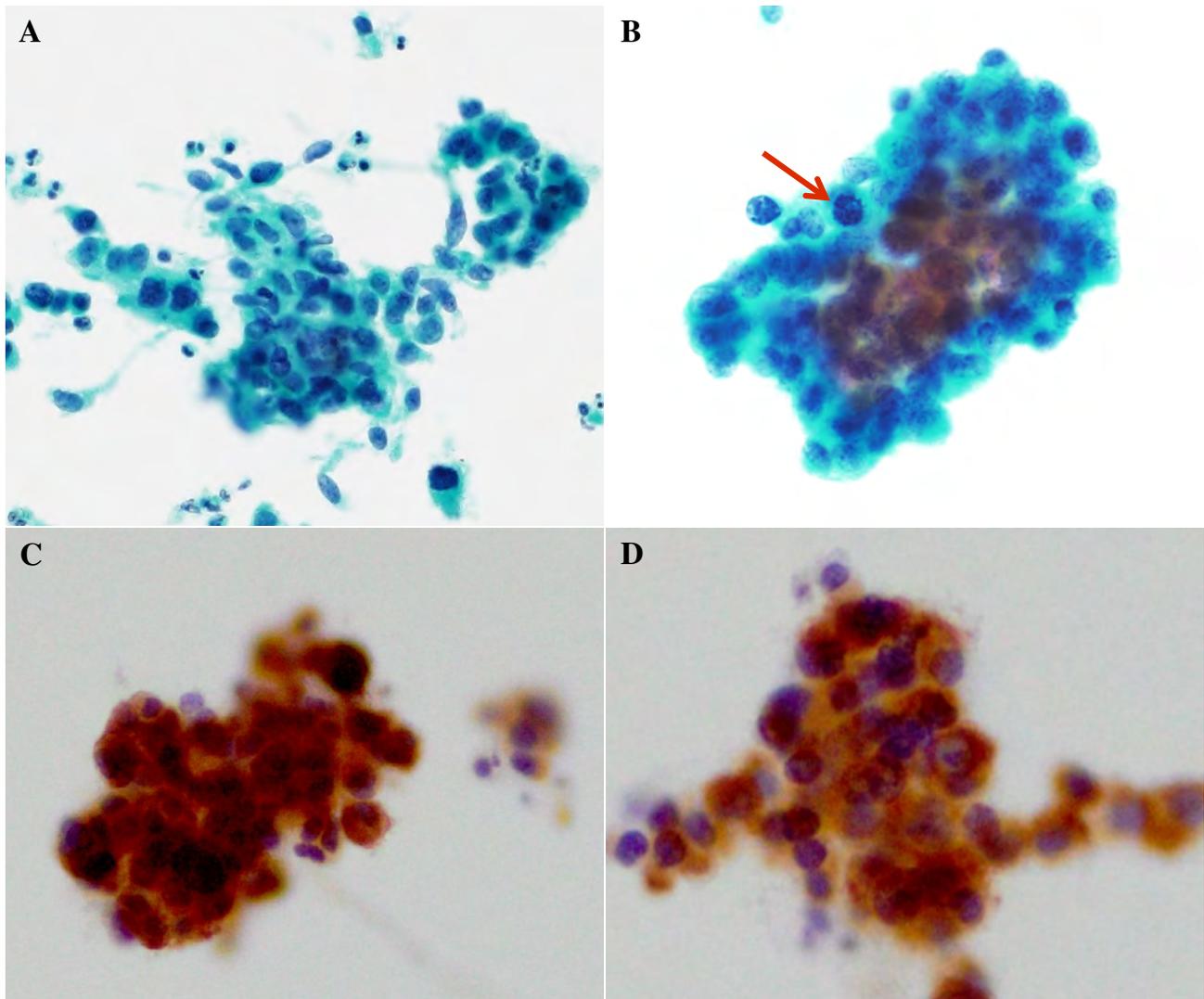


Photo. 3 Cytological findings of the uterine cervical smear.

A : The tumor cells are found in loose clusters (Papanicolaou staining, $\times 40$).

B : Some tumor cells occurring in clusters showing a high N/C ratio : the nuclei contain prominent nucleoli, a coarse granular chromatin pattern, and mitoses (red arrow) (Papanicolaou staining, $\times 60$).

C : The tumor cells show positive immunocytochemical staining for synaptophysin.

D : The tumor cells show positive immunocytochemical staining for chromogranin A.

いるなかでの細胞診所見の特徴は肺の LCNEC と類似しており、①強い壊死性背景、②ロゼット様配列、③柵状、木目込み状配列、④類円形で大型（リンパ球の3~5倍）の裸核、⑤粗顆粒状、ごま塩状のクロマチン、⑥核小体が目立つ、⑦核線の存在、⑧核分裂像、⑨中等度もしくは豊富な細胞質などが挙げられる⁵⁻⁸⁾。これらの特徴を有する症例は正確な細胞診断が行われていた。しかしこれらの特徴を有さない症例も多く、腺癌や扁平上皮癌と診断されている症例も散見された。腺癌との鑑別として、山口らは LCNEC では腺癌のような重積性集塊や細胞質粘液などの所見がみられず、核線や、不整な核小体の所見が目立つと報告して

いる⁵⁾。

また、Niwa らは LCNEC の細胞診所見の鑑別として重要な非角化型の扁平上皮癌では核の大小不同や核縁の不整、核膜肥厚や不整形の大型核小体が目立つとしている⁸⁾。このように、肺癌をはじめ、子宮頸癌においてもいくつかの NEC を疑うべき細胞診所見がわかっているにもかかわらず、本例においての術前細胞診断は扁平上皮癌で、再度の検鏡でも最初から LCNEC を疑うことは困難と思われた。典型的所見をとらえにくい原因として子宮頸癌の場合、腫瘍表層は出血、壊死、炎症が起こりやすく、正確な細胞像がとらえにくいこと、また、近年は液状検体での細胞診が

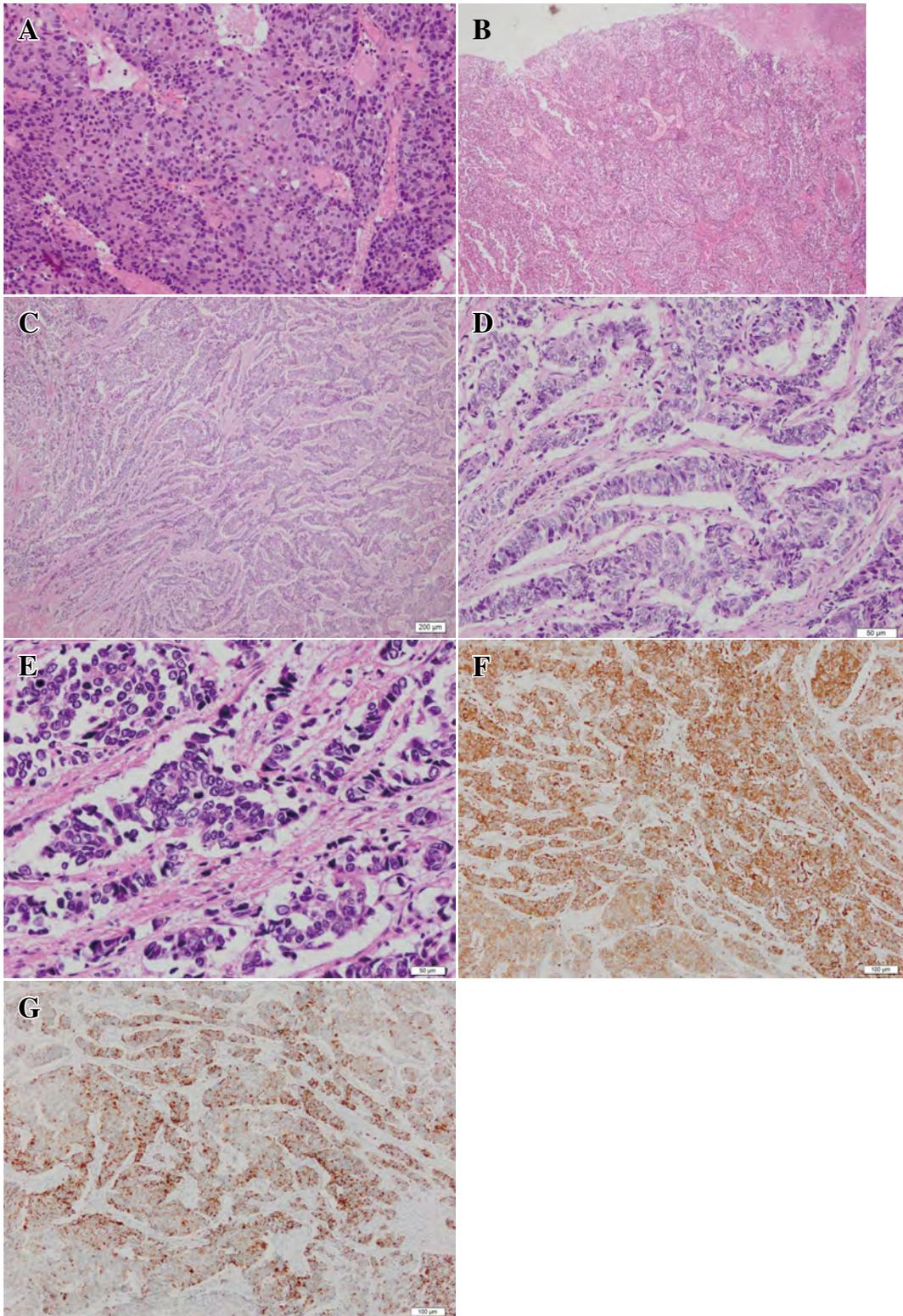


Photo. 4 Histological findings. A : Preoperative tumor biopsy findings. The tumor cells show sheet-like growth and have large, round nucleoli. Some of the tumor cells show a solid growth pattern and show intracytoplasmic mucus (HE staining, $\times 20$). B : The surface of the tumor does not show the typical features of LCNEC, owing to the presence of inflammation and necrosis (HE staining, $\times 10$). C, D : The tumor cells are arranged in an alveolar, thick trabecular, or molding pattern (HE staining, $\times 10$, $\times 20$). E : Large round tumor cells proliferating densely, arranged in a reticular or alveolar pattern. Most nuclei contain large round nucleoli : some of the nuclei are pleomorphic and contain coarse granular chromatin and mitosis (HE staining, $\times 40$). F : The tumor cells show positive immunohistochemical staining for synaptophysin (HE staining, $\times 40$). G : The tumor cells show positive immunohistochemical staining for chromogranin A (HE staining, $\times 40$).

一般的であるため、壊死性の背景に関しても擦過細胞診に比べて所見をとらえにくいことなどが考えられた。しかし本例のように LCNEC の特徴的所見を呈さなかった細胞診検体でも免疫染色は陽性となったことから、免疫染色の有用性はやはり高いと考えられた。そこで本例を経験して今後当科では細胞診や組織診において組織型に一致のみられない症例では積極的に LCNEC をはじめとする特殊型を念頭においた免疫染色を活用することを考えている。

病理組織所見においては、充実巣状、索状構造や、木目込み細工配列、ロゼット形成を特徴としており、腫瘍細胞は大型で好酸性の細胞質を有する。核は類円形で大型の核小体が目立ち、核クロマチンはごましお状、細顆粒状である^{8,9)}。また LCNEC 症例においては、免疫染色による診断が有用である。子宮頸部神経内分泌腫瘍においてはシナプトフィジン、クロモグラニン A のどちらかが少なくとも 80% 以上で陽性であり、CD56 も 80~100% 陽性であるという報告がみられ、またシナプトフィジン、クロモグラニン A、NSE、CD56 のうち少なくとも 2 つが陽性であるとされている報告もある^{4,5,10,11)}。しかし術前診断の段階では免疫染色の施行まで待たず、本例と同様に腺扁平上皮癌や腺癌等と診断されることも少なくない。特に LCNEC は他の神経内分泌腫瘍と比較しても正確な術前診断が困難とする報告もある⁴⁾。この原因として、子宮頸部の LCNEC の頻度が非常に低いこと、他の組織型が混在する頻度が高いこと、細胞診同様に腫瘍表層に壊死や出血が起こりやすく、典型的な組織像がとらえにくいことなどが考えられた。

本例においては、術前の細胞診所見も組織生検所見も典型的な LCNEC の特徴に乏しく、その原因として表層の腫瘍細胞が変性、壊死により典型的な細胞、組織像を呈していなかったためと考えられた。現時点ではこのような症例では、術前に LCNEC と診断することは困難であると思われる。本邦においても LCNEC 症例の診断に関する症例を集積して今後の診断を考える必要があると思われる。ただ LCNEC を含めた神経内分泌腫瘍の場合を疑うことができれば、術後の免疫染色を用いた細胞診（セルブロック法を含む）による診断は可能であり、非典型的な子宮頸癌症例の場合は積極的に行うことも考慮すべきであると思われる。

本症の治療法は手術可能症例では広汎子宮全摘、術後のシスプラチンを含む化学療法が行われている報告が散見される^{3,4,12,13)}。術前に LCNEC と診断がついた場合、特殊型として付属器切除も考慮されうるが、子宮摘出方法、付属器切除の有無、リンパ節郭清も含め、確立された治療法は示されていない。本例については術前に LCNEC の診断がついていた場合にはロボット支援下手術ではなく開腹による広汎子宮全摘を選択した可能性がある。

また、手術不可能な症例に対しては主に同時化学放射線療法が施行されている報告が多い^{3,4,11~13)}。しかし再発率は高く、LCNEC 54 例の case series では約 70% の症例に 1 年以内の再発を認めていた¹²⁾。I 期症例で初回治療として手術を施行し、その後化学療法や放射線療法を行った症例でも約 36% で再発、その後原病死にいたっていた。本症は全生存期間の中央値が 16.5 ヶ月との報告や¹²⁾、5 年生存率が I ~ II A 期でも約 40% という報告があり¹³⁾、予後不良であるとされる。本例においても術後約 11 ヶ月目に再発が疑われている。

VI. 結 語

今回われわれは、子宮頸部 LCNEC の 1 例を経験した。術前の子宮頸部細胞診、組織診では LCNEC の診断にいたらず、術後に再度検鏡し直した細胞診においても、免疫染色以外では本症の診断は困難であった。子宮頸癌の場合、その腫瘍表層は変性、出血、壊死が強く、典型的な細胞像、組織像を呈さないことに留意して診断する必要がある。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本例の要旨は第 57 回日本臨床細胞学会総会春期大会で発表報告したものである。

Abstract

Background : Large cell neuroendocrine cancer (LCNEC) of the uterine cervix is a rare and aggressive malignancy, carrying a poor prognosis even from an early stage. Herein, we present a case of LCNEC of the uterine cervix.

Case : A 48-year-old woman was referred to our hospital for atypical genital bleeding. Pelvic examination revealed a 3-cm cervical tumor, with no evidence of parametrial invasion. A Pap smear revealed round atypical cells with a high N/C ratio, the nuclei containing prominent nucleoli and a coarse chromatin pattern, findings that were considered to be suggestive of squamous cell carcinoma. A biopsy of the uterine cervical tumor showed adenosquamous carcinoma. The patient was diagnosed as having uterine cervical cancer, stage IB1, and underwent robotic-assisted radical hysterectomy. Examination of HE-stained sections of the resected tumor specimens showed large round tumor cells proliferating densely in a reticular or alveolar pattern, that showed strongly positive immunostaining for chromogranin A and synaptophysin. The final diagnosis was LCNEC. The preoperative tumor biopsy findings were misleading, for presumably because of marked necrosis and inflammation at the surface of the cervical tumor.

Conclusion : LCNEC can be difficult to diagnose by cervical smear and biopsy alone. Immunocytochemical or immunohistochemical staining is useful for the diagnosis of neuroendocrine tumors such as LCNEC.

文 献

- 1) Rhemtula, H., Grayson, W., van Iddekinge, B., Tilman A. Large-cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix—aclinicopathological study of five cases. *S Afr Med J* 2001 ; 91 : 525-528.
- 2) Wang, K.L., Wang, T.Y., Huang, Y.C., Lai, J.C., Chang, T.C., Ming, S.Y. Human papillomavirus type and clinical manifestation in seven cases of large-cell neuroendocrine cervical carcinoma. *J Formos Med Assoc* 2009 ; 108 : 428-432.
- 3) Beyam, Y., Ming, C., Alexander, M.T., Arkadiusz, Z.D. Large-cell neuroendocrine carcinoma of the cervix. *Rare tumors* 2012 ; 4 (1) : e18.
- 4) Rekhi, B., Patil, B., Deodhar, K.K., Maheshwaru, A.A., Kerkar, R., Gupta, S., et al. Spectrum of neuroendocrine carcinomas of the uterine cervix, including histopathologic features, terminology, immunohistochemical profile, and clinical outcomes in a series of 50 cases from a single institution in India. *Ann Diagn Pathol* 2013 ; 17 (1) : 1-9.
- 5) 山口知彦, 河原明彦, 湊 宏, 大田俊一郎, 藤吉啓造, 牛嶋公生・ほか. 子宮頸部神経内分泌腫瘍の細胞学的検討—子宮頸部非角化型扁平上皮癌および腺癌との比較も交えて—.
日臨細胞会誌 2008 ; 47 (2) : 86-94.
- 6) Kuroda, N., Wada, Y., Inoue, K., Ohara, M., Mizuno, K., Toi, M., et al. Smear cytology findings of large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix. *Diagn Cytopathol* 2012 ; 40 (7) : 636-639.
- 7) Kanayama, K., Yoneda, M., Hiraoka, Y., Fujiwara, M., Inada, H., Shiraishi, T. A study of cervical smear cytology in large cell neuroendocrine carcinoma. *J Cytol Histol* 2012 ; 3 : 134.
- 8) Niwa, K., Shibata, M., Satoh, E., Hirose, Y. Cervical large cell neuroendocrine carcinoma with cytologic presentation. *Acta Cytol* 2010 ; 54 (5) : 977-980.
- 9) Kurman, R.J., Carcangiu, M.L., Herrington, C.S., Young, R.H., eds. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs 4th edition. Lyon : World Health Organization : 2014.
- 10) Delaloge, S., Pautier, P., Kerbrat, P., Castaigne, D., Haie-Meder, C., Duvillard, P., et al. Neuroendocrine small cell carcinoma of the uterine cervix : What disease? What treatment? Report of ten cases and a review of the literature. *Clin Oncol* 2000 ; 12 : 357-362.
- 11) Sitthinamsuwan, P., Angkathunyakul, N., Chuangsuwanich, T., Inthasorn, P. Neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix : A clinicopathological study. *J Med Assoc Thai* 2013 ; 96 (1) : 83-90.
- 12) Embry, J.R., Kelly, M.G., Post, M.D., Spillman, M.A. Large cell neuroendocrine carcinoma of the cervix : Prognostic factors and survival advantage with platinum chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2011 ; 120 (3) : 444-448.
- 13) Nicolae, B., Claudia, S., Madalina, M., Daniela, M., Florina V., Ileana, P., et al. Large cell neuroendocrine cervical tumor treated by radical surgery and adjuvant chemotherapy : A case report and literature review. *Oncol Lett* 2016 ; 11 (1) : 189-193.

症 例

腎盂に発生した microcystic urothelial carcinoma の 1 例

西周 裕晃¹⁾ 関田 信之²⁾ 下境 博文³⁾ 齋藤 博子⁴⁾
北風あゆみ¹⁾ 菅野 勇³⁾

公立長生病院検査科¹⁾, 千葉県済生会習志野病院泌尿器科²⁾, 同 病理³⁾, 放射線医学総合研究所病院治療課⁴⁾

背景 : Microcystic urothelial carcinoma は, 2004 年に WHO 分類に加えられた腫瘍である. 今回, 腎盂に発生した本疾患 1 例を経験したので報告する.

症例 : 70 歳代, 男性. 2 ヶ月前から肉眼的血尿を自覚し, 尿閉のため救急搬送された. 腹部 CT で左腎盂に腫瘍病変を認め, 自然尿細胞診では, 腫瘍細胞は小型であるも核形不整や核の濃染を呈していた. 臨床的に左腎盂癌と診断され, 左腎尿管全摘術が行われた. 病理組織学的所見として, 腫瘍細胞は小腺腔を伴う中小の巣状に増殖する尿路上皮癌で, 腎実質へびまん性に浸潤していた. 術後約 8 ヶ月で胸水貯留および胸膜転移をきたし, その後 4 ヶ月で永眠された.

結論 : Microcystic urothelial carcinoma は, きわめてまれで悪性度の高い腫瘍である. 出現細胞は小型で, 特徴的な所見を有さないため, 術前の尿細胞診で本疾患を推定することは困難である. 本疾患を, 悪性度が高く予後不良な腫瘍として認識しておくことは重要と考える.

Key words : Microcystic urothelial carcinoma, Urine cytology, Case report

I. はじめに

Microcystic urothelial carcinoma (mUC) は, 尿路上皮癌の亜型として 2004 年に WHO 分類に加えられ¹⁾, 本邦においては 2011 年に発刊された腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約に浸潤性尿路上皮癌・微小嚢胞型 (microcystic variant) として分類されている²⁾. 今回われわれは, 病理組織学的

に mUC と診断された症例を経験したので, その細胞像を中心に報告する.

II. 症 例

患 者 : 70 歳代, 男性.

現病歴 : 2 ヶ月前から肉眼的血尿を自覚し, 凝血塊による尿閉のため前医に救急搬送された. 造影 CT 検査で左腎盂腫瘍が疑われ, 精査加療目的にて千葉県済生会習志野病院泌尿器科へ紹介受診となった. 初診時に自然尿の細胞診検査が施行され, 低異型度尿路上皮癌疑いと報告した. 腹部 CT 検査では, 左腎盂に腫瘍性病変が認められた (Photo. 1). 以上の結果から左腎盂癌として左腎尿管全摘術が施行された (Photo. 2A). 病理組織学的に左腎盂に発生した mUC (pT3N0, stage III) と診断された. 術後約 8 ヶ月経過し, 胸水貯留をきたした. 胸水細胞診および胸腔鏡 (Photo. 2B) による胸膜切除術が行われた. 左腎尿管全摘術前には胸膜に病変は認められず, 臨床経過および病理組織学的に本腫瘍の胸膜転移とされた. 化学療法を施行するも, 術後

A case of microcystic urothelial carcinoma of the renal pelvis

Hiroaki SAISHU¹⁾, C. T., I. A. C., Nobuyuki SEKITA²⁾, M. D., Hirofumi SIMOSAKAI³⁾, C. T., I. A. C., Hiroko SAITO⁴⁾, C. T., I. A. C., Ayumi KITAKAZE¹⁾, C. T., I. A. C., Isamu SUGANO³⁾, M. D.

¹⁾Department of Clinical Laboratory, Chosei Public Hospital

²⁾Department of Urology, ³⁾Division of Pathology, Saiseikai Narashino Hospital

⁴⁾Radiation Oncology Division, Hospital of the National Institute of Radiological Sciences

論文別刷請求先 〒 299-4114 千葉県茂原市本納 2777 公立長生病院検査科 西周裕晃

平成 29 年 1 月 24 日受付

平成 29 年 6 月 6 日受理

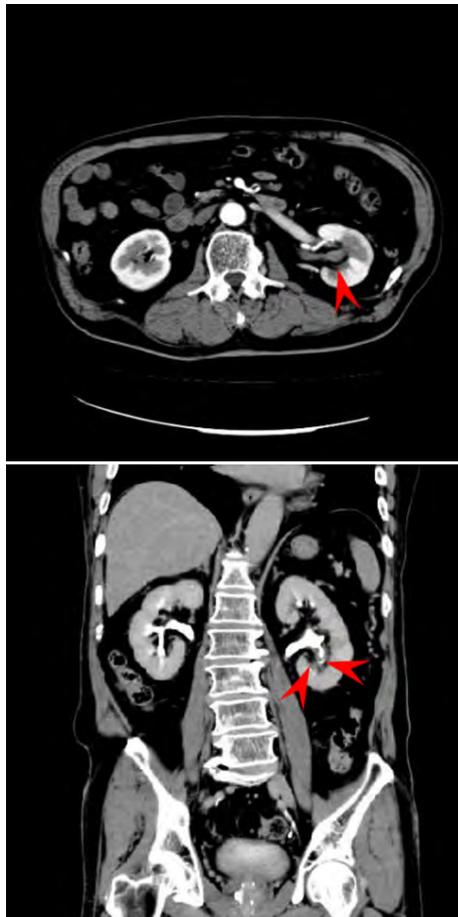


Photo. 1 Computed tomography showing a tumor in the left renal pelvis (red arrows).

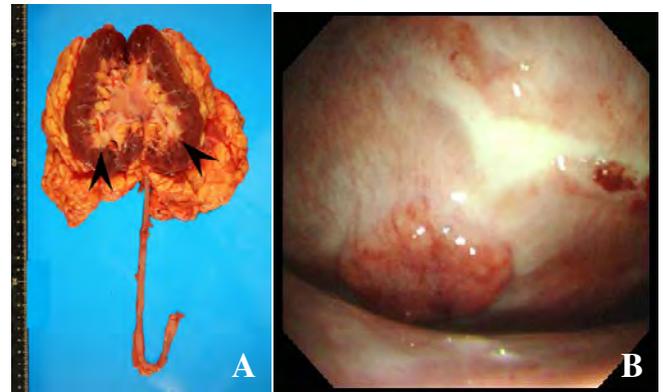


Photo. 2 A : Macroscopic appearance of the tumor in the renal pelvis (black arrows). B : Thoracoscope appearance of the pleural tumor.

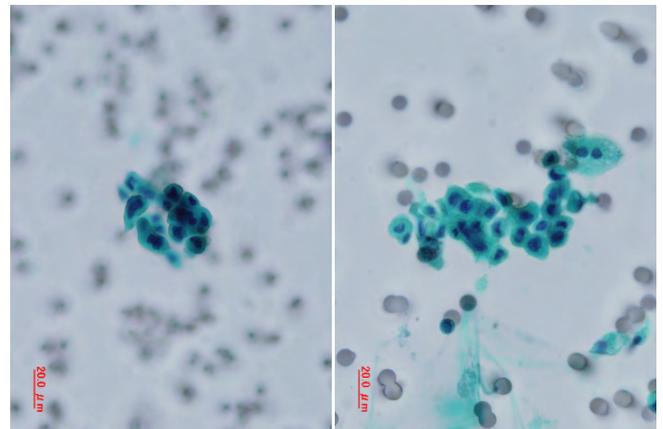


Photo. 3 Cytological findings of voided urine. The small atypical cells have irregular and hyperchromatic nuclei (Pap. staining, ×40).

約 1 年で永眠された。

並存疾患：HCV 陽性，脂肪肝，糖尿病および高血圧症。

III. 細胞所見

自然尿：標本作製にはフィルター法（株式会社イチネンケミカルズ）を用いた。腫瘍細胞は小～中の細胞集団として散見された。個々の細胞は核形不整とクロマチン増量を認めるものの，細胞は比較的小型で N/C はおおむね 50% 前後と低いことから低異型度尿路上皮癌の存在を疑った。しかし改めて細胞診ガイドラインに則って細胞を観察すると，核形不整が著明であり，高度のクロマチンの増量および不均等分布がみられた。また核偏在細胞も散見された (Photo. 3)。さらに背景には多くの壊死物質が出現していた (Photo. 4) ことから，高異型度尿路上皮癌に相当する細胞像であった。

胸 水：多数のリンパ球と共に腫瘍細胞が小～中の集団で出現していた (Photo. 5)。自然尿中に出現した腫瘍細胞

と比較してやや大型であったが，細胞質は厚く核クロマチンは粗顆粒状に増量しており，臨床経過も踏まえて尿路上皮癌を第一に疑った。細胞質内に空胞を有する細胞も認められたが，腺癌細胞と判定するには細胞所見が合致しなかった。

IV. 病理組織所見

腎盂腫瘍：小腺腔を伴う中小の巣状に増殖する尿路上皮癌で，腫瘍は明瞭な境界を示さず，豊富な線維性間質を伴い腎実質へびまん性に浸潤していた (Photo. 6)。微小嚢胞の内腔には好酸性物質のほか，ムチカルミン染色によりムチンの含有が確認された。自然尿中に認められた腫瘍細胞は，組織像の尿路に面した細胞と類似していた (Photo. 7)。

胸膜腫瘍：腫瘍細胞が充実性，索状，巣状に増殖・浸潤していた。腎盂腫瘍の浸潤部と組織学的に類似しているこ

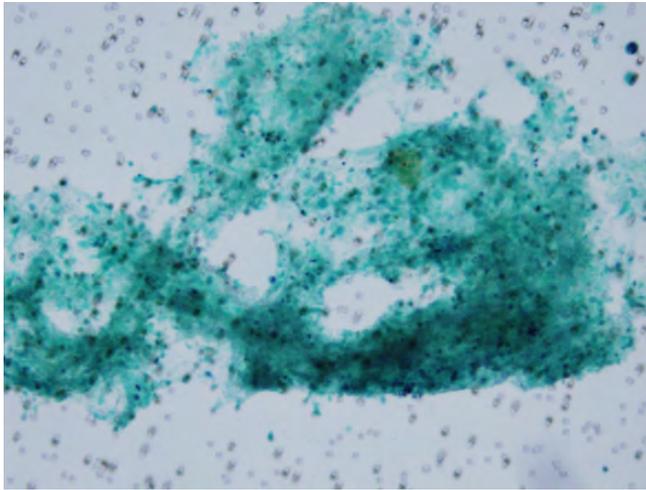


Photo. 4 Cytological findings showing the background with necrosis (Pap. staining, $\times 10$).

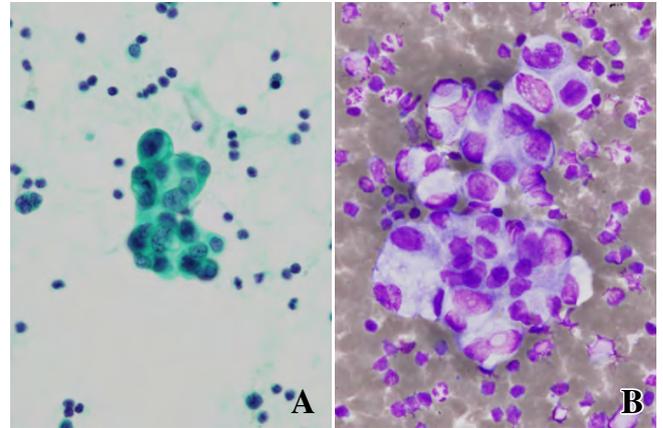


Photo. 5 Cytological findings of pleural effusion (A : Pap. staining, $\times 40$, B : Giemsa satining, $\times 40$).

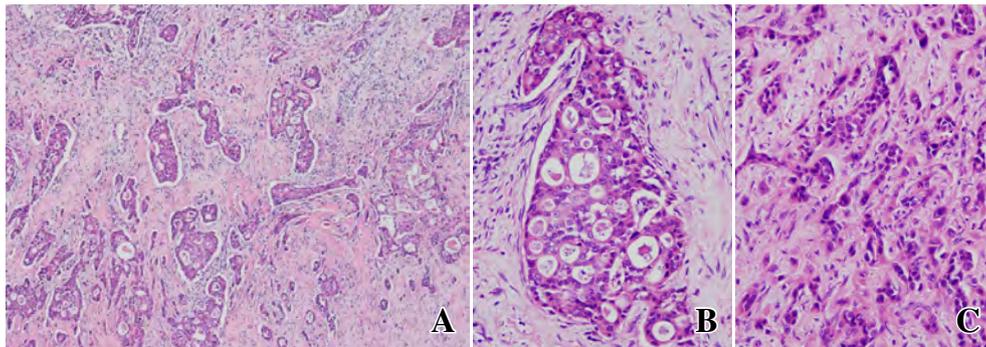


Photo. 6 Histological findings of the tumor in the renal pelvis. A : The tumor cells were scirrhous and showed focal growth with small lumina and renal parenchymal invasion (HE staining, $\times 4$). B : Tumor cells forming a microcystic pattern (HE staining, $\times 20$). C : Tumor cells showing a scirrhous-like pattern (HE staining, $\times 20$).

とから尿路上皮癌の転移と診断された (Photo. 8).

V. 考 察

mUCは1991年にYoungとZukerbergによって微小嚢胞を伴う膀胱尿路上皮癌として初めて報告された³⁾。その後、腺への分化を伴わない多数の腺腔様構造を形成する浸潤性尿路上皮癌の亜型として2004年にWHO分類に加えられた¹⁾。数例の症例報告の後、2014年にLopezら⁴⁾による20例の報告がなされた。

発生頻度は膀胱腫瘍の1.2%とされている⁵⁾が、文献的な報告は非常に少なく、調べたかぎり本邦における報告はない。

Lopezら⁴⁾によると、診断時の年齢は45~75歳(中央値65歳)と通常の尿路上皮癌の発症より若干低いが、男女比

は7:3と男性に多いとされる。肉眼的血尿が診断契機となっている点は、通常の尿路上皮癌と同様である。今回われわれが経験した症例も肉眼的血尿を主訴として診断された。

本腫瘍の病理組織学的診断には、特異的な免疫組織化学的検査は報告されておらず、HE染色による形態学的診断がなされている。病理組織学的な特徴を、Rugvedita⁶⁾は以下の6項目にまとめている。a)尿路上皮癌あるいは扁平上皮癌に囲まれた腺腔様構造または微小嚢胞が、細胞内および細胞間に多数存在する。b)腺腔内は空虚なことが多いが、好酸性物質、壊死物質、ムチンを含有することもある。c)嚢胞は円形ないし卵円形で、2mm以下の大きささまざまな大きさからなる。その嚢胞を構成する細胞は1層の低円柱状の形態を示す尿路上皮細胞であり、腸上皮や杯細胞から構成されるものではない。d)嚢胞は浸潤傾向を示し、

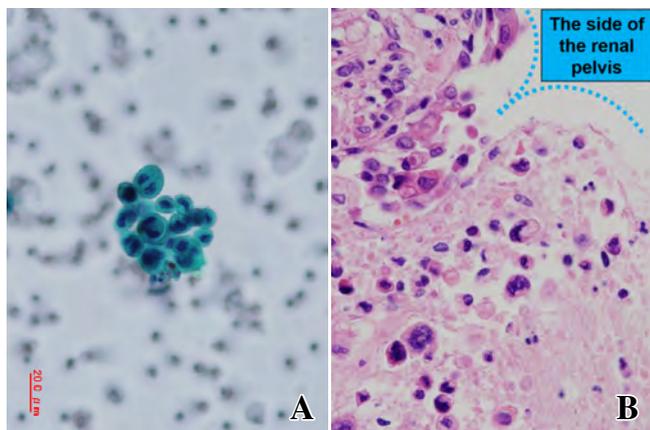


Photo. 7 A : Cytological findings of voided urine (Pap. staining, ×40). B : Histological findings showing the tumor cells on the surface of the renal pelvis (HE staining, ×40).

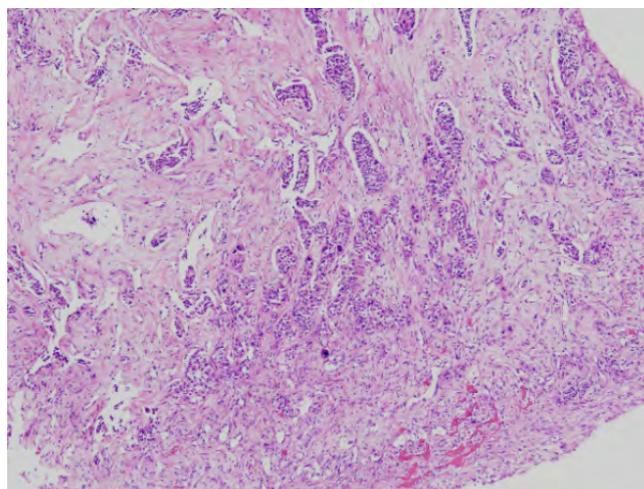


Photo. 8 Histological findings of the pleural tumor (HE staining, ×4).

固有筋層への浸潤を認めることもある。e)病理組織学的には腺性膀胱炎に類似する。f)細長く不規則に分岐する細胞間隙をみる。この基準に沿った過去の報告例には筋層浸潤を示さない予後良好な症例も含まれており、それらはムチンを含有した偽腺腔を形成していた^{5,7,8)}。そのため Lopezらは診断の混乱を避けるため、本疾患は high stage, high grade 症例に限るべきとし、①種々の大きさの囊胞を形成し、ムチンを含有しないこと、②複数の小囊胞を含む大きな囊胞が尿路上皮に囲まれて存在すること、を基準とするよう提唱している⁴⁾。本例では Lopezらの提唱とは異なり、微小囊胞内に部分的にムチンを含有し、筋層浸潤を示す high stage 症例であった。

純粋な mUC の症例は 40% であり、多くは高異型度尿路上皮癌が併存している。他に胞巣型、リンパ腫様型および形質細胞様型を伴う症例があるとされる^{1,3,9,10)}。mUC と診断するための腫瘍全体に対する variant が占める割合は定義されていないが、50% 以上である症例が集計されている。本例では variant の割合は 50% 程度であり、他の成分は高異型度尿路上皮癌と扁平上皮への分化を伴った尿路上皮癌であった。そして、前出の病理組織学的特徴を備えていたことから、最終的に mUC と診断された。

本例において自然尿中に出現した細胞像の特徴は、背景に壊死を伴い、細胞は小型ながら核形不整が著明で、核クロマチンの増量および不均等分布を呈し、核縁の肥厚を認めた。今回出現した腫瘍細胞は壊死を伴ううえに、高異型度腫瘍と判定する基準¹¹⁾6項目中、核偏在、核クロマチン不均等分布、核形不整および核クロマチン増量の4項目を満たしており、少なくとも高異型度尿路上皮癌疑いと判定すべき細胞であった。また、一部の腫瘍細胞の細胞質が厚く観察されたのは、扁平上皮の分化を伴っていたためと考

えられた。出現細胞は、組織標本の尿路に面した腫瘍細胞に類似していたが、本疾患に特徴的である微小囊胞構造は確認できなかった。本腫瘍は個々の腫瘍細胞に特徴がある疾患ではない。そのため、剥離細胞によって評価される自然尿細胞診では悪性と判定することは可能であるものの、組織亜型を推定することは困難と思われた。過去の報告例においても細胞像に関する記載はなく、本疾患の細胞診断の困難さがうかがえる。

本疾患は、病理組織学的に腫瘍細胞が微小囊胞を形成し浸潤傾向を示すことが特徴であるため、病理診断に用いる検体は内視鏡的に深く切除したものや膀胱切除による材料を用いることが望ましい。生検によるわずかな材料では、腺性膀胱炎や腺癌との鑑別を要するとされ³⁾、そのような場面では、細胞診の所見は、正確な診断に繋がる重要な情報となると思われた。また、穿刺吸引細胞診や捺印細胞診として提出された際には、本疾患に特徴的な構造が確認できれば診断の一助となる可能性もある。今後の細胞像に対する所見の蓄積に期待したい。

mUC は 30% にリンパ節転移を認めたと報告されており、5 年生存率が 10% 程度とされる予後不良な疾患である⁴⁾。予後の改善には早期診断・早期治療が不可欠となるが、本例においては、術前細胞診で低異型度尿路上皮癌疑いとしたことも影響し、初診から病巣の摘出まで約 2 ヶ月を要した。細胞診検査は疾患の悪性度を術前に評価するうえで重要な検査であり、予後を左右する可能性があることを再認識させられた症例であった。

今回のように細胞判定と臨床経過に乖離を認めた場合や稀少例を経験した際には、細胞診標本を見直すと同時に病理医のみならず臨床医や他の職種のスタッフと連携し、知

識を共有できる環境を築いておくことも大切であると思われた。

VI. 結 語

腎盂に発生した microcystic urothelial carcinoma の 1 例を経験した。きわめてまれな腫瘍であるが、悪性度が高く予後不良な腫瘍として認識しておくことは大切と考える。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は、第 54 回日本臨床細胞学会秋期大会（平成 27 年 11 月、名古屋）で発表した。

Abstract

Background : Microcystic variant of urothelial carcinoma (mUC) is a urothelial carcinoma variant that was added to the WHO classification of tumors in 2004. Here, we report a case of mUC of the renal pelvis.

Case : A man in his 70s presented with urinary retention due to macroscopic hematuria. Enhanced computed tomography revealed a tumor in the left renal pelvis. Urine cytology showed small atypical cells with markedly irregular and hyperchromatic nuclei. Nephroureterectomy was performed under the diagnosis of left renal pelvic carcinoma. Histologically, the tumor cells showed diffuse spread into the renal parenchyma and showed focal growth with small lumina. The cancer metastasized to the pleura, with pleural effusion observed 8 months after the surgery. The patient died 4 months after the diagnosis of metastasis.

Conclusion : mUC is a rare and very aggressive tumor, and preoperative diagnosis based on urine cytology is challenging as the tumor cells are small in size and show no specific features. The high malignant potential and poor prognosis must be recognized.

文 献

1) Eble, J. N., Sauter, G., Epstein, J. I., et al. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, eds. World Health Organization classification of tumours : pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon : IARC Press ; 2004. 96-97.

- 2) 日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会, 編. 腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約 第 1 版. 東京 : 金原出版 ; 2011.
- 3) Young, R. H., Zukerberg, L. R. Microcystic Transitional cell carcinomas of the urinary bladder. A report of four cases. Am J Clin Pathol 1991 ; 96 : 635-639.
- 4) Lopez-Beltran, A., Montironi, R., Cheng, L. Microcystic urothelial carcinoma : morphology, immunohistochemistry and clinical behavior. Histopathology 2014 ; 64 : 872-879.
- 5) Paz, A., Rath-Wolfson, L., Lask, D., Koren, R., Manes, A., Mukamel, E., et al. The clinical and histological features of transitional cell carcinoma of the bladder with microcysts : analysis of 12 cases. Br J Urol 1997 ; 79 : 722-725.
- 6) Rugvedita, P. Bladder urothelial carcinoma – invasive microcystic variant, 2013, <http://www.pathologyoutlines.com/topic/bladderurothelialmicrocystic.html>.
- 7) Radopoulos, D., Kalyvas, K., Kotakidou, R., Panagiotopoulou, K., Katsikas, V., Papatheanasiou, M. Case report : microcystic transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Int Urol Nephrol 2005 ; 37 : 291-293.
- 8) Alvarado-Cabrero, I., Perez-Montiel, D., Hes, O. Multicystic urothelial carcinoma of the bladder with gland-like lumina and with signet-ring cells. A case report. Diagn Pathol 2008 ; 3 : 36.
- 9) Lopez-Beltran, A., Cheng, L. Histologic variants of urothelial carcinoma : differential diagnosis and clinical implications. Hum Pathol 2006 ; 37 : 1371-1388.
- 10) Lopez-Beltran, A., Requena, M. J., Cheng, L., Montironi, R. Pathological variants of invasive bladder cancer according to their suggested clinical significance. BJU Int 2008 ; 101 : 275-281.
- 11) 公益社団法人日本臨床細胞学会, 編. 細胞診ガイドライン 1 婦人科・泌尿器. 東京 : 金原出版 ; 2015.

短 報

心嚢液中に腫瘍細胞が認められた ACTH 産生胸腺原発非定型的カルチノイドの 1 例

刀稱亀代志¹⁾ 小島 啓子¹⁾ 熊谷 直哉¹⁾ 水上 浩哉²⁾
黒瀬 顕^{1,3)}

弘前大学医学部附属病院病理部¹⁾, 弘前大学大学院医学研究科分子病態病理学講座²⁾,
同 病理診断学講座³⁾

I. はじめに

胸腺原発カルチノイドは比較のまれな腫瘍で、しばしば異所性 ACTH 産生によるクッシング症候群を伴う。今回、心嚢液中に腫瘍細胞を認めた ACTH 産生胸腺原発非定型的カルチノイドの 1 例を経験したので、報告する。

II. 症 例

患者は 22 歳、男性。四肢・顔面浮腫を主訴に受診した。高 ACTH 血症と胸部 CT にて前縦隔に約 30×18 mm の充実性腫瘍が指摘された。胸腺腫瘍摘除術ならびに術中に採取した心嚢液細胞診が施行された。特記すべき家族歴、既往歴はない。

III. 細胞学的所見

壊死物質と大型～小型の細胞集塊がみられた。個々の細

胞は、比較的小型で円～類円形核で、N/C 比は高く、一部は核小体の腫大を伴い、核クロマチンは細～粗大顆粒状(ごま塩状)を示していた(Photo. 1a)。ロゼット様の配列や核分裂像もわずかにみられた。免疫細胞化学的に chromogranin A (Photo. 1b)、ACTH が陽性を示した。

以上より、カルチノイドと細胞診断し、非定型的カルチノイドが示唆されたが、確定は困難であった。

IV. 病理組織学的所見

腫瘍細胞は充実胞巣状、索状などの配列でみられ、比較的小型で核は円～卵円形、N/C 比は高く、核クロマチンは細～粗大顆粒状を示していた。一部で壊死、出血を伴い(Photo. 2a)、核分裂像は高倍率 10 視野あたり約 5 個みられた(Photo. 2b)。免疫組織化学的に chromogranin A, synaptophysin, CD56, ACTH が陽性であった。

以上より、ACTH 産生非定型的カルチノイドと診断した。

V. 考 察

胸腺原発カルチノイドは、すべての前縦隔腫瘍の 2~4% とまれである¹⁾。非定型的カルチノイドが多く、隣接臓器浸潤、リンパ節転移、遠隔転移を高率に認める²⁾。

本例は、術中迅速組織診断が施行されなかったため、心嚢液細胞診にて、ごま塩状の核クロマチンやロゼット様配列の特徴的所見からカルチノイドを鑑別に挙げ、免疫細胞化学的に chromogranin A の陽性所見を得て確定できた貴重な症例と考える。なお、細胞診での定型的か非定型的かの鑑別は困難であるといわれているが、本例では背景の壊死物質や核分裂像がわずかにみられ、非定型的カルチノイ

A case of ACTH-producing primary thymic atypical carcinoid with tumor cells in the pericardial fluid

Kiyoshi TONE¹⁾, C. T., I. A. C., Keiko KOJIMA¹⁾, C. T., I. A. C., Naoya KUMAGAI¹⁾, C. T., J. S. C., Hiroki MIZUKAMI²⁾, M. D., Akira KUROSE^{1,3)}, M. D.

¹⁾Department of Anatomic Pathology, Hirosaki University Hospital

²⁾Department of Pathology and Molecular Medicine, ³⁾Department of Anatomic Pathology, Hirosaki University Graduate School of Medicine

論文別刷請求先 〒036-8563 青森県弘前市本町 53 弘前大学医学部附属病院病理部 小島啓子

平成 28 年 9 月 26 日受付

平成 29 年 6 月 10 日受理

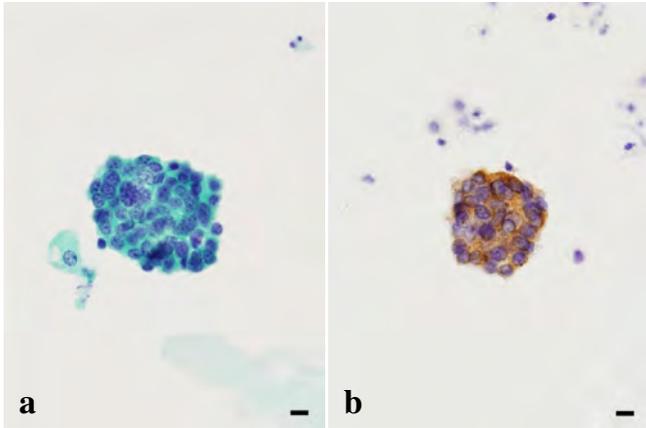


Photo. 1 Cytological findings of pericardial fluid.

a : The tumor cells contain round to ovoid nuclei and a high nuclear/cytoplasmic ratio ; some of the tumor cells show coarse granular (salt and pepper) chromatin (Papanicolaou staining, $\times 40$, Bar = 10 μm).

b : Immunocytochemically, the tumor cells were positive for chromogranin A ($\times 40$, Bar = 10 μm).

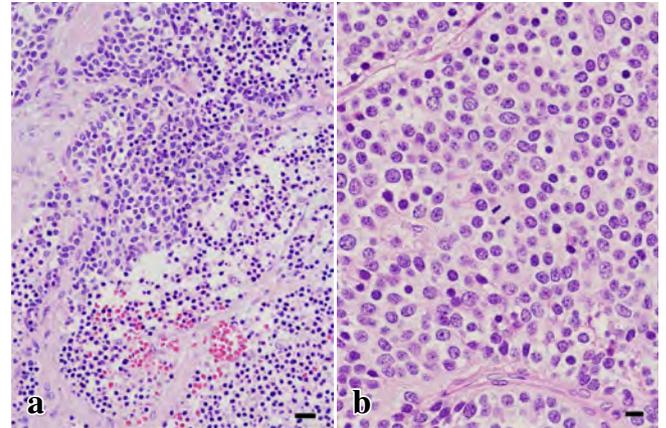


Photo. 2 Histological findings.

a : The tumor cells show a solid and trabecular growth pattern, and contain relatively small, round nuclei with fine to coarse granular chromatin, and a high nuclear/cytoplasmic ratio. Areas of necrosis and hemorrhage are seen (Hematoxylin-eosin staining, $\times 20$, Bar = 20 μm).

b : A single mitotic figure is seen in this high-power field (Hematoxylin-eosin staining, $\times 40$, Bar = 10 μm).

ドの参考所見として重要であった。また、胸腺原発カルチノイドのうち、ACTH産生型は29%とまれである³⁾。本例では、免疫細胞化学的に腫瘍細胞のACTH陽性を確認し、細胞診断に非常に重要であった。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

We report the case of a 22-year-old man with a ACTH-producing primary thymic atypical carcinoid, in whom tumor cells were detected in the pericardial fluid. Pericardial fluid cytology performed in a specimen obtained during surgery revealed tumor cells in clusters, with round to ovoid nuclei and enlarged nucleoli, a high nuclear/cytoplasmic ratio, and fine to coarse granular chromatin. Immunocytochemically, the tumor cells were positive for chromogranin A and ACTH. Based on these findings, we made the diagnosis of carcinoid. The diagnosis of carcinoid can be suspected from the cytological features, and immuno-

cytochemical staining for neuroendocrine markers can yield a definitive diagnosis. However, assertive differentiation between typical and atypical carcinoid is difficult by cytology alone.

文 献

- 1) Viebahn, R., Hiddemann, W., Klinke, F., von Bassewitz, D. B. Thymus carcinoid. *Pathol Res Prac* 1985 ; 180 : 445-451.
- 2) 呉 書林, 佐藤雅美, 遠藤千顕, 桜田 晃, 薫 博鳴, 松村 輔二・ほか. 肺及び胸腺原発カルチノイド腫瘍の検討. *日呼外会誌* 2002 ; 16 : 542-547.
- 3) Yoshikawa, T., Noguchi, Y., Matsukawa, H., Kondo, J., Matsu-moto, A., Nakatani Y., et al. Thymus carcinoid producing parathyroid hormone (PTH)-related protein : report of a case. *Surg Today* 1994 ; 24 : 544-547.

日本臨床細胞学会雑誌投稿規定

1. 投稿資格

原則として投稿者は共著者も含め日本臨床細胞学会会員に限る。

2. 掲載論文

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

※これらの指針は, 学会誌 1 号に記載。

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

3. 投稿形式

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

4. 執筆要項

1) 文章と文体

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

の限りではない。英文での投稿原稿の場合も和文の場合に準ずる。

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

2) 原稿の書き方

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

3) 電子ファイル

以下の電子ファイル形式を推奨する。

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

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

4) 総説・原著・調査報告・症例報告・短報論文の様式

(1) 構成

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

2 枚目には内容抄録, 索引用語を記載する。本文は内容抄録とは別に始める。

(2) 著者

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

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

(3) 内容抄録

短報を除いて500字以内にまとめ、以下のような小見出しをつける。

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

(4) 索引用語

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

key words 例：

胆嚢穿刺吸引細胞診—胆嚢癌4例の細胞像と組織像—

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

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

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

(5) 本文および枚数制限

a. 原著・総説・調査報告

本文、文献を含め10,000字以内 (A4判20頁) とする。

図・表 (写真を含まず) は、10枚以内とする。

写真の枚数に制限はないが、必要最少限の枚数とする。

b. 症例報告

本文、文献を含め6,000字以内 (A4判12頁以内) とする。

図・表 (写真を含まず) は、5枚以内とする。

写真の枚数に制限はないが、必要最少限の枚数とする。

c. 短報

出来上がり2頁以内とする。

写真は2枚以内 (組み合わせは各々2枚以内)、

図表は計1枚までとする。

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

を目安とする。

(6) 英文抄録

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

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

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

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

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

総説：論文の内容に応じて適宜設定

短報：小見出しをつけずに100語以内にまとめる

(7) 文献

a. 主要のものに限る。

原著・特集・調査報告：30編以内

症例報告：15編以内

短報：5編以内

総説：特に編数の制限を定めない

b. 引用順にならべ、本文中に肩付き番号を付す。

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

【雑誌の場合】

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

【単行本の場合】

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

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

する書類を添付する。

(8) 図・表・写真

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

5) 特集論文の様式

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

6) 読者の声

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

- (1) 表題は和文50字以内とする。表題に相当する英文も添える。

改行して本文を記述する。

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

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

7) 英文投稿の場合

A4 縦にダブルスペースで10頁以内とする。

和文抄録を付し, 図・表その他は和文の場合に準ずる。

5. 別 刷

別刷を希望するときは, 校正時に部数を明記して申し込む。

6. 論文の審査

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

7. 校 正

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

8. 掲 載 料

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

9. 本規定の改定

投稿規定は改定することがある。

(平成4年6月一部改定)	(平成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

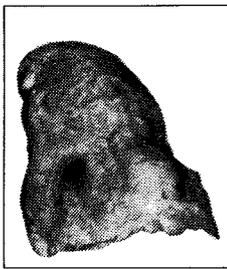
日本臨床細胞学会編集委員会 (平成 29 年～30 年)

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)

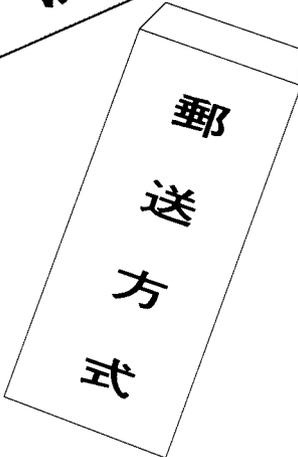


左側：長期間喫煙者の肺



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



メテカル 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