

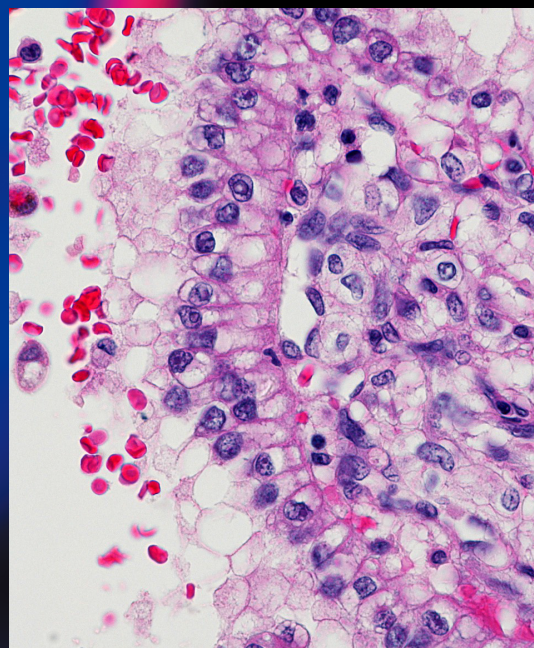
ONLINE ISSN 1882-7233
PRINT ISSN 0387-1193

日 臨 細 胞 誌
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第54巻 第2号 平成27年3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.54 No. 2
Mar. 2015

目 次

編集委員巻頭言	九島 巳樹
---------	-------

〈原 著〉

甲状腺嚢胞の細胞診判定区分

——適正か不適正か——

.....がん研究会有明病院臨床病理センター細胞診断部 鈴木奈緒子・他 (103)

乳管内乳頭腫および DCIS の重積を伴う細胞集塊に対する CK14/p63 カクテル抗体を用いた

二重染色の有効性

.....聖マリアンナ医科大学病院病理診断科 小穴 良保・他 (107)

上皮内腺癌（AIS）65 例の術前細胞診の検討

.....がん研有明病院婦人科 近藤 英司・他 (114)

〈調査報告〉

細胞診従事者の職業性ストレス

——細胞検査士・病理技師・医師・事務職の職種間比較から——

.....川口市立医療センター臨床検査科 須賀恵美子・他 (119)

北陸地方における液状化細胞診の普及状況と諸問題

——アンケート調査から——

.....金沢医科大学臨床病理学 中田 聡子・他 (128)

〈症 例〉

比較的高い細胞接着性をもつ diffuse large B-cell lymphoma の 1 例

.....社会福祉法人恩賜財団済生会山形済生病院臨床検査部 鈴木 郁美・他 (135)

腹腔内転移で発見された唾液腺基底細胞腺癌の 1 例

.....聖隷三方原病院臨床検査部 大場加央里・他 (140)

淡明細胞型肝内胆管癌の 1 例

.....綾部市立病院医療技術部臨床検査科病理 山口 直則・他 (146)

乳頭癌様の異型細胞を認めた甲状腺腺腫様結節の 1 例

.....川崎医科大学附属川崎病院病理部 成富 真理・他 (153)

妊娠初期に LSIL であったにもかかわらず妊娠中期に進行子宮頸癌と診断した 1 例

.....武蔵野赤十字病院産婦人科 赤股 宜子・他 (158)

Small cell carcinoma of the ovary of the hypercalcemic type

——Intraoperative cytological findings of a case——

.....Department of Pathology, Osaka Red Cross Hospital Masayuki Shintaku, et al. (164)

〈短 報〉

乳腺細胞診検体における CK5/14 + p63 + CK7/18 カクテル抗体による多重染色の基礎的検討

.....川崎医科大学附属病院病理部 米 亮祐・他 (170)

肺腺癌と扁平上皮癌の鑑別に有用な多重免疫染色法

.....土浦協同病院病理診断部 池田 聡・他 (172)

尿路上皮癌との鑑別が困難であった前立腺導管腺癌の1例

.....済生会熊本病院中央検査部病理 鮫島 彩香・他 (174)

子宮頸部絨毛腺管状粘液性腺癌の1例

.....地方独立行政法人広島市立病院機構広島市立安佐市民病院病理診断科 柏原 倫子・他 (176)

投稿規定.....(178)

編集委員会.....(185)

—————*—————

〈表紙写真〉

淡明細胞型肝内胆管癌

(左：パパニコロウ染色，右：H-E 染色) (山口直則・他，左：Photo. 4a, 147 頁，右：Photo. 7, 149 頁)

CONTENTS

Editorial.....	Miki Kushima
----------------	--------------

Original Articles

Cytological evaluation of thyroid cyst—Adequate or inadequate— Naoko Suzuki, et al. (Dept. of Cytol., Cancer Inst. Hosp., Tokyo)	(103)
Useful double immunostaining with p63 and CK14 in the differential diagnosis of IDP and DCIS in fine needle aspiration cytology of the breast Yoshiyasu Oana, et al. (Dept. of Path., St. Marianna Univ. Hosp., Kanagawa)	(107)
An analysis of Papanicolaou smear before treatment for adenocarcinoma <i>in situ</i> of the uterine cervix in 65 cases Eiji Kondo, et al. (Dept. of Gynecol., Cancer Inst. Hosp., Japanese Foundation of Cancer Research., Tokyo)	(114)

Investigation Reports

Job stress in workers engaged in cytologic examination in Japan —A comparative study among cytotechnologists, pathological technicians, doctors, and the office workers— Emiko Suga, et al. (Dept. of Clin. Lab., Kawaguchi Municipal Med. Center, Saitama)	(119)
Prevalence of liquid based cytology in the Hokuriku district based on a questionnaire survey Satoko Nakada, et al. (Dept. of Path. and Lab. Med., Kanazawa Med. Univ., Ishikawa)	(128)

Clinical Articles

Cytological diagnosis of a diffuse large B-cell lymphoma with cohesive growth pattern —A case report— Ikumi Suzuki, et al. (Dept. of Lab. Med., Yamagata Saisei Hosp., Yamagata)	(135)
A case of basal cell adenocarcinoma of the salivary gland revealed in the ascites cytology Kaori Ohba, et al. (Dept. of Clin. Lab., Seirei Mikatahara General Hosp., Shizuoka)	(140)
Cytologic findings of a clear cell intrahepatic cholangiocarcinoma—A case report— Tadanori Yamaguchi, et al. (Dept. of Cytopath., Ayabe City Hosp., Kyoto)	(146)
A case of an adenomatous nodule with papillary carcinoma-like atypia Mari Naritomi, et al. (Dept. of Path., Kawasaki Med. School Kawasaki Hosp., Okayama)	(153)
A case of advanced uterine cervical cancer in 2nd trimester that had LSIL in 1st trimester of pregnancy Nobuko Akamata, et al. (Dept. of Obst. and Gynecol., Musashino Red Cross Hosp., Tokyo)	(158)
Small cell carcinoma of the ovary of the hypercalcemic type —Intraoperative cytological findings of a case— Masayuki Shintaku, et al. (Dept. of Path., Osaka Red Cross Hosp., Osaka)	(164)

Brief Notes

Optimization of multiple staining with a CK5/14 + p63 + CK7/18 cocktail antibody for breast cytology specimens Ryosuke Yone, et al. (Dept. of Path., Kawasaki Med. School Hosp., Okayama)	(170)
Dual color immunocytochemical staining for differential diagnosis between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma Satoshi Ikeda, et al. (Dept. of Path., Tsuchiura Kyodo General Hosp., Ibaraki)	(172)

A case of prostatic duct adenocarcinoma closely mimicking urothelial carcinoma in the voided urine cytology	
Ayaka Sameshima, et al. (Dept. of Path., Saiseikai Kumamoto Hosp., Kumamoto)	(174)
A case of mucinous adenocarcinoma, villoglandular type of the uterine cervix	
Tomoko Kashiwara, et al. (Dept. of Diag. Path., Local Incorporated Administrative Agency, Hiroshima City Hosp. Org., Hiroshima City Asa Hosp., Hiroshima)	(176)

Notice to contributors.....	(178)
-----------------------------	-------

Cover Photo

Clear cell intrahepatic cholangiocarcinoma	
(Left : Pap. stain, Right : H-E stain) (Tadanori Yamaguchi, et al., Left : Photo. 4a, p147, Right : Photo. 7, p149)	



編 集 委 員 巻 頭 言

Miki Kushima

九 島 巳 樹

昭和大学江東豊洲病院臨床病理診断科

▶ 余寒の候，東京の海辺にて



地球温暖化を憂える声が盛んに上がるようになってしばらくたち、東京には冬がなくなるのではないかと勝手に想像していましたが、インフルエンザが流行し、冷たい雨が雪に変わると、やはり冬は確実にやってくるのですね。日本臨床細胞学会の会員の皆様はいかがお過ごしでしょうか。編集委員の仕事は多くの投稿論文に寄り添って、著者の方々が意図するところを十分に表現でき、さらに会員の皆様の元へ分かりやすくお届けできるように、多くの査読者の方々のお力添えを得て、そこに少しだけお手伝いをさせていただく事だと思います。

私は医学部に入学以来、卒業後も同じ大学に所属して、きれいな細胞や組織に感動しながら大好きな顕微鏡を覗き続けています。当時所属していた病理学教室は今よりずっと基礎医学寄りに位置付けられていたので、日本臨床細胞学会の名称にあるような臨床の経験が十分にできないと思うようになりました。そこで研究を続けながら産婦人科の臨床と細胞診が同時に学べる病院を探していた時に、地元の医師会で講演されていた厚生中央病院の石東嘉男先生に出会って指導していただいたのが、初めて本格的に細胞診に取り組むようになったきっかけでした。まもなく日本臨床細胞学会秋期大会のお手伝いをさせていただいた頃は示説の発表に大変緊張していた事をよく覚えています。その後、東京慈恵会医科大学、がん研究会病院では大塚から有明病院など多くの研究会で勉強させて頂き、細胞を観察する心を多くの先輩から教わってきたと思います。

日本臨床細胞学会雑誌に論文が掲載されるのは大変な名誉で、とても権威があり、その事は敷居が高いと感じる部分でもありましたが、あきらめずに挑戦し続け、いくつか論文が採用になった時はとても嬉しく感じました。当時の編集委員の先生方には大変お世話になり、また、お手数をお掛けしたのではないかと冷汗を掻いています。今でもその時の挑戦したい気持ちは大切に、常に初心を忘れることなく前進したいと思っています。

さて、この度の日本臨床細胞学会雑誌第54巻第2号には、3編の原著論文、6編の症例報告、4編の短報、2編の調査報告が掲載されています。原著論文は、鈴木奈緒子氏らの「甲状腺嚢胞の細胞診判定区分」、小穴良保氏らの「乳管内乳頭腫およびDCISの重積を伴う細胞集塊に対するCK14/p63カクテル抗体を用いた二重染色の有効性」、近藤英司氏らの「上皮内腺癌(AIS)65例の術前細胞診の検討」です。



鈴木奈緒子氏の論文は新しい細胞診結果報告様式で適正・不適正の判定について臨床的な対応まで考えた考察がされており、本誌の読者には非常に興味のあるものと思われます。小穴良保氏の論文は乳管内乳頭腫（IDP）と DCIS との鑑別に役立つカクテル抗体を用いた免疫染色法を示し、近い将来、実際に細胞診業務に応用が可能と考えられます。近藤英司氏の論文は AIS と組織診で確認された症例の術前の細胞標本を検討したもので、結果が分かっているにもかかわらず AIS と細胞診で分かるのは一部にすぎず、相変わらず AIS の診断はきびしいものだと再認識しました。また、AGC 判定が持続する場合には AIS を疑って臨床的に対応する指標になると示されています。

症例報告は、大場加央氏らの唾液腺基底細胞腺癌、鈴木郁美氏らの diffuse large B-cell lymphoma、山口直則氏らの淡明細胞型肝内胆管癌、成富真理氏らの甲状腺腺腫様結節、赤股宜子氏らの進行子宮頸癌、新宅雅幸氏らの卵巢小細胞癌、全部で 6 編です。まれな症例だけでなく、比較的頻度が高い疾患でも細胞診断に関して出現細胞の特別な形態学的特徴や、細胞診断に役立つ特徴的な臨床像の報告は日常の細胞診断業務に直結する有意義なものだと思います。短報は 4 編で、柏原倫子氏らの子宮頸部絨毛腺管状粘液性腺癌、池田聡氏らの肺腺癌と扁平上皮癌の鑑別、鮫島彩香氏らの前立腺導管腺癌、米 亮祐氏らのカクテル抗体による多重染色の基礎的検討です。

最後に調査報告が 2 編あります。須賀恵美子氏らの細胞診従事者の職業性ストレス、および中田聡子氏らの北陸地方における液状化細胞診（LBC）の普及状況、です。どちらも現場ならではの視線で良くまとめられており大変参考になるものと思われます。

さて、私は産婦人科領域の病理学を通して細胞診を学びはじめましたが、本誌には産婦人科、呼吸器、口腔領域、消化器、甲状腺、乳腺、泌尿器など様々な分野の専門家が寄稿され、医学のすべての領域を含めた形態学的診断を担う大切な場を提供していると考えています。電子版になっても引き続き、多くの細胞診に興味のある方に執筆していただけるよう努力したいと思いますので、会員の皆様のより積極的な投稿をよろしくお願いいたします。

原 著

甲状腺嚢胞の細胞診判定区分

——適正か不適正か——

鈴木奈緒子¹⁾ 坂本 穆彦^{1,2)} 小松 京子¹⁾ 藤山 淳三¹⁾古田 則行¹⁾ 戸田 和寿³⁾ 元井 紀子^{1,4)} 杉山 裕子¹⁾がん研究会有明病院臨床病理センター細胞診断部¹⁾, 大森赤十字病院検査部²⁾,がん研究会有明病院頭頸科³⁾, がん研究会がん研究所病理部⁴⁾

目的:「甲状腺嚢胞取り扱い規約」では「適正」と判断される嚢胞が、ベセスダシステムでは「不適正」とされる。本研究では甲状腺細胞診の自験例から嚢胞成分を認める例を抽出し、検討した。嚢胞を「適正」とすべきか「不適正」とすべきかの議論の一助としたい。

方法:2010~2012年に、当院にて施行された甲状腺穿刺吸引細胞診および他院借用標本再鏡検例を対象とした。

成績:対象1457例中231例(15.9%)に嚢胞所見がみられた。このうち53例(23.0%)はベセスダシステムでは「不適正」と判定された。「取り扱い規約」において嚢胞所見を伴った正常または良性とされた例の12.0%は手術され、良性が64.7%、悪性が35.3%であった。

結論:判定基準を「取り扱い規約」からベセスダシステムに移行することで生じる違いは、以下の3点と考えられた。①嚢胞性病変の分だけ「不適正」症例の占める率が上がる。②嚢胞成分のみで「不適正」と判定された例も画像所見を加味して判断するので、臨床的意義のない再検が増えるおそれはない。③嚢胞成分のみの例を「良性」としないことで、嚢胞性乳頭癌が偽陰性に判定される危険性は減る。

Key words : Thyroid, Fine needle aspiration cytology, Cystic lesion, Inadequate, The Bethesda System

I. はじめに

Cytological evaluation of thyroid cyst—Adequate or inadequate—

Naoko SUZUKI¹⁾, C. T. I. A. C., Atsuhiko SAKAMOTO^{1,2)}, M. D., F. I. A. C., Kyoko KOMATSU¹⁾, C. T., C. M. I. A. C., Junzo FUJIYAMA¹⁾, C. T., I. A. C., Noriyuki FURUTA¹⁾, C. T., C. M. I. A. C., Kazuhisa TODA³⁾, M. D., Noriko MOTOI^{1,4)}, M. D., Yuko SUGIYAMA¹⁾, M. D., F. I. A. C.

¹⁾Department of Cytology, Cancer Institute Hospital

²⁾Department of Pathology and Laboratory Medicine, Omori Red Cross Hospital

³⁾Department of Head and Neck Oncology, Cancer Institute Hospital

⁴⁾Department of Pathology, Cancer Institute

論文別刷請求先 〒135-8550 東京都江東区有明3の8の31 がん研究会有明病院臨床病理センター細胞診断部 鈴木奈緒子

平成26年7月1日受付

平成26年12月16日受理

本邦の甲状腺細胞診では「甲状腺嚢胞取り扱い規約 第6版」(以下、「取り扱い規約」)¹⁾に記載されている判定区分が広く用いられている。他方、近々わが国に導入が予定されているベセスダシステムは、国際的に汎用されている^{2~5)}。「取り扱い規約」との相違点も存在する。その一つとして、「不適正」という判定区分の判定基準の違いをあげることができる。具体的には、「取り扱い規約」では「適正」と判断される嚢胞が、ベセスダシステムで「不適正」とされている点である。

一般に良性および悪性の甲状腺病変に嚢胞が伴うことはまれではない⁶⁾。このうち臨床的に問題となるのは、嚢胞部が大部分を占める嚢胞性乳頭癌である。この場合に癌細

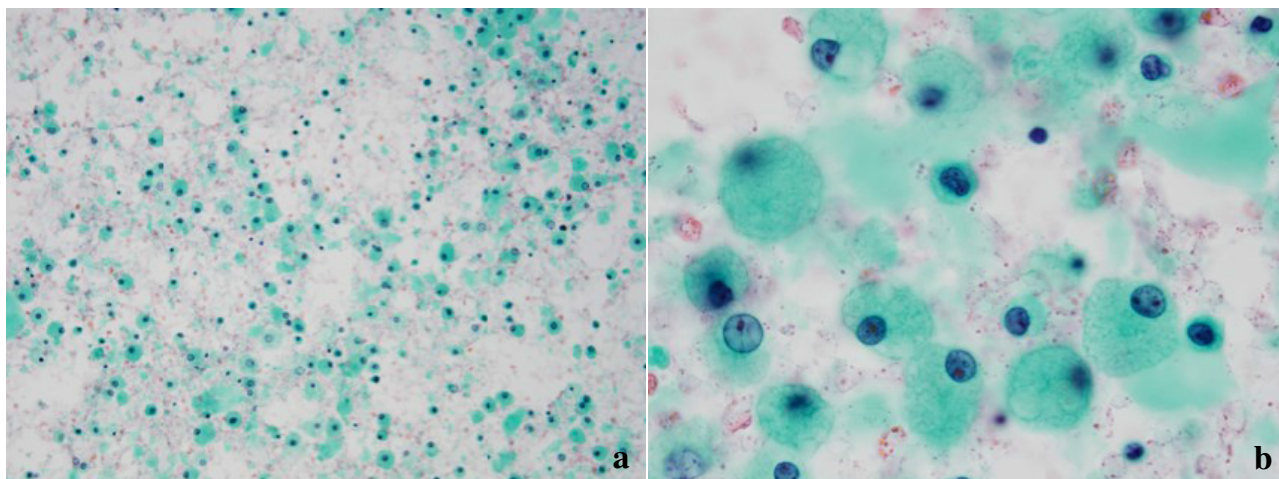


Photo. 1 Cytologic finding of a cystic lesion of the thyroid. Numerous histiocytes can be seen. No epithelial cells could be identified (Papanicolaou staining, a, $\times 20$, b, $\times 100$).

Table 1 Results of the cysts from the interpretation of the cytodiagnoses

Categories		Total No. of the cases	No. of cysts
Inadequate		80	0 (0%)
Adequate	Normal or benign	542	142 (26.6%)
	Indeterminate	176	22 (12.5%)
	Malignancy suspected	67	7 (10.4%)
	Malignant	592	60 (10.1%)
Total		1457	231 (15.9%)

胞が採取されていないと、細胞診での判定結果としては偽陰性にならざるをえない。

本研究では甲状腺細胞診の自験例のなかから嚢胞成分を認める例を抽出し、「取扱い規約」の判定区分とベセスダシステムの 카테고리とで分類し、その結果に基づいて考察を加えた。この検討結果を基にして、嚢胞を「適正」とすべきか「不適正」とすべきかの論議に一つの方向性を示したい。

II. 症例と方法

2010～2012年の3年間に、がん研究会有明病院で施行された甲状腺穿刺吸引細胞診および他院借用標本再鏡検例を検討の対象とした。本研究で用いた標本は1606検体で、これらには再検例が含まれる。一結節に複数回の細胞診が施行されている場合は、初回の細胞診のみとし、対象は1457例であった。

検体は超音波ガイド下で穿刺吸引し、スライドガラスへ塗抹後パバニコロウ染色を施行した。いずれも従来法により作製した標本であり、液状処理検体は含まれていない。

本研究では嚢胞所見の有無を現行の「取扱い規約」に記載されている報告様式を用いて、後方視的に判定した。「取扱い規約」では嚢胞は“多量の液状成分が採取される。細胞成分のほとんどは泡沫細胞で、変性した濾胞上皮細胞や扁平上皮細胞が少数みられることもある”と、記述されている (Photo. 1)。

III. 結 果

初回細胞診1457例の内訳は、「取扱い規約」に従えば、不適正80例(5.5%)、正常または良性542例(37.2%)、鑑別困難176例(12.1%)、悪性の疑い67例(4.6%)、悪性592例(40.6%)であった (Table 1)。これらのうち嚢胞所見を伴っている例は正常または良性では542例中142例(26.6%)、以下も同様に鑑別困難22例(12.5%)、悪性の疑い7例(10.4%)、悪性60例(10.1%)であった。嚢胞所見は全症例中231例(15.9%)にみられた。

嚢胞所見を伴った正常または良性142例中17例(12.0%)は手術され、その組織診断は良性が11例(腺腫様結節9例、濾胞腺腫2例)、悪性が6例(乳頭癌3例、濾胞癌3

例)であった (Table 2). 悪性であった 6 例中 4 例は嚢胞内容液のみで, 濾胞上皮細胞は認められなかった. その内訳は乳頭癌が 3 例, 濾胞癌が 1 例であった.

嚢胞所見を伴った悪性 60 例中 45 例 (75.0%) が手術され, その組織診断は乳頭癌が 44 例, 未分化癌が 1 例であった.

他方, 全腫瘍中, 細胞診で悪性と判定した 594 例中乳頭癌は 543 例であった. そのうち嚢胞所見のみられないものが 484 例 (89.1%), みられるものが 59 例 (10.9%) であった.

次にベセスダシステムのカテゴリーに基づき嚢胞所見のみられる 231 例を再分類すると, 不適正 53 例 (23.0%), 正常または良性 89 例 (38.5%), AUS/FLUS (atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance) 21 例 (9.1%), FN/SFN (follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm) 1 例 (0.4%), 悪性の疑い 7 例 (3.0%), 悪性 60 例 (26.0%) であった (Table 3). 「取扱い規約」の判定区分では正常または良性とした 53 例は嚢胞成分のみで, これらはベセスダシステムでは「不適正」に分類される. そのうち, 5 例が再検され, 再検率は 9.4% であった. 53 例中 4 例 (7.5%) は前述のとおり手術されて, 悪性であった (乳頭癌 3 例, 濾胞癌 1 例).

IV. 考 察

当院での手術を行う指標として, 細胞診のほか超音波像とサイログロブリン値を重要視している. 今回の検討では嚢胞所見を伴った正常あるいは良性と診断された 142 例中

17 例が手術され, そのうち悪性が 6 例 (35.3%) と高率にみられた. これは当院が原則, 臨床的に悪性を強く疑う症例を手術対象としているためと考えられる.

「取扱い規約」の「不適正/適正」の判定基準は厳密に定められておらず, 「不適正」の理由には標本作製不良のほか, 病変を推定するに足る細胞成分(コロイド, 泡沫細胞, 濾胞上皮, 腫瘍細胞)が採取されていない, あるいはごく少数と記載があるのみである. 数値による記述がないので基準が曖昧であるように受け取られざるをえない.

また, 「不適正」の占める割合は検査総数の 10% 以下が望ましいとされており, 自験例では 5.5% であった. 新たに提唱されたベセスダシステム²⁾では, 「不適正」は甲状腺病変の偽陰性報告を防ぐことを重要視しており, その基準は濾胞上皮細胞の量のみ適用されている. 自験例で「正常または良性」で嚢胞性病変と判定した 142 例をベセスダシステムで再判定すると 53 例が「不適正」に分類された. Table 1 に示した「不適正」80 例と合算すると 133 例で, 全例中の 9.1% となる. これは「取扱い規約」の「不適正」の基準 10% 以下を満たしており, ベセスダシステムを用いた既報告の 5.3~18.6%^{7~12)}も満たしていた.

ベセスダシステムでは「不適正」のその後の臨床対応が記載されている. 穿刺による反応性, 修復性変化を考慮し 3 ヶ月以降の再検査が推奨されており¹³⁾, 初回に「不適正」となった嚢胞性病変に関しては悪性の危険度は低い^{14,15)}, 画像所見で悪性を疑う場合のみに再検が施行されるべきとも記載されている. 自験例では, 初回に嚢胞成分のみであった 53 例中に乳頭癌が 3 例 (5.7%) 含まれており, 偽陰性であった. さらに自験例で乳頭癌と判定したうち, 嚢胞成分を伴う例が 10.9% であったことを考慮に入れると, 初回に嚢胞成分のみの症例には嚢胞性乳頭癌が一定の割合で含まれる危険性を否定できない.

本研究の結果によれば, ベセスダシステムを導入すると「取扱い規約」との違いは次の 3 点に要約できる. すなわち, ①嚢胞性病変の分だけ「不適正」症例の占める率が上がる. ②嚢胞成分のみで「不適正」と判定された例も画像

Table 2 Numbers and frequencies of cysts in normal or benign category by histology distribution

Histologic diagnosis	No. of nodes	
Adenomatous nodule	9 (52.9%)	64.7%
Follicular adenoma	2 (11.8%)	
Papillary carcinoma	3 (17.6%)	35.3%
Follicular carcinoma	3 (17.6%)	
Total	17 (100%)	

Table 3 Case distributions of cystic lesions by respective cytology formats

General rules for the description of thyroid cancer				Bethesda System	
Inadequate		0 (0%)	Inadequate		53 (23.0%)
Adequate	Normal or benign	142 (61.5%)	Adequate	Benign	89 (38.5%)
	Indeterminate	22 (9.5%)		AUS/FLUS*	21 (9.1%)
	Malignancy suspected	7 (3.0%)		FN/SFN**	1 (0.4%)
	Malignant	60 (26.0%)		Suspicious	7 (3.0%)
				Malignant	60 (26.0%)

* atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance

** follicular neoplasm/Suspicious for a follicular neoplasm

所見を加味して判断するので、臨床的意義のない再検が増えるおそれはない。③嚢胞成分のみの例を「良性」としないことで、嚢胞性乳頭癌が偽陰性に判定される危険性は減る。

他方、別の視点に立つと、ある程度の細胞数が確保されており、固定・染色が適切になされている標本に対し、これを細胞所見の内容のみの理由で「不適正」としてもいいものかという問題が生じる。とりわけ、細胞検査士にとっては不本意な思いを抱かされることが危惧される。

患者側にとっては、「不適正」という判定は担当医不信や医療不信を招く可能性がある。内容説明よりも前に「不適正」という言葉がもつ根本的にネガティブでマイナスな語感が、患者側にある種の先入観を生じさせるおそれがある。医学用語としての定義の下に「不適正」を用いることは、医療従事者間では容認できるであろう。しかし、一般社会ではどう受け止められるかも常に考慮される必要があると思われる。

このように、医学的側面のほかに、社会的な視点も考慮に入れると、わが国でベセスダシステムを導入する際には、嚢胞は「適正」と判定し、画像所見などの臨床所見で癌が疑われる症例については再検を要請すると規定して運用することも一つの方法と考えられる。

筆者らは開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Objective : Cystic lesions are categorized as “Inadequate” when using The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. The frequency and histological diagnosis of thyroid cystic lesions were analyzed to clarify the clinical significance of cystic lesions on thyroid cytology.

Study Design : We reviewed cytology slides taken from thyroid lesions of 1,457 patients (Cancer Institute Hospital, Tokyo/2010-12). All the specimens were obtained with fine needle aspiration and stained with conventional procedures.

Result : Cystic lesions of the thyroid were found in 231 cases (15.9%). Among the cystic cases with no abnormal findings, thyroidectomy was performed in 17 cases (12.0%) as a result of which 3 cases of papillary carcinoma and 3 cases of follicular carcinoma were discovered.

Conclusion : We should be careful that malignancy can sometimes be revealed only after surgery among cases of cystic lesions examined with thyroid cytology. In General Rules for the Description of Thyroid Cancer (Japan), cystic lesions are categorized under “Normal or benign”. Further discussion is needed to evaluate whether thyroid cystic lesions should be referred to as “Inadequate” or “Normal or benign”.

文 献

- 1) 甲状腺外科研究会, 編. 甲状腺癌取扱い規約(第6版). 東京: 金原出版; 2005.
- 2) Ali, S. Z., Clibas, E. S. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology: Definitions, criteria and explanatory notes. New York: Springer; 2010.
- 3) 坂本穆彦, 監訳. 甲状腺細胞診: ベセスダシステム. 東京: シュプリンガー・ジャパン; 2011.
- 4) 坂本穆彦. 甲状腺細胞診報告様式一わが国における変遷とベセスダシステム一. 日臨細胞会誌 2014; 53: 337-341.
- 5) 坂本穆彦. 甲状腺細胞診ベセスダシステムの意義と日本甲状腺学会が提起した穿刺吸引細胞診分類の問題点. 日内分泌・甲状腺外会誌 2014; 31: 104-107.
- 6) 坂本穆彦, 編. 取扱い規約に沿った腫瘍鑑別診断アトラス 甲状腺. 東京: 文光堂; 1991.
- 7) Theoharis, C. G., Schofield, K. M., Hammers, L., Udelsman, R., Chhieng, D. C. The Bethesda thyroid fine-needle aspiration classification system: year 1 at an academic institution. Thyroid 2009; 19: 1215-1223.
- 8) Jo, V. Y., Stelow, E. B., Dustin, S. M., Hanley, K. Z. Malignancy risk for fine-needle aspiration of thyroid lesions according to the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Am J Clin Pathol 2010; 134: 450-456.
- 9) Somma, J., Schlecht, N. F., Fink, D., Khader, S. N., Smith, R. V., Cajigas, A. Thyroid fineneedle aspiration cytology: follicular lesions and the gray zone. Acta Cytol 2010; 54: 123-131.
- 10) Harvey, A. M., Mody, D. R., Amrikachi, M. Thyroid fine-needle aspiration reporting rates and outcomes before and after Bethesda implementation within a combined academic and community hospital system. Arch Pathol Lab Med 2013; 137: 1664-1668.
- 11) Bongiovanni, M., Spitale, A., Faquin, W. C., Mazzucchelli, L., Baloch, Z. W. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: a meta-analysis. Acta Cytol 2012; 56: 333-339.
- 12) 鈴木彩葉, 廣川満良, 延岡由梨, 山尾直輝, 隈 晴二, 網野信行・ほか. 甲状腺細胞診「不適正」の評価 甲状腺ベセスダシステム導入に向けて. 日臨細胞会誌 2013; 52: 304-309.
- 13) Layfield, L. J., Abrams, J., Cochand-Priollet, B., Evans, D., Gharib, H., Greenspan, F., et al. Post-thyroid FNA testing and treatment options: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine Needle Aspiration State of the Science Conference. Diagn Cytopathol 2008; 36: 442-448.
- 14) MacDonald, L., Yazdi, H. M. Nondiagnostic fine needle aspiration biopsy of the thyroid gland: a diagnostic dilemma. Acta Cytol 1996; 40: 423-428.
- 15) Tamez-Pérez, H. E., Gutiérrez-Hermosillo, H., Forsbach-Sánchez, G., Gómez-de Ossio, M. D., González-González, G., Guzmán-López, S., et al. Nondiagnostic thyroid fine needle aspiration cytology: outcome in surgical treatment. Rev Invest Clin 2007; 59: 180-183.

原 著

乳管内乳頭腫および DCIS の重積を伴う細胞集塊に対する
CK14/p63 カクテル抗体を用いた二重染色の有効性小穴 良保¹⁾ 前田 一郎²⁾ 福島美由紀¹⁾ 津川浩一郎³⁾ 高木 正之²⁾聖マリアンナ医科大学病院病理診断科¹⁾, 聖マリアンナ医科大学病理学²⁾, 同 乳腺・内分泌外科³⁾

目的: 穿刺吸引細胞診 (FNAC) で, 重積を伴う細胞集塊をみる疾患として良性では乳管内乳頭腫 (IDP), 悪性では非浸潤性乳管癌 (DCIS) があり, 両者は鑑別が困難なことが知られている. 本研究の目的は, FNAC で「鑑別困難」と判定され, 最終病理診断が IDP と DCIS とされた FNAC 標本を用いて, 抗 CK14 抗体と抗 p63 抗体のカクテル抗体 (以下 CK14/p63) の免疫細胞化学を施行し, IDP の重積を伴う細胞集塊の染色性を確認し, CK14/p63 が IDP と DCIS の鑑別に有用かを検討することである.

方法: FNAC で「鑑別困難」と判定され, 組織検体で IDP, DCIS と診断した各 10 例を対象とした. 20 例に対し CK14/p63 の免疫組織化学を施行し, 抗 CK14 抗体モザイク状陽性の有無, 抗 p63 抗体陽性細胞数の量の比較検討を行った.

成績: 抗 CK14 抗体で, IDP 全症例および DCIS 1 例で重積を伴う上皮細胞集塊にモザイク状陽性が確認された. また, IDP, 5 例では抗 p63 抗体陽性の筋上皮細胞が中等度~多数確認できた.

結論: IDP と DCIS の鑑別に対して, CK14/p63 抗体の二重染色は有効な検査法である.

Key words : Breast, Cytology, DCIS, CK14, p63

I. はじめに

乳腺診断において, 針生検 (core needle biopsy : CNB) と比較し簡便で侵襲の少ない穿刺吸引細胞診 (fine needle aspiration cytology : FNAC) のなす役割は大きい. しかし, FNAC では重積を伴う細胞集塊の出現により良悪性の鑑別

に迷い, 「鑑別困難」と判定される症例がある. 重積を伴う細胞集塊の出現しやすい良性疾患として, 乳管内乳頭腫 (intraductal papilloma : IDP)^{1,2)}等があたり, 非浸潤性乳管癌 (ductal carcinoma *in situ* : DCIS) との鑑別が困難であるとされている^{1,3)}. 近年の画像診断の精度向上に伴い, 低異型の DCIS は今後も増加すると予想される. 悪性疾患における FNAC の感度は 52.3~97.6%^{4~6)}と報告によりばらつきがあり, DCIS における正診率は低く 66.7%とする報告⁷⁾がある. FNAC において, 今後も増加するであろう DCIS とその鑑別疾患の一つである IDP との鑑別は困難で, さらなる問題となる可能性がある. 本研究は IDP と DCIS 症例に対して, 良性過形成病変では陽性を示し, 悪性増殖性病変では陰性を示すとされている抗 CK14 抗体⁸⁾と筋上皮細胞に対して多数の陽性細胞が検出され, 良悪性の鑑別に有用であるとされる抗 p63 抗体^{9~11)}のカクテル抗体 (以下, CK14/p63) による免疫細胞化学的手法を用いた二重染色を施行し, その有効性について検討した.

Useful double immunostaining with p63 and CK14 in the differential diagnosis of IDP and DCIS in fine needle aspiration cytology of the breast

Yoshiyasu OANA¹⁾, C. T., Ichiro MAEDA²⁾, M. D., Miyuki FUKUSHIMA¹⁾, C. T., Koichiro TSUGAWA³⁾, M. D., Masayuki TAKAGI²⁾, M. D.

¹⁾Department of Pathology, St. Marianna University Hospital

²⁾Department of Pathology, ³⁾Department of Surgery, St. Marianna University School of Medicine

論文別刷請求先 〒 216-8511 川崎市宮前区菅生 2 の 16 の 1 聖マリアンナ医科大学病理学 前田一郎

平成 26 年 3 月 7 日受付

平成 26 年 12 月 25 日受理

Table 1 Source and dilution of antibodies

Antibody	Source	Clone	Dilution	Antigen retrieval	Incubation (min, °C)
p63	Dako	4A4	1 : 400	Antigen Retrieval Solution pH9	60, room temperature
CK14	Novocastra	LL002	1 : 80		

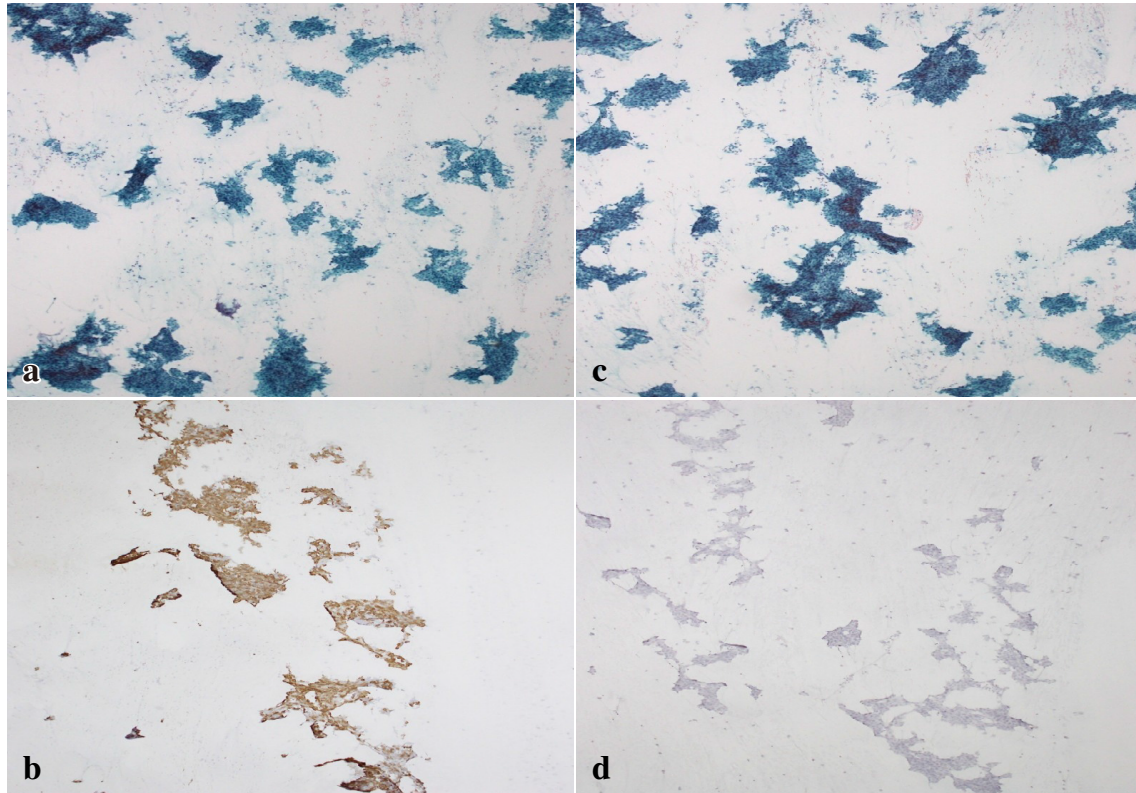


Photo. 1 a : Cytological findings : some large clusters are observed in IDP ($\times 4$). b : Immunocytochemistry for CK14 in IDP : Tumor cells strongly express CK14 in the cytoplasm ($\times 4$). c : Cytological findings : some large clusters are observed in DCIS ($\times 4$). d : Immunocytochemistry for CK14 in DCIS : Tumor cells are negative for CK14 in the cytoplasm ($\times 4$).

II. 対象および方法

聖マリアンナ医科大学病院（以下、当院）で施行された FNAC で「鑑別困難」と判定され、CNB あるいは切除検体で IDP、DCIS と診断した各 10 例、計 20 例を対象とした。なお、判定区分および診断は、乳癌取り扱い規約第 17 版に則って行った。

手技は、パパニコロウ染色された標本のカバーガラスを剥がし、抗原賦活化処理として抗原賦活化液 pH9.0（ヒストファイン、抗原賦活化液 pH9.0、株式会社ニチレイバイオサイエンス）の中で 95～100°C、10 分間加熱した。1 次抗体は CK14/p63 カクテル抗体（CK14（80x）：p63（400x）＝1 : 5）を使用し（Table 1）、室温で 60 分反応させ、2 次抗体反応、DAB（3,3'-Diaminobenzidine, tetrahydrochloride）

発色を施行した。p63 の抗体濃度に関しては 400 倍希釈、800 倍、2000 倍、4000 倍を施行し、染色性から 400 倍を適正濃度と規定した。また、CK14 は 40 倍希釈から開始し、80 倍、200 倍、400 倍を施行し、80 倍を適正濃度とした。CK14、p63 の免疫染色の陽性コントロールとして intra-ductal papilloma with ductal hyperplasia を、陰性コントロールとして CK14、p63 が陰性である浸潤性乳管癌、硬癌のパラフィンブロック切片を使用した。

IDP と DCIS、各 10 例の細胞診標本に対して CK14/p63 の免疫細胞化学を施行した。抗 CK14 抗体は細胞質陽性の細胞を、抗 p63 抗体は核に陽性を示す細胞を、陽性と判定した（Photo. 1～3）。抗 p63 抗体は上皮細胞集塊あるいは血管間質に対する陽性細胞数の量を評価し、CK14 は上皮細胞集塊に対する陽性細胞数の量を評価し、以下のごとくスコア化した。スコア 0 : 陽性細胞なし、スコア 1 : 0 < , ≤

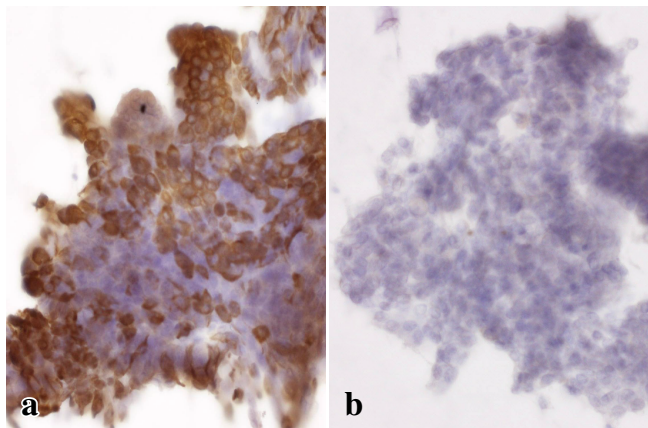


Photo. 2 Immunocytochemistry for CK14-p63.

a : Large clusters composed of tumor cells in a mosaic pattern, expressing for CK14, are seen in the cytoplasm in IDP (×40).

b : Large clusters composed of tumor cells negative for CK14 can be seen in cytoplasm in DCIS (×40).

Table 2 An immunocytochemical study for CK14-p63 in IDP and DCIS

Case	Histology	CK14			p63	
		Score (CK14/cells)	+ / -	Mosaic	Score (p63/cells)	+ / -
1	IDP	1	-	+	2	+
2	IDP	2	+	+	2	+
3	IDP	3	+	+	1	-
4	IDP	2	+	+	2	+
5	IDP	3	+	+	3	+
6	IDP	2	+	+	3	+
7	IDP	3	+	+	0	-
8	IDP	4	+	+	1	-
9	IDP	2	+	+	1	-
10	IDP	4	+	+	1	-
11	DCIS	0	-	-	0	-
12	DCIS	1	-	-	1	-
13	DCIS	1	-	-	1	-
14	DCIS	1	-	-	0	-
15	DCIS	1	-	-	1	-
16	DCIS	0	-	-	0	-
17	DCIS	1	-	+	1	-
18	DCIS	1	-	-	1	-
19	DCIS	1	-	-	1	-
20	DCIS	1	-	-	1	-

p63 : score 0, negative ; score 1, 0<and≤10% ; score 2, 10%<and≤50% ; score 3, 50%<

p63 : +, score 0 or 1 ; -, score 2 or 3

10%, スコア 2:10%<, ≤50%, スコア 3:50%<. さらに, 陽性細胞数の量のスコア 0, 1 を陰性, スコア 2, 3 を陽性とした. また, 抗 CK14 抗体の染色パターンについてはモザイク状陽性 (Photo. 2) の有無について評価した.

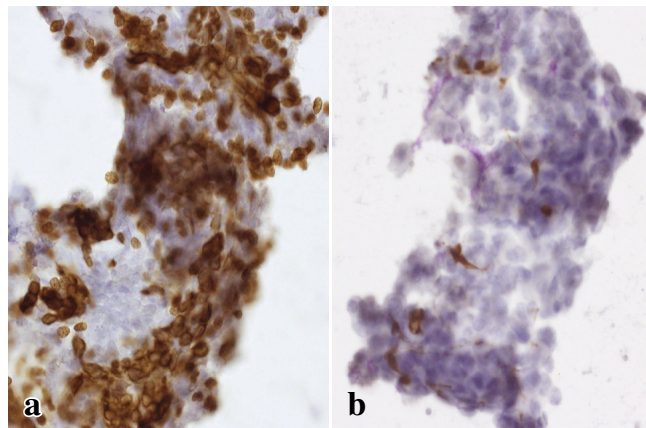


Photo. 3 Immunocytochemistry for CK14-p63.

a : Large clusters composed of tumor cells in a mosaic pattern, expressing CK14, are seen in the cytoplasm in IDP. Some myoepithelial cells strongly express p63 in the nuclei (×40).

b : Large clusters composed of tumor cells negative for CK14 are seen in the cytoplasm in DCIS. A few myoepithelial cells strongly express p63 in the nuclei and strongly express CK14 in the cytoplasm (×40).

統計学的処理として Fisher's exact probability test を使用し, p 値が 0.05 以下を有意とした.

III. 結 果

IDP では抗 CK14 抗体に対して 10 例中 9 例に陽性像を呈し, 10 例中 10 例にモザイク状パターンが存在した (Photo. 1b, 2a, 3a) のに対し, DCIS では症例 17 の 1 例のみモザイク状陽性を示し (Table 2, Photo. 5d), 10% を cut off とすると 10 例中 10 例が陰性 (Photo. 1d, 2b, 3b, 4b, 5c) を示した. いずれの項目でも有意差が検定された (p 値<0.05, Table 3, 4). ただし, IDP の一部でシート状の一層部分では CK14 陰性の細胞集塊がみられた (Photo. 4a). また, 抗 p63 抗体に対して IDP では 10 例中 5 例が陽性 (Photo. 3a, 4a), 5 例が陰性 (Photo. 6d), DCIS では 10 例中 10 例が陰性を示した (Table 2, Photo. 2b, 3b, 4b). 抗 p63 抗体は IDP での陽性率が高く, IDP と DCIS の陽性率に有意差が検定された (p 値<0.05, Table 5).

IV. 考 察

本研究は乳腺 FNAC におけるパパニコロウ標本を脱色後, 免疫細胞化学的手法を用いた CK14-p63 の重染色を施行し, IDP と DCIS を比較した研究である.

組織標本では良悪性の鑑別に抗 CK14 抗体を使用した検

討が多く報告され、その有効性が示されている^{12,13)}。通常業務で判定した乳腺パパニコロウ染色標本を使用した本研究結果から抗 CK14 抗体は一部の筋上皮細胞と IDP の重積を伴う細胞集塊にはモザイク状に陽性像を示した。DCIS の重積を伴う細胞集塊にはわずかに陽性像を示す細胞が混在するが細胞集塊の多くは陰性像を呈した。これらのことから CK14 は IDP と DCIS の鑑別に有効であることが示された。ただし、IDP でも一層のシート状集塊では抗 CK14 抗体陰性の部分が存在し (Photo. 4a), DCIS の陰性像との鑑別が困難であることがわかった。また、抗 CK14 抗体はアポクリン化生細胞にも陰性となることが知られており¹²⁾、良性病変である乳管腺腫等のアポクリン化生が多い症例では抗 CK14 抗体は陰性で、悪性のパターンを呈し、良悪性の有効性を示さない可能性がある。

抗 p63 抗体は、組織標本では筋上皮マーカーとして使用されるが、乳腺穿刺吸引細胞診の良悪性の鑑別にも有用で

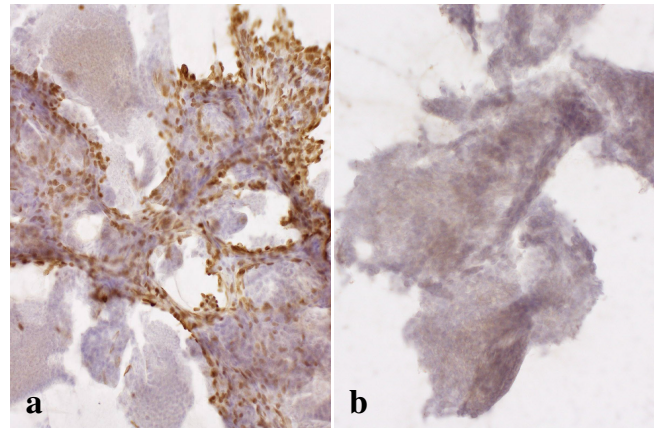


Photo. 4 Immunocytochemistry for CK14-p63.

a : Large clusters composed of tumor cells negative for CK14 are seen in the cytoplasm in IDP. Numerous myoepithelial cells strongly express p63 in the nuclei and a few myoepithelial cells express CK14 in the cytoplasm ($\times 10$).

b : Large clusters composed of tumor cells negative for CK14 can be observed in the cytoplasm in DCIS ($\times 10$).

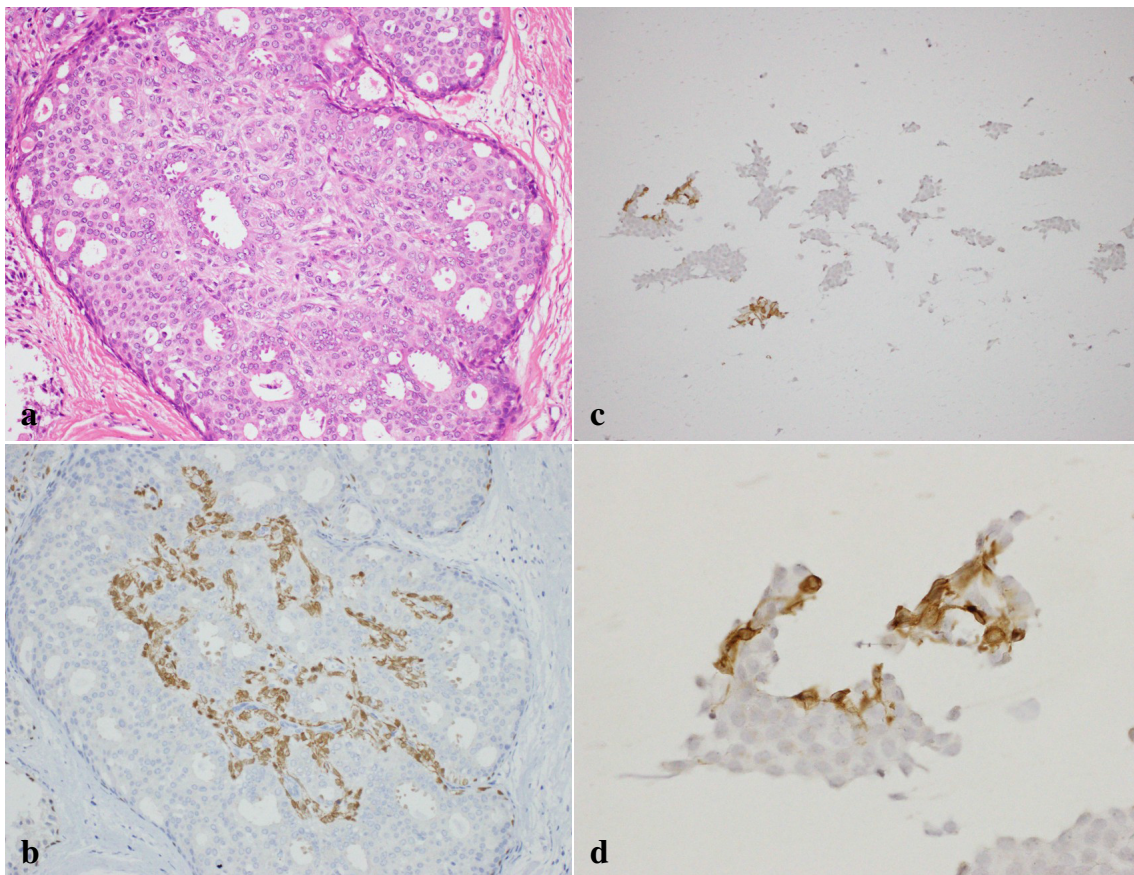


Photo. 5 Case 17 : DCIS with myoepithelial cells.

a : HE stain DCIS with fibro-vascular core in a dilated duct ($\times 20$).

b : Immunohistochemical staining for CK14-p63 : Myoepithelial cells are immunoreactively positive for CK14 and p63. Additionally, a few duct cells are immunoreactively positive for CK14 ($\times 20$).

c : Immunocytochemical staining for CK14-p63 : A few cell nests in the cytological specimen are immunoreactively positive for CK14 ($\times 4$).

d : Immunocytochemical staining for CK14-p63 : Myoepithelial cells are immunoreactively positive for CK14 and p63 ($\times 40$).

Table 3 Comparison of IDP cases and DCIS cases in an immunocytochemical study for CK14

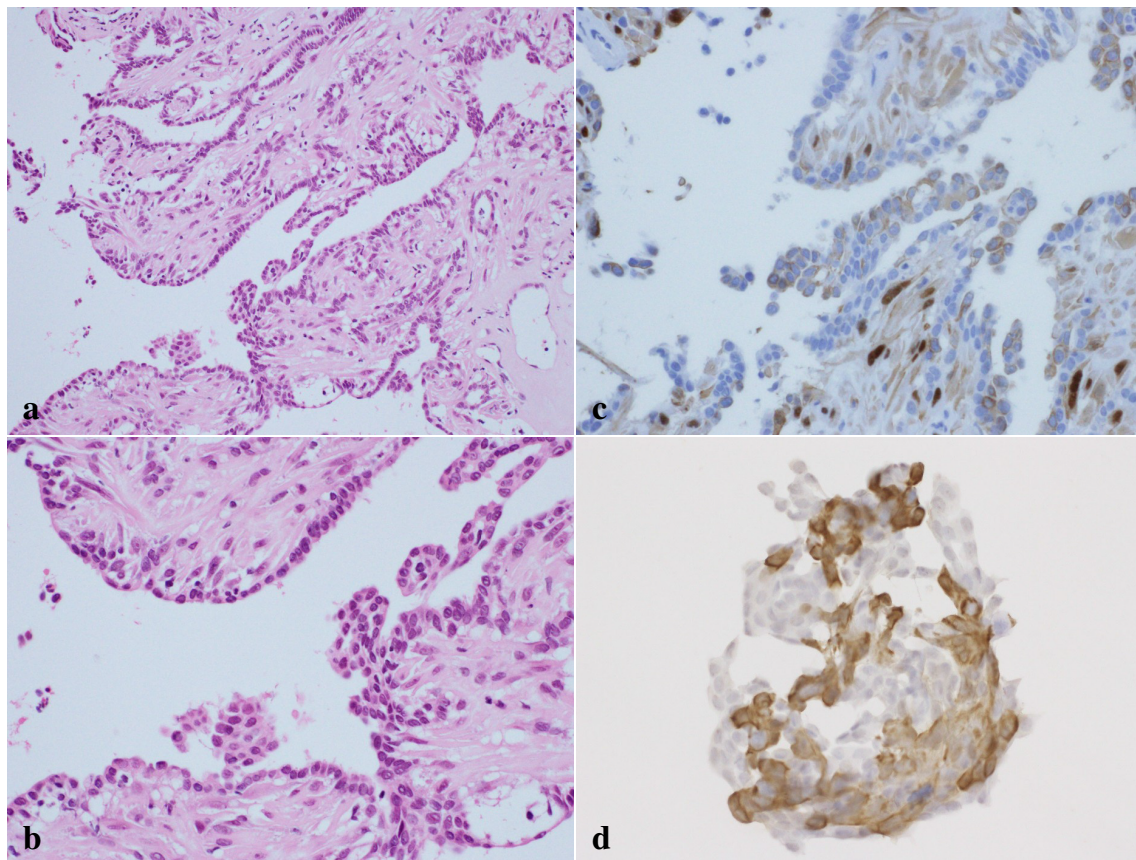
	CK14 (cut off value : 10%)		Total
	Positive	Negative	
IP	9	1	10
DCIS	0	10	10
Total	9	11	20

*p<0.05

Table 4 Comparison of IDP cases and DCIS cases in an immunocytochemical study for CK14 (mosaic)

	CK14 (mosaic)		Total
	Positive	Negative	
IP	10	0	10
DCIS	1	9	10
Total	11	9	20

*p<0.05

**Photo. 6** Case 7 : IDP.

a : Papillary lesion with a fibro-vascular core (HE stain, ×10).

b : Papillary lesion with ductal hyperplasia (HE stain, ×40).

c : Immunohistochemical staining for CK14-p63 : Epithelial cells are immunoreactively positive, showing the so-called "mosaic pattern", for CK14 and p63 (×40).

d : Immunocytochemical staining for CK14-p63 : The sample tests immunoreactively positive for CK14, but no myoepithelial cells are immunoreactively positive for p63 (×60).

Table 5 Comparison of IDP cases and DCIS cases in an immunocytochemical study for p63

	p63		Total
	Positive	Negative	
IP	5	5	10
DCIS	0	10	10
Total	5	15	20

*p<0.05

あるとする報告がある^{9-11,13)}. 本研究において, 抗 p63 抗体はスコア 2 および 3 の陽性例はすべてが IDP であり, スコア 0 および 1 の陰性例は DCIS 全例と IDP の半数が含まれた. つまり, 抗 p63 抗体陽性細胞の量が中等度～多数のものは IDP であることを示し, 良性と判定するうえで重要な所見である可能性が示された.

Ichihara らは組織検体において乳頭状病変に抗 p63 抗体と抗 CK34/βE12 抗体のカクテル抗体を用いて良悪性の鑑別

に有用であるとしている¹¹⁾。本研究ではパパニコロウ染色による乳腺 FNAC 後の標本で、細胞所見を確認した後に、カクテル抗体を用い検討を行った。カクテル抗体を用いた二重染色の有効性は、抗 CK14 抗体は細胞質に陽性で、抗 p63 抗体は核に陽性であり、染色部位の違いにより、前述した両者の利点を、一枚の標本で評価することが可能である点にある。組織標本と違い、標本の枚数が限られている FNAC 標本ではこの一枚の標本で 2 つの抗体が評価できる点は非常に有用で、典型例では双方の結果の信頼性が増す。また、非典型例、たとえば IDP の case 7 (Table 2, Photo. 6) では抗 p63 抗体は陰性で IDP と DCIS の鑑別が困難であったが、抗 CK14 抗体がモザイク状に陽性であり、IDP の染色パターンと判断することができた。IDP の p63 陰性であった原因として内腔に突出した腺上皮細胞集塊のみが採取され、筋上皮細胞が採取されなかった結果である可能性がある (Photo. 6)。さらに、DCIS の case 17 (Table 2, Photo. 5) で抗 CK14 抗体がモザイク状に陽性な部分が存在し IDP を示唆したが、抗 p63 抗体が陰性 (スコア 1) の結果から、IDP とすぐに診断するのではなく DCIS も鑑別にあげることが可能であった。DCIS, case 17 の CK14 がモザイク状に陽性を呈した部分は既存の上皮あるいは CK14 陽性の筋上皮細胞と考えられる (Photo. 5)。

CK14/p63 は重積を伴う上皮細胞集塊に対して、IDP の典型例では上皮細胞が抗 CK14 抗体にモザイク状の陽性像を認め、中等度～多数の筋上皮細胞に抗 p63 抗体陽性を確認できた。DCIS では抗 CK14 抗体が陰性で、抗 p63 抗体陽性の円形あるいは扁平な筋上皮細胞を認めたものの数はわずかであった。本研究はパパニコロウ染色後の CK14/p63 の免疫細胞化学が IDP と DCIS の鑑別に有用であることを示した。DCIS との鑑別を要する他の疾患、たとえば線維腺腫などの重積を伴う細胞集塊を有する良性疾患にも、本手法が有用である可能性がある。

V. 結 語

IDP と DCIS の鑑別を要する重積を伴う細胞集塊に対して、CK14/p63 抗体の二重染色は、典型例では各染色結果の信頼性を増し、非典型例では双方の結果を補足する、有効な手法である。

筆者らは、開示すべき利益相反関係はありません。

Abstract

Objective : The differential diagnosis of intraductal papilloma (IDP)

and ductal carcinoma *in situ* (DCIS) is problematic, because it is difficult to differentiate between the “large epithelial clusters” associated with IDP and DCIS. The aim of this study was to achieve an accurate differential diagnosis of IDP, using double immunostaining with p63 and CK14 compared with the findings of DCIS based on fine needle aspiration cytology (FNAC) slides.

Study Design : We retrieved 10 IDP cases and 10 DCIS cases in the “indeterminate” group of FNAC at St. Marianna School of Medicine. Using these twenty FNAC slides, double immunostaining with p63 and CK 14 was performed, and we investigated the findings of the so-called “mosaic pattern” of CK14 and the ratio of cells staining positive for CK14 or p63.

Results : In the immunocytochemical analysis with CK14, the “mosaic pattern” was found in nine of the IDP cases and with p63, the ratio of the number of cells positive for IDP was higher than in the DCIS specimens ($P < 0.05$).

Conclusions : The immunocytochemical staining of FNAC slides with p63 and CK 14 was essential to achieve the differential diagnosis of IDP over DCIS.

文 献

- 1) 前田一郎, 小穴良保, 小泉宏隆, 立石文子, 福島美由紀, 土屋恭子・ほか. 乳腺線維吸引細胞診・鑑別困難例に該当する組織型の検索とその細胞所見の検討. 聖マリアンナ医科大学雑誌 2013 ; 40 : 231-236.
- 2) 北村 隆, 光谷 俊, 清野 重, 土屋 眞. 乳腺乳頭状病変の細胞学的検討: 管内性乳頭腫と乳頭腺管癌の比較を中心に. 日臨細胞会誌 1994 ; 33 : 635-644.
- 3) 是松元子, 清水 健. 【乳腺穿刺吸引細胞診における組織像推定の意義と問題点】 非浸潤性乳管癌の細胞像 出現パターンからみた分類と鑑別診断. 日臨細胞会誌 2001 ; 40 : 523-530.
- 4) Yamaguchi, R., Tsuchiya, S., Koshikawa, T., Ishihara, A., Masuda, S., Maeda, I., et al. Diagnostic accuracy of fine-needle aspiration cytology of the breast in Japan : report from the Working Group on the Accuracy of Breast Fine-Needle Aspiration Cytology of the Japanese Society of Clinical Cytology. Oncol Rep 2012 ; 28 : 1606-1612. Epub 2012/09/06.
- 5) 沼本 敏, 宮内洋一. 乳腺穿刺吸引細胞診 4,641 例の成績と再検討. 日臨細胞会誌 1999 ; 38 : 136-140.
- 6) 秋保信彦, 遠藤希之, 井沢路世, 熊谷勝政, 長嶋真紀, 武山淳二・ほか. 乳腺穿刺吸引細胞診 15470 例の再検討 新報告様式導入による変化. 日臨細胞会誌 2007 ; 46 : 323-331.
- 7) 森谷卓也, 秋保信彦, 三浦弘守, 喜多見路世, 遠藤希之, 八重樫弘・ほか. 【乳腺穿刺吸引細胞診における組織像推定の意義と問題点】 乳管内増殖性病変に対する穿刺吸引細胞診診断成績と細胞像の特徴に関する検討. 日臨細胞会誌 2001 ; 40 : 531-539.
- 8) Moritani, S., Ichihara, S., Kushima, R., Okabe, H., Bamba, M., Kobayashi, T. K., et al. Myoepithelial cells in solid variant of intraductal papillary carcinoma of the breast : a potential diag-

- nostic pitfall and a proposal of an immunohistochemical panel in the differential diagnosis with intraductal papilloma with usual ductal hyperplasia. *Virchows Arch* 2007 ; 450 : 539-547.
- 9) Hafez, N. H., Tahoun, N. S. The Role of P63 Immunocytochemistry for Myoepithelial Cells in the Diagnosis of Atypical and Suspicious Cases in Breast Fine Needle Aspiration Cytology (FNAC). *J Egypt Natl Canc Inst* 2010 ; 22 : 123-134. Epub 2010/06/01.
- 10) Harton, A. M., Wang, H. H., Schnitt, S. J., Jacobs, T. W. p63 Immunocytochemistry improves accuracy of diagnosis with fine-needle aspiration of the breast. *Am J Clin Pathol* 2007 ; 128 : 80-85. Epub 2007/06/21.
- 11) Ichihara, S., Fujimoto, T., Hashimoto, K., Moritani, S., Hasegawa, M., Yokoi, T. Double immunostaining with p63 and high-molecular-weight cytokeratins distinguishes borderline papillary lesions of the breast. *Pathol Int* 2007 ; 57 : 126-132.
- 12) Moriya, T., Kanomata, N., Kozuka, Y., Fukumoto, M., Iwachido, N., Hata, S., et al. Usefulness of immunohistochemistry for differential diagnosis between benign and malignant breast lesions. *Breast Cancer* 2009 ; 16 : 173-178.
- 13) Tse, G. M., Tan, P. H., Moriya, T. The role of immunohistochemistry in the differential diagnosis of papillary lesions of the breast. *J Clin Pathol* 2009 ; 41 : 68-76.
-

上皮内腺癌 (AIS) 65 例の術前細胞診の検討

近藤 英司¹⁾ 高橋 顕雅¹⁾ 宇佐美知香¹⁾ 山本阿紀子¹⁾
 野村 秀高¹⁾ 的田 眞紀¹⁾ 岡本三四郎¹⁾ 尾松 公平¹⁾
 杉山 裕子^{1,2)} 竹島 信宏¹⁾

がん研有明病院婦人科¹⁾, 同 細胞診断部²⁾

目的: 子宮頸部上皮内腺癌 (AIS) と診断確定した症例の術前細胞診の診断精度を後方視的に検討した。

方法: 2005~2012 年, 円錐切除術または子宮全摘出術で AIS と病理組織で確定診断した 65 例を対象とした。13 例は従来法に加え液状化検体細胞診でも判定した。

成績: 術前細胞診の結果は, NILM 3 例, ASC-US 2 例, LSIL 1 例, ASC-H 1 例, AGC 5 例, HSIL 7 例, HSIL (CIS) 8 例, AIS 16 例, SCC 1 例, ADC 21 例。術前細胞診上 AIS と診断されたのは 16 例であり 24.6% にすぎず, 特に 7 例 (10.7%) が HSIL (moderate) 以下と判定され, 過小評価であった。LBC 法でも AIS の正診率は従来法と変わらなかった。術前組織診にて, 高度異形成以上または AIS 以上と診断なく, 円錐切除術を施行した症例は 11 例 (16.9%) あり, このうち 7 例で AGC が 1~2 年持続していた。

結論: AIS の細胞診の診断は困難で慎重な対応が必要である。AGC が持続する場合, HPV タイピング検査と診断確定のために円錐切除術を考慮すべきと考えられた。

Key words : AIS, Cervical cytology, Liquid based cytology, AGC

I. はじめに

本邦において子宮頸癌の罹患率は減少しているが 20~30 歳代は逆に増加しており, また子宮頸癌検診の普及により, 子宮頸癌は早期で発見され, 上皮内癌症例は増加している。そのうち上皮内腺癌 (adenocarcinoma *in situ*: 以下

AIS)・上皮内腺癌と上皮内癌の混在 (AIS + CIS: carcinoma *in situ*) の占める割合が年々増加している。米国でも SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results [SEER] database, 2011) のデータベースによれば 1960 年代は腺癌の割合が 5% であったのが 2011 年では 25% と増加している。晩婚化が進み, AIS でも妊孕性温存を希望する患者が今後ますます増加し, 断端陽性など治療法 (子宮温存の可否) で選択が難しい症例に遭遇する機会も増加してくるため, 検診時の細胞診の精度 (特に腺系の異常) は重要である。

本研究では, 当院で AIS と診断確定した患者の術前細胞診 (直接塗抹法: 以下従来法) を後方視的に検討した。また子宮頸部の細胞診において, 液状化処理検体細胞診 (Liquid based cytology: 以下 LBC 法) は最近細胞診の精度が従来法に比べ高いと報告されているが, 腺系の異常に関しては従来法と精度が変わらないとの報告がある¹⁾。これらを検討するため 65 例中 13 例において従来法と LBC 法で比較検討を行った。

An analysis of Papanicolaou smear before treatment for adenocarcinoma *in situ* of the uterine cervix in 65 cases

Eiji KONDO¹⁾, M. D., Akimasa TAKAHASHI¹⁾, M. D., Tomoka USAMI¹⁾, M. D., Akiko YAMAMOTO¹⁾, M. D., Hidetaka NOMURA¹⁾, M. D., Maki MATODA¹⁾, M. D., Sanshirou OKAMOTO¹⁾, M. D., Kouhei OMATSU¹⁾, M. D., Yuko SUGIYAMA^{1,2)}, M. D., F. I. A. C., Nobuhiro TAKESHIMA¹⁾, M. D., F. I. A. C.

¹⁾Department of Gynecology, ²⁾Department of Cytopathology, Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation of Cancer Research

論文別刷請求先 〒135-8550 東京都江東区有明 3 の 8 の 31 がん研有明病院婦人科 近藤英司

平成 26 年 8 月 27 日受付

平成 27 年 1 月 13 日受理

Table 1 Demographics and clinical characteristics of the 65 study patients

Mean age $\pm$ SD (years)	41.2 $\pm$ 10.2
Parity	
0	31 (48%)
≥ 1	34 (52%)
Smoking	
Yes	17 (26%)
No	48 (74%)
Operative procedure	
Conization only	33 (50%)
Conization $\rightarrow$ Hysterectomy	16 (25%)
Hysterectomy	16 (25%)

II. 対象と方法

2005年1月～2012年12月に当院で円錐切除術または子宮全摘出術でAIS（以下AIS群）またはAIS+CIS（以下AIS+CIS群）と病理組織で確定診断した74例中、術前細胞診が後方視的に評価できた65例（AIS群38例、AIS+CIS群27例）を対象とした。細胞採取器具には65例中52例に子宮腔部細胞診は綿棒、子宮頸部は頸管ブラシを使用、従来法とLBC法を併用した13例は検体採取器具としてブルーム型ブラシ（Cervexブラシ、Rovers社製）を使用した。標本作製はスプリットサンプル法で行った。すなわち、従来法（スライドガラスに塗抹、ただちに95%エタノールで浸潤固定）作製後、残余検体でLBC標本（ThinPrep, Hologic, Inc.）を作製した。パパニコロウ染色を施して鏡検した²⁾。細胞判定は従来法、ThinPrepともにTBS2001報告様式に準拠して施行した。

III. 結 果

65例の平均年齢は41.2歳（25～75歳）。65例中31例（48%）が未産婦、17例（26%）に喫煙歴を認めた。円錐切除術を施行した症例は49例であり、16例に追加治療として子宮全摘出術を施行した。残りの16例は妊孕性温存の希望がなかったため初回治療で子宮全摘出術を施行した（Table 1）。術前細胞診の結果はベセスダ分類で判定し、従来細胞診の判定はnegative for intraepithelial lesion or malignancy (NILM) 3例, atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) 2例, low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) 1例, atypical squamous cells cannot exclude HSIL (ASC-H) 1例, high grade squamous intraepithelial lesion (HSIL-moderate) 1例, atypical glandular cells (AGC) 5例, HSIL (severe) 6例, HSIL (CIS)

8例, AIS/AIS+CIS 16例, squamous cell carcinoma (SCC) 1例, adenocarcinoma (ADC) 21例であった。全65例中AIS/AIS+CISと診断したのは16例であり全体の24.6%にすぎず、特に7例（10.7%）がNILM/ASC-US/LSIL/HSIL (moderate)と過小評価であった。この7例中5例は最終組織診にてAISと診断した。AISと診断された症例の細胞像を検討すると、背景はきれいであり円柱上皮様配列やロゼット配列を示す細胞集団や、比較的重積性の少ないAISの判定基準を十分満たす場合のみAISと判定されていた。また22例（33.8%）がSCC/ADCと過大評価であった。

AIS全65例中、術前組織診にて、扁平系で高度異形成以上または腺系でAIS以上と診断せずに円錐切除術を施行した症例は11例（16.9%）あった。4例は狙いうち生検術前病理診断はatypical epitheliumとの診断であったが、病理標本上で高度異形成～上皮内癌を強く疑う病変があり円錐切除術を施行した。その他の6例は組織診で高度異形成またはAIS以上の診断はないが、1～2年細胞診でAGCが継続しており、3～4ヵ月ごとの外来フォローで手術にいった。残りの1例は41歳経産婦であり、妊孕性温存希望なく狙いうち組織診では軽度異形成であったが、HPV18型陽性でAGCが持続していたため患者の希望もあり手術を施行した。

細胞診がSCC/ADCと過大評価された22例の術前病理組織を検討した。4例がmicroinvasive以上の病変が疑われADCまたはadenosquamous carcinomaと診断されていた。しかしこの4例はすべて閉経後（48, 58, 60, 75歳）であり、妊孕性温存の必要はなく、全例準広汎子宮全摘出術を施行した。また1例が細胞診でADCの診断であったが、術前病理組織で所見がなかった。この患者は子宮体癌の疑いで子宮全摘出術を施行したが、これも58歳で妊孕性温存の必要はなかった。他の17例はコルポスコープ下生検でAISまたはAIS+CISの診断であり、組織診において術前に過大評価ではなかった。

次に従来法の細胞診と同時に施行した13例のLBC法での結果も検討した。13例のLBC法の結果はNILM 2例, ASC-US 1例, LSIL 1例, HSIL (moderate) 1例, AGC 2例, HSIL (severe) 2例, HSIL (CIS) 1例, AIS 2例, 腺癌ADC 1例であった。全体的にはLBC法の判定が従来法の判定よりも軽度だったのが13例中7例（54%）であった（Table 2）。今回比較検討した症例の1例を示す（Photo. 1）。この症例はAIS+CISの混在型であり、従来法ではPhoto 1aでは背景はきれいであり、核小体が目立ちAISと判定したが、後に標本を見直すとPhoto. 1bのように扁平上皮系の異型細胞も共存していた（Photo. 1bはASC-Hと判定）。LBC法では腺系と扁平系の判別が難しく、今回の症例は

Table 2 Comparison between the diagnoses of LBC (ThinPrep) and conventional Papanicolaou smear for each patient with ADC *in situ* of the uterine cervix (split sample)

Case	Age	Histology	LBC (ThinPrep)	Conventional (Pap smear)
Case 1	32	AIS + CIS	NILM	NILM
Case 2	46	AIS	NILM	AIS
Case 3	30	AIS	ASC-US	LSIL
Case 4	43	AIS + CIS	LSIL	HSIL(severe)
Case 5	43	AIS + CIS	HSIL(moderate)	HSIL(moderate)
Case 6	38	AIS	AGC	AIS
Case 7	36	AIS + CIS	AGC	ADC
Case 8	35	AIS + CIS	HSIL(severe)	HSIL(moderate)
Case 9	25	AIS + CIS	HSIL(CIS)	HSIL(severe)
Case 10	32	AIS + CIS	HSIL(severe)	AIS
Case 11	40	AIS + CIS	AIS	HSIL(severe)
Case 12	44	AIS	AIS	ADC
Case 13	47	AIS + CIS	ADC	AIS

In the diagnoses of LBC for case 1-7 more underdiagnosis was seen in ADC *in situ*.

AGC (Photo. 1c) と判断した。

IV. 考 察

今回の研究において早期の腺系の異常を細胞診単独でスクリーニングすることは容易でなく、特に CIS などの扁平系が混在していない AIS 病変を細胞診にて精度よく診断するのは困難と考えられた。Costa らは¹⁾、腺系の異常が検出できない理由として、①頸管内に病変があるため検体採取時に異常細胞が採取できない、②コルポスコプにて病変が判別しにくい、③炎症の影響や卵管化生等の変化と判別しにくいなどと報告している。以前の報告で細胞診の AIS の検出率は 38~50%、AIS の正診率は 5~40% 程度であり、ここ最近の報告も検出率は改善されていない^{1~6)}。これまで報告された AIS 患者の術前細胞診の結果と本研究を比較したものを Table 3 に示す。

円錐切除術前の頸管内 curettage とコルポスコプ下の生検を併用しても 60% 程度の sensitivity であり、頸管内 curettage の誤陰性率も 10~67% (平均 48%) と報告され、細胞診のみならずコルポスコプ下狙いうち組織診も決して有効な手段とはいえない¹⁾。AIS と診断するためには円錐切除術による診断が必要である。しかし、円錐切除術は侵襲的な検査であり、妊孕性温存を希望する患者には流産・早産のリスクがあり適応には慎重を要する。細胞診などの非侵襲的な検査で術前診断できるように今後の検討が必要である。

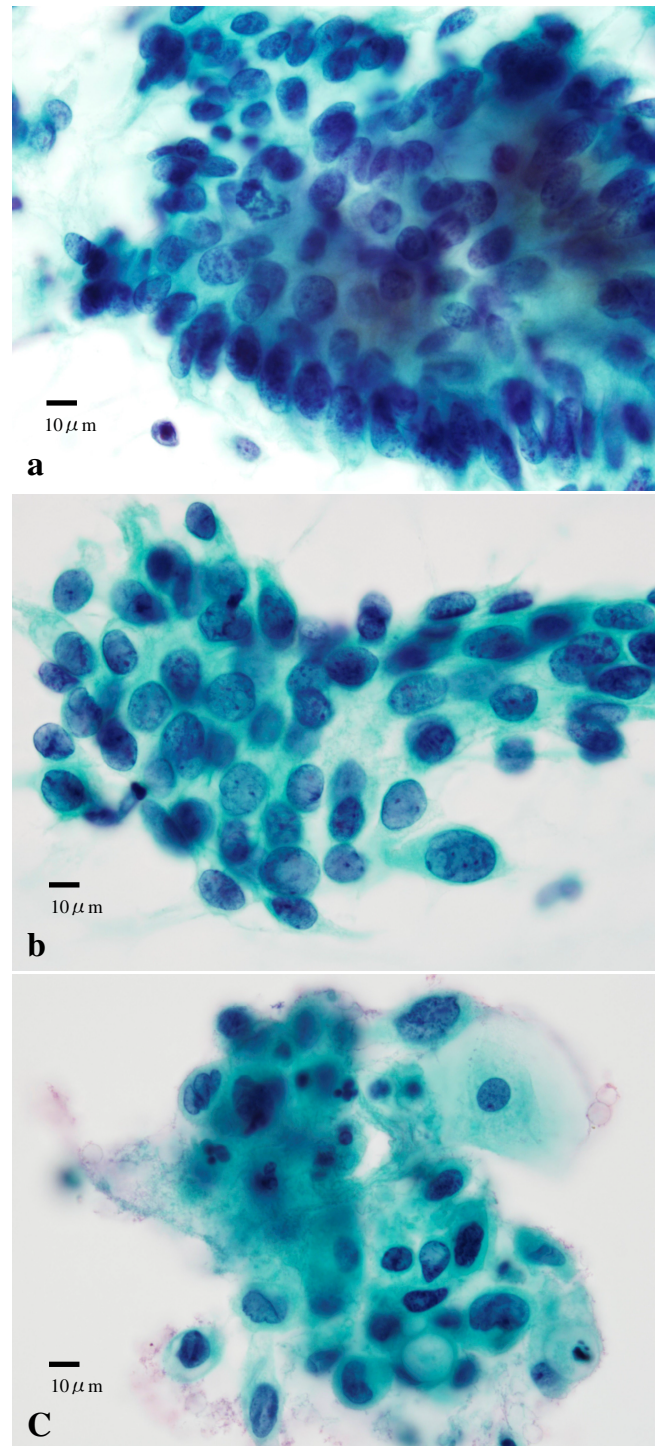


Photo. 1 Cytological findings. a : adenocarcinoma *in situ* by conventional cytology. The tumor cells show the presence of hyperchromatin in a marked irregular nucleus, loss of polarity and a palisade pattern. b : ASC-H by conventional cytology. The tumor cells show squamous cell characteristics, with nuclear irregularities, including chromatic clustering, irregularity, or thickening. c : Atypical glandular cells with LBC (ThinPrep). Clusters of atypical cells with a high N/C ratio are seen (Pap. staining, $\times 100$).

Table 3 Published data on results of Papanicolaou smear before treatment for ADC *in situ* of the uterine cervix

Author, Year	N	NILM	ASC-US	LSIL	HSIL	AGC	AIS	AC
Zhao, 2013	143	–	15 (10%)	15 (10%)	25 (17%)	26 (18%)	57 (40%)	
Costa, 2012	166	5 (3%)	13 (8%)	20 (12%)	53 (32%)	45 (27%)	23 (14%)	6 (4%)
Kim, 2009	78	–	3 (4%)	6 (8%)	20 (26%)	35 (45%)	–	8 (10%)
Desimone, 2011	43	–	3 (7%)	4 (10%)	12 (28%)	29 (67%)	2 (5%)	–
Present Study	65	3 (4%)	2 (3%)	1 (2%)	15 (23%)	5 (8%)	16 (25%)	21 (32%)

Li, others : ASC-H 5 (3.5%)

Costa, others : ASC-H 1 (0.1%)

Kim, others : ASC-H 5 (6%), SCC 1 (1%)

術前細胞診の過小評価の原因を見直してみると、背景に粘液が多く細胞が取れていないサンプリングエラーであった。病変が頸管の奥にある場合は、適切な頸管内採取器具の使用および採取法が重要である。次に ASC-US/LSIL/HSIL などと underdiagnosis とした症例の細胞像を検討すると全く腺系病変が取れていないものから、腺系と考えられる異型細胞も共存していることが多かった。また腺系が扁平上皮系か判断に迷う異型細胞もみられ、多彩な所見があった場合 AIS の共存も考慮に入れるべきである。また CIS や SCC と診断した症例が 9 例あったが、これらも見直してみると腺系と考えられる異型細胞が共存していることも多かった。

AIS における術前細胞診の役割を察してみると、狙いうち組織診で高度異形成以下または AIS 以下と術前に診断された症例は 11 例あった。7 例は組織診で高度異形成・AIS 以上の診断はないが 1~2 年細胞診で AGC が継続しており、手術を施行した。細胞診で AGC であった場合、今までの報告では 65~80% の症例でその後のフォローアップで良性疾患である場合が多いが⁷⁾、AGC 判定が持続する場合は組織診で高度病変と診断がない場合でも、円錐切除術を考慮すべきであると考えられる。また異常細胞診 (AGC など) と診断され、AIS と診断されるまで 30 歳以上で平均 29 ヶ月、30 歳以下で 21 ヶ月であった報告からも⁸⁾、引き続き慎重に頻回の細胞診によるフォローアップが必要と思われる。

次に術前細胞診が ADC/SCC と過大評価した症例 22 例を再度後方視的に検討した。過大評価とした理由の一つは、採取されていた細胞量がかなり多いこと、また扁平上皮系と腺系の異常が併存しており、AIS の判定基準からすると AIS と診断することが困難であったこともあげられた。また細胞診の診断で治療方針が決定することはないが、この細胞診の過大評価の判定は今後の課題と思われた。

また今回の研究で、例数が少ないが LBC 法を併用した症例が 13 例あり、従来法と比較検討した。結果は従来法とほ

ぼ変わりなく AIS の検出率は上がらなかった。実際の鏡検像では従来法とは背景が全く変化し、核が扁平となり辺縁不鮮明、核内所見が判別しづらいなどの特徴があった。また 13 例中 7 例が従来法よりも軽度の病変にみえ、LBC 法の細胞の見方の習得が必要であると思われた。他の報告で LBC 法でも AIS の検出率は改善しなかったという結果があり、今後症例を蓄積した検討が必要であると思われる^{1,9)}。腺系の異常の細胞診の検出率に関して、Risse らは LBC 法において cell block を用いて免疫染色 Ki-67, p16^{INK4a}, CD10, CD45 を使用して AGC/AIS/ADC の検出率が上昇すると報告している¹⁰⁾。また子宮頸部腺癌のなかの endocervical type は HPV 16/18 型との関与が報告されており、本研究の結果から現状の細胞診・コルポスコプでは AIS 病変を精度よく検出するのはかなり困難なため、AGC が持続する症例には HPV のタイピング検査も必要であると思われた。

まとめとして、AIS の診断においては細胞診・生検・画像検査などを総合的に考える必要がある。また AGC が持続する場合、診断確定のため円錐切除も選択肢の一つと思われる。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Objective : We conducted a retrospective study to examine the analysis of preoperative cytology in 65 patients with adenocarcinoma *in situ* of the uterine cervix.

Study Design : Sixty five patients who underwent either conization or total hysterectomy at Cancer Institute Hospital between January 2005 and December 2012 were enrolled in the study. In 13 of the 65 patients, split-sample conventional Papanicolaou smears and ThinPrep samples were compared. Cytological diagnoses and specimen adequacy were classified using the 2001 Bethesda System for cervical cytological diagnosis.

Results : The results of the cervical Papanicolaou smear (conventional) in this study were distributed as follows : NILM 4.6%, ASC-US 3.1%, LSIL 1.5%, ASC-H 1.5%, HSIL (moderate or severe dysplasia suspect) 11%, HSIL (CIS suspect) 12%, AGC 7.7%, AIS 25%, ADC 32%, and SCC 1.5%. Liquid based cytology did not show any clinical benefit except for the low incidence of overdiagnosis.

Conclusions : The current study has demonstrated the limitation of cytology for the diagnosis of AIS. Conization might be a potent treatment option for women with persistent abnormal cytology such as AGC.

文 献

- Costa, S., Venturoli, S., Negri, G., Sideri, M., Preti, M., Pesaresi, M., et al. Factors predicting the outcome of conservatively treated adenocarcinoma in situ of the uterine cervix : An analysis of 166 cases. *Gynecol Oncol* 2012 ; 124 : 490-495.
- 平井康夫, 古田則行, 荒井祐司, 星 利良, 池畑浩一, 藤原潔・ほか. 子宮頸部病変検出における液状化検体細胞診(LBC) ThinPrep の精度と有用性評価のための前方視的検討. *日臨細胞会誌* 2010 ; 49 : 237-241.
- Mintz, H. G., Bell, D. A., Lage, J. M., Goff, B. A., Feldman, S., Rice, L. W. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1992 ; 80 : 935-939.
- Zhao, C., Li, Z., Austin, R. M. Cervical screening test results associated with 265 histopathologic diagnosis of cervical glandular neoplasia. *Am J Clin Pathol* 2013 ; 140 : 47-54.
- Kim, J. H., Park, J. Y., Kim, D. Y., Kim, Y. M., Kim, Y. T., Nam, J. H. The role of loop electrosurgical excisional procedure in the management of adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009 ; 145 : 100-103.
- Desimone, C. P., Day, M. E., Dietrich, C. S., Tovar, M. M., Modesitt, S. C. Risk for residual adenocarcinoma in situ or cervical adenocarcinoma in women undergoing loop electrosurgical excision procedure/conization for adenocarcinoma in situ. *J Reprod Med* 2011 ; 56 (9) : 376-380.
- Lee, C. Y., Ng, W. K. Follow-up study of atypical glandular cells in gynecologic cytology using conventional Pap smears and liquid-based preparations : impact of the Bethesda System 2001. *Acta Cytol* 2008 ; 52 : 159-168.
- Barroilhet, L., Hanegem, L. V., Bernstein, M., Feldman, S. Potential effects of update Pap test screening guidelines and adenocarcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol* 2013 ; 121 : 759-764.
- Roberts, J. M., Thurloe, J. K. Comparative sensitivities of ThinPrep and Papanicolaou smear for adenocarcinoma in situ (AIS) and combined AIS/high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) : comparison with HSIL. *Cancer Cytopathology* 2007 ; 111 : 482-486.
- Risse, E. K. J., Holierhoek, J. P., Meijer-Marres, E. M., Ouwerkerk-Noordam, E., Boon, M. E. Increased diagnostic accuracy of atypical glandular cells in cervical liquid-based cytology using cell blocks. *Cytopathology* 2011 ; 22 : 253-260.

調査報告

細胞診従事者の職業性ストレス

——細胞検査士・病理技師・医師・事務職の職種間比較から——

須賀恵美子¹⁾ 生沼 利倫¹⁾ 吉川 徹²⁾川口市立医療センター臨床検査科¹⁾, 公益財団法人労働科学研究所研究部²⁾**目的:** 細胞診従事者のメンタルヘルスに着眼し, 職業性ストレスの特徴とその対策を検討する。**方法:** 2012 年 1~4 月までの期間中, 細胞診関係者 503 名に対して, 職業性ストレス簡易調査票とコーピング特性簡易尺度, および自由記述からなるアンケート調査を実施した。**成績:** 細胞検査士は「仕事の量」, 病理技師は「仕事の質」, 医師は「家族・友人サポート」, 事務職は「仕事コントロール度」などのストレス要因に有意差を認めた。その対処・克服方法として, 細胞検査士は「気分転換」, 病理技師は「相談」, 医師は「視点の転換」, 事務職はすべての方法を満遍なく利用するという特徴がみられた。また「強度のストレス経験」は, 職種間に有意差を認めなかった。**結論:** 職種により異なる種類のストレスや対処・克服方法をもつことがわかった。結果の活用は業務の発展に有益と考え, 継続的研究の必要性が示唆された。**Key words:** Cytologic examination worker, Questionnaires, Job stress, Stress coping, Stress management

I. はじめに

「がん」の形態学的検査（以下：細胞診）は、「医師」・「細胞検査士」・「病理技師」・「事務職」が、互いに役割を分担しながら進めるという特徴がある¹⁾。

日本臨床細胞学会は、平成 25 年度現在、2606 名を細胞診専門医、6959 名を細胞検査士として認定している²⁾。しかし、その将来は、高齢化や志願者数の減少化などが予想

され³⁾、限られた人材で業務にあたらなければならない。一方、日本国民は 3 人に 1 人が「がん」で死亡している⁴⁾。厚生労働省はその対策のため⁵⁾、「がん」の検診率向上を目標に掲げた⁶⁾。今後、細胞診の重要性がさらに増すと考えられる。

このような状況のなか、細胞診業務にかかわる労働者のストレスについての研究は限られ^{7~12)}、病理技師においては公表されている論文が見当たらない。そこでわれわれは、ともに働く細胞診従事者のメンタルヘルスに着眼し、アンケート調査の結果から職種間の比較を行った。そして、職種特異的なストレス（以下：職業性ストレス）¹³⁾の特徴を明らかにするとともに、その対処・克服方法（以下：コーピング特性）¹³⁾について検討した。

II. 方 法

2012 年 1~4 月までの期間中、関東 1 都 3 県で、細胞診業務に携わる医療従事者および勉強会参加者 503 名を対象に、無記名自記式のアンケート用紙を配布し、一定期間の留め置き法または当日回収法で調査を実施した¹⁴⁾。

Job stress in workers engaged in cytologic examination in Japan
——A comparative study among cytotechnologists, pathological technicians, doctors, and the office workers——

Emiko SUGA¹⁾, C. T., I. A. C., Toshinori OINUMA¹⁾, M. D., Toru YOSHIKAWA²⁾, M. D.

¹⁾Department of Clinical Laboratory, Kawaguchi Municipal Medical Center

²⁾Department of Research, The Institute for Science of Labour

論文印刷請求先 〒 333-0833 埼玉県川口市西新井宿 180 川口市立医療センター臨床検査科 須賀恵美子

平成 26 年 2 月 27 日受付

平成 26 年 12 月 24 日受理

調査の背景情報として、対象者全員の基本属性と直接検査に従事する者の業務情報を合わせ、計 19 項目を 2～5 件択一法で質問した。主要な調査項目は、業務上のストレス度を把握する指標として、職業性ストレス簡易調査票 (The Brief Scales for Job Stress, 以下: BSJS)¹⁵⁾ の 20 尺度 57 項目を一部改変したものと、ストレス対処方法について回答する、コーピング特性簡易尺度 (The Brief Scales for Coping Profile, 以下: BSCP)¹⁶⁾ の 6 尺度 18 項目を使用した。また、職種によるストレス度の違いを明らかにする目的で、「強度のストレス経験 (ヒヤリとしたりインシデント報告の経験) の有無」を問う独自の項目を追加し、計 76 項目を 4 件択一法で構成し調査を行った。最後に、日頃の思いや意見などを書くことができる自由記載欄を設けた。

結果の解析方法は、厚生労働省労働安全衛生総合研究事業 (H.21-労働-一般-001)¹⁷⁾ による研究結果を応用し、2012 年 4 月に公開されたマニュアルに従い¹⁸⁾ 尺度項目を点数化し、その合計点が高いほど「良い状態」または「よく使う方法」であるように得点を変換した。独自調査項目も同様に行った。BSJS を使用したこの方法は、多くの業種で利用され、その結果を全国労働者標準値として公開している¹⁸⁾。さらに、BSCP と組み合わせた研究成果が多数報告されていることから¹⁹⁾、これらは判定指標に適していると考え、本調査に引用した。その他、自由記載欄に書かれた内容は詳細に分析し、検討した。

統計学的分析を行ううえでわれわれは、欠損値を除いて割合を算出し、有意水準を 5% ($p < 0.05$) とした。また、背景情報の結果のうち、年齢・経験年数・実働日時間・鏡検枚数の平均と標準偏差を算出した。さらに、主要調査結果の全体を把握する目的で、項目それぞれの平均、標準偏差、Cronbach の α 信頼性係数を算出した。特に、職種間の比較には、対応のない 2 つの母平均の差の検定 (Welch の検定) を実施するために、母分散の検定 (F 検定) を行った。F 検定の有意確率の結果から、等分散を仮定する場合と仮定しない場合とに分け、t 検定の有意水準を算出した。本統計処理は、母集団の数に差がある場合でも、互いの値の比較を可能とする有効かつ必要な手段である。すべての分析には統計ソフト Excel 2007 for Windows 7 を使用した²⁰⁾。

なお倫理的配慮として、書面と口頭で、調査の目的・意義・方法・協力の自由意思と拒否権・プライバシーの保護・データの処理方法・個人が特定されないこと・調査終了後の廃棄の約束・結果の公表などについて説明し、論文の請求先を案内した。説明の内容に理解と同意が得られた者のみが本調査に参加することとし、調査票の提出をもって同意が得られたものとした。回収時、回答済み用紙内容

の情報流出を避ける目的で封入し、できるだけ直接受け取るようにした。

本調査開始時点で対象先に倫理委員会の設置が確認できなかったため、各事業所の担当責任者または勉強会主催者および各都県の細胞検査士会会長に内容を説明し、諸般の注意を受けた後、事前承認を得た。また本件は、放送大学の教育課程の一環として実施し、指導教官より倫理上の配慮について指導を受けた。以上の手続きをもって倫理委員会審査に代え調査を実施した。

III. 結 果

503 部のアンケート用紙を配布し、306 名分の回答を回収した (回収率 60.8%)。そのうち欠損や意味不明な回答を除く 298 名を有効回答とした (最終有効回答率 59.2%)。

調査対象者全員の基本属性の結果から、その一部を Table 1 に示す。主な職種は、細胞検査士 75.5%、病理技師 12.1%、医師 4.7%、事務職 6.7%、研究・教員 1%であった。研究・教員の人数はごく少数なため、対象から除いて解析した。平均年齢 42.8 歳 ($SD = 12.5$)。男性 43.6%、女性 56.0%。業務経験平均年数 17.1 年 ($SD = 11.2$)。1 日平均実働時間 8.1 時間 ($SD = 1.9$)。週平均実働日数 5 日 ($SD = 0.7$)。平均鏡検枚数は 52.3 枚 ($SD = 33.0$) であった。

職業性ストレス・コーピング特性各尺度の信頼性係数は 0.58～0.94 (Table 2)。ストレスとして最も強く感じている項目は、「仕事の質」、次に「仕事の量」であった。

職種間による差の検定結果を Table 3 に示す。細胞検査士と事務職との比較では、職業性ストレスの「仕事の量の負担」「仕事の質の負担」「自覚的な身体負担」「イライラ感」「疲労感」「不安感」「抑うつ感」「身体愁訴」、コーピング特性の「回避と抑制」「視点の転換」など 10 項目で事務職のほうが良好、「働き甲斐」の 1 項目で細胞検査士のほうが良好で、それぞれ有意差を認めた ($p < 0.0000 \sim 0.05$)。細胞検査士と医師との比較では、職業性ストレスの「仕事のコントロール度」「職場対人関係ストレス」「疲労感」「抑うつ感」、コーピング特性の「積極的に問題解決」など 5 項目で医師のほうが良好、「家族・友人サポート」の 1 項目で細胞検査士のほうが良好で、それぞれ有意差を認めた ($p < 0.005 \sim 0.05$)。細胞検査士と病理技師との比較では、「技能の活用度」「働き甲斐」「活気」の 3 項目において細胞検査士のほうが良好で有意差を認めた ($p < 0.05$)。先行研究^{9)~11)}を受け、細胞検査士の「身体愁訴」のうち、「頭・首・肩・腰などの痛みや眼精疲労」について特に詳細な分析を行った。その結果、平均値が 3.1 で、強いストレス状態であるといえるほど値が低くなく、事務職との比較においてのみ

Table 1 Basic attributes of all subjects (Excerpt)

		n	%			n	%
Age	20yr. ~	63	21.1	Total work experience	~10yr.	107	35.9
	30~	61	20.5		~20	71	23.8
	40~	76	25.5		~30	75	25.2
	50~	74	24.8		~40	39	13.1
	60~	24	8.1		40~	6	2.0
	Outside	0	0.0		Outside	0	0.0
Sex	Man	130	43.6	Actual working hours /Day average	~5 hr.	9	3.0
	Woman	167	56.0		6~7	45	15.1
	Outside	1	0.3		7~9	178	59.7
Family situation	Single	76	25.5		9~12	57	19.1
	Supporter/No	103	34.6		12~	8	2.7
	Supporter/Yes	118	39.6		Outside	1	0.3
	Outside	1	0.3	Actual working days /Week average	3 days	10	3.4
Main occupation	Cytotechnologists	225	75.5		4	7	2.3
	Pathological technicians	36	12.1		5	194	65.1
	Doctors	14	4.7		6	83	27.9
	Office workers	20	6.7		7 days a week	2	0.7
	Teachers etc.	3	1.0		Outside	2	0.7
	Outside	0	0.0	Microscopic examination /Number	0~36 sheet	86	28.9
Workplace	Hospital/Clinic	156	52.3		~72	100	33.6
	Institute/Special	17	5.7		~108	43	14.4
	Examination center	115	38.6		~144	10	3.4
	Institute etc.	10	3.4		~over	4	1.3
	Outside	0	0.0		Outside	55	18.5
Working Conditions	Full time	238	79.9	Microscopic examination /Kind	Gynecology	31	10.4
	Part-time/Want	35	11.7		Non-gyne.	9	3.0
	Part-time/Not want	22	7.4		All courses	192	64.4
	Jobless	1	0.3		Other-course	13	4.4
	Unemployment	0	0.0		Outside	53	17.8
	Outside	2	0.7	Presence of the doctor	Cytologists regular	29	9.7
Coworker	Lonely	12	4.0		Concurrently	186	62.4
	~3 people	50	16.8		Pathological only	8	2.7
	4~10	117	39.3		Absence	13	4.4
	10~	117	39.3		Outside	62	20.8
	Outside	2	0.7	Double check a doctor /Negative	No	163	54.7
Post	Yes	88	29.5		Yes	52	17.4
	No	207	69.5		Sometimes	28	9.4
	Outside	3	1.0		Outside	55	18.5
				Double check a doctor /Positive	No	3	1.0
					Yes	239	80.2
					Sometimes	1	0.3
					Outside	55	18.5

N = 298 people % = $n/N \times 100$

Table 2 Descriptive statistics of the job stress

Scales	Item*	R**	SD	α ***
The Brief Scales for Job Stress : BSJS				
Stressor/4 multiple-choice (yes, so well, somewhat different, different)				
Quantitative workload	(3)	2.04	0.91	0.82
Qualitative workload	(3)	1.70	0.74	0.72
Physical burden	(1)	2.73	0.87	
Interpersonal relationship stress	(3)	2.81	0.82	0.70
Workplace environment stress	(1)	2.62	0.95	
Job control	(3)	2.56	0.81	0.58
Suitable job	(1)	3.04	0.67	
Skill utilization	(1)	3.21	0.79	
Rewarding job	(1)	3.24	0.66	
Strain/4 multiple-choice (almost no, sometimes, often, always)				
Vitality	(3)	2.40	0.85	0.91
Irritability	(3)	2.92	0.79	0.91
Tired	(3)	2.71	0.82	0.87
Anxiety	(3)	2.83	0.91	0.80
Depression	(6)	3.33	0.76	0.89
Physical symptoms	(11)	3.15	0.95	0.85
Social support/4 multiple-choice (very well, pretty, little, not at all)				
Boss support	(3)	2.49	0.94	0.82
Colleague support	(3)	2.76	0.89	0.87
Family and friends support	(3)	3.28	0.76	0.94
Other factors/4 multiple-choice (satisfaction, fairly satisfied, somewhat dissatisfied, dissatisfied)				
Job satisfaction	(1)	2.59	0.82	
Family satisfaction	(1)	2.91	0.80	
The Brief Scales for Coping Profile : BSCP				
Coping/How to respond to take when you encounter such trouble and to be in trouble ?				
/4 multiple-choice (frequently use, sometimes, little, almost no)				
Proactive problem solving	(3)	3.18	0.78	0.83
Consultation for problem solving	(3)	2.76	0.93	0.80
Refreshing change	(3)	2.77	1.00	0.73
Implicate others and detonate emotion	(3)	1.74	0.95	0.63
Avoidance and suppression	(3)	2.01	0.85	0.67
Changing of viewpoint	(3)	2.51	0.87	0.77
Stress experience of strength/4 multiple-choice (many, sometimes, little, almost no)				
Stress experience	(1)	2.56	0.72	

N = 297, *Score is divided by the number of items, **High score indicates a good condition, ***Cronbach's coefficient alpha

有意差を認めた ($p < 0.0005$). 「強度のストレス経験」は職種間に有意差を認めなかった ($p \geq 0.05$).

各職種の平均値と全国の標準値を合わせ混ぜ、左から右へ、値の低い悪い状態から値の高い良い状態へと配列し、職種別に色分けしたものを Fig. 1 に示す。全国値との比較からさまざまな特徴が明確化された。たとえば、細胞診従事者全般に「上司サポート」「同僚サポート」「イライラ感」「抑うつ感」の値が高い反面、「生活満足度」の値が低かつ

た。職種別では、細胞検査士・病理技師・医師は「仕事の量の負担」「仕事の質の負担」「家族・友人サポート」の値が低く「働き甲斐」が高いという結果に対して、事務職は正反対だった。細胞検査士と医師は「仕事のコントロール度」「技能の活用度」「仕事の適性度」「仕事満足度」の値が高い反面、病理技師と事務職は低い値であった。また、細胞検査士と病理技師は「職場対人関係ストレス」「疲労感」「不安感」「身体愁訴」が低い値であるが、医師や事務職は

Table 3 Comparison of job stress among workers involved in cytologic examination

The Brief Scales for Job Stress : BSJS											The Brief Scales for Coping Profile : BSCP												
**	n	R ①	SD	**	n	R ②	SD	Comparison with CT			**	n	R ①	SD	**	n	R ②	SD	Comparison with CT				
								①-②	F test	t-test									①-②	F test	t-test		
Quantitative workload	CT	224	1.979	0.852	PT	36	2.028	0.961	0.049	0.0857	0.5899	Vitality	CT	224	2.413	0.870	PT	36	2.194	0.716	0.219	0.0134 *	0.0048 *
					DR	14	2.119	1.194	0.140	0.0008 *	0.4589						DR	14	2.643	0.727	0.230	0.1527	0.0945
					OW	20	2.717	0.958	0.737	0.1892	0.0000 *						OW	20	2.433	0.927	0.020	0.4628	0.8652
Qualitative workload	CT	224	1.644	0.709	PT	36	1.602	0.683	0.043	0.6391	0.5603	Irritability	CT	224	2.873	0.800	PT	36	2.907	0.815	0.035	0.7686	0.6754
					DR	14	1.643	0.577	0.002	0.1017	0.9887						DR	14	3.000	0.625	0.127	0.0510	0.3113
					OW	20	2.400	0.887	0.756	0.0112 *	0.0000 *						OW	20	3.367	0.637	0.494	0.0300 *	0.0000 *
Physical burden	CT	224	2.684	0.862	PT	36	2.444	0.843	0.240	0.9121	0.1212	Tired	CT	224	2.653	0.829	PT	36	2.648	0.753	0.005	0.2151	0.9513
					DR	14	3.071	0.917	0.387	0.6689	0.1059						DR	14	3.024	0.841	0.370	0.8465	0.0051 *
					OW	20	3.350	0.671	0.666	0.1984	0.0009 *						OW	20	3.117	0.691	0.463	0.0815	0.0000 *
Interpersonal conflict stress	CT	224	2.794	0.812	PT	36	2.694	0.870	0.100	0.3260	0.2415	Anxiety	CT	224	2.785	0.915	PT	36	2.731	0.882	0.054	0.6488	0.5693
					DR	14	3.143	0.718	0.349	0.3306	0.0067 *						DR	14	2.976	0.780	0.191	0.2070	0.1861
					OW	20	2.983	0.770	0.189	0.6241	0.0828						OW	20	3.383	0.783	0.598	0.1354	0.0000 *
Workplace environment stress	CT	224	2.627	0.923	PT	36	2.500	1.082	0.127	0.1768	0.4563	Depression	CT	224	3.296	0.770	PT	36	3.343	0.724	0.047	0.2549	0.4007
					DR	14	2.929	0.730	0.302	0.3382	0.2312						DR	14	3.595	0.661	0.300	0.0757	0.0005 *
					OW	20	2.600	1.142	0.027	0.1515	0.9035						OW	20	3.542	0.709	0.246	0.2498	0.0007 *
Job control	CT	224	2.556	0.792	PT	36	2.444	0.753	0.111	0.5220	0.1733	Physical symptoms (***)	CT	224	3.130	0.959 (***) 2.784 1.04)	PT	36	3.136	1.002	0.007	0.2460	0.8644
					DR	14	2.905	0.726	0.349	0.5001	0.0055 *						DR	14	3.279	0.889	0.150	0.2194	0.0560
					OW	20	2.367	0.956	0.189	0.0340 *	0.1421						OW	20	3.359	0.796	0.229	0.0004 *	0.0005 *
Suitable job	CT	224	3.098	0.612	PT	36	2.806	0.856	0.292	0.0039 *	0.0557						OW	20	3.150	0.869	0.366	0.0266 *	0.0001 *
					DR	14	3.214	0.699	0.117	0.4203	0.4936												
					OW	20	2.600	1.142	0.498	0.0000 *	0.0687												
Skill utilization	CT	224	3.271	0.721	PT	36	2.889	0.919	0.382	0.0397 *	0.0219 *	Proactive problem solving	CT	224	3.166	0.793	PT	36	3.120	0.770	0.046	0.7227	0.5779
					DR	14	3.571	0.514	0.300	0.1621	0.1266						DR	14	3.452	0.550	0.286	0.0048 *	0.0025 *
					OW	20	2.800	1.056	0.471	0.0092 *	0.0643						OW	20	3.283	0.715	0.117	0.3250	0.2683
Rewarding job	CT	224	3.311	0.598	PT	36	3.000	0.793	0.311	0.0166 *	0.0295 *	Consultation for problem solving	CT	224	2.751	0.918	PT	36	2.806	0.932	0.054	0.8121	0.5682
					DR	14	3.357	0.633	0.046	0.6861	0.7810						DR	14	2.738	0.939	0.013	0.7936	0.9291
					OW	20	2.750	0.786	0.561	0.0666	0.0001 *						OW	20	2.867	0.965	0.116	0.5634	0.3525
Boss support	CT	224	2.480	0.952	PT	36	2.657	0.877	0.177	0.2935	0.0695	Refreshing change	CT	224	2.775	1.013	PT	36	2.741	0.951	0.034	0.4167	0.7436
					DR	14	2.452	1.064	0.028	0.2811	0.8563						DR	14	2.595	0.885	0.180	0.2835	0.2621
					OW	20	2.400	0.807	0.080	0.1122	0.5281						OW	20	2.883	1.059	0.109	0.6019	0.4285
Colleague support	CT	224	2.742	0.896	PT	36	2.907	0.881	0.165	0.8483	0.0750	Implicate others and detonate emotion	CT	224	1.751	0.961	PT	36	1.769	0.953	0.017	0.9423	0.8611
					DR	14	2.810	0.917	0.067	0.7860	0.6373						DR	14	1.524	0.773	0.227	0.0839	0.1333
					OW	20	2.767	0.871	0.024	0.8090	0.8392						OW	20	1.767	0.963	0.016	0.9367	0.9044
Family and friends support	CT	224	3.293	0.737	PT	36	3.278	0.852	0.016	0.0378 *	0.8580	Avoidance and suppression	CT	224	1.972	0.825	PT	36	2.111	0.824	0.139	0.9802	0.1036
					DR	14	3.048	0.854	0.246	0.1553	0.0382 *						DR	14	1.786	0.871	0.186	0.5830	0.1576
					OW	20	3.417	0.671	0.123	0.3729	0.2113						OW	20	2.317	1.017	0.345	0.0182 *	0.0130 *
Job satisfaction	CT	224	2.613	0.766	PT	36	2.389	1.050	0.224	0.0070 *	0.2251	Changing of viewpoint Stress experience of strength	CT	224	2.473	0.875	PT	36	2.528	0.826	0.055	0.4554	0.5400
					DR	14	3.000	0.784	0.387	0.8104	0.0684						DR	14	2.738	0.828	0.266	0.6820	0.0561
					OW	20	2.500	0.946	0.113	0.1565	0.5348						OW	20	2.700	0.869	0.227	0.9884	0.0540 *
Family satisfaction	CT	224	2.902	0.773	PT	36	3.028	0.845	0.126	0.4440	0.3726	Stress experience	CT	224	2.547	0.706	PT	36	2.611	0.728	0.064	0.7643	0.6132
					DR	14	2.857	0.949	0.045	0.2312	0.8348						DR	14	2.500	1.092	0.047	0.0101 *	0.8769
					OW	20	2.850	0.813	0.052	0.6930	0.7733						OW	20	2.600	0.598	0.053	0.4012	0.7438

Welch's t test : *p<0.05

**CT : cytotechnologists, PT : pathological technicians, DR : doctors, OW : office workers

***Physical symptom (Extraction) : Arthritic pain, Headache, Shoulder and neck stiff, Lower back pain, Eyestrain

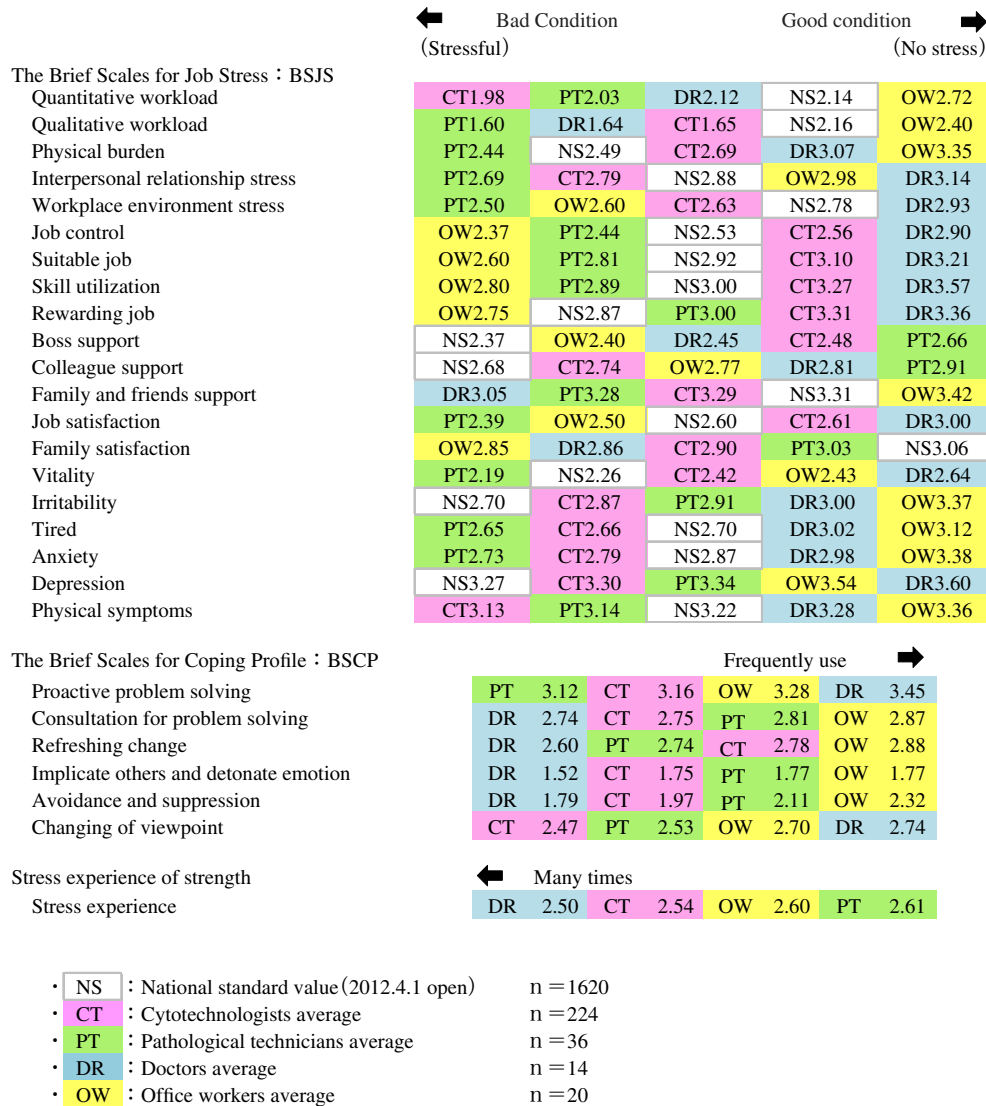


Fig. 1 Job stress ranking comparison in workers engaged in cytologic examination and the national standard value

高い値であった。コーピング特性においては、細胞診従事者全般に「他者を巻き込み情動発散」や「回避と抑制」の値が低く、「積極的に問題解決」「問題解決のための相談」「気分転換して問題解決」の値が高かった。職種別では、細胞検査士は「気分転換して問題解決」、病理技師は「問題解決のための相談」、医師は「積極的に問題解決」や「視点の転換」、事務職は多くの項目を満遍なく利用してストレスを克服しているという特徴がみられた。また、「強度のストレス経験」は、調査対象者の大半が「有る」という結果だった。

自由記載欄には、最終有効回答者 298 名中 67 名の回答用紙に記載があり（記載率 22.5%）、そのうち細胞検査士が 47 名（70.1%）で最も多かった（Fig. 2）。職業性ストレスとしての記載（複数回答）は、「仕事内容」について（32 名）、「人間関係」（19 名）、「待遇問題」（11 名）などと続い

た（Fig. 3）。独自のストレス解消法について（複数回答）は、「運動する」という記載が一番多く（14 名）、「公私を分けて集中する」（10 名）、「飲食する」（10 名）、「趣味をもつ」（10 名）、「我慢する」（7 名）など、さまざまな記載があった。少し意味合いが異なるが、「仕事が好き」（6 名）という記載を、項目のなかに加え分類した（Fig. 4）。

IV. 考 察

メンタルヘルス不調に繋がる職業性ストレスの心理社会的要因は、労働生活上あらゆるところに存在する。これまでの研究から、適度なストレスは個人的成長を促すチャンスと捉えることも可能である。しかし、ストレスに対する考え方や反応は個人差が著しく、周辺状況により多様に変

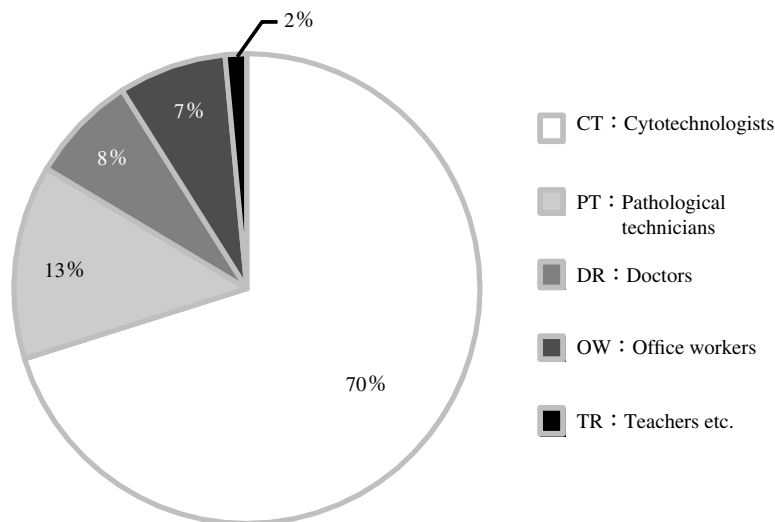


Fig. 2 Total results in respect of the free description column

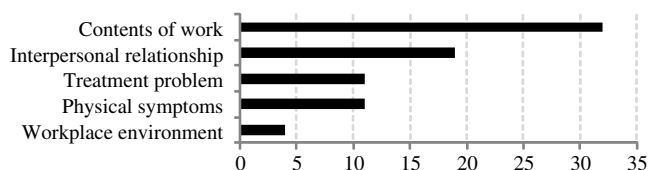


Fig. 3 Job stress in the free description column : multiple answers

化する。そのため細胞診という業務の特性を考慮に入れたストレス対策をなおいっそう学ぶ必要がある。

本調査は、仕事の量的・質的負荷は、仕事コントロール度・働き甲斐・上司・同僚サポートなどで緩和され²¹⁾、仕事の評価が成果制である研究開発職（当該対象者が一時的に担当した場合を含む）は、努力に対する報酬がストレス反応に最も強く関連する²²⁾というような、先行研究が示した内容に矛盾しない結果である。平成12年厚生労働省が発表した「事業場における労働者の心の健康づくりのための指針」のなかで、ストレス対策としてセルフケアが重視されている。本結果を生かし、今後の労務管理に繋げることが重要である。その際、職種間で差がみられたことから、的を絞った個別のストレス低減対策が必要である。

近年、液状検体（liquid based specimen）²³⁾や細胞診自動化装置（automation review）²⁴⁾の導入が推進され、細胞学的研究が進むなか、新技術習得に関連した心理的なストレスについての調査研究が急務と考える。さらに、個々のストレスが直接心身の健康に悪影響を及ぼすわけではなく、増強要因や緩和要因が因果関係に基づいて発生するといわれている²¹⁾。そのため、仕事に対する考え方・やりがいなど、内的要因向上のための研修が有効と考える。

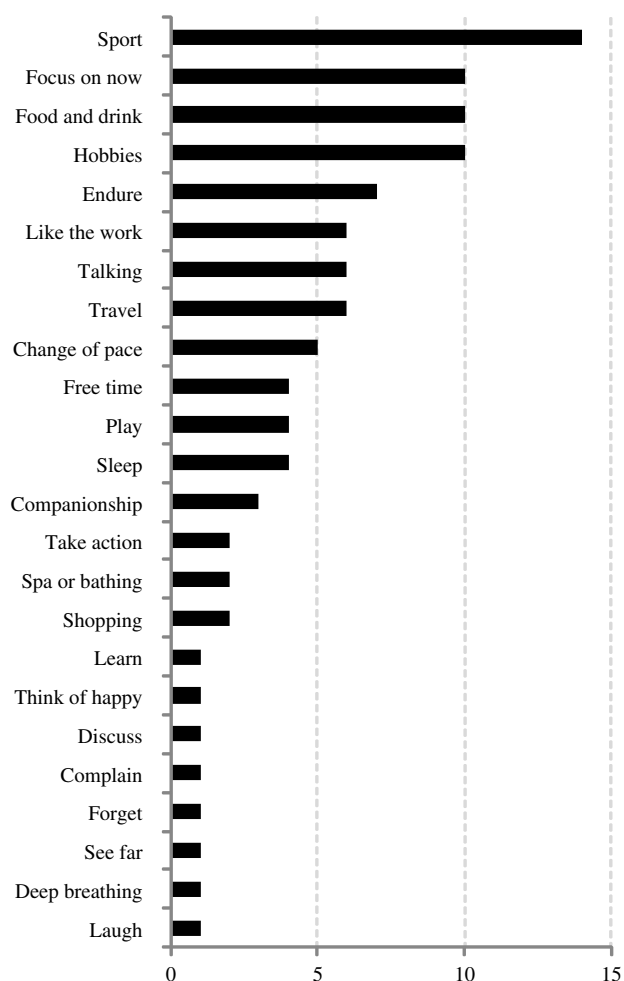


Fig. 4 Stress coping strategies in the free description column : multiple answers

われわれは、細胞検査士の身体愁訴が特に悪く表れなかったことは、身体への負担要因が消滅したのではなく、先行研究が周知され、日頃から意識して対処・克服しているためと推測した。また、社会的条件を同じくする細胞検査士と病理技師の職業性ストレスの差は、認定資格の有無に伴う業務に対する認識の違いが数値に表れた可能性がある。したがって、具体的なストレス要因や就業条件を認知することは特に重要である。

医師は、仕事コントロール度、働き甲斐、上司・同僚サポートなどストレス緩和要因が付加されつつも、仕事要求度が高く、強度ストレス経験値の職種間比較順位が最下位で、強いストレスにさらされている。通常、過重な負担感には身体に悪影響を及ぼすと考えられているが、医師の心身状況が良好という調査結果は前者と矛盾する。そこで、医師の頻用するコーピング特性項目「視点の転換」に着目し検討した。Antonovskyが提唱した健康を保持増進させる概念の一つで、首尾一貫感覚またはコヒアレンス感（Sense of Coherence, 以下：SOC）²⁵⁾がこの矛盾を解消する可能性がある。SOCについてのさらなる研究²⁶⁾は今後の課題とし、重要なことは、コーピング特性は柔軟性をもって適切なものを選択する必要がある²⁷⁾ということである。

最後に、細胞診の受付など周辺業務を主とする事務職は、直接検体業務に携わっていないにもかかわらず、他業種の事務職と比較し職場環境に対してストレス状態であった。これは、事務職が専門家集団のなかで、業務に関して役割が不明瞭で自己効力感が低いことや、有害化学物質を取り扱う細胞診検査室での作業環境が、高ストレスに影響している可能性を否定できない。平成24年10月、厚生労働省は「労働安全衛生法施行令及び特定化学物質障害予防規則等の改正」²⁸⁾を施行した。作業環境の改善が進むとストレス低下に繋がると考え、今後に期待する。

V. 結 語

本研究は、細胞診従事者の職業性ストレスやコーピング特性の特徴を明らかにし、それを基にストレス軽減策を検討した。各職種の結果は全体を網羅しているわけではなく、因果関係を述べたものでもない。回答者数の偏りや不足を補う詳細な研究は今後の課題とする。結果の活用はメンタルヘルスケアの一次予防対策推進や細胞診の生産性の向上と技術の発展に有益と考える。今回はその手始めであり、継続的かつ組織的な調査・研究の必要性が示唆された。

利益相反の開示：筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。
謝辞 本調査を行ううえで、事業所担当者、勉強会主催者、各都県

検査士会長・会員の皆様方、多くの方にご協力をいただきました。また、本研究を完成させるにあたり、石丸昌彦放送大学大学院教授にご指導いただきました。改めましてここに深謝申し上げます。

Abstract

Objective : The purpose of this study was to carry out a survey focusing on the mental health of workers engaged in cytologic examination and to discuss ways to improve it.

Study Design : From January through April 2012, a total of 503 medical workers involved in cytologic examination were asked to answer a self-reporting questionnaire using BSCP/BSJS (in Japanese) and to provide a free description.

Results : Cause of stress which feels most strongly is as follows : cytotechnologists reported "Quantitative workload"; pathological technicians reported "Qualitative workload"; doctors reported "Family and friends support"; office workers reported "Job control". The following answers were obtained as characteristic of regard to strategies used to overcome the stress : cytotechnologists : "Refreshing change"; pathological technicians : "Consultation for problem solving"; doctors : "Changing of viewpoint"; office workers : all of the above. "Presence of stress experience" did not differ among the occupations.

Conclusion : Even for similar work, we found that stress and the way of coping differed depending on the job type. These results are beneficial for the development of business, and the need of continued research is suggested.

文 献

- 1) 坂本穆彦. 細胞診を学ぶ人のために (第5版). 東京: 医学書院; 2012. 1-7.
- 2) 日本臨床細胞学会 [Cited 2013 10 25]. Available from : <http://www.jscc.or.jp/>
- 3) 加藤 拓. 「細胞検査士のこれから」細胞検査士数の現状と予測. 細胞検査士会報 2009; 45 : 13-16.
- 4) 厚生労働統計協会. 国民衛生の動向2012/2013. 厚生指標増刊 2012; 59 (9) : 52-57.
- 5) 国立がん研究センターがん対策情報センター. [Cited 2012 12 10]. Available from : <http://ganjoho.jp/public/statistics/>
- 6) 厚生労働省がん対策推進基本計画. [Cited 2012 12 10]. Available from : www.mhlw.go.jp/bunya/kenkou/dl/gan_keikaku02.pdf.
- 7) 長井澄絵. 病理・細胞診検査室における有害化学物質の廃棄について. 大分県病理細胞診分野研修会口頭発表. 2008.
- 8) 福屋美奈子, 畠 榮, 荒木豊子, 米 亮祐, 成富真理, 小林博久・ほか. 岡山県における細胞検査士の実態, 抱える問題点および, 意識に関するアンケートのまとめ. 日本臨床細胞学会岡山県支部会誌 2012; 31 : 7-14.
- 9) 猪狩咲子, 團野 誠, 大村峯夫, 一迫 玲, 川瀬芳克, 是松元子・ほか. 細胞検査士の健康管理 第1報—アンケート調

- 査報告(1)一. 日臨細胞会誌 2003; 42: 314-322.
- 10) 杉島節夫, 是松元子, 及川洋恵, 岩崎常人, 市川清志, 佐藤雅美・ほか. 細胞検査士の身体的症状に対する諸因子の検討—細胞診従事者と非従事者の比較検討—. 日臨細胞会誌 2006; 45: 313-317.
- 11) 金城 満, 亀井敏昭, 是松元子, 杉島節夫, 及川洋恵, 佐藤雅美・ほか. 細胞検査士の視機能および身体的不定愁訴に関する疫学的検討—経時的検討を含めて—. 日臨細胞会誌 2008; 47: 407-415.
- 12) 水口國雄. 第1回 GLM 教育セミナー 検査部のマネージメント改革—理論と実際の取り組み— 4. リスクマネージメント 2) 臨床検査と医療過誤. 日本臨床検査専門医会誌 2004; 22: 130-133.
- 13) 石丸昌彦. 今日のメンタルヘルス (初版). 東京: 放送大学教育振興会; 2011. 177-191.
- 14) 鎌原雅彦, 宮下一博, 大野木裕明, 中澤 潤. 心理学マニュアル質問紙法 (初版). 京都: 北大路書房; 2010.
- 15) 下光輝一. 職業性ストレス簡易調査票を用いたストレスの現状把握のためのマニュアル—より効果的な職業環境等の把握対策のために—. 平成 14~16 年度厚生労働科学研究費補助金労働安全衛生総合研究「職場環境等の改善によるメンタルヘルス対策に関する研究」. 2009. 1-28.
- 16) 影山隆之, 河島美枝子, 小林敏生. ストレス対処特性の簡易評価表の開発と産業精神看護学的応用に関する研究. 平成 14~16 年度厚生労働科学研究費補助金 (基礎研究 (C)) (2)) 研究成果報告書. 2005. 1-60.
- 17) 下光輝一, 小田切優子, 大谷由美子. 職業性ストレス簡易調査票の事業場における活用状況と課題に関する研究. 平成 21 年度厚生労働科学研究労働安全衛生総合研究事業「労働者のメンタルヘルス不調の第一次予防の浸透手法に関する調査研究」. 2010. 71-83. (2014. 2.1.)
- 18) 東京医科大学公衆衛生学講座ホームページ, ストレス簡易調査票フィードバックプログラム [Cited 2014 2 1]. Available from: http://www.tmu-ph.ac/top_ics/stress_table.php
- 19) 影山隆之, 小林敏生, 河島美枝子, 金丸由希子. 勤労者のためのコーピング特性簡易尺度 (BSCP) の開発: 信頼性・妥当性についての基礎的検討. 産業衛誌 2004; 46: 103-114.
- 20) 内田 治. すぐに使える EXCEL によるアンケートの集計と解析 (初版). 東京: 東京図書; 2009.
- 21) 松崎一葉, 笠原信一郎. 大学・研究所のメンタルヘルス. 臨精医 2004; 33 (7): 869-875.
- 22) 安部仁美, 河野啓子, 松木秀明. 企業に勤務する研究開発職のストレス反応に影響を与える要因. 産業衛誌 2006; 48: 412.
- 23) 久布白兼行, 井上正樹, 吉川裕之. 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. 日産婦会誌 2010; 62 (9): 194-199.
- 24) 上野喜三郎, 長谷部鏡子, 大塚重則, 山内一弘, 田中 昇, 西田 浩. 検査センターにおける細胞診自動化の現状と将来像について. 日臨細胞会誌 2001; 40 (2): 211-215.
- 25) Antonovsky, A. 山崎喜比古・吉井清子, 監訳. 健康の謎を解く ストレス対処と健康保持のメカニズム (第5版). 東京: 有信堂高文社; 2010.
- 26) 東京大学大学院医学系研究科 健康社会学分野 研究プロジェクト 自主研究会 [Cited 2012 12 10]. Available from: <http://www.m.u-tokyo.ac.jp>.
- 27) 金光義弘, 清水光弘, 森本寛訓, 三野節子, 下山育子. 職業性ストレスに対する健康心理学的接近—認知と対処, 仕事の裁量度, およびメンタリングを変数として—. 川崎医療福祉会誌 2005; 15: 1: 13-23.
- 28) 厚生労働省. 労働安全衛生規則等の一部を改正する省令案要綱 厚生労働省発基案 0906 第2号. 2012.

調査報告

北陸地方における液状化細胞診の普及状況と諸問題

——アンケート調査から——

中田 聡子¹⁾ 湊 宏¹⁾ 寺内 利恵²⁾ 三輪有香子¹⁾黒瀬 望¹⁾ 中野万里子²⁾ 野島 孝之¹⁾金沢医科大学臨床病理学¹⁾, 金沢医科大学病院病理部²⁾

目的：北陸地方での液状化細胞診（LBC）の普及状況を調査し、現状と利点・問題点を明らかにした。

方法：北陸地方の63施設を対象に、郵送によるアンケート調査を行った。

成績：回収率は83%で、北陸全体のLBC導入率は51%（23/45施設）であった。県別では富山25%、石川65%、福井67%、施設種別では検査センター67%、大学病院50%、一般病院47%であった。導入動機は細胞検査士の要望が最多であった。方法は、SurePathが17、ThinPrepが5、LBC Prepが2、TACASが2で、用手法が17、自動機は10であった。LBC標本作製時間は、平均で2.4倍長く、従来法より短い3施設では自動機が導入されていた。スクリーニング時間は、平均で従来法の50%に短縮されていた。LBC導入前の鏡検トレーニングは78%で行われた。導入後に感じた利点はスクリーニングの負担軽減、診断精度向上、問題点はコスト、標本作製の手間、細胞形態の評価が多かった。

結論：LBCは北陸でも少しずつ浸透してきているが、その普及には経済的な支援や学術面での判定基準の標準化が主な問題となっていると考えられた。

Key words : Liquid based cytology, Survey, Hokuriku district, Diffusion rate

I. 目 的

液状化細胞診（Liquid based cytology : LBC）は、米国において子宮頸部検診の精度管理のための解決策として開発された細胞診標本作製方法であり、現在、欧米で広く一般

化されている^{1,2)}。日本の子宮頸癌のスクリーニングでも、LBCが従来法よりも検体不適正率が低く、診断率が高いことが報告されている³⁾。近年、日本でもLBCが少しずつ普及してきているようであるが、その実態は明らかではない。今回われわれは、北陸地方におけるLBCの普及状況を調査し、導入における利点・問題点をまとめ報告する。

II. 方 法

北陸地方（富山県、石川県、福井県）の細胞検査士が所属し、細胞診検査を院内で行っていると思われた63施設（大学、病院、検査センター）を対象とした。2012年8月～11月に各施設の細胞診検査担当技師宛にアンケートの郵送による調査を行った。アンケート項目には、施設内容に関する設問（2012年の細胞診件数、婦人科と非婦人科の割合、細胞検査士数、細胞診専門医数）およびLBCに関する設問（LBC導入の有無、LBC作製方法、導入分野、標本作

Prevalence of liquid based cytology in the Hokuriku district based on a questionnaire survey

Satoko NAKADA¹⁾, M. D., Hiroshi MINATO¹⁾, M. D., F. I. A. C., Toshie TERAUCHI²⁾, C. T., Yukako MIWA¹⁾, M. D., Nozomu KUROSE¹⁾, M. D., Mariko NAKANO²⁾, C. T., Takayuki NOJIMA¹⁾, M. D.

¹⁾Department of Pathology and Laboratory Medicine, Kanazawa Medical University

²⁾Pathology Center, Kanazawa Medical University Hospital

論文別刷請求先 〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学1の1 金沢医科大学臨床病理学 中田聡子

平成26年10月9日受付

平成27年1月13日受理

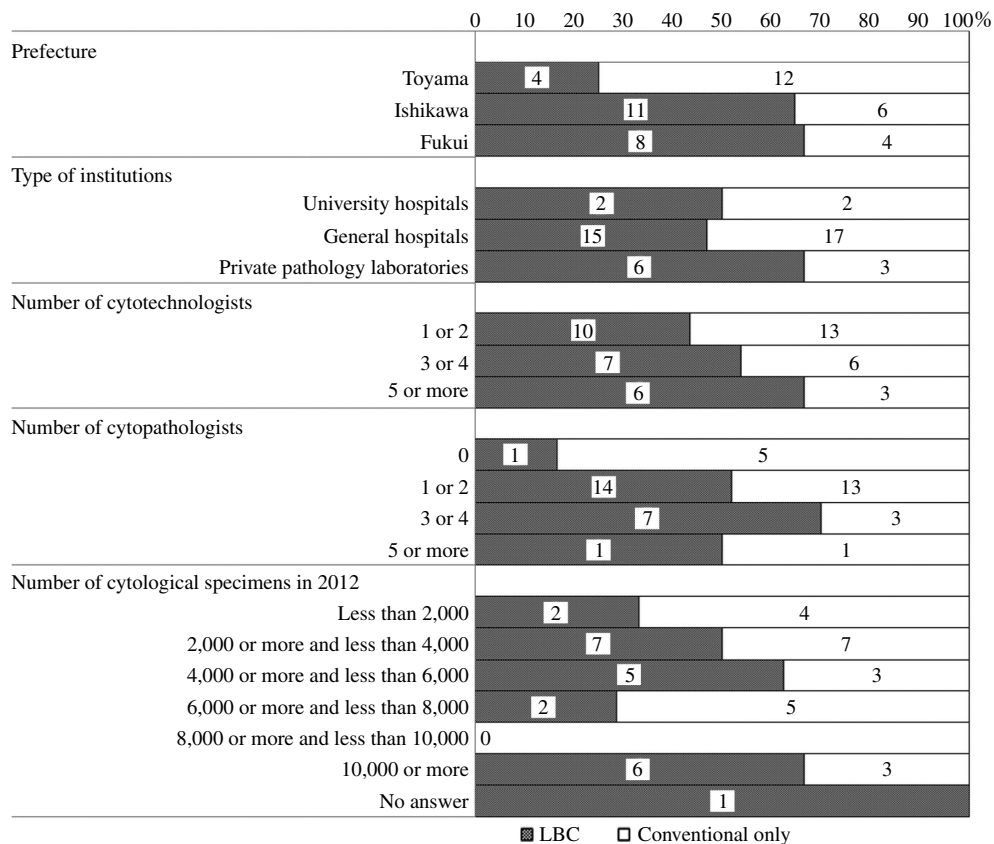


Fig. 1 Difference of prevalence of liquid based cytology by prefectures, types of institutions, number of cytotechnologists, number of cytopathologists, and number of tests per year. The horizontal columns show the ratios of each category and the numbers in the figure are actual numbers of institutions.

製時間, スクリーニング時間, 導入にいたった経緯, 導入後の利点, 問題点)を含めた。また LBC が導入されていない施設の今後の動向とその理由も調査した。

III. 成 績

1. アンケート回答率と回答施設の内訳

アンケート回答率は 83% (52/63 施設), 県別の回答率は富山 85%, 石川 88%, 福井 72%であった。アンケート回答施設のうち, 自施設で細胞診検査を実施しているのは 45 施設で, 残り 7 施設は検査センターに外部委託されていた。45 施設の内訳は, 大学病院が 4 施設, 一般病院が 32 施設, 検査センターが 9 施設であった。

2. LBC 導入率と LBC 導入施設の背景

北陸全体の LBC 導入率は 51% (23/45 施設)であった。主なアンケート結果のまとめを Fig. 1 に示す。

県別の LBC 導入率は, 富山 25% (4/16 施設), 石川 65% (11/17 施設), 福井 67% (8/12 施設)で, 富山が他 2 県に

比し低かった。各県で施設種等に有意差はみられず, 今回の結果からはその理由の類推は困難と思われた。施設種別の LBC 導入率は, 大学 50% (2/4 施設), 一般病院 47% (15/32 施設)であったのに対し, 検査センターは 67% (6/9 施設)と比較的高く, がん検診検体が多いためと考えられた。

人的状況については, 細胞検査士数の多い施設ほど, LBC 導入率が高い傾向にあった。しかし, 細胞検査士数が 1~2 人と小規模でも積極的に LBC に取り組んでいる施設が多数認められた。細胞診専門医数および常勤専門医の有無では導入率との相関はみられなかった。

細胞診件数については, 件数が多いほど, 導入率が高い傾向にあったが, 6000~8000 件/年では導入率の落ち込みがみられた。年間 1 万件以上の施設では自動機が導入されていたのに対し, 6000 件/年以下の施設の多くは手動で行われていたことから, 6000~8000 件/年の施設では機械導入費用と標本作製に関する手間とのバランスに悩み, 導入が進んでいない可能性があると考えられた。

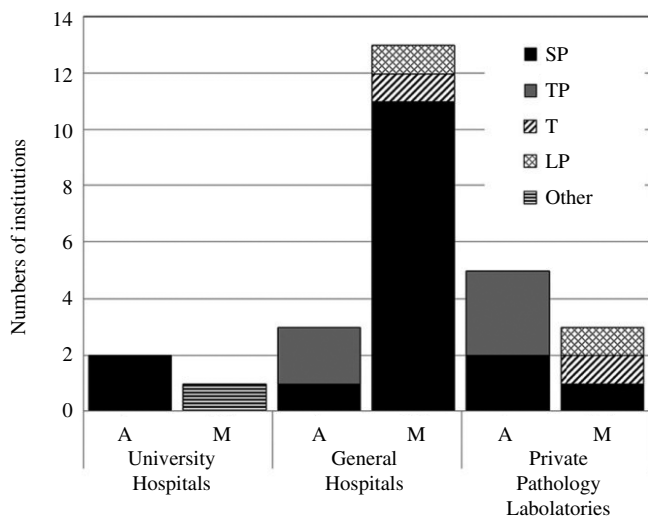


Fig. 2 Liquid based cytology systems in each institution.
N = 23, SP : SurePath, TP : ThinPrep, T : TACAS, LP : LBC Prep, A : automated system, M : manual system

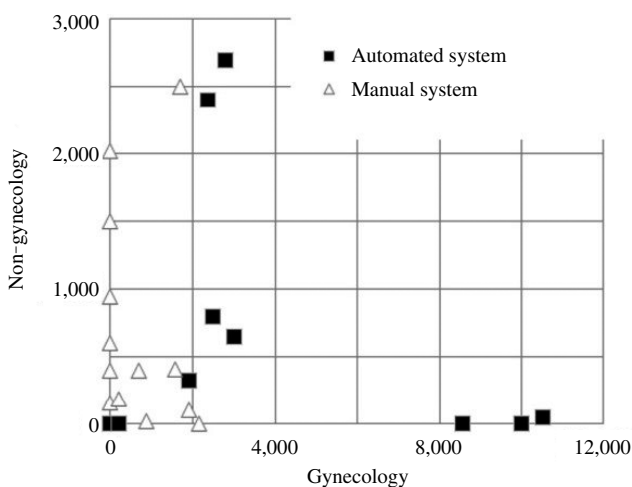


Fig. 4 The number of gynecological and non-gynecological cases diagnosed with liquid based cytology in each institution per year. The black boxes show the institutions using an automated system and the white triangles show institutions using a manual system.

3. LBC システム

導入されている LBC システムについて (複数回答可能) は, BD シュアパス™法 (日本ベクトン・ディッキンソン株式会社, 東京) が 17 施設, ThinPrep® 法 (ホロジックジャパン株式会社, 東京) が 5 施設, LBC プレップ™法 (武藤化学株式会社, 東京) が 2 施設, TACAS™法 (株式会社医学生物学研究所, 名古屋) が 2 施設で, 自施設考案システムが 1 施設であった (Fig. 2). BD シュアパス™法, ThinPrep® 法の自動機と LBC プレップ™法, TACAS™法などが併用されている施設もみられた. 自動機の導入は 10 施

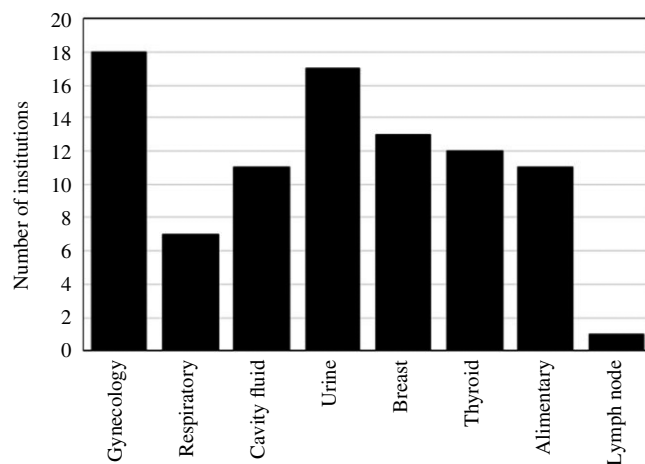


Fig. 3 Types of specimens applied for liquid based cytology.
N = 23

設 (BD シュアパス™法 5 施設, ThinPrep® 法 5 施設) で, 大学病院が 2 施設, 検査センターが 5 施設, 自治体病院が 3 施設であった. これらの施設の特徴として, 婦人科検体の割合が高い, 細胞検査士数が多い, 検体数が 4000 件/年以上であることがあげられた.

4. LBC 導入分野

LBC 導入分野については, 婦人科材料が 23 施設中 18 施設と最多であったが, 5 施設では非婦人科材料のみの導入となっていた (Fig. 3). 一部の施設ではこの理由として婦人科材料では採算が合わないことをあげていた. また尿, 穿刺材料, 胆汁や唾液, 体腔液での導入が半数でみられた. 血液の混入, 変性しやすい材料の場合に LBC の有効性が実感されているようであった.

5. LBC 件数

各施設における LBC 件数について, 婦人科および非婦人科材料に分けて Fig. 4 に示す. 自動機の場合は婦人科で平均 1650 件/年, 非婦人科で 1160 件/年, 用手法の場合は婦人科で平均 1300 件/年, 非婦人科で 770 件/年であった. 自動機導入施設のうち件数が少ない施設は最近導入され, 2012 年の実績が少ないためである.

各 LBC 導入施設における LBC 件数の占める割合について Fig. 5 に示す. 婦人科領域の LBC 検体の割合が 50% 以上の施設は 73% (11/15 施設), 75% 以上の施設は 40% (6/15), 100% の施設は 20% (3/15) であったのに対し, 非婦人科領域での LBC 検体の割合が 50% 以上の施設は 41% (7/17), 75% 以上の施設は 24% (4/17), 100% の施設は 17% (3/17) であり, 全細胞診件数中の LBC 件数の占める割合が 50% 以上の施設は 48% (10/21), 75% 以上の施設は 14% (3/21), 100% の施設は 10% (2/21) であった. 婦人科材料では LBC 件数率が 50% 以上の施設が多いが, 非婦人科,

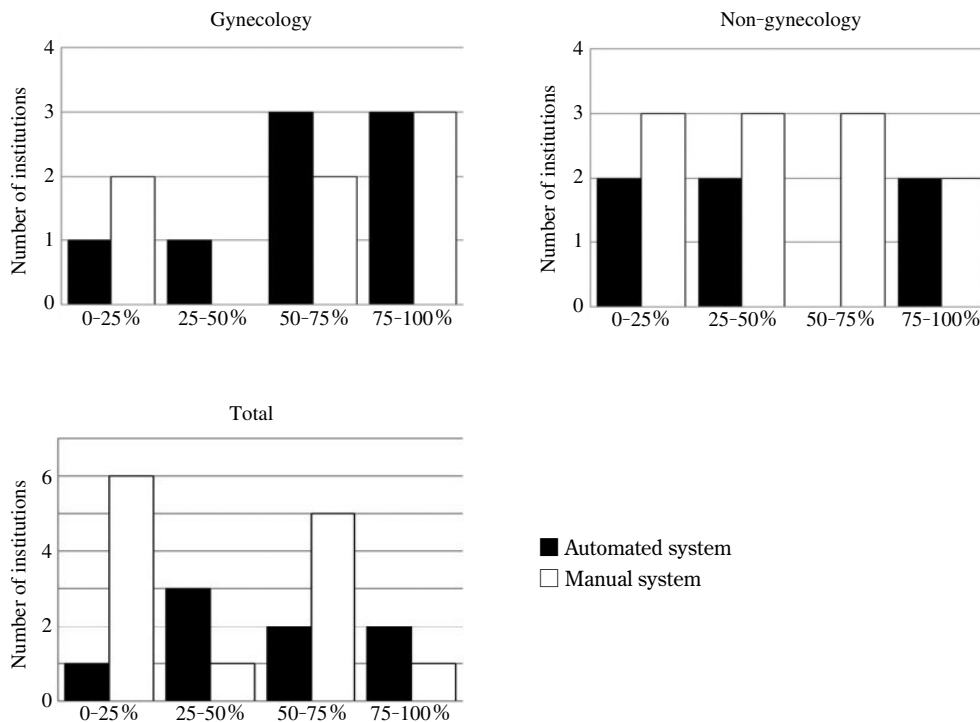


Fig. 5 Percentage of cases diagnosed with liquid based cytology in each institution.

全体では、50%以下の施設が多かった。

6. LBC 標本作製とスクリーニング

1件当たりのLBC標本の作製枚数は、婦人科領域では全18施設が1枚、非婦人科領域では全18施設中、1枚が13施設(72%)、1~2枚が2施設(11%)、2枚が2施設(11%)、1~8枚が1施設(6%)であった。

LBC標本作製時間は、従来法の標本作製時間を1とすると、平均2.4倍(0.1~8.0倍)長かった。従来法より長いのは16施設、短いあるいは同じであるのは4施設で、従来法より短い3施設では自動機が導入されていた。

LBC標本のスクリーニング時間は、1~7分/枚、従来標本での検鏡時間は3~15分/枚で、従来法の標本スクリーニング時間を1とすると、LBCでは平均0.5倍(0.2~1倍)と短縮されていた。

7. LBC 導入前の鏡検トレーニング

LBC導入前に、LBC細胞像についての鏡検トレーニングを受けた施設は18施設、受けなかったのは5施設であった。トレーニングの種類としては、学会参加等による自己学習(16施設)とLBCの研修会への参加(15施設)が多く、メーカー主催の講習会(6施設)、他施設での研修(3施設)は少数であった。メーカー講習会へ参加した6施設中、トレーニング効果が「とてもあった」が4施設(67%)、「どちらかというともあった」が2施設(33%)で、メーカー講習会への参加のない12施設でのトレーニング効果は「と

てもあった」が3施設(25%)、「どちらかというともあった」が7施設(58%)、「どちらでもない」が1施設(8%)、「どちらかというとも無かった」が1施設(8%)であった。

8. LBC 導入の動機および導入時の検討事項

LBCを導入した動機については(複数回答可)、23施設中細胞検査士からの要望が15施設(65%)、臨床からの要望が10施設(43%)、病理医からの要望が4施設(17%)、その他が9施設(39%)であった。LBC導入施設では細胞検査士が積極的な施設が多かったが、病理医が積極的である施設は少ないということが明らかになった。その他の動機として、産婦人科医会からがん検診へのLBC導入の要望があったり、市町村の住民検診で必要となったりという施設もあった。また一般病院と検査センターでは複数の職種から要望があったという施設が半数以上で、一般病院では細胞検査士の要望が多く、検査センターではその他の動機が多かった。

LBC導入時に検討した事項で最も留意した点としては、細胞像が9施設、コストが5施設、不適正検体の減少率が5施設、作業効率面が4施設であった。

9. LBC 導入後の評価、利点および問題点

LBCを導入して、「良かった」が12施設(52%)、「どちらかというとも良かった」が10施設(43%)、「どちらでもない」が1施設(4%)で、「どちらかというとも悪かった」と「悪かった」と回答した施設はなかった。

LBC 導入後に感じた利点が多かったのは、「診断精度向上」が 13 施設 (57%)、「スクリーニング時間の短縮」が 13 施設 (57%)、「スクリーニングの負担軽減」が 11 施設 (48%)、「不適正標本の減少」が 11 施設 (48%) であった。「診断精度の向上」と答えたなかには、婦人科スメアで異型細胞が増えた、従来法では異型細胞がみられないような材料（血尿、胆汁、尿液など）で異型細胞が認められるようになったという意見があった。これらは悪性の疑い、鑑別困難、陰性とされていた検体のなかで、悪性と診断できるようになった症例があるということを示し、診断精度向上に寄与しているといえる。「スクリーニングの負担軽減」に関しては、細胞が均一に塗抹される、閉経前の婦人科材料で背景がきれいになる、血液の混入がなくなることで、細胞が観察しやすいという意見があった。少数意見として、残り検体の利用により、HPV (human papillomavirus) テストや免疫染色が施行できる、あるいは初回標本と同品質の標本が再度作製可能である、自動封入機が使えるなどの意見があった。

LBC 導入後に感じた問題点としては、「コストに関する点」が 13 施設 (57%) で最多で、続いて「細胞形態の評価に関する問題」が 12 施設 (52%)、「標本作製の時間と手間」が 10 施設 (43%) と多かった。コストに関しては、婦人科医からの要望で LBC 導入を検討したものの、婦人科細胞診では保険点数の面で採算が合わず、非婦人科検体のみで導入しているという施設もあった。細胞形態の評価に関しては、従来法と見え方が異なり、特に腺系病変の判定が難しいとする施設が 3 施設あった。具体的には、従来法では集塊として出現していた細胞が、LBC では孤立性となり、個々の細胞がより立体感が出て委縮してみえるため、腺系と扁平系の鑑別や異型細胞の認識が難しい等の意見があった。また ThinPrep 法では粘液によるフィルタの目詰まりや粘液様物質が標本にみられるという意見もあった。少数意見として、検体の保管スペースや医療廃棄物の増加、施設間での勉強会で比較ができないとの意見もあった。

10. 未導入施設について

LBC を導入していない施設の状況は、22 施設中 2 施設が導入予定、11 施設が導入検討中、7 施設が今後も導入しない方針、無回答が 2 施設であった。LBC の導入を検討中、導入予定なしの施設で、最も問題となっているのは、「コストに関する問題」であった。

IV. 考 察

平成 24 年度の診療報酬改定で LBC 加算が承認されたこともあり、日本でも LBC 導入施設は増加しているようであ

るが、その実態の報告は乏しい。LBC 導入施行の実態とその利点、問題点を論じた報告は、われわれの調べたかぎり本邦ではみつからなかった。今回の北陸地方における調査では、LBC 導入施設率は 51% であり、少しずつ普及しつつあるといえる。また今回の調査では LBC 導入における利点として、スクリーニングの負担軽減、スクリーニング時間の短縮、診断精度向上、不適正標本の減少があげられ、問題点として、コスト、細胞像の評価、標本作製の時間と手間が浮き彫りとなった。「臨床検査 2014 年 6 月号」では、「液状化検体細胞診 (LBC) にはどんなメリットがあるか」として特集が組まれており、そのなかでは利点として、不適正検体の減少、ターンアラウンドタイムの短縮、問題点としてはコスト、細胞判定にある程度の習熟が必要であること、があげられており、今回の調査結果とほぼ同様であった⁴⁾。

コストに関して、LBC では従来法に比べ、標本作製に必要な消耗品費用は 1 枚 300~400 円のコスト高となる。それを補う診療報酬制度では、平成 24 年の改定で LBC 加算 85 点となったものの、「液状化検体細胞診加算は、採取と同時に作製された標本に基づいた診断の結果、再検が必要と判断され、固定保存液に回収した検体から再度標本作製し、診断を行った場合に限り算定できる。採取と同時にを行った場合は算定できない」⁵⁾と、条件が限定されていた。今回のアンケート調査でも保険点数がとりにくいという意見が寄せられた。平成 26 年度の改定では、婦人科材料において液状化検体細胞診加算が 18 点となり、「採取と同時にを行った場合に算定できる」と変更された⁶⁾ことで、婦人科材料での運用が行いやすい環境となってきた。しかし、実際の経費を考慮すると、採算性に見合った点数とはいえない。非婦人科材料では、前回の改定と同じく採取と同時に LBC 加算ができず⁶⁾、実際には液状化検体用に保管するだけでも経費がかかるため、今回の診療報酬改定によって LBC 導入率が高まるかどうかに関しては、今後注視する必要がある。現在すでに LBC を導入している施設では経費のみでは赤字になるが、鏡見時間が短くなり人件費まで考えると赤字にはならないという意見もあった。

今回のアンケートでは、子宮がん検診に関して自治体から LBC のための予算がついたというコメントもあった。自動機導入の一般病院 3 施設すべてが自治体病院であり、自治体のがん検診への方針も LBC 導入に影響している可能性がある。検診検体の多い検査センターで LBC 導入率が 66.7% と高い理由として、産婦人科医会や自治体からがん検診検体について LBC 導入の要望があったことや、料金設定の自由度が高いこともあげられる。英国では国策として 2000 年以降に子宮頸がん検診における LBC の導入が始ま

り、2008年には普及プログラムが完了しているが²⁾、本邦でも子宮がん検診でのLBCの普及には自治体にとどまらず、国家的な財政支援も重要であると考ええる。

LBCの経済性についてはさまざまな試算の報告がされている。英国ではLBCを用いたスクリーニングによって節約できた時間と費用について解析がされ、経済効率が最善となるような試みがなされている⁷⁾。オランダでの子宮頸がん検診におけるランダム化比較試験では、LBCの単価が従来法よりも3.2ユーロ高以内で、LBCの感度が3~5%以上高まり、フォローアップ率が40%までに減少し、従来法の不適正率が16%以上であれば、LBCのほうが経済的であると試算している⁸⁾。LBCの費用の増加が、スクリーニング時間の短縮と不適正検体症例の減少によるコスト削減に見合わないだろうとするイタリアからの報告⁹⁾もある。呼吸器領域では、LBCでは標本枚数の減少、スクリーニング時間の短縮から、経済的であるというスウェーデンからの報告もある¹⁰⁾。今後、診断精度や経済性などさまざまな側面からのデータが蓄積され、最適なスクリーニング方法や検査手法が確立されることが望まれる。

LBC標本の細胞像については、今回の調査では、従来法との違い、特に腺系の細胞所見の違いを問題点としてあげる施設が多く、導入前に鏡検トレーニングを行う施設も多かった。LBC検体の観察には習熟が必要で⁴⁾、従来法とLBCとの細胞像の違いについての報告が、各臓器においてなされてきている^{3,11~14)}。欧米ではあまり実施されていない子宮内膜材料でのLBC像の報告もされ¹³⁾、腺系細胞もその像に習熟すれば、LBCの有効性が高いことが示されている。

診断精度に関しては、欧米ではLBCは従来法と比較して、感度・特異度は差がないかそれ以上とされている⁴⁾。日本でも、子宮頸がん検診でのLBCによる不適正率の低下(従来法11.45%, LBC 1.38%)と、診断率の上昇が報告され³⁾、LBCの有用性が示唆されたが、今後もその普及とともに、LBCの診断精度について継続的な解析が必要と考ええる。

現在、数社のLBC標本作製システムが存在し、北陸地方でも異なる会社の標本作製システムが用いられていた。標本作製システムの違いにより細胞像が若干異なることが報告されている^{15,16)}。各標本作製システムによる細胞像の違いを含めた体系的な報告は十分ではないが、どのようなシステムを用いても正常細胞との比較が重要で⁴⁾、従来法で蓄積された知見や判定法が基本となることは疑いの余地がない。今後さらにLBCでの経験が蓄積され、一般病院の細胞検査士、細胞専門医にもわかりやすい判定基準の標準化など学術的知見の集約を期待したい。

標本作製の時間と手間の問題は、用手法のみならず、自動機導入施設でもみられた。LBCでは従来法より作製過程が増えるためだが、全自動機導入施設では作製時間が短縮されていた。各方法の作製時間については文献⁴⁾を参照いただきたい。

V. 結 論

今回アンケート調査を基に、LBCの導入に関する地方単位での実態を本邦で初めて報告した。北陸地方でもLBCが少しずつ浸透してきているが、LBCの普及にはコスト、従来法との細胞像の違い、標本作製の時間と手間という問題があることが確認された。しかし、LBCには診断率向上、スクリーニング時間の短縮と負担軽減、不適正標本の減少といった利点もあり、95%の施設の細胞検査士が導入後に「良かった」「どちらかという良かった」と回答している。LBC導入を今後さらに進めていくためには、LBCの利点、問題点を細胞検査士、細胞専門医が深く理解するとともに、広く一般市民にも周知し、経済面での国や自治体からの社会的支援を得ることと、学術面での判定基準の標準化が望まれる。

利益相反状態の開示：開示すべきCOI関係にある企業等なし。

本論文の要旨は第55回日本臨床細胞学会春期大会(2014年、横浜)で、地方推薦演題として報告した。

謝辞：本調査にご協力頂いた北陸地方各施設の病理細胞診担当の先生方に深謝し、以下に謝辞への記載をご承諾頂いた施設名を記す。浅ノ川総合病院、石川県医師会臨床検査センター、(一財)石川県予防医学協会、(医)中央会金沢有松病院、加賀市民病院、金沢市立病院、金沢赤十字病院、金沢大学附属病院、(株)アルプ病理研究所、かみいち総合病院、黒部市民病院、(公財)石川県成人病予防センター、(公財)福井県健康管理協会、公立能登総合病院、公立松任石川中央病院、国立病院機構金沢医療センター、市立敦賀病院、市立砺波総合病院、地域医療機構金沢病院、富山県済生会富山病院、富山県立中央病院、富山市民病院、富山赤十字病院、富山大学附属病院(五十音順)。

Abstract

Objective : We surveyed the prevalence of liquid based cytology (LBC) in the Hokuriku district.

Study Design : We sent a questionnaire to 63 institutions and analyzed the answers.

Results : The response rate was 83% and the prevalence of LBC was 51%. The prevalence rates in Toyama, Ishikawa, and Fukui prefecture were 25%, 65%, and 67%, respectively. Cytotechnologists were mostly motivators for the introduction. The SurePath, ThinPrep, LBC Prep,

and TACAS methods were used in 17, 5, 2, and 2 institutions, respectively. Seventeen institutions used manual methods and 10 used automated systems. The mean processing time for LBC was 2.4 times longer than the conventional method. Three institutions with a shorter processing time had automated systems. The mean screening time with LBC was 50% shorter than the conventional method. Seventy-five percent of institutions had training for screening with LBC before its introduction. The advantages of LBC described by most institutions were reduction of the burden of screening and improvement of diagnostic accuracy. The problems with LBC were the cost, the time and the labor for processing, and a difference of morphology from the conventional method.

Conclusion : Economic support strategies and accumulation of academic knowledge are required for the further acceptance of LBC in actual practice.

文 献

- 1) Linder, J. Recent Advances in thin-layer cytology. *Diagn Cytopathol* 1998 ; 18 : 24-32.
- 2) Albrow, R., Kitchener, H., Gupta, N., Desai, M. Cervical Screening in England : The past, present, and future. *Cancer Cytopathol* 2012 ; 120 : 87-96.
- 3) Akamatsu, S., Kodama, S., Himeji, Y., Ikuta, N., Shimagaki, N. A comparison of liquid-based cytology with conventional cytology in cervical cancer screening. *Acta Cytol* 2012 ; 56 : 370-374.
- 4) 南口早智子. 「液状化細胞診 (LBC) にはどんなメリットがあるか」 LBC の利点と問題点. *臨検* 2014 ; 58 : 670-676.
- 5) 診療点数早見表, 医科, 2012 年 4 月版. 東京 : 医学通信社 : 622.
- 6) 診療点数早見表, 医科, 2014 年 4 月版. 東京 : 医学通信社 : 690.
- 7) Karnon, J., Peters, J., Platt, J., Chilcott, J., McGoogan, E., Brewer, N. Liquid-based cytology in cervical screening : an updated rapid and systematic review and economic analysis. *Health Technol Assess* 2004 ; 8 : 1-78.
- 8) de Bekker-Grob, E. W., de Kok, I. M., Bulten, J., van Rosmalen, J., Vedder, J. E., Arbyn, M., et al. Liquid-based cervical cytology using ThinPrep technology : weighing the pros and cons in a cost-effectiveness analysis. *Cancer Causes Control* 2012 ; 23 : 1323-1331.
- 9) Ronco, G., Confortini, M., Maccallini, V., Naldoni, C., Segnan, N., Sideri, M., et al. Health technology assessment report. Use of liquid-based cytology for cervical cancer precursors screening. *Epidemiol Prev* 2012 ; 36 : e1-e33.
- 10) Zendeherkh, N., Olejnicka, B., Westman, A., Dejmeck, A. Liquid-based cytology using CytoRich Red/Tripath is diagnostically equivalent to conventional smears for bronchial washings and brushings and reduces the cost. *Diagn Cytopathol* 2013 ; 41 : 876-884.
- 11) 古田則行. 「液状化細胞診 (LBC) にはどんなメリットがあるか」子宮頸部の LBC. *臨検* 2014 ; 58 : 677-684.
- 12) 畠 栄, 福屋美奈子, 鹿股直樹, 森谷卓也. 「液状化細胞診 (LBC) にはどんなメリットがあるか」乳腺吸引細胞診における従来法と LBC 法の細胞の見方一利点ならびに問題点について. *臨検* 2014 ; 58 : 685-692.
- 13) 金城 満, 下釜達朗, 池本理恵. 「液状化細胞診 (LBC) にはどんなメリットがあるか」尿の LBC. *臨検* 2014 ; 58 : 693-702.
- 14) Norimatsu, Y., Kouda, H., Kobayashi, T. K., Shimizu, K., Yanoh, K., Tsukayama, C., et al. Utility of liquid-based cytology in endometrial pathology : diagnosis of endometrial carcinoma. *Cytopathology* 2009 ; 20 : 395-402.
- 15) Wright, P. K., Marshall, J., Desai, M. Comparison of SurePath® and ThinPrep® liquid-based cervical cytology using positive predictive value, atypical predictive value and total predictive value as performance indicators. *Cytopathology* 2010 ; 21 : 374-378.
- 16) Norimatsu, Y., Sakamoto, S., Ohsaki, H., Ozaki, S., Yokoyama, T., Shimizu, K., et al. Cytologic features of the endometrial adenocarcinoma : comparison of ThinPrep and BD SurePath preparations. *Diagn Cytopathol* 2013 ; 41 : 673-681.

症 例

比較的高い細胞接着性をもつ diffuse large B-cell lymphoma の 1 例

鈴木 郁美¹⁾ 國井 徹¹⁾ 狩野 正昭¹⁾ 刑部 光正²⁾ 前田 邦彦³⁾社会福祉法人恩賜財団済生会山形済生病院臨床検査部¹⁾, 山形県立中央病院中央検査部病理²⁾,
山形県立保健医療大学保健医療学部³⁾

背景：悪性リンパ腫の細胞像は、細胞接着性に乏しく均一な細胞が出現するとされているが、まれに、細胞接着性を示すことがあり、癌腫との鑑別が問題となることがある。今回われわれは、免疫化学的検討を用いて診断しえた細胞接着性を示す diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) を経験した。

症例：89 歳，女性。右腋窩部腫瘍を自覚し、乳癌のリンパ節転移が疑われたが、乳房内には病変を認めなかった。腫瘍の穿刺吸引細胞診が行われ、大型の異型細胞が多数みられた。これらは比較的高い細胞接着性を示したが、組織型の断定にはいたらず、切除生検が行われた。組織診では大型の異型細胞がびまん性増殖を示した。免疫細胞・組織化学的検討にて、異型細胞には AE1/AE3, HMB45 の発現は認めず、一方、CD5, CD20, CD79a の発現を認めたことから CD5-positive, DLBCL と診断された。

結論：細胞接着性を示すことは、悪性リンパ腫を完全に否定する根拠とはならず、異型細胞が比較的高い細胞接着性を示した場合でも、悪性リンパ腫も鑑別の一つとしてあげ、必要に応じて免疫化学的検討を行うべきと思われた。

Key words : Diffuse large B-cell lymphoma, Fine needle aspiration cytology, Cellular adhesiveness, CD5-positive, Immunocytochemistry

I. はじめに

悪性リンパ腫の細胞像は、一般には細胞質が乏しく、N/C 比の高い異型細胞が孤立散在性（非接着性）に出現するといわれている¹⁾が、まれながら強い細胞接着性を示す症例も報告されている^{2~4)}。今回、豊かな胞体を有し、かつ

強い細胞接着性を示し、癌腫との鑑別に苦慮したびまん性大細胞型リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL) の症例を経験したので報告する。

II. 症 例

患 者：89 歳，女性。

主 訴：右腋窩部腫瘍。

既往歴：高血圧。

現病歴：3 ヶ月前より右腋窩部腫瘍を自覚し他院を受診し、乳癌のリンパ節転移の疑いで精査目的に当院へ紹介となった。触診にて右腋窩部のほか、両側胸壁にも多発腫瘍を触知した。いずれの腫瘍も弾性硬で、比較的境界明瞭な可動性良好の腫瘍であった。超音波検査にて乳房内の病変は確認できず、乳癌は否定された。右腋窩部腫瘍は 4.6×3.5×2.5 cm, 右側胸壁腫瘍は 4.2×3.8 cm, 左側胸壁腫瘍は 2.0×1.8 cm であった。PET-CT では、触診にて指摘された腫瘍に一致した集積を認め、そのほかに腹壁や腹腔内にも

Cytological diagnosis of a diffuse large B-cell lymphoma with cohesive growth pattern—A case report—

Ikumi SUZUKI¹⁾, C. T., Toru KUNII¹⁾, C. T., Masaaki KARINO¹⁾, C. T., Mitsumasa OSAKABE²⁾, M. D., Kunihiko MAEDA³⁾, M. D.

¹⁾Department of Laboratory Medicine, Yamagata Saisei Hospital

²⁾Department of Pathology and Laboratory Medicine, Yamagata Prefectural Central Hospital

³⁾Faculty of Health Science, Yamagata Prefectural University of Health Science

論文別刷請求先 〒 990-8545 山形県山形市沖町 79 の 1 社会福祉法人恩賜財団済生会山形済生病院臨床検査部 鈴木郁美

平成 26 年 8 月 15 日受付

平成 26 年 11 月 19 日受理

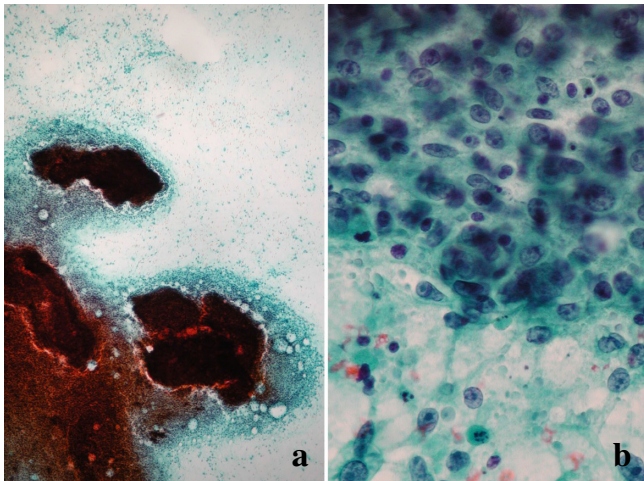


Photo. 1 Cytological findings of a fine needle aspirate
a : Tumor cells in clusters (Pap. staining, $\times 40$).
b : The edge of the tumor cell clusters show loose cohesiveness (Pap. staining, $\times 40$).

集積がみられた。これらの集積はいずれもリンパ節とは異なっていた。腫瘍の病理学的診断を明らかにするため右腋窩部、両側胸壁腫瘍より穿刺吸引細胞診が行われたが、組織型の確定にはいたらず、右胸壁腫瘍より切除生検が行われた。

血液検査では、LDH : 1753 IU/l、可溶性 IL-2 レセプター : 2880 U/ml と高値を示した。その他の腫瘍マーカーは、CA15-3 : 29.3 U/ml と軽度に高値を示すのみで、CEA, CA19-9, NCC-ST-439 は基準値範囲内であった。

III. 細胞学的所見

右腋窩部、両側胸壁腫瘍の穿刺吸引細胞診では、いずれの採取部位においても細胞量は多く、大型の異型細胞が出現していた。これらの異型細胞は強い細胞接着性を示し、結合性の緩い重積性集塊を多数形成していたが、腺管構造や乳頭状構造、シート状構造はみられなかった(Photo. 1)。細胞集塊は辺縁のほつれが顕著で、集塊の周囲には孤在性の異型細胞が多数みられた(Photo. 1)。異型細胞は、豊かな胞体を有する大型細胞で、核縁不整を認め、大きく明瞭な核小体を有していた(Photo. 2)。なお、これらの異型細胞にはメラニンなどの色素顆粒を有するものはみられなかった。大型異型細胞のほかに、背景には小型成熟リンパ球、赤血球、壊死物質を認めた。小型成熟リンパ球より大型異型細胞の割合が高く、穿刺部位がリンパ節であったかの推察までは困難であった。Giemsa 染色標本では、細胞質は好塩基性を示し、細胞質内にアウエル小体や顆粒状物質、空胞などは認めなかった。

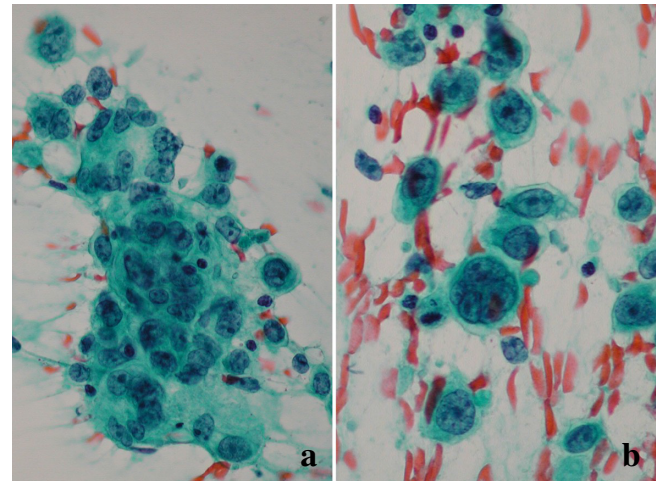


Photo. 2 Cytological findings of a fine needle aspirate
a : Tumor cells have abundant cytoplasm with cellular adhesiveness (Pap. staining, $\times 40$).
b : Nuclei are round with irregular nuclear contours. A prominent nucleolus can be observed in most cells (Pap. staining, $\times 40$).

巨細胞などを混じる高度な多型性を示す細胞が強い接着性を伴って増殖していたこと、豊富な細胞質を有すること、核縁が肥厚し明瞭な核小体を有するなどの細胞像からは悪性リンパ腫は考えにくく、低分化癌が疑われた。鑑別としては、大型の核小体を有し、細胞内色素をもたない点から嫌色素性悪性黒色腫や、類上皮形態を示す肉腫が考えられたが、断定にはいたらず、malignant tumor の判定にとどまった。

IV. 組織学的所見

右胸壁腫瘍の切除組織には胞巣構造や腺構造などの構築は認めず、豊かな胞体を有する大型異型細胞のびまん性増殖からなっていた(Photo. 3)。個々の細胞形態は穿刺吸引細胞診で認められたのと同様であるが、細胞質内粘液や色素顆粒は認めず、腫瘍の分化方向を示唆する所見に乏しかった(Photo. 3)。

V. 免疫化学的所見

右腋窩腫瘍の穿刺吸引細胞診標本を用いて、免疫細胞化学的検討を行った。Papanicolaou 染色細胞診標本を用いて、細胞転写法⁵⁾を実施し、複数枚の免疫細胞化学用標本を作製した。脱色後、抗原賦活化処理は行わず、免疫組織化学的染色と同様の高分子ポリマー法の手順にて免疫細胞化学的染色を実施した⁶⁾。その結果、当該大型異型細胞は

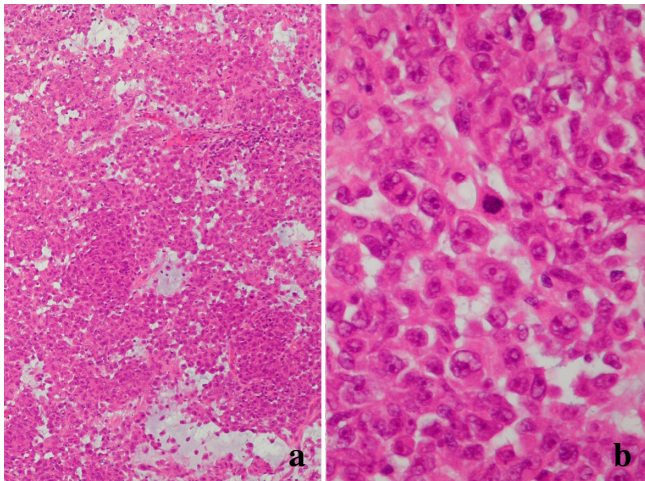


Photo. 3 Histological findings of the excisional biopsy
 a : Tumor cells proliferate diffusely (HE staining, ×4).
 b : Large polymorphic cells having abundant cytoplasm, and nucleolar enlargement are detected with cellular adhesiveness, without mucin or pigment granules in the cytoplasm (HE staining, ×40).

LCA, CD5, CD20, CD79a を発現し, 一方で上皮性マーカー (pan-cytokeratin AE1/AE3, E-cadherin) や悪性黒色腫マーカー (S100 蛋白, HMB45), および cyclin D1, CD10 の発現を示さなかった (Photo. 4, Table 1). 以上の結果から, CD5-positive, DLBCL の診断にいたった. 切除生検組織を用いた免疫組織化学的検討でも, 免疫細胞化学的検討と同様の結果が得られた (Photo. 5~7, Table 1). これらの免疫細胞化学的所見, 免疫組織化学的所見に, 形態学的所見を併せて, CD5-positive, DLBCL あるいは DLBCL, anaplastic variant と判断した.

VI. 考 察

悪性リンパ腫の細胞学的所見は, 異型細胞が単調に出現し, 核形不整や, 明瞭な核小体をもつことなどがあげられている^{7,8)}. 本例では多型性はみられたものの, 核形不整や明瞭な核小体は認められた. 腫瘍細胞の単調な出現パターン以外の所見は悪性細胞に共通する所見であり, 個々の細

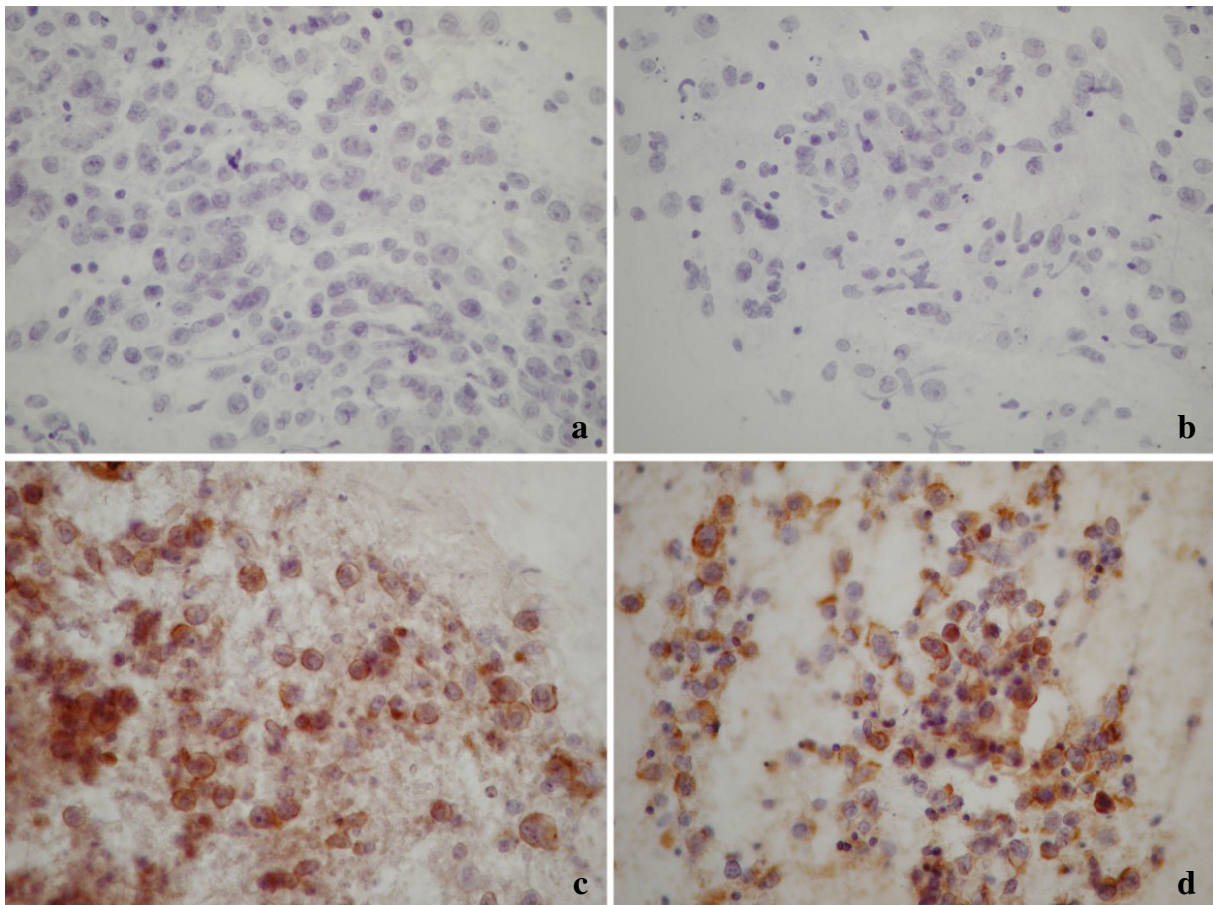
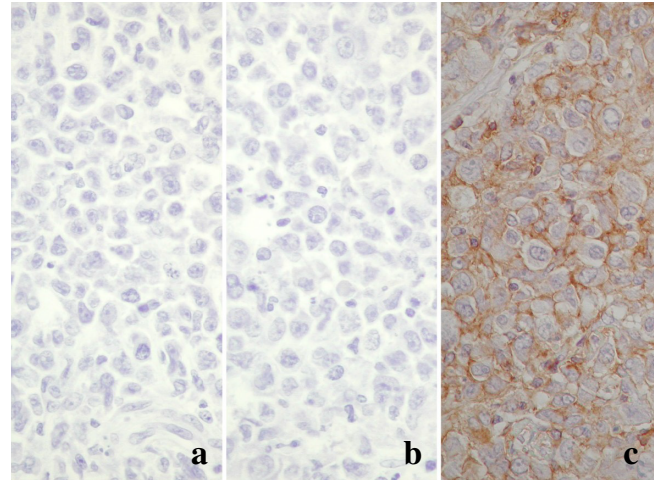


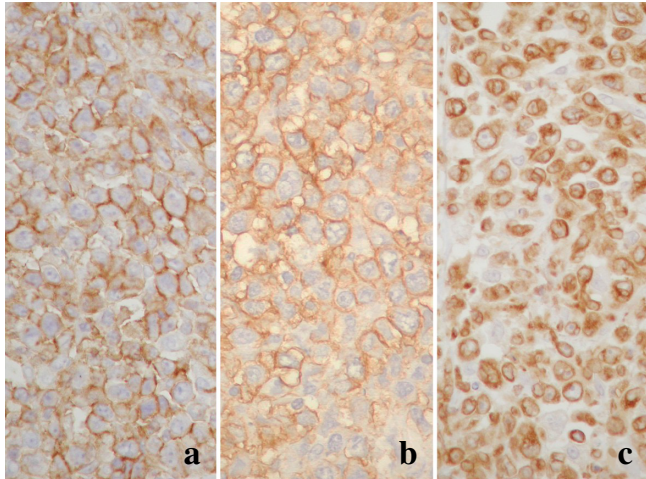
Photo. 4 Immunocytochemical findings
 No expression by tumor cells of AE1/AE3 (a) or HMB45 (b), but did express CD5 (c) and CD20 (d) is noted (×40).

Table 1 Results of the immunochemical findings

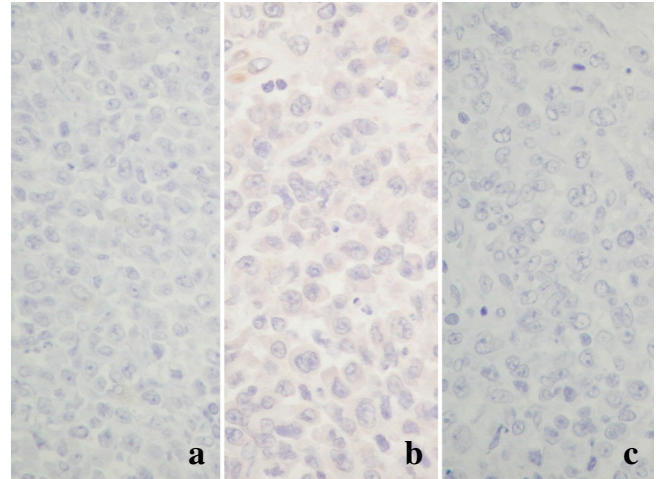
	Immunohistochemistry	Immunocytochemistry
AE1/AE3	—	—
HMB45	—	—
S-100	—	—
LCA	+	+
CD3	—	—
CD5	+	+
CD10	—	—
CD20	+	+
CD79a	+	+
CD30	—	—
cyclinD1	—	—
ALK	—	—
E-cadherin	—	—

**Photo. 5** Immunohistochemical findings

No expression of AE1/AE3 (a) or HMB45 (b) is seen from tumor cells, but LCA is present (c) ($\times 40$).

**Photo. 6** Immunohistochemical findings

Tumor cells express CD5 (a), CD20 (b) and CD79a (c) ($\times 40$).

**Photo. 7** Immunohistochemical findings

No expression of CD30 (a), cyclin D1 (b) or ALK (c) is seen from tumor cells ($\times 40$).

胞形態のみで悪性リンパ腫と断定することは困難と思われた。また、一般に N/C 比の高い異型細胞が、孤立散在性 (非接着性) に出現することも悪性リンパ腫の特徴とされている¹⁾。しかしながら、Lin ら²⁾や斉藤ら³⁾によって比較的高い細胞接着性を示す悪性リンパ腫の症例が報告されており、これらは本例と同様の核小体の明瞭な高度異型を有する大型細胞からなる症例であった。さらに、Haralambieva ら⁴⁾は DLBCL の anaplastic variant の全症例において細胞接着性を認めたと報告をしており、比較的高い細胞接着性を認めても悪性リンパ腫を否定することはできないと考えられる。特に anaplastic variant の DLBCL や anaplastic large cell lymphoma (ALCL) のような細胞異型の強いリンパ腫では、この傾向が強いように思われる。

細胞接着性についても免疫組織化学的に検討してみたが、E-cadherin を発現しておらず、少なくともこれらの腫瘍細胞間に tight junction の形成はみられないと考えられる。

大型胞体を有し、核小体の明瞭な不整形核をもつ細胞が細胞接着性を示し、あたかも低分化癌由来の細胞所見であっても、悪性リンパ腫も念頭におき、免疫化学的検討などの確認を行うべきと思われた。

PET-CT 等の画像所見から、集積のみられた腫瘍はいずれも既存のリンパ節局在部位とは異なり、本例は節性というよりは節外病変を主体とする extranodal lymphoma と考えられた。

DLBCL の約 10% に CD5 が陽性であることが知られている^{9,10)}。これら CD5⁺DLBCL は、女性や高齢者に多く、

CD5⁺DLBCLに比べて予後不良であると報告されている¹⁰⁾。CD5⁺DLBCLの形態的特徴については、必ずしも統一的なものは報告されていないが、Yamaguchiら¹¹⁾は、common type, giant cell rich type, polymorphic type, immunoblastic typeの4型に分類しており、かなり多彩な形態を示すことが推測される。CD5⁺DLBCLの細胞像に関する統一的特徴は明らかではないようであるが、その一部の症例にはlymphoma cellsが集塊を形成しているなどの記述がみられ^{3,12)}、他のリンパ腫亜型に比べて細胞接着性が強い可能性が考えられる。今後、このような点に着目した多症例による解析が期待される。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Background : Cytological findings of malignant lymphoma generally feature a discohesive and monotonous population of lymphoid cells. However, a few cases of malignant lymphoma with prominent cellular adhesiveness have been reported. The distinction between these lymphomas and carcinomas is unclear. We report herein on a case of diffuse large B-cell lymphoma with prominent cellular adhesiveness.

Case : The patient was an 89-year-old woman who was found to have several masses in the right axilla and bilateral pectus. In cytological and histological specimens, atypical cells with abundant cytoplasm tended to form clusters showing prominent cellular cohesiveness. These cells expressed CD20, CD79a and CD5, but did not express AE1/AE3, S-100, HMB45, cyclinD1 or ALK on the immunohistochemistry and immunocytochemistry findings. We diagnosed this case as a CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma.

Conclusion : Previous reports have described unusual malignant lymphomas with prominent cellular adhesiveness. When lymphomas with anaplastic features are observed, the possibility of a malignant lymphoma should be considered and an immunochemical approach should be pursued.

文 献

- 1) 扇田智彦, 大澤久美子, 田丸淳一. リンパ節. 清水道生, 編. 実用細胞診トレーニング—これでわかる細胞の見かた—. 東京: 秀潤社; 2008. 138-147.

- 2) Lin, O., Koreishi, A., Brandt, S. M., Arcila, M., Feldstein, J. T. ALK+ large B-cell lymphoma : A rare variant of aggressive large B-cell lymphoma mimicking carcinoma on cytology specimens. *Diagn Cytopathol* 2012 ; 41 : 404-407.
- 3) 齊藤 忠, 田丸淳一, 栢尾順子, 葛生吉彦, 岡田裕子, 小寺美智子・ほか. 上皮性悪性腫瘍との鑑別を要したde novo CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma の1例. *日臨細胞会誌* 2005 ; 44 : 309-313.
- 4) Haralambieva, E., Pulford, K. A. F., Lamant, L., Pileri, S., Roncador, G., Gatter, K. C., et al. Anaplastic large-cell lymphomas of B-cell phenotype are anaplastic lymphoma kinase (ALK) negative and belong to the spectrum of diffuse large B-cell lymphomas. *Br J Haematol* 2000 ; 109 : 584-591.
- 5) 三宅康之, 廣川満良, 伊藤 仁, 石田克成, 大野英治. 免疫細胞化学染色のための細胞転写法. *病理と臨床* 2005 ; 23 : 622-628.
- 6) 松永 徹, 羽場礼次. 細胞診およびセルブロックへの応用—体腔液, 穿刺細胞診を中心に—, *病理と臨(臨増)* 2014 ; 32 : 45-53.
- 7) 中村恭二, 畠山重春. リンパ節. 東京都健康推進財団多摩がん検診センター, 編. スタンダード細胞診テキスト(第2版). 東京: 医歯薬出版; 2002. 214-230.
- 8) 住石 歩, 海野みちる, 坂本穆彦. 悪性リンパ腫の細胞診. *臨検* 2007 ; 51 : 350-353.
- 9) Stein, H., Warnke, R. A., Chan, W. C., Jaffe, E. S., Chan, J. K. C., Gatter, K. C., et al. Diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified. Swerdlow, S. H., et al. Eds. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissue, 4th Edition. Lyon : IARC Press ; 2008. 233-237.
- 10) Yamaguchi, M., Seto, M., Okamoto, M., Ichinohasama, R., Nakamura, N., Yoshino, T., et al. De novo CD5⁺ diffuse large B-cell lymphoma : a clinicopathologic study of 109 patients. *Blood* 2002 ; 99 : 815-821.
- 11) Yamaguchi, M., Nakamura, N., Suzuki, R., Kagami, Y., Okamoto, M., Ichinohasama, R., et al. De novo CD5⁺ diffuse large B-cell lymphoma : results of a detailed clinicopathological review in 120 patients. *Haematologica* 2008 ; 93 : 1195-1202.
- 12) Yasuda, M., Iioka, F., Kamoda, Y., Maesako, Y., Akasaka, T., Honjo, G., et al. CD5-positive diffuse large B-cell lymphoma showing prominent intra-sinusoidal infiltration in the bone marrow, successfully treated with cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisolone in combination with rituximab. *Tenri Medical Bulletin* 2013 ; 16 (1) : 31-39.

症 例

腹腔内転移で発見された唾液腺基底細胞腺癌の1例

大場加央里¹⁾ 清水 進一^{2,3)} 山田 真人⁴⁾ 赤澤 康弘⁴⁾
 土戸 景子⁴⁾ 石原 冬馬⁴⁾ 大月 寛郎⁵⁾ 小林 寛^{5,6)}

聖隷三方原病院臨床検査部¹⁾, 群馬大学大学院医学系研究科病理診断学²⁾, 聖隷浜松病院細胞診断科³⁾,
 同 臨床検査部⁴⁾, 同 病理診断科⁵⁾, 立川総合病院病理科⁶⁾

背景：唾液腺基底細胞腺癌は低悪性度腫瘍であり，遠隔転移は比較的まれと考えられている．今回肝転移および腹膜播種をきたし，腹水中に腫瘍細胞が出現した本腫瘍の1例を経験したので，その細胞像を報告する．

症例：60歳代，男性．画像的に多発肝転移，腹膜播種による腹水貯留や腸閉塞，水腎症を認めたが，原発巣は不明であった．腹水細胞診および肝生検，小腸切除が施行された．腹水細胞診では中～大型の結合性の強い細胞集塊が多数みられ，一部腺腔様構造や集塊辺縁に柵状配列を認めた．個々の腫瘍細胞は比較的均一で，核小体も不明瞭であるが，細胞は中等大，N/C比が高く，核分裂像は集塊部で数視野に1個程度認めた．腺癌を考えたが，原発巣は特定できなかった．肝生検，小腸部分切除検体の組織学的検索では唾液腺基底細胞腺癌あるいは食道や肺などの類基底細胞癌の転移の可能性が示唆され，その後の検索で左顎下腺に原発性病変が確認された．

結論：本例では腹水細胞診で組織型，原発巣の推定は困難であったが，臨床所見や本腫瘍に特徴的な細胞所見に注意を払い，本腫瘍が腹腔内に転移する可能性があることを認識することが，正確な細胞診断を行ううえで重要である．

Key words : Basal cell adenocarcinoma, Cytology, Ascites, Metastasis, Salivary gland

I. はじめに

A case of basal cell adenocarcinoma of the salivary gland revealed in the ascites cytology

Kaori OHBA¹⁾, C. T., Shin-ichi SHIMIZU^{2,3)}, D. D. S., Makoto YAMADA⁴⁾, C. T., Yasuhiro AKAZAWA⁴⁾, C. T., Keiko TSUCHIDO⁴⁾, C. T., Toma ISHIIHARA⁴⁾, C. T., Yoshiro OTSUKI⁵⁾, M. D., Hiroshi KOBAYASHI^{5,6)}, M. D.

¹⁾Department of Clinical Laboratory, Seirei Mikatahara General Hospital

²⁾Department of Diagnostic Pathology, Gunma University Graduate School of Medicine

³⁾Department of Cytopathology, ⁴⁾Department of Clinical Laboratory,

⁵⁾Department of Pathology, Seirei Hamamatsu General Hospital

⁶⁾Department of Pathology, Tachikawa General Hospital

論文別刷請求先 〒430-8558 浜松市中区住吉2の12の12 聖隷浜松病院病理診断科 大月寛郎

平成26年7月1日受付

平成26年11月19日受理

唾液腺基底細胞腺癌はEllisとGneppによって確立された疾患概念であり，低悪性度腫瘍で，遠隔転移は比較的まれと考えられている^{1~4)}．肝転移および腹膜播種をきたし，腹水中に腫瘍細胞が出現した本腫瘍の1例を経験したので，その細胞像および組織所見を報告し，基底細胞様細胞からなる唾液腺腫瘍との鑑別点について考察を加える．

II. 症 例

患 者：60歳代，男性．

主 訴：食欲不振，嘔吐．

現病歴：食欲不振や嘔吐があり，近医を受診した．腹部エコーで多発性肝腫瘍が認められたため，当院消化器内科

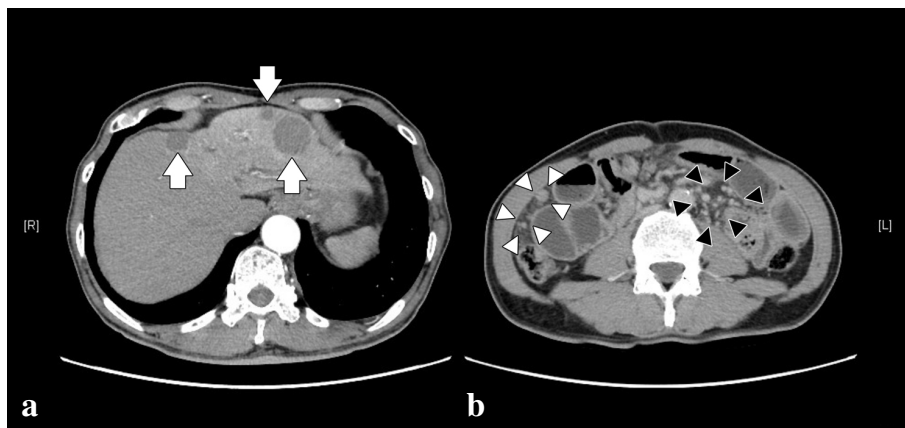


Photo. 1 Abdominal CT scan findings. a, b : multiple masses are detected in the liver (arrows), the peritoneum (white arrow heads), and the mesentrium (black arrow heads).

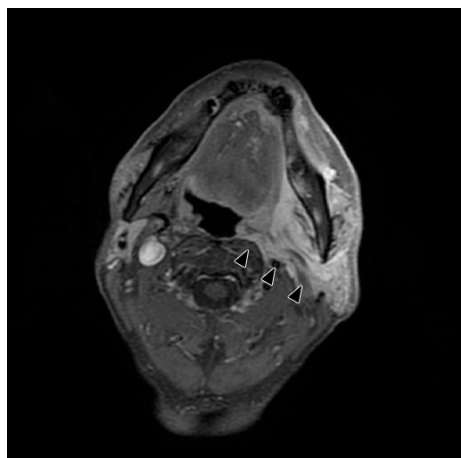


Photo. 2 Axial gadolinium-enhanced T1-weighted magnetic resonance image demonstrates a poorly defined lesion of the left submandibular gland (arrow heads).

を紹介受診した。画像的には肝に多発腫瘍および腹腔内に腹膜播種を考える多発結節が認められ (Photo. 1), 悪性腫瘍の転移による腸閉塞, 左水腎症および腹水貯留と考えたが, 臨床的に原発巣は不明であった。

肝生検, 小腸切除および腹水細胞診を施行し, 組織学的には唾液腺基底細胞腺癌あるいは食道や肺の類基底細胞型扁平上皮癌の肝転移, 腹膜播種の可能性が示唆された。その後の全身検索にて, 自覚症状はなかったものの, 身体所見上, 左顎下部に可動性不良な硬い腫瘍が認められた。画像検索では, 左顎下腺, 舌下部から口腔底, 傍咽頭域, 下顎腹側部にかけて広がる境界不明瞭な浸潤性病変が確認された (Photo. 2)。なお, 画像および上部消化管内視鏡検査では, 肺や食道を含む他臓器に原発性腫瘍は認められなかった。

III. 細胞学的所見

腹水中には中皮細胞や組織球とともに中～大型の多数の細胞集塊が認められた。細胞集塊は辺縁が整で, 結合性の強い, 核重積が目立つものが多いが, ほつれがあり, 腺腔様構造や細胞集塊辺縁に核の索状配列をみるものもあった。個々の腫瘍細胞は比較的均一な形態を示し, 核小体も不明瞭であるが, N/C 比が高く, 細胞の大きさは中等大であり, 核分裂像は集塊部分において数視野に 1 個程度認められた。明らかな角化や壊死はみられなかった (Photo. 3)。特定の分化を示唆する明らかな所見はなかったが, 細胞集塊の構築から中分化相当の腺癌の可能性を考えた。ただし, 胃, 大腸, 膵・胆道系に発生する通常の腺癌細胞とは異なり, 細胞診で原発巣の推定は困難であった。

左顎下腺腫瘍の穿刺吸引細胞診では, 腫瘍はほつれのある細胞集塊として認められ (Photo. 4), 採取方法の違いのためか腹水細胞診でみられたような結合性の強い, 辺縁が整な集塊はなかったが, 一部に索状配列を認めた。腫瘍細胞は中型で, N/C 比が高く, 比較的均一であり, 細胞形態は腹水中の腫瘍細胞と類似していた。

IV. 組織学的所見

小腸切除検体では肉眼的に腸間膜に白色調の小結節を認めた。組織学的には, 分化傾向の乏しい腫瘍細胞が大小の索状および充実性胞巣を形成し, 胞巣最外層には核の柵状配列が認められた。特定の分化を示すような腺腔様構造, 篩状構造, 偽嚢胞構造, 角化はいずれもみられなかった (Photo. 5)。小腸切除に先行して行った肝生検にも同様の腫瘍の増生が認められた。

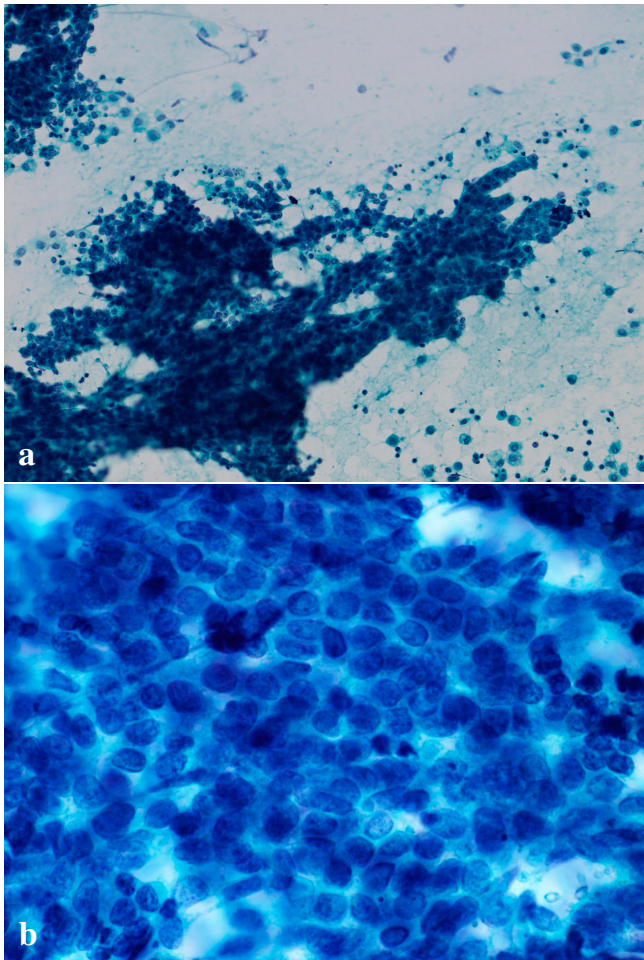


Photo. 3 Cytological findings of the ascites. a : Large cohesive clusters exhibit loosely cohesive edges and peripheral palisading (Pap. staining, $\times 20$). b : The tumor cells are moderate in size and exhibit relatively uniform nuclei and a high nuclear-cytoplasmic ratio (Pap. staining, $\times 40$).

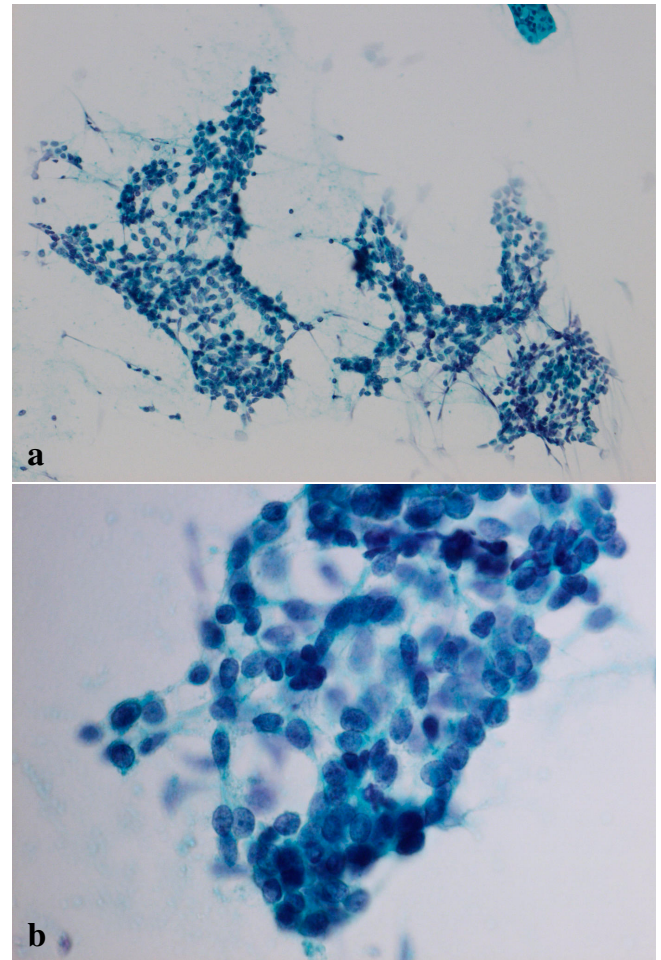


Photo. 4 Cytological findings of the left submandibular gland. a : There are small number of loosely cohesive clusters (Pap. staining, $\times 20$). b : The cluster partially exhibits peripheral palisading. The tumor cells are moderate in size and exhibit relatively uniform nuclei and a high nuclear-cytoplasmic ratio (Pap. staining, $\times 40$).

免疫組織化学染色では、腫瘍細胞は上皮系マーカーである Cytokeratin (AE1/AE3 および CAM5.2) に陽性、筋上皮細胞のマーカーである Cytokeratin (34 β E12), α smooth muscle actin (α SMA), S100 蛋白にも一部陽性であった。Desmin, Vimentin, CD34 には陰性であった。このような組織像および染色像を示す腫瘍として、唾液腺に発生する基底細胞腺癌あるいは食道や肺の類基底細胞型扁平上皮癌の可能性があげられた。

全身検索により左顎下部に病変が確認され、口腔底からの生検が施行された。挫滅の加わった比較的少量の組織であったが、肝や小腸の腫瘍と類似の組織像を示す腫瘍の浸潤性増生が認められた (Photo. 6)。以上の結果から左顎下腺原発の基底細胞腺癌およびその肝転移、腹膜播種と考えた。顎下腺病変は手術適応がないと判断され摘出術は行わ

れていない。

V. 考 察

唾液腺基底細胞腺癌は Ellis と Gnepp によって確立された疾患概念で、唾液腺腫瘍の 1% 以下というまれな腫瘍である^{1,2)}。耳下腺が好発部位で、高齢者に多いが、性差はない⁴⁾。WHO 分類第 3 版 (2005) では唾液腺の上皮性悪性腫瘍のなかでは低悪性度腫瘍に分類されている⁵⁾。Ellis らの報告では、25 例中 7 例に再発、3 例に頸部リンパ節や肺への転移を認めており、局所再発率は高いが、遠隔転移はまれと考えられている⁴⁾。

唾液腺基底細胞腺癌が遠隔転移する可能性が低いことから、腹水中に本腫瘍細胞が出現することはまれと考え

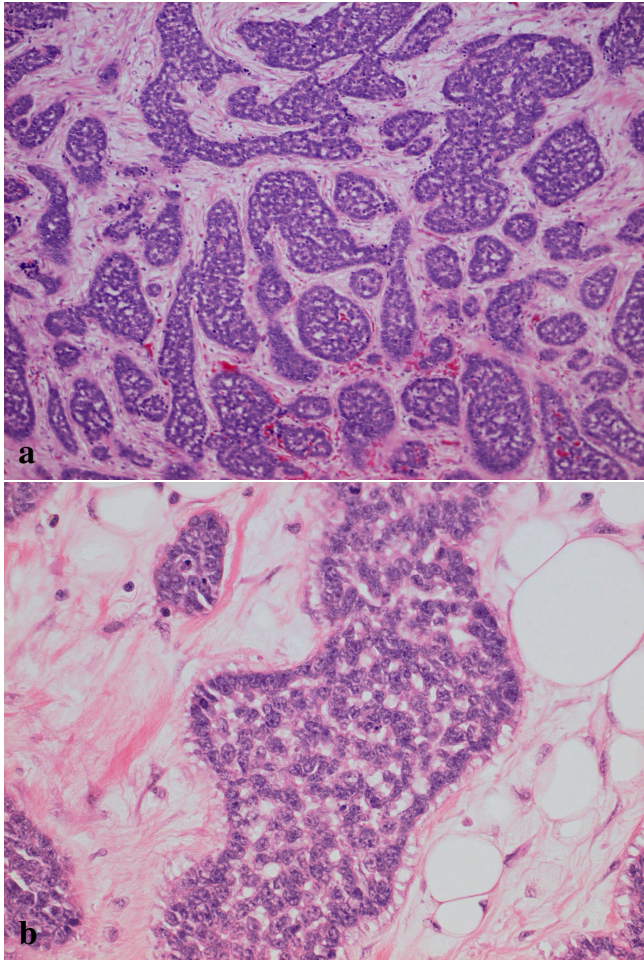


Photo. 5 Histological findings of the partial jejunectomy specimen. Medium to large nests exhibit proliferation of basaloid tumor cells with peripheral nuclear palisading (a : HE staining, $\times 10$, b : HE staining, $\times 40$).

る⁴⁻⁶⁾。本例の年齢や性別、そして、腫瘍の頻度を考慮すると、原発臓器として、胃、大腸のような消化管や膵・胆道系、前立腺および肺などが可能性としてあげられる。おのおの臓器での腺癌細胞の特徴的所見は以下のとおりである。胃の管状腺癌では異型細胞は腺管状、乳頭状集塊で出現し、低分化型腺癌では小集塊状あるいは孤在性に出現し、ときに印環細胞がみられることもある。大腸癌では胞体内に粘液を有する高円柱状細胞が核重積や腺腔形成を伴う集塊状に出現し、細胞崩壊産物や壊死をみることもある。膵・胆道系の腺癌は組織像が高分化型から低分化型まで多彩であり、このために多彩な出現形式を示す。前立腺癌では小型で核小体の目立つ腫瘍細胞が小型集塊状で、肺癌では小乳頭状集塊で出現する。小細胞癌は微細なクロマチンを有し、核小体が不明瞭で、N/C 比の高いリンパ球の 2, 3 倍程度の小型腫瘍細胞が孤在性あるいは一列状配列で出現する。本例の腹水中の腫瘍細胞は、通常みられる上記

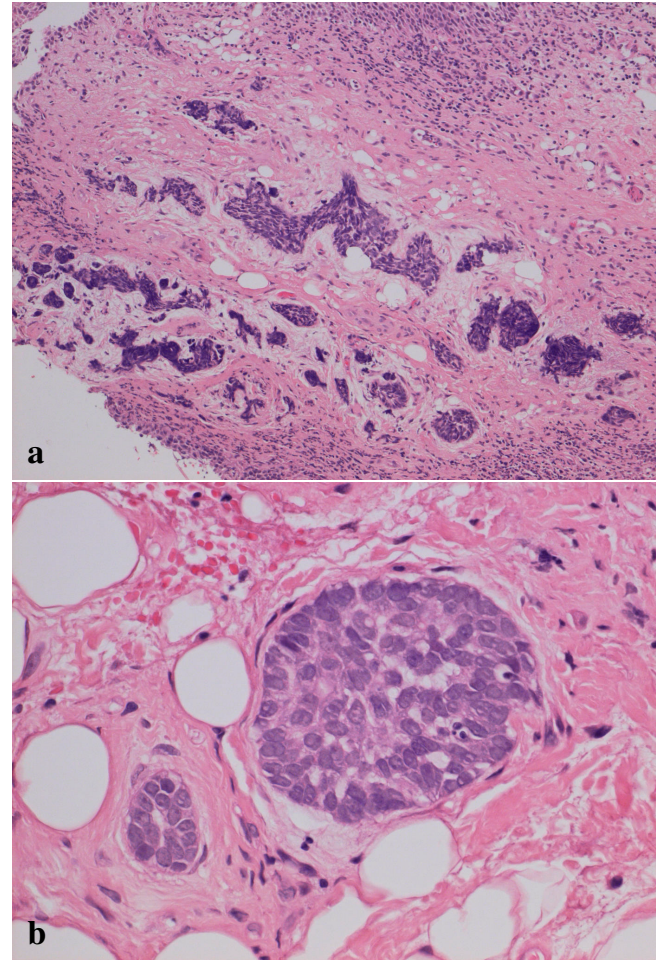


Photo. 6 Histological findings of the left submandibular gland. a : Low-power view shows a crush artifact (HE staining, $\times 10$). b : Tumor cells proliferate in solid nests with peripheral nuclear palisading (HE staining, $\times 40$).

のような特徴を示す腫瘍とは異なり、腺癌の可能性を指摘することができたが、その組織型や原発臓器の断定にはいたらなかった。

一般的に唾液腺基底細胞腺癌は、組織学的に比較的均一で、N/C 比の高い分化傾向に乏しい基底細胞様細胞の増殖が主体で、さらに増殖形態により充実型、管状型、索状型および膜性型の 4 型に亜分類されている^{4,6)}。細胞学的特徴としては、1) 乳頭状や毛状の結合性の強い細胞集塊、2) 集塊辺縁の柵状配列、3) N/C 比の高い基底細胞様細胞は少量の淡好酸性細胞質を有する細胞とほとんど細胞質のない濃染核を有する細胞の 2 種類の細胞からなる、4) 核分裂像は容易に認められる、5) 扁平上皮への分化のみられることがある、などがあげられている^{7,8)}。

本例の腹水中に出現した腫瘍細胞の再検討では、比較的均一な、N/C 比の高い基底細胞様細胞が、結合性の強い細胞集塊を形成し、集塊辺縁のごく一部に核の柵状配列がみ

られ、核分裂像も数視野に1個程度認められた。上記の特徴的所見のうち、濃染核を有する細胞は集塊辺縁部に多くみられ、柵状配列を示す傾向があるが、基底細胞腺腫に比べ基底細胞腺癌では不明瞭となると指摘されており、本例でもこの所見は不明瞭であった⁶⁾。さらに、扁平上皮への分化や膜性型でみられることのある集塊周囲の硝子様物質もなかった。本例のように特定の分化を示さない基底細胞様細胞からなる腫瘍では、的確な診断や原発巣の指摘は非常に困難と考えるが、基底細胞腺癌、充実型の腺様嚢胞癌、類基底細胞型扁平上皮癌などの可能性をあげ、臨床所見を加味した検討を進めることが重要と考える。

唾液腺細胞診で基底細胞腺癌の鑑別対象となる腫瘍としては基底細胞腺腫、腺様嚢胞癌および多形腺腫などがあげられる⁹⁾。細胞診的に基底細胞腺腫と基底細胞腺癌細胞の出現パターンは類似し、さらに、基底細胞腺癌は明瞭な核異型および細胞異型を欠き、核分裂像、壊死もないことがあり、細胞診的に両者を鑑別することは困難と考えられている⁸⁾。基底細胞腺癌の診断根拠は、組織学的に周囲組織や神経周囲への浸潤性増生や脈管侵襲を確認することである。細胞診的には、細胞集塊のほつれや脂肪組織への浸潤を示唆するような脂肪細胞に絡まるような不規則な細胞集塊がみられることが基底細胞腺腫との鑑別に重要な所見と考えられている^{8,10)}。今回の口腔底からの細胞診検体の再評価では、腫瘍の性状は腹水中の腫瘍細胞に類似しているが、細胞量は少なく、細胞集塊のほつれはみられるものの、脂肪細胞の存在はなかった。再検討でも基底細胞腺癌あるいは腺癌の可能性はあげられるが、いずれかは断定できなかった。

腺様嚢胞癌も基底細胞様細胞からなり、特に充実型を主体とする本腫瘍と基底細胞腺癌の細胞診的な鑑別は難しいのが事実である。腺様嚢胞癌では核は類円形であるが、基底細胞腺癌にはない角張った核がみられ、また、比較的平面的に出現し、定型的なものでは篩状構造や背景に裸核細胞やギムザ染色で異染性を示す基底膜様物質がみられること、および角化傾向のないことが鑑別に有用と考えられている^{3,9,11,12)}。本例では組織学的に転移巣、原発巣ともに篩状構造や偽嚢胞構造はみられず、類円形核からなる腫瘍であり、基底膜様物質も確認できなかったため、腺様嚢胞癌の可能性は低いと考えた。

多形腺腫では、種々の形態を示す多数の筋上皮細胞の存在と腺腔様細胞の二相性がみられ、基底細胞腺癌ではほとんどみられないギムザ染色で異染性を示す背景の粘液腫様成分の存在が特徴的所見としてあげられ、裸核状細胞のないことが鑑別点となる^{3,8,9)}。

VI. 結 語

腹腔内転移で発見された唾液腺基底細胞腺癌の1例を報告した。上記細胞所見を熟知したうえで、本腫瘍が腹水に出現する可能性があることを認識しておくことが、正確な細胞診断を行ううえで重要である。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本稿の要旨は、第53回日本臨床細胞学会春期大会(2012年6月、千葉)において発表した。

Abstract

Background : The distant metastasis of basal cell adenocarcinoma of the salivary gland is rare since it is a low-grade malignant neoplasm. We herein report on ascites cytology of this tumor with liver and peritoneal metastases.

Case : A man in his 60s was clinically found to have multiple liver metastases and peritoneal dissemination of a malignant neoplasm. However, the primary tumor was not detected. In the ascites cytology, many medium to large cohesive clusters with partially tubular structures and peripheral nuclear palisading were detected. Although the tumor cells exhibited relatively uniform nuclei and inconspicuous nucleoli, they were moderate in size and showed a high nuclear-cytoplasmic ratio. We therefore diagnosed the tumor as an adenocarcinoma, but could not detect the primary site. On the histological examination of a partial jejunectomy, either basal cell adenocarcinoma or basaloid squamous cell carcinoma was suspected. Subsequently, a left submandibular gland tumor was identified as the primary site.

Conclusion : Although the histological subtype could not be identified on the ascites cytology, it might be important for a definitive diagnosis that we pay careful attention to the clinical information, the specific cytological features, and the possibility of peritoneal metastases of this tumor.

文 献

- 1) Ellis, G. L., Gnepp, D. R. Unusual salivary gland tumors. In : Gnepp, D. R. ed. Pathology of the head and neck. New York : Churchill Livingstone ; 1988. 585-661.
- 2) Ellis, G. L., Wiscovitch, J. G. Basal cell adenocarcinoma of the major salivary glands. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1990 ; 69 : 461-469.
- 3) 長尾俊孝. “Basaloid pattern” や “Cribriform pattern” を呈する唾液腺腫瘍の鑑別診断. 病理と臨 2002 ; 20 : 39-46.
- 4) Ellis, G. L., Auclair, P. L. Tumors of the salivary glands. AFIP atlas of tumor pathology, 4th series, fascicle 9. Silver Spring : ARP Press ; 2008. 269-280.

- 5) Ellis, G. Basal cell adenocarcinoma. In : Barnes, L., Eveson, J. W., Reichart, P., Sidransky, D., eds. WHO Classification of Tumors Pathology & Genetics of Head and Neck Tumours. 4th ed. Lyon : IARC Press : 2005. 229-230.
 - 6) 二階宏昌, 編. 腫瘍鑑別診断アトラス 唾液腺. 東京 : 文光堂 : 2006. 40-49.
 - 7) Pisharoidi, L. R. Basal cell adenocarcinoma of salivary gland. Diagnosis by fine-needle aspiration cytology. Am J Clin Pathol 1995 ; 103 : 603-608.
 - 8) 小山芳徳, 麻生 晃, 長尾俊孝, 石田康生, 菅野 勇, 浅井昌大・ほか. 耳下腺に発生した基底細胞腺癌の 1 例. 日臨細胞会誌 2000 ; 39 : 263-269.
 - 9) 河原明彦, 横山俊朗, 杉島節夫, 原田博史, 鹿毛政義, 林 逸郎・ほか. 筋上皮系細胞が関与する唾液腺腫瘍の細胞学的検討. 日臨細胞会誌 1999 ; 38 : 213-220.
 - 10) 御宮知礼子, 辻 求, 石崎幸恵, 棚田 諭, 井上玲郁, 栗栖義賢・ほか. 耳下腺基底細胞腺腫の細胞学的特徴. 日臨細胞会誌 2010 ; 49 : 1-6.
 - 11) 三宅康之, 広川満良, 則松良明, 高須賀博久. 唾液腺腺様嚢胞癌の組織像と細胞所見. 日臨細胞会誌 2001 ; 40 : 405-410.
 - 12) 佐藤圭美, 山田真人, 澤木由里香, 清水進一, 大月寛郎, 小林 寛. 腺様嚢胞癌 6 症例における細胞所見の検討. 聖隷浜松病医誌 2004 ; 4 : 25-28.
-

症 例

淡明細胞型肝内胆管癌の 1 例

山口 直則¹⁾ 益澤 尚子²⁾ 今村 好章³⁾ 松居 由香¹⁾ 岸本 光夫⁴⁾綾部市立病院医療技術部臨床検査科病理¹⁾, 大津市民病院病理診断科²⁾,福井大学医学部附属病院病理部³⁾, 京都府立医科大学人体病理学⁴⁾

背景：淡明細胞型肝内胆管癌は淡明な細胞からなる肝内胆管癌の特殊型で極めてまれである。今回、その 1 例を経験したので報告する。

症例：63 歳，女性。腹痛を主訴に来院し，造影 CT にて肝右葉に早期相で不均一に濃染する約 6 cm 大の多結節状腫瘤を指摘され，肝右葉切除術が施行された。捺印細胞診では偏在した不整形核と腫大した核小体をもつ腫瘍細胞がみられた。核溝や核内細胞質封入体がみられ，細胞質は明調な微小空胞状であった。免疫細胞化学で CD56 と adipophilin が陽性であった。組織像では淡明な胞体をもつ異型細胞が主に乳頭管状構造を呈して増生していた。免疫組織化学では CK7, CK19, EMA, CD56, adipophilin が陽性であった。電顕では細胞質内に脂肪滴とグリコーゲン顆粒が多数観察された。術後 1 年で，両肺と肝に多発転移巣が確認された。

結論：細胞像の報告はみられないが，明調な微小空胞状の細胞質と核小体の目立つ偏在核という特徴的所見を認識できれば細胞診断は可能である。さらに adipophilin や CD56 を含む免疫細胞化学の結果が他の淡明細胞型の腫瘍との鑑別において重要な手がかりとなると考えた。

Key words : Clear cell intrahepatic cholangiocarcinoma, CD56, Adipophilin, Liver, Case report

I. はじめに

肝内胆管癌の大多数は腺癌で多彩な組織像を呈するが，大部分が淡明細胞からなる腫瘍は非常にまれである¹⁾。その診断に際しては，肝細胞癌や転移性肝癌を除外すること

が重要である。今回，肝内胆管癌の特殊型である淡明細胞型肝内胆管癌（clear cell intrahepatic cholangiocarcinoma : CCICC）の 1 例を経験したので，その捺印細胞像を中心に，上記疾患との鑑別診断における adipophilin と CD56 の免疫細胞化学の有用性についても報告する。

II. 症 例

患 者：63 歳，女性。

現病歴：腹部痛を主訴に来院し，腹部超音波，CT および MRI 検査で，肝右葉 S5 に多結節状で境界が比較的明瞭な約 6 cm 大の腫瘤が認められた。造影 CT の早期相で腫瘤は不均一に濃染され（Photo. 1），平衡相では周囲の肝実質と同等からやや低濃度となり，主として腫瘤辺縁部で造影効果が残存していた。血液生化学検査や腫瘍マーカーに異常所見はなく，肝炎ウイルスマーカーは HBs 抗原，HBs 抗体，HCV 抗体がいずれも陰性であった。全身検索では肝右葉以外に腫瘍性病変は認められなかった。以上の所見より

Cytologic findings of a clear cell intrahepatic cholangiocarcinoma—A case report—

Tadanori YAMAGUCHI¹⁾, C. T., C. M. I. A. C., Naoko MASUZAWA²⁾, M. D., Yoshiaki IMAMURA³⁾, M. D., F. I. A. C., Yuka MATSUI¹⁾, C. T., J. S. C., Mitsuo KISHIMOTO⁴⁾, M. D.

¹⁾Department of Cytopathology, Ayabe City Hospital

²⁾Department of Diagnostic Pathology, Otsu Municipal Hospital

³⁾Division of Surgical Pathology, University of Fukui Hospital

⁴⁾Department of Surgical Pathology, Kyoto Prefectural University of Medicine

論文別刷請求先 〒 623-0011 京都府綾部市青野町大塚 20 の 1 綾部市立病院医療技術部臨床検査科病理 山口直則

平成 26 年 5 月 15 日受付

平成 26 年 11 月 25 日受理

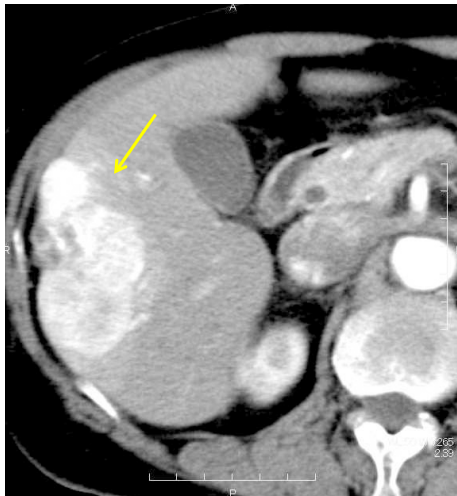


Photo. 1 Early phase of abdominal dynamic CT revealed a heterogeneous enhancement of a multinodular mass in the right lobe of the liver (arrow).



Photo. 2 Macroscopic appearance of the resected tumor. The cut surface of the tumor showing yellowish to grayish white in color with hemorrhage and measuring 6.5 × 6.0 × 5.0 cm.

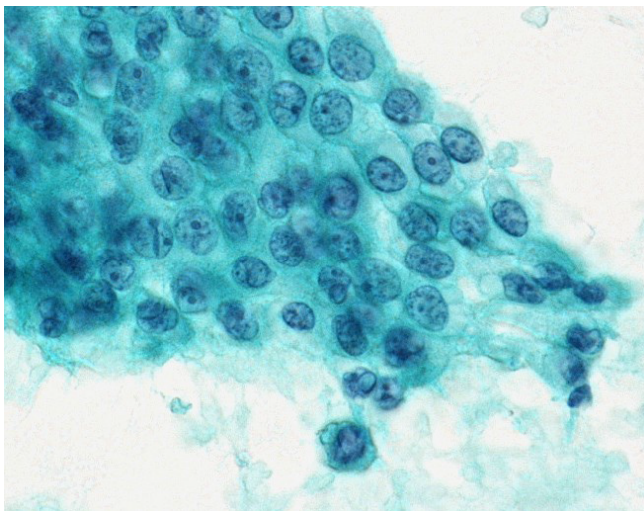


Photo. 3 Microscopic findings of imprint cytology specimen. The imprint cytology showing sheet-like clusters composed of tumor cells having clear cytoplasm and irregularly-shaped nuclei with prominent nucleoli. The tumor cells display nuclear grooves and intranuclear cytoplasmic inclusions (Papanicolaou staining, ×60).

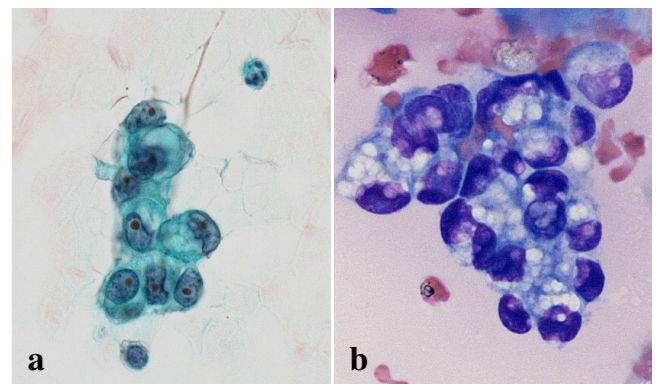


Photo. 4 Microscopic findings of the imprint cytology specimen. The imprint cytology showing small cluster of tumor cells with clear cytoplasm with micro-vacuoles and eccentric nuclei (a : Papanicolaou & b : May Grünwald Giemsa staining, ×60).

月目に両肺および肝臓に多発性結節がみられ、転移巣と考えられた。

III. 細胞学的所見

肝細胞癌が疑われ、肝右葉切除術が施行された。腹水貯留や播種は認めなかった。肉眼的に腫瘍は肝右葉に存在し、6.5×6 cm 大の黄白～灰白色調の境界明瞭で辺縁不整、多結節状の充実性腫瘍であり、出血を伴っていた。剖面標本にて腫瘍を含むすべての領域から組織標本を作製し検討した (Photo. 2)。背景肝に著変を認めなかった。切除直後に腫瘍を最大剖面で分割し、出血の少ない黄白色の腫瘍部の一剖面より捺印し、細胞診標本を作製した。術後1年4ヵ

明調な微小空胞状の細胞質と腫大した核小体を伴う不整形の偏在核を有する異型細胞が、軽度の重積性集塊 (Photo. 3)、あるいは偽乳頭状の小集塊を形成していた (Photo. 4)。核には核溝や核内細胞質封入体が散見された。背景には変性壊死様物や粘液は観察されなかった。通常型の intrahepatic cholangiocarcinoma (ICC) を疑うような核の偽重層化、大小不同を示す高円柱状の腫瘍細胞や肝細胞癌を示唆するような胆汁色素を含有した核中心性の多边形

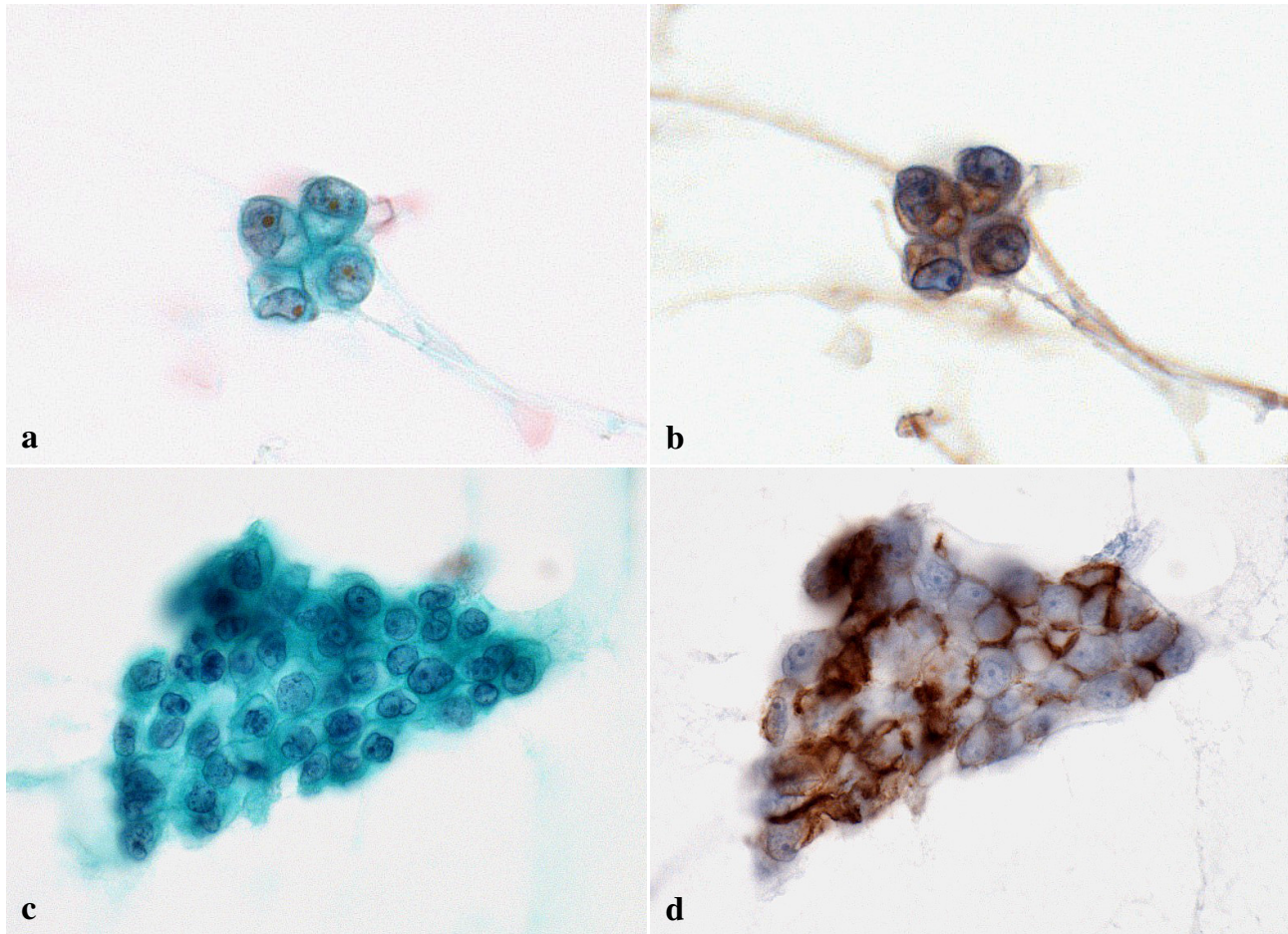


Photo. 5 a, c : Imprint cytology before cell transfer (Papanicolaou staining, $\times 60$). Immunocytochemistry after cell transfer undergone showed the tumor cells were positive for (b) adipophilin and (d) CD56 ($\times 60$).

腫瘍細胞は観察されなかった。パバニコロウ染色標本の一部をマリノール封入剤を用いた細胞転写法により別のプレパラートに再貼付し²⁾、免疫細胞化学を実施した。Adipophilin が細胞質の微小空胞周囲に膜状に陽性を示し、CD56 が細胞膜に陽性を示した (Photo. 5)。以上の所見より淡明細胞を主体とする腺癌であり、肝細胞癌よりも肝内胆管癌を疑った。

IV. 組織学的所見

線維性被膜を有する境界明瞭な腫瘍で、淡明な細胞質を有する腫瘍細胞が主に乳頭管状構造を呈して密に増殖し (Photo. 6)、腫瘍の大部分を占めていた。腫瘍細胞は明調な空胞状細胞質を有し、ときに核溝や核内細胞質封入体が認められた (Photo. 7)。局所的に大型で奇怪な核をもつ多形細胞からなる領域や充実性胞巣を形成する領域がみられた。通常型の管状腺癌や腫瘍細胞内外に粘液産生、貯留は認められなかった。一部に被膜浸潤や血管侵襲、胆管侵襲

が確認された。肉眼所見と同様に組織学的にも出血や壊死巣がしばしば混在していた。残存したホルマリン固定材料からの凍結切片を使用したオイル赤 O 染色にて陽性を示す脂肪滴が確認された。また PAS 反応は陽性であったが、ジアスターゼ消化 PAS 反応は陰性であった。アルシアン青 pH 2.5 染色とムチカルミン染色は陰性であった。免疫組織化学の結果、腫瘍細胞は cytokeratin 7 (CK7), cytokeratin 19 (CK19), epithelial membrane antigen (EMA), pan-cytokeratin (AE1/AE3), cytokeratin CAM 5.2 (CAM5.2) などの上皮性マーカーや胆管系マーカーが強陽性を示した。また CA19-9 や肝前駆細胞マーカーである CD56 にも陽性を示すものがあった。脂肪滴膜蛋白を認識する adipophilin (Photo. 8a) が細胞質の小滴周囲に膜状に陽性を示した。肝細胞癌や転移性腎細胞癌の除外目的に hepatocyte paraffin 1 (HepPar-1), alpha fetoprotein (AFP), protein induced by vitamin K absence or antagonists-II (PIVKA II), CD10, alpha-methylacyl-CoA racemase (AMACR), renal cell carcinoma marker (RCC ma) を実施したが、いずれも

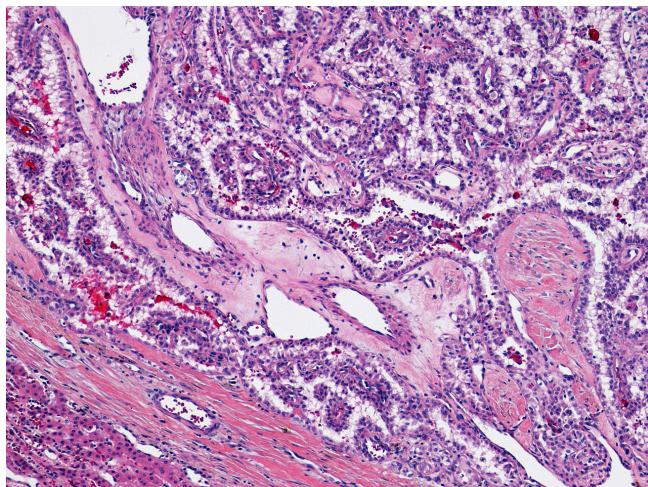


Photo. 6 Lower magnification of the histological specimen. Histological findings of clear cell intrahepatic cholangiocarcinoma showing close papillotubular growth pattern mainly composed of columnar cells with clear cytoplasm (Hematoxylin-eosin staining, $\times 10$).

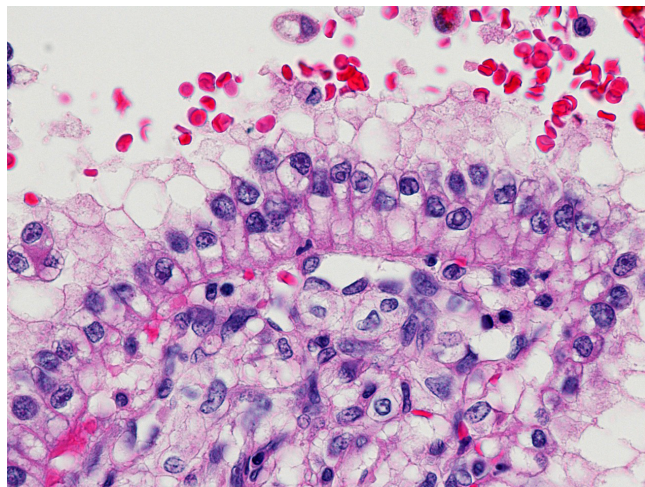


Photo. 7 Higher magnification of the histological specimen. The tumor cells showing microvacuolated cytoplasm and eccentric nuclei with intranuclear cytoplasmic inclusions (Hematoxylin-eosin staining, $\times 60$).

陰性であった。MIB-1 標識率は約 15%であった。免疫組織・細胞化学の詳細は Table 1 に示す。また鑑別すべき腫瘍における adipophilin と CD56 の免疫組織化学について確定診断がなされた当院の組織標本を用いて行った。症例の内訳は通常型 ICC 5 例、淡明化を示す肝細胞癌 2 例、原発性淡明細胞型腎細胞癌 10 例を用い、陰陽性や発現パターンの違いについて本例と比較し、その有用性について検討した。詳細は Table 2 に示す。腫瘍組織のホルマリン固定材料を用いて作製した電子顕微鏡による観察では、腫瘍細胞は不整形の核をもち、核小体の発達が良好であった。細胞質内には脂肪滴とグリコーゲン顆粒が豊富に観察された (Photo. 8b)。細胞表面には microvilli が豊富にみられ、基底部には basal lamina が明瞭であった。隣接する細胞間には desmosome が観察された。

V. 考 察

CCICC は非常にまれな ICC の組織型で、これまで 12 例の報告がなされているにすぎない³⁻¹²⁾。本例も併せた臨床病理学的概要を示すと、発症年齢分布は 50~73 歳 (平均 60.8 歳)、男女比は 1.2 : 1、腫瘍径は 1.5~15 cm (平均 7.8 cm) であった。1 例を除いて背景肝に特異的疾患は指摘されていない。短期予後については通常型 ICC と差はないとされている。細胞質の淡明化の主要因は、大部分が脂肪滴といわれているが^{3,4,9,10,12)}、グリコーゲンや粘液が観察された症例も存在する^{6,7,11)}。本例は免疫組織化学的ならびに超微形態学的な所見から脂肪滴とグリコーゲンの形成およ

び蓄積による淡明化と考えられた。

CCICC の細胞診所見に関する報告は、われわれが検索したかぎりでは本報告が初めてである。本例の腫瘍捺印標本では、明調な微小空胞状の細胞質と腫大した核小体を伴う不整形の偏在核を有する異型細胞が、軽度重積のある集塊あるいは微小な乳頭状集塊で認められた。明調な微小空胞状の細胞質所見は、組織学的および超微形態学的に確認された豊富な脂肪滴の貯留を反映する所見と考えられた。本所見は CCICC に脂肪滴が観察される例が多いとの報告に合致するもので、CCICC と診断するうえで重要な細胞学的所見の一つと考える。

鑑別すべき腫瘍として、通常型 ICC、淡明化を示す肝細胞癌、および転移性淡明細胞型腎細胞癌があがる。通常型 ICC は、一般的に核の偽重層化と高円柱状のライトグリーンに好染した細胞質を有し、核小体は目立たない。淡明化を示す肝細胞癌では、核が中心に位置する多辺形の細胞からなり、不規則な索状配列で出現することがある。細胞質内の胆汁色素や好酸性顆粒の存在が鑑別に役立つこともある。転移性淡明細胞型腎細胞癌では、一般的に N/C 比が低く、核小体が目立つ豊富な淡明細胞からなる。散在性から小集塊で出現することが多いが、ときに血管性間質を伴った集塊を形成してみられることもある。核内封入体はしばしば観察されるため、両者の鑑別には役立たない。一般に淡明細胞型腎細胞癌等の転移性腫瘍との鑑別においては、原発巣と細胞像を対比することが重要であり、淡明細胞型肝細胞癌についても、典型的な肝細胞癌の像が確認できれば診断で迷うことは少ない。また免疫組織化学についても

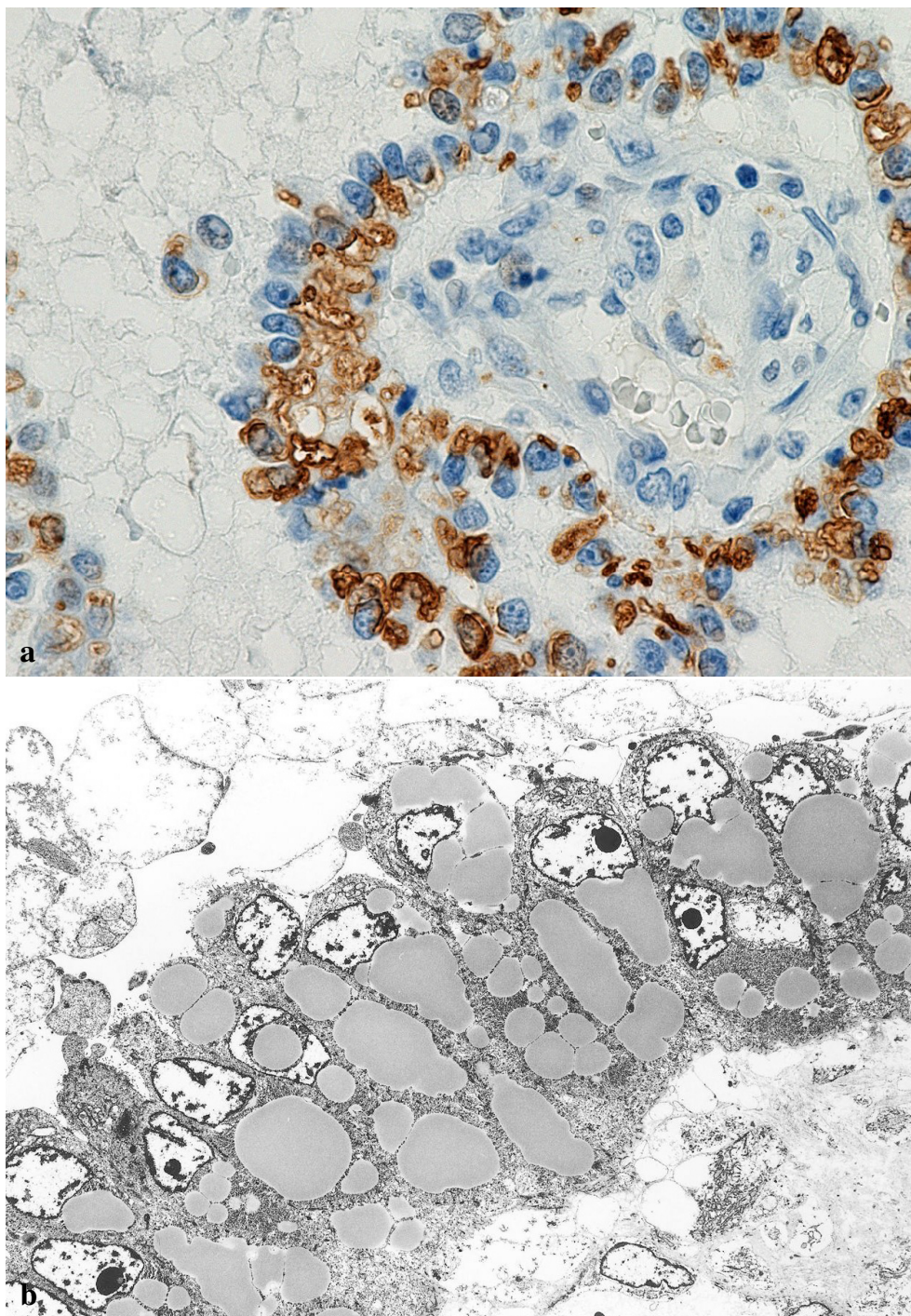


Photo. 8 a : Immunohistochemical stainings showing the tumor cells were positive for adipophilin (Immunostaining, $\times 60$). b : Ultrastructurally, the neoplastic cell contained many glycogen particles and lipid droplets (Electron microscopy, $\times 1840$).

肝細胞癌は HepPar1 や AFP が陽性、淡明細胞型腎細胞癌は CD10 や RCC ma が陽性を呈することが多いことも、診断の有力な根拠となる。

CD56 は neural cell adhesion molecule の一つで、肝前駆細胞マーカーや反応性胆管上皮細胞マーカーとして知られ

ており、本例も含め CCICC の 6 例中 5 例 (83%) での発現が報告されており^{9,11,12)}、Gütgemann ら¹³⁾の検討でも ICC 32 例中 4 例 (12.5%) にその発現がみられ、そのうちの 2 例は淡明な細胞型であったとされることから、CCICC には比較的高頻度に CD56 の形質発現が認められ、他の組

Table 1 Details of antibodies used in this study and results of immunohisto and cytochemistry

Antibodies	Source	Clone	Results	
			Histology	Imprint cytology
Cytokeratin 7	Dako	OV-TL 12/30	+	N. D
Cytokeratin 19	Dako	RCK108	+	N. D
EMA	Dako	E29	+	N. D
Cytokeratin AE1/3	Dako	AE1/AE3	+	N. D
Cytokeratin CAM 5.2	Becton-Dickinson	CAM 5.2	+	N. D
CA19-9	Novocastra	C241 : 5 : 1 : 4	+	N. D
CD56	Nichirei Bioscience	1B6	+	+
Adipophilin	Progen	AP125	+	+
Cytokeratin 20	Dako	K20	—	N. D
HepPar-1	Dako	OCH1E5	—	N. D
AFP	Nichirei Bioscience	Polyclonal	—	N. D
CD10	Novocastra	56C6	—	N. D
PIVKA II	Sanko	MU-3	—	N. D
CEA	Dako	II-7	—	N. D
AMACR	Dako	13H4	—	N. D
RCC Ma	Dako	SPM314	—	N. D
Melanoma	Nichirei Bioscience	HMB-45	—	N. D
TTF-1	Dako	8G7G3/1	—	N. D
Thyroglobulin	Dako	Polyclonal	—	N. D
Ki-67	Dako	MIB-1	LI : 15%	N. D

AMACR : α -methylacyl coenzyme A racemase, TTF-1 : thyroid transcription factor-1, N. D : not done,
LI : labeling index

Table 2 Immunohistochemical expression of adipophilin and CD56 in differential diagnosis

	This case	Common ICC (n = 5)	Clear cell HCC (n = 2)	primary clear cell RCC (n = 10)
Adipophilin	+ : 1/1	0/5	2/2	10/10
Expression	M : 1/1		M : 2/2	M : 4/10 NM : 6/10
CD56	+ : 1/1	1/5	0/2	5/10

ICC : intrahepatic cholangiocarcinoma, HCC : hepatocellular carcinoma, RCC : renal cell carcinoma,
M : membranous staining, NM : non-membranous staining (granular staining)

組織型との有用な鑑別診断マーカーになりうると考えられる。

Adipophilin は脂肪滴に存在する PAT ファミリー (perilipin, adipophilin, TIP47) に属する脂肪滴膜蛋白の一種で、脂肪の蓄積・分解・保護などに重要な働きをするとされ、脂肪滴の認識に有用性が高いことが報告されている¹⁴⁾。膜状に陽性を示すものは細胞質内に脂肪滴が存在することを示し、非膜状 (顆粒状) の陽性所見はマクロファージやケラトヒアリン顆粒など非特異的反応の可能性があるので注意が必要といわれている¹⁵⁾。

本例では adipophilin が細胞質に膜状に陽性、CD56 が細胞膜に陽性を示した。これに対し、通常型 ICC では adipophilin が陰性、CD56 は陰性かわずかに発現するのみで

あり、両者の鑑別に有用であると考えられる。淡明化を示す肝細胞癌では adipophilin が膜状陽性像を示さず、本例とは異なる非膜状 (顆粒状) 陽性像を示したことから、両者で発現パターンが異なる。また CD56 は陰性を示すことから、陰陽性の違いも鑑別に役立つと思われる。原発性淡明細胞型腎細胞癌においては CD56 と adipophilin のみからの判断は難しく、他の所見や結果を併せた評価が必要となる。

今回、極めてまれな CCICC の 1 例を報告し、鑑別診断に有用な免疫細胞化学について検討した。本腫瘍の特徴所見として、明調な微小空胞状の細胞質所見と核小体の目立つ偏在核という細胞所見を認識できれば細胞診断は可能で、その意義は大きい。さらに adipophilin や CD56 の結果が鑑別診断を進めていくうえで重要な手がかりとなる。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は、第51回日本臨床細胞学会秋期大会（2012年11月、新潟市）において報告した。

Abstract

Background : We report herein on an extremely rare case of clear cell intrahepatic cholangiocarcinoma focusing on the cytologic findings.

Case : A 63-year-old woman was found to have a multinodular mass, approximately 6 cm in size, in the right lobe of the liver. An imprint cytological specimen of the resected tumor showed sheet-like clusters and small pseudopapillary clusters composed of neoplastic cells with clear cytoplasm due to microvacuolation. The cells had irregularly-shaped eccentric nuclei and swollen round nucleoli. Nuclear grooves and intranuclear cytoplasmic inclusions were occasionally observed. Immunocytochemically the cells were positive for CD56 and adipophilin. Histologically the tumor mainly consisted of crowded papillotubular structures of atypical cells with clear cytoplasm, similar to the microvacuoles seen in the cytological specimens. Immunohistochemically the cells were positive for CK7, CK19, EMA, CD56, and adipophilin. Ultrastructurally the cells were rich in glycogen particles and lipid droplets. One year after the operation, multiple metastases were detected in the lungs and the liver.

Conclusion : Taking clear microvacuolated cytoplasm, eccentric atypical nuclei and prominent nucleoli into consideration as characteristic cytological findings of clear cell intrahepatic cholangiocarcinoma may lead us to the correct diagnosis. The results of immunohistochemistry for CD56 and adipophilin will be helpful to make a differential diagnosis from the other clear cell type tumors.

文 献

- 1) 日本肝癌研究会, 編. 臨床・病理 原発性肝癌取扱い規約 第5版. 東京: 金原出版; 2008.
- 2) 大野綾子, 喜納勝成, 岡崎哲也, 古谷津純一, 石和久. マリノール封入剤を用いた細胞転写法. 免疫細胞化学的検索およびISH法への応用. 日臨細胞会誌 1996; 35 (6): 657-658.
- 3) Tihan, T., Blumgart, L., Klimstra, D. S. Clear cell papillary carcinoma of the liver : an unusual variant of peripheral cholangio-

carcinoma. Hum Pathol 1998; 29 : 196-200.

- 4) Logani, S., Adsay, V. Clear cell cholangiocarcinoma of the liver is a morphologically distinctive entity. Hum Pathol 1998; 29 : 1548-1549.
- 5) Adamek, H. E., Spiethoff, A., Kaufmann, V., Jakobs, R., Riemann, J. F. Primary clear cell carcinoma of noncirrhotic liver : immunohistochemical discrimination of hepatocellular and cholangiocellular origin. Dig Dis Sci 1998; 43 : 33-38.
- 6) Falta, E. M., Rubin, A. D., Harris, J. A. Peripheral clear cell cholangiocarcinoma : a rare histologic variant. Am Surg 1999; 65 : 592-595.
- 7) 呉昌彦, 溝上裕士, 白石貴久, 大坪十四哉, 刈谷嘉之, 白井賢二・ほか. AFP (alpha-fetoprotein) 高値を示した明細胞型胆管細胞癌の1例. 日消誌 2000; 97 : 936-940.
- 8) Albores-Saavedra, J., Hoang, M. P., Murakata, L. A., Sinkre, P., Yaziji, H. Atypical bile duct adenoma, clear cell type. Am J Surg Pathol 2001; 25 : 956-960.
- 9) Haas, S., Gütgemann, I., Wolff, M., Fischer, H. P. Intrahepatic clear cell cholangiocarcinoma : immunohistochemical aspects in a very rare type of cholangiocarcinoma. Am J Surg Pathol 2007; 31 : 902-906.
- 10) 太田 竜, 黒木信善, 古賀浩木, 田中聡也, 北原賢二. 明細胞型肝内胆管癌の1例. 日臨外会誌 2007; 68 : 179-183.
- 11) Toriyama, E., Nakashima, A., Hayashi, H., Abe, K., Kinoshita, N., Yuge, S., et al. A case of intrahepatic clear cell cholangiocarcinoma. World J Gastroenterol 2010; 16 : 2571-2576.
- 12) 藤井将義, 有廣光司, 高木慎太郎, 茶山一彰, 大下彰彦, 大段英樹・ほか. 淡明細胞型肝内胆管癌の1例. 診断病理 2011; 28 : 261-268.
- 13) Gütgemann, I., Haas, S., Berg, J. P., Zhou, H., Buttner, R., Fischer, H. P. CD56 expression aids in the differential diagnosis of cholangiocarcinomas and benign cholangiocellular lesions. Virchows Arch 2006; 448 : 407-411.
- 14) Muthusamy, K., Halbert, G., Roberts, F. Immunohistochemical staining for adipophilin, perilipin and TIP47. J Clin Pathol 2006; 59 : 1166-1170.
- 15) Ostler, D. A., Prieto, V. G., Reed, J. A., Deavers, M. T., Jazar, A. J., Ivan, D. Adipophilin expression in sebaceous tumors and other cutaneous lesions with clear cell histology : an immunohistochemical study of 177 cases. Mod Pathol 2010; 23 : 567-573.

症 例

乳頭癌様の異型細胞を認めた甲状腺腺腫様結節の 1 例

成富 真理¹⁾ 畠 榮¹⁾ 物部 泰昌^{1,2)} 高須賀博久¹⁾ 日野 寛子¹⁾川崎医科大学附属川崎病院病理部¹⁾, 川崎医科大学病理学^{1,2)}

背景：甲状腺穿刺吸引細胞診で、大型細胞、核形不整、核内細胞質封入体がみられ、乳頭癌との鑑別に苦慮した腺腫様結節の 1 例を経験したので報告する。

症例：60 歳代、男性。検診で左甲状腺腫瘍を指摘され当院受診。超音波で左葉上極に分葉状腫瘍を認め、乳頭癌あるいは腺腫様甲状腺腫を疑い、穿刺吸引細胞診が施行された。組織球を背景に、濾胞上皮細胞が大～小集塊でシート状に出現していた。一部の集塊では、大型細胞や核の大小不同、核形不整が認められた。また、核内細胞質封入体や核溝もみられ、乳頭癌の疑いとした。後日、左甲状腺切除術が施行された。腫瘍は甲状腺左葉上極に認め、断面は線維性被膜に覆われた境界明瞭な淡褐色調で、7×5 mm 大の小結節病変であった。結節は大小の濾胞の密な増殖よりなり、大部分は異型に乏しく、ところどころで大型核や核内細胞質封入体、核溝を有する異型な濾胞上皮が存在した。異型を有する腺腫様結節と診断した。

結論：腺腫様結節でも、本例のように大型細胞や核形不整、核内細胞質封入体などの異型がみられ、乳頭癌と鑑別に苦慮する症例がある。まれではあるが、腺腫様結節と乳頭癌が合併することもあり、慎重な細胞診断が必要と考えられた。

Key words : Thyroid gland, Cytology, Adenomatous nodule, Intracellular cytoplasmic inclusion, Papillary carcinoma

I. はじめに

腺腫様甲状腺腫 (adenomatous goiter : AG) は、非腫瘍性・結節性増殖により腫大する多発性病変である。非腫瘍性の結節性増殖が 1 個あるいはごく少数みられる場合は、腺腫様結節 (adenomatous nodule : AN) とよばれている。

A case of an adenomatous nodule with papillary carcinoma-like atypia

Mari NARITOMI¹⁾, C. T., I. A. C., Sakae HATA¹⁾, C. T., C. F. I. A. C., Yasumasa MONOBE^{1,2)}, M. D., Hirohisa TAKASUGA¹⁾, C. T., I. A. C., Hiroko HINO¹⁾, C. T., I. A. C.

¹⁾Department of Pathology, Kawasaki Medical School Kawasaki Hospital

²⁾Department of Pathology 1, Kawasaki Medical School of Medicine
論文刷請求先 〒 700-8505 岡山市北区中山下 2 の 1 の 80 川崎医科大学附属川崎病院病理部 成富真理

平成 26 年 6 月 18 日受付

平成 26 年 12 月 7 日受理

組織像はきわめて多彩で、細胞像も組織像の多様性を反映し、多彩な像を呈する^{1,2)}。腺腫様甲状腺腫の穿刺吸引細胞像は、大型細胞、核形不整や核内細胞質封入体がみられ、乳頭癌との鑑別に苦慮することが知られている^{3~5)}。近年、液状化細胞診 (Liquid based cytology : LBC) 法が開発され、その有用性の高さから、甲状腺穿刺吸引細胞診でも併用する機会が増えている。今回、われわれは、穿刺吸引細胞診で大型細胞、核形不整や核内細胞質封入体がみられ、乳頭癌との鑑別に苦慮した症例を経験したので、その細胞像と文献的考察を加え報告する。

II. 症 例

患 者：60 歳代、男性。

家族歴：母：腎癌・膀胱癌、祖父：癌。

既往歴：特記事項なし。

現病歴および検査所見：検診で左甲状腺腫瘍を指摘され当院受診。超音波にて左葉上極に分葉状腫瘍がみられ、乳

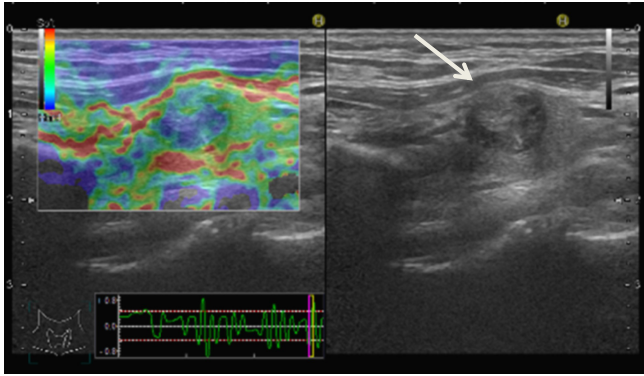


Photo. 1 Ultrasonography showing a mass in the pole of the left thyroid gland (arrow).

頭痛あるいは腺腫様甲状腺腫が疑われた (Photo. 1). 超音波ガイド下に穿刺吸引され、穿刺物をスライドガラス上に吹き出し、合わせ法にて通常塗抹標本 (以下、従来法) を作製した。その後、穿刺針をベクトン・ディッキンソン (以下、BD) の CytoRich™ RED 液で洗浄・固定後、BD シュアパス™ 液状処理細胞診システムにて LBC 法標本を作製した。細胞診では、乳頭癌の疑いと診断した。後日、左甲状腺切除術が施行された。入院時の血液検査で、TSH, FT3, FT4, サイログロブリン、甲状腺ペルオキシターゼ抗体、抗サイログロブリン抗体、TSH レセプター抗体、PTH, CEA 等いずれも異常はみられず、特記すべきことはなかった。

III. 細胞所見

従来法では、ヘモジデリンを貪食した多数の組織球を背景に、大～小集塊でシート状に出現している濾胞上皮細胞と、集塊あるいは散在性に出現している大型細胞を認めた (Photo. 2)。シート状集塊を構成する細胞の多くの核は類円形を呈し、N/C 比小で、核間距離は均一であった。一部では、核は大小不同がみられたが、核内細胞質封入体や核溝は観察されなかった (Photo. 3a)。大型細胞は、緩い結合を呈した平面状集塊として認められた。細胞は多角形で、N/C 比はやや大であった。細胞質は、ライトグリーンに濃染、核は楕円形を呈し、一部で核形不整や2核がみられた。核小体は、好酸性で小型のものが1個認められた。これらの細胞には、核溝や核内細胞質封入体が1～2個、多いもので同一核内に3個みられた (Photo. 3b)。LBC 法でも同様の所見が認められた (Photo. 3c, d)。標本1枚当たり、シート状に出現している濾胞上皮細胞集塊は、従来法で16個、LBC 法で43個認められた。大型細胞の集塊は、従来法12個、LBC 法15個であった。濾胞上皮細胞集塊の出現数は、

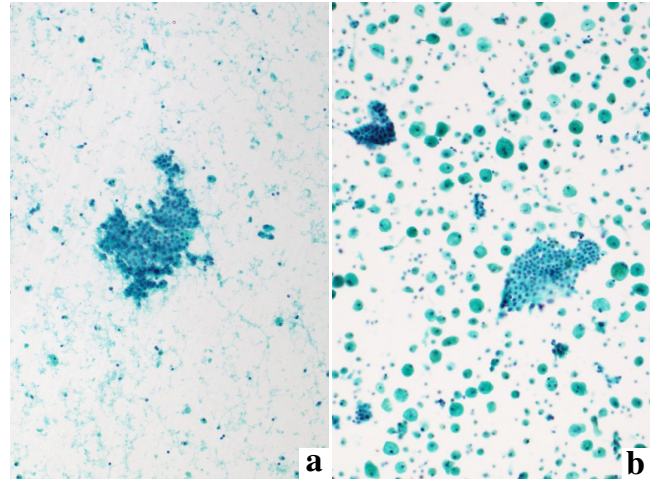


Photo. 2 Cytology showing follicular cells forming large aggregates and large atypical cells forming small aggregates in a background of inflammatory cells and foam cells. a : Fine needle aspiration cytology. b : Liquid-based cytology (a, b : Pap. staining, $\times 10$).

従来法より LBC 法のほうが多く、大型細胞に比べ、シート状の濾胞上皮細胞がより多く認められた。核内細胞質封入体の出現数は、濾胞上皮細胞と大型細胞合わせて1000個中3個 (0.3%) であった。大型細胞のみでは、従来法で128個中5個 (3.9%)、LBC 法では169個中4個 (2.4%) であった。LBC 法標本で、パパニコロウ染色後、CK19 (DAKO® RCK108 1 : 50 賦活なし カバープレート法 EnVision) の免疫細胞化学法を行った。大型細胞の一部で CK19 が陽性を呈した (Photo. 4)。以上の所見を併せ嚢胞形成性乳頭癌を疑った。

IV. 病理所見

肉眼所見：腫瘍は、甲状腺左葉上極に位置し、線維性被膜で覆われていた。断面は、比較的境界明瞭で、淡褐色調を呈し、7×5mm 大の小結節病変であった (Photo. 5 inset)。

組織所見：線維性被膜は部分的に菲薄化し不明瞭で、周囲の正常甲状腺は結節により軽度圧排されていた (Photo. 5)。結節は大小の濾胞で形成され、濾胞上皮の大部分は異型に乏しく、正常濾胞上皮細胞と類似していた。一部の濾胞では、大型核や核内細胞質封入体、核溝を有する細胞がみられた (Photo. 6)。また、濾胞内には出血巣やヘモジデリンを貪食した組織球が認められた。間質には、過去の穿刺吸引細胞診によると思われる線維化や硝子化巣が観察された。免疫組織化学では、大型核、核内細胞質封入体や核溝を有する細胞の一部が CK19 に陽性であった。全体像から異型を有する腺腫様結節と診断した。

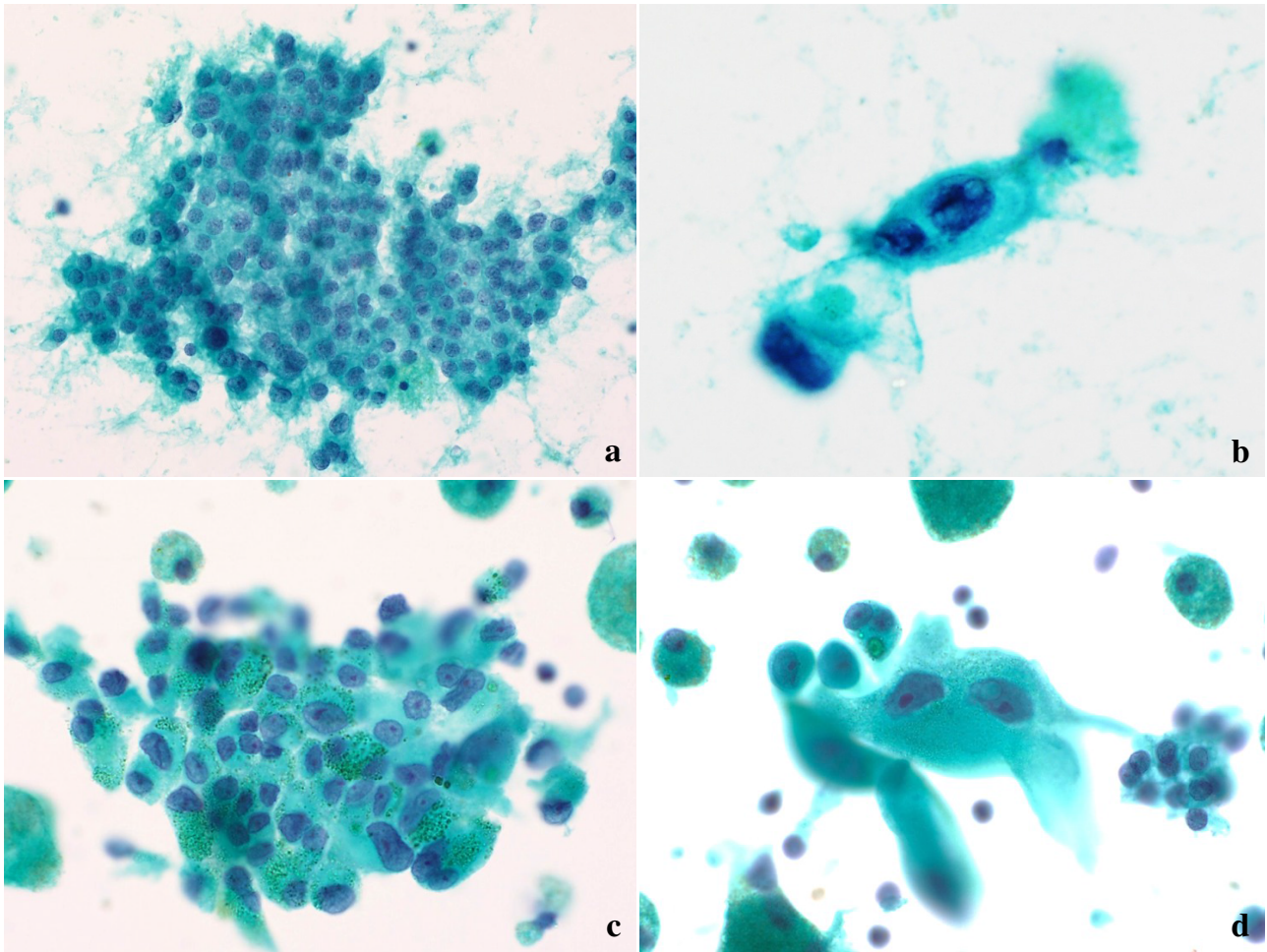


Photo. 3 a, b : Cytologic features on fine needle aspiration cytology. c, d : Cytology features on liquid-based cytology (a-d : Pap. staining, $\times 40$). a : Various nuclear sizes. b : Large atypical cells. Intranuclear cytoplasmic inclusions. c : Various nuclear sizes. d : Large atypical cells. Intranuclear cytoplasmic inclusions.

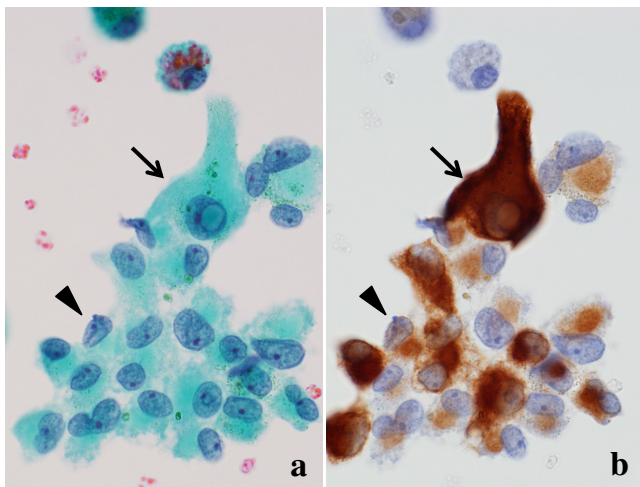


Photo. 4 Liquid-based cytology findings. a : Pap. staining, $\times 40$. b : Immunocytochemical analysis showing positive staining of the large atypical cells for CK 19 (arrow, $\times 40$). Atypical cells with nuclear grooves showing positive staining for CK19 (arrowhead).

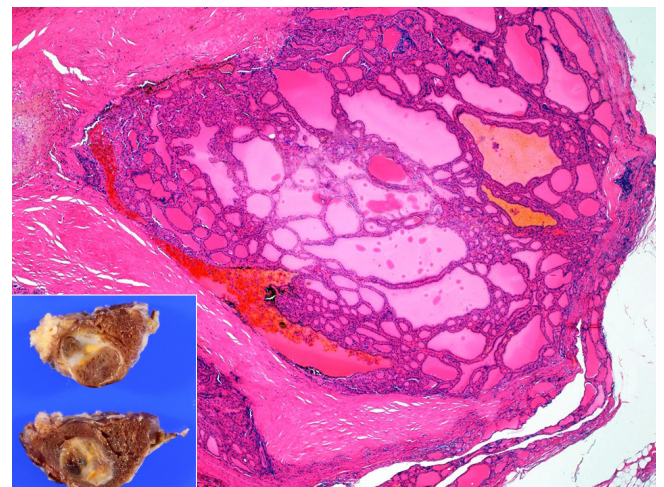


Photo. 5 Histological findings of the nodule. The nodule was well-circumscribed and covered with irregular fibrous tissue and showed micro- and macro follicular components (HE staining, $\times 4$). Inset : Macroscopic features of the nodule detected in the pole of left lobe.

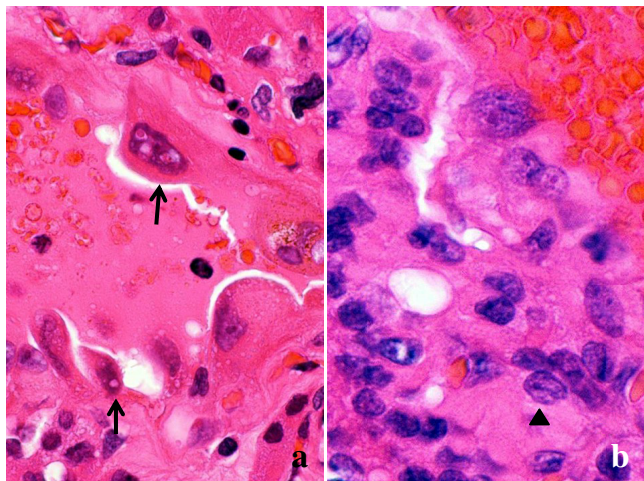


Photo. 6 Histological findings of the nodule (HE staining, $\times 40$).
a : Intranuclear cytoplasmic inclusion (arrow). b :
Nuclear groove (arrowhead).

V. 考 察

腺腫様甲状腺腫の組織所見は、被膜形成を欠き、結節は多様で、コロイドが充満した拡張大型濾胞やコロイドを欠く小濾胞などの濾胞で構成される。一部の濾胞では出血を伴う大型濾胞や嚢胞も認められる。濾胞を構成する上皮も多彩で、扁平～円柱状のものや好酸性の細胞質を有するものまでみられる^{1,2)}。細胞所見においても組織所見を反映し、コロイド、泡沫細胞、ヘモジデリンを貪食した組織球、多核組織球、線維芽細胞、変性した赤血球などを背景に、大小の濾胞や、シート状あるいは乳頭状など多彩で、症例によりさまざまな細胞像を呈する^{1,2)}。一方、嚢胞形成性乳頭癌の細胞像は、背景に多数の泡沫状組織球（細胞質貪食物少量）が出現し、採取される腫瘍細胞量は少ない。腫瘍細胞は、散在性、集塊状、シート状あるいは乳頭状に出現し、ほつれ現象がみられる。細胞質はライトグリーンに濃染し、隔壁性細胞質内空胞、鉤釘細胞、印環型細胞、核内細胞質封入体や核溝がみられ、通常型乳頭癌で認められるすりガラス状の核は観察されにくい^{6,7)}。本例は、嚢胞性背景に、大型細胞や核の不整、細胞質がライトグリーンに濃染し、核内細胞質封入体、核溝が認められたため、嚢胞形成性乳頭癌を疑った。

AG・AN症例の細胞診で異型細胞がみられることは本邦でも報告されている。その細胞学的特徴は、大型細胞、4～5倍程度の大小不同、核の大小不同、核縁不整、奇形核、核内細胞質封入体、核溝、クロマチンの増量、不整形で顕著な核小体などがあげられている³⁻⁵⁾。本例でも、大型細胞、核の不整、核内細胞質封入体や核溝がみられた。これ

ら所見のうち、核内細胞質封入体は、乳頭癌症例の70～90%にみられ²⁾、乳頭癌の診断的価値のある所見とされており、本例でも乳頭癌と診断した。しかし、丸田⁸⁾によると、核内細胞質封入体は良性疾患の0.2%（濾胞腺腫4例、腺腫様甲状腺腫1例）に認められ、その出現頻度は濾胞上皮1000個中0.1～0.7（平均0.26）%で、核内細胞質封入体を重視しすぎると判定を誤る恐れがあり全体的な判定が必要であると述べている。本例においても核内細胞質封入体の出現は、濾胞上皮細胞1000個中3個（0.3%）で、丸田の報告と一致した。また、核溝も乳頭癌の核所見の一つであるが濾胞性腫瘍、腺腫様甲状腺腫、慢性甲状腺炎で認められる²⁾。細胞学的に乳頭癌と診断する場合、核内細胞質封入体や核溝は、乳頭癌の一つの指標にすぎないことを考慮しなければならない。

甲状腺穿刺吸引細胞診における腺腫様甲状腺腫の細胞像の特徴として、①細胞採取量が多く、②大型のシート状、濾胞状、または大型の乳頭状集塊がみられ、③N/C比小、④核内細胞質封入体や核溝はみられない、としている。本例でも、シート状に出現している濾胞上皮細胞は、N/C比小で、核内細胞質封入体や核溝はみられなかった⁹⁾。また、広川らは、シート状細胞集塊において、甲状腺乳頭癌の特徴の一つである核重畳に対応する細胞所見として、①核腫大、②狭い核間距離、③卵円形核をあげている¹⁰⁾。本例では、シート状の濾胞上皮細胞は、核の腫大した細胞がみられるが核間距離は狭くなく、核は類円形であった。このことから、本例のシート状の濾胞上皮細胞は、腺腫様結節由来の細胞と考えられ、さらに嚢胞形成性乳頭癌の細胞所見の特徴である鉤釘細胞、印環型細胞や隔壁性細胞質内空胞は観察されないことから、乳頭癌を否定できたのではないかと考える。また、LBC法で、腺腫様結節の特徴所見として、濾胞状集塊を全周性に取り囲む淡明帯があげられる。乳頭癌の特徴としては、核縁がジグザグな凹凸不整を呈する核を有することが述べられている¹¹⁾。本例では、腺腫様結節にみられる濾胞状集塊を全周性に取り囲む淡明帯は確認できなかったが、乳頭癌の特徴的所見と考えられているジグザグな核縁を呈する核もみられなかった。これらの所見は、乳頭癌の診断を否定する根拠となるのではないかとされる。本例のように、従来法、LBC法を併用することで、それぞれの標本中に出現している細胞の特徴をとらえることにより、正確な鑑別診断が可能になると考えられる。

CK19は正常濾胞上皮細胞ではほとんど発現がみられないが、乳頭癌で特異的に発現が亢進することが知られている²⁾。本例も、LBC法標本を用いてCK19を行った。その結果、大型の核内細胞質封入体や核溝を有する細胞で陽性を呈したことより、悪性と診断した。しかし、CK19は良

性疾患の nodular hyperplasia (20%) や follicular adenoma (20%) でも陽性を示すことが報告されている¹²⁾。また、乳頭癌と良性疾患の染色性の違いとして、乳頭癌ではびまん性に陽性を示すが、良性疾患では部分的に陽性であるとしている¹²⁾。細胞診では腫瘍の全体像を把握できないことや良性濾胞上皮も採取されるため、本例のように異型細胞が陽性であった場合、良悪性の鑑別は困難と考えられる。

一方、腺腫様甲状腺腫に乳頭癌が合併することが報告されており、その頻度は4~20%で²⁾、尾崎らは、腺腫様甲状腺腫と乳頭癌が合併した10例中、1例は腺腫様結節内に、1例は腺腫様結節に接して乳頭癌が存在したと報告している¹³⁾。穿刺吸引時の針の穿刺部位によっては、採取材料中に乳頭癌と腺腫様甲状腺腫の成分がみられる場合もあることが示唆される。標本中に異型細胞が出現した場合は、乳頭癌合併の可能性も視野に入れ、従来法だけでなくLBC法も合わせて、標本中に出現している細胞全体から慎重に診断することが肝要であると考えられる。

VI. 結 語

本例のように腺腫様甲状腺腫においても、大型細胞、核形不整、核内細胞質封入体などの所見がみられ、乳頭癌と鑑別に苦慮する症例がある。この場合、腺腫様甲状腺腫はまれではあるが癌を合併することがあることも念頭に置き、標本全体に出現している細胞を慎重に観察し、細胞診断を行う必要があると考えられる。

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 a case of an adenomatous nodule of the thyroid gland with papillary carcinoma-like atypical cells.

Case : A 60-year-old man was detected by ultrasonography to have a nodule in the upper part of the left lobe of the thyroid gland. Fine needle aspiration cytology showed follicular cells arranged in sheets in a background of foamy histiocytes. Both fine needle aspiration cytology and liquid-based cytology revealed that the follicular cells had nuclei of varying size and intranuclear cytoplasmic inclusions. Macroscopic examination showed that the nodule (7×5 mm) in the pole of the left lobe of the gland was covered with a fibrous capsule. Histological examination showed a well-circumscribed nodule with an irregular fibrous

containing micro- and macro follicular components. Some follicular cells had irregular enlarged nuclei, with intranuclear cytoplasmic inclusions and nuclear grooves.

Conclusion : Adenomatous goiter can rarely exhibit papillary carcinoma-like atypia, including enlarged nuclei with intranuclear cytoplasmic inclusions and nuclear grooves, as in this case. Such lesions are often difficult to distinguish from papillary carcinoma. As papillary carcinoma may rarely be present in adenomatous nodules, careful cytological evaluation is necessary.

文 献

- 1) 甲状腺外科研究会, 編. 甲状腺癌取り扱い規約 第6版. 東京: 金原出版; 2005.
- 2) 坂本穆彦, 廣川満良, 編. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 甲状腺癌. 東京: 文光堂; 2011.
- 3) 大久保昭治, 川崎多佳子, 佐藤一穂, 下地いほ乃, 田村大我, 小花登代子・ほか. 良悪性の判定に苦慮した甲状腺腺腫様結節の1例. 日臨細胞会誌 1995; 34: 280.
- 4) 松本一仁, 池崎福治, 中澤秀雄. 高度の異型細胞を伴った腺腫様甲状腺腫の1例. 医療 1999; 53 (増刊): 232.
- 5) 佐藤勝昭, 竹中美千穂, 寺内利恵, 中野万里子, 朝倉善史, 野島孝之・ほか. 奇形核を伴った甲状腺腺腫様結節の1例. 日臨細胞会誌 2007; 46: 149-152.
- 6) 丸田淳子, 野口志郎, 山下裕人. 甲状腺嚢胞性病変の細胞学的検討. 日臨細胞会誌 1997; 36: 13-18.
- 7) 広川満良, 光岡永恵, 清水道生, 則松良明, 津嘉山朝達. 甲状腺嚢胞性乳頭癌の穿刺吸引細胞診. 日臨細胞会誌 1996; 35: 205-210.
- 8) 丸田淳子. 核内細胞質封入体のみられた甲状腺良性疾患. 日臨細胞会誌 1993; 32: 833-839.
- 9) 谷口恵美子, 高松順太, 圓井知江, 鍵弥朋子, 布引 治, 尾崎 敬・ほか. 「良悪性鑑別困難」の細分類—腺腫様結節の細胞所見と濾胞性腫瘍の細胞所見—. 日臨細胞会誌 2010; 49: 61-66.
- 10) 広川満良, 小田原由佳, 鐵原拓雄. 甲状腺乳頭癌の核重量に対応する細胞所見. 日臨細胞会誌 1998; 37: 10-12.
- 11) 鈴木彩菜, 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.
- 12) Cheung, C. C., Ezzat, S., Freeman, L. J., Rosen, B. I., Asa, L. S. Immunohistochemical diagnosis of papillary thyroid carcinoma. Mod Pathol 2001; 14: 338-342.
- 13) 尾崎修武, 筒井英光, 矢吹由香里, 伊藤公一, 北川 亘, 杉野公則・ほか. 腺腫様甲状腺腫あるいは腺腫様結節と甲状腺癌の合併について. 日臨外科医会誌 1997; 58: 729-734.

症 例

妊娠初期に LSIL であったにもかかわらず
妊娠中期に進行子宮頸癌と診断した 1 例赤股 宜子 山崎 龍王 黒須 博之 矢野 亮
小林 織恵 大田 昌治 小林弥生子 梅澤 聡

武蔵野赤十字病院産婦人科

背景：妊婦に浸潤性子宮頸癌が合併する頻度は 0.06~0.41%と報告されている。今回、妊娠初期には LSIL であったにもかかわらず、妊娠中期の不正出血の精査にて進行子宮頸癌と判明した症例を経験したので報告する。

症例：32 歳，0 経妊 0 経産。自然妊娠。妊娠 10 週での子宮頸部細胞診では LSIL，妊娠 22 週の細胞診では HSIL であった。妊娠 29 週に性器出血のため当科紹介となった際の細胞診は SCC，狙い組織診でも浸潤性扁平上皮癌と判明し，子宮頸癌 FIGO II A 期の診断にて，妊娠 31 週にて帝王切開と広汎子宮全摘出術を施行した。

結論：進行子宮頸癌を合併した妊婦の頻度は 0.41%と報告されている。妊娠中の細胞診は，妊婦に特徴的な頸管粘液の増加や炎症および採取器具などによる出血などのため，判定できる細胞数が少なくなり，推定病変が under diagnosis になる傾向がある。妊娠中でも，浸潤癌を否定するために，子宮腔部の確実な擦過を心がけ，異常症例ではコルポスコピーを施行すべきである。症例に応じて組織生検など，精査および厳重な管理が必要である。

Key words : Cervical cancer in pregnancy, Cervical cytology, Pregnant woman

I. はじめに

一般的に先進諸国および途上国までを含め，女性器悪性腫瘍のなかでは，子宮頸癌の罹患頻度が一番多い¹⁾。近年の晩婚化，高齢初産化に伴い，妊娠中に子宮頸部上皮内新

生物 (cervical intraepithelial neoplasia : CIN) を含む子宮頸癌を合併する症例は増加している²⁾。妊娠中の子宮頸部細胞診異常の頻度は米国では 2~20%程度とされ³⁾，妊婦に浸潤性子宮頸癌が合併する頻度は 0.06~0.41%と報告されている³⁾。妊娠中のスクリーニングで細胞診異常を認める症例は多く，管理の必要がある。一般的に妊娠中の CIN は保存的に管理し，分娩後に円錐切除などの精査，加療をすることが推奨されている。ただし，浸潤癌ではすぐに妊娠中断，非妊時と同様に治療を開始する必要がある。妊娠中に CIN を保存的に管理する場合は，浸潤癌を否定しなければならない。

今回われわれは，妊娠中期に持続する性器出血にて紹介となり，精査の結果，進行子宮頸癌合併妊娠であった症例の診断と治療を経験したので，文献的考察を加えて報告する。

A case of advanced uterine cervical cancer in 2nd trimester that had LSIL in 1st trimester of pregnancy

Nobuko AKAMATA, M. D., Tatsuo YAMAZAKI, M. D., Hiroyuki KUROSU, M. D., Ryo YANO, M.D., Orie KOBAYASHI, M. D., Shoji OTA, M. D., Yaeko KOBAYASHI, M. D., Satoshi UMEZAWA, M. D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Musashino Red Cross Hospital

論文別刷請求先 〒180-8610 東京都武蔵野市境南町 1 の 26 の 1 武蔵野赤十字病院産婦人科 赤股宜子

平成 25 年 6 月 24 日受付

平成 26 年 11 月 19 日受理

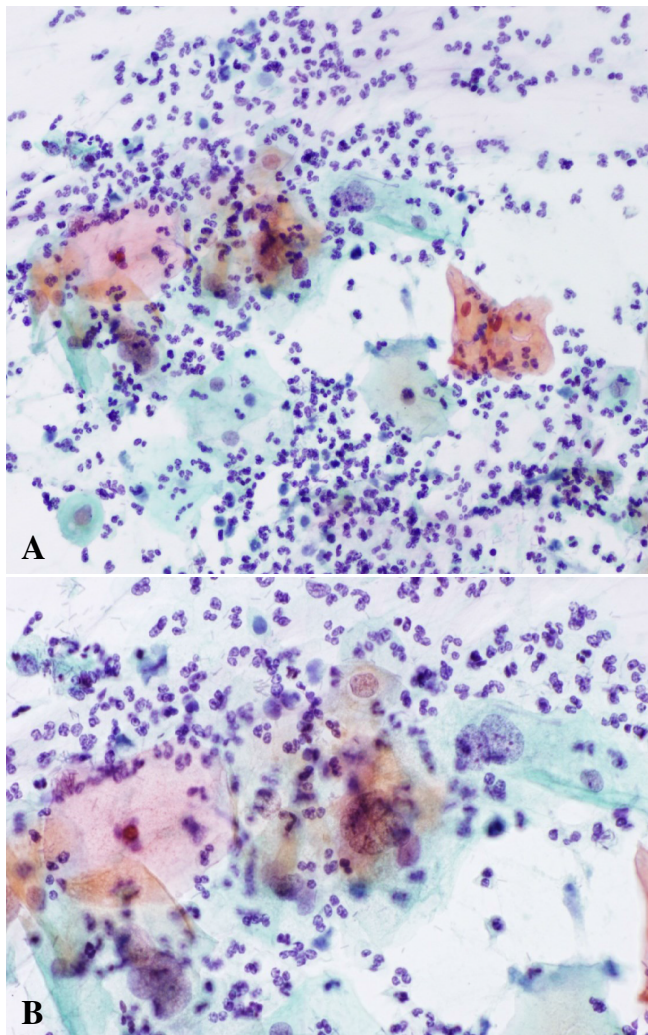


Photo. 1 Cytological findings at 10 weeks gestation. A : In the smears, mildly dyskaryotic cells with a well-defined squamous shape showing abundant cytoplasm (Papanicolaou staining, $\times 20$). B : Some cells show abundant cytoplasm, while a few show only scanty cytoplasm suggesting loss of differentiation (Papanicolaou staining, $\times 40$).

II. 症 例

症 例：32歳，女性，0経妊0経産。

主 訴：不正性器出血。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：自然妊娠，妊娠6週より近医にて妊婦健診を受ける。妊娠10週にて妊娠初期検査として，子宮頸部細胞診を施行しLSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion)であった (Photo. 1) が，コルポスコピーや組織診は行われず，3ヵ月後再検の方針であった。その後，妊娠22週にて子宮頸部細胞診を再検し，HSIL (high-grade squamous

intraepithelial lesion) 子宮頸部高度異形成疑いであった (Photo. 2)。この際もコルポスコピー，組織診は施行されず，後期に再度細胞診を再検する方針であった。ときおり不正性器出血を認めていたが切迫早産と判断し，安静にて様子観察していた。妊娠29週，出血が持続するようになり，当院に紹介受診となった。初診時，内診にて子宮頸部は鵝卵大に腫大し，弾性硬，子宮頸部の可動性はやや不良であった。腔鏡診でも，子宮腔部からの持続出血を認め，腔部に肉眼的に進行癌の所見を認めた。当院での子宮頸部細胞診はSCC (squamous cell carcinoma)，狙い組織診でも扁平上皮癌と判明した (Photo. 3)。画像診断では，骨盤MRIにて腔壁浸潤を認め (Photo. 4)，CTにて骨盤リンパ節の腫大を認めた。内診所見と総合して子宮頸癌IIa期合併妊娠の診断となった。

産科医，婦人科医，新生児科医とのカンファレンスにより，本人の希望も尊重し，分娩時期を決定した。妊娠31週5日帝王切開術を施行し，その7日後に広汎子宮全摘出術，片側付属器摘出術を施行した。術後，同時放射線化学療法 (Cisplatin 50 mg/body $\times$ 4 50.4Gr/28回/41日) を施行した。現在，術後10ヵ月経過するも，母体に再発兆候なく，また新生児にも特に異常所見なく経過している。

III. 細胞所見

妊娠10週時の子宮頸部細胞像：適正評価は標本として適正と判断された。

傍基底細胞はやや少ないが採取されている。中層細胞も採取されている。

背景に出血や壊死はみられず，中等量の粘液と好中球の炎症性背景に，表層～中層型細胞に核腫大，クロマチン増量傾向がみられる。少数の異型錯角化細胞が出現している。傍基底細胞には明らかな異型を認めない。コイロサイトーシスを認める。高度異型を示す細胞は標本上認められなかった。LSIL, Mild dysplasiaを推定する所見である (Photo. 1)。

妊娠22週時の子宮頸部細胞像：標本として適正と判断された。

傍基底細胞，中層細胞も採取されている。妊娠初期に比べ粘液は減少し，背景はきれいだが，わずかではあるが壊死を疑わせる所見を認める。表層，中層扁平上皮由来の細胞に加えて，傍基底型由来の核腫大，N/C比増大する異型細胞が比較的平面的で散在性に認められる。一部にコイロサイトーシスを認める。核が濃染しクロマチンは顆粒状の凝集を認め，核形不整も認める。中層型，傍基底型および異型錯角細胞などが混在し，HSILの像である (Photo. 2)。

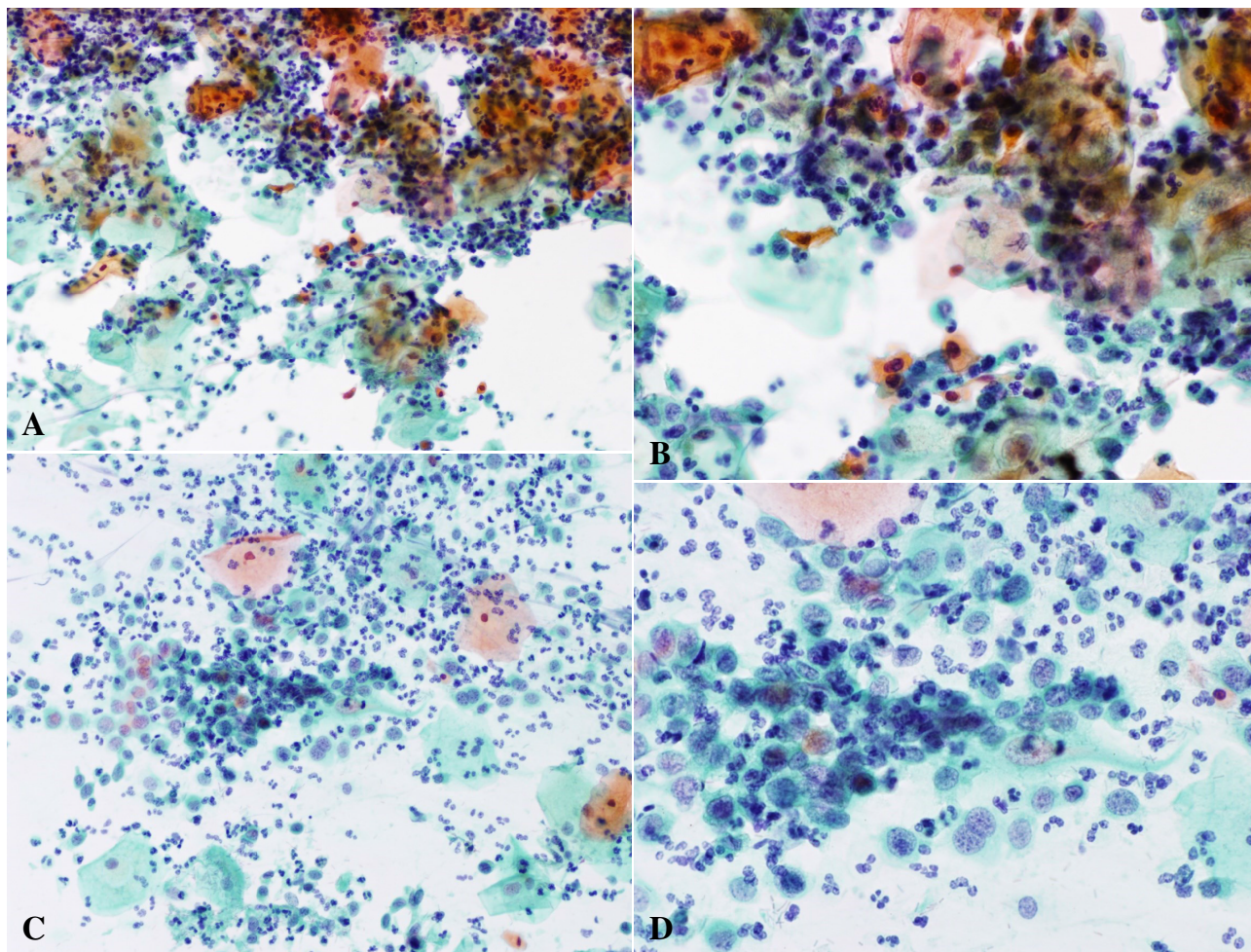


Photo. 2 Cytological findings at 22 weeks gestation. A : Cells with dyskaryotic nuclei arranged in sheets, with reduced amounts of cytoplasm and some degree of differentiation (Papanicolaou staining, $\times 20$). B : The nuclei are large, occupying more than half of the total cell area (Papanicolaou staining, $\times 40$). C : The nuclei are large and hyperchromatic (Papanicolaou staining, $\times 20$). D : Various cytological changes consistent with the diagnosis of HSIL (Papanicolaou staining, $\times 40$).

妊娠 29 週時（当院）の子宮頸部細胞像：標本として適正と判断された。

赤血球性背景にオレンジ G 好性の繊維型細胞や紡錘形細胞を散見する。細胞は大小不同で多型性を認め、核異型を伴う核濃染する傍基底由来細胞が孤立性に出現している。N/C 比は増大し、核クロマチンが粗大顆粒状に増加している細胞や、核がインク状に濃染している細胞など多彩な異型細胞が出現している。集塊状になっている細胞はわずかである。細胞質が厚い角化細胞の出現がみられる。浸潤癌の細胞像である（Photo. 3）。

IV. 組織所見

子宮頸部狙い組織診：一部角化を伴う扁平上皮癌が胞巣状に増殖する（Photo. 3B）。角化真珠は多くはないが、胞

巣の 30% 以上に中心部に角化真珠を認める。

摘出子宮：肉眼的に子宮頸部に 50×40 mm 大の隆起性病変があり、腫瘤の断面は黄白色、弾性硬。（Photo. 5）。組織学的に、角化真珠を伴い、角化傾向を有する扁平上皮癌からなり、胞巣状ないし索状、網目状に増殖していた（Photo. 6）。リンパ管侵襲が著明であったが静脈侵襲は明らかではなかった。基靱帯への癌浸潤はみられなかった。腔壁には癌浸潤（7 mm 長）とリンパ管侵襲像を認めた。腔断端は陰性であった。右基靱帯内にリンパ節転移と思われる 10 mm 大の癌胞巣を認めた。子宮体部には脱落膜の形成や血腫、筋層の脈管拡張や血栓形成などを認めた。両側付属器には病変を認めなかった。郭清したリンパ節には転移を認めた（骨盤リンパ節 pN1, n=6/39）。最終診断は子宮頸部角化型扁平上皮癌 pT2a2N1M0 であった。

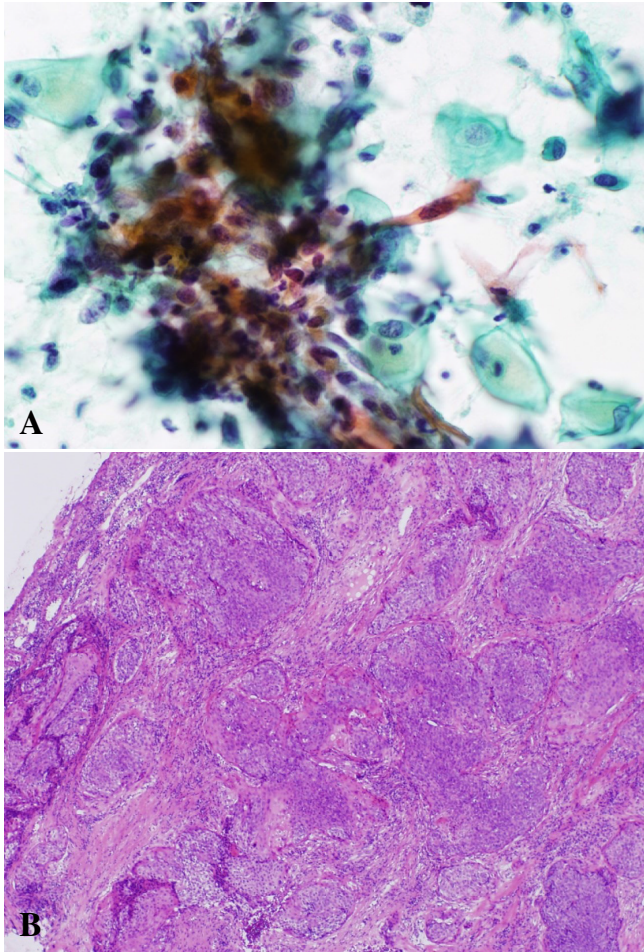


Photo. 3 Cytologic and pathologic findings at 29 weeks of pregnancy. A : Tumor cells in aggregates (Papanicolaou staining, $\times 40$). B : Punch biopsy of the uterine cervix Squamous cell carcinoma, keratinizing type (HE staining, $\times 20$).

V. 考 察

子宮頸癌は妊娠に合併する悪性腫瘍のなかで、頻度としては最も多い³⁾。妊娠中の子宮頸部上皮内癌は0.13%、浸潤癌は0.05%である⁴⁾。

妊婦または産褥期における子宮頸癌の診断方法は、原則は非妊婦と同じである。子宮頸部細胞診にてスクリーニングを施行し、異常が認められる症例ではコルポスコピー、狙い組織診にて診断する⁵⁾。頸管内搔爬は出血や破水を起こす可能性があるので施行すべきではない⁶⁾。円錐切除については、妊娠中は出血、早産が起る可能性が高いので避けるべきであるが⁴⁾、細胞診が陽性で、コルポスコピーでの観察によっても浸潤癌を強く疑うときには、診断的円錐切除が行われる場合もある⁷⁾。

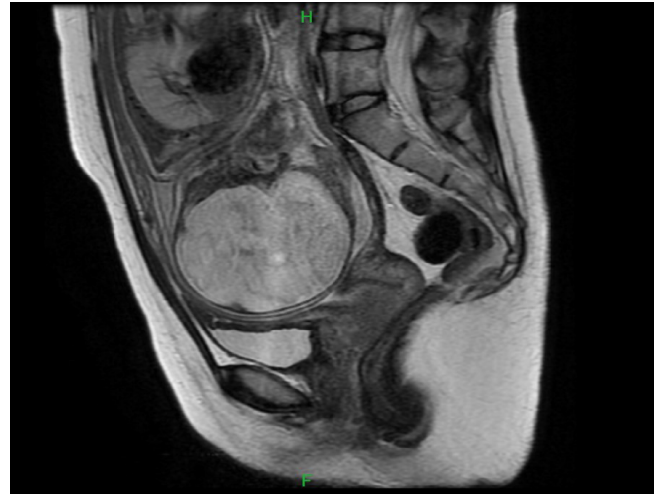


Photo. 4 MRI showing tumor of the uterine cervix as a low intensity mass (High signal intensity in the uterine corpus is the fetus head).

上記方法により、浸潤癌を否定しCINと診断した場合は、妊娠中は保存的に経過観察し、産後に精査、加療を行うことが推奨されている⁸⁾。IA2期以上の浸潤癌であると診断した場合は、原則として非妊時と同様の治療を開始することを検討する⁹⁾。そのため、分娩後まで経過観察の方針とするには浸潤癌を否定する必要がある。

今回の症例での問題点は、初期から子宮頸部細胞診を施行しているにもかかわらず、癌が検出されなかった点である。ではなぜ、今回癌の発見が遅れたのであろうか。腫瘍が、解剖学的に内子宮口からの発生であり、検出しにくかった可能性や妊娠を契機に急速に増大した可能性なども否定できない。しかし、一般的には、妊娠によって浸潤癌の進展が助長されることはないといわれているため⁹⁾、おそらく本例でも妊娠前から浸潤子宮頸癌であったと予想される。

しかし、妊娠10週時のプレパラートの細胞像から検討してみると、扁平上皮細胞は認めるが、異型を認めるのは表層～中層細胞であり、高度異型を示す細胞は認められない。この標本上ではやはり浸潤癌を診断することは困難である。細胞像の評価としては妥当であったと考える。診断にいたらなかった原因の一つとして、妊娠中は細胞採取が不十分となる可能性が高いことが考えられる。妊娠中の子宮腔部は擦過すると易出血性であるため、子宮頸部の状態の確認や擦過が不十分となりやすい。また採取にはブラシやヘラなどの細胞採取量が多いとされる道具ではなく、綿棒を使用することが多いため、病変部の細胞を十分に採取できず、under diagnosisになりやすいことが報告されている¹⁰⁾。



Photo. 5 Gross appearance of the uterus
A : Radical hysterectomy specimen (after Cesarean section). B : The tumor occupying the entire anterior wall of the cervix.

上記を考慮にいれ、妊娠中に細胞診異常がみられる場合には、浸潤癌を否定するためにコルポスコピー診、組織診などを行うことが重要であると考え、妊娠中の組織診についてはさらに出血が多くなるリスクがあり施行しにくい。しかし、CINと判断した場合通常分娩後まで無治療で経過観察のみとなることを考えると、浸潤癌であった場合は治療の遅れとなり患者の予後に左右する結果となりうる。細胞診の結果がunder diagnosisになりやすいことを考慮にいれ、妊娠中の細胞診異常がある場合はコルポスコピーを、必要であれば組織診も施行し、進行した病変の有無を確認することが重要と考える。

今回われわれは妊娠初期より細胞診で定期的な検査を受けていたにもかかわらず、妊娠中期に進行子宮頸癌と診断された症例を経験した。妊娠中の細胞診異常では、under

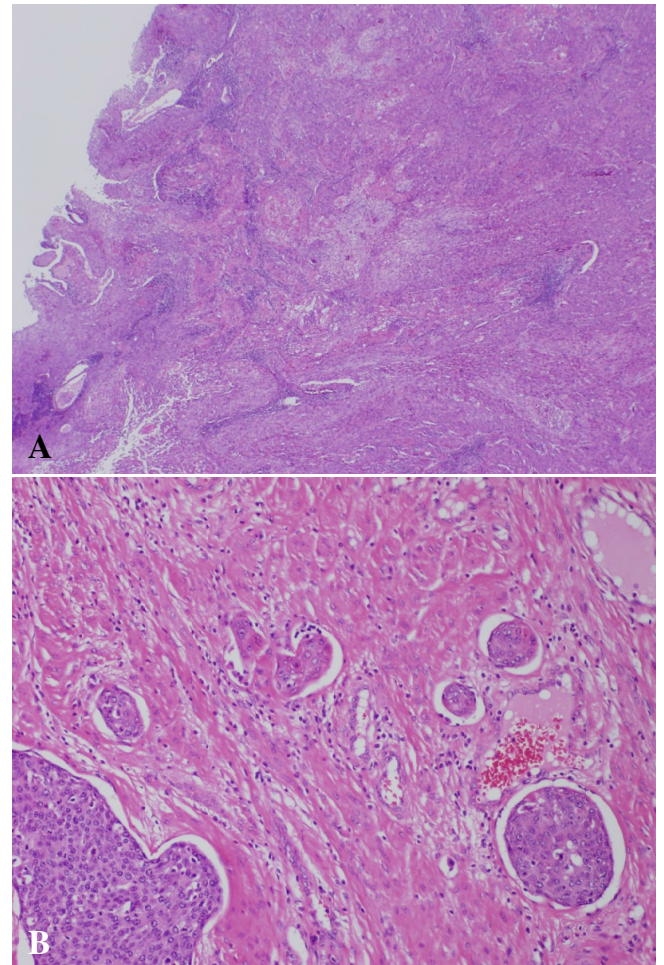


Photo. 6 Histological findings. A : Squamous cell carcinoma of the uterine cervix (HE staining, $\times 40$). B : Tumor cells are also present in the lymphovascular space (HE staining, $\times 100$).

diagnosisである可能性も考慮し、コルポスコピーを施行して病変を確認する必要があると考える。高度病変を疑う場合は、出血のリスクは伴うが組織診も躊躇せず施行し診断することが重要である。近年、本邦では若年の子宮頸癌罹患患者は年々増加傾向にある¹¹⁾。加えて女性の初婚年齢が上昇していることも考慮すると、今後子宮頸癌合併妊娠症例は増加すると予想される。受診契機が妊娠である若年女性に対しても、細胞診異常を呈する場合は、浸潤癌である可能性も念頭におき、慎重に診断、管理すべきであると考え、

筆者らは開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Background : Uterine cervical cancer is one of the most common

malignancies in pregnancy and 1% of women with cervical cancer are pregnant or postpartum at the time of the diagnosis. We report a case of a patient with progressive cervical cancer who was monitored by pap smear through the duration of pregnancy.

Case : An 32-year-old woman presented with the complaint of vaginal bleeding during pregnancy. She was diagnosed clinically as having threatened abortion and later, as having threatened premature delivery. The cytological diagnosis was LSIL at 10 weeks of gestation and HSIL at 22 weeks of gestation. However, the cytopathological findings revealed invasive squamous cell carcinoma at 29 weeks of pregnancy. A Cesarean delivery was performed, followed by radical hysterectomy.

Conclusion : Cytological diagnosis is difficult in pregnant women, especially because of the high frequency interference by copious mucous discharge and atypical genital bleeding. Therefore, in the event of detection of abnormal cytological findings in pregnant women, a colposcopic examination and punch biopsy should be performed.

文 献

- 1) Parkin, D. M., Bray, F., Ferlay, J., Pisani, P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005 ; 55 : 74-108.
- 2) Hunter, M. I., Krishnansu, T., Monk, B. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 2 : current treatment of invasive disease. *Am J Obstet Gynecol* 2008 ; 199 : 10-18.
- 3) Shivers, S. A. Preinvasive and invasive breast and cervical cancer prior to or during pregnancy. *Clin Perinatol* 1997 ; 24 : 369. Review
- 4) Cunningham, F.C., Leveno, K., Bloom, S.L., Hauth, J.C., Gilstrap III, L.C., Wenstrom, K.D. Williams Obstetrics 22th. Genital cancer. New York : Appleton & Lange : 2005. 1264-1265.
- 5) Partridge, E.E., Abu-Rustum, N., Campos, S.M., Fahey, P.J., Farmer, M., Garcia, R., et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology : Cervical Cancer Version 1 : 2011 [Cited 2013 6 10]. Available from : <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=194862>
- 6) Wright, T. C. Jr., Cox, J.T., Massad, L.S., Twiggs, L.B., Wilkinson, E.J. 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical abnormalities. *JAMA* 2002 ; 287 : 2120-2129.
- 7) Krivak, T. H., McBroom, J., Elkas, J. Cervical and vaginal cancer. In : Berek, J., ed. Novak's Gynecology 13thed. Philadelphia : Lippincott, Williams & Wilkins : 2002. 1199.
- 8) 水上尚典, 是澤光彦, 平松裕司, 飯塚美德, 池田智明, 石川浩史・ほか. 産婦人科診療ガイドライン—産科編. 2011. 224-226 [Cited 2013 6 10]. Available from : http://www.jsog.or.jp/activity/pdf/gl_sanka_2011.pdf
- 9) 村田雄二, 編. 合併症妊娠 改訂 2 版. 東京 : メディカ出版 : 2003. 371.
- 10) 長谷川壽彦. 妊娠中の子宮頸癌. *医療* 1996 ; 50 : 601-606.
- 11) Ushijima, K. Current status of gynecologic cancer in Japan. *J Gynecologic Oncology* 2009 ; 20 (2) : 67-71.

症 例

Small cell carcinoma of the ovary of the hypercalcemic type

—Intraoperative cytological findings of a case—

Masayuki SHINTAKU¹⁾, M. D., Kyosuke WADA¹⁾, C. T., I. A. C.,
Tomoko WAKASA²⁾, M. D., Yuka MISE³⁾, M. D.

¹⁾Department of Pathology, Osaka Red Cross Hospital

²⁾Department of Laboratory Medicine, Nara Hospital, Kinki University Faculty of Medicine

³⁾Department of Gynecology and Obstetrics, Osaka Red Cross Hospital

Background : Small cell carcinoma of the ovary of the hypercalcemic type (SCCO-H) is a rare tumor which predominantly affects young women and shows an aggressive biological behavior. Early and accurate pathological diagnosis is highly desirable for the therapy and management of patients. Only a few previous reports have described the cytological findings of this tumor. We report the intraoperative cytological findings of an additional case.

Case : A 39-year-old woman presented with a large left ovarian tumor accompanied by peritoneal dissemination and ascites. Intraoperative cytological examination of ascitic fluid and imprint smears of the cut surface of the extirpated ovarian tumor demonstrated sheet-like clusters of small to medium-sized cells with atypical nuclei and scant cytoplasm. Large polygonal cells with abundant cytoplasm were also admixed. The histopathology of the ovarian tumor demonstrated typical features of SCCO-H.

Conclusion : The cytological findings of SCCO-H are largely non-specific and need to be differentiated from various other ovarian tumors. The distinction from desmoplastic small round cell tumor, a rare soft tissue tumor that occasionally involves the ovary, is particularly difficult and requires adjunct immunohistochemical studies.

Key words : Cytology, Differential diagnosis, Ovary, Hypercalcemia, Small cell carcinoma

I. Introduction

Small cell carcinoma of the ovary is a rare, highly aggressive neoplasm, clinicopathologically subdivided into hypercalcemic^{1,2)} and pulmonary³⁾ types. Small cell carcinoma of the ovary of the hypercalcemic type (SCCO-H) predominantly affects young women and, in most cases, forms a rap-

idly growing, large ovarian mass^{1,2)}. The postoperative prognosis is poor, especially in those patients whose tumors are detected in the advanced stages^{1,2)}.

The cytological findings of SCCO-H have not been well studied, and the literature concerning those is limited to a few reports^{4~7)}. In these reports, the difficulty in the differentiation from other round cell neoplasms, such as granulosa cell tumor, dysgerminoma, undifferentiated carcinoma, and malignant lymphoma, has been emphasized. We report the intraoperative cytological findings obtained from ascites and imprints of the cut surface of the tumor to add another example of this rare ovarian neoplasm, and discuss the cytological differential diagnosis, in particular, the distinction

論文別刷請求先 〒543-8555 大阪市天王寺区筆ヶ崎町5の30 大阪赤十字病院病理診断科 新宅雅幸
平成26年7月15日受付
平成26年11月25日受理

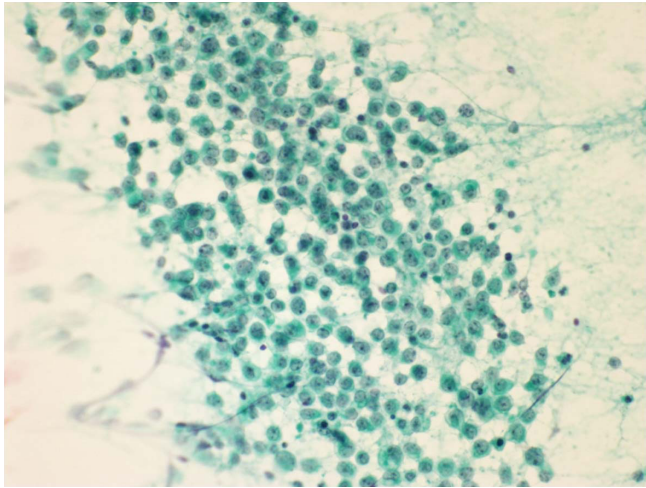


Photo. 1 Imprint smear of the ovarian tumor. Loosely cohesive, sheet-like clusters of small to medium-sized, round or polygonal cells were seen on a relatively clean background (Papanicolaou stain, $\times 25$).

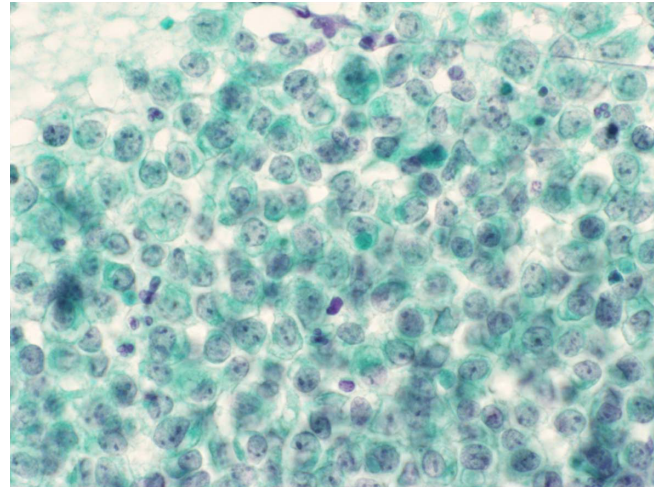


Photo. 2 Tumor cells had large vesicular nuclei with distinct nucleoli and scant cytoplasm (Papanicolaou stain, $\times 100$).

from desmoplastic small round cell tumor, which is a rare soft tissue neoplasm occasionally involving the ovary⁸⁾.

II. Case report

Clinical history

The patient was a 39-year-old woman, gravida 1, para 1, who presented with a large intra-abdominal tumor which had been noticed by the patient herself. Gynecological and radiological examinations revealed a large, solid pelvic mass with a central cystic change. Pelvic peritoneal dissemination, an omental mass, an accumulation of a large amount of ascites, and swelling of pelvic and retroperitoneal lymph nodes were also observed. Blood examination disclosed an elevation of serum CA125 (158.4 U/ml; normal value less than 35 U/ml) and mild hypercalcemia (10.8 mg/dl; normal range 8.2~10.0 mg/dl). At laparotomy, a large left ovarian tumor and multiple metastatic tumors in the omentum and in the pelvic peritoneum were found: ovarian tumor, FIGO Stage IIIC. Left salpingo-oophorectomy with excision of the peritoneal metastatic nodules was performed.

The ovarian tumor, measuring 18 by 13 by 7 cm, was elastic hard and had an irregularly bosselated surface covered by the partly hemorrhagic capsule. The cut surface revealed a yellowish-white and solid tumor with occasional necrosis and large central cystic degeneration. Intraoperative cytological examinations were performed on ascites and also on imprint smears taken from the cut surface of the tumor. The

patient uneventfully recovered but suddenly died on the 24th postoperative day, possibly due to pulmonary embolism. Autopsy was not performed.

Cytological findings

Imprint smears showed loose or compact, sheet-like clusters with mild overlapping of tumor cells. Necrosis was not seen in the background (Photo. 1). These clusters consisted of relatively uniform, small to medium-sized, and round or polygonal cells with large nuclei and scant cytoplasm (Photo. 2). The nucleo-cytoplasmic ratio (N/C ratio) was high. Nuclei were round or slightly irregular in shape and had small but distinct nucleoli. Nuclear atypism and pleomorphism were mild, and chromatin was fine and irregularly distributed. The majority of tumor cells had nuclei with wrinkled nuclear membrane occasionally showing irregular, focal thickening. No nuclear grooves or nuclear molding was seen. The cytoplasm was lace-like and palely stained by light-green, and the cytoplasmic margin was occasionally indistinct. Large polygonal cells with a similar nuclear appearance but more abundant cytoplasm were found focally (Photo. 3), and cells containing a perinuclear hyaline inclusion which was stained by light-green and showing signet ring cell-like features were also observed (Photo. 4). Call-Exner bodies were not found. The stromal material surrounding cell clusters was occasionally stained metachromatic with Giemsa stain. Cytological specimens of ascitic fluid contained tumor cells showing similar findings to those in the imprint smears, except degenerative changes.

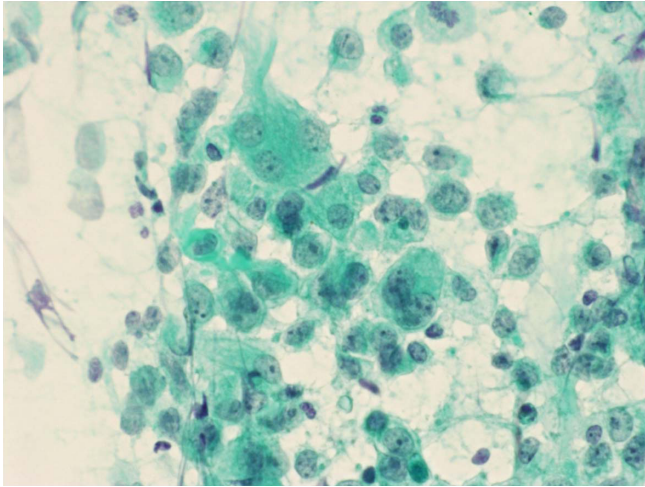


Photo. 3 Aggregates of large polygonal cells with abundant, pale cytoplasm were focally found (Papanicolaou stain, $\times 100$).

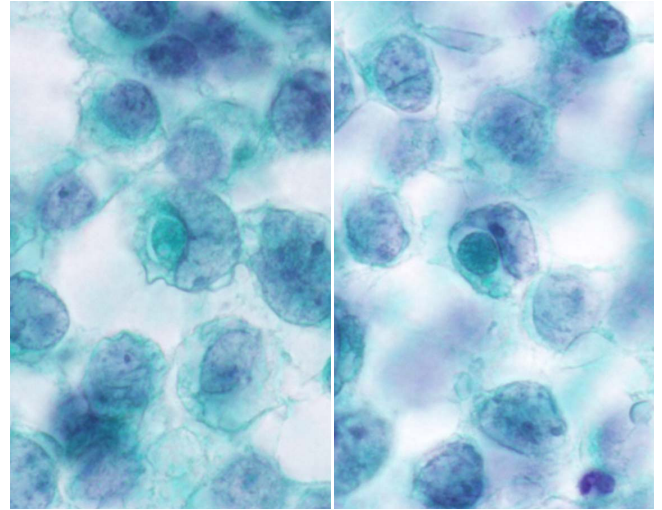


Photo. 4 In some large cells, an intracytoplasmic hyaline inclusion pushed away the nucleus and produced a signet ring cell-like appearance (Papanicolaou stain, $\times 250$).

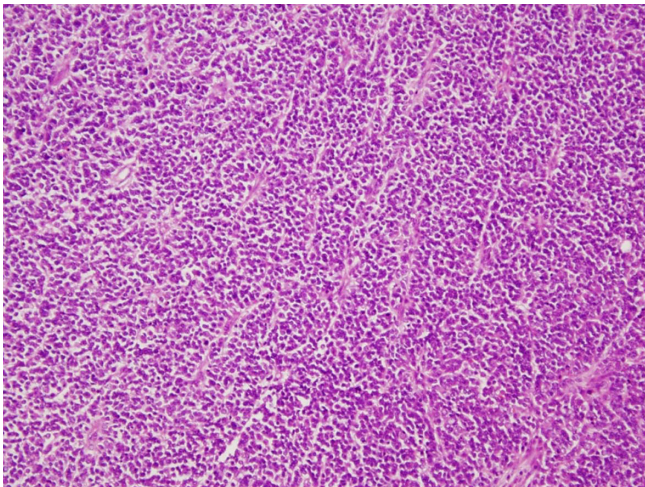


Photo. 5 The ovarian tumor predominantly consisted of a dense and diffuse proliferation of small to medium-sized cells with a high N/C ratio (HE stain, $\times 25$).

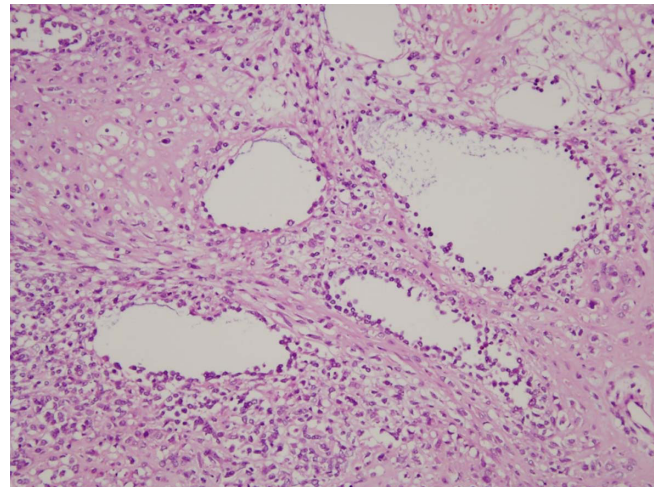


Photo. 6 Large follicular structures were occasionally found. The stroma contained variable amounts of collagen fibers (HE stain, $\times 25$).

Histopathological and immunohistochemical findings

The ovarian tumor was highly cellular and consisted of a sheet-like, dense, and diffuse proliferation of round cells (Photo. 5). No distinct glandular structures were observed, but the formation of small, solid cellular nests and a cord-like or reticular arrangement of tumor cells on the myxoid matrix were occasionally seen. In some areas, tumor cells formed large follicular structures (Photo. 6). The stroma consisted of collagen fibers of various amount, and the central region adjoining the cystic space was densely sclerotic. Stromal blood vessels were poorly developed, and large

areas of coagulation necrosis were seen. Individual tumor cells were small to medium-sized and had a high N/C ratio (Photo. 7). Irregularly round nuclei had a moderate amount of chromatin and small nucleoli, and many mitotic figures were found (about 15 per 10 high-power fields). The amphophilic or eosinophilic cytoplasm was scant and had an indistinct margin. Some tumor cells had an intracytoplasmic vacuole or a hyaline inclusion in the paranuclear region. Large polygonal cells with vesicular nuclei and abundant cytoplasm formed solid cell nests in many areas (Photo. 8). Tumor cells with intracytoplasmic mucus were not found.

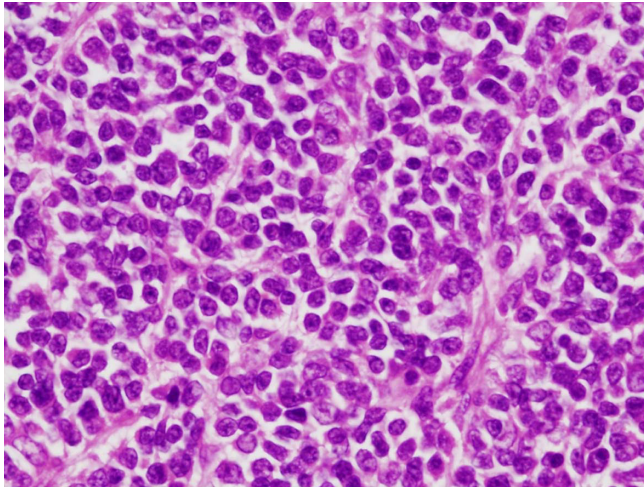


Photo. 7 Tumor cells had atypical, hyperchromatic nuclei and scant cytoplasm (HE stain, $\times 100$).

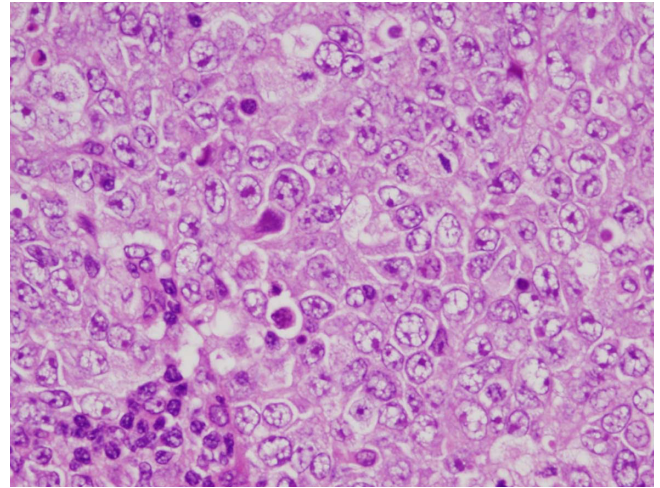


Photo. 8 Large, round, or polygonal cells with abundant cytoplasm were found to form solid cell nests. Lymphocytic infiltration is seen in the left lower corner (HE stain, $\times 100$).

The metastatic lesions on the peritoneal surface showed similar features to those of the primary tumor.

On immunohistochemical studies of paraffin sections, tumor cells were diffusely positive for vimentin, and focal immunoreactivity was found for cytokeratin, synaptophysin, and CD56. Tumor cells were not immunoreactive for epithelial membrane antigen, CA125, chromogranin A, α -inhibin, desmin, CD3, or CD20. The results of immunohistochemical studies performed on the imprint smears were the same as those for paraffin sections.

III. Discussion

SCCO-H was first reported by Dickersin et al.¹⁾, and its clinical and pathological characteristics were fully described later by Young et al.²⁾. SCCO-H predominantly affects young women and usually forms a rapidly growing, large, unilateral ovarian mass. In the advanced stage, peritoneal dissemination and lymph node metastasis commonly occur, and the postoperative prognosis is poor in most cases. This tumor is characterized by a peculiar paraneoplastic syndrome, hypercalcemia, which is seen in about 60% of patients and provides an important clue for the clinical diagnosis^{1,2)}. The pathomechanism for the development of paraneoplastic hypercalcemia in SCCO-H has not been elucidated, but some investigators immunohistochemically demonstrated the production of parathyroid hormone (PTH)^{9,10)} or PTH-related protein^{7,11)} by neoplastic cells.

The descriptions of cytological findings of this rare but

well-known ovarian cancer are unexpectedly few, and, to our knowledge, have been reported in only four articles^{4~7)}. In these reports, the cytological findings were loosely cohesive clusters of small to large polygonal cells with a rather nondescript cytological appearance. Occasional molding of tumor cells and the rare occurrence of hyaline globules and signet ring cells were referred to as characteristic findings^{4~6)}. The findings obtained in our case are, as a whole, concordant with these previous observations. These cytological characteristics are largely non-specific and also seen in many other ovarian neoplasms, such as granulosa cell tumor (GCT) of adult and juvenile types, dysgerminoma, undifferentiated carcinoma, malignant lymphoma, and primitive neuroectodermal tumor, and the differential diagnosis is difficult and often impossible solely on the basis of the cytological findings.

In many previous reports on SCCO-H, the cytological and histopathological differentiation from GCT has been repeatedly emphasized. Several investigators have reported the cytological features of GCT of adult¹²⁾ and juvenile¹³⁾ types. The cytological characteristics of the former (adult GCT) are hypercellularity with overlapping cell clusters, perivascular tumor cells with inflammatory changes, spindle-shaped stromal cells, Call-Exner bodies, and prominent nuclear grooves¹²⁾. The N/C ratio is low compared with that in SCCO-H. In the latter (juvenile GCT), in addition to large polygonal tumor cells, spindle-shaped stromal cells are intermingled¹³⁾. Although specific or pathognomonic cytological

findings are lacking, the absence of nuclear hyperchromasia and atypism, the absence of necrosis, and a uniform nuclear appearance, are suggestive of juvenile GCT¹³⁾, and, in problematic cases, in addition to the clinical information of hypercalcemia (if present), the immunohistochemistry for cytokeratin and α -inhibin will be helpful for the differentiation of SCCO-H from juvenile GCT.

We add another rare tumor, desmoplastic small round cell tumor (DSRCT), to the above list of differential diagnosis. DSRCT is a rare soft tissue neoplasm that usually affects young adults and widely involves the abdominal and pelvic peritoneum⁸⁾. Ovarian involvement, which occasionally leads to a large mass, has been reported. The cytological findings of DSRCT are summarized as moderately to highly cellular clusters of medium-sized cells with a high N/C ratio, with irregular nuclei occasionally showing molding and scant, often vacuolated cytoplasm¹⁴⁾. DSRCT thus shares many cytological features with SCCO-H. The differentiation of SCCO-H from DSRCT is very difficult based on cytological specimens alone, because DSRCT is mainly characterized by the divergent differentiation of tumor cells and peculiar desmoplastic stroma which separates solid cell nests⁸⁾. For the distinction of both neoplasms, in addition to immunohistochemical examination, a cytogenetic study may be useful. DSRCT is known to have a consistent chromosomal translocation, t (11 ; 22) (p13 ; q12)¹⁵⁾, which was reported to be demonstrable in cytological specimens by fluorescence *in situ* hybridization analysis.

The origin and histogenesis of SCCO-H still remain controversial^{1,2,9)}: origins from surface epithelial cells, sex cord-stromal cells, neuroectodermal cells, and germ cells have been suggested. In the present case, tumor cells were diffusely immunoreactive for vimentin and focally for cytokeratin. These findings are concordant with the immunohistochemical findings described in previous reports^{2,9)}. Although focal immunoreactivities for synaptophysin and CD56 were also noted, these results do not necessarily support a neuroendocrine differentiation, because the immunoreactive tumor cells were small in number and these markers are not entirely specific for neuroendocrine differentiation.

Cytological diagnosis, particularly intraoperative, of ovarian tumors has become an important diagnostic tool complementary to the histopathological diagnosis of frozen sections. Although SCCO-H is a rare tumor with an as yet controversial histogenetic origin, precise knowledge of the cyto-

logical findings of this tumor is necessary for accurate diagnosis, which has significant implications for the management of patients. In case of the intraoperative cytological diagnosis of imprint smears, gross examination of the cut surface of the ovarian tumor is feasible and it may assist the cytological diagnosis to a certain degree. The cut surface of SCCO-H has a fleshy, tan to white appearance and shows frequently extensive necrosis²⁾. These findings of the cut surface are distinct from those of GCT of adult and juvenile types. However, SCCO-H closely resembles and is not distinguishable from dysgerminoma or malignant lymphoma on gross examination²⁾. In the present case, the intraoperative cytological findings such as high N/C ratio, irregularity of the nuclear membrane, and the absence of nuclear grooves or Call-Exner bodies, helped to exclude the diagnostic possibility of GCT and to confirm the frozen section diagnosis of "carcinoma", but the definitive diagnosis of SCCO-H could not be attained during the operation.

Intraoperative cytological diagnosis of peritoneal fluid is especially important for the decision of the operative procedures and also for the prognostication in patients with ovarian tumors. As stated by Selvaggi⁵⁾ and Umezawa et al.⁶⁾, cytological findings of tumor cells of SCCO-H in peritoneal fluid are characterized by the occurrence of clusters or single malignant cells with scant cytoplasm and atypical large nuclei which occasionally show nuclear molding. They can be easily distinguished from reactive mesothelial cells or macrophages in most patients.

We declare that we have no conflict of interest.

We declare that we do not receive any grants or funding.

抄 録

背景：高カルシウム血症を伴う卵巣小細胞癌は、若年女性にまれに発生する細胞起源不明の高悪性度腫瘍であるが、その細胞像についての報告は少ない。

症例：39歳、女性。腹部腫瘍を自覚して受診。左卵巣に径約18 cmの腫瘍を認め、子宮ならびに両側付属器摘出術を施行したが、術後24日肺塞栓症のため死亡された。術前の血清カルシウム値は10.8 mg/dL。術中の腹水細胞診、摘出腫瘍断面の捺印細胞診では、結合性の乏しい小型類円形～多角形細胞がシート状に増殖。核細胞質比は高いが、核クロマチンは淡明。核膜の不規則な肥厚を散見し、小型核小体を認めた。細胞質はレース状でライトグリーンに淡染し、核に接して硝子様封入体を認める細胞もあった。組織学的には小型細胞の密なびまん性増殖よりなる腫瘍で、濾胞状構造、大型異型細胞の増殖巣も

混在していた。免疫組織化学的に腫瘍細胞は vimentin, cytokeratin 陽性であった。

結論：高カルシウム血症型卵巣小細胞癌の細胞像は特異的所見に乏しく、dysgerminoma, 悪性リンパ腫などとの鑑別は細胞像のみからでは困難であり、臨床像, 免疫組織化学所見などを総合して判定を下す必要がある。

References

- 1) Dickersin, G. R., Kline, I. W., Scully, R. E. Small cell carcinoma of the ovary with hypercalcemia. A report of eleven cases. *Cancer* 1982 ; 49 : 188-197.
- 2) Young, R. H., Oliva, E., Scully, R. E. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. A clinicopathological analysis of 150 cases. *Am J Surg Pathol* 1994 ; 18 : 1102-1116.
- 3) Eichhorn, J. H., Young, R. H., Scully, R. E. Primary ovarian small cell carcinoma of pulmonary type. A clinicopathologic, immunohistologic, and flow cytometric analysis of 11 cases. *Am J Surg Pathol* 1992 ; 16 : 926-938.
- 4) Dharan, M. Intraoperative cytology of small cell carcinoma of the ovary with hypercalcemia. A case report. *Acta Cytol* 1993 ; 37 : 61-66.
- 5) Selvaggi, S. M. Small-cell carcinoma of the ovary in peritoneal fluid. *Diagn Cytopathol* 1994 ; 11 : 266-270.
- 6) Umezawa, T., Nomura, K., Yamaguchi, Y., Kobayashi, S., Yasuda, M. Cytological findings of ovarian small cell carcinoma of the hypercalcemic type. *J Jpn Soc Clin Cytol* 2005 ; 44 : 144-148.
- 7) Kurabayashi, T., Matsushita, H., Abe, N., Karube, Y., Seino, H., Shida, Y., et al. A case of small cell carcinoma of the ovary with severe hypercalcemia. *J Jpn Soc Clin Cytol* 2008 ; 47 : 127-130.
- 8) Gerald, W. L., Miller, H. K., Battifora, H., Miettinen, M., Silva, E. G., Rosai, J. Intra-abdominal desmoplastic small round-cell tumor. Report of 19 cases of a distinctive type of high-grade polyphenotypic malignancy affecting young individuals. *Am J Surg Pathol* 1991 ; 15 : 499-513.
- 9) Aguirre, P., Thor, A. D., Scully, R. E. Ovarian small cell carcinoma. Histogenetic considerations based on immunohistochemical and other findings. *Am J Clin Pathol* 1989 ; 92 : 140-149.
- 10) Chen, L., Dinh, T. A., Haque, A. Small cell carcinoma of the ovary with hypercalcemia and ectopic parathyroid hormone production. *Arch Pathol Lab Med* 2005 ; 129 : 531-533.
- 11) Matias-Guiu, X., Prat, J., Young, R. H., Capen, C. C., Rosol, T. J., Delellis, R. A., et al. Human parathyroid hormone-related protein in ovarian small cell carcinoma. An immunohistochemical study. *Cancer* 1994 ; 73 : 1878-1881.
- 12) Ali, S., Gattuso, P., Howard, A., Mosunjac, M. B., Siddiqui, M. T. Adult granulosa cell tumor of the ovary. Fine-needle-aspiration cytology of 10 cases and review of literature. *Diagn Cytopathol* 2008 ; 36 : 297-302.
- 13) Shintaku, M., Sangawa, A., Matsumoto, T., Ohtsuka, K. Juvenile granulosa cell tumor of the ovary. Imprint cytology findings. *Acta Cytol* 2002 ; 46 : 1173-1175.
- 14) Crapanzano, J. P., Cardillo, M., Lin, O., Zakowski, M. F. Cytology of desmoplastic small round cell tumor. A series including findings in ThinPrep. *Cancer (Cytopathology)* 2002 ; 96 : 21-31.
- 15) Sawyer, J. R., Tryka, A. F., Lewis, J. M. A novel reciprocal chromosome translocation t (11 ; 22) (p13 ; q12) in an intraabdominal desmoplastic small round-cell tumor. *Am J Surg Pathol* 1992 ; 16 : 411-416.

乳腺細胞診検体における CK5/14+p63+CK7/18 カクテル抗体による多重染色の基礎的検討

米 亮祐¹⁾ 鹿股 直樹^{1,2)} 福屋美奈子¹⁾ 鐵原 拓雄¹⁾ 森谷 卓也^{1,2)}

川崎医科大学附属病院病理部¹⁾, 川崎医科大学病理学²⁾

I. はじめに

CK5/14+p63+CK7/18 カクテル抗体を用い、細胞診標本での多重染色プロトコルを確立するための基礎的検討を行ったので報告する。

II. 方 法

手術によって切除された乳腺腫瘍に対し、穿刺吸引細胞診を行い、剥離防止コートスライドガラス PLATINUM-PRO (松浪硝子) に各 4 枚の標本作製し、95%アルコールで固定した。パパニコロウ染色にて細胞の採取を確認後、免疫染色を行った。症例は 10 例で、良性腫瘍 4 例、悪性腫瘍 6 例であった。条件は賦活操作なし、あるいは Target Retrieval Solution, pH9 (Dako) を用いた 95℃ 温浴を、10 分、20 分、40 分の 3 種類の条件で試みた。一次抗体には CK5/14+p63+CK7/18 (Biocare Medical)、二次抗体は MACH2 Double Stain 2 (Biocare Medical) を用い、それぞれ室温で 30 分反応させた。発色は ChemMateDAB (DAKO) にて 5 分間反応させ、続いて Vulcan Fast Red Chromogen Kit 2 (Biocare Medical) にて Fast Red 発色 15 分を行った。

III. 結 果

賦活なしの条件では CK5/14 における細胞質の染色性 (茶色) は良好であったが、核内抗原 (p63) には陽性所見は得られなかった (Photo. 1)。pH9, 温浴 10 分、20 分では核、細胞質ともに良好な発色がみられた。温浴の長さについては、10 分では p63 の染色性が弱い¹⁾が、20 分では十分な発色がみられた。なお、一次抗体および二次抗体をそれぞれ除いた工程では、何も染色されなかった。

IV. 考 察

CK5/14+p63+CK7/18 カクテル抗体には CK5/14, p63, CK7/18 が含まれている (Table 1)。高分子ケラチンである CK5/14 は基底細胞および筋上皮細胞の細胞質に発現し、p63 は筋上皮細胞の核で発現しており、低分子ケラチンである CK7/18 は管腔上皮細胞の細胞質を認識する^{1,2)}。CK5/14, p63 らはおのおの DAB により茶色で発色させることができ、CK7/18 は alkaline phosphatase にて赤色に発色させることができる。

良悪性に判定を苦慮する症例に遭遇する頻度は今後、増加することが予想される。そうしたなか、免疫細胞化学的検索が必要とされる場合、カクテル抗体の存在は、重要である。しかし、賦活方法の選択を誤ると、誤診につながる可能性がある。よって、最適な条件設定が必要である。

V. ま と め

標本枚数が限られている細胞診標本において、複数の抗体を染色できるカクテル抗体は診断補助に重要な存在になると期待される。

Optimization of multiple staining with a CK5/14+p63+CK7/18 cocktail antibody for breast cytology specimens

Ryosuke YONE¹⁾, C. T., I. A. C., Naoki KANOMATA^{1,2)}, M. D., Minako FUKUYA¹⁾, C. T., I. A. C., Takuo KANAHARA¹⁾, C. T., C. M. I. A. C., Takuya MORIYA^{1,2)}, M. D.

¹⁾Department of Pathology, Kawasaki Medical School Hospital

²⁾Department of Pathology 2, Kawasaki Medical School

論文別刷請求先 〒701-0192 岡山県倉敷市松島 577 川崎医科大学附属病院病理部 米 亮祐

平成 26 年 9 月 10 日受付

平成 27 年 1 月 7 日受理

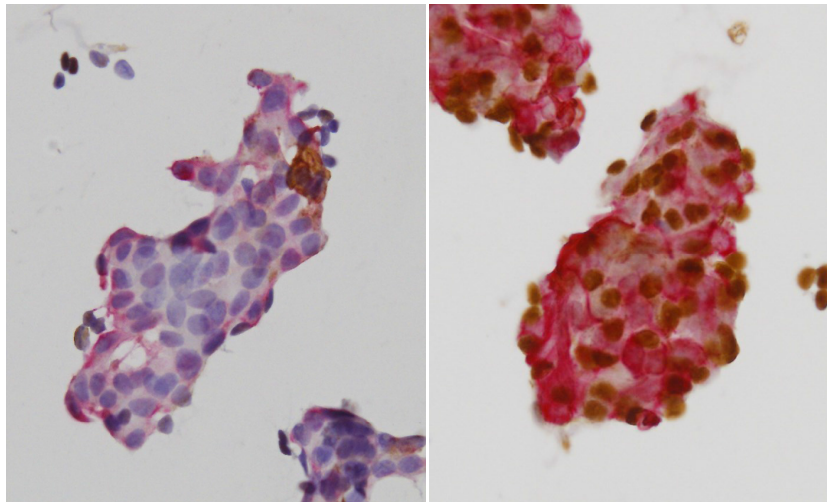


Photo. 1 Fibroadenoma. Left : Myoepithelial cells in the cluster fail to show immuno-reactivity for p63 nor high-molecular weight cytokeratin without the antigen retrieval method (Immunocytochemistry with CK5/14 + p63 + CK7/18, $\times 40$). Right : Myoepithelial cells are stained with brown (nuclei for p63 and cytoplasm for CK5/14) with antigen retrieval using the Target Retrieval Solution, pH9 for 20 minutes. The luminal epithelium is also stained with red for CK7/18. The “Mosaic pattern” is evident (Immunocytochemistry with CK5/14 + p63 + CK7/18, $\times 40$).

Table 1 Composition of the CK5/14 + p63 + CK7/18 cocktail

Antibody	anti-CK5	anti-CK14	anti-p63	anti-CK7	anti-CK18
Clone	XM26	LL002	4A4	BC1	E431-1
Source	Mouse	Mouse	Mouse	Rabbit	Rabbit
	monoclonal	monoclonal	monoclonal	monoclonal	monoclonal
Epitope/ Antigen	CK5	CK14	p63	CK7	CK18
Cellular Localization	Cytoplasmic	Cytoplasmic	Nuclear	Cytoplasmic	Cytoplasmic
Staining	Brown (DAB)	Brown (DAB)	Brown (DAB)	Red (Vulcan red)	Red (Vulcan red)

筆者らは開示すべき利益相反状態はありません。

Multicolor immunocytochemistry using a cocktail antibody is becoming an important ancillary method.

Abstract

文 献

The aim of the present study was to obtain the optimal immunocytochemical staining condition for a CK5/14 + p63 + CK7/18 cocktail antibody.

Fine needle cytology smear slides from surgically resected breast nodules were used. Immunocytochemical slides were compared under four different antigen retrieval conditions.

Twenty minutes with pH9 retrieval produced good staining for the CK5/14 + p63 + CK7/18 cocktail antibody.

Only a few slides are available for breast cytology in routine practice.

- 1) Moriya, T., Kanomata, N., Kozuka, Y., Fukumoto, M., Iwachido, N., Hata, S., et al. Usefulness of immunohistochemistry for differential diagnosis between benign and malignant breast lesions. *Breast Cancer* 2009 ; 16 : 173-178.
- 2) Hicks, D. G. Immunohistochemistry in the diagnostic evaluation of breast lesions. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2011 ; 19 : 501-505.

肺腺癌と扁平上皮癌の鑑別に有用な多重免疫染色法

池田 聡 永田 千草 鈴木 恵子

土浦協同病院病理診断部

I. はじめに

近年、肺癌の治療のために扁平上皮癌と非扁平上皮癌を鑑別することが求められている¹⁾。しかし、肺生検や細胞診の標本での少ない腫瘍細胞に対して正確な鑑別を行うのは容易ではない。われわれは、腫瘍細胞の客観的な鑑別のために、一度の染色で判定ができる多重染色法を考案したので報告する。

II. 対象と方法

対象は当院で手術摘出された腺癌 31 例、扁平上皮癌 12 例、その他の非小細胞肺癌として大細胞癌 2 例、腺扁平上皮癌 2 例、多形癌 1 例の計 48 例から作成された腫瘍捺印細胞標本である。この標本に対し 4 つの抗体を混合して免疫染色を行い、マウス抗体とラビット抗体を別々の色素で検出できるポリマー試薬を用いて発色するプロトコルを検討した。腺癌のマーカーとして TTF-1 (クローン SPT24 ライカマイクロシステムズ社 100 倍希釈)、Napsin A (ポリクローナル ニチレイバイオサイエンス社 希釈済み) を、扁平上皮癌のマーカーとして p40 (ポリクローナル ミリポア社 1000 倍希釈)、CK5 (クローン XM26 ライカマイクロシステムズ社 100 倍希釈) をそれぞれ選択した。前処理は出力 500 w の電子レンジを用いた加熱処理を pH6.0 のクエン酸緩衝液中で 15 分間行い、その後 20 分間空冷を

行った。一次抗体の反応時間は室温で 90 分間行った。この染色では TTF-1 と CK5 がマウス由来であり、Napsin A と p40 がラビット由来であるため腺癌と扁平上皮癌では発色するパターンが正反対になるように調整した。抗体の混合は希釈済みの Napsin A 抗体にそれぞれ使用濃度になるように残り 3 つの抗体を添加して行った。ポリマー試薬は HRP 標識抗マウス IgG 抗体と AP 標識抗ラビット IgG 抗体が混合された MACH2 (Biocare Medical 社) を 30 分反応させ、HRP の発色基質として DAB (茶色)、AP の発色基質としてファスト赤 (赤色) を用いて発色した。なお、陰性陽性の判定は、どちらかが 10% 以上の細胞で明らかに発色している場合陽性と判定した。判定時には最終組織診断の結果を参照せず判定をブラインドで行った。また、この検討にあたっては院内の倫理委員会の承認を得た。

III. 結 果

染色の結果、腺癌では核が TTF1 により茶色に、細胞質が Napsin A により赤に染色し、扁平上皮癌ではその逆に核が p40 により赤に、細胞質が CK5 により茶色に発色した (Photo. 1)。腺癌では TTF1 または Napsin A どちらかが陽性の例は 31 例中 30 例であった。陰性の 1 例は粘液腺癌であった。p40、CK5 に陽性例はなかった。このことより腺癌に対するこの染色の感度は 97%、特異度は 100% となった。扁平上皮癌では 12 例全例が p40、CK5 のどちらかが陽性であり TTF1 または Napsin A に陽性の例はなかった。このことよりこの染色の扁平上皮癌に対する感度、特異度はともに 100% であった。その他の非小細胞癌については 5 例中 4 例 (大細胞癌 2 例、腺扁平上皮癌 2 例、多形癌 1 例) では 4 つの抗体にともに陽性とならず、腺癌にも扁平上皮癌にも当てはまらない結果となった。これらの例は分化度が低いと抗原の発現が乏しいことによると考えられた。残り 1 例は腺癌の染色結果であり、この例は腺扁平上皮癌で細胞所見からその標本には腺癌の部分のみが採取されて

Dual color immunocytochemistry for differential diagnosis between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma

Satoshi IKEDA, C. T., I. A. C., Chigusa NAGATA, M. D., Keiko SUZUKI, M. D.

Department of Pathology, Tsuchiura Kyodo General Hospital

論文別刷請求先 〒 300-0053 茨城県土浦市真鍋新町 11 の 7 土浦協同病院病理診断部 池田 聡

平成 26 年 8 月 6 日受付

平成 27 年 1 月 7 日受理

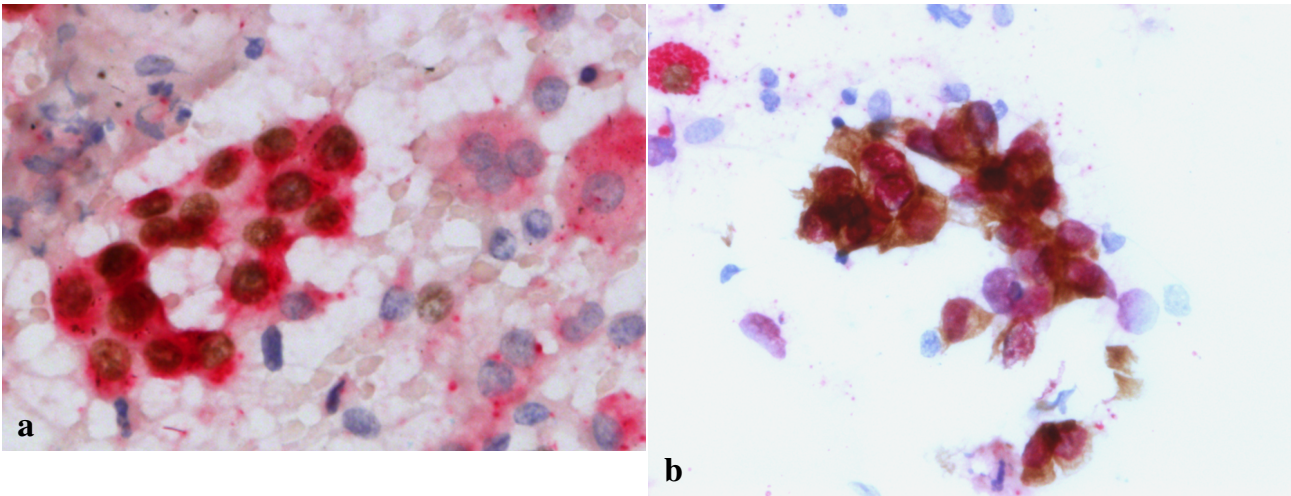


Photo. 1 a : A case of adenocarcinoma. The nucleus was stained brown and cytoplasm red. b : A case of squamous cell carcinoma. The nucleus was stained red and the cytoplasm brown (×400).

Table 1 Comparison of the histological diagnosis between the results of dual-color immunocytostaining

	Adenocarcinoma	Squamous cell carcinoma	Other non-small cell carcinoma
TTF-1- and/or NapsinA-positive	30	0	1
p40- and/or CK5-positive	0	12	0
Both negative	1	0	4
Total	31	12	5

いた (Table 1).

IV. 考 察

非小細胞肺癌に関しては扁平上皮癌か否かの判定は治療法の選択に必要である。このため以前より鑑別のための免疫染色の研究は盛んに行われている²⁾。組織標本と違って細胞標本では連続切片が作成できないので一回の染色で結果が出せることが求められる。問題となる細胞集塊に対しこの多重染色を行うことは、かぎられた少数の細胞判定に客観性をもたせることができ有用と考えられる。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

We describe the multiplex immunostaining method, involving the use

of a cocktail of four antibodies, which is effective for the diagnosis of non-small cell lung cancer. In our examination, the staining showed 97% sensitivity and 100% specificity for the diagnosis of adenocarcinoma, and 100% sensitivity and specificity for the diagnosis of squamous cell carcinoma.

文 献

1) Aikawa, E., Kawahara, A., Hattori, S., Yamaguchi, T., Abe, H., Taira, T., et al. Comparison of the expression levels of napsin A, thyroid transcription factor-1, and p63 in nonsmall cell lung cancer using cytocentrifuged bronchial brushings. *Cancer Cytopathol* 2011 ; 119 : 335-345.

2) Whithaus, K., Fukuoka, J., Prihoda, T. J., Jagirdar, J. Evaluation of napsin A, cytokeratin 5/6, p63, and thyroid transcription factor 1 in adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma of the lung. *Arch Pathol Lab Med* 2012 ; 136 : 155-162.

短 報

尿路上皮癌との鑑別が困難であった前立腺導管腺癌の1例

鯨島 彩香 田上 圭二 神尾多喜浩

済生会熊本病院中央検査部病理

I. 緒 言

前立腺導管腺癌は前立腺導管由来の腺癌で、全前立腺癌の約1.0%とまれな悪性腫瘍である¹⁾。

今回われわれは尿路上皮癌との鑑別が困難であった前立腺導管腺癌を経験したので、細胞および組織像とともに考察を加えて報告する。

II. 症 例

患 者：80歳代、男性。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：近医で前立腺肥大症を経過観察中、肉眼的血尿と排尿障害が出現し当院に紹介された。前立腺MRIでは外腺正中部に2cmの高信号域がみられ、造影で早期濃染像と後期相のwashoutを認めた。左右の外腸骨リンパ節腫大もみられ、画像的には前立腺癌およびそのリンパ節転移が疑われた。自然尿細胞診で尿路上皮癌疑いと診断され、膀胱尿道鏡では前立腺尿道部に乳頭状腫瘍がみられ、経尿道的前立腺切除術（TUR-P）が施行された。なお、TUR-P時PSA 3.8 ng/ml（正常値4.0以下）であった。

III. 細胞学的所見

出血・壊死物などを背景に、核の腫大した細胞が散在し、大小の不規則な形を呈する重積性集塊も多数出現していた。腫瘍細胞は小～中型で、核/細胞質比は平均80%ほどであった。細胞質は大半ライトグリーン好染性であったが、

細胞質が顆粒状を呈する腫瘍細胞も少数認めた。核偏在性で、核の大小不同と核形不整、著明に腫大した核小体が見られた。核クロマチンは細顆粒状で、不均等に増量していた（Photo. 1）。核異型が若干乏しく、腺細胞への分化を思わせる所見に乏しいことから、尿路上皮癌疑いと診断した。

IV. 病理学的所見

線維血管性間質を軸に、クロマチンの増量と核の重層化、明瞭な核小体を有する高円柱状の腫瘍細胞が乳頭状または腺管状、充実に増殖し、多数の核分裂像やアポトーシス小体を認めた。充実胞巣内に面疱状壊死はみられなかったが、間質に広範な壊死を認めた。免疫染色では腫瘍細胞がPSA陽性であった（Photo. 2）。前立腺尿道の乳頭状病変であること、免疫染色も含めた組織学的所見から、前立腺由来の導管腺癌と診断された。

V. 考 察

前立腺導管腺癌の典型例は、前立腺尿道の精丘部に外向性の乳頭状隆起性腫瘍として発生するため、血尿や排尿障害をきたすことが多い²⁾。前立腺導管腺癌の多くが尿道近傍の導管から発生することから、前立腺生検で検出されないこともまれではなく、膀胱尿道鏡で腫瘍を確認し、経尿道の腫瘍切除術によって確定診断がなされることも多い。また、PSAは陰性、弱陽性を示すことが多く、病期が進行していても低値にとどまる傾向が強い³⁾。自験例も当院外来受診時PSA 6.45 ng/ml、TUR-P時PSA 3.8 ng/mlであった。

一方、癌の発生部位ならびに発育形態から、尿中に腫瘍細胞がみられる可能性が高い。特徴的な細胞所見として、大小の乳頭状集塊、細胞の柵状配列および不規則重積性、淡明な細胞質、重積性の目立つ円～卵円形の核、細顆粒状のクロマチンなどがあげられる⁴⁾。部分的に尿路上皮癌との鑑別が問題となるが、高円柱状の柵状配列、明瞭な核小体、比較的軽い核異型が鑑別点となりえる⁵⁾。自験例の自然尿細胞診では重積性の強い細胞集塊がみられた。しか

A case of prostatic duct adenocarcinoma closely mimicking urothelial carcinoma in the voided urine cytology

Ayaka SAMESHIMA, C. T., J. S. C., Keiji TANOUE, C. T., I. A. C., Takahiro KAMIO, M. D.

Department of Pathology, Saiseikai Kumamoto Hospital

論文刷請求先 〒861-4193 熊本市南区近見5の3の1 済生会熊本病院中央検査部病理 鯨島彩香

平成26年8月12日受付

平成27年1月6日受理

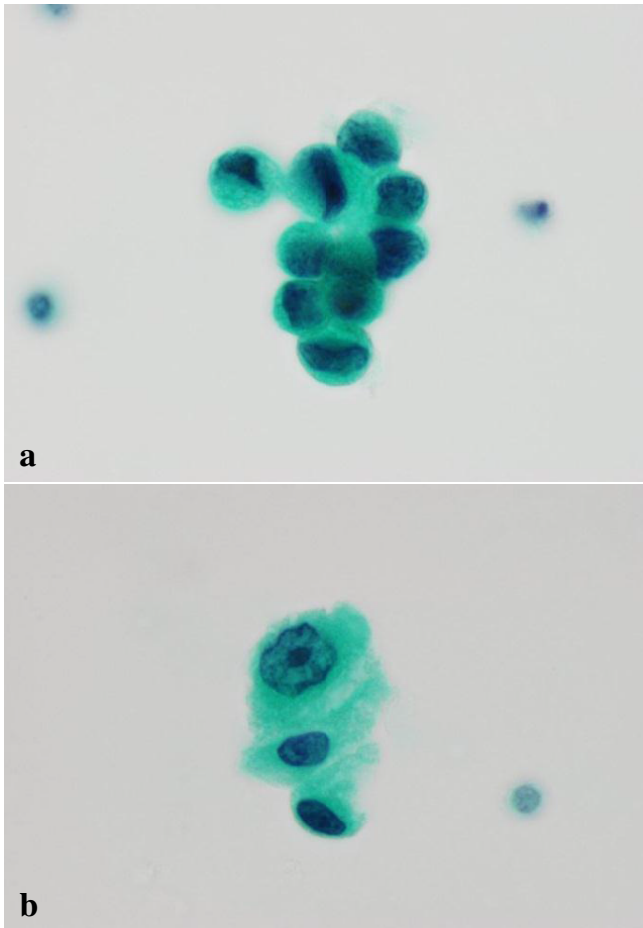


Photo. 1 Voided urine cytology. a : Irregular-sized tumor cells show numerous aggregation (Pap. staining, $\times 100$). b : Tumor cells demonstrate a relatively high N/C ratio and hyperchromasia of the nucleus (Pap. staining, $\times 100$).

し、核異型や高円柱状あるいは柵状配列など腺分化を示す所見に乏しく、尿路上皮癌との鑑別が困難であった。診断には、腫瘍の発生部位、発育形態が鑑別の一助になり、免疫染色も有用であった。本腫瘍を鑑別診断の一つとして知っておく必要がある。

本論文は利益相反に該当しない。

Abstract

We report herein on a case of prostatic duct adenocarcinoma. An 84-year-old man was admitted to our hospital with dysuria and macroscopic hematuria. Cystoscopy of the lower urinary tract showed a papillary tumor in the prostatic urethra. In the voided urine cytology, tumor cells with a relatively high N/C ratio and hyperchromasia of the nucleus showed numerous irregular-sized aggregations.

Histologically, the adenocarcinoma consisted of tall columnar tumor cells and a papillary pattern was seen. Immunohistochemically, the

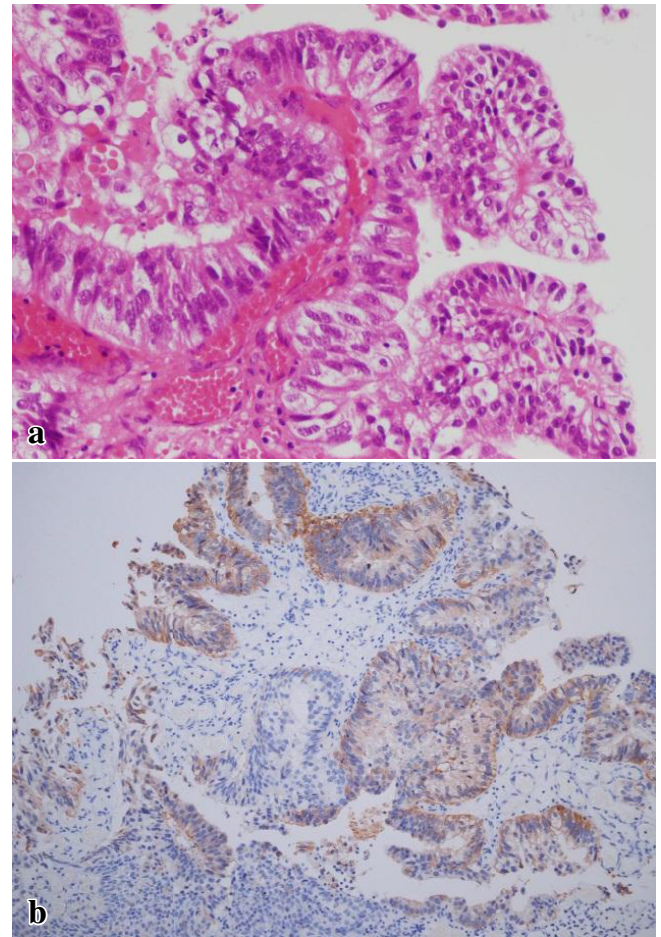


Photo. 2 TUR-P specimen. a : Tumor cells have proliferated in the papillary structure (H. E. staining, $\times 20$). b : Tumor cells are positive for PSA (Immunohistochemical staining, $\times 10$).

tumor cells were positive for PSA.

Differentiation between prostatic duct adenocarcinoma and urothelial carcinoma depends on identification of the cellular columnar features and immunohistochemistry.

文 献

- 1) 古里征國. 前立腺, 精囊. 向井 清, 真鍋俊明, 深山正久, 編. 外科病理 第4版第2刷. 東京: 文光堂; 2006. 993-1016.
- 2) 牛田 博, 小泉修一, 岡田祐作. 移行上皮癌と鑑別困難であった前立腺導管癌の1例. 泌紀 2004; 50 (8): 535-538.
- 3) Wein, A. J., Kavoussi, L. R., Novick, A. C., Partin, A.W., Peters, C.A. Subtypes of prostate carcinoma. Retik, A. B, Vaughan, E. D. Jr., Wein, A. J., eds. Campbell's Urology, 8th ed. Philadelphia : Saunders Company ; 2002. pp2880.
- 4) 仙崎英人, 萩本美都子, 池谷武彦. 前立腺類内膜腺癌細胞がカテーテル尿中に出現した1例. 日臨細胞会誌 2002; 41 (3): 186-189.
- 5) 宮崎真梨子, 西堂園紀子, 尾坂明美, 土器若穂, 下釜達郎, 金城 満. 洗浄尿での細胞診断が困難であった前立腺導管癌の1例. 日本臨床細胞学会九州連合会雑誌 2014; 45 : 83-86.

短 報

子宮頸部絨毛腺管状粘液性腺癌の1例

柏原 倫子¹⁾ 江川 博彌²⁾ 谷本 博利³⁾ 金子 真弓¹⁾地方独立行政法人広島市立病院機構広島市立安佐市民病院病理診断科¹⁾, 同 臨床検査部²⁾, 同 産婦人科³⁾

I. はじめに

子宮頸部絨毛腺管状粘液性腺癌は、粘液性腺癌の一亜型に分類される。肉眼的に乳頭状・ポリープ様の外向発育を示し、組織学的には狭い線維性間質を伴う絨毛状ないし乳頭状構造を特徴としている。細胞異型は軽度で、大腸の絨毛管状腺腫に類似している¹⁻⁴⁾。今回われわれは子宮頸部絨毛腺管状粘液性腺癌の1例を経験したので報告する。

II. 症 例

40歳代、女性、2経妊1経産。検診のため当科を受診。コルポスコープでは全周性に血管増生を伴うびらんを認めた。子宮頸部擦過細胞診では上皮細胞異常・腺系、異型腺細胞 (AGC: atypical glandular cells)、組織検査では絨毛腺管状粘液性腺癌と考えられる高分化型の腺癌を認め、子宮頸部腺癌 I b1 期の診断で広汎子宮全摘術を施行した。術後補助療法は施行せず外来で経過観察中であるが、術後3年経過した現在、再発を認めない。

III. 細胞診所見

炎症性背景の中に、腺系異型細胞からなる強い結合性を示して、重積、密集した大型集塊を認めた (Photo. 1a)。その集塊には細胞配列の乱れや辺縁にほつれた細胞をみた。高円柱細胞からなり、核は小型で円形～楕円形、核クロマチンは微細顆粒状に増加していた (Photo. 1b)。細胞異型は弱

く、上皮細胞異常・腺系、異型腺細胞 (AGC) と判定した。

IV. 組織学的所見

摘出標本肉眼像では、子宮頸部に隆起性に増殖した腫瘍を認めた (Photo. 2a, 矢印)。腫瘍は乳頭状～絨毛状、房状構造を示し、圧排性に浸潤、増殖していた。腫瘍細胞は高円柱状で、核は楕円形を示していた (Photo. 2b)。浸潤の深さと縦軸の長さはともに2 mm以内であった。浸潤の深さの測定部位は既存の頸管腺内進展から融合腺管状に浸潤していた部位で、同部は絨毛状構造を示さなかった。その表層部はびらんにより表層基底膜は消失していたため、残存する組織の表層から測定した。脈管侵襲は認めず、骨盤内リンパ節にも転移を認めなかった。特徴的な組織所見から子宮頸部絨毛腺管状粘液性腺癌と診断した。

V. 考 察

本例は2012年に改定された子宮頸癌取扱い規約第3版の組織分類では、粘液性腺癌の一亜型で絨毛腺管状粘液性腺癌 mucinous adenocarcinoma, villoglandular type に分類され¹⁾、頸部腺癌のなかで約5%を占めるとされる³⁾。若年者に好発し、一般に予後良好と考えられているが、悪性度の高い浸潤性腺癌を合併することもあるので診断に際しては注意を要する²⁾。肉眼的に乳頭状・ポリープ様の外向発育を示し、組織学的には狭い線維性間質を伴う絨毛状ないし乳頭状構造を特徴としている。細胞異型は軽度で、大腸の絨毛管状腺腫に類似している¹⁻⁴⁾。絨毛様の乳頭状部分の被覆上皮によって、endocervical type, endometrioid type, intestinal type に分類され^{2,3)}、本例はendocervical type に相当すると考えられた。

絨毛腺管状粘液性腺癌の細胞学的特徴として、一般的に①背景に壊死を欠く、②結合性が強く、複雑に分岐する乳頭状の大型集塊として認められる、③細胞異型は弱く、構造異型・重積性が強い。以上があげられており^{3,4)}、本例の所見と合致した。

子宮頸部の腺系悪性病変は近年増加傾向にあるが、細胞

A case of mucinous adenocarcinoma, villoglandular type of the uterine cervix

Tomoko KASHIHARA¹⁾, C. T., J. S. C., Hiromi EGAWA²⁾, M. D., Hiro-toshi TANIMOTO³⁾, M. D., Mayumi KANEKO¹⁾, M. D.

¹⁾Department of Diagnostic Pathology, ²⁾Department of Clinical Laboratory, ³⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Local Incorporated Administrative Agency, Hiroshima City Hospital Organization, Hiroshima City Asa Hospital

論文別刷請求先 〒731-0293 広島市安佐北区可部南2の1の1 地方独立行政法人広島市立病院機構広島市立安佐市民病院病理診断科 柏原倫子

平成26年5月20日受付

平成26年11月25日受理

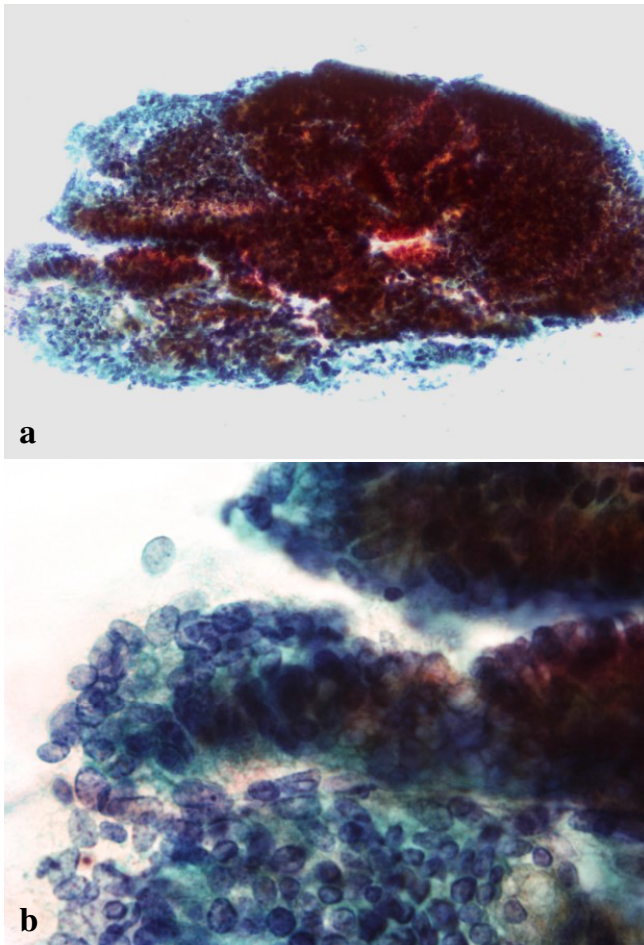


Photo. 1 Cytological findings in the uterine cervical smear (Papanicolaou staining, a: $\times 10$, b: $\times 40$). Large-sized tight clusters were observed in a clear background (a). Columnar tumor cells stratified showing feathery edges, with round to oval nuclei and had fine granular chromatin (b).

診上の判定基準は確立されておらず判定は困難な場合が多い⁵⁾。だが、細胞異型を中心に判定するのではなく、集塊の形や重積性などの構造異型に注目することが腺系悪性病変を判定するうえで重要であると考えられる。

本例の術前細胞診では個々の細胞異型が弱いため、悪性の判定は困難であった。しかし、絨毛腺管状粘液性腺癌の細胞像を把握し、細胞異型のみに頼ることなく、集塊の構造異型など出現様式を注意深く観察することにより、本組織型を鑑別としてあげることは可能であると考えられた。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第54回日本臨床細胞学会総会(春期大会)で発表した。

Abstract

We present a case of a 40-year-old woman with villoglandular-type mucinous adenocarcinoma of the uterine cervix. Large-sized, tight papillary or glandular clusters were observed in the uterine cervical smear, without a necrotic background. Columnar tumor cells stratified with feathery edges showing weak nuclear atypia were observed, with

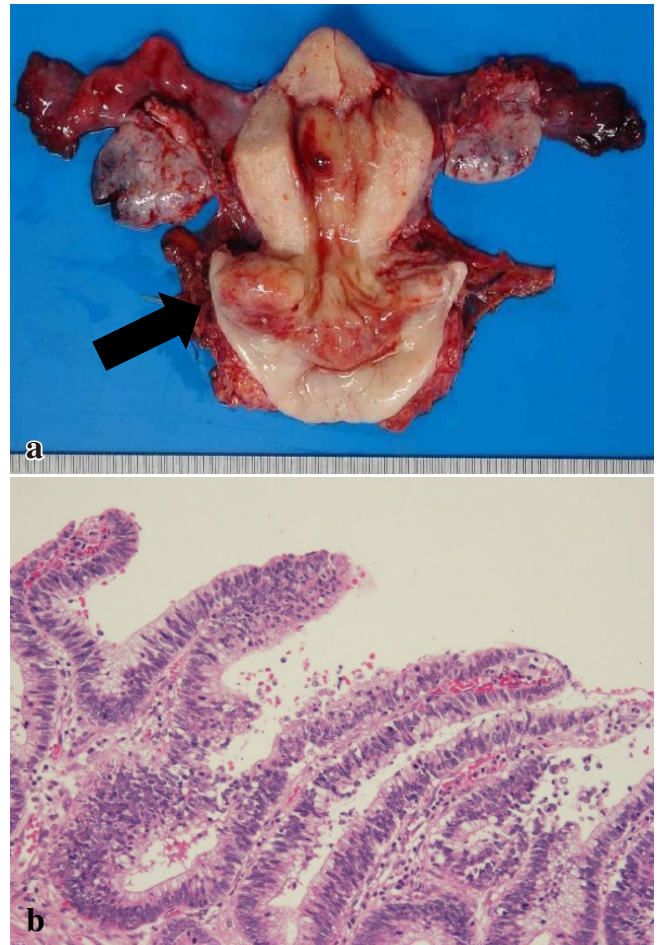


Photo. 2 Macroscopic findings of the resected tumor (a) and histopathological findings (b: HE staining, $\times 10$). The tumor showed an exophytic villous structure (arrow). Tall columnar tumor cells with oval nuclei arranged in a villous structure (b).

monotonous round to oval nuclei and fine granular chromatin. These findings are consistent with the diagnosis of mucinous adenocarcinoma, villoglandular type. In the presence of weak nuclear atypia, the characteristic structure of villous or papillary clusters in a clear background would be an important clue for the diagnosis of this tumor.

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会, 編. 子宮頸癌取扱い規約. 東京: 金原出版; 2012.
- 2) 加未恒壽, 萩原聖子, 河野善明, 渡邊壽美子, 小林裕明. 【誤診しやすい腫瘍・類腫瘍】特殊な取り扱いの子宮頸部腺癌 子宮頸部絨毛腺管状乳頭腺癌の取り扱い. 産と婦 2007; 74: 646-651.
- 3) Hagiwara, T., Kaku, T., Kobayashi, H., Wake, N., Saito, T. Well-differentiated villoglandular adenocarcinoma of the uterine cervix: assessment of cytological features by histological subtypes. Acta Cytologica 2013; 57: 61-68.
- 4) 寺本典弘, 西村理恵子, 大下孝史, 横山 隆, 野河孝充, 日浦昌道. 子宮頸部絨毛腺管状乳頭腺癌 (VGA) の病理診断に関する検討. 日婦腫瘍会誌 2005; 23: 256-262.
- 5) 石 和久. 子宮頸部 villoglandular papillary adenocarcinoma の細胞像および HPV の関連性について. 病理と臨 2002; 20: 742-743.

日本臨床細胞学会雑誌投稿規定

1. 投稿資格

原則として投稿者は共著者も含め日本臨床細胞学会会員に限る。

2. 掲載論文

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

※これらの指針は, 学会誌 1 号に記載。

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

3. 投稿形式

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

4. 執筆要項

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

の限りではない。英文での投稿原稿の場合も和文の場合に準ずる。

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

2) 原稿の書き方

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

3) 電子ファイル

以下の電子ファイル形式を推奨する。

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

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

4) 総説・原著・調査報告・症例報告・短報論文の様式

(1) 構成

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

2 枚目には内容抄録, 索引用語を記載する。本文は内容抄録とは別に始める。

(2) 著者

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

原著：10 名以内

調査報告：8 名以内

症例報告：8 名以内

短報：5 名以内

総説：1 名を原則とする

(3) 内容抄録

短報を除いて 500 字以内にまとめ、以下のような小見出しをつける。

原著と調査報告：目的、方法、成績、結論

症例報告：背景、症例、結論

総説と特集：論文の内容に応じて適宜設定

(4) 索引用語

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

key words 例：

胆嚢穿刺吸引細胞診—胆嚢癌 4 例の細胞像と組織像—

Gallbladder, Aspiration, Cancer, Morphology

肝細胞癌についての 1 考察

Hepatocellular carcinoma, Morphology, Review

喀痰中に卵巣明細胞腺癌細胞が見出されたまれな 1 例

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

(5) 本文および枚数制限

a. 原著・総説・調査報告

本文、文献を含め 10,000 字以内 (A4 判 20 頁) とする。

図・表 (写真を含まず) は、10 枚以内とする。

写真の枚数に制限はないが、必要最少限の枚数とする。

b. 症例報告

本文、文献を含め 6,000 字以内 (A4 判 12 頁以内) とする。

図・表 (写真を含まず) は、5 枚以内とする。

写真の枚数に制限はないが、必要最少限の枚数とする。

c. 短報

出来上がり 2 頁以内とする。

写真は 2 枚以内 (組み合わせは各々 2 枚以内)。

図表は計 1 枚までとする。

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

を目安とする。

(6) 英文抄録

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

医師：M. D. M. D., M. I. A. C. M. D., F. I. A. C.

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

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

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

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

総説：論文の内容に応じて適宜設定

短報：小見出しをつけずに 100 語以内にまとめる

(7) 文献

a. 主要のものに限る。

原著・特集・調査報告：30 編以内

症例報告：15 編以内

短報：5 編以内

総説：特に編数の制限を定めない

b. 引用順にならべ、本文中に肩付き番号を付す。

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

【雑誌の場合】

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

【単行本の場合】

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

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

する書類を添付する。

(8) 図・表・写真

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

5) 特集論文の様式

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

6) 読者の声

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

- (1) 表題は和文50字以内とする。表題に相当する英文も添える。

改行して本文を記述する。

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

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

7) 英文投稿の場合

A4 縦にダブルスペースで10頁以内とする。

和文抄録を付し, 図・表その他は和文の場合に準ずる。

5. 別 刷

別刷を希望するときは, 校正時に部数を明記して申し込む。

6. 論文の審査

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

7. 校 正

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

8. 掲 載 料

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

9. 本規定の改定

投稿規定は改定することがある。

(平成4年6月一部改定)	(平成22年9月一部改定)
(平成6年6月一部改定)	(平成23年3月一部改定)
(平成9年6月一部改定)	(平成23年8月一部改定)
(平成11年6月一部改定)	(平成24年4月一部改定)
(平成21年5月一部改定)	(平成26年5月一部改定)
(平成21年6月一部改定)	(平成26年11月一部改定)
(平成21年11月一部改定)	(平成26年12月一部改定)
(平成22年4月一部改定)	(平成27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1号に掲載する。

- ・ヘルシンキ宣言
- ・臨床研究に関する倫理指針

平成15年7月30日

(平成16年12月28日全部改正)

(平成20年7月31日全部改正)

NOTICE TO CONTRIBUTORS

1. Authorial responsibility :

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

2. Categories of articles published :

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

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

3) Authors must observe the Declaration of Helsinki (recommendations for physicians conducting biomedical studies in humans) and the Ethics Guidelines for Clinical Research (Ministry of Health, Labour and Welfare, July 30, 2003, Revised on December 28, 2004 and July 31, 2008), including privacy protection.

* These guidelines appear in the first issue of the journal.

4) Copyright for articles published in this journal will be transferred to the Japanese Society of Clinical Cytology, and the authors must agree that the articles will be published electronically by the Society. The authors are permitted to post the title, affiliations, authors' names and the abstract of their article on a personal website or an institutional repository, after publication.

5) All authors will be required to complete a conflict of interest disclosure form as part of the initial manuscript submission process. The corresponding author is responsible for obtaining completed forms from all authors of the manuscript. The form can be downloaded from (<http://www.jssc.or.jp/member.html>) The statement has to be listed at the end of the text.

3. Submission style :

1) As a general rule, manuscripts should be submitted electronically.

2) For initial submission, please access the site below.
(<https://www.editorialmanager.com/jjssc/>)

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, μ m, cm², ml, l, g, mg, etc.).
- (4) Names of non-Japanese individuals, drugs, instruments / machines, or diseases that have no proper Japanese terms, academic expressions and scientific terms are to be written in the original language. Upper case letters should be used only for proper nouns and the first letter of German nouns.
- (5) Medical terms should be in accordance with the "Saibou-shinn yougo kaisetsu-syu (Handbook of cytological terminology)" edited by the Japanese Society of Clinical Cytology. Abbreviations of medical terms may be used, but the terms should be spelled out in full at their first occurrence in the text and the use of abbreviations is to be mentioned.

2) Manuscript preparation

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

3) Electronic files

The following electronic file formats are recommended.

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

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

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

- (1) Manuscript format

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

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

(2) Authors

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

Original articles : no more than 10

Investigation reports : no more than 8

Case reports : no more than 8

Brief notes : no more than 5

Review articles : just one author, as a general rule

(3) Abstract

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

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

Case reports : Background, Case (s), Conclusion

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

(4) Key words

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

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

Examples of Key words :

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

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

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

(5) Text and page limitations

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

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

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

b . *Case reports* :

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

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

c . *Brief notes* :

A brief note should not exceed two printed pages.

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

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

(6) English abstract

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

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

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

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

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

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

Case reports : Background, Case (s), Conclusion

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

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

(7) References

- a. Only major references are to be listed.

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

Case reports : no more than 15 titles

Brief notes : no more than 5 titles

Review articles : no limit

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

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

For journals :

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

For books :

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

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

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

(8) Figures, tables and photographs

- a. Figure and table titles are to be written in English. Photographs, figures and tables are to be numbered thus : Photo. 1, Fig. 1, Table 1, etc. Provide simple titles and explanations in English.
- b. Clearly state where the photographs, figures and tables should be positioned in the text.
- c. Magnifications are to be stated for micrographs. The magnification of the objective lens at the time the photograph was taken will be used as the magnification for photomicrographs (photographs of cells or tissues). Authors are recommended to use scale bars in the photograph. For electron micrographs, the magnification at which the photograph was taken should be stated or scales included in the photograph.

5) Style of *special articles*

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

6) *Reader's voices*

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

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

sponding English title should be provided.

The text should be started on a new line.

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

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

7) English manuscripts

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

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

5. Reprints :

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

6. Review of the manuscript :

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

7. Proofreading :

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

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

8. Publishing fee :

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

9. Revision of these rules :

The rules for submitting manuscripts may change.

- (Partial revision June 1992)
- (Partial revision June 1994)
- (Partial revision June 1997)
- (Partial revision June 1999)
- (Partial revision June 2009)
- (Partial revision November 2009)
- (Partial revision April 2010)
- (Partial revision September 2010)
- (Partial revision March 2011)
- (Partial revision April 2012)
- (Partial revision May 2014)
- (Partial revision November 2014)
- (Partial revision December 2014)
- (Partial revision March 2015)

Appendix 1. Submission of manuscripts to *Acta Cytologica*

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

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

- Declaration of Helsinki
- Ethics Guidelines for Clinical Research
July 30, 2003
(Revised on December 28, 2004)
(Revised on July 31, 2008)

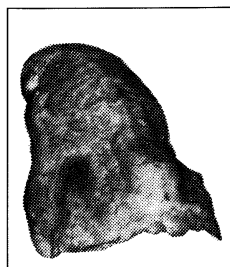
日本臨床細胞学会編集委員会 (平成 25 年～27 年)

委員長: 竹島 信宏					
担当理事: 河原 栄	是松 元子	根本 則道			
委員: 岡田 真也	岡本三四郎	河内 茂人	九島 巳樹	清水 健	寺井 義人
富永英一郎	福永 真治	古田 則行	星 利良	的田 真紀	三上 芳喜
室谷 哲弥	矢納 研二				
査読委員: 秋葉 純	池田純一郎	板持 広明	一迫 玲	伊藤以知郎	伊東 英樹
伊藤 仁	今村 好章	伊豫田 明	岩成 治	岡部 英俊	小野 瀬亮
加来 恒壽	片岡 史夫	加藤 良平	亀山 香織	河合 俊明	河原 明彦
喜多 恒和	北村 隆司	清川 貴子	金城 満	九島 巳樹	工藤 浩史
黒住 昌史	小松 京子	近藤 英司	齋藤 俊章	笹川 寿之	笹島 ゆう子
佐藤 之俊	柴 光年	清水 恵子	清水 道生	白石 泰三	新宅 雅幸
杉山 裕子	鈴木 雅子	鈴木 正人	関根 浄治	高澤 豊	高橋 健太郎
楯 真一	田中 浩彦	田中 尚武	田中 良太	谷山 清己	田畑 務
田丸 淳一	辻村 亨	土屋 眞一	土岐 尚之	内藤 善哉	中泉 明彦
中村 直哉	中山 富雄	長尾 俊孝	則松 良明	羽賀 博典	畠山 重春
服部 学	濱田 哲夫	林 透	広岡 保明	廣川 満良	廣島 健三
藤井 多久磨	藤原 潔	細根 勝	前田 一郎	増田 しのぶ	松元 隆
丸田 淳子	三浦 弘之	三橋 暁	光谷 俊幸	南口 早智子	元井 紀子
森下 由紀雄	森園 英智	森谷 卓也	安田 政実	山口 倫	横山 良仁
吉見 直己	米山 剛一	若狭 研一	若狭 朋子	鷲谷 清忠	渡辺 純

(50 音順)



左側：長期間喫煙者の肺



右側：非喫煙者の肺

肺がん予防・早期発見のために たんの^{きん}細胞診^さのすすめ

郵
送
方
式



【特 長】

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

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

※容器発注及び受検方法などの詳細は、
下記へお問い合わせ下さい。

製造発売元



メディカル ケア センター

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

推 薦 東京医科大学外科学教室

