

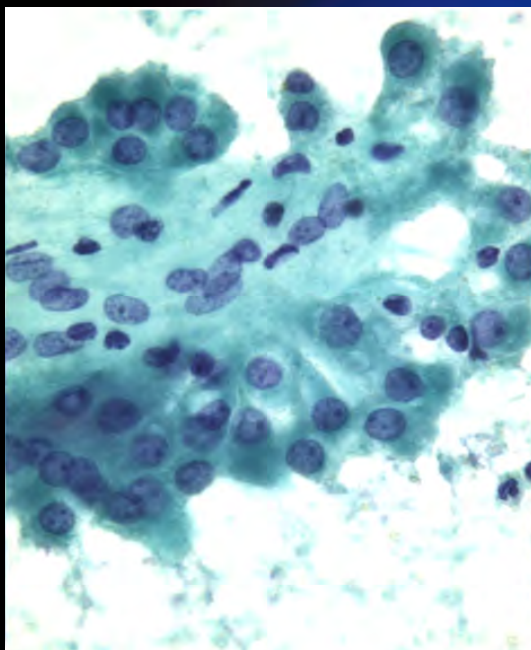
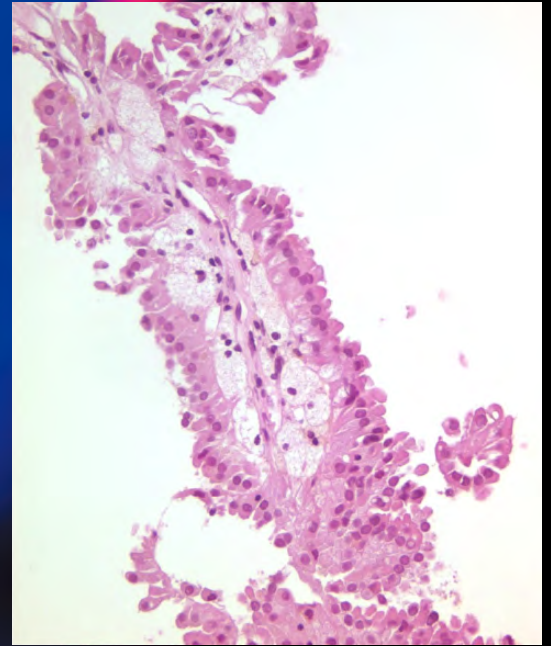
ONLINE ISSN 1882-7233  
PRINT ISSN 0387-1193

日臨細胞誌  
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第58巻 第3号 令和元年5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.58 No. **3**  
May 2019



目 次

編集委員巻頭言.....九島 巳樹

〈原 著〉

わが国における子宮頸がんの一次スクリーニング法

.....東北大学大学院医学系研究科・医学部 成澤 邦明・他 (103)

〈調査報告〉

宇佐市における HPV 検査併用子宮頸がん検診 5 年間の調査報告

——子宮頸がん予防ワクチン接種 2 年間の効果——

.....レディースクリニック松本醫院 松本 英雄 (109)

〈症 例〉

多数の組織球の出現が病変推定を困難にした耳下腺 MALT リンパ腫の 1 例

.....地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪急性期・総合医療センター病理科 倉澤 佳奈・他 (116)

2 型乳頭状腎細胞癌の 1 例

——CT ガイド下腎腫瘍生検時の針先洗浄細胞診を中心に——

.....神戸市立西神戸医療センター臨床検査技術部 船越 真依・他 (120)

臍 clear cell variant of solid pseudopapillary neoplasm の 1 例

.....広島県厚生農業協同組合連合会広島総合病院病理研究検査科 永田 郁子・他 (126)

迅速細胞診断時悪性病変が疑われた毛母腫の 1 例

.....独立行政法人国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター病理診断科 吉田(田中) 美帆・他 (133)

投稿規定.....(139)

編集委員会.....(146)

—————\*—————

〈表紙写真〉

乳頭状腎細胞癌

(左：パパニコロウ染色，右：H-E 染色) (船越 真依・他，左：Photo. 2c, 122 頁，右：Photo. 3a, 123 頁)

## CONTENTS

Editorial.....Miki Kushima

### *Original Article*

Primary screening of Japanese women for cervical cancer

Kuniaki Narisawa, et al. (Graduate School/Faculty of Med., Tohoku Univ., Miyagi) .....(103)

### *Investigation Report*

Five-year preliminary results of cervical cancer screening with human papillomavirus test in Usa city

Hideo Matsumoto (Matsumoto Lady's Clinic, Oita) .....(109)

### *Clinical Articles*

MALT lymphoma coexisting a large number of histiocytic appearances

—A case report—

Kana Kurasawa, et al. (Dept. of Path., Osaka General Med. Center, Osaka) .....(116)

A case of type 2 papillary renal cell carcinoma

—Wash cytology of CT-guided core needle biopsy specimens—

Mai Funakoshi, et al. (Dept. of Clin. Lab., Kobe City Nishi Kobe Med. Center, Hyogo) .....(120)

Cytologic features of a clear cell variant of a solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas in an adult male patient

—A case report—

Ikuko Nagata, et al. (Section of Path. Research and Lab., JA Hiroshima General Hosp., Hiroshima) .....(126)

A case of pilomatricoma with suspected malignancy diagnosed by intraoperative rapid cytological diagnosis

Miho Yoshida-Tanaka, et al. (Dept. of Diag. Path., National Hosp. Org. Kure Med. Center

and Chugoku Cancer Center, Hiroshima) .....(133)

Notice to contributors.....(139)

### *Cover Photo*

Papillary renal cell carcinoma

(Left : Pap. stain, Right : H-E stain) (Mai Funakoshi, et al., Left : Photo. 2c, p122, Right : Photo. 3a, p123)



## 編 集 委 員 卷 頭 言

Miki Kushima

# 九 島 巳 樹

昭和大学江東豊洲病院臨床病理診断科

### ▶ 令和への期待



ちょうど2年前に巻頭言を担当させていただいた時は同僚たちと隅田川の屋形船で夜桜見物をした後でしたが、乗船する直前の土砂降りの雨と雷で驚かされました。今年も屋形船で隅田川をさかのぼり、満開の桜を舟上から眺めることを期待していたのですが、屋形船の階上に出た途端に雨が降り出して、びしょ濡れになってしまいました。雨降って地固まると言います。何か揉め事があっても、喧嘩した後はかえって仲良くなれるという意味ですが、今回は揉め事もなく、さらには翌日に絶好のお花見日和が来ました。皆様方のお花見はいかがでしたでしょうか。お花見を楽しんだ方も花より団子とお食事やお酒を楽しまれた方も、日本臨床細胞学会の会員の皆様におかれましては、益々ご健勝のことと推察いたします。

今年は元号が変わるとのことで、平成も最後の年となり、特にこの時期は定年でお勤めを終えられる方、転職・転勤される方、あるいは学校を卒業して新しくお仕事を始められる方など人生や職場の環境が変わられる方々も多いと思います。先日、新しい元号が令和になると決まりましたが、いろいろ変わる世の中で細胞診の勉強は一生変わらずに継続できるようにしたいものです。そして、これからもずっと皆様とともに本学会雑誌を盛り上げていきたいと思います。

来年は2度目の東京オリンピックが開催されます。最近では50年以上も前のオリンピックの画像もカラーで見かけることがあります。1964年当時、我が家では白黒のテレビだったのを思い出します。最近、急激な人口増加を示している江東区の中で、特に豊洲では昨年開場した豊洲市場に多くの外国の方々が訪れています。職場のドクタールーム（総合医局）の窓から建設中のバレーボール会場、体操会場、さらには晴海の選手村など建設ラッシュが続いているのを見ながら新しい時代への期待が膨らみます。オリンピックだけでなく社会のあらゆる分野で海外に向かって開かれていくわが国の現状を考えますと、細胞診に関する論文を英文誌に投稿することも有意義ですが、日本臨床細胞学会雑誌は日本語で投稿でき、日本人が読みやすいというメリットもあるはず。ぜひもう一度見直していただきたいと思います。

以前にも書きましたが、編集委員の仕事は多くの投稿論文に寄り添って、著者の方々が意図するところを十分に表現でき、さらに会員の皆様の元へ分かりやすくお届けできるよ



うに、多くの査読者の方々のお力添えを得て、そのお手伝いをさせていただくことだと思っています。日本臨床細胞学会雑誌への投稿論文数や採択数がさらに低下してきているようですが、投稿論文数を増加する方策として、今年からは本学会雑誌に論文を投稿・掲載されることで細胞診専門医の受験資格要件に配慮がなされることになりました。また、さらに査読にかかる時間を短くし、コメントを分かりやすくするなど、編集者の努力も怠らずに頑張りたいと思います。若い皆さまはもちろんベテランの方々も含めて、細胞診に対する情熱を持つ人の気持ちを大切に、より多くの発表の機会を作り、キャリアを積み重ねて行くための後押しをさせていただきたいと願っています。

さて、このたびの日本臨床細胞学会雑誌第58巻第3号には、1編の原著論文、1編の調査報告、4編の症例報告が掲載されています。原著論文は、成澤邦明氏らが「わが国における子宮頸がんの一次スクリーニング法」と題して、細胞診にHPV検査を加えた場合の有効性について検討しています。後述の松本英雄氏の調査報告とも関連して子宮頸がんに関してはHPV感染をコントロールすることの大切さが再認識されるものと思われます。

次に、前述した調査報告が1編あります。松本英雄氏の宇佐市におけるHPV検査併用子宮頸がん検診5年間の調査報告です。現場からの目線で良くまとめられており、さらにこのような臨床経験の報告の積み重ねにより、現在、問題になっているわが国におけるHPVワクチンの効果を検討する事ができると期待されます。

最後に、症例報告では、吉田（田中）美帆氏らが1歳女兒にみられた毛母腫で基底細胞様細胞が多く出現し、迅速診断時に悪性病変が疑われるなど、良悪性の鑑別が問題となった症例を報告しています。永田郁子氏は腭 solid pseudopapillary neoplasm (SPN) における亜型の一つである clear cell variant の症例報告をするとともに、通常型の SPN が女性に多いのに対して、この型は男性例が約半数を占めていることを示していますが、きれいな細胞像の写真で症例の特徴が良く表現されている論文です。その他、倉澤佳奈氏らの多数の組織球の出現が術前の穿刺吸引細胞診で病変推定が困難であった耳下腺 MALT (mucosa associated lymphoid tissue) リンパ腫の1例報告、船越真依氏らの CT ガイド下腎腫瘍生検時の針先洗浄細胞診を用いての2型乳頭状腎細胞癌の1例報告など全部で4編です。まれな症例だけでなく、細胞診で役立つ特徴的な臨床像や出現細胞の特別な形態学的特徴、あるいは鑑別診断が難しかった症例の報告は日常の細胞診断業務にぜひ役立てていただきたいと思います。

本学会雑誌は産婦人科、内科、外科、病理など様々な分野の専門家が寄稿され、医学のすべての領域を含めた細胞形態学的診断を担う方々に広く発表の場を提供していると思います。医師の方も臨床検査技師の方も、若手の方もベテランの方も含めて、より多くの細胞診に興味のある方々に執筆していただけるよう努力して参りますので、平成から令和の時代になっても会員の皆様の積極的な投稿を引き続きよろしく願いいたします。

## 原 著

## わが国における子宮頸がんの一次スクリーニング法

成澤 邦明<sup>1)</sup> 小澤 信義<sup>2)</sup>東北大学大学院医学系研究科・医学部<sup>1)</sup>, おざわ女性総合クリニック<sup>2)</sup>

目的：わが国の子宮頸がんの一次スクリーニングの細胞診に HPV 検査を加えた際の有効性を検討する。

方法：今回の HPV 検査用検体は細胞診で使用した残存液状検体である。HPV の検査法は PCR 産物を電気泳動で分離する MPM テストを使用した。MPM テストは、13 種類の hrHPV (high risk HPV の略；16, 18, 31, 33, 35, 52, 58, 39, 45, 51, 56, 59, 68 型を含む) のうちわが国で子宮頸がんになりやすい 7 種類の HPV 型 (Super hrHPV と称し, Sup hrHPV と略す) をタイピングし, 残りの 6 種類の hrHPV (Other hrHPV と称す) を一括測定した。

成績：検診 1 年目で,  $\geq$ CIN3 を示した件数は細胞診によるより MPM テストによるほうが多く検出された。CIN3 への HPV 型の進展リスクは Sup hrHPV に含まれる HPV 型であった。今までの文献によれば日本女性の  $\geq$ CIN3 の HPV 型はほとんどが Sup hrHPV に含まれている HPV 型である。一方, 精検への分別時の Total hr HPV (文献上の多数の HPV 型のうち hr HPV の 13 種の HPV 型のみを Total hr HPV と称す) 中の S-hrHPV (文献上の HPV 型のうち Sup HPV に含まれる 7 種類の HPV 型を S-hrHPV と称す) の割合は 70% 弱であり, 残りの 30% 強は CIN3 以上に悪化していない。NILM で hrHPV が陰性となる多くの検診受検者の検診間隔は 3 年ごととする。

結論：HPV 検査の導入による過剰診断は MPM テストの sup hrHPV を使用することで避けることができ, NILM で hrHPV が陰性となる検診受診者の検診間隔は 3 年ごとにする。

**Key words** : Cervical cancer, Primary screening, MPM test, Overdiagnosis, Screening interval

## I. はじめに

子宮頸がんの一次スクリーニング法として human papillomavirus (HPV) 検査の導入が広く世界中で受け入れられつつある。細胞診による検診は見落としが多いことが指摘され (感度が低い), この細胞診のみによる欠点を補うために, 欧米では HPV 検査が導入されている。米国では

コバス HPV テスト (ロシュ・ダイアグノスティックス製) が開発され, 米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration ; FDA) によって子宮頸がんの一次スクリーニング法として, 承認されていることはよく知られている<sup>1)</sup>。一方, わが国の公的検診は, 今なお, 細胞診のみによっている。その理由として HPV 法の導入による過剰診断, それに伴う受検者の精神的, 経済的不利益が指摘されており, さらに検診間隔の検討もいまだ日本では不十分である等が挙げられている<sup>2)</sup>。われわれはわが国の現状の検診の欠点を補うために, hrHPV 13 種のうち, 日本人女性でがんになりやすい hrHPV 型 7 種<sup>3,4)</sup> をタイピングし (Sup hrHPV と呼ぶ), がんになりがたい残りの hrHPV の 6 種を一括同定する (Other hrHPV と呼ぶ) 検査キットを開発 (MPM テスト ; Multiplex PCR Microchip-electrophoresis テスト) した<sup>5,6)</sup>。本講の目的は, 細胞診と MPM テストを併用し, 見落としを少なくするとともに Sup hrHPV によって精密検

Primary screening of Japanese women for cervical cancer

Kuniaki NARISAWA<sup>1)</sup>, M. D., Nobuyoshi OZAWA<sup>2)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Graduate School/Faculty of Medicine, Tohoku University

<sup>2)</sup>Ozawa Women's General Clinic

論文別刷請求先 〒 981-0911 仙台市青葉区台原 1 の 7 の 18 成澤邦明

平成 30 年 10 月 9 日受付

平成 31 年 1 月 17 日受理

**Table 1** Sizes of the PCR-amplified fragments

HPV type	Amplicon size (bp)
Type 16	536
Type 18	427
Type 31	132
Type 33	246
Type 35	620
Type 52	332
Type 58	385
Type 51	181
Type 56	180
Type 39	182
Type 45	166
Type 59	203
Type 68	175
$\beta$ globin	765

査への分別をすることで過剰診断を防ぐこと、さらには細胞診陰性でしかも HPV 陰性の受検者を見出し検診間隔を3年とする<sup>7)</sup>ことを確立することにある。

## II. 材料と方法

### 1. 検体

液状処理細胞診の終了後残余検体を HPV 測定に使用した。全部で 440 検体、採取期間は細胞診が 2016.10.31~2017.5.19 の検体で、negative for intraepithelial lesion or malignancy (NILM) はその一部の 2016.10.31~2016.12.17 の検体である。2016.10.31~2016.12.17 の NILM (HPV 陽性) は検診1年後に HPV を再検する必要がある。検診1年後の NILM の判定結果は、HPV 型が検診時と同一の核型ならば、Colpo または組織診が必要であり、異なった場合は検診サイクルへ戻した。

### 2. 方法

1) 細胞診は Liquid based cytology (LBC) 検体を使用し、宮城県医師会健康センター病理細胞診検査室で行った。

2) MPM テストの方法：LBC 検体から Chelex, proteinase K で DNA を抽出し、マルチプレックス polymerase chain reaction (PCR) は QIAGEN Multiplex PCR Kit を用いて行った。検体から調整した DNA をテンプレートとし、プライマーとして 13 種類の HPV 用プライマーセットに  $\beta$  グロビン (内部標準) のプライマーを加えて混合プライマーとして用いた (Table 1)。プライマーの設計はアンプリコンの長さが電気泳動の分離能を考慮して、Sup hrHPV の各 HPV 型が重複しないように、Other hrHPV の各 HPV 型はできるだけ狭い範囲で検出できるように配慮した<sup>5)</sup>。Fig. 1

にみるように、Sup hrHPV (16, 18, 31, 33, 35, 52, 58 型) は個別検出が可能で、Other hrHPV は 39, 45, 51, 56, 59, 68 型の一括測定が可能になった。マルチプレックス PCR 法は 1 チューブで行い (MPM テスト) (特許第 5651029 号)、増幅した PCR 産物を電気泳動で分離同定した。

3) 文献より引用したハイリスク HPV の関するデータは MPM テストによるものではないが、基本的には PCR 法に基づいて各 HPV 型がタイピングされている。すなわち、Total hrHPV には MPM テストに含まれる 13 種類の HPV 型 (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 型) が含まれており、S-hrHPV には MPM テストの Sup hrHPV (16, 18, 31, 33, 35, 52, 58 型) と同様の HPV 型が含まれている。

## III. 結 果

### 1. MPM テストの精度

MPM テストに含まれる各 HPV 型のプラスミッドを作成し、それを検体として、感度、再現性を検討し、その他、電気泳動の分離能、クリニチップとの比較試験を行い MPM テストの精度を検討した。

1) 感度：プラスミッド 100 コピー

2) 電気泳動 (島津 MultiNA) の分離能やマルチプレックス PCR の再現性から、Sup hrHPV の各 HPV 型は重複しないことを示した (Fig. 1)。

3) Sup hrHPV の各型とクリニチップとの比較試験：全体一致率 95% である。MPM テストのタイピングはクリニチップと同等の精度の測定法である。

### 2. 細胞診と MPM テストでの一次スクリーニングによる $\geq$ CIN3 の検出頻度の比較

1) 細胞診のみによる一次スクリーニングの結果は Table 2 にみるように、low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) 以上を示した有効検体数は 103 例で、そのうち精査で cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 3 以上を示したのは 25 例である。

2) 一方、Table 3 にみるごとく、細胞診有効検体数 103 例のうち HPV 陽性検体は 91 検体で、そのうち CIN3 以上を示したのは 20 検体である。HPV 陽性検体には上記 91 検体の他、atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) (HPV 陽性)、NILM (HPV 陽性) の検体があり、これらの  $\geq$  CIN3 の総検体数は合計 36 検体であった。NILM の検体数が細胞診の検体数の約 1/3 に過ぎないにもかかわらず、 $\geq$  CIN3 の総検体数は HPV 検査による方が細胞診によるよりも多くなっている。



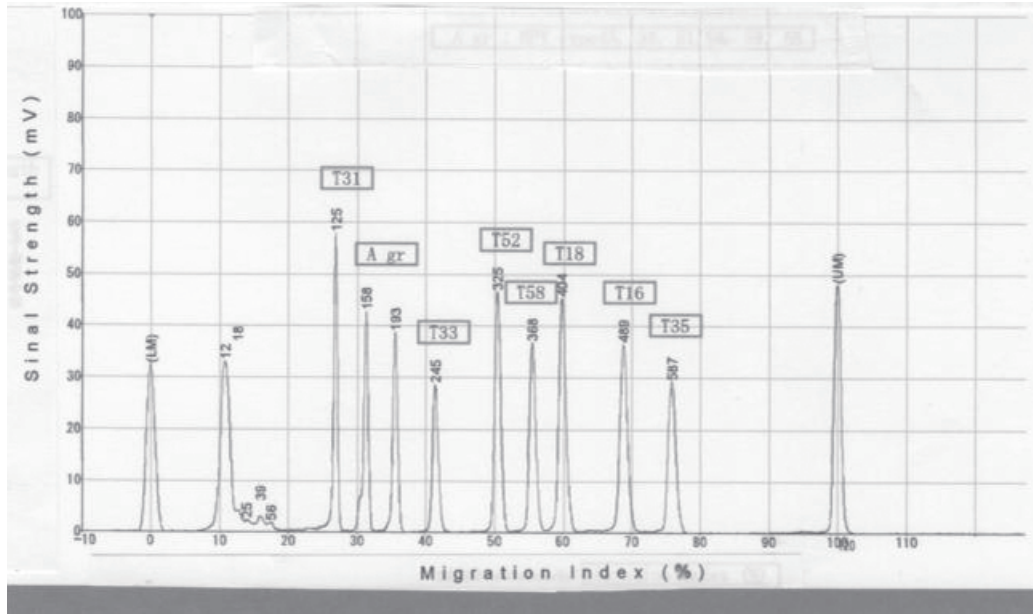


Fig. 1 Electropherogram of the high risk HPVs

Abbreviation, legal name

T31, HPV type 31 ; T52, HPV type 52 ; T58, HPV type 58 ; T18, HPV type 18 ; T16, HPV type 16 ; T35, HPV type 35 ; A gr (A group), HPV type 45, 39, 51, 56, 59, 68

Table 2 ≥CIN3 in women with cytological abnormalities

	Cases	Colpo or Biopsy
≥LSIL :	103	CIN2 20, ≥CIN3 25

Table 3 ≥CIN3 in women who were MPM positive (≥LSIL, ASC-US, NILM)

	Cases	Colpo or Biopsy
LSIL (HPV+) :	91	154 } CIN2 18 CIN3 20 CIN2 3 CIN3 9 CIN2 2 CIN3 7
ASCUS (HPV+) :	29	
NILM (HPV+) * :	34**	
		36

\*refer to Materials in Materials and Methods. \*\*repeat HPV testing after 1 year.

Table 4 Risk of progression to ≥CIN3 by HPV type

HPV types	Risk of progression*
Type 16	8.8%
Type 52	7.6%
Type 33	2.9%
Type 18	1.2%
Type 58	1.2%

\*HPV types in ≥CIN3/Colpo or Biopsies

3. HPV 型別 hrHPV の CIN3 への進展リスク

hrHPV として 13 種類 (あるいは 14 種類) が認められているが, わが国では CIN3 へ進展しやすい HPV 型として 7 種が挙げられている<sup>3,4)</sup>. 中でも 16 型は自然消滅しがたいために, 最も CIN3 に進展しやすいとされている<sup>8)</sup>. Table 4 は MPM テストを用いた hrHPV の CIN3 への進展リスクを示している. 検討症例数が少ないが, 今回は 16 型が最も多く次に 52 型であった. しかも CIN3 の HPV 型はいずれも

Sup hrHPV に含まれる HPV 型であった.

4. HPV による一次スクリーニング後の精検のための分別法の検討

一次スクリーニングに HPV 検査を導入するのに, 過剰診断が危惧されている. 過剰診断を少なくするためには, 一次スクリーニングで将来 CIN3 以上になる検体をいかに効率よくピックアップできるかがカギになる. 検査法として Total hrHPV (MPM テストの hrHPV 型に相当) を使用するか S-hrHPV (Sup hrHPV の 7 種類の HPV 型に相当) を使用するかを本実験ばかりでなくこれまでのわが国の女性のデータを加えて検討した. Table 5 にみるように, わが国で報告された CIN3 を含めての子宮頸がんの HPV 型は Total hrHPV のうち S-hrHPV が占める割合は 94% 以上であり, ほとんどの ≥CIN3 の HPV 型が S-hrHPV に含まれるこ

**Table 5** S-hrHPV/Total hrHPV ratio in Japanese women with  $\geq$ CIN3

Authors	Endpoint : $\geq$ CIN3	Total hrHPV*	S-hrHPV**	S-hrHPV/Total hrHPV
Miura S, et al <sup>9)</sup>	ICC, ADC, SCC	1789	1698	95%
Sasagawa T, et al <sup>10)</sup>	SCC, ADCA	241	227	94%
Onuki M, et al <sup>11)</sup>	ICC	110	106	96%
Takehara K, et al <sup>12)</sup>	SCC	102	100	98%
Narisawa K, et al <sup>6)</sup>	$\geq$ CIN3	40	40	100%
Present report	$\geq$ CIN3	49	48	98%

\*Total hrHPV and \*\*S-hrHPV : refer to Method 3) in Materials and Methods

**Table 6** S-hrHPV/Total hrHPV ratio in Japanese women with low-grade cervical lesions

Authors	Low-grade cervical lesions	Total hrHPV*	S-hrHPV**	S-hrHPV/Total hrHPV
Miura S, et al <sup>9)</sup>	in LSIL	264	163	61.7%
Sasagawa T, et al <sup>10)</sup>	in LSIL	57	42	73.7%
Takehara K, et al <sup>12)</sup>	in LSIL, ASC-US	708	462	65.2%
Nishiwaki M, et al <sup>13)</sup>	in LSIL, ASC-US	188	116	61.7%
Present report	in LSIL, ASC-US	89	65	73.0%
Average of S-hrHPV/total hrHPV				67.1%

\*Total hrHPV and \*\*S-hrHPV : refer to Method 3) in Materials and Methods

**Table 7** S-hrHPV/Total hrHPV ratio in Japanese women with repeat NILM HPV testing after 1 year

Authors	NILM	Total hrHPV*	S-hrHPV**	S-hrHPV/Total hrHPV
Sasagawa T, et al <sup>10)</sup>	in NILM	87	73	83.9%
Onuki M, et al <sup>11)</sup>	in NILM	222	129	58.1%
Takehara K, et al <sup>12)</sup>	in NILM	225	152	67.5%
Asato T, et al <sup>14)</sup>	in NILM	189	119	63.0%
Present report	in NILM	39	29	74.0%
Average of S-hrHPV/Total hrHPV				69.3%

\*Total hrHPV and \*\*S-hrHPV : refer to Method 3) in Materials and Methods

とを示している<sup>6,9-12)</sup>。一方, Table 6にみるように $\geq$ LSIL, ASC-USなどの精検の分別時点でのTotal hrHPVのうちのS-hrHPVの占める割合は平均して70%弱であり, 30%強はCIN3以上に進展しないことを示している<sup>9-13)</sup>。Table 7の検診1年後のNILMでの結果も同様であり<sup>10-12,14)</sup>、精密検査をするか否かのMPMテストでの判断はSup hrHPV陽性が基準で十分であると思われる。

#### IV. 考 察

子宮頸がんの一次スクリーニングとして細胞診が効果をあげてきたことは事実である。しかし, 細胞診は前がん病変の検出感度が十分でなく, 病変検出率は50~80%といわれている。欧米では公的子宮頸がん検診に, 従来の細胞診に加えてHPV検査が導入されている。米国では一次スクリーニング法としてコバスHPVテスト(現在のコバス4800

システム)を使用している。コバスHPVテストは, 米国の子宮頸がんの約70%強を占めるがんへの進展リスクが高いHPV16と18型をタイプングし, その他の12種類のhrHPVを一括測定する方法であり, FDAによって子宮頸がん検診の一次スクリーニングに導入することを承認された方法である<sup>1)</sup>。しかし, わが国の子宮頸がんへの進展リスクが高いhrHPVはHPV16や18型ばかりでなく, 52型, 58型, 33型などが報告されており<sup>9-12)</sup>、新たにMPMテストを開発する必要があった。MPMテストは日本で子宮頸がんになりやすい7種類(16, 18, 31, 33, 52, 58, 35型)をタイプングし(Sup hrHPV), がん化しがたい6種(39, 45, 51, 56, 59, 68)を一括測定している(Other hrHPV)。今回の検討症例数は少なかったが, CIN3を示す検体はすべてSup hrHPVであった。加えて, Table 5に示すように, これまでの報告のHPV型をMPMテストに併せて分類するとわが国の報告例の子宮頸がんのhrHPV型はほとんど

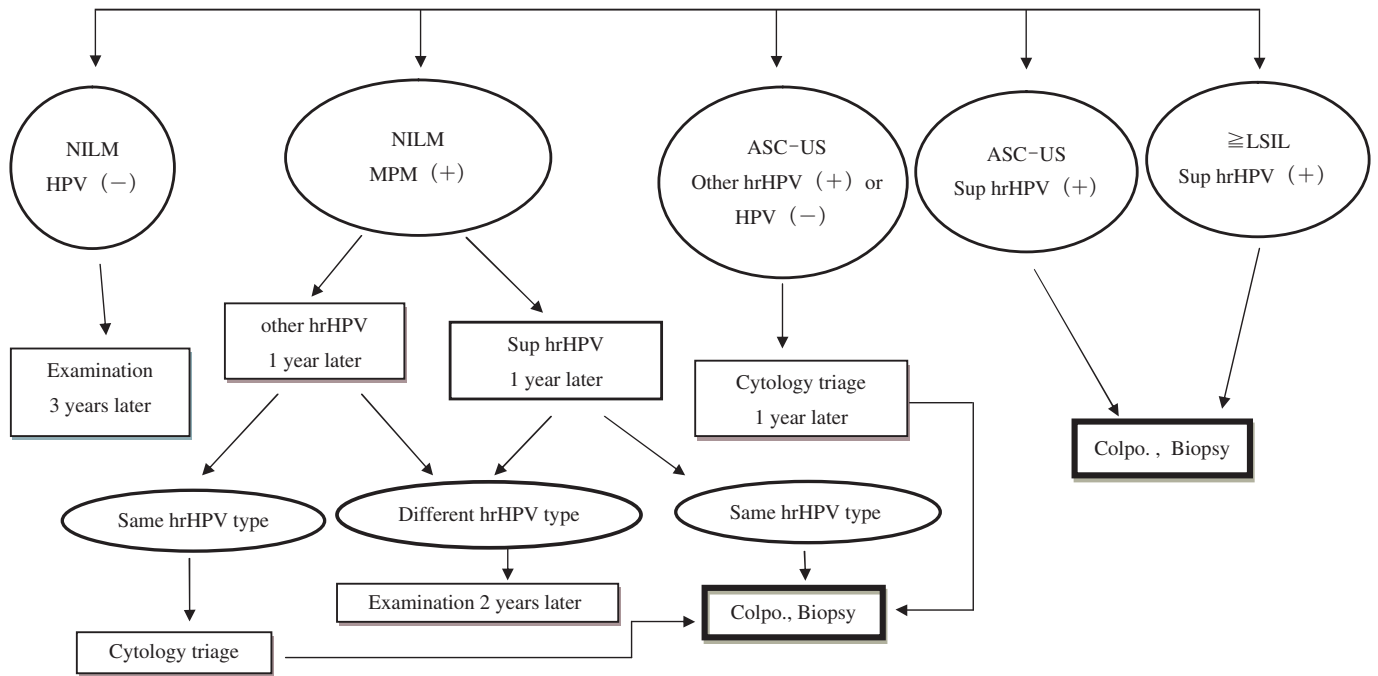


Fig. 2 Primary screening for cervical cancer in Japanese women (Sendai)

が Sup hrHPV に含まれる HPV 型である (94% 以上)。一方, Table 6 にみるように精検への分別時点での S-hrHPV は Total hrHPV の 70% 弱である。すなわち, 一次スクリーニングに Sup hrHPV 法を使用すると 30% 強の精検数を減らすことができる。また Other hrHPV にがん化するものがあつたとしても細胞診をトリアージとして検査を行うことによって, 見落としをなくすることが可能である (Fig. 2 参照)。MPM テスト陽性の NILM 検体を精検するか否かは 1 年後の再検結果による。1 年後の HPV 値が検診時と同一なら精密検査が必要であり, 別の HPV 型または消失していれば検診時 HPV 陰性だったものと同じ扱いとする。Fig. 2 に仙台方式の一次スクリーニングのフローチャートを示した。これを実行することによって, 見落としを減らすと同時に過剰診断を防ぐことが可能となるであろう。

細胞診陰性で NILM の hrHPV も陰性であれば, その検診間隔は, 世界の 7 カ所 (ドイツ, イギリス, メキシコ, コスタリカ, 南アフリカ, 中国, 北米) で行った 30 歳以上の大規模スクリーニングの結果をもとに, 3 年ごとで十分であるといわれており<sup>7)</sup>, 欧米ではすでに取り入れられている。NILM で hrHPV が陰性となるのは全 NILM の 85~90% であり, したがって多くの検診受検者で検診間隔を米国と同じく 3 年ごとにするのが可能であろう。

## V. おわりに

細胞診と Sup hrHPV を一次スクリーニング法として使用することによって, これまで HPV 法の検診への導入を困難にしていた過剰診断の問題, 細胞診陰性と NILM の hrHPV の測定によって, 検診間隔の延長の問題を解決すると思われる。

筆者らは開示すべき利益相反状態はありません。

## Abstract

**Objective :** This is a report of primary screening of Japanese women for cervical cancer, the screening method involving a combination of the HPV status and cytological results : we also evaluated the usefulness of MPM test as a primary screening method for cervical cancer.

**Study Design :** The MPM test simultaneously amplifies a total 13 high risk-HPV types by multiplex PCR in a single reaction tube, which are separated by electrophoresis. Seven high risk-HPV, types 16, 18, 31, 33, 35, 52, 58 are examined individually (Sup hrHPV) and the remaining six high risk-HPV are detected together as one (other hrHPV).

**Results :** The HPV-based screening detected a higher number of  $\geq$  CIN3 cases than conventional cytology. The following genotypes were associated with the risk of progression to  $\geq$  CIN3 in this small study HPV16, 52, 33, 18, 58. In 5 previous reports based on studies of Japanese women,  $\geq$  CIN3 was reported to be most commonly associated

HPV genotypes 16, 52, 58, 31, 33, 18 and 35, (ratios of S-hrHPV to total-hrHPV, 94%). On the other hand, in Japanese women with low-grade cervical lesions and NILM, the ratios of S-hrHPV to total-hrHPV was only about 67-69%.

**Conclusion** : Introduction of "sup hrHPV" for primary screening reduces overdiagnosis. The findings lend support to a screening intervals of 3 years for Japanese women with a negative result of NILM for HPV, similar to the case in the US.

## 文 献

- 1) Roche-Media Release, Basel. FDA Approves Roche's HPV Test for First-Line Primary Screening for Cervical Cancer, and About the cobas HPV Test and cobas 4800 System. <https://www.roche.com/media/releases/med-cor-2014-04-25.htm> (2018年7月31日)
- 2) 厚労省健康局がん対策・健康増進課. がん検診のあり方に関する検討会中間報告書 ～子宮頸がん検診の検診項目等について～. 2013年2月. <https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000002x6jv.html> (2018年7月31日)
- 3) Matsumoto, K., Oki, A., Furuta, R., Maeda, H., Yasugi, T., Takatsuka, N., et al. Predicting the progression of cervical precursor lesions by human papillomavirus genotyping : a prospective cohort study. *Int J Cancer* 2011 ; 128 : 2898-2910.
- 4) 横山正俊. HPV test 導入後の子宮頸部異形成の取扱い. *日産婦誌* 2009 ; 61 : N294-N297.
- 5) 成澤邦明, 浅野克敏, 小澤信義, 矢嶋 聡. マルチプレックスPCRによるハイリスク HPV のタイピング検査法. *臨検* 2011 ; 55 : 1028-1032.
- 6) 成澤邦明, 小澤信義, 浅野克敏, 中島浩二, 志賀朋子. 新 HPV 検査法と既存検査法との比較および異形成レベルにおけるハイリスク HPV 型. *産婦科の実際* 2013 ; 62 : 93-97.
- 7) Wright, T. C. Jr., Schiffman, M., Solomon, D., Cox, J. T., Garcia, F., Goldie, S., et al. Interim guidance for the use of human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cervical cytology for screening. *Obstet Gynecol* 2004 ; 103 : 304-309.
- 8) Bulkman, N. W., Berkhof, J., Bulk, S., Bleeker, M.C., Kemenade, F. J., Rozendaal, L., et al. High-risk HPV type-specific clearance rates in cervical screening. *Br J Cancer* 2007 ; 96 : 1419-1424.
- 9) Miura, S., Matsumoto, K., Oki, A., Satoh, T., Tsunoda, H., Yasugi, T., et al. Do we need a different strategy for HPV screening and vaccination in East Asia? *Int J Cancer* 2006 ; 119 : 2713-2715.
- 10) Sasagawa, T., Basha, W., Yamazaki, H., Inoue, M. High-risk and multiple human papillomavirus infections associated with cervical abnormalities in Japanese women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2001 ; 10 : 45-52.
- 11) Onuki, M., Matsumoto, K., Satoh, T., Oki, A., Okada, S., Minaguchi, T., et al. Human papillomavirus infections among Japanese women : age-related prevalence and type-specific risk for cervical cancer. *Cancer Sci* 2009 ; 100 : 1312-1316.
- 12) Takehara, K., Toda, T., Nishimura, T., Sakane, J., Kawakami, Y., Mizunoe, T., et al. Human papillomavirus type 52 and 58 are prevalent in uterine cervical squamous lesions from Japanese women. *Pathol Res Int* 2011 ; ID 246936 : 1-7.
- 13) Nishiwaki, M., Yamamoto, T., Tone, S., Murai, T., Ohkawara, T., Matsunami, T., et al. Genotyping of human papillomaviruses by a novel one-step typing method with multiplex PCR and clinical applications. *J Clin Microbiol* 2008 ; 46 : 1161-1168.
- 14) Asato, T., Maehama, T., Nagai, Y., Kanazawa, K., Uezato, H., Kariya, K. A large case-control study of cervical cancer risk associated with human papillomavirus infection in Japan, by nucleotide sequencing-based genotyping. *J Infect Dis* 2004 ; 189 : 1829-1832.

## 調査報告

# 宇佐市における HPV 検査併用子宮頸がん検診 5 年間の調査報告

## ——子宮頸がん予防ワクチン接種 2 年間の効果——

松本 英雄

レディースクリニック松本醫院

**目的：**子宮頸がん検診受診率の推移と細胞診・HPV 陽性率について，HPV 検査併用検診を行った 2012 年から 2016 年までの 5 年間の調査結果について検討した。

**方法：**対象は，20 歳，25 歳，30 歳，35 歳，40 歳で，LBC 細胞採取法で細胞診とハイリスク HPV の有無を検討した。2014 年と 2015 年の 20 歳受診者は HPV ワクチン接種を受けた年代であった。

**成績：**2011 年と HPV 検査を併用した 2016 年を比較すると，受診率は全年齢平均で，23.9% から 33.5% へ増加した。年齢別では，20 歳で受診率 11.2%，25 歳で 23.0%，30 歳で 36.0%，35 歳で 40.2%，40 歳で 49.0% と受診率の向上を認めた。細胞診 ASC-US 以上は，5 年間の平均で，4.9%，HPV 陽性率は 8.7% であった。HPV ワクチン接種年代の 2014 年の細胞診陽性率は 7.8%，2015 年は 0% で，HPV 陽性率は，2014 年は 11.1%，2015 年は 3.1% であった。

**結論：**検診受診率は全体では約 10% の増加を認め，HPV 検査の陽性率は細胞診より高かった。HPV ワクチン接種の効果は今後とも期待される。

**Key words :** Uterine cervical cancer, Mass screening, HPV vaccination, HPV test, Cytology

### I. 緒 言

子宮頸がんは，女性特有のがんとして，乳がんについて罹患率が高く，特に 20~30 歳代の若年者のがんでは第 1 位であり，増加傾向は続いている。2012 年の統計では，年間 10908 人の女性が，新たな子宮頸がん罹患し，2712 人の方が亡くなっている<sup>1)</sup>。このような状況下，子宮頸がん予防ワクチン接種は，国の定期ワクチン接種に指定されたにもかかわらず，その副反応の問題<sup>2)</sup>から，厚生労働省は積

極的には HPV (human papillomavirus, 以降 HPV) ワクチン接種を推奨しないというコメントを発表し，結果，中高生でワクチン接種を受ける者は 1%<sup>3)</sup>にも満たず，子宮頸がん撲滅のためには，子宮頸がん検診の重要性がさらに高まってきている。しかし，子宮頸がん検診の受診率は宇佐市では 24.5% (全年齢層)にとどまり，他の先進国の受診率 70~80% に遠く及ばないのが現状である。

そこで，受診率の向上のために，宇佐市(人口 56000 人，大分県北部に位置する)において，2012 年 5 月 1 日から，HPV 検査併用・無料クーポン券検診(20 歳，25 歳，30 歳，35 歳，40 歳の全員を対象とする無料検診)を開始した<sup>4,5)</sup>。無料クーポン券配布による検診受診率の向上と細胞診検査に HPV 検査を併用した検診の評価<sup>6)</sup>を目的とした 5 ヶ年計画での行政を主体とした検診の一環である。HPV 検査に関しては同意書をお願いし，検査を希望しない選択肢も準備され，結果についての守秘処理もなされた。今回の対象者以外の年齢層に関しては，従来通りの検診で，市からの補助がある細胞診のみの有料検診が行われている。

Five-year preliminary results of cervical cancer screening with human papillomavirus test in Usa city

Hideo MATSUMOTO, M. D., F. I. A. C.

Matsumoto Lady's Clinic

論文刷請求先 〒 872-0042 大分県宇佐市貴船 1 の 32 レディースクリニック松本醫院 松本英雄

平成 30 年 9 月 6 日受付

平成 31 年 1 月 22 日受理

Table 1 Rate of cervical cancer screening by age (%)

	20 yo* <sup>1</sup>	25 yo	30 yo	35 yo	40 yo	total	Cand.* <sup>2</sup>
2011	8.6 (23)	21.6 (70)	23.4 (69)	25.4 (91)	32.7 (114)	23.9 (367)	1533
2012	19.1 (52)	31.9 (82)	34.7 (99)	44.0 (147)	36.7 (117)	33.8 (497)	1467
2013	15.9 (43)	27.2 (65)	31.7 (97)	39.2 (122)	41.5 (153)	32.1 (480)	1506
2014	13.2 (33)	26.9 (65)	32.3 (83)	37.9 (122)	39.9 (145)	30.9 (448)	1462
2015	12.4 (32)	27.6 (68)	38.6 (95)	40.3 (128)	44.0 (155)	33.6 (478)	1421
2016	11.2 (28)	23.0 (50)	36.1 (92)	40.2 (107)	49.0 (174)	33.6 (451)	1343
by times* <sup>3</sup>	1.3	1.1	1.5	1.6	1.5	1.4	

Number is rounded off to one decimal place.

\*1 yo : years old

\*2 Cand. : Candidates/number of subjects

\*3 : by times means the increasing ratio from 2011 to 2016 for each age group.

一方、2014年、2015年の20歳検診対象者は、HPVワクチン接種<sup>7,8)</sup>を開始した年代であり、検診受診者数は多くはなかったが、HPVワクチン接種が、細胞診陽性率やHPV陽性率、HPV 16・18型の陽性率に影響を及ぼしているか否かについても調査・検討したので、その結果についても報告する。また、2014年から2016年の対象者で、HPV陽性者について、年齢別のHPV型分布や細胞診断についても検討した。

## II. 対象および方法

無料クーポン券配布対象者は、20歳、25歳、30歳、35歳、40歳で、2012年は1467名、2013年は1506名、2014年は1462名、2015年は1421名、2016年は1343名であった (Table 1)。細胞診検体の採取法は、Liquid Based Cytology (以降 LBC) 細胞診採取法<sup>9)</sup>で、細胞採取はブラシ採取で行われた。細胞はSure Path 固定液で固定後に、細胞診標本とHPV-DNA検査に供した。検診は、宇佐市内の産婦人科、バス検診車による地域検診、市の委託を受けている市外の検診施設で行われた。細胞診判定は、大手民間検査会社と大分県地域健康支援センター内の細胞診断部で行われた。HPV-DNA検査は、2012年と2013年は、アンプリコア HPV (ロシュ・ダイアグノスティックス社) で、ハイリスク HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 および 68 型の 13 種類の有無の判定、2014年からはコバス 4800 システム HPV (ロシュ・ダイアグノスティックス社) で、HPV 66 型も加えられた 14 種類、ハイリスク HPV 群を 16 型・18 型とその他の HPV 型 (12 種類) に分けて検定された<sup>10)</sup>。調査対象は HPV 陽性の 85 名であった。

一方、2014年の20歳検診受診者は33名、2015年は32名で、2014年度 (平成6年生まれ) の HPV ワクチン接種率は85% (178/209)、2015年度 (平成7年生まれ) は92%

(214/233) であった。細胞診結果はベセスダシステムに準拠<sup>11~13)</sup>した。

## III. 結果

### 1. 検診受診率の推移・年代別評価

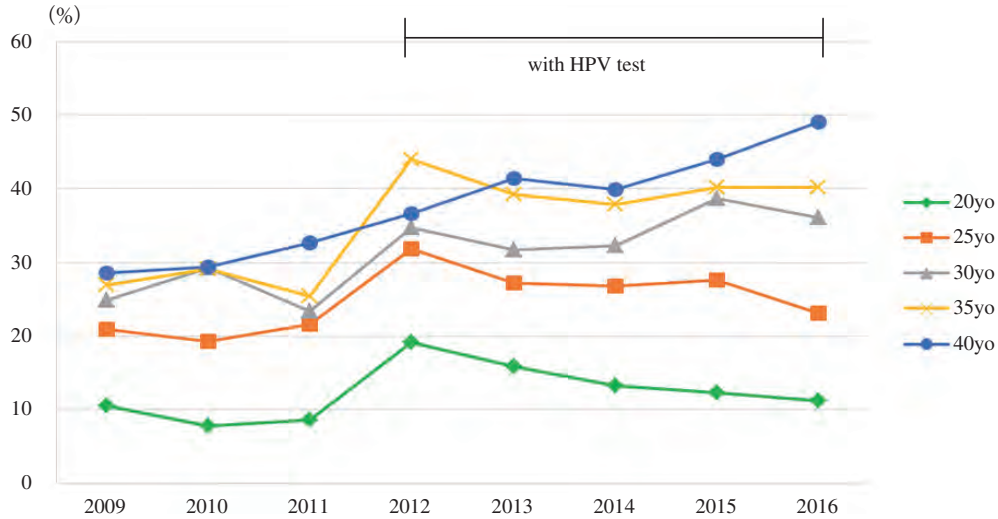
検診受診率を年齢別・年度別にみると、20歳では、2011年と HPV 併用検診を開始した2012年で、8.6% (以下、小数第一位まで表示) から19.1%と倍増したが、その後は低下し、2016年では11.2%であった (Table 1, Fig. 1)。25歳では、2011年は21.6%であったが、2012年は31.9%と増加、2016年は23.0%であった。30歳では、2011年は23.4%であったが、2012年は34.7%と増加、2016年は36.1%であった。35歳では、2011年は25.4%であったが、2012年は44.0%と増加し、2016年は40.2%であった。40歳では、2011年は32.7%で、2012年は36.7%と増加、2016年は49.0%であった。年度別平均受診率は、2011年は23.9%で、2012年は33.8%、2016年は33.6%であった。

### 2. 年齢別細胞診陽性率の推移

5年間のASC-US以上の細胞診陽性率は、20歳では、2012年は5.8%、HPVワクチン接種年代の2014年と2015年は7.9%と0%で、2016年は7.1%であった (Table 2, Fig. 2)。5年間の平均は6.0%であった。25歳では、2013年が1.5%と低く、2014年が9.2%と高く、平均は5.5%であった。30歳では、2014年が3.6%と低く、2016年が6.5%と高く、平均は4.9%であった。35歳では、2013年が3.3%と低く、2016年が8.4%と高く、平均は5.7%であった。40歳では、2012年が1.7%と低く、2013年が5.2%と高く、平均は3.4%であった。各年度の平均陽性率は、4.3%から5.6%で、全体の平均は4.9%の細胞診陽性率であった。

### 3. 年齢別 HPV 陽性率の推移

5年間の HPV 陽性率は、20歳では、2015年の3.1%が低



**Fig. 1** Rate of cervical screening by age (%)  
 This shows the increasing rates of cervical cancer screening from 2012 to 2016 with the HPV test and from 2009 to 2011 without the HPV test.

**Table 2** Positive rate of cytodiagnosis by age (%)

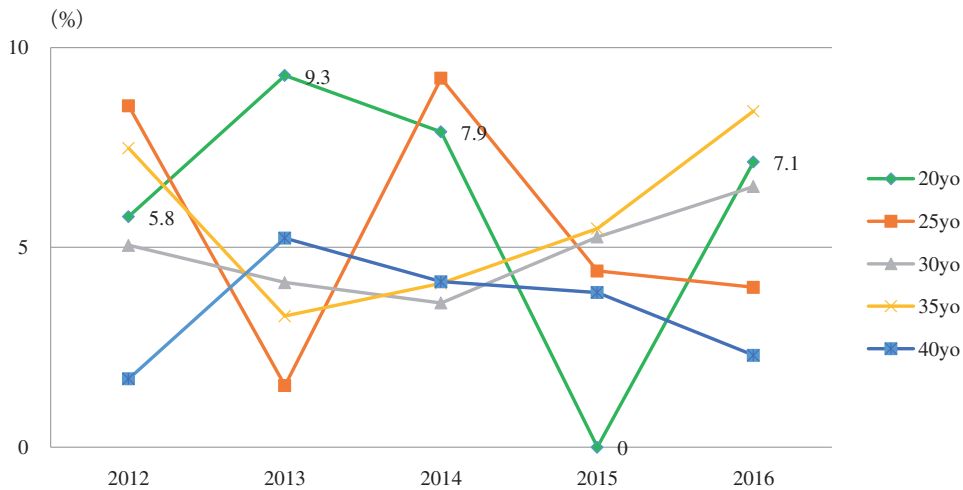
	20 yo	25 yo	30 yo	35 yo	40 yo	total	Cand.*1
2012	5.8 (3)	8.5 (7)	5.1 (5)	7.5 (11)	1.7 (2)	5.6 (28)	497
2013	9.3 (4)	1.5 (1)	4.1 (4)	3.3 (4)	5.2 (8)	4.4 (21)	480
2014	7.9 (3)	9.2 (6)	3.6 (3)	4.1 (5)	4.1 (6)	5.1 (21)	448
2015	0 (0)	4.4 (3)	5.3 (5)	5.5 (7)	3.9 (6)	4.4 (21)	478
2016	7.1 (2)	4.0 (2)	6.5 (6)	8.4 (9)	2.3 (4)	5.1 (23)	451

Positive : Positive means ASC-US or worse on cytological findings.

In 2014 and 2015, the rate of positive results was low among women aged 20 years from the HPV vaccination period.

Parenthesis : numbers of positive cases.

\*1 Cand. : Candidates/number of subjects

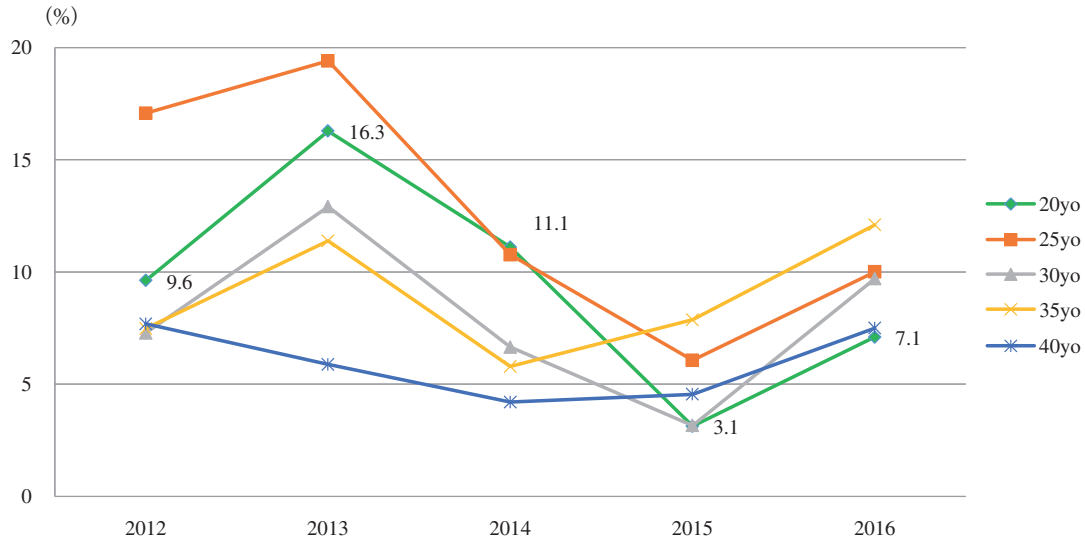


**Fig. 2** Positive rate of cytodiagnosis by age (%)  
 In 2015, the positive rate of cytodiagnosis was 0% at age of 20 years from the HPV vaccination period and emphasized by showing the positive rate in numbers.

**Table 3** Positive Rate of HPV test by age (%)

	20 yo	25 yo	30 yo	35 yo	40 yo	total	Cand. *1
2012	9.6 (4)	17.1 (14)	7.1 (5)	7.5 (9)	7.7 (8)	9.3 (40)	497
2013	16.3 (7)	19.4 (13)	14.4 (14)	11.4 (14)	5.9 (10)	11.8 (58)	480
2014	11.1 (4)	10.8 (8)	7.5 (6)	5.8 (7)	4.2 (6)	7.9 (31)	448
2015	3.1 (1)	6.1 (4)	3.2 (3)	7.9 (11)	4.6 (7)	5.3 (26)	478
2016	7.1 (2)	10.0 (5)	9.7 (9)	12.1 (12)	7.5 (13)	9.3 (41)	451

\*1 Cand. : Candidates

**Fig. 3** positive rate of HPV test by age (%)

This graph shows the lowest positive rate of HPV test in 20 years old subjects from the HPV vaccination period in 2015.

く、2013年の16.3%が高く、平均で9.4%であった (Table 3, Fig. 3). HPV ワクチン接種年代の2015年は3.1%で、全年齢層の中でも最低の陽性率であった。25歳では、2015年が6.1%と低く、2013年が19.4%と高く、平均12.6%であった。30歳では、2015年が3.2%と低く、2013年が14.4%と高く、平均8.3%であった。35歳では、2014年が5.8%と低く、2016年が12.1%と高く、平均8.9%であった。40歳では、2014年が4.2%と低く2012年が7.7%と高く、平均4.4%であった。

各年度の平均 HPV 陽性率は5.2%から11.8%で、全体の平均は8.7%であった。年齢別では25歳が一番高い HPV 陽性率であった。

#### 4. 細胞診結果の内訳

細胞診陽性はベセスダ分類のASC-US以上とした。細胞診判定での浸潤癌症例は認められなかった。5年間でASC-USは、陽性例110例中47例(42.7%)、次いでLSILが35例(31.8%)、HSIL 15例(13.6%)、ASC-H 8例(7.2%)、AGC 5例(4.5%)であった (Table 4)。ASC-US判定例の

**Table 4** Details of positive cytodiagnosis

	2012	2013	2014	2015	2016
ASC-US	13	8	2	11	13
ASC-H	2	0	2	3	1
LSIL	8	8	11	2	6
HSIL	1	4	3	4	3
AGC	0	1	3	1	0
total	24	21	21	21	23
(%)	4.8%	4.4%	4.6%	4.4%	5.1%
	(497) *1	(480)	(448)	(478)	(451)

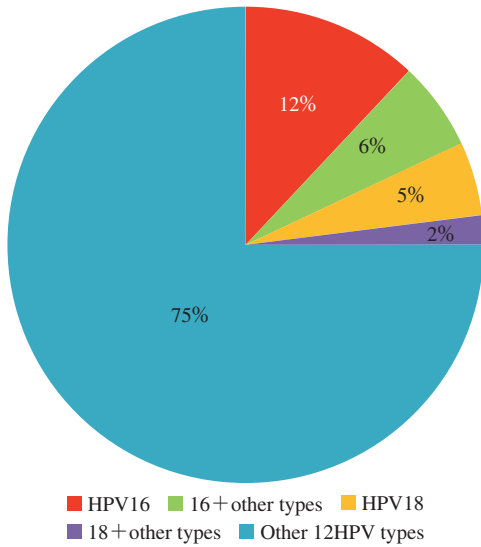
\*1 : Parenthesis : number of candidates screened for cervical cancer each year.

HPV 陽性率は40.9%であった。

#### 5. HPV 型別陽性例の内訳

2014年度から採用した HPV 型判定 (コバス 4800 システム HPV, ロシュ・ダイアグノスティクス社) では、HPV 16型、HPV 18型とそれ以外の HPV 12種類に分けて、2016年までの3年間、陽性例85例について検討した (Fig. 4)。





**Fig. 4** Distribution of HPV types (n = 85, 2014-2016)  
The HPV test was performed from 2014 to 2016 with the COBAS 4800 system HPV Test.

**Table 6** Distribution of cytodiagnosis in positive HPV cassettes by age

	20 yo	25 yo	30 yo	35 yo	40 yo	total
NILM	3	10	13	12	12	50
AGC	0	0	0	1	0	1
ASC-US	0	2	0	5	2	9
LSIL	1	2	1	3	2	9
ASC-H	0	0	0	2	2	4
HSIL	0	2	2	5	3	12
total	4	16	16	28	21	85

(n = 85, 2014-2016)

ASC-H and HSIL were predominant at the age of 35 and 40 years.

HPV 16 型は 10 例 (12%), 16 型とその他の混合は 5 例 (6%), HPV 18 型は 4 例 (5%), 18 型とその他の混合は 2 例 (2%), その他 HPV 型は 64 例 (75%) であった (Table 5).

6. HPV ワクチン接種年代での HPV 型

20 歳検診の HPV 陽性者は, 2014 年は 33 例中 4 例 (12.1%) の HPV 陽性を認め, HPV 16 型が 1 例, その他の HPV 型が 3 例であった. 2015 年は 32 例中, 1 例 (3.1%) の HPV 陽性で, その他の HPV 型であった.

7. 85 例の HPV 陽性例の内訳

HPV 16 型や HPV 18 型は, 年齢とともに陽性者が増加する傾向は認められず, HPV 18 型については, 35 歳で, 17.9% (5/28) と高かった. HPV 16・18 型以外のその他の HPV 型陽性者が, 全年齢層で, 約 75% 前後を占めていた (Table 5). 年齢と細胞診断との関係では, 35 歳と 40 歳が ASC-H と HSIL の 75% (12/16) を占めていた (Table 6).

**Table 5** Distribution of HPV types in positive HPV cassettes by age

	20 yo	25 yo	30 yo	35 yo	40 yo	total
HPV16	1	2	3	1	3	10
16+other types	0	2	2	0	1	5
HPV18	0	1	0	3	0	4
18+other types	0	0	0	2	0	2
other 12 types	3	11	11	22	17	64
total	4	16	16	28	21	85

(n = 85, 2014-2016)

The other 12 HPV types are predominant in each age group.

細胞診断と HPV タイプとの関係は, ASC-H では, HPV 16 型と HPV 18 型が 75% (3/4) であったが, HSIL ではその他の HPV タイプが 75% (9/12) で, HPV 16 型が 25% (3/12) であった (表に示さず).

IV. 考 察

宇佐市では 2012 年から子宮頸がんの行政検診に HPV 検査併用無料クーポン券検診<sup>6)</sup>を 5 ヶ年計画で導入して, 特に若年女性の子宮頸がん検診受診率の向上を意図してきた. 結果, 併用検診導入前年の 2011 年と導入 5 年後の 2016 年と比較して, 20 歳で 1.3 倍, 25 歳で 1.1 倍, 30 歳で 1.5 倍, 35 歳で 1.6 倍, 40 歳で 1.5 倍と受診率の向上を認めた. 対象年齢全体の平均では約 10% 程度の増加ではあるが, 30 歳以上では, 1.5 倍とかなりの受診率の向上がみられた. 一方, 20 歳, 25 歳では受診率の向上は認められたものの, 期待される数値ではなく, この年代に対する受診率向上のための工夫が必要であると考えられた.

HPV 併用検診を始めた 2012 年度以降の検診受診率が約 10% 増加した理由は, 第一には, 無料クーポン券配布ということのほか, 行政サイドからの宣伝, 市報への年 4 回掲載や葉書による受診勧奨など, 検診対象者に対して, あらゆる機会を利用した周知活動が有効に働いた結果と考えられる. 特に 30 歳以上の年齢における受診率の漸増は, Social Network System (SNS) など, 地域における個々の情報交換による効果かと想定された.

ASC-US 以上を陽性とする年齢別の細胞診陽性率をみると, 全年齢層の平均は 4.9% で, 各年齢別での陽性率に差異は認めなかったが, 40 歳で 3.4% と陽性率が低い傾向があり, 40 歳以降の高年齢対象者の受診間隔について示唆を与えるものと考えられた.

年齢別では, HPV ワクチン接種年代である 2015 年の 20 歳の細胞診陽性例はなく, HPV 陽性は 1 例のみで (3.1%), その他の HPV 型であった. 2014 年では, HPV 陽性は 4 例

(11.1%)で、そのうち3例がその他のHPV型で、1例がHPV 16型であったが、このHPV 16型陽性者は、HPV ワクチン接種を受けていなかったことが判明している。ワクチン接種効果と考えてよい結果である。この2年間は全国的にもワクチン接種率は高く、80~90%以上の接種率を認めた期間でもあった。宇佐市では、2015年度のワクチン接種率は92%と2014年度のワクチン接種率85%よりも高く、この違いが多少とも数値に影響しているのかもしれない。

宇佐市の子宮頸がん予防ワクチン接種の勧奨は、ホームページや健康カレンダーでの案内はあるが、積極的とはいえない現況である。

年齢別のHPV陽性率からは、5年間の平均が、20歳、25歳で9.4%、12.6%と高く、30歳、35歳で8.3%、8.9%と平均化してきており、40歳では4.4%と40歳は細胞診と同様に陽性率が低くなっていく傾向が認められた。HPV陽性率の全年齢層の平均は8.7%で、細胞診の陽性率4.9%に比較すると陽性率は高い。ただし、HPV検査で陽性でも、細胞診検査陰性者がいることも事実で、検査の精度を考えると、細胞診単独よりHPV検査を併用した子宮頸がん検診がスクリーニングという意味から薦められるゆえんである。ASC-US症例でのHPV陽性率は40.9%で、ベセスダシステムでのASC-USの基準、HPV陽性率50%以下であり、細胞診精度としては妥当な結果と考えられた。

2014年度から採用したコバス4800システムHPVによる85例のHPV検査の内訳では、約25%にHPV 16型・18型のハイリスクHPV型を認めており、これは、他の報告者のHPV型分布と近似していた<sup>14-21)</sup>。

85例の調査結果から、細胞診では、ASC-HやHSILは、年齢が高くなると異型度も高くなる傾向がうかがえたが、年齢とともにHPV 16・18型の頻度が高くなることはなく、むしろ、その他のHPV型が、ASC-Hを除いて頻度が高い。このことは、子宮頸がん組織でのHPV型と前がん病変でのHPV型分布の違いであることのほか、本邦での特徴として、荷見ら<sup>20)</sup>の報告にあるように、HPV 16・18型に次ぐ、リスク型であるHPV 52型の存在や癌化のリスクとしては低いが、比較的高頻度にHPV 58型が、異形成病変に認められることなどに関係しているのかもしれない。

子宮頸がん検診受診の適正な受診間隔については、今回の5年ごとの行政検診の結果からは結論づけられないが、宇佐市では、今回の若い対象者には、細胞診・HPV検査ともに陰性の場合、3年後の細胞診単独検査を薦め、3年後に細胞診単独を選択した場合、その2年後には、再び、5年周期の無料クーポン検診を受けることになることを説明している。43歳以降は2年ごとの細胞診による子宮頸がん検診を薦める予定である。現時点での宇佐市の検診システム

は、若い女性を対象としたHPV検査併用検診とそれ以外の年齢の住民には、従来通りの1年ごとの細胞診による子宮頸がん検診を行っている。2009年からHPV検査併用検診を実施した島根県では<sup>22)</sup>、細胞診・HPV検査陰性の場合、検診受診間隔を3~5年に延長可能としている。また25歳から65歳までを対象年齢にできるとしている。米国の子宮頸がん検診のガイドラインでは、21歳から65歳までの年齢を検診対象年齢として、3年ごとの細胞診による検診と30歳以上65歳までの対象者は、3年ごとの細胞診かあるいはHPV検査を併用すれば5年ごとの検診を行うことをAランクとして推奨している<sup>23-25)</sup>。HPV検査を何歳から開始するかについては議論のあるところであるが、性交渉開始年齢の低年齢化の現状と、HPVについての知識の周知を考えると、20歳からのHPV検査併用は必要と考えられる。従来の行政検診では、20歳以上を対象として、1~2年の検診間隔で、検診の年齢上限は設定されていない。今後、HPV検査併用子宮頸がん検診のデータ集積をもって、特に若い年齢層の検診受診率の向上という視点からの適正な子宮頸がん検診の指針が示されることが期待される。

宇佐市が行った行政検診を受けない理由についてのアンケート調査の結果では、職域検診で受けている方が約20%、妊婦健診<sup>26)</sup>で受けている方が5%、かかりつけ医で受けている方が15%で、近年、職域検診での受診率が向上していることも考えると、正確な子宮頸がん検診受診率を把握することは難しいが、70~80%前後の子宮頸がん検診受診率が30歳から40歳代では想定される。

## V. 結 論

今回の5年間の調査検討から、HPV検査併用無料クーポン検診の結果、全体の受診率は、平均10%増加し、特に30歳以上の年代では、20%近く増加しており、今後も受診率の向上が期待される。一方、20歳と25歳では受診率の増加は軽微であり、ワクチン接種を受けた20歳検診受診者の結果で示唆されたようにHPVワクチンの効果は期待できるものであり、HPVワクチン接種の勧奨と、より一層の啓蒙活動が必要と考えられた。

宇佐市では、子宮頸がんの撲滅を目標に、20歳から40歳までの若い女性に対する5年ごとの無料クーポン券によるHPV検査併用子宮頸がん検診を現在も継続中である。

筆者は、開示すべき利益相反状態はありません。

謝辞：宇佐市健康課健康増進係の中庄ひとみ氏、今永直子氏、安部夕美絵氏、出口美智子氏、辛島奈緒美氏のデータ処理や検診推進活

動, 並びに当院, 赤石氏の協力に感謝いたします。

## Abstract

**Objective** : To present the five-year preliminary results of combination screening that included the human papillomavirus (HPV) DNA test and cytology started by Usa city in the 2012 fiscal year to improve cervical cancer screening rates among young women.

**Study Design** : This screening was performed in candidates aged 20 to 40 years. We investigated the screening rate, positive rate of high-risk HPV, and results of cytodiagnosis including the 20-year old candidates of HPV vaccinated in 2014 and 2015.

**Results** : The screening rate was 33.6% with the HPV test in 2016. The highest screening rate among women aged 40 years was 49.0% in 2016. The total positive rate of high-risk HPV was 8.7% ; the rate of positive results on cytodiagnosis, defined as atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) or worse on cytological findings, was 4.9%. The rate of positive results was 0% among women aged 20 years from the HPV vaccination period.

**Conclusion** : The positive rate of high-risk HPV was higher than that of cytodiagnosis, suggesting that the HPV DNA test can supplement cytodiagnosis in cervical cancer screening. HPV vaccination might contribute to the decrease in positive result rates on cytodiagnosis.

## 文 献

- 1) 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター. がん情報統計. <https://ganjoho.jp/reg-stat/statistics/stat/summary.html> (2016年12月14日).
- 2) 岩谷澄香. わが国における HPV ワクチン副反応続出の要因に関する研究. *Core Ethics* 2014 ; 10 : 25-35.
- 3) Hanley, S. J. B., Yoshioka, E., Ito, Y., Kishi, R. HPV vaccination crisis in Japan. *Lancet* 2015 ; 385 : 2571.
- 4) 松本英雄, 中荘ひとみ, 今永直子. 宇佐市における HPV 検査併用子宮頸がん検診の中間報告. *日臨細胞学会九州連合誌* 2015 ; 46 : 65-67.
- 5) 宮原 陽, 高石清美, 大竹秀幸, 田代浩徳, 宮村伸一, 田中信幸・ほか. 熊本県における子宮頸がん検診受診率向上への取り組みとその成果. *日女性医学会誌* 2017 ; 25(Suppl.) : 160.
- 6) 岩成 治. HPV-DNA 検査併用検診の効用. *産婦人科治療* 2011 ; 102 : 937-946.
- 7) 日本産婦人科医学会. 子宮頸がん検診リコメンデーションと HPV ワクチンの普及に向けて 2011. [https://www.jaog.or.jp/know/kisyakon/47\\_110914.pdf](https://www.jaog.or.jp/know/kisyakon/47_110914.pdf) (2016年12月14日).
- 8) 川名 敬. ヒトパピローマウイルス (HPV) 感染症, HPV 関連癌, その予防. *日産婦誌* 2014 ; 66 : 1146-1154.
- 9) 松本英雄, 平丸正宣, 横山繁生. 大分県内における子宮頸部細胞診の報告様式および標本作成法の現況. *大分県細胞誌* 2015 ; 125 : 22-23.
- 10) Yamakawa, Y., Forslund, O., Teshima, H., Hasumi, K., Kitagawa, T., Hansson, B. G. Human papillomavirus DNA in adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the uterine cervix

detected by polymerase chain reaction (PCR). *Gynecol Oncol* 1994 ; 53 : 190-195.

- 11) Nayar, R., Wilbur, D. C. The Pap test and Bethesda 2014. *Acta Cytologica* 2015 ; 59 : 121-132.
- 12) Nayar, R., Wilbur, D. C. The Bethesda system for reporting cervical cytology : A historical perspective. *Acta cytologica* 2017 ; 61 : 359-372.
- 13) Gonzalez, M. F., Akhtar, I., Manucha, V. Changing trends and practices in cytopathology. *Acta Cytologica* 2017 ; 61 : 91-95.
- 14) 橋口真理子, 福田亜紗子, 花鳥克幸, 西山 哲, 大隈恵美, 横山正俊・ほか. HPV 検査併用子宮頸がん検診について—佐賀市の5年間の結果, 今後の課題—. *九州連合産科婦人科学会誌* 2017 ; 6 : 39-44.
- 15) 手島英雄, 荷見勝彦, 増渕一正, 北川知行, 本田まり子, 新村真人・ほか. 子宮頸部腺癌におけるヒトパピローマウイルスの検出. *医学のあゆみ* 1988 ; 147 : 861-862.
- 16) 古田則行, 手島英雄, 平田守男, 山内一弘, 荷見勝彦. ヒトパピローマウイルス (HPV) 感染細胞所見の検討—細胞診による HPV 感染推定のために—. *日臨細胞会誌* 1990 ; 29 : 493-499.
- 17) 己斐澄子, 手島英雄, 南 敦子, 片瀬功芳, 荷見勝彦, 都竹正文・ほか. 閉経後患者の HPV 感染診断における抱合型エストロゲン (プレマリン) 投与の臨床的意義. *日臨細胞会誌* 1994 ; 33 : 1048-1053.
- 18) Katase, K., Teshima, H., Hirai, Y., Hasumi, K. Natural history of cervical human papillomavirus lesions. *Intervirolgy* 1995 ; 38 : 192-194.
- 19) Teshima, H., Beaudenon, S., Koi, S., Katase, K., Hasumi, K., Masubuchi, K., et al. Human papillomavirus type 18 DNA sequences in adenocarcinoma and adenosquamous carcinoma of the uterine cervix. *Archives of Gynecol & Obstet* 1997 ; 259 : 169-177.
- 20) 荷見勝彦, 片瀬功芳, 松本英雄. 子宮頸部前癌病変の HPV 診断. *からだの科学* 2005 ; 7月増刊号 : 29-31.
- 21) Stoler, M. H., the ATHENA HPV study group. High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology. *Am J Clin Pathol* 2011 ; 135 : 468-475.
- 22) 岩成 治. 島根の子宮頸がん検診の歩み. *がん情報サロンプォード* 2013 : 1-4. <https://www.pref.shimane.lg.jp/medical/kenko/gan/gansalon/ganjouhouaro data/H25bodo.pdf> (2016年12月14日).
- 23) Dijkstra, M. G., Zummeren, M., Rozendaal, L., Kemenade, F. J., Helmerhorst, T. J. M., Snijders, P. J. F., et al. Safety of extending screening intervals beyond five years in cervical screening programmes with testing for high risk human papillomavirus : 14 year follow up of population based randomized cohort in the Netherlands. *BMJ* 2016 ; 355 : 1-7.
- 24) Moyer, V. A. Screening for cervical cancer : U. S. Preventive Task Force recommendation statement. *Annals of Internal Medicine* 2012 ; 156 : 880-892.
- 25) Castle, P. E., Kinney, W. K., Xue, X., Cheung L. C., Gage, J. C., Zhao, F. H. et al. Effect of several negative rounds of human papillomavirus and cytology co-testing on safety against cervical cancer. *Annals of Internal Medicine* 2017 ; 168 : 20-29.
- 26) 林下千宙, 佐藤昌司, 松本英雄. 妊娠中の細胞診. *周産期医学* 2009 ; 39 : 29-33.

## 症 例

## 多数の組織球の出現が病変推定を困難にした 耳下腺 MALT リンパ腫の 1 例

倉澤 佳奈 島津 宏樹 立石 愛美 下山 玲子  
佐々木志保 藤中 浩樹 伏見 博彰

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪急性期・総合医療センター病理科

背景：MALT (mucosa associated lymphoid tissue) リンパ腫は、リンパ節のみならず、胃、唾液腺などの節外臓器にも発生する。今回、多数の組織球の出現を伴っていたため、術前穿刺吸引細胞診 (ABC) にて耳下腺 MALT リンパ腫の推定が困難であった 1 例を経験した。

症例：70 歳代、男性。左耳下腺と左頸部リンパ節腫大あり。左耳下腺 ABC にて洞組織球症疑いとなった。しかし、MRI にて悪性リンパ腫を除外できず、左耳下腺摘出術が施行され、捺印細胞診、組織診を行った。捺印細胞診では多数の組織球とともにやや大型のリンパ球が単調にみられた。組織診では多数の組織球とともに centrococyte-like cell (CLC) や単一クローン性の形質細胞浸潤がみられ、MALT リンパ腫と診断された。術前 ABC では多数の組織球が主に採取されており、CLC の単調な増殖像が確認できず、MALT リンパ腫を推定できなかった。

結論：多数の組織球の出現を伴う悪性リンパ腫では単調な細胞像を確認することが難しく、正確な病変推定が困難になる可能性がある。臨床所見を併せた注意深い観察が必要である。

**Key words** : Parotid gland, MALT lymphoma, Aspiration biopsy cytology, Histiocyte

### I. 緒 言

MALT (mucosa associated lymphoid tissue) リンパ腫は、胚中心細胞類似細胞 (centrococyte-like cell : CLC)、単球様 B 細胞 (monocytoid B cell)、小型リンパ球、および免疫芽細胞などの多彩な細胞が混在し、リンパ節では主に濾胞辺

縁帯 (marginal zone) から濾胞間に浸潤・増殖するリンパ腫と定義されるが、胃、大腸、肺、甲状腺、唾液腺、皮膚、眼付属器、乳腺など節外臓器に限局性病変として発症する場合も多い<sup>1)</sup>。今回、耳下腺穿刺吸引細胞診にて多数の組織球の出現がみられたために術前に耳下腺 MALT リンパ腫を推定することが困難であった 1 例を経験したため、報告する。

### II. 症 例

患 者：70 歳代、男性。

主 訴：左耳介部下方の無痛性腫瘍。

既往歴：腎盂癌、盲腸癌、腎不全、高血圧、労作性狭心症。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2 週間前に左耳介部下方の無痛性腫瘍を自覚した。近医を受診し、抗生剤が投与されたが退縮傾向がなかったため、当センター耳鼻咽喉・頭頸部外科を受診し

MALT lymphoma coexisting a large number of histiocytic appearances—A case report—

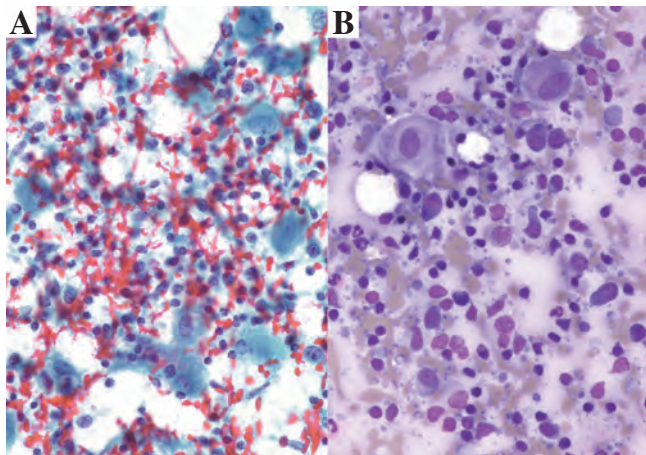
Kana KURASAWA, C. T., Kohki SHIMAZU, M. D., Megumi TATEISHI, C. T., Reiko SHIMOYAMA, C. T., Shiho SASAKI, C. T., Hiroki FUJINAKA, C. T., Hiroaki FUSHIMI, M. D.

Department of Pathology, Osaka General Medical Center

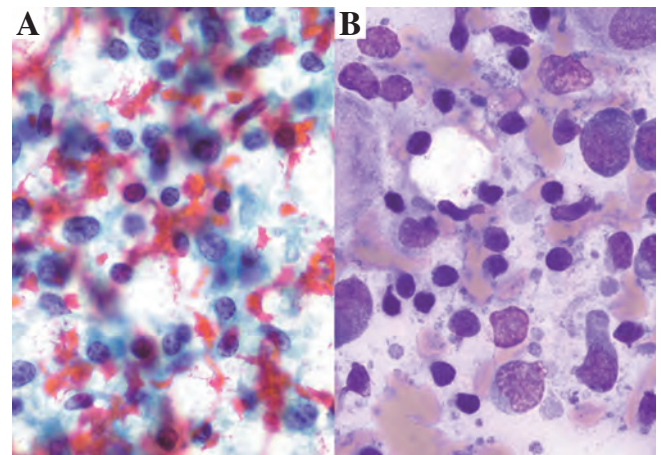
論文別刷請求先 〒 558-8558 大阪市住吉区万代東 3 の 1 の 56 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪急性期・総合医療センター病理科 倉澤佳奈

平成 30 年 5 月 6 日受付

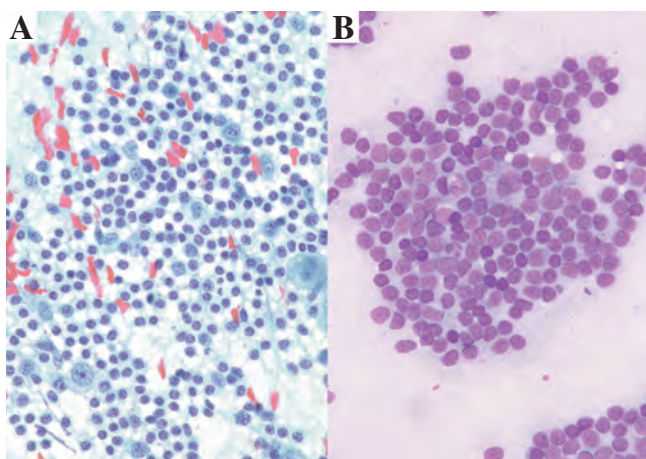
平成 31 年 1 月 14 日受理



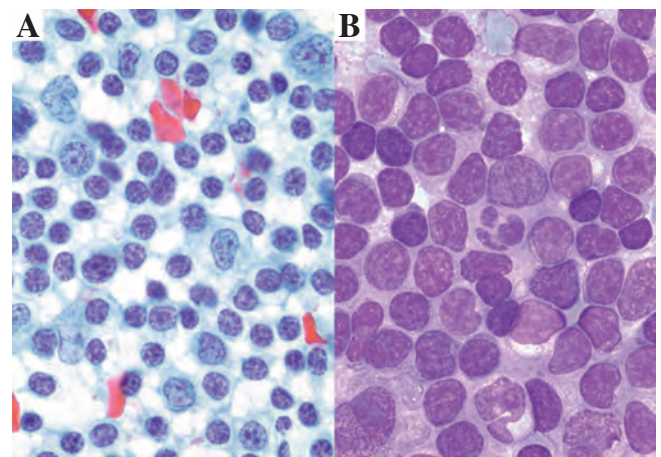
**Photo. 1** Aspiration biopsy cytology image (A : Papanicolaou staining,  $\times 40$ , B : Giemsa staining,  $\times 40$ ).  
A large number of histiocytes and mature lymphocytes are observed. There are no epithelial cells in the specimen.



**Photo. 2** Aspiration biopsy cytology image (A : Papanicolaou staining,  $\times 100$ , B : Giemsa staining,  $\times 100$ ).  
Higher magnification of Photo. 1 shows small mature lymphocytes without atypia.



**Photo. 3** Imprint cytology image (A : Papanicolaou staining,  $\times 40$ , B : Giemsa staining,  $\times 40$ ).  
A and B show monotonous lymphoid cells slightly larger than mature lymphocytes.



**Photo. 4** Imprint cytology image (A : Papanicolaou staining,  $\times 100$ , B : Giemsa staining,  $\times 100$ ).  
Higher magnification of Photo. 3 demonstrates monotonous lymphoid cells with cleaved nuclei and distinct nucleoli which suggest the possibility of centrocyte-like cells.

た。左耳下腺と多数の左頸部のリンパ節に腫大があったため、左耳下腺穿刺吸引細胞診 (aspiration biopsy cytology : ABC) を施行した。その後頸部 MRI にて悪性リンパ腫を除外できなかったために、左耳下腺摘出術が施行された。摘出検体より捺印細胞診、組織診を行った。

### III. 細胞像

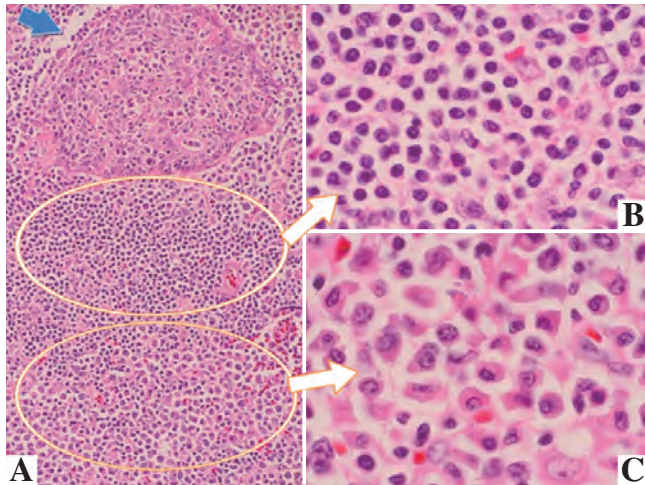
#### 1. 術前 ABC (Photo. 1, 2)

多数の組織球とともに各成熟段階のリンパ球がみられた。多くは小型でクロマチンの凝集がみられ、核小体の目立たない成熟リンパ球であった。組織球も多数出現してい

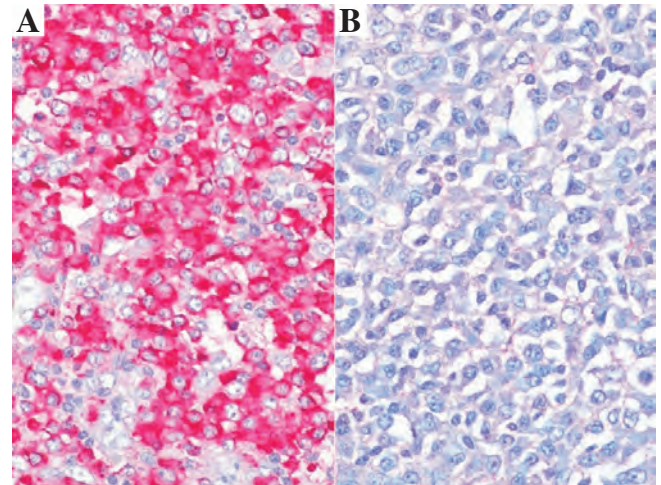
た。これらは細胞質が泡沫状であり、N/C 比は低く類円形核を有し、明らかな異型はみられなかった。以上より積極的に悪性リンパ腫を考えるような細胞所見は明らかではなかった。上皮細胞など耳下腺由来の細胞がみられなかったためリンパ節から穿刺された検体と判断し、判定は negative、推定病変は洞組織球症とした。

#### 2. 左耳下腺摘出検体捺印細胞診 (Photo. 3, 4)

術前細胞診と同じく多数の組織球がみられた。しかし、小型成熟リンパ球よりもやや大型で、N/C 比が高く、クロマチンの凝集は中等度であり、核小体や軽度の核のくびれ、しわなどの異型がみられる CLC を疑う細胞が単調にみ



**Photo. 5** Histological finding of resected parotid gland (HE staining).  
Blue arrow indicates lymphoepithelial lesion (A,  $\times 20$ ).  
Centrocyte-like cells and neoplastic plasma cells (C,  $\times 100$ ) are observed (B,  $\times 100$ ).



**Photo. 6** Immunostained image of the resected parotid gland (Immunohistochemical staining).  
Neoplastic plasma cells are positive for kappa-chain (A,  $\times 40$ ), and negative for lambda-chain (B,  $\times 40$ ).

られる部位が存在した。リンパ球の割合は小型 11.5%，中型 85.5%，大型 1.0%であり，形質細胞は全体の 2.0%であった。MALT リンパ腫など低悪性度の悪性リンパ腫を疑う細胞像であった。

### 3. 摘出耳下腺の組織像

唾液腺の既存構造は破壊され，導管成分が散在性に残存するのみであった。小～中型の核にくびれやしわなどの軽度の異型のある lymphoid cell がびまん性に存在する部位が多く認められた。これらは免疫染色にて CD20 (+)，CD5 (-)，CD10 (-)，CD79a (+)，bcl-2 (-)，IgM (+)，Ki-67 (+) であり CLC と判定された。lymphoepithelial lesion (LEL) も認められた (Photo. 5)。また， $\kappa$ 鎖 (+)， $\lambda$ 鎖 (-) と単クローン性の増殖が証明された腫瘍性の形質細胞がびまん性にみられる部位もあった (Photo. 6)。形質細胞は IgM (+)，IgG4 (-)，CD138 (+) であった。以上の所見よりこの病変は耳下腺 MALT リンパ腫と診断された。

組織球は CD68 (+)，S-100 protein (-) であり，細胞診でみられたものと同様，明らかな異型はみられなかった。多数の組織球の集簇を伴う部位も認められた (Photo. 7)。また，CD3 (+)，CD4 (+)，CD8 (+) となる非腫瘍性の小型リンパ球の集簇もみられた。CAM5.2 (CK8/18/19)，CK (AE1/AE3) は導管成分を除き，全体的に陰性であった。

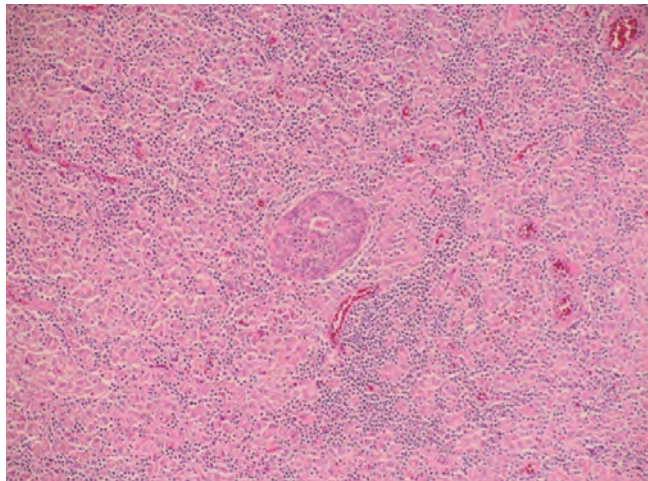
## IV. 考 察

今回，多数の組織球の出現を伴った耳下腺 MALT リンパ腫を経験した。術前 ABC で悪性リンパ腫を推定することができなかったことの考察を行った。摘出標本による捺印細胞診と組織診では標本内に部位差があり，以下の通り 3通りの所見を示す部位があった。

- ①組織球が多数みられ，CLC の出現が少数であった箇所
- ②CLC や形質細胞が集簇している箇所
- ③非腫瘍性小型リンパ球の集簇箇所

術前 ABC では①の部分から採取されていたため，MALT リンパ腫を推定する際に重要な CLC が少数しか認められず，多数の組織球や非腫瘍性小型リンパ球が主にみられた。そのため CLC の単調な増殖像を確認することができず，MALT リンパ腫を推定することが困難であった。

本例では多数の組織球の出現を伴い，術前の細胞診にて耳下腺 MALT リンパ腫を推定することが困難であった。組織球が多数出現する病変として，感染症や悪性疾患に伴う非特異的な洞組織球症のほかに，ランゲルハンス細胞の腫瘍性増殖症である Langerhans cell histiocytosis (LCH) や，骨髄，肝臓，脾臓，リンパ節などの組織に血球貪食細胞を認める hemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)，両側無痛性の頸部リンパ節腫脹を伴う組織球増殖性疾患である sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (SHML)<sup>2,3)</sup>，悪性組織球がリンパ節，脾臓，骨髄，皮膚など全身の細網内皮系でびまん性に増殖する malignant histiocytosis，リンパ形質細胞性リンパ腫が鑑別診断として考えられた。



**Photo. 7** Histological findings of the resected parotid gland (HE staining, ×10).

A large area consisting of histiocytic accumulation is observed.

本例では免疫染色にて組織球が S-100 蛋白に陰性であり, 血球貪食像もみられなかったため LCH と HLH は否定的であった. 異型巨細胞や異型組織球様細胞はみられず, malignant histiocytosis も否定的であった. マクログロブリン血症がみられず, CLC や LEL などがみられたためリンパ形質細胞性リンパ腫も否定的であった. SHML は 10~20 歳代に好発し, 発熱や白血球増加を伴い, 免疫染色にて組織球が S-100 蛋白強陽性となる. SHML は悪性リンパ腫との合併例も報告されている<sup>4-6)</sup>. これに対し本例では臨床所見が典型的ではなく, S-100 蛋白も陰性であったためその可能性は否定的であった<sup>2,3)</sup>. 以上より, 今回の症例で認められた多数の組織球の出現は腫瘍に伴う非特異的なものであったと考えられた.

## V. 結 語

多数の組織球の出現を伴う悪性リンパ腫では単調な細胞像を確認することが難しく, 悪性リンパ腫を推定することが困難になる可能性がある. そのため臨床所見を併せた注意深い観察が必要である.

筆者らは開示すべき利益相反状態はありません.

本論文の要旨は第 58 回日本臨床細胞学会春期大会 (2017 年 5 月 27 日, 大阪) にて発表した.

## Abstract

**Background** : MALT (mucosa associated lymphoid tissue) lympho-

mas develop not only in the lymph nodes but also in the extranodal organs. We report herein on a case of MALT lymphoma the diagnosis of which was difficult because of the coexistence of a large number of histiocytes.

**Case** : A man in his seventies visited our medical center because of swelling of the left parotid gland and left cervical lymph nodes. We suspected sinus histiocytosis of the parotid gland based on the results of aspiration biopsy cytology. Magnetic resonance imaging could not however rule out malignant lymphoma, so a left parotidectomy was performed to make a definitive diagnosis. Imprint cytology of the parotid gland showed centrocyte-like cells (CLCs) slightly larger than mature lymphocytes and a large number of histiocytes. The histological findings revealed three areas. 1) An area mainly consisting of CLCs ; 2) An area consisting of neoplastic plasma cells which were positive for kappa-chain, and negative for lambda-chain ; and 3) An area mainly consisting of histiocytes.

**Conclusion** : If a large number of histiocytes intermingles with CLCs, it may become difficult to make a diagnosis of MALT lymphoma. In order to make a definitive diagnosis of MALT lymphoma, careful consideration is necessary not only cytologically and histologically but also clinically.

## 文 献

- 1) 直江知樹. WHO 血液腫瘍分類~WHO 分類 2008 をうまく活用するために~. 吉野 正, 編. 節外性濾胞辺縁帯粘膜関連リンパ組織型リンパ腫. 大阪・東京: 医薬ジャーナル; 2010: 345-347.
- 2) Juan Rosai. Lymph nodes. Houston, M., eds. Rosai and Ackerman's surgical pathology eleventh edition volume 2. St. Louis : Mosby/Elsevier ; 2018. 1558-1560.
- 3) Medeiros, L. J. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. Ioachim, H. L. Ioachim's Lymph Node Pathology. Philadelphia : Lww ; 2009. 193-197.
- 4) Pang, S. C., Grier, D. D., Beaty, W. M. Concomitant occurrence of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy and nodal marginal zone lymphoma. Arch Pathol Lab Med 2011 ; 135 : 390-392.
- 5) Lu, D., Estalilla, C. O., Manning, T. J. Jr., Medeiros, J. L. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy and malignant lymphoma involving the same lymph node : a report of four cases and review of the literature. Modern Pathology 2000 ; 13 (4) : 414-419.
- 6) Moore, C. J., Zhao, X., Nelson, L. E. Concomitant sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman Disease) and diffuse large B-cell lymphoma : a case report. Journal of Medical Case Reports 2008 ; 2 : 70.

## 症 例

## 2 型乳頭状腎細胞癌の 1 例

—CT ガイド下腎腫瘍生検時の針先洗浄細胞診を中心に—

船越 真依<sup>1)</sup> 石原 美佐<sup>2)</sup> 井上友佳里<sup>1)</sup> 清水 理絵<sup>1)</sup>西田 稔<sup>1)</sup> 毛利 衣子<sup>1)</sup> 勝寫 浩紀<sup>2)</sup> 橋本 公夫<sup>2)</sup>神戸市立西神戸医療センター臨床検査技術部<sup>1)</sup>, 同 病理診断科<sup>2)</sup>

背景：乳頭状腎細胞癌は淡明細胞型腎細胞癌に次いで頻度の高い組織型であるが、細胞学的な報告例は少ない。今回この 1 例を経験したので報告する。

症例：80 歳代、男性。腹部超音波検査で右腎上極に約 60 mm の腫瘍を認めた。造影 CT で腎血管筋脂肪腫や後腎性腺腫が疑われ、MRI では乳頭状腎細胞癌も鑑別に挙げられた。組織診断目的のため CT ガイド下生検が施行され、針先洗浄液が細胞診検体として提出された。

洗浄細胞診では血性背景に、ヘモジデリン貪食細胞とともに多くの腫瘍細胞が散在性や乳頭状集塊で出現していた。細胞は高円柱状で、細胞質はライトグリーン好性の顆粒状、核は円形でクロマチンは微細顆粒状、一個の小型核小体を認めた。乳頭状集塊の一部の間質には泡沫細胞がみられた。腫瘍細胞内にもヘモジデリン沈着がみられた。生検および手術材料の組織診では 2 型乳頭状腎細胞癌と診断された。

結論：背景のヘモジデリン貪食細胞、ライトグリーン好性かつ顆粒状の細胞質をもつ腫瘍細胞の乳頭状集塊や、集塊内部にみられる泡沫細胞の集簇、腫瘍細胞の細胞質内ヘモジデリン沈着は 2 型乳頭状腎細胞癌を示唆する細胞所見である。

**Key words** : Type 2 papillary renal cell carcinoma, CT guided biopsy, Cytology, Case report

## I. はじめに

乳頭状腎細胞癌は腎細胞癌の 15% を占め<sup>1)</sup>、淡明細胞型腎細胞癌に次いで頻度の高い組織型であるが細胞学的な報告例は少ない。病理組織学的には線維血管間質を軸とする

乳頭状発育を示し、核異型が軽度、淡染性で細胞質が乏しい立方状の腫瘍細胞が単層配列を示す 1 型と、核異型が高度で、好酸性に染まる豊富な細胞質をもつ高円柱状細胞からなる 2 型に分類される<sup>2,3)</sup>。2 型は核グレードが高いことが多いが<sup>2)</sup>、G2 から G3 程度の幅はあると考えられ、核異型のみでの判定は難しく、形態的特徴を把握しておくことは細胞診の判定において重要であると考えられる。

今回われわれは、CT ガイド下腎腫瘍生検時の針先洗浄細胞診を施行された、2 型乳頭状腎細胞癌の 1 例を経験したのでその細胞像を中心に報告する。

## II. 症 例

患 者：80 歳代、男性。

既往歴：心房細動、大動脈弁置換術。

現病歴：循環器内科通院中に左陰囊の腫れを自覚し、泌尿器科に紹介受診となった。その際の腹部超音波検査で右

A case of type 2 papillary renal cell carcinoma—Wash cytology of CT-guided core needle biopsy specimens—

Mai FUNAKOSHI<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Misa ISHIHARA<sup>2)</sup>, M. D., Yukari INOUE<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Rie SHIMIZU<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Minoru NISHIDA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Kinuko MORI<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Hiroki KATSUSHIMA<sup>2)</sup>, M. D., Kimio HASHIMOTO<sup>2)</sup>, M. D.

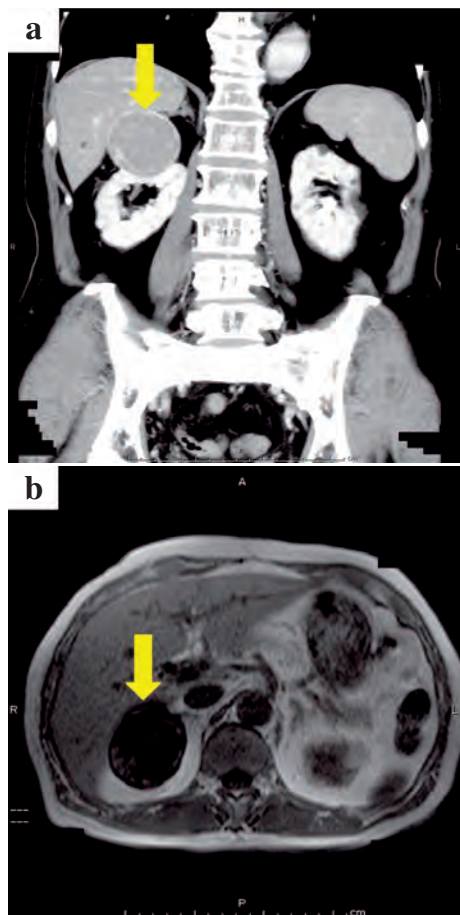
<sup>1)</sup>Department of Clinical Laboratory, <sup>2)</sup>Department of Pathology, Kobe City Nishi Kobe Medical Center

論文別刷請求先 〒651-2273 神戸市西区糺台 5 の 7 の 1 神戸市立西神戸医療センター臨床検査技術部 船越真依

平成 30 年 5 月 23 日受付

平成 30 年 12 月 10 日受理





**Photo. 1** CT image (a) and MRI (b) showing a mass in the upper pole of the right kidney (arrow).

腎上極に約 60 mm 大の腫瘤を認めた。造影 CT では比較的均一な中等度の造影効果を認めた。造影効果に乏しく、脂肪成分の少ない腎血管筋脂肪腫や出血を伴う後腎性腺腫が疑われた (Photo. 1a)。MRI では T2 強調画像で明瞭な低信号を示しヘモジデリン沈着が示唆され、乳頭状腎細胞癌も鑑別に挙げられた (Photo. 1b)。組織診断目的のため CT ガイド下腎腫瘍生検が施行され、その際の針先洗浄液が細胞診検査に提出された。

### III. 細胞所見

針先洗浄液を 3000 rpm 5 分間遠心分離後、沈渣を擦り合わせて標本作製した。血性背景にヘモジデリン貪食細胞とともに多数の腫瘍細胞を認めた。腫瘍細胞は結合性が比較的弱く、散在性から大小の乳頭状集塊で出現していた (Photo. 2a, b)。乳頭状集塊の一部では集塊内に間質細胞と考えられる紡錘形細胞や血管構造がみられ、これらの周囲には高円柱状の腫瘍細胞を認めた (Photo. 2c)。一部の間

質内部には泡沫細胞の集簇がみられた (Photo. 2d)。

腫瘍細胞は細胞辺縁がやや不明瞭で、細胞質はライトグリーン好性で顆粒状であった。ヘモジデリンが沈着する細胞も認めた (Photo. 2e)。核は円形で大小不同があり、核縁は薄く、クロマチンは微細顆粒状、一個の小型核小体を有していた。核分裂像はみられなかった。

### IV. 病理組織所見

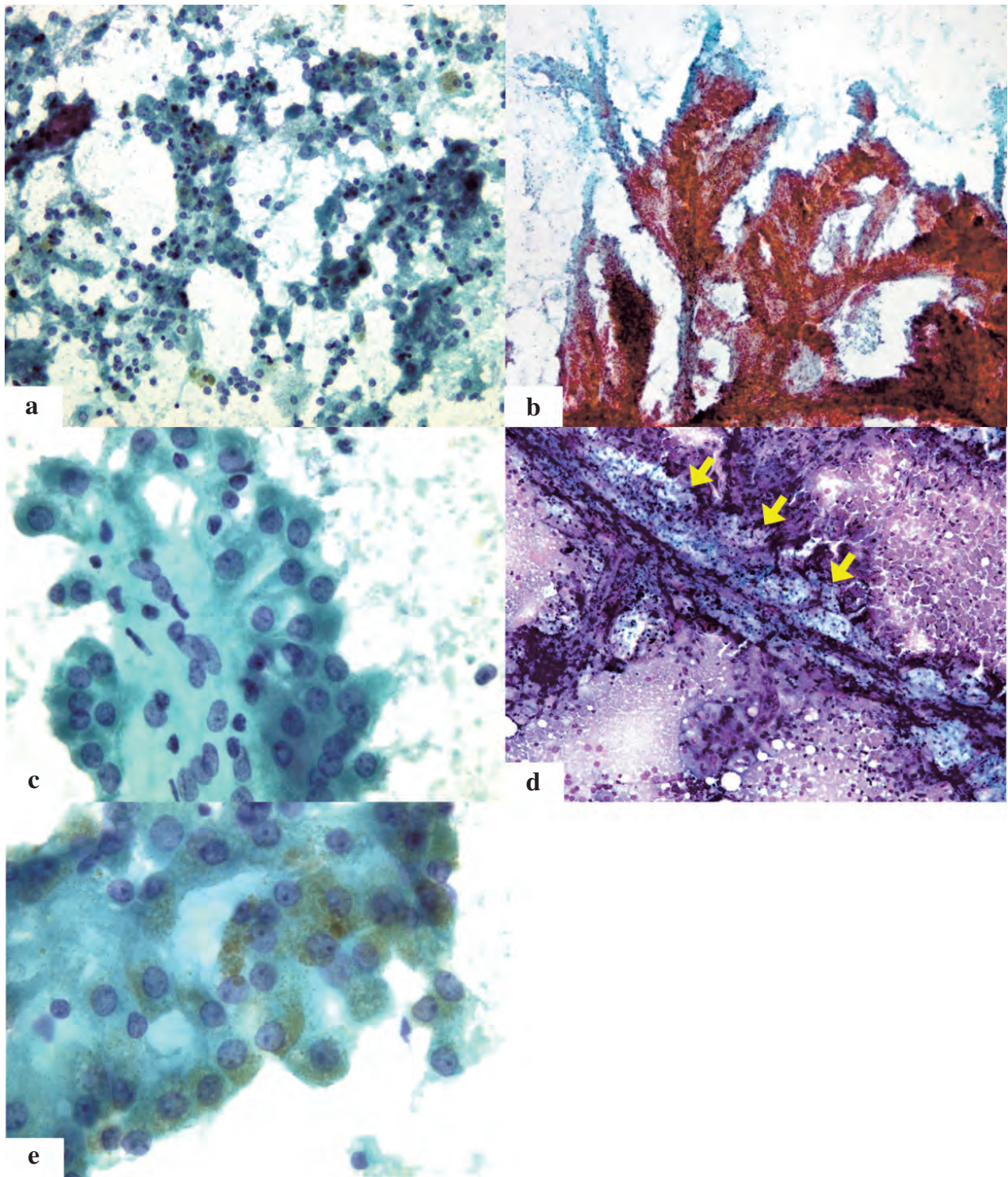
生検材料：血管結合織を軸に円柱から高円柱上皮細胞が乳頭状に増生する腫瘍組織を認めた。腫瘍細胞の核細胞質比は高く、細胞質は好酸性顆粒状、核は軽度の大小不同がみられた。間質には泡沫細胞が集簇する部位を認めた (Photo. 3)。腫瘍細胞は免疫組織化学的には CD10, *amethylacyl CoA racemase* (AMACR: P503S) が陽性、*Cytokeratin 7* は部分的に陽性 (Photo. 4)、*Vimentin* は陰性であった。以上の所見から、2 型乳頭状腎細胞癌と診断された。核異型度は G2 相当と考えられた。

手術材料：生検後に腫瘍部位に出血と感染が生じたため回復を待ち、生検から約 4 ヶ月後に右腎摘出術が施行された。肉眼所見では腎上極に、被膜から外へ突出するように 41×31 mm 大の黄褐色の結節がみられた (Photo. 5)。術前の出血や、感染による変性が高度で、腫瘍性病変は一部に残存するのみであった。組織学的には、細胞質が好酸性顆粒状で円柱状の腫瘍細胞が管腔構造や乳頭状構造を形成しつつ増生し、胞巣間や間質には毛細血管の走行がみられた。また、間質には高度のヘモジデリン沈着を認めた。生検同様、2 型乳頭状腎細胞癌と診断された。

### V. 考 察

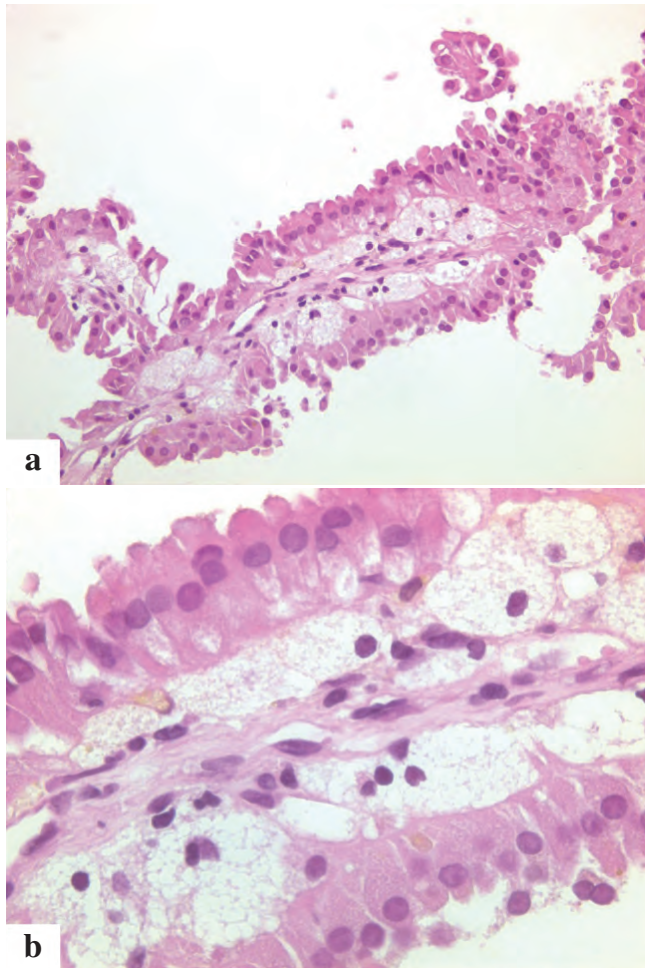
乳頭状腎細胞癌は腎細胞癌の約 15% にみられ、淡明細胞型腎細胞癌に次いで頻度の高い組織型である<sup>1)</sup>。腫瘍細胞の異型性と細胞質の特徴から病理組織学的に 1 型と 2 型に分類される。1 型は腫瘍細胞が小型立方状で細胞質は好塩基性、核異型は乏しく、今回われわれが経験した 2 型は腫瘍細胞が大型高円柱状で細胞質は好酸性、核異型が高度で核の偽重層化がみられるとされる。線維血管間質に泡沫細胞の集簇や、ヘモジデリン沈着を認める<sup>2,3)</sup>。

乳頭状腎細胞癌の細胞像を報告した文献では、泡沫細胞を伴った出血性背景に腫瘍細胞がシート状から乳頭状集塊で出現し、細胞質は厚く顆粒状、核は円形から類円形で偏在、明瞭な核小体を認め、クロマチンは細顆粒から顆粒状であると記載されている<sup>4~6)</sup>。Granter ら<sup>7)</sup>は、泡沫細胞と細胞質内のヘモジデリン顆粒が、乳頭状腎細胞癌を診断す



**Photo. 2** Cytological findings.

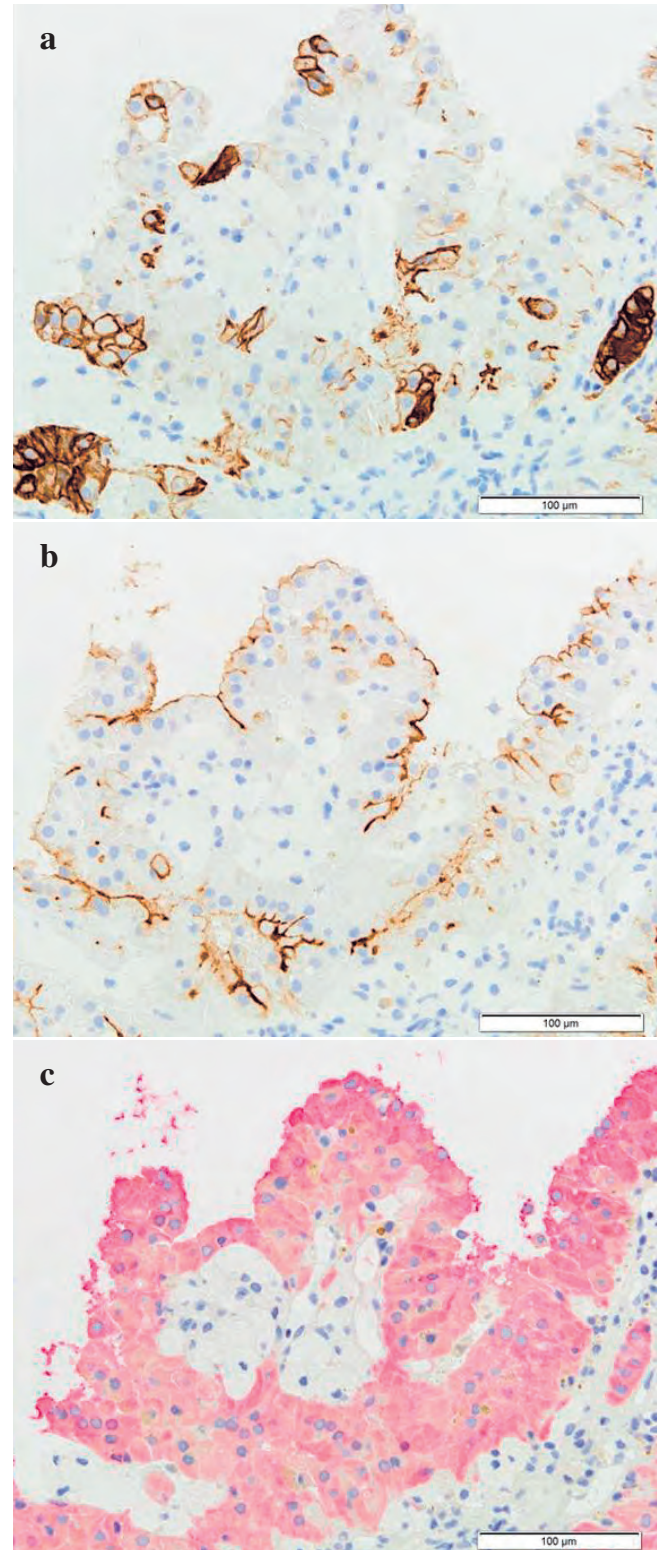
- a : Tumor cells scattered along with hemosiderin-laden phagocytic cells in a bloody background (Papanicolaou staining,  $\times 20$ ).
- b : Tumor cells forming a papillary cluster with a fibrovascular core (Papanicolaou staining,  $\times 10$ ).
- c : Columnar tumor cells are seen in the stroma (Papanicolaou staining,  $\times 60$ ).
- d : Foam cells (arrows) are seen in the stroma (Giemsa staining,  $\times 10$ ).
- e : Tumor cells containing hemosiderin granules (Papanicolaou staining,  $\times 60$ ).



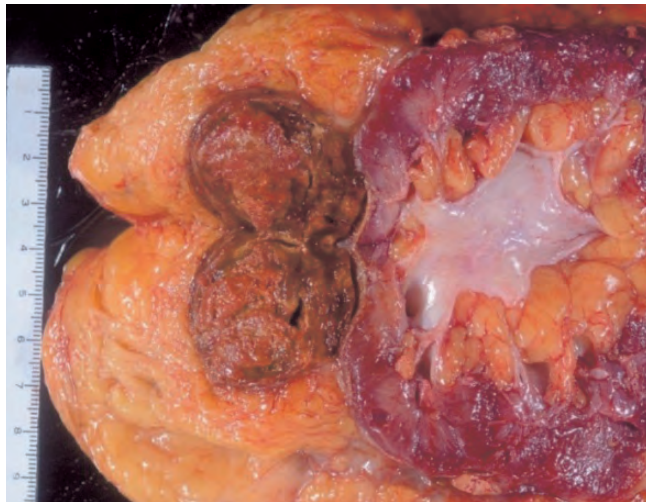
**Photo. 3** Histological findings of biopsy specimens. Tumor cells forming papillary structures with a fibrovascular core. Foam cells are found within the papillary core (Hematoxylin-Eosin staining, a,  $\times 20$ , b  $\times 60$ ).

るうえでもっとも感度特異度が高い所見であると述べている。

本例でも、ヘモジデリン貪食細胞を伴った血性背景に腫瘍細胞が散在性から乳頭状集塊で出現し、腫瘍細胞は円柱状、細胞質がライトグリーン好性で顆粒状、核は円形、クロマチンは微細顆粒状、小型で明瞭な核小体がみられ、報告されている所見と合致する。乳頭状集塊では、間質に泡沫細胞の集簇がみられ、腫瘍細胞の細胞質内にもヘモジデリンと考えられる黄褐色顆粒が認められ、Granter らが述べる感度特異度の高い所見が得られている。実際の診断では、細胞変性がみられたことや核異型がやや弱かったことから判定は疑陽性で、悪性判定や組織型の推定はできなかったが、生検組織の病理学的所見と合わせて再度細胞像を検討した結果、前述の細胞所見は組織像を反映しており、2 型乳頭状腎細胞癌の特徴的な細胞像であると判断す



**Photo. 4** Immunohistochemical findings. The tumor cells showed partial positive staining for cytokeratin 7 (a,  $\times 20$ ) and clear positive staining for CD10 (b,  $\times 20$ ), amethylacyl CoA racemase (P503S) (c,  $\times 20$ ).



**Photo. 5** Macroscopic findings of the right kidney containing the 41×31 mm yellowish-brown tumor.

ることができた。2型乳頭状腎細胞癌は核グレードが高いことが多いとされているが<sup>2)</sup>、G2からG3程度の幅はあると考えられ、本例のように核異型がG2相当とやや弱い場合は、間質内の泡沫細胞の集簇や腫瘍細胞の細胞質内ヘモジデリン顆粒といった細胞学的特徴を把握し、総合的に観察しなければ悪性の判定や組織型推定は困難であると考えられた。

次に他の組織型との鑑別点を述べる。乳頭状腎細胞癌は、良性腫瘍である腎血管筋脂肪腫と鑑別を要することがある。本例において画像所見で疑われた腎血管筋脂肪腫は、一般的に脂肪が豊富であるため、通常は画像所見で容易に診断ができるが、脂肪成分の少ない腎血管筋脂肪腫ではMRI T2強調画像で低信号を示すため、画像診断のみで乳頭状腎細胞癌との鑑別が困難なことがある<sup>3)</sup>。細胞所見では、脂肪細胞の出現に加え、紡錘形の平滑筋細胞や血管内皮細胞の出現が特徴である<sup>8,9)</sup>。腎腫瘍でもっとも頻度の高い淡明細胞型腎細胞癌は強い造影効果を有することから、画像検査で鑑別が可能である場合が多い。細胞所見では結合性に乏しく、淡明で泡沫状の豊富な細胞質をもち、核は円形で明瞭な核小体を認める。これに対して乳頭状腎細胞癌は乳頭状集塊で出現し、顆粒状の細胞質であることが鑑別点となる。このほかに、乳頭状腎細胞癌は集合管癌との鑑別が問題となることがある。細胞所見では集合管癌も乳頭状集塊での出現がみられる。細胞質は泡沫状で核細胞質比が高く、核は偏在し、クロマチンは粗大顆粒状、核小体が明瞭であること<sup>10,11)</sup>が細胞所見の特徴と報告されているが、乳頭状腎細胞癌との共通点も多く、細胞診のみでの鑑別は困難とされている<sup>10)</sup>。しかし、集合管癌はまれな組織型であり、腎細胞癌の1%前後と少なく、鑑別疾患の

上位には挙がりにくいと思われ、診断には慎重になる必要がある。免疫組織化学的には、乳頭状腎細胞癌はCD10, *amethylacyl CoA racemase* (AMACR:P503S)が陽性であり、集合管癌はこれらが陰性であるという違いがある。

近年、腎腫瘍に対する治療法の選択肢として、腎部分切除などの縮小手術が増えつつあり、術式を決定するにあたって術前診断がより重要となっている。増栄ら<sup>12)</sup>は、画像検査で診断に苦慮した場合、経皮的腎腫瘍生検を行ってから治療方針を決めることは有用な選択肢であると述べている。腎腫瘍生検を行った場合は、組織診断用検体と同時に細胞診検体の提出、または細胞診検体のみが提出されるという可能性がある。これまでは腎腫瘍の細胞像をみる機会はほとんどなかったが、施設によっては今後増えていくと考えられ、種々の腎腫瘍の細胞像を把握しておく必要がある。淡明細胞型腎細胞癌は画像検査での診断が容易なため、それ以外の腎腫瘍が生検される機会が多いと考えられ、腎細胞癌で二番目に頻度の高い乳頭状腎細胞癌の特徴的な細胞像を認識しておくことは重要であると考えられる。

## VI. ま と め

2型乳頭状腎細胞癌の1例を経験した。背景のヘモジデリン貪食細胞、ライトグリーン好性で顆粒状の細胞質をもつ腫瘍細胞の乳頭状集塊や集塊内部にみられる泡沫細胞の集簇、および腫瘍細胞質内のヘモジデリン沈着は、2型乳頭状腎細胞癌を推定できる重要な細胞像である。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第58回日本臨床細胞学会総会春期大会(2017年5月、大阪)にて発表した。

## Abstract

**Background** : Papillary renal cell carcinoma (PRCC) is the most frequent histopathological variant of renal cell carcinoma, after clear cell renal cell carcinoma, however, there are few reports of its cytological characteristics. Herein, we present a case of type 2 PRCC, with a comparison of its cytological versus histopathological features.

**Case** : The patient was an 80-year-old man with a tumor in the upper pole of the right kidney. CT-guided core needle biopsy was performed for histopathological diagnosis, and washing of the cells left at the needle tip after biopsy were submitted as the cytological specimen. The wash cytology revealed hemosiderin-laden phagocytic cells and numerous tumor cells forming papillary clusters. The tumor cells were columnar and contained granular cytoplasm and round nuclei with prominent nucleoli and fine granular chromatin. Foam cells were found in the stroma. Histopathological examination of the specimens obtained by

the core needle biopsy and surgical resection showed that the tumor was composed of cells forming papillary structures with a stroma of vascular connective tissue. The tumor cells were also columnar and contained eosinophilic granular cytoplasm, and there were collections of foam cells in the stroma. We diagnosed the tumor as PRCC, type 2.

**Conclusion** : Papillary clusters, granular cytoplasm, hemosiderin-laden phagocytic cells, and foam cells in the stroma comprise the characteristic cytological features of PRCC, type 2.

## 文 献

- 1) Rosai, J. Urinary tract. Rosai, J. ROSAI AND ACKERMAN'S SURGICAL PATHOLOGY TENTH EDITION. Maryland Heights : ELSEVIER MOSBY ; 2011.1188.
- 2) Delahunt, B., Algaba, F., Eble, J., Cheville, J., Amin, M. B., Argani, P., et al. Papillary renal cell carcinoma. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs 4th edition. Lyon : IARC press : 2016.23-25.
- 3) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会, 編. 腎癌取扱い規約第 4 版. 東京 : 金原出版 ; 2011.
- 4) 山口直則, 今村好章, 嶋本知子, 河田尚子, 中山啓三, 安田迪之. 乳頭状腎細胞癌の 2 例. 日臨細胞会誌 1999 ; 38 : 455-461.
- 5) 大野四季音, 村田晋一, 弓納持勉, 石井喜雄, 中澤久美子, 岩佐 敏・ほか. 尿中に腫瘍細胞が出現した乳頭状腎細胞癌の 1 例. 日臨細胞会誌 2009 ; 48 : 61-65.
- 6) 酒井 優, 渡辺伸一, 津田富夫, 佐藤仁哉, 桑原紀之. 乳頭状腎細胞癌の 1 例. 日臨細胞会誌 2000 ; 39 : 40-45.
- 7) Granter, S. R., Perez-Atayde, A. R., Renshaw, A. A. Cytologic analysis of papillary renal cell carcinoma. Cancer Cytology 1998 ; 84 : 303-308.
- 8) 広川満良, 伊禮 功, 三上芳喜, 物部泰昌, 森谷卓也, 清水道生・ほか. 腎血管筋脂肪腫の塗抹細胞像. 日臨細胞会誌 1994 ; 33 : 452-457.
- 9) 眞田照一郎, 佐竹立成. 腎血管筋脂肪腫の穿刺細胞像. 日臨細胞会誌 1992 ; 31 : 91-92.
- 10) 佐藤勝明, 上見嘉子, 西田靖昌, 谷本一夫, 上田善道, 勝田省吾. 自然尿に出現した集合管癌 (Bellini 管癌) の 1 例. 日臨細胞会誌 2006 ; 45 : 194-198.
- 11) 槇尾幸絵, 寺邑 弘, 長嶋洋治, 池田 仁. 原発不明癌で剖検により確定診断された非腫瘍形成性の腎集合管癌 (Bellini 管癌) の尿細胞診所見. 日臨細胞会誌 2011 ; 50 : 191-196.
- 12) 増栄成泰, 増栄孝子, 加藤成一, 宇野雅博, 藤本佳則. 腎腫瘍に対する経皮的腎生検の臨床的検討. 泌尿器科紀要 2013 ; 59 : 149-152.

## 症 例

## 膵 clear cell variant of solid pseudopapillary neoplasm の 1 例

永田 郁子<sup>1)</sup> 高田 愛<sup>1)</sup> 岡本 淳子<sup>1)</sup> 井町 海太<sup>1)</sup>  
 臺丸 裕<sup>1,2)</sup>

広島県厚生農業協同組合連合会広島総合病院病理研究検査科<sup>1)</sup>, 同 病理診断科<sup>2)</sup>

背景 : solid pseudopapillary neoplasm (以下, SPN) には clear cell variant (以下, CCV-SPN) が存在するが, その細胞形態学的特徴を報告した論文は限られる. 今回われわれは, 同亜型の 1 例を経験したので, 細胞像および鑑別疾患についてまとめ, 若干の文献的考察を行った.

症例 : 患者は 38 歳, 男性. 膵頭体部に腫瘍を認め, 超音波内視鏡下穿刺吸引法 (以下, EUS-FNA) が施行された. 細胞診では, 細胞質の空胞化や核膜の不整, 微細顆粒状クロマチンを認める小型の腫瘍細胞が孤立散在性や小集団で多数認められた. 硝子様小球や偽乳頭状構造もみられ, SPN を疑った. 摘出標本の免疫染色で, 腫瘍細胞は  $\beta$ -catenin の核内集積を認め, CD10, vimentin が陽性, trypsin が陰性であり, CCV-SPN と診断された.

結論 : 通常型 SPN は女性例が約 9 割を占めるが, 報告されている CCV-SPN は男性例が約半数を占めていた. 淡明細胞主体の膵腫瘍では, 男性例でも SPN を鑑別の一つにあげ, 積極的に免疫染色を行って確定診断することが重要である.

**Key words** : Solid pseudopapillary neoplasm, Clear cell variant, EUS-FNA, Imprint cytology, Case report

## I. はじめに

膵 solid pseudopapillary neoplasm (以下, SPN) は WHO 分類 (2010) で低悪性度腫瘍に分類される. このうち, 偽乳頭状構造を欠き, 細胞質内に空胞を有する淡明細胞の索状や充実性の増殖が腫瘍細胞の 9 割以上を占めるものを 2006 年に Albores らが clear cell variant-SPN (以下, CCV-

SPN) として亜分類した<sup>1)</sup>.

今回われわれは EUS-FNA (endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration) で同亜型を経験したので, その細胞像を中心に報告する.

## II. 症 例

患者 : 38 歳, 男性.

既往歴, 家族歴 : 特記事項なし.

現病歴および経過 : 患者は空腹時の胃痛と心窩部痛があり, 前医を受診し, 精査・加療目的で当院を紹介された. CT 検査では, 十二指腸潰瘍の穿孔と膵頭体部に造影効果の乏しい 16 mm 大の低吸収域が (Photo. 1a), EUS (endoscopic ultrasound) では, 内部に石灰化や一部低エコー領域のある 13 mm 大の腫瘍が (Photo. 1b), MRI では, T1 強調画像で低信号, T2 強調画像で淡い高信号の結節が指摘された (Photo. 2).

EUS-FNA 実施後, 膵中央切除術が施行された. 遠隔転移やリンパ節転移, 局所浸潤, 脈管侵襲は認められなかったため,

Cytologic features of a clear cell variant of a solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas in an adult male patient—A case report—

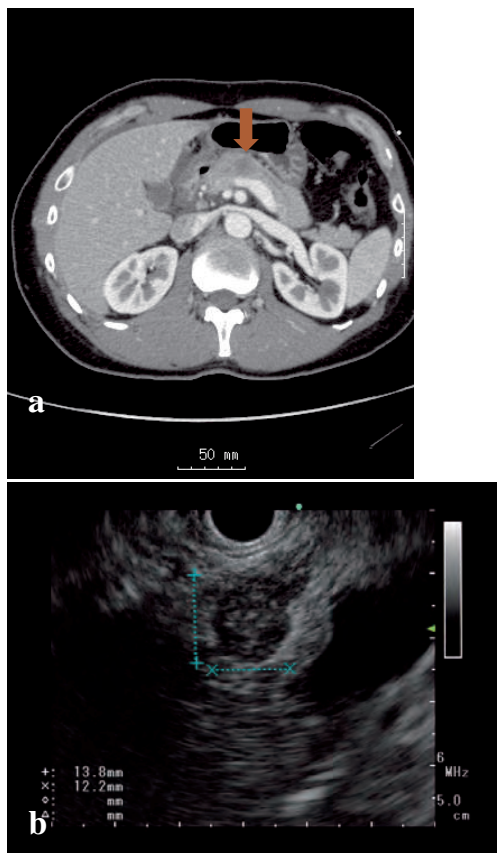
Ikuko NAGATA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Ai TAKATA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Atsuko OKAMOTO<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Kaita IMACHI<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Yutaka DAIMARU<sup>1,2)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Section of Pathological Research and Laboratory, <sup>2)</sup>Department of Pathology, JA Hiroshima General Hospital

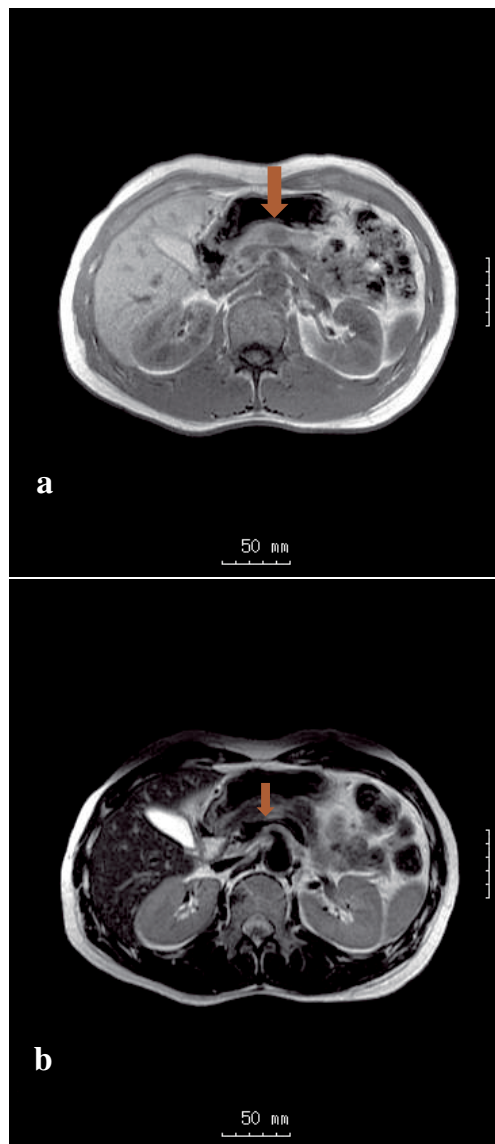
論文印刷請求先 〒738-8503 広島県廿日市市地御前1の3の3 広島県厚生農業協同組合連合会広島総合病院病理研究検査科 永田郁子

平成 30 年 7 月 21 日受付

平成 31 年 1 月 31 日受理



**Photo. 1** a : Computed tomographic image showing a well-defined low-density mass in the head and body of the pancreas (arrow). b : EUS reveals a rounded mass of about 13 mm in diameter with multiple calcification without any cystic component.



**Photo. 2** MRI. a : T1-weighted MRI showing the tumor with low signal intensity in the head and body of the pancreas (arrow). b : The tumor is seen as having slightly high signal intensity on T2-weighted imaging (arrow).

通常型 SPN と同様の取り扱いがされた。化学療法は行わず、2年6ヵ月経過観察しているが、再発の兆候は認められない。

### III. 細胞所見

EUS-FNA では、血性背景に小型円形細胞が孤立散在性や小集団、硝子様小球を中心とする腺管様配列で認められた。一部には偽乳頭状集団がみられた。腫瘍細胞の大きさは好中球の約 2 倍、細胞質には空胞が認められた。核は偏在性、核縁は薄く、核のくびれ、微細顆粒状クロマチン、小型核小体がみられた。核分裂像は認められなかった (Photo. 3)。以上より、SPN が疑われた。

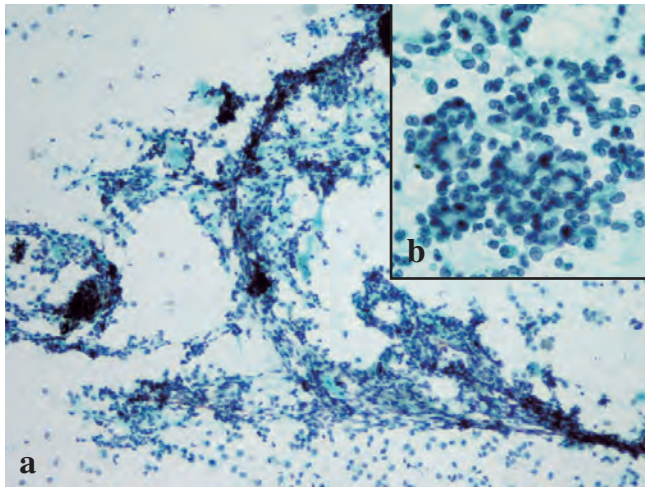
腫瘍捺印細胞診では、細胞量が非常に豊富であった。腫瘍細胞は重積した大型集塊や孤立散在性で多数出現し、細胞の結合性の緩さが目立った。硝子様小球を有する腺管様配列も多数認められた。偽乳頭状集団は少数みられた。細

胞質は空胞を有し、核は偏在性でくびれ、微細顆粒状クロマチンや小型核小体が認められた (Photo. 4)。

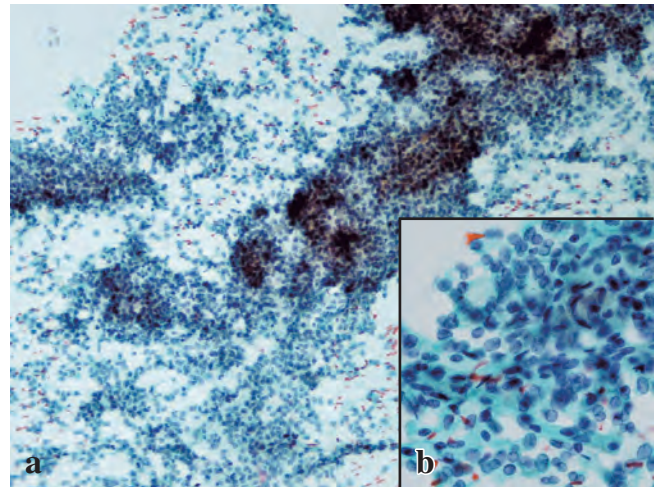
硝子様小球は、シヨール染色でライト G 好染性、Papanicolaou 染色で透見され、メイグリンワルド・ギムザ染色で異染性、HE 染色で灰色、PAS 染色が陽性、 $\alpha 1$ -anti-trypsin が一部陽性を示した (Photo. 5)。

### IV. 組織学的所見

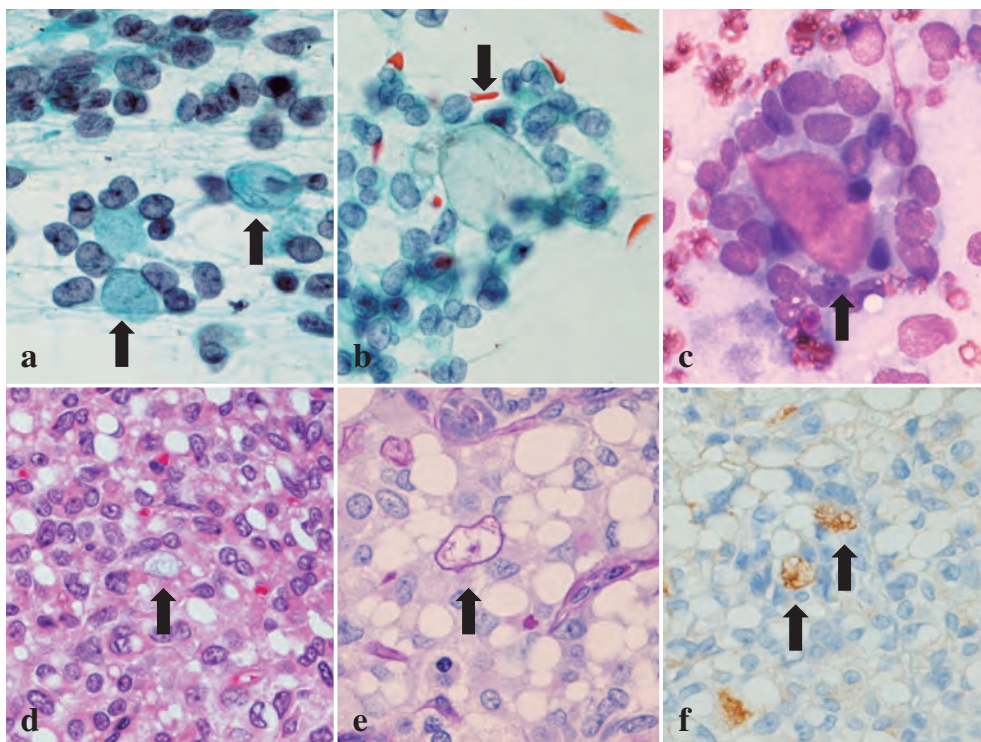
EUS-FNA は、組織の変性が強かったが、細胞診で SPN



**Photo. 3** Cytological findings of the tumor in EUS-FNA smears. a : Branching papillary-like fronds are observed, composed of central fibrovascular cores with attached small uniform tumor cells and single cells (Papanicolaou (Pap.) staining,  $\times 10$ ). b : Small-sized neoplastic cells can be seen arranged as pseudo-rosettes with hyaline globules, vacuolated cytoplasm, eccentric nuclei, and nuclear grooves (Pap. staining,  $\times 40$ ).



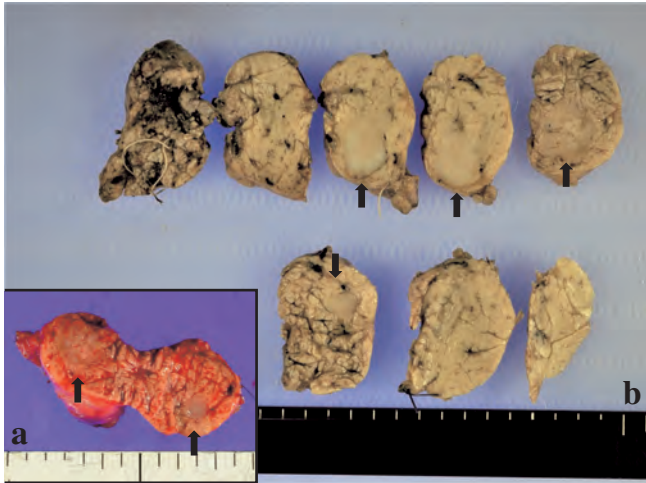
**Photo. 4** Imprint cytology findings. a : Vacuolated neoplastic cells arranged in loosely cohesive clusters and singly (Pap. staining,  $\times 10$ ). b : Fibrovascular cores, pseudo-rosettes and hyaline globules can be seen (Pap. staining,  $\times 40$ ).



**Photo. 5** Hyaline globules are periodic acid-Schiff (PAS) positive and contain  $\alpha 1$ -anti-trypsin (arrow) (a : Shorr staining,  $\times 60$ , b : Pap. Staining,  $\times 60$ , c : May-Grünwald-Giemsa (MGG) staining,  $\times 60$ , d : HE staining,  $\times 60$ , e : PAS staining,  $\times 60$ , f :  $\alpha 1$ -anti-trypsin,  $\times 60$ ).



が疑われたため, 免疫染色を行った. CD10, vimentin,  $\alpha$ 1-anti-chymotrypsin が陽性, AE1/AE3 が陰性で SPN に矛盾はなかった.



**Photo. 6** Macroscopic findings. a : The cut surface of the tumor (arrow). b : Fine sections of the formalin-fixed specimens show a demarcated and un-capsulated gray-white and firm mass. No cystic component can be seen (arrow).

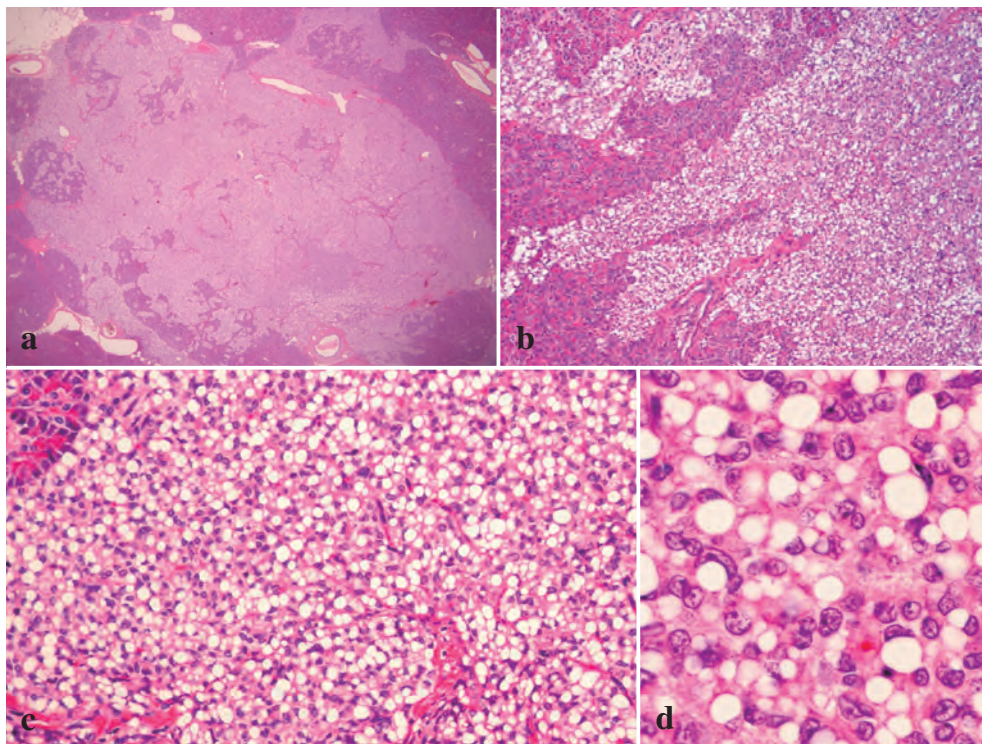
摘出標本では, 膵頭体部に直径 13 mm, 周囲の膵組織との境界が比較的明瞭な灰白色充実性の腫瘍が認められた (Photo. 6).

組織学的に, 腫瘍は線維性被膜を欠き, 腫瘍細胞が小血管に区切られた島状構造を形成し, 充実性増殖を呈していた. 一部には周囲の膵組織への浸潤がみられた. 偽乳頭構造は認められなかった. 腫瘍は好酸性細胞からなる部分と細胞質内空胞を有する淡明細胞からなる部分, 両者が混在した部分からなり, 淡明細胞は腫瘍の 9 割以上を占めていた (Photo. 7). また, 顕微鏡的に腫瘍の増殖による二次的変化である硝子化や出血, 石灰化, 囊胞, 泡沫細胞の集塊が認められた.

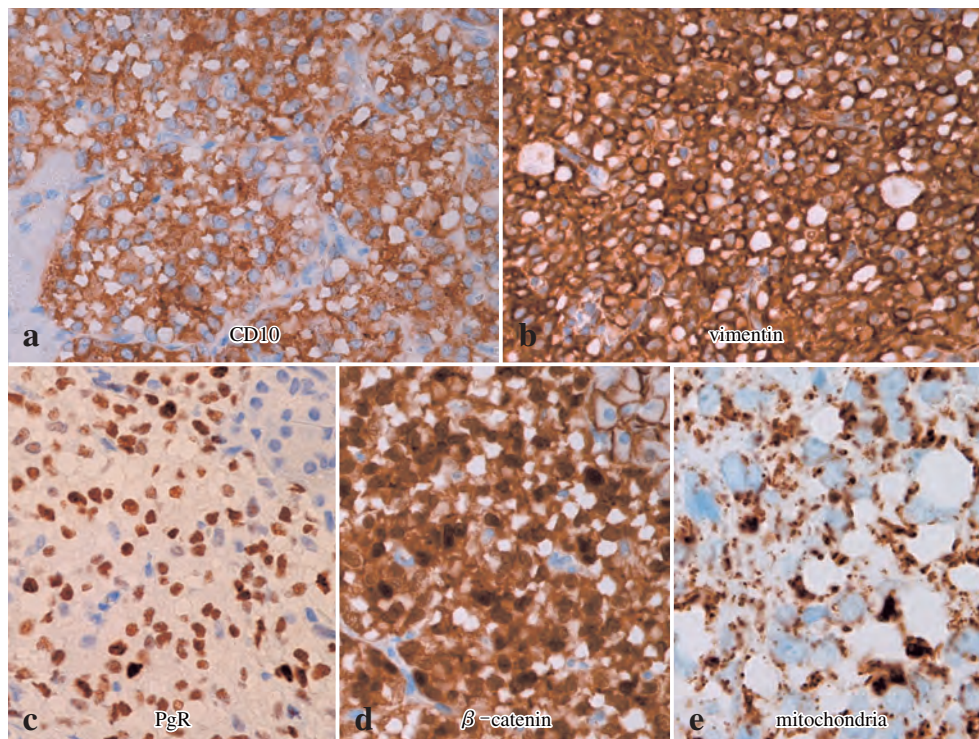
免疫染色では, CD10, vimentin, PgR が陽性,  $\beta$ -catenin が核・細胞質に両染性を呈し, AE1/AE3, trypsin, ER が陰性, e-cadherin が核・細胞膜ともに陰性であった (Photo. 8 a-d). 以上より, CCV-SPN と診断された.

## V. 考 察

SPN は膵腫瘍の 1~3% を占め<sup>2)</sup>, 膵体尾部に好発し<sup>2-6)</sup>, 20~40 歳代に多く<sup>3)</sup>, 9 割が女性とされる<sup>4,7)</sup>. 多くは線維



**Photo. 7** Microscopic findings. a : The tumor is un-capsulated and is composed almost exclusively of clear cells (HE staining,  $\times 2$ ). b : Neoplastic infiltration into adjacent normal pancreas can be identified (HE staining,  $\times 10$ ). c : Tumor cells are separated by thin-walled vessels (HE staining,  $\times 20$ ). d : Tumor cells are observed with multiple cytoplasmic vacuoles of different sizes (HE staining,  $\times 60$ ).



**Photo. 8** Immunohistochemistry shows positive staining for CD10, vimentin, PgR, mitochondria and nuclear accumulation of  $\beta$ -catenin (a-d:  $\times 60$ , e:  $\times 100$ ).

性被膜を有し、充実部と出血・壊死性の嚢胞状変化や石灰化などの二次的変化が特徴的である<sup>2-4)</sup>。腫瘍は6~8 cm程度の大きなものが多い<sup>3)</sup>。近年は画像診断技術が進歩し、二次的変化を欠く小さなSPNがみつまっている<sup>4)</sup>。

Table 1にわれわれの経験したCCV-SPNの1例と、検索しえたCCV-SPN 12例<sup>1-10)</sup>を示した。最も興味深い点は、CCV-SPNの好発年齢・部位は通常型SPNと差がないが、男性が約半数を占める点である。症例数を重ねる必要があるが、CCV-SPNには性差がない可能性がある。また、通常型SPNよりも腫瘍径が小さく、肉眼的に二次的変化を伴わない症例がみられる。嚢胞成分は女性に、充実性の症例は男性に多く認められる。われわれの症例は男性例で腫瘍径が小さく、顕微鏡的に二次的変化を伴う充実性腫瘍であった。これについて、SPNの発生および増殖には女性ホルモンが関係するといわれている<sup>11)</sup>。また、SPNの嚢胞成分は大きい腫瘍に多く、腫瘍の急な増大により形成される。このことから、男性は女性ホルモンが少ないため腫瘍の増殖が遅く、嚢胞様成分を形成しにくいと考えられている<sup>11)</sup>。

腫瘍細胞の核は偏在性で円形~卵円形、形質細胞様と表現される。われわれの症例では強くくびれた核が多く、印象的であったが、同様の記述は他に1例のみであった。核クロマチンは明るく、核小体は小さく目立たない。腫瘍細胞のうち淡明細胞は腫瘍の充実性部分にみられる。これ

は、細胞診では結合性の低下した小集団や散在性細胞として観察される。一方、好酸性細胞は偽乳頭状構造を構成する細胞として認められる。この所見から、小血管から離れた腫瘍細胞は、虚血性変化として細胞質が空胞化すると考えられている<sup>3,7)</sup>。われわれの症例では小血管と無関係に少数の好酸性細胞部位と主である淡明細胞部位が混在して見られた。これは、通常型SPN以上にCCV-SPNが乏血管性であり、腫瘍全体が虚血状態となり、細胞変性である淡明細胞化を広範囲に生じたためと推察される。また、AlboresらがCCV-SPNは偽乳頭状構造を欠くと定義したのは、CCV-SPNが通常型SPNよりも乏血管性であり血管自体も細いため、偽乳頭状構造が乏しいことによると考えられる。細胞診は組織診に比べ立体構造の観察に優れている。細胞診で少数の繊細な偽乳頭状構造を見つけることはCCV-SPNの早期診断の一助になると考えられる。

CCV-SPNの細胞質内空胞の発生機序はまだ明らかではないが、粘液や脂肪などは含まれず、われわれの症例でもPAS染色陰性を示した。文献的にこの空胞は、電子顕微鏡学的検索の結果、膨化・変性したミトコンドリアや滑面小胞体といわれている<sup>1,4)</sup>。われわれの症例はミトコンドリアに富み、抗ミトコンドリア抗体が腫瘍細胞の細胞質に顆粒状の陽性所見を呈した。一方、細胞質内空胞の内縁や内部は陽性所見がみられなかった(Photo. 8e)。

**Table 1** The clinicopathologic and cytologic findings of reported cases of clear cell variant of SPN

Case	Age (y)	Sex	Location	Size (cm)	Gross findings	Cytologic findings						Reference		
						Cell arrangement	Nuclei	Chromatin	Nucleoli	Cytoplasm	Degeneration		Others	
1	32	F		6										
2	32	F	BT	8	Cy (2/3 cases), Hem (1/3 case)	S, Tr (3/3 case) PT (1/3 case)	Ce or E, RO	Fi	I		V	Cy (2/3 cases), Hem (1/3 case)	Hy	1)
3	26	M		4.5										
4	U	U	U	U	U	PP, Sin	U	U	U		V	U		2)
5	31	F	H	5.2	Cy, S	PP, S	U	U	U	Eo (papillary area), V (solid area)		Cy		9)
6	58	M	H	2.6	S	PP (<5%), Tr	U	U	U		V	U		4)
7	22	F	T	2.6	U	PP, PR, Sin	N	Fi	U		V	F	P, Sig	5)
8	27	M	BT	3.6	S	A, PP, S, Sin	E	U	U	Eo (adjacent to the fibrovascular cores), V (aggregates and singly)		U	Sig	3)
9	25	F	BT	2	Cy, S	A, PP, Sin	RO	Fi	U	Eo (near the cores), V (aggregates and singly, away from the fibrovascular cores)		Cy	His	
10	42	M	T	1.7	U	A, PP, PR, S, Sin	E, R	Fi	Sm, So	Eo (partially), V		F	Hy, P	6, 8)
11	21	M	BT	10.3	U	PP, PR, Sh	Bl	U	U		Eo, V	Cy, Hem		7)
12	44	F	BT	7.5	Ca, Cy, Hem	PP, PR, S	R	Fi	Ab	Eo (papillary area), V		Cy, Hem	Hy	10)
13	38	M	HB	1.3	S	PP, PR, S, Sin	E, N, RO	Fi	O, Sm		Eo, V	Ca, Cy, F, Hem	Hy	Present case

A : aggregates ; Ab : absent ; Bl : bland ; BT : body and tail ; Ca : calcification ; Ce : centrally ; Cy : cystic ; E : eccentric ; Eo : eosinophilic ; F : aggregate of foamy cells ; Fi : fine ; H : head ; HB : head and body ; Hem : hemorrhage ; His : histiocytes appearance ; Hy : hyaline globules ; I : inconspicuous ; N : nuclear grooves ; O : one ; P : plasmacytoid ; PP : pseudo-papillary ; PR : pseudo-rosettes ; PT : pseudo-tubules ; R : round ; RO : round to oval ; S : solid ; Sh : Sheets ; Sig : signet ring appearance ; Sin : single ; Sm : small ; So : some ; T : tail ; Tr : trabecular ; U : unknown ; V : vacuolated

**Table 2** Immunohistological differentiation of SPN and its mimics

	$\beta$ -catenin (nuclear)	CD-10	vimentin	trypsin	BCL-10	CGA	SYN	e-cadherin (membrane)	Pan CK	PAS (cytoplasm)
SPN	(+) 94%	(+) >80%	(+) 100%	(-)	(-) 90%	(-) 71%	(+) 27-71%	(-) 100%	(-) 95%	(-)
ACC	(-) 90%	(+) 60%	(+/-)	(+) 96%	(+) 82%	(-) 65%	(-) 53%		(+)	(+) zymogen granules
PNET	(-) 100%	(-) 90%	(+/-)	(+/-)	(-) 100%	(+) 89%	(+) 96%	(+) 96%	(+) 46%	
MGC									(+)	(+) mucin
MRCC	(-)	(+)	(+)			(-)	(-)	(+)	(+/-)	(+) glycogen and lipid

ACC : acinar cell carcinoma ; CGA : chromogranin A ; MGC : metastatic gastric carcinoma ; MRCC : metastatic renal cell carcinoma ; Pan CK : AE1/AE3 ; PNET : pancreatic neuroendocrine tumors ; SPN : solid pseudopapillary neoplasm ; SYN : synaptophysin ; (References : 5, 9, 12-15)

CCV-SPN の鑑別診断には、腺房細胞癌 (acinar cell carcinoma, 以下, ACC) や膵内分泌腫瘍 (pancreatic neuroendocrine tumors, 以下, PNET), 印環細胞型胃癌 (metastatic gastric carcinoma, 以下, MGC) や淡明細胞型腎細胞癌 (metastatic renal cell carcinoma, 以下, MRCC) がある (Table 2). ACC は男性に多く, 細胞学的にチモーゲン顆粒を有する好酸性の細胞質が特徴的であり, 充実性配列を示す例や明細胞型がある<sup>12)</sup>. そのため, ACC と SPN との鑑別には trypsin などの膵外分泌酵素や BCL-10 による免疫染色が必須である. PNET はごま塩状クロマチンが特徴的であるが, CCV-SPN と同様, 形質細胞様細胞がみられ, 充実性配列や細胞質内空胞が認められる例がある. しかし, PNET の細胞質内空胞は脂肪滴由来であり<sup>1)</sup>, CCV-SPN のそれに比べ小さく, 頻度は PNET の 1 割程度と少ない<sup>10)</sup>. 注意点は, synaptophysin が SPN の 2 割以上<sup>13,14)</sup>, ACC の 5 割近くで<sup>14)</sup>, chromogranin A が SPN や ACC の 3 割程度

で陽性を呈する点である<sup>14)</sup>. よって,  $\beta$ -catenin や e-cadherin などを組み合わせて鑑別診断することが重要である<sup>13,15)</sup>. MGC は Case 7 と 8 で鑑別にあがり (Table 1), MRCC も印環様の細胞形態を示すが, これらの細胞質内空胞はそれぞれ, 粘液やグリコーゲン・脂質由来である.

## VI. ま と め

CCV-SPN はまれな組織型であるが, 淡明細胞主体の膵腫瘍では, 男性例であっても, SPN を鑑別の一つにあげ, 積極的に免疫染色を行い診断することが重要である.

著者らは, 開示すべき利益相反状態はありません. 本論文の要旨は第 58 回日本臨床細胞学会春期大会 (2017 年, 大阪) で報告しました.

謝辞 : 稿を終えるにあたり, ご協力頂いた JA 尾道総合病院病理研

究検査科 米原修治先生、神田真規技師に深謝致します。

### Abstract

**Background** : We report herein on the cytomorphological features of a clear cell variant of a solid pseudopapillary neoplasm in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology (EUS-FNAC) and tumor imprint cytology.

**Case** : A 38-years-old Japanese man presented with abdominal pain. He had a pancreatic tumor measuring about 13 mm. EUS-FNAC and minimized resection were performed. In both the EUS-FNAC and imprint cytology findings, tumor cells were observed with vacuolation, rounded and eccentric nuclei, nuclear grooves and fine evenly distributed chromatin. On the histological findings, the tumor was mostly composed of vacuolated clear cells with solid growth. Immunohistochemistry revealed positive staining for vimentin, CD-10 (membrane staining) and  $\beta$ -catenin (cytoplasm and nuclei staining) of the neoplastic cells. Based on the above panel the tumor was diagnosed as a clear cell variant of a solid pseudopapillary neoplasm (CCV-SPN).

**Conclusion** : We present a case of a rare tumor diagnosed as a CCV-SPN arising in the pancreatic head and body in a young man. The appearance of tumor cells with large, clear cytoplasmic vacuolation in EUS-FNAC and imprint cytology findings is useful for the accurate diagnosis of a CCV-SPN. Immunohistochemistry is necessary for diagnosing and distinguishing CCV-SPNs from other malignancies.

### 文 献

- 1) Albores-Saavedra, J., Simpson, K. W., Bilello, S. J. The clear cell variant of solid pseudopapillary tumor of the pancreas : A previously unrecognized pancreatic neoplasm. *Am J Surg Pathol* 2006 ; 30 : 1237-1242.
- 2) Jhala, N., Siegal, G. P., Jhala, D. Fine-needle aspiration : A powerful modality in the preoperative diagnosis of solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas. *Pathol Case Rev* 2007 ; 12 : 170-176.
- 3) Zhao, P., Debrito, P., Ozdemirli, M., Sidawy, M. K. Solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas : Awareness of unusual clinical presentations and morphology of the clear cell variant can prevent diagnostic errors. *Diagn Cytopathol* 2013 ; 41 : 889-895.
- 4) Tanino, M., Kohsaka, S., Kimura, T., Tabu, K., Nishihara, H., Sawa, H., et al. A case of clear cell variant of solid-pseudopapillary

tary tumor of the pancreas in adult male patient. *Ann Diagn Pathol* 2012 ; 16 : 134-140.

- 5) Canberk, S., Elcin, B. B., Uludokumaci, A., Uygun, N., Gulsen, F. Clear cell variant of solid pseudopapillary neoplasm of pancreas diagnosed by fine needle aspiration : A case report and review of the literature. *Cytojournal* 2013 ; 10 : 26.
- 6) 秋元 悠, 加藤博也, 原田 亮, 内田大輔, 關 博之, 友田健・ほか. 膵 Solid pseudopapillary neoplasm 20 例の臨床病理学的特徴. *膵臓* 2016 ; 31 : 135-144.
- 7) Kanchana, W. G. P., Shaminda, R. A. A., Galketiya, K. B., Pinto, V., Walisinghe, D., Wijetunge, S., et al. Laparoscopic resection of pancreatic tail solid pseudopapillary tumour in a young male. *Case Reports in Gastrointestinal Med* 2016 ; Article ID 4037618.
- 8) 濱田香葉, 那須篤子, 井上博文, 今井みどり, 松岡博美, 藤田 勝・ほか. 膵 Solid-pseudopapillary neoplasm (clear cell variant) の一例. *日臨細胞岡山会誌* 2013 ; 32 : 29-32.
- 9) Hav, M., Lem, D., Chhut, S. V., Kong, R., Pauwels, P., Cuvelier, C., et al. Clear-cell variant of solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas : a case report and review of the literature. *Malays J Pathol* 2009 ; 31 : 137-141.
- 10) 高橋里美, 高橋利幸, 田山英司, 十河沙佑里, 藤澤孝志. 空胞状の細胞質を多数認めた膵 solid-pseudopapillary neoplasm の 1 例. *日臨細胞会誌* 2017 ; 56 (5) : 237-243.
- 11) 小栗洋平, 坂元克孝, 倉田昌直, 本間祐樹, 堀口慎一郎, 本田五郎. 男性膵 solid pseudopapillary neoplasm の 1 例. *日臨外会誌* 2017 ; 78 : 2317-2323.
- 12) La Rosa, S., Sessa, F., Capella, C. Acinar cell carcinoma of the pancreas : overview of clinicopathologic features and insights into the molecular pathology. *Front Med (Lausanne)* 2015 Jun 15 ; 2 : 41.
- 13) Kim, M. J., Jang, S. J., Yu, E. Loss of E-cadherin and cytoplasmic-nuclear expression of  $\beta$ -catenin are the most useful immunoprofiles in the diagnosis of solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas. *Hum Pathol* 2008 ; 39 : 251-258.
- 14) Hosoda, W., Sasaki, E., Murakami, Y., Yamao, K., Shimizu, Y., Yatabe, Y. BCL10 as a useful marker for pancreatic acinar cell carcinoma, especially using endoscopic ultrasound cytology specimens. *Pathol Int* 2013 Mar ; 63 : 176-182.
- 15) 長山大輔, 塚本孝久, 内藤嘉紀, 伊藤園江, 大田喜孝, 西田直代・ほか. 充実性増殖形態を示す solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas の 1 例. *日臨細胞会誌* 2013 ; 52 : 589-594.

## 症 例

## 迅速細胞診断時悪性病変が疑われた毛母腫の1例

吉田 (田中) 美帆<sup>1)</sup> 倉岡 和矢<sup>1,2,3)</sup> 安村奈緒子<sup>1)</sup> 菅 亜里紗<sup>1)</sup>佐伯 由美<sup>1)</sup> 香川 昭博<sup>1)</sup> 齋藤 彰久<sup>1)</sup> 谷山 清己<sup>1)</sup>独立行政法人国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター病理診断科<sup>1)</sup>,同 臨床検査科<sup>2)</sup>, 同 臨床研究部<sup>3)</sup>

背景：毛母腫は、小児や若年成人に好発する良性皮膚付属器腫瘍であり、細胞診において誤診が生じる可能性が高い腫瘍とされている。

症例：1歳、女児。生後2ヵ月から左耳前部に腫瘤が出現、経過観察中増大傾向がみられた。前医の穿刺吸引細胞診で悪性リンパ腫疑いと診断され、当院で腫瘍摘出術が施行され、腫瘍部捺印細胞診標本を作製した。捺印塗抹標本では、微出血性で少量の壊死物質がみられる背景に、孤立散在性や細胞密度の高い小集塊状に基底細胞様細胞が多数出現していた。集塊は結合性が弱く、個々の細胞はN/C比が高くほぼ裸核状、クロマチンは細顆粒状で増加し、1~2個の核小体を認めた。異物型多核巨細胞が少数みられた。一部で基底細胞様細胞集塊に混在するように陰影細胞が認められ、毛母腫に相当する細胞所見であった。また、摘出された皮下腫瘍は20×13×11mm大で、真皮内に好酸性細胞と好塩基性細胞が認められ、好酸性細胞周囲の間質に多数の異物型多核巨細胞浸潤が認められ、毛母腫と病理組織診断された。

結論：細胞診でみられた基底細胞様細胞は組織の好塩基性細胞に類似していた。細胞密度の高い基底細胞様細胞の中に陰影細胞が混在する像は毛母腫と診断するうえで有用であった。

**Key words** : Pilomatricoma, Stamp, Shadow cell, Basaloid cell, Case report

## I. はじめに

毛母腫は、小児や若年成人に好発する良性皮膚付属器腫瘍である。組織学的には診断が容易であるが、細胞診断す

る機会が少なく、皮膚付属器腫瘍の中でも最も誤診が生じる可能性が高い腫瘍とされている<sup>1-3)</sup>。今回、われわれは迅速細胞診断時に悪性リンパ腫が疑われた毛母腫の1例を経験したので報告する。

## II. 症 例

症例は1歳女児。生後2ヵ月から左耳前部に柔らかい腫瘤が出現 (Photo. 1)。左滲出性中耳炎にて加療中、腫瘤の増大傾向がみられたため、前医受診。単純MRI検査を施行し、左耳前部下に径14mm大の境界明瞭な腫瘤を認めた (Photo. 2)。血流の比較的豊富な腫瘍性病変で、若年性血管腫が疑われたが、質的言及困難とされた。前医で穿刺吸引細胞診が施行され悪性リンパ腫疑いと診断された。その後、精査目的で当院紹介となり、左耳前部腫瘍摘出術が施行され、同時に腫瘍部捺印細胞診標本を作製し術中迅速細胞診断を行った。

A case of pilomatricoma with suspected malignancy diagnosed by intraoperative rapid cytological diagnosis

Miho YOSHIDA-TANAKA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Kazuya KURAOKA<sup>1,2,3)</sup>, M. D., Naoko YASUMURA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Arisa KAN<sup>1)</sup>, C. T., Yumi SAIKI<sup>1)</sup>, C. T., Akihiro KAGAWA<sup>1)</sup>, C. T., Akihisa SAITO<sup>1)</sup>, D. D. S., Kiyomi TANIYAMA<sup>1)</sup>, M. D., M. I. A. C.

<sup>1)</sup>Department of Diagnostic Pathology, <sup>2)</sup>Department of Clinical Laboratory, <sup>3)</sup>Department of Institute for Clinical Research, National Hospital Organization Kure Medical Center and Chugoku Cancer Center

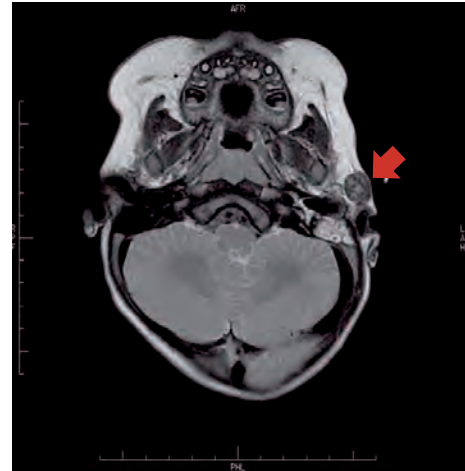
論文別刷請求先 〒737-0023 広島県呉市青山町3の1 独立行政法人国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター病理診断科 倉岡 和矢

平成30年8月22日受付

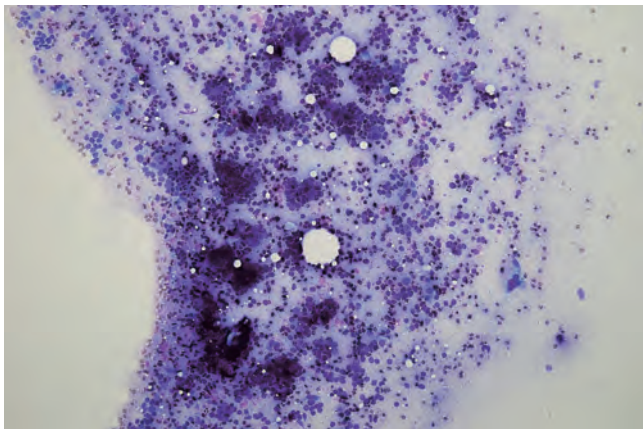
平成30年11月27日受理



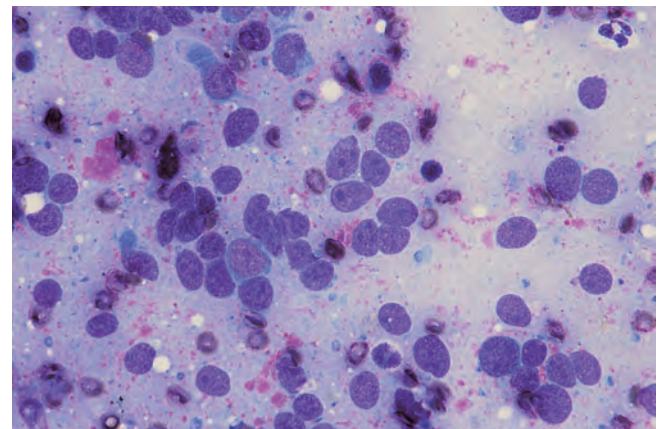
**Photo. 1** A mass in front of the left ear (arrow).



**Photo. 2** Magnetic resonance imaging (MRI) of the anterior part of the left ear. A mass measuring 14 mm in diameter, with clear boundaries (arrow).



**Photo. 3** Intraoperative rapid cytological diagnosis (Diff-Quik staining, objective,  $\times 10$ ). The specimens show an uneven distribution of atypical cells and a slightly hemorrhagic background. The atypical cells are isolated or occur in 3-D clusters, and have naked nuclei.



**Photo. 4** Intraoperative rapid cytological diagnosis (Diff-Quik staining, objective,  $\times 60$ ). The nuclei of the basaloid cells are round or oval, with a high N/C ratio, and the nuclear membrane is smooth. Mild anisokaryosis with small, but conspicuous nucleoli.

### III. 細胞学的所見

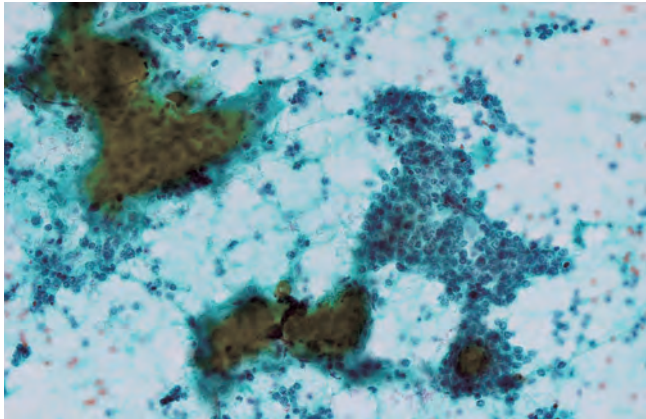
#### 1. 腫瘍摘出時術中迅速捺印細胞診 (Diff-Quik 染色)

微出血性背景に異型細胞が孤立散在性や軽度重積性を伴う小集塊状に多数出現していた (Photo. 3). 異型細胞は小～中型、類円形～楕円形核で N/C 比が高くほぼ裸核状、核縁は平滑であった。核では軽度の大小不同がみられ、クロマチンは細顆粒状で増加し、1～2 個の明瞭な核小体を有していた (Photo. 4). 小集塊状の基底細胞様の細胞は明らかな上皮様結合を示していなかった。以上の所見より、判定は疑陽性、細胞診断は atypical cells で悪性リンパ腫や悪

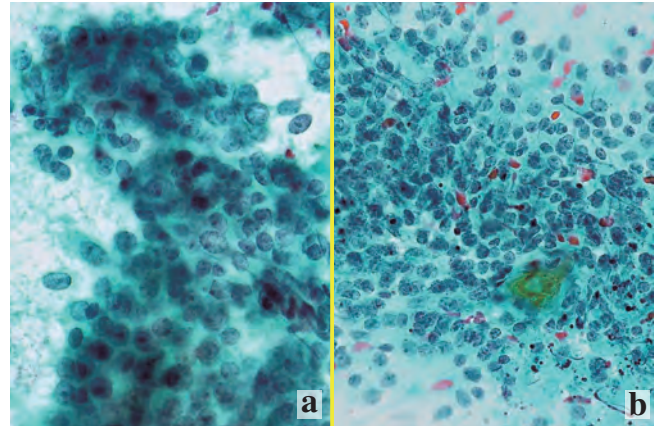
性黒色腫、毛母腫などの皮膚疾患が疑われる、と迅速細胞診断した。

#### 2. 永久捺印細胞診 (パパニコロウ染色)

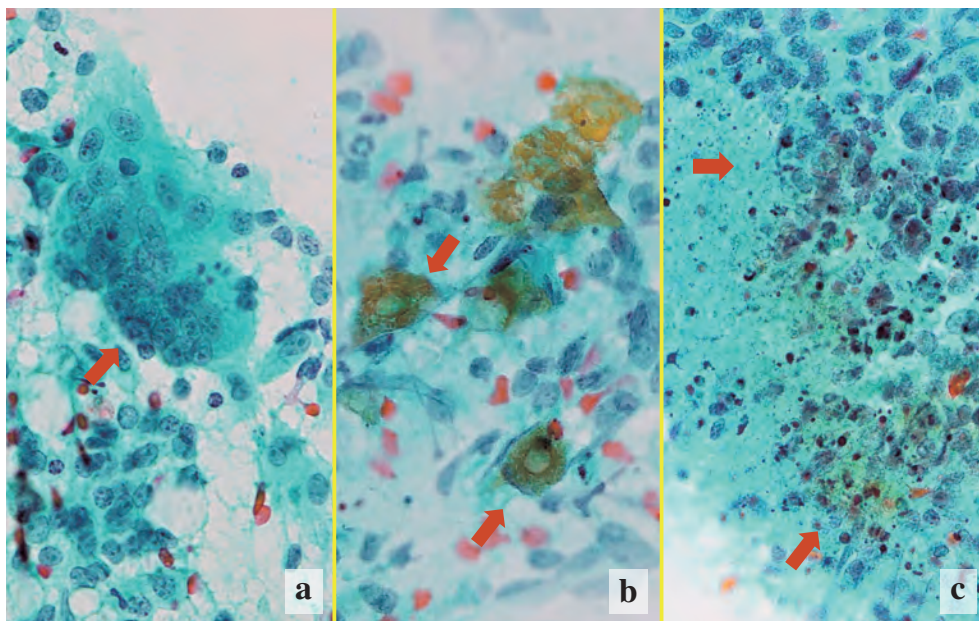
少量の壊死物質がみられる背景に大小の軽度重積性を示す集塊状や孤立散在性に異型細胞が多数出現しており、迅速細胞診断時に鑑別に挙げた悪性リンパ腫は否定できた。集塊に付着もしくは混在する少数の陰影細胞や多核巨細胞を認めた (Photo. 5)。軽度重積性を示す基底細胞様細胞は核配列の乱れや集塊辺縁のほつれを認めた。集塊は扁平上皮系や腺系を思わせるような特定の分化傾向はみられなかった。核は、ほぼ裸核状で細胞境界は不明瞭、軽度の核



**Photo. 5** Permanent cytological diagnosis (Papanicolaou staining, objective,  $\times 10$ ). Many basaloid cells show intussuscepting, overlapping nuclei. There are also a few shadow cells and multinucleated giant cells.



**Photo. 6** Permanent cytological diagnosis (Papanicolaou staining, objective, a :  $\times 60$ , b :  $\times 40$ ). a : Clusters of small basaloid cells with overlapping nuclei, scanty cytoplasm and indistinct cell borders. b : A few shadow cells are also found admixed with the basaloid cells.

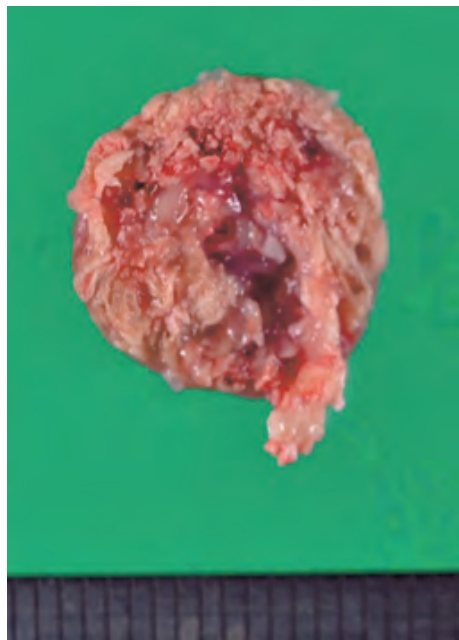


**Photo. 7** Permanent cytological diagnosis (Papanicolaou staining, objective,  $\times 60$ ). (a) Multinucleated giant cells, (b) A few shadow cells, (c) Necrosis (arrow).

の大小不同を認めるが核縁は平滑であった。クロマチンは細顆粒状で増加し、明瞭な核小体を1個～複数個認めた (Photo. 6)。別視野では、異物巨細胞、陰影細胞、壊死物質や核破砕物を少数認めた (Photo. 7)。明らかな核分裂像は認めなかった。以上の所見より、毛母腫と細胞診断した。

#### IV. 病理組織所見

摘出された左耳前部腫瘍は、大きさ  $2.0 \times 1.3 \times 1.1$  cm, 境界明瞭な脆い充実性腫瘤で、表面は凹凸で黄白色調を呈していた (Photo. 8)。真皮内には、基底細胞類似の好塩基性細胞と好酸性の陰影細胞の胞巣を認め、移行像を認めた (Photo. 9)。移行部分には壊死物質や核破砕物を認めた



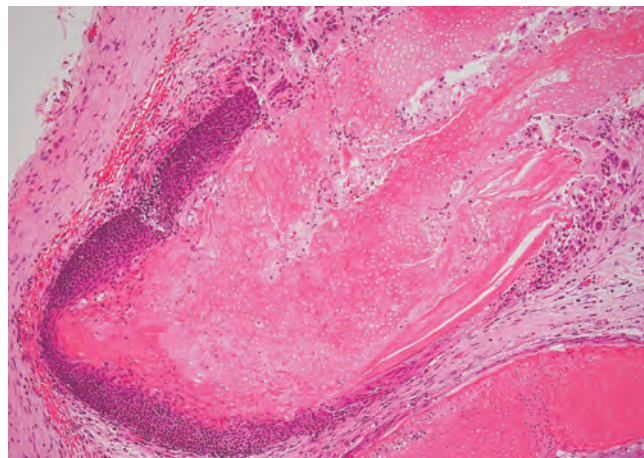
**Photo. 8** Macroscopic findings.  
Cut subcutaneous tumor surface  
showing a fragile mass.

(Photo. 10a). 陰影細胞周囲の間質に多数の異物型巨細胞を混ざる炎症細胞浸潤を認めた (Photo. 10b). 細胞成分に富んだ部分の好塩基性細胞は小型、均一で、細胞質が乏しく、細胞境界が不明瞭であった。核密度は高く、クロマチンは細顆粒状で増加し、明瞭な核小体を1~2個認めた。核分裂像は10高倍率視野中12個認めた。以上の所見より、毛母腫と診断した。

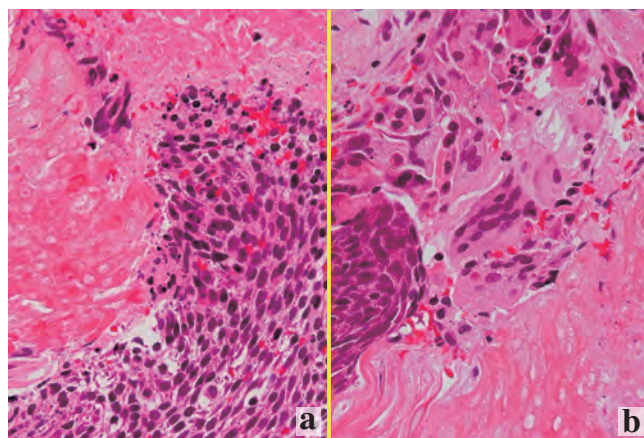
## V. 考 察

毛母腫とは、毛母・内毛根鞘および毛への分化を示す良性皮膚付属器腫瘍で、正常の毛嚢の毛母基を構成する毛母細胞を模倣する細胞由来とされている<sup>2,3)</sup>。すべての年代に発生するが、約30~50%の割合で小児や若年成人の頭頸部に好発し、大きさは0.5~3.0 cm大の肌色調を呈する。毛母細胞の特徴は、小型、円形核、N/C比が高く、濃縮状や粗いクロマチン、核小体が明瞭な細胞で多数の核分裂像がみられることである<sup>4)</sup>。これらの所見は、他の臓器では悪性腫瘍の所見とされるため注意が必要である。一般的に毛母細胞の所見は熟知されておらず、細胞診標本ではN/C比の高い基底細胞様細胞のみの出現パターンであり、悪性リンパ腫という臨床診断であったことも考慮し、悪性リンパ腫等の悪性病変が疑われた。

毛母腫の特徴的な組織所見は、好塩基性細胞・陰影細胞・異物型巨細胞で、好塩基性細胞から陰影細胞への移行



**Photo. 9** Histological findings (HE staining, objective  $\times 4$ ).  
Pilomatricoma showing transition from basophilic cells  
to shadow cells.



**Photo. 10** Histological findings (HE staining, objective  $\times 40$ ).  
(a) Acidophilic cells, basophilic cells, shadow cells and  
(b) multinucleated giant cells are found within the  
tumor.

像を認めることである<sup>4)</sup>。発生初期の症例では好塩基性細胞が多く、時間の経過とともに陰影細胞が増加するとされている<sup>5)</sup>。Bansalらは、毛母腫と組織診断された14例の細胞学および組織学的所見の検討を行っており、初期診断より毛母腫と診断できたのは3例、その後細胞像の再検討を行い6例の診断が可能であったと報告している (Table 1)<sup>2,6)</sup>。検討症例の中には診断に有用な陰影細胞が組織標本で認められても細胞診標本中には認めないもしくは少ない症例が6例あった。本例も迅速細胞診標本中には明らかな陰影細胞は認められず、基底細胞様細胞の単調な増生を示しており、悪性を否定することが困難であった。

本例を再鏡検し、組織標本と対比したところ、小集塊状に出現していた基底細胞様の細胞は、組織の好塩基性細胞



Table 1 Cytological findings in 14 cases of pilomatricoma

Case	Sex/Age in years	Tumor location	Tumor size (cm)	Clinical diagnosis	Components			Cytological diagnosis		Histological diagnosis
					Basaloid cells	Shadow cells	Foreign body giant cells	Initial	Review	
1	M/40	Arm (L, R)	1	Multiple neurofibromatosis	+++	+++	++	PMC	PMC	PMC
2	F/15	Forearm (R)	2	Cysticercosis	+++	++	++	PMC	PMC	PMC
3	F/48	Forehead	1.5	Sebaceous cyst Dermoid cyst	+++	+++	0	s/o PMC	PMC	PMC
4	F/4	Infraorbital (R)	3	Sebaceous cyst	+++	+	++	Adnexal tumor	PMC	PMC
5	M/25	Arm (L)	2	Epidermal cyst	+	+	+++	Benign cystic lesion	PMC	PMC
6	F/35	Preauricular (R) Submental (L)	1	Pilomatricoma Calcified lymph node	0	++	+	EIC	PMC/EIC	PMC
7	F/22	Lumbar (L)	1.2	Sebaceous cyst	+	+	0	EIC	PMC/EIC	PMC
8	M/26	Neck (R)	3	Lipoma Branchial cyst	0	0	0	EIC	EIC	PMC
9	M/61	Eyebrow (R)	1.5	Epidermal cyst	0	0	+++	EIC, paracytic cyst	EIC	PMC
10	F/16	Chestwall (R)	0.5	Epidermal cyst	0	0	0	Benign cystic lesion	Benign cystic lesion	PMC
11	F/5	Preauricular (L)	1	Misarticulation	+++	++	++	s/o PMC	PMC	PMC
12	M/6	Pinna (L)	1.5	Acute suppurative otitis media	+++	++	++	Benign adnexel tumor s/o PMC	PMC	PMC
13	F/18	Nape of neck	1	Lymphadenitis	++	+++	++	PMC	PMC	PMC
14	M/35	Nape of neck	1.2	Lipoma	++	++	++	Benign adnexel tumor? PMC	PMC	PMC

PMC-Pilomatricoma, EIC-Epidermal inclusion cyst, s/o-suggestive of

に類似しており、迅速時に悪性を疑われた細胞は毛母細胞であった。迅速時は小集塊状の細胞より核所見の観察可能な孤在性に出現している細胞に注意が引かれ、悪性リンパ腫等の悪性円形細胞腫瘍が疑われた。悪性リンパ腫の細胞像は単調で、核のくびれなどの核形不整が強いが、本例はN/C比が高く、クロマチンの増量を認めるものの核の大小不同や核形不整は軽度であったことが鑑別点と考える。本例は永久標本中に細胞密度の高い集塊が多数出現しており、陰影細胞や多核巨細胞、壊死物質など多彩な細胞像を呈しており悪性リンパ腫は否定された。また、本例は陰影細胞が迅速標本中には認められなかったが、永久標本中にごく少数出現していたことが診断につながった。それらの出現形態は基底細胞様細胞の集塊に付着していたり、集塊内に混在するような形態をとっていた。また、前医での細胞診断標本の再鏡検を行ったところ、核異型は弱い裸核状で腫大した核小体を有する細胞のモノトナスな増殖像をうかがわせる細胞像を呈していた。Diff-Quik染色標本中には陰影細胞は出現しておらず、基底細胞様細胞が主体の細胞像であった。陰影細胞の少ない毛母腫では本例のように基底細胞様細胞の集塊を注意深く観察すると陰影細胞が含まれていることがあり、毛母腫を診断するうえで重要な

所見と考える。

また、本例は毛母腫の好発である小児の頭部腫瘍であったことから、悪性腫瘍よりも良性腫瘍を第一の鑑別に挙げるべきであった。皮膚付属器腫瘍は、年齢、発生部位、大きさなどの臨床情報を考慮して、総合的に診断することが大切である。

## VI. 結 語

細胞診で認められた基底細胞様細胞は、組織標本の好塩基細胞に相当するものであった。毛母腫の細胞診では、基底細胞様集塊内に陰影細胞が混在していることがあることを念頭におき、入念に鏡検することで疑陽性を防ぐことにつながると考えられる。

本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業等はありません。  
本論文の要旨は第32回日本臨床細胞学会中国四国連合会総会・学術集会（平成29年8月、岡山）で発表した。

## Abstract

**Background** : Pilomatricoma is a benign skin appendage tumor. This tumor is frequently misdiagnosed by skin cytology as a malignant tumor.

**Case** : A one-year-old girl was brought to us with a mass in front of her left ear. Findings of MRI and fine needle aspiration cytology performed at another hospital led to the suspicion of malignant lymphoma. Subsequently, she was referred to our hospital, and surgical resection of the tumor was performed.

**Cytological diagnosis** : The specimens showed an uneven distribution of atypical cells and a slightly hemorrhagic background. The atypical cells were isolated or occurred in 3-D clusters, and had naked nuclei with indistinct cell borders, mimicking the features of basaloid cells. A few shadow cells and multinucleated giant cells were found admixed with the basaloid cells. Based on the findings, we made the diagnosis of pilomatricoma.

**Histological findings** : The resected subcutaneous tumor was a fragile mass. The tumor contained acidophilic cells, basophilic cells, shadow cells, and multinucleated giant cells. The tumor was diagnosed as a pilomatricoma.

**Conclusion** : In a child or adolescent presenting with a cutaneous nodular lesion, a high cell density of basaloid cells is suggestive, and

the presence of shadow cells is helpful, for making a diagnosis of pilomatricoma.

## 文 献

- 1) 横山繁生, 卜部省悟, 蒲池綾子, 駄阿 勉, 加島健司. 第2部:細胞診の実際とトピックス 24. 皮膚. 病理と臨 2013; 31 (臨時増刊号): 379-389.
- 2) 岩本 望, 石田光明, 吉田桂子, 岩井宗男, 岡部英俊. 穿刺吸引細胞診で推定しえた毛母腫の1例. 日臨細胞会誌 2013; 52 (6): 604-605.
- 3) Han, K., Ha, H. J., Kong, J. S., Myung, J. K., Park, S., Kim, J. S., et al. Importance of individual ghost cells in fine-needle aspiration cytology diagnosis of pilomatricoma. J Pathol Transl Med 2018; 52: 45-50.
- 4) 泉 美貴. 付属器の発生・正常組織. みき先生の皮膚病理診断ABC②付属器系病変. 東京:秀潤社:2007. 24-25.
- 5) 藤田 耕, 原田浩之, 長谷川正午, 今井英樹, 樺沢勇司, 森田圭一・ほか. 頭頸部領域に生じた石灰化上皮腫6症例の臨床病理学的検討. 日口腔外会誌 2005; 51 (6): 285-290.
- 6) Bansal, C., Handa, U., Mohan, H. Fine needle aspiration cytology of pilomatricoma. J Cytol 2011; 28: 1-6.

## 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) ならびに人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (文部科学省, 厚生労働省 (平成 26 年 12 月 22 日, 平成 29 年 2 月 28 日一部改正)) 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 (学会誌の発行の後, 電子公開される)。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 は論文末尾, 文献の直前の場所に印刷される。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 30mm 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, 印刷に必要な写真の解像度は, 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, 所属のほかに論文別刷請求先, 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: 12 名以内

調査報告: 10 名以内

症例報告：10名以内  
 短報：6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。光顕写真（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。電顕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、同居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8月一部改定)
(平成6年6月一部改定)	(平成24年4月一部改定)
(平成9年6月一部改定)	(平成26年5月一部改定)
(平成11年6月一部改定)	(平成26年11月一部改定)
(平成21年5月一部改定)	(平成26年12月一部改定)
(平成21年6月一部改定)	(平成27年3月一部改定)
(平成21年11月一部改定)	(平成29年1月一部改定)
(平成22年4月一部改定)	(平成29年11月一部改定)
(平成22年9月一部改定)	(平成30年11月一部改定)
(平成23年3月一部改定)	

#### 添付1 Acta Cytologica への投稿について

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

#### 添付2 以下の2項目は毎年の1号に掲載する。

- ・ヘルシンキ宣言
- ・人を対象とする医学系研究に関する倫理指針

平成22年12月22日

平成29年2月28日一部改正

## NOTICE TO CONTRIBUTORS

### 1. Authorial responsibility :

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

### 2. Categories of articles published :

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

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

3) Authors must observe the Declaration of Helsinki (recommendations for physicians conducting biomedical studies in humans) and the Ethical Guidelines for Medical and Health Research Involving Human Subjects (Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Ministry of Health, Labour and Welfare, March, 2015), 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 (After publication of the printed journal, the articles will be published electronically). 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.jscc.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/jjscc/>)

### 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 print size is required for printing 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 12

*Investigation reports* : no more than 10

*Case reports* : no more than 10

*Brief notes* : no more than 6

*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 corresponding 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 printer 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)

(Partial revision November 2018)

#### 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31年～令和2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	都鳥 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

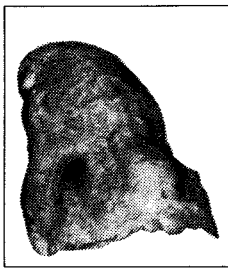
(50音順)







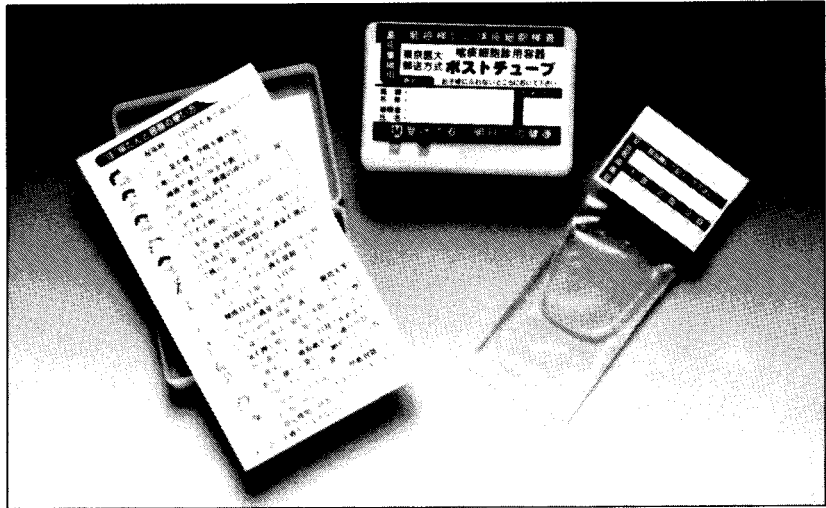
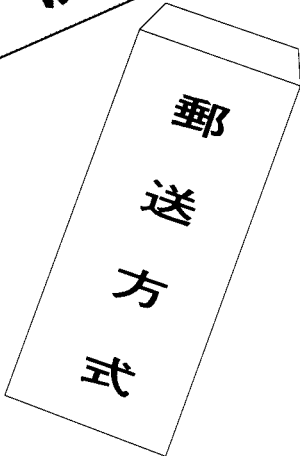
左側：長期間喫煙者の肺



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