

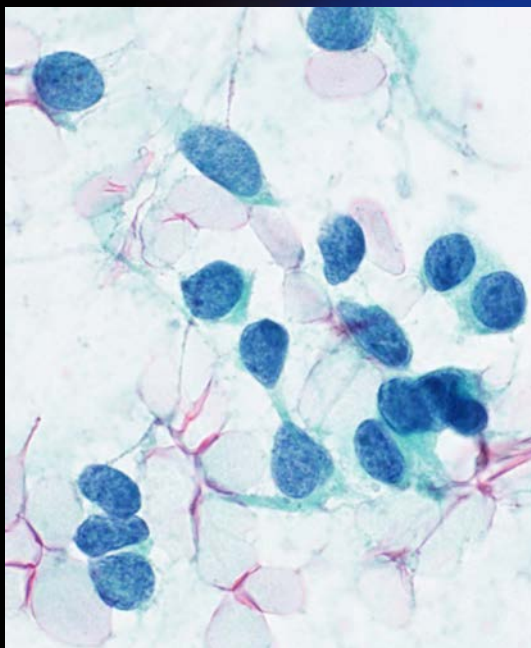
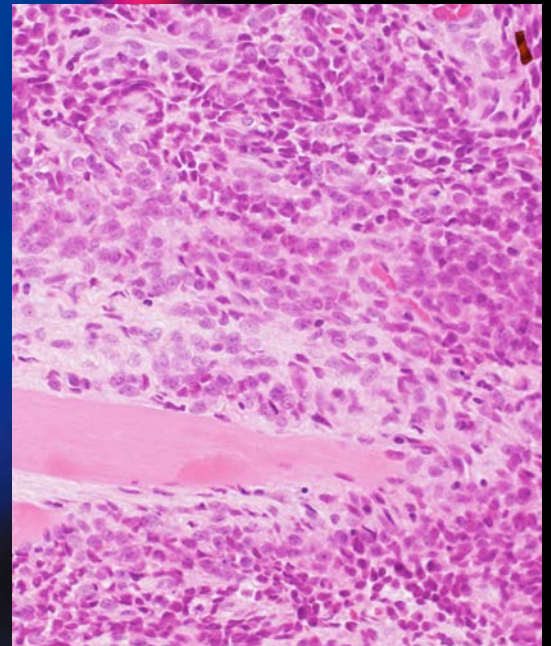
ONLINE ISSN 1882-7233
PRINT ISSN 0387-1193

日臨細胞誌
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第58卷 第4号 令和元年7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.

July 2019

4

目 次

編集委員巻頭言.....竹島 信宏

〈原 著〉

気管支肺胞洗浄液 (BAL 液) における反応性 II 型肺胞上皮細胞の細胞像の検討

.....宮城県対がん協会検査課 羽場詩穂美・他 (149)

妊娠初期に診断された CIN3 症例の臨床病理学的検討

.....新潟県厚生農業協同組合連合会長岡中央総合病院産婦人科 高橋宏太郎・他 (155)

子宮頸部細胞診 ASC-H 判定例の臨床的取り扱い

——病理組織診断および転帰に関する検討——

.....神戸大学大学院医学研究科外科系講座産科婦人科学分野 今福 仁美・他 (162)

〈症 例〉

胆管癌子宮転移の 1 例

.....がん研究会有明病院婦人科 西村 宙起・他 (167)

胸水細胞診標本で好酸性細胞質封入体 (eosinophilic cytoplasmic inclusions) を認めた

右尿管原発尿路上皮癌の 1 例

.....川崎医科大学総合医療センター病理部 成富 真理・他 (172)

〈短 報〉

捺印細胞診が診断に有用であった骨表在性 Ewing 肉腫の 1 例

.....弘前大学医学部附属病院病理診断科・病理部 岡田 壮士・他 (178)

投稿規定.....(180)

編集委員会.....(187)

—————*—————

〈表紙写真〉

骨表在性 Ewing 肉腫

(左：パパニコロウ染色, 右：H-E 染色) (岡田 壮士・他, 左：Photo. 1b, 右：Fig. 1b, とともに 179 頁)

CONTENTS

Editorial.....Nobuhiro Takeshima

Original Articles

- Cytological features of reactive type II alveolar cells in broncho-alveolar lavage fluid
Shiomi Haba, et al. (Div. of Clin. Cytol., Miyagi Cancer Society, Miyagi)(149)
- Clinicopathological analysis of cervical intraepithelial neoplasia 3 during pregnancy
Kotaro Takahashi, et al. (Dept. of Obst. and Gynecol., Nagaoka Chuo General Hosp., Niigata)(155)
- The clinical management of women with atypical squamous cells, cannot exclude high-grade
squamous intraepithelial lesions (ASC-H)——Histological diagnosis and clinical outcome——
Hitomi Imafuku, et al. (Dept. of Obst. and Gynecol., Kobe Univ. Graduate School of Med., Hyogo)(162)

Clinical Articles

- A case of uterine metastasis from cholangiocarcinoma
Hiroki Nishimura, et al. (Dept. of Gynecol., Cancer Inst. Hosp. of JFCR, Tokyo)(167)
- A case of thoracic metastasis from urothelial carcinoma of the right ureter
with eosinophilic cytoplasmic inclusions in pleural effusion
Mari Naritomi, et al. (Dept. of Path., Kawasaki Med. Univ. General Med. Center, Okayama)(172)

Brief Note

- A case of juxtacortical Ewing sarcoma confirmed by *EWSR1-FLI1* fusion gene transcripts
——Imprint cytology as a guide for genetic and pathologic analyses——
Soushi Okada, et al. (Dept. of Anatomic Path., Hirosaki Univ. Hosp., Aomori)(178)

Notice to contributors.....(180)

Cover Photo

- Juxtacortical Ewing sarcoma
(Left : Pap. stain, Right : H-E stain) (Soushi Okada, et al., Left : Photo. 1b, Right : Fig. 1b, p179)



編 集 委 員 卷 頭 言

Nobuhiro Takeshima

竹 島 信 宏

がん研有明病院婦人科部長

▶ 編集委員長退任のご挨拶



このたび日本臨床細胞学会雑誌の編集委員長を退任するにあたり、一言ご挨拶申し上げたいと思います。2013年の7月号、Vol. 52 (4)を開いてみますと、私の編集委員長就任のご挨拶が巻頭言として掲載されています。「このたび縁あって、佐藤之俊先生の後任として」との書き出しがあります。以来今月号まで丸6年間、私が編集委員長をさせていただきましました。皆様のご支援ありがとうございました。

私は産婦人科医であり、婦人科領域の事はある程度理解しているのですが、婦人科以外の部分はやはり弱点となります。ここを今日までカバーしていただいた編集委員の先生方に深く感謝申し上げます。また、ほとんどの編集委員の先生が、この期間を通して編集業務に携わっていただきました。また、査読業務に関しましても、この期間に日本臨床細胞学会の評議員全員を査読委員にする規約変更を行っています。実に多くの先生方に査読をしていただきました。この場をお借りし、改めて御礼申し上げます。

私の期間に編集委員会にはいろいろな事がありましたが、最も重大な事柄は電子ジャーナルへの移行でした。手元に雑誌が届かなくなったため、会員の動向が分りにくくなったと感じます。この雑誌を通じて、会員は多くの情報を得ていたんだと改めて思い知る事となりました。この6年間、編集委員長として私が最も腐心してきたのは、本学会雑誌への投稿数を増やすことでした。会員仲間にあまり見てもらえないのでは、投稿が減少するのやむを得ないかもしれません。また、国内雑誌の業績価値の目減りも、原因の一つかもしれません。編集委員会では、依頼原稿制度の発足、一本の論文における著者数の増加、専門医申請の際に本学会雑誌掲載論文が有利になるなどの改善策を講じてきましたが、いまだに投稿数の減少に歯止めがかかっていない状況です。先にご紹介しました私が編集委員長就任のご挨拶をしましたVol. 52 (4)には、実は原著論文7編を含む18編の論文が掲載されていました。今月号は原著論文3編、症例報告2編、短報1編の構成で、全部で6編の内容です。

本来、巻頭言はその号に掲載される論文の解説をする機会なのですが、今回は私が編集委員長として最後になりますので、ご挨拶と代えさせていただきました。この投稿数の問題は、新編集委員長を中心に、さらなる検討をお願いしたいと思います。私は紙媒体に戻すことも真剣に考えてはどうかと思っています。是非皆様で良い智恵を出していただき、本学会雑誌を盛り上げていってほしいと思います。長い間ありがとうございました。

原 著

気管支肺胞洗浄液 (BAL 液) における反応性 II 型肺胞上皮細胞の細胞像の検討

羽場 詩穂美¹⁾ 青野 佳美¹⁾ 近 京子¹⁾ 櫻田 晃²⁾
遠藤 千顕³⁾ 齋藤 泰紀⁴⁾

宮城県対がん協会検査課¹⁾, 東北大学病院加齢医学研究所呼吸器外科²⁾, 仙台徳洲会病院呼吸器外科³⁾, 宮城県結核予防会⁴⁾

目的: 気管支肺胞洗浄液 (以下 BAL 液) の細胞診においては, 喀痰に比較して反応性 II 型肺胞上皮の細胞所見が明瞭に観察されるため, 細胞像の検討を行った。

方法: 2011 年 4 月から 2016 年 7 月に当施設に依頼された BAL 液検体のうち反応性 II 型肺胞上皮が出現した 12 例の細胞像を観察した。

成績: 症例間の細胞異型の程度や出現数の差はあるが, 反応性 II 型肺胞上皮細胞に共通する細胞像が観察された。十数個までの小乳頭状の細胞集団が出現し, 腫大する核, 著明な核小体がみられた。孤立性細胞もみられ, ときとして大型のものがみられることもあった。細胞質は泡沫状のもの・大小の多数の空胞を有するもの・厚みのある均質な細胞質を有するものと 3 種類の所見が各症例にみられた。Collagen globule・Mallory body も時に出現していた。

結論: BAL 液細胞診における反応性 II 型肺胞上皮細胞の共通する細胞像を把握し, 出現する背景病変を理解することにより, 各種呼吸器細胞診において異型腺系細胞がみられた場合は安易に腺癌とせず, 少しでも疑った場合には, 必ず臨床情報について時間的な推移を含めて問い合わせることが重要である。

Key words : Type II alveolar cells, Broncho-alveolar lavage fluid, Reactive change, Cytology

I. はじめに

呼吸器細胞診では喀痰, 気管支鏡による採取, 針穿刺な

どさまざまな採取法が行われ, 肺癌細胞との鑑別が難しい反応性腺系細胞に遭遇することがある¹⁾。

日本肺癌学会細胞診判定基準改訂委員会は, 2017 年の肺癌取扱い規約改訂 8 版²⁾において, はじめて反応性腺系異型細胞をとりあげ, 呼吸器細胞診における反応性変化を示す細胞で, 多くの場合 陰性と判断されているが, まれに腺癌との鑑別が難しいような高度の細胞異型を示すことがあり, このような異型細胞を反応性腺系異型細胞と称するとした。

また, それらの臨床的背景には, 器質化肺炎, 肺感染症, 肺梗塞, 急性呼吸促迫症候群 (acute respiratory distress syndrome, ARDS) のような疾患が含まれているとしている。

気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage, 以下 BAL 液) は, ARDS やびまん性肺疾患などを対象に施行されるが³⁾, ときに反応性 II 型肺胞上皮由来と考えられる異型細胞が観

Cytological features of reactive type II alveolar cells in broncho-alveolar lavage fluid

Shiomi HABA¹⁾, C. T., Yoshimi AONO¹⁾, C. T., Kyoko KON¹⁾, C. T., Akira SAKURADA²⁾, M. D., Chiaki ENDO³⁾, M. D., Yasuki SAITO⁴⁾, M. D.

¹⁾Division of Clinical Cytology, Miyagi Cancer Society

²⁾Department of Thoracic Surgery, Institute of Development, Aging and Cancer, Tohoku University Hospital, Tohoku University

³⁾Department of Thoracic Surgery, Sendai Tokushukai Hospital

⁴⁾Miyagi Anti-Tuberculosis Association

論文別刷請求先 〒 980-0011 仙台市青葉区上杉 5 の 7 の 30 宮城県対がん協会検査課 羽場詩穂美

平成 30 年 1 月 5 日受付

平成 31 年 1 月 28 日受理

Table 1 Clinical and cytological features of the cases included in the analysis

	Gender	Age	Clinical features	Cytological features					
				Foamy cytoplasm	Isolated cells with multiple vacuoles	Isolated cells with thick cytoplasm	Clusters	Multinucleation	Background cells §
Case 1	Female	73	ARDS †	+	+	-	++	+	Neutrophils, Lymphocytes, Macrophages
Case 2	Male	79	Interstitial pneumonia	-	+	-	-	+	Macrophages, Neutrophils, Lymphocytes
Case 3	Female	63	AML*, Severe pneumonia	+	+	+	++	+	Macrophages, Neutrophils, Lymphocytes
Case 4	Male	66	Diffuse lung disease	+	+	-	+	+	Neutrophils, Macrophages, Lymphocytes, Eosinophils
Case 5	Male	61	ARDS †, Severe pneumonia	+	+	+	+	+	Neutrophils, Macrophages, Lymphocytes, Colmnar cells
Case 6	Female	65	Diffuse lung disease	+	+	-	+	+	Macrophages, Neutrophils, Lymphocytes, Eosinophils, Hemosiderosis
Case 7	Male	72	Interstitial pneumonia	+	+	+	+	++	Neutrophils, Lymphocytes, Macrophages
Case 8	Female	65	Hypersensitivity pneumonia	+	+	-	+	+	Macrophages, Lymphocytes, Neutrophils,
Case 9	Male	64	Diffuse lung disease	-	+	+	+	++	Neutrophils, Lymphocytes, Macrophages
Case 10	Male	37	Diffuse lung disease after bone marrow transplantation	+	+	+	++	+	Lymphocytes, Neutrophils, Macrophages
Case 11	Male	31	Bloody sputum, Diffuse lung disease	+	+	-	++	+	Macrophages, Neutrophils, Lymphocytes
Case 12	Male	83	Interstitial pneumonia	+	+	+	++	+	Lymphocytes, Neutrophils, Macrophages

† Acute respiratory distress syndrome * Acute myelocytic leukemia § In descending order of frequency

察される。これらの細胞所見の特徴を十分理解しておくことにより、異型がある場合でも、肺癌との鑑別が容易になりうると考えられる。さらに、BAL液以外において観察される腺系の異型細胞の所見を把握する際にも参考になると考えられ、BAL液中の異型細胞の所見を検討した。

II. 対象および方法

2011年4月から2016年7月までに当施設に提出されたBAL液の細胞診のうち、反応性II型肺胞上皮が出現した12

例の細胞像の観察・検討を行った。年齢や臨床像はさまざま (Table 1) で表中には細胞の出現様式、細胞質の性状、背景の構成細胞を示した。BAL液の一部はただちに細胞診のためにサコマノ氏の変法による細胞診用保存液⁴⁾に入れ、当施設に移送され、保存液の混濁の強いものは1500rpm、3分間遠心沈殿後に上清を捨て沈渣液を攪拌後ガラスにすり合わせ塗抹し、混濁の弱いものはオートスミア法で2500rpm、5分間遠心直接塗抹し、Pap.染色を行い検鏡した。

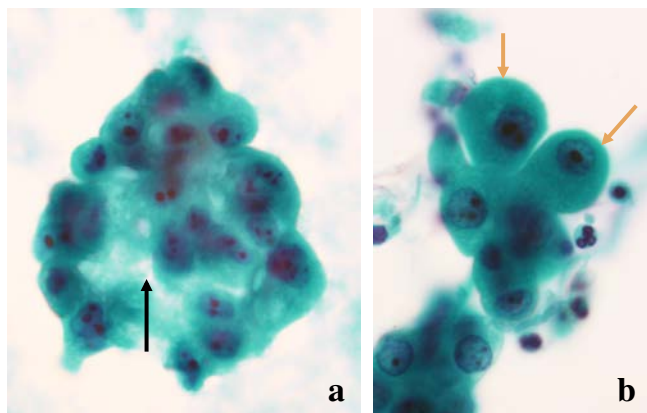


Photo. 1 Atypical cells in the BAL fluid specimens of case 12 (a) and case 5 (b) (Pap. staining, $\times 100$). Small papillary-shaped clusters are composed of 10-20 atypical cells having foamy cytoplasm, large round-shaped nuclei, and prominent nucleoli. Intercellular clearings (arrows a) and hobnail-like features (arrows b) were observed.

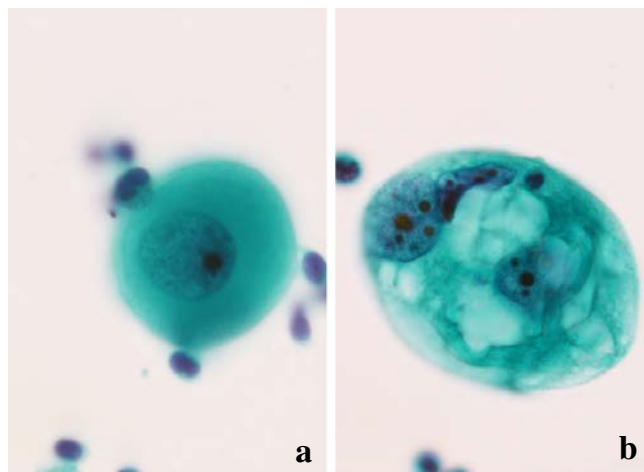


Photo. 2 Isolated atypical cells in the BAL fluid specimens of case 7 (a) and case 9 (b) (Pap. staining, $\times 40$). Thick and monotonous cytoplasm (a; case 7) and multiple vacuoles are seen in a multinucleated cell (b; case 9).

III. 結 果

観察された細胞所見の概要を Table 1 に示した. 背景には, 組織球, リンパ球, 好中球などが主体となり, さまざまな比率で出現していた. 2 例には好酸球が出現し, 血痰のあった 1 例は組織球にヘモジデリン顆粒の貪食像がみられた.

反応性に出現したと考えられる異型細胞は, 孤立性の細胞と集団を形成する細胞の両者が出現しており, 孤立性の異型細胞はすべての症例においてみられた. また細胞集団は 1 例を除くすべての症例においてみられた (Photo. 1), 数個から十数個の細胞よりなり, 微小乳頭状でやや立体的なものもあったが, 著しい重積性はなく, 大型の細胞集団はみられなかった. 集団の一部は, 乳頭状の切れ込みが強く, hobnail 状の細胞配列との類似性がみられ, II 型肺胞上皮由来と推定した.

孤立性に出現した個々の細胞をみると, 大小不同があり, 類円形でリンパ球の 5~6 倍程度の中等大から 10 数倍程度の大型の細胞径を有していた (Photo. 2). 核は類円形で腫大し, 核形不整はみられなかった. クロマチンは顆粒状で均一に分布し増量は軽度で, 明瞭で腫大した核小体が 1 ないし数個みられた. 細胞質は豊富で N/C 比は小で, 細胞質が泡沫状のもの, 大小の多数の空胞を有するもの, 厚みのある均質な空胞を有しない細胞質のもの, と大別して 3 種類の所見がみられた (Photo. 1, 2).

3 種類の所見は, 泡沫状のものが 12 例中 10 例, 大小の多数の空胞を有するものはすべての症例に, 厚みのある均

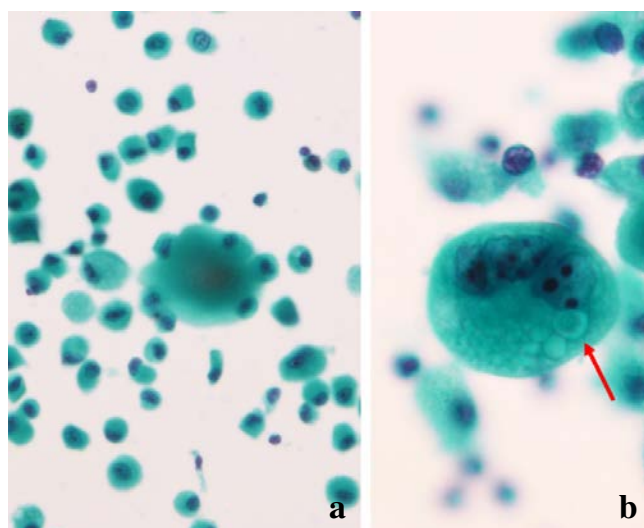


Photo. 3 Cytological features of BAL fluid specimens from case 8 (a) and case 10 (b). Collagen globules (a) (Pap. staining, $\times 40$) and Mallory bodies (b arrow) (Pap. staining, $\times 100$) were observed.

質なものは 6 例において観察され, 3 種類すべての細胞質所見がみられたのは 5 例であった. また, 細胞外の無構造の物質に異型細胞が付着している像が 1 例にみられ (Photo. 3a), さらに, 細胞質内に円形で周囲に空隙を有する構造物が 5 例においてみられた (Photo. 3b).

IV. 考 察

腺系の反応性異型細胞は, ときに腺癌との鑑別が問題であり, 偽陽性の原因になることもあるため, 診断にあつ

ては十分な注意を要する¹⁾。これらは大別してII型肺胞上皮に由来するものと、気管支上皮に由来するものがあると考えられ、主としてそれぞれの組織における再生/修復過程において出現すると考えられる。

筆者らが観察した異型細胞の由来については、結果において述べたようにII型肺胞上皮由来と考えられた。その理由として以下が挙げられる。いずれも肺末梢を標的として実施されたBAL液中に出現し、背景疾患が異なる場合でも類似点がみられることと、筆者らが日常的に観察している気管支擦過や気管支洗浄液の細胞診において観察されることはないことから、解剖学的に肺末梢領域から出現すると想定されること。上述の細胞所見で示したように、病理学的に観察される反応性の異型を示すII型肺胞上皮細胞と類似したHobnail様の形態が細胞所見でもみられたこと。以上から、II型肺胞上皮由来の異型細胞と推定した。

これまでの報告から⁵⁻⁸⁾、気管支上皮由来と考えられる異型細胞は大型の核と核小体を有し、これら異型細胞集団では、一部に線毛やterminal plateなど気管支の円柱上皮細胞を示唆する所見や、正常の線毛円柱上皮細胞との移行的な所見が併存することが診断の参考になる。筆者らが今回観察したBAL施行例の異型細胞においては、気管支上皮由来に特徴的と考えられる所見は併存していなかった。

II型肺胞上皮由来と考えられる異型細胞の所見に関する報告をみると、Johnstonら⁵⁾は、肺梗塞のときに喀痰にみられる異型細胞は、細気管支肺胞上皮癌との鑑別が問題になるとした。そのような場合には、小乳頭状の集団となり、個々の細胞は大型になるとともに、中心性の核に、1個ないしそれ以上の核小体を有するとしている。また、細胞質は、顆粒状ないし微小空胞状となるか、1個ないしそれ以上の大型の空胞を有するとしている。

II型肺胞上皮由来の新鮮な異型細胞は、穿刺細胞診などでみられることもありうるが、今回の検討のようにBAL液の細胞診においてしばしば観察することができる。Grotteら⁹⁾は、ARDS4例のBAL液中の細胞所見を検討し、クロマチンが凝集し、著明な1個の核小体を有する異型細胞が出現することを記載し、腺癌よりは反応性を考える細胞所見として以下を挙げた。①通常の腺癌にみられるより、細胞集団の間で均一性に乏しい、②N/C比の上昇が著しくない、③ホタテ貝状の細胞集団の辺縁 (scalloped group borders)、④細胞集団における細胞間の隙間 (intercellular clearings)。

その後の報告で、II型肺胞上皮由来の異型細胞は肺胞の障害が起こった後10日以内に出現するという時間的な特徴があること¹⁰⁾に加え、以下の細胞像の特徴があることが指摘されている。すなわち、炎症性背景、孤在性から集団

を形成するものまで多彩な形態が同時に出現すること、明瞭な核小体、増量を伴わない粗雑なクロマチン、厚みがあり辺縁明瞭化した細胞質あるいは空胞状の細胞質、そして時に無構造物質が認められることである^{10,11)}。

松原ら¹¹⁾は、異型細胞とともに出現する大型の細胞外構造物は肺胞腔内線維化巣に由来するcollagen globule^{12,13)}であり、細胞内の構造物は細胞質内硝子化物Mallory body¹⁴⁾であることを指摘した。また、肺腺癌においては、この出現頻度は低く鑑別に有用であることを記載した。これらの所見は、上述のように、筆者らの検討した症例においてもみられ、それぞれcollagen globuleおよびMallory bodyと判断した (Photo. 3)。

筆者らによる今回の観察では細胞質の所見に着目し、反応性II型肺胞上皮細胞は泡沫状・小～大型空胞状・厚みのある均質な細胞質の3つのパターンがみられることを指摘した。鑑別という観点からは、細胞異型の比較的軽度な置換型増殖を主とする腺癌は一般的にレース状の淡い細胞質を有し、時に粘液を有する点が異なる。さらに反応性II型肺胞上皮細胞では、孤立性細胞が観察され (Table 2)、多核細胞も出現し、比較的均質な細胞所見である置換型を主とする腺癌に比べて細胞所見の多彩性があることが鑑別上重視すべきと考えられた。

胸部X線や胸部CT画像上、両側肺野にびまん性陰影を認める「びまん性肺疾患」では¹⁵⁾、鑑別診断のために、BALが実施されることが多い。これらの疾患には、肺間質を主座とする各種病変とともに、びまん性陰影を呈する肺腺癌もみられる。従来びまん性陰影を呈する肺腺癌は、旧組織分類¹⁶⁾で細気管支肺胞上皮癌 (ここでは「いわゆる bronchioloalveolar cell carcinoma (BAC)」とする) とされるものが主で、現在の分類²⁾では、主として置換型の増殖をする浸潤腺癌、および浸潤性粘液腺癌に該当する。したがって、BAL液において、これら肺腺癌を反応性II型肺胞上皮細胞と鑑別することは重要である¹⁷⁻¹⁹⁾。

いわゆるBACの細胞所見については、これまでJohnstonら⁵⁾、斎藤ら²⁰⁾、Zamanら²¹⁾をはじめとして多数の報告や記載があり、本邦では肺癌取扱い規約^{2,16)}にも記載がある。

これまでの報告から、BAL液でみられる反応性II型肺胞上皮細胞との鑑別という観点から要約すると、一様な細胞で構成され、異型軽度で規則的に配列する2次元ないし3次元の大きな細胞集団がみられ、核の切れ込みや核内封入体を有することがある、多核細胞が少ない、著明な核小体は少ない、等が挙げられる。以上より、自験例とこれまでの諸家の報告をまとめて、反応性II型肺胞上皮と置換型増殖を主体とする腺癌の細胞所見の対比をTable 2に示した。

Table 2 Comparison of Cytologic findings between Reactive type II alveola cells and lepidic predominant adenocarcinoma

	Reactive type II alveolar cells	Lepidic predominant adenocarcinoma
Cell arrangement	Isolated, Small clusters, Micropapillary	Uniform, Large clusters, Two or three dimensional
Cytoplasm	Mixture of three patterns, foamy, Large and small vacuoles, Thick and monotonous	Monotonous, Lacy or mucinous appearance
Nuclei	Small N/C ratio, Round or oval, Occasional multinucleation	Large N/C ratio, Round or oval, Nuclear folding
Chromatin patterns	Slight increase, Uniform distribution	Considerable increase, Finely granular
Nucleoli	Conspicuous, Large	Inconspicuous, Small
Collagen globule/ Mallory body-like appearance	Present	Very rare

V. 結 語

びまん性の陰影を呈する置換型増殖を主とする腺癌の細胞所見を、びまん性陰影を呈する反応性 II 型細胞と判断して偽陰性にしないようにすることは重要である。それとともに、BAL 液において出現した反応性 II 型細胞を、腺癌と考えて偽陽性とするのではないよう、反応性 II 型異型細胞の特徴的所見について十分に把握して、それらの異型細胞が出現する可能性のある背景病変についても理解し、安易に腺癌にせず、少しでも疑った場合には、必ず臨床所見について時間的な推移も含めて問い合わせることが重要である。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

謝辞 本論文執筆に際して、多大なご教示をいただいた石巻赤十字病院呼吸器科 矢内勝先生に謝意を表します。

Abstract

Objective : Cytological specimens of bronchoalveolar lavage (BAL) fluid are a better resource to observe reactive type II alveolar cells than sputum, because of the lesser degree of cellular degenerative changes. The objective of this study was to specify the cytological characteristics of reactive type II alveolar cells.

Study Design : We retrospectively reviewed the findings in BAL specimens obtained from 12 cases who had undergone bronchoscopy for the diagnosis of interstitial pneumonia or infection between April 2011 and July 2016.

Results : Reactive type II alveolar cells were commonly observed as both small papillary-shaped clusters and as isolated cells. The cells had large nuclei, prominent nucleoli, and abundant cytoplasm with one or more of the following features : foamy cytoplasm, cytoplasm having vacuoles of various sizes, or thick and monotonous cytoplasm having no vacuoles. Collagen globules and Mallory bodies were occasionally observed in the specimens.

Conclusion : Careful evaluation is necessary for atypical cells appearing in the specimens of patients with various pulmonary inflammatory diseases. In this study, we outlined the cytological findings that would be helpful to distinguish reactive type II alveolar cells from adenocarcinoma cells.

文 献

- 1) 河原邦光. 呼吸器細胞診にて肺腺癌と誤診しやすい反応性異型細胞. 岡山県細胞学会誌 2015 ; 34 : 7-11.
- 2) 日本肺癌学会. 肺癌取扱い規約第 8 版. 東京 : 金原出版 ; 2017. 125-148.
- 3) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会. 気管支肺胞洗浄 [BAL] 法の手引き. 東京 : 克誠堂出版 ; 2008.
- 4) 斎藤泰紀, 天野 謙, アヌサク・ジェンブルクサワン, 赤荻 栄一, 須田秀一, 佐藤博俊・ほか. 液状検体の新しい細胞標本作製法—サコマノ氏集細胞法の変法—. 日臨細胞学会誌 1981 ; 20 : 115-122.
- 5) Johnston, W. W., Frable, W. J. The Cytopathology of the respiratory tract—A review—. Am J Pathol 1978 ; 84 : 372-414.
- 6) Narshkin, S., Young, N. A. Respiratory cytology : a review of non-neoplastic mimics of malignancy. Diagn Cytopathol 1993 ; 9 : 89-97.

- 7) Saad, R. S., Silverman, J. F. Respiratory cytology. Differential diagnosis and pitfalls. *Diagn Cytopathol* 2010 ; 38 : 297-307.
 - 8) Saito, Y., Imai, T., Sato, M., Ota, S., Kanma, K., Takahashi, S., et al. Cytologic study of tissue repair in human bronchial epithelium. *Acta Cytol* 1988 ; 32 : 622-628.
 - 9) Grotte, D., Stanley, M. W., Swanson, P. E., Henly-Stanley, M. J., Davies, S. Reactive type II pneumocytes in bronchoalveolar lavage fluid from adult respiratory distress syndrome can be mistaken for cells of adenocarcinoma. *Diagn Cytopathol* 1990 ; 6 : 317-322.
 - 10) Stanley, M. W., Henly-Stanley, M. J., Gajl-Peczalska, K. J., Bitterman, P. B. Hyperplasia of type II pneumocytes in acute lung injury. Cytologic findings of sequential bronchoalveolar lavage. *Am J Clin Pathol* 1992 ; 97 : 669-677.
 - 11) 松原美幸, 川本雅司, 横山宗伯, 恩田宗彦, 杉崎祐一. 間質性肺炎に出現する異型腺系細胞. *日臨細胞会誌* 2003 ; 42 : 271-274.
 - 12) Fukuda, Y. Immunohistochemical analysis of interstitial lung disease. Takishima, T. Basic and clinical aspects of pulmonary fibrosis. Boca Raton : CRC Press : 1994. 15-28.
 - 13) Usuki, J., Fukuda, Y. Evolution of three patterns of intraalveolar fibrosis produced by bleomycin in rats. *Pathol Int* 1995 ; 45 : 552-564.
 - 14) Warnock, M. L., Press, M., Churg, A. Further observations on cytoplasmic hyaline in the lung. *Hum Pathol* 1980 ; 11 : 59-65.
 - 15) King, T. E. Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 172 : 268-279.
 - 16) 日本肺癌学会. 肺癌取り扱い規約第7版. 東京 : 金原出版 : 2010.
 - 17) Linder, J., Radio, S. J., Robbins, R. A., Chafouri, M., Rennard, S. I. Bronchoalveolar lavage in the cytologic diagnosis of carcinoma of the lung. *Acta Cytol* 1987 ; 31 : 796-801.
 - 18) Milman, N., Jacobsen, G. K. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of bronchiolo-alveolar carcinoma. A case report. *Cytopathology* 1992 ; 3 : 55-59.
 - 19) Pirozynski, M. Bronchoalveolar lavage in the diagnosis of peripheral, primary lung cancer. *Chest* 1992 ; 102 : 372-374.
 - 20) 斎藤泰紀, アササク・ジェンブルクサワン, 赤荻栄一, 須田秀一, 佐藤博俊, 橋本邦久・ほか. いわゆる Bronchiolo-alveolar cell carcinoma の細胞診. *日臨細胞会誌* 1979 ; 18 : 147-154.
 - 21) Zaman, S. S., van Hoesen, K. H., Slott, S., Gupta, P. K. Distinction between bronchioloalveolar carcinoma and hyperplastic pulmonary proliferations : a cytologic and morphometric analysis. *Diagn Cytopathol* 1997 ; 16 : 396-401.
-

原 著

妊娠初期に診断された CIN3 症例の臨床病理学的検討

高橋宏太郎^{1,2)} 加勢 宏明¹⁾ 横田 有紀¹⁾ 古俣 大¹⁾
五十嵐俊彦³⁾新潟県厚生農業協同組合連合会長岡中央総合病院産婦人科¹⁾新潟県立がんセンター新潟病院婦人科²⁾新潟県厚生農業協同組合連合会長岡中央総合病院病理部³⁾

目的：妊娠中に CIN3 と診断された症例の転帰を検討した。

方法：2010 年 1 月～2016 年 12 月の分娩 7408 件のうち、妊娠初期に CIN3 と診断された 23 例 (0.31%) を対象とした。妊娠中は保存的管理とし、分娩後に再評価した。臨床病理学的経過を後方視的に検討した。

成績：妊娠初期の CIN3 に対する頸部細胞診の感度は 43.5% であった。AIS 合併例と中期中絶例を除外した全 21 例中、分娩後に浸潤癌に進展した症例は認めず、分娩後も CIN3 を認めた群 (持続群) が 8 例 (38.1%)、分娩後に病変が退縮した群 (退縮群) が 13 例 (61.9%) であった。持続群と退縮群で喫煙率、頸部細胞診異常の既往、妊娠初期コルポスコピーの病変占拠率、組織診生検数、分娩様式、出生児体重、分娩時間に有意差は認めなかった。妊娠後半期に施行した頸部細胞診が HSIL (CIN3 疑い) の症例が持続群で有意に多かった ($p=0.02$)。退縮群で分娩後 24 ヶ月以上経過観察された 11 例中 4 例 (36.4%) が再度 CIN3 の診断にいたった。

結論：妊娠中に CIN3 が退縮する可能性が示唆された。退縮した場合も長期的な経過観察が重要である。

Key words : Cervical intraepithelial neoplasia, Conservative management, Pregnancy, Regression, Cervical cytology

I. はじめに

日本では子宮頸部組織診で cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 3 と診断された場合、確定診断の意味も含め、円錐切除術を行うことが基本となる¹⁾。ただし妊娠中に浸

Clinicopathological analysis of cervical intraepithelial neoplasia 3 during pregnancy

Kotaro TAKAHASHI^{1,2)}, M. D., Hiroaki KASE¹⁾, M. D., F. I. A. C., Yuki YOKOTA¹⁾, M. D., Dai KOMATA¹⁾, M. D., Toshihiko IKARASHI³⁾, M. D.

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Nagaoka Chuo General Hospital

²⁾Department of Gynecology, Niigata Cancer Center Hospital

³⁾Department of Pathology, Nagaoka Chuo General Hospital

論文別刷請求先 〒 951-8566 新潟市中央区川岸町 2 の 15 の 3 新潟県立がんセンター新潟病院婦人科 高橋宏太郎

平成 30 年 7 月 30 日受付

平成 31 年 1 月 31 日受理

潤癌に進展する可能性は低く、adenocarcinoma *in situ* (AIS) の所見や浸潤癌を疑う所見がない場合には分娩後に再評価をし、方針を決定することが望ましいとされている²⁾。また妊娠中に CIN と診断された症例でも分娩後に病変が自然退縮することもある^{3~7)}。妊娠中の CIN の転帰について、分娩様式などの退縮因子の検討はされているが、CIN3 を対象とした報告は少ない。日本では CIN3 の有無は手術適応にも関わり、重要である。

われわれは当院で妊娠中に CIN3 と診断された症例に絞ってその転帰について検討した。

II. 方 法

2010 年 1 月から 2016 年 12 月の 7 年間に当院で妊娠初期に CIN3 の診断にいたった 23 例を対象とした。なお、同期間の分娩件数は 7408 件であった。管理指針は、浸潤癌、AIS が否定された症例に関して、妊娠中は経過観察とした。

Table 1 Clinical characteristics for patients diagnosed as having cervical intraepithelial neoplasia 3 (CIN3) during pregnancy.

Age (years)	29.0 ± 4.6
BMI	21.1 ± 2.6
Gravidity	2.3 ± 1.1
Parity	0.9 ± 0.9
Smoking rate	10/19 (53.0%)
History of abnormal cervical cytology (cases)	4/23 (17.4%)
Weeks of gestation diagnosed with CIN3 (weeks)	12.4 ± 4.4
Colposcopy lesion occupancy rate in early pregnancy (%)	36.1 ± 18.1
Number of biopsies for histological diagnosis	1.9 ± 0.6
HSIL (suspected CIN3) on cervical cytology results in the second half of pregnancy (cases)	5/18 (27.8%)
Cesarean delivery (cases)	1/21 (4.8%)
Infant's birth weight (g)	3032.3 ± 221.5
Labor duration (minutes)	656.8 ± 715.9

妊娠後半期に子宮頸部細胞診を施行し、病変の評価を行った。分娩後6週に子宮頸部細胞診、コルポスコピー、子宮頸部組織診を施行し、再度CIN3が確認された症例は子宮頸部円錐切除術を行い、CIN2以下に退縮した症例は経過観察とした。

上記管理指針のもと、妊娠初期の子宮頸部細胞診所見、分娩後6週における病変の転帰をそれぞれ検討した。また、分娩後6週の子宮頸部組織診で再度CIN3が確認され手術を施行した8例（以下、持続群）と分娩後に病変がCIN2以下に退縮した13例（以下、退縮群）に分類し、病変の持続・退縮に寄与しうる因子について後方視的に検討した。検討項目は喫煙歴、子宮頸部細胞診異常の既往、CIN3の診断週数、妊娠初期コルポスコピーでの病変の子宮腔部占拠率、妊娠初期の子宮頸部組織診の生検採取数、妊娠後半期の子宮頸部細胞診の結果、分娩様式、出生児の体重、経膈分娩における分娩所要時間とした。喫煙歴に関しては5本×1年以上の喫煙歴を喫煙歴ありとした。妊娠初期コルポスコピーでの病変の子宮腔部占拠率に関しては病変の強弱に関わらず所見を認めた範囲とした。また、妊娠後半期の子宮頸部細胞診の結果については移行帯細胞の有無も確認した。退縮群においては可及的長期に経過観察を行い、再度CIN3の診断にいたる症例の有無を確認した。

子宮頸部細胞診は液状検体処理 (Sure Path 法) とした。

解析は喫煙歴、子宮頸部細胞診異常の既往、分娩様式、妊娠後半期の子宮頸部細胞診の結果についてはフィッシャーの正確確率検定を用い、その他の因子に関しては対応のないt検定を用いた。統計学的有意水準は0.05とした。

III. 結 果

対象となった妊娠初期にCIN3と診断された症例の特徴をTable 1に示す。年齢平均値は29.0歳、妊娠前のBMI平均値は21.1、今回を含む妊娠歴平均値は2.3回、分娩歴平均値は0.9回、喫煙歴ありの症例は19例中10例(53.0%)、妊娠前の子宮頸部細胞診の異常の既往は23例中4例(17.4%)、CIN3診断週数平均値は12.4週、妊娠初期コルポスコピーでの病変の子宮腔部占拠率平均値は36.1%、妊娠初期の組織診の生検採取数平均値は1.9カ所、妊娠後半期の子宮頸部細胞診がhigh grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) (CIN3疑い)であった症例は18例中5例(27.8%)、分娩様式が帝王切開であった症例は21例中1例(4.8%)、出生児の体重平均値は3032.3g、経膈分娩症例の分娩所要時間平均値は656.8分であった。なお、喫煙歴は4例で不明であった。また妊娠後半期の子宮頸部細胞診は患者の検査拒否などの理由により3例で施行できなかった。以降、各検討項目について示す。

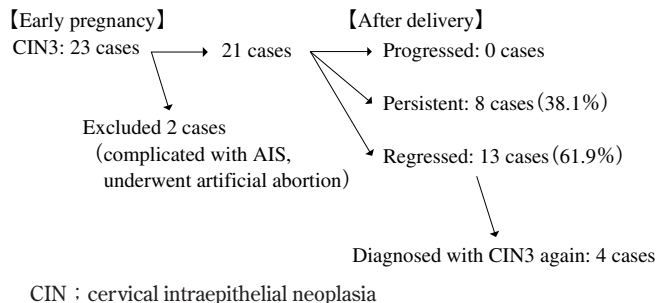
1. 妊娠初期の子宮頸部細胞診所見

妊娠初期の子宮頸部細胞診所見をTable 2に示す。Atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US)、human papillomavirus (HPV)陽性が23例中4例(17.4%)、atypical squamous cells cannot exclude HSIL (ASC-H)が1例(4.3%)、low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)が4例(17.4%)、HSIL (CIN2疑い)が4例(17.4%)であった。また、HSIL (CIN3疑い)が23例中10例(43.5%)であり、妊娠初期のCIN3に対する細胞診の感度は43.5%となった。なおAIS合併症例の妊娠初期の子宮頸部細胞診の結果はASC-US、HPV陽性であった。

Table 2 The result of cytology early pregnancy (N = 23)

ASC-US, HPV positive	4 (17.4%)
ASC-H	1 (4.3%)
LSIL	4 (17.4%)
HSIL (suspicion of CIN2)	4 (17.4%)
HSIL (suspicion of CIN3)	10 (43.5%)

ASC-US : atypical squamous cells of undetermined significance, HPV : Human papillomavirus, ASC-H : atypical squamous cells from which HSIL cannot be excluded, LSIL : low grade squamous intraepithelial lesion, HSIL : high grade squamous intraepithelial lesion, CIN : cervical intraepithelial neoplasia



CIN : cervical intraepithelial neoplasia

Fig. 1 The outcomes of patients diagnosed as having CIN3 during pregnancy

Table 3 Baseline patient characteristics

	Persistent group (N = 8)	Regression group (N = 13)	p value
Age (years)	28.1 ± 5.0	29.2 ± 4.5	0.62
BMI	21.7 ± 2.4	20.8 ± 3.0	0.46
Gravidity	2.4 ± 1.1	2.2 ± 0.9	0.63
Parity	1.0 ± 0.8	0.6 ± 0.5	0.23

Table 4 The factors associated with persistence or regression of CIN3 during pregnancy

	Persistent group (N = 8)	Regression group (N = 13)	p value
Smoking rate (cases)	6/8 (75%)	3/9 (33%)	0.15
History of abnormal cervical cytology (cases)	2/8 (25%)	2/13 (15%)	0.62
Colposcopy lesion occupancy rate in early pregnancy (%)	36.2 ± 16.9	36.9 ± 21.4	0.93
Number of biopsies for histological diagnosis	1.8 ± 0.7	2.1 ± 0.5	0.28
HSIL (suspected CIN3) on cervical cytology results in the second half of pregnancy (cases)	4/6 (66.7%)	1/12 (8.3%)	0.02
Cesarean delivery (cases)	0/8 (0%)	1/13 (7.7%)	1.00
Infant's birth weight (g)	3032.3 ± 236.8	2895.0 ± 378.3	0.33
Labor duration (minutes)	555.6 ± 285.3	747 ± 985.5	0.55

CIN : cervical intraepithelial neoplasia

2. 分娩後 6 週における病変の転帰

妊娠初期に CIN3 と診断された症例 23 例のうち、1 例は AIS を合併していたため妊娠中に子宮頸部円錐切除術を施行し、1 例は本人希望による中期中絶後に子宮頸部円錐切除術を施行した。この 2 例を除外した 21 例について検討した。分娩後 6 週で浸潤癌に進展した症例は認めなかった。分娩後 6 週で再度 CIN3 が確認され、手術を施行した症例は 21 例中 8 例 (38.1%) であり、分娩後 6 週で病変が退縮していた症例は 21 例中 13 例 (61.9%) であった (Fig. 1)。

3. 分娩後 6 週での病変の持続・退縮に寄与する因子についての検討

持続群と退縮群の背景を Table 3 に示す。それぞれを比較すると、年齢は p 値 0.62, BMI は p 値 0.46, 妊娠歴は p 値 0.63, 分娩歴は p 値 0.23 と背景には両群で有意差は認めなかった。病変の持続、退縮に寄与する因子に関する検討項目を Table 4 に示す。それぞれ比較をすると喫煙歴は p 値 0.15, 子宮頸部細胞診異常の既往は p 値 0.62, 妊娠初期コルポスコピーの病変の子宮腔部占拠率は p 値 0.93, 妊娠中の子宮頸部組織診の生検数は p 値 0.28, 分娩様式は p 値 1, 出生児の体重は p 値 0.33, 経陰分娩での分娩所要時

Table 5 Cervical cytology results in the second half of pregnancy, reevaluation at 6 weeks after delivery and the outcome after delivery in the regression group

	Cervical cytology in the second half of pregnancy			Reevaluation at 6 weeks after delivery	Diagnosed with CIN3 again
	Weeks	Result	Transformation zone cells		
Persistent group	29	HSIL (CIN3)		CIN3	
	31	HSIL (CIN3)		CIN3	
	30	HSIL (CIN3)		CIN3	
	27	HSIL (CIN3)		CIN3	
	34	LSIL		CIN3	
	31	NILM	absent	CIN3	
Regression group	27	HSIL (CIN3)		CIN2	4 months after delivery
	23	LSIL		CIN	25 months after delivery
	29	NILM		Normal	53 months after delivery
	27	NILM	absent	CIN1	55 months after delivery
	31	LSIL		CIN1	
	28	LSIL	absent	CIN1	
	32	ASC-H		Normal	
	23	ASC-US		CIN1	
	38	NILM		Normal	
	37	NILM		CIN1	
	30	NILM		Normal	
	25	NILM	absent	Normal	

NILM : negative for intraepithelial lesion or malignancy, ASC-US : atypical squamous cells of undetermined significance, ASC-H : atypical squamous cells from which HSIL cannot be excluded, LSIL : low grade squamous intraepithelial lesion, HSIL : high grade squamous intraepithelial lesion, CIN : cervical intraepithelial neoplasia

間は p 値 0.55 と両群で有意差は認めなかった。しかし、妊娠後半期の子宮頸部細胞診が HSIL (CIN3 疑い) であった症例数は p 値 0.02 と持続群で有意に頻度が高かった。

妊娠後半期の子宮頸部細胞診の施行時期・結果・移行帯細胞の有無、分娩後 6 週の評価、退縮群で再度 CIN3 の診断にいたった時期を Table 5 にまとめた。なお、妊娠後半期に子宮頸部細胞診の再検査が行うことができなかった症例は持続群で 2 例、退縮群で 1 例あり、Table 5 から除外した。

妊娠後半期に施行した細胞診で移行帯細胞を認めなかった症例は計 4 例認め、持続群で 1 例、退縮群で 3 例であった。持続群の症例は唯一の妊娠後半期の細胞診が NILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy) の症例であった。退縮群の 3 例中、2 例は分娩後 6 週の子宮頸部組織診の結果が CIN1 であり、1 例は分娩後の子宮頸部組織診で CIN は検出しなかった。

退縮群の 13 例の中で、当院で 24 ヶ月以上経過観察された 11 例中 4 例 (36.4%) が再度 CIN3 の診断にいたり、手術を施行した。再度 CIN3 の診断にいたった時期は、それぞれ分娩後 4 ヶ月、25 ヶ月、53 ヶ月、55 ヶ月であった。

IV. 考 察

はじめに、妊娠中の子宮頸部細胞診の精度について検討した。従来から妊娠中の子宮頸部細胞診は推定病変が過小評価になりやすいとされている。原因としては妊娠時に特徴的な頸管粘液の増加、炎症所見、赤血球や脱落膜細胞の混入などが考えられている。また妊娠中の子宮頸部は易出血性のため、出血を懸念して細胞採取が控えめとなり、塗抹される細胞量が十分でないことも要因と考えられている^{8,9)}。長谷川の 26 例の検討では 46.2% が子宮頸部細胞診が子宮頸部組織診に対して過小評価となり、反対に 7.7% が過大評価となったとしている⁸⁾。

本検討では CIN3 に対する子宮頸部細胞診の感度は 43.5% であった。また子宮頸部細胞診が ASC-US で HPV 陽性の症例において AIS および CIN3 の診断にいたった症例も認めた。American Society for Colposcopy and Cervical Pathology のガイドラインでは妊娠初期の細胞診で LSIL を認めた場合でも分娩後 6 週までのコルポスコピーの延期を許容している¹⁰⁾。また実臨床において妊娠中の出血を避けるためコルポスコピーや子宮頸部組織診を避ける施設も存在する。本検討においては CIN3 に対する子宮頸部細胞診

の感度が 43.5% であること, ASC-US で HPV 陽性の症例で AIS の診断にいたった症例を認めたことから, 妊娠初期の病変が ASC-US, HPV 陽性や LSIL などの軽度な病変でもコルポスコピーおよび子宮頸部組織診で確定診断を行う必要があると考えた。

続いて, 妊娠中に CIN3 と診断された症例の転帰および病変の持続・退縮に関する因子について検討した。妊娠中の CIN をまとめた報告のうち, CIN3 の分娩後の転帰を個別に報告している文献において, 浸潤癌に進行している症例は認めない³⁻⁷⁾。ただしまれに妊娠時期に CIN が浸潤癌に進展する時期に重なり, 分娩後浸潤癌を認める場合もあり¹¹⁾ 注意が必要である。一方で分娩後に CIN3 が CIN2 以下に退縮する頻度は 37~70% と報告されており, 60% 前後の報告が多い³⁻⁷⁾。本検討でも分娩後に浸潤癌に進行している症例は認めず, 分娩後に退縮した割合は 62% であり, これまでの報告と同様の結果を示した。

妊娠時以外の CIN3 の自然史については過去の報告で 20~30% 程度退縮したというものがある^{12,13)}。妊娠中の CIN3 においては本検討や今までの報告³⁻⁷⁾からも妊娠初期から分娩後の評価までのおよそ 10 ヶ月間でおおむね半数以上が退縮しており, 妊娠時以外の自然史と比べ, 退縮する頻度は高い。

CIN が分娩後に退縮する因子に関しては, 分娩様式が経膈分娩であることが報告されているが^{5,11,14)}, 分娩様式には関連しないという報告もあり^{4,7,15)}, 結論はでていない。また喫煙歴と関連している報告もある¹⁶⁾。他の退縮に関する因子として明らかなのは報告されていない。

まず経膈分娩で退縮する機序として Paraskevaidis ら¹¹⁾ は分娩における頸管の熟化, 経膈分娩による上皮欠損が要因である可能性を述べている。本検討では帝王切開分娩の症例が退縮群で 1 例のみであり, 分娩様式に関する検討はできなかった。われわれは経膈分娩において上皮欠損が退縮に関わるのであれば, 出生児の体重や分娩所要時間といった子宮腔部への物理的な侵襲に関わる因子が退縮に寄与するのではないかと考えた。しかしながら本検討において出生児の体重および分娩所要時間について, 持続群, 退縮群で有意差は認めなかった。また同様に上皮欠損の観点において, コルポスコピーでの病変の占拠率が小さい症例の方が病変が剥奪しやすく, 退縮する可能性が高いのではないかと考えたが, こちらも有意差は認めなかった。

喫煙歴に関しては非妊娠者の CIN 存続の因子としても報告されており¹⁷⁾, 喫煙歴のない妊婦は有意に分娩後に病変が退縮するという報告もある¹⁶⁾。本検討においては喫煙歴に関して持続群, 退縮群で有意差は認めなかった。

本検討において退縮に関わる因子で唯一有意差を認めた

項目は, 妊娠後半期に施行した子宮頸部細胞診の結果が HSIL (CIN3 疑い) の症例の頻度であり, 持続群では 6 例中 4 例, 退縮群では 12 例中 1 例と持続群で有意に頻度が高かった ($p=0.02$)。この結果から, 分娩後に CIN3 が退縮していた症例ではそもそも妊娠中に CIN3 が退縮していた可能性が示唆された。正確な評価を行うためには妊娠後半期にも子宮頸部組織診を行うことが必要であるが, 本検討においては出血などの侵襲を考慮し, 妊娠後半期の子宮頸部組織診は施行しなかった。妊娠中に病変が退縮する機序として, 子宮頸部組織診により機械的に病変が除去されている可能性や, 子宮頸部組織診により局所の炎症が引き起こされ病変が退縮しているという可能性について報告している文献もあるが¹⁸⁾, 明らかな結論は出ていない。本検討では原因の特定は困難であったが, 分娩時に病変が退縮するというよりも, 妊娠経過中にすでに CIN3 が退縮している可能性を考えた。

また移行帯細胞は検体の品質保障のための有用な情報となるため¹⁹⁾, 妊娠後半期の子宮頸部細胞診における移行帯細胞の有無にも着目してみた。本研究では持続群で妊娠後半期に施行した子宮頸部細胞診が NILM であった症例で移行帯細胞を認めていなかった。すなわち CIN3 が持続しており本来 HSIL (CIN3) の結果となることが想定される症例において移行帯細胞を認めず, NILM の結果であった。また退縮群では移行帯細胞を認めなかった 3 例中 2 例 (細胞診の結果は LSIL と NILM) で分娩後 CIN1 の診断にいたり, CIN 病変が持続していた。上述のように妊娠中の子宮頸部細胞診は過小評価となりやすい。妊娠中の細胞診で移行帯細胞を認めなかった症例では細胞診が過小評価になっている可能性を考え, 病変が持続していることを念頭におく必要があると考えた。

最後に, 退縮群のうち経過観察中に再度 CIN3 の診断にいたった症例について検討した。実臨床において分娩後に CIN3 が退縮した症例で再度 CIN3 の診断にいたることをしばしば経験するが, 分娩後の再発についてまとめた報告はなかった。本研究では里帰り症例がなく, 通院自己中断を行った 1 例以外は当院で長期の経過観察が可能であった。その結果, 24 ヶ月以上経過観察された 11 例中 4 例 (36.4%) が再度 CIN3 の診断となり, それぞれ分娩後 4 ヶ月, 25 ヶ月, 53 ヶ月, 55 ヶ月という期間で診断にいたった。分娩後においては, 里帰りや育児・仕事に追われて通院自己中断となる症例があり, 経過観察が不十分になってしまうこともある。妊娠初期に CIN3 の診断にいたった症例では, 退縮した場合でも再度 CIN3 の診断にいたる可能性を十分に説明し, 可及的長期に経過観察を行うことが重要と考えられた。

本研究の限界は大きく2つ挙げられる。一つはCIN3の母数が少ないことである。特に帝王切開分娩は23例中1例のみであり、分娩様式に関する検討ができなかった。もう一つはHPVの検索を行っていなかったことである。HPVは16型、18型を代表とするハイリスクHPVにおいてCIN病変のリスクが高いとされている²⁰⁾。CIN合併妊婦において16型HPVの陽性率が26.8%であったという報告²¹⁾やハイリスクHPVの陽性率が92%であったという報告⁷⁾もあり、妊娠時もHPV感染とCINの関連は密接である。本検討においてはHPVの型が分娩後の病変の持続、退縮に関する因子となっていた可能性もあると考えられた。

V. 結 語

妊娠中の子宮頸部細胞診異常は軽度の異常でもCIN3やAISを含んでいることがあり、コルポスコピー、子宮頸部組織診の評価を確実に行うことが重要である。妊娠中の子宮頸部細胞診において移行帯細胞を認めていない症例では結果が過小評価になっている可能性を考慮すべきと考えた。妊娠初期に認めたCIN3は浸潤癌に進展する頻度は低く、分娩後には6割程度が退縮しており、従来どおり妊娠中は保存的管理でよいと考えられた。また本検討において、分娩後にCIN3が退縮している症例ではそもそも妊娠期間中にCIN3が退縮している可能性が示唆された。ただし分娩後にCIN3が退縮した症例でも3割以上が再度CIN3の診断にいたっており、分娩後も可及的長期に経過観察を行うことが重要である。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Objective : To investigate the outcomes of patients diagnosed as having cervical intraepithelial neoplasia 3 (CIN3) during pregnancy.

Study Design : Of 7408 women who delivered babies between January 2010 and December 2016, 23 (0.31%) had CIN3. While their condition was managed conservatively during pregnancy, it was reevaluated following delivery.

Results : CIN3 cervical cytology sensitivity was 43.5% during early pregnancy. Except for two women with AIS or an abortion, no other remaining patients progressed to invasive carcinoma following delivery. CIN3 was confirmed in 8 patients (38.1%) after delivery (persistent group) and 13 (61.9%) presented lesion regression (regression group). Differences between persistent and regression groups regarding smoking rate, history of abnormal cervical cytology, colposcopy lesion occupancy rate in early pregnancy, number of biopsies for histological diagnosis, infant's birth weight, and duration of labor were insignificant. A

significantly higher number of patients in the persistent group had a high grade squamous intraepithelial lesion (suspected CIN3) ($p=0.02$) based on cervical cytology results in the second half of pregnancy. Of 11 patients in the regression group, four (36.4%) were diagnosed as having CIN3.

Conclusion : Although CIN3 may regress during pregnancy, observing the long-term progress of patients, even those with regressed lesions, is important.

文 献

- 1) 日本婦人科腫瘍学会. 子宮頸癌治療ガイドライン 2017年版. 東京: 金原出版; 2017.
- 2) 日本産婦人科学会, 日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドライン—産科編2017. 東京: 日本産婦人科学会事務局; 2017.
- 3) Kiguchi, K., Bibbo, M., Hasegawa, T., Kurihara, S., Tsutsui, F., Wied, G. L. Dysplasia during pregnancy: a cytologic follow-up study. *J of Reprod Med* 1981; 26: 66-72.
- 4) Yost, N. P., Santoso, J. T., McIntire, D. D., Iliya, F. A. Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 359-362.
- 5) Ueda, Y., Enomoto, T., Miyatake, T., Yoshino, K., Fujita, M., Miyake T., et al. Postpartum outcome of cervical intraepithelial neoplasia in pregnant women determined by route of delivery. *Reprod Sci* 2009; 16: 1034-1039.
- 6) Mailath-Pokorny, M., Schwameis, R., Grimm, C., Reinthaller, A., Polterauer, S. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy: postpartum histopathologic outcome and review of the literature. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016; 16: 74.
- 7) Schuster, S., Joura, E., Kohlberger, P. Natural history of squamous intraepithelial lesions in pregnancy and mode of delivery. *Anticancer Res* 2018; 38: 2439-2442.
- 8) 長谷川壽彦. 妊娠中の子宮頸癌. *医療* 1996; 50: 601-606.
- 9) 竹下茂樹, 喜多恒和, 杉浦 敦, 杉原 武, 杉崎聡一, 松本泰弘・ほか. 妊娠中の子宮頸部細胞診の正診性に関する検討. *日本婦人科腫瘍学会雑誌* 2011; 29: 691-696.
- 10) Massad, L. S., Einstein, M. H., Huh, W. K., Katki, H. A., Kinney W. K., Schiffman, M., et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol* 2013; 121: 829-846.
- 11) Paraskevaïdis, E., Koliopoulos, G., Kalantaridou, S., Pappa, L., Navrozoglou, I., Zikopoulos, K., et al. Management and evolution of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy and postpartum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 104: 67-69.
- 12) Ostör, A. G. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12: 186-192.
- 13) Holowath, P., Miller, A. B., Rohan, T., To, T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:

- 252-258.
- 14) Ahdoot, D., Van Nostrand, K. M., Nguyen, N. J., Tewari, D. S., Kurasaki, T., DiSaia, P. J., et al. The effect of route of delivery on regression of abnormal cervical cytologic findings in the post-partum period. *Am J Obstet Gynecol* 1998 ; 178 : 1116-1120.
 - 15) Kaneshiro, B. E., Acoba, J. D., Holzman, J., Wachi, K., Carney, M. E. Effect of delivery route on natural history of cervical dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2005 ; 192 : 1452-1454.
 - 16) Fader, A. N., Alward, E. K., Niederhauser, A., Chirico, C., Lesnock, J. L., Zwiesler, D. J., et al. Cervical dysplasia in pregnancy : a multi-institutional evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 2010 ; 203 : 113.
 - 17) Oki, A. Identification of High-risk CIN 1/2 and its management based on a large scale cohort study of CIN 1/2 in Japan. *Acta Obstet Gynaec Jpn* 2006 ; 58 : 1739-1744.
 - 18) Buxton, E. J., Luesley, D. M., Shafi, M. I., Rollason, M. Colposcopically directed punch biopsy : a potentially misleading investigation. *Br J Obstet Gynaecol* 1991 ; 98 : 1273-1276.
 - 19) Nayar, R., Wilbur, D. C., eds. *The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology : Definitions, Criteria, and Explanatory Notes* 3rd ed. Cham : Springer International Publishing ; 2015.
 - 20) 日本産婦人科学会, 日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2017. 東京 : 日本産婦人科学会事務局 ; 2017.
 - 21) 笹 秀典, 古谷健一, 高橋明美, 菊地まゆみ. 子宮頸部上皮内腫瘍合併妊婦の対応と予後. *母性衛生* 2013 ; 54 : 366-369.

子宮頸部細胞診 ASC-H 判定例の臨床的取り扱い

——病理組織診断および転帰に関する検討——

今福 仁美 蝦名 康彦

神戸大学大学院医学研究科外科系講座産科婦人科学分野

目的：子宮頸部細胞診 atypical squamous cells, cannot excluded high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H) 判定例の臨床的取り扱いにおける留意点を明らかにする。

方法：2010年1月から2016年12月までの期間に、ASC-Hと判定して子宮頸部組織診を施行した80人を対象とした。初回組織診検査結果、経過観察例における臨床的転帰について検討した。

成績：初回の組織診結果は、cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 3が30人(37.5%)と最も多く、次いでCIN1 10人(12.5%)、CIN2 9人(11.3%)、子宮頸癌IA 1期4人(5.0%)、子宮体部癌肉腫1人(1.2%)であった。CIN2以上の診断となったものは、44人(55.0%)であった。初回の組織診結果が良性で経過観察を行った22例のうち、6例(27.3%)が中央値16ヵ月(範囲10~32ヵ月)で、CIN2~3の組織診断となった。

結論：ASC-H判定例においては、CIN2以上の組織診断となる頻度が高く、すみやかなコルポスコピー下生検が必須である。また、初回の組織診結果が良性であっても、経過観察中にhigh-grade CINと診断される頻度が高く、嚴重なフォローアップが必要である。

Key words : ASC-H, Colposcopy, Cytology, Follow-up, Uterine cervix

I. はじめに

異型扁平上皮細胞 (atypical squamous cells : ASC) は、扁平上皮内異常 (squamous intraepithelial lesion : SIL) と判断するには量的もしくは質的に不十分な細胞変化に対応するカテゴリーである。その中で、atypical squamous cells, cannot excluded high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H) は、high-grade squamous intraepithelial lesion

(HSIL) を除外できない異型扁平上皮細胞とされている。ASC-H判定例には、子宮頸部上皮内腫瘍 (cervical intraepithelial neoplasia : CIN) や癌ばかりではなく、非腫瘍性変化 (細胞変性、化生や反応性変化など) も含まれる。

ASC-H判定例は、ただちにコルポスコピー検査および組織診を施行することが推奨されている¹⁻³⁾。しかし、ASC-H判定例における組織診結果、臨床経過に関する報告は数少ない^{4,5)}。今回、ASC-H判定例のコルポスコピー所見と狙い組織診結果、経過観察例における臨床的転帰について調査した。そして、ASC-H判定例の臨床的取り扱いにおける留意点を明らかにすることを目的とした。

II. 対象と方法

神戸大学医学部附属病院で、2010年1月から2016年12月までの期間に施行した頸部細胞診全19370件中、ASC-Hは185件(0.96%)であった。ASC判定の中でのASC-Hの頻度は33.4%であった。ASC-H判定例の中ですでにCIN3

The clinical management of women with atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesions (ASC-H) ——Histological diagnosis and clinical outcome——

Hitomi IMAFUKU, M. D., Yasuhiko EBINA, M. D., F. I. A. C.

Department of Obstetrics and Gynecology, Kobe University Graduate School of Medicine

論文別刷請求先 〒650-0017 神戸市中央区楠町7の5の1 神戸大学大学院医学研究科外科系講座産科婦人科学分野 今福仁美

平成30年9月3日受付

平成31年1月31日受理

Table 1 Histological diagnosed as having ASC-H

Histological diagnosis	Number of cases diagnosis as ASC-H
Chronic cervicitis	26 (32.5%)
CIN1	10 (12.5%)
CIN2	9 (11.3%)
CIN3	30 (37.5%)
Microinvasive squamous cell carcinoma	4 (5.0%)
Carcinosarcoma	1 (1.2%)
Total	80 (100%)

ASC-H : atypical squamous cells, cannot excluded high-grade squamous intraepithelial lesion

CIN : cervical intraepithelial neoplasia

以上の病理組織診断のついでにあるもの、ASC-H 判定後 1 ヶ月以内に子宮頸部組織診を施行されていないものを除外し、ASC-H 判定後 1 ヶ月以内に子宮頸部組織診を施行した 80 例を対象とした。対象 80 人の年齢中央値は 41 歳、範囲は 24~75 歳であった。標本はすべて直接塗抹法で作製し、Cervex-ブラシ® もしくは EndoCervex ブラシ® を用いて細胞を採取、スライドグラスに塗抹してパパニコロウ染色を行った。ASC-H 判定後、1 ヶ月以内にコルポスコピーおよび子宮頸部組織診を行った。コルポスコピーで白色上皮、モザイク、赤点斑、異常血管等の異常所見 (abnormal colposcopic findings : ACF) を認めた場合は狙い組織診を施行し、上記異常所見を認めなかった場合はランダム生検を施行した。squamocolumnar junction (SCJ) 不可視例には子宮頸管搔爬組織診を施行した。組織診結果が CIN3 以上であった患者には、子宮頸部円錐切除術もしくは子宮全摘術を施行した。CIN3 合併妊娠症例はコルポスコピーで子宮頸癌 IA 期以上を疑う所見を認めないことを確認し、3 ヶ月ごとの頸部細胞診で経過観察とした。一方、組織診結果が CIN2 以下であったものは、3 ヶ月ごとの頸部細胞診による経過観察を行い、適宜コルポスコピーと子宮頸部組織診を施行した。

初回検査のコルポスコピー所見および組織診結果の内訳、組織診結果と年齢との関係、さらに初回の組織診は良性の結果で、経過観察を行った症例における臨床的転帰について調査した。

統計学的検討は Mann-Whitney's U test を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。なお、本研究は神戸大学医学部倫理委員会の承認 (No. 180076) の下、実施した。

III. 結 果

1. ASC-H 判定例におけるコルポスコピー下組織診結果
ASC-H 判定後 1 ヶ月以内に施行した対象例 80 人のコルポスコピー下組織診結果を Table 1 に示す。54 人 (67.5%) に組織学的異常を認め、CIN3 が 30 人 (37.5%) と最も頻度が高かった。次いで CIN1 10 人 (12.5%)、CIN2 9 人 (11.3%) と続いた。そして、浸潤癌を 5 人 (6.2%) に認め、その内訳は子宮頸癌 I A1 期 4 人 (5.0%)、子宮体部癌肉腫 I B 期 1 人 (1.2%) であった。初回のコルポスコピー下組織診で CIN2 以上の診断となったものは、44 人 (55.0%) であった。

子宮体部癌肉腫と診断された症例は、不正性器出血を主訴に受診した。子宮頸部に壊死を伴う肉眼的腫瘍を認め、頸部細胞診判定は ASC-H であった。子宮頸部生検による組織診断は低分化な癌成分を有する悪性腫瘍であり、子宮内腔からの細胞および組織の採取は困難であった。手術検体により病理組織診断は同所性癌肉腫であった。

続いてコルポスコピー所見と組織診所見について検討した (Fig. 1)。コルポスコピーにて異常所見を認めた 46 人は、全例 CIN もしくは癌の組織診断となった。一方、コルポスコピーにて異常所見を認めなかった 18 人のうち、1 人に CIN1 を認めたが、残り 17 人は良性であった。また、16 人は SCJ 不可視例であった。この 16 人における年齢の内訳は 50 歳未満 4 人 (25.0%)、50 歳以上 12 人 (75.0%) であった。これらに対し頸管内搔爬組織診を施行し、4 人が CIN3 の診断となった。3 人は CIN を疑う組織像であったため、診断目的に手術を施行し、全例 CIN3 の診断となった。残る 9 人は良性であった。

ASC-H 判定 80 人中 33 人 (41.3%) に手術を施行した。その内訳は、単純子宮全摘術 10 人 (浸潤癌 5、CIN3 5)、子宮頸部円錐切除術 21 人 (すべて CIN3)、子宮頸部レーザー蒸散術 2 人 (CIN3 1、CIN2 1) であった。

2. ASC-H 症例の年齢層別組織診結果

ASC-H 症例を年齢で層別化し、24~39 歳、40~49 歳、50 歳以上の 3 群に分けて組織診結果を比較した。CIN2 以上の症例の頻度は、24~39 歳で 59.5% (22/37 人)、40~49 歳で 56.5% (13/23 人)、50 歳以上で 45.0% (9/20 人) と群間に差を認めなかった。

3. 初回のコルポスコピー下組織診結果が良性で経過観察した症例における臨床的転帰

ASC-H 判定後の初回組織診断で良性であった 26 人のうち、当院で経過観察を行った 22 人 (観察期間中央値 17 ヶ月、範囲 9~58 ヶ月) について、その後の臨床的転帰につ

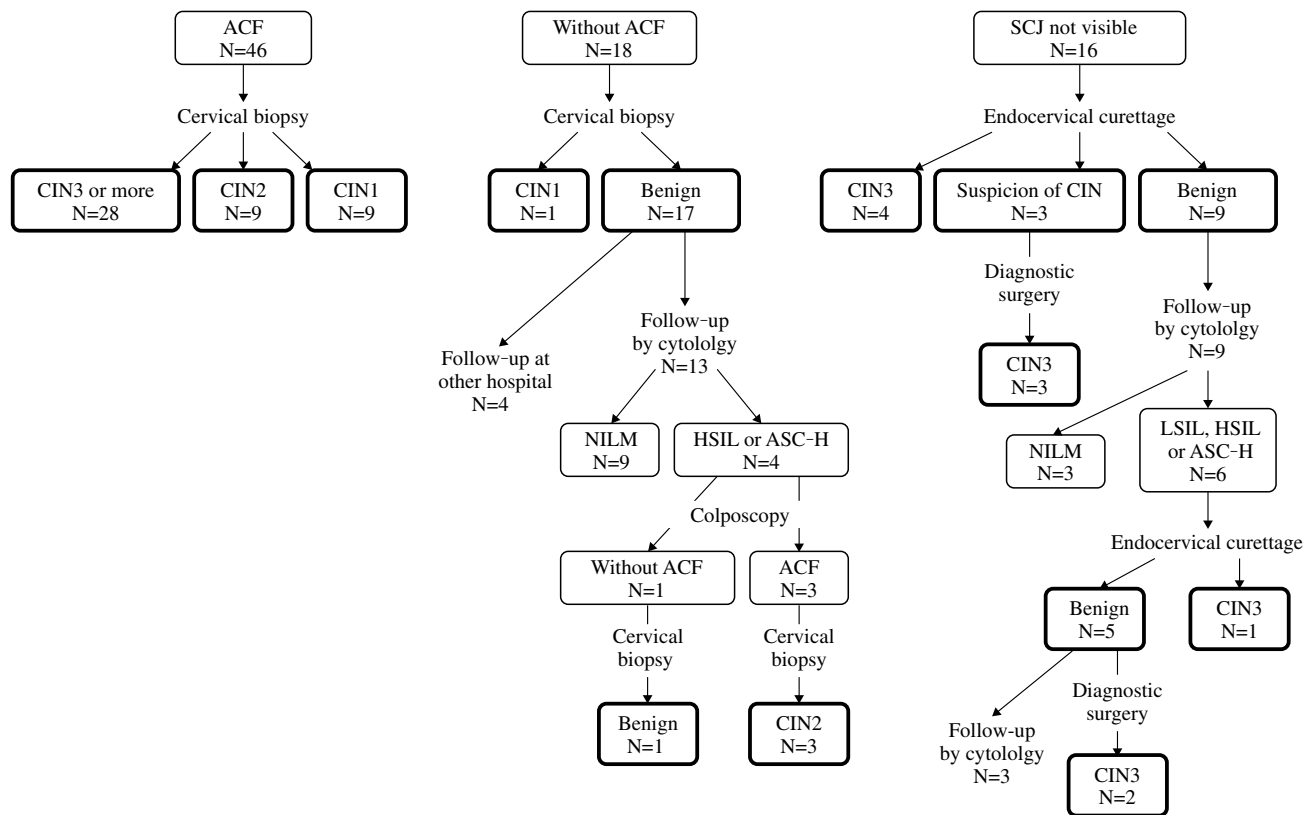


Fig. 1 Colposcopic findings, histology and follow-up study

ASC-H : atypical squamous cells, cannot excluded high-grade squamous intraepithelial lesion, ACF : atypical colposcopic finding, CIN : cervical intraepithelial neoplasia, HSIL : high-grade squamous intraepithelial lesion, LSIL : low-grade squamous intraepithelial lesion, NILM : negative for intraepithelial lesion or malignancy, SCJ : squamocolumnar junction

いて検討した (Fig. 1). 初回コルポスコピーの観察所見において異常所見 (ACF) を認めなかった 13 人のうち、4 人が細胞診再検査により HSIL もしくは ASC-H の判定となり、うち 3 人が CIN2 の診断となった。(CIN2 の診断時期は初回組織診断後それぞれ 10 ヶ月、11 ヶ月、22 ヶ月)

一方、初回コルポスコピーで SCJ 不可視例であった 9 人のうち、6 人が経過観察細胞診再検査により LSIL, HSIL, もしくは ASC-H の判定となった。1 人は経過観察細胞診後の頸管搔爬組織診で CIN3 の診断となった (診断時期は初回組織診断後 32 ヶ月)。5 人は頸管搔爬組織診で良性であった。そのうち 2 人は細胞診・組織診不一致により診断目的に子宮全摘術を施行したところ、CIN3 の診断となった。(診断時期は初回組織診断後それぞれ 13 ヶ月、19 ヶ月) 残りの 3 人は経過観察継続中である。

以上をまとめると、ASC-H 判定後の初回の組織検査が良性であり、経過観察とした 22 例のうち、6 例 (27.3%) が中央値 16 ヶ月 (範囲 10~32 ヶ月) で、CIN2~3 の組織診断となった。

IV. 考 察

ベセスダシステム 2001 では、ASC-H は全 ASC の 10% 以下であることが期待されているが⁶⁾、今回の当院の ASC-H の割合は 33.4% と期待値よりも高率であった。これは当院が細胞診異常による紹介患者が多いこと、また子宮頸癌放射線治療後の頸部細胞診も多いことが関与していると思われる。本邦において、施設により ASC 中の ASC-H の割合が 10% より高いという報告はこれまでも複数みられる^{7~10)}。

子宮頸部細胞診で ASC-H と判定したとき、推定される病変が CIN3 以上である可能性は HSIL よりも低い、ASC-US や LSIL よりも高いとされている^{11,12)}。ASC-H 判定後の組織診で CIN2 もしくは 3 と診断される頻度は、38~68% と報告によって差を認める^{13~16)}。今回の検討では、組織診 CIN2 以上が 53.3% であり、これまでの報告と同様の結果であった。

若年の ASC-H 症例において、CIN2 以上の組織診結果の頻度が高いと報告されている^{15,17~19)}。これは、40 歳以上の

女性では、若年者に比して扁平上皮化生、炎症、萎縮などが起こりやすく、細胞診判定に影響する可能性¹⁸⁾、または年代ごとのハイリスクヒトパピローマウイルス (human papillomavirus : HPV) 陽性率に差があるためと考察されている¹⁷⁾。一方で、CIN2 以上と診断された症例は、40 歳未満と 40 歳以上で差はみられなかったとする報告もある¹⁵⁾。われわれの検討でも、年齢層による組織診 CIN2 以上と診断される症例の頻度に差は認めなかった。これは非腫瘍性変化 (化生、萎縮、炎症) を ASC-H と判定せず、適切なカテゴリーに判定している可能性が示唆される。

ASC-H と判定された症例におけるハイリスク HPV 陽性率は、49~84%とされている^{17,20~23)}。ASC-H 症例で、かつハイリスク HPV 陽性例では、CIN2 以上の組織診断となる割合が高い。逆に、ハイリスク HPV 陰性例では、CIN2 以上となる割合が非常に少ない。そのため ASC-H 症例にハイリスク HPV DNA 検査を併用することにより、組織診断前のトリアージが示唆されている^{18,24)}。しかし、ハイリスク HPV 陰性であっても、CIN2 が 8%、CIN3 が 5%に診断されるため、本検査によるトリアージには限界があり²⁵⁾、われわれもコルポスコピーを省略できるものではないと考えている。

続いて、ASC-H 判定後の組織診結果が良性であり経過観察とする症例の臨床的取り扱いについて述べたい。ASC-H 判定後に CIN2 以上と組織診断された症例の 28%は、初回のコルポスコピー下組織診では診断されず、2~4 回目の検査で診断されたとされる⁴⁾。また、ASC-H 判定後の組織診結果が CIN1 以下であった症例に対し、1 年間経過観察を行ったところ、その 6.3%は CIN2 以上の病変となったとされる⁵⁾。今回の検討では、経過観察とした ASC-H 症例の 27.3%が、10~32 ヶ月の間で CIN2 以上の病変となっており、ASC-H 判定後の経過観察の重要性をあらためて確認した。経過観察の方法としては細胞診を中心とし、適宜コルポスコピー、生検を行う方針で、経過観察中に浸潤癌の診断にいたるものはなかった。経過観察において、低侵襲な細胞診が有用であると考えられる。

コルポスコピー所見について着目すると、初回のコルポスコピーでは異常所見を認めなかった症例でも、再検査を繰り返し CIN と診断された際のコルポスコピーでは異常所見を認めていた。初回のコルポスコピー時には病変が小さく、経過観察中に病変が増大し所見が明らかになるためと推察される。一方で、SCJ 不可視例では細胞診異常を認めていても、頸管搔爬組織診では CIN を認めず、手術の摘出標本で CIN3 の診断がついた症例が 2 例あった。いずれも頸管内に病変があると考え、子宮全摘術を施行し CIN3 の診断にいたったが、コルポスコピーでは病変を可視でき

ず、細胞診が非常に有用な例であったと考える。細胞診・組織診不一致を認める場合は、診断目的での試験的円錐切除術、SCJ 不可視例では子宮全摘も考慮すべきである。

ASC-H 症例におけるハイリスク HPV 検査に関しては、経過観察中に CIN2 以上となった全例がハイリスク HPV 陽性で、一方 HPV 陰性例で CIN2 以上となった症例はないとする報告がある⁵⁾。また、ASC-H 判定後 5 年間で CIN2 以上となるリスクはハイリスク HPV 感染状態と関連し、陽性例で 45%、陰性例では 12%とされる²⁶⁾。わが国では、CIN1 または 2 の組織診断のついていない ASC-H 判定例にハイリスク HPV 検査や HPV 型判定検査を保険で行うことができない。ハイリスク HPV 検査によるトリアージには限界があるものの、本検査を併用することにより、ASC-H 判定後の経過観察細胞診の間隔や期間を HPV 陽性例と陰性例とで差別化できる可能性はある。

V. 結 語

ASC-H 症例が CIN2 以上の組織診断となる割合は 55.0%と高く、すみやかなコルポスコピー下生検が必須である。また、初回の組織診が良性のみの結果であっても、経過観察中に CIN が出現する頻度が高く、嚴重なフォローが必要である。

著書らは、本研究に関する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季大会 (2017 年 5 月 28 日、大阪) で発表した。

Abstract

Objective : This study was performed to investigate the clinical management of women with cytological findings of atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesions (ASC-H).

Study Design : In this retrospective study, 80 women underwent colposcopic biopsies after cytological classification of ASC-H. We examined the histologic diagnosis at the initial biopsy. Clinical outcomes were also assessed for the follow-up cases.

Results : The initial biopsy revealed cervical intraepithelial neoplasia grade 3 (CIN 3) in 37.5% of patients, CIN2 in 11.3%, CIN1 in 12.5%, micro-invasive cancer in 5.0%, and carcinosarcoma of the uterine corpus in 1.2%. Forty-four women (55.0%) were diagnosed as having CIN ≥ 2 . Among 22 follow-up cases, 6 were diagnosed as having CIN2 or CIN3 (median, 16 months ; range, 10-32 months).

Conclusion : A prompt cervical colposcopic biopsy is essential for women with cytological findings of ASC-H. For women with a benign lesion at the initial cervical biopsy, repeating the cytological examination can aid in the selection of high-risk cases.

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会, 編. 産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2014—. 東京 : 公益社団法人日本産科婦人科学会事務局 ; 2014.
- 2) Massad, L. S., Einstein, M. H., Huh, W. K., Katki, H. A., Kinney, W. K., Schiffman, M., et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol* 2013 ; 121 : 829-846.
- 3) Arbyn, M., Anttila, A., Jordan, J., Ronco, G., Schenck, U., Segnan, N, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition—summary document. *Ann Oncol* 2010 ; 21 : 448-458.
- 4) Bonvicino, A., Huitron, S., Fadare, O. Papanicolaou test interpretations of “atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion” : an investigation of requisite duration and number of colposcopic procedures to a definitive diagnosis of high-grade dysplasia in routine practice. *Cancer* 2007 ; 111 : 477-481.
- 5) You, K., Guo, Y., Gen, L., Qiao, J. The risk of CIN II or greater in a one-year follow-up period in patients with ASC-H interpreted with cytology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010 ; 149 : 215-217.
- 6) 平井康夫, 監訳. ベセスダシステム 2001 アトラス. 東京 : シュプリンガー・ジャパン ; 2007.
- 7) 加勢宏明, 井上清香, 鈴木久美子, 五十嵐俊彦, 子宮頸部細胞診 ASC-H 判定症例の検討. *日臨細胞会誌* 2013 ; 52 : 535-539.
- 8) 古田玲子, 山田麻里沙, 池畑浩一, 鈴木奈緒子, 古田則行, 宇津木久仁子・ほか. 細胞診 ASC-H の組織学的な背景病変現状と問題点. *日臨細胞会誌* 2016 ; 55 : 180-188.
- 9) 山田麻里沙, 古田則行, 古田玲子, 星 利良, 伊藤崇彦, 鈴木奈緒子・ほか. がん専門病院の ASC-H 判定の現状と年齢層別にみた細胞像の特徴. *日臨細胞会誌* 2016 ; 55 : 189-194.
- 10) 竹原幹雄, 川口浩史, 岩橋晶子, 森田奈津子, 大橋寛嗣. 当院における ASC-H 例についての検討. *産婦人科の進歩* 2018 ; 70 : 69-74.
- 11) Quddus, M. R., Sung, C. J., Steinhoff, M. M., Lauchlan, S. C., Singer, D. B., Hutchinson, M. L. Atypical squamous metaplastic cells : reproducibility, outcome, and diagnostic features on ThinPrep Pap test. *Cancer* 2001 ; 93 : 16-22.
- 12) Sherman, M. E., Solomon, D., Schiffman, M. Group ALTS. Qualification of ASCUS. A comparison of equivocal LSIL and equivocal HSIL cervical cytology in the ASCUS LSIL Triage Study. *Am J Clin Pathol* 2001 ; 116 : 386-394.
- 13) Alli, P. M., Ali, S. Z. Atypical squamous cells of undetermined significance—rule out high-grade squamous intraepithelial lesion : cytopathologic characteristics and clinical correlates. *Diagn Cytopathol* 2003 ; 28 : 308-312.
- 14) Selvaggi, S. M. Reporting of atypical squamous cells, cannot exclude a high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H) on cervical samples : is it significant? *Diagn Cytopathol* 2003 ; 29 : 38-41.
- 15) Louro, A. P., Roberson, J., Eltoun, I., Chhieng, D. C. Atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion. A follow-up study of conventional and liquid-based preparations in a high-risk population. *Am J Clin Pathol* 2003 ; 120 : 392-397.
- 16) Gilani, S. M., Tashjian, R., Fathallah, L. Cervical cytology with a diagnosis of atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H) : a follow-up study with corresponding histology and significance of predicting dysplasia by human papillomavirus (HPV) DNA testing. *Arch Gynecol Obstet* 2014 ; 289 : 645-648.
- 17) Bandyopadhyay, S., Austin, R. M., Dabbs, D., Zhao, C. Adjunctive human papillomavirus DNA testing is a useful option in some clinical settings for disease risk assessment and triage of females with ASC-H Papanicolaou test results. *Arch Pathol Lab Med* 2008 ; 132 : 1874-1881.
- 18) Sung, C. O., Oh, Y. L., Song, S. Y. Cervical cytology of atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion : significance of age, human papillomavirus DNA detection and previous abnormal cytology on follow-up outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011 ; 159 : 155-159.
- 19) 友野勝幸, 大下孝史, 松山 聖, 赤木武文, 松本真平, 花岡香織・ほか. 当院における ASC-H 症例の検討. *日臨細胞広島会誌* 2012 ; 33 : 14-19.
- 20) Sherman, M. E., Castle, P. E., Solomon, D. Cervical cytology of atypical squamous cells-cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H) : characteristics and histologic outcomes. *Cancer* 2006 ; 108 : 298-305.
- 21) Evans, M. F., Adamson, C. S., Papillo, J. L., St. John, T. L., Leiman, G., Cooper, K. Distribution of human papillomavirus types in ThinPrep Papanicolaou tests classified according to the Bethesda 2001 terminology and correlations with patient age and biopsy outcomes. *Cancer* 2006 ; 106 : 1054-1064.
- 22) Zhao, C., Moriarty, A. T., Ghofrani, M., Husain, M., Tambouret, R. H., Laucirica, R., et al. Human papillomavirus testing and reporting rates in 2012 : results of a College of American Pathologists national survey. *Arch Pathol Lab Med* 2015 ; 139 : 757-761.
- 23) Reid-Nicholson, M., Gatscha, R. M., Riedel, E. R., Lin, O. Atypical squamous cells, cannot exclude high grade intraepithelial lesion (ASC-H) : does HPV matter? *Diagn Cytopathol* 2007 ; 35 : 1-5.
- 24) Liman, A. K., Giampoli, E. J., Bonfiglio, T. A. Should women with atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion, receive reflex human papillomavirus-DNA testing? *Cancer* 2005 ; 105 : 457-460.
- 25) Xu, L., Verdoodt, F., Wentzensen, N., Bergeron, C., Arbyn, M. Triage of ASC-H : A meta-analysis of the accuracy of high-risk HPV testing and other markers to detect cervical precancer. *Cancer cytopathology* 2016 ; 124 : 261-272.
- 26) Schiffman, M., Solomon, D. Clinical practice. Cervical-cancer screening with human papillomavirus and cytologic cotesting. *N Engl J Med* 2013 ; 369 : 2324-2331.

症 例

胆管癌子宮転移の 1 例

西村 宙起¹⁾ 宇津木久仁子¹⁾ 杉原 武¹⁾ 久 毅¹⁾
 岡本三四郎¹⁾ 杉山 裕子^{1,2)} 高澤 豊³⁾ 竹島 信宏¹⁾

がん研究会有明病院婦人科¹⁾, 同 細胞診断部²⁾, 同 病理診断部³⁾

背景：他臓器癌の女性内性器への転移は大部分が卵巣転移であり，子宮転移はまれである．今回，胆管癌既往のある患者における転移性子宮体癌を経験した．

症例：77歳，女性，3妊3産．75歳時に肝門部胆管癌 stage IVA の既往がある．CTで子宮内膜肥厚を指摘され当科紹介となった．子宮内膜細胞診陽性，組織診にて類内膜腺癌 Grade 1 と診断された．子宮体癌 I A 期相当と考え手術を施行した．子宮体部左側と S 状結腸間に高度な癒着を認めたため，単純子宮全摘術，両側付属器切除術，および直腸低位前方切除術を施行した．術後病理組織診にて胆管癌の子宮・S 状結腸転移と診断され，消化器内科にて化学療法の方針となった．

結論：過去の報告において，他臓器癌の子宮への転移は卵巣転移に比べてまれであり，特に胆管癌の転移はきわめてまれである．本例は術後の検討により，胆管癌腹膜播種からの子宮・S 状結腸浸潤の可能性が考えられた．本例においては胆管癌の細胞像および組織像が原発性子宮体癌と類似した形態であったこと，術前細胞診，組織診提出時に既往歴が伝わっていなかったことが正しく術前診断ができなかった理由と考える．他臓器癌の既往のある場合には転移性子宮癌も鑑別診断に加える必要があることが再認識された．

Key words : Uterine metastasis, Endometrial carcinoma, Cholangiocarcinoma

I. 緒 言

II. 症 例

他臓器癌の女性内性器への転移を臨床上市折経験するが，その 75% を卵巣転移が占めており，子宮転移は 10% 以下と報告されている．今回，胆管癌既往のある患者における転移性子宮体癌を経験したため，報告する．

77歳，女性，3妊3産．2年前に肝門部胆管癌 stage IVA に対し他院にて肝左 3 区域尾状葉切除，肝動脈門脈合併切除再建術を施行された．術後補助療法のため当院消化器外科へ紹介となり，TS-1 による補助療法を 6 ヶ月施行した．経過観察中に CA19-9 上昇および CT にて子宮内膜肥厚および卵巣腫大を疑われ，婦人科紹介となった．

婦人科初診時，内診では子宮は鶏卵大，可動性はやや不良，付属器は触知しなかった．頸部細胞診 NILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy)，内膜細胞診陽性 (類内膜腺癌 Grade 1 の疑い)，内膜組織診も類内膜腺癌 Grade 1 であった．

MRI では子宮体部に 29×23×19 mm で，junctional zone が不明瞭化している腫瘍を認めた (Photo. 1)．浸潤は子宮筋層 1/2 を超えないと判断した．子宮体癌 I A 期相当の診断にて腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術を開始したところ，子宮

A case of uterine metastasis from cholangiocarcinoma

Hiroki NISHIMURA¹⁾, M.D., Kuniko UTSUGI¹⁾, M.D., F. I. A. C., Takeru SUGIHARA¹⁾, M.D., Tsuyosi HISA¹⁾, M.D., Sanshiro OKAMOTO¹⁾, M.D., Yuko SUGIYAMA^{1,2)}, M.D., F. I. A. C., Yutaka TAKAZAWA³⁾, M.D., Nobuhiro TAKESHIMA¹⁾, M.D., F. I. A. C.

¹⁾Department of Gynecology, ²⁾Department of Cytological Diagnosis, ³⁾Department of Pathological Diagnosis, Cancer Institute Hospital of JFCR

論文別刷請求先 〒 527-8505 滋賀県東近江市五智町 255 独立行政法人国立病院機構東近江総合医療センター婦人科 西村宙起

平成 30 年 3 月 13 日受付

平成 31 年 2 月 12 日受理



Photo. 1 Pelvic MRI (T2WI, Sagittal section) : Tumor size is 29×23×19 mm, obscuring the junctional zone.

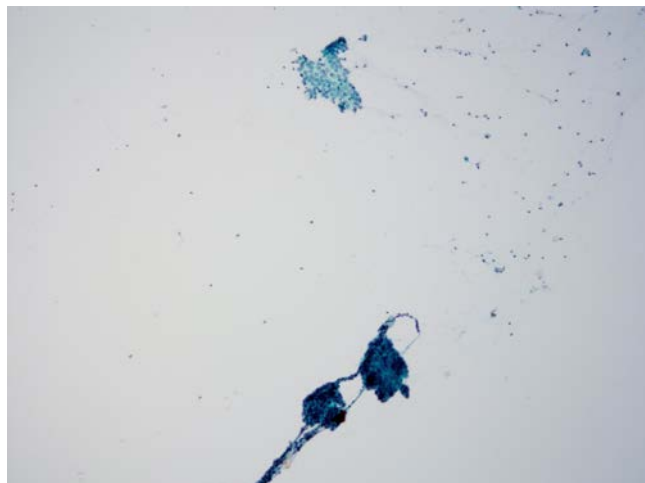


Photo. 2 Cytology of the endometrium : Normal (upper) and atypical (lower) endometrial cell clusters are seen in the clear background (Papanicolaou staining, objective lens, ×10).

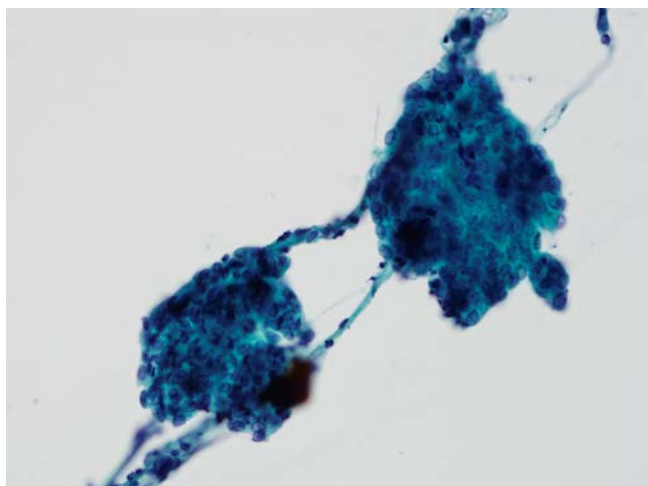


Photo. 3 Atypical columnar cells with conspicuous nucleoli (adenocarcinoma cells) (Papanicolaou staining, objective lens, ×40).

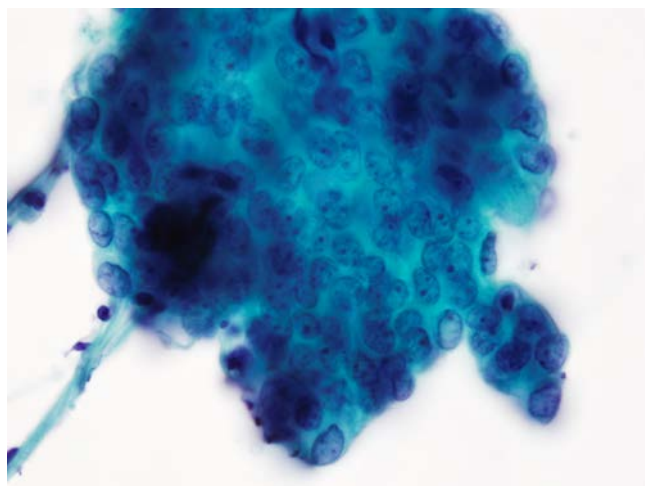


Photo. 4 Atypical columnar cells with plump nuclei and conspicuous nucleoli (adenocarcinoma cells) (Papanicolaou staining, objective lens, ×100).

体部左側とS状結腸間に高度な癒着を認めたため開腹手術へ移行，単純子宮全摘術，両側付属器切除術，および直腸低位前方切除術を施行した。術中腹水は漿液性5mlであり細胞診陰性であった。

III. 術前内膜細胞診所見

採取された細胞量は少量であった。背景はきれいで，正常な萎縮内膜と，柵状配列および重積性を認める腺系の構造異型を示す細胞集塊を認めた (Photo. 2)。

核異型の程度は，漿液性癌や明細胞癌を疑うほど高度ではなく，臨床診断にて子宮体癌が疑われていたため，体部

原発の類内膜腺癌 Grade 1 相当と判断した。ただし核溝や高円柱状の細胞像は類内膜腺癌としてはやや矛盾する所見と考えられた (Photo. 3, 4)。

IV. 術前内膜組織診所見

ほぼ全体が腫瘍組織であった。全体に構造異型，細胞異型ともに弱い，構成細胞の核種大，配列の極性の乱れを軽度認めた。

粘液化生を伴う類内膜腺癌と考えられた (Photo. 5, 6)。

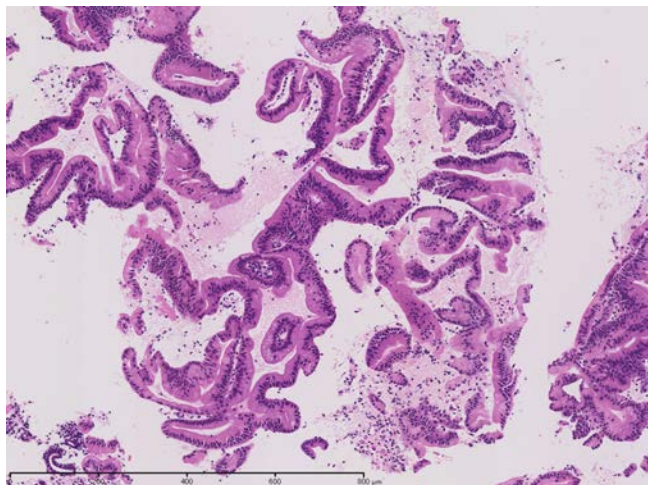


Photo. 5 Histology of the endometrium (biopsy) : The tumor shows prominent papillotubular proliferation (HE staining).

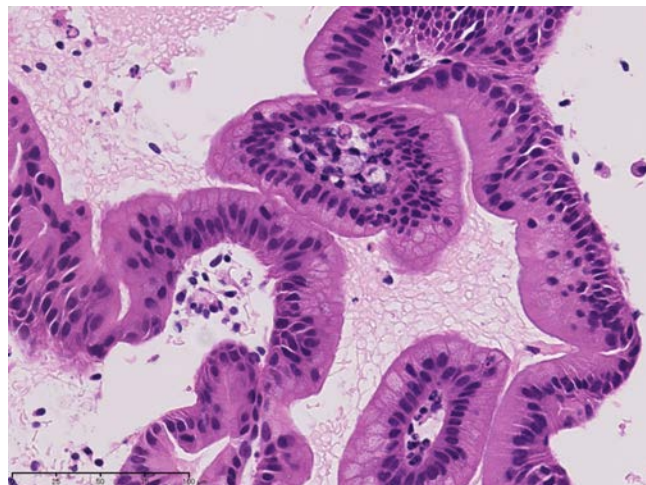


Photo. 6 Both structural and cellular atypia are weak, but nuclear enlargement, polar disorder, and mucinous differentiation are observed (HE staining).

V. 摘出検体病理所見および診断

1. 肉眼像

子宮底部左側に主座をおく腫瘍で、内膜から筋層全層性に結節を形成、連続して S 状結腸の固有筋層を超えて S 状結腸粘膜面まで病変が達していた (Photo. 7).

2. 組織像

子宮内膜に不整な管状構造を示して増殖する腫瘍が認められた (Photo. 8). 子宮筋層深部ではスリット状の腔を形成して癌が増殖し、癒着している S 状結腸壁に連続性に浸潤していた (Photo. 9). S 状結腸において腫瘍はまばらだが不整な大型の管状構造を示す腫瘍が固有筋層を超えて粘膜下層、粘膜固有層まで浸潤していた (Photo. 10). 高分化型腺癌であり、免疫組織化学的に腫瘍は、ER (-), PgR (-), PAX 8 (-), Vimentin (-), CK7 (+), CK20 (-), CEA (+) であることより、胆管癌からの転移と診断した.

VI. 前医胆管癌病理組織所見

異型細胞が不整な腺管構造を形成して増殖、浸潤する高分化型管状腺癌であった (Photo. 11).

VII. 術後経過

術後は消化器内科転科となり、現在ゲムシタピンおよびシスプラチンによる化学療法中である。治療開始後現在 5 ヶ月経過し、病変の残存や再発の兆候は認めていない。



Photo. 7 Macroscopic findings : The tumor involves both uterus and sigmoid colon. The tumor is exposed from the endometrium and colonic mucosa.

VIII. 考 察

Mazur らは、他臓器癌の女性内性器への転移の 75% が卵巣転移であり、子宮への転移は 10% 以下と報告している¹⁾。同報告では複数箇所への転移を含む 149 例の女性生殖器転移腫瘍の原発巣として大腸 (直腸含む) 癌が 56 例、乳癌が 52 例と最も多く、胆嚢癌は 1 例、胆管癌の報告はなかった。他臓器癌の子宮体部転移については Kumar らが

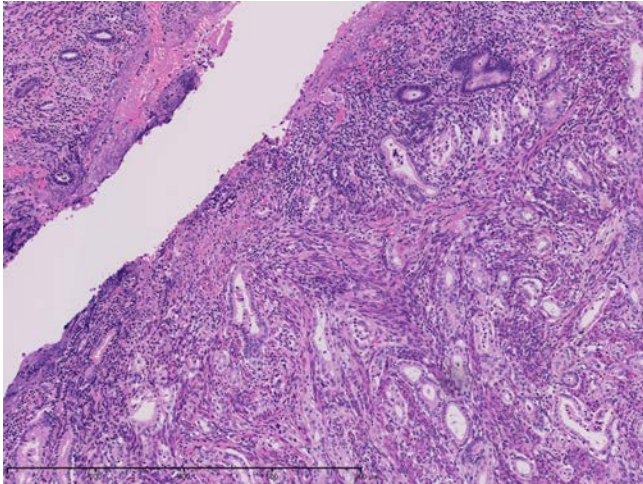


Photo. 8 Histology of the uterine endometrium : The tumor demonstrates irregular ductal structures (HE staining).

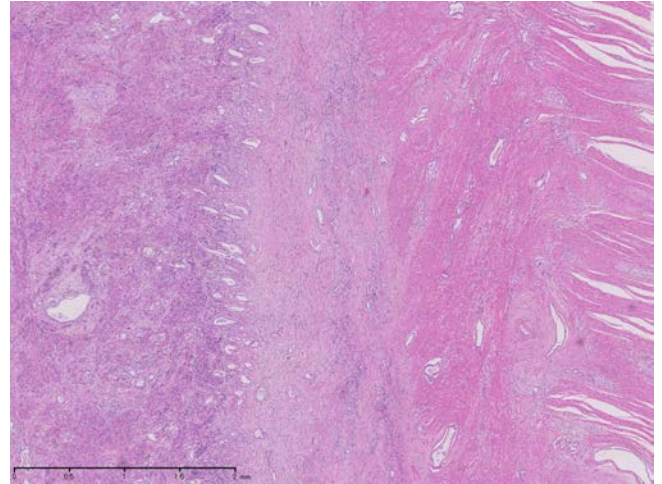


Photo. 9 Neoplastic adhesion between the uterus (left side) and sigmoid colon (right side) (HE staining).

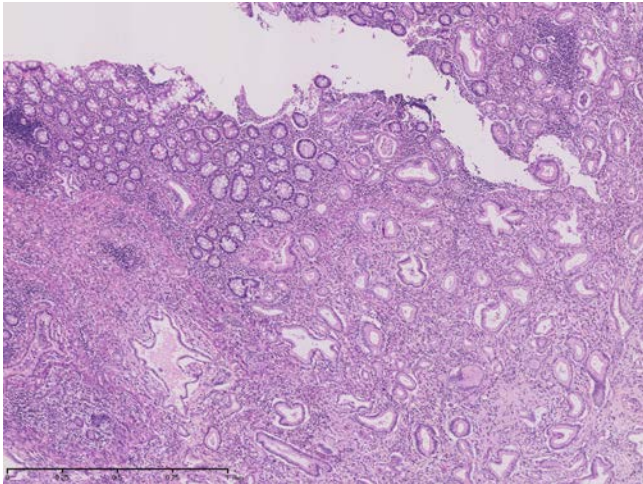


Photo. 10 Histology of the sigmoid colon mucosa : The tumor has invaded the lamina propria of sigmoid colon (HE staining).

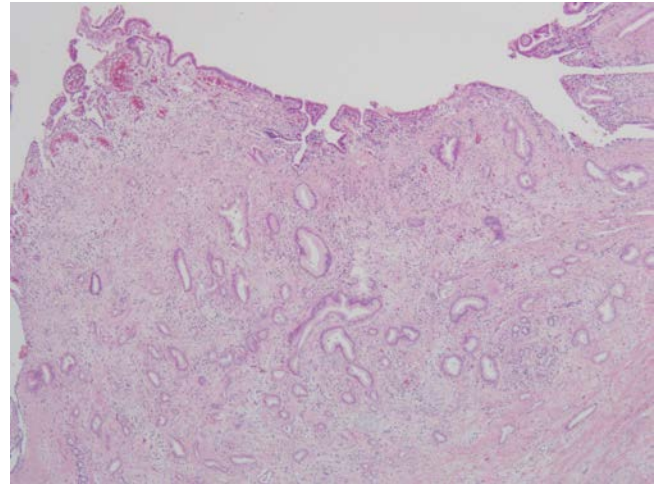


Photo. 11 Cholangiocarcinoma specimen : The tumor shows abnormal ductal structures (HE staining, objective lens, $\times 2.5$).

63例について報告している²⁾。筋層への転移が96.2%であり、内膜転移は32.7%に認められたが、筋層転移に伴い付随的に発生すると考察されている。63例中58例が腺癌であり、原発巣としては乳癌が27例(42.9%)と最多、胆嚢癌は3例(4.8%)、こちらも胆管癌の報告はなかった。ただし上記63例中には多臓器転移により死亡した解剖症例が43例含まれている。

子宮への転移経路については、Stemmermannが卵巣転移を伴う子宮転移は卵巣転移巣からのリンパ行性、卵巣転移のない場合は血行性転移であると述べている³⁾。本例においては、前医で撮影されていたCTを後方視的に検討したところ、子宮漿膜面に近い部分から腫瘍が増大する様子が観察できることなどから、胆管癌腹膜播種再発が子宮お

よびS状結腸に浸潤した可能性が考えられた。

本邦において、探した中では胆管癌の子宮転移の報告は認めず、塩澤らが75歳女性に発生した胆嚢癌の子宮転移を報告しており⁴⁾、また海外では、2014年にDendasらが26歳女性における胆管癌子宮転移症例報告⁵⁾の中で他臓器原発癌の子宮転移自体がまれな病態であると述べている。

国立がん研究センターのがん統計(2012年)によると、癌罹患率は胆嚢・胆管癌合わせて男性19.2人、女性17.8人(人口10万人あたり)、また累積罹患リスク(生涯で罹患する確率)は男女とも2%とされている。胃がんや大腸癌などに比べるとまれながんといえる。

本例は胆管癌の腹膜播種再発が子宮漿膜面から子宮およびS状結腸へ浸潤し、子宮体癌に類似した臨床所見を呈し

たものと考えられた。一般的に、細胞診の背景がきれいであることは転移性腫瘍を疑う手がかりとなる⁶⁾が、子宮内膜面へ浸潤した転移性子宮腫瘍では、その浸潤の強弱により腫瘍性背景の有無は異なる⁷⁾という報告もある。今井らは乳癌子宮転移2例の報告の中で、その内膜細胞診の細胞学的特徴として、1) 多数の正常子宮内膜細胞の中に少数の腫瘍細胞が出現、2) 背景の汚染は軽度、3) 核クロマチンは増量し微細顆粒状で、1~2個の核小体を有する、4) 集塊は小型である等⁸⁾と報告している。本例でも内膜細胞診の背景はきれいで出現細胞数は少なく、子宮原発の類内膜腺癌と矛盾する所見も認められていたが、本例の胆管癌細胞形態が子宮体癌として矛盾しない形態を示していたこと、また、術前の細胞診および子宮内膜生検の段階で細胞診断医および病理診断医へ胆管癌の既往についての情報共有がなかったことが術前診断を困難にした一因と考えられた。他臓器原発癌の子宮転移はまれな病態であるが、癌の既往歴がある患者ではその可能性を考慮に入れ、細胞診断医・病理診断医へ確実に情報提供を行うべきと考えられた。

IX. 結 論

今回われわれは、胆管癌の転移性子宮体癌というまれな症例を経験した。診察所見や画像検査にて原発性子宮体癌を疑った症例であっても、他臓器癌の既往のある場合は、転移性子宮癌も鑑別診断に加える必要があることが再認識された。

著者らは開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第56回日本臨床細胞学会秋期大会にて発表した。

Abstract

Background : Most metastatic cancers involving the female genital organs usually affect the ovaries, whereas the uterus is rarely affected. A case of a cholangiocarcinoma with endometrial metastases is reported.

Case : A 77-year-old woman, G3P3, with a history of stage IVA cholangiocarcinoma at the age of 75 years was found to have a hyperplastic endometrium. Grade 1 endometrioid adenocarcinoma was diagnosed on endometrial cytology and endometrial biopsy. At the time of surgery,

adhesion had occurred between the left side of the uterine body and the sigmoid colon, which was considered a neoplastic change. Hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, and low anterior resection of the rectum were performed. The postoperative pathologic diagnosis was metastatic endometrial cancer from a cholangiocarcinoma. The patient was treated with chemotherapy in the Department of Gastroenterology.

Conclusion : In previous reports, metastases from non-gynecologic organs to the uterus were much less common than ovarian metastases. In the present case, the possibility of uterine invasion from peritoneal dissemination of cholangiocarcinoma was considered. However, the cell morphology of metastatic cholangiocarcinoma resembles endometrioid adenocarcinoma, and the cytologist and pathologist were not told of the history of cholangiocarcinoma at the time of the preoperative examination, making preoperative diagnosis difficult. This case re-affirms the need to consider metastatic uterine cancer in patients with endometrial abnormalities who have a history of other organ cancer.

文 献

- 1) Mazur, M. T., Hsueh, S., Gersell, D. J. Metastasis to the female genital tract : Analysis of 325 Cases. *Cancer* 1984 ; 53 : 1978-1984.
- 2) Kumar, N. B., Hart, W. R., Metastasis of the uterine corpus from extragenital cancers : A clinicopathologic study of 63 cases. *Cancer* 1982 ; 50 : 2163-2169.
- 3) Stemmermann, G. N. Extrapelvic carcinoma metastatic to the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1961 ; 82 : 1261-1266.
- 4) 塩澤 学, 今田敏夫, 利野 靖, 田中淳一, 高橋 誠, 近藤治郎. 胆嚢癌術後長期経過して子宮転移を認めた1例. *日臨外医会誌* 1997 ; 58 (12) : 2982-2985.
- 5) Dendas, W., Cappelle, L., Verguts, J., Orye, G. Cholangiocarcinoma presenting as uterine metastasis. *Case Rep Obstet Gynecol* 2014 ; 2014 : 204915.
- 6) Ng, A. B., Teeple, D., Lindner, E. A., Reagan, J. W. The cellular manifestations of extrauterine cancer. *Acta Cytol* 1974 Mar-Apr ; 18 (2) : 108-117.
- 7) 加藤久盛, 西中健二, 中沢経夫, 中山裕樹, 岡島久幸, 中村満美子・ほか. 転移性子宮癌の4症例——子宮外臓器原発の悪性細胞が子宮頸部および内膜細胞診に出現した症例の検討も加えて——. *日臨細胞会誌* 1994 ; 33 (4) : 679-686.
- 8) 今井 愛, 上坊敏子, 今井雅夫, 金井督之, 豊永真澄, 大野英治・ほか. 子宮内膜細胞診で診断した乳癌子宮転移の2例. *日臨細胞会誌* 1998 ; 37 (5) : 475-480.

症 例

胸水細胞診標本で好酸性細胞質封入体 (eosinophilic cytoplasmic inclusions) を認めた右尿管原発尿路上皮癌の 1 例

成富 真理¹⁾ 畠 榮²⁾ 高須賀博久¹⁾ 日野 寛子¹⁾
物部 泰昌¹⁾

川崎医科大学総合医療センター病理部¹⁾ 神戸常盤大学保健科学部医療検査学科²⁾

背景：胸水細胞診標本で好酸性細胞質封入体を認めた尿路上皮癌の 1 例を経験したので報告する。

症例：60 歳代，男性。脳梗塞で経過観察中，尿潜血が持続していた。腹部 CT 検査で，右腎盂尿管移行部から上部尿管に造影効果を示す壁肥厚を認めた。尿細胞診で尿路上皮癌と診断，右腎尿管全摘術が施行され，浸潤性尿路上皮癌と診断した。1 年 3 ヶ月後，右胸水貯留し細胞診を行った。右胸水 LBC 標本では，異型細胞が散在性あるいは集合性に多数出現していた。異型細胞の細胞質は淡明，核は類円～楕円形，核小体は明瞭であった。異型細胞の 28% で，細胞質内にライトグリーン濃染性の好酸性細胞質封入体を認めた。また，同様の物質が細胞外にもみられた。好酸性細胞質封入体は Giemsa 染色で異染性，アルシアンブルー染色および PAS 反応で陽性を示し，胸水セルブロック標本の免疫組織化学で CK7, CD10, CD138, MUC1, E-cadherin, laminin に陽性であった。

結論：まれな尿路上皮癌の胸腔播種例で，細胞質および細胞外に好酸性細胞質封入体のみられた。今後，症例を増やし，好酸性細胞質封入体の有用性について検討する必要がある。

Key words : Urothelial carcinoma, Eosinophilic cytoplasmic inclusions, Liquid based cytology, Case report

I. はじめに

尿管および腎盂の腫瘍は，泌尿器系腫瘍の 8% を占めるとされ，90% 以上が尿路上皮癌である¹⁾。これらの腫瘍の転移は，リンパ節が最も多く，肺，肝臓，骨，腹腔に次い

で胸腔にみられる²⁾。尿路上皮癌は，体腔液中に出現することはまれであり，特有の細胞学的特徴がないため細胞診断に苦慮する場合がある³⁾。今回，われわれは，胸水細胞診で細胞質に好酸性細胞質封入体 (eosinophilic cytoplasmic inclusions : 以下 ECIs) を認めた右尿管原発尿路上皮癌の 1 例を経験したので細胞像を中心に報告する。

II. 症 例

60 歳代，男性。脳梗塞で経過観察中，尿潜血が持続していた。腹部 CT 検査で，右腎盂尿管移行部から上部尿管に造影効果を示す壁肥厚を認めた。また，有意なリンパ節腫大はみられなかった。尿細胞診で陽性 (positive)，尿路上皮癌と診断され，右腎尿管全摘術が施行された。リンパ節は摘出されなかった。浸潤性尿路上皮癌と診断された。約 1 年 3 ヶ月後，右胸水貯留し，胸水が採取され，BD シュアパス™法で液状化検体細胞診 (Liquid based cytology : 以下

A case of thoracic metastasis from urothelial carcinoma of the right ureter with eosinophilic cytoplasmic inclusions in pleural effusion

Mari NARITOMI¹⁾, C. T., I. A. C., Sakae HATA²⁾, C. T., C. F. I. A. C., Hirohisa TAKASUGA¹⁾, C. T., I. A. C., Hiroko HINO¹⁾, C. T., I. A. C., Yasumasa MONOBE¹⁾, M. D.

¹⁾Department of Pathology, Kawasaki Medical University General Medical Center

²⁾Department of Medical Technology, Kobe Tokiwa University Faculty of Health Sciences

論文別刷請求先 〒700-8505 岡山市北区中山下 2 の 6 の 1 川崎医科大学総合医療センター病理部 成富 真理

平成 30 年 9 月 12 日受付

平成 31 年 3 月 23 日受理

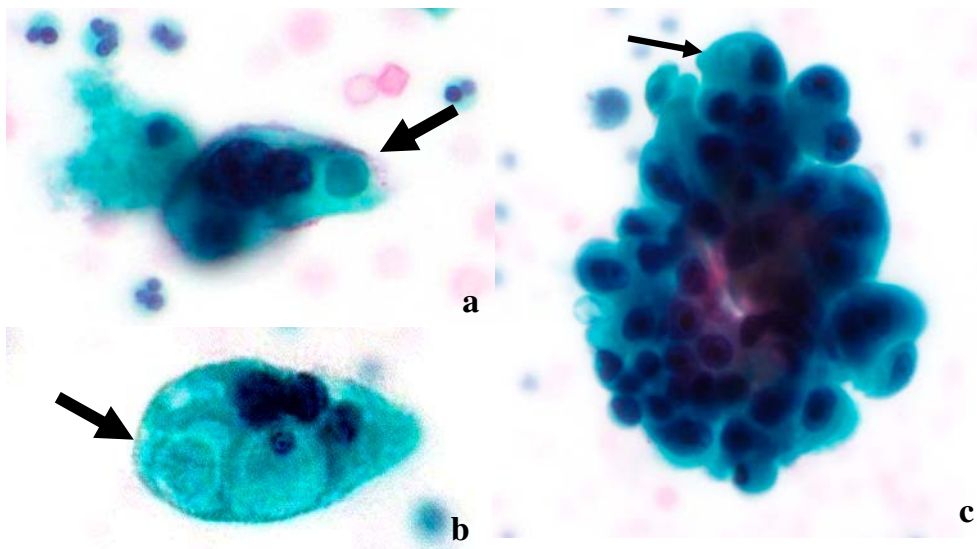


Photo. 1 Liquid based cytology of urine. Some atypical cells showed eosinophilic cytoplasmic inclusions (ECIs). The ECIs are contained within a vacuole and surrounded by a clear space (arrow) (Pap. staining, a, b, $\times 40$, c, $\times 10$).

LBC) 標本および塗抹標本を作製した。残った胸水からセルブロック標本を作製し、HE 染色および免疫組織化学染色を行った。

III. 術前自排尿 LBC 標本

赤血球, 炎症細胞とともに, 異型細胞が集合性および散在性に出現していた。これらの細胞は核腫大, 核形不整, 核クロマチンの増量が見られ尿路上皮癌と診断した (Photo. 1)。一部の異型細胞の細胞質に, ライトグリーンに濃染する ECIs を認めた (Photo. 1)。ECIs は円形で周囲が明るく, 1 個の異型細胞中に 1 個みられた。ECIs は異型細胞の約 2.3% に認められ, 大きさは $3.8\sim 9.3\ \mu\text{m}$ (平均 $6.4\ \mu\text{m}$) 大であった。

IV. 右腎尿管全摘術

腎盂から上部尿管にかけて $21\times 12\times 2\ \text{mm}$ 大の黄白色調で結節状の広基型病変が認められた (Photo. 2a, b)。尿路上皮に類似した異型細胞が胞巣状, 索状あるいは孤立性に浸潤増殖していた。異型細胞の細胞質は淡明あるいは泡沫状で, 核の腫大, 核不整, 核小体の腫大が見られた。組織標本中には, 尿中にみられたライトグリーンに濃染する ECIs は確認できなかった。高異型度浸潤性尿路上皮癌で, 組織学的病期は pStage III (pT3a, cN0) と診断した (Photo. 2c)。

V. 右胸水細胞診標本およびセルブロック標本

右胸水 LBC 標本では, 赤血球, 炎症細胞とともに, 異型細胞が散在性あるいは集合性に多数出現し, これらの細胞質は淡明, 核は類円~楕円形, 一部不整形で偏在し, 核小体は明瞭であった (Photo. 3a)。一部の異型細胞の細胞質内に, 自排尿と同様のライトグリーンに濃染する ECIs を認めた。ECIs は類円形で, 周囲の一部が明るく, 異型細胞の 28% に認められた。大きさは $3.9\sim 7.9\ \mu\text{m}$ (平均 $5.8\ \mu\text{m}$) 大であった (Photo. 3a)。また, 細胞外にも ECIs 様の物質が観察され, 形は不整形で, 大きさは $5.2\sim 7.2\ \mu\text{m}$ (平均 $6.2\ \mu\text{m}$) 大であった。

塗抹標本でも, 異型細胞の細胞質内と細胞外に, ライトグリーンに濃染する ECIs が異型細胞の 12% で観察された (Photo. 3b)。ECIs の大きさは, 細胞質内では $2.8\sim 10.3\ \mu\text{m}$ (平均 $6.8\ \mu\text{m}$), 細胞外では $4.0\sim 6.4\ \mu\text{m}$ (平均 $5.2\ \mu\text{m}$) であった。また, Giemsa 染色で異染性を示し, アルシアンブルー染色, PAS 反応に陽性であった (Photo. 4a, b, c)。

右胸水から作製したセルブロック標本の HE 染色では, ECIs はエオジンに濃染していた (Photo. 4d)。

VI. 免疫組織化学染色

尿管の腫瘍細胞は GATA3 (一部), S100P, Uroplakin (Up) II (一部), CK7, CK20 (一部), CK34 β E12 (一部), p63, CD10 (一部), CD138, MUC1, E-cadherin 陽性を呈



Photo. 2 a, b : Macroscopic appearance of the upper ureter. c : Histological findings of the tumor in the ureter (H. E. staining, $\times 4$).

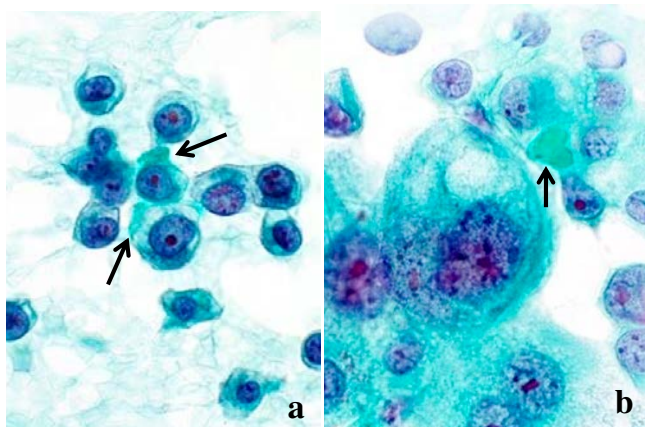


Photo. 3 Pleural effusion cytology. Tumor cell show EICs (arrow) a : LBC method. b : Smear (Pap. staining, $\times 40$).

し、TTF-1, laminin, Type IV collagen 陰性であった。一方、右胸水セルブロック標本で集合性の細胞は GATA3 (一部), S100P (一部), Up II (一部), CK7, CK20 (一部), p63, CD10, CD138, MUC1, E-cadherin, laminin 陽性, TTF-1, CK34 β E12, Type IV collagen 陰性を呈した。散在性の細胞は CK20, MUC1 も陰性であった。EICs は CK7, CD10, CD138, MUC1, E-cadherin, laminin 陽性を呈し, GATA3, S100P, Up II, TTF-1, CK20, p63, Desmin, chromogranin A, synaptophysin は陰性であった (Photo. 5) (Table 1)。

VII. 考 察

尿管および腎盂の腫瘍は泌尿器系腫瘍の 8% で、90% 以上が尿路上皮癌である¹⁾。尿管および腎盂尿路上皮癌の転移は、所属リンパ節が 75% と一番多く、次いで肺 62%、肝臓 54%、骨 39%、腹腔 19%、胸腔 15% であり²⁾、胸水で尿路上皮癌に遭遇することはまれといえる。

われわれが調べたかぎり、本邦において、尿路上皮癌の胸水細胞診の報告は 6 例と少ない⁴⁻⁸⁾。6 例の原発巣は、膀胱 4 例、腎盂 1 例、尿管 1 例であった。組織型は、浸潤性尿路上皮癌 G3, 1 例、扁平上皮への分化を伴う尿路上皮癌 G3, 1 例、浸潤性尿路上皮癌・微小嚢胞型 (microcystic variant), 1 例、浸潤性尿路上皮癌・微小乳頭型 (micropapillary variant), 3 例であった。本例は尿管原発浸潤性尿路上皮癌であった。

体腔液中に出現する尿路上皮癌の細胞学的特徴は、①細胞量が多く、②散在性あるいは集塊状に出現し、③細胞質は淡明～濃染、一部空胞状で、④N/C 比大、⑤核は類円形～不整形、時に大小不同がみられ、⑥核クロマチンは増量する³⁻⁹⁾。しかし、これらの特徴は腺癌や扁平上皮癌あるいは中皮細胞や組織球を示唆するような所見であり、尿路上皮癌に特異的ではないため判定に苦慮する³⁾。McGrath らは、胸水細胞診において、尿路上皮癌の腫瘍細胞の細胞質内に封入体を認めている⁹⁾。それらは、多くが basophilic よりも eosinophilic に染色されることから、それらの物質を EICs とし、胸水中にみられた場合、尿路上皮

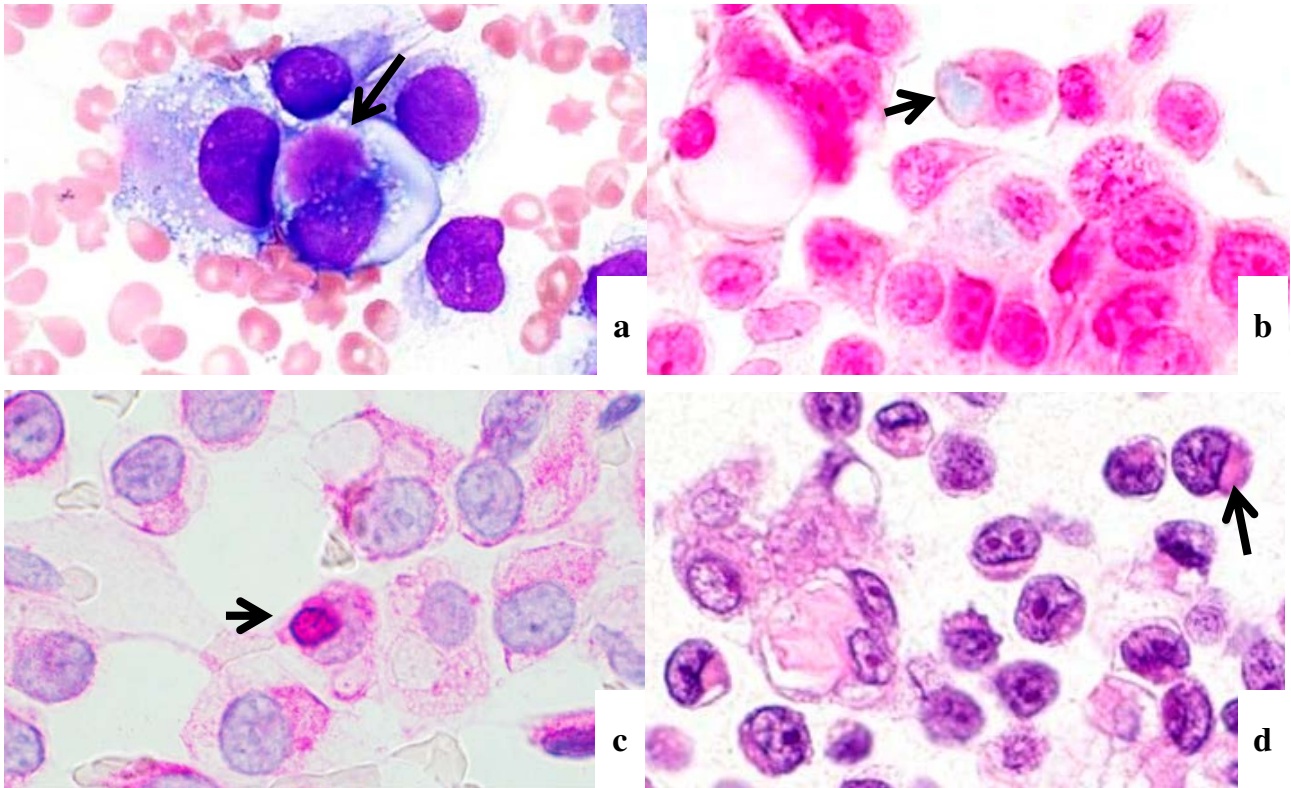


Photo. 4 Pleural effusion cytology. a : ECIs demonstrate metachromasy with Giemsa stain (arrow) (Giemsa staining, $\times 40$). b : ECIs have stained positive with Alcian blue (arrow) (Alcian blue staining, $\times 40$). c : ECIs showing positive staining with periodic acid Schiff (PAS) (arrow) (Periodic acid Schiff reaction, $\times 40$). d : ECIs stained with eosin (arrow) (H. E. staining, $\times 40$).

癌転移の可能性も挙げられるかもしれないと報告している。本例でも、尿および胸水細胞診で、ライトグリーンに濃染しているが、細胞質内にそれらと同様の好酸性物質がみられたため、ECIsとした。

McGrath によると ECIs は、①好酸性あるいはまれに好塩基性で、②時々複数個認められ、③周囲にさまざまな厚さの明るい halo を有する、としている⁹⁾。本例は、自排尿の ECIs は、McGrath らの特徴と一致していた。しかし、胸水では、ECIs 周囲は一部が明るく、形は不整で、細胞外にも観察された。また、ECIs の出現率は自排尿 LBC 標本 2.3%、胸水 LBC 標本 28%、胸水塗抹標本 12% で、胸水の出現率のほうが高かった。橋本らによると、尿路上皮癌細胞の増殖、浸潤において、その速度に応じた laminin の産生が行われていると考えられ、癌の浸潤、転移に laminin が促進的に働いている可能性を述べている¹⁰⁾。また、越川は基底膜を構成する細胞外マトリックスであるラミニン 332 (旧名: ラミニン 5) の構成鎖であるラミニン $\gamma 2$ 鎖が単鎖で悪性がんの浸潤先進部で発現亢進していることを見出している¹¹⁾。ラミニン $\gamma 2$ 単鎖 ($\gamma 2$ 単鎖) は浸潤がんのバイオマーカーとして考えられている。最近では、① $\gamma 2$ 単鎖が膀胱がん組織で発現亢進していること、② 表在性膀胱

がん患者尿中に $\gamma 2$ 単鎖が存在することを見出している¹¹⁾。このことから、本例の切除材料で腫瘍細胞は laminin 陰性であったが、胸水中の多くの腫瘍細胞に laminin 陽性の ECIs を観察したのは、胸水中に播種することにより細胞外マトリックスの一成分である laminin の産生が亢進し、ECIs が形成されたものと考えられる。また、胸腔内で足場蛋白が存在しない胸水液中に尿路上皮癌が播種することで、laminin の産生量が増加、ECIs が細胞外にも存在し、出現率が高くなったものと予測できる。なお今回、自排尿標本で免疫組織化学法が施行できていないが、自排尿の ECIs も胸水中の laminin 陽性の ECIs と同様な形態を呈していることから、同一のものと考えられる。

本例の胸水細胞診では、LBC 標本のほうが細胞の集細胞率が高いため、塗抹標本よりも ECIs の出現が多く認められたものと考えられる。さらに、ECIs の細胞質内での大きさは、自排尿の LBC 標本、胸水 LBC 標本ともに約 $6 \mu\text{m}$ であるが、塗抹標本は約 $7 \mu\text{m}$ で、塗抹標本の方がやや大きかった。おそらく、LBC 標本の作製過程で、保存液中にホルマリンなどが含まれていること、洗浄を行うことなどから、ECIs の保持が高まったものと考えられる。

本例の ECIs と類似する細胞質封入体を有する腫瘍には、

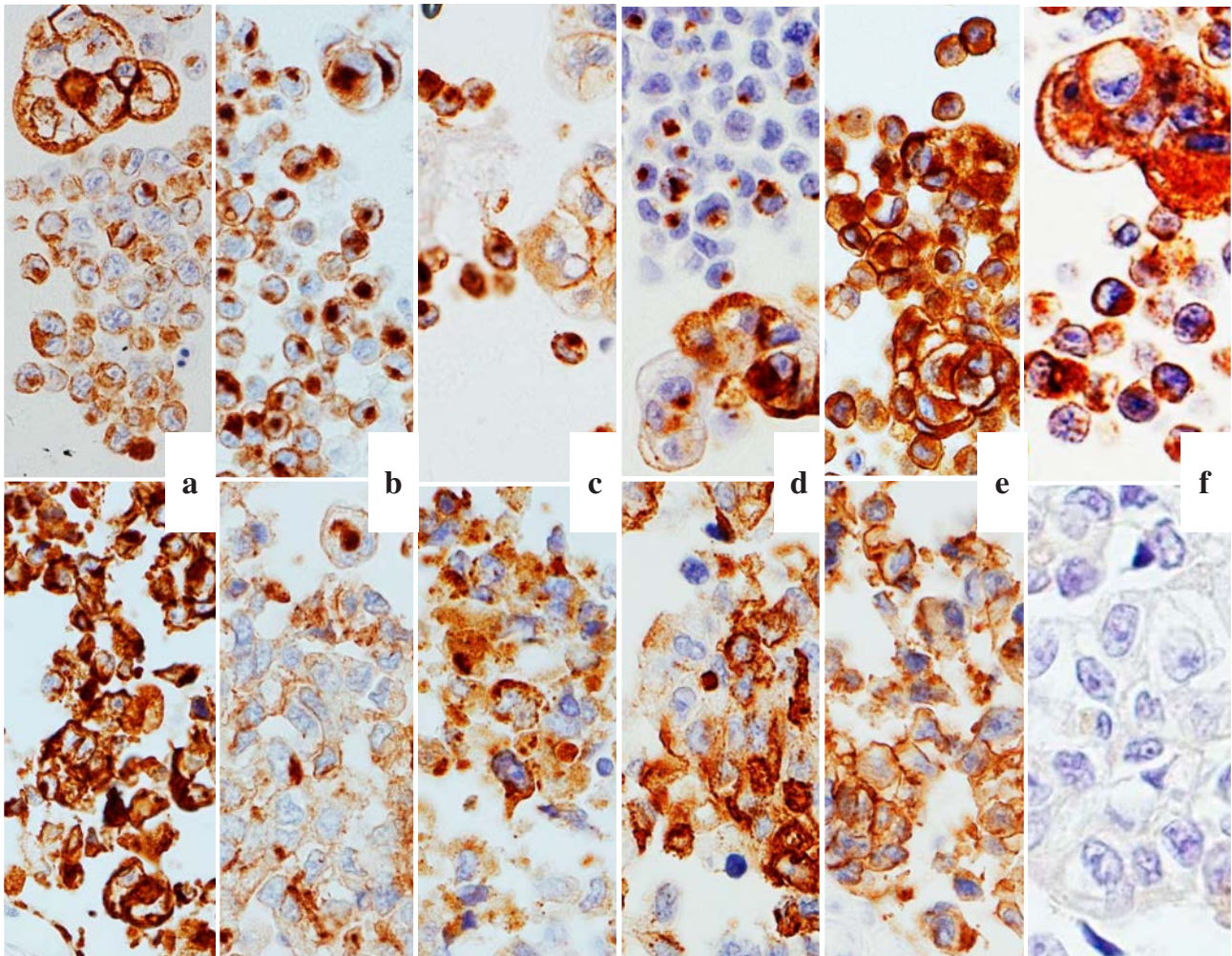


Photo. 5 Immunohistochemistry staining : upper side) Cell block section of pleural effusion. lower side) Tumor in the ureter. a : ECIs are positive for CK7 staining. b : ECIs are positive for CD10. c : ECIs are positive for CD138. d : ECIs are positive for MUC1. e : ECIs are positive for E-cadherin. f : ECIs are positive for laminin. ($\times 40$).

小細胞癌の paranuclear blue bodies (以下 BBs), 横紋筋肉腫の“ボタン”と呼ばれる細胞質封入体やメルケル細胞癌の細胞質封入体が挙げられる¹²⁾. 各腫瘍の細胞質封入体は異なった特徴を有しており, 小細胞癌で認められる BBs は, 円形で $1\sim 4\ \mu\text{m}$ 大, 好塩基性, synaptophysin や chromogranin A 陽性となる. 横紋筋肉腫では $1\sim 4\ \mu\text{m}$ 大, ライトグリーン好性, desmin 陽性, メルケル細胞癌では $1\sim 4\ \mu\text{m}$ 大, ライトグリーン好性, CK20 陽性を示す¹²⁾. 本例で認められた ECIs は, laminin 陽性で, Type IV collagen, chromogranin A, synaptophysin, desmin, CK20 陰性であり, 免疫組織化学法を併用することで, 他の腫瘍で認められる細胞質封入体と鑑別可能と考える.

一方, 細胞外に認められた ECIs も同様に laminin 陽性を示したことより, 細胞質内で形成された基底膜様物質と同様の性質を持つ可能性が考えられる. このように細胞質内

あるいは細胞外に基底膜様物質を有する腫瘍には, 女性生殖器で認められる明細胞癌や悪性中皮腫が挙げられる¹²⁾. これらの腫瘍とは, 形態学的に鑑別は可能であるが, 本例のような ECIs が認められた場合, 尿路上皮癌も鑑別診断に挙げる必要があると思われる.

本例の ECIs と同様の報告は McGrath らのみで, 類似の報告はわれわれの調べたかぎりない. 尿管癌が胸水中にみられる頻度が少ないためと思われる. Giemsa 染色で異常性を呈し, PAS 陽性, laminin 陽性を呈する ECIs の意義に関して, 症例を集め, 検討するべきと考える.

VIII. ま と め

浸潤性尿路上皮癌の胸腔播種で, 細胞質に ECIs を有する症例を経験した. ECIs の細胞学的特徴はライトグリー

Table 1 Results of immunohistochemistry staining

	Cell block of pleural effusion			ureter
	ECIs	single cell	Cell clusters	
GATA3	-	±	±	±
S100P	-	±	±	+
Up II	-	±	±	±
TTF-1	-	-	-	-
CK7	+	+	+	+
CK20	-	-	±	±
CK34βE12	-	-	-	±
p63	-	+	+	+
CD10	+	+	+	±
CD138	+	+	+	+
MUC1	+	-	+	+
E-cadherin	+	+	+	+
Laminin	+	+	+	-
Type IV	-	-	-	-
Desmin	-	-	-	-
chromogranin A	-	-	-	-
Synaptophysin	-	-	-	-

ECIs : Eosinophilic cytoplasmic inclusions, Up : uroplakin, CK : cytokeratin, Type IV : Type IV collagen

ンに濃染し, 自排尿では円形で周囲に halo がみられ, 胸水では不整形で, 細胞質内外に観察され, laminin などに陽性を示した. ECIs が観察された場合は, 尿路上皮癌も鑑別に挙げ, 免疫組織化学法なども併用し, 検索する必要があると考えられた.

筆者らは, 開示すべき利益相反状態はありません.

Abstract

Background : We report herein on a case of metastatic urothelial carcinoma with eosinophilic cytoplasmic inclusions in the pleural effusion.

Case : A man in his 60s presented with hematuria. Computed tomography revealed a tumor in the right ureter. A nephroureterectomy was performed under the diagnosis of carcinoma of the right ureter. About one year later, cytology was performed because there was pooling of right pleural effusion. Cytology showed atypical cells, both singly and in clusters. The atypical cells contained clear cytoplasm and round nuclei with eccentric nucleoli. Twenty-eight percent of atypical cells were found both within and outside of the eosinophilic cytoplasmic inclusions. The inclusions demonstrated metachromasy under Giemsa staining and were both PAS and Alcian blue positive. The inclusions, pre-

pared in a cell block and subjected to immunohistochemistry, showed positivity for CK 7, CD10, CD138, MUC1, E-cadherin and laminin.

Conclusion : In this rare case of thoracic dissemination of urothelial carcinoma, eosinophilic cytoplasmic inclusions consisting of basement membrane-like components were found in the cytoplasm. Based on our findings, we believe it is necessary to gather more cases and study the diagnostic utility of eosinophilic cytoplasmic inclusions.

文 献

- 1) Eble, N. J., Sauter, G., Epstein, I. J., Sesterhenn, A. I. World Health Organization Classification of tumours Pathology and Genetics of tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon : IARC : 2004.
- 2) Shinagare, A. B., Fennessy, F. M., Ramaiya, N. H., Jagannathan, J. P., Taplin, M. E., Van den Abbeele, A. D. Urothelial cancers of the upper urinary tract : Metastatic pattern and its correlation with tumor histopathology and location. J Comput Assist Tomogr 2011 ; 35 : 217-222.
- 3) 平 紀代美. 膀胱癌 (浸潤性尿路上皮癌). 畠 榮, 則松良明, 亀井敏昭, 金城 満, 編. 液状化検体細胞診断マニュアル. 東京 : 篠原出版 : 2016. 162.
- 4) 渡辺寿美子, 金城 満, 加野資典, 田宮貞史, 加来常壽, 鷺山和幸・ほか. 膀胱尿路上皮癌 (micropapillary variant) の 1 例. 日臨細胞会誌 2007 ; 46 : 43-47.
- 5) 亀山由歌子, 須藤 薫, 柴田信光, 下 正宗. 悪性胸水が出現した膀胱高度異型尿路上皮癌の 1 例. 日臨細胞会誌 2008 ; 47 : 442-443.
- 6) 石原冬馬, 赤澤康弘, 山田真人, 福田 淳, 江河勇樹, 大月寛朗・ほか. 胸水中に出現した膀胱浸潤性微小乳頭癌の 2 例. 日臨細胞会誌 2015 ; 54 : 307-312.
- 7) 西周裕晃, 関田信之, 下境博文, 齋藤博子, 北風あゆみ, 菅野 勇. 腎盂に発生した microcystic urothelial carcinoma の 1 例. 日臨細胞会誌 2017 ; 56 : 250-254.
- 8) 平本直美, 福田 智, 原田侑香里, 神農陽子, 谷口 香. 尿管癌術後, 胸水細胞診に TTF-1 陽性異型細胞が出現した 1 例. 岡山細胞学会誌 2017 ; 36 : 45-48.
- 9) McGrath, M. S., Rana, N. D., Lynch, M., Desai M. Metastatic transitional cell carcinoma causing a unilateral pleural effusion. Acta Cytol 2006 ; 50 : 351-353.
- 10) 橋本 博, 黒田一秀, 坂下茂夫. 膀胱癌と基底膜特異蛋白 laminin. 日泌尿会誌 1984 ; 75 : 580-590.
- 11) 越川直彦. 細胞外基質を指標とした膀胱がんの新しい診断法の開発. 日薬理誌 2015 ; 146 : 248-251.
- 12) 元井 信, 畠 榮, 村上 渉, 小林孝子, 亀井敏昭, 編. 細胞診断マニュアル. 東京 : 篠原出版 : 2014.

捺印細胞診が診断に有用であった骨表在性 Ewing 肉腫の 1 例

岡田 壮士¹⁾ 加藤 哲子¹⁾ 大鹿 周佐²⁾ 鎌滝 章央³⁾ 黒瀬 顕^{1,3)}

弘前大学医学部附属病院病理診断科・病理部¹⁾, 同 整形外科²⁾,

弘前大学大学院医学研究科病理診断学講座³⁾

I. はじめに

Ewing 肉腫は小児の骨腫瘍としては骨肉腫の次に多い。長幹骨の骨幹端あるいは骨幹に好発し、ほとんどが髓内から発生するが、まれに骨膜やその近傍の軟部組織から発生し骨表在性の発育を示すことがある¹⁾。そのような場合は、特に表在性骨肉腫との鑑別が重要である。今回、切開生検時の捺印細胞診がその後の遺伝子解析および病理診断に寄与した骨表在性 Ewing 肉腫の 1 例を経験したので報告する。

II. 症 例

8 歳, 女児。左上腕骨遠位部の疼痛, 腫瘤を主訴に受診。画像検査で左上腕骨遠位の骨幹～骨幹端に骨表面から骨外に及ぶ破壊浸潤性の腫瘤形成が認められた (Photo. 1a)。皮質骨の圧痕はあるも髓内病変はみられなかった。診断のため切開生検が行われ, その際に捺印細胞診および凍結切片作製が施行された。

III. 捺印細胞診および凍結切片所見

捺印細胞診では円形～楕円形, ほぼ裸核状の小型均一な細胞が孤立散在性に出現していた。核クロマチンは繊細で

密に充満し, 核縁の肥厚や核小体は認められなかった (Photo. 1b)。類骨を疑うような細胞外基質はみられなかった。以上の所見より, 小円形細胞腫瘍, なかでも Ewing 肉腫を推定した。

凍結切片でも線維性組織の中に小型円形細胞の増殖巣が小範囲に認められたが, アーチファクトが高度であった。類骨は確認できなかった。

IV. 遺伝子解析結果

捺印細胞診および凍結切片のいずれでも小円形細胞腫瘍の所見だったため, その時点で新鮮組織を採取し, RT-PCR およびシーケンス解析を行った。その結果, Ewing 肉腫に特異的な *EWSR1-FLI1* 融合遺伝子が検出された (Fig. 1a)。

V. 永久組織所見

N/C 比の高い小円形細胞がびまん性に増殖し, 横紋筋組織へも浸潤していた。CD99 および NKX2.2 が陽性であり, Ewing 肉腫の所見であった (Fig. 1b)。

VI. 考 察

本例では画像所見より, 骨膜性の骨腫瘍 (骨膜性骨肉腫, 骨膜性軟骨肉腫, 骨膜性軟骨腫) が鑑別に挙がっていた。ところが, 生検時にまず施行した捺印細胞診では, 当初の予想に反して N/C 比の高い小円形細胞が認められた。凍結切片でも同様の所見だったが, アーチファクトが高度であった。細胞診の核所見 (繊細な核クロマチン, 核縁肥厚の欠如) から, 発生部位が非典型的とはいえ Ewing 肉腫の可能性が挙がり, 遺伝子解析用の新鮮試料採取につながった。

Ewing 肉腫は通常, 長幹骨の髓内に発生し, 皮質骨を破壊して周囲組織に浸潤していく。極めてまれに骨表在性の発育を示すが, その場合, 骨膜発生なのか, あるいは骨膜周囲の軟部組織に発生し二次的に骨表面に浸潤したものなのか, 真の発生部位を特定することは困難である。骨表在

A case of juxtacortical Ewing sarcoma confirmed by *EWSR1-FLI1* fusion gene transcripts—Imprint cytology as a guide for genetic and pathologic analyses—

Soushi OKADA¹⁾, C. T., J. S. C., Noriko KATO¹⁾, M. D., F. I. A. C., Shusa OHSHIKA²⁾, M. D., Akihisa KAMATAKI³⁾, Ph. D., Akira KUROSE^{1,3)}, M. D.

¹⁾Department of Anatomic Pathology, ²⁾Department of Orthopaedic Surgery, Hirosaki University Hospital

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

論文別刷請求先 〒036-8563 青森県弘前市本町 53 弘前大学医学部附属病院病理診断科・病理部 加藤哲子

平成 30 年 9 月 18 日受付

平成 31 年 2 月 15 日受理

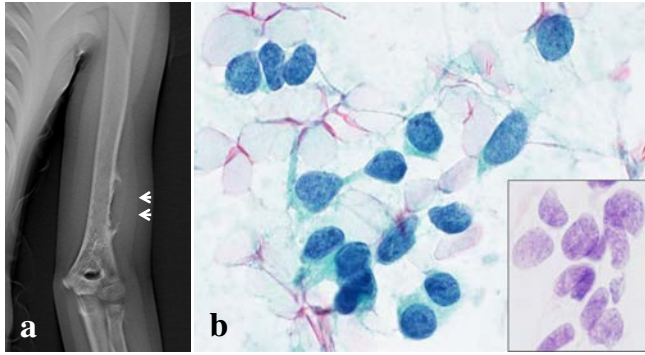


Photo. 1 Radiologic and cytologic findings of the periosteal tumor. a : Tomosynthesis showed a soft tissue mass (arrows) on the cortex of the left humerus. A periosteal reaction was found, but there was no intra-medullary lesion. b : Imprint cytology showed dispersed small cells with scant cytoplasm and round to oval nuclei containing fine chromatin. There was no intervening matrix (Papanicolaou staining, ×100 ; inset, H. E. staining, ×100).

性 Ewing 肉腫はまれであり, 遺伝子レベルで診断が確定されているケースはごく限られている²⁾. Ewing 肉腫の免疫染色マーカーとして NKX2.2 の特異性が高いが, 診断の決め手になるのはやはり転座の証明である. 本例では Ewing 肉腫に最も特徴的な t (11 ; 22) (q24 ; q12) で生じる *EWSR1-FLI1* 融合遺伝子が検出されたが, 融合する exon の組み合わせはそれぞれ exon7 および 8 と, 比較的まれなバリエーションだった³⁾. 新鮮試料ではなく固定材料を用いた解析では検出が困難になっていた可能性がある.

本例は生検時の捺印細胞診が遺伝子解析の新鮮試料の採取につながり, 骨表在性 Ewing 肉腫の確定診断にいたった症例である. 捺印細胞診は簡便ながらも, 検査や診断の方向性をつけるうえで有用であり, 積極的な活用が望まれる.

筆者らは, 開示すべき利益相反はありません.

本論文の要旨は, 第 59 回日本臨床細胞学会総会 (春期大会, 札幌) で発表した.

Abstract

We report herein on a juxtacortical Ewing sarcoma of the humerus in an 8-year-old girl. Radiological findings revealed a periosteal mass with periosteal reaction, suggestive of a periosteal osteosarcoma, chondrosarcoma or chondroma. Imprint cytology on site, however, showed uniform small round cells with round nuclei containing fine chromatin and

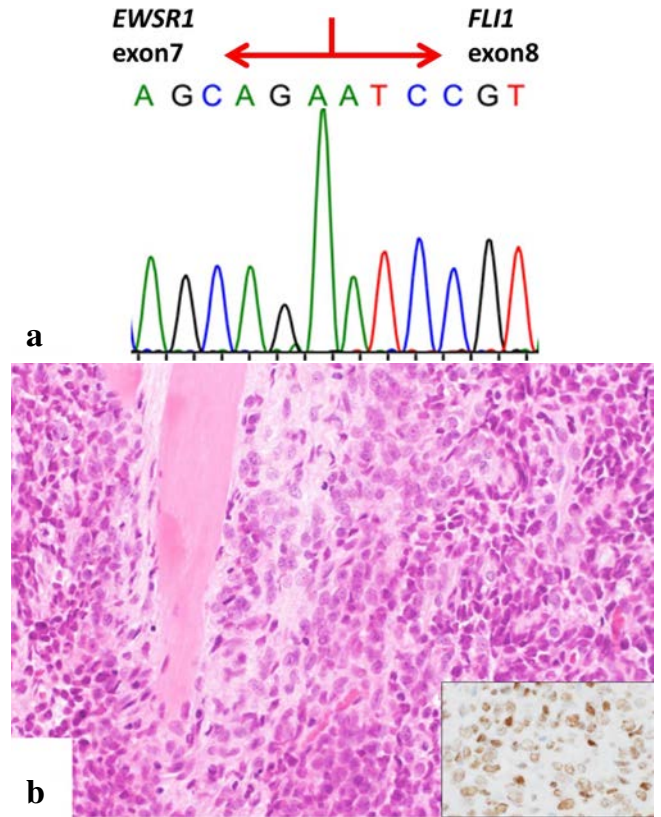


Fig. 1 Genetic and histologic findings of the periosteal tumor. a : The nucleotide sequence demonstrated an *EWSR1-FLI1* (*EWSR1* exon 7-*FLI1* exon 8) fusion gene transcript. b : Histologically, small round cells proliferated diffusely and invaded the skeletal muscle (Inset). Tumor cells were immunoreactive with NKX2.2 (H. E. staining, ×40 ; inset, Immunohistochemical staining, ×40).

scanty cytoplasm. Subsequent genetic analysis using the fresh specimen showed *EWSR1-FLI1* fusion gene transcripts. The pathological findings revealed that the tumor was composed of small round cells that were immunoreactive with CD99 and NKX2.2. In this case, imprint cytology played a pivotal role in guiding the genetic analysis and confirming the diagnosis of a juxtacortical Ewing sarcoma.

文 献

- 1) Ewing tumor. In : Unni, K. K., Inwards, C. Y. Dahlin's Bone Tumors, 6th edn. Philadelphia : Lippincott : 2010. 211-224.
- 2) Hakozaiki, M., Hojo, H., Tajino, T., Yamada, H., Kikuta, A., Ito, M., et al. Periosteal Ewing sarcoma family of tumors of the femur confirmed by molecular detection of EWS-FLI1 fusion gene transcripts : a case report and review of the literature. J Pediatr Hematol Oncol 2007 ; 29 : 562-565.
- 3) Sankar, S., Lessnisk, S. L. Promiscuous partnerships in Ewing's sarcoma. Cancer Genet 2011 ; 204 : 351-365.

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。ただし、画像診断、治療などに直接関わった医師(2名以内)はこの限りではない。

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。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.jssc.or.jp/member.html> からダウンロードし用いる。この様式2の内容は論文末尾, 文献の直前の場所に記される。規定された利益相反状態がない場合は, 同部分に, 「筆者らは, 開示すべき利益相反状態はありません。」などの文言を入れる。

3. 投稿形式

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

4. 執筆要項

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

の限りではない。英文での投稿原稿の場合も和文の場合に準ずる。

- (3) 度量衡単位は cm, mm, μm , cm^2 , ml, l, g, mg など CGS 単位を用いる。
 - (4) 外国人名, 適当な和名のない薬品名, 器具および機械名, または疾患名, 学術的表現, 科学用語については原語を用いる。大文字は固有名詞およびドイツ語の名詞の頭文字に限る。
 - (5) 医学用語は日本臨床細胞学会編集の「細胞診用語解説集」に準拠すること。また, その略語を用いても良いが, はじめに完全な用語を書き, 以下に略語を用いることを明らかにする。
- 2) 原稿の書き方(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, 写真の解像度は, 雑誌掲載サイズで300dpi以上が目安である。
 - 4) 総説・原著・調査報告・症例報告・短報論文の様式
 - (1) 構成

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

2枚目には内容抄録, 索引用語を記載する。本文は内容抄録とは別に始める。
 - (2) 著者

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

原著：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, 住居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)	(平成 31 年 3 月一部改定)

添付 1 Acta Cytologica への投稿について

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

添付 2 以下の 2 項目は毎年の 1 号に掲載する.

- ・ヘルシンキ宣言
- ・人を対象とする医学系研究に関する倫理指針
平成 26 年 12 月 22 日
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. However, except for whom (within 2 authors) involved in the diagnosis, treatment, and so on.

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. 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, μm , cm^2 , ml, l, g, mg, etc.).

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

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

2) Manuscript preparation

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

3) Electronic files

The following electronic file formats are recommended.

Word, WordPerfect, RTF, TXT, LaTeX2e (English only), AMSTeX, TIFF, GIF, JPEG, EPS, Postscript, PICT, PDF, Excel, PowerPoint.

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

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

(1) Manuscript format

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

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

(2) Authors

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

Original articles : no more than 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 publisher will send the first galley proof to the first author, who should check and return it within three days. When the person responsible for proofreading is someone other than the first author, the person's name and address must be clearly stated when the manuscript is submitted. Only errors can be corrected on proofs. Nothing that is

not already in the manuscript can be added or corrected.

8. Publishing fee :

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

9. Revision of these rules :

The rules for submitting manuscripts may change.

(Partial revision June 1992)

(Partial revision June 1994)

(Partial revision June 1997)

(Partial revision June 1999)

(Partial revision June 2009)

(Partial revision November 2009)

(Partial revision April 2010)

(Partial revision September 2010)

(Partial revision March 2011)

(Partial revision April 2012)

(Partial revision May 2014)

(Partial revision November 2014)

(Partial revision December 2014)

(Partial revision March 2015)

(Partial revision January 2017)

(Partial revision November 2018)

(Partial revision May 2019)

Appendix 1. Submission of manuscripts to *Acta Cytologica*

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

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

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

日本臨床細胞学会編集委員会 (平成31年~令和2年)

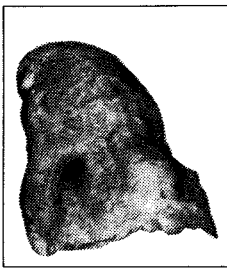
委員長: 竹島信宏					
担当理事: 井上 健	三上芳喜				
委員: 伊藤以知郎	岡本三四郎	九島巳樹	清水 健	芹澤昭彦	寺井義人
富永英一郎	古田則行	星 利良	的田真紀	矢納研二	
幹事: 岡田真也	河内茂人	谷川輝美			
査読委員: 相島慎一	青木裕志	明石京子	明瀬光里	秋葉 純	阿部彰子
阿部英二	安倍秀幸	阿部 仁	荒木邦夫	有泉 泰	有田茂実
有廣光司	有馬良一	飯田哲士	伊倉義弘	池田仁恵	池田桂子
池田 聡	池田純一郎	池本理恵	石井真美	石岡伸一	石川雄一
石谷 健	出馬晋二	磯西成治	井谷嘉男	市原 周	市村友季
伊東恭子	伊藤雅文	稲田健一	井野元智恵	今井 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)



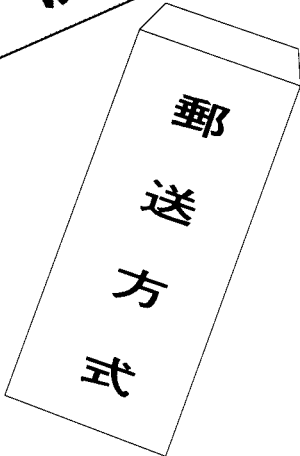
左側：長期間喫煙者の肺



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