

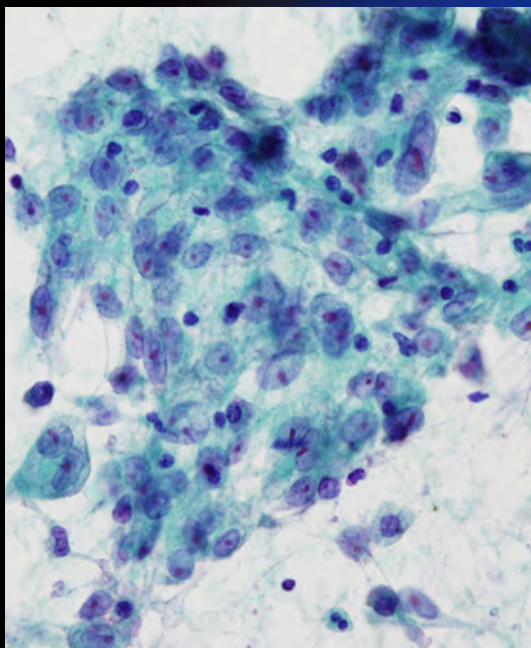
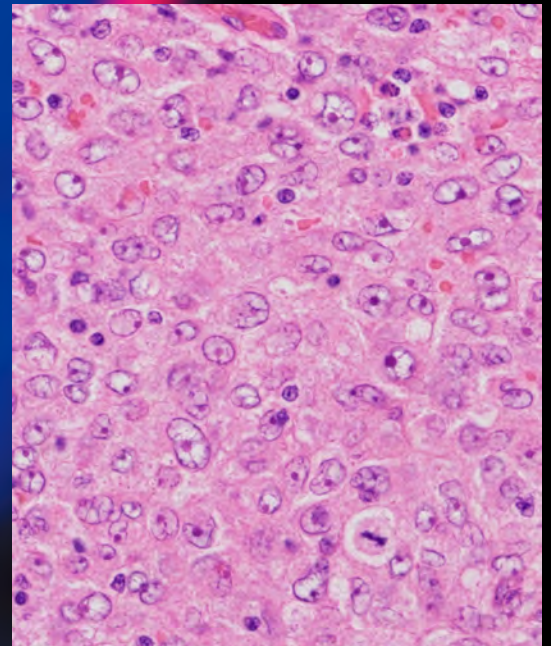
ONLINE ISSN 1882-7233
PRINT ISSN 0387-1193

日臨細胞誌
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第58卷 第6号 令和元年11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. **6**
Nov. 2019

目 次

巻頭言.....矢納 研二

〈原 著〉

LBC 法を用いた体腔液検体の細胞学的検討
.....兵庫医科大学病院病院病理部 中西 昂弘・他 (231)

乳腺 solid papillary carcinoma の細胞学的検討
——Invasive ductal carcinoma, solid type との比較を中心に——
.....山近記念総合病院病理検査室 大久保美沙・他 (241)

トリノ基準に則った甲状腺低分化癌の再検討
——トリノ基準は低分化癌の細胞診断に影響を及ぼすか? ——
.....野口病院病理診断科 丸田 淳子・他 (249)

〈調査報告〉

定点観測による細胞診検体に関するアンケート調査の集計報告
.....公益社団法人日本臨床細胞学会地域連絡委員会委員 古旗 淳・他 (256)

〈症 例〉

頸部リンパ節に発生した濾胞樹状細胞肉腫
follicular dendritic cell sarcoma の 1 例
.....独立行政法人地域医療機能推進機構九州病院中央検査室 玉城 真太・他 (266)

細胞診により子宮頸部大細胞神経内分泌癌を推定した 2 例
.....鳥取大学医学部産科婦人科 小作 大賢・他 (272)

膀胱原発形質細胞様型尿路上皮癌の 1 例
.....日本赤十字社医療センター病理部 夏目 愛子・他 (279)

総目次.....(284)

索引用語.....(288)

投稿規定.....(290)

編集委員会.....(297)

＊

〈表紙写真〉

濾胞樹状細胞肉腫

(左：パパニコロウ染色，右：H-E 染色) (玉城 真太・他，左：Photo. 1B, 267 頁，右：Photo. 3B, 269 頁)

CONTENTS

Editorial.....Kenji Yanoh

Original Articles

- Comparative analyses between conventional Papanicolaou smear method and the liquid based SurePath method in body cavity fluid cytology
Takahiro Nakanishi, et al. (Dept. of Surg. Path., Hyogo College of Med. Hosp., Hyogo)(231)
- Cytological characteristics of solid papillary carcinoma of the breast
—Comparison of invasive ductal carcinoma, solid type—
Misa Okubo, et al. (Dept. of Path., Yamachika Memorial Hosp., Kanagawa)(241)
- Impact of the new 2017 WHO classification on the cytodiagnosis of poorly differentiated thyroid carcinoma
Junko Maruta, et al. (Dept. of Diag. Path. and Cytol., Noguchi Thyroid Clin. and Hosp. Foundation, Oita)(249)

Investigation Report

- Aggregated results of a questionnaire survey about cytology specimens conducted by a fixed-point observation
Atsushi Furuhata, et al. (Committee of Regional Connection, Japanese Society of Clin. Cytol., Tokyo)(256)

Clinical Articles

- A case of nodal follicular dendritic cell sarcoma of the neck
Shinta Tamashiro, et al. (Dept. of Clin. Lab., Japan Community Health care Org. (JCHO) Kyushu Hosp., Fukuoka)(266)
- Presumptive diagnosis of large cell neuroendocrine cervical carcinoma based on cervical cytology
—A report of two cases—
Daiken Osaku, et al. (Dept. of Obst. and Gynecol., Tottori Univ. Faculty of Med., Tottori)(272)
- Primary plasmacytoid urothelial carcinoma of the urinary bladder—A case report—
Aiko Natsume, et al. (Div. of Path., Japanese Red Cross Med. Center, Tokyo)(279)

- Index of Contents.....(284)
- Index of Key words.....(288)
- Notice to contributors.....(290)

Cover Photo

- Follicular dendritic cell sarcoma
(Left : Pap. stain, Right : H-E stain) (Shinta Tamashiro, et al., Left : Photo. 1B, p267, Right : Photo. 3B, p269)



巻頭言

Kenji Yanoh

矢納研二

JA 三重厚生連鈴鹿中央総合病院産婦人科

▶ 編集委員長就任の挨拶



現在、日本臨床細胞学会雑誌は、いくつかの問題に直面している。本誌の担う役割は、前号（第58巻第5号）で佐藤新理事長が述べられたとおり、「細胞診に関する情報を発信する」ことである。そのためには、科学的価値と質の高い論文を多数掲載し、学会会員の知識や技術の向上に寄与することが重要である。その実現のためには、学会会員が、一人でも多く、科学的価値の高い臨床研究を行ったり、極めて稀であったり、科学的価値の高い症例を経験し、本誌に論文を投稿して頂くことが望ましい。また、投稿される論文が、しっかりとした日本語の文法に裏付けられ、論文としての体裁が完成されていることも必要である。それに加えて、十分な投稿論文の受け入れ態勢の整備も重要である。しかし、これらのことは、実際には、それほど容易ではない。

まず、本誌に限らず、医学系科学雑誌全体に共通する問題として最も大きな問題は、電子ジャーナル化に起因する読者離れである。私自身、印刷された雑誌の時代と比較して、本誌に目を通す機会は、明らかに減少した（さすがに編集委員長に就任してからは、印刷物時代よりも、むしろ多くなっているが）。電子ジャーナル化は、もはや避けられない時代の潮流であるし、これによって削減された予算は膨大である。以前のような印刷物の出版の復活を望む声は多いが、一方では、徐々に、印刷物が出版されていたことを知らない世代が増えつつあることも事実である。電子ジャーナル化を受け入れることは、もはや我々の世代の務めであることは、間違いない。

ところで、日本臨床細胞学会は、医師会員と技師会員で構成されている。学会としては、比較的特徴的な構成となっている。医師会員も、病理、産婦人科、消化器科、呼吸器科、泌尿器科、歯科口腔外科など、多種多様な臨床系分野が所属している。このことは、例えば日本病理学会の会員が病理医、日本産科婦人科学会が産婦人科医で構成されていることと、大きく異なる。一方、近年の本誌への投稿者の傾向を考えた場合、細胞検査士、特に若い検査士からの投稿数が増えていることに気づかされる。このことは、これからの細胞診断学の発展を考えたとき、非常に心強い思いがする。しかし、この状況で、例えば日本癌治療学会誌のように、インパクトファクター獲得を目指し、本誌を英文化することは、少なくとも現時点では、不可能と考えられる。そもそも、ACTA CYTOLOGICA 誌との関連性にも問題を生じる。一方で、採択率だけに着目した場合、仮に科学的に価値の低い論



文が多く掲載されることになれば、それが、結果的に本誌が見向きもされなくなる結果を招きかねない。

これからの日本臨床細胞学会雑誌は、どこに向かうべきなのか。この答えは、学会全体で考えなければならない問題であり、一朝一夕に出せる答えではない。日本臨床細胞学会雑誌は、学会の意向を反映させる雑誌であるから、その方向性も、学会の思想を色濃く反映したものと考えるべきである。そのため、単に編集委員会だけで考えれば済む問題ではない。今後、学会全体で、方向性が議論され、見いだされるべきである。

今後、日本臨床細胞学会の動向や、方向性に関する議論の推移を見守りながら、それを学会雑誌に反映させていくことが、我々編集委員会に課せられた課題である。一方、日々、投稿されてくる論文にも誠意をもって対応しなければならない。これは、目新しいことではなく、今までにも、脈々と諸先輩の先生方が積み重ねてこられた作業である。しかし、最近の投稿者とのやりとりを介して、ややもすれば、我々編集に従事する担当者を、掲載を阻む絶対的権威者のように捉え、査読結果に真摯に向かい合って頂けない投稿者に関する意見が、編集委員・査読委員の多くから寄せられている。そのため、あらためて申し上げておきたい。編集・査読に従事される方々は、それぞれ多忙な時間を割いて、投稿されてくる論文を読み、掲載に導くためのお手伝いをして頂く、言ってみれば、投稿者にとっての強力な味方である。当然、投稿者の自由と尊厳は擁護されなければならない。投稿された論文全体、場合によっては日本語表現にまでコメントされ、なるべく投稿者が理解しやすい指摘を行うように、心がけて頂いている。また、本誌は、画像が極めて重要な情報の一つであるため、画像の質にも厳しい指摘が及ぶ場合がある。指摘を受けた投稿者は、内心では、指摘が辛く感じられることは、私自身も、何度もの経験で知っている。私は、そのようなときは、3日ほど、なにも手を付けず、寝かしておくことが多かった。その間に冷静になり、受けた指摘の意味も分かるようになり、解決策も浮かんでくることが多かった。この作業を繰り返し、気が付けば、より客観性を持った、素晴らしい論文にして頂いてきた。編集・査読委員の全員にも同じ経験があり、今、編集・査読作業に携わって頂いているのは、その経験を、投稿者に還元しているのに他ならない。

一方では、編集・査読委員は、共著者ではない。特に、表現を修正する際に、投稿論文全体に赤字で修正を入れることは、不可能である。また、文章の構成や内容に踏み込んだ指摘は可能だが、改善案までを示すことはない。そのため、投稿される際には、ぜひ、共著者全員の指導や意見を反映したものを投稿して頂きたい。

若い投稿者とともに、経験を積んだ細胞検査士や臨床医からの原著論文を、積極的に呼び込んでいきたいと考えている。今後、全国学会、地方会で、編集委員が、投稿を促す活動を行わせて頂く予定である。ぜひとも、ご協力を頂きたい。さらには、海外の雑誌、特に ACTA CYTOLOGICA 誌との連携も重要と考えている。今後の細胞診断学領域で、ますます日本人が活躍してもらいたいと願っている。そして、日本で培われた英知が、世界中で役立つために、日本臨床細胞学会誌の編集委員長に就任させて頂いたことを機会に、ACTA CYTOLOGICA 誌への論文投稿数が増える支援も、積極的に行っていく覚悟である。

原 著

LBC 法を用いた体腔液検体の細胞学的検討

中西 昂弘 佐藤 元 糸山 雅子 中村 純子
 鳥居 良貴 渡邊 隆弘 中込 奈美 井出 良浩
 松田 育雄 廣田 誠一

兵庫医科大学病院病院病理部

目的：体腔液検体を用いて，SurePath 法による Liquid based cytology (LBC) 標本と通常の引きガラス法による塗抹標本の細胞像の比較検討を行い，LBC 法が体腔液細胞診へ応用できるかを検討した。

方法：対象として胸水 721 例，胸腔洗浄液 251 例，腹水 519 例，腹腔洗浄液 229 例，心嚢液 39 例の計 1759 例を用いた。検体を遠心後，まずバフィーコート部分から引きガラス法を用いて塗抹標本作製し，残余検体が得られた場合に CytoRich Red 保存液を添加して 30 分以上細胞固定した後，SurePath 法にて LBC 標本作製した。

成績：LBC 標本では，塗抹標本に比べて清明な背景が得られ，細胞変性が少なく，腫瘍細胞の出現率が高かった。また，狭い範囲に細胞が均一に分布することから，塗抹標本よりも鏡検範囲が縮小された。さらに，LBC 標本では腫瘍細胞の立体構造がより保たれ，塗抹標本と同様，基本的には良好な免疫細胞化学の結果が得られた。

結論：LBC 標本は細胞形態や出現様式が塗抹標本とは異なるため，判定には習熟が必要であるが，LBC 法を体腔液検体に応用することは有用と考えられた。

Key words : Body cavity fluid cytology, Liquid based cytology, Cytological feature

I. はじめに

体腔液細胞診は，体腔液中に浮遊した細胞や体腔内に存在し生理食塩水で洗浄・剥離された細胞を材料としており，その主な目的には，対象検体内の腫瘍細胞の有無の検

索のほか，原発巣の推定なども挙げられる。ほかの細胞診材料と同様，採取細胞量が少ない場合や細胞変性を伴っている場合には，診断に苦慮する。

Liquid based cytology (以下 LBC) 法は，子宮頸部擦過細胞診における不適正標本の減少を目的として開発・導入された標本作製方法であり，SurePath 法，ThinPrep 法，Cellprep 法，TACAS 法などいくつかの種類がある。効率的な標本作製が可能であることから，近年，尿や穿刺吸引材料などの非婦人科検体にも応用されてきており¹⁻⁶⁾，体腔液検体でも検討がされている⁷⁻¹²⁾。今回われわれは，体腔液検体を用いて，通常の引きガラス法による塗抹標本 (conventional Papanicolaou smear 標本，以下 CP 標本) と LBC 法の一つである SurePath 法を用いた LBC 標本 (以下 SP 標本) における細胞像の比較検討を行い，これまでの報告との異同についても考察を加えた。

Comparative analyses between conventional Papanicolaou smear method and the liquid based SurePath method in body cavity fluid cytology

Takahiro NAKANISHI, C. T., I. A. C., Gen SATO, C. T., I. A. C., Masako ITOYAMA, C. T., I. A. C., Junko NAKAMURA, C. T., I. A. C., Yoshitaka TORII, C. T., I. A. C., Takahiro WATANABE, M. D., Nami NAKAGOMI, M. D., Yoshihiro IDE, M. D., Ikuo MATSUDA, M. D., Seiichi HIROTA, M. D.

Department of Surgical Pathology, Hyogo College of Medicine Hospital

論文別刷請求先 〒 663-8051 兵庫県西宮市武庫川町 1 の 1 兵庫医科大学病院病院病理部 中西昂弘

平成 30 年 6 月 21 日受付

平成 31 年 4 月 23 日受理

Table 1 Types of body fluid specimens used and their evaluation results according to the Papanicolaou classification

Type of specimen	negative	malignant	positive	Total
Pleural fluids	469	45	207	721
Pleural lavage fluids	235	6	10	251
Ascites fluids	391	19	109	519
Peritoneal lavage fluids	187	11	31	229
Pericardial fluids	23	5	11	39
Total	1305	86	368	1759

Table 2 Method for preparing LBC specimens

1	Centrifuge (3000 rpm, 10 minutes)
2	Pour out the supernatant by decantation
3	Add CytoRich Red solution (6 ml) to the sediment and stir, and allow to stand for over 30 minutes
4	Centrifuge (3000 rpm, 10 minutes)
5	Pour out the supernatant by decantation
6	Add deionized water (6 ml) to the sediment and stir
7	Centrifuge (3000 rpm, 10 minutes)
8	Pour out the supernatant by decantation
9	Pour the sample (300 μ l) into the settling chamber with the pre-coated slide mounted on the slide rack, and allow to stand for over 10 minutes
10	Pour out the supernatant by aspiration
11	Add 100% ethyl alcohol (1 ml) along the inner surface of the settling chamber
12	Repeat 10 and 11
13	Remove the supernatant on the filter paper by turning the slide rack upside down
14	Wet-fix after removing the settling chamber

II. 対象と方法

1. 対象

2014年1月から2015年10月に当院で施行された体腔液細胞診1759例を用いた。材料の内訳は胸水721例、胸腔洗浄液251例、腹水519例、腹腔洗浄液229例、心嚢液39例であり、内訳としてはnegativeが1305例、malignantが86例、positiveが368例であった (Table 1)。

2. 方法

1) 標本作製手順

提出された検体をまず3000 rpmで10分間 (術中迅速細胞診検体では3分間) 遠心し、バフィーコート部分から剥離防止コートスライド MAS-GP type A (松浪硝子工業株式会社, Osaka, Japan) を用いて、パパニコロウ染色標本2枚、アルシアン青染色標本1枚、PAS反応標本1枚、ギムザ染色標本1枚の計5枚のCP標本作製した。CP標本作製後、残余検体が多い場合はセルブロック用に検体を分注した後、CytoRich Red 保存液 (日本ベクトン・ディッキンソン株式会社, Tokyo, Japan) を添加して30分以上固定し、トータリス TM スライドプレップ (日本ベクトン・ディッキンソン株式会社) を用いて SurePath 用プロトコ

Table 3 Method for measuring the number of atypical cells

	Category		
	A	B	C
Number of cells constituting atypical cell cluster	≤ 5	6-10	$11 \geq$
Point	1	2	3

ル¹³⁾に従って SP 標本作製し、パパニコロウ染色を行った (Table 2)。細胞像の比較には CP 標本、SP 標本ともにパパニコロウ染色標本1枚を用いて比較検討した。

2) 細胞量の比較方法

CP 標本で malignant と判定された86例のうち、異型細胞の出現数が少ないために malignant と判定された15例において、CP 標本と SP 標本での出現細胞数を比較した。比較方法としては、異型細胞集塊ごとに集塊を構成する細胞数が (A) 1~5 個 (1ポイント)、(B) 6~10 個 (2ポイント)、(C) 11 個以上 (3ポイント) の3つのカテゴリーに分類してスコアリングした (Table 3)。

3) 免疫細胞化学の条件検討

免疫細胞化学に用いた抗体は、Thyroid transcription factor (以下 TTF-1, clone 8G7G3/1, Agilent Technologies,

Table 4 Staining process of immunocytochemistry

1	Wash	4 times
2	Heat treatment	
3	Wash	6 times
4	Primary antibody	15 minutes
5	Wash	4 times
6	Post Primary	8 minutes
7	Wash	4 times
8	TBST	5 minutes
9	Wash	3 times
10	Polymer	8 minutes
11	Wash	5 times
12	TBST	5 minutes
13	Wash	3 times
14	TBST	5 minutes
15	Wash	3 times
16	Peroxide Block	5 minutes
17	Wash	3 times
18	Deionized Water	
19	DAB	5 minutes
20	Deionized Water	5 times
21	Hematoxylin	1 minute
22	Deionized Water	5 times

TBST : Tris Buffered Saline with Tween® 20

DAB : 3,3'-diaminobenzidine

Santa Clara, USA), Carcinoembryonic antigen (以下 CEA, clone II-7, Agilent Technologies), D2-40 (clone D2-40, Agilent Technologies) の 3 種類で検討を行った。SurePath 用プロトコールに従って作製した SP 標本を, 95%エタノールで 10 分以上固定した後, 10%中性緩衝ホルマリン液中で 20 分間再固定し, 10 倍希釈した Bond Wash Solution 10X concentrate (Leica Biosystems, Tokyo, Japan) 内で 10 分以上静置してから, BOND-III 自動免疫染色装置 (Leica Biosystems) を用いて, 賦活や希釈倍率の至適条件を検討した。抗原賦活液としては Bond Epitope Retrieval Solution 1 (Leica Biosystems) と Bond Epitope Retrieval Solution 2 (Leica Biosystems) を用い, 細胞診検体用の免疫細胞化学プロトコールに従って染色した (Table 4)。抗原賦活処理と一次抗体の希釈倍率は免疫組織化学で使用している条件に準じて行い, 抗原賦活処理の有無と染色倍率の違いによる染色態度を比較し, 最適な条件の検討を行った。

III. 結 果

1. SP 標本と CP 標本における背景と細胞量・細胞出現形態の比較

1) 背景 : SP 標本では, 溶血作用と蛋白凝集阻止作用を

有する CytoRich Red 保存液を用いるため, CP 標本に比べ 透明な背景が得られた (Photo. 1 a, b)。CP 標本で乾燥や血液の混入による固定不良のため判定に苦慮した症例においても, SP 標本では変性はみられず, 判定は可能であった。また, SP 標本では体腔液中に浮遊している細胞集塊の形態を保持したまま標本が作製され, CP 標本と比べて細胞が立体的に出現していた。

2) 細胞量 : 15 例中 12 例では, CP 標本に比べ SP 標本のスコアが高く, 異型細胞数は有意 ($p=0.0016$) に多くみられた (Table 5, Fig. 1)。また, 15 例のうち 6 例においては, SP 標本では腫瘍細胞が集塊で複数箇所に出現し, positive 以上の判定が可能であった (Photo. 1 c, d)。

2. SP 標本と CP 標本における各種の腫瘍組織型の細胞所見の比較

1) 肺癌 (扁平上皮癌) : 壊死性背景に, クロマチンが増量して核形不整を伴う異型細胞やオレンジ G に好染する角化細胞, 無核細胞を認め, CP 標本と SP 標本では大きな差異はみられなかった (Photo. 2-1 a, b)。

2) 肺癌 (腺癌) : N/C 比が高く, 卵円形~類円形の核を有するクロマチンの増量した異型細胞が, 小型~中型の細胞集塊として認められた。SP 標本では CP 標本に比べ胞体がやや収縮してみられ, クロマチンの濃染や核縁の肥厚が目立つ傾向にあった。また, SP 標本では細胞が主に集塊で観察され, CP 標本よりも重積が強かった (Photo. 2-1 c, d)。

3) 肺癌 (小細胞癌) : 小型で N/C 比がきわめて高く, クロマチン増量する異型細胞を小集塊状に認め, 木目込み様配列も認められた。CP 標本と比較すると, SP 標本では細胞集塊が立体的に認められるため重積が強くなり, 木目込み様配列が強調してみられた。また, CytoRich Red 保存液の細胞収縮作用により CP 標本よりも細胞がより小型に観察され, 細胞集塊も比較的丸みを帯びて認められた (Photo. 2-2 e, f)。

4) 悪性中皮腫 : 中皮由来の細胞は CytoRich Red 保存液による細胞収縮作用のため細胞質の収縮が著しく, SP 標本では核・細胞質ともに濃染傾向を示した。CP 標本では, 悪性中皮腫細胞に特徴的な hump 様突起や細胞相接像が明瞭にみられるが, SP 標本ではそれらが目立たなくなり, 微絨毛による細胞辺縁の不明瞭感が失われるため, 細胞縁は比較的明瞭に観察された。また, CP 標本で細胞出現数が乏しい検体であっても, SP 標本では比較的多くの腫瘍細胞が観察されたが, 多くの腫瘍細胞が採取された症例では, SP 標本では細胞の重積が強くなり, 詳細な細胞観察が困難な場合もあった (Photo. 2-2 g, h)。

5) 乳癌 : SP 標本では CP 標本に比べて, 腫瘍細胞がより球状や管状の集塊としてみられたが, 焦点をずらして観

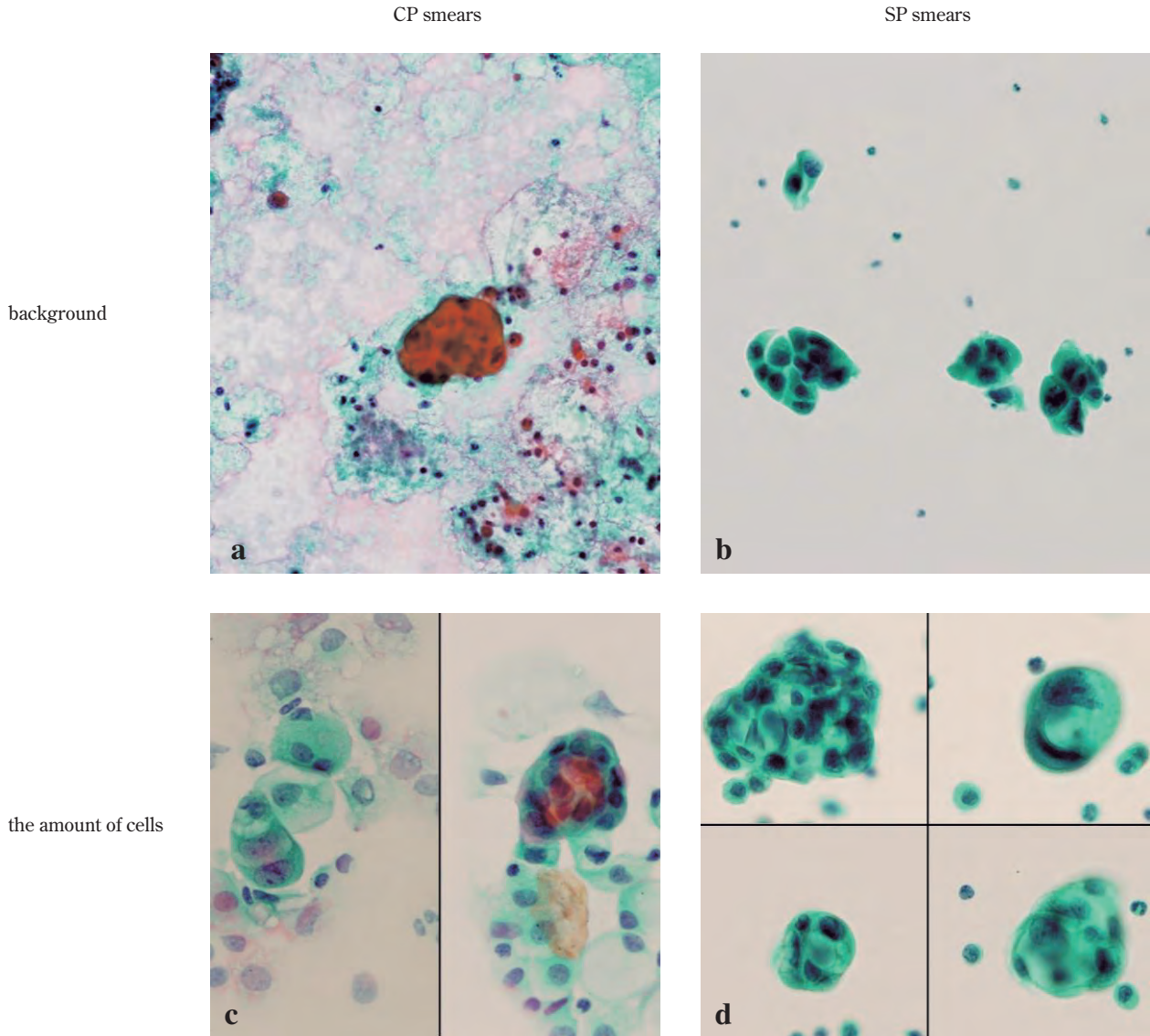


Photo. 1 Comparison of microscopic findings of the background (a, b : Pap. stain, $\times 20$) and the amount of cells (c, d : Pap. stain, $\times 40$).

察することで十分に立体構造が観察できた。SP 標本では細胞質はやや収縮し、核縁の肥厚や核形不整も目立つ傾向にあった。SP 標本では CP 標本に比べ細胞集塊の結合性が強く、また、清明な背景が得られることから、構造異型がより強調してみられた (Photo. 2-2 i, j)。

6) 印環細胞癌：細胞質内に粘液を有する核偏在性の異型細胞が孤在性に認められた (Photo. 2-3 k, l)。SP 標本では、CP 標本でみられた細胞質内のオレンジ G 好性の粘液が観察されにくい傾向があったが、PAS 反応やアルシアン青染色にて粘液の観察は可能であった (Photo. 2-3 m, n, o, p)。

7) 卵巣癌 (漿液性癌)：核クロマチンが増量し、核形不整の強い異型細胞を認めた (Photo. 2-3 q, s)。自然沈降法を原理とする SurePath 法では、質量が大きい石灰化小体や

大型の細胞集塊は標本になりやすく、実際に CP 標本よりも SP 標本で石灰化小体が多く観察され、細胞集塊の乳頭状構造もより強調されてみられた (Photo. 2-3 r, t)。

8) 悪性リンパ腫：中型～大型の異型細胞を散在性に認めた。SP 標本では細胞が均一に分布するため、CP 標本よりも孤在性の出現パターンが明瞭で、上皮性疾患との鑑別に有用であった。また、細胞個々の立体構造が保持されるため、ピントをずらして観察することで核の切れ込みやねじれがより明瞭となった (Photo. 2-4 u, v)。

3. SP 標本における免疫細胞化学の条件検討

免疫組織化学で使用している条件を基本として、それぞれの抗体において免疫細胞化学で行う際の最適な賦活条件と希釈倍率を検討した (Table 6)。

Table 5 Comparison of the total score between CP smears and SP smears in cases judged as malignant in CP smears due to a small number of atypical cells

Case No.	CP smears			Total score	SP smears			Total score
	Category				Category			
	A	B	C		A	B	C	
1	4			4	6	3		12
2	2	1		4	6	1		8
3	1			1	1			1
4	4	1		6	12	3		18
5	6			6	15	2		19
6	7	1		9	13	5	4	35
7		2	2	10		3	9	33
8	1			1	2		1	5
9	2	2		6	5	4		13
10	2			2	4	1		6
11	2			2	1	2	1	8
12	2			2	3			3
13	1			1	1			1
14	2			2	2	4	3	19
15	1			1	1			1

A : 5 cells or less, 1 point ; B : 6~10 cells, 2 points ; C : 11 cells or more, 3 points

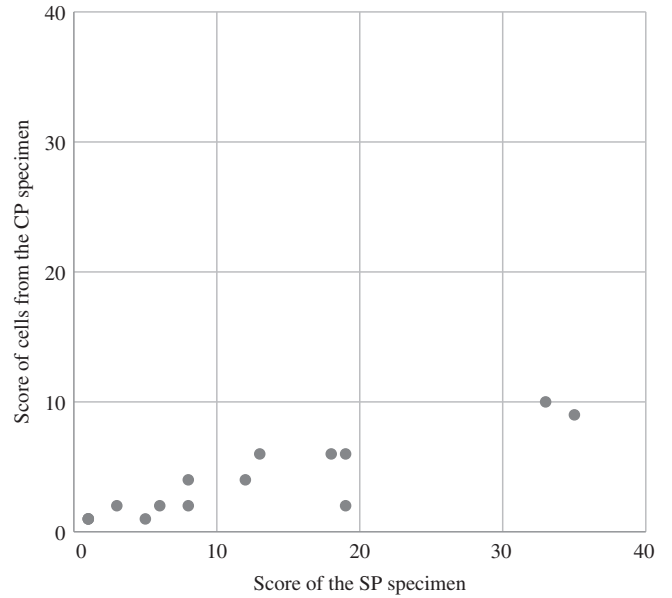


Fig. 1 Distribution of the total score between SP smears and CP smears in cases judged as malignant in CP smears due to a small number of atypical cells

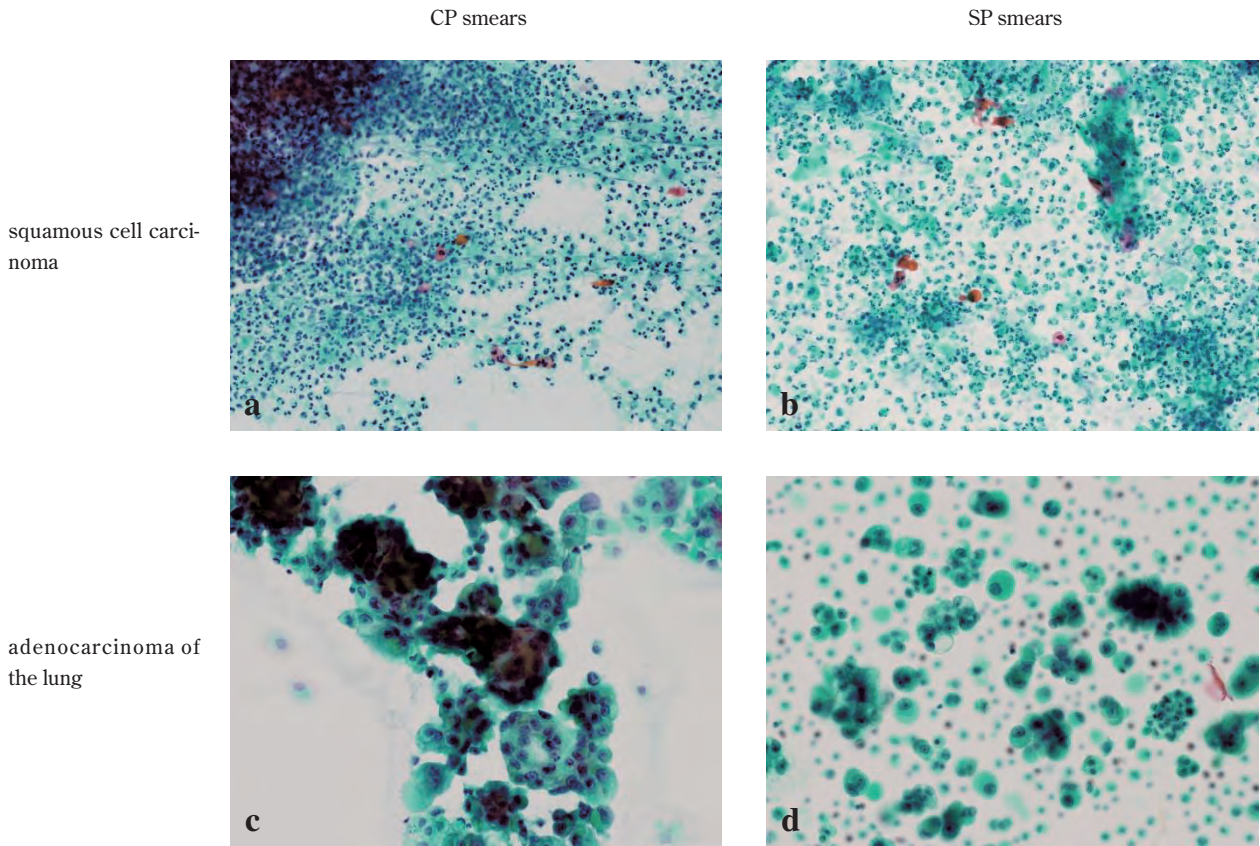


Photo. 2-1 Comparison of microscopic findings in squamous cell carcinoma (a, b : Pap. stain, ×20), adenocarcinoma of the lung (c, d : Pap. stain, ×20).

TTF-1 の免疫細胞化学においては、賦活処理を行わないと、十分な染色性が得られず、賦活処理を行うことで良好

な結果が得られた (Photo. 3 a, b). 一方、CEA の免疫細胞化学においては、賦活処理の有無にかかわらず腫瘍細胞に

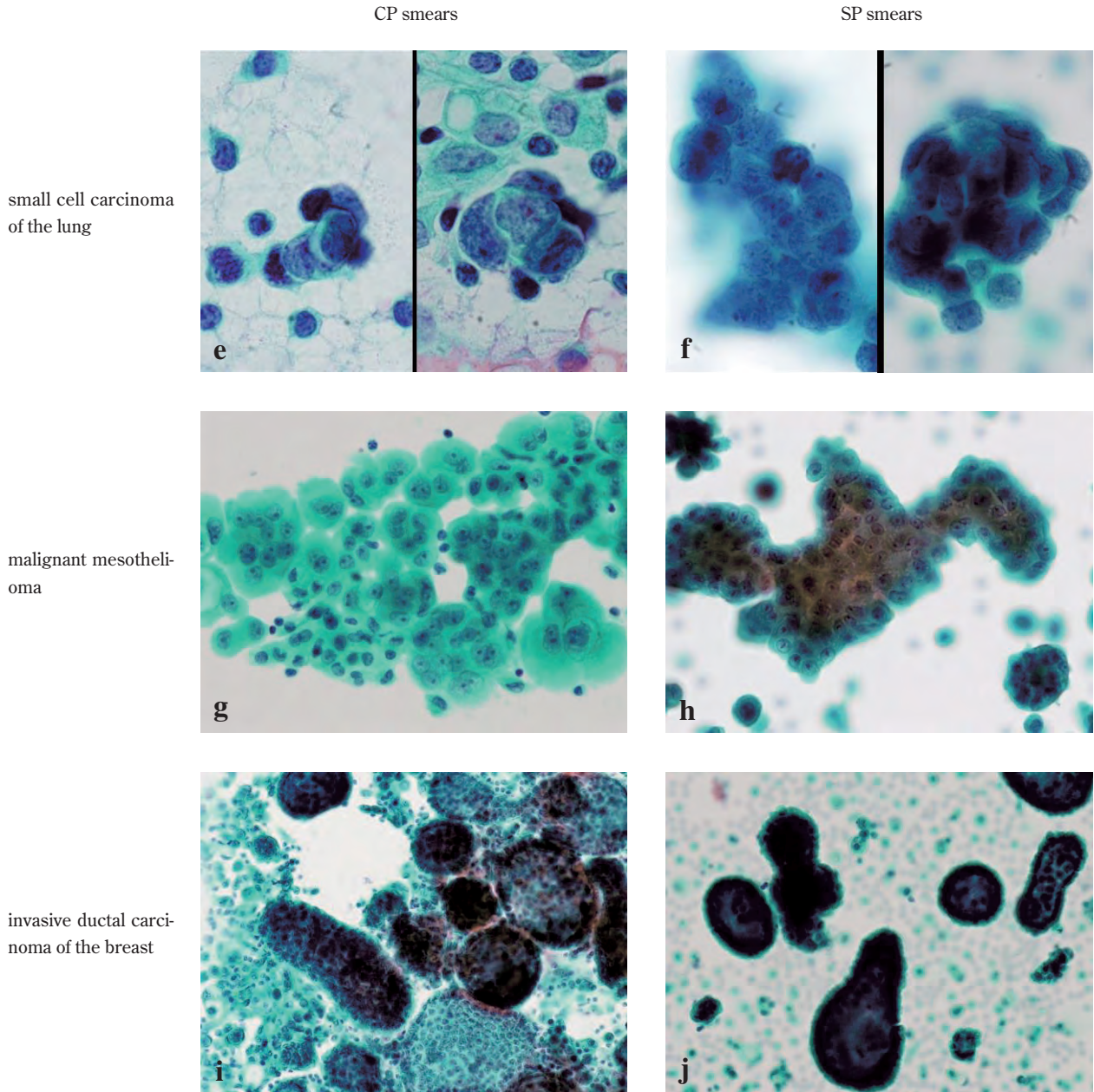


Photo. 2-2 Comparison of microscopic findings in small cell carcinoma of the lung (e, f : Pap. stain, $\times 100$), malignant mesothelioma (g, h : Pap. stain, $\times 20$), invasive ductal carcinoma of the breast (i, j : Pap. stain, $\times 20$).

は陽性所見が得られたが、賦活処理を行わなかった場合には、背景の炎症細胞が過染する傾向にあり、賦活処理を行うことで清明な背景が得られた (Photo. 3 c, d). D2-40 の免疫細胞化学では、賦活処理を行わなかった場合には、染色強度が弱く、賦活処理を行うことで良好な結果が得られたが、賦活処理により細胞膜だけでなく細胞質にも過染しているようにみられた。賦活条件や希釈倍率を変えて検討を行ったが、細胞膜のみに染色される結果は得られなかつ

た (Photo. 3 e, f).

IV. 考 察

一般に、SP 標本では CP 標本に比べ、清明な背景が得られることはこれまでの研究においても報告されており^{7,8,11,12)}、本検討においても同様の所見が得られた。細胞の出現様式は、SP 標本では CP 標本に比べ立体構造の保持

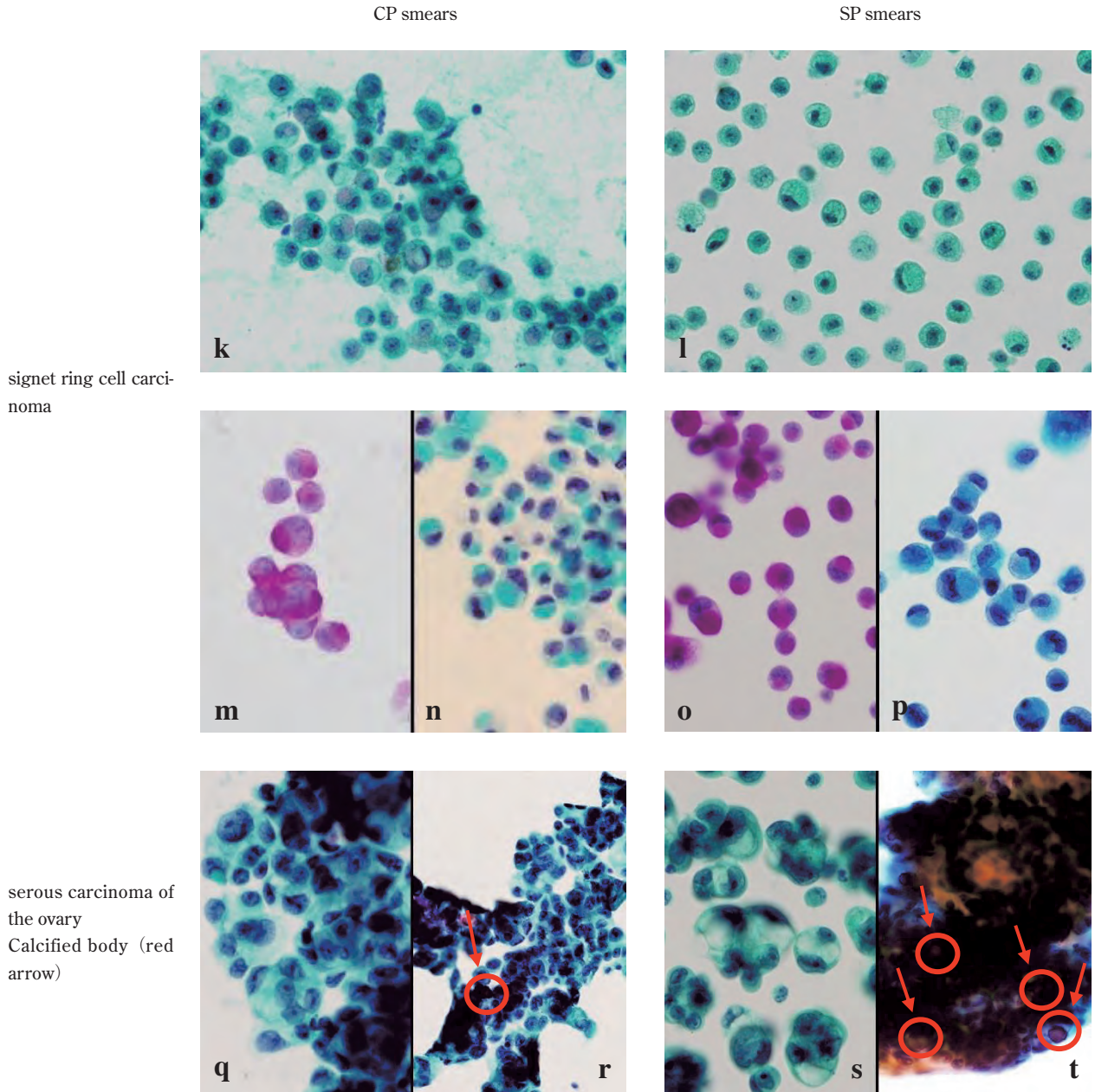


Photo. 2-3 Comparison of microscopic findings in signet ring cell carcinoma (k, l : Pap. stain, ×40, m, o : PAS stain, ×40, n, p : Alcian Blue stain, ×40), serous carcinoma of the ovary (q, s : Pap. stain, ×40) (r, t : Pap. stain, ×20) (red arrow : Calcified body).

された細胞集塊が出現することが、甲状腺細胞診や内膜細胞診などの子宮頸部擦過細胞診以外の検体でも多数報告されている¹⁴⁻¹⁷⁾。一方、体腔液検体におけるパパニコロウ染色標本とギムザ染色標本を併用した検討では、SP標本とCP標本の間で得られる細胞数と細胞像に有意な差がないことが報告されている⁷⁾。また、本検討と同様にパパニコロウ染色標本1枚のみを用いた検討では、細胞数や細胞像はSP標本の方がCP標本よりも優れているとの報告があり^{11,12)}、本検討でも同様の結果が得られた。

SP標本では細胞形態や出現様式がCP標本とは異なるため、判定には習熟が必要であるが、細胞が一樣に分布し、CP標本に比べ腫瘍細胞の出現率も高いことから判定は容易であった¹⁸⁻²⁰⁾。また、SP標本ではCP標本に比べ、塗抹面積が狭いことから、鏡検時間の短縮にも有効である²¹⁾。CP標本ではスライドガラスの約2/3の面積に塗抹されており、鏡検範囲は8.75 cm² (2.5×3.5 cm) となり、当院ではこれまでパパニコロウ染色用に最低2枚作製していたので、1例当たりの鏡検範囲は最低17.5 cm²であった。一方、

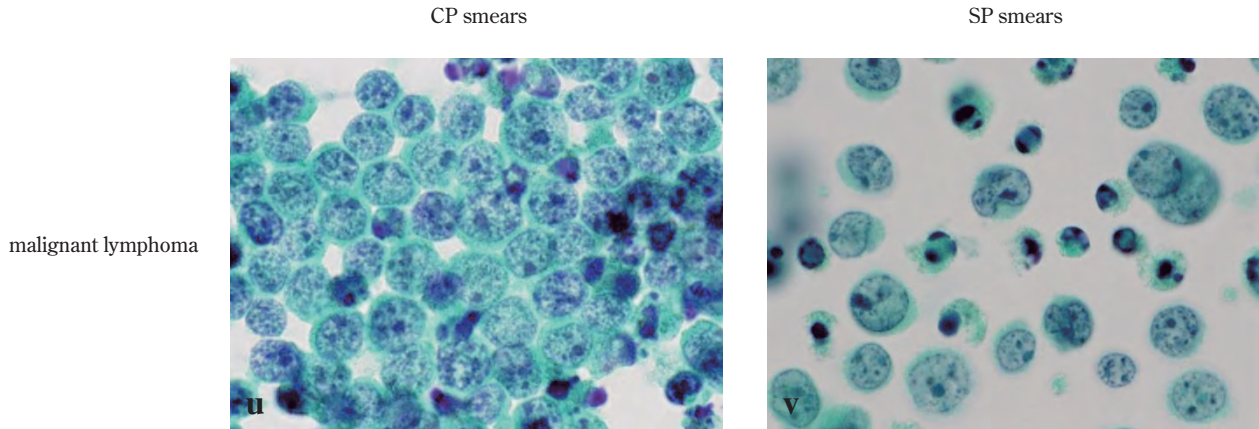


Photo. 2-4 Comparison of microscopic findings in malignant lymphoma (u, v : Pap. stain, $\times 100$).

Table 6 Primary antibodies used in immunocytochemistry and their staining conditions

Primary antibody	Source	Clone	Immunocytochemistry		Immunohistochemistry	
			Dilution ratio	Condition of heat treatment	Dilution ratio	Condition of heat treatment
TTF-1	Agilent Technologies	8G7G3/1	$\times 400$	20 minutes by ER 2	$\times 200$	20 minutes by ER 2
CEA	Agilent Technologies	II-7	$\times 50$	10 minutes by ER 1	$\times 50$	10 minutes by ER 1
D2-40	Agilent Technologies	D2-40	$\times 50$	10 minutes by ER 2	$\times 50$	10 minutes by ER 2

SP 標本 1 枚のみを作製する場合は、直径 1.3 cm の円形部分 (1.33 cm^2) が鏡検範囲であり、1 例当たり換算すると SP 標本の鏡検範囲は CP 標本の $1/13$ 以下となった。鏡検時間は鏡検範囲に依存すると思われる、鏡検時間の短縮につながるものと考えられた。

また、SP 標本では CP 標本よりも偽陰性率が有意に減少し、陽性率が向上したという多くの報告があるが^{7,8,11,12}、本検討においても CP 標本で malignant と判定され、SP 標本では positive 以上の判定が可能であった症例がみられた。その理由としては、SP 標本では不必要な成分が除去され、かつ細胞量が CP 標本よりも多いために、より豊富な情報量が得られたと考えられた。

また、沈渣を CytoRich Red 保存液に保存することで免疫細胞化学や遺伝子検索への応用が可能であるが²²⁻²⁶、SP 標本における免疫細胞化学は CP 標本の場合とは至適条件が異なっており、プロテイナーゼ K などの酵素処理を行った場合には細胞が融解して良好な染色結果が得られず、抗体によっては慎重な条件検討が必要と考えられた。特に D2-40 のような細胞膜に陽性反応を示す抗体においては、SP 標本では細胞全面が染色されたように観察された。この理由としては、SP 標本では立体的な細胞形態の保持が良好で、細胞膜の全面が染色された場合にはそのようにみ

えるためと考えられ、条件の検討だけでなく観察する際にも注意が必要であった。

平成 30 年度の診療報酬改訂ではセルブロック法による病理組織標本作製が保険収載され、体腔液検体においてセルブロック作製による診断が一般的に行われるようになり、セルブロック検体を用いた免疫組織化学や遺伝子検索の報告もされている^{25,27}。検体量が少なくセルブロックの作製が困難な場合には、LBC 検体を用いて免疫細胞化学や遺伝子検索も可能と考えられる。実際に CytoRich Red 保存液に保存した LBC 検体での遺伝子検索実施の報告もあり^{24,26}、LBC 検体を用いた各種の検索が診断の一助になると考えられた。

V. 結 論

さまざまな体腔液検体の SP 標本における細胞学的検討を行うとともに、免疫細胞化学の条件検討を行った。SP 標本特有の特徴を理解する必要はあるが、CP 標本と同等以上の判定が可能であった。免疫細胞化学においてはさらなる諸条件の検討が必要であるが、LBC 法では検体の長期保管や標本の複製が容易であることから、LBC 法は体腔液検体の診断においても有用であり、SP 標本と併用すること

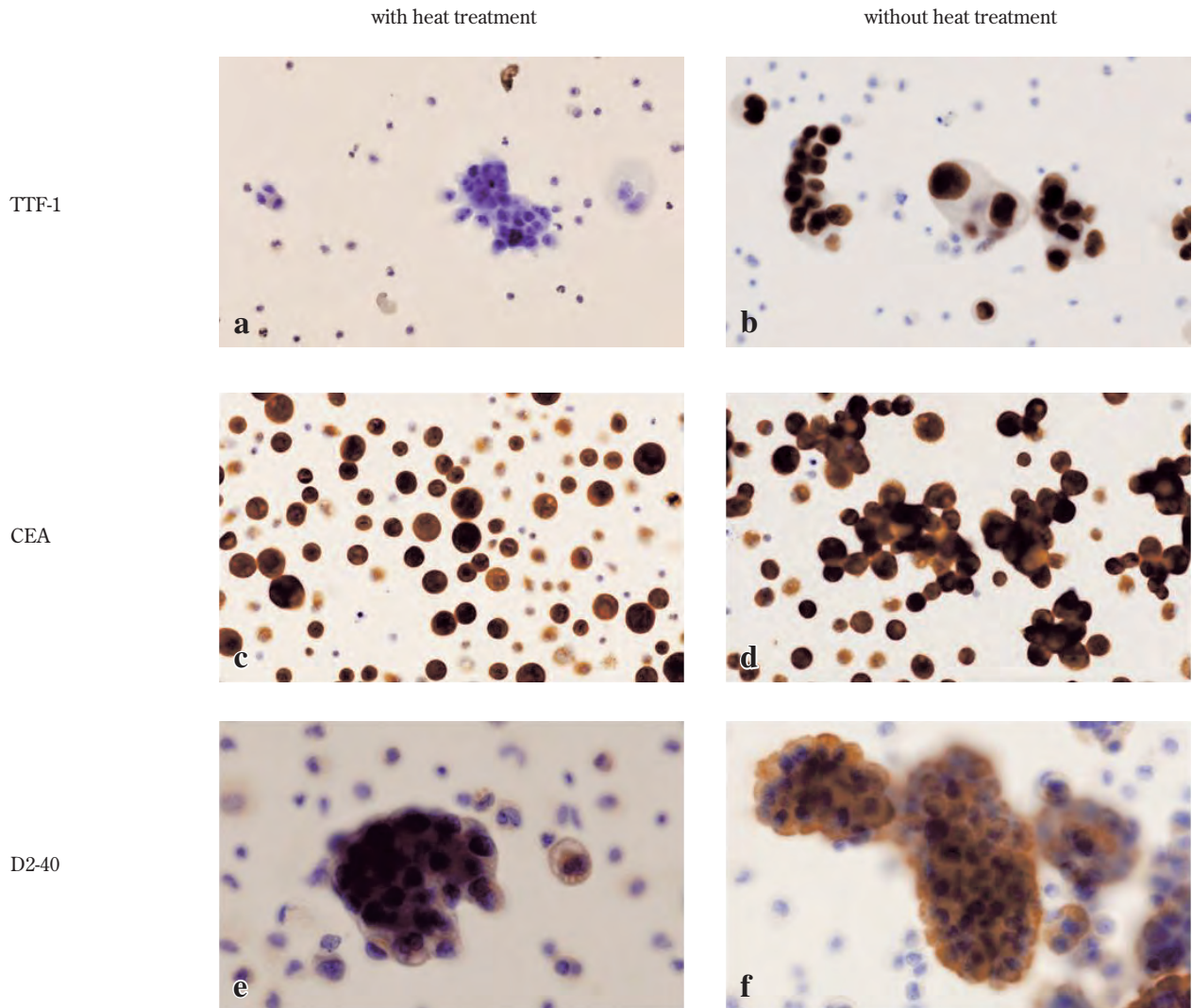


Photo. 3 Comparison of microscopic findings in immunocytochemistry of TTF-1 (a, b, $\times 20$), CEA (c, d, $\times 20$), and D2-40 (e, f, $\times 40$) with or without heat treatment (TTF-1 : Thyroid transcription factor, CEA : Carcinoembryonic antigen).

でその精度が向上すると考えられた。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

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

Abstract

Objective : A comparison of the conventional Papanicolaou smear method with the SurePath method, which is one of the liquid based cytology (LBC) methods by using body cavity fluid samples, was carried out to clarify whether the SurePath method is applicable to body cavity fluid cytology.

Study Design : We studied a total of 1759 body cavity fluid samples. First, we prepared the conventional Papanicolaou smear specimens from the buffy coat of each sample. Next, the residual cells were fixed

with CytoRich Red solution and the LBC specimens were prepared using the SurePath method.

Results : The background of the LBC specimens was clearer than that of the conventional Papanicolaou smear specimens. The observation area in the SurePath specimens was narrower than in the conventional Papanicolaou specimens. Tumor cells in the SurePath specimens were observed to maintain their three-dimensional structure. In the immunocytochemistry, relatively good results were obtained in the LBC specimens.

Conclusions : In the LBC specimens, cell morphology and the appearance pattern were a little different from those in the conventional Papanicolaou smear method specimens. However, we considered that the SurePath method is useful for cytological assessment of body cavity fluid.

文 献

- 1) 久布白兼行. クリニカルカンファレンス7子宮頸部細胞診2) 液状検体細胞診. 日産婦誌 2010 ; 62 : 194-199.
- 2) Nasuti, J. F., Tam, D., Gupta, P. K. Diagnostic value of liquid-based (thinprep) preparations in nongynecologic cases. *Diagn Cytopathol* 2001 ; 24 : 137-141.
- 3) 平 紀代美, 山城勝重. Laboratory practice 病理 液状処理細胞診検査の新しい試み 穿刺細胞診 (乳腺, 甲状腺, 肺). 検と技 2008 ; 36 : 1432-1436.
- 4) Suzuki, A., Hirikawa, M., Higuchi, M., Yamao, N., Kuma, S., Nakamura, H., et al. Cytological characteristics of papillary thyroid carcinoma on LBC specimens, compared with conventional specimens. *Diagn Cytopathol* 2015 ; 43 (2) : 108-113.
- 5) Ohsaki, H., Shigematsu, Y., Irino, S., Hirakawa, E., Norimatsu, Y. Comparison of two liquid preservatives for Sure Path™ slides prepared from voided urine. *Diagn Cytopathol* 2014 ; 42 (5) : 423-427.
- 6) Rana, N., O'donnell, M., Malkin, A., Griffin, M. Comparative study : Conventional preparation and ThinPrep® 2000 in respiratory cytology. *Cytopathology* 2001 ; 12 : 390-398.
- 7) Dadhich, H., Toi, P., Siddaraju, N., Sevvanthi, K. A comparative analysis of conventional cytopreparatory and liquid based cytological techniques (Sure Path) in evaluation of serous effusion fluids. *Diagn Cytopathol* 2016 ; 44 (11) : 874-879.
- 8) Michael, C. W., McConnel, J., Pecott, J., Afify, A. M., Al-Khafaji, B. Comparison of ThinPrep and TriPath PREP Liquid-Based Preparations in Nongynecologic Specimens : A Pilot Study. *Diagn Cytopathol* 2001 ; 25 (3) : 177-184.
- 9) Alwahaibi, N. Y., Alnoumani, N. S., Bai, U. R. Comparison of ThinPrep® and conventional preparations for peritoneal and pleural cytology smears. *Annu Res Rev Biol* 2014 ; 4 : 3139-3149.
- 10) Lee, Y. M., Hwang, J. Y., Son, S. M., Choi, S. Y., Lee, H. C., Kim, E. J., et al. Comparison of diagnostic accuracy between CellprepPlus® and ThinPrep® liquid-based preparations in effusion cytology. *Diagn Cytopathol* 2014 ; 42 (5) : 384-390.
- 11) Tyagi, R., Gupta, N., Bhagat, P., Gainer, S., Rai, B., Dhaliwal, L. K., et al. Impact of SurePath® liquid-based preparation in cytological analysis of peritoneal washing in practice of gynecologic oncology. *J Cytol* 2017 ; 34 (2) : 95-100.
- 12) Gabriel, C., Achten, R., Drijkoningen, M. Use of liquid-based cytology in serous fluids : a comparison with conventional cytopreparatory techniques. *Acta Cytologica* 2004 ; 48 (6) : 825-835.
- 13) 山城重勝, 平 紀代美. BD LBC Reference Book 体腔液編. 東京 : 日本ベクトン・ディッキンソン ; 2011.
- 14) 鈴木彩葉, 廣川満良, 高木 希, 延岡由梨, 山尾直輝, 隈 晴二・ほか. 甲状腺における液状化検体細胞診 その有用性と形態的特徴. 日臨細胞会誌 2013 ; 52 : 495-501.
- 15) 則松良明, 坂本真吾, 大崎博之, 尾崎 聡, 横山俊朗, 清水恵子・ほか. 子宮体癌での液状化検体細胞診3方法における細胞像の比較. 医学検査 2013 ; 62 : 383-390.
- 16) 堀口絢奈, 梅澤 敬, 梅森宮加, 土屋幸子, 石橋智美, 副島友莉恵・ほか. 内視鏡的逆行性胆管腔造影下ブラシ細胞診における BD シュアパス液状化細胞診の診断精度と標本適否の検討. 日臨細胞会誌 2015 ; 54 : 238-243.
- 17) 土田 秀, 中里宜正, 神山晴美, 布瀬川卓也, 吉田 勤, 飯島美砂・ほか. 液状化細胞診を用いた尿細胞診の検体処理法の検討. 日臨細胞会誌 2013 ; 52 : 406-410.
- 18) 香川昭博, 則松良明, 寺本典弘, 前田智治. 7種の臨床材料を使用した液状化検体細胞診3方法における細胞所見の比較. 医学検査 2017 ; 66 : 60-67.
- 19) 畠 榮, 則松良明, 亀井敏昭, 金城 満. 液状化検体細胞診段マニュアル. 東京 : 篠原出版新社 ; 2016.
- 20) 中島真奈美, 奥山 大, 東 学, 松林 聡, 平 紀代美, 鈴木宏明・ほか. Liquid Based Cytology (LBC) 法の体腔液細胞診への応用—従来法標本と LBC 標本における判定結果の比較—. 日本臨床細胞学会北海道支部会報 2008 ; 17 : 15-18.
- 21) 前田智治, 古谷敬三, 平田真紀子, 林 理恵, 高石裕子, 兵頭直樹・ほか. 甲状腺穿刺細胞診における従来法と液状処理細胞診 (LBC) の比較について. 日臨細胞会誌 2010 ; 49 : 108-110.
- 22) Zhao, H., Qiu, T., Guo, H., Ying, J., Li, J., Zhang, Z. Detection of EGFR and KRAS gene mutations using suspension liquid-based cytology specimens in metastatic lung adenocarcinoma. *Oncotarget* 2017 ; 8 (63) : 106685-106692.
- 23) Hansen, T., Pedersen, H., Brauner, V., Hariri, J. Control specimens for immunocytochemistry in liquid-based cytology. *Cytopathology* 2011 ; 22 (4) : 243-246.
- 24) Rossi, E. D., Bizzarro, T., Schmitt, F., Longatto-Filho, A. The role of liquid-based cytology and ancillary techniques in pleural and pericardial effusions : An institutional experience. *Cancer Cytopathology* 2015 ; 123 (4) : 258-266.
- 25) Woo, C. G., Son, S. M., Han, H. S., Lee, K. H., Choe, K. H., An, J. Y., et al. Diagnostic benefits of the combined use of liquid-based cytology, cell block, and carcinoembryonic antigen immunocytochemistry in malignant pleural effusion. *Journal of Thoracic Disease* 2018 ; 10 (8) : 4931-4939.
- 26) Kawahara, A., Taira, T., Abe, H., Watari, K., Murakami, Y., Fukumitsu, C., et al. Fixation effect of SurePath preservative fluids using epidermal growth factor receptor mutation-specific antibodies for immunocytochemistry. *Cancer Cytopathology* 2013 ; 122 (2) : 145-152.
- 27) Bhanvadia, V. M., Santwani, P. M., Vachhani, J. H. Analysis of diagnostic value of cytological smear method versus cell block method in body fluid cytology : study of 150 cases. *Ethiopian Journal of Health Sciences* 2014 ; 24 (2) : 125-131.

原 著

乳腺 solid papillary carcinoma の細胞学的検討

—Invasive ductal carcinoma, solid type との比較を中心に—

大久保美沙¹⁾ 松井 成明^{3,4)} 遠藤 浩之⁵⁾ 森下 明博⁶⁾内山 瞳⁶⁾ 山近 大輔²⁾ 井野元智恵⁴⁾ 梶原 博⁴⁾山近記念総合病院病理検査室¹⁾, 同 乳腺外科²⁾, 日本鋼管病院病理検査技術科³⁾,
東海大学医学部基盤診療学系病理診断学⁴⁾, 済生会新潟第二病院病理診断科⁵⁾, 茅ヶ崎市立病院臨床検査科⁶⁾

目的：細胞学的にみた乳腺 solid papillary carcinoma (SPC) の組織型推定に有用となる所見について、invasive ductal carcinoma, solid type (STC) と比較検討を行った。

方法：組織学的に SPC と診断された 11 例および STC と診断された 16 例の穿刺吸引細胞診標本を用いた。これらをもとに、①背景および出現パターン、②核所見、③細胞質内粘液、④核・細胞面積および N/C 比の比較検討を行った。

成績：SPC 群では、背景粘液、充実性細胞集団、裸血管間質、散在性細胞が高頻度に認められた。構成細胞は核形不整、大小不同に乏しい類円形核、小型核小体、細胞質内粘液を有していた。一方、STC 群では、充実性細胞集団、散在性細胞が高頻度に認められた。構成細胞は、核形不整、大小不同が目立ち、比較的大型の核小体を有し、N/C 比は高い傾向にあった。両群の比較からは①背景粘液、②裸血管間質、③細胞質内粘液、④N/C 比、⑤1.5 μm 以上の核小体に有意差を認めた。

結論：SPC は STC と重複した細胞所見を示すが、背景粘液、裸血管間質、細胞質内粘液を指摘することが重要である。さらに SPC は STC に比してより細胞異型が軽度であることも所見の一つとして挙げられた。

Key words : Breast, Aspiration cytology, Solid papillary carcinoma

I. はじめに

Cytological characteristics of solid papillary carcinoma of the breast—Comparison of invasive ductal carcinoma, solid type—

Misa OKUBO¹⁾, C. T., I. A. C., Naruaki MATSUI^{3,4)}, C. T., I. A. C., Hiroyuki ENDO⁵⁾, C. T., I. A. C., Akihiro MORISHITA⁶⁾, C. T., I. A. C., Hitomi UCHIYAMA⁶⁾, C. T., I. A. C., Daisuke YAMACHIKA²⁾, M. D., Chie INOMOTO⁴⁾, M. D., Hiroshi KAJIWARA⁴⁾, M. D.

¹⁾Department of Pathology, ²⁾Department of Breast Surgery, Yamachika Memorial Hospital

³⁾Department of Pathology, Nippon Koukan Hospital

⁴⁾Department of Pathology, Tokai University School of Medicine

⁵⁾Department of Pathology, Saiseikai Niigata Daini Hospital

⁶⁾Department of Pathology, Chigasaki Municipal Hospital

論文別刷請求先 〒256-0815 神奈川県小田原市小八幡3の19の14
山近記念総合病院病理検査室 大久保美沙

平成30年10月24日受付

令和元年5月24日受理

乳腺 solid papillary carcinoma (SPC) は、組織学的に拡張した乳管内に血管結合組織を伴い、充実性乳頭状増殖を示す乳頭癌の一型である。また、神経内分泌細胞への分化や細胞内外への粘液貯留を認めることも知られている¹⁻⁸⁾ (Photo. 1)。一方、細胞学的にも特徴のある所見を呈し、①背景粘液の出現、②充実性細胞集団、散在性細胞の出現、③集団内外における線維性血管間質の存在、④腫瘍細胞は異型が弱く、核偏在性、微細なクロマチンを有する、⑤ライトグリーン好性の細胞質と細胞質内粘液の存在⁹⁻¹⁵⁾が挙げられている。しかし SPC を細胞学的な立場からみた場合、必ずしも組織推定にたどりつくとはいいがたい。これらの所見は浸潤癌の中でも特に invasive ductal carcinoma,

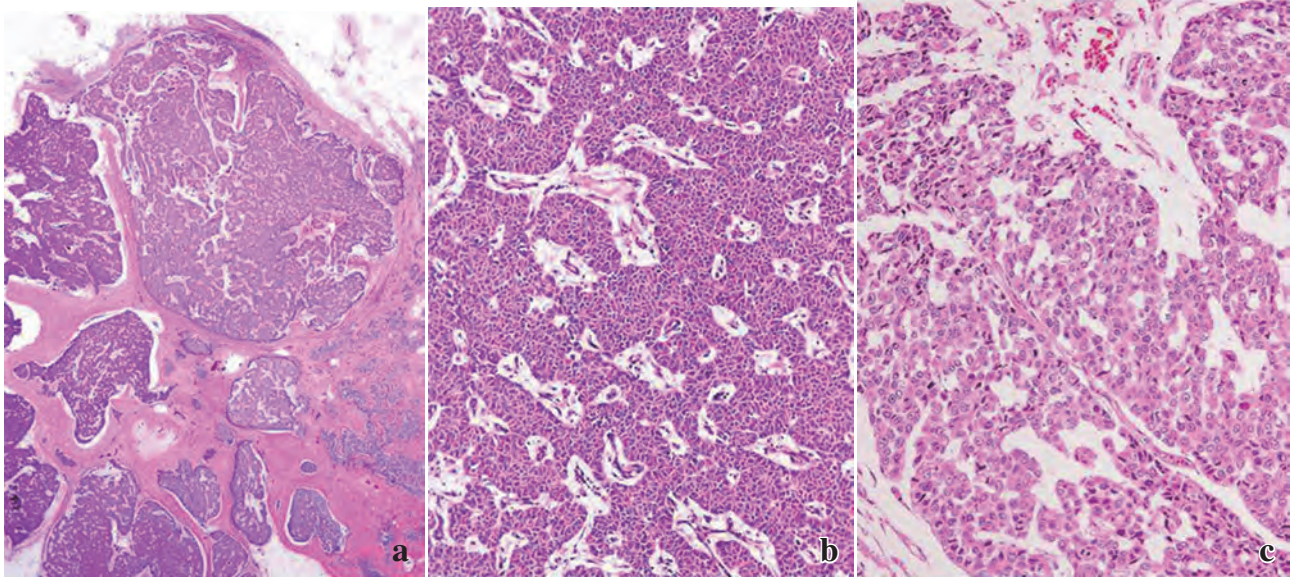


Photo. 1 Histological findings of SPC. a : Low magnification : the tumor shows a solid and expansive growth pattern ($\times 4$). b : Fine delicate fibrovascular septa are present in the solid nodules ($\times 10$). c : Extracellular mucin is observed ($\times 40$). (a, b, c : H. E. staining)

solid type (STC) と近似する。細胞学的にみた STC は充実性細胞集団や散在性細胞の出現などをはじめとして SPC と重複した所見を呈する^{7,16)}。しかし、SPC と STC を細胞学的に比較した報告はわれわれが検索したかぎり見受けられない (医中誌, PubMed-NCBI : 2000~2017 年)。

今回われわれは、細胞学的にみた SPC について、STC と対比し、組織型推定につながる所見の検証を行った。

II. 対象と方法

2009~2017 年までに当院および関連施設にて術前穿刺吸引細胞診が施行され、かつ組織学的に SPC と診断された 11 例 (SPC *in situ* : 2 例, SPC with invasion : 9 例) を用いた。患者年齢は平均 65 歳 (37~84 歳)。全例が女性。腫瘍径の平均は 24 mm (最小 7 mm, 最大 45 mm) であった (Table 1)。病理組織標本を用いた免疫組織化学染色の結果では、全例が ER・PgR (+), HER (-) であり、神経内分泌腫瘍としての性格を有していた (Table 2)。術前細胞診の結果は全例で悪性と診断されており、SPC の組織型推定が可能であった症例は 7/11 例 (No. 1~7 : 63.6%)。組織型推定にいたらなかった症例は 4/11 例 (No. 8~11 : 36.4%) であった。

これらの症例の穿刺吸引細胞診標本 (Papanicolau 染色) を用いて、①背景および出現パターン (背景粘液, 充実性細胞集団, 裸血管間質, 散在性細胞), ②核所見 (核形不整, 多核, 核小体), ③細胞質内粘液, ④核・細胞面積およ

び N/C 比の比較検討を行った。出現パターン, 核所見および細胞質内粘液については、5 名の細胞検査士により、(-) なし, (+) ありとして評価した。核小体については対物レンズ 40 倍にて目立つものを評価し、その計測値から長径 $1.5 \mu\text{m}$ を境界に大型・小型とした。また、核・細胞面積, N/C 比の解析については、全例 100 個の腫瘍細胞を画像解析装置 (NIKON NIS-Elements ver3.2) を用いて評価した。これらの検討に加え、組織学的に STC と診断された 16 例を対象として両者の細胞学的所見を比較した。統計学的検討については χ^2 検定, Student-t 検定を用い、それぞれ < 0.05 をもって有意差ありとした。

III. 結果

SPC の細胞所見を Table 3 に、また、SPC と STC の比較結果を Table 4 に示す。

1. 背景および出現パターン

1) 背景粘液

SPC では 8/11 例 (72.7%), STC は 1/16 例 (6.0%) に認められた ($p < 0.001$) (Photo. 2a)。

2) 充実性細胞集団

SPC では 10/11 例 (90.9%), STC は 14/16 例 (87.5%) に認められた ($p = 0.782$) (Photo. 2b)。

3) 裸血管間質

SPC では 7/11 例 (63.6%), STC は 1/16 例 (6.0%) に認められた ($p = 0.001$) (Photo. 2c)。

Table 1 Clinicopathological profile of SPC

Case	Age	Sex	Location	Tumor size (mm)	Histological diagnosis	Cytological diagnosis	Lymph node metastasis	Follow up
1	74	F	Lt. E	22×16×13	SPCI	SPC	NT	NOD (23M)
2	81	F	Rt. CD	16×15×12	SPCI	SPC	NT	NOD (41M)
3	68	F	Rt. BDE	32×41×37	SPCI	SPC	NT	NOD (12M)
4	77	F	Lt. AE	45×30×20	SPCI	SPC	NT	NOD (15M)
5	84	F	Lt. A	18×22	SPCI	SPC	NT	NOD (17M)
6	82	F	Lt. ABE	45×30	SPCI	SPC	NT	NOD (77M)
7	74	F	Rt. CDE	30×23×18	SPCI	SPC	NT	NOD (40M)
8	58	F	Rt. B	15×10×5	SPCI	STC	NT	NOD (94M)
9	37	F	Rt. A	7×7×5	SPCIS	STC	NT	NOD (67M)
10	42	F	Lt. ACE	15×15×15	SPCIS	IDC	NT	NOD (48M)
11	41	F	Rt. CD	15×15×20	SPCI	STC	NT	NOD (39M)

F : female Rt. : right Lt. : left SPCIS : solid papillary carcinoma *in situ* SPCI : solid papillary carcinoma with invasion SPC : solid papillary carcinoma STC : invasive ductal carcinoma, solid type IDC : invasive ductal carcinoma, non-special type NT : negative NOD : no evidence of disease M : month

Table 2 Immunohistochemical features of SPC

Case	ER (%)	PgR (%)	HER2	Ki-67 (%)	Synaptophysin	CGA	CD56
1	>90	>90	-	5	+	+	+
2	>90	80	-	10	+	+	+
3	>90	>90	-	5	+	+	+
4	>60	>60	-	5	+	-	+
5	>60	>60	-	10	+	-	-
6	>60	>60	1+	20	+	-	-
7	100	80	-	25	+	+	-
8	100	100	-	5	+	+	+
9	100	100	-	20	+	+	-
10	100	100	-	70	+	+	+
11	80	100	-	5	+	+	-

Table 3 Cytological findings of SPC

Cases (No.)	Diagnosable group (n = 7)							Total	Undiagnosable group (n = 4)					Total	Total
	1	2	3	4	5	6	7		8	9	10	11	Total		
appearance of form															
mucinous background	+	+	+	+	+	+	+	7/7 (100.0%)	-	-	+	-	1/4 (25.0%)	8/11 (72.7%)	
solid cluster	+	+	+	+	+	+	+	7/7 (100.0%)	+	+	-	+	3/4 (75.0%)	10/11 (90.9%)	
fibrovascular core	+	+	+	+	+	+	+	7/7 (100.0%)	-	-	-	-	0/4 (0.0%)	7/11 (63.6%)	
isolated cells	+	+	+	+	+	+	+	7/7 (100.0%)	+	+	-	+	3/4 (75.0%)	10/11 (90.9%)	
nuclear findings															
nuclear form irregularity	-	-	-	-	-	+	-	1/7 (14.3%)	-	-	-	-	0/4 (0.0%)	1/11 (9.1%)	
multiple nuclei	-	-	-	+	-	+	-	2/7 (28.6%)	-	-	-	-	0/4 (0.0%)	2/11 (18.2%)	
nuclei (>1.5 μm)	-	-	-	-	-	+	-	1/7 (14.3%)	-	-	-	-	0/4 (0.0%)	1/11 (9.1%)	
cytoplasm findings															
intracytoplasmic mucin	+	+	+	+	+	+	+	7/7 (100.0%)	-	-	-	+	1/4 (25.0%)	8/11 (72.7%)	

Table 4 Comparison of the cytological findings between SPC and STC

	SPC (n=11)	STC (n=16)	p value
appearance of form			
mucinous background	8/11 (72.7%)	1/16 (6.0%)	<0.001
solid cluster	10/11 (90.9%)	14/16 (87.5%)	0.782
fibrovascular core	7/11 (63.6%)	1/16 (6.0%)	0.001
isolated cells	10/11 (90.9%)	13/16 (81.3%)	0.488
nuclear findings			
nuclear form irregularity	1/11 (9.1%)	8/16 (50.0%)	0.027
multiple nuclei	2/11 (18.2%)	5/16 (31.2%)	0.446
nucleoli (>1.5 μ m)	1/11 (9.1%)	11/16 (68.8%)	0.002
cytoplasm findings			
intracytoplasmic mucin	8/11 (72.7%)	5/16 (31.2%)	0.034

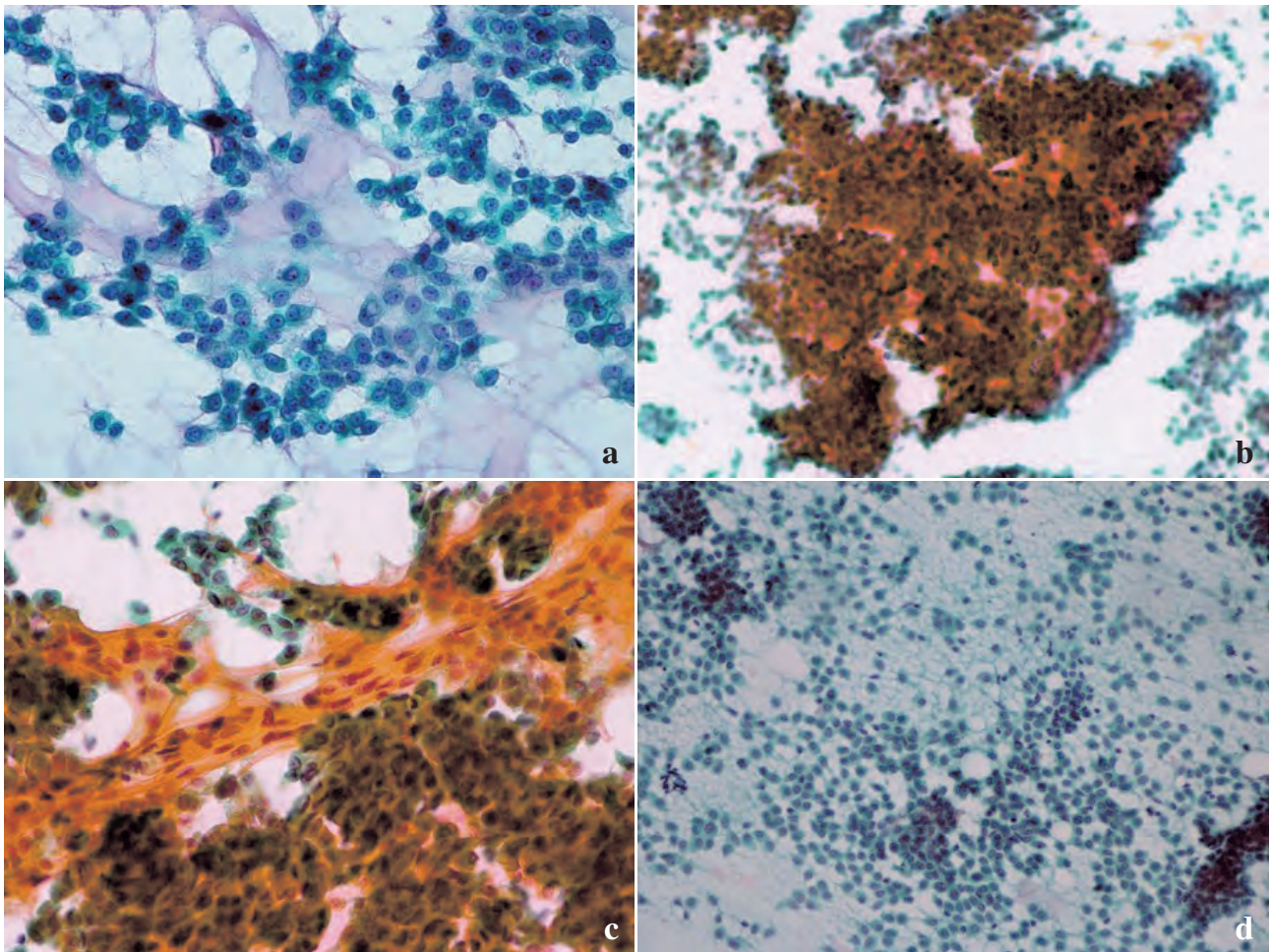


Photo. 2 Cytological findings of SPC. a : A mucinous background is observed ($\times 40$). b : Large solid clusters of cells are seen ($\times 10$). c : Fine and delicate vessels are detected among the solid clusters ($\times 40$). d : Many isolated cells are observed ($\times 10$). (a-d : Papanicolaou staining)

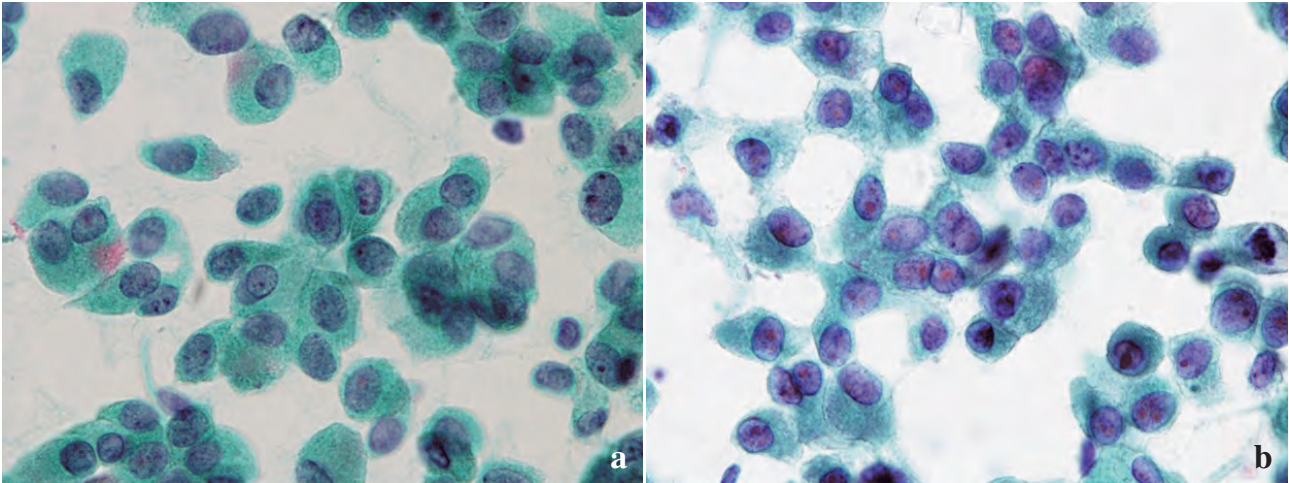


Photo. 3 Comparison of the cytological findings between SPC and STC. a : The tumor cells in SPC have round to oval nuclei, finely granular chromatin and small nucleoli ($\times 100$). b : The tumor cells of STC show nuclear distortion with prominent nucleoli ($\times 100$). (a, b : Papanicolaou staining)

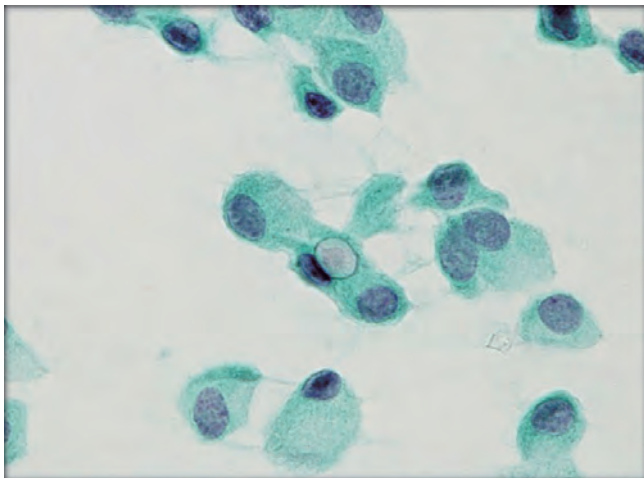


Photo. 4 Intracytoplasmic lumina are also observed (Papanicolaou staining, $\times 100$).

4) 散在性細胞

SPC では 10/11 例 (90.9%), STC は 13/16 例 (81.3%) に認められた ($p=0.488$) (Photo. 2d).

2. 核所見

1) 核形不整

SPC では 1/11 例 (9.1%), STC は 8/16 例 (50.0%) に、核の切れ込みくびれが目立つ腫瘍細胞が観察された ($p=0.027$) (Photo. 3).

2) 多核

SPC では 2/11 例 (18.2%), STC は 5/16 例 (31.2%) に 2 核細胞を認めた ($p=0.446$).

3) 核小体

SPC では 1/11 例 (9.1%), STC は 11/16 例 (68.8%) に $1.5 \mu\text{m}$ 以上の核小体を有する腫瘍細胞が認められた ($p=$

0.002).

3. 細胞質内粘液

SPC では 8/11 例 (72.7%), STC は 5/16 (31.2%) に認められた ($p=0.034$) (Photo. 4).

4. 核・細胞面積および N/C 比の比較

1) 核面積

SPC では平均 $48.6 \mu\text{m}^2$ (最大 $100.7 \mu\text{m}^2$, 最小 $21.0 \mu\text{m}^2$), STC は平均 $66.7 \mu\text{m}^2$ (最大 $169.4 \mu\text{m}^2$, 最小 $20.5 \mu\text{m}^2$) を示していた ($p=0.235$) (Fig. 1).

2) 細胞面積

SPC では平均 $111.8 \mu\text{m}^2$ (最大 $234.0 \mu\text{m}^2$, 最小 $42.7 \mu\text{m}^2$), STC は平均 $123.7 \mu\text{m}^2$ (最大 $338.0 \mu\text{m}^2$, 最小 $39.7 \mu\text{m}^2$) を示していた. ($p=0.389$) (Fig. 1).

3) N/C 比

SPC では平均は 0.46 (最大 0.84, 最小 0.21), STC は平均 0.55 (最大 0.79, 最小 0.29) を示していた ($p=0.002$) (Fig. 1).

IV. 考 察

SPC は, 1995 年に Maluf ら¹⁾によって提唱された疾患概念であり, 2012 年改訂の WHO 分類では Papillary lesion の一つに位置付けられている⁶⁾. 発生頻度は, 全乳癌の約 1% 未満で閉経後の高齢者に多く, 予後は比較的良好とされる^{5,6)}. 組織学的には, 低異型度の腫瘍細胞で構成された充実性乳頭状に増殖する腫瘍と認識されている. 腫瘍内部には繊細な血管間質がみられ, 細胞外粘液や粘液保有細胞が観察される. 免疫組織化学的には, 神経内分泌細胞への分化やエストロゲンレセプターが陽性となる^{1~8)}. 一般的に

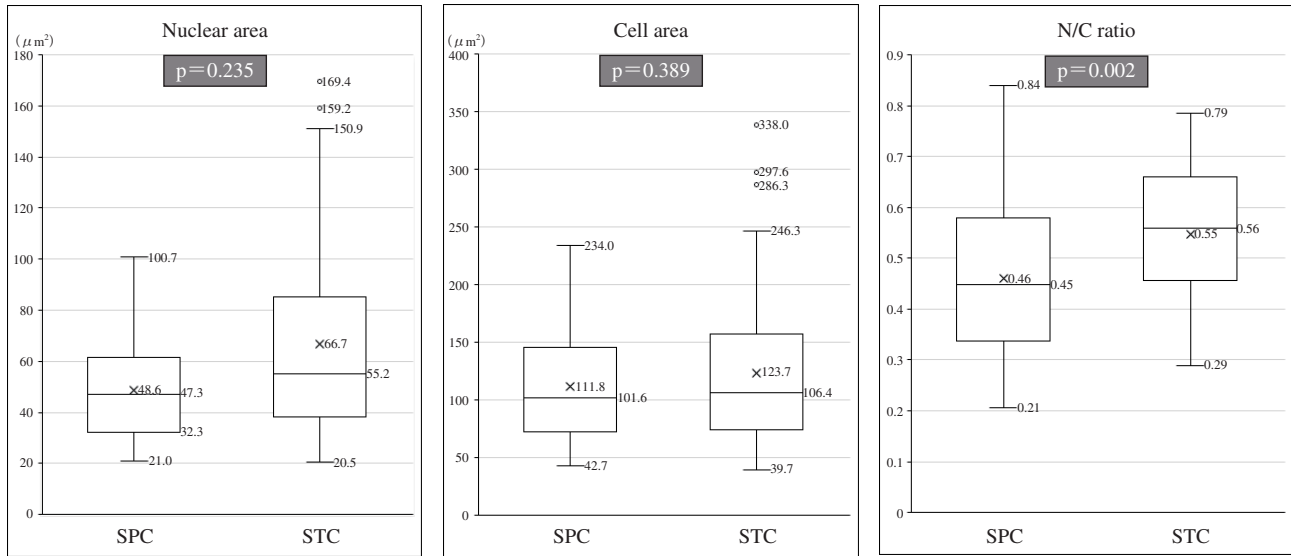


Fig. 1 Comparison of the nuclear · cell area, nuclear-cytoplasmic ratio (N/C ratio) between SPC and STC.

は非浸潤性悪性病変 (neuroendocrine ductal carcinoma, *in situ*) とされてきたが、明らかな間質浸潤を伴うこともあり、間質浸潤部には粘液癌、神経内分泌様癌および浸潤性乳管癌 (non-special type) などが認められる^{2,6)}。一方、本検討での患者年齢は平均 65 歳、リンパ節転移はなく、12～94 ヶ月の経過観察期間内に再発転移は認められていない。また、病理組織学的にも従来の報告にある SPC の所見と一致しており、免疫組織化学的に神経内分泌マーカーとホルモンレセプター陽性所見が確認された。

本腫瘍は画像所見上、特徴となる所見に乏しい¹⁷⁻²⁰⁾。マンモグラフィ所見上、境界明瞭な腫瘤陰影を呈するが、明らかな腫瘤形成や石灰化病変をみない例も存在する¹⁷⁻²¹⁾。画像診断の側面からみた SPC は、通常の Ductal carcinoma *in situ* に比して良性疾患との鑑別がより困難な腫瘍であることがうかがえる。また、術前の病理組織、細胞診断に関する報告¹⁷⁾によれば、core needle biopsy、マンモトーム生検それぞれの診断率は、43%、60%で乳頭腫と誤認されやすい。乳頭腫に類似した細胞集団の出現や異型に乏しい構成細胞であることがこれらの要因として挙げられている。さらに穿刺吸引細胞診の診断率 (組織推定を含む) は、わずか 31%に留まる。したがって、術前診断の一端を担う細胞診の役割をみた場合、さらなる診断精度の向上と詳細な細胞所見の解析が重要な課題と考えられる。

前述のごとく、SPC の細胞学的所見は、これまでの報告からも①背景粘液の出現、②充実性細胞集団あるいは散在性細胞の出現、③線維性血管間質の存在、④腫瘍細胞は異型が弱く、核偏在性、微細なクロマチンを有する、⑤ライトグリーン好性の細胞質と細胞質内粘液の存在が知られて

いる⁹⁻¹⁵⁾。また、石原ら¹⁵⁾は、SPC と intraductal papillary carcinoma (IPC) との細胞学的特徴の相違点を報告しており、SPC では①粘液を伴った血管の出現、②結合性の緩い細胞集塊と散在性細胞の出現、③円柱状多角形細胞、④核異型が軽度で均一であることが鑑別に有用としている。一方、本検討での細胞判定は全例で悪性とされていたが、組織型推定にいたるものは 7/11 例 (63.6%) に留まり、それ以外は STC (3/11 例) あるいは invasive ductal carcinoma (non-special type) (1/11 例) とされていた。

STC の細胞学的特徴は、①充実性細胞集団、②散在性細胞、③円形～類円形核、④比較的目立つ核小体、⑤細胞質はライトグリーン淡染性を示すことが知られている^{7,16)}。このように STC は SPC と近似した細胞所見を呈しており、STC についても前述の IPC 同様に鑑別疾患に挙げられる組織型と考えられる。

SPC と STC を出現パターンからみた比較では、SPC では背景粘液、裸血管間質が有意に出現する一方、充実性細胞集団、散在性細胞の出現に相違はなかった (背景粘液, $p < 0.001$; 充実性細胞集団, $p = 0.782$; 裸血管間質, $p = 0.001$; 散在性細胞, $p = 0.488$)。すなわち背景粘液、裸血管間質の存在は、SPC を推定するうえで重要な位置付けにある所見と考えられる。しかし、その一方で充実性細胞集団や散在性細胞の単独所見からの組織型推定は困難となることが示された。本検討の術前細胞診断も SPC の組織型推定にいたらなかった症例 (3/4 例) については、充実性細胞集団、散在性細胞が出現するものの背景粘液、裸血管間質は指摘されていなかった。

構成細胞の核、細胞面積の計測からは、N/C 比に有意差

を認めた ($p=0.002$). また, 核所見ではSTCで核形不整と核小体が目立っていた (核形不整, $p=0.027$; 核小体, $p=0.002$). SPCとSTCの構成細胞は, 比較的近似した大きさで構成されるもののSPCではよりN/C比が低く豊富な細胞質を有し, かつ核異型に乏しい腫瘍細胞であることが示された.

細胞質内粘液はSPCで8/11例 (72.7%)とSTCに比して有意に観察されていた ($p=0.034$). ただし, 細胞質内粘液の存在はSPCの組織型推定に有用な情報を与えるが, 浸潤性小葉癌をはじめとする組織型にも同様に観察される²²⁾. 細胞質内粘液からの組織型推定に関しては前述の出現パターン・構成細胞を加味した総合的な評価が必要と考えられた.

細胞学的にみたSPCの組織型推定には, 従来からの報告にある所見を重視することは勿論である. 本検討では, これらの所見の有意性を評価した. SPCにおける細胞診断には①背景粘液, ②裸血管間質, ③細胞質内粘液に着目することが特に重要である. また, 細胞異型度からみたSPCはSTCに比してより軽度であることも所見の一つに挙げられた. さらに, これまでSPCの細胞学的特徴に挙げられてきた充実性細胞集団および散在性細胞の単独所見では組織型推定につながりにくく, これらの所見の評価には十分な留意が必要と考えられた.

開示すべき利益相反はありません.

Abstract

Objective : The aim of this study was to classify the cytological features of solid papillary carcinoma (SPC) of the breast in comparison with those of invasive ductal carcinoma, solid type (STC).

Study Design : We studied the cytological features of 11 histopathologically confirmed cases of SPC. For comparison, we also examined the cytological features of 16 histopathologically confirmed cases of STC. These cytological specimens were studied to evaluate the cellular background, cell arrangement patterns, and individual cellular findings.

Results : The cytological findings of SPC were as follows : 1) mucinous background, 2) solid clusters, 3) a fibrovascular core, 4) isolated cells ; in regard to the cellular findings, the cell were uniform in size, with round to oval nuclei, and abundant cytoplasm, with intracytoplasmic mucin. On the other hand, the cytological findings of STC were as follows : 1) solid clusters, 2) isolated cells ; in regard to the cellular findings, the cells showed nuclear distortion and prominent nucleoli, with high N/C ratios. Significant differences between SPC and STC were observed in 1) the presence of a mucinous background, 2) presence of a fibrovascular core, 3) presence of intracytoplasmic mucin, 4) the N/C ratio, and 5) the appearance of the nucleoli.

Conclusion : The important cytological features for the diagnosis of SPC are the presence of a mucinous background, a fibrovascular core, and intracytoplasmic mucin. SPC was also characterized by a slightly higher degree of nuclear atypia than STC.

文 献

- 1) Maluf, H. M., Koerner, F. C. Solid papillary carcinoma of the breast. A form of intraductal carcinoma with endocrine differentiation frequently associated with mucinous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1995 ; 19 (11) : 1237-1244.
- 2) Tsang, W. Y. W., Chan, J. K. C. Endocrine ductal carcinoma in situ (E-DCIS) of the breast : a form of low-grade DCIS with distinctive clinicopathologic and biologic characteristics. *Am J Surg Pathol* 1996 ; 20 (8) : 921-943.
- 3) Kanbayashi, C., Oka, K., Hakozaki, H., Saito, H., Sando, N., Tobita, T. et al. Solid papillary carcinoma of the breast : report of two cases. *Ultrastruct Pathol* 2001 ; 25 : 147-152.
- 4) Nassar, H., Qureshi, H., Adsay, N. V., Visscher, D. Clinicopathologic analysis of solid papillary carcinoma of the breast and associated invasive carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2006 ; 30 (4) : 501-507.
- 5) Otsuki, Y., Yamada, M., Shimizu, S., Suwa, K., Yoshida, M., Tanioka, F. et al. Solid papillary carcinoma of the breast : clinicopathological study of 20 cases. *Pathol Int* 2007 ; 57 : 421-429.
- 6) Lakhani, S. R., Ellis, I. O., Schnitt, S. J., Tan, P. H., van de Vijver, M. J. WHO Classification of Tumours of the Breast, 4th Edition. Lyon : IARC ; 2012.
- 7) 日本乳癌学会, 編. 乳癌取扱い規約 改訂第17版. 東京 : 金原出版 ; 2012.
- 8) Guo, S., Wang, Y., Rohr, J., Fan, C., Li, Q., Li, X., et al. Solid papillary carcinoma of the breast : A special entity needs to be distinguished from conventional invasive carcinoma avoiding over-treatment. *The breast* 2016 ; 26 : 67-72.
- 9) 内藤ゆかり, 中村恵美子, 宮川恭一, 清水敏夫, 川口研二, 土屋眞一. 粘液癌の初期病変と思われる特異な高齢者乳癌の1例. *日臨細胞学誌* 1998 ; 37 (2) : 181-185.
- 10) Boran, M. D., de Saint Hilaire, P. J., Leveugle-Pin, J., Patricot, L. M., Thivolet-Bejui, F. Fine needle aspiration cytology of a solid papillary carcinoma of the breast. A case report with immunohistochemical studies. *Acta Cytol* 1998 ; 42 (3) : 725-728.
- 11) Yin, H., Schinella, R. Cytologic characteristics of endocrine ductal carcinoma *in situ* of the breast. *Acta Cytol* 2002 ; 46 : 873-876.
- 12) Hardisson, D., González-Peramatoet, P., Perna, C., Cuevas, J., Sanchez-Fernández de la Vega, J. Fine needle aspiration cytology of solid papillary carcinoma of the breast. A report of four cases. *Acta Cytol* 2003 ; 47 (2) : 259-264.
- 13) Yamada, M., Otsuki, Y., Shimizu, S., Tanioka, F., Ogawa, H., Kobayashi, H. Cytological study of 20 cases of solid-papillary carcinoma of the breast. *Diagn Cytopathol* 2007 ; 35 : 417-422.

- 14) Kuroda, N., Fujishima, N., Inoue, K., Ohara, M., Mizuno, K., Lee, G. H. Solid papillary carcinoma of the breast : imprint cytological and histological findings. *Med Mol Morphol* 2010 ; 43 (1) : 48-52.
 - 15) 石原美佐, 栗田千絵, 西田 稔, 真鍋美香, 中元理絵, 毛利衣子・ほか. 乳腺充実乳頭癌の細胞学的特徴. 乳管内乳頭癌との鑑別は可能か. *日臨細胞会誌* 2014 ; 53 (4) : 271-279.
 - 16) 土屋真一, 監. 北村隆司, 編. 新版 乳腺細胞診カラーアトラス. 東京 : 医療科学社 ; 2007.
 - 17) 川崎朋範, 坂元吾偉, 加藤良平. 乳腺の神経内分泌型非浸潤性乳管癌 (NE-DCIS) : 独特な臨床像および病理学的特徴を有する DCIS の特殊亜型. *診断病理* 2010 ; 27 (3) : 171-182.
 - 18) 有村俊寛, 高崎隆志. 腫瘍形成で発見された若年女性の神経内分泌型非浸潤性乳管癌の 1 例. *乳癌の臨* 2012 ; 27 (4) : 491-498.
 - 19) 遠藤香代子, 山本大悟, 末岡憲子, 坪田 優, 坂井田紀子, 権 雅憲. 乳腺神経内分泌型乳管癌の臨床病理学的検討. *日臨外会誌* 2014 ; 75 (3) : 616-620.
 - 20) 久保秀文, 長岡知里, 木村祐太, 河岡 徹, 宮原 誠, 清水良一・ほか. 神経内分泌型非浸潤性乳管癌 2 例の治療経験. *山口医* 2016 ; 65 (4) : 173-179.
 - 21) Kawasaki, T., Nakamura, S., Sakamoto, G., Murata, S., Tsunodasimizu, H., Suzuki, K. et al. Neuroendocrine ductal carcinoma in situ (NE-DCIS) of the breast-comparative clinicopathological study of 20 NE-DCIS cases and 274 non-NE-DCIS cases. *Histopathology* 2008 ; 53 (3) : 288-298.
 - 22) Tsuchiya, S. Electron microscopic studies on human breast cancer : Evaluation of tumor cells forming intracytoplasmic lumina. *J Clin Electron Microscopy* 1980 ; 13 : 7-22.
-

原 著

トリノ基準に則った甲状腺低分化癌の再検討

——トリノ基準は低分化癌の細胞診断に影響を及ぼすか？——

丸田 淳子¹⁾ 伊藤有紀子¹⁾ 山本 加菜¹⁾ 横山 繁生¹⁾内野 眞也²⁾野口病院病理診断科¹⁾, 同 外科²⁾

目的：甲状腺の新 WHO 分類（第 4 版）で用いられている低分化癌の組織診断基準（トリノ基準）が、細胞診断に及ぼす影響について検討した。

方法：過去に低分化癌と診断されていた 48 例をトリノ基準に則って再診断した。甲状腺細胞診ベセスダシステムにおいて細胞診検体が適正であった低分化癌 17 例と、充実性 (solid)・索状 (trabecular)・島状 (insular) の増殖パターン（以下、STI パターン）を示す非低分化癌（乳頭癌 15 例と濾胞癌 4 例）に診断が修正された 19 例を対象とし、両群における細胞採取量、背景、細胞の出現パターン、細胞・核所見を細胞学的に比較検討した。特に、トリノ基準に必須条件として加わった 3 所見“入り組んだ核、核分裂像、壊死”に注目した。

成績：富細胞性、コロイドの欠如、STI パターン、不規則な重積性、疎な結合性、N/C 比の高い細胞は両群に共通して観察され、さらに、低分化癌では濃染核を有する均一な小型類円型細胞の出現が有意に高頻度であった。必須 3 所見は、1 個の核分裂像が 1 例にみられたのみであった。

結論：今回の検討で頻度の高かった低分化癌の細胞所見は新 WHO 分類刊行以前から指摘されており、新たに必須条件に加わった 3 所見の出現頻度は非常に低かった。以上のことより、新 WHO 分類が低分化癌の細胞診断に及ぼす影響は限定的と考えられた。

Key words : Thyroid, Aspiration cytology, Poorly differentiated carcinoma, Differential diagnosis, Turin criteria

I. 緒 言

2017 年に内分泌腫瘍の WHO 分類第 4 版¹⁾（以下、新 WHO 分類）が刊行され、甲状腺低分化癌（以下、低分化癌）はトリノ基準に則って診断されることとなった (Fig. 1)。同基準において、低分化癌は充実性 (solid)、索状 (trabecular)、島状 (insular) の増殖パターン（以下、STI パターン）を示し、乳頭癌の核所見が欠如し、“入り組んだ核 (convoluted nuclei)、核分裂像 ($\geq 3/10\text{HPF}$)、壊死の 3 所見のうち少なくとも 1 所見”が存在する濾胞上皮由来の悪性腫瘍と定義されている。新 WHO 分類には、診断のアルゴリズムがフローチャートで示されており、診断の手順

Impact of the new 2017 WHO classification on the cytodiagnosis of poorly differentiated thyroid carcinoma

Junko MARUTA¹⁾, C. T., I. A. C., Yukiko ITO¹⁾, C. T., J. S. C., Kana YAMAMOTO¹⁾, C. T., J. S. C., Shigeo YOKOYAMA¹⁾, M. D., F. I. A. C., Shinya UCHINO²⁾, M. D.

¹⁾Department of Diagnostic Pathology and Cytology, ²⁾Department of Surgery, Noguchi Thyroid Clinic and Hospital Foundation

論文別刷請求先 〒 874-0902 大分県別府市青山町 7 の 52 野口病院病理診断科 丸田淳子

平成 31 年 4 月 15 日受付

令和元年 6 月 21 日受理

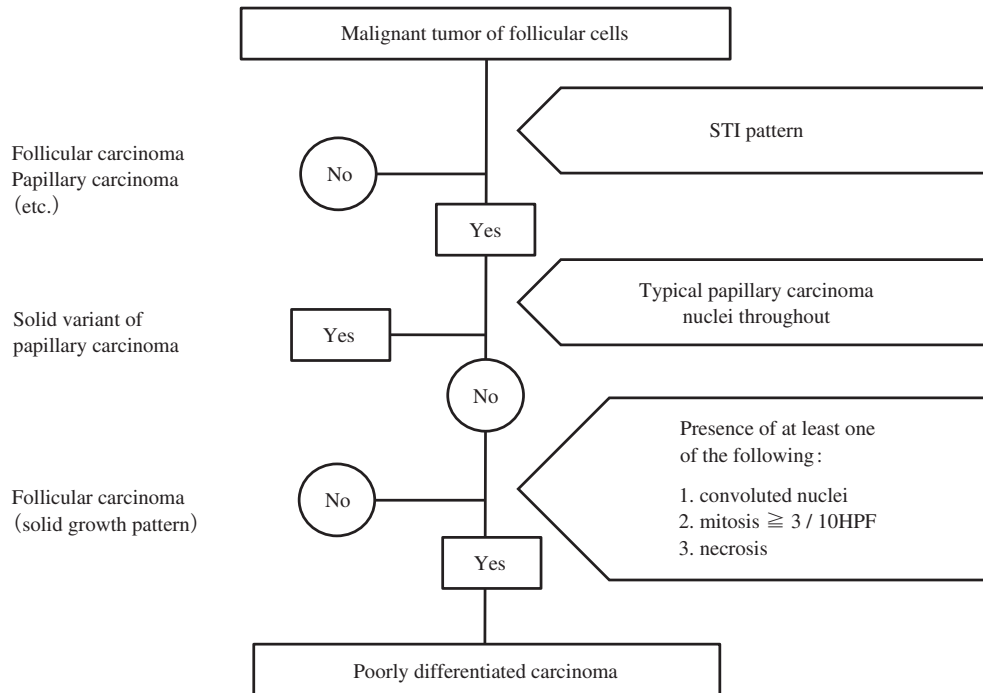


Fig. 1 Flowchart of the algorithm for the diagnosis of poorly differentiated carcinoma (Turin consensus criteria). WHO classification, 2017¹⁾

Table 1 Clinical findings of each group

	Histological types		
	PDC, n = 17	Non-PDC, n = 19	
		PC, n = 15	FC, n = 4
Age, mean (range), years	64.1 (20-89)	44.7 (10-78)	31.8 (19-51)
Male/Female	5/12	0/15	1/1
Size, mean (range), mm	35.2 (13-65)	19.3 (8-61)	33.3 (22-50)
Lymph node metastasis (%)	2 (11.7)	9 (60.0)	1 (25.0)
Distant metastasis (%)	2 (11.7) Lung, Bone	0 (0.0)	0 (0.0)
Ultrasound diagnosis (%)	PC 6 (35.3) FC 6 (35.3) FT 3 (17.6) ML 1 (5.9) AG 1 (5.9)	PC 11 (73.3) FT 2 (13.3) FC 1 (6.7) AG 1 (6.7)	FT 2 (50.0) AG 2 (50.0)

PDC : poorly differentiated carcinoma, PC : papillary carcinoma, FC : follicular carcinoma, FT : follicular tumor, ML : malignant lymphoma, AG : adenomatous goiter

が非常に理解しやすくなった。新 WHO 分類に記載されている組織所見は旧版とほとんど変わらないが、フローチャートの最後にある 3 所見の項目が必須条件になった点が従来と異なる。結果的に、以前に低分化癌と診断されていた腫瘍の一部は STI パターンを示す濾胞癌となり、今後、低分化癌の発生頻度は減少すると予想される。

本研究では、新 WHO 分類が低分化癌の細胞診断に及ぼす影響を検討する目的で、過去に低分化癌と組織診断されていた症例をトリノ基準に従って再診断し、低分化癌と

STI パターンを示す非低分化癌との鑑別および必須条件となった 3 所見の出現率を細胞学的に検討した。

II. 対象および方法

2014 年 1 月から 2017 年 12 月までの 4 年間に切除された濾胞上皮由来の悪性腫瘍 1995 例中、STI パターンを示すことから低分化癌と組織診断されていた 48 例 (2.4%) を新 WHO 分類 (トリノ基準) に従って再診断した。このうち、

Table 2 Histological diagnosis according to the new 2017 WHO classification (4th ed.) and cytological category/presumed diagnosis

Cytological diagnosis	Histological diagnosis	Histological diagnosis		
		PDC, n=17 (%)	Non-PDC, n=19	
			PC, n=15 (%)	FC, n=4 (%)
	Benign	5 (29.4)	0 (0.0)	1 (25.0)
	Follicular tumor	7 (41.2)	0 (0.0)	3 (75.0)
	Malignant PC	1 (5.9)	15 (100.0)	0 (0.0)
	PDC	4 (23.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

PDC : poorly differentiated carcinoma, PC : papillary carcinoma, FC : follicular carcinoma

甲状腺細胞診ベセスダシステム²⁾において細胞診検体が適正であった 36 例 (低分化癌 17 例, 非低分化癌 19 例) を対象とし, STI パターンを示す両群に共通する細胞所見, 両群の細胞学的鑑別点, 必須条件となった 3 所見の出現率について検討した. なお, 対象とした 36 例の臨床所見を Table 1 にまとめた.

細胞診の検討項目は過去の報告³⁻⁷⁾を参考にした以下の 14 項目で, 有意差の判定には Pearson's χ^2 検定を用いた ($p < 0.05$).

検討項目

1. 細胞採取量と背景

- ①細胞採取量 (富細胞性か否か)
- ②壊死の有無 (量は問わない)
- ③コロイドの有無 (量は問わない)

2. 細胞の出現パターン

- ④STI パターンの有無 (充実性, 棍棒状, 索状, ないしは内皮細胞で囲まれた細胞集塊)
- ⑤濾胞構造の有無
- ⑥重積性のある細胞集塊の有無
- ⑦結合性 (細胞集塊辺縁のほつれや孤立散在性細胞の有無)

3. 核所見

- ⑧核の大きさ・大小不同 (均一性ないしは 2 倍以上の長径差の有無)
- ⑨核形 (類円形核ないしは入り組んだ核の有無)
- ⑩核・細胞質比 (N/C 比) (80% 以上を高とする)
- ⑪クロマチン (微細ないしは粗造, 増量の有無)
- ⑫核溝・核内細胞質封入体の有無
- ⑬腫大した核小体の有無
- ⑭核分裂像の有無 (数は問わない)

III. 結 果

1. 新 WHO 分類 (トリノ基準) に則った組織学的再検討
低分化癌と組織診断されていた 48 例は, 再診断の結果, 低分化癌 22 例, 非低分化癌 26 例 (乳頭癌 21 例, 濾胞癌 4 例, 未分化癌 1 例) に修正された. 乳頭癌 21 例には全体に乳頭癌の核所見がみられ, 濾胞癌 4 例は必須 3 所見 (入り組んだ核, 核分裂像 $\geq 3/10$ HPF, 壊死) を欠き, 未分化癌 1 例には多形細胞が目立った. 結果的に, 当院での低分化癌の発生率は 2.4% から 1.1% (22/1995 例) に減少した.

本研究では, 細胞診検体が適正であった低分化癌 17 例, 非低分化癌 19 例 (乳頭癌 15 例, 濾胞癌 4 例) を対象とした. 低分化癌 17 例中, 純型は 2 例のみで, 2 例には 20~70% に乳頭癌が混在し, 13 例には 1~70% 程度に濾胞癌が混在してみられた. ほとんどの症例は低分化癌優勢であったが, 乳頭癌優勢の症例が 1 例, 濾胞癌優勢の症例が 2 例あった. なお, 低分化癌でもわずかの小濾胞構造は出現するが, その許容範囲が明記されていないため, 今回の検討では, 小濾胞構造が強拡大 1 視野以上の場合には濾胞癌成分と判断した. 低分化癌の全例に核分裂像 ($\geq 3/10$ HPF) が認められ, さらに 5 例に壊死, 3 例に入り組んだ核がみられた. 3 所見を同時に認める症例はなかった.

乳頭癌 15 例は, 新 WHO 分類の定義¹⁾に従い, ほぼ全体 (90% 以上) を STI パターンが占める充実型乳頭癌が 8 例, 部分的 (90% 未満) に充実型乳頭癌の所見を伴う乳頭癌が 4 例, 扁平上皮化生を伴う乳頭癌が 3 例であった.

2. 病理組織診断と細胞診の判定区分および推定組織型
対象とした 36 例の組織診断, 細胞診判定区分および推定組織型を Table 2 に示す.

細胞診判定区分あるいは, 推定組織型は良性 6 例 (16.7%), 濾胞性腫瘍 10 例 (27.8%), 乳頭癌 16 例 (44.4%), 低分化癌 4 例 (11.1%) であり, 乳頭癌が最も多かった. 細胞診で乳頭癌を推定していた 16 例中 15 例が組織診断で乳頭癌

Table 3 Comparison of the cytologic parameters of each histologic type

	PDC, n = 17 (%)	Non-PDC, n = 19	
		PC, n = 15 (%)	FC, n = 4 (%)
①Hypercellularity	11 (64.7)	9 (60.0)	2 (50.0)
②Necrosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
③Colloid	3 (17.6)	3 (20.0)	2 (50.0)
④STI pattern	17 (100.0)	15 (100.0)	4 (100.0)
		p = 0.005	
		p = 0.045 p < 0.001	
⑤Microfollicular pattern	3 (17.6)	0 (0.0)	4 (100.0)
⑥Three-dimensional clusters	17 (100.0)	15 (100.0)	4 (100.0)
		p = 0.035	
		p = 0.047	
⑦Loosely cohesive	17 (100.0)	15 (100.0)	3 (75.0)
		p = 0.022	
		p = 0.036	
⑧Anisokaryosis (pleomorphism)	3 (17.6)	3 (20.0)	3 (75.0)
		p = 0.005	
⑧⑨Uniform small round cell/nucleus	13 (76.5)	4 (26.7)	2 (50.0)
⑨Convoluted nuclei	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
⑩High N/C ratio	14 (82.4)	14 (93.3)	3 (75.0)
		p < 0.001	
⑪Hyperchromasia	15 (88.2)	2 (13.3)	2 (50.0)
		p < 0.001 p = 0.018	
⑪Fine chromatin	0 (0.0)	10 (66.7)	0 (0.0)
		p = 0.035	
		p < 0.001 p = 0.036	
⑫Nuclear grooves/Intranuclear pseudoinclusions	0 (0.0)	12 (80.0)	1 (25.0)
		p = 0.004	
⑬Enlarged nucleoli	3 (17.6)	0 (0.0)	2 (50.0)
⑭Mitoses	1 (5.9)	0 (0.0)	0 (0.0)

Pearson's χ^2 test

PDC : poorly differentiate carcinoma, PC : papillary carcinoma, FC : follicular carcinoma

に修正され、1例は30%程度に乳頭癌が混在する低分化癌であった。この1例の細胞診標本中には、乳頭癌の核所見を欠く細胞集塊も混在していたが、乳頭状構造と乳頭癌の核所見を優先させ、乳頭癌と細胞診断されていた。

なお、細胞診で良性判定が6例あったが、これらはベセスダシステムの判定基準²⁾は満たしていたが、いずれも細胞採取量が少ない症例であった。

一方、再診断でも低分化癌とされた17例の細胞診判定区分は良性5例(29.4%)、濾胞性腫瘍7例(41.2%)、悪性5例(29.4%)であった。悪性5例の推定組織型は、前述の乳頭癌1例(5.9%)、低分化癌4例(23.5%)であった。濾胞性腫瘍の判定区分が最も多く、これらの症例には小濾胞が混在していた。

3. 細胞診における各検討項目の出現率

対象とした36例における検討項目の出現率をTable 3に示す。

STIパターンを伴う症例が対象となっているため、いずれの組織型にもSTIパターン、重積性のある細胞集塊が全例に観察され、富細胞性、疎な結合性、高N/C比の出現率も高かった(Photo. 1~4)。低分化癌に有意な所見は、均一な小型類円形細胞(76.5%)とクロマチンの増量(88.2%)であったが、小型類円形細胞は濾胞癌の50%にもみられた(Photo. 4)。

乳頭癌の核所見に相当する微細顆粒状クロマチン、核溝および核内細胞質封入体、小濾胞の欠如は乳頭癌で高頻度に観察された。濾胞癌で頻度の高い所見は小型濾胞と核の大小不同であったが、小濾胞は低分化癌の17.6%にもみら

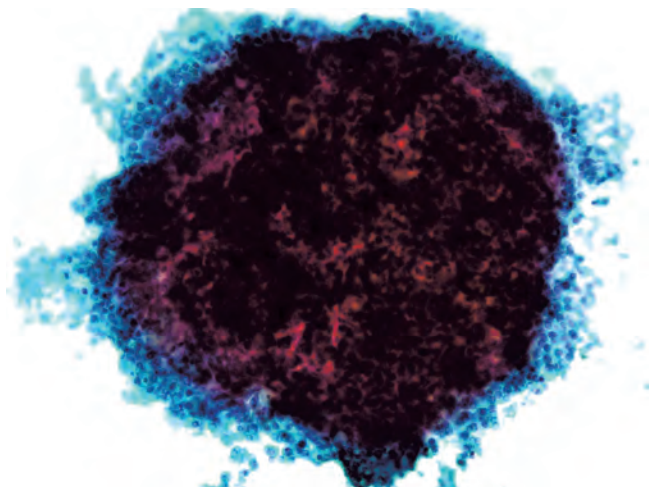


Photo. 1 Cytological feature of the solid pattern : crowded cluster with dyscohesive cells at the periphery (Papanicolaou staining, ×10).

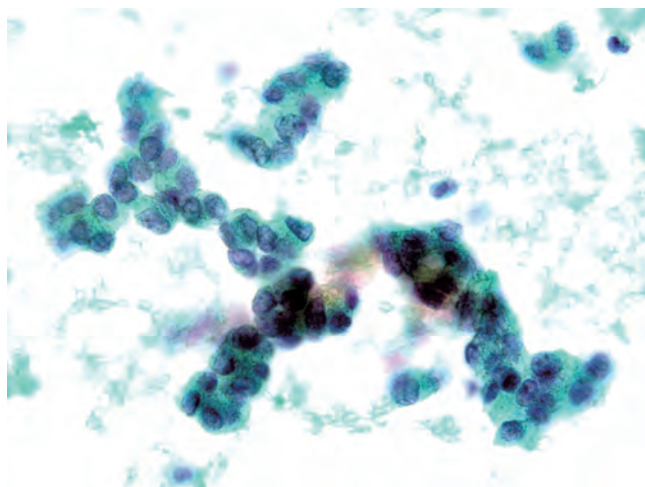


Photo. 2 Cytological feature of the trabecular pattern (Papanicolaou staining, ×40).

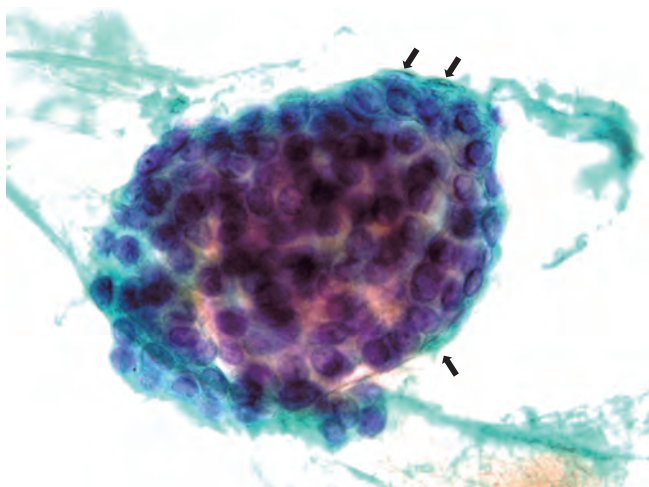


Photo. 3 Cytological features of the insular pattern : crowded clusters surrounded by fibroblasts (arrows) (Papanicolaou staining, ×40).

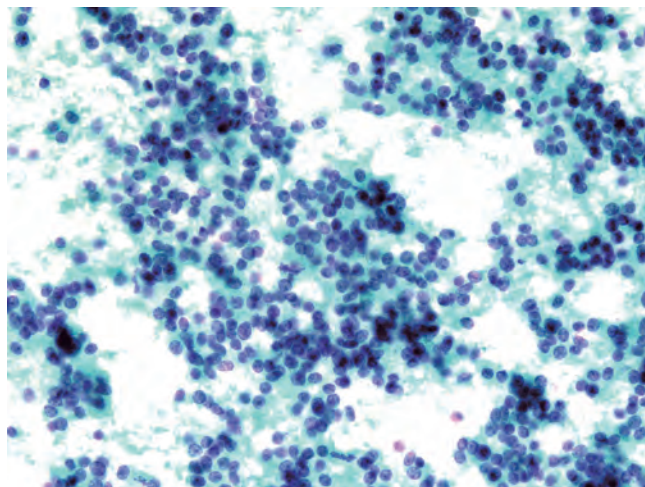


Photo. 4 Numerous dyscohesive small cells with uniform round hyperchromatic nuclei are one of the characteristic cytological features of poorly differentiated carcinoma (Papanicolaou staining, ×10).

Table 4 Frequency of the 3 findings prerequisite for the diagnosis in the histological and cytological specimens

	Histology (%)	Cytology (%)
Convolved nuclei	3 (17.6)	0 (0.0)
Mitoses	17 (100.0)	1 (5.9)
Necrosis	5 (29.4)	0 (0.0)

れた。

今回、特に注目した3所見(入り組んだ核、核分裂像、壊死)は、組織標本では核分裂像(≥3/10HPF)が全例、入り組んだ核が3例、壊死が5例に認められたが、細胞診では濾胞癌が10%混在する混合型の1例に核分裂像が1個

認められたのみであった (Table 4)。

IV. 考 察

新 WHO 分類の刊行によって、低分化癌の診断基準が確立されたが、浸潤の有無を判定できない細胞診では、低分化癌と STI パターンを伴う濾胞癌・濾胞腺腫との鑑別は極めて困難ないしは不可能と考えられる。低分化癌の確定診断は組織診断で行われるべきであるが、2018年に刊行された“The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytology”2版²⁾では、細胞診における低分化癌の診断基準として、富細胞性、STI パターン、細胞質に乏しい均一な悪性細胞(時

に、形質細胞様、好酸性細胞の形態)、種々の程度の核異型を示す N/C 比の高い細胞、コロイドに乏しい、アポトーシスと核分裂像、しばしば壊死が存在することを挙げている。その他、重積性のある細胞集塊、孤立散在性細胞(疎な結合性)、微細顆粒状クロマチン、核の大小不同などを挙げる報告もある³⁻⁷⁾。

今回の検討では低分化癌と STI パターンを伴う非低分化癌(乳頭癌、濾胞癌)が対象のため、全例に STI パターン、不規則な重積性、疎な結合性、高い N/C 比が高率に観察された(Table 3 を参照)。各組織型間に有意差はなく、これらの所見は STI パターンを示す甲状腺腫瘍に共通する所見と考えられる。コロイドの欠如は重要な所見で、われわれの経験からも、コロイドが欠如した富細胞性標本は低分化癌の可能性を考慮する契機になる所見であった。しかし、細胞採取量は穿刺施行者の熟練度にも左右されるため、評価が難しい因子である。

低分化癌と乳頭癌の出現率に有意差のある所見は、均一な小型類円形細胞、クロマチンの増量、微細な顆粒状クロマチン、核溝・核内細胞質封入体であった。前 2 者は低分化癌に多く、前述の所見と総合的に判断することによって低分化癌の推定に有用な所見と考えられる。また、後 2 者は乳頭癌の特徴的な核所見で、低分化癌の否定につながる。

一方、低分化癌と濾胞癌は重複する細胞診所見が多いが、小濾胞の混在、疎な結合性、核の大小不同、核溝・核内細胞質封入体で有意差がみられた。検討された濾胞癌の症例数は少ないが、一般的な組織所見からも、小濾胞の混在や核の大小不同が目立つ症例は濾胞癌をより示唆する所見と考えられる。

低分化癌と STI パターンを伴う乳頭癌は核所見から鑑別可能であるが、低分化癌と STI パターンを伴う濾胞癌の鑑別は困難であると考えられた。今回の検討でも、術前に乳頭癌と細胞診断されていた 16 例中 15 例は STI パターンないしは扁平上皮化生を伴う乳頭癌で、低分化癌と細胞診断されていた 1 例は乳頭癌成分を伴う低分化癌であった。一方、低分化癌 17 例の細胞診断は、7 例が濾胞性腫瘍、5 例が良性、前述の乳頭癌が 1 例で、濾胞癌との鑑別が困難であることがうかがえる。細胞診で低分化癌が推定できた 4 例は、コロイドを欠く富細胞性標本で、STI パターン、孤立散在性ないしは結合の弱い重積のある細胞集塊、濃染核を有する N/C 比の高い均一な小型類円形細胞など、低分化癌で頻度の高い複数の所見が観察された。

新 WHO 分類で、低分化癌の診断基準に必須条件として加わった 3 所見のうち、レーズン様と表現される“入り組んだ核”は、組織標本では 3 例に陽性であったが、細胞診標本では全例が陰性と判断された。この所見は、入り組み

の程度や出現細胞数などが規定されていないので、判定が恣意的になる可能性が高い。自験例では、2~3 ヶ所に切れ込みのある小型核が少数みられた。本所見を低分化癌の特徴的な細胞所見とする過去の報告はなく、組織標本で観察される所見の可能性はある。核分裂像($\geq 3/10\text{HPF}$)は、組織標本では低分化癌の全例に認められたが、局所的であった。この所見も恣意的になる可能性があり、「ホットスポットで 10 視野以上を数える」などの規定が必要と思われる。今回の細胞診標本の検討では低分化癌の 1 例に 1 個認められたのみで、核分裂像が局所的であることを反映していると考えられる。また、「 $\geq 3/10\text{HPF}$ 」の規定は、細胞の分布に差のある細胞診標本には適応できない。壊死は 5 例の組織標本中に認められたが、細胞診標本では全例が陰性であった。小さな壊死巣は穿刺されにくく、大きな壊死巣は超音波検査で穿刺部位として避けられるためと推測される。今回の検討で注目した 3 所見は、低分化癌と濾胞癌を鑑別するうえで重要な組織学的所見になるが、自験例の細胞診標本では、核分裂像が 1 例に 1 個認められたのみであった。Purkait ら⁶⁾も、壊死と核分裂像の出現頻度は非常に低いと報告している。前述の低分化癌に頻度の高い所見に、これらの所見が存在する場合は低分化癌を強く支持する所見になるが、これらの所見の欠如が低分化癌の可能性を否定する根拠にはならない。

今回の主題の一つである新 WHO 分類が低分化癌の細胞診断に及ぼす影響について、トリノ基準の診断アルゴリズムに沿って述べる(Fig. 1, Table 3 を参照)。フローチャートには 3 ヶ所のチェックポイントがあり、前 2 ヶ所の STI パターンと乳頭癌の核所見の有無は新 WHO 分類以前からある診断基準で、細胞診でも認識可能である。また、自験例でも、組織診断が乳頭癌に修正された 15 例はいずれも乳頭癌と細胞診断されており、新 WHO 分類は低分化癌の細胞診断に影響していないと考える。最後のチェックポイントにあたる 3 所見のみが新 WHO 分類に新たに加わった診断基準だが今回の検討ではほとんど観察されなかった。組織診断には非常に重要な所見であるが、細胞診では出現頻度が非常に低いため、新 WHO 分類が低分化癌の細胞診断に与える影響は少ないと考えられる。実際、旧 WHO 分類に基づいた甲状腺細胞診ベセスダシステム初版⁸⁾と新 WHO 分類(トリノ基準)を取り入れた 2 版²⁾において、細胞所見に関する記述および掲載写真はほとんど変更されていないことから、新 WHO 分類が低分化癌の細胞診断にほとんど影響していないことが理解できる。

低分化癌には純型と混合型があり、まれならず高分化癌(濾胞癌、乳頭癌)と混在してみられる。自験例 17 例では、純型は 2 例のみで、2 例に乳頭癌、13 例に濾胞癌が混在し

ており、濾胞癌系の低分化癌が多いと考えられる。低分化癌でも小濾胞が混在しうるので、小濾胞が混在する部分を低分化癌の許容範囲とするか、低分化癌と濾胞癌の混在型と考えるかは観察者の判断に委ねられ細胞診断に齟齬をきたす可能性がある。

自験例では、低分化癌の 17 例中 5 例が「良性」、7 例が「濾胞性腫瘍」と細胞判定されていた。一般に、低分化癌は多形性に乏しい腫瘍細胞からなるまれな腫瘍であり、細胞診では浸潤の有無を判断できないこともあって、特に STI パターンを示す濾胞腺腫・濾胞癌との鑑別が問題となる。低分化癌の細胞診断には限界があり、最終診断は組織診断に委ねるべきであるが、超音波検査所見による浸潤の有無などを参考にすることによって、細胞診の正診率は向上すると思われる。

V. 結 語

今回の検討では、富細胞性、コロイドの欠如、STI パターン、孤立散在性ないしは結合の弱い重積のある細胞集塊、濃染核を有する N/C 比の高い均一な小型類円型細胞が低分化癌に高頻度に出現する細胞所見で、これらの所見が同時に存在する細胞診標本では低分化癌の推定が可能と考えられる。新 WHO 分類の診断基準に加わった 3 所見中 2 所見（核分裂像と壊死）が細胞診標本に認められた場合の意義は大きいですが、その出現頻度は非常に低く、新 WHO 分類が低分化癌の細胞診断に及ぼす影響は限定的と考えられた。

著者らは開示すべき利益相反はありません。

Abstract

Objective : The influence of the diagnostic criteria (Turin criteria) in the new WHO classification 4th edition (2017) on the cytological diagnosis of poorly differentiated carcinoma (PDC) was examined, focusing on the three findings that are prerequisite for the diagnosis (convoluted nuclei, necrosis and mitoses), as well as on the cytological differentiation from other thyroid tumors with the STI pattern.

Study Design : We reviewed 48 cases of PDC diagnosed between 2014 and 2017, and included FNA samples of 36 cases in which the cytological diagnosis is satisfactory for this study. The findings in the 36 cases were reviewed for rediagnosis according to the criteria, and the cases were divided into two groups based on the findings : the PDC

group (n=17) and the non-PDC group (n=19) with a STI (solid, trabecular, insular) pattern, consisting of 15 papillary carcinomas and 4 follicular carcinomas. We compared the cytological features between.

Results : Hypercellularity, absence of colloid, the STI pattern, crowded clusters, dyscohesiveness, and increased N/C ratio were observed in both groups, but the incidence of uniformly small round nuclei and hyperchromasia was statistically significantly higher in the PDC group. The three prerequisite findings were not observed, except in one case.

Conclusion : The most frequently encountered findings in PDC mentioned above had been known since before, and the three prerequisite findings were absent in almost all cases. Consequently, the new WHO classification seems to have had limited impact on the cytological diagnosis.

文 献

- 1) Lloyd, R. V., Osamura, R. Y., Kiöppel, G., Rosai, J. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th ed., Lyon : IARC : 2017.
- 2) Bongiovanni, M., Fadda, G., Faquin, W. C. Poorly differentiated thyroid carcinoma. In : Ali, S. Z., Cibas, E. S. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytology. Definitions, criteria and explanatory notes. 2nd ed. Switzerland : Springer : 2018. 177-188.
- 3) Kane, S. V., Shama, T. P. Cytologic diagnostic approach to poorly differentiated thyroid carcinoma : a single-institution study. Cancer Cytopathol 2015 : 123 : 82-91.
- 4) Bongiovanni, M., Bloom, L., Krane, J. F., Baloch, Z. W., Powers, C. N., Hintermann, S., et al. Cytomorphologic features of poorly differentiated thyroid carcinoma : a multi-institutional analysis of 40 cases. Cancer 2009 : 117 : 185-194.
- 5) Sagletti, C., Onenerk, A. M., Fanquin, W. C., Sykietis, G. P., Ziad, S., Bongiovanni, M., et al. FNA diagnosis of poorly differentiated thyroid carcinoma. A review of the recent literature. Cytopathology 2017 : 28 : 467-474.
- 6) Purkait, S., Agarwal, S., Mathur, S. R., Jain, D., Lyer, V. K. Fine needle aspiration cytology features of poorly differentiated thyroid carcinoma. Cytopathology 2016 : 27 : 176-184.
- 7) 中澤久美子, 弓納持勉, 峰 広美, 佐藤詩織, 中澤匡男, 近藤哲夫・ほか. 甲状腺低分化癌は診断可能か?—10 項目のパラメーター解析—. 日臨細胞会誌 2014 : 53 : 349-355.
- 8) Bongiovanni, M., Faquin, W. C. Poorly differentiated thyroid carcinoma. In : Ali, S. Z., Cibas, E. S. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Definitions, criteria and explanatory notes. Berlin : Springer : 2010. 129-138.

調査報告

定点観測による細胞診検体に関するアンケート調査の集計報告

古旗 淳¹⁾ 荒木 邦夫¹⁾ 大石 徹郎¹⁾ 加勢 宏明¹⁾ 片山 博徳¹⁾ 河野 裕夫¹⁾
 川本 雅司¹⁾ 九島 巳樹¹⁾ 小松 京子¹⁾ 関根 浄治¹⁾ 竹原 和宏¹⁾ 中泉 明彦¹⁾
 野本 靖史¹⁾ 畠 榮¹⁾ 松下 倫子¹⁾ 松本 慎二¹⁾ 三宅 康之¹⁾ 廣岡 保明²⁾

公益社団法人日本臨床細胞学会地域連絡委員会委員¹⁾, 同 委員長²⁾

*各自の所属は本文末に記載。

目的: 本調査報告の目的は、平成10年度に行われた全国実態調査（細胞診鏡検例数や細胞検査士数、等）の追跡調査として実施されてきた定点観測の意義を明らかにすることである。

方法: 平成12年度から平成26年度まで、北海道、宮城県、熊本県に固定し、地域別および施設別に部位別鏡検例数、細胞検査士数および細胞診専門医数をアンケート調査し、回答結果を集計した。

成績: 総鏡検例数は観測当初と比べ最終的に9.8%増加し、特に登録衛生検査所での増加が目立った。部位別では婦人科件数が増加し、呼吸器件数は大幅に減少した。総細胞検査士数は23.7%増加し、非常勤の比率が上昇した。1人当たりの1日の平均鏡検例数は15.4件から13.6件へと減少したが、施設間格差が大きかった。総細胞診専門医数は14.6%増加したが、常勤・臨床医数は減少していた。細胞検査士数と細胞診専門医数の比率では施設間格差が大きかった。

結論: 婦人科や呼吸器の鏡検例数の推移は厚生労働省によるがん検診受診率の動向と同調しており、がん検診において細胞診は重要な役割を担っていることが推定された。一方、鏡検施設や細胞診従事者に関する多くの課題も明らかとなった。

Key words : Cytology, Fixed-point observation, Cytotechnologist, Board-certified medical doctor, Cancer screening

I. はじめに

がん検診事業の行方、新しい検査技法、細胞診の自動化、遠隔細胞診断の参入などの細胞診を取り巻く情勢の変動に伴い、今後の細胞診の検体数と細胞検査士数の需給バラ

スの見通しを立てる必要性が出てきた。全国の概算細胞診検体数とそれに従事する細胞検査士数を割り出すために、日本臨床細胞学会支部長連絡会議（現・公益社団法人日本臨床細胞学会地域代表者会議）が実施主体となり、平成10年度の全国実態調査が平成11年6月に施行された¹⁾。引き続き、その後の推移を追跡調査する目的で、平成12年度か

Aggregated results of a questionnaire survey about cytology specimens conducted by a fixed-point observation

Atsushi FURUHATA¹⁾, C. T., I. A. C., Kunio ARAKI¹⁾, M. D., Tetsuro Oishi¹⁾, M. D., Hiroaki KASE¹⁾, M. D., F. I. A. C., Hironori KATAYAMA¹⁾, C. T., C. M. I. A. C., Hiroo KAWANO¹⁾, M. D., Masashi KAWAMOTO¹⁾, M. D., Miki KUSHIMA¹⁾, M. D., F. I. A. C., Kyoko KOMATSU¹⁾, C. T., C. F. I. A. C., Joji SEKINE¹⁾, D. D. S., F. I. B. C. S. O. M. S. -ONC., Kazuhiro TAKEHARA¹⁾, M. D., Akihiko NAKAIZUMI¹⁾, M. D., Yasushi NOMOTO¹⁾, M. D., Sakae HATA¹⁾, C. T., C. F. I. A. C.,

Michiko MATSUSHITA¹⁾, C. T., Shinji MATSUMOTO¹⁾, C. T., C. M. I. A. C., Yasuyuki MIYAKE¹⁾, C. T., I. A. C., Yasuaki HIROOKA²⁾, M. D., M. I. A. C.

¹⁾Committee of Regional Connection, ²⁾Chairman of the Committee of Regional Connection, Japanese Society of Clinical Cytology

論文別刷請求先 〒113-8421 東京都文京区本郷2の1の1 順天堂大学大学院医学研究科形態解析イメージング研究室 古旗 淳
 平成31年1月7日受付
 令和元年6月27日受理

らは北海道、宮城県、熊本県の3地域に固定して調査を続けることになった²⁻¹²⁾。この調査は平成26年度まで継続されたが、平成28年度の公益社団法人日本臨床細胞学会地域連絡委員会および理事会において、この調査結果を各地域などで有効に活用できるようにするため、その意義を報告することが決議された。これを受け、地域連絡委員会でこれまでの定点観測結果を集計した。

本報告は、集計された細胞診検体数や、細胞検査士数および細胞診専門医（以下、専門医と略記）数の推移などを検証し、これら細胞診従事者の負担の度合、がん検診事業での細胞診の貢献度や意義、また、今後の細胞診のあり方に対する課題の検索など、定点観測の意義を明らかにすることを目的とするものである。

II. 方 法

1. 定点観測

平成10年度の実態調査では、全国の日本臨床細胞学会各都道府県支部（現・公益社団法人日本臨床細胞学会都道府県地域連携組織、以下、地域と略記）に対し、鏡検例数（以下、件数と略記）、細胞検査士数および専門医数に関するアンケート調査が実施された¹⁾。この追跡調査として、平成12年度からは地域の規模、人口移動が少なく定点観測に適した地域性であること、また、煩雑な集計作業に協力的であることなどを考慮して、北海道、宮城県、熊本県の3地域に固定し、平成26年度まで定点観測として調査を継続した²⁻¹²⁾。

2. 実態調査方法

各地域の全体の推移をみる地域定点観測と、各地域で施設を固定して推移をみる施設定点観測を行った。後者では、鏡検施設を公的検診施設、公的病院、登録衛生検査所（以下、検査会社と略記）の3群に分け、各地域で各群につき1施設ずつの計3施設、3地域全体で合計9施設について調査した。地域定点における鏡検施設数と、両定点における部位別件数（婦人科、呼吸器、その他の検体）、細胞検査士数と専門医数（地域定点では常勤数、非常勤数および常勤換算計。施設定点では常勤換算計のみ）、および地域定点の常勤専門医では病理医数と臨床医数について、平成12年度から平成26年度まで調査し、平成10年度分を含めた3地域の回答結果を集計した。なお、件数はがん検診を含めたすべての受診目的による検体数として算出した。公的検診施設の定義については、各地域ともに厳密に区別していなかったが、おおむね公益財団法人や公益社団法人などの公益性のある検診施設としていた。公的病院も同様に、自治体が運営する病院や旧国立系、旧社会保険系の病

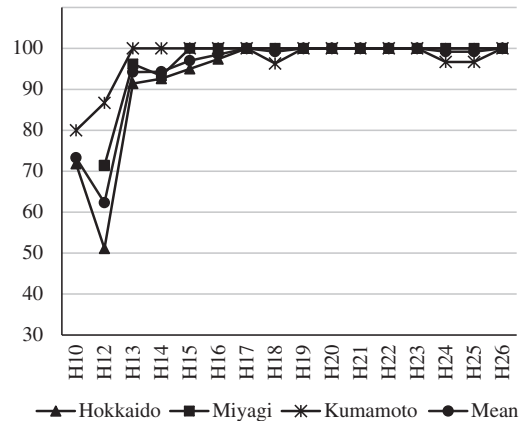


Fig. 1 Response rates to the questionnaire in individual areas (%).

院としていた。常勤換算方法については、非常勤者の週半日勤務を0.1人分として概算し、常勤数に加えて算出した。細胞検査士1人当たりの1日の件数の算出方法は、常勤の細胞検査士1人の年間労働日数を250日と仮定し、年間の総件数と常勤換算計から求めた。なお、各年度の集計結果の詳細は日本臨床細胞学会雑誌のイエローページに掲載済みである²⁻¹²⁾。

3. 検討内容

年度ごとに、地域定点における鏡検施設数と、両定点における部位別件数、細胞検査士数と専門医数、および細胞検査士1人当たりの1日の件数の推移について検証した。観測値の変化を分かり易くするため、実数値での増減をパーセントで比較した。回答回収率での見かけ上の増減¹⁾による実状との誤差を極力小さくするため、全地域の回収率が95%以上となった平成15年度以降と比較し、それ以前は参考値とした（Fig. 1）。細胞検査士数については、現場での作業状況を反映させるため、各地域での登録数ではなく、何らかの形で細胞診業務に従事していると思われる実働数で示した。さらに、厚生労働省の地域保健・健康増進事業報告によるがん検診受診率と集計結果を比較した。

III. 結 果

1. 地域定点観測結果

1) 鏡検施設数 (Fig. 2)

鏡検施設数は北海道と宮城県で減少傾向、熊本県で増加傾向であった。3地域の総計では若干の減少を示し、平成15年度は134施設、平成26年度は126施設であった。

2) 部位別件数 (Fig. 3)

婦人科件数とその他の検体の件数は全地域で増加し、呼

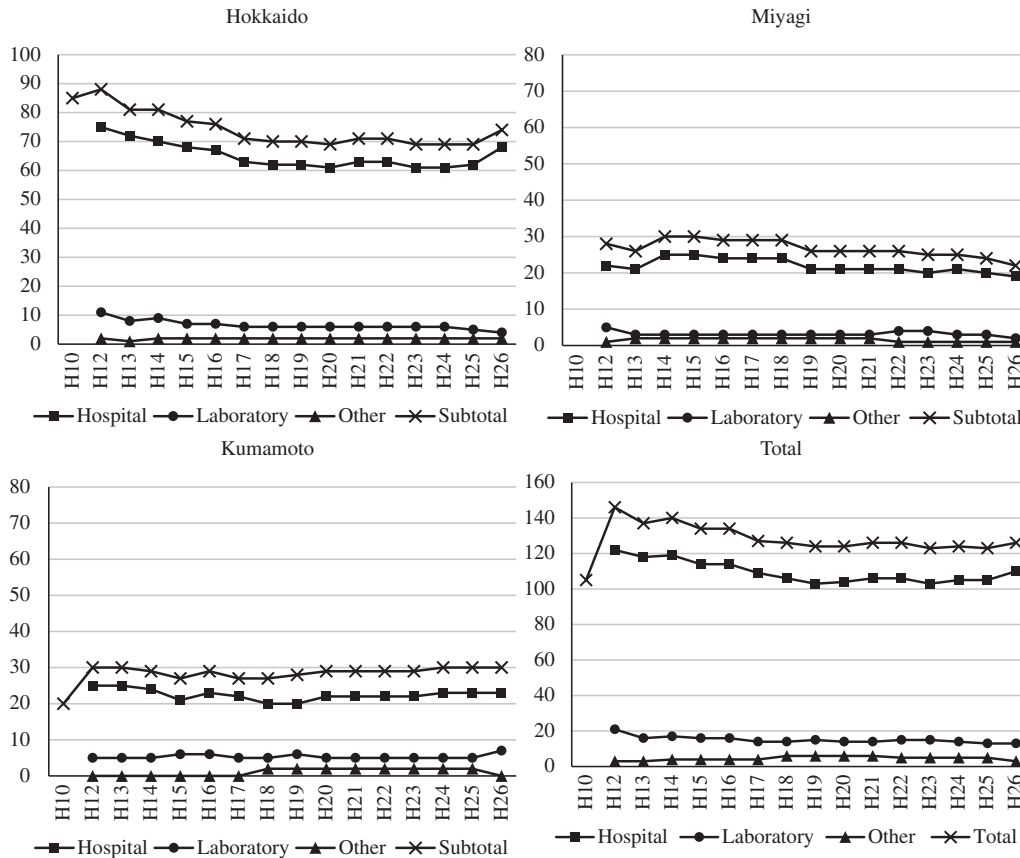


Fig. 2 Numbers of institutions conducting cytodiagnosis in individual areas.
Hospital : hospitals and clinics. Laboratory : registered clinical laboratories.

吸器件数は全地域で減少していた。3地域の総計では、平成26年度は平成15年度より婦人科件数で15.7%、その他で15.9%の増加、呼吸器件数は39.9%の大幅な減少を示していた。全部位の総計は全地域で婦人科件数と同調した変動を示していた。すべての総計では、平成15年度の1,296,470件に対し、平成26年度は1,422,973件と、9.8% (126,503件) 増加していた。3地域の総計による婦人科：呼吸器：その他の比率をみると、平成15年度は73.7%：11.5%：14.8%であったが、平成26年度は77.7%：6.3%：16.0%となり、婦人科件数の比率が増え、呼吸器件数が約半数に減っていた。

3) 細胞検査士数 (Fig. 4)

常勤数、非常勤数および常勤換算計のほぼすべてが全地域で増加していた。3地域の総計でも、平成15年度はそれぞれ324.5人、39人および337.75人、平成26年度は394人、61人および417.8人と、いずれも21.4%、56.4%および23.7%増加していた。特に非常勤数は他より2倍以上の増加率であった。常勤数と非常勤数との比率でも全地域で後者が上昇傾向を示していた。3地域の総計では、平成15年度の8.3人：1人に対し、平成26年度は6.5人：1人で

あった。

4) 専門医数 (Fig. 5)

常勤数は全地域で増加傾向であった。3地域の総計でも平成26年度は平成15年度より15.2%の増加を示していた。内訳は、病理医数が平成15年度で45人、平成26年度で82人と、82.2%の大幅な増加を示したのに対し、臨床医数は80人から62人へと、逆に22.5%減少していた。両者の比率は、36.0%：64.0%から56.4%：43.1%へと逆転していた。また、北海道と宮城県では、病理医数に対し臨床医数優位で推移していたが、熊本県では臨床医の比率が非常に低く推移しており、地域差がみられた。非常勤数は北海道と熊本県で増加傾向、宮城県で減少傾向であった。3地域の総計では12.5%の増加を示していた。常勤数と非常勤数との比率は、北海道で約2：1、宮城県と熊本県は逆に1：1.3～1.5で推移しており、地域差がみられた。3地域の総計による比率には大きな変動はなく、平成15年度は1.3：1、平成26年度は1.4：1であった。常勤換算計は全地域で増加傾向であった。3地域の総計でも14.6%の増加を示していた。

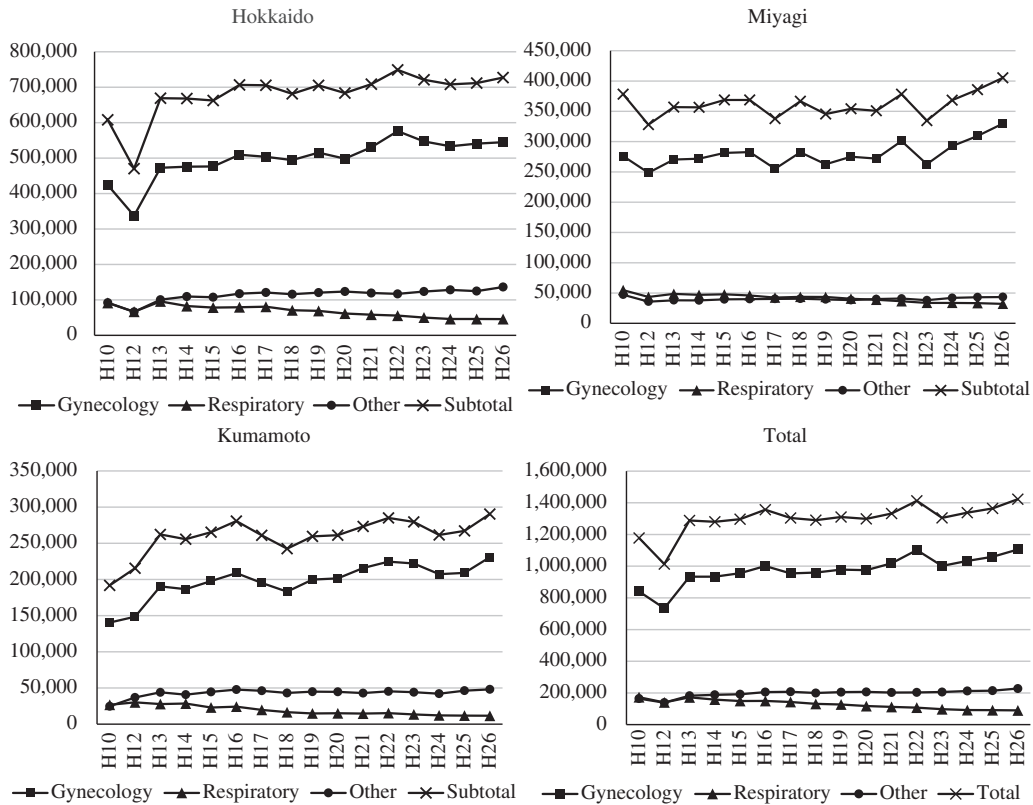


Fig. 3 Numbers of screening cases by region in individual areas.

5) 細胞検査士数と専門医数との比率

両者の比率は北海道で拡大傾向、宮城県と熊本県で縮小傾向であった。平成 15 年度と平成 26 年度の各比率は、北海道で 1.9 人：1 人および 2.3 人：1 人、宮城県で 2.4 人：1 人および 2.2 人：1 人、熊本県で 6.5 人：1 人および 5.2 人：1 人であった。これらの比率には地域差がみられ、熊本県の専門医の比率は北海道や宮城県の 1/2 以下で推移していた。3 地域の総計では若干拡大傾向で、同じく 2.4 人：1 人および 2.6 人：1 人であった。

6) 細胞検査士（常勤換算）1 人当たりの 1 日の件数

常勤換算した細胞検査士 1 人当たりの 1 日の件数は全地域で減少傾向であった。平成 15 年度と平成 26 年度の各件数は、北海道で 14.6 件および 12.1 件、宮城県で 19.1 件および 18.7 件、熊本県で 14.1 件および 12.9 件であった。宮城県は北海道や熊本県より約 1.5 倍多く推移しており、若干地域差がみられた。3 地域の総計でも減少傾向を示し、同じく 15.4 件および 13.6 件であった。

2. 施設定点観測結果

1) 部位別件数 (Fig. 6)

婦人科件数は公的検診施設で若干減少し、公的病院と検査会社で増加していた。特に検査会社の増加が著しく、平成 26 年度は平成 15 年度より 82.6% 増えていた。全施設の

総計では 23.7% の増加を示していた。一方、呼吸器件数は全施設で減少し、全施設の総計でも 39.3% の大幅な減少を示していた。その他の検体は公的検診施設で減少し、公的病院と検査会社で増加していた。全施設の総計では 48.3% の大幅な増加を示していた。これらの変動は地域定点観測結果 (Fig. 3) と同じ傾向であった。全部位の総計は、公的検診施設で 8.2% の減少、公的病院と検査会社はそれぞれ 13.6% および 79.9% の増加を示していた。特に検査会社が著しく増えていた。これらは婦人科件数と同調した変動を示していた。全施設の総計は 18.9% 増加していた。平成 26 年度の婦人科：呼吸器：その他の比率をみると、公的検診施設で 90.0%：7.6%：2.4%、公的病院で 62.1%：3.9%：33.9%、検査会社で 84.6%：3.3%：12.1% となっていた。公的検診施設と検査会社は婦人科件数が大部分を占めていたのに対し、公的病院ではその他が約 1/3 あり、施設間差がみられた。

2) 常勤換算による細胞検査士数と専門医数 (Fig. 7)

常勤換算による細胞検査士数は全施設で増加していた。全施設の総計でも、平成 26 年度は平成 15 年度より 25.6% の増加を示していた。同じく専門医数は著変なしに増加傾向であった。全施設の総計では 22.8% の増加を示していた。いずれも地域定点観測結果 (Fig. 4, Fig. 5) と同じ傾

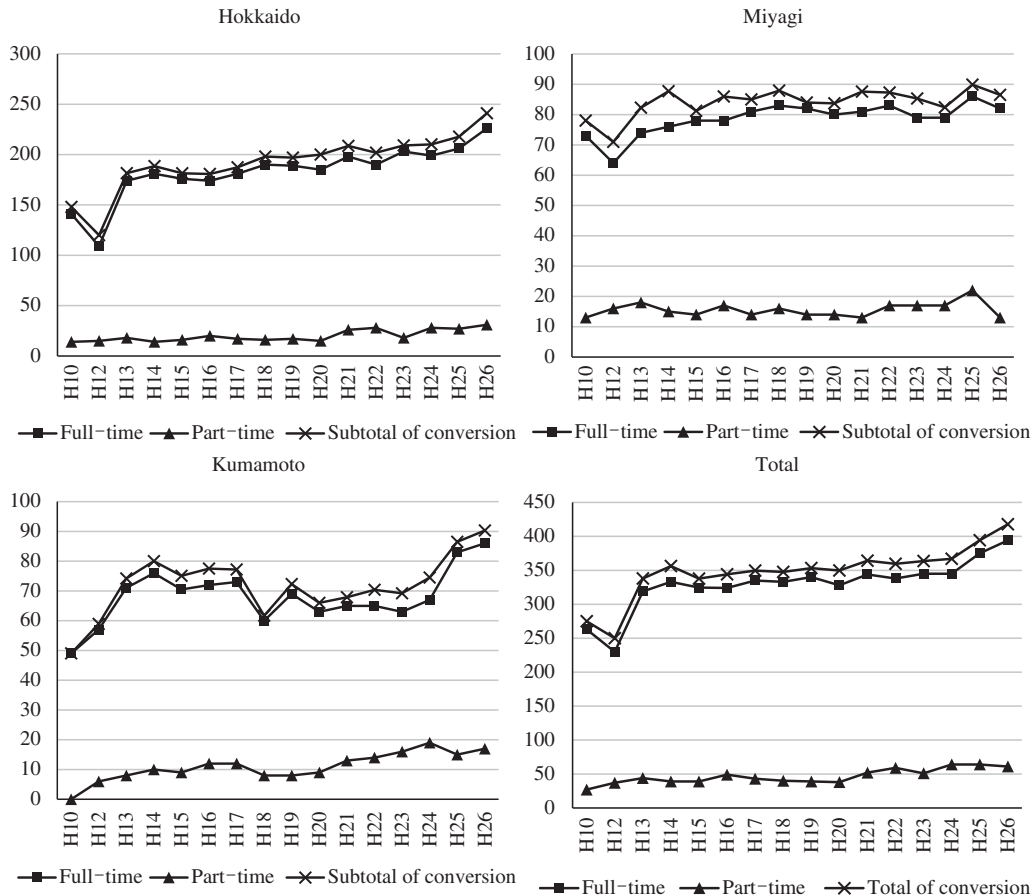


Fig. 4 Actual numbers of cytotechnologists working in individual areas.

向であった。細胞検査士数と専門医数との比率では、公的検診施設は拡大傾向、公的病院は著変なし、検査会社は縮小傾向であった。平成15年度と平成26年度の両者の比率は、公的検診施設で7.9人：1人および10.2人：1人、公的病院で1.8人：1人および1.9人：1人、検査会社で11.7人：1人および9.6人：1人であった。これらの比率には施設間格差がみられ、専門医の比率は公的病院で高く、公的検診施設や検査会社ではかなり低く推移していた。平成26年度の公的検診施設と公的病院との差は5.4倍あった。全施設の総計では大きな変動はなく、同じく5.8人：1人および5.9人：1人であった。この結果は、地域定点観測結果より約2倍高い値であった。

3) 細胞検査士(常勤換算)1人当たりの1日の件数

1日の件数は、公的検診施設と公的病院で減少し、検査会社は増加していた。平成15年度と平成26年度の各件数は、公的検診施設で25.8件および18.3件、公的病院で8.4件および4.9件、検査会社で39.8件および47.8件であった。これらには大きな施設間格差がみられ、平成26年度の公的病院と検査会社との差は9.7倍あった。3施設の総計では26.8件から25.4件へと若干減少していた。これらは地域

定点観測結果より10件以上高い値であった。

3. 厚生労働省の地域保健・健康増進事業報告によるがん検診受診率¹³⁾(Fig. 8)

平成12年度以降のがん検診受診率をみると、子宮頸がんは当初から上昇を続け、平成15年度の15.3%から平成26年度の32.0%へと2倍以上増加していた。肺がん検診は逆に減少し、同じく23.7%から16.1%となっていた。細胞診の地域および施設定点による観測結果はこれらと同様の変動を示していた。参考までに乳がん検診の推移もFig. 8に示した。乳がん検診では細胞診検査は含まれていないが、子宮頸がん検診と同様の推移であった。

IV. 考 察

わが国のがん検診における細胞診の関与は、昭和58年の老健法第1次5ヵ年計画により、子宮頸がん検診での子宮頸部擦過細胞診の導入に始まり、次いで、昭和62年の同法第2次5ヵ年計画により、肺がん検診において「非高危険群に対する胸部X線検査、及び高危険群に対する胸部X線検査と喀痰細胞診併用法」として喀痰細胞診が採用され、

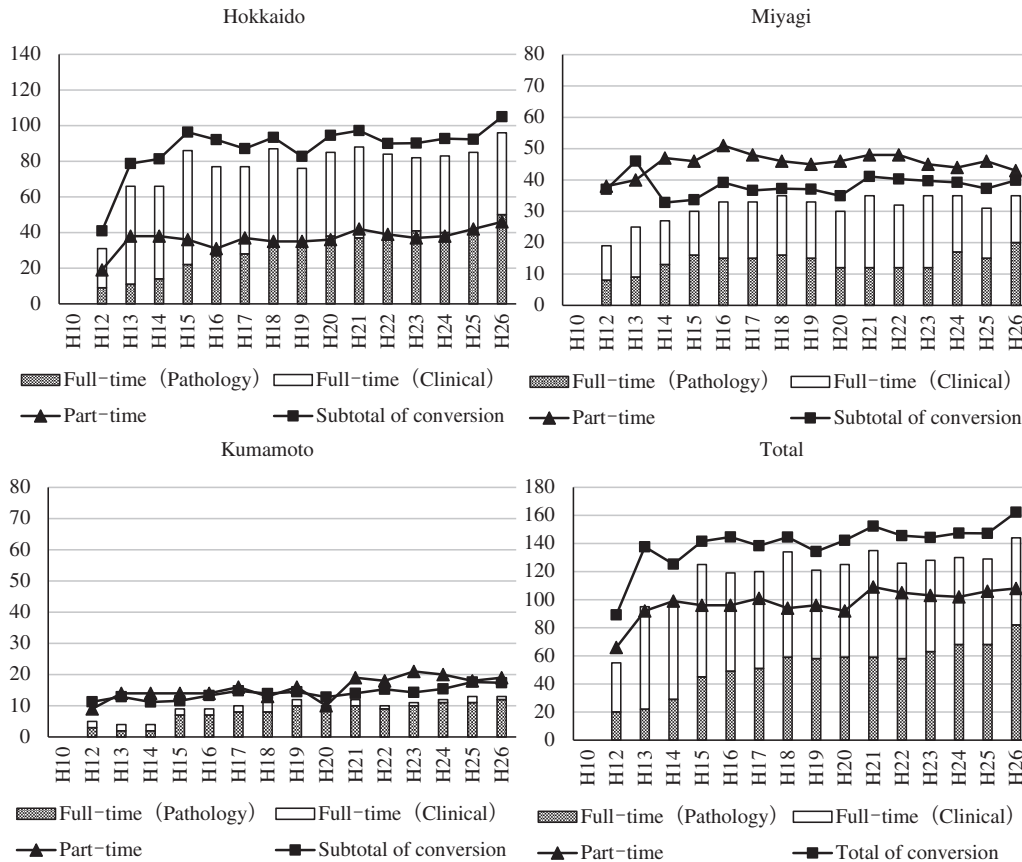


Fig. 5 Numbers of board-certified medical doctors in individual areas.

今日にいたっている。公益社団法人日本臨床細胞学会はこれまでがん検診事業に積極的に協力してきた。一方、子宮頸がん検診において、液状検体法(Liquid Based Cytology : LBC) やベセスダシステムの導入、あるいは HPV 検査の導入の議論、肺がん検診における受診率の低下など、検診自体も年代の変遷とともに変化し、細胞診を取り巻く環境も変わりつつある。15年以上にわたって行われた本実態調査による細胞診の動向を検証し、細胞診従事者の負担の度合や、がん検診事業における細胞診の貢献度および意義、あるいは今後の細胞診のあり方について再検討することを目的として本調査報告を行った。検証の結果、がん検診に対する細胞診の有用性を再確認するとともに、さまざまな課題もみえてきた。

総件数では、地域および施設定点の双方で観測当初から増加を示していた。部位別では、ともに婦人科件数が増加していたのに対し、呼吸器件数は減少していた。これらは厚生労働省によるがん検診受診率と同じ動向を示しており、細胞診が検診事業と密接な関係にあることを示唆していた。施設区分別にみると、公的検診施設の婦人科と呼吸器件数はいずれも年々減少していたが、検査会社での婦人科件数は当初から増え続けていた。この傾向は今後も続く

ことが予想された。

細胞検査士数と専門医数については、いずれも両定点ともに増加を示していた。特徴的な動向としては、非常勤の細胞検査士数の比率が増えている点、専門医のうち臨床医数が伸び悩んでいる点、公的検診施設と検査会社で細胞検査士数に対する専門医数がかかなり低率で推移している点、等があげられた。非常勤の細胞検査士数の比率が増えていることから、資格更新作業では柔軟な配慮が必要と思われた。また、臨床医の専門医数が伸び悩んでいる点については、臨床における細胞診の重要性を臨床医に広く啓発していくことは学会として重要な方向性であり、これに対する学会運営についてもさらなる検討が必要と思われた。公的検診施設と検査会社では、細胞検査士数に対して専門医の比率がかかなり低いことが明らかとなり、両者間での意思疎通の齟齬の懸念や、専門医へ大きな負担がかかっている可能性などが考えられ、これらに対する対策についても今後の検討課題と思われた。

細胞検査士の1日あたりの全体の件数は減少傾向であったが、施設間格差が大きく、検査会社で大幅に増加していた。検体1件につき標本2枚以上のこともあるため、検査会社の責任者は精度管理上、過剰な鏡検枚数(認定施設に

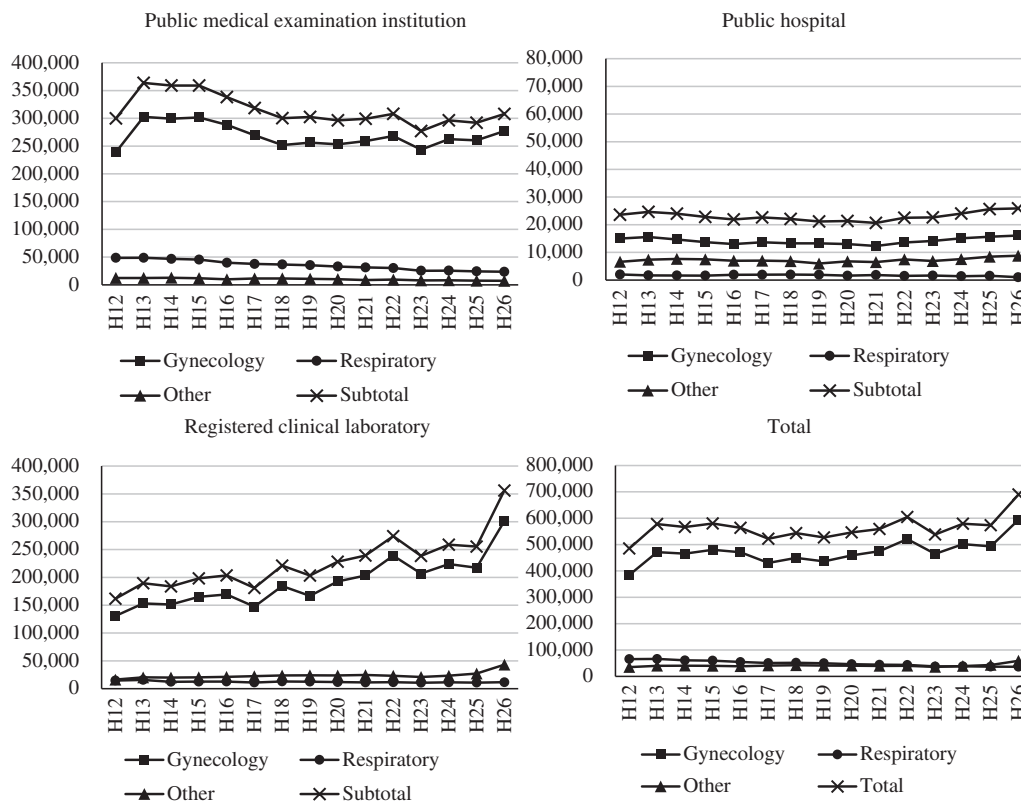


Fig. 6 Numbers of screening cases by region in individual institutions.

対する細胞診精度管理ガイドラインでは1日90枚が上限¹⁴⁾とならぬよう、適正範囲内の鏡検体制の整備に努めていただきたいと要望する。

地域定点観測では、いくつかの結果に地域差がみられたが、いずれも特定の地域に極端に偏っているとはいえず、今後の動向を注視する必要があると思われた。なお、件数の増加率や、細胞検査士数と専門医数との比率、あるいは1日の件数について地域定点よりも施設定点で高値傾向となった理由として、地域定点では私立の大学病院や個人病院などさまざまな施設が含まれ、両者の規模による違いが考えられた。

平成19年に閣議決定された「がん対策推進基本計画」において、がんの早期発見の観点から、がん検診の受診率を5年以内に50%とするとの目標が掲げられた¹⁵⁾。これを受けて、平成20年に厚生労働省よりがん検診事業に対する精度管理の指標と目標が示された¹⁶⁾。この中で細胞診に対しても精度管理項目が細かく示されており、がん検診において細胞診が重要視されていることが推測された。本学会においても診断精度向上のためのさまざまな対策や検討がなされてきている^{17~22)}。また、子宮頸がん検診推進活動(子宮の日キャンペーン)などにより、一般市民に対する子宮頸がん検診の啓発活動も精力的に行われ、検診率向上にも

寄与している可能性が推測された。

子宮頸がん検診については、細胞診件数は子宮頸がん検診受診率の増加と同調した変動を示していることが明らかとなった。子宮頸がんによる死亡率は検診受診率の上昇とともに低下してきていることを考えると、細胞診は直接この死亡率低下に寄与していることが推測された。子宮頸がん検診での検査項目は現在、問診、視診、細胞診および内診となっているが、この中で細胞診は質的診断法として検診を支えるきわめて重要な位置にあることを改めて確認することができた。これまで、わが国を含め多くの国で子宮頸部擦過細胞診による推奨グレードをA(特に取り入れるべきだとする勧告の支持する十分な証拠がある)やB(死亡率減少効果を示す相応な証拠があるので、実施することを勧める)としており、細胞診に対する信頼性は揺るぎないと思われる。しかし、検診受診率の動向をみると、平成15年度から平成22年度までは14.8%増加したのに対し、平成22年度から平成26年度までの増加率は1.9%と、近年、受診率は伸び悩んでおり、それに伴い子宮頸がんによる死亡率は横ばい傾向となってきた。これは、特に若年層の検診離れが大きく影響していると考えられている^{23,24)}。

肺がん検診に関しては、わが国と海外では喀痰細胞診に対する見解が異なり、海外ではランダム化比較対照試験の

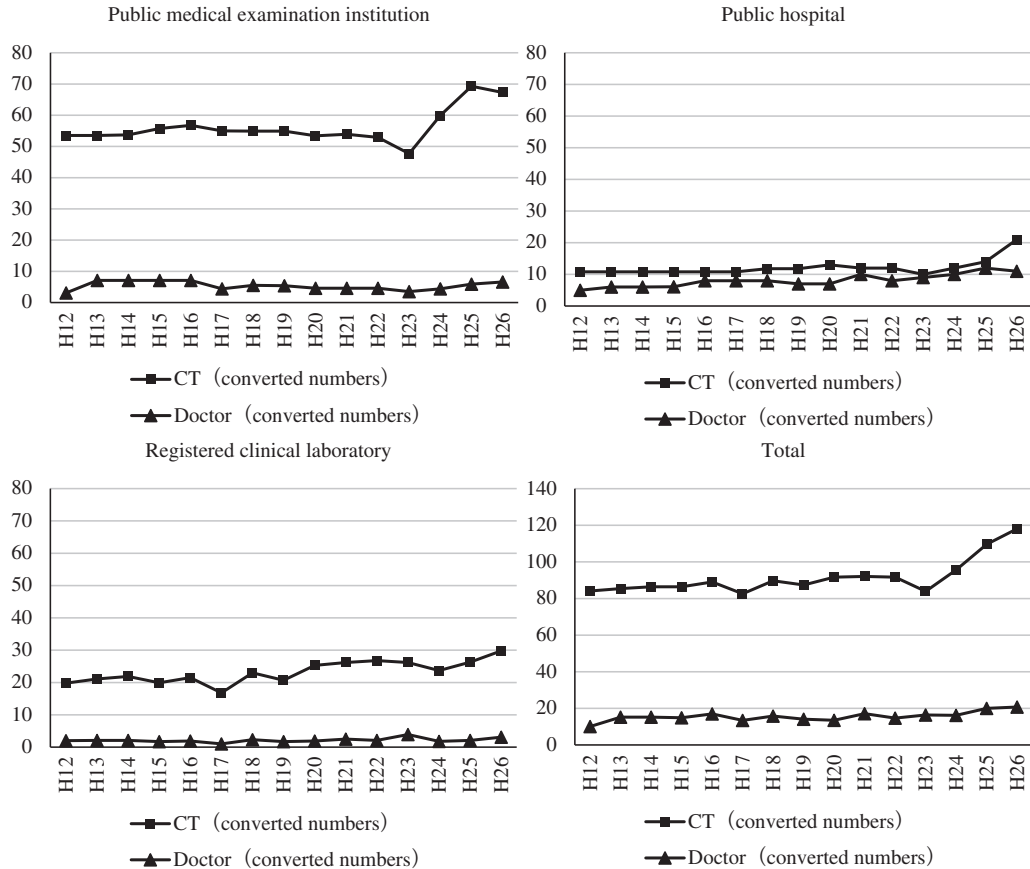


Fig. 7 Converted numbers of cytotechnologists and board-certified medical doctors in individual institutions.
CT : Cytotechnologist. Doctor : Board-certified medical doctor.

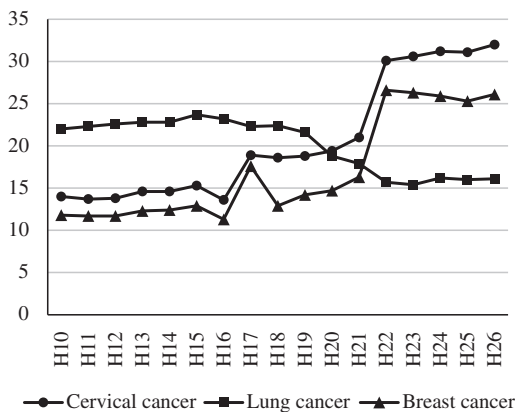


Fig. 8 Rates of cancer screening by the Ministry of Health, Labour and Welfare (%).

結果から推奨グレードは D (排除すべきだとする勧告を支持する相当な証拠がある) とする国が多い^{25,26)}。しかし、この根拠となった研究はいずれも 1970~1980 年代であり、ただちに現代にも当てはまるとは結論しえない。わが国では、当時との治療技術の違いなど、現代への適用に疑問が

あるとして、がん検診によって有意に癌の死亡率が低下したとする国内での多くの観察研究の結果に基づき、推奨グレードは B とされ、今日にいたっている。しかしながら、喀痰細胞診の感度は婦人科ほど高くはなく、診断精度や精度管理の点で課題も多いことも指摘されている¹⁷⁾。また、肺がん検診の受診率は近年低迷の傾向を示している¹³⁾。厚生労働省の国民生活基調調査による健康診断や人間ドックを受けなかった最も多い理由として、20~29 歳では「めんどうだから」、30~50 歳代は「時間が取れなかったから」、60 歳代以上は「心配な時はいつでも医療機関を受診できるから」と、受診に対する関心の低さを示すような結果が出ている²⁷⁾。また、低迷の原因のひとつに、平成 10 年のがん検診事業の一般財源化に伴い、各地方自治体の取り組みの違いなどによる影響も考えられている²³⁾。わが国の検診受診率は諸外国と比べ格段に低い現実に鑑み、本学会としても市民公開講座などによる一般市民への呼びかけなど、がん検診に対する啓発対策も今後の課題と思われた。

V. 結 語

本定点観測によって以下の点を確認され、本観測の意義が認められた。

- 1) わが国のがん検診において、細胞診の貢献度は高く、特に子宮頸がん検診では検診を支える重要な役割を担っていることが推定された。
- 2) 鏡検施設の中で検査会社の件数の急増に伴い、そこでの細胞検査士の1日当たりの件数の増加、非常勤の細胞検査士数の増加傾向、細胞診専門医のうち臨床医数の伸び悩み、公的検診施設や検査会社では細胞検査士数に対して専門医の比率がかなり低く、これによる両者の意思の疎通の齟齬の懸念や専門医への負担の増加の可能性など、多くの課題が可視化された。

著者所属

古旗 淳：順天堂大学大学院医学研究科形態解析イメージング研究室
荒木邦夫：国立病院機構松江医療センター呼吸器外科

大石徹郎：鳥取大学医学部附属病院女性診療科群

加勢宏明：長岡中央総合病院産婦人科

片山博徳：日本医科大学多摩永山病院病理部

河野裕夫：山口大学大学院医学系研究科保健学専攻

川本雅司：帝京大学医学部附属溝口病院病理診断科

九島巳樹：昭和大学江東豊洲病院臨床病理診断科

小松京子：がん研究会有明病院臨床病理センター

関根浄治：鳥根大学医学部歯科口腔外科

竹原和宏：四国がんセンター婦人科

中泉明彦：創価大学看護学部

野本靖史：我孫子聖仁会病院緩和ケア内科

畠 榮：神戸常磐大学保健科学部医療検査学科

松下倫子：鳥取大学医学部病態検査学講座

松本慎二：福岡大学病院病理部

三宅康之：倉敷芸術科学大学生命科学部生命医科学科

廣岡保明：鳥取大学医学部病態検査学講座

本報告に関して開示すべき利益相反は以下のとおりです。

三宅康之 内容：その他報酬、企業名等：岡山医学検査センター。

廣岡保明 内容：奨学寄附金、企業名等：森クリニック。

謝辞 長期間にわたり、本調査の趣旨にご賛同頂き、アンケートにご協力頂いた北海道、宮城県、熊本県の各臨床細胞学会の事務局の皆様、各施設の細胞検査士および専門医の皆様、ならびに、本定点観測の集計にご尽力を賜った歴代の公益社団法人日本臨床細胞学会総務委員会委員長の長谷川壽彦先生、平井康夫先生（旧支部長連絡会議運営小委員会委員長も歴任）、馬場雅行先生、青木大輔先生、佐藤之俊先生、同学会地域連絡委員会（旧支部長連絡会議運営小委員会、あるいは旧支部連絡委員会）委員長の中山裕樹先生、日浦昌道先生、児玉省二先生、同学会渉外広報委員会委員長の加来恒壽先生、同学会事務

局の皆様、および旧日本細胞診断学推進協会理事長の半藤 保先生に心より感謝申し上げます。

Abstract

Objective : The purpose of this report was to clarify the significance of a questionnaire survey conducted by a fixed-point observation continued for 15 years.

Study design : From 2000 to 2014, a questionnaire survey was performed to determine the numbers of screening cases, cytotechnologists and board-certified medical doctors in Hokkaido, Miyagi and Kumamoto prefectures, and the results were aggregated.

Results : The total number of screening cases in 2014 was higher, at 9.8%, compared to the number in 2003. In particular, the increase in the number of registered clinical laboratories was significant. Although the number of gynecological cases increased, that of respiratory cases decreased significantly. The number of cytotechnologists and board-certified medical doctors increased whereas that of full-time-clinicians decreased. The daily number of cases of cytotechnologists per capita decreased from 15.4 to 13.6. The difference in the ratio between cytotechnologists and board-certified medical doctors among facilities was significant.

Conclusion : The changes in the numbers of gynecological and respiratory cases were synchronous with those in the rates of cancer screening by the Ministry of Health, Labour and Welfare. The results suggested a substantial contribution of cytology to cancer screening, however, several problems associated with facilities and cytology employees were identified.

文 献

- 1) 長谷川壽彦, 平井康夫. 細胞診に関するアンケート (平成10年度) 集計結果. 日臨細胞会誌 2000; 39 (4): v-vi.
- 2) 平井康夫, 中山裕樹, 半藤 保. 細胞診に関するアンケート (定点観測) 集計結果. 日臨細胞会誌 2002; 41 (1): ii.
- 3) 平井康夫, 中山裕樹, 半藤 保. 細胞診に関するアンケート (定点観測) 集計結果. 日臨細胞会誌 2003; 42 (1): xi.
- 4) 平井康夫, 中山裕樹, 半藤 保. 細胞診に関するアンケート (定点観測) 集計結果. 日臨細胞会誌 2004; 43 (1): xiii-xiv.
- 5) 平井康夫, 中山裕樹, 半藤 保. 細胞診に関するアンケート (定点観測) 集計結果. 日臨細胞会誌 2004; 43 (6): iii-iv.
- 6) 平井康夫, 中山裕樹, 半藤 保. 細胞診に関するアンケート (定点観測) 集計結果. 日臨細胞会誌 2005; 44 (6): i-ii.
- 7) 平井康夫, 中山裕樹, 半藤 保. 細胞診に関するアンケート (定点観測) 集計結果. 日臨細胞会誌 2007; 46 (1): ii-iii.
- 8) 馬場雅行, 日浦昌道, 半藤 保. 細胞診に関するアンケート (定点観測) 集計結果. 日臨細胞会誌 2008; 47 (1): v-vi.
- 9) 青木大輔, 日浦昌道, 半藤 保. 細胞診に関するアンケート (定点観測) 集計結果. 日臨細胞会誌 2011; 50 (1): iv-vi.
- 10) 佐藤之俊, 児玉省二. 細胞診に関するアンケート (定点観測)

- 集計結果. 日臨細胞会誌 2014; 53 (1): vii-ix.
- 11) 加来恒壽, 広岡保明. 細胞診に関するアンケート (定点観測) 集計結果. 日臨細胞会誌 2016; 55 (1): イエローページ No. 11.
 - 12) 加来恒壽, 広岡保明. 細胞診に関するアンケート (定点観測) 集計結果. 日臨細胞会誌 2017; 56 (2): イエローページ No. 6.
 - 13) 厚生労働省地域保健・健康増進事業報告: 結果の概要. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/32-19d.html> (アクセス日: 2018年3月2日)
 - 14) 蔵本博行, 石原徳博. 認定施設に対する細胞診精度管理ガイドライン. 日臨細胞会誌 2012; 51 (4): xxxv-xxxvii.
 - 15) 厚生労働省がん対策推進基本計画. https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-kenkoukyoku/gan_keikaku03.pdf. (アクセス日: 2018年5月11日)
 - 16) 厚生労働省がん検診事業の評価に関する委員会: 今後の我が国におけるがん検診事業評価の在り方について. <https://www.mhlw.go.jp/shingi/2008/03/dl/s0301-4c.pdf>. (アクセス日: 2018年5月14日)
 - 17) 植田政嗣, 青木大輔, 石井保吉, 田路英作, 布引 治, 長谷川壽彦・ほか. 子宮頸がん検診における細胞診の精度管理に関するワーキンググループ調査報告. 日臨細胞会誌 2012; 51 (4): xxv-xxix.
 - 18) 佐藤雅美, 柴 光年, 齋藤泰紀, 佐藤之俊, 渋谷 潔, 土田敬明・ほか. 日本肺癌学会・日本臨床細胞学会 2学会合同委員会報告: 肺がん検診における喀痰細胞診の診断一致性と標準化. 肺癌 2015; 55: 859-865.
 - 19) 馬場雅行, 池田徳彦, 佐川元保, 伊豫田明, 宝来 威, 中嶋隆太郎・ほか. 日本臨床細胞学会・日本肺癌学会・日本呼吸器内視鏡学会・3学会合同委員会報告: 肺門部早期肺癌実態調査アンケート報告. 日臨細胞会誌 2012; 51: 13-21.
 - 20) 中山裕樹, 土居大祐, 小野瀬亮, 河合尚基, 加藤久盛, 岡島弘幸・ほか. 子宮頸がん一次検診における頸部細胞診を取り巻く諸問題の検討. 日臨細胞会誌 1997; 36: 478-483.
 - 21) 佐藤雅美, 齋藤泰紀, 鈴木隆一郎, 関本 信, 岩波 洋, 高島 力・ほか. 肺癌検診喀痰細胞診判定基準に関する検討. 日臨細胞会誌 1997; 36: 490-497.
 - 22) 佐藤雅美, 齋藤泰紀, 鈴木隆一郎, 関本 信, 岩波 洋, 高島 力・ほか. 喀痰細胞診を用いた肺癌検診の精度管理の成績. 日臨細胞会誌 1997; 36: 568-575.
 - 23) 松浦祐介, 川越俊典, 土岐尚之, 蜂須賀徹, 柏村正道. 日本における子宮頸がん検診の現状と課題. 産業医科大雑誌 2009; 31: 181-193.
 - 24) 松浦祐介, 安永耕介, 田中真由美, 川越俊典, 土岐尚之, 柏村正道. 子宮頸がん検診の検討一年齢別にみた子宮頸がん検診の重要性. 日臨細胞会誌 2004; 43: 1-6.
 - 25) 久道 茂, 大島 明, 小池昭彦, 鈴木隆一郎, 館野之男, 富永祐民・ほか. 厚生省 がん検診の有効性評価に関する研究班 (主任研究者: 久道 茂): がん検診の有効性評価に関する情報提供のための手引き. 東京: 財団法人日本公衆衛生協会; 1998.
 - 26) 佐川元保, 中山富雄, 遠藤千顕, 濱島ちさと, 齋藤 博, 祖父江友孝. 有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン (普及版). 癌と化学療法 2007; 34: 481-501.
 - 27) 厚生労働省国民生活基調調査. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/list/20-21.html> (アクセス日: 2018年5月9日)

症 例

頸部リンパ節に発生した濾胞樹状細胞肉腫 follicular dendritic cell sarcoma の 1 例

玉城 真太¹⁾ 笹栗 毅和²⁾ 安部 拓也¹⁾ 西山 純司¹⁾
立岩 友美¹⁾ 豊嶋 憲子¹⁾ 奥菌 学¹⁾

独立行政法人地域医療機能推進機構九州病院中央検査室¹⁾, 同 病理検査科²⁾

背景: 濾胞樹状細胞肉腫 (follicular dendritic cell sarcoma, 以下 FDSC) は, リンパ濾胞内に存在する濾胞樹状細胞が腫瘍性増殖を示したものである。まれな腫瘍であることから, その細胞学的な診断は難しい。今回, リンパ節に発生した FDSC の 1 例を経験したので, その細胞学的所見を中心として報告する。

症例: 60 歳代, 女性。左頸部腫瘍が認められ, 当院紹介受診した。穿刺吸引細胞診では, 結合性に乏しい細胞境界不明瞭な異型細胞が集塊状に出現していた。細胞質は豊富で空胞状であり, 核は類円形~楕円形で核膜は薄く, 繊細なクロマチンと大型明瞭な核小体を有していた。低分化癌を疑ったが組織型の推定は困難であった。組織学的にはリンパ節内において, 上皮様細胞が充実胞巣状に増殖する像や紡錘形細胞が束状, 渦巻き状に増殖する像を認め, 小型リンパ球が介在していた。CD21 陽性などの免疫組織化学染色の結果と併せ, 頸部リンパ節原発の FDSC と診断された。

結論: 本例で認めた細胞学的特徴は FDSC を推定するうえで有用な所見と考えられた。

Key words : Follicular dendritic cell sarcoma, Cytology, Head and Neck, Lymph node, Case report

I. はじめに

濾胞樹状細胞はリンパ濾胞に局在し, 長い樹状細胞突起を絡ませて濾胞構造を維持するとともに, B リンパ球への免疫応答の誘導・調節にかかわっている抗原提示細胞の一つである。濾胞樹状細胞が腫瘍性増殖を示す濾胞樹状細胞

肉腫 (follicular dendritic cell sarcoma, 以下 FDSC) は, 組織球ならびに樹状細胞腫瘍の一つに分類されるまれな腫瘍であり, 細胞診に関する報告は少ない。今回, 術前の穿刺吸引細胞診では組織型の推定が困難であった, 左頸部リンパ節原発 FDSC の 1 例を経験したので報告する。

II. 症 例

患者: 60 歳代, 女性。

主訴: 左顎下部腫瘍。

既往歴: 腺腫様甲状腺腫 (甲状腺亜全摘出術後 8 年)。

現病歴: 上記既往のため前医にて経過観察中であったが, 約 2 ヶ月前に左頸部腫瘍を自覚した。超音波検査で同部に 2 cm 大の等~低輝度を呈する腫瘍性病変を認め, 顎下腺腫瘍が疑われ当院紹介受診。穿刺吸引細胞診が施行された後の CT 検査では, 左顎下腺背側に 3.7×2.5×1.8 cm の結節性病変がみられ, 顎下腺を軽度圧排するもののその境界は明瞭なことからリンパ節病変が疑われた。穿刺吸引細

A case of nodal follicular dendritic cell sarcoma of the neck

Shinta TAMASHIRO¹⁾, C. T., J. S. C., Takakazu SASAGURI²⁾, M. D., Takuya ABE¹⁾, C. T., I. A. C., Jyunji NISHIYAMA¹⁾, C. T., I. A. C., Tomomi TATEIWA¹⁾, C. T., I. A. C., Noriko TOYOSHIMA¹⁾, C. T., J. S. C., Manabu OKUZONO¹⁾, C. T., J. S. C.

¹⁾Department of Clinical Laboratory, ²⁾Department of Clinical Pathology, Japan Community Health care Organization (JCHO) Kyushu Hospital

論文刷請求先 〒 903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原 207 国立大学法人琉球大学医学部附属病院病理部 玉城真太

平成 30 年 11 月 9 日受付

平成 31 年 4 月 22 日受理

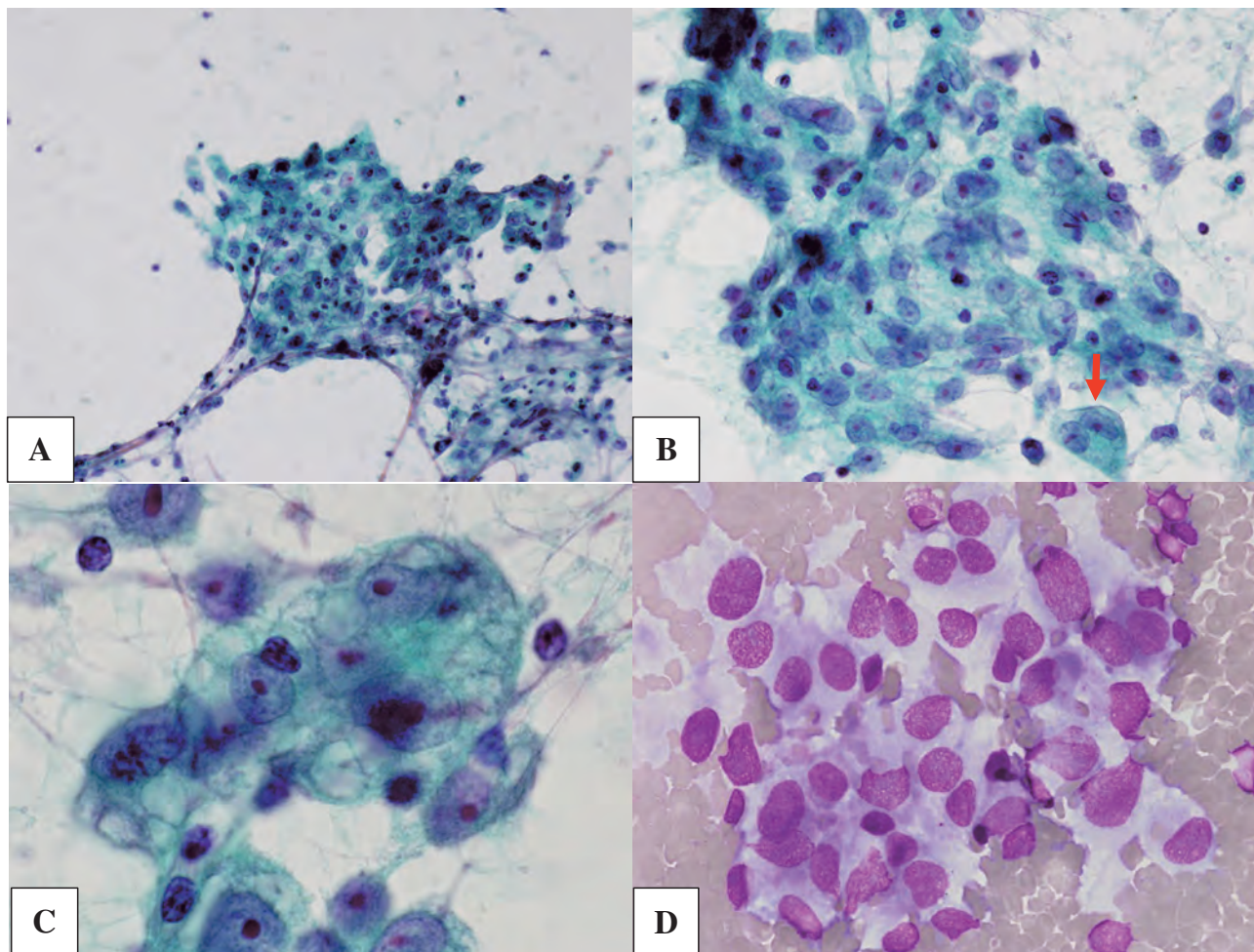


Photo. 1 Aspiration cytology (A-C : Papanicolaou staining, D : Giemsa staining). A : The smear showed loosely cohesive clusters of haphazardly arranged tumor cells, with some small lymphocytes in the background ($\times 20$). B : The cell borders were indistinct, and a binucleated cell was also present (arrow) ($\times 40$). C : The nuclei were round to oval, with fine granular chromatin, delicate nuclear membranes and prominent nucleoli. The cytoplasm was abundant and vesicular ($\times 100$). D : A few basophilic granules were seen in the cytoplasm ($\times 40$).

胞診では悪性病変が疑われるも組織型の推定にはいたらず、左頸部腫瘍摘出術が施行された。術中迅速組織検査にて扁平上皮癌のリンパ節転移が疑われ、周囲リンパ節郭清術が追加された。

III. 細胞学的所見

穿刺吸引細胞診：結合性の乏しい軽度重積した異型細胞集塊が出現していたが、孤立散在性の細胞もみられた (Photo. 1A)。背景や細胞集塊内には少数ながら小型リンパ球の存在を認めた。腫瘍細胞の細胞境界は不明瞭で、一部には二核や多核の細胞もみられた (Photo. 1B)。細胞質は豊富で空胞状を呈し、核は類円形～楕円形で大小不同があり、核膜は薄かった (Photo. 1C)。核クロマチンは繊細で、大型で明瞭な好酸性核小体を 1 個有していた。ギムザ染色

では細胞境界が不明瞭で、細胞質は塩基性に乏しく、細胞質内には明らかな顆粒等は認めなかった (Photo. 1D)。当初は臨床的に顎下腺腫瘍が疑われていたことから、推定組織型として唾液腺導管癌や扁平上皮癌を含む低分化癌、または筋上皮由来の腫瘍などを想定した。しかしながら特徴的所見には乏しく思われ、悪性を疑うものの組織型については推定困難とした。

腫瘍捺印細胞診：背景には穿刺吸引細胞診標本に比べ、多数の小型リンパ球が混在しており、腫瘍細胞集塊の内部および周囲には血管結合織が介在していた (Photo. 2A)。結合性の乏しい軽度重積した細胞集塊や孤立散在性細胞とともに、より細胞結合性の強い細胞集塊がみられ、紡錘形の異型細胞が、束状集塊で出現していた (Photo. 2B)。また、渦巻き状の構築を示す集塊も認められた (Photo. 2C)。核は結合性の乏しい部分では円形核が主体で、比較的結合

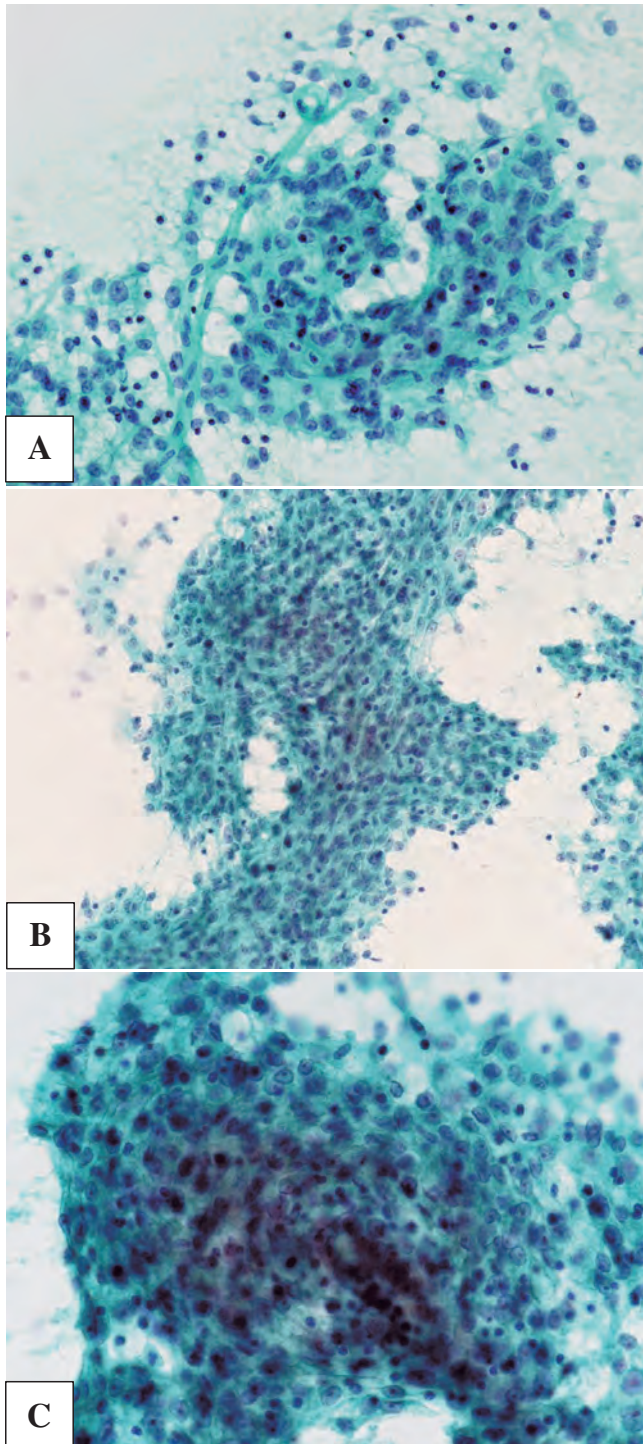


Photo. 2 Imprint cytology (A-C : Papanicolaou staining). A : Small lymphocytes and a vascular stroma were present in the background and admixed with the tumor cells ($\times 20$). B : Cohesive clusters of spindle-shaped cells arranged in fascicles ($\times 20$). C : The tumor cell clusters, arranged in whorls, showed overlapping of the nuclei ($\times 40$).

性の強い束状集塊部分では楕円～短紡錘形核が主体であったが、細胞質、核膜、核クロマチン、核小体などの所見は術前穿刺吸引細胞診の細胞像と同様であった。

穿刺吸引細胞診と腫瘍捺印細胞診の所見から、低分化扁平上皮癌、あるいはリンパ上皮癌の可能性を考えた。

IV. 病理組織学的所見

摘出された左頸部腫瘍の断面は暗赤色調・充実性で、薄い被膜に覆われていた。組織像では、腫瘍辺縁にわずかながら非腫瘍性リンパ節組織が確認され、リンパ節病変とみなされた (Photo. 3A)。血管線維結合織により区画される大小の癒合分葉状腫瘍胞巣が形成され、腫瘍細胞はシート状配列をなして増生していた。腫瘍細胞は類円形あるいは紡錘形状で好酸性細胞質を有しており、腫瘍細胞間には小リンパ球の浸潤が認められた。類円形細胞は比較的豊富な細胞質を有した上皮細胞様であり (Photo. 3B)、紡錘形細胞は束状、渦巻き状配列を示していた (Photo. 3C)。核は明るく水泡状で、その中心に明瞭な核小体 1 個を認めた。核には軽度～中等度の多形性がみられ、核分裂像はほとんどみられず、また、壊死は認めなかった。

免疫組織化学染色では CD21 (Photo. 3D)、CD23、CD35、D2-40、vimentin が陽性で、cytokeratin AE1/AE3、CK5/6、EMA、p40、p63、S-100 蛋白、CD1a、CD3、CD20、CD56、CD68、HMB45 は陰性であった。Ki-67 陽性率は 10% 程度で、また、EBER-ISH は陰性であった。郭清された周囲リンパ節に病変はみられず、また、臨床的に他の原発病変を認めなかったことから、頸部リンパ節に原発した FDCS と診断された。

V. 考 察

FDCS は 1986 年に Monda ら¹⁾によって初めて報告されたまれな腫瘍である。東アジア諸国からの報告が多く²⁾、若年～中年成人に発生し、明らかな性差はない^{3,4)}。リンパ節を主体に発生する^{1,4)}が、節外性に全身諸臓器にみられることもまれではない^{2,3,5)}。頭頸部は FDCS の好発領域であり²⁾、緩徐に発育する無痛性腫瘍であることが多く、局所に大型の腫瘍 (平均 7 cm 大) を形成する³⁾。治療の第一選択は外科的切除である³⁾。予後はおおむね低～中悪性度で、緩徐な進行を示す^{2,4)}。

濾胞樹状細胞はリンパ濾胞に局在する抗原提示細胞の一つで、クロマチン微細な水泡状核を有した紡錘形細胞である。光顕的には同定の難しい細胞であるが、免疫組織化学的に CD21、CD23、CD35 を基本としたマーカーに陽性と

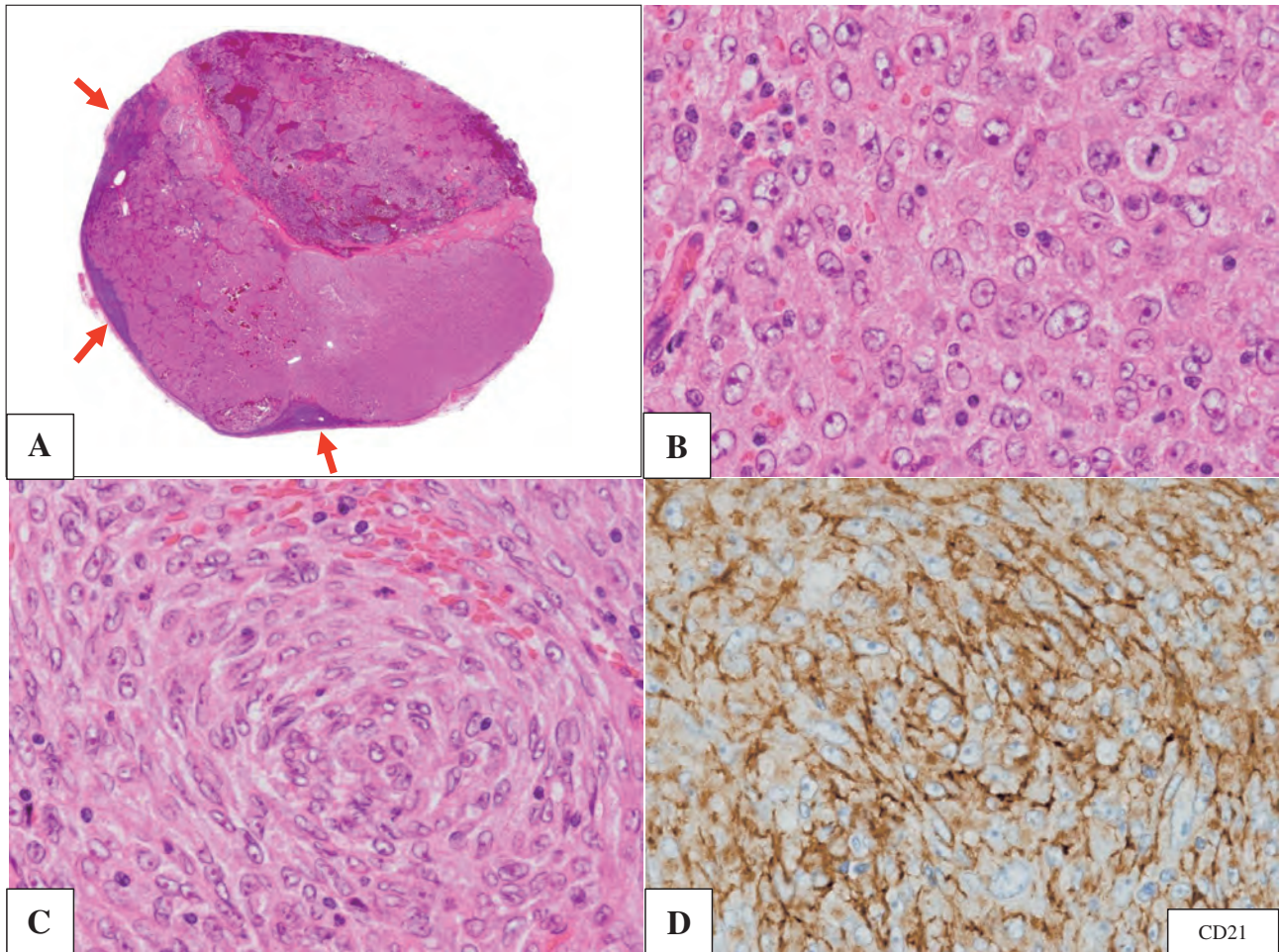


Photo. 3 Histology of the tumor arising from the lymph node (A-C : H. E. staining, D : Immunohistochemical staining). A : The lymph node structure was largely replaced by the tumor cells, with the tumor sharply demarcated from the residual lymphoid tissue (arrows) (loupe). B : Epithelial-like cells with abundant eosinophilic cytoplasm, and round to oval nuclei with finely granular chromatin and prominent nucleoli are seen. Numerous small lymphocytes are also observed ($\times 40$). C : The spindle-shaped cells are arranged in fascicles and whorls ($\times 40$). D : Immunohistochemically, the tumor cells showed positive staining for CD21 ($\times 40$).

なる。また、電子顕微鏡的には細く長い樹状細胞突起を有し、デスモゾーム様接着を伴っている⁶⁾。FDCSではこの濾胞樹状細胞が腫瘍化するが、紡錘形細胞が束状、花むしろ状、渦巻き状(360°型)に増殖し、また、細胞質が豊かな上皮様細胞も認められる³⁾。核内偽封入体像や、二核・多核細胞をみることが多く^{3,6)}、腫瘍細胞間には小リンパ球の浸潤を伴う^{3,5)}。腫瘍径が6 cm以上、凝固壊死の存在、高核分裂数(10強拡大視野中5個以上)、顕著な細胞異型は予後不良因子とされる^{2~4)}。本例は類似の組織像を示していたが、予後不良の変化は明らかでなかった。

腫瘍化の機序は明らかではないが、FDCSの約10~20%に硝子血管型のキャスルマン病が先行性あるいは同時にみられることが知られている^{3,5,7)}。FDCSには通常型と臨床像および組織像が異なる炎症性偽腫瘍類似型があり、

この亜型の腫瘍細胞にはEBウイルス感染が認められる。しかしながら、通常型はEBウイルス感染と関連性はない³⁾。

鑑別疾患には、指状陥入細胞肉腫などの組織球・樹状細胞系腫瘍、転移性癌(頭頸部では特にリンパ節転移した扁平上皮癌)、紡錘細胞肉腫、悪性黒色腫、悪性リンパ腫など、さまざまな腫瘍が挙げられる^{1,4,6,8)}。FDCS症例の30~58%で当初の診断が誤っていたとする報告もあり⁴⁾、FDCSの診断はまずはその可能性を念頭に置くことが重要となる。確定診断には免疫組織化学的検討が必要となるが、CD21、CD23、CD35などの基本マーカーの一つ以上に陽性となることが求められる³⁾。しかしながら、例えばCD21は一部のB細胞リンパ腫に陽性となることがあり、CXCL13、clusterin、podoplanin/D2-40、desmoplakinなどの他のマーカーを組み合わせ、3つ以上に陽性となること

を確認すべきだとするものもある⁸⁾。

細胞診における FDCS の報告に関しては 1996 年の Dusenbery らが最初であり⁹⁾、本邦では 2017 年までに 2 例の症例報告論文があり、学会発表抄録を含めると 13 例の報告がある。細胞形態学的特徴についてまとめると^{9~14)}、小型リンパ球を背景に、細胞境界が不明瞭な紡錘形や多辺形、類円形細胞が結合性の乏しい集塊あるいは孤立散在性に出現し、一部は裸核状もみられる。細胞質は豊富、ライトグリーン好性や細網状で、核は卵円形や紡錘形であり、核形の不整や切れ込みを伴い、多核細胞もみられる。核膜は薄く、核クロマチンは細～粗顆粒状、小型～比較的明瞭大型な好酸性核小体を 1～数個認める。本例にも共通する所見を多く認めたが、核内偽封入体を認めるとの報告⁹⁾については、本例では明らかでなかった。

個々の細胞所見からは低分化な癌との鑑別が困難となる場合があり、扁平上皮癌、未分化癌、原発不明癌等のリンパ節転移が推察された報告があり、中には大腸癌の転移が考えられたものもある^{9,10,13,14)}。われわれも、平面的あるいは束状の細胞集塊に緩いながらも細胞間の結合性がうかがえたことから、低分化癌の可能性を疑った。しかしながら、後方視的な観察では、細胞結合性の乏しい平面状～軽度重積集塊の部分では核間距離が不均一で、集塊内に明らかな細胞配列や極性が認められなかった。細胞境界や集塊の辺縁も不明瞭で、裸核細胞や多核細胞がみられる点でも一般的な癌の所見とは異なる。捺印標本では結合性の乏しい集塊に加え、より細胞結合性の強い紡錘形細胞が束状集塊で出現する部分がみられ、上皮性腫瘍との鑑別を要した。核所見より穿刺吸引での細胞と同様であるとの判断は可能であったが、多彩な形態で出現することも FDCS の細胞像の特徴の一つと考えられた。また、一部に認められた全周性の渦巻き状集塊は、通常の上皮性腫瘍ではみられない特徴的な細胞像であり、FDCS と癌との鑑別に有用と思われる。核クロマチンは細顆粒状で繊細、核縁の肥厚もみられないことは、土田ら¹³⁾や Ojha ら¹⁵⁾も述べているように組織球に類似するような核所見であり、FDCS に特徴的なものと思われた。リンパ球の介在は FDCS の特徴の一つであるが、リンパ上皮癌などのリンパ球浸潤を伴った癌や、あるいはリンパ節転移した癌の場合もあるため、注意が必要である。

頭頸部領域の細胞診では臨床および画像所見のみでは穿刺部位の特定は困難な場合が少なくないため、各臓器に応じたさまざまな組織型を想定しなければならない。FDCS は遭遇する機会の少ないまれな疾患であるが、本例で得られた所見は FDCS を推定するうえでは有用と思われ、このような所見が得られた場合は積極的に免疫組織化学的検索を組み合わせて、的確な診断に近づけていくことが重要である。

著者らは開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第 32 回福岡県臨床細胞学会総会・学術集会 (2016 年 12 月、北九州) にて発表した。

Abstract

Background : Follicular dendritic cell sarcoma (FDCS) is a neoplasm derived from the dendritic cells of lymphoid follicles. Because of its rarity, cytological diagnosis poses a challenge. We report a case of nodal FDCS, focusing on the cytological findings.

Case : A woman in her sixties was admitted to our hospital with a mass in the cervical region. Fine needle aspiration cytology showed clusters of loosely cohesive tumor cells with indistinct cell borders. The cytoplasm was abundant and foamy, and the nuclei were round to oval, with fine delicate chromatin, prominent nucleoli and delicate nuclear membranes. Initially, the findings were considered to be consistent with poorly differentiated carcinoma, and it was difficult to make further cytological diagnosis. Histologically, the resected tumor was found to be a tumor of the lymph node composed of proliferating epithelial-like cells arranged in a coalescent nodular pattern and spindle-shaped cells arranged in fascicles and whorls, admixed with small lymphocytes. In addition to these findings, the results of immuno-histochemical staining (CD21+) confirmed the diagnosis of FDCS.

Conclusion : The cytological findings in our case appeared to be characteristic and sufficiently useful to suggest the diagnosis of FDCS.

文 献

- 1) Monda, L., Warnke, R., Rosai, J. A primary lymph node malignancy with features suggestive of dendritic reticulum cell differentiation. A case of 4 cases. *Am J Pathol* 1986 ; 122 : 562-572.
- 2) Saygin, C., Uzunaslari, D., Ozguroglu, M., Senocak, M., Tuzuner, N. Dendritic cell sarcoma : A pooled analysis including 462 cases with presentation of our case series. *Oncology Hematology* 2013 ; 88 : 253-271.
- 3) Chan, J. K. C., Pileri, S. A., Fletcher, D. C. M., Weiss, L. M., Grogg, K. L. WHO classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th edition. Lyon : IARC press ; 2017. 476-478.
- 4) Annie, W., Sheeja, P. Follicular dendritic cell sarcoma. *Arch Pathol Lab Med* 2016 ; 140 : 186-190.
- 5) Chan, J. K. C., Fletcher, C. D. M., Nayer, S. J., Cooper, K. Follicular dendritic cell sarcoma. Clinicopathological analysis of 17 cases suggesting a malignant potential higher than currently recognized. *Cancer* 1997 ; 79 : 294-313.
- 6) Medeiros, L. J., O'Malley, D. P., Caraway, N. P., Vega, F., Elenitoba-Johnson, K. S. J., Lim, M. S. AFIP atlas of tumor pathology, 4th series, fascicle 20, Tumors of the lymph nodes and spleen. Washington, DC : American Resistry of Pathology ; 2017. 825-

- 836.
- 7) Chan, A. C., Chan, K. W., Chan, J. K., Au, W. Y., Ho, W. K., Ng, W. M. Development of follicular dendritic cell sarcoma in hyaline-vascular Castleman disease of the nasopharynx : tracing its evolution by sequential biopsies. *Histopathology* 2001 ; 38 : 510-518.
 - 8) 江倫太郎, 山川光徳. 組織球および樹状細胞腫瘍. 森茂朗, 監修. リンパ腫アトラス第 5 版. 東京 : 文光堂 ; 2018. 312-314.
 - 9) Dusenbery, D., Waston, C. G. Fine-needle aspiration biopsy findings in a case of follicular dendritic cell tumor. *Am J Clin Pathol* 1996 ; 106 : 5 : 689-692.
 - 10) Loo, C. K. C., Henderson, C., Rogan, K. Intraabdominal follicular dendritic cell sarcoma : report of a case with fine needle aspiration findings. *Acta Cytol* 2001 ; 45 : 999-1004.
 - 11) Fan, Y. S., Ng, W. K., Chan, A., Chan, G. S., Tsang, J., Chim, C. S., et al. Fine needle aspiration cytology in follicular dendritic cell sarcoma. A report of two cases. *Acta cytologica* 2007 ; 51 : 4 : 642-647.
 - 12) Ren, R., Sun, X., Staerckel, G., Sneige, N., Gong, Y. Fine needle aspiration cytology of a liver metastasis of follicular dendritic cell sarcoma. *Diagn Cytol* 2005 ; 32 : 38-43.
 - 13) 土田 秀, 中里宣正, 神山晴美, 原口理恵子, 飯島美砂, 吉田 勤・ほか. 捺印細胞診標本で扁平上皮癌と推定した, 肺原発の濾胞樹状細胞肉腫の 1 例. *日臨細胞会誌* 2009 ; 48(3) : 119-123.
 - 14) 小山田誠朋, 藤崎人美, 中島真由美, 田平真紀子, 菊田賢太郎, 末吉和宣. 穿刺吸引細胞診で Anaplastic tumor とした濾胞樹状細胞肉腫の 1 例. *日臨細胞学会九州連合会雑誌* 2012 ; 43 : 89-96.
 - 15) Ojha, S. S., Jain, R., Meenai, F., Nilkanthe, R., Haritwai, A. Cytomorphological findings of follicular dendritic cell sarcoma on fine-needle aspiration cytology. *Acta cytol* 2018 ; 62 : 145-150.
-

症 例

細胞診により子宮頸部大細胞神経内分泌癌を推定した2例

小作 大賢¹⁾ 小松 宏彰^{1,2)} 澤田真由美¹⁾ 下雅意^り¹⁾
 佐藤 慎也¹⁾ 桑本 聡史³⁾ 堀江 靖³⁾ 大石 徹郎¹⁾

鳥取大学医学部産科婦人科¹⁾, 総合病院山口赤十字病院産婦人科²⁾, 鳥取大学医学部附属病院病理診断科³⁾

背景：子宮頸部細胞診で大細胞神経内分泌癌 (large cell neuroendocrine carcinoma : LCNEC) と推定した子宮頸癌2例について報告する。

症例：症例1：47歳。半年間の性器出血のため受診。子宮頸部に長径50mmの腫瘍を認めた。頸部細胞診では、粗顆粒状クロマチンと比較的明瞭な核小体を有する異型細胞が辺縁に柵状配列を示す細胞集塊を形成していた。免疫細胞化学でsynaptophysin (Syn) 陽性であり、LCNECを推定した。組織診の結果、子宮頸癌IB2期LCNECと診断し、術前化学療法後に広汎性子宮全摘出術を施行した。症例2：36歳。性器出血が持続するため受診。子宮頸部に長径45mmの腫瘍を認めた。頸部細胞診では、核は類円形で、粗顆粒状クロマチンと比較的明瞭な核小体を有する異型細胞が緩い結合性を示す集塊を形成して出現していた。免疫細胞化学でSyn陽性であり、LCNECを推定した。組織診で子宮頸癌IIB期LCNECと確定し、同時化学放射線療法を施行した。

結論：頸部細胞診で特徴的な細胞所見を捉え、免疫染色を追加することで、本例をLCNECと推定することが可能であった。

Key words : Cervical cancer, Neuroendocrine tumor, Large cell neuroendocrine carcinoma

I. 緒 言

大細胞神経内分泌癌 (large cell neuroendocrine carcinoma : LCNEC) はWHO分類 (2014) で小細胞神経内

分泌癌 (small cell neuroendocrine carcinoma : SCNEC) とともに high-grade neuroendocrine carcinoma (HGNEC) に分類される。LCNEC は子宮頸部悪性腫瘍の0.08~0.6%未満とまれな腫瘍であり、早期から血行性転移をきたすため、急速な経過で進展する予後不良の組織型である¹⁾。子宮頸部細胞診にてLCNECと推定しえた2例を経験したので報告する。

II. 症 例

症例1：47歳，未妊。

主訴：性器出血。

既往歴：36歳，ネフローゼ症候群。

現病歴：半年前から性器出血を自覚し，精査目的に当科に紹介となった。コルポスコピー検査で，頸部前唇を主体として外向性発育を呈する易出血性の腫瘍を認め，経膈超音波検査で子宮頸部に長径50mmの腫瘍を認めた。腫瘍マーカー検査では明らかな異常を認めなかった。骨盤部

Presumptive diagnosis of large cell neuroendocrine cervical carcinoma based on cervical cytology—A report of two cases—

Daiken OSAKU¹⁾, M.D., Hiroaki KOMATSU^{1,2)}, M.D., Mayumi SAWADA¹⁾, M.D., Ruri SHIMOGAI¹⁾, M.D., Shinya SATO¹⁾, M.D., Satoshi KUWAMOTO³⁾, M.D., Yasushi HORIE³⁾, M.D., Tetsuro OISHI¹⁾, M.D.

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Tottori University Faculty of Medicine

²⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Yamaguchi Hospital

³⁾Department of Pathology, Tottori University Hospital

論文別刷請求先 〒683-8504 鳥取県米子市西町36の1 鳥取大学医学部産科婦人科 小作大賢

平成31年1月25日受付

令和元年6月18日受理

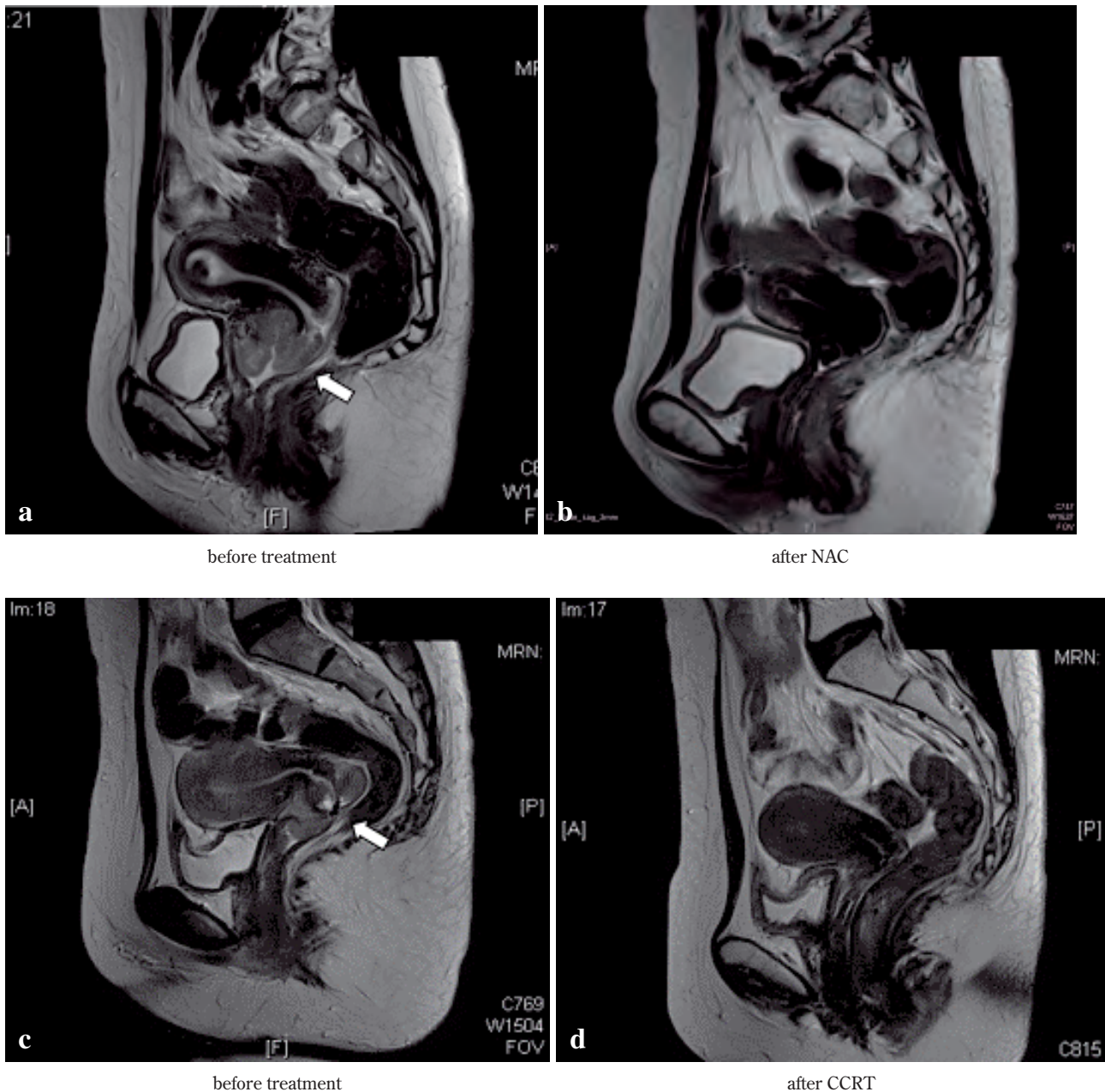


Photo. 1 Abdominal MRI (T2-weighted sequence) before and after treatment. (a) Case 1 : A tumor measuring $40 \times 50 \times 30$ mm in size is visualized in the uterine cervix (white arrow). (b) Case 1 : After 3 cycles of NAC, the tumor is no longer seen. (c) Case 2 : A tumor measuring $42 \times 37 \times 29$ mm in size is visualized in the uterine cervix (white arrow). (d) Case 2 : Complete response was noted after CCRT.

MRI 検査で子宮頸部前唇に $40 \times 50 \times 30$ mm の不整な腫瘤を認め、後唇に進展していた (Photo. 1a). CT 検査で明らかかなリンパ節腫大および遠隔転移を認めなかった. 膀胱鏡, 直腸鏡, 尿路造影検査で異常所見を認めなかった. Human papillomavirus (HPV) 検査は未施行であった.

治療経過 : 子宮頸癌 IB2 期 (組織型 : LCNEC) の診断で, 術前化学療法 (neoadjuvant chemotherapy : NAC) として dose-dense TC 療法 (Paclitaxel : $80 \text{ mg/m}^2/\text{week} \times 3$

回 + Carboplatin : AUC5) を 3 サイクル施行し腫瘍は著明に縮小した (Photo. 1b). 広汎性子宮全摘出術および両側付属器摘出術を施行し, 摘出標本では残存病変を認めず, 病理学的完全奏効の診断であった (ypT0N0M0). 治療終了から 8 ヶ月が経過し, 明らかな再発および遠隔転移を認めていない.

子宮頸部細胞診 : 血性背景に, 核は類円形で, 粗顆粒状クロマチンと小型で比較的明瞭な核小体を有する異型細胞

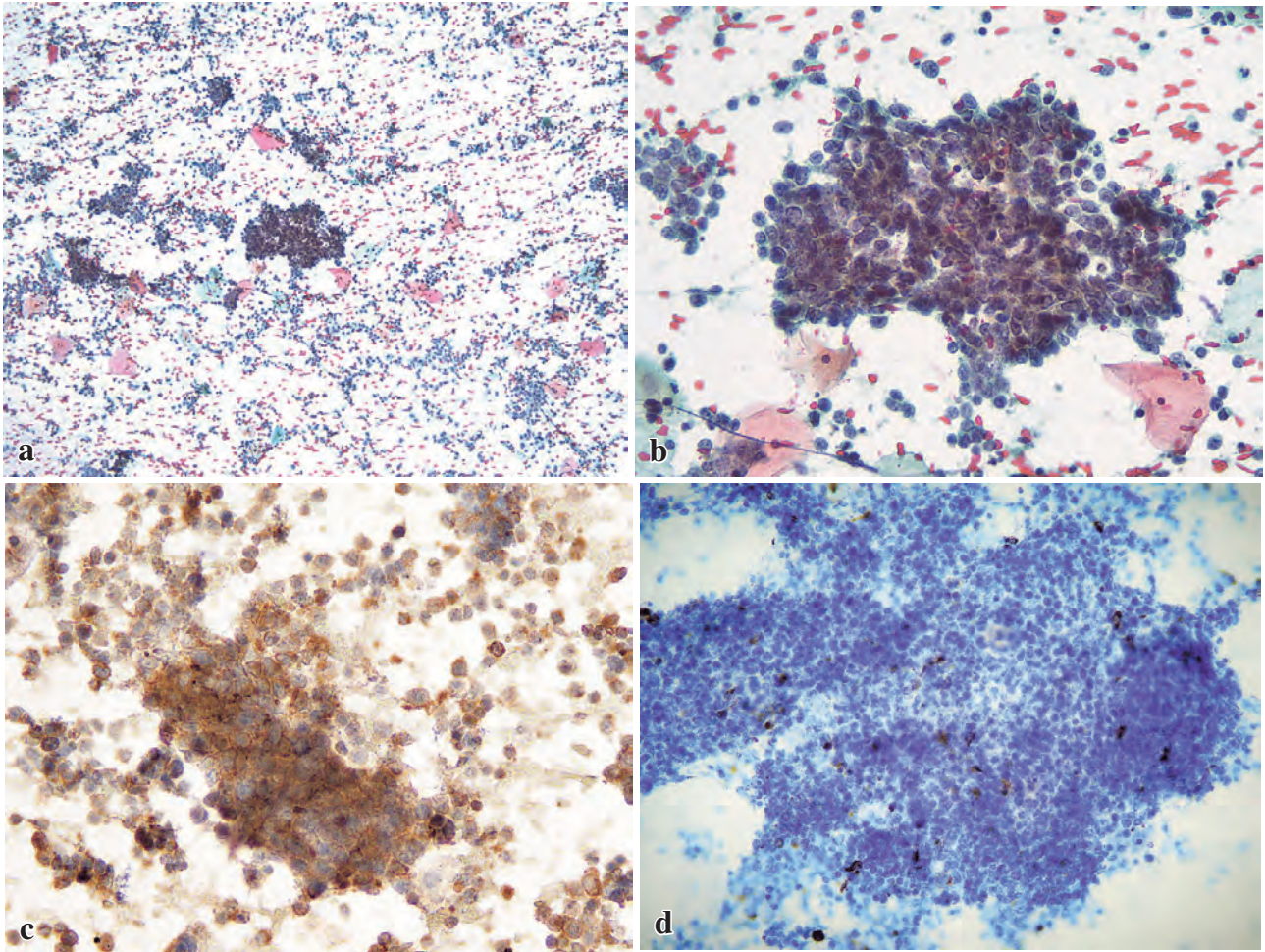


Photo. 2 Cytological findings of the tumor (Case 1): Cervical cytology showed atypical cells with coarse granular chromatin and distinct nucleoli forming clusters, with a palisade arrangement at the margin. Immunocytochemically, the tumor cells were positive for synaptophysin (a: Papanicolaou staining, $\times 10$, b: Papanicolaou staining, $\times 40$, c: Synaptophysin, $\times 40$, d: Chromogranin-A, $\times 20$).

が辺縁に柵状配列を示す細胞集塊を形成して出現していた。免疫細胞化学でシナプトフィジン (synaptophysin: SyN) が陽性で、クロモグラニン A (chromogranin A: CgA) は陰性であった (Photo. 2) が、判定は総合的に考えて other malignant neoplasms, 推定病変は LCNEC とした。

子宮頸部組織診: 類円形の核と粗大な核クロマチン, 比較的幅広い細胞質を有する異型細胞が胞巣状, シート状に増生していた。核分裂像を多数認め, 胞巣辺縁で核の柵状配列を認めた。免疫組織化学でも SyN が陽性で CgA は陰性であり, LCNEC と診断した (Photo. 3)。

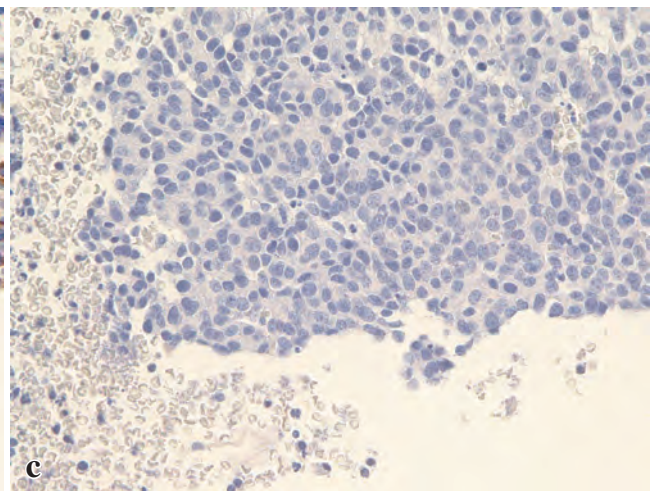
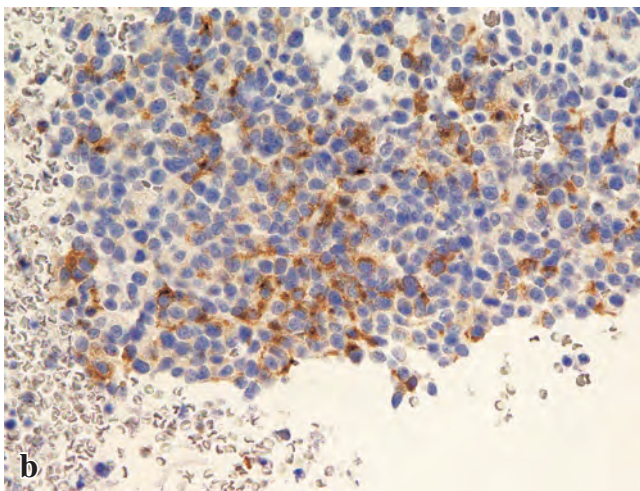
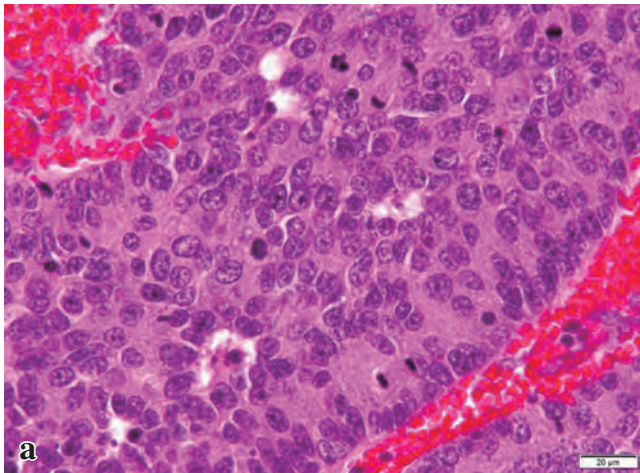
症例 2: 36 歳, 2 妊 1 産。

主訴: 性器出血。

既往歴: 29 歳, 子宮頸部高度異形成に対し光線力学療法施行 (他院)。

現病歴: 経膈分娩後, 性器出血が 3 ヶ月間持続するため, 精査目的に当科に紹介となった。コルポスコーピー検査で子宮頸部は腫瘤に置換され, 易出血性であった。経膈超音波検査で子宮頸部に長径 45 mm の腫瘤を認めた。腫瘍マーカー検査で NSE が 19.3 ng/ml と上昇していた。骨盤部 MRI 検査で子宮頸部に 42 \times 37 \times 29 mm の不正形腫瘤を認めた (Photo. 1c)。PET-CT 検査で骨盤リンパ節および傍大動脈リンパ節に FDG の集積がみられた。膀胱鏡, 直腸鏡, 尿路造影検査で異常所見を認めなかった。HPV タイピング検査で 18 型が検出された。

治療経過: 子宮頸癌 IIB 期の診断で, 同時化学放射線療法 (concurrent chemoradiotherapy: CCRT) として, 全骨盤照射・傍大動脈リンパ節の追加照射 61.2 Gy/34 fr, 腔内照射 27gy/5fr およびシスプラチン (Cisplatin: CDDP) 40 mg m²/week を 6 サイクル施行した。治療終了後の MRI で



Synaptophysin	(+)
Cytokeratin-7	(+)
CA19-9	(+)
CEA	(+)

Chromogranin-A	(-)
Cytokeratin-20	(-)

Photo. 3 Histological findings of the tumor (Case 1) : Histological examination showed proliferating adenocarcinoma cells with medium to large nuclei arranged in sheets. Immunohistochemically, the tumor was positive for synaptophysin (a : HE staining, ×40, b : Synaptophysin, ×20, c : Chromogranin-A, ×20).

腫瘍は消失した (Photo. 1d). 治療終了時から1年4ヵ月が経過し, 明らかな再発および遠隔転移を認めていない.

子宮頸部細胞診: 弱拡像では血性背景に比較的大型な細胞集塊がみられた. 強拡像では核は円形から類円形, 核分裂像を多数認め, クロマチンは粗顆粒状, 核小体は比較的明瞭であった. 免疫細胞化学で SyN, CgA が陽性であった. 判定は other malignant neoplasms, 推定病変は LCNEC とした (Photo. 4).

子宮頸部組織診: 大型の異型細胞の密な浸潤を認め, 低分化癌の所見であった. 免疫組織化学でも免疫細胞化学と同様に SyN, CgA が陽性であり (Photo. 5), 細胞診と同様に LCNEC と診断した.

III. 考 察

子宮頸部の神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine tumor :

NET)は1972年にAlbores-Saavedraによって初めて提唱された概念であり, 発生頻度が低く, しばしば診断に難渋する¹⁾. NETはSCNEC, LCNEC, カルチノイド, 異型カルチノイドに分類される. SCNECとLCNECはHGNECに属し, 早期から血行性転移をきたすため予後不良である.

Ishikawaらは子宮頸癌I-II B期のHGNEC93例を報告している²⁾. 発症年齢の内訳は39歳以下が46.2%, 40~59歳が38.7%であり, 比較的若年者に多い. 本例も36歳と47歳であり, 好発年齢に属している. 組織型はSCNECが87.1%, LCNECが12.9%であり, SCNECの頻度が高いという結果であった.

NETはHPV感染との関連が報告されている. 今回, 症例2のみHPV検査を施行しており症例2は18型のみ陽性であった. Castleらによると, SCNECのうち85%にハイリスク型HPV感染がみられ, HPVジェノタイプ別に見ると16型または18型のいずれかが陽性であった症例は全体

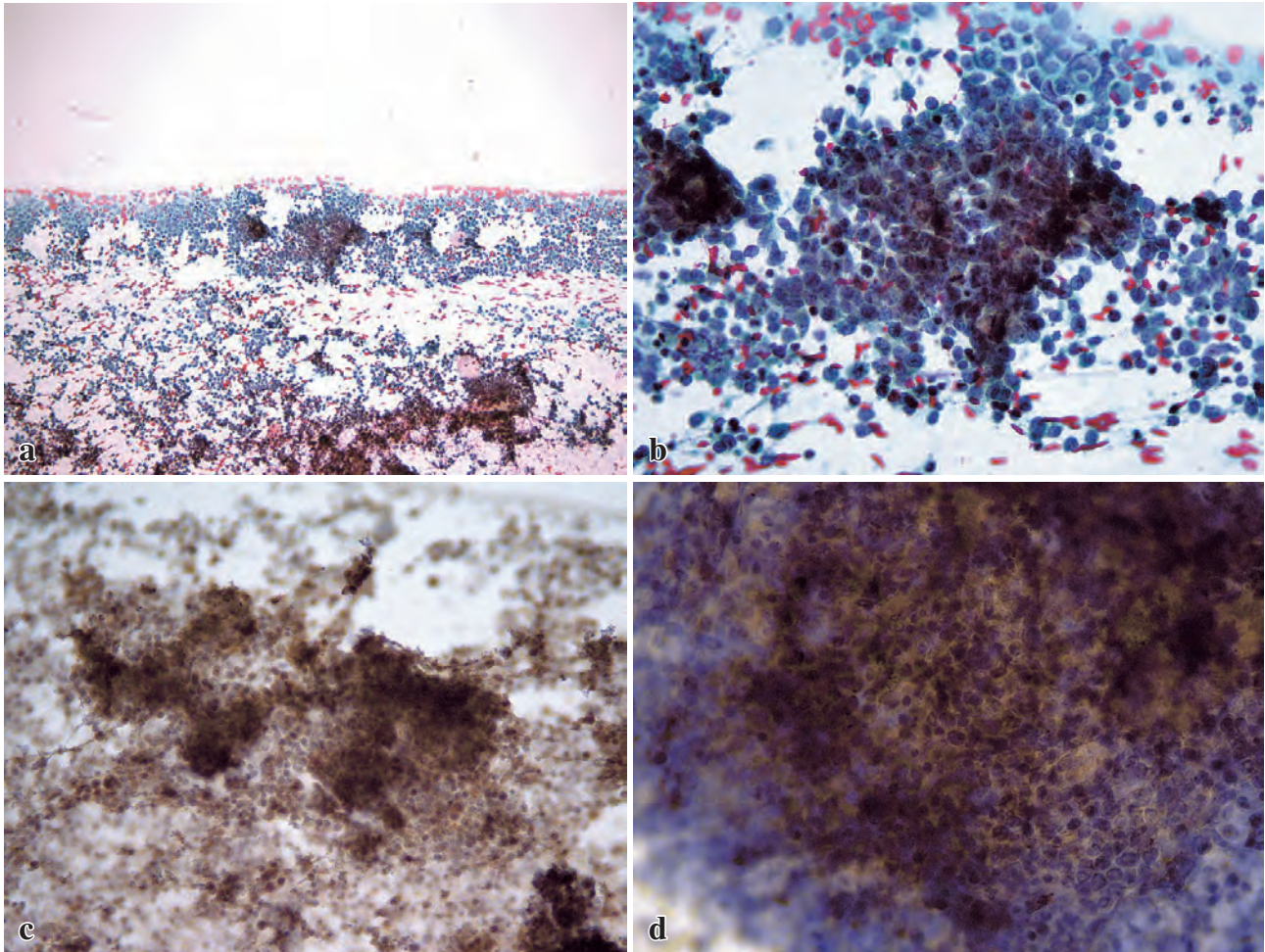
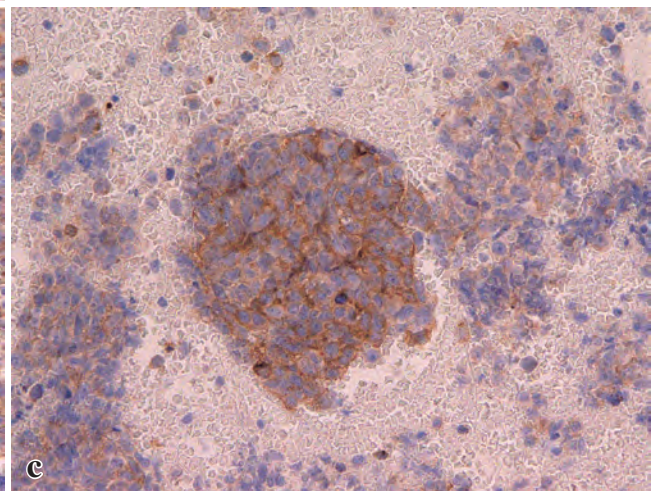
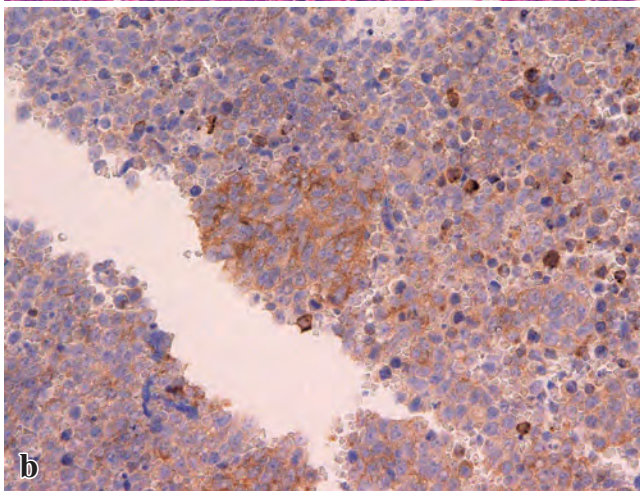
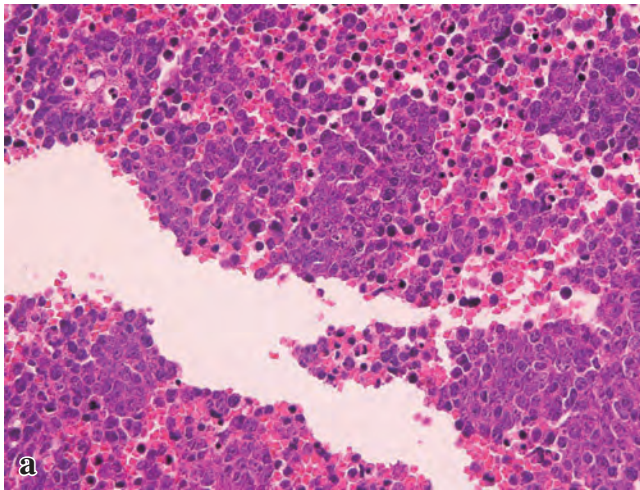


Photo. 4 Cytological findings of the tumor (Case 2) : Cervical cytology showed atypical cells with round to oval nuclei, coarse granular chromatin and distinct nucleoli, forming loose clusters. Immunocytochemistry showed that the tumor cells were positive for synaptophysin and chromogranin A (a : Papanicolaou staining, $\times 10$, b : Papanicolaou staining, $\times 40$, c : Synaptophysin, $\times 20$, d : Chromogranin-A, $\times 40$).

の78%を占めていた³⁾。16型, 18型単独陽性例はそれぞれ10%, 51%であった。一方, LCNECは, 全体の88%がHPVに感染しており, 16型または18型のいずれかが陽性であった症例は全体の86%であった。16型, 18型単独陽性例は各々29%, 30%であった。

LCNECの細胞診所見は, ①強い壊死性背景, ②ロゼット様配列, ③柵状, 木目込み状配列, ④類円形で大型(リンパ球の3~5倍)の裸核, ⑤粗顆粒状, ごま塩状のクロマチン, ⑥核小体が目立つ, ⑦核線の存在, ⑧核分裂像, ⑨中等度もしくは豊富な細胞質などが挙げられる。LCNECは頻度が低いことや他の組織型と混在することが多いため, 腺扁平上皮癌や腺癌と診断されることが少なくない。LCNECを含むNETと腺扁平上皮癌, 腺癌との鑑別には背景に出現する壊死物質の有無や核形, 核クロマチンが有用であるとされる^{4,5)}。加えて, LCNECの診断においては,

免疫染色が非常に有用と考えられる。NETでは, SyNまたはCgAのどちらかが少なくとも80%以上で陽性であり, CD56が80~100%陽性であるという報告や, SyN, CgA, NSE, CD56のうち少なくとも2つが陽性であるとの報告もある⁵⁻⁹⁾。症例1はSyNが陽性であったが, CgAは陰性であったのに対し, 症例2はSyNおよびCgAがともに陽性であった。本検討の2例においても, 細胞診所見からLCNECを疑い, 組織スライドだけでなく, 細胞診においても免疫染色を追加することで確定診断にいたった。近年広く普及している液状細胞診(Liquid based cytology, LBC)では, 従来法のようにLCNECの特徴的な細胞診所見がみられにくく, high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL), squamous cell carcinoma (SCC), Adenocarcinomaと誤って判定されることが多いという報告もある¹⁰⁾。一方, LBCでは追加の免疫染色が容易とされている。



Synaptophysin (+)

Chromogranin-A (+)

Cytokeratin-7 (-)

Cytokeratin-20 (-)

Photo. 5 Histological findings of the tumor (Case 2): Histological examination revealed dense proliferation of large atypical cells. Immunohistochemically, the tumor was positive for both synaptophysin and chromogranin A (a: HE staining, ×20, b: Synaptophysin, ×20, c: Chromogranin-A, ×40).

LCNEC の治療について, 子宮頸癌ガイドライン 2017 によると, Stage IB・Stage II に対しては広汎性子宮全摘出術または CCRT が考慮される。しかしながら, NET はまれな腫瘍であるため前方視的研究に基づくエビデンスが乏しく, 確立した治療がないのが現状である。米国 Society of Gynecologic Oncology の Clinical document では, HGNEC の治療について以下のように推奨している。すなわち, 4 cm 未満の腫瘍では広汎性子宮全摘出術を行い, 術後に Etoposide/CDDP (EP) 療法を考慮する。4 cm 以上の腫瘍にはプラチナ製剤ベースの NAC を行い, 残存病変が限定している場合には手術を含む局所療法を行う。一方, 進行例や手術不能例に対しては, EP 療法や CCRT が考慮される⁹⁾。Ishikawa らは, 子宮頸癌 Stage I-II B の HGNEC 93 例のうち, 94.6% (88/93) に広汎性子宮全摘出術を施行したと報告している²⁾。化学療法は CCRT 17 例, NAC 19 例, adjuvant chemotherapy 62 例に施行しており, 集学的治療

の重要性を提唱している。また, Margolis らは, NET に対する術後放射線治療の予後への寄与は乏しいと述べており, 術後療法についても標準的治療は確立していない¹¹⁾。本報告では 1 例目は NAC および手術療法を選択し, 2 例目は主治療として CCRT を施行した。前者は NAC が著効し, 術後の病理標本では病理学的完全奏功を得た。現時点で 2 例とも再発徴候を認めないが, 治療方針については症例ごとに慎重に判断すべきと考えられる。

LCNEC は早期に血行性転移をきたすことも予後不良因子とされている。Embry らは, LCNEC の全生存期間 (overall survival: OS) の中央値は子宮頸癌 Stage I 36 例, Stage II 10 例でそれぞれ 19 ヶ月, 17 ヶ月であったと報告した¹²⁾。また進行期と初回治療時に施行した化学療法の有無が予後と関連すると述べている。Stage I-IV 54 例の 70% (38 例) で再発を認めており, 追跡調査が可能であった 25 例のうち, Stage I が 60% (15/25), Stage II が 28% (7/25) を占

めていた。Ishikawaらは、OSの中央値は111.3ヵ月、5年生存率は54.9%、無病生存期間(disease free survival: DFS)の中央値は47.4ヵ月、5年無病生存率は49.3%であったと報告している²⁾。さらに、脈管侵襲はOS・DFSに寄与し、リンパ節転移はDFSの予後予測因子であった。再発は49.5% (46/93) でみられ、初回治療から再発までの期間の中央値は13.4ヵ月であった。45.7% (21/46) が骨盤内再発、67.4% (31/46) が肺・肝臓を含む骨盤外再発であり、13% (6/46) は骨盤内および骨盤外に再発病変を認めた。今回の2例の組織学的検討では、いずれも脈管侵襲所見は認めなかった。LCNECに対しては、高い再発率について十分に説明したうえで、定期的なCT検査などによる遠隔転移のフォローアップが必要と考えられた。

IV. 結 語

LCNECはまれな疾患であるため、正確な細胞診判定は困難な場合もある。今回報告した2例では、豊富な細胞質や比較的明瞭な核小体、結合性の緩い集塊など、特徴的な細胞所見を捉え、SyN、CgAなどの免疫染色を追加することでLCNECと推定することが可能であった。本疾患は治療の確立していない予後不良な疾患であり、速やかな診断のうえで、手術療法、化学療法および放射線治療など集学的な治療を行う必要がある。

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 two cases of cervical cancer that were tentatively diagnosed as large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) based on cervical cytology.

Cases : Case 1 : A 47-year-old woman presented with vaginal bleeding. Per-speculum examination revealed a bulky tumor in the uterine cervix. Cervical cytology showed atypical cells with coarse granular chromatin and distinct nucleoli forming clusters, with a palisade arrangement at the margin. Immunocytochemically, the tumor cells were positive for synaptophysin, suggesting that the tumor was a LCNEC. Histological examination confirmed the diagnosis of stage IB2 cervical cancer, LCNEC. Radical hysterectomy was performed after neoadjuvant chemotherapy.

Case 2 : A 36-year-old woman presented with persistent vaginal bleeding and was found to have a bulky tumor in the cervix. Cervical cytology revealed atypical cells with round to oval nuclei, coarse granular chromatin and distinct nucleoli, forming loose clusters. Immunocytochemistry showed that the tumor cells were positive for synaptophysin and chromogranin A. Based on these findings, a presumptive diagnosis

of LCNEC was made. Histological examination confirmed the diagnosis of stage IIB cervical cancer, LCNEC. The patient was treated by concurrent chemoradiotherapy.

Conclusion : Cytologic diagnosis is possible if the cytomorphologic features of LCNEC can be identified in the cervical specimen.

文 献

- 1) Albores-Saavedra, J., Poucell, S., Rodriquez Martinez, H. Primary carcinoid of the uterine cervix. *Pathologia* 1972 ; 10 : 185-193.
- 2) Ishikawa, M., Kasamatsu, T., Tsuda, H., Fukunaga, M., Sakamoto, A., Kaku, T., et al. Prognostic factors and optimal therapy for stages I–II neuroendocrine carcinomas of the uterine cervix : A multi-center retrospective study. *Gynecol Oncol* 2018 ; 148 (1) : 139-146.
- 3) Castle, P. E., Pierz, A., Stoler, M. H. A systematic review and meta-analysis on the attribution of human papillomavirus (HPV) in neuroendocrine cancers of the cervix. *Gynecol Oncol* 2018 ; 148 (2) : 422-429.
- 4) Kanayama, K., Yoneda, M., Hiraoka, Y., Imai, H., Fujiwara, M., Inada, H., et al. A study of cervical smear cytology in large cell neuroendocrine carcinoma. *J Cytol Histol* 2012 ; 3 : 134.
- 5) 山口知彦, 河原明彦, 湊 宏, 大田俊一郎, 藤吉啓造, 牛嶋公生・ほか. 子宮頸部神経内分泌腫瘍の細胞学的検討. *日臨細胞会誌* 2008 ; 47 (2) : 86-94.
- 6) 梶原 博, 安田政実. 稀な子宮頸部腫瘍 : 病理と臨 2008 ; 26 (3) : 268.
- 7) Kuroda, N., Wada, Y., Inoue, K., Ohara, M., Mizuno, K., Toi, M., et al. Smear cytology findings of large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix. *Diagn Cytopathol* 2012 ; 40 (7) : 636-639.
- 8) Niwa, K., Shibata, M., Satoh, E., Hirose, Y. Cervical large cell neuroendocrine carcinoma with cytologic presentation. *Acta Cytol* 2010 ; 54 (5) : 977-980.
- 9) Gardner, G. J., Reidy-Lagunes, D., Gehrig, P. A. Neuroendocrine tumors of the gynecologic tract : A Society of Gynecologic Oncology (SGO) clinical document. *Gynecol Oncol* 2011 ; 122 : 190-198.
- 10) Nam, J. H., Na, J., Kim, N. I., Kim, G. E., Park, C. S., Choi, Y. D. A case of large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix misdiagnosed as adenocarcinoma in Thinprep cytology test. *Cytojournal* 2017 ; 14 : 28.
- 11) Margolis, B., Tergas, A. I., Chen, L., Hou, J. Y., Burke, W. M., Hu, J. C., et al. Natural history and outcome of neuroendocrine carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2016 ; 141 : 247-254.
- 12) Embry, J. R., Kelly, M. G., Post, M. D., Spillman, M. A. Large cell neuroendocrine carcinoma of the cervix : Prognostic factors and survival advantage with platinum chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2011 ; 120 : 444-448.

症 例

膀胱原発形質細胞様型尿路上皮癌の1例

夏目 愛子 裴 有安 中 昂一 松尾 梢恵
富田健一郎 武村 民子 熊坂 利夫

日本赤十字社医療センター病理部

背景：形質細胞様型尿路上皮癌（plasmacytoid urothelial carcinoma, 以下 PUC）は尿路上皮癌のまれな亜型であり細胞診断が難しい。当院において経験した膀胱原発 PUC の1例を報告する。

症例：80歳代，女性。血尿，排尿時痛のため当院受診。膀胱鏡にて膀胱粘膜浮腫と尿道狭窄，CTにて膀胱壁の肥厚をそれぞれ認めた。細胞診にて軽度の核腫大とクロマチン増加を伴う異型細胞を認めたが，腫瘍か否か鑑別困難なため判定は「異型細胞」であり，その後の手術検体の組織診にて PUC と確定診断された。組織診断を受け細胞診検体を再鏡検した結果，異型細胞の N/C 比は背景の尿路上皮細胞のそれよりも高いと推測された。そこで PUC（本例）の細胞，良性尿路上皮細胞，および通常型尿路上皮癌細胞の三者の N/C 比をそれぞれ比較した結果，PUC の細胞は通常型尿路上皮癌よりも N/C 比が低い一方，良性尿路上皮細胞よりは N/C 比が高かった（ $p < 0.001$ ）。

結論：細胞診検体にて PUC を疑う異型細胞が認められた場合，N/C 比の測定が診断に有用であると考えられた。

Key words : Plasmacytoid urothelial carcinoma, Urinary cytology, N/C ratio, Case report

とが困難であった1例を経験したので報告する。

I. はじめに

形質細胞様型尿路上皮癌（plasmacytoid urothelial carcinoma, 以下 PUC）は尿路上皮癌の一亜型で予後不良である。発生頻度は低く遭遇する機会は少ないが，治療選択や予後判断の点から通常型尿路上皮癌（urothelial carcinoma, 以下 UC），形質細胞腫，良性尿路上皮細胞などとの鑑別が重要である¹⁾。今回，尿細胞診において PUC と診断するこ

II. 症 例

患者：80歳代，女性。

主訴：肉眼的血尿，排尿時痛。

既往歴：高血圧，骨粗鬆症，変形性膝関節症。

家族歴：特記事項なし。

アレルギー：なし。

喫煙歴：なし。

生活歴：化学溶剤，染料等の曝露なし。

現病歴：3年前より頻尿および切迫性尿失禁を自覚していた。1ヵ月前より間欠的肉眼的血尿と排尿時痛が出現したため，当院泌尿器科を紹介され受診した。

当院の膀胱鏡検査では広範な膀胱粘膜浮腫と尿道狭窄を認めた。造影 CT 検査では膀胱後壁の一部を除く広範な領域に不整な壁肥厚がみられ，子宮に連続する軟部濃度を認めた（Photo. 1）。また造影 MRI 検査では頂部に高信号域が認められた。

Primary plasmacytoid urothelial carcinoma of the urinary bladder

—A case report—

Aiko NATSUME, C. T., I. A. C., Yuan BAE, M. D., Koichi NAKA, C. T., I. A. C., Kozue MATSUO, C. T., I. A. C., Kenichiro TOMITA, C. T., I. A. C., Tamiko TAKEMURA, M. D., Toshio KUMASAKA, M. D., M. I. A. C.

Division of Pathology, Japanese Red Cross Medical Center

論文別刷請求先 〒150-8935 東京都渋谷区広尾4の1の22 日本赤十字社医療センター病理部 夏目愛子

平成31年3月10日受付

令和元年6月26日受理

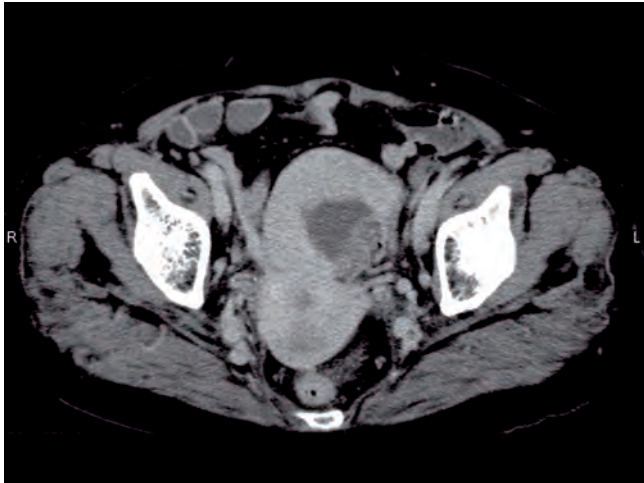


Photo. 1 Computed tomographic image showing diffuse thickening of the urinary bladder wall.

初診時に尿細胞診を施行したが、悪性腫瘍か否か鑑別困難な細胞所見であり「異型細胞」と判定した。

その後、経尿道的膀胱腫瘍切除術 (transurethral resection of the bladder tumor: 以下 TUR-Bt) が施行された。病理診断の結果 PUC であり固有筋層まで浸潤していたため、子宮・両側付属器合併膀胱全摘術および回腸導管造設術が施行された。

手術検体において、腫瘍は膀胱全体に広がるとともに子宮、左卵巣、および両側卵巣周囲に浸潤しており (pT4a)、切除断端陽性であった。術後化学療法を施行するも奏効せず、術後 2 年 3 ヶ月で永眠された。

III. 細胞学的所見 (初回鏡検時)

清明な背景の中に、N/C 比の高い孤立性の多数の異型細胞と重積性のある少数の細胞集塊が認められた。異型細胞の核は変性し濃縮していたため悪性腫瘍か否かの判断が困難であり、「異型細胞」と判定した。

IV. 組織学的所見 (TUR-Bt 検体および手術検体)

膀胱壁全層に小型円形腫瘍細胞の増殖を認め、大部分でびまん性、充実性の増殖様式を示していた (Photo. 2a)。強拡大では腫瘍細胞は偏在性でクロマチンの濃い小型類円形の核を有していた (Photo. 2b)。腫瘍細胞は免疫染色にて CK7 陽性 (Photo. 2c)、CD138 陰性であった (Photo. 2d)。以上より膀胱原発の PUC と診断した。

V. 細胞所見 (再鏡検時)

手術検体の組織診断結果を受け細胞診検体を再鏡検すると、異型細胞は類円形小型で孤立散在性もしくは小集塊状を呈していた (Photo. 3a)。異型細胞の核は軽度の大小不同と形状不整がみられ偏在傾向を伴い、細胞質は厚みを帯びていた。核クロマチンは大部分の細胞で変性のため濃縮していたが、変性の少ない細胞では粗顆粒状であった。細胞は一様で細胞質からの核の飛び出しに乏しかった (Photo. 3b)。核分裂像が散見されたが核小体は目立たなかった。炎症性背景は認められなかった。

細胞転写法を用いて免疫染色を施行した結果、腫瘍細胞は CK7 陽性 (Photo. 3c)、CD138 陰性 (Photo. 3d) であった。細胞転写法については既存のマニュアル²⁾に則り施行した。

PUC の細胞は UC の細胞と比較すると小型で異型が弱く、反応性変化を示す良性尿路上皮細胞との鑑別が容易ではないため、初回鏡検時は診断に難渋したと考えられた。そこで PUC (本例)、陰性 (良性尿路上皮) 2 例、および悪性 (UC) 2 例 (低異型度 1 例、高異型度 1 例) のそれぞれで細胞の N/C 比の測定を行い、各群の数値を比較した。陰性例については、直近の細胞診後 5 年以上、「異型細胞」、「悪性疑い」、もしくは「悪性」の判定が出ていない症例を選択した。N/C 比の測定方法は日本臨床細胞学会のガイドライン³⁾に準拠し、核および細胞質の最大長径を測り、その比で表した。

DP2-SAL (オリンパス株式会社、東京都新宿区) を用いて、細胞診検体上の細胞の N/C 比を、1 例につき 200 細胞ずつ計測した。計測する細胞は無作為に選定し、対物 40 倍にて測定を行った。統計解析は StatView Version 5.0 (SAS Institute Inc.) にて行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

解析の結果、各群の N/C 比の平均値は、PUC (本例) = 0.548、陰性群 = 0.425、悪性群 = 0.661 であった。Mann-Whitney U test にて、PUC は悪性群よりも N/C 比が低かった ($p < 0.001$) 一方、陰性群よりは N/C 比が高かった ($p < 0.001$) (Fig. 1)。また Kruskal-Wallis test にて、3 群間に有意差が認められた ($p < 0.001$)。

VI. 考 察

PUC は尿路上皮癌のまれな組織亜型で、1991 年に Sahin らによって報告された⁴⁾。PUC は UC と同様高齢男性に好発し^{4~8)}、自覚症状としては血尿が多い¹⁾。病変部の粘膜は浮腫状で、粘膜表面には必ずしも病変を認めない¹⁾。本重

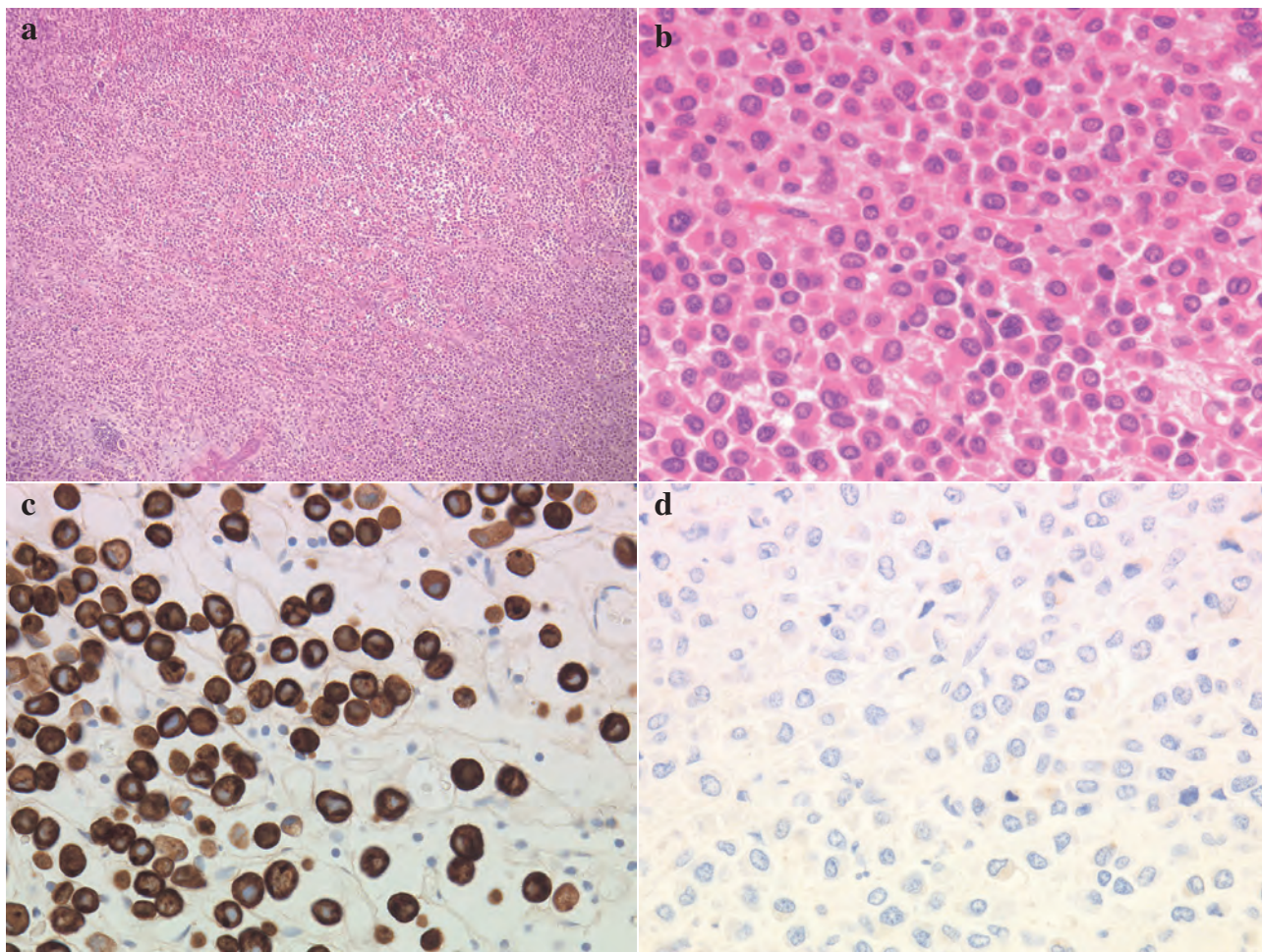


Photo. 2 Histology of the tumor. a : The tumor cells diffusely invading all the layers of the whole urinary bladder (HE staining, $\times 4$). b : The tumor cells with small round and localized nuclei are visualized (HE staining, $\times 4$). c : Immunohistochemically, the tumor cells were positive for CK7 ($\times 40$). d : Immunohistochemically, the tumor cells were negative for CD138 ($\times 40$).

型はびまん性の浸潤を示し、発見時に臨床病期が進行していることが多く、UCよりも経過が早く予後も悪いとされている。腹膜への進展がみられる症例や断端陽性の症例ではとりわけ予後不良である。

組織学的特徴として、PUCの細胞は豊富な細胞質と小型類円形で偏在性の核を有し、形質細胞に類似した形態を示すが、核周明庭や核内の車軸構造は目立たない。細胞の結合性は緩く、孤在性に浸潤・増殖する⁹⁾。PUCの細胞は小型でUCの細胞とは形態が異なっており、形質細胞腫や悪性リンパ腫との鑑別が問題となる^{4,10)}。

細胞診においては、Zhangら¹¹⁾が尿細胞診のみでPUCと診断しようと述べているのに対し、Wangら¹²⁾は尿細胞診では少数の異型細胞しか検出できず、PUCと診断するには組織診などの追加検索が必要であると述べている。

本例ではN/C比のやや高い類円形小型異型細胞が孤立散在性もしくは小集塊状に出現しており、核分裂像を認め

る一方で核小体は目立たなかった。細胞は背景の良性尿路上皮細胞よりも大きいが悪性と推定できるほど大型ではなかった。悪性リンパ腫や形質細胞腫との鑑別は臨床経過も勘案するとあまり問題とはならず、むしろ良性尿路上皮細胞やUCとの鑑別が困難であった。

われわれは今回、PUCと確定診断するためには定型的な細胞像の観察に加え、N/C比を測定して異型細胞の形態学的特徴を数値化することが有用ではないかと考え、前記のごとき手法で細胞のN/C比を測定し、UCおよび良性尿路上皮細胞との比較を行った。その結果、PUCは計測した2例のUCよりもN/C比が有意に低かった一方、良性尿路上皮細胞よりN/C比が有意に高かった。この結果はパパニコロウ染色の観察で得られた印象と同様であった。

PUCの細胞診断にN/C比の測定を用いた報告は今までにも存在するが¹⁰⁾、その症例はN/C比が高かったために悪性リンパ腫との鑑別に力点が置かれていた。本例に出現し

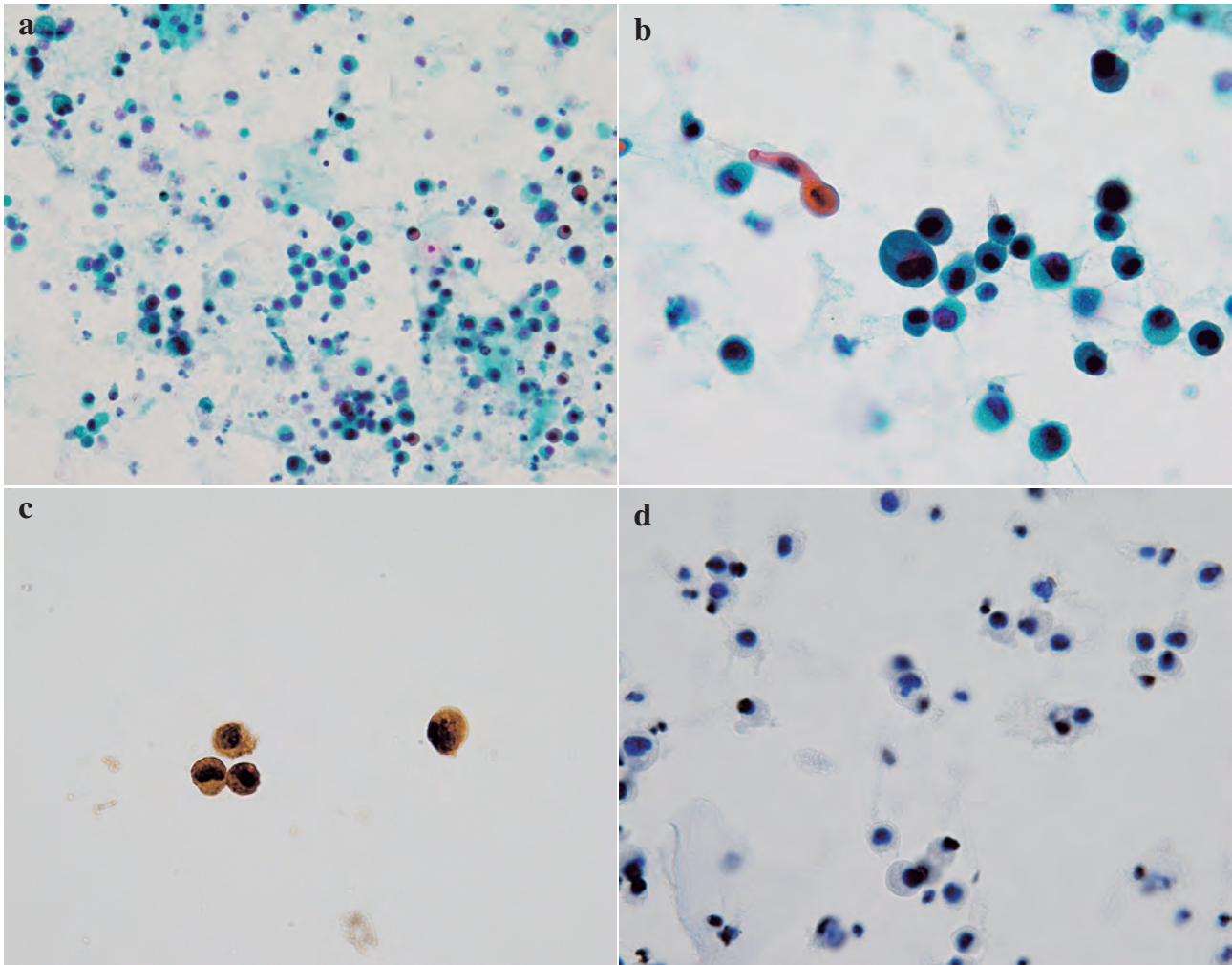


Photo. 3 Urinary cytology a : The tumor was composed of small round cells, showing the scattered and clustered pattern (Papanicolaou staining, $\times 40$). b : The tumor cells showed mild anisokaryosis and thick cytoplasm. Although the N/C ratio is high, the nuclear protrusions from the cytoplasm were absent (Papanicolaou staining, $\times 100$). c : Immunocytochemically, the tumor cells were positive for CK7 ($\times 100$). d : Immunocytochemically, the tumor cells were negative for CD138 ($\times 100$).

ていた異型細胞はN/C比が低かったため、リンパ腫細胞との鑑別よりも、良性尿路上皮細胞との鑑別が必要であった。よって、N/C比の低いPUCが疑われる際には、N/C比を測定して良性尿路上皮細胞と対比することが診断の一助となると考えられる。ただし細胞像のみでの拙速な確定診断は避け、臨床所見をあわせて総合的に判断するのが重要であることは論を俟たない。

またPUCでは免疫染色にてCD138陽性であることが特徴的で診断に有用であるとした症例報告が存在し^{12,13)}、一部の成書にも同様の記載を認めるが、逆にCD138は通常陰性であるとの報告も存在する⁷⁾。また、そもそもCD138は上皮性腫瘍の多くに陽性で尿路上皮癌でもあらゆる亜型で陽性となりうるため、PUCに特異的な抗体とはいえないとした報告も存在する^{14,15)}。

本例におけるCD138の染色結果は、細胞診検体および組

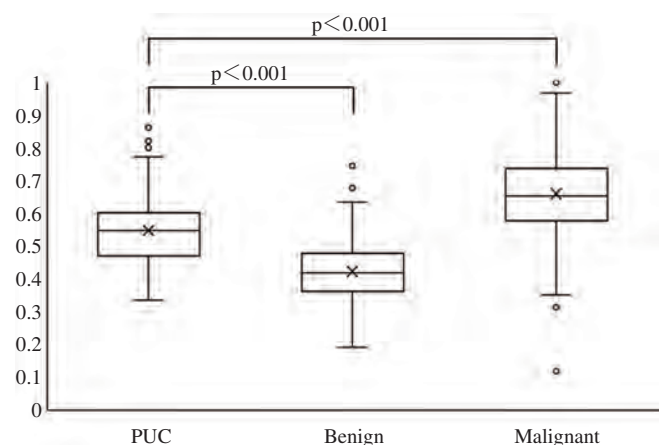


Fig. 1 Boxplot diagram. The N/C ratio of PUC was lower than that of conventional urothelial carcinoma ($p < 0.001$), but higher than that of non-neoplastic urothelium ($p < 0.001$).

織診検体のいずれも陰性であった。一方で上皮性マーカーであるCK7はいずれも陽性であった。PUCとその他の悪性腫瘍（形質細胞腫など）を鑑別する際は上皮性か否かの判定がより重要であり、そのためには免疫染色にてCK7などの上皮性マーカーの陽性所見を確認することが有用と思われる。

VII. ま と め

PUCの発生頻度は低く実臨床において遭遇する機会は少ないが、UCよりも予後が不良で治療法も異なるため安易に鑑別診断から除外すべきではない。本例のように一見良性尿路上皮細胞と似通った像を呈する場合でも、核所見やN/C比などを総合し積極的にPUCと診断することが重要と考えられた。

筆者らは開示すべき利益相反状態はありません。

謝辞 本症例で施行した細胞転写法については、当院検査部（現北里大学医療衛生学部医療検査学科臨床細胞学研究室）の阿部直也氏にご指導いただいた。ここに深謝する。

Abstract

Background : Plasmacytoid urothelial carcinoma (PUC) is a rare variant of urothelial carcinoma, and the diagnosis is often difficult because of the low-grade cytological atypia. Herein, we report a case of PUC.

Case : A woman in her 80's consulted our hospital for hematuria and dysuria. Cystoscopy revealed marked edema of the urinary bladder and urethral stenosis, and computed tomography showed diffuse thickening of the urinary bladder wall. Although cytology revealed some atypical cells which showed mild nuclear swelling and slightly dense chromatin, it was difficult to determine whether the atypical cells were neoplastic or non-neoplastic. The tumor cells showed diffuse increase of all urinary bladder layers on histology, and immunohistochemical examination revealed epithelial differentiation of the tumor. A review of the cytology showed that the N/C ratio of atypical cells is higher than that of non-neoplastic urothelial cells. Statistical analysis revealed that the N/C ratio of the PUC was lower than that of conventional urothelial carcinoma, but higher than that of non-neoplastic urothelium.

Conclusion : Measurement of the N/C ratio is useful for definite diagnosis of PUC.

文 献

Classification of Tumors of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon : IARC ; 2016. 91.

- 2) 細胞検査士会, 編. 細胞診標本作製マニュアル (体腔液). 2008 : 19-20.
- 3) 日本臨床細胞学会, 編. 細胞診ガイドライン1 婦人科・泌尿器 2015年版. 東京 : 金原出版 ; 2015. 173, 200.
- 4) Sahin, A. A., Myhre, M., Ro, J. Y., Sneige, N., Dekmezian, R. H., Ayala, A. G. Plasmacytoid transitional cell carcinoma. Report of a case with initial presentation mimicking multiple myeloma. *Acta Cytologica* 1991 ; 35 (3) : 277-280.
- 5) Sakuma, T., Furuta, M., Mimura, A., Tanigawa, N., Takamizu, R., Kawano, K. Urine cytological findings of plasmacytoid urothelial carcinoma of urinary bladder : report of two cases. *Cytopathology* 2009 ; 20 : 264-267.
- 6) Lopez-Beltran, A., Requena, M. J., Montironi, R., Blanca, A., Cheng, L. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the bladder. *Hum Pathol* 2009 ; 40 : 1023-1028.
- 7) Ro, J. Y., Shen, S. S., Lee, H. I., Hong, E. K., Lee, Y. H., Cho, N. H., et al. Plasmacytoid transitional cell carcinoma of urinary bladder : a clinicopathologic study of 9 cases. *Am J Surg Pathol* 2006 ; 32 : 752-757.
- 8) Fox, M. D., Xiao, L., Zhang, M., Kamat, A. M., Siefker-Radtke, A., Zhang, L., et al. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 49 cases. *Am J Clin Pathol* 2017 ; 147 : 500-506.
- 9) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本放射線学会, 編. 泌尿器科・病理・放射線科 腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約 第1版. 東京 : 金原出版 ; 2011. 94.
- 10) 有安早苗, 佐藤正和, 木谷 匡, 神農陽子, 谷口 香, 山鳥 一郎・ほか. 悪性リンパ腫との鑑別に苦慮したリンパ腫様型/形質細胞腫様型浸潤性尿路上皮癌の1例. *日臨細胞岡山県支部会誌* 2012 ; 31 : 24-28.
- 11) Zhang, X. M., Elhosseiny, A., Melamed, M. R. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the bladder. A case report and the first description of urinary cytology. *Acta Cytol* 2002 ; 46 : 412-416.
- 12) Wang, Z., Lu, T., Du, L., Hu, Z., Zhuang, Q., Li, Y., et al. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the urinary bladder : a clinical pathological study and literature review. *Int J Clin Exp Pathol* 2012 ; 5 (6) : 601-608.
- 13) Shimada, K., Nakamura, M., Ishida, E., Konishi, N. Urothelial carcinoma with plasmacytoid variants producing both human chorionic gonadotropin and carbohydrate antigen 19-9. *Urology* 2006 ; 68 : 891 e897-810.
- 14) O'Connell, F. P., Pinkus, J. L., Pinkus, G. S. CD138 (Syndecan-1), a plasma cell marker. *Am J Clin Pathol* 2004 ; 121 : 254-263.
- 15) Goto, K. CD138 expression is observed in the urothelial epithelium and in various urothelial carcinomas, and cannot be evidence for plasmacytoid urothelial carcinoma. *Int J Surg Pathol* 2016 ; 24 (7) 614-619.

日本臨床細胞学会雑誌 第58巻 (2019年) 総目次

総説

- 分葉状頸管腺過形成 (lobular endocervical glandular hyperplasia : LEGH) と細胞診……………端 晶彦・他 1

原著

- 細胞診退色標本における再染色法の検討……………島田 智子・他 9
- 乳腺穿刺吸引細胞診における Liquid based cytology (LBC)
 ——LBC の利点・免疫染色 (CK5/6・p63) の有用性について——……………窪田 裕美・他 75
- わが国における子宮頸がんの一次スクリーニング法……………成澤 邦明・他 103
- 気管支肺泡洗浄液 (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・他 149
- 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・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—— ……今福 仁美・他 162
- 子宮頸部細胞診における ThinPrep® Integrated Imager の有用性について……………金田 敦代・他 189
- 子宮体癌の術前子宮鏡検査と腹腔細胞診……………平野 卓朗・他 196
- 肺腺癌由来の悪性胸水セルブロック検体を用いた *EGFR* 遺伝子変異,
 ALK, PD-L1 タンパク発現状態の検討……………柳川 直樹・他 202
- LBC 法を用いた体腔液検体の細胞学的検討……………中西 昂弘・他 231
- 乳腺 solid papillary carcinoma の細胞学的検討
 ——Invasive ductal carcinoma, solid type との比較を中心に——……………大久保美沙・他 241
- トリノ基準に則った甲状腺低分化癌の再検討
 ——トリノ基準は低分化癌の細胞診断に影響を及ぼすか? ——……………丸田 淳子・他 249

調査報告

- 宇佐市における HPV 検査併用子宮頸がん検診 5 年間の調査報告
 ——子宮頸がん予防ワクチン接種 2 年間の効果——……………松本 英雄 109
- 定点観測による細胞診検体に関するアンケート調査の集計報告……………古旗 淳・他 256

症例

- 乳児に発生した胃原発未熟奇形腫の 1 例……………米 亮祐・他 17
- 悪性胸水で発症し、細胞診で原発巣の推定に苦慮した甲状腺乳頭癌の 1 例……………伊藤しげみ・他 22
- 術前細胞診で典型像を欠き診断に苦慮した脊索腫の 1 例……………酒田 美香・他 29
- 穿刺吸引細胞診で診断しえた乳腺管状腺腫の 1 例……………増田 裕行・他 82
- 脳脊髄液中に急性前骨髄球性白血病の腫瘍細胞を認めた 1 例……………神原 雅巳・他 87
- 多数の組織球の出現が病変推定を困難にした耳下腺 MALT リンパ腫の 1 例……………倉澤 佳奈・他 116
- 2 型乳頭状腎細胞癌の 1 例——CT ガイド下腎腫瘍生検時の針先洗浄細胞診を中心に——……………船越 真依・他 120
- 睪 clear cell variant of solid pseudopapillary neoplasm の 1 例……………永田 郁子・他 126
- 迅速細胞診断時悪性病変が疑われた毛母腫の 1 例……………吉田 (田中) 美帆・他 133
- 胆管癌子宮転移の 1 例……………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……………成富 真理・他 172
- 自然尿中に腫瘍細胞を認めた肺原発腺癌膀胱転移の 1 例……………河村 憲一・他 208
- TP63* の再構成を認めた ALK 陰性未分化大細胞型リンパ腫における細胞診断学的検討……………大野 優子・他 214

頸部リンパ節に発生した濾胞樹状細胞肉腫

follicular dendritic cell sarcoma の 1 例	玉城 真太・他	266
細胞診により子宮頸部大細胞神経内分泌癌を推定した 2 例	小作 大賢・他	272
膀胱原発形質細胞様型尿路上皮癌の 1 例	夏目 愛子・他	279

短 報

Microcystic stromal tumor of the ovary—Case report—	Miho Kobayashi, et al.	35
印環細胞様の細胞が集塊で認められた分泌性髄膜腫の 1 例	大池 里枝・他	92
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・他	178
ホルマリン固定組織からの LBC 標本作製法	谷村満知子・他	220

The Journal of the Japanese Society of Clinical Cytology Vol.58 (2019)

Index of Contents

Review Article

- Lobular endocervical glandular hyperplasia (LEGH) and Pap smear Akihiko Hashi, et al. 1

Original Articles

- A re-staining method for fading cytodiagnosis specimens Tomoko Shimada, et al. 9
- Usefulness of liquid based cytology (LBC) in fine needle aspiration for breast lesions
—The contribution of immunostaining to diagnosis— Hiromi Kubota, et al. 75
- Primary screening of Japanese women for cervical cancer Kuniaki Narisawa, et al. 103
- Cytological features of reactive type II alveolar cells in broncho-alveolar lavage fluid Shiomi Haba, et al. 149
- Clinicopathological analysis of cervical intraepithelial neoplasia 3 during pregnancy Kotaro Takahashi, et al. 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. 162
- Benefits of the ThinPrep® Integrated Imager for cervical cytology Atsuyo Kaneda, et al. 189
- Impact of preoperative hysteroscopy on outcomes of peritoneal cytology in patients with
endometrial cancer Takuro Hirano, et al. 196
- Analyses of epidermal growth factor receptor mutations and anaplastic lymphoma kinase and
programmed death ligand 1 expression using cytology cell blocks of malignant pleural effusion derived from
lung adenocarcinomas Naoki Yanagawa, et al. 202
- Comparative analyses between conventional Papanicolaou smear method and the liquid based SurePath method
in body cavity fluid cytology Takahiro Nakanishi, et al. 231
- Cytological characteristics of solid papillary carcinoma of the breast
—Comparison of invasive ductal carcinoma, solid type— Misa Okubo, et al. 241
- Impact of the new 2017 WHO classification on the cytodiagnosis of poorly differentiated
thyroid carcinoma Junko Maruta, et al. 249

Investigation Reports

- Five-year preliminary results of cervical cancer screening with human papillomavirus test in
Usa city Hideo Matsumoto 109
- Aggregated results of a questionnaire survey about cytology specimens conducted by a
fixed-point observation Atsushi Furuhata, et al. 256

Clinical Articles

- An infantile case of primary gastric immature teratoma Ryosuke Yone, et al. 17
- Malignant pleural effusion in papillary thyroid carcinoma
—A case report and literature review— Shigemi Ito, et al. 22
- The lack of typical cytological features challenged the diagnosis in a case of chordoma Mika Sakata, et al. 29
- A case of tubular adenoma of the breast diagnosed with fine-needle aspiration cytology Hiroyuki Masuda, et al. 82
- A case of acute promyelocytic leukemia tumor cells in cerebrospinal fluid Masami Kambara, et al. 87
- MALT lymphoma coexisting a large number of histiocytic appearances
—A case report— Kana Kurasawa, et al. 116

A case of type 2 papillary renal cell carcinoma —Wash cytology of CT-guided core needle biopsy specimens—	Mai Funakoshi, et al.	120
Cytologic features of a clear cell variant of a solid pseudopapillary neoplasm of the pancreas in an adult male patient—A case report—	Ikuko Nagata, et al.	126
A case of pilomatricoma with suspected malignancy diagnosed by intraoperative rapid cytological diagnosis	Miho Yoshida-Tanaka, et al.	133
A case of uterine metastasis from cholangiocarcinoma	Hiroki Nishimura, et al.	167
A case of thoracic metastasis from urothelial carcinoma of the right ureter with eosinophilic cytoplasmic inclusions in pleural effusion	Mari Naritomi, et al.	172
A case of metastatic adenocarcinoma in the urinary bladder from primary lung cancer —The urinary cytology and histological findings—	Ken-ichi Kawamura, et al.	208
A case report of ALK-negative anaplastic large cell lymphoma (ALCL) with <i>TP63</i> rearrangement	Yuko Ohno, et al.	214
A case of nodal follicular dendritic cell sarcoma of the neck	Shinta Tamashiro, et al.	266
Presumptive diagnosis of large cell neuroendocrine cervical carcinoma based on cervical cytology—A report of two cases—	Daiken Osaku, et al.	272
Primary plasmacytoid urothelial carcinoma of the urinary bladder—A case report—	Aiko Natsume, et al.	279

Brief Notes

Microcystic stromal tumor of the ovary—Case report—	Miho Kobayashi, et al.	35
Signet ring cell-like cell clusters in the cytological smears of a secretory meningioma	Rie Oike, et al.	92
A case of juxtacortical Ewing sarcoma confirmed by <i>EWSR1-FLI1</i> fusion gene transcripts —Imprint cytology as a guide for genetic and pathologic analyses—	Soushi Okada, et al.	178
Technique for preparation of liquid based cytology specimens from formalin-fixed tissue	Machiko Tanimura, et al.	220

日本臨床細胞学会雑誌 第58巻 (2019年) 索引用語

	Page [No.]	
A		
Acute promyelocytic leukemia	87[2]	
Anaplastic large cell lymphoma	214[5]	
ASC-H	162[4]	
Aspiration biopsy cytology	116[3]	
Aspiration cytology	22[1], 241[6], 249[6]	
Automated screening system	189[5]	
B		
Basaloid cell	133[3]	
Board-certified medical doctor	256[6]	
Body cavity fluid cytology	231[6]	
Breast	75[2], 82[2], 241[6]	
Broncho-alveolar lavage fluid	149[4]	
C		
Case report	22[1], 29[1], 82[2], 120[3], 126[3], 133[3], 172[4], 214[5], 266[6], 279[6]	
Cancer screening	256[6]	
Cerebrospinal fluid	87[2]	
Cervical cancer	103[3], 189[5], 272[6]	
Cervical cytology	155[4], 189[5]	
Cervical intraepithelial neoplasia	155[4]	
Cholangiocarcinoma	167[4]	
Chordoma	29[1]	
CK5/6	75[2]	
Clear cell variant	126[3]	
Colposcopy	162[4]	
Complete remission	87[2]	
Conservative management	155[4]	
CT guided biopsy	120[3]	
Cytological feature	231[6]	
Cytology	29[1], 87[2], 109[3], 120[3], 149[4], 162[4], 214[5], 256[6], 266[6]	
Cytology cell block	202[5]	
Cytotechnologist	256[6]	
D		
Differential diagnosis	249[6]	
E		
<i>EGFR</i>	202[5]	
Endometrial cancer	196[5]	
Endometrial carcinoma	167[4]	
Eosinophilic cytoplasmic inclusions	172[4]	
EUS-FNA	126[3]	
F		
Fading cytologic specimen	9[1]	
Fine needle aspiration cytology	82[2]	
Fixed-point observation	256[6]	
Follicular dendritic cell sarcoma	266[6]	
Follow-up	162[4]	
G		
Gastric	17[1]	
Gastric-type mucin	1[1]	
H		
Head and Neck	266[6]	
Histiocyte	116[3]	
HPV test	109[3]	
HPV vaccination	109[3]	
Hysteroscopy	196[5]	
I		
Immature teratoma	17[1]	
Imprint cytology	126[3]	
Inadequate	75[2]	
Infant tumor	17[1]	
L		
Large cell neuroendocrine carcinoma	272[6]	

Liquid based cytology ····· 75[2], 172[4], 189[5], 231[6]
 Lobular endocervical glandular hyperplasia ····· 1[1]
 Lymph node ····· 266[6]
 Lymphoma ····· 214[5]

M

Malignant pleural effusion ····· 22[1], 202[5]
 MALT lymphoma ····· 116[3]
 Mass screening ····· 109[3]
 Metastatic carcinoma ····· 208[5]
 MPM test ····· 103[3]

N

N/C ratio ····· 279[6]
 Neuroendocrine tumor ····· 272[6]

O

Overdiagnosis ····· 103[3]

P

p63 ····· 75[2]
 Papanicolaou re-staining ····· 9[1]
 Papillary thyroid carcinoma ····· 22[1]
 Parotid gland ····· 116[3]
 PD-L1 ····· 202[5]
 Peritoneal cytology ····· 196[5]
 Physaliphorous cell ····· 29[1]
 Pilomatricoma ····· 133[3]
 Plasmacytoid urothelial carcinoma ····· 279[6]
 Poorly differentiated carcinoma ····· 249[6]
 Pregnancy ····· 155[4]
 Primary screening ····· 103[3]
 Pulmonary adenocarcinoma ····· 202[5]

R

Reactive change ····· 149[4]

Regression ····· 155[4]
 Relapse ····· 87[2]

S

Screening interval ····· 103[3]
 Shadow cell ····· 133[3]
 Solid papillary carcinoma ····· 241[6]
 Solid pseudopapillary neoplasm ····· 126[3]
 Stamp ····· 133[3]

T

Thickness specimen ····· 9[1]
 ThinPrep® Integrated Imager ····· 189[5]
 Thyroid ····· 249[6]
 TP63 ····· 214[5]
 Tubular adenoma ····· 82[2]
 Turin criteria ····· 249[6]
 Two color pattern ····· 1[1]
 Type II alveolar cells ····· 149[4]
 Type 2 papillary renal cell carcinoma ····· 120[3]

U

Urinary bladder ····· 208[5]
 Urinary cytology ····· 208[5], 279[6]
 Urothelial carcinoma ····· 172[4]
 Uterine cervical cancer ····· 109[3]
 Uterine cervix ····· 162[4]
 Uterine metastasis ····· 167[4]

Y

Yellow mucin ····· 1[1]

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://jscc.or.jp/coi/> 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/jscc/>

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

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

7) 英文投稿の場合

A4縦にダブルスペースで10頁以内とする。

和文抄録を付し，図・表その他は和文の場合に準ずる。

5. 別 刷

別刷を希望するときは，校正時に部数を明記して申し込む。

6. 論文の審査

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

7. 校 正

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

8. 掲 載 料

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

9. 依頼原稿

依頼原稿は，総説または原著の形式とし，査読を必要とせず，著者校正を行う。依頼原稿の著者は，日本臨床細胞学会会員に限らない。図・表・写真に関しては，和文での作成を許容する。また掲載料に関しては全額免除とする。

10. 本規定の改定

投稿規定は改定することがある。

(平成4年6月一部改定)	(平成23年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://jscc.or.jp/coi/>) 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 (令和元年~3年)

委員長: 矢納 研二					
担当理事: 大平 達夫	竹島 信宏	三上 芳喜			
委員: 伊藤以知郎	河原 明彦	九島 巳樹	黒川 哲司	近藤 英司	品川 明子
田中 良太	長尾 俊孝	二村 梓	野村 秀高	則松 良明	廣川 満良
古田 則行	前田 宜延	的田 眞紀	棟方 哲	柳井 広之	
幹事: 大沼 利通	西川 武				
査読委員: 青木 裕志	明石 京子	明瀬 光里	秋葉 純	浅見 志帆	阿部 仁
阿部 彰子	阿部 英二	安倍 秀幸	新井 正秀	荒木 邦夫	有田 茂実
有廣 光司	有安 早苗	五十嵐 誠治	伊倉 義弘	池上 雅博	池田 聡
池田 純一郎	池田 徳彦	池畑 浩一	池本 理恵	伊古田 勇人	石井 真美
石岡 伸一	石川 雄一	石田 和之	出馬 晋二	磯西 成治	井谷 嘉男
市村 友季	伊東 恭子	伊藤 崇彦	伊藤 雅文	稲垣 宏	稲山 嘉明
井野 元智恵	今井 裕	今井 律子	今野 元博	今村 好章	井村 穰二
入江 準二	岩崎 雅宏	岩瀬 春子	岩田 卓	岩屋 啓一	上田 和
宇佐 美知香	碓井 宏和	白田 実男	内田 克典	内山 智子	宇津木 久仁子
梅澤 敬	浦野 誠	卜部 理恵	卜部 省悟	江口 正信	蝦名 康彦
遠藤 浩之	小穴 良保	及川 洋恵	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	大城 久	太田 善夫
大谷 博	大塚 重則	大沼 利通	大野 喜作	大橋 隆治	大原 樹
大森 真紀子	岡 輝明	小賀 厚徳	岡田 真也	緒方 衝	岡 俊郎
岡部 義信	岡本 聡	岡本 三四郎	岡本 吉明	小倉 豪	小椋 聖子
刑部 光正	尾崎 敬	尾崎 聡	小田 義直	小野里 香織	小野瀬 亮
尾松 公平	小山 徹也	甲斐 敬太	利部 正裕	垣花 昌俊	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
片岡 史夫	片山 博徳	香月 奈穂美	加戸 伸明	加藤 拓	加藤 一喜
加藤 智美	加藤 友康	門田 球一	金尾 祐之	金山 清二	金山 和樹
金子 千之	鹿股 直樹	神尾 多喜浩	鴨井 青龍	川崎 隆	川崎 朋範
川瀬 里衣子	川名 敬	河野 光一郎	河野 哲也	河原 邦光	河村 憲一
川村 直樹	神田 浩明	菊池 朗	木佐 貫篤	岸野 万伸	鬼島 宏
岸本 浩次	北澤 理子	北澤 莊平	木下 勇一	木村 文一	喜友名 正也
清川 貴子	草苺 宏有	草野 弘宣	久慈 志保	串田 吉生	工藤 明子
久布 白兼行	熊木 伸枝	久山 佳代	黒瀬 圭輔	黒田 敬史	黒田 直人
黒田 一	孝橋 賢一	小材 和浩	小島 淳美	小塚 祐司	小林 佑介
小林 裕明	小林 博久	小林 陽一	小宮 山慎一	小山 芳徳	近藤 哲夫
近内 勝幸	齋藤 生朗	嵯峨 泰	坂谷 貴司	坂本 優	佐川 元保
桜井 孝規	佐々木 陽介	佐々木 素子	笹野 公伸	佐治 晴哉	佐藤 誠也
佐藤 正和	佐藤 美紀子	佐藤 慎也	佐藤 康晴	佐藤 由紀子	郷 久晴朗
澤田 達男	塩澤 哲	澁木 康雄	渋谷 秀美	澁谷 潔	渋谷 信介
島田 宗昭	島田 啓司	清水 和彦	清水 健	清水 道生	清水 禎彦
下釜 達朗	白石 泰三	白波 瀬浩幸	菅井 有	須貝 美佳	杉田 好彦
杉山 裕子	酒々井 夏子	鈴木 雅子	鈴木 淳	鈴木 直	鈴木 正人

鈴木美和	関田信之	芹澤昭彦	園田顕三	駄阿 勉	多比良朋希
高倉 聡	高瀬頼妃呼	高田恭臣	高野忠夫	高野浩邦	高野政志
高橋顕雅	高橋芳久	高橋恵美子	鷹橋浩幸	高松 潔	田口雅子
田口健一	竹井裕二	武田麻衣子	竹原和宏	田尻琢磨	橘 啓盛
楯 真一	田中京子	田中綾一	田中一朗	田中尚武	田中浩彦
棚田 諭	谷川輝美	谷口智子	谷山清己	田沼順一	田原紳一郎
玉手雅人	田丸淳一	千酌 潤	塚田ひとみ	辻村 亨	津田 均
土田 秀	筒井英光	角田 肇	寺井義人	寺田倫子	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	栃木直文	富永英一郎	豊田進司	鳥居貴代
内藤子来	内藤嘉紀	永井雄一郎	中泉明彦	中尾佳史	長阪一憲
長坂徹郎	中里宜正	中澤久美子	長嶋 健	永瀬 智	中塚伸一
仲村 勝	中山富雄	中山宏文	中山 淳	南部雅美	新倉 仁
西川 鑑	西川 武	錦見恭子	西田直代	西野幸治	西村理恵子
西森 誠	西山憲一	布引 治	野澤真由	能登原憲司	野中道子
野村弘行	野本靖史	橋口真理子	長谷川清志	秦 美暢	畑中一仁
服部 学	馬場洋一郎	羽原利幸	濱川真治	林 茂徳	林 真也
林 俊哲	原 由紀子	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	飛田 陽	秀島克巳	平沢 晃	平田哲士
平林健一	廣井禎之	廣島健三	廣田誠一	福島万奈	福島裕子
福屋美奈子	藤井丈士	藤田茂樹	伏見博彰	藤山淳三	藤原寛行
二神真行	古田玲子	古旗 淳	星 利良	星田義彦	細根 勝
堀江香代	堀 由美子	彭 為霞	前田純一	前田ゆかり	増田健太
増田しのぶ	町田知久	松井成明	松浦基樹	松澤こず恵	松下 宏
松田育雄	松田勝也	松永 徹	松林 純	松本光司	松本慎二
松元 隆	松山篤二	丸 喜明	丸川活司	丸田淳子	三浦弘守
三浦弘之	水野美香	三橋 暁	湊 宏	南 優子	南口早智子
三村明弘	宮井由美	宮城 淳	三宅真司	三宅康之	宮崎龍彦
宮嶋葉子	宮本朋幸	村田晋一	村田哲也	望月紀英	元井 亨
物部泰昌	森定 徹	森下由紀雄	森 康浩	森村 豊	八重樫伸生
安岡弘直	安田政実	矢田直美	柳田 聡	矢野恵子	矢野博久
山上 亘	山口知彦	山口 浩	山口 倫	山崎奈緒子	山下 博
山田隆司	山田 隆	山田麻里沙	山田恭輔	山田鉄也	山田範幸
山元英崇	山本晃人	矢持淑子	横井豊治	横尾英明	横瀬智之
横山俊朗	吉岡治彦	吉田 勤	吉田浩一	吉野 潔	吉見直己
米田 操	米山剛一	梁 善光	和田直樹	渡部 洋	渡邊 純
渡辺寿美子	渡 邊みか				

(50音順)

令和元年十一月二十二日発行

編集兼
発行人

公益社団法人
日本臨床細胞学会
代表者 矢納 研二

〒100-1062 東京都千代田区神田駿河台二丁目一
番一
駿河台サンライズビル三階
公益社団法人 日本臨床細胞学会
発行所
電話〇三(五七七)四六八〇 振替〇〇一〇一〇一三三五四五