

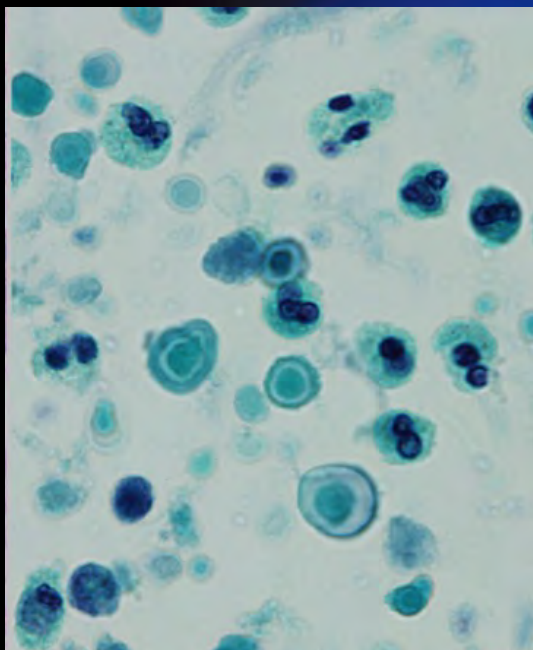
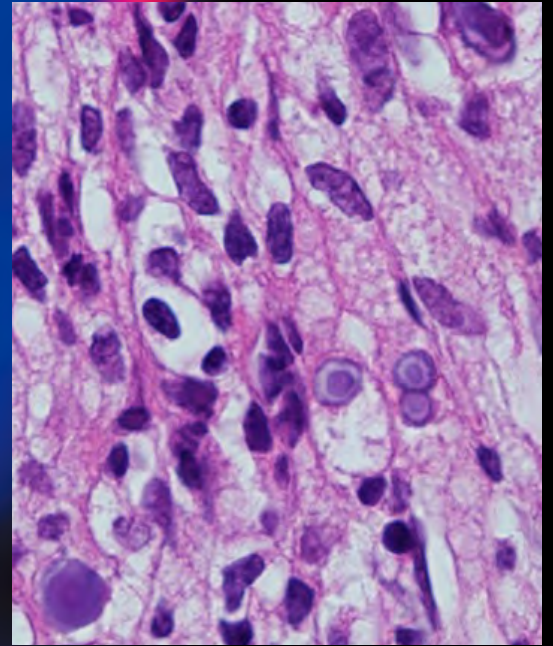
ONLINE ISSN 1882-7233  
PRINT ISSN 0387-1193

日臨細胞誌  
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第57卷 第5号 平成30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.57 No. **5**  
Sept. 2018



目 次

|   |                                   |
|---|-----------------------------------|
| 編集委員巻頭言   | 寺井 義人                             |
| 〈原 著〉   |                                   |
| Atypical glandular cells の病理組織学的転帰と臨床意義   | 奈良県立医科大学産婦人科 杉本澄美玲・他 (245)        |
| 子宮頸部扁平上皮病変における HPV (human papillomavirus) 感染と細胞像の関連性  | 九州大学大学院医学系学府保健学専攻 下代 清香・他 (251)   |
| 〈症 例〉   |                                   |
| 胆汁細胞診に肝細胞癌と腭上皮内癌の癌細胞が出現した重複癌の 1 例   | 八戸赤十字病院検査技術課 小原 勇貴・他 (259)        |
| 〈短 報〉   |                                   |
| 頸部リンパ節に発生した follicular dendritic cell sarcoma (FDCS) の 1 例  | 岐阜大学医学部附属病院検査部 中川 篤・他 (267)       |
| 穿刺細胞診液状検体にて多数の Michaelis-Gutmann 小体が観察された腎マラコプラキアの 1 例  | 国立病院機構別府医療センター病理診断科 濱砂 優加・他 (269) |
| 投稿規定  | (271)                             |
| 編集委員会   | (278)                             |
| *—————  |                                   |
| 総説論文の一部訂正のお知らせ  | i                                 |
| 〈表紙写真〉  |                                   |
| 腎マラコプラキアと Michaelis-Gutmann 小体<br>(左：パパニコロウ染色, 右：H-E 染色) (濱砂優加・他, 左：Photo. 2b, 右：Photo. 2a, とともに 270 頁) |                                   |

## CONTENTS

Editorial.....Yoshito Terai

### Original Articles

- Histopathological outcome and clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology  
Sumire Sugimoto, et al. (Dept. of Obst. and Gynecol., Nara Med. Univ., Nara) .....(245)
- Cytological findings associated with human papillomavirus infection in uterine cervical squamous lesions  
Sayaka Shimodai, et al. (Dept. of Health Sci., Graduate School of Med. Sci., Kyushu Univ., Fukuoka) .....(251)

### Clinical Article

- Hepatocellular carcinoma—Carcinoma *in situ* of the pancreas double cancer : evaluation of the bile cytology—  
Yuki Obara, et al. (Dept. of Path. and Lab. Med., Hachinohe Red Cross Hosp., Aomori) .....(259)

### Brief Notes

- A case of follicular dendritic cell sarcoma (FDSC) in cervical lymph node  
Atsushi Nakagawa, et al. (Div. of Clin. Lab., Gifu Univ. Hosp., Gifu) .....(267)
- A case of renal malakoplakia with numerous Michaelis-Gutmann bodies in liquid-based cytology  
Yuka Hamasuna, et al. (Dept. of Path., Beppu Med. Center, Oita) .....(269)

Notice to contributors.....(271)

### Cover Photo

- Renal malakoplakia with Michaelis-Gutmann bodies  
(Left : Pap. stain, Right : H-E stain) (Yuka Hamasuna, et al., Left : Photo. 2b, Right : Photo. 2a, p270)



## 編 集 委 員 卷 頭 言

Yoshito Terai

# 寺 井 義 人

大阪医科大学産婦人科

### ▶ 平成最後の暑い夏



今年の夏は、平成最後の夏として記憶に残る年ですが、皆さんにとっては、いかがでしたでしょうか？ 今年の夏は、猛暑を超え、もはや命の危険を感じるほどの暑い夏で、これが地球温暖化の影響で、来年以降も続くのではないかと危惧もし、地球温暖化対策が待ったなしの状況であることを感じさせた夏でした。私の中での、今年前半の大きな出来事といえば、6月18日7時58分に発生いたしました大阪北部地震です。震源地が私どもの勤務する大阪医科大学がある高槻市であったことと、震度が6弱で直下型の地震であったことから、天地がひっくり返るような揺れを経験いたしました。前回の巻頭言を担当させていただきました2016年には熊本震災が発生いたしました。災害は本当にどこでも発生するんだと、経験して改めて自問自答した次第です。周辺部では、お亡くなりになった方や被災された方もおられ、大学周辺でもガスの普及が1週間程度かかり、不便な生活を強いられた方々も多くいらっしゃったようです。そして、今年は、地震の余韻も冷めやらぬ7月6日からの西日本豪雨による被害を目の当たりにいたしました。大自然がもたらす天災は、われわれ人類の力ではどうしようもない無力さを改めて感じさせられました。私自身もこのような大きな災害を目の当たりにし、強い衝撃と気が滅入る思いをいたしました。災害の被害に遭われた方々のお気持ちは察するにあまりあります。改めまして震災の被害に遭われた方々にお見舞い申し上げますとともに、少しでも早くの復興を祈念申し上げます。

さて本学会誌第57巻第5号は、2編の原著論文、1編の症例報告と2編の短報の執筆をいただいております。原著論文においては、下代清香らの「子宮頸部扁平上皮病変におけるHPV (human papillomavirus) 感染と細胞像の関連性」では、HPVが感染した子宮頸部扁平上皮細胞における、細胞形態の変化と各クロマチン染色の変化との関連性を数値化して客観的に評価しようという研究で、HPV感染で二核細胞の出現と各クロマチンの分布が辺縁部に集積する出現パターンと相関関係があったことを報告されております。さらなる検討が必要と思われますが、将来、コンピューターを用いたHPV感染細胞の細胞形態や核クロマチン分布のパターンによるがんへの進行などが予測できるような期待が膨らむ研究と思われます。杉本澄美玲らの「Atypical glanular cells の病理組織学的転帰と臨床意義」では、臨床的な取り扱いが、いまだ明確でないAGCと判定された細胞と実際の臨床病理学



的因子とを後方視的に検討し、臨床的意義について検討した研究を報告いただいております。単一施設での検討のための限界はありますが、AGCの取り扱いについては、子宮頸部病変のみならず、子宮体癌、卵巣癌、腹膜癌などさまざまな細胞の混入の可能性を念頭に、臨床医へのfeedbackが重要であることを再認識させていただきました。これらの原著論文は、いずれも日々の臨床における診断精度向上に有益な内容であると思われます。症例報告として、小原勇貴らの「胆汁細胞診に肝細胞癌と腓上皮内癌の癌細胞が出現した重複癌の1例」では、胆汁細胞診の有用性について、胆管内発育型肝癌と腓上皮内癌細胞を剖検により検証しえたことを報告されています。胆汁細胞診に出現することが予想される腫瘍の細胞について、詳細に報告いただきました。そして短報では、濱砂優加らの「穿刺細胞診液状検体にて多数のMichaelis-Gutmann小体が観察された腎マラコプラキアの1例」、中川 篤らの「頸部リンパ節に発生したfollicular dendritic cell sarcoma (FDCS)の1例」を掲載しております。いずれの症例報告や短報においても、日々の臨床において目にするのが少ない有益な症例提示であり、臨床学的、細胞学的にも詳細に考察されており、われわれの実臨床における有益な知見となりえる内容となっており、大変勉強になると思えます。

最近、編集委員会では、本学会誌の投稿数を増やしていくための対策をどうしていくかを議論しております。会員の皆様におかれましては、日々の業務に追われ、論文化する時間がないことと思われます。しかし、本号のように、貴重な研究、貴重な症例は、学会発表で終わるのではなく、ぜひ記録として論文という形で残していければ、会員の皆様にも大変勉強になります。編集委員一同、どんどん論文を通していこうと頑張っておりますので、ご投稿よろしくお願ひ申し上げます。最後になりましたが、酷暑であった平成最後の夏もいよいよ終わろうとしております。今年後半が、会員の皆様にとってより良い平成最後の年になりますよう祈念申し上げます。

## 原 著

## Atypical glandular cells の病理組織学的転帰と臨床意義

杉本澄美玲<sup>1)</sup> 若狭 朋子<sup>2)</sup> 浦 雅彦<sup>2)</sup> 福森 恭代<sup>2)</sup>  
 森 真俊<sup>2)</sup> 太田 善夫<sup>2)</sup> 中村 雅子<sup>3)</sup> 金山 清二<sup>3)</sup>

奈良県立医科大学産婦人科<sup>1)</sup>, 近畿大学医学部奈良病院病理診断科<sup>2)</sup>, 同 産婦人科<sup>3)</sup>

目的: AGC は, 腺癌や内頸部上皮内癌の判定にはいたらない異型腺細胞であり, 臨床においては診断に苦慮することも多い. 今回, 当施設で AGC と判定された症例の転帰を後方視的に検討した.

方法: 2011 年 1 月~2015 年 12 月までに当施設で AGC と判定された症例について, 組織学的転帰や臨床背景を比較検討した.

成績: AGC は計 31 例 (0.16%) で, AGC-NOS が 22 例, AGC-FN が 9 例であった. 良性の経過は 19 例 (61.3%, AGC-NOS/AGC-FN: 17 例/2 例) で, そのうち CIN1 は 2 例 (6.5%, 2 例/0 例) であった. 悪性の経過は 12 例 (38.7%, 5 例/7 例) あり, 扁平上皮癌が 1 例 (3.2%, 0 例/1 例), AIS が 2 例 (6.5%, 0 例/2 例), 子宮頸部腺癌が 3 例 (9.7%, 2 例/1 例), 子宮体癌が 3 例 (9.7%, 1 例/2 例), 他臓器癌の転移が 3 例 (9.7%, 2 例/1 例) であった.

結論: AGC には悪性病変が約 40% という高頻度で検出された. AGC の判定後は, 悪性疾患の可能性を念頭に置いた精密検査と慎重な follow up を要する.

**Key words** : Atypical glandular cell, Cervical cytology, The Bethesda System

## I. はじめに

ベセスダシステム 2001 では, 腺癌や内頸部上皮内癌の判断にはいたらないものを異型腺細胞 (atypical glandular cells: AGC) に分類している<sup>1)</sup>. AGC はさらに, 反応性あるいは修復変化を上回る異型を示すが, AIS (adenocarcinoma *in situ*) や浸潤性腺癌の基準を満たさない AGC-not

otherwise specified (AGC-NOS: 特定不能な異型腺細胞) と, 細胞形態に異常を認めるが質的・量的に AIS や浸潤癌の診断にいたらない AGC-favor neoplastic (AGC-FN: 腫瘍性を示唆する異型腺細胞) に分類される<sup>1-3)</sup>.

実際の臨床においては, AGC には高い頻度で高度病変が存在し, 子宮頸部だけでなく子宮内膜や付属器由来の腫瘍も存在するため, 診断に難渋することが多い. 今回われわれは, 当施設で AGC と判定された症例の転帰を後方視的に検討したので報告する.

## II. 対象および方法

近畿大学医学部奈良病院で施行された 2011 年 1 月~2015 年 12 月までの 5 年間ににおける子宮頸部擦過細胞診症例延べ 19328 例のうち, AGC と判定された症例を抽出し, 臨床経過や病理組織診断の結果と比較検討した. 検査器具は 2013 年 12 月まではヘラ, 2014 年 1 月以降はサーベックスブラシを使用し, 直接塗抹法で行った. 方針は個々の担当医により, 主に組織診あるいは頸管内キュレットの結果で決定

Histopathological outcome and clinical significance of atypical glandular cells on cervical cytology

Sumire SUGIMOTO<sup>1)</sup>, M. D., Tomoko WAKASA<sup>2)</sup>, M. D., Masahiko URA<sup>2)</sup>, C. T., Yasuyo HUKUMORI<sup>2)</sup>, C. T., Masatoshi MORI<sup>2)</sup>, C. T., Yoshio OTA<sup>2)</sup>, M. D., Masako NAKAMURA<sup>3)</sup>, M. D., Seiji KANAYAMA<sup>3)</sup>, M. D.

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

<sup>2)</sup>Department of Diagnostic Pathology, <sup>3)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Kindai University Nara Hospital

論文印刷請求先 〒 630-0293 奈良県生駒市乙田町 1248 の 1 近畿大学医学部奈良病院産婦人科 金山清二

平成 29 年 10 月 27 日受付

平成 30 年 6 月 26 日受理

**Table 1** Final histopathological diagnosis of AGC cases

|         | NEM  | Polyp | GH  | CIN 1 | SCC | AIS | CA  | EC  | OC  | Total |
|---------|------|-------|-----|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-------|
| AGC-NOS | 13   | 1     | 1   | 2     | 0   | 0   | 2   | 1   | 2   | 22    |
| AGC-FN  | 2    | 0     | 0   | 0     | 1   | 2   | 1   | 2   | 1   | 9     |
| Total   | 15   | 1     | 1   | 2     | 1   | 2   | 3   | 3   | 3   | 31    |
| %       | 48.3 | 3.2   | 3.2 | 6.5   | 3.2 | 6.5 | 9.7 | 9.7 | 9.7 | 100   |

NEM : no evidence of malignancy, GH : endocervical glandular hyperplasia, CIN : cervical intraepithelial neoplasia, SCC : squamous cell carcinoma, AIS : adenocarcinoma *in situ*, CA : cervical adenocarcinoma, EC : endometrial carcinoma, OC : other cancer

**Table 2** Rate of invasive and non-invasive lesions

|         | Invasive | Non-invasive | No malignant |
|---------|----------|--------------|--------------|
| AGC-NOS | 5        | 0            | 17           |
| AGC-FN  | 5        | 2            | 2            |
| Total   | 10       | 2            | 19           |
| %       | 32.2     | 6.5          | 61.3         |

された。そのなかには、診断目的に円錐切除術を施行した症例も含まれた。3ヵ月ごとの頸部細胞診で1年以上 negative for intraepithelial lesion or malignancy (NILM) が続いたものは異常ないものとして扱った。また、AGC-NOSとAGC-FNを悪性群（浸潤癌およびAISを含む）と良性群に分類し、統計学的ソフト'EZR'(Easy R)<sup>4)</sup>を使用したFisherの正確検定による統計学的有意差を検討した。浸潤癌群と非浸潤癌群（良性を含む）においても同様に検定した。さらに、症状の有無と浸潤癌の転帰についても統計学的検討を行った。

### III. 結 果

当施設で5年間にAGCと判定された症例は31例（全子宮頸部細胞診症例の0.16%）で、そのうちAGC-NOSが22例、AGC-FNが9例であった。年齢は、AGC-NOSでは中央値45.5歳（31歳～78歳）、AGC-FNでは中央値45.0歳（38歳～68歳）であった。閉経の有無は、AGC-NOSでは閉経前が7例、閉経後は5例であった。AGC-FNでは閉経前が6例、閉経後は3例であった。症状の訴えは、AGC-NOSでは7例、AGC-FNでは6例の計13例に認めた。内訳は、不正性器出血が9例、過多月経が1例、下腹部痛が1例、腹部膨満感が1例、リンパ節腫脹が1例であった。組織学的転帰は、細胞診によるfollow upを含めた良性の経過は19例（AGC全体の61.3%、AGC-NOS/AGC-FN：17例/2例）で、そのなかの良性病変は頸管腺過形成が1例、頸管ポリープが1例、CIN（cervical intraepithelial neoplasia）1が2例（6.5%、2例/0例）であった。腫瘍性病変は

12例（38.7%、5例/7例）で、扁平上皮癌が1例（3.2%、0例/1例）、AISが2例（6.5%、0例/2例）で、子宮頸部腺癌が3例（9.7%、2例/1例）、子宮体癌が3例（9.7%、1例/2例）、他臓器癌の転移が3例（9.7%、2例/1例）で、内訳は卵巣癌1例と乳癌2例であった（Table 1）。子宮頸部腺癌3例の組織型はすべて通常型で胃型腺癌は含まれなかった。診断目的で子宮頸部円錐切除術を施行した症例は3例で、そのうち2例はAIS、1例は頸管腺過形成の診断であった。浸潤癌は10例（32.2%）、非浸潤癌（AIS）は2例（6.5%）であった（Table 2）。

AGC-NOSとAGC-FNを悪性群（浸潤癌およびAISを含む）と良性群に分類してFisherの正確検定にて統計学的に検討したところ、有意差を認めた（ $p=0.00197$ ）。一方、浸潤癌と非浸潤癌（良性を含む）では同検定において有意差を認めなかった（ $p=0.0742$ ）（Table 3）。症状の有無に関して、浸潤癌と非浸潤癌に分類し統計学的に検討すると、AGC-NOS、AGC-FNのいずれにおいても、症状があれば浸潤癌が有意に多いという結果であった（ $p=0.000297$ ）（Table 4）。

### IV. 考 察

ベセスダシステム2001において、AGCと判定される頻度は0.08～2.1%程度と報告されている<sup>5)</sup>。当施設においても同程度の0.16%であった。浸潤癌が発見された割合は、諸外国は5～17%程度である<sup>6-8)</sup>。一方、本邦において浸潤癌の割合は、Shojiらの報告<sup>9)</sup>では53.7%、鹿沼ら<sup>10)</sup>によると28.6%と諸外国に比して明らかに多い。海外の報告は一



**Table 3** Relationship between end point and AGC subcategory

| End point                 | No. of AGC cases with grouped end points |                |         |
|---------------------------|--|----------------|---------|
|                           | AGC-FN (n=9)                             | AGC-NOS (n=22) | p value |
| Malignant (including AIS) | 7  | 5              | 0.00197 |
| Invasive                  | 5  | 5              | 0.0742  |

**Table 4** Relationship between symptom and invasive carcinoma

|         | Invasive carcinoma |              | Without invasive carcinoma |              | p value  |
|---------|--------------------|--------------|----------------------------|--------------|----------|
|         | Symptomatic        | Asymptomatic | Symptomatic                | Asymptomatic |          |
| AGC-NOS | 4                  | 1            | 3                          | 14           | 0.0207   |
| AGC-FN  | 5                  | 0            | 1                          | 3            | 0.0476   |
| Total   | 9                  | 1            | 4                          | 17           | 0.000297 |

次施設であるのに対し、本邦の報告は高次施設における結果であり、背景が異なることが原因であると考えられる。当施設においても浸潤癌が32.2%検出され、コルポスコピーや組織診、子宮内膜病変の検索など精密検査の重要性が示唆される。AGCは特定の前期病変を指すのではなく、癌のリスクの高さを示す診断カテゴリーであることを再認識する必要がある。

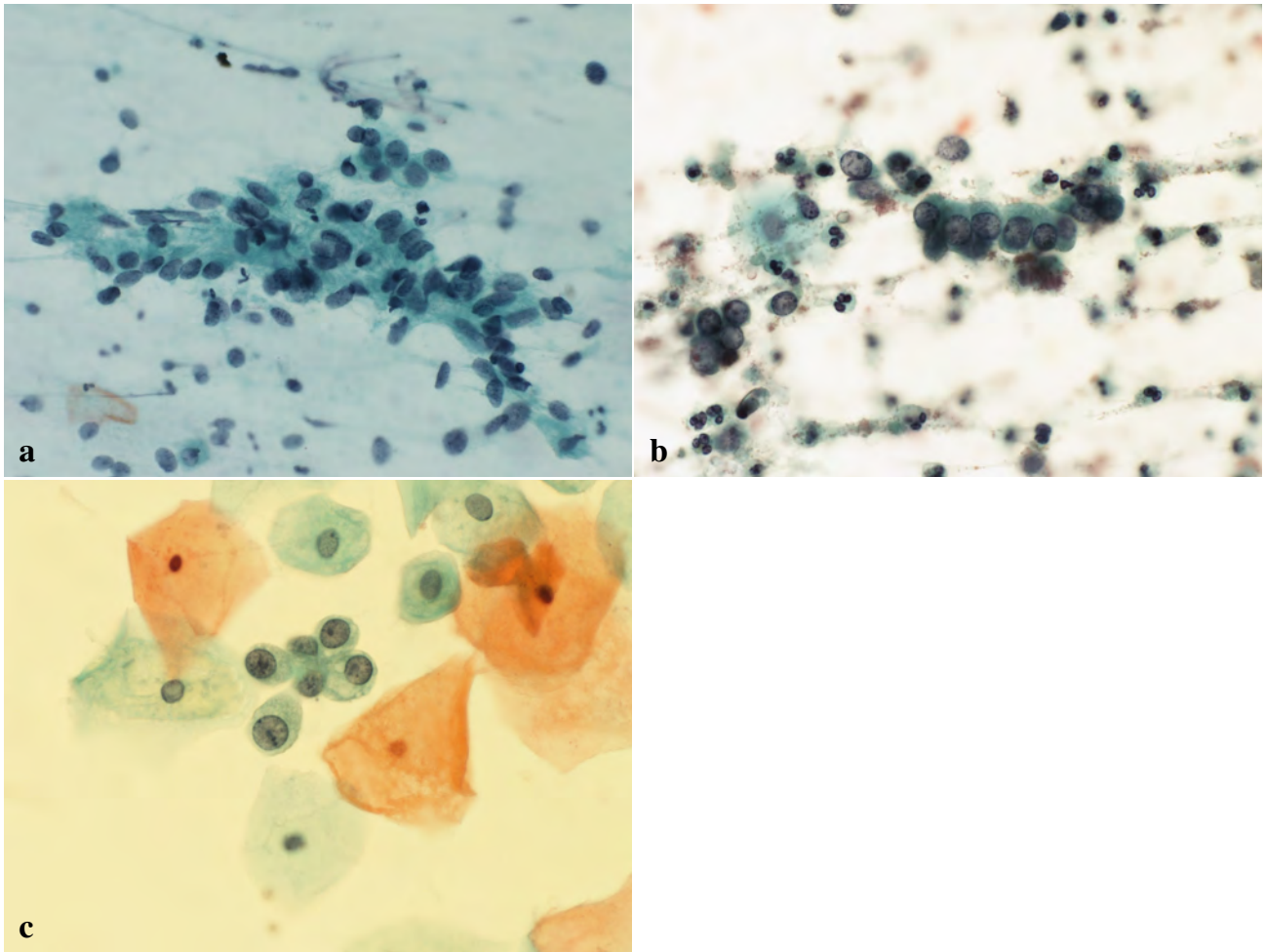
AGCのfollow upの過程では、CIN2以上の扁平上皮病変がAGCの約6~18%に認められ頸部腺病変よりも多い頻度で発見されている<sup>6-8,11)</sup>。また腺病変と扁平上皮病変はしばしば共存する<sup>12)</sup>。一方、腺侵襲を伴うHSILではAGCとの鑑別が困難な場合もあり、腺病変であるかHSILなどの扁平上皮病変であるのか不明な際は、ASC (atypical squamous cells) と記載することが推奨されている<sup>13)</sup>。

American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) によるコンセンサスガイドライン (2012年) では、異型内頸細胞を除いた全AGCの症例で、コルポスコピーと頸管内生検に加えて、35歳以上あるいは内膜病変のリスクがある場合に内膜生検を行うことを推奨している<sup>14)</sup>。当施設では主治医の判断にて実施されていない症例も認められた。AGC-NOSとAGC-FNの分類には再現性がないとする報告がある<sup>15)</sup>。一方で、両者は子宮頸部異形成、上皮内癌、子宮内膜増殖症および浸潤癌などの重要病変において、統計学的有意差があるとする報告も認める<sup>6,16)</sup>。Leeらは、浸潤癌の頻度に関して、AGC-NOS群とAGC-FN群において有意差を認めたと報告している<sup>17)</sup>。当施設においても、浸潤癌群と非浸潤癌群および悪性群 (浸潤癌およびAISを含む) と良性群に分類して検討したところ、AGC-FNではAGC-NOSに比べて悪性の頻度が高いという結果 ( $p=0.00197$ ) を示したが、同検定において浸潤癌と非浸潤癌では有意差を認めなかった ( $p=0.0742$ ) (Table 3)。以上

の結果より、AGC-FNと判定された場合は、より悪性疾患の可能性を念頭に置かなければならないことを再認識した。AGC-FNにおいては、コルポスコピーや内頸部生検で病変がみつからない場合、診断的円錐切除術が推奨されている<sup>14)</sup>が、当施設においても、診断目的に円錐切除術を施行しAISと診断された症例を2例認めた。

組織学的転帰が浸潤癌であった症例の細胞像を、AGC-NOSおよびAGC-FNについてそれぞれ示す (Photo. 1, 2)。浸潤癌のうち、AGC-NOSと判定された症例の細胞像について、3例を後方視的に検討したところ、子宮頸部腺癌の症例では核異型が弱く、また羽毛状配列などのAIS様の特徴を認めた (Photo. 1a)。卵巣癌転移の症例では、多数の異型細胞集塊の出現を認めるも、細胞質の変性のため過小評価していた可能性があった (Photo. 1b)。乳癌転移症例では、異型細胞集塊がごく少数であったため、AGC-NOSの範疇と判断された (Photo. 1c)。

当施設でAGCを認め最終臨床診断が浸潤癌であった10例はすべて35歳以上であり、子宮体癌が3例含まれた。浸潤癌の全症例において、コルポスコピーと子宮頸部生検および内膜生検、また画像検索などにより、AGCの判定から遅れることなく確定診断にいたった。また診断的円錐切除術を行った3例のうち2例において、早期にAISと診断された。しかし1例は頸管腺過形成と良性の診断であった。このようにAGC症例を経過観察し、浸潤癌にいたってしまった症例はないが、さらなる診断効率の向上が期待される。その一つの方法として、HPV検査が考えられている。現時点におけるAGCに対する高リスクHPV検査の位置づけであるが、ASCCPコンセンサスガイドライン (2012年) では、AGCの管理方針の決定に高リスクHPV検査は推奨していない<sup>14)</sup>。当院においても検査は施行されていない。しかし複数の報告で、AGCの管理における高リスクHPV



**Photo. 1** Cytological findings in AGC-NOS

a : Small cluster cells show feathery, palisade and radial arrangement. Nuclei present monotonous and granular hyperchromasia. However, the cluster is keeping cell cohesion, and the shape of nuclei is still rather uniform. The histological diagnosis of this case is endocervical adenocarcinoma, usual type (Papanicolaou staining,  $\times 40$ ).

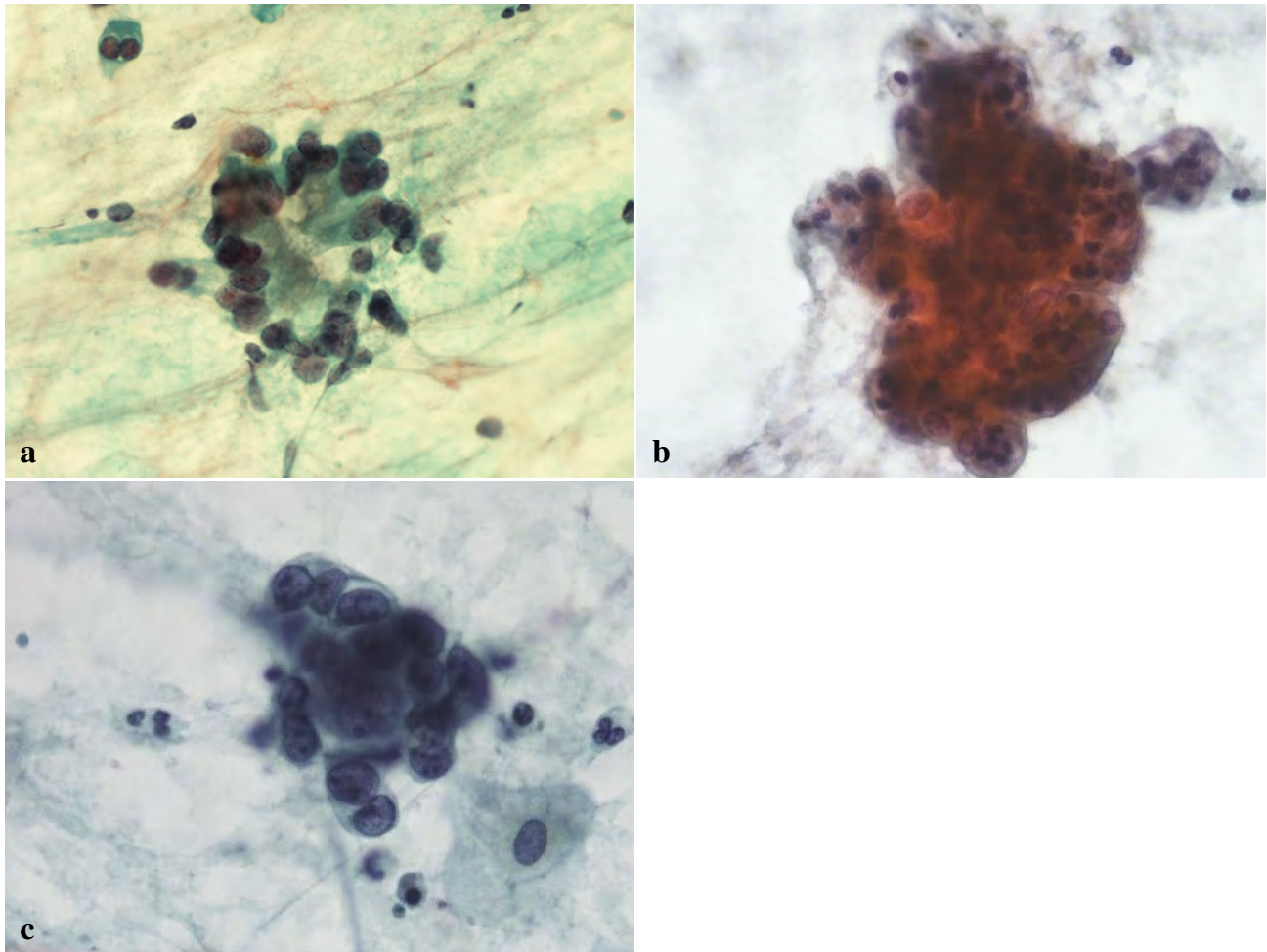
b : Small clusters consist of small atypical cells in inflammatory background. Projecting nuclei have round and irregular form, but the border of cytoplasm and cell membrane are unclear. This case is judged as underdiagnosis due to degeneration of cytoplasm. The histological diagnosis of this case is endometrioid carcinoma of the ovary (Papanicolaou staining,  $\times 40$ ).

c : The clusters are consisted of very small cells with round to oval shaped hyperchromatic nuclei in radial arrangement. They are extremely small and not considered to be from uterine cervix. The histological diagnosis of this case is metastatic breast cancer in uterus (Papanicolaou staining,  $\times 40$ ).

検査の有用性が検討されている。AGCと判定された症例の約25~35%が高リスク HPV 陽性である<sup>8,11,18</sup>。CIN2以上、AIS、SCC (squamous cell carcinoma) および子宮頸部腺癌を HPV 関連病変とすると、Castle らの報告では、AGC の高リスク HPV 陽性 376 例のうち HPV 関連病変は 148 例 (30.5%)、子宮内膜癌や他臓器癌は 3 例 (0.7%) であった<sup>18</sup>。HPV 陰性の 1076 例では、HPV 関連病変は 27 例 (0.2%)、子宮内膜癌や他臓器癌は 60 例であった (5.6%)。すなわち、AGC の判定症例のうち、高リスク HPV 陽性では CIN や AIS および子宮頸部浸潤癌の可能性が高く、高リスク HPV 陰性では子宮内膜癌や他臓器癌の可能性が高い。

また、50 歳以上における AGC 例は、高リスク HPV 陰性の場合、子宮内膜癌や他臓器癌の可能性はさらに高くなるという結論が導き出されると考えられる。今後、海外で行われているハイリスク HPV 併用子宮頸癌検診が普及すると、AGC の取り扱いの判断の一助となるかもしれない。

AGC の臨床的な取り扱いについて本邦における明確な指針はなく、さらなる検討が必要である。われわれの検討では、AGC-NOS と AGC-FN の両群において、有症状の場合はより浸潤癌の可能性が高い。AGC では浸潤癌が高頻度に存在することを踏まえた慎重な判断を要する。



**Photo. 2** Cytological findings in AGC-FN

a : Small cluster cells show feathery and radial arrangement with granular hyperchromatic nuclei. But in this case, these cells are small amount and severe degenerated. The histological diagnosis of this case is adenocarcinoma *in situ* of uterine cervix (Papanicolaou staining,  $\times 40$ ).

b : Large cluster cells in a bloody background are seen with morula formation and captured neutrophils. It is difficult to observe details of the nuclei due to cell degeneration. The histological diagnosis of this case is endometrioid carcinoma (G1) of corpus uteri (Papanicolaou staining,  $\times 40$ ).

c : Small clusters and scattered cells show high nuclear to cytoplasmic ratio and partially naked nuclei. Because the cells are poorly differentiated, therefore, it is very difficult to distinguish from immature squamous cells. The histological diagnosis of this case is endometrioid carcinoma (G3) of corpus uteri (Papanicolaou staining,  $\times 40$ ).

深謝致します。

## V. 結 語

AGC と判定された症例には悪性疾患が高頻度で発見された。扁平上皮病変や子宮頸部以外の病変も含めた悪性疾患の可能性を念頭に、精密検査と慎重な follow up が必要である。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

謝辞 本論文の投稿にあたり、細胞像の検討に際し貴重なご助言をいただいた奈良県立医科大学附属病院病理部の西川武氏 (CT) に

## Abstract

**Objective :** The 2001 Bethesda System defines atypical glandular cells (AGC) as glandular atypia that lacks pathological features for a definite diagnosis of adenocarcinoma or adenocarcinoma *in situ* (AIS). For our study, we assessed histopathological outcomes in patients with AGC, determined using cervical cytology.

**Study Design :** A total of 31 patients diagnosed with AGC based on cervical cytology over a period of five years at Kindai University Nara Hospital were included in our study. We analyzed and compared each

patient's histopathological diagnosis to determine how many showed signs of malignant transformation.

**Results** : A total of 31 patients (0.16%) were diagnosed with AGC out of 19328 patients who received cervical cytology in five years. A total of 31 malignant outcomes were recognized in 12 patients (38.7%), including 3 cervical adenocarcinomas, 1 squamous cell carcinoma (SCC), 4 corpus cancers and 2 other cancers. Cytology also revealed that 2 patients had AIS (6.5%).

**Conclusion** : Approximately 40% of malignant neoplasms were detected in patients diagnosed with AGC. Therefore, detailed examinations are required and if no malignant lesions are identified at first, continued careful follow-ups should be carried out.

## 文 献

- 1) Solomon, D., Davey, D., Kurman, R., Moriarty, A., O'Connor, D., Prey, M., et al. The 2001 Bethesda System : terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002 ; 287 (16) : 2114-2119.
- 2) Nayar, R., Wilbur, D. C. The Bethesda System for reporting cervical cytology : definitions, criteria, and explanatory notes, ed3. New York : Springer ; 2015.
- 3) 清川貴子. 異型扁平上皮 (atypical squamous cells : ASC) と異型腺細胞 (atypical glandular cells : AGC) の組織診における位置づけ. *日臨細胞会誌* 2012 ; 51 : 42-47.
- 4) Kanda, Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. *Bone Marrow Transplantation* 2013 ; 48 : 452-458.
- 5) Cangiarella, J. F., Chhieng, D. C. Atypical glandular cells—an update. *Diagn Cytopathol* 2003 ; 29 : 371-379.
- 6) DeSimone, C. P., Day, M. E., Tovar, M. M., Dietrich III, C. S., Eastham, M. L., Modesitt, S. C. Rate of pathology from atypical glandular cell Pap tests classified by the Bethesda 2001 nomenclature. *Obstet Gynecol* 2006 ; 107 : 1285-1291.
- 7) Zhao, C., Florea, A., Onisko, A., Austin, R. M. Histologic follow-up results in 662 patients with Pap test findings of atypical glandular cells : Results from a large academic hospital laboratory employing sensitive screening methods. *Gynecol Oncol* 2009 ; 114 : 383-389.
- 8) Sharpless, K. E., O'Sullivan, D. M., Schnatz, P. F. The utility of human papillomavirus testing in the management of atypical glandular cells on cytology. *J Lower Genital Tract Dis* 2009 ; 13 : 72-78.
- 9) Shoji, T., Takatori, E., Takeuchi, S., Yoshizaki, A., Uesugi, N., Sugai, T., et al. Clinical significance of atypical glandular cells in the Bethesda System 2001 : A comparison with the histopathological diagnosis of surgically resected specimens. *Cancer Invest* 2014 ; 32 : 105-109.
- 10) 鹿沼達哉, 小暮圭子, 西村俊夫, 伊吹友二, 土田 秀, 神山晴美・ほか. 子宮頸部細胞診断基準ベセスダシステムにおける AGC の臨床病理. *北関東医* 2016 ; 66 : 7-10.
- 11) Zhao, C., Florea, A., Austin, R. M. Clinical utility of adjunctive high-risk human papillomavirus DNA testing in women with Papanicolaou test findings of atypical glandular cells. *Arch Pathol Lab Med* 2010 ; 134 : 103-108.
- 12) Smith, H. O., Tiffany, M. F., Qualls, C. R., Key, C. R. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States—A 24-year population-based study. *Gynecol Oncol* 2000 ; 78 : 97-105.
- 13) Mody, D. R., Ramzy, I. Glandular neoplasia of the uterus and adnexa. In : Ramzy, I., editor. *Clinical Cytopathology and Aspiration Biopsy*, 2nd ed. New York : McGraw-Hill ; 2001. 97-117.
- 14) Massad, L. S., Einstein, M. H., Huh, W. K., Katki, H. A., Kinney, W. K., Schiffman, M., et al. 2012 Updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Lower Genital Tract Dis* 2013 ; 17 : 1-27.
- 15) Austin, R. M., Holladay, E. B. Chapter X. Lessons from litigation. In : DeMay, R. M., editor. *The Pap Test*. Chicago : ASCP Press ; 2005.
- 16) Tam, K. F., Cheung, A. N., Liu, K. L., Ng, T. Y., Pun, T. C., Chan, Y. M., et al. A retrospective review on atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS) using the Bethesda 2001 classification. *Gynecol Oncol* 2003 ; 91 : 603-607.
- 17) Lee, C. Y., Ng, W. K. Follow-up study of atypical glandular cells in gynecologic cytology using conventional pap smears end liquid-based preparations. *Acta Cytol* 2008 ; 52 : 159-168.
- 18) Castle, P. E., Fetterman, B., Poitras, N., Lorey, T., Shaber, R., Kinney, W. Relationship of atypical glandular cell cytology, age, and human papillomavirus detection to cervical and endometrial cancer risks. *Obstet Gynecol* 2010 ; 115 : 243-248.

## 原 著

## 子宮頸部扁平上皮病変における HPV (human papillomavirus) 感染と細胞像の関連性

下代 清香<sup>1,2,3)</sup> 渡邊壽美子<sup>4)</sup> 加来 恒壽<sup>4)</sup> 桑岡 勲<sup>2)</sup>  
 杉島 節夫<sup>4)</sup> 大屋 正文<sup>5)</sup>

九州大学大学院医学系学府保健学専攻<sup>1)</sup>, 飯塚病院中央検査部<sup>2)</sup>,  
 日本大学医学部病態病理学系人体病理学分野<sup>3)</sup>, 九州大学大学院医学研究院保健学部門<sup>4)</sup>,  
 飯塚病院病理科<sup>5)</sup>

目的：HR-HPV 感染に特徴的な細胞像の確立を目的とした。

方法：対象は HR-HPV 検査を併用した子宮頸部細胞診で ASC-US または LSIL と診断された, HR-HPV(+) 30 例, HR-HPV (-) 24 例の計 54 例とした。標本中の多核細胞の核圧排像と koilocyte をカウントし, 画像解析ソフトを用いて核クロマチンの染色性と分布を評価した。

成績：二核細胞核圧排型は, HR-HPV (+) 群で有意に多くみられた。二核細胞非核圧排型, 多核細胞, koilocyte の出現数に有意差はみられなかった。核クロマチンについて, 染色性に有意差はみられなかったが, HR-HPV (+) 群で核辺縁が濃染する傾向がみられた。

結論：HR-HPV 感染と, 1) 核圧排型二核細胞の出現, 2) RD 値における核クロマチン辺縁型の出現との関連性が示唆された。

**Key words** : Uterine cervical squamous lesions, RD value, Infection with high-risk human papillomavirus, Binucleated cell with compression, Nuclear chromatin

## I. 序 論

Cytological findings associated with human papillomavirus infection in uterine cervical squamous lesions

Sayaka SHIMODAI<sup>1,2,3)</sup>, C. T., I. A. C., Sumiko WATANABE<sup>4)</sup>, C. T., I. A. C., Tsunehisa KAKU<sup>4)</sup>, M. D., Isao KUWAOKA<sup>2)</sup>, C. T., J. S. C., Setsuo SUGISHIMA<sup>4)</sup>, C. T., I. A. C., Masafumi OYA<sup>5)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Department of Health Sciences, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

<sup>2)</sup>Department of Clinical Laboratory, Iizuka Hospital

<sup>3)</sup>Department of Human Pathology, Faculty of Medicine Pathophysiology, Nihon University

<sup>4)</sup>Department of Health Sciences, Faculty of Medical Sciences, Kyushu University

<sup>5)</sup>Department of Pathology, Iizuka Hospital

論文別刷請求先 〒173-8610 東京都板橋区大谷口上町 30 の 1 日本大学医学部病態病理学系人体病理学分野 下代清香

平成 29 年 10 月 30 日受付

平成 30 年 5 月 15 日受理

子宮頸癌では, その発癌過程や病態に human papillomavirus (以下, HPV) が関与することが疫学的に明らかにされ, その作用機序が分子レベルで解析されつつある<sup>1)</sup>. 子宮頸癌は組織学的に扁平上皮癌と腺癌に大別され, そのうち約 80% を占める子宮頸部扁平上皮癌は HPV 感染に起因するものが 90% 以上とされている<sup>2)</sup>. HPV は 100 を超えるタイプが知られており, 疫学的に癌との関連性の強いハイリスク型 (high-risk HPV, 以下, HR-HPV), 良性病変形成に関連するローリスク型 (low-risk HPV, 以下, LR-HPV) に大別される<sup>3~5)</sup>. 病理学的研究から, cervical intraepithelial neoplasia (子宮頸部上皮内腫瘍, 以下 CIN) 1 から CIN3 への進展は 10%, CIN3 から浸潤癌への進展は 12% とされており<sup>6)</sup>, ほとんどの感染は持続, あるいは進展過程の途

**Table 1** Details of the HR-HPV (+) and HR-HPV (-) cases

|            | No. of cases | Avg. age, yrs   | No. of cases advanced | Avg. duration to advanced (months) | Avg. observation period (months) |
|------------|--------------|-----------------|-----------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| HR-HPV (+) | 30           | 35.6<br>(17-71) | 5<br>(16.7%)          | 9.8<br>(5-19)                      | 10.6<br>(0-24)                   |
| HR-HPV (-) | 24           | 46.7<br>(18-79) | 0<br>(0.0%)           | N/A                                | 9.5<br>(0-20)                    |

\*Avg. : Average, N/A : not applicable

中で自然消退する。したがって、異形成が上位病変へ進展するのか、あるいは消退するのかをなるべく初期の段階で判定することができれば、臨床的意義も高まると考えられる。しかし、細胞診のみからこれを判定することはできていない状況である。そこで、近年注目されているのが HPV 検査であり、LSIL や ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance) といった症例が HR-HPV に持続感染しているかどうかを調べることで経過観察の参考になる。

一方、hybridization 法や polymerase-chain reaction (PCR) 法などの HPV 検査が普及しつつあるが、安価で簡便であり非侵襲性、反復可能な細胞診検査は依然として重要な検査であることは間違いない。HPV 感染に特徴とされている細胞形態にはさまざまな報告がされている。一例として、多核細胞や parakeratocyte (錯角化細胞), dyskeratocyte (異角化細胞), koilocyte などが挙げられる<sup>7)</sup>。われわれも細胞形態と予後との関連性について以前から検討しており、多核細胞が持続・進展群に優位にみられるという結果を得ている。しかし、これまで HR-HPV 感染との比較を行うことはできていなかった。

そこで本研究の一つ目の目的として、子宮頸部上皮内腫瘍と診断された症例について、HR-HPV 感染の有無と特徴的な細胞形態の変化の関連性について比較することとした。

また細胞診スクリーニング検査において、子宮頸部病変は出現した扁平上皮細胞の異型性によって判定され、特に核クロマチンの変化は細胞診断において重要な判定ポイントである。細胞診で観察される細胞の核クロマチンは DNA (deoxyribonucleic acid) と塩基性蛋白のヒストンが結合してできた DNP (deoxyribonucleoprotein) からなる物質であり核内に含まれている<sup>8)</sup>。核クロマチンの変化について検討した論文はみられるが、数値化を行った検討は少ない。核クロマチンの分布に関して、子宮頸部腺系細胞を対象として解析を行った報告では、クロマチン分布と DNA 量との間に高い相関性を得ている<sup>9)</sup>。また子宮頸部扁平上皮病変においても、われわれのこれまでの検討で核クロマチンの分布は浸潤癌である扁平上皮癌と非浸潤癌である上皮内癌の鑑別、高度異形成と上皮内癌の鑑別にも有用

であるという結果を得ている。しかし、この核クロマチンの分布と HR-HPV 感染の有無の関連性についてはまだ明らかではない。

以上をふまえ、本研究の二つ目の目的として、子宮頸部上皮内腫瘍と診断された症例について、HR-HPV 感染の有無と核クロマチンの変化の関連性について比較することとした。

## II. 対象と方法

対象は、2011年1月～2012年10月の間に飯塚病院で HR-HPV 検査 (ハイブリッドキャプチャー法、三菱化学メディエンス株式会社に委託) を併用した治療前細胞診で、ASC-US または LSIL と判定された HR-HPV (+) 30 例 (ASC-US 15 例, LSIL 15 例), HR-HPV (-) 24 例 (ASC-US 15 例, LSIL 9 例) の計 54 例とした (Table 1)。

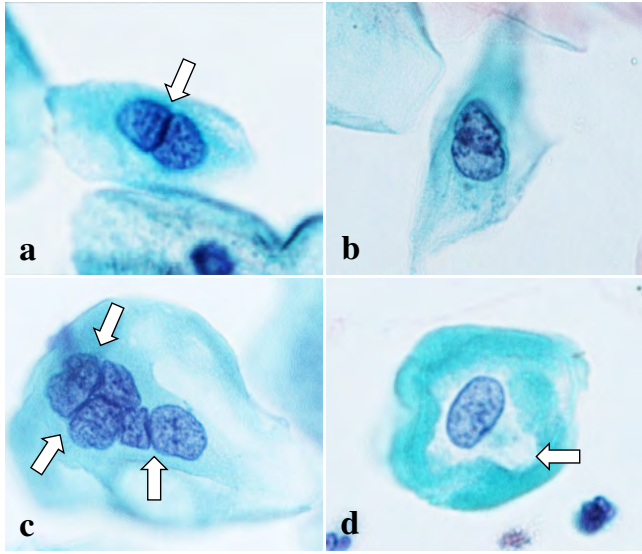
検討 I : HR-HPV 感染と特徴的な細胞形態の変化の関連性

多核細胞、非定型的 koilocyte を含む koilocyte について標本中の出現数をカウントした。本研究においては、核が2個のものを二核細胞、3個以上のものを多核細胞と定義し検討した。お互いの核が接し、かつ核どうしが押し合っているものを圧排 (+) (Photo. 1a, c), 核が離れているものを、核が重なりあっている場合は圧排 (-) とした (Photo. 1b)。また koilocyte は核周囲の明庭部が十分な広がりを持ち、明庭部周囲と細胞質の境が明瞭で、堤防状の濃染輪郭を認めるものとした (Photo. 1d)。本研究でカウントする koilocyte は、特徴的な細胞質空洞をもつが核異型がみられない、いわゆる非定型的 koilocyte も含むとした。

HR-HPV 感染の有無とそれぞれの出現数の関連性について Microsoft Excel の分析ツールで比較し、有意差検定には Wilcoxon 検定を用いて、 $p < 0.05$  を有意差ありとし判断した。

検討 II : HR-HPV 感染と核クロマチンの変化の関連性

核クロマチンの染色性と分布について検討した。ASC-US の判断基準として核は中層型扁平上皮細胞核の 2.5～3 倍といわれている<sup>10)</sup> ことから、標本中の核の長径が 12.5



**Photo. 1** Multinucleated cells and koilocytes  
 a : A binucleated cell with compression (arrow).  
 b : A binucleated cell without compression.  
 c : A multinucleated cell with compression (arrows).  
 d : A koilocyte (arrow).  
 All panels show Papanicolaou-stained images,  $\times 400$ .

$\mu\text{m}$  以上の細胞をすべて選択した。光学顕微鏡 (Nikon ECLIPSE Ni-U) の倍率 400 倍にてデジタルカメラ (Nikon DIGITAL SIGHT DS-Ri1) を用いて撮影後、画像解析ソフト ImageJ (<http://rsb.info.nih.gov/ij/>) を用いて核クロマチンの染色性と分布を計測した。各症例の平均値を用いて HR-HPV 感染の有無と核クロマチンの染色性、核クロマチンの分布の関連性について Microsoft Excel の分析ツールで比較した。有意差検定には t 検定を用いた。

#### 1) 核クロマチンの染色性の計測方法 (Fig. 1)

(1) 細胞像のデジタル化：パパニコロウ染色された細胞をデジタルカメラで撮影後、ImageJ 上で画像を 8 bit のグレイスケールに変換する。

(2) 核クロマチンの濃度を数値化：核を囲み、核クロマチンの濃度を 0-255 の pixel 値として数値化する。さらにその後標本中の好中球の濃度の平均値を 0 とし、標本間の染色性の違いをなくした。

#### 2) 核クロマチンの分布の計測方法

われわれが開発した Radial Distribution (RD) 値<sup>11)</sup>を用いて評価した。RD 値とは核クロマチン分布を同心円状に数値化したものである。横軸が核中心からの距離、縦軸が単位面積あたりの pixel 値のグラフを作成し、濃度分布の近似直線から RD 値を求める (Fig. 2)。RD 値は、傾き  $\times$  (核中心 - 辺縁間距離) で算出する。その値が正の数になるときは核の辺縁部に核クロマチンの濃染部があり、負の数

になるときは核の中央部に濃染部があることを示している。典型例を Photo. 2 に示す。

### III. 結 果

#### 1) HPV 感染と治療までの期間

対象症例を最長 24 ヶ月フォローアップしたところ、HR-HPV (+) 群は HR-HPV (-) 群に比べ早期に進行病変として発見された (Table 1)。フォローアップ期間中に HSIL 以上と診断された症例は、HR-HPV (+) 群で 5 例 (16.7%)、HR-HPV (-) 群で 0 例であった。

検討 I : HR-HPV 感染と特徴的な細胞形態の変化の関連性

#### 1) 多核細胞

HR-HPV 感染の有無と多核細胞の出現数の比較を Fig. 3 に示す。核圧排像 (-) の二核細胞 (非核圧排型) の出現数は、HR-HPV (+) 群 : 中央値 23, HR-HPV (-) 群 : 中央値 14 で、HR-HPV 感染の有無との関連性はみられなかった ( $p=0.37$ )。核圧排像 (+) の二核細胞 (核圧排型) の出現数は、HR-HPV (+) 群 : 中央値 3.5, HR-HPV (-) 群 : 中央値 0.5 で、HR-HPV (+) 群で有意に多くみられた ( $p=0.001$ )。また、多核細胞に関しては、非核圧排型の出現数は HR-HPV (+) 群 : 中央値 0.0, HR-HPV (-) 群 : 中央値 0.5 で、有意差はみられず ( $p=0.31$ )。核圧排型についても HR-HPV (+) 群 : 中央値 0.0, HR-HPV (-) 群 : 中央値 0.0 で、有意差はみられなかった ( $p=0.13$ )。

#### 2) koilocyte

HR-HPV 感染の有無と非定型的 koilocyte を含む koilocyte の出現数の比較を Fig. 4 に示す。HR-HPV (+) 群 : 中央値 77.5, HR-HPV (-) 群 : 中央値 77.5 で、HR-HPV 感染の有無との関連性はみられなかった ( $p=0.53$ )。

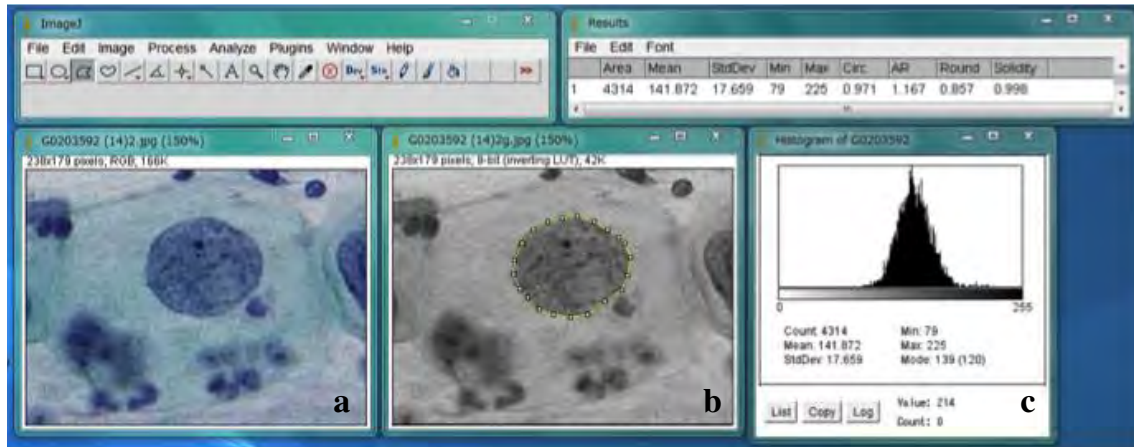
検討 II : HR-HPV 感染と核クロマチンの変化の関連性

#### 1) 核クロマチンの染色性

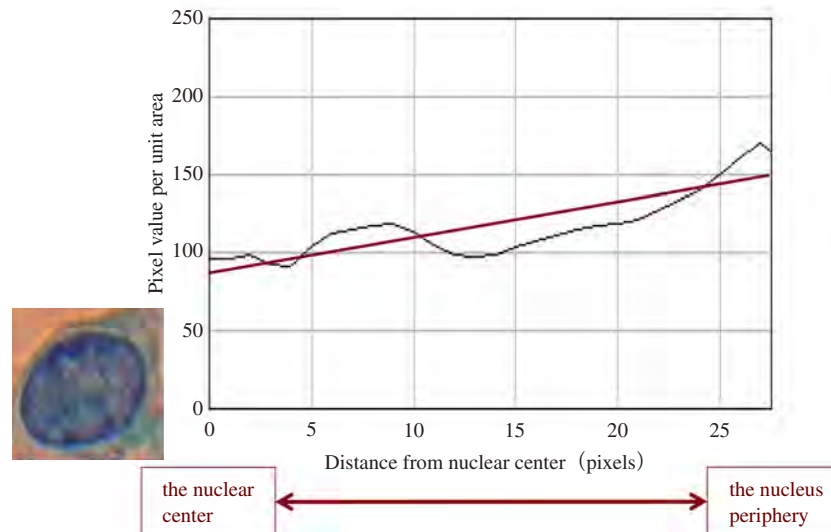
HR-HPV 感染の有無と核クロマチンの染色性の比較を Fig. 5 に示す。HR-HPV (+) 群と HR-HPV (-) 群の大部分が overlap しており 2 群には有意差がみられなかった。また HR-HPV (-) 群は、pixel 値が約 -120 と約 -20 の 2 ヶ所にピークがみられる二峰性を示した。統計学的に、HR-HPV (+) 群 :  $0.30 \pm 0.34$ , HR-HPV (-) 群 :  $0.30 \pm 0.32$  で有意差はみられなかった ( $p=1.00$ )。

#### 2) 核クロマチンの分布

HR-HPV 感染の有無と核クロマチンの分布 (RD 値) の比較を Fig. 6 に示す。HR-HPV (+) 群 :  $-28.9 \pm 15.9$ , HR-HPV (-) 群 :  $-40.9 \pm 16.4$  で、HR-HPV (+) 群が有意に高い傾向がみられた ( $p=0.021$ )。



**Fig. 1** The image analysis procedure for measuring the amount of nuclear chromatin.  
 a : Digitization of a dyed cell image.  
 b : Conversion of a color image to an 8-bit grayscale image. Extraction of a cell nuclear image.  
 c : Measurement of the pixel value in a nucleus.



**Fig. 2** Determination of the RD value  
 Layer line from the periphery to the center with intervals of a few pixels. Averaged pixel values were calculated within each layer with a 1-pixel interval, and their distribution from the center to the periphery in a nucleus is shown as a graph. The RD value was obtained from the gradient of the regression line and the nuclear size.

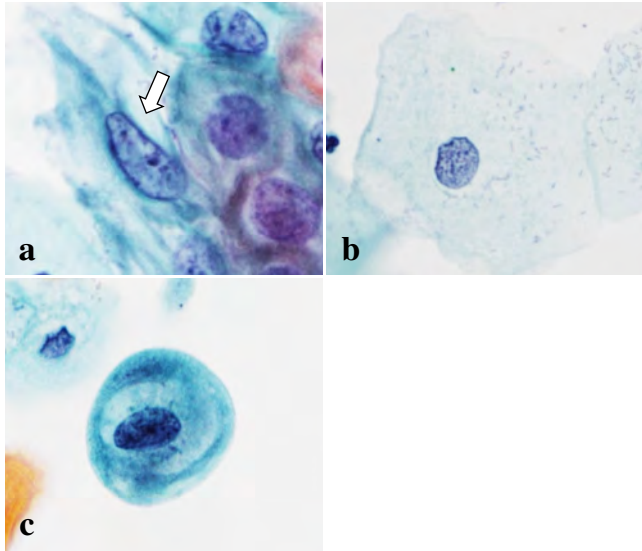
#### IV. 考 察

日本でベセスダシステム 2001 準拠子宮頸部細胞診報告様式が取り入れられるようになり、それまでにはなかった ASC-US、意義不明な異型扁平上皮細胞という分類が加わった。これは米国のバップ・スキャンダル (The Wall Street Journal 紙が、米国における子宮頸癌細胞診の信憑性について癌の見落とし率が高いことを指摘し、ピュリッツ

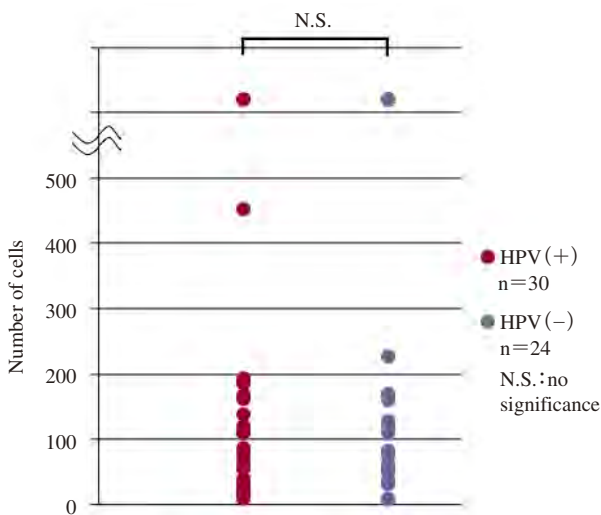
ア賞を受賞した) を受けて米国国立癌研究所が作成した新報告方式であり<sup>12)</sup>、この ASC のカテゴリーは誤陰性を防ぐという意味で重要な位置づけとされている。今回の検討では日本において ASC の位置づけが曖昧である背景を含め、また LSIL と ASC-US の間に検討結果の差があまりみられなかったことから LSIL と ASC-US を一緒に扱うこととした。

子宮頸癌発症の原因の大半は HPV の感染である。しかしながら、子宮頸部 HPV 感染のうち浸潤癌にまでいたるものはごく一部であり、むしろ例外的なイベントである。



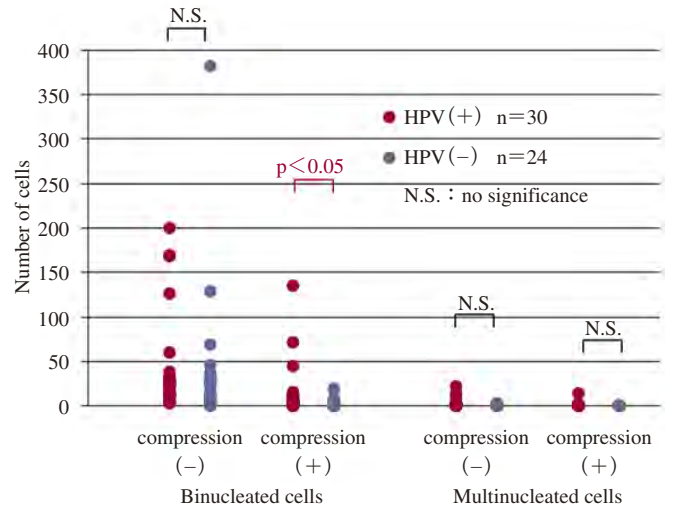


**Photo. 2** Three types of distribution of nuclear chromatin  
 a : The highest hematoxylin-staining intensity is localized at the nuclear periphery (RD = 105.96).  
 b : The staining intensity is evenly distributed between the nuclear periphery and center of the nucleus (RD = 0.48).  
 c : The highest staining intensity is localized at the center of the nucleus (RD = -123.72).  
 All panels show Papanicolaou-stained images, × 400.

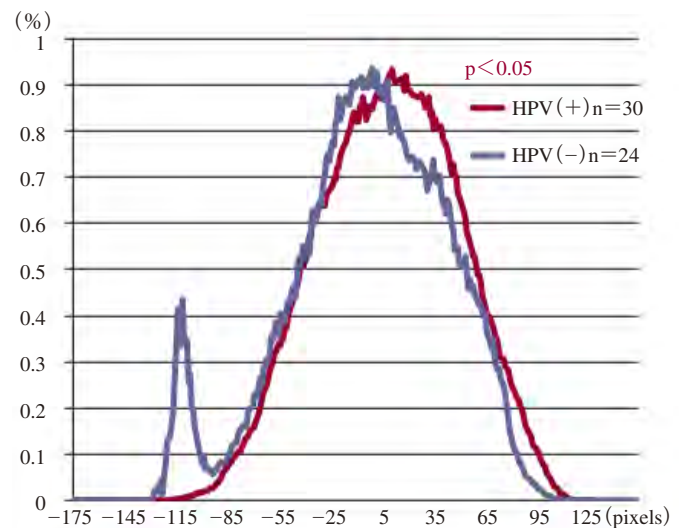


**Fig. 4** Association between HR-HPV infection and the number of koilocytes  
 The number of koilocytes was not related to the presence of HR-HPV infection.

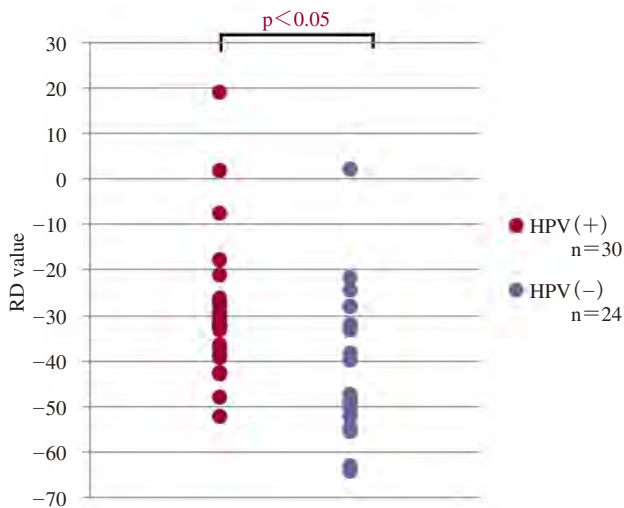
癌化するためには、特定の HPV タイプが持続感染することが重要とされている。危険因子として 16, 18, 13, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 型の HR-HPV が挙げられ、なかでも 16 型は持続感染しやすいことが報告されて



**Fig. 3** Association between HR-HPV infection and the number of compression-positive multinucleated cells  
 Significant differences were found in the number of binucleated cells with compression between the HR-HPV (+) and HR-HPV (-) groups. There was no relationship between the presence of HR-HPV infection and the number of binucleated cells without compression or multinucleated cells without compression.



**Fig. 5** Association between HR-HPV infection and the stainability of nuclear chromatin  
 The lines represent the sum of all the pixel values of the target cells. A significant overlap was observed between the HR-HPV (+) group and HR-HPV (-) group, and no significant difference was observed between the groups. The HR-HPV (-) group showed bimodality with two peaks with pixel values of approx. -120 and approx. -20.



**Fig. 6** Association between HR-HPV infection and the pattern of distribution of nuclear chromatin  
The RD values tended to be higher in the HR-HPV (+) group as compared to the HR-HPV (-) group.

いる<sup>3~5)</sup>。

今回の検討で用いた54例をフォローアップしたところ、HR-HPV (+) 群はHR-HPV (-) 群に比べ早期に進行病変として発見された (Table 1)。フォローアップの期間としては短いですが、子宮頸部扁平上皮病変はHR-HPV 感染の有無により進行に差が認められ、LSIL や ASC-US といった症例がHR-HPV に感染しているかどうかを調べることで経過観察の参考になることがわかる。学問的に正確に結論するには、本来ならばもっと長い観察が必要であるため今後も追加検討を行いたい。

細胞診断における HPV 感染の細胞像にはこれまでもさまざまな報告がされている。一例として、多核細胞や koilocyte, parakeratocyte (錯角化細胞), dyskeratocyte (異角化細胞) などの細胞や, smudge 様濃染核, 核クロマチンの増量などの核所見が挙げられる<sup>7,13~17)</sup>。しかしながら、これらは個々の診断者の経験に基づき主観的に判断されることが多く、明確な判断基準が少なく、また臨床的意義・再現性が低い状況であることも事実である。われわれはこの問題を改善するため、「細胞診断の客観化」に努めてきた。今回 HR-HPV 感染に特徴的な細胞像の確立を目的に、比較的認識しやすい多核細胞と koilocyte の出現様式、画像解析ソフト ImageJ を用いることで客観的に評価可能である核クロマチンの染色性と分布に注目した。

これまでに多核細胞や二核細胞の核圧排像は HPV 感染と有意な関係が認められたとする報告が多数されている<sup>7,13)</sup>。本研究の結果でも二核細胞の核圧排型の出現数は、HR-HPV (+) 群が HR-HPV (-) 群に比べ有意に多い傾

向がみられ、これまでの報告と同様の結果となった。しかし非核圧排型の出現数、多核細胞の出現数は、HR-HPV 感染の有無との関連性はみられなかった。

二核細胞の出現機序に関しては細胞融合説<sup>18~21)</sup>と分裂異常説<sup>22~25)</sup>の2説がある。細胞融合説のなかには、HPV 16 型 E5 蛋白発現による細胞融合を観察したとの報告<sup>19,20)</sup>もあるが、われわれの培養細胞を用いた検討では分裂異常によることが示唆されている。二核細胞は分裂異常によって完全には分離できなかった娘細胞どうしが再び融合することで形成された可能性が高く、また栄養状況が悪いほど多く出現する<sup>26)</sup>。今回の検討では、二核細胞の非核圧排型は HR-HPV 感染の有無との関連性はみられず、その出現には HR-HPV 感染以外の要因との関連性も考えられた。HR-HPV (-) 群で非核圧排型の二核細胞が 350 個以上みられた症例は、閉経後の 63 歳、細胞はほとんどが萎縮上皮であり、出現細胞数に対する二核細胞の割合が非常に高かった。まだ検討が不十分ではあるが、これは栄養状態が悪いほど二核細胞が出現するというわれわれの検討結果を裏付けることになりうるかもしれない。一方、核圧排型の二核細胞については、HR-HPV (+) 群が HR-HPV (-) 群に比べ有意に多い傾向がみられている。核圧排型の出現機序はまだ明らかではないが、HR-HPV 感染細胞も増殖に適さない環境の場合、分裂しようとした細胞が再び二核に戻りお互いの核を圧排する可能性も考えられる。これを裏付けるため経時的な細胞変化をとらえるさらなる検討が必要である。

多核細胞について、本研究においては HR-HPV 感染の有無との関連性はみられなかった。多核細胞の生成機序についてもまた二核細胞と同じように細胞融合説と分裂異常説の2説があり<sup>27,28)</sup>、二核細胞の生成機序との関連も論じられているが、まだ明らかにはなっていない。今回の結果をふまえると二核細胞の非核圧排型と同様に、その出現には HR-HPV 感染以外の要因との関連性も考えられるのかもしれない。

Koilocyte は電子顕微鏡下で核内にウイルス粒子が証明されることも多く<sup>29)</sup>、また免疫組織化学的方法でも核内に HPV 抗原が証明されることの多い細胞であり、HPV 感染を表す特徴的、典型的な細胞所見として知られてきた。ただし、HR-HPV と LR-HPV の両方の E5, E6 蛋白が koilocyte の構造を誘発するとされており<sup>30)</sup>、HR-HPV のみの特徴的な所見とはいえない。HPV 型別に比較したところ、HPV 16 型と 52 型とその他の型で出現率は変わらないとの報告もある<sup>14)</sup>。さらに細胞診上でその出現率は必ずしも高率ではなく、koilocyte の出現は HPV 感染の 5.1% と報告するもの<sup>15)</sup>や、定型的 koilocyte は HPV 感染の 16% しかみられずこの所見だけでは HPV 感染を予知することは難しいとし

ている報告もある<sup>16)</sup>。今回の検討においても, koilocyte の出現数と HR-HPV 感染の有無の関連性はみられなかった。Koilocyte について細胞質空洞をもつ細胞が癌化に何らかの関連があるのではないかといわれた時代もあるが<sup>17)</sup>、現在はベセスダシステム 2001 準子宮頸部細胞診報告様式においても, koilocyte の定義として「核周囲の細胞質が白く明瞭に抜けて濃染した細胞質辺縁を持ち, LSIL に相当する核異型を伴う細胞」というように核異型を伴うものとされている<sup>10)</sup>。細胞質空洞の所見のみでは HR-HPV 感染とはいえず, 核クロマチンの変化を観察することが重要であると考えられた。

一般的に悪性細胞では正常細胞に比べ核クロマチンの増量がみられるとされている。しかし, 細胞診で核クロマチンを調べた報告の多くは主観的にその変化を表現しているものが多く, その判断基準は曖昧である。本研究ではその改善策として, 画像解析ソフト ImageJ を用いることで核クロマチンの相対的濃度を pixel 値として客観的に表した。その結果 HR-HPV (+) 群と HR-HPV (-) 群の大部分が overlap しており 2 群には有意差がみられなかった。しかし, HR-HPV (-) 群は, pixel 値が約 -120 と約 -20 の 2 ヶ所にピークがみられる二峰性となった。この 2 つのピークについて細胞像を詳細に検討した結果, 約 -20 でみられるピーク 1 は正常細胞に比べやや核クロマチンが増量した, いわゆる異型細胞によるものであった。また約 -120 でみられるピーク 2 は, 核腫大しているものの核クロマチンの増量は全くみられず, 核異型のない細胞によるものであった。一方 HR-HPV (+) 群にはこのような 2 つのピークはみられず, ピークは核クロマチンが増量した, いわゆる異型細胞によるものであり, HR-HPV (-) 群のピーク 1 と核クロマチンの増量程度は変わらなかった。同じ ASC-US と判定された症例でも HR-HPV 感染細胞の方が核クロマチンが増量するという報告もあるが<sup>13)</sup>、客観的方法により数値化された結果ではない。細胞診において ASC-US や LSIL と判定する際, 主観的に核クロマチンの増量も考慮しているため, HR-HPV 感染の有無にかかわらず核クロマチンが増量している可能性があり, 今回の検討では有意差がみられなかったと思われた。

核クロマチンの分布に関して, 子宮頸部腺系細胞を対象として行ったわれわれの検討では, クロマチン分布と DNA 量との間に高い相関性を得ている<sup>9)</sup>。核クロマチンの分布は, 濃染部が核周辺部にみられる P (peripheral) 型, 核周辺部と核中心部に混在してみられる M (mixed) 型, 核中心部にみられる C (central) 型の大きく 3 型に分類すると, 病変と関連性があることが示唆された。すなわち, 腺系の細胞に異常のある症例では M 型あるいは C 型をと

るものが多く, 異常のない細胞では P 型をとるものが多く M 型の混在もみられる。また子宮頸部扁平上皮病変においても, 核クロマチンの分布は浸潤癌である扁平上皮癌と非浸潤癌である上皮内癌の鑑別, 高度異形成と上皮内癌の鑑別にも有用であるという結果を得ている。この核クロマチンの分布の判定もまた, 主観に頼るものが多いが, われわれの検討では核クロマチンの濃淡を数値化するプログラムである RD 法を開発し, 核クロマチン分布を評価した。今回の検討では, 統計学的には HR-HPV (+) 群で有意に高い傾向がみられた。肉眼ではわからないが, HR-HPV (+) 群で RD 値が高く, 若干ではあるがより辺縁に核クロマチンが分布する P 型が多い傾向がみられる。子宮頸部異型腺細胞を用いた検討により, RD 値は DNA 量と相関がみられ, 核クロマチンが辺縁に分布する P 型は G0 期, 中央部に分布する C 型は増殖期であることがわかっている<sup>9)</sup>。つまり, HR-HPV 感染細胞のなかには Cell cycle から逸脱し, HR-HPV のための何らかの機能を果たしている細胞の存在が考えられた。

## V. 結 論

HR-HPV 感染と, 1) 核圧排型二核細胞の出現, 2) RD 値における核クロマチン辺縁型の出現との関連性が示唆された。今後, 核圧排型二核細胞の生成機序も含めこの HR-HPV 感染所見の確立を目指していきたいと考える。

著者らは, 開示すべき利益相反状態はありません。

謝辞: 本研究は JSPS 科研費 JP17K08744 の助成を受けたものです。

## Abstract

**Objective :** We sought to determine the characteristic cytological findings associated with HR-HPV infection in uterine cervical squamous lesions.

**Study Design :** We examined 54 cervical smears obtained from 54 patients : the HR-HPV (+) group (n=30) and the HR-HPV (-) group (n=24). We counted the number of compression-positive multinucleated cells and number of koilocytes, and evaluated the stainability of nuclear chromatin and calculated the RD values using a digital imaging analysis software.

**Results :** A significantly larger number of binucleated cells with compression was observed in the HR-HPV (+) group as compared to the HR-HPV (-) group. No significant inter group difference was observed in the numbers of binucleated cells without compression, multinucleated cells, or koilocytes. Regarding nuclear chromatin, although no significant inter group difference was observed in the stainability, the highest staining intensity tended to be localized at the nuclear periph-

ery in the HR-HPV (+) group.

**Conclusion** : Our results indicated an association between HR-HPV infection and (1) the appearance of binucleated cells with compression and (2) localization of the nuclear chromatin at the nuclear periphery, as shown by the RD values.

## 文 献

- 1) 刈谷方俊, 藤井信吾. 子宮頸がん発症機構における Human papilloma virus (HPV) の役割と抗 HPV ワクチン療法の開発. ウイルス 2002 ; 52 : 287-293.
- 2) 飯原久仁子. ヒトパピローマウイルスと子宮頸癌—HPV の分子病理からワクチンまで—. モダンメディア 2007 ; 53 (5) : 115-116.
- 3) Schiffman, M., Castle, P. E., Jeronimo, J., Rodriguez, A. C., Wacholder, S. Human papillomavirus and cervical cancer. Lancet 2007 ; 370 : 890-907.
- 4) Koshiol, J., Lindsay, L., Pimenta, J. M., Poole, C., Jenkins, D., Smith, J. S. Persistent human papillomavirus infection and cervical neoplasia : a systematic review and meta-analysis. Am J Epidemiol 2008 ; 168 : 123-137.
- 5) Kjaer, S. K., Frederiksen, K., Munk, C., Iftner, T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection : role of persistence. J Natl Cancer Inst 2010 ; 102 : 1478-1488.
- 6) Ostor, A. G. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia : a critical review. Int J Gynecol Pathol 1993 ; 12 : 186-192.
- 7) Roteli-Martins, C. M., Alves, V. A., Santos, R. T., Martinez, E. Z., Syrjanen, K. J., Derchain, S. F. Value of morphological criteria in diagnosing cervical HPV lesions confirmed by in situ hybridization and hybrid capture assay. Pathol Res Pract 2001 ; 197 : 677-682.
- 8) 西 国広. ~基礎から学ぶ~細胞診のすすめ方 (第2版). 東京 : 近代出版 ; 2007.
- 9) Watanabe, S., Iwasaka, T., Yokoyama, M., Uchiyama, M., Kaku, T., Matsuyama, T. Analysis of nuclear chromatin distribution in cervical glandular abnormalities. Acta Cytol 2004 ; 48 : 505-513.
- 10) 平井康夫, 監訳. Solomon, D., Nayar, R., 編. ベセスダシステム 2001 アトラス. 東京 : シュプリンガー・ジャパン ; 2007.
- 11) Jingu, R., Ohki, M., Watanabe, S., Tamiya, S., Sugishima, S., Kaku, T. Quantitative image analysis of nuclear chromatin distribution for cytological diagnosis. Acta Cytologica 2011 ; 55 : 455-459.
- 12) 渡邊壽美子. 細胞診断学の現在, 過去, 未来. 福岡医誌 2006 ; 97 (3) : 104-108.
- 13) 岡山香里, 大河戸光章, 熊谷朋子, 藪崎宏美, 吉永陽樹, 福井 正・ほか. HPV 感染を疑う細胞所見の再検討—HPV-DNA 存在の有無—. 日臨細胞会誌 2013 ; 52 (3) : 224-230.
- 14) 山城靖司, 佃 博, 保地 譲, 内山 勲, 妹尾裕香, 井上健・ほか. Human papillomavirus (HPV) 型別と感染細胞所見

に関する検討—陽性細胞出現率からの HPV 型別推定の試み—. 日臨細胞会誌 1999 ; 38 (4) : 312-319.

- 15) 杉下 匡. 子宮頸部病変の革命—特に頸部異形成に対する再考察—. 日臨細胞会誌 1995 ; 34 (3) : 522-530.
- 16) 笹川寿之. HPV 感染と細胞診. 産婦人科治療 2002 ; 85 (1) : 27-34.
- 17) Meisels, A., Morin, C. Cytopathology of the Uterus Cervix. ASCP Theory and Practice of Cytopathology 1. Chicago : ASCP Press ; 1997. 139-184.
- 18) Ma, G. F., Miettinen, S., Poroka, P., Hedman, K., Salo, J., Kontinen, Y. T. Human parainfluenza virus type 2 (HPIV2) induced host ADAM8 expression in human salivary adenocarcinoma cell line (HSY) during cell fusion. BMC Microbiology 2009 ; 9 : 1-7.
- 19) Hu, L., Ceresa, B. P. Characterization of the plasma membrane localization and orientation of HPV16 E5 for cell-cell fusion. Virol 2009 ; 383 : 135-143.
- 20) Hu, L., Plafkera, K., Vorozhko, V., Zuna, R. E., Hanigan, M. H., Gorbosky G. J., et al. Human Papillomavirus 16 E5 induces binucleated cell formation by cell-cell fusion. Virology 2009 ; 384 : 125-134.
- 21) Kinzler, E. R., Compton, T. Characterization of human cytomegalovirus glycoprotein-induced cell-cell fusion. Am J Pathol 1996 ; 149 : 115-128.
- 22) Normand, G., King, R. W. Understanding cytokinesis failure. Adv Med Biol 2010 ; 676 : 27-55.
- 23) Liu, B. P., Chong, E. Y., Cheung, F. W., Duan, J. A., Che, C. T., Liu, W. K. Tangutorine induces p21 expression and abnormal mitosis in human colon cancer HT-29 cells. Biochem Pharmacol 2005 ; 70 : 287-299.
- 24) Fujiwara, T., Bandi, M., Nitta, M., Ivanova, E. V., Bronson, R. T., Pellman, D. Cytokinesis failure generating tetraploids promotes tumorigenesis in p53-null cells. Nature 2005 ; 437 : 1043-1047.
- 25) Shafikhani, S. H., Mostov, K., Engel, J. Focal adhesion components are essential for mammalian cell cytokinesis. Cell Cycle 2008 ; 7 : 2868-2876.
- 26) Nishimura, K., Watanabe, S., Hayashida, R., Sugishima, T., Iwasaka, T., Kaku, T. Binucleated HeLa cells are formed by cytokinesis failure in starvation and keep the potential of proliferation. Cytotechnology 2016 ; 68 : 1123-1130.
- 27) Duensing, S., Münger, K. Centrosomes, genomic instability, and cervical carcinogenesis. Crit Rev Eukaryot Gene Expr 2003 ; 13 : 9-23.
- 28) Brown, H. M., Knowlton, A. E., Grieshaber, S. S. Chlamydial infection induces host cytokinesis failure at abscission. Cell Microbiol 2012 ; 14 (10) : 1554-1567.
- 29) 手島英雄, 名城嗣勝, 古田則行, 己斐澄子, 山川義寛, 荷見勝彦・ほか. 細胞診 HPV 感染細胞における HPV 粒子の電顕的観察. 日臨細胞会誌 1991 ; 30 : 131-132.
- 30) Krawczyk, E., Suprynowicz, F. A., Liu, X., Dai, Y., Hartmann, D. P., Hanover, J., et al. Koilocytosis—A cooperative interaction between the human papillomavirus E5 and E6 oncoproteins. Am J Pathol 2008 ; 173 (3) : 682-688.

## 症 例

胆汁細胞診に肝細胞癌と膵上皮内癌の癌細胞が出現した  
重複癌の 1 例小原 勇貴<sup>1)</sup> 萩生田美穂<sup>1)</sup> 清水 道弘<sup>1)</sup> 吉田 幸司<sup>1)</sup>笹生 俊一<sup>2)</sup>八戸赤十字病院検査技術課<sup>1)</sup>, 同 病理診断科<sup>2)</sup>

背景：胆汁細胞診に肝細胞癌と膵癌の 2 種類の癌細胞を認め、剖検にて肝細胞癌と膵上皮内癌を確認した重複癌の症例を経験した。

症例：63 歳，男性．HCV (+)．56 歳時に肝細胞癌にて肝部分切除術を受けた．CT 検査で左肝内胆管の拡張を認め，ERCP を施行．その後胆汁細胞診が計 5 回行われた．

1 回目の胆汁細胞診は陰性と報告したが再鏡検で肝細胞癌細胞の存在を確認した．癌細胞は結合性の緩い集塊または散在性を示した．癌細胞は大型，淡明で広い泡沫状細胞質内に好酸性顆粒を有し，核は小型円形であった．免疫細胞化学染色で Hepatocyte (+)，CK 7 (-) を示した．2~4 回目の胆汁細胞診は陰性であった．5 回目の胆汁細胞診では腺癌を疑う細胞集塊を少数認めた．その細胞は小型~中型で，ライトグリーンに染まる乏しい細胞質を有していた．核形は不整であり，クロマチンは不均等に増量していた．これらは，Hepatocyte (-)，CK 7 (+) であった．

肝腫瘍生検と胆管擦過細胞診を施行，肝細胞癌と診断された．肝不全が進行して死亡，剖検が行われた．肝腫瘍は肝細胞癌で，膵臓に膵上皮内癌を認めた．

結論：胆汁細胞診において肝細胞癌と膵癌の 2 種類の癌細胞を認めたまれな 1 例であった．

**Key words** : Hepatocellular carcinoma, Carcinoma *in situ* of the pancreas, Bile cytology, Double cancers

## I. はじめに

肝細胞癌の胆管侵襲の頻度は門脈侵襲，肝静脈侵襲の頻度に比べ低い<sup>1)</sup>が，よく認知されていることである．胆汁

細胞診において肝細胞癌の出現を認めた報告例<sup>2)</sup>は少なく，さらに肝細胞癌細胞に加え膵癌細胞の出現を認めた報告例は検索しえた範囲では認めない．

今回，われわれは胆汁細胞診において肝細胞癌と膵上皮内癌の 2 種類の癌細胞を認め，剖検にて重複癌を確認したまれな症例を経験したので報告する．

## II. 症 例

患 者：63 歳，男性．

既往歴：56 歳時に肝細胞癌にて肝部分切除，HCV (+)．

現病歴：2014 年 1 月，腹部造影 CT 検査で左肝内胆管拡張を認め，内視鏡的逆行性胆道膵管造影 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography, 以下 ERCP) が施行された．膵管造影が行われたが，膵管の拡張などの有意な異常

Hepatocellular carcinoma—Carcinoma *in situ* of the pancreas double cancer : evaluation of the bile cytology—

Yuki OBARA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Miho HAGIOTA<sup>1)</sup>, C. T., Michihiro SHIMIZU<sup>1)</sup>, C. T., Kohji YOSHIDA<sup>1)</sup>, C. T., Shunichi SASOU<sup>2)</sup>, M. D., M.I.A.C.

<sup>1)</sup>Department of Pathology and Laboratory Medicine, <sup>2)</sup>Department of Pathology, Hachinohe Red Cross Hospital

論文別刷請求先 〒 039-1104 青森県八戸市大字田面木字中明戸 2 八戸赤十字病院検査技術課 小原勇貴

平成 29 年 10 月 23 日受付

平成 30 年 5 月 14 日受理

**Table 1** Table showing the results of each of the cytological examinations performed

| Date            | 2014. 2        | 2014. 2 | 2014. 2 | 2014. 11 | 2014. 11        | 2015. 7                  |
|-----------------|----------------|---------|---------|----------|-----------------|--------------------------|
| Method          | Bile cytology  |         |         |          |                 | Bile duct brush cytology |
| Number of times | 1              | 2       | 3       | 4        | 5               |                          |
| HCC             | (+)            | (-)     | (-)     | (-)      | (-)             | (+)                      |
| Adenocarcinoma  | (-)            | (-)     | (-)     | (-)      | (+)             | (-)                      |
| Photo.          | Photo. 1 (a-c) |         |         |          | Photo. 2 (a, b) | Photo. 3                 |

所見はなかった。左右肝管分岐部まで異常はなく、左肝内胆管狭窄部に内視鏡的経鼻胆管ドレナージ (endoscopic nasobiliary drainage, 以下 ENBD) を留置。ERCP 時に採取した胆汁と ENBD 留置後 2 日目と 3 日目に排液された胆汁による胆汁細胞診が 3 回行われた。その後 ENBD が抜去された。同年 3 月、腹部超音波検査が行われた。B モード法で左肝内胆管 B<sub>3</sub> に最大で 23 mm の拡張を認め、胆管内部は高エコーでやや不均一な充実性腫瘍で占められていた。この部は造影エコー検査で乏血性腫瘍であった。膵管に著変はみられなかった。同年 4 月と 9 月に閉塞性黄疸、肝機能障害、胆管炎を呈し、抗菌剤の投与で改善した。同年 11 月、再び ERCP が施行され狭窄部に ENBD が留置された。狭窄部は腫瘍が疑われ、生検が行われたが組織学的に悪性所見は認められなかった。ドレナージチューブは 1 週間総胆管に留置され、留置後 5 日目と 6 日目に ENBD より排液された胆汁による胆汁細胞診が 2 回行われた。その後 ENBD が抜去された。超音波ガイド下肝腫瘍生検も行われたが組織学的に悪性所見は認められなかった。2015 年 2 月、血管造影による精査および C 型肝炎の治療目的に入院した。肝内に両葉にわたる乏血性腫瘍を認め、動注化学療法が施行された。その後 C 型肝炎に対する治療が行われ退院した。同年 7 月、黄疸、食欲不振のため入院。超音波ガイド下肝腫瘍針生検と胆管擦過細胞診が行われ、肝細胞癌と診断された。同年 9 月、動注化学療法目的で入院したが、徐々に全身状態が悪化し、10 月に死亡した。剖検が行われた。

### III. 細胞所見

施行された細胞診検査とその結果の一覧を Table 1 に示す。

#### 胆汁細胞診

1 回目：陰性と判断したが、再鏡検にて肝細胞癌細胞の存在を確認した。癌細胞は結合性の緩い細胞集塊、または散在性を呈した (Photo. 1a)。癌細胞集塊内には血管間質を認め、背景には裸核状となった癌細胞を多数認めた。癌細胞

は大型で類円形を呈し、淡明で泡沫状の広い細胞質を有し、細胞質内に好酸性顆粒を認めた。核は小型円形で、クロマチンは軽度増量し、細顆粒状で不均等に分布していた。小型核小体を有していた (Photo. 1b)。核内細胞質封入体を有する細胞を少数認めた。これらの癌細胞は免疫細胞化学染色で Hepatocyte (+), CK 7 (-) であった (Photo. 1c)。

2~4 回目：陰性であった。

5 回目：上記の肝細胞癌と異なる異型の強い腺癌細胞集塊を少数認めた。この癌細胞集塊辺縁は凹凸不整で細胞配列も不整で、強い重積性を示した。癌細胞は小型~中型で、細胞質は乏しくライトグリーンに染まっていた。核は偏在傾向を示し、核形は不整であった。クロマチンは細顆粒状を呈し、不均等に増量していた。腫大した核小体を有していた (Photo. 2a)。これらの細胞所見は、上述の肝細胞癌と考えた細胞のような泡沫状の豊かな細胞質はみられなかったため、肝細胞癌とは性状の異なる癌細胞と判断し、いわゆる腺癌細胞と考えた。これらの癌細胞は、Hepatocyte (-), CK 7 (+) であった (Photo. 2b)。上述の Hepatocyte (+), CK 7 (-) の肝細胞癌と考えられる細胞は出現していなかった。

#### 胆管擦過細胞診

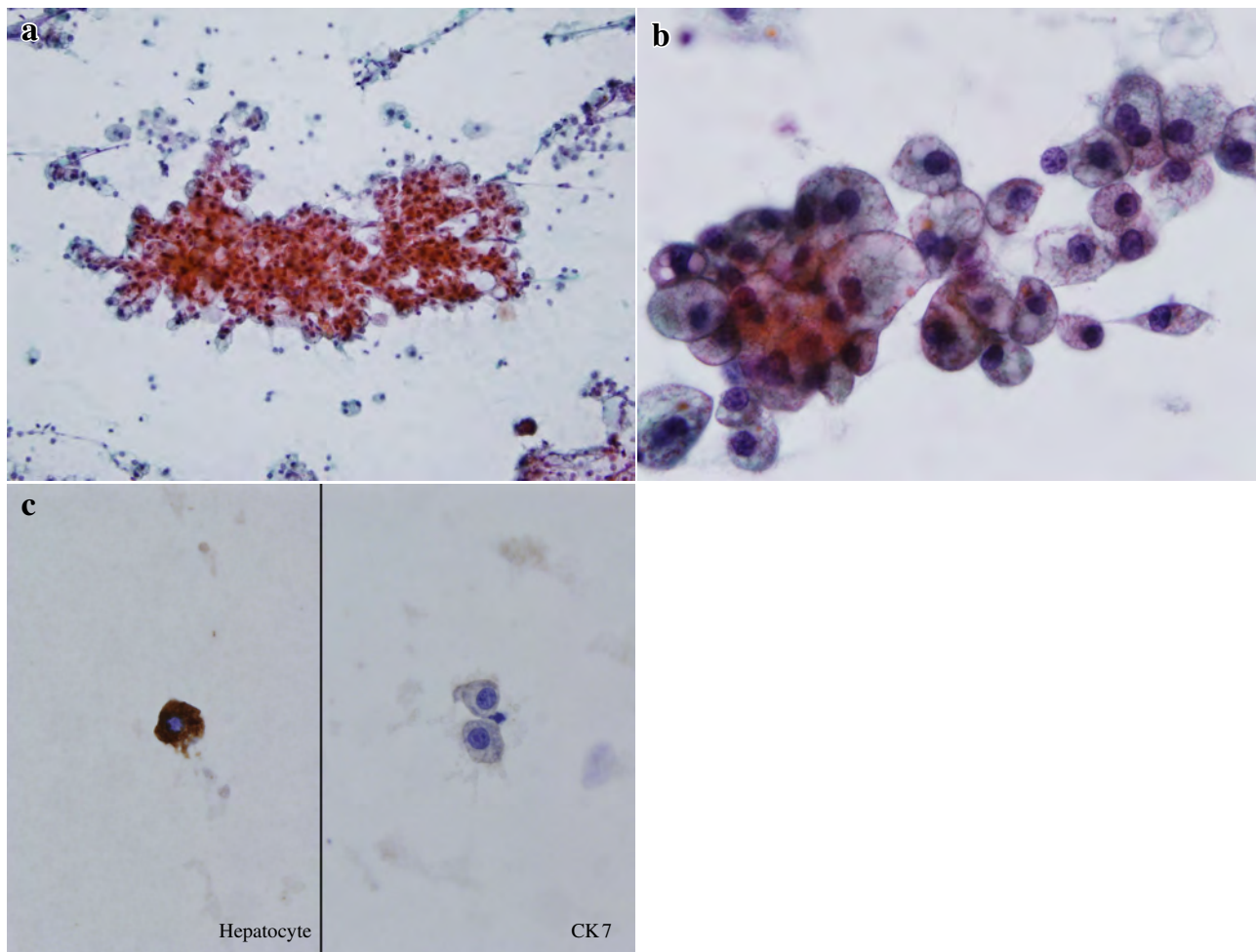
裸核状となった癌細胞を背景に、1 回目の胆汁細胞診と同様の泡沫状細胞質を有する肝細胞癌細胞を多数認めた。少数であるが細胞質内に緑色調を示す胆汁色素を有する癌細胞を認めた (Photo. 3)。これらは転移性腎癌との鑑別が難しかった。

### IV. 病理組織所見

#### 肝臓

生前の超音波ガイド下肝腫瘍生検では、胞体が淡明で、小型円形核を有する N/C 比の小さい腫瘍細胞が不整な索状構造を示しており、肝細胞癌と診断された (Photo. 4)。

剖検で肝臓 (1990 g) 組織は胆汁うっ滞のため、暗緑色調を呈していた。肝硬変像はみなかった。左葉に 10.8×9.9



**Photo. 1** The first bile cytology

a : Hepatocellular carcinoma cells arranged in clusters or occurring as dispersed cells (Pap. staining,  $\times 20$ ).

b : Hepatocellular carcinoma cells with abundant clear and vacuolated cytoplasm containing eosinophilic granules. The nuclei are small and round in shape, and contain dense chromatin (Pap. staining,  $\times 100$ ).

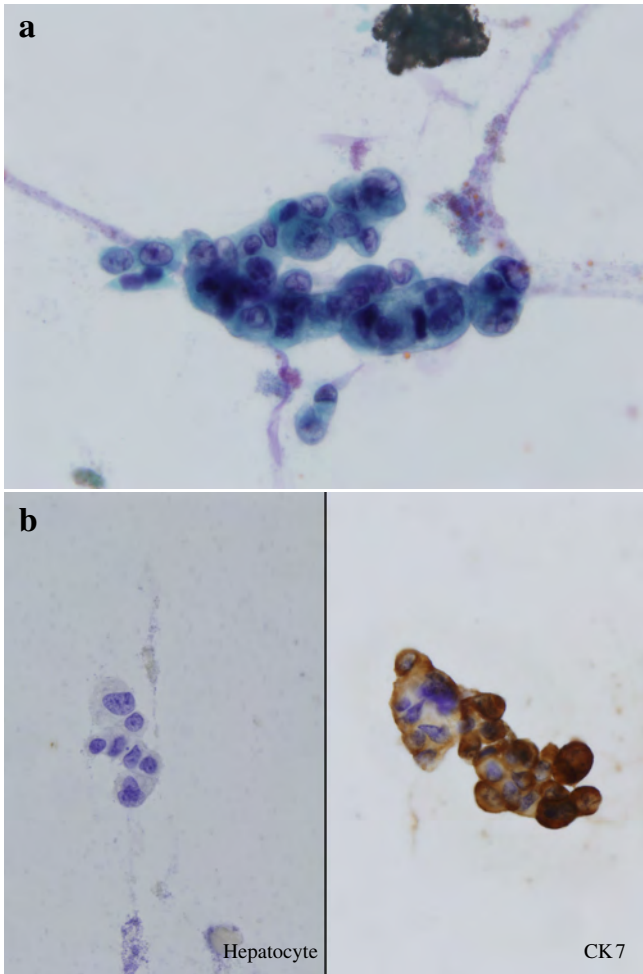
c : The hepatocellular carcinoma cells are positive for Hepatocyte, but negative for CK 7 (Hepatocyte (+) and CK 7 (-)) (Immunocytochemical staining for Hepatocyte and CK 7,  $\times 100$ ).

cm 大, 右葉に  $9.4 \times 8.1$  cm 大の壊死性変化を伴う暗緑色調の強い腫瘍結節を認め, その他にも大小の腫瘍結節を散見した (Photo. 5a).

組織学的に, 腫瘍は高～中分化型の肝細胞癌であった. 胆管内への浸潤像がみられた (Photo. 5b). この部では癌細胞が不規則な索状構造を示し増殖していたが, 大部分が著明な壊死性変化を伴っており, 淡明で泡沫状の細胞質を有する癌細胞を多数認めた (Photo. 5c). 胆管内へ浸潤した肝細胞癌は PAS 反応 (-), CK 7 (-), CK 20 (-), Hepatocyte (+), Glypican-3 (-), Arginase 1 (-), AFP (-), Ki-67 (-), p53 (-) であった (Photo. 5d). これらは 1 回目の胆汁細胞診と胆管擦過細胞診で認めた肝細胞癌細胞と類似の像を示した.

## 膵 臓

膵臓 (110 g) は, 肉眼的に膵管拡張はなく, 腫瘍を認めなかったが, 組織学的に膵頭部に約 20 mm の長さにとわたって膵上皮内腫瘍性病変 (pancreatic intraepithelial neoplasia, 以下 PanIN) を認めた (Photo. 6a). PanIN の局在部位を Fig.1 に示す. 主～分枝膵管内に低乳頭状に高～低円柱状の異型上皮が増生しており, この腫瘍組織は種々の程度の異型を示し, 異型の程度が上皮内癌に満たない低異型度膵上皮内腫瘍性病変 (low-grade PanIN) と上皮内癌相当の高異型度膵上皮内腫瘍性病変 (high-grade PanIN (同義語: 上皮内癌)) (Photo. 6b) が存在した. 低異型度～上皮内癌相当の異型上皮が混在して膵管内に存在し, 両者が移行していくような像もみられた (Photo. 6c). 膵体部, 膵尾部には膵頭部に認めた上記の低異型度～上皮内癌相当の上皮内



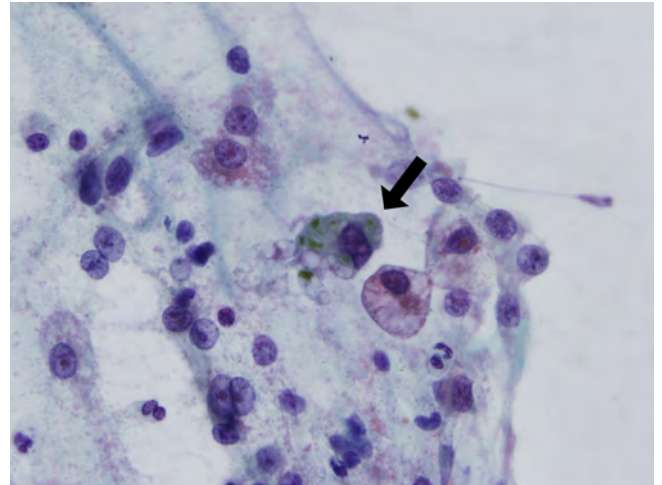
**Photo. 2** The fifth bile cytology  
 a : A cluster of cancer cells with an irregular outline, distinct from the hepatocellular carcinoma cells shown in Photo. 1. The tumor cells with scant cytoplasm, are tightly packed together (Pap. staining,  $\times 100$ ).  
 b : The adenocarcinoma cells are negative for Hepatocyte, but positive for CK 7 (Immunocytochemical staining for Hepatocyte and CK 7,  $\times 100$ ).

腫瘍性病変は認めなかった。

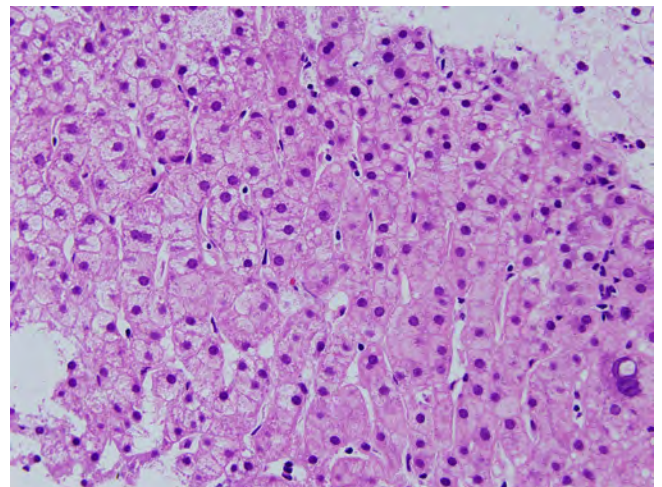
上皮内癌部はPAS反応(+), アルシアン青染色(+), CK7(+), CK20(-), Hepatocyte(-), MUC2(-), MUC5AC(+), MUC6一部(+), Ki-67一部(+), p53一部(+), であった(Photo. 6d)。上皮内癌部の癌細胞は5回目の胆汁細胞診で認めた癌細胞と類似の像を示していた。

## V. 考 察

肝細胞癌が門脈や静脈にしばしば浸潤し、腫瘍栓を形成することはよく知られている。時に胆管内に浸潤すること



**Photo. 3** Bile duct brush cytology  
 A hepatocellular carcinoma cell with bile pigment in the cytoplasm (arrow) (Pap. staining,  $\times 100$ ).

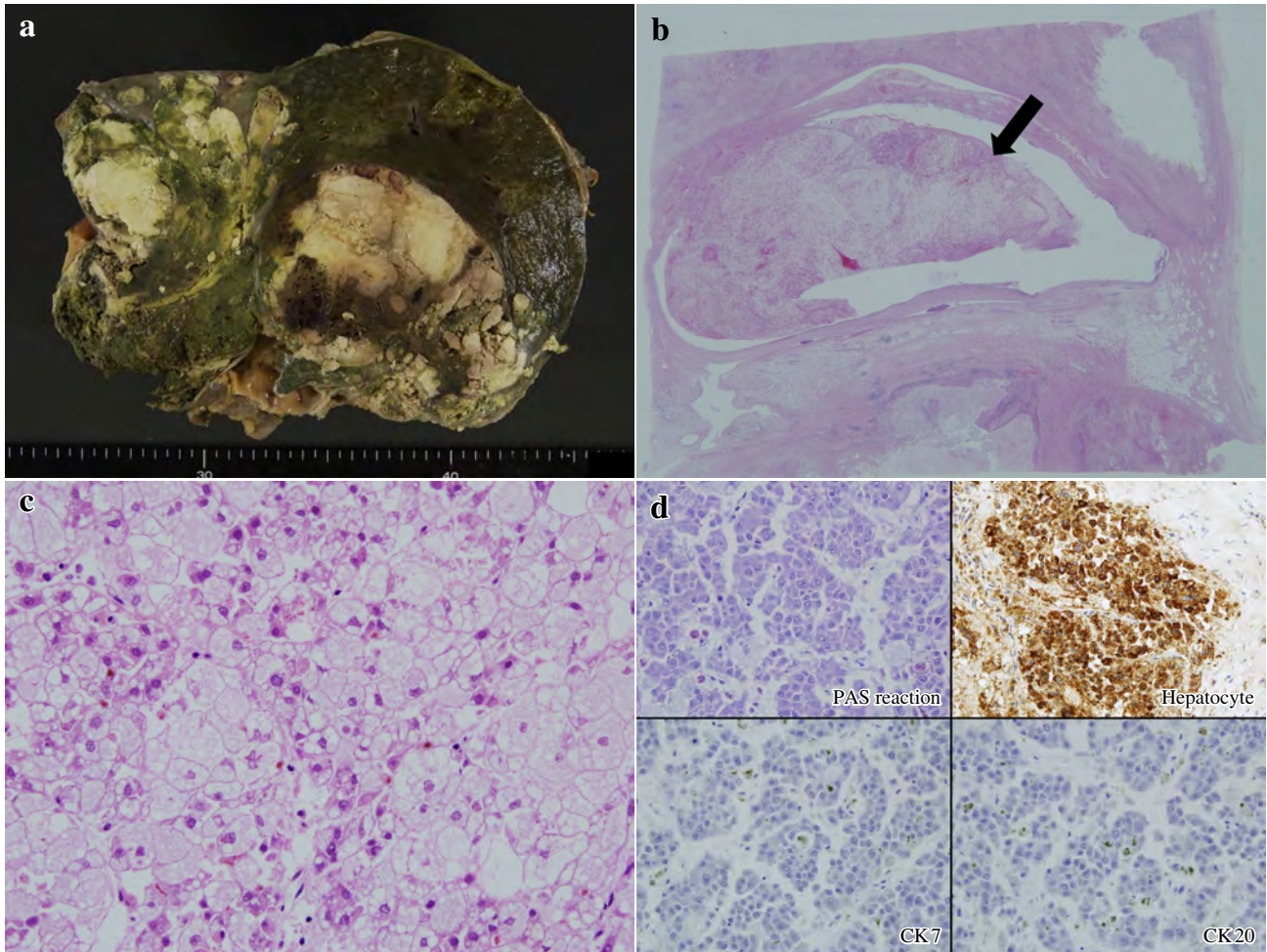


**Photo. 4** Hepatocellular carcinoma, needle biopsy (H. E. staining,  $\times 40$ ).

があり、それらは矢田貝ら<sup>3)</sup>の報告以降、胆管内発育型肝癌と呼称されている。その初発症状は胆管内腫瘍栓に伴う胆石様発作、胆管炎の症状が多く、黄疸がほぼ必発である<sup>4)</sup>。本例も同様の症状を示し、剖検で肝細胞癌の胆管浸潤を確認でき、胆管内腫瘍発育により閉塞性黄疸を示した胆管内発育型肝癌であった。

山本ら<sup>2)</sup>は本例のように胆汁細胞診に肝細胞癌細胞が出現し、肝細胞癌の胆管浸潤と診断した症例を報告している。このように胆汁細胞診では胆管内発育型肝癌の腫瘍部から脱落した細胞をとらえる可能性があり、胆管内発育型肝癌の診断に有用な手段であるといえる。本例では5回行われた胆汁細胞診で1度ではあるが肝細胞癌の細胞が出現





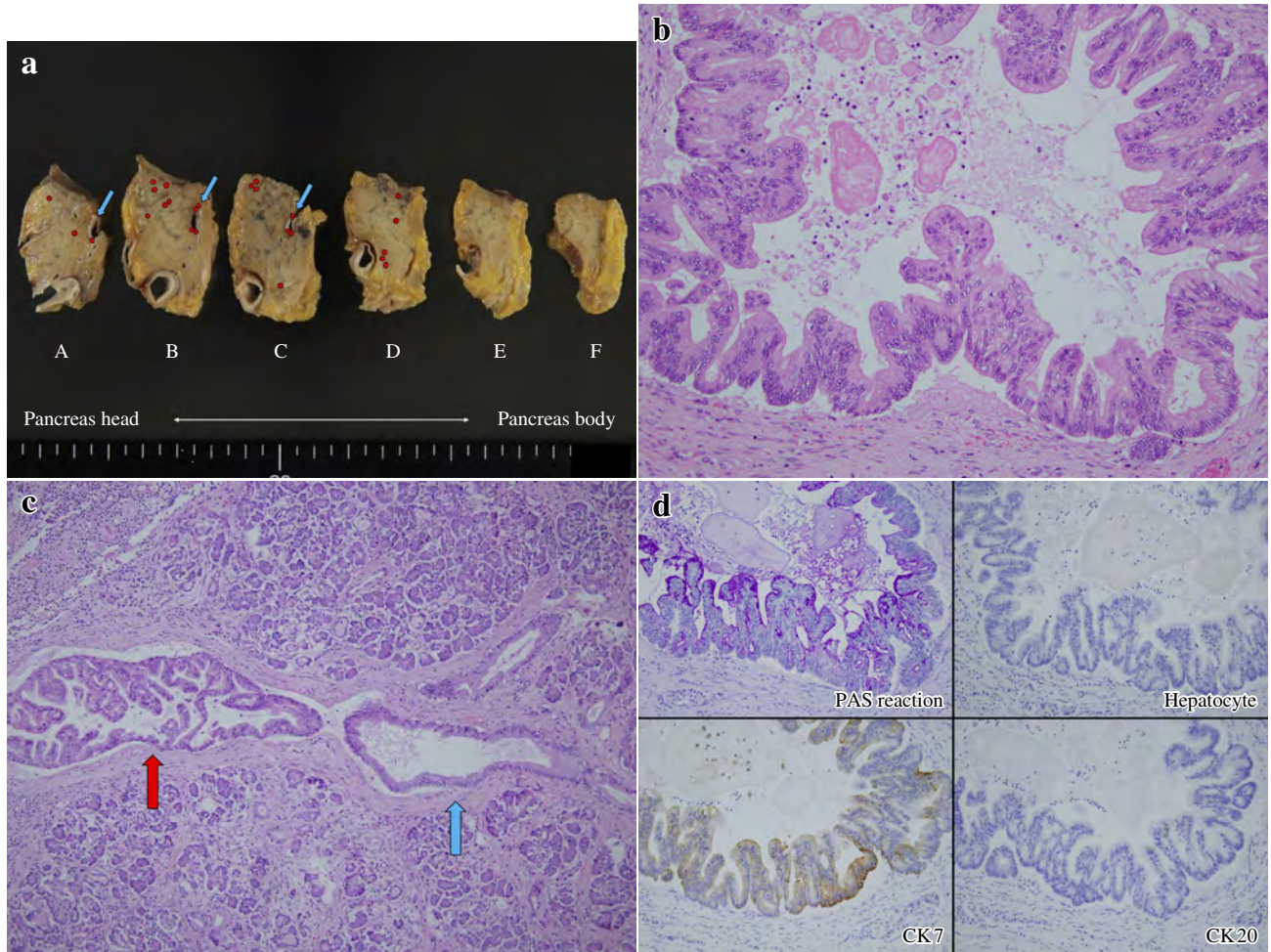
**Photo. 5** The liver at autopsy

- a : The cut surface of the liver shows multiple dark green nodules measuring up to 10.8×9.9 cm in size, with necrotic changes. A large nodule occupying the hepatic portal region.
- b : Hepatocellular carcinoma invading and protruding into the bile duct (arrow) (H. E. staining, loupe).
- c : Cancerous area shown by the arrow in Photo. 5b at higher magnification. The cancer cells are degenerative and show clear and vacuolated cytoplasm (H. E. staining, ×40).
- d : PAS reaction and immunohistochemical findings of the hepatocellular carcinoma. The cancer cells are positive for Hepatocyte, but negative for PAS, CK 7 and CK 20 (×40).

した。胆汁内に癌細胞が出現するのは胆汁細胞診の感度が関与している。木村ら<sup>5)</sup>は初回のみ胆汁細胞診の感度を31.6%，繰り返し検査を行うことで54.9%まで向上すると述べている。Uchidaら<sup>6)</sup>は初回の胆汁細胞診の感度は40.8%で，繰り返し行うことで72.4%まで向上すると述べている。胆道狭窄を有する胆道系癌症例でも胆汁細胞診検査で必ず悪性細胞が出現するとは限らないため，繰り返し検査を行うことが正診率の向上につながると考えられた。

1回目の胆汁細胞診では肝細胞癌の細胞が出現していたが陰性と報告してしまった。再検討で認めた肝細胞癌細胞は大型で小型核を有し，核異型は弱かった。細胞質は淡明で泡沫状であり，典型的な肝細胞癌の細胞像ではなかった

ため癌細胞と同定できなかった。最後に行った胆管擦過細胞診でも同様の細胞が認められ，このときは肝細胞癌や腎細胞癌の転移を考えたが，鑑別が難しかった。再鏡検した際に，少数ではあるが，これらの癌細胞の中に胞体内胆汁色素を有するものを認めた。胆汁産生がみられれば，肝細胞癌の確定診断が可能<sup>7)</sup>であり，Aliら<sup>8)</sup>は肝細胞癌の48%の症例に，Pedioら<sup>9)</sup>は肝細胞癌の23%に胞体内胆汁色素を認めたとしている。松尾ら<sup>10)</sup>も肝細胞癌の細胞像の特徴の一つとして胞体内胆汁色素を挙げており，他臓器由来の腫瘍との鑑別に有用な細胞所見と考えられた。剖検後に胆管内に浸潤した肝細胞癌部を鏡検したところ，癌細胞は著明な壊死性変化を示しており，細胞診標本で認めた癌細胞



**Photo. 6** The pancreas at autopsy

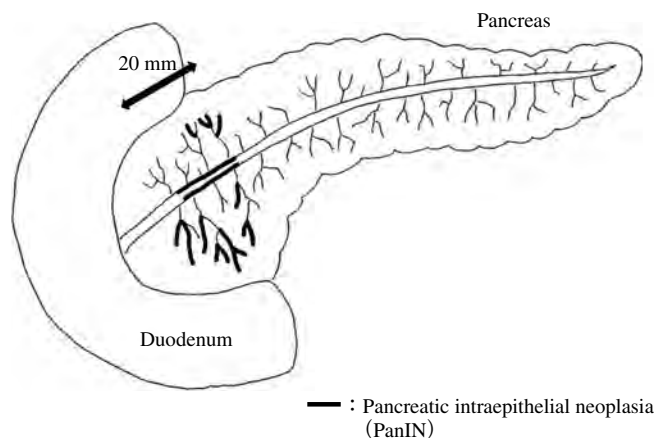
- a : Cut surface of the head of the pancreas. There are no macroscopically visible tumors or dilatation of the main pancreatic duct (blue arrows), but histologically, pancreatic intraepithelial neoplasia (red points) was found in the head of the pancreas.
- b : Carcinoma *in situ* in a branch of the pancreatic duct, showing a papillary structure (H. E. staining,  $\times 20$ ).
- c : Branch duct showing the region of transition from low-grade PanIN (blue arrow) to carcinoma *in situ* (red arrow) (H. E. staining,  $\times 10$ ).
- d : PAS reaction and immunohistochemical findings of carcinoma *in situ* of the pancreas. The cancer cells are positive for PAS and CK 7, but negative for Hepatocyte and CK 20 ( $\times 20$ ).

と類似していた。このことから細胞診標本で認めた肝細胞癌細胞が淡明で泡沫状の細胞質を呈したのは変性壊死性変化のためであったと考えられた。1回目の胆汁細胞診や胆管擦過細胞診で認めた多数の異型裸核細胞も腫瘍細胞の変性壊死性変化を反映していたと考えられた。

5回目の胆汁細胞診で認めた異型細胞は細胞重積が強く、細胞質が乏しくライトグリーンに染まり、核偏在性で核形不整が強いなどの細胞所見を呈しており、上記の肝細胞癌細胞の細胞像と異なる腺癌細胞であった。この腺癌細胞は総胆管に挿入されたドレナージチューブから採取した5回目の胆汁細胞診のみに出現した。機能的膵胆管合流異常が背景にあり、膵液が胆管内に逆流し膵癌細胞が出現し

たと考えられた。肝内胆管に上述したような異型性を示す異型上皮は確認できず、肝細胞癌と異なる癌細胞の発生部位は、膵上皮内癌のみのため膵上皮内癌由来の腺癌細胞と考えられた。

上記の泡沫状細胞質を有する大型の肝細胞癌細胞を考えた細胞とこれと異なる腺癌細胞は、免疫細胞化学染色で前者はHepatocyte (+), CK7 (-)であり、後者はHepatocyte (-), CK7 (+)であった。これらは肝細胞癌と膵上皮内癌の免疫組織化学染色結果と一致しており、泡沫状大型異型細胞は肝細胞癌細胞で、それと異なる腺癌細胞は膵上皮内癌由来の細胞であることが免疫染色によっても同様に示唆された。



**Fig. 1** Schema of the pancreas  
Pancreatic intraepithelial neoplasia localized to the head of the pancreas.

本例の膵病変は膵頭部の膵管内に局限した PanIN であった。PanIN は膵管癌の前駆病変として知られているが、膵癌取扱い規約第 7 版<sup>11)</sup>では異型の程度が上皮内癌に満たないものは low grade PanIN (同義語: PanIN-1 or -2), 上皮内癌相当のものは high grade PanIN (同義語: PanIN-3, 上皮内癌)と細分類している。本例の PanIN は種々の程度の異型を示し、低異型～上皮内癌相当の高異型度のものが混在しており、両者が移行していくような像が認められた。Hruban ら<sup>12)</sup>は PanIN の段階的な異型の変化を経て膵管癌が発生する progression model を報告しており、本例も膵病変が多段階的に発育進展し悪性化していく様子をとらえたものと考えられた。

膵管内腫瘍には、PanIN と鑑別を要する腫瘍として膵管内乳頭粘液性腫瘍 (intraductal papillary mucinous neoplasm, 以下 IPMN) がある。PanIN は肉眼的な膵管拡張を伴わない顕微的な膵管内増殖性病変であるが、IPMN は粘液を容れた肉眼的な膵管拡張を特徴とする膵管上皮性腫瘍である<sup>11)</sup>。本例では肉眼的な膵管拡張はなかったため、IPMN との鑑別は可能であった。

本例は肝細胞癌と膵上皮内癌の重複癌であった。重複肝細胞癌の頻度は、6.2～8.1%である<sup>13-15)</sup>。肝細胞癌に重複した他臓器癌は胃癌が最も多い。膵癌との合併例はこれらの報告中、中島らの 2 例、笹瀬らの 1 例のみであった。胆汁細胞診標本中に肝細胞癌と膵癌の 2 種類の細胞が認められた報告例は検索しえた範囲では認められず、非常にまれな症例であった。

## VI. 結 語

胆汁細胞診は胆管内発育型肝癌の腫瘍部から脱落した細

胞をとらえる可能性があり、胆管内発育型肝癌の診断に有用な手段となりうる。本例は胆汁細胞診において肝細胞癌とそれと異なる腺癌を疑う細胞の 2 種類の細胞が出現しており、剖検後に肝細胞癌と膵上皮内癌の重複癌であることを確認したまれな 1 例であった。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第 55 回日本臨床細胞学会秋期大会の一般公募演題(示説)にて報告した。

## Abstract

**Background** : We report a rare case of detection of two different types of cancer cells on bile cytology.

**Case** : A 63-year-old male patient had undergone resection for hepatocellular carcinoma at the age of 56. Bile cytology was performed five times and bile duct brush cytology was also performed, because abdominal CT revealed dilatation of the left intrahepatic bile duct. The first bile cytology and bile duct brush cytology revealed many large tumor cells dispersed or arranged in clusters of various sizes. The tumor cells had abundant clear and vacuolated cytoplasm and small round nuclei, and were immunocytochemically positive for Hepatocyte and negative for CK 7 (Hepatocyte (+) and CK 7 (-)). The fifth bile cytology showed a few tightly packed clusters of tumors cells with irregular outlines. The tumor cells were medium-sized, with scant cytoplasm and irregularly shaped nuclei and dense chromatin; immunocytochemically, they were negative for Hepatocyte, but positive for CK 7 (Hepatocyte (-) and CK 7 (+)). Autopsy examination revealed a hepatocellular carcinoma invading the bile duct and carcinoma *in situ* of the pancreas.

**Conclusion** : Bile cytology in this case showed two different types of cancer cells—one arising from hepatocellular carcinoma and the other from pancreatic cancer.

## 文 献

- 1) 工藤正敏, 泉 並木, 市田隆文, 具 英成, 國土典宏, 坂本亨宇・ほか. 第 19 回 全国原発性肝癌調査報告(2006～2007). 肝臓 2016; 57: 45-73.
- 2) 山本雅一, 高橋 豊, 佐藤浩之, 大坪毅人, 中野雅行, 高崎健. 肝門部胆管への直接浸潤により閉塞性黄疸を呈した肝細胞癌の 1 症例. 肝胆膵 2003; 47 (6): 813-818.
- 3) 矢田貝 凱, 大沢二郎, 滝 吉郎, 細谷 亮, 大塩学而, 篠田正昭・ほか. 「胆管内発育型肝癌」の臨床. 日外会誌 1981; 82: 622-632.
- 4) 土屋泰夫, 佐野佳彦, 中村利夫, 梅原靖彦, 大久保忠俊, 中村 達. 胆管内発育型肝細胞癌の 1 例—本邦報告例の臨床的検討—. 日消外会誌 1999; 32 (9): 2258-2262.
- 5) 木村公一, 古川善也, 山崎総一郎, 香川幸一, 坂野文香, 栗

- 田幸央・ほか. ENBD チューブ留置での胆汁細胞診の回数別・疾患別検討. *Gastroenterol Endosc* 2011 ; 53 : 3510-3517.
- 6) Uchida, N., Kamada, H., Ono, M., Arimoto, Y., Masaki, T., Nakatsu, T., et al. How many cytological examinations should be performed for the diagnosis of malignant biliary stricture via an endoscopic nasobiliary drainage tube? *J Gastroenterol Hepatol* 2008 ; 23 : 1501-1504.
- 7) 日本肝癌研究会, 編. 臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約 第6版. 東京: 金原出版; 2015.
- 8) Ali, M. A., Akhtar, M., Mattingly, R. C. Morphologic spectrum of hepatocellular carcinoma in fine needle aspiration biopsies. *Acta Cytol* 1986 ; 30 : 294-302.
- 9) Pedio, G., Landolt, U., Zobeli, L., Gut, D. Fine needle aspiration of the liver. Significance of hepatocytic naked nuclei in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. *Acta Cytol* 1988 ; 32 : 437-442.
- 10) 松尾 武, 林田蓉子, 穴見正信. 原発性肝癌の細胞診. *日臨細胞会誌* 1981 ; 20 : 56-63.
- 11) 日本膵臓学会, 編. 膵癌取扱い規約 第7版. 東京: 金原出版; 2016.
- 12) Hruban, R. H., Goggins, M., Parsons, J., Kern, S. E. Progression model for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2000 ; 6 : 2969-2972.
- 13) 中島敏郎, 神代正道, 杉原茂孝, 松尾研一郎, 中原俊尚, 村上龍夫・ほか. 原発性肝癌の病理形態学的研究—肝細胞癌と重複癌—. *久留米医会誌* 1984 ; 47 : 548-559.
- 14) 笹瀬信也, 岡本英三, 豊坂昭弘, 飛田忠之, 鈴木栄太郎, 朱明義・ほか. 原発性肝癌と他臓器癌の治療. *日消外会誌* 1985 ; 18 : 2336-2339.
- 15) 三好康雄, 佐々木 洋, 今岡真義, 柴田 高, 石川 治, 大東弘明・ほか. 肝細胞癌と他臓器癌の重複症例 (同時性および異時性) の検討. *日消外会誌* 1988 ; 21 : 55-59.

## 短 報

# 頸部リンパ節に発生した follicular dendritic cell sarcoma (FDCS) の 1 例

中川 篤<sup>1)</sup> 酒々井夏子<sup>2)</sup> 鬼頭 勇輔<sup>3)</sup> 齊郷智恵美<sup>3)</sup> 宮崎 龍彦<sup>2)</sup>

岐阜大学医学部附属病院検査部<sup>1)</sup>, 同 病理部<sup>2)</sup>, 岐阜大学大学院医学系研究科形態機能病理学<sup>3)</sup>

## I. はじめに

Follicular dendritic cell sarcoma (以下 FDCS) は濾胞樹状細胞由来のまれな悪性腫瘍で, 幅広い年齢で発症するが, やや女性に多い<sup>1)</sup>. 発生部位は 1/2~2/3 がリンパ節 (特に頸部リンパ節が多い) に発生し, 口蓋, 口腔, 消化管などの節外でも半数弱発生する. 今回, われわれは頸部リンパ節に発生した FDCS を経験したので, その細胞所見, 組織所見, 免疫細胞化学的所見について報告する.

## II. 症 例

80 歳代, 女性. 右頸部腫瘤を自覚. 疼痛なし. 他院を受診して頸部リンパ節を生検され, FDCS と診断. 加療目的にて当院紹介され前頸部腫瘍 (最大径 60 mm×30 mm) 摘出術施行. その後経過観察していたが, 約半年後, 頸部 CT にて前頸部および左鎖骨上窩リンパ節に腫瘤形成を認め, 頸部リンパ節穿刺吸引細胞診が施行された.

## III. 細胞学的所見

リンパ球を背景に N/C 比が大きく, 核クロマチンが微細顆粒状に増量した異型細胞が多数認められた. 胞体は類円形~多角形で細胞境界は不明瞭であった, 細胞間に緩い結合性を示す上皮様集塊が比較的目立った (Photo. 1a). 核は主に類円形で一部に鋭い切れ込み像がみられ (Photo. 1b), 核小体は腫大しているものが多数認められた. 穿刺吸引にて用いた注射針を LBC 液で洗浄し, 採取した細胞より免疫染色を施行したところ, CD21 および CD23 が陽性となった (Photo. 2).

## IV. 摘出材料組織学的所見

類円形核と好酸性胞体を有する腫瘍細胞が緩い結合性を示して充実状に増殖し, 線維血管性の隔壁で分画されていた. 広範な出血および地図状の壊死を認め, 多数の核分裂像がみられた (Photo. 1c). 免疫組織化学染色の結果は CD21 (+), CD23 (+), Vimentin (+), EMA (一部に+), Cytokeratin (AE1/AE3) (一部に+), CAM5.2 (-), Podoplanin (D2-40) (-), LCA (-), CD3 (-), CD20 (-), CD79a (-), MIB-1 index は約 60%であった.

## V. 考 察

FDCS はまれな腫瘍ではあるが, パラフィン切片を用いた免疫組織化学染色で FDC を同定できるようになったことにより, 近年報告が増加している<sup>2)</sup>. 電子顕微鏡的に腫瘍細胞間には desmosome 様接着構造がみられる. 免疫組織化学染色では FDC マーカーである CD21, CD23, CD35, KiM4p が陽性となる. また, clusterin が常に強陽性とな

A case of follicular dendritic cell sarcoma (FDCS) in cervical lymph node

Atsushi NAKAGAWA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Natsuko SUZUI<sup>2)</sup>, M. D., Yusuke KITO<sup>3)</sup>, M. D., Chiemi SAIGO<sup>3)</sup>, M. D., Tatsuhiko MIYAZAKI<sup>2)</sup>, M. D.

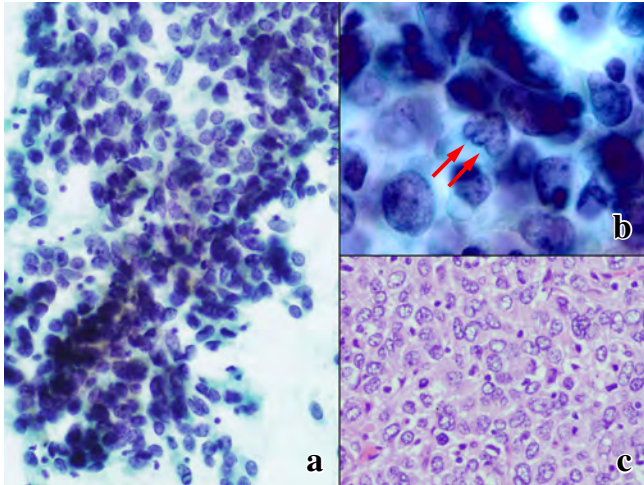
<sup>1)</sup> Division of Clinical Laboratory, <sup>2)</sup> Pathology Division, Gifu University Hospital

<sup>3)</sup> Department of Pathology and Translational Research, Gifu University Graduate School of Medicine

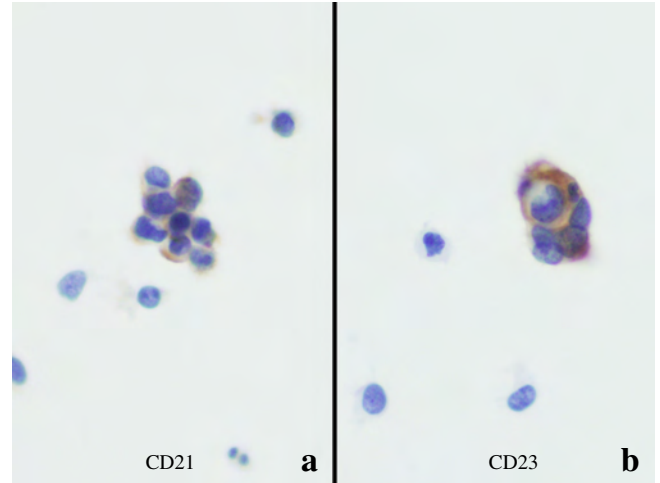
論文別刷請求先 〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸1の1 岐阜大学医学部附属病院検査部 中川 篤

平成 29 年 4 月 2 日受付

平成 30 年 5 月 18 日受理



**Photo. 1** Aspiration cytology and biopsy of cervical LN.  
 a : The specimen showed flat clusters of atypical cells with ovoid nuclei of various sizes containing tiny granular chromatin and pale scanty cytoplasm, with an increased N/C ratio. b : Some atypical cells revealed convoluted nuclei (arrows) (a : Pap. Staining,  $\times 20$ , b : Pap. Staining,  $\times 100$  in original magnification). c : Histologically, the tumor was composed of a solid growth of atypical cells with convoluted nuclei and numerous mitotic figures (HE staining,  $\times 20$ ).



**Photo. 2** Immunocytochemistry using LBC specimens.  
 The atypical cell clusters showed positive staining for CD21 (a) and CD23 (b) (original magnification  $\times 40$ ).

川) で発表した。

## Abstract

A Japanese female in her ninth decade consulted Gifu University Hospital for a recurrent mass in her right neck. A fine needle aspiration biopsy was performed, which revealed flat clusters of atypical cells with ovoid nuclei of various sizes containing tiny granular chromatin as well as pale scanty cytoplasm, resulting in an increased N/C ratio. Some atypical cells revealed characteristically deeply convoluted nuclei. Histological examination revealed solid clusters of loosely adherent atypical cells with marked necrosis, hemorrhage and numerous mitoses. Immunocytochemistry revealed positive staining for CD21 and CD23, which led to the diagnosis of FDCS.

## 文 献

- 1) 中村直哉. リンパ節・血液. 日本臨床細胞学会, 編. 細胞診ガイドライン4. 東京: 金原出版; 2015. 205-226.
- 2) 大竹浩也, 山川光徳. 組織球および樹状細胞腫瘍. 森 茂朗, 監修. リンパ腫アトラス第4版. 東京: 文光堂; 2014. 258-273.
- 3) Chan, J. K. C., Pileri, S. A., Delsol, G., Fletcher, C. D. M., Weiss, L. M., Grogg, K. L. Follicular dendritic cell sarcoma, WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues 4th Edition. Lyon : IARC Press : 2008. 363-364.

る。その他, desmoplakin, vimentin, fascin, EGFR に陽性で, CD20, CD45, CD68, EMA, S-100 蛋白,  $\alpha$ -SMA など陽性になりえる<sup>3)</sup>。本例では陰性であったが podoplanin (D2-40) も陽性となることもある。Papanicolaou 染色にての FDCS 細胞所見では細胞質が円形や紡錘形あるいは多角形で菲薄なものが多くみられ, 細胞境界が不明瞭である。核形は主に円形から類円形のがみられるが, 鋭い核の切れ込み像が散見される。まれに核内空胞もみられる。核クロマチンは微細～細顆粒状のものが混在し不均等に分布する。FDCS は緩い結合性を示し, 上皮様の集塊がしばしば出現する。またリンパ球との two-cell pattern が形成される。よって低分化な癌や two-cell pattern を形成する腫瘍(胸腺腫等)との鑑別を要する。リンパ節に発生した場合は, 特に転移性癌と誤認する可能性があり注意を要する。菲薄な胞体や核の切れ込み像および核クロマチンの特徴を把握し, この腫瘍を念頭に置く必要があると思われた。

筆者らに開示すべき利益相反はない。

本論文の要旨は第 57 回日本臨床細胞学会総会(2016 年 5 月, 神奈

## 短 報

# 穿刺細胞診液状検体にて多数の Michaelis-Gutmann 小体が観察された腎マラコプラキアの1例

濱砂 優加<sup>1)</sup> 吉河 康二<sup>1)</sup> 竹山 朋希<sup>1)</sup> 大石 善丈<sup>2)</sup>国立病院機構別府医療センター病理診断科<sup>1)</sup>, 九州大学大学院医学研究院形態機能病理学<sup>2)</sup>

## I. はじめに

マラコプラキアは主として尿路生殖器系臓器にみられるまれな慢性肉芽腫性疾患であり, しばしば癌腫などの腫瘍性病変と誤認されやすい<sup>1)</sup>. 顕微鏡的にマラコプラキアを特徴づける所見は Michaelis-Gutmann 小体 (以下 MG) である<sup>1)</sup>. マラコプラキアは膀胱発生例が多く, 腎発生例は比較的まれである<sup>2)</sup>. 今回, 穿刺細胞診の液状検体にて多数の MG を認めた腎マラコプラキアを経験したので報告する.

## II. 症 例

70 歳, 女性. 慢性リウマチなどで加療中に右腰部に疼痛を伴う皮膚潰瘍病変があり, 大量の排膿を認めた. CT にて右腎に直径約 3 cm の低吸収域を認め, その後方に腎外に突出する軟部腫瘤影を認めた (Photo. 1). 右腎嚢胞内容の穿刺排膿術および針生検が施行された. この際の培養同定検査にて *Escherichia coli* が検出された.

## III. 病理組織所見

針生検組織には好酸性の胞体を有する泡沫状組織球が集簇する肉芽組織がみられ, その中に多数の MG が認められた (Photo. 2a). MG は PAS 染色, 鉄染色およびコッサ染色において陽性であり, CD68 (KP1) の免疫組織化学染色では無数のマクロファージが確認された.

## IV. 細胞学的所見

好中球が主体の炎症像を背景に大型のマクロファージを散在性に認めた. その背景およびマクロファージの胞体内に, しばしば層状同心円構造を呈する小球状の MG を認めた (Photo. 2b). MG は従来法で作製したパバニコロウ標本やギムザ標本上では少数しか認められなかったが, 液状検体 (日本ベクトン・ディッキンソン株式会社, BD シュアパス) 標本には多数確認された.

## V. 考 察

尿路生殖器系のマラコプラキアの部位別発生頻度は, 膀胱が 70% と最も多く, 次いで前立腺が 16%, 腎臓はわずか 4% とされる<sup>3)</sup>. マラコプラキアは MG を有するマクロファージを特徴とした慢性肉芽腫性疾患であり, 1901 年に von Hansemann らによって初めて報告され, 特徴的な MG については翌年 Michaelis と Gutmann により報告された<sup>2)</sup>. 大腸菌属の慢性的な感染やマクロファージによる菌体処理能との関連が指摘されているが, 詳細な機序については不明な点が多い<sup>1)</sup>. 今回の細胞診断において液状検体標本にのみ多数の MG がみられたことは興味深い, その原因についてはわれわれは以下のように推測している. すなわ

A case of renal malakoplakia with numerous Michaelis-Gutmann bodies in liquid-based cytology

Yuka HAMASUNA<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Yasuji YOSHIKAWA<sup>1)</sup>, M. D., Tomoki TAKEYAMA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Yoshihiro OHISHI<sup>2)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Department of Pathology, Beppu Medical Center

<sup>2)</sup>Department of Anatomic Pathology, Graduate School of Medical Science, Kyushu University

論文刷請求先 〒 874-0011 大分県別府市大字内竈 1473 独立行政法人国立病院機構別府医療センター病理診断科 吉河康二

平成 30 年 2 月 22 日受付

平成 30 年 4 月 12 日受理



**Photo. 1** Contrast-enhanced computed tomographic image of the abdomen. There are a low-density area in the right kidney (asterisk) and a soft tissue mass (star).

ち、液状検体標本に使用しているコーティングスライドの吸着力が従来法で使用しているスライドに比して強力であること、MGがコーティングスライドに吸着しやすい荷電を帯びていた可能性、MGはカルシウムや鉄を含むことから他の細胞成分に比して重量が重いと予想され細胞成分より比較的早期にスライドに貼付された可能性などである。

今回の症例においては細胞診断ではマラコプラキアを鑑別にあげることができず、同時に施行された針生検の組織診断によりマラコプラキアと診断された。尿路生殖器系臓器の腫瘍性病変ではマラコプラキアの可能性を常に念頭におき、MGを見逃さないことが正しい細胞診断にとって重要であると考えらる。

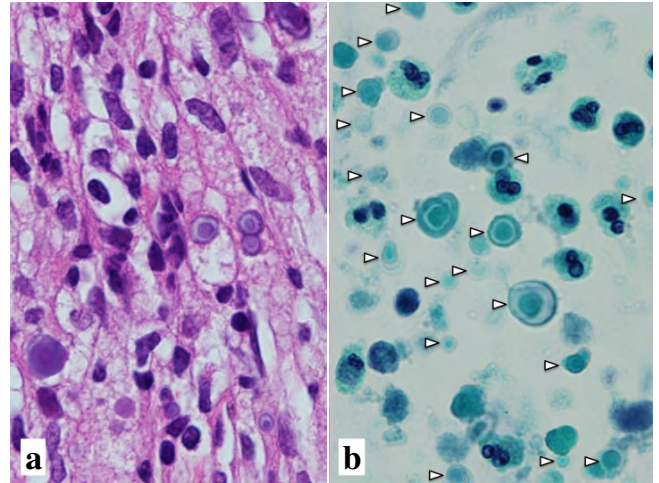
筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第56回日本臨床細胞学会秋期大会(2017年11月、福岡)において報告した。

本例の臨床情報を提供していただいた本院腎泌尿器外科 鈴木駿太郎先生に深謝します。

### Abstract

We present the cytologic features of renal malakoplakia diagnosed in a 70-year-old Japanese woman. The large number of Michaelis-Gut-



**Photo. 2** a : Histologic image of a core needle biopsy specimen showing accumulation of foamy histiocytes with a few MG bodies (HE staining,  $\times 40$ ).  
b : Cytologic examination of a liquid-based cytology specimen showed numerous MG bodies (arrowheads), some of which exhibit a concentrically laminated appearance (Papanicolaou staining,  $\times 100$ ).

mann (MG) bodies, a hallmark of this unique disease, in liquid-based cytology specimens as compared to conventional smear specimens was particularly noteworthy. Among the possible reasons for this phenomenon are the increased attraction power of glass slides for liquid-based cytology preparations, the electrical charge of MG bodies, and the specific gravity of MG bodies.

### 文 献

- 1) McKenney, J. K. Bladder. In Goldblum, J. R., McKenney, J. K., Lamps, L. W., Myers, J. L. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology. 11<sup>th</sup> ed. Philadelphia : Elsevier : 2018. 1069-1670.
- 2) Kapasi, H., Robertson, S., Futter, N. Diagnosis of renal malakoplakia by fine needle aspiration cytology. A case report. Acta Cytol 1998 ; 42 : 1419-1423.
- 3) 久保雅弘, 善本哲郎, 小池 宏, 細川尚三, 有馬正明, 森 義則・ほか: 腎・膀胱マラコプラキアの1例. 泌尿紀要 1991 ; 37 : 169-173.



## 日本臨床細胞学会雑誌投稿規定

## 1. 投稿資格

原則として投稿者は共著者も含め日本臨床細胞学会会員に限る。

## 2. 掲載論文

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

※これらの指針は, 学会誌 1 号に記載。

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

## 3. 投稿形式

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

## 4. 執筆要項

## 1) 文章と文体

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

の限りではない。英文での投稿原稿の場合も和文の場合に準ずる。

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

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. 依頼原稿

依頼原稿は, 総説または原著の形式とし, 査読を必要とせず, 著者校正を行う。

依頼原稿の著者は, 日本臨床細胞学会会員に限らない。

図・表・写真に関しては, 和文での作成を許容する。また掲載料に関しては全額免除とする。

## 10. 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)  | (平成29年11月一部改定) |

#### 添付1 Acta Cytologica への投稿について

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

#### 添付2 以下の2項目は毎年の1号に掲載する。

- ・ヘルシンキ宣言
  - ・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,  $\mu\text{m}$ ,  $\text{cm}^2$ , ml, l, g, mg, etc. ).
- (4) Names of non-Japanese individuals, drugs, instruments / machines, or diseases that have no proper Japanese terms, academic expressions and scientific terms are to be written in the original language. Upper case letters should be used only for proper nouns and the first letter of German nouns.
- (5) Medical terms should be in accordance with the "Saibou-shinn yougo kaisetsu-syu (Handbook of cytological terminology)" edited by the Japanese Society of Clinical Cytology. Abbreviations of medical terms may be used, but the terms should be spelled out in full at their first occurrence in the text and the use of abbreviations is to be mentioned.

#### 2) Manuscript preparation

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

#### 3) Electronic files

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

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

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

- (1) Manuscript format

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

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

## (2) Authors

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

*Original articles* : no more than 10

*Investigation reports* : no more than 8

*Case reports* : no more than 8

*Brief notes* : no more than 5

*Review articles* : just one author, as a general rule

## (3) Abstract

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

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

*Case reports* : Background, Case (s), Conclusion

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

## (4) Key words

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

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

Examples of Key words :

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

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

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

## (5) Text and page limitations

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

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

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

### b. *Case reports* :

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

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

### c. *Brief notes* :

A brief note should not exceed two printed pages.

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

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

## (6) English abstract

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

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

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

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

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

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

*Case reports* : Background, Case (s), Conclusion

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

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

#### (7) References

- a. Only major references are to be listed.

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

*Case reports* : no more than 15 titles

*Brief notes* : no more than 5 titles

*Review articles* : no limit

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

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

For journals :

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

For books :

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

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

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

#### (8) Figures, tables and photographs

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

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

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

#### 5) Style of *special articles*

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

#### 6) *Reader's voices*

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

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

sponding English title should be provided.

The text should be started on a new line.

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

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

#### 7) English manuscripts

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

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

#### 5. Reprints :

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

#### 6. Review of the manuscript :

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

#### 7. Proofreading :

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

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

#### 8. Publishing fee :

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

#### 9. Revision of these rules :

The rules for submitting manuscripts may change.

(Partial revision June 1992)

(Partial revision June 1994)

(Partial revision June 1997)

(Partial revision June 1999)

(Partial revision June 2009)

(Partial revision November 2009)

(Partial revision April 2010)

(Partial revision September 2010)

(Partial revision March 2011)

(Partial revision April 2012)

(Partial revision May 2014)

(Partial revision November 2014)

(Partial revision December 2014)

(Partial revision March 2015)

(Partial revision January 2017)

#### Appendix 1. Submission of manuscripts to *Acta Cytologica*

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

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

- Declaration of Helsinki
- 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 | 三上芳喜  |       |        |       |       |
| 委員: 伊藤以知郎  | 岡本三四郎 | 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   | 矢納研二  |       |
| 幹事: 岡田真也   | 河内茂人  | 谷川輝美  |        |       |       |
| 査読委員: 相島慎一 | 青木裕志  | 明石京子  | 明瀬光里   | 秋葉 純  | 阿部彰子  |
| 阿部英二       | 安倍秀幸  | 阿部 仁  | 荒木邦夫   | 有泉 泰  | 有田茂実  |
| 有廣光司       | 有馬良一  | 飯田哲士  | 伊倉義弘   | 池田仁恵  | 池田桂子  |
| 池田 聡       | 池田純一郎 | 池本理恵  | 石井真美   | 石岡伸一  | 石川雄一  |
| 石谷 健       | 出馬晋二  | 磯西成治  | 井谷嘉男   | 市原 周  | 市村友季  |
| 伊東恭子       | 伊藤雅文  | 稲田健一  | 井野元智恵  | 今井 裕  | 今井律子  |
| 今野元博       | 今村好章  | 井村穰二  | 伊豫田 明  | 岩井幸子  | 岩崎雅宏  |
| 岩田 卓       | 上田善彦  | 上原 剛  | 宇佐美知香  | 碓井宏和  | 薄田勝男  |
| 白田実男       | 内田克典  | 内田好明  | 宇津木久仁子 | 馬屋原健司 | 梅澤 聡  |
| 梅澤 敬       | 浦野 誠  | 卜部省悟  | 卜部理恵   | 江口正信  | 蝦名康彦  |
| 遠藤浩之       | 小穴良保  | 及川洋恵  | 大井章史   | 大石徹郎  | 大井恭代  |
| 大金直樹       | 大亀真一  | 大久保文彦 | 大崎博之   | 大崎能伸  | 大谷 博  |
| 太田善夫       | 大塚重則  | 大野喜作  | 大林千穂   | 大原 樹  | 大平達夫  |
| 大森真紀子      | 緒方 衝  | 岡 輝明  | 岡 俊郎   | 岡部義信  | 岡本 聡  |
| 岡本吉明       | 小倉 豪  | 小椋聖子  | 尾崎 聡   | 尾崎 敬  | 小田義直  |
| 小野瀬 亮      | 尾松公平  | 小山田裕行 | 小山徹也   | 甲斐敬太  | 利部正裕  |
| 柿沼廣邦       | 垣花昌俊  | 郭 翔志  | 覚野綾子   | 笠井孝彦  | 笠松高弘  |
| 梶原直央       | 梶原 博  | 加勢宏明  | 片岡竜貴   | 片山博徳  | 香月奈穂美 |
| 加藤一喜       | 加藤 拓  | 加藤智美  | 加藤利奈   | 門田球一  | 加戸伸明  |
| 金尾祐之       | 金山清二  | 金子千之  | 鹿股直樹   | 神尾多喜浩 | 神山晴美  |
| 鴨井青龍       | 川越俊典  | 川崎朋範  | 川瀬里衣子  | 河野光一郎 | 河野裕夫  |
| 河原明彦       | 河原 栄  | 河原邦光  | 河村憲一   | 川村直樹  | 神田浩明  |
| 紀川純三       | 菊池 朗  | 木佐貫 篤 | 岸野万伸   | 鬼島 宏  | 岸本浩次  |
| 北澤莊平       | 北澤理子  | 北村隆司  | 木下勇一   | 木村文一  | 喜友名正也 |
| 京 哲        | 清川貴子  | 草苺宏有  | 串田吉生   | 工藤明子  | 久布白兼行 |
| 久山佳代       | 黒川哲司  | 黒住昌史  | 黒瀬圭輔   | 黒田 一  | 黒田 誠  |
| 小島淳美       | 小島 勝  | 小塚祐司  | 小西 登   | 小林裕明  | 小林博久  |
| 小林佑介       | 小林陽一  | 小宮山慎一 | 小山芳徳   | 近藤英司  | 近藤哲夫  |
| 近内勝幸       | 齊尾征直  | 齋藤生朗  | 坂谷貴司   | 坂本 優  | 嵯峨 泰  |
| 佐川元保       | 桜井孝規  | 笹川寿之  | 佐々木素子  | 笹 秀典  | 佐治晴哉  |
| 佐藤慎也       | 佐藤誠也  | 佐藤美紀子 | 郷久晴朗   | 澤崎 隆  | 澤田達男  |
| 塩澤 哲       | 品川明子  | 澁木康雄  | 澁田秀美   | 澁谷 潔  | 澁谷信介  |
| 島田宗昭       | 清水和彦  | 清水道生  | 清水禎彦   | 下釜達朗  | 下条久志  |
| 白波瀬浩幸      | 白山裕子  | 菅井 有  | 杉島節夫   | 杉谷雅彦  | 杉山 徹  |
| 杉山裕子       | 鈴木 淳  | 鈴木 直  | 鈴木雅子   | 鈴木正人  | 鈴木美和  |
| 進 伸幸       | 関田信之  | 関根浄治  | 園田顕三   | 駄阿 勉  | 多比良朋希 |



|       |       |       |       |       |       |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 高倉 聡  | 高田恭臣  | 高野忠夫  | 高橋顕雅  | 高橋恵美子 | 高橋 円  |
| 高橋芳久  | 高松 潔  | 田口健一  | 田口雅子  | 武井英博  | 竹井裕二  |
| 竹下盛重  | 武田麻衣子 | 武田玲郁  | 竹原和宏  | 田尻琢磨  | 田勢 亨  |
| 橘 啓盛  | 楯 真一  | 田中一朗  | 田中耕平  | 田中尚武  | 田中浩彦  |
| 田中綾一  | 田中良太  | 棚田 諭  | 田沼順一  | 田畑 務  | 玉田 裕  |
| 田村浩一  | 千酌 潤  | 塚田ひとみ | 塚本徹哉  | 辻 浩介  | 都島由紀雄 |
| 津田浩史  | 土田 秀  | 筒井英光  | 角田 肇  | 寺戸信芳  | 寺畑信太郎 |
| 寺本典弘  | 寺本瑞絵  | 土居正知  | 田路英作  | 徳田雄治  | 渡具知 克 |
| 徳永英樹  | 戸澤晃子  | 富田裕彦  | 豊島将文  | 豊田進司  | 鳥居貴代  |
| 内藤嘉紀  | 中泉明彦  | 中尾佳史  | 長坂徹郎  | 中里宜正  | 中澤久美子 |
| 長嶋 健  | 永瀬 智  | 中谷行雄  | 中塚伸一  | 中村栄男  | 仲村 勝  |
| 中村力也  | 中山 淳  | 中山富雄  | 中山宏文  | 南部雅美  | 新倉 仁  |
| 西尾 浩  | 西ヶ谷順子 | 西川 鑑  | 錦見恭子  | 西野幸治  | 西村由香里 |
| 西村理恵子 | 西森 誠  | 西山憲一  | 布引 治  | 野田 裕  | 能登原憲司 |
| 野中道子  | 野村秀高  | 野村弘行  | 野本靖史  | 則松良明  | 羽賀博典  |
| 端 晶彦  | 橋口真理子 | 長谷川清志 | 長谷川哲哉 | 畠 榮   | 畑中一仁  |
| 秦 美暢  | 蜂須賀 徹 | 服部 学  | 羽鳥 努  | 羽原利幸  | 濱川真治  |
| 林 茂徳  | 林 俊哲  | 原田憲一  | 坂東健次  | 阪埜浩司  | 東田太郎  |
| 東 美智代 | 樋口佳代子 | 姫路由香里 | 平沢 晃  | 平田哲士  | 平林健一  |
| 廣井禎之  | 廣川満良  | 廣島健三  | 廣田誠一  | 福島裕子  | 福島万奈  |
| 福留伸幸  | 福屋美奈子 | 藤井丈士  | 藤田茂樹  | 藤田 勝  | 伏見博彰  |
| 藤山淳三  | 藤原 潔  | 藤原寛行  | 二神真行  | 古田玲子  | 古旗 淳  |
| 干川晶弘  | 星田義彦  | 細根 勝  | 堀 由美子 | 本間慶一  | 前田純一  |
| 前田宜延  | 増田健太  | 増田しのぶ | 町田知久  | 松井成明  | 松浦基樹  |
| 松浦祐介  | 松岡和子  | 松下 宏  | 松田陽子  | 松永 徹  | 松林 純  |
| 松本光司  | 松本慎二  | 松元 隆  | 丸川活司  | 丸田淳子  | 丸山康世  |
| 丸 喜明  | 三浦弘守  | 三浦弘之  | 三上幹男  | 水野美香  | 三田和博  |
| 三橋 暁  | 皆川幸久  | 湊 宏   | 南口早智子 | 南 優子  | 三村明弘  |
| 宮井由美  | 宮城悦子  | 宮城 淳  | 三宅真司  | 三宅康之  | 宮嶋葉子  |
| 宮本朋幸  | 棟方 哲  | 村田哲也  | 望月紀英  | 元井 亨  | 元木葉子  |
| 森定 徹  | 森澤宏行  | 森下明博  | 森下由紀雄 | 森 康浩  | 森村 豊  |
| 安岡弘直  | 安田政実  | 矢田直美  | 谷田部 恭 | 柳井広之  | 矢野恵子  |
| 矢野博久  | 山上 亘  | 山口知彦  | 山口 倫  | 山崎龍王  | 山下 博  |
| 山田壮亮  | 山田恭輔  | 山田隆司  | 山田 隆  | 山田鉄也  | 山田範幸  |
| 山本晃人  | 山元英崇  | 横井豊治  | 横尾英明  | 横瀬智之  | 横山俊朗  |
| 横山宗伯  | 横山良仁  | 吉岡治彦  | 吉澤明彦  | 吉田浩一  | 吉田 勤  |
| 吉田朋美  | 吉野 潔  | 吉見直己  | 米田 操  | 米山剛一  | 梁 善光  |
| 若狭朋子  | 鷺谷清忠  | 和田直樹  | 渡邊 純  | 渡辺寿美子 | 渡部 洋  |

(50音順)

## 総説論文の一部訂正のお知らせ

日本臨床細胞学会雑誌第 57 巻第 2 号に、総説論文「悪性中皮腫の細胞像—中皮腫細胞診評価ワーキンググループの報告をふまえて—」(p101~108) を掲載した地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪はびきの医療センター病理診断科の河原邦光です。このたびの私の総説論文の一部に以下の誤りがありましたので、ここにお詫びし訂正致します。

### 記

掲載文章 (p105 右段, 5~7 行目) : 反応性中皮症例はいずれの抗体も 94%, 90%に陽性であり, 中皮腫症例は 2 抗体とも全例が陰性であったことを報告した<sup>18)</sup>.

訂正後文章 : 中皮腫症例はいずれの抗体も 94%, 90%に陽性であり, 反応性中皮症例は 2 抗体とも全例が陰性であったことを報告した<sup>18)</sup>.

以上



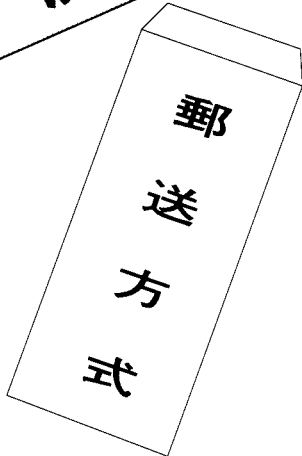


左側：長期間喫煙者の肺



右側：非喫煙者の肺

# 肺がん予防・早期発見のために たんのげんさ 喀痰細胞診のすすめ



## 【特長】

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

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

※容器発注及び受検方法などの詳細は、  
下記へお問い合わせ下さい。

製造発売元



### メディカルケアセンター

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

推薦 東京医科大学外科学教室