

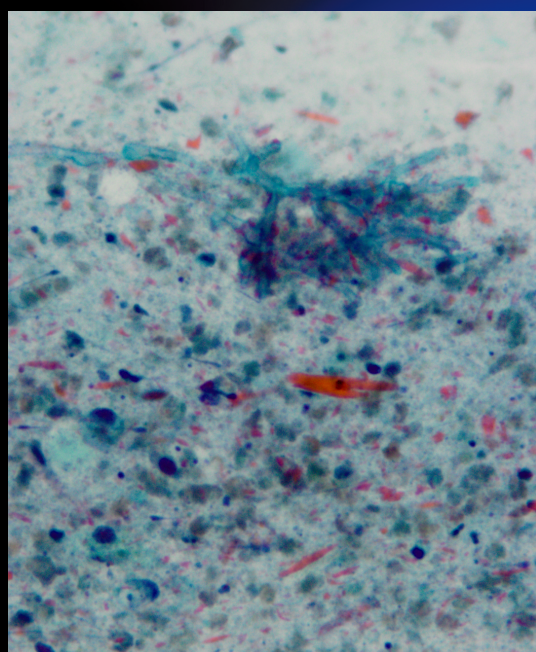
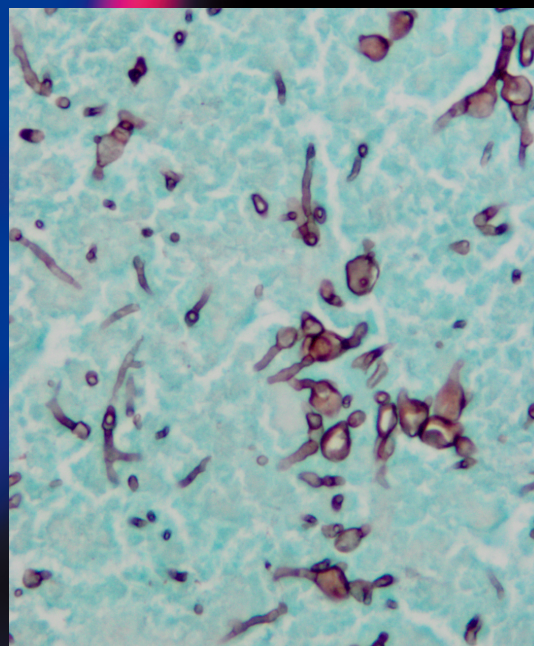
ONLINE ISSN 1882-7233
PRINT ISSN 0387-1193

日 臨 細 胞 誌
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第54巻 第3号 平成27年5月

日本臨床細胞学会雑誌

THE JOURNAL
OF THE JAPANESE
SOCIETY OF CLINICAL
CYTOLOGY



公益社団法人
日本臨床細胞学会

<http://www.jscc.or.jp/>

Vol.54 No.
May 2015

3

目 次

編集委員巻頭言	清水 健
---------	------

〈原 著〉

EML4-ALK 融合遺伝子陽性肺癌の細胞学的検討

.....群馬県立がんセンター病理検査課 土田 秀・他 (187)

女性生殖器の類内膜腺癌と漿液性腺癌における免疫細胞化学的検討

.....高知赤十字病院病理診断科部 水野 圭子・他 (192)

子宮内容物の細胞診による異所性妊娠と流産との鑑別診断

.....尼崎医療生協病院産婦人科 衣笠 万里・他 (196)

〈症 例〉

免疫細胞化学染色を用いた胸水細胞診で再発と診断可能であった類上皮血管内皮腫の 1 例

.....東京医科歯科大学医学部附属病院病理部 亀田 夕貴・他 (205)

若年女性に発症した子宮頸部粘液性腺癌の 1 例

.....市立砺波総合病院産婦人科 上島 千春・他 (210)

内膜細胞診で砂粒小体を伴う腫瘍細胞を認めた卵巢漿液性境界悪性腫瘍の 1 例

.....埼玉医科大学国際医療センター病理診断科 加藤 智美・他 (216)

〈短 報〉

気管支擦過細胞診にてアレルギー性気管支肺アスペルギルス症が疑われた 1 例

.....神戸大学大学院医学研究科内科学講座呼吸器内科分野 寺下 智美・他 (221)

総胆管原発混合型腺神経内分泌癌の 1 例

.....大阪府済生会千里病院中央検査部 横関 典子・他 (223)

投稿規定	(225)
------	-------

編集委員会	(232)
-------	-------

＊

〈表紙写真〉

アレルギー性気管支肺アスペルギルス症

(左：パパニコロウ染色，右：グロコット染色) (寺下智美・他，左：Photo. 1b，右：Photo. 2b，ともに 222 頁)

CONTENTS

Editorial.....	Ken Shimizu
----------------	-------------

Original Articles

A cytological study of EML4-ALK mutations in lung cancer Shigeru Tsuchida, et al. (Dept. of Clin. Lab., Gunma Pref. Cancer Center, Gunma)	(187)
Immunocytochemical study in endometrioid adenocarcinoma and serous adenocarcinoma arising in female genital tract Keiko Mizuno, et al. (Dept. of Diag. Path., Kochi Red Cross Hosp., Kochi)	(192)
Cytodiagnosis of uterine contents for differentiating between ectopic pregnancy and spontaneous abortion Masato Kinugasa, et al. (Dept. of Obst. and Gynecol., Amagasaki Co-op Hosp., Hyogo)	(196)

Clinical Articles

A case of recurrent epithelioid hemangioendothelioma in the pleura diagnosed with immunocytochemistry Yuki Kameda, et al. (Dept. of Path., Tokyo Med. and Dental Univ. Hosp., Tokyo)	(205)
A case of mucinous adenocarcinoma of the uterine cervix in a young woman Chiharu Ueshima, et al. (Dept. of Obst. and Gynecol., Tonami General Hosp., Toyama)	(210)
Serous borderline tumor of the ovary with positive endometrial cytology characterized by calcifying deposition ——A case report—— Tomomi Katoh, et al. (Dept. of Path., Saitama Med. Univ., International Med. Center, Saitama)	(216)

Brief Notes

A case of suspected allergic bronchopulmonary aspergillosis by bronchoscopic exfoliative cytodiagnosis Tomomi Terashita, et al. (Div. of Respiratory Med., Kobe Univ. Graduate School of Med., Hyogo)	(221)
A case of mixed adenoneuroendocrine carcinoma of the common bile duct Noriko Yokozeki, et al. (Dept. of Central Clin. Lab., Saiseikai Senri Hosp., Osaka)	(223)

Notice to contributors.....	(225)
-----------------------------	-------

Cover Photo

A case of allergic bronchopulmonary aspergillosis (Left : Pap. stain, Right : Grocott stain) (Tomomi Terashita, et al., Left : Photo. 1b, Right : Photo. 2b, p222)	
---	--



編 集 委 員 卷 頭 言

Ken Shimizu

清 水 健

JCHO 埼玉メディカルセンター病理診断科

▶ 日本臨床細胞学会雑誌について



桜が満開の季節になりました。お花見とまでいなくても、ちょっと足を止めて眺めるだけでも心が癒されるような気がします。

桜のような風情はありませんが、今回の巻頭言はやや盛りだくさんです。

1962年に創刊された日本臨床細胞学会雑誌は、2015年に第54巻が発刊されるにいたりました。第54巻の第1号から、雑誌がオンラインジャーナル化されました。これ以前にも、2010年4月に紙媒体の投稿形式から電子投稿への完全移行、ネットワーク上での編集・査読作業への移行など大きな変革がありました。半世紀近い歴史を振り返りその全容や変遷について知ることは、本学会の歩んできた道筋を理解するうえで重要なことと思われます。また、本学会雑誌の今後を考えるうえでも意義あることと思われます。

以下は、個人的に作成したデータベースに基づいた概略です。

53年間に掲載された論文の総数は、3619編です。種類別では、原著1371編、症例1563編、短報412編、特集234編、総説31編、その他8編です。

領域別では、産婦人科領域の論文数が1130編で、全体の3割以上を占めています。対象臓器の内訳では、子宮頸部が最も多く450編を占め、子宮体部341編、卵巣108編、膣80編、外陰部34編、卵管17編、その他100編と続きます。

産婦人科以外の領域の論文総数は、2489編です。内訳は、300編を超える領域として、多い方から呼吸器392編、乳腺366編、消化器343編です。次いで体腔液290編、泌尿器・男性生殖器222編、内分泌186編、骨・軟部160編と続きます。100編以下の領域では、網内系96編、中枢神経系61編、頭頸部59編、皮膚44編、口腔22編、全身感染症14編、心・大血管8編があります。その他として、検体処理、塗抹法などの全般的な技術や教育制度に関する論文が226編あります。

以上の集計データを個々にひも解いてみると、老人保健法の制定、ベセスダシステムの採用、診断機器の発達などを背景にして、53年間にいくつもの変遷がみられます。これらに関しては、機会に恵まれれば発表したいと考えております。

まだ論文投稿の経験のない方のために、今後の参考になることを願い、いくつか紹介致します。論文作成が少しでも身近になれば、幸いです。

まずは、内藤裕史「論文の書き方」(茨城県立医療大学紀要 2001;6:9-21)です。



特に後半の「Ⅱ. 文章の書き方」が、簡潔で読みやすい文章を作成するのに役立ちます。読者に誤解されやすい単語の配置、避けるべき語法などについて、具体例をあげて解説されています。論文作成にある程度慣れた方にも、参考になる項目があります。論文ばかりでなく、学会や医局でのプレゼンテーションなどにも活用できます。オープンアクセスになっているので、インターネットで簡単に入手できます。

次は、文献検索についてです。日本臨床細胞学会のホームページから「会員向け」画面に入ると、J-Stage（日本臨床細胞学会論文閲覧）という項目があります。創刊号から最新号までのすべての論文が収載されています。抄録および論文のPDFをみることができます。またキーワードによる論文検索機能もあり、非常に便利です。たとえば大細胞神経内分泌癌（LCNEC）について検索すると、17件がヒットします。肺、乳腺、子宮などの原著、症例などの論文が網羅されています。通常はヒット率順に並んでいますが、ソートを右クリックして資料名順を選択すると、年代順（降順）に並べ変えることもできます。

会員向け画面のJ-Stageの下には、私が個人的に作成した論文リストをアップしていただいています。J-Stageが利用できる現在では存在意義が問われるような遺物ですが、まだ役に立つ面はあります。ひとたび自分のコンピューターに取り込んでしまえば、ネット環境がない状態でも検索が可能な点です。やり方は簡単です。ホームページ上の一覧表をすべて選択しコピー操作をして下さい。エクセルを開いて、データシート上に貼り付けます。データタブからフィルターを選択し、表中のタイトルという見出し項目に表示された下向きの三角形をクリックします。プルダウンメニューの中の検索欄に抽出したい臓器名や調べたい疾患名を記入すると、タイトルに関して検索できます。今回改めて一覧表をみると、漏れている論文が何編かあることが判明したので、近々新バージョンを掲載してもらう予定であります。

本号に掲載されている論文は、原著3編、症例3編、短報2編の合計8編です。領域は、産婦人科4編、呼吸器2編、体腔液1編、消化器（肝・胆・膵）1編です。

産婦人科領域の原著では、免疫染色を利用して類内膜腺癌と漿液性腺癌の鑑別を行った論文があります。IMP3というマーカーの有用性について検討し、P16との組み合わせにより有効性を見出しています。また、子宮内容物の細胞診で異所性妊娠と流産の鑑別を検討した論文があります。卵管破裂などの重篤な合併症を未然に予防するために、トロホプラストの確認が有効であるとの結論を得ています。症例では、16歳女性に発症した子宮頸部粘液性腺癌と内膜細胞診で発見された卵巣漿液性境界悪性腫瘍というまれな症例が報告されています。呼吸器領域の原著では、転座により EML4 遺伝子と ALK 遺伝子が癒合した肺癌の細胞所見について検討されています。ALK 陽性肺癌の可能性が示唆される所見が提示されています。短報では、血清学的な診断の難しいアレルギー性気管支肺アスペルギルス症を細胞診で疑うことができた症例が報告されています。体腔液では、類上皮性血管肉腫というまれな疾患の胸水出現を免疫染色も利用し診断しえた症例が報告されています。消化器では、総胆管に発生した各臓器で話題となっている神経内分泌癌に腺癌が合併した混合癌が報告されています。

いずれも臨床細胞学的な観点から作成された論文で、日常業務にも応用できる内容を含んでいると考えられます。

原 著

EML4-ALK 融合遺伝子陽性肺癌の細胞学的検討

土田 秀¹⁾ 神山 晴美¹⁾ 中里 宜正⁴⁾ 布瀬川卓也¹⁾
 山崎 真美²⁾ 飯島 美砂²⁾ 鹿沼 達哉³⁾ 小島 勝⁴⁾

群馬県立がんセンター病理検査課¹⁾, 同 病理部²⁾, 同 婦人科³⁾, 獨協医科大学病理学 (形態) ⁴⁾

目的：これまでに ALK 陽性肺癌の特徴的な組織所見が報告されているので，細胞所見について検討を行った。

方法：肺腺癌で ALK 融合遺伝子が検索され，細胞診標本の検討が可能であった 46 例の 48 検体を用い，ALK 陽性群と ALK 陰性群で細胞所見などの比較を行った。

成績：ALK 陽性群は捺印標本では集塊で出現し，細胞質に粘液を含む細胞や印環細胞が認められた。核は全体的に小型で核形不整は軽度～中等度であったが，少数の大型細胞が混在していた。また，体腔液検体で作製した標本では ALK 陽性群は集塊を形成する細胞数が多く大型集塊であった。

結論：細胞所見のみで ALK 融合遺伝子の有無を判定することは困難であるが，捺印標本で粘液産生性細胞や印環細胞の出現に加え，明瞭な核小体を有する小型異型細胞を主体に，大型異型細胞が混在している場合や体腔液標本で大型の細胞集塊を認めた場合には，ALK 陽性肺癌の可能性を考慮する必要があると思われた。

Key words : EML4-ALK fusion gene, Lung cancer, Adenocarcinoma, Nuclear area, Cytology

I. はじめに

肺癌の薬物療法では分子標的治療薬の開発に伴い治療の個別化が進み，治療対象を選択するための遺伝子検査が重要となっている^{1)~9)}。Echinoderm microtubule associated proteinlike4 (EML4) 遺伝子と anaplastic lymphoma kinase (ALK) 遺伝子が染色体転座により融合した EML4-ALK 融合遺伝子を有する肺癌 (ALK 陽性肺癌) は腺癌の約 4%^{1,3~5)}

と頻度は低いが，ALK 阻害剤が著効することから^{4,5)}患者の選択が重要となる。これまでに ALK 陽性肺癌における組織所見の特徴は多く報告されているが^{1,6~8)}，本邦において細胞所見の特徴についての報告は少ないと思われる⁹⁾。今回，ALK 陽性群と ALK 陰性群で細胞所見の比較などを行ったところ，若干の知見を得たので報告する。

II. 対象と方法

対象は 2012 年 5 月～2014 年 6 月に当センターで組織学的に腺癌と診断された病理組織検体を用いて，免疫組織化学的検索および FISH 検査で ALK 融合遺伝子の検索が行われた 80 例のうち，細胞所見の検討が可能であった ALK 陽性 6 例の腫瘍捺印標本 4 検体と体腔液標本 4 検体，ALK 陰性 40 例の腫瘍捺印標本 35 検体と体腔液標本 5 検体で，詳細を Table 1 に示した。経気管支肺生検と CT ガイド下経皮的肺生検により採取された組織を捺印した細胞診標本は客観的な比較が可能と考えた腫瘍細胞の出現形態，核および核小体の大きさ，核小体の出現形式，核形不整の程度と細胞質内粘液の有無を観察し集計した。核面積はバーチャル

A cytological study of EML4-ALK mutations in lung cancer

Shigeru TSUCHIDA¹⁾, C. T., J. S. C., Harumi KAMIYAMA¹⁾, C. T., J. S. C., Yoshimasa NAKAZATO⁴⁾, M. D., Takuya FUSEGAWA¹⁾, C. T., I. A. C., Mami YAMAZAKI²⁾, D. D. S., Misa IJIMA²⁾, M. D., Tatsuya KANUMA³⁾, M. D., Masaru KOJIMA⁴⁾, M. D.

¹⁾Department of Clinical Laboratory, ²⁾Department of Pathology,

³⁾Department of Gynecology, Gunma Prefectural Cancer Center

⁴⁾Department of Pathology, Dokkyo University School of Medicine

論文別刷請求先 〒 373-8550 群馬県太田市高林西町 617 の 1 群馬県立がんセンター病理検査課 土田 秀

平成 26 年 12 月 25 日受付

平成 27 年 3 月 5 日受理

Table 1 Clinical characteristics of the 46 patients

	ALK+		ALK-	
	TBLB		TBLB	
Cytological specimen	4		24	
	PL	3	CNB	11
	PE	1	PL	5
Age (median SD)	56 ± 8		68 ± 8	
Sex	Male	2	Male	24
	Female	4	Female	11
Smoking	+	4	+	25
	-	2	-	10

TBLB : transbronchial lung biopsy

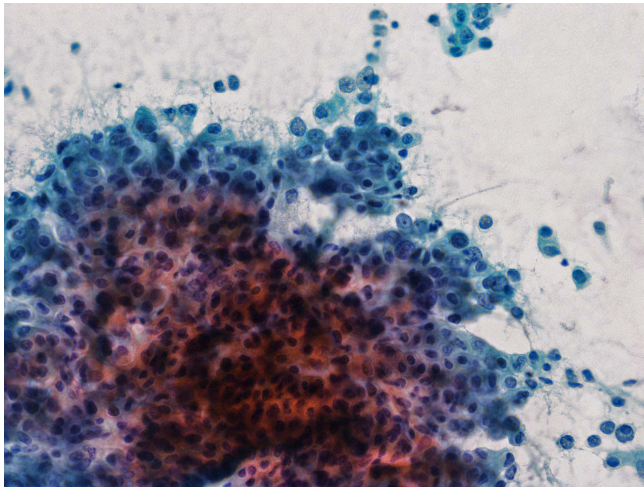
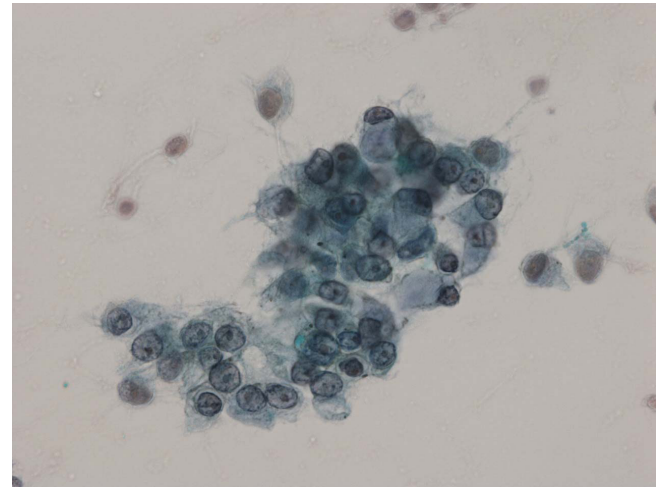
CNB : CT-guided transdermal lung biopsy

PL : pleural effusion

PE : pericardial effusion

Table 2 Comparison of the cytological findings between ALK-positive and ALK-negative lung cancer

		ALK+	ALK-	p value
Appearance form	Aggregates	4	25	0.56
	Scattered	0	10	
Mucus	+	4	7	0.004
	-	0	28	
Nuclear form	mild irregularity	3	14	0.30
	>moderate irregularity	1	21	
Nucleoli size	Small	3	10	0.10
	Moderate	1	25	
Nucleoli number	One	4	16	0.11
	Multiple	0	19	

**Photo. 1** A cribriform pattern is noted in is atypical cell aggregates in the imprint preparations of a patient with ALK-positive cancer (Pap. staining, ×20).**Photo. 2** Signet-ring cells are admixed in the aggregates in the imprint preparation of a patient with ALK-positive cancer (Pap. staining, ×40).

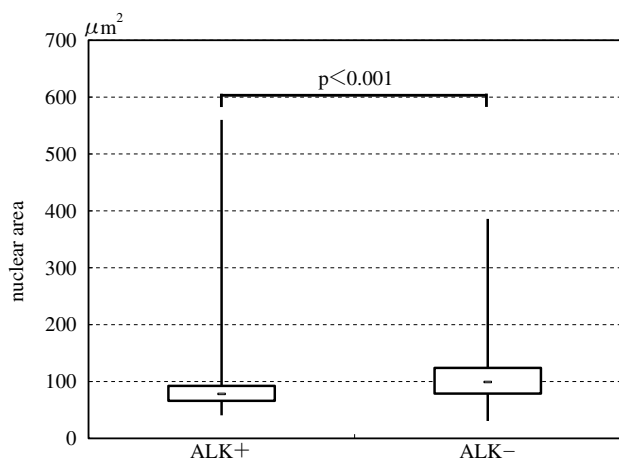
スライド (virtual slide : VS) 作製装置で捺印細胞診標本のバーチャル化を行い、核縁が明瞭な50個の腫瘍細胞を無作為に選択して核面積を測定した。核小体も同様にVSを用いて、無作為に選択した50個の腫瘍細胞について長計の測定と出現形式の確認を行った。また、体腔液標本からもVSを作製して、標本に出現している大型の集塊から5個を選び、集塊の細胞数を計測した。細胞所見や得られた値についてALK陽性群とALK陰性群で比較を行った。検定は細胞所見にフィッシャーの直接確率検定、核面積の大きさと集塊を形成する細胞数にt検定、核面積のばらつきにf検定を用いて5%以下の危険率をもって有意差ありと判定した。

III. 結 果

捺印標本で観察したALK陽性群とALK陰性群の細胞所見をTable 2に示した。ALK陽性群は腫瘍細胞の出現形態はすべての症例で集塊を形成していたが、ALK陰性群では約3割の10例で腫瘍細胞が散在性に出現していた。また、ALK陽性群の1例で篩状構造の集塊が認められた (Photo. 1)。細胞質内の粘液はALK陽性群のすべての症例で認められ、1例で印環細胞の混在が認められたが (Photo. 2)、ALK陰性群では8割の28例で粘液は認められなかった。核所見として、核形はALK陽性群の3例で軽度の不整と1例で中等度の不整がみられ、ALK陰性群では約半数の21例で中等度以上の不整が認められた。測定した核小体の長計か

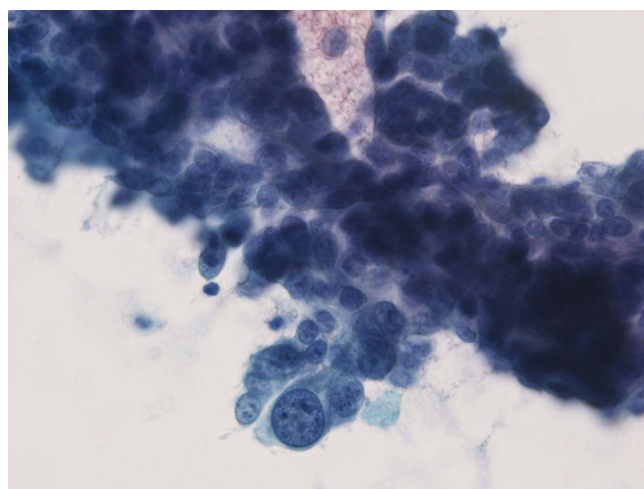
Table 3 Average nuclear area (μm^2)

ALK +		ALK -							
case	nuclear area	case	nuclear area	case	nuclear area	case	nuclear area	case	nuclear area
1	70.1 $\pm$ 14.0	1	101.1 $\pm$ 18.9	11	111.0 $\pm$ 38.3	21	107.9 $\pm$ 54.4	31	86.5 $\pm$ 18.5
2	77.6 $\pm$ 15.5	2	132.5 $\pm$ 41.8	12	107.2 $\pm$ 27.4	22	77.9 $\pm$ 14.6	32	48.0 $\pm$ 6.8
3	95.5 $\pm$ 76.0	3	111.2 $\pm$ 32.3	13	80.8 $\pm$ 23.7	23	92.2 $\pm$ 18.6	33	92.5 $\pm$ 23.6
4	96.2 $\pm$ 54.4	4	109.0 $\pm$ 22.6	14	78.0 $\pm$ 18.6	24	111.1 $\pm$ 23.0	34	170.4 $\pm$ 32.6
		5	88.0 $\pm$ 15.7	15	88.1 $\pm$ 15.0	25	98.7 $\pm$ 28.4	35	160.6 $\pm$ 41.0
		6	148.0 $\pm$ 49.4	16	94.9 $\pm$ 15.2	26	123.3 $\pm$ 35.4		
		7	103.9 $\pm$ 32.1	17	128.9 $\pm$ 54.6	27	106.5 $\pm$ 34.0		
		8	82.4 $\pm$ 29.0	18	122.1 $\pm$ 31.1	28	89.8 $\pm$ 26.0		
		9	142.1 $\pm$ 49.0	19	90.3 $\pm$ 26.7	29	120.9 $\pm$ 32.0		
		10	106.8 $\pm$ 16.1	20	102.1 $\pm$ 21.6	30	116.8 $\pm$ 19.3		

**Fig. 1** Box plot of nuclear area

ら, $2\mu\text{m}$ 未満の小型と $2\mu\text{m}$ 以上の中型に分類すると, ALK 陽性群の 3 例が小型であったが, ALK 陰性群では約 7 割の 25 例が中型であった. 核小体の出現形式として, 確認した細胞の過半数以上で核小体が単数か複数かで分類すると, ALK 陽性群はすべての症例で単数であったが, ALK 陰性群は約半数の 19 例が複数であった. 細胞所見の統計学的検討では細胞質内の粘液の有無のみに有意差が認められた.

捺印標本で作製した VS の各症例の核面積の平均を Table 3 に示した. ALK 陽性群と ALK 陰性群で集計した核面積の平均および標準偏差は, ALK 陽性群が $85.2 \pm 46.0 \mu\text{m}^2$, ALK 陰性群が $105.4 \pm 38.8 \mu\text{m}^2$ と ALK 陽性群のほうが核は有意に小型であった (Fig. 1). また, ALK 陽性群の腫瘍細胞は全体的には比較的均一な小型の核であったが, 2 例で症例ごとの平均値の 3 倍以上の大型の核を有する細胞が少数個混在し, 核面積のばらつきは ALK 陽性群が有意に大きかった (Photo. 3). 体腔液標本で作製した VS の集塊を形成する細胞数を Table 4 に示した. 集塊の細胞数の平均および標準偏差は ALK 陽性群で 193 ± 131 個, ALK 陰性群

**Photo. 3** In the imprint preparations of 2 patients from the ALK-positive group, relatively homogeneous small atypical cells were mainly noted, with a small admixture of large atypical cells (Pap. staining, $\times 40$).

で 59 ± 78 個と ALK 陽性群のほうが集塊を形成する細胞が有意に多く大型の集塊であった (Fig. 2, Photo. 4).

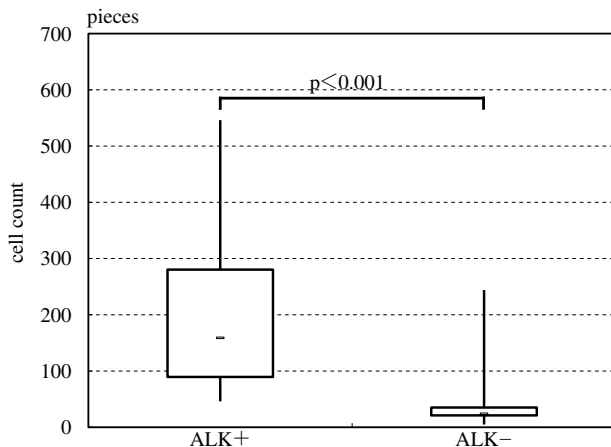
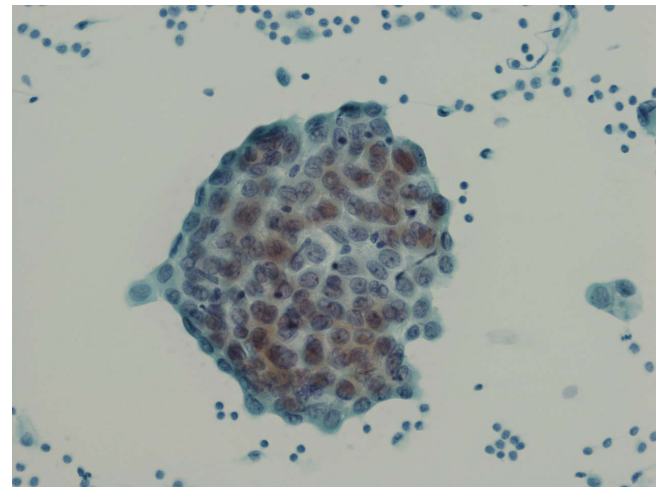
IV. 考 察

肺癌の薬物療法では分子標的治療薬の開発に伴い治療の個別化が進み, 治療対象を選択するための遺伝子検査が重要となっている¹⁻⁹⁾. 肺癌患者の多くは受診時には手術不能であり, このような場合には遺伝子検査に使用できる検査材料が生検組織検体や細胞診検体に限られる. 進行非小細胞癌の一次治療ガイドラインでは, 非扁平上皮癌は EGFR 遺伝子変異や ALK 融合遺伝子の有無により治療法が異なる²⁾.

最近では, 肺腫瘍に対する組織生検時に採取組織の評価などを目的とした迅速細胞診検査を行っている施設も多

Table 4 Cell count in the cell aggregates (pieces)

ALK+				ALK-				
case 1	case 2	case 3	case 4	case 1	case 2	case 3	case 4	case 5
343	133	546	234	21	29	53	244	35
296	57	334	182	13	29	31	236	25
191	53	315	136	13	23	27	222	23
125	52	275	116	6	23	24	212	22
96	46	253	70	5	22	14	115	16

**Fig. 2** Box plot of the cell counts in the cell aggregates**Photo. 4** Tumor cells forming large aggregates seen in the pleural fluid of a patient with ALK-positive cancer (Pap. staining, $\times 20$).

く^{10,11)}，迅速細胞診検査で良悪性の判定や組織亜型の推測だけでなく，ALK 陽性肺癌の腫瘍細胞の細胞所見の特徴を見出し，臨床へ伝えることで，採取組織や器具洗浄液などを病理組織学的検索だけでなく，遺伝子検査などで迅速かつ有効的に活用することが可能になると思われる。また，気管支ブラシや体腔液など検査材料が細胞診検体のみの場合，細胞所見により ALK 陽性肺癌の可能性を見出すことにより，遺伝子検査のための検体の再採取や細胞診検体の再利用などが迅速に行われる可能性も考えられる。今回，経気管支肺生検や経皮的肺生検で採取された腫瘍で作製した捺印細胞診標本の細胞所見を ALK 陽性群と ALK 陰性群で比較したところ，腫瘍細胞の出現形態，核形不整の程度，核小体の大きさと出現形式に有意差はみられなかったが，ALK 陽性群では細胞質内に粘液を有する症例が有意に多かった。ALK 陽性肺癌の組織学的特徴として，粘液産生性細胞が充実性ないし篩状構造を呈して増殖する mucinous cribriform pattern (mcp) を呈することが多く，また印環細胞成分を有する腫瘍との関係も報告されている^{1,6~8)}。今回の ALK 陽性群の出現形態としてすべての症例で集塊を形成し，組織像で特徴的な mcp を反映するような篩状構造が 1 例で認められ，1 例で印環細胞が混在していた。捺印標本の作製に用いた生検組織の組織像では印環細胞が混在

した症例以外の 3 例で，mcp 様の管状構造が認められたが，2 例の細胞診標本で篩状構造が認められなかったことから，生検組織は小さく，細胞診標本の作製は組織を転がすように捺印するため，組織構築が崩れて篩状構造の認識が困難になった可能性も考えられた。しかしながら，今回検討したすべての症例で細胞質内に粘液が認められ，これまでに報告されている ALK 陽性肺癌の細胞所見の特徴の一つにも細胞質内粘液があげられていることから⁹⁾，細胞質内粘液は捺印標本で ALK 陽性肺癌を推測する所見の一つと考えた。

腫瘍細胞の核面積の比較で ALK 陽性群は小型で，個々の細胞のばらつきが有意に大きかった。個々の細胞の大きさを詳細に検討すると，ALK 陽性群の腫瘍細胞は全体的には比較的小型で均一な核であったが，2 例で症例ごとの平均値の 3 倍以上の大型の核を有する細胞が少数個混在し，この大型細胞の混在によりばらつきが大きくなっているものと思われた。ALK 陽性肺癌では中分化型の腺房構造が優位な腺癌が多く⁶⁾，多数の小型細胞の中に混在する大型細胞の存在は ALK 陽性肺癌の組織像を反映する特徴的な細胞

所見の一つと考えたが、今後さらに症例を重ねて組織像との比較を行う必要があると思われた。

また、進行肺癌では採取可能な検体が体腔液のみとなることも考え、体腔液標本の細胞所見の検討を行ったところ、体腔液中に出現する集塊を形成する細胞の数はALK陽性群が有意に多く、集塊は大型であった。体腔液中に腫瘍細胞が出現したALK陰性群は分化度が低い症例が多く、腫瘍細胞は散在性ないし小集塊を形成していたのに対し、ALK陽性群は組織学的に中分化型が多いことから、体腔液中に腫瘍細胞が出現した場合の集塊は大型になると考えた。集塊の大きさも症例を重ねて詳細な検討を行う必要があるが、体腔液標本への大型集塊の出現はALK陽性を示唆する一つの細胞所見となる可能性があると思われた。

V. 結 語

今回の検討では細胞所見のみでALK融合遺伝子の有無を確定することは困難と考えたが、捺印標本で明瞭な核小体を有する小型の異型細胞を主体に大型の異型細胞が混在している症例、印環細胞や細胞質内に粘液を認める細胞が混在した症例、体腔液標本で大型集塊の出現する症例は、ALK陽性の可能性も考慮して臨床へ情報提供していくことが重要と思われた。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第53回日本臨床細胞学会秋期大会（山口）で報告した。

Abstract

Objective : Since characteristic histological findings of ALK-positive lung cancer have been reported, we investigated the cytological findings.

Study Design : Using 48 samples obtained from 46 patients with pulmonary adenocarcinoma in whom examination had been performed for the ALK fusion gene and examination of cytology preparations was possible, the cytological findings were compared between the ALK-positive and-negative groups.

Results : In the ALK-positive group, mainly small atypical cells were present in aggregates in imprint preparations, and cells containing mucus in the cytoplasm and signet-ring cells were observed. The nuclei were mostly small, and irregularity of the nuclear shape was mild to

moderate ; there was also a small admixture of large cells. In body fluid preparations, a large number of cellular aggregates was observed, with the aggregates being larger in the ALK-positive group.

Conclusion : It is difficult to judge the presence or absence of the ALK fusion gene based on the cytological findings alone, however, when mainly small atypical cells containing clear nucleoli are present in addition to mucus-producing cells and signet-ring cells in imprint preparations, with a small admixture of large atypical cells, or when large cell aggregates are present in body fluid preparations, the possibility of ALK-positive lung cancer should be considered.

文 献

- 1) 日本肺癌学会バイオマーカー委員会. 肺癌患者における ALK 遺伝子検査の手引き 第1.2版 [Cited 2014 November 22] Available from : <http://www.haigan.gr.jp/uploads/photos/366.pdf>
- 2) 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン IV期非小細胞肺癌 1 次治療 [Cited 2014 November 22] Available from : <https://www.haigan.gr.jp/uploads/photos/870.pdf>
- 3) Soda, M., Choi, Y. L., Enomoto, M., Takada, S., Yamashita, Y., Ishikawa, S., et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007 ; 448 : 561-566.
- 4) Choi, Y. L., Soda, M., Yamashita, Y., Ueno, T., Takashima, J., Nakajima, T., et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK Inhibitors. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 1734-1739.
- 5) Kawai, E. L., Bang, Y. J., Camidge, D. R., Shaw, A. T., Solomon, B., Maki, R. G., et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010 ; 363 : 1693-1703.
- 6) 竹内賢吾. ALK 肺癌 ホルマリン固定パラフィン包埋検体による診断と病理組織像. *医学のあゆみ* 2011 ; 237 : 1105-1111.
- 7) Yoshida, A., Tsuta, K., Nakamura, H., Kohno, T., Takahashi, F., Asamura, H., et al. Comprehensive histologic analysis of ALK-rearranged lung carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2011 ; 35 : 1226-1234.
- 8) Akiba, J., Kawahara, A., Abe, H., Azuma, K., Yamaguchi, T., Taira, T., et al. Evaluation of immunohistochemistry using two different antibodies and procedures for primary lung adenocarcinoma harboring anaplastic lymphoma kinase rearrangement. *Oncol Lett* 2014 ; 8 : 2155-2159.
- 9) 大林千穂. 肺癌の新しい治療と ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対する細胞診と病理診断. *日臨細胞広島会誌* 2013 ; 34 : 1-9.
- 10) 土田 秀. ベッドサイドでの迅速細胞診断. *Histo-Logic Japan*.
- 11) 香月奈穂美, 串田吉生. ベッドサイド細胞診 (on site cytology). *病理と臨 (臨時増刊号)* 2013 ; 31 : 137-142.

女性生殖器の類内膜腺癌と漿液性腺癌における 免疫細胞化学的検討

水野 圭子 和田有加里 井上 香 小原 昌彦 黒田 直人

高知赤十字病院病理診断科部

目的：IMP3 は癌胎児性蛋白として知られ、最近、女性生殖器における漿液性腺癌の有用なマーカーとして知られているが、細胞診での検討の報告はなく、今回われわれは細胞診検体で検討した。

方法：体腔液および子宮内膜の漿液性腺癌 5 例と類内膜腺癌の 4 例について ER, PgR, IMP3, P16 について免疫細胞化学的に検討を行った。

成績：IMP3 は漿液性腺癌で全例にびまん性に細胞質に陽性を示したが、類内膜腺癌では全例陰性であった。また P16 は漿液性腺癌で全例陽性であった。PgR は漿液性腺癌と類内膜腺癌の全例で核に陽性を示し、ER は漿液性腺癌の 1 例と類内膜腺癌の 4 例で核に陽性を示した。

結論：IMP3 では細胞診検体でも漿液性腺癌を推定するのに有用なマーカーといえ、IMP3/P16 の組み合わせが漿液性腺癌と類内膜腺癌を鑑別するのに有用なマーカーではないかと思われた。

Key words : Serous carcinoma, Endometrioid adenocarcinoma, IMP3, P16

I. 目 的

Insulin-like growth factor II mRNA-binding protein 3 (IMP3) は最近、女性生殖器に発生する漿液性腺癌の有用なマーカーとして報告されているが、細胞診検体で検討された報告はない^{1~6)}。今回われわれは、これまで有用とされてきた他のマーカーと合わせ、漿液性腺癌と類内膜腺癌の組織型の鑑別に焦点を当て、細胞診検体で免疫細胞化学的に検討した。

II. 方 法

今回われわれは、2007 年 8 月～2013 年 10 月の間に高知赤十字病院・病理診断科部での体腔液および子宮内膜の細胞診検体から、組織学的に証明されている、高異型度の漿液性腺癌 5 例、類内膜癌 4 例を抽出し、IMP3 (69.1, 1 : 100, DAKO, Glostrup, Denmark), ER (1D5, 1 : 2, DAKO, Glostrup, Denmark), PgR (PgR636, prediluted, DAKO, Glostrup, Denmark), P16 (6H12, 1 : 40, Novocastra Laboratories Ltd, Newcastle, UK) の発現を免疫細胞化学にて検討し、これらの有用性の検討を行った。本研究の内容は診断・解析結果およびその管理については患者様のプライバシーに十分な配慮を行い、院内の倫理委員会での承認 (受付番号 165) を受けた。

当院における免疫細胞化学の方法について詳細を記す。

まず組織切片を脱パラフィン後、抗原性の賦活化のため熱処理を行った (スライド標本を耐熱容器に 0.01 M クエン酸緩衝液で浸し、DAKO Pascal にて 1step : 125℃ 5 分, 2step : 90℃ 10 秒)。熱処理後は室温にて自然冷却、次に内

Immunocytochemical study in endometrioid adenocarcinoma and serous adenocarcinoma arising in female genital tract

Keiko MIZUNO, C. T., Yukari WADA, C. T., Kaori INOUE, C. T., Masahiko OHARA, C. T., Naoto KURODA, M. D.

Department of Diagnostic Pathology, Kochi Red Cross Hospital

論文別刷請求先 〒 780-8562 高知県高知市新本町 2 丁目 13 の 51
高知赤十字病院病理診断科部 水野圭子

平成 26 年 5 月 20 日受付

平成 27 年 1 月 28 日受理

Table 1 Clinical summary of nine cases

Case	Age	Material	Diagnosis	Stage	Histology sites	Primary
1	58	Ascites	Ov CA (Lt)	IV	Both ovary Peritoneum Omentum	Left ovary
2	64	Ascites	Fallopian tube cancer (Rt)	III c	Both ovary Omentum Uterus Both fallopian tube Appendix	Right fallopian tube
3	83	Ascites	Fallopian tube cancer (Lt)	III c	Peritoneum Left fallopian tube	Left fallopian tube
4	61	Ascites	Ov CA	III c	Both ovaries	Ovary
5	57	Ascites washing	Ov CA	III b	Both ovaries Uterus Omentum Fossa douglas	Ovary
6	52	Cervical smear	Uterine corpus cancer	I c	Left ovaries	Left ovary
7	75	Imprint cytology	Uterine corpus cancer	I c	Both ovary	Left ovary
8	63	Endometrium	Uterine corpus cancer	I c	Uterus	Endometrium
9	59	Endometrium	Uterine corpus cancer	I a	Uterus	Endometrium

因性ペルオキシダーゼ除去のため 0.3% 過酸化水素加メタノールに 10 分間浸した。流水水洗 10 分後、シーケンサーに標本をセット、PBS で 1 回洗浄、一次抗体 IMP3 を 100 μ l 加え、室温 1 時間、その後 PBS にて 1 回洗浄後、シンブルステイン MAX-PO (MULTI) を 3 滴滴下して室温で 30 分放置後、トリスバッファーで 1 回洗浄、発色 (ダコ ENVISION+キット/HRP・DAB) に移した。鏡検しながら流水水洗により発色を終了し、マイヤーのヘマトキシリンにて核染 (10~20 秒)、色出し、脱水、透徹後封入した。

今回検討された症例の臨床的な要約を Table 1 に示す。

III. 成 績

漿液性腺癌の細胞像として高度の核重積性、大小不同、核形不整、クロマチンの増量を示す細胞の集塊、配列に一定の極性はみられず、核小体は明瞭であった (Photo. 1a)。一方、類内膜腺癌の細胞像としては円柱状の腫瘍細胞から構成される細胞集塊は細胞の重積性がみられたが、集塊辺縁では核は比較的規則的に配列しており、辺縁の形は平坦であった (Photo. 1b)。免疫細胞化学による結果を Table 2 に示す。IMP3 においては漿液性腺癌では 5 例全例において陽性、類内膜腺癌では 4 例とも陰性の染色結果であった (Photo. 2)。P16 も同様に漿液性腺癌の 5 例で核、あるいは細胞質に陽性を示し、類内膜腺癌の 2 例では陰性であった (Photo. 3)。PgR は漿液性腺癌と類内膜腺癌の全例で核に陽性を示し、ER は漿液性腺癌の 1 例と類内膜腺癌の 2 例で

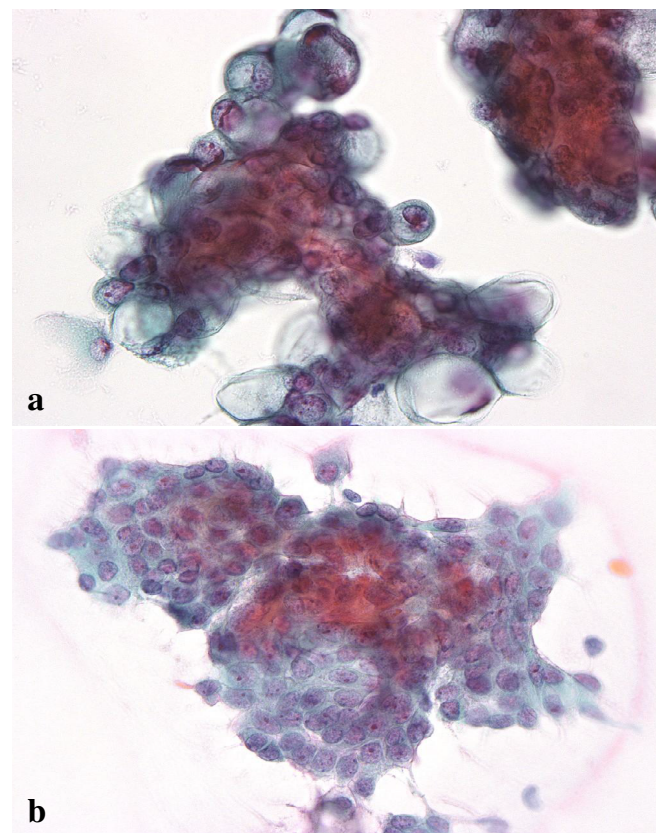


Photo. 1 a : Serous carcinoma
Cytological clusters show nuclear overlapping, nuclear irregularity and hyperchromasia. Nucleoli are generally enlarged (Pap. staining, $\times 20$) (Case 2).
b : Endometrioid adenocarcinoma
Cytological clusters shows slight nuclear overlapping a smooth nuclear margin (Pap. staining, $\times 20$) (Case 7).

Table 2 Immunocytochemical results of nine cases

Case	ER	PgR	IMP3	P16
1	+ (30% nucleus)	+ (80% nucleus)	+ (95% cytoplasm)	+ (95% nucleus, cytoplasm)
2	—	+ (95% nucleus)	+ (100% cytoplasm)	+ (50% nucleus, cytoplasm)
3	—	+ (95% nucleus)	+ (5% cytoplasm)	+ (70% nucleus)
4	—	+ (95% nucleus)	+ (100% cytoplasm)	+ (100% cytoplasm)
5	—	+ (a few nucleus)	+ (5% cytoplasm)	+ (a few nucleus, cytoplasm)
6	+ (5% nucleus)	+ (5% nucleus)	—	—
7	+ (90% nucleus)	+ (90% nucleus)	—	—
8	+ (60% nucleus)	+ (10% nucleus)	—	+ (60% nucleus, cytoplasm)
9	+ (70% nucleus)	+ (60% nucleus)	—	+ (40% nucleus, cytoplasm)

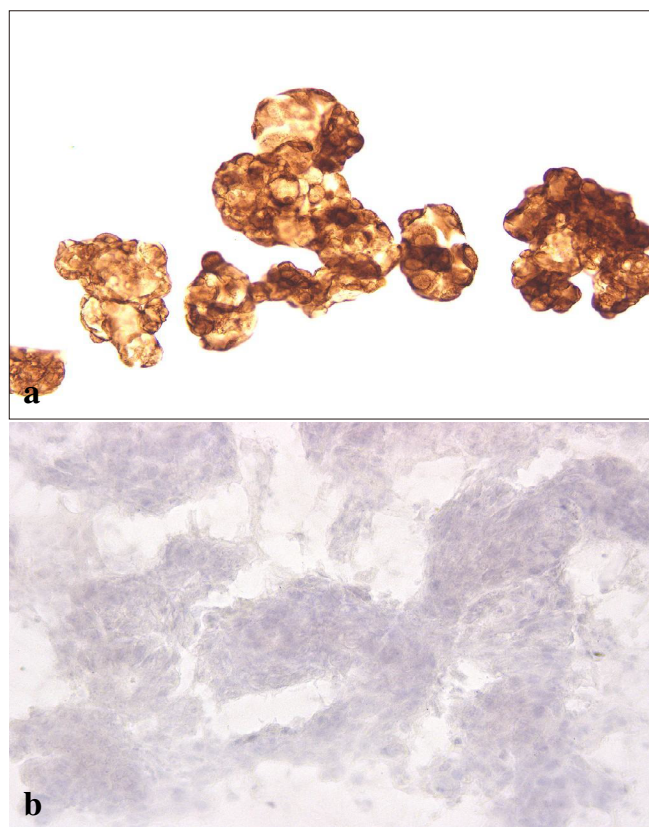


Photo. 2 a : Serosus carcinoma (+)
Immunocytochemical findings of IMP3. a : Serosus adenocarcinoma : tumor cells show cytoplasmic staining for IMP3 (IMP3 staining, $\times 20$) (Case 4).
b : Endometrioid adenocarcinoma (—)
Immunocytochemical findings of IMP3. b : Endometrioid adenocarcinoma : neoplastic cells are completely negative (IMP3 staining, $\times 20$) (Case 6).

核に陽性を示した。

IV. 考 察

IMP1, IMP2, IMP3 で構成される IMP ファミリーの一つである。IMP3 は人およびマウスの発生早期において上

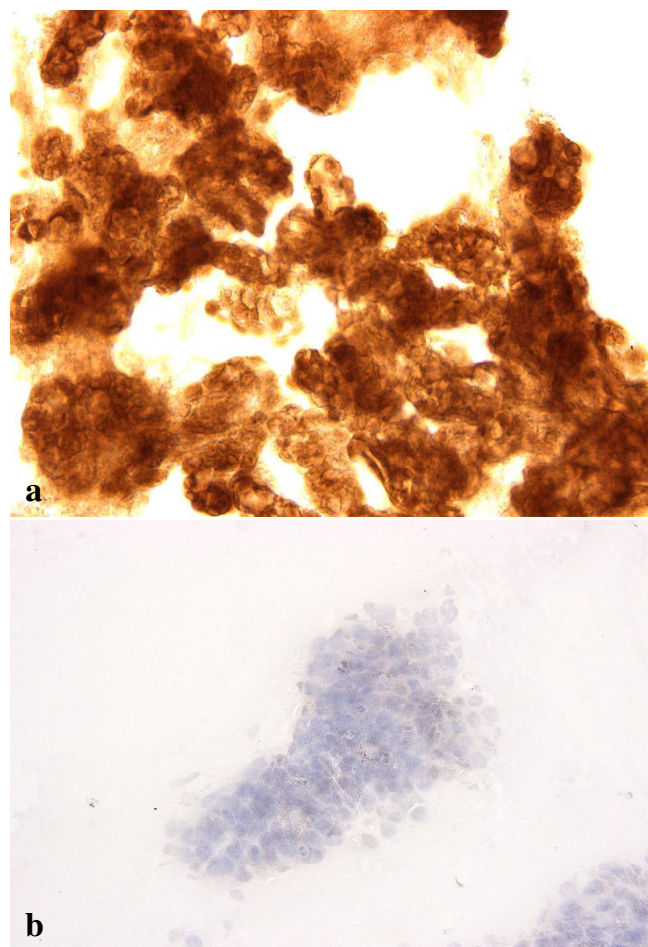


Photo. 3 a : Serosus adenocarcinoma (+)
Immunocytochemical findings of P16. a : Serosus adenocarcinoma : tumor cells show cytoplasmic staining for P16 (P16 staining, $\times 20$) (Case 4).
b : Endometrioid adenocarcinoma (—)
Immunocytochemical findings of P16. b : Endometrioid adenocarcinoma : P16 is negative (P16 staining, $\times 20$) (Case 7).

皮, 筋, 胎盤に発現しているが, 成人での発現は低いか検出できないレベルのものである。最近の研究では膀胱癌, 肺癌, 胃癌, 大腸癌, 軟部肉腫での発現が報告され, 腫瘍の

増殖, 浸潤, 転移に関与している癌胎児性蛋白であることが知られるようになって¹⁾。女性生殖器におけるP16に関する研究において, 子宮では漿液性腺癌と類内膜腺癌でP16のびまん性かつ発現強度が中等度～強い発現が大半の症例で観察され, 類内膜腺癌では斑状で, 発現強度はさまざまである。漿液性腺癌のP16の発現は子宮頸部腺癌のものとは異なり, HPV関連ではなく, pRBの経路を介していることが示唆されている²⁾。女性生殖器におけるIMP3に関する研究では, 正常の子宮内膜組織や良性病変ではその発現はないか, 陽性を示してもきわめてまれで, その発現も限局している。脱落膜様間質や絨毛には発現がある¹⁾。また, 子宮内膜では2型子宮内膜癌のマーカーとして知られ, 漿液性腺癌の94%, 明細胞腺癌の50%に陽性になり, その前駆病変にも陽性になる¹⁾。β-catenin, IMP3, PTEN, p53のうちで子宮の漿液性腺癌と類内膜腺癌の鑑別に悩む症例ではIMP3が最も有用なマーカーであり, IMP3/PTENを組み合わせた鑑別に使えるとする報告がある³⁾。IMP3の発現は子宮体部癌のうちで漿液性腺癌で最も高いが, 類内膜腺癌でも核異型度や構造異型度の増加に伴い発現が上昇するとされ, IMP3/P53の組み合わせが両者の鑑別に有用とする報告もある⁴⁾。予後との関係については卵巣腫瘍においては明細胞腺癌におけるIMP3の発現は予後不良と相関するが, 漿液性腺癌や類内膜腺癌とは予後と相関しないとされている⁵⁾。

今回のわれわれの検討から, IMP3はパラフィン包埋切片の組織標本のみならず, 細胞診検体でも漿液性腺癌を同定しえる有用なマーカーの可能性もある。また, 体腔液でも陽性になったことから組織採取の困難な癌性腹膜炎や癌性胸膜炎などの症例の組織型の推定にも, 臨床所見や画像所見とも合わせて, 今後女性生殖器の漿液性腺癌の有用なマーカーになりえる可能性がある。ER+/PgR+/TFF3+/IMP3-の所見が類内膜腺癌と漿液性腺癌・明細胞腺癌とを鑑別する有用な所見とする報告も認められるが⁶⁾, 今回の研究ではER, PgRは細胞診検体では漿液性腺癌と類内膜腺癌の鑑別にはあまり有用とはいえないが, IMP3/P16の組み合わせが両者の鑑別に有用といえる結果を得られた。

V. 結 語

これまでWT1やP53を用いて類内膜腺癌と漿液性腺癌を主に用いられてきた傾向にあるが, IMP3とP16を加えることによりさらに正確な診断に近づける手段になると思われる。特に組織採取の困難な癌性腹水の細胞診の検体を用いて組織型を推定するうえで有益なツールになると思われる。

著者らは, 開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第52回日本臨床細胞学会秋期大会(大阪)で発表した。

Abstract

Objective : IMP3 is known as the oncofetal protein, which is recently known as an useful marker of serous adenocarcinoma in the female genital organs. However, there are no reports cytological materials on IMP3 expression in the female genital organs. In this article, we investigated the immunocytochemistry using cytological materials.

Study Design : We immunocytochemically, examined the expression of ER, PgR, IMP3 and p16 on five cases of serous adenocarcinoma and four cases of endometrioid adenocarcinoma using celomic fluid and endometrium samples.

Results : In all cases of serous adenocarcinoma, the cytoplasm of tumor cells was diffusely positive for IMP3, but tumor cells in all cases of endometrioid adenocarcinoma were negative. PgR was expressed in nuclei of all cases of serous and endometrioid adenocarcinoma, whereas ER showed nuclear positivity in one tumor of serous adenocarcinoma and four tumors of endometrioid adenocarcinoma.

Conclusion : IMP3 is also an useful marker in suspecting serous adenocarcinoma in cytological materials as well as histological specimens. Additionally, we suggested that the combination of IMP3 and p16 might be of use in the distinction between serous and endometrioid adenocarcinoma.

文 献

- 1) Zheng, W., Yi, X., Fadare, O., Liang, S. X., Martel, M., Schwartz, P. E., et al. The oncofetal protein IMP3. A novel biomarker for endometrial serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2008 ; 32 : 304-315.
- 2) Yemelyanova, A., Ji, H., Shih, I. M., Wang, T. L., Wu, L. S. F., Ronnett, B. M. Utility of p16 expression for distinction of uterine serous carcinomas from endometrial endometrioid and endocervical adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2009 ; 33 : 1504-1514.
- 3) Mhawech-Fauceglia, P., Herrmann, F. R., Rai, H., Tchabo, N., Lele, S., Izevbaye, I., et al. IMP3 distinguishes uterine serous carcinoma from endometrial endometrioid adenocarcinoma. *Am J Clin Pathol* 2010 ; 133 : 899-908.
- 4) Li, C., Zota, V., Woda, B. A., Rock, K. L., Fraire, A. E., Jiang, Z., et al. Expression of a novel oncofetal mRNA-binding protein IMP3 in endometrial carcinomas : diagnostic significance and clinicopathologic correlations. *Mod Pathol* 2007 ; 20 : 1263-1268.
- 5) Kobel, M., Xu, H., Bourne, P. A., Spaulding, B. O., Shih, I. M., Mao, T. L., et al. IGF2BP3 (IMP3) expression is a marker of unfavorable prognosis in ovarian carcinoma of clear cell type. *Mod Pathol* 2009 ; 22 : 469-475.
- 6) Mhawech-Fauceglia, P., Yan, L., Liu, S., Pejovic, T. ER+ /PR+ /TFF3+ /IMP3- immunoprofile distinguishes endometrioid from serous and clear cell carcinomas of the endometrium : a study of 401 cases. *Histopathology* 2013 ; 62 : 976-985.

子宮内容物の細胞診による異所性妊娠と流産との鑑別診断

衣笠 万里¹⁾ 辻本 直樹²⁾ 瀬井 歩²⁾ 湧谷 純³⁾

尼崎医療生協病院産婦人科¹⁾, 同 検査科²⁾, 神戸協同病院病理診断科³⁾

目的: 異所性妊娠と流産との鑑別診断における子宮内容物の細胞診の有用性について検討した。

方法: 正常妊娠の可能性は否定されたが、異所性妊娠と流産との鑑別が困難であった 28 例に対して、子宮内容吸引除去術で得られた検体からの捺印細胞診 (24 例) または内膜擦過細胞診 (4 例) を実施した。標本上に合体体栄養膜細胞 (ST) が確認されれば陽性、すなわち流産と判定し、陰性の場合には異所性妊娠あるいは完全流産と判定した。

成績: 最終的に流産と確定した 13 例のうち 10 例が細胞診検査で ST 陽性と判定され、その後ヒト絨毛性ゴナドトロピン値の急速な下降が確認された。そのうち 2 例は組織診で絨毛成分が確認されず、細胞診が子宮内の妊娠を示唆する唯一の所見であった。ST 陰性であった 3 例は検査前から出血が多く、その後に完全流産と診断された。異所性妊娠と診断された 15 例は手術またはメトトレキサート投与により治療された。そのうち 14 例は ST 陰性であり、1 例は当初 ST 陽性と判定されたが、再検鏡では陰性となった。細胞診の正診率は 86%、組織診との一致率は 88% であった。

結論: 子宮内容物の細胞診は異所性妊娠と流産との鑑別に有用である。

Key words : Ectopic pregnancy, Abortion, Cytology, Trophoblast, Diagnosis

I. はじめに

異所性妊娠 (旧称・子宮外妊娠) は全妊娠の 1~2% を占め、その 95% は卵管妊娠である¹⁾。近年、高感度妊娠検査薬の普及や経腔超音波断層法 (経腔エコー検査) の精度向上などにより、早期に診断される異所性妊娠の症例が増加している^{2,3)}。しかし、今なお卵管破裂により生命の危機を伴う出血性ショックにいたる症例や、流産との鑑別が困難

な症例も存在する⁴⁾。破裂前の異所性妊娠に対してはメトトレキサート (methotrexate : MTX) 療法など低侵襲の治療法も導入されつつあるだけに、異所性妊娠の早期診断の重要性が高まっている⁴⁾。

異所性妊娠の診断方法として、月経歴を含めた病歴・症状の聴取、陰鏡診・内診を含む理学所見に加えて、経腔エコー検査および尿中あるいは血中ヒト絨毛性ゴナドトロピン (human chorionic gonadotropin : hCG) の定性・定量検査が行われる⁴⁾。hCG 陽性でありながら子宮内外に胎嚢が確認されない場合には、初期の正常妊娠、流産あるいは異所性妊娠のすべての可能性があり、エコー検査や必要に応じて hCG 定量検査を行って経過観察となる⁵⁾。その後に子宮内に胎嚢が確認されれば正常妊娠あるいは流産として扱われ、子宮外に胎嚢が観察された場合には異所性妊娠として多くの場合は治療が開始される。

しかし、なかには子宮内外に胎嚢が確認できない着床部位不明の妊娠症例 (pregnancy of unknown location : PUL) がある。正常妊娠の可能性が否定されれば、PUL 症例に対して子宮内膜試験掻爬術あるいは吸引除去術が考慮され

Cytodiagnosis of uterine contents for differentiating between ectopic pregnancy and spontaneous abortion

Masato KINUGASA¹⁾, M. D., Naoki TSUJIMOTO²⁾, C. T., I. A. C., Ayumi SEI²⁾, C. T., J. S. C., Jun WAKUYA³⁾, M. D.

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, ²⁾Department of Clinical Laboratory, Amagasaki Co-op Hospital

³⁾Department of Diagnostic Pathology, Kobe-Kyodo Hospital

論文別刷請求先 〒 661-0033 兵庫県尼崎市南武庫之荘 12 の 16 の 1 尼崎医療生協病院医局 衣笠万里

平成 26 年 7 月 18 日受付

平成 27 年 1 月 27 日受理

る⁶⁾。子宮内に妊娠成分が認められるか否かを判定し、さらに術後の hCG 値の低下を確認することで流産と異所性妊娠との鑑別が可能になる⁶⁾。しかし子宮内容物の肉眼での流産正診率は 50% 程度、組織診断を含めても 80% 台であり、偽陰性となる症例がある⁷⁾。また組織検査結果や術後 hCG 検査結果の確認前に卵管破裂をきたす危険もある。凍結切片による迅速診断は実施可能な施設に限られており、また限られた標本枚数で診断をつけなければならないという制約がある。そこでわれわれは PUL 症例の補助診断の目的で子宮内容物の細胞診を導入したので、その成績を報告する。

II. 対象と方法

2000 年 1 月 1 日～2014 年 3 月 31 日の 14 年 3 ヶ月の期間に当院で管理した PUL 症例のうち、子宮内容物の細胞診を実施した 28 例を対象とした。その内訳は、子宮内容吸引除去術で得られた検体の捺印細胞診を実施した症例が 24 例、通常の子宮内膜擦過細胞診を行った症例が 4 例である。子宮内から検体を採取する前に、最終月経などの臨床情報に加えて、複数回のエコー検査、血中あるいは尿中 hCG 値の推移などから正常妊娠の可能性を除外した。捺印細胞標本は吸引された子宮内容物全体を 2～4 枚のスライドガラスに十分に接触させて作成し Papanicolaou 染色を施行した。一部の症例では Giemsa 染色を併用した。子宮内膜擦過細胞診はソフトサイト[®]で検体を採取し、1 枚のスライドガラスに塗布して Papanicolaou 染色を行った。

いずれの標本も当日中に検鏡した。子宮内の妊娠を示唆する所見として合体栄養膜細胞 (syncytiotrophoblast : ST)、細胞性栄養膜細胞 (cytotrophoblasts) および中間型栄養膜細胞 (intermediate trophoblasts) の存在があげられる。われわれは、そのなかで最も特徴的な形態を有しており、母体由来細胞との識別が容易である ST の有無をもって子宮内妊娠の有無を判定した。標本上に ST が観察されれば陽性、すなわち子宮内の妊娠・流産と考えられ、ST 陰性であれば異所性妊娠あるいは完全流産後とみなした。26 例においては同時に子宮内容物の組織検査を提出した。なお、当院では凍結切片による迅速病理診断は実施していない。

今回の報告にあたって、最終的に流産と診断された 1 例と異所性妊娠と診断された 1 例の細胞標本をそれぞれ脱色したうえで、抗 hCG 抗体を用いた免疫細胞化学により各標本中の細胞内に hCG の局在が認められるか否かを観察した。一次抗体として DAKO polyclonal rabbit anti-human chorionic gonadotropin (hCG) N1534 を 2 倍希釈で用いた。Leica Bond Max 自動免疫染色装置を使用し、抗原賦活

化なし、抗体反応時間 15 分、Bond Polymer Refine Detection kit (DS9800, Leica) にて DAB10 分、ヘマトキシリン 8 分間の条件で染色した。

細胞診検査および治療後には血中あるいは尿中 hCG 値の推移を観察した。子宮内容物の組織検査で妊娠絨毛成分が確認され、以後の経過が順調であれば流産と確定した。検査時まで多量の性器出血がみられていた症例では、完全流産にいたり子宮内容物の細胞診・組織診が陰性となっている可能性がある。そのような症例に対しては、無治療で以後の血中または尿中 hCG 値が前値の 1/10 以下に下降しているか、もしくは測定感度以下に低下していることが確認されれば流産と判定した。一方、子宮内に妊娠成分が確認されなかった症例では、手術によって子宮外（いずれも卵管）に妊娠成分が確認されれば、その時点で異所性妊娠の診断を確定した。手術を行わずに MTX 療法を選択した症例では、治療直後には hCG の下降がみられず、投与後 1 週間以降に緩徐に低下していくことで、臨床的に流産ではなく異所性妊娠であると診断した。また MTX 治療例では薬剤投与前後には経腔エコーで明らかな病変が確認されず、投与後 1 週間以上経てから付属器領域に卵管流産に伴う血腫様陰影が初めて観察される症例もみられた。

これら 28 例について細胞診判定と組織診断および最終臨床診断とを照合し、細胞診の診断精度を評価した。また今回の報告にあたって、評価可能な状態で保存されていた 26 例の標本を著者 3 名で再度検鏡した。その際に標本に記されていた日付・氏名・ID 番号を遮蔽して、ランダムに並べ替えた状態で検鏡し、診断の一致率や再現性について評価した。また患者情報を確認後、初回診断の正否を再度判定した。

III. 成 績

1. 子宮内容物の細胞診所見

臨床的に流産と診断が確定した症例における子宮内容物の細胞所見を Photo. 1 に示す。ST は好塩基性の厚い細胞質を有する多核細胞であり、それぞれの核は類円形で比較的明瞭な小型の核小体を有している。細胞辺縁は丸みを帯びてなめらかな形状を示し、小型の細胞では核が細胞の中央寄りに集まる傾向があり、細胞辺縁から外側へ突出している核はみられない。変性によると思われる細胞質内空胞がしばしば観察された。

臨床的に明らかに流産と診断された症例と比べて、PUL 症例で認められる ST は少数であり小型のものが多かったが、上記の特徴的な形態から識別可能であった。鑑別すべき細胞として、細胞境界が不明瞭な脱落膜細胞や異物型巨

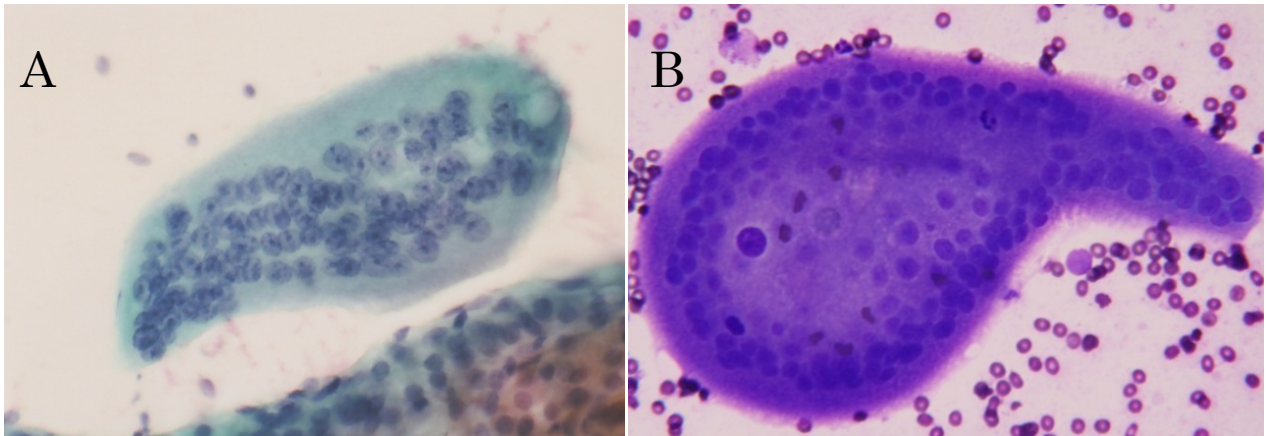


Photo. 1 Syncytiotrophoblasts in the uterine specimens of an abortion case

A : Syncytiotrophoblasts : A multinuclear cell has small but prominent nucleoli and a thick cytoplasm with a clear and smooth contour. It contains a few small vacuoles (Pap. staining, $\times 40$).

B : Syncytiotrophoblasts sometimes have such a tadpole-like shape or other unique configurations (Giemsa staining, $\times 40$).

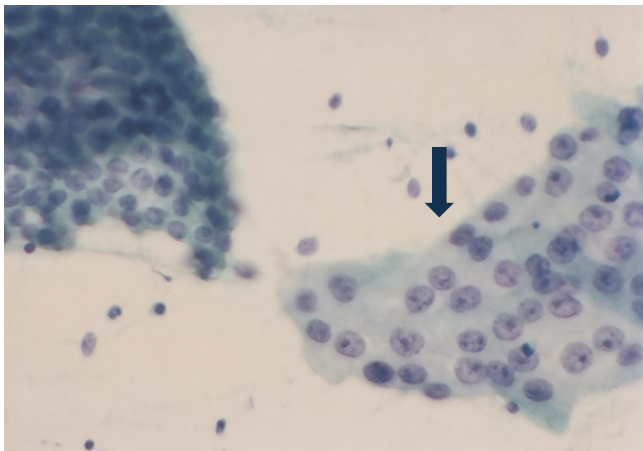


Photo. 2 Decidual cells in a sheet-like arrangement (arrowed), showing larger nuclei with prominent nucleoli and broader cytoplasm compared with endometrial epithelial cells (left side). Because their cell borders are often obscure, they must be distinguished from syncytiotrophoblasts by the cellular shapes and the arrangements of their nuclei (Pap. staining, $\times 40$).

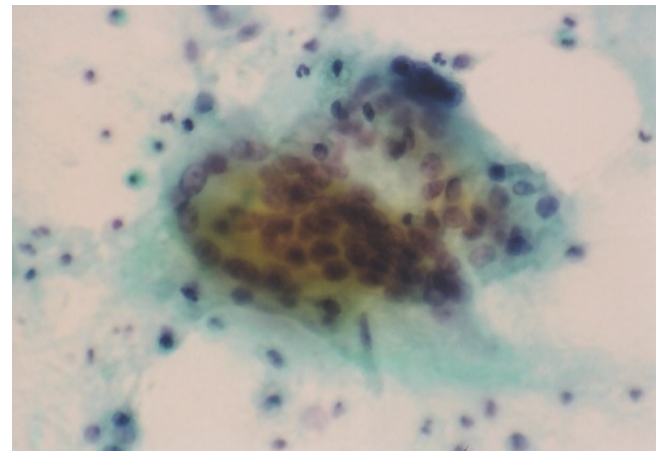


Photo. 3 Foreign body giant cells : multinuclear cells that have small, light-colored nuclei and a lace-like pale cytoplasm with an indistinct cell margin. These features distinguish foreign body giant cells from syncytiotrophoblasts (Pap. staining, $\times 40$).

細胞などがあげられる (Photo. 2, 3). それぞれ核の形状と配列, 細胞質の厚さと輪郭などの所見から鑑別された. 脱落膜細胞は個々の細胞の境界が不明瞭となり, ときに合胞体様にみえることがある. しかしその細胞質はレース状で淡く染まり辺縁は不整形であり, 核の配置は比較的均等で細胞辺縁から突出しているものもみられる. このような所見から脱落膜細胞と ST との鑑別が可能である. ST は Papanicolaou 染色, Giemsa 染色のいずれでも識別可能であり, 検体量が少ない場合には Giemsa 染色の方がより多くの ST を観察しえた.

2. 症例検討

最終的に流産と診断された 13 例の臨床・病理所見を Table 1 に示す. 10 例 (No. 1~10) は細胞診にて ST 陽性であり, その後無治療で経過観察を行った. そのうち 8 例 (No. 1~8) は子宮内容物の組織検査でも絨毛成分が確認されて流産の診断が確定した. 残る 2 例 (No. 9, 10) は肉眼的にも組織検査でも絨毛成分が認められず, 細胞診だけが子宮内の妊娠を示唆する唯一の所見であった. しかし, いずれも経過観察中に腹腔内出血の所見はみられず, 吸引除去術後に血中または尿中 hCG 値がすみやかに下降し, 前値の 1/10 以下に低下したことから, 最終的に流産と診断した. ST 陰性であった 3 例 (No. 11~13) は検査前から多量

Table 1 Cytodiagnoses in the cases of miscarriage

Case No.	Age (y. o.)	Gestational weeks ^a	Preoperative hCG value ^b (IU/l)	Chorionic villi or trophoblasts in uterine specimens			Postoperative hCG value ^b (IU/l)
				Macroscopic findings	Cytology ^c (ST ^d)	Histology	
1	24	7	33,700	(+)	(+)	(+)	730 (7th day)
2	35	10	2,738	(+)	(+)	(+)	Urinary<25 (11th day)
3	35	8	3,413	(+)	(+)	(+)	Urinary<1000 (8th day)
4	30	7	Urinary ≥2,000	(+)	(+)*	(+)	Not examined, doing well 2 Mos later
5	33	7	5,423	(+)	(+)	(+)	76.4 (7th day)
6	23	7	16,788	(-)	(+)	(+)	3818 (2nd day), 566 (7th day)
7	32	6	5,362	(-)	(+)	(+)	539 (2nd day), 14.6 (9th day)
8	30	6	2,696	(-)	(+)	(+)	518 (3rd day), 65.8 (10th day)
9	38	6	6,137	(-)	(+)	(-)	1874 (2nd day), 583 (5th day)
10	45	7	349	(-)	(+)	(-)	Urinary<25 (15th day)
11	33	6	Urinary 25~1,000	(-)	(-)*	(-)	Urinary<25 (10th day)
12	34	10	2,197	(-)	(-)	(-)	1259 (2nd day), 66 (16th day)
13	23	13	25	(-)	(-)→(+)**	(-)	<2 (11th day)

a) from last menstrual periods, b) serum concentrations unless otherwise specified, c) for suctioned contents unless otherwise specified, d) syncytiotrophoblasts, *for specimens obtained with endometrial cell samplers, **altered diagnosis after re-examination

の性器出血がみられていたため、そのまま血中あるいは尿中 hCG 値を追跡した。その後すみやかに hCG 値が低下したので、最終的に完全流産と判定した。そのうち 1 例 (No. 13) は当初の細胞診では ST 陰性であったが、再検鏡にて 1 個の ST が確認され、偽陰性と考えられた。

最終的に異所性妊娠と診断された 15 例の臨床・病理所見を Table 2 に示す。14 例は ST 陰性であり、臨床所見と併せて異所性妊娠と診断して治療を行った。7 例 (No. 1~7) は最初から手術が選択され、いずれも術中肉眼所見および術後病理診断にて卵管妊娠の診断が確定された。7 例 (No. 8~14) には MTX 療法が選択され、6 例 (No. 8~13) は検査・治療後の hCG 値の推移から臨床的に異所性妊娠の治療と判定した。残る 1 例 (No. 14) は MTX 投与の翌日に多量の腹腔内出血をきたして緊急手術となり卵管妊娠の診断が確定した。No. 15 は当初、子宮内容物の肉眼所見や細胞診所見から陽性と判定されたが、吸引除去術後に hCG 値が下降せず、組織検査では妊娠成分が認められなかった。異所性妊娠と診断して MTX 注射を行ったが、その後左卵管間質部妊娠の破裂により緊急手術となった。後日再検鏡したところ、当初 ST とみなしていた細胞は細胞境界不明瞭な脱落膜細胞の誤判定 (偽陽性) であったと考えられた。輸血を要した症例はなく、いずれも治療後経過は順調である。

以上の成績をまとめると、子宮内容物の細胞診による流産診断の感度は 77% (10/13) であり、特異度は 93% (14/15) であった。すなわち異所性妊娠では誤判定の 1 例を除いて全例 ST 陰性であった。また細胞診の陽性的中率 (ST 陽性時の流産の確率) は 91% (10/11) であり、陰性適中

率 (ST 陰性時の異所性妊娠の確率) は 82% (14/17) であった。両者を併せると細胞診の正診率は 86% (24/28) であった。細胞診と組織診との一致率は 88% (23/26) であり、不一致の 3 例は既述のように細胞診陽性・組織診陰性の 2 例と細胞診偽陽性の 1 例であった。細胞診陰性で組織診陽性の症例はなかった。

3. 免疫細胞化学所見

最終診断が流産であった 1 例 (Table 1, No. 1) と異所性妊娠 (卵管間質部妊娠) であった 1 例 (Table 2, No. 15.) の免疫細胞化学所見を Photo. 4 に示す。流産症例の ST は細胞表面から細胞質辺縁にかけて hCG が強陽性に染まっている。実際には細胞間で染色濃度の差異があり、一部に染まらない細胞もみられたが、標本中の全 ST のうち 80% 以上が hCG 陽性であった。一方、異所性妊娠症例では、細胞境界が不明瞭で当初 ST と誤認した細胞も含めて、いずれの細胞も hCG 陰性であった。

4. 細胞診判定の客観性・再現性について

今回、臨床情報を伏せて著者 3 名で 26 標本を別々に再検鏡したところ、正解率はそれぞれ 96% (25/26), 96% (25/26), 100% (26/26) であった。不正解であった 2 標本 (Table 1, No. 10, 13) はいずれも標本中に ST が 1 個だけ認められた流産症例のものであり、複数の検者が不正解となった標本はなかった。なお 3 名の検者のうち満点となった 1 名は 26 例中 25 例の標本を今回初めて検鏡した。

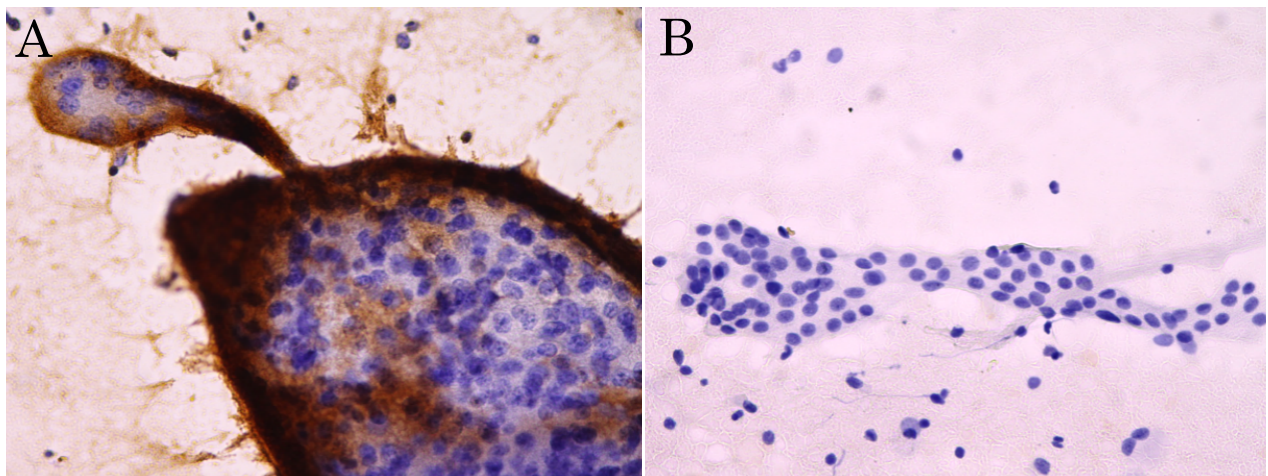
症例：子宮内容物の細胞診が有用であった 1 例を示す (Table 1, No. 9)。

38 歳未経妊、初診時、最終月経初日より 6 週 6 日、妊娠

Table 2 Cytodiagnoses in the cases of ectopic pregnancy

Case No.	Age (y. o.)	Gestational weeks ^a	Preoperative hCG value ^b (IU/l)	Chorionic villi or trophoblasts in uterine specimens			Location of pregnancy	Treatment
				Macroscopic findings	Cytology ^c (ST ^d)	Histology		
1	25	8	43,180	(-)	(-)	(-)	rt. tube	Salpingectomy
2	22	8	7,460	(-)	(-)	(-)	rt. tube	Salpingotomy
3	36	7	11,355	not assessed	(-)*	not assessed	rt. tube (interstitial)	Corneal resection
4	33	8	1,740	(-)	(-)	(-)	rt. tube	Salpingectomy
5	32	7	Urinary ≥ 8000	(-)	(-)	(-)	rt. tube	Salpingotomy
6	23	6	Urinary ≥ 1000	(+)**	(-)	(-)	lt. tube	Spontaneous tubal abortion, confirmed at laparotomy
7	35	7	7,541	(+)**	(-)	(-)	rt. tube	Salpingectomy
8	37	6	3,479	(-)	(-)	(-)	rt. tube***	MTX injection, cured
9	37	8	555	not assessed	(-)*	not assessed	lt. tube***	MTX injection, cured
10	24	7	4,246	(-)	(-)	(-)	lt. tube***	MTX injection $\times 2$, cured
11	32	6	90	(-)	(-)	(-)	Unknown	elevated hCG titer, after curettage MTX injection, cured
12	33	5	254	(-)	(-)	(-)	Unknown	persistent hCG titer, after curettage MTX injection, cured
13	34	7	2,186	(-)	(-)	(-)	lt. tube	MTX injection, failed (ruptured) →emergency salpingectomy
14	39	6	2,175	(-)	(-)	(-)	lt. tube***	MTX injection, cured
15	40	10	6,367	(+)**	(+)→(-)#	(-)	lt. tube (interstitial)	MTX injection, failed (ruptured) →emergency corneal resection

a) from the last menstrual periods, b) serum concentrations unless otherwise specified, c) for suctioned contents unless otherwise specified, d) syncytiotrophoblasts, *for specimens obtained with endometrial cell samplers, **false positive by physician's misjudgement, ***presumptions based on diagnostic imaging, # altered diagnosis after re-examination

**Photo. 4** Immunocytochemistry on the uterine specimens (both, $\times 40$)

A : These syncytiotrophoblasts are strongly positive for hCG in a case of miscarriage (No. 1 in Table 1).

B : Decidualized endometrial cells can be seen, looking like a syncytiotrophoblast but are negative for hCG in a case of ectopic pregnancy (No. 15 in Table 2).

反応陽性確認後15日目となる。無症状であったが、他院を受診して子宮内に胎嚢が観察されなかったため異所性妊娠の疑いで当院に紹介された。血中 hCG 値は 6137 IU/l で

あったが、経膈エコー検査・MRI いずれにおいても子宮内外に胎嚢が確認されなかった。

上記経過から正常妊娠の可能性は否定的であったので、

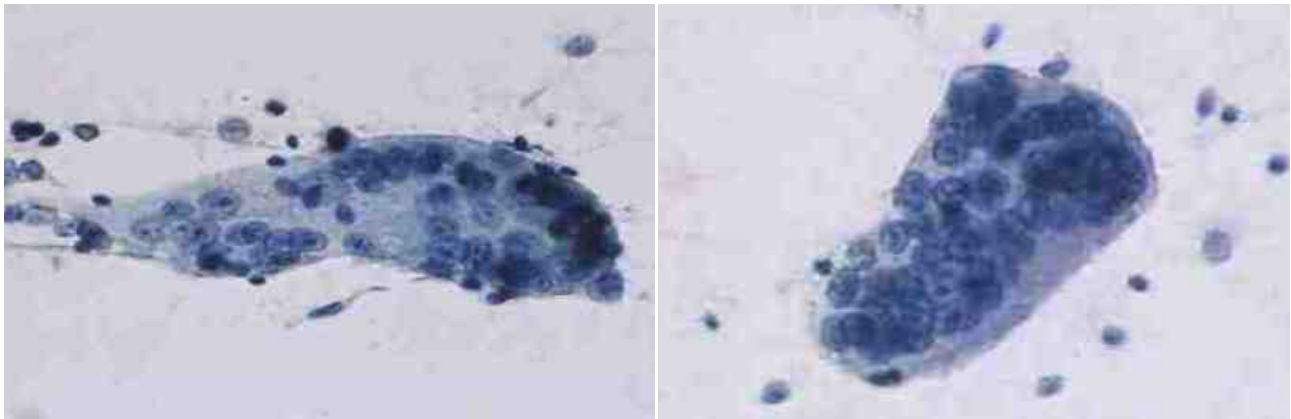


Photo. 5 A few syncytiotrophoblasts are detected in a case of miscarriage (No. 9 in Table 1). Those were the only evidence of an intra-uterine pregnancy (Pap. staining, $\times 40$).

Table 3 Literature on the cytodiagnosis of abortion and ectopic pregnancy

Author (year)	Cases	Positive TBs*in abortion	Positive TBs*in ectopic pregnancy	Accuracy of cytodiagnosis	Sampling method of cell specimens
Wada et al. (1982) ⁸⁾	36	81% (25/31)	0% (0/5)	83% (30/36)	Imprinting by curettage
Jacobson ES et al. (1985) ⁹⁾	50	94% (46/49)	0% (0/1)	94% (47/50)	Imprinting by curettage
Umino et al. (1988) ¹⁰⁾	92	98% (88/90)	0% (0/2)	98% (90/92)	Imprinting by curettage
Matsushima et al. (1989) ¹¹⁾	67	92% (46/50)	0% (0/17)	94% (63/67)	By endometrial cell samplers
Yamada et al. (1991) ¹²⁾	36	79% (26/33)	0% (0/3)	81% (29/36)	Imprinting by curettage
Suzuki et al. (1997) ¹³⁾	37	89% (24/27)	0% (0/10)	92% (34/37)	Imprinting by curettage
Strengell et al. (1997) ¹⁴⁾	14	75% (9/12)	0% (0/2)	79% (11/14)	Imprinting by curettage
<i>Kinugasa et al. (2014)</i>	28	77% (10/13)	7% (1/15)	86% (24/28)	<i>Imprinting by suction (24), By endometrial cell samplers (4)</i>
Total	360	90% (274/305) [86-93%]**	2% (1/55) [0-10%]**	91% (328/360) [88-94%]**	

*Trophoblasts, **95% confidence intervals

インフォームドコンセントのうえ、子宮内容吸引除去術を施行したところ、内容物はごく少量であり肉眼的には絨毛成分は認められなかった。しかし捺印細胞診でごく少数のSTが確認された (Photo. 5)。その後、経過をみていたところ、血中 hCG 値は 2 日目に 1874 IU/l、5 日目には 583 IU/l とすみやかに下降し、その後測定感度以下となった。組織診では絨毛成分が確認されなかったが、臨床経過から最終的に流産と診断された。

IV. 考 察

異所性妊娠と流産との鑑別診断の目的で子宮内容物の細胞診を行う試みは決して目新しいものではなく、1980～90年代にかけて国内外からいくつかの報告がみられる⁸⁻¹⁴⁾ (Table 3)。しかしその後の報告は見当たらず、本法が広く普及しているとはいえない。その理由として、経腔エコー検査の精度が向上して本法を用いることなく破裂前の異所

性妊娠が発見される機会が増えたこと、また腹腔鏡手術の普及に伴って従来の開腹手術に比べてより低侵襲で診断および治療が可能となってきたこと、さらに子宮内容除去術あるいは試験搔爬術によって正常妊娠を中絶させてしまう懸念が拭えないことが考えられる。実際に当院でもこの14年3ヵ月間に治療した異所性妊娠症例数は76件あるが、本法によって診断された症例はそのうち15例(20%)にすぎない。多くの症例は経腔エコー検査あるいはMRIで卵管破裂前に病変が確認されて、手術またはMTXによる治療を受けるか、逆に腹腔内出血のためこのような検査を行う余裕もなく緊急手術となっている。

しかし14年余で28例、1年間あたり2例前後と症例数は少ないものの、子宮内容除去術を行って初めて診断がつくPUL症例は確かに存在し、その半数強が異所性妊娠であった。卵管破裂を起こす前に異所性妊娠を診断することで、MTX療法など低侵襲の治療を選択することが可能となり、また流産と診断がつけば不要な腹腔鏡手術やMTX

投与を避けられる。

しかし、このような診断手段を行使する前提として、子宮内の操作によって正常妊娠を中絶するリスクを絶対に避ける必要がある。Doubilet ら¹⁵⁾によれば、血中 hCG 値が 2000 IU/l 以上あるいは 3000 IU/l 以上で経陰エコーにて子宮内に胎嚢が観察されなくても、正常妊娠である可能性がそれぞれ 2%、0.5% あり、単回の検査結果だけで正常妊娠を否定することはできない。したがって最終月経などの臨床情報や症状経過、経時的な hCG 値の推移および画像所見などから、明らかに正常な妊娠経過から逸脱していると判定される症例に限って子宮内容物の採取を実施すべきである⁵⁾。

われわれは本研究の早い時期に子宮内膜擦過細胞診をおこなった 4 例を除いて、原則として子宮内容物の吸引除去術を行っている。その理由は、可及的に子宮内容物全体を採集することで十分量の細胞・組織検体を確保して偽陰性を減らせるとともに、術後の hCG 値の推移から流産と異所性妊娠との判別が可能となるからである。すなわち流産であれば子宮内容除去術後 1 日で血中 hCG 値は少なくとも 15%、通常はそれ以上減少することが知られている⁵⁾。われわれは術後 2~3 日目に採血して、30~50% 以上の hCG 低下がみられれば流産の可能性が高いと考えて、組織検査の結果が出るまでそのまま経過観察としている。子宮内容除去術の実施にあたって、従来の鋭的搔爬ではなく陰圧での吸引除去を行うことで、少量の妊娠成分をもらさずに回収できることが期待される。また吸引除去術は鋭的搔爬術に比べて子宮損傷のリスクが低いとされている¹⁶⁾。

今回のわれわれの成績からは、子宮内容物の細胞診は組織診に勝るとも劣らぬ高い診断精度を期待しうると考えられた。Table 3 に示すように諸家の報告とわれわれの成績とを合計すると、流産症例における細胞診の陽性率は 90% (274/305 例: 95% 信頼区間 86~93%) であり、異所性妊娠では 2% (1/55 例: 同 0~10%)、正診率は 91% (328/360 例: 同 88~94%) であった。ただし他の報告の中には検査時すでに流産の診断が確定していた症例も含まれている。厳密な PUL 症例に限定すれば、流産における陽性率(診断感度)は上記数値よりも低くなる可能性がある。流産で細胞診陰性となる症例の多くは完全流産である。したがって受診時までには多量の性器出血が続いていた症例では、子宮内容物の細胞診・組織診のいずれにおいても診断的意義は小さくなる。そのような症例では、あえて子宮内容除去術を行わず hCG 値を追跡してもよいであろう。

今回、異所性妊娠で 1 例の細胞診偽陽性がみられたが、再検鏡では陰性であった。現在まで異所性妊娠において ST が出現していないこと、つまり細胞診の特異度が高い

ことが注目される。ただしまだ 55 例の報告であり、卵管妊娠部からごく少数の ST が子宮内に流入してくる可能性は否定できない。実際に子宮内容物の組織検査においても絨毛成分が認められた異所性妊娠の 4 例が報告されている¹⁷⁾。したがって ST 陽性であっても子宮内容除去術後の hCG 値の低下と組織検査の結果を確認する必要がある。さらに子宮内容物中にトロホプラストが確認されても異所性妊娠が否定できないケースとして、子宮内外同時妊娠の可能性も念頭に置く必要がある。子宮内外同時妊娠は自然妊娠ではまれであるが、不妊治療後の妊娠では発生頻度が高くなる。したがって術後に hCG が順調に低下していくことを確認する必要がある。

今回の細胞診と同様の目的で子宮内容物の凍結切片による迅速病理診断も試みられている^{18~20)}。しかし、凍結切片を作成する場合には標本枚数に制約があり、いずれの報告も永久標本と比べて流産症例での陽性率、すなわち診断の感度が低くなっている。一方、細胞標本の作製には高価な機器や特別な技術は不要であり、子宮内容除去術当日に細胞診断を下すことが可能であり、しかも正診率が高いという利点がある。

一般的に細胞検査士や細胞診専門医が日常の細胞診業務においてトロホプラストを検鏡する機会は少ないが、今回示した ST の特徴を念頭に置いて標本を仔細に観察すれば判定はそれほど困難ではない。臨床情報を伏せて実施した再検鏡での正解率は 96~100% であり、ダブルチェックを行えばさらに誤判定は少なくなると考えられた。検鏡にあたっては、母体由来の脱落膜細胞や異物型巨細胞を ST と誤認しないように注意する必要がある。明らかに ST と同定しうる細胞が観察されなければ陰性と判定したほうが安全である。ST 陰性症例を陽性と誤判定することは異所性妊娠の診断・治療の遅れを招くからである。

ST の有無について判定困難な症例では、抗 hCG 抗体を用いた免疫細胞化学によって子宮内の hCG 陽性細胞(通常は ST)の有無を調べることで誤判定を防げる可能性がある。もっとも全症例に対して迅速診断としてそのような手段を用いることは現実的ではない。むしろ免疫細胞化学によって ST であることが裏付けられた細胞の通常の染色標本における特徴を再認識することで、今後の診断精度の向上へつなげることが望ましい。

異所性妊娠に対する治療の選択肢が増えている現在、早期診断および流産との鑑別診断へのニーズは一層高まっている。限られた症例数ではあるが、今回の検討から子宮内容物の細胞診検査は異所性妊娠と流産との鑑別に有用であると考えられた。それによって異所性妊娠の診断・治療の遅れによる腹腔内大量出血のリスクを減らせるとともに、

流産に対する過剰な治療を回避できる可能性がある。したがって臨床経過から正常妊娠の可能性が除外できる着床部位不明の妊娠症例に対して、本法が広く追試されることを期待する。

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52回日本臨床細胞学会総会において発表した。また異所性妊娠と流産とを鑑別するにあたって、参考になるともわれる子宮内容物の細胞診所見を下記サイトに公開しているので参照されたい。

<http://www.amagasaki.coop/byouin/shinryouka/img/shasin.pdf>

謝辞 抗hCG抗体による免疫細胞化学にご協力いただいた松永渉氏に深甚の謝意を表します。

Abstract

Objective : To evaluate the utility of cytodiagnosis of uterine specimens to differentiate between ectopic pregnancy and spontaneous abortion.

Study Design : We studied 28 women who had a pregnancy of unknown location with no possibility of normal gestation. Intrauterine specimens were prepared for cytology by direct imprinting of suctioned contents or by using endometrial cell samplers. The specimens were stained and examined on the same day. They were judged positive, suggestive of spontaneous abortion, if any syncytiotrophoblasts were detected, and judged negative otherwise.

Results : Ten of 13 cases of spontaneous abortion had positive cytology. In 2 cases, no chorionic villi were found histologically despite positive cytology. However, miscarriage was confirmed by a promptly declining human chorionic gonadotropin value after suction curettage. Substantial hemorrhage had already occurred before the examination in the other three cases ultimately diagnosed as complete abortion, and the cytology was negative. Fifteen cases of ectopic pregnancy were treated with surgery or methotrexate injection and 14 of them had negative cytology. The accuracy of cytodiagnosis was 86% and the concordance rate of cytology and histology was 88%.

Conclusion : Cytological detection of intrauterine trophoblasts is a rapid and reliable diagnostic tool for differentiating between ectopic pregnancy and spontaneous abortion.

文 献

- 1) 川崎市郎, 子宮外妊娠, 佐藤 章, 編. 新女性医学大系第23巻 異常妊娠. 東京: 中山書店: 1998. 34-46.
- 2) Cacciatore, B., Stenman, U.H., Ylöstalo, P. Diagnosis of ectopic pregnancy by vaginal ultrasonography in combination with a discriminatory serum hCG level of 1000 IU/l (IRP). Br J Obstet Gynaecol 1990 ; 97 : 904-908.

- 3) Condous, G., Okaro, E., Khalid, A., Lu, C., Van Huffel, S., Timmerman, D., et al. The accuracy of transvaginal ultrasonography for the diagnosis of ectopic pregnancy prior to surgery. Hum Reprod 2005 ; 20 : 1404-1409.
- 4) 日本産科婦人科学会・日本産婦人科医会. CQ203 異所性妊娠の取り扱い? 産婦人科診療ガイドライン産科編 2014. 114-118.
- 5) Seeber, B.E., Barnhart, K.T. Suspected ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 2006 ; 107 : 399-413.
- 6) Shaunik, A., Kulp, J., Appleby, D.H., Sammel, M.D., Barnhart, K.T. Utility of dilation and curettage in the diagnosis of pregnancy of unknown location. Am J Obstet Gynecol 2011 ; 204 : 130. e1-6.
- 7) Lindahl, B., Ahlgren, M. Identification of chorion villi in abortion specimens. Obstet Gynecol 1986 ; 67 : 79-81.
- 8) 和田順子, 松村章子, 高橋文子, 井口登美子, 河西 洋, 高梨安弘. 流産・子宮外妊娠における細胞診の応用. 日不妊会誌 1982 ; 27 : 347-350.
- 9) Jacobson, E.S., Goetsch, M. Cytologic identification of trophoblastic epithelium in products of first-trimester abortion. Obstet Gynecol 1985 ; 66 : 124-126.
- 10) 海野 均, 小川英式, 鈴木道郎, 佐藤康美, 生盛 剛, 石井明. 子宮内容除去術における細胞診を用いた絨毛成分の確認. 産婦の実験 1988 ; 37 : 1087-1090.
- 11) 松島弘充, 斎藤真一, 百瀬和夫, 中込 才, 川村 良, 岩城章・ほか. 無症状子宮外妊娠早期発見のための子宮内膜吸引細胞診. 日不妊会誌 1989 ; 34 : 821-826.
- 12) 山田 潔, 塩田吉一郎, 石井美和子, 笹川 基. 流産における子宮内容物の捺印細胞診のもつ臨床的意義について. 日臨細胞会誌 1991 ; 30 : 646-650.
- 13) 鈴木 博, 井浦 宏, 野本千恵, 武田祥子, 楯 真一, 岩崎秀昭・ほか. 異常妊娠(流産, 子宮外妊娠)の早期診断における捺印細胞診の有用性についての検討. 日臨細胞会誌 1997 ; 36 : 608-612.
- 14) Strengell, L., Ammälä, M. Rapid diagnosis of intrauterine pregnancy by smear cytology. Acta Cytol 1997 ; 41 : 942-944.
- 15) Doubilet, P.M., Benson, C.B., Bourne, T., Blaivas, M., Society of Radiologists in Ultrasound Multispecialty Panel on Early First Trimester Diagnosis of Miscarriage and Exclusion of a Viable Intrauterine Pregnancy. Diagnostic criteria for nonviable pregnancy early in the first trimester. N Engl J Med 2013 ; 369 : 1443-1451.
- 16) World Health Organization, Department of reproductive health and research. Chapter 2, Clinical care for women undergoing abortion. Safe abortion : technical and policy guidance for health systems, 2nd edition. Geneva : World Health Organization : 2012. 31-61. [Cited from 2015 April 1] Available from http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/70914/1/9789241548434_eng.pdf
- 17) Gruber, K., Gelven, P.L., Austin, R.M. Chorionic villi or trophoblastic tissue in uterine samples of four women with ectopic pregnancies. Int J Gynecol Pathol 1997 ; 16 : 28-32.

- 18) Spandorfer, S.D., Menzin, A.W., Barnhart, K.T., LiVolsi, V.A., Pfeifer, S.M. Efficacy of frozen-section evaluation of uterine curettings in the diagnosis of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1996 ; 175 : 603-605.
 - 19) Heller, D.S., Hessami, S., Cracchiolo, B., Skurnick, J.H. Reliability of frozen section of uterine curettings in evaluation of possible ectopic pregnancy. *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 2000 ; 7 : 519-522.
 - 20) Barak, S., Oettinger, M., Perri, A., Cohen, H.I., Barenboym, R., Ophir, E. Frozen section examination of endometrial curettings in the diagnosis of ectopic pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005 ; 84 : 43-47.
-

症 例

免疫細胞化学染色を用いた胸水細胞診で
再発と診断可能であった類上皮血管内皮腫の1例

亀田 夕貴¹⁾ 新森栄一郎²⁾ 伊藤 栄作¹⁾ 根木真理子¹⁾
関根 正喜¹⁾ 中嶋 裕¹⁾ 明石 巧¹⁾ 江石 義信^{1,3)}

東京医科歯科大学医学部附属病院病理部¹⁾, 東京北医療センター検査室²⁾,
東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科人体病理学³⁾

背景：類上皮血管内皮腫（epithelioid hemangioendothelioma：EHE）は、血管内皮由来への分化を示すまれな非上皮性（低）悪性腫瘍であり、好発部位は骨軟部・肝臓である。今回われわれは骨原発巣の手術後に胸膜転移・胸水貯留をきたし胸水穿刺細胞診でEHEと診断可能であった症例を経験した。

症例：70歳代、女性。右足立方骨部痛で発症。MRIにて骨腫瘍を認め、針生検による組織診でEHEと診断され切除術を施行した。術後2年で胸水貯留と胸膜肥厚を認め、胸水穿刺細胞診、胸膜生検を施行した。細胞所見では腫瘍細胞の核は偏在性で、著明な核異型を認めた。胞体には空胞を認めた。免疫細胞染色ではCD31、CD34が陽性であり、既往歴と併せてEHEと診断した。組織所見では大小不同の核と好酸性胞体をもつ腫瘍細胞がみられ、胞体に空胞を有し印環細胞様にみえる細胞も存在した。免疫組織染色ではCD31、CD34が陽性でEHEの胸膜内転移と確定診断された。

結論：胸水中に出現するEHE細胞は、低分化腺癌や悪性中皮腫等と鑑別を要するが、臨床所見および免疫染色による検討結果と併せることで組織型の推定が可能である。

Key words : Epithelioid hemangioendothelioma, Pleural fluid, Bone tumor, Immunocytochemistry

I. はじめに

類上皮血管内皮腫（epithelioid hemangioendothelioma：EHE）はWeissとEnzingerにより1982年に命名されたまれな血管系腫瘍であり¹⁾、骨・軟部・肝臓・肺に好発し、血管腫と血管肉腫の中間的な生物学的悪性度を有する²⁾。組織学的には類上皮形態を示す血管内皮細胞の増殖を特徴とし、細胞学的には細胞質内空胞をもつ豊富な細胞質が腫瘍細胞の特徴である³⁾。核の偏在傾向や核小体の明瞭化を示すことから細胞診断時に腺癌との鑑別が問題となり、体腔液中に出現した場合は中皮腫との鑑別も必要となる。今回われわれは右足立方骨のEHEの切除治療後に胸膜転移をきたし、胸水中に出現した腫瘍細胞を細胞診でEHEと診断しえた症例を経験したので報告する。

A case of recurrent epithelioid hemangioendothelioma in the pleura diagnosed with immunocytochemistry

Yuki KAMEDA¹⁾, C. T., I. A. C., Eiichirou SHINMORI²⁾, C. T., I. A. C., Eisaku ITO¹⁾, M. D., Mariko NEGI¹⁾, M. D., Masaki SEKINE¹⁾, C. T., I. A. C., Yutaka NAKAJIMA¹⁾, C. T., I. A. C., Takumi AKASHI¹⁾, M. D., Yoshinobu EISHI^{1,3)}, M. D.

¹⁾Department of Pathology, Tokyo Medical and Dental University Hospital

²⁾Department of Laboratory, Tokyo-Kita Medical Center

³⁾Department of Human Pathology, Graduate School of Tokyo Medical and Dental University

論文別刷請求先 〒113-8519 東京都文京区湯島1の5の45 東京医科歯科大学医学部附属病院病理部 亀田夕貴

平成26年11月25日受付

平成27年3月18日受理



Photo. 1 Chest radiograph shows pleural effusion on the right side.

II. 症 例

患 者：70 歳代，女性。

主 訴：右足の腫脹と痛みが出現。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：高血圧。

現病歴：4 年前から持続する右足立方骨痛で発症し，近医にて右足立方骨病変を指摘され当院整形外科に紹介受診となった。初診時の X 線写真では右足立方骨に 2 cm 大の透過性骨病変が認められ，MRI では造影効果を有する充実性病変と立方骨の皮質破壊が認められた。針生検による組織診で EHE と診断され，2 ヶ月後に広範囲切除術が施行された。2 年後に胸痛と咳嗽が出現し，胸部 X 線写真にて右側胸水貯留 (Photo. 1) と胸膜肥厚を認めた。診断確定のため胸水穿刺細胞診と胸腔鏡下胸膜生検が施行された。胸腔鏡では広範に胸膜と肺の癒着を認め，壁側胸膜はびまん性・白色調に肥厚していた。胸膜転移の確定診断後 8 ヶ月で死亡された。

III. 細胞学的所見

多数のリンパ球や反応性中皮細胞がみられる背景中に，腫瘍細胞が孤立散在性～粗な結合性を示す小集塊で認められた (Photo. 2a)。腫瘍細胞は著明に腫大した類円形～楕円形の核を有し，クロマチンは増量していた (Photo. 2b)。核縁は肥厚し，切れ込みや核皺などの核形不整や，一～数個の明瞭な核小体がみられた。さらに核偏在性を示す細胞や二～多核の細胞も多く認められた (Photo. 2c)。細胞質は

比較的豊富で，細胞質内には大小の空胞を認めた (Photo. 2d)。さらに，一部には印環細胞様の形態を呈する細胞も存在した (Photo. 2e)。また，塗抹標本における免疫細胞染色では CD31，CD34 が陽性 (Photo. 3)，Calretinin，サイトケラチン AE1/AE3，CK7，CK20 や TTF-1，p63 は陰性であった (抗体メーカー，希釈倍率は Table 1 に示す)。以上の結果より，臨床所見，既往歴と併せて推定組織型 EHE と診断した。

IV. 組織学的所見

粘液腫状の基質を伴う線維性間質中に腫瘍細胞が索状に浸潤・増生する像がみられた。腫瘍細胞は大小不同を伴う類円形～短紡錘形の核を有し，多核や奇怪な形態の核を示す細胞も存在した。細胞質は好酸性で腺腔様構造を呈し，一部には印環細胞様にみえる細胞も認められた (Photo. 4a)。免疫組織染色では CD31，CD34 が陽性であり (Photo. 4b, c)，Calretinin，AE1/AE3，CK7，CK20 は陰性であった。Ki67 標識率は 30% 程度であった。以上より，EHE の胸膜転移と確定診断した。

V. 考 察

穿刺吸引細胞診では，メタクロマジーを示す間質中の小型平面状ないしシート状集塊，豊富な顆粒状細胞質，細胞質内の大小空胞が EHE の特徴である⁴⁾。偽ロゼット様形成や^{5,6)}偽腺房細胞様形態も報告されている⁴⁾。核には明瞭な核小体があり，核溝を有し干しぶどう状核，二核～多核巨細胞なども認められる。また胸水中の EHE 細胞の特徴として，細胞質は類円形・比較的豊富で細胞質内空胞をもつ⁷⁻⁹⁾。核は偏在傾向にあり，類円形～楕円形で核皺をもち，核小体は 1～数個で明瞭に認められる⁷⁻⁹⁾。これらの特徴は本例において胸水中に出現した EHE 細胞においても共通して認められている。

細胞質内空胞を有する異型細胞を胸水中に認めたことから既往歴と併せて EHE が第一に推定された。しかし細胞質が豊富な胸水中の異型細胞は悪性中皮腫との鑑別を要し，偏在核，細胞質内空胞，印環細胞様形態からは低分化腺癌との鑑別を要した。免疫細胞染色では，血管内皮マーカーである CD31，CD34 が陽性であり，腺癌マーカーである TTF-1，NapsinA，CEA，中皮腫マーカーである Calretinin は陰性であった。さらに，PAS-アルシアン青二重染色にて粘液の存在は認められず，悪性中皮腫や低分化腺癌は除外された。さらに核の切れ込みや核皺を有することから甲状腺乳頭癌との鑑別も必要になったが，本例では甲状

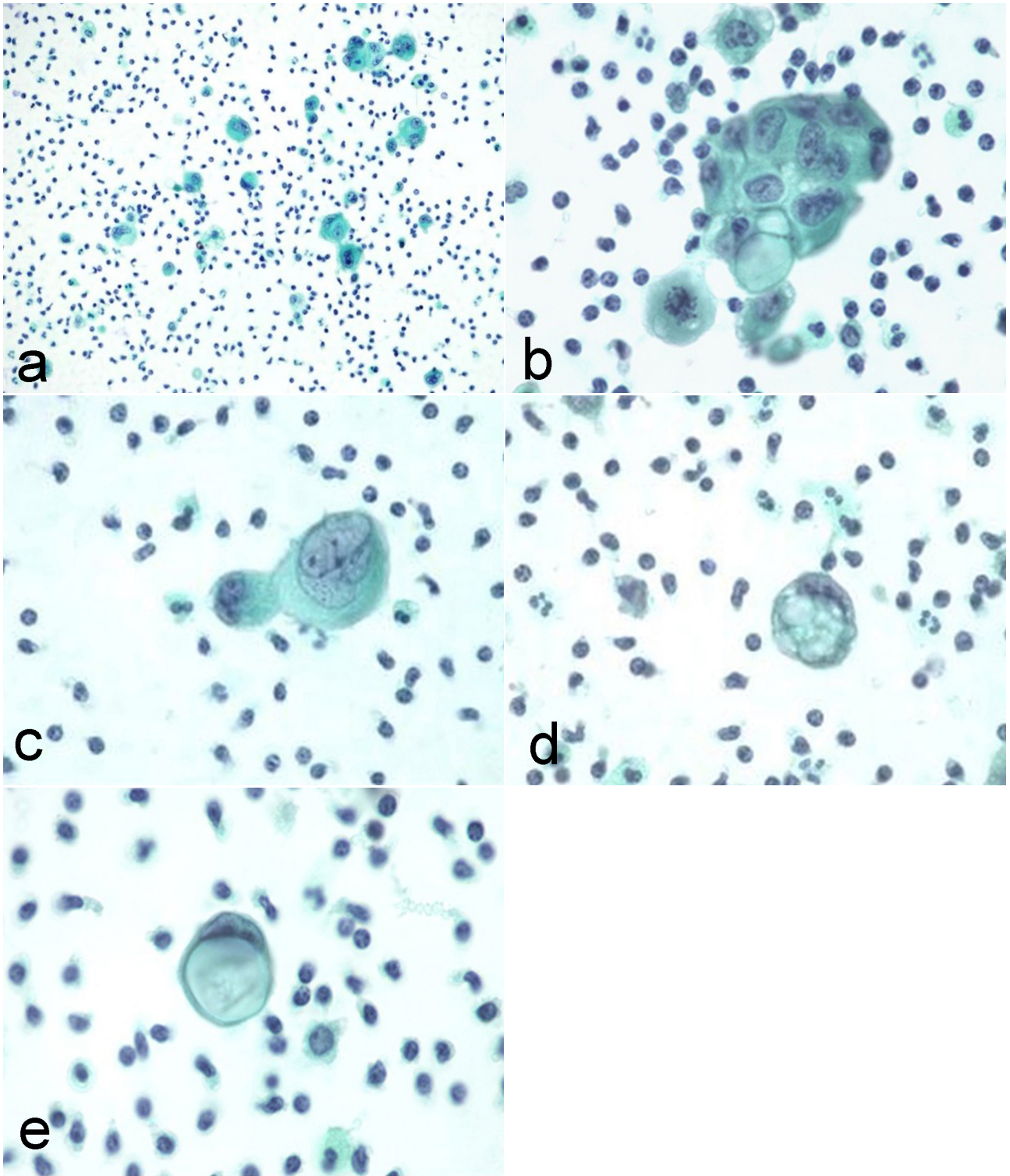


Photo. 2 Cytological findings of the pleural fluid. a, b : Loosely cohesive clusters and dispersed single cells with enlarged hyperchromatic nuclei are both seen (a : Pap. staining, $\times 20$, b : Pap. staining, $\times 40$). c : The nucleus demonstrates grooves and several nucleoli (Pap. staining, $\times 40$). d : Large and small vacuoles are seen in the cytoplasm (Pap. staining, $\times 40$). e : An intracytoplasmic vacuole simulates a signet-ring cell (e : Pap. staining, $\times 40$).

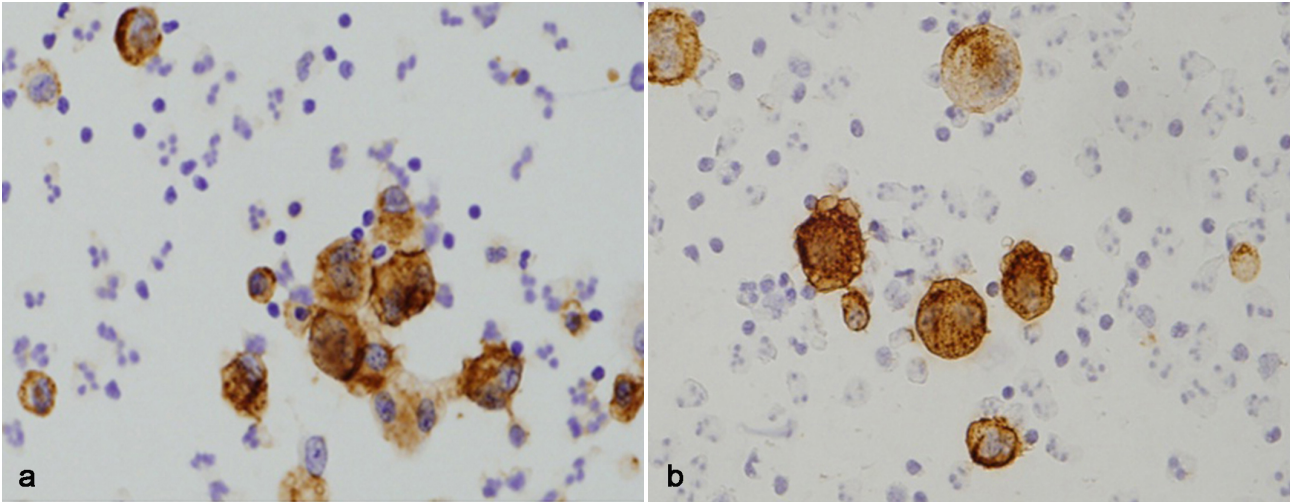


Photo. 3 Immunocytochemical findings of the pleural fluid cytology specimen. Tumor cells have stained positively for CD31 (a, $\times 40$) and CD34 (b, $\times 40$).

Table 1 List of the antibodies showing the brand and dilution rate

CD31	CD31 : clone JC70A, Dako, Glostrup, Denmark, diluted 1 : 20
CD34	CD34 : clone NU-4A1, Nichirei Bioscience, Tokyo, Japan, Ready-to-use
Calretinin	Calretinin : poly, Life Technologies, Inc, MD, USA, Ready-to-use
Cytokeratin	Cytokeratin : clone AE1/AE3, DAKO, Glostrup, Denmark, diluted 1 : 200
cytokeratin 7	Cytokeratin 7 : clone OV-TL 12/30, DAKO, Glostrup, Denmark, diluted 1 : 20
cytokeratin 20	Cytokeratin 20 : clone Ks20.8, DAKO, Glostrup, Denmark, diluted 1 : 20
Napsin A	Napsin A : clone TMU-Ad02, IBL (Immuno-Biological Laboratories Co., Ltd), Fujioka, Japan, diluted 1 : 20
TTF-1	TTF-1 : clone 8G7G3/1, DAKO, Glostrup, Denmark, diluted 1 : 2000
CEA	CEA : clone II-7, DAKO, Glostrup, Denmark, diluted 1 : 100
Ki67	Ki67 : clone MIB-1, DAKO, Glostrup, Denmark, diluted 1 : 800

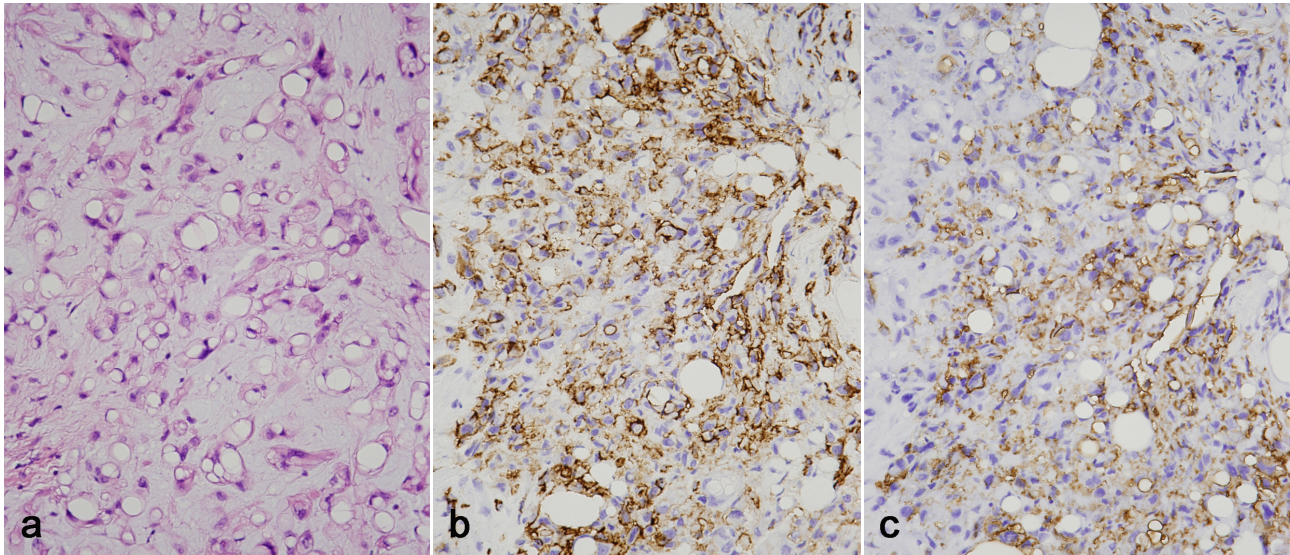


Photo. 4 Histological findings of the biopsied pleural tissue. a : Tumor cells with intracytoplasmic vacuoles show a cord-like arrangement (HE staining, $\times 20$) b, c : Immunohistochemistry of the pleural tissue. Tumor cells are strongly positive for CD31 (b, $\times 20$) and CD34 (c, $\times 20$).

腺に病変がみられなかったこと, 甲状腺乳頭癌の出現様式はしばしば乳頭状集塊やシート状集塊となり, 本例の出現様式とは異なることから除外可能と考え, EHE と組織型を推定することが可能であった. 本例では上皮マーカーであるサイトケラチン AE1/AE3, CK7, CK20 は陰性であり, 上皮性悪性腫瘍との鑑別の根拠の一つとなったが, 骨原発のものを含め EHE の約 30% ではサイトケラチンが陽性となり, EHE を否定するものではない¹⁰⁾. EHE の診断には血管内皮マーカーが陽性となることが不可欠である.

EHE はまれな腫瘍ではあるが, 体腔液細胞診を行ううえで鑑別が必要な疾患の一つである. EHE の確定診断には免疫染色は必須であるが, 注意深く細胞を観察すると EHE の特徴である核異型や細胞質内空胞を確認することは可能である. 鑑別を要する腫瘍は少なくないが, 出現形式, 核所見, 細胞質所見すべての特徴を満たす腫瘍は少なく, 臨床経過も併せると Pap 染色によっても本腫瘍の組織型を推定することは不可能ではない.

骨原発の EHE では転移・死亡率ともに約 30% という報告があるが¹⁰⁾, 他臓器への転移を示す場合には予後不良となり¹¹⁾, 本例も同様の経過をたどった. EHE の治療法としては外科的完全切除が基本となる. 化学療法や放射線療法を行ったという報告はあるが, 一定の効果は確認されていない^{10,11)}. EHE に特異的な遺伝子変異の検索や, それを標的とした新たな治療法の開発が今後の課題となるだろう.

筆者らは開示すべき利益相反状態はありません.

Abstract

Background : The epithelioid hemangioendothelioma (EHE) is a rare malignant tumor of vascular endothelial cells which shows epithelioid features histologically. We report herein on a case of EHE which recurred in pleural fluid after an operation on the primary bone tumor, which could be diagnosed with pleural fluid cytology.

Case : A 70-year-old woman was referred to our hospital with pain of her right foot. A right cuboidal bone tumor was identified on MRI. Two years after wide local resection of the bone tumor, chest pain and pleural effusion appeared. Aspiration cytology of the pleural fluid and an excisional biopsy of the pleura were performed. Cytological findings revealed that, nuclei of the tumor cells were enlarged, oval, eccentric, hyperchromatic, grooved, and occasionally multinucleated. The tumor cells had abundant cytoplasm with frequent intracytoplasmic vacuoles.

The immunocytochemistry findings showed that, tumor cells were CD31 and CD34 positive. Based on these findings, recurrence of EHE was cytologically diagnosed. Pleural metastasis of EHE was histologically confirmed by the excisional biopsy of the pleura.

Conclusion : EHE cells in pleural fluid showed an epithelioid appearance similar to poorly differentiated adenocarcinoma or malignant mesothelioma. However, EHE could be cytologically diagnosed based on the clinical history and an immunocytochemical analysis in addition to its characteristic cytological features.

文 献

- 1) Weiss, S. W., Enzinger, F. M. Epithelioid hemangioendothelioma : A vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer* 1982 ; 50 : 970-981.
- 2) Mentzel, T., Beham, A., Calonje, E., Katenkamp, D., Fletcher, C. D. M. Epithelioid hemangioendothelioma of skin and soft tissues : Clinicopathologic and immunohistochemical study of 30 cases. *Am J Surg Pathol* 1997 ; 21 (4) : 363-374.
- 3) 石川将史, 川上賢三, 木曾末厘乃, 島田一恵. 胸膜の類上皮血管内皮腫の 1 例. *肺癌* 2008 ; 48 : 841-845.
- 4) Tong, G. X., Hamele-Bena, D., Borczuk, A., Monaco, S., Khosh, M. M., Greenebaum, E. Fine needle aspiration biopsy of epithelioid hemangioendothelioma of the oral cavity : Report of one case and review of literature. *Diagn Cytopathol* 2006 ; 34 : 218-223.
- 5) Chen, K. T. Cytology of epithelioid hemangioendothelioma. *Diagn Cytopathol* 1996 ; 14 : 187-188.
- 6) Saqi, A., Nisbet, L., Gagneja, P., Leslie, K. O. Primary pleural epithelioid hemangioendothelioma with rhabdoid phenotype. *Diagn Cytopathol* 2007 ; 35 : 203-208.
- 7) 飯原久仁子, 植草 正, 松田 聡, 青木明恵, 秋間道夫. 肝, 肺, 頭皮にみられた類上皮血管内皮腫の 1 例. *日臨細胞会誌* 1998 ; 37 (1) : 96-99.
- 8) Nowels, K. W., Foggs, A. B., Benson III, A. B., Hidvegi, D. F. Epithelioid hemangioendothelioma : Cytomorphology and histological features of a case. *Diagn Cytopathol* 1989 ; 5 : 75-78.
- 9) 中國恭美, 香田浩美, 梶谷博則, 小寺明美, 原田美香, 實平悦子・ほか. 胸水中に出現した胸膜型類上皮血管内皮腫の 1 例. *倉敷中病年報* 2009 ; 72 : 111-114.
- 10) Kleer, C. G., Unni, K. K., McLeod, R. A. Epithelioid hemangioendothelioma of bone. *Am J Surg Pathol* 1996 ; 20 (11) : 1301-1311.
- 11) 石川将史, 川上賢三, 木曾末厘乃. 肺転移・胸膜炎を合併した背部軟部組織原発の類上皮血管内皮腫の 1 例. *日呼外会誌* 2008 ; 22 (4) : 713-719.

症 例

若年女性に発症した子宮頸部粘液性腺癌の 1 例

上島 千春¹⁾ 杉口 俊²⁾ 寺畑信太郎²⁾ 石倉 宗浩²⁾市立砺波総合病院産婦人科¹⁾, 同 臨床病理科²⁾

背景：今回われわれは性交未経験の若年女性に発症した子宮頸部粘液性腺癌の 1 例を経験したので、その細胞診所見、組織所見の特徴を含めて報告する。

症例：16 歳，性交経験なし。過多月経と不正性器出血のため近医で加療されていたが，大量の性器出血を認め当院に救急搬送となった。腔鏡診で子宮腔部は腫瘍に置換されており，骨盤 MRI では子宮頸部に最大径 6 cm の腫瘍を認めた。子宮腔部擦過細胞診では乳頭状～篩状構造を示す異型細胞集塊を認め腺癌と判定し，生検でも腺癌と診断した。子宮頸部腺癌 I B2 期の術前診断で広汎子宮全摘術＋両側付属器切除術＋骨盤リンパ節郭清術を施行した。組織学的には子宮頸部の腔側は主として乳頭状増殖を認め，内頸部側では明調な胞体を有する管状構造を主体とした腺癌で，両者は連続移行していた。管状増殖部分は MUC6 陽性で胃型形質を発現していた。また骨盤リンパ節に転移を認めた。術後化学療法を行ったが再発し，手術から 1 年 4 ヶ月で永眠した。

結論：胃型形質をもつ子宮頸部粘液性腺癌は HPV 非依存性で予後不良と報告されており，性器出血が持続する場合は若年女性であっても病理学的検査が必要である。

Key words : Uterine cervical adenocarcinoma, Pathology, Young women, Gastric type, Case report

I. はじめに

近年，子宮頸癌における若年者の割合は増加してきている。今回われわれは性交未経験の 10 歳代女性に発症した胃型形質をもつ子宮頸部粘液性腺癌の 1 例を経験した。細胞像・組織像および臨床経過について文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

症 例：16 歳，性交経験なし。

主 訴：不正性器出血，過多月経。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：不正性器出血と過多月経を主訴に当科を受診。血液検査で内分泌的異常を認めず，経腹超音波検査で子宮・付属器は正常大であったため経過観察となった。しかし，その後も性器出血が続き近医で止血剤やホルモン剤を投与されていた。初診より 6 ヶ月後，大量の性器出血を認め当院に救急搬送となった。

腔鏡診：凝血塊を含む流動性出血多量で，子宮腔部に腫瘍を疑うも，性交未経験であるため詳細な診察は困難であった。

検査所見：Hb 5.8 mg/dl と著明な貧血あり，CA125：56.8 U/ml，CEA：1.7 ng/ml，CA19-9：7.2 U/ml，SCC：1.5 ng/ml，HPV-DNA：陰性。

A case of mucinous adenocarcinoma of the uterine cervix in a young woman

Chiharu UESHIMA¹⁾, M. D., Shun SUGIGUCHI²⁾, M. D., Shintaro TERAHATA²⁾, M. D., Munehiro ISHIKURA²⁾, C. T.

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, ²⁾Department of Pathology, Tonami General Hospital

論文別刷請求先 〒 939-1395 富山県砺波市新富町 1 の 61 市立砺波総合病院産婦人科 上島千春

平成 26 年 4 月 4 日受付

平成 27 年 1 月 26 日受理

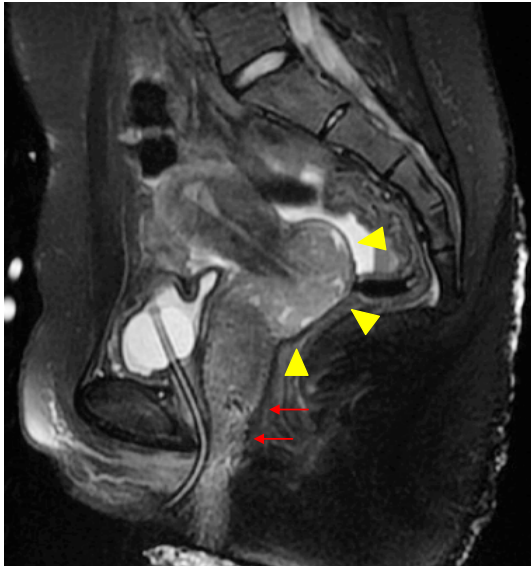


Photo. 1 T2-weighted MRI showing a large tumor arising from the uterine cervix (arrow heads). Gauze in the vaginal cavity (arrows).

画像所見：経直腸超音波検査で子宮頸部の腫大があり，骨盤 MRI では子宮頸部に最大径 6 cm の腫瘍を認めた (Photo. 1)．CT では左内腸骨リンパ節の腫大がみられた。

臨床経過：まず輸血と子宮動脈塞栓術を行い止血を得た。脊椎麻酔下の診察では，子宮腔部は外向発育性の腫瘍に置換されており，傍結合組織浸潤や腔壁浸潤は認めなかった。子宮腔部擦過細胞診は adenocarcinoma，生検では乳頭状構造を主体とする腺癌の診断であった。術前診断は子宮頸部腺癌 IB2 期として広汎子宮全摘術＋両側付属器切除術＋骨盤リンパ節郭清術，腹腔洗浄細胞診を施行した。子宮頸部には polypoid に増殖する腫瘍を認め，左総腸骨および内腸骨リンパ節は肉眼的に明らかな腫大を認めた。摘出標本より子宮頸部粘液性腺癌 pT2BpN1M0 と診断した。術後化学療法 6 コース施行したが，終了後 2 ヶ月の CT で多発肺転移を認めた。2nd line・3rd line の化学療法を行ったが奏功せず，手術から 1 年 4 ヶ月で永眠した。

III. 細胞所見

子宮腔部擦過細胞診：壊死性背景の中に異型腺細胞の集塊が乳頭状ないしシート状構造を呈し出現していた。集塊内には管状構造や篩状構造が認められ，結合性は低下していた (Photo. 2)。腫瘍細胞の N/C 比は高く，核は類円形で大小不同を認め，クロマチンは細顆粒状に増加し，1～数個の核小体を有していた。大型多核細胞も認めた。細胞質は比較的豊富でレース状であり，一部には粘液も認めた (Photo. 3)。

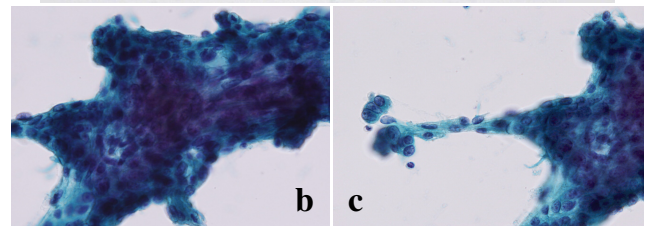
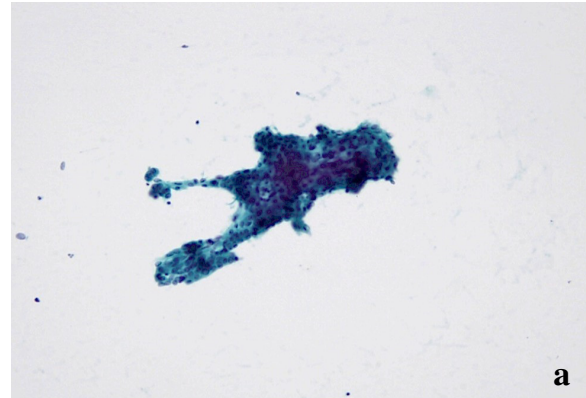


Photo. 2 Cytological findings of the cervical smear.
a : Papillary tumor cell clusters forming glandular structures are seen in a necrotic background (Pap. staining, $\times 10$).
b, c : High magnification of Photo. 2a, tubular structure (b) and palisading arrangement (c) are seen (Pap. staining, $\times 40$).

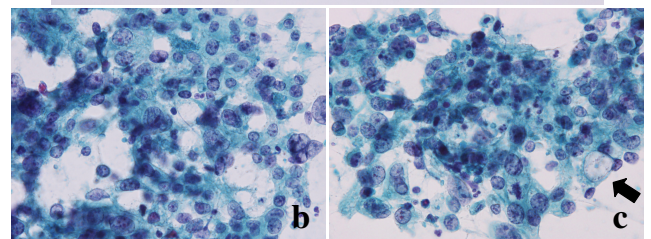
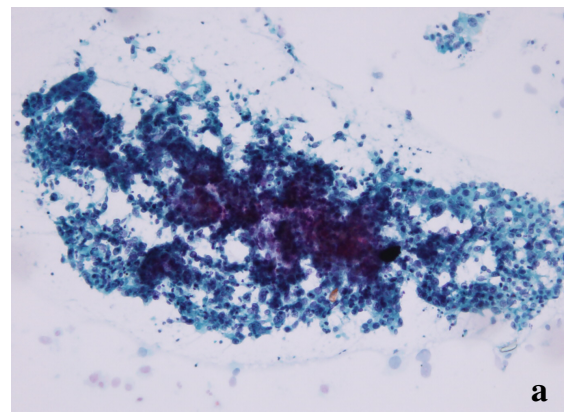


Photo. 3 Cytological findings of the cervical smear
a, b : Clusters of cribriform cells with high N/C ratios, a fine granular pattern of chromatin and clear laced cytoplasm (Pap. staining, a, $\times 10$, b, $\times 40$).
b : Large and multinuclear giant tumor cells are seen.
c : Intracytoplasmic mucin is occasionally observed in the tumor cells (arrow) (Pap. staining, $\times 40$).

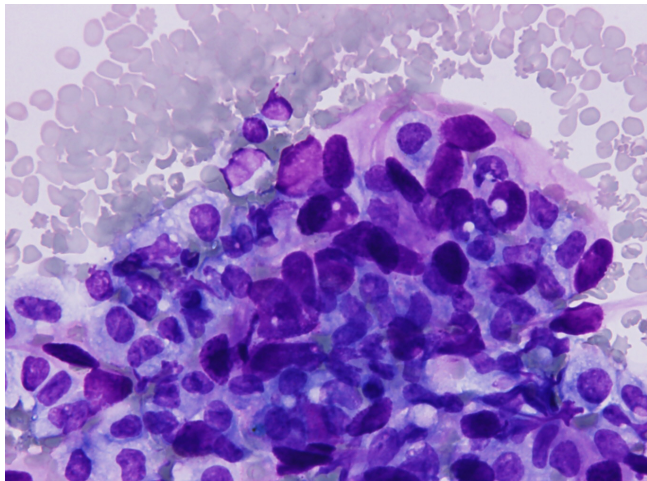


Photo. 4 Cytological findings of ascites.
Mucinous material is seen around the tumor cells (May-Giemsa staining, $\times 40$).

術中腹水細胞診：Papanicolaou 染色では上記と同様の腫瘍細胞を認めた。May-Giemsa 染色では腫瘍細胞の周囲に赤紫色を呈する粘液物質を認めた (Photo. 4)。

IV. 組織所見

肉眼的に子宮頸部は腫大し、腔腔に向かって乳頭状増殖を示すと同時に、頸部を置換するように浸潤発育する腫瘍を認めた (Photo. 5)。組織学的に子宮頸部の腔側では主として乳頭状～篩状に増殖していたが (Photo. 6a)，内頸部側では管状構造を主体とし、細胞境界が明瞭で淡明な胞体を有していた (Photo. 6b, c)。これは子宮頸癌取扱規約では内頸部型粘液性腺癌に分類されるが、近年提唱された胃型腺癌に相当する像と考えられた。これらの管状部分は篩状部分や小乳頭状部分を介して乳頭状部分への連続、移行が認められ、乳頭状部分も胃型腺癌のバリエーションと考えられた (Photo. 6d)。管状増殖部分では悪性腺腫に似た異型の目立たない腫瘍腺管も認められた (Photo. 7)。腫瘍の浸潤は子宮頸部壁のほぼ全層におよび、さらに一部子宮傍組織内に達しており pT2b 期とした。深部では静脈腫瘍塞栓もよく認められた。左総腸骨、内腸骨および右外腸骨リンパ節に乳頭状構造を主体とする転移が認められ、左内腸骨リンパ節転移巣には、乳頭状部分と明調な胞体を有する腫瘍細胞が一部混在していた。免疫組織学的には CK20 陰性、CK7、CEA、CA125 が陽性、WT-1 陰性で、粘液形質は MUC2 陰性、管状部分に MUC6 陽性で胃型形質を発現していた。MIB-1 は 90% 以上の高い標識率で増殖活性の高さがうかがわれた (Photo. 8)。

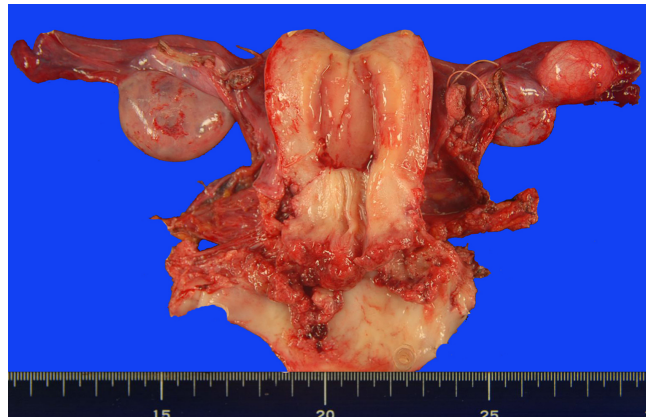


Photo. 5 Macroscopic findings of the uterine cervix.
A large papillary tumor is seen growing in the uterine cervix.

V. 考察

本邦において子宮頸癌の中で腺癌の占める割合は増加傾向にある。1981 年には腺癌および腺扁平上皮癌の割合は 8.2% であったのに対し、2010 年では 21.9% となっている¹⁾。現行の子宮頸癌取扱規約によると子宮頸部腺癌は粘液性腺癌、類内膜腺癌、明細胞腺癌、漿液性腺癌および中腎性腺癌に分類され、粘液性腺癌が最も多く 57～70% を占める。さらに粘液性腺癌は内頸部型、腸型、印環細胞型、最小偏倚型、絨毛腺管型に亜分類され、内頸部型が粘液性腺癌の約 80% を占め最も多い^{2,3)}。最小偏倚腺癌の多くは免疫組織学的に胃型形質をもつことが知られているが、最小偏倚腺癌の基準を満たさない粘液性腺癌にも胃型形質を有するものがあり、三上らによって「胃型腺癌」の概念が提唱された。組織学的に①豊富で淡明ないし淡好酸性細胞質を有する、②細胞境界明瞭である、の 2 点を満たす粘液性腺癌を胃型腺癌と定義している。また免疫組織化学的には MUC6 陽性で、p16 陽性率は低く p53 陽性率が高いと報告している⁴⁾。胃型腺癌は従来の WHO 分類 (2003) に含まれていなかったが、最近発刊された WHO 分類 (2014) では、粘液性腺癌の亜分類は胃型、腸型、印環細胞型と明記されている⁵⁾。

本例では頸部内側の管状部分で上述の所見を満たしており、胃型腺癌と考えられた。頸部腔側の乳頭状部分は漿液性腺癌との鑑別が問題となったが、WT-1 陰性で管状部分から篩状部分を介して連続性に移行がみられ、リンパ節転移巣にも乳頭状部分との混在を認めたことより、組織像のバリエーションと考えた。

腺癌の組織型別に HPV 陽性率をみた Park らの報告によ

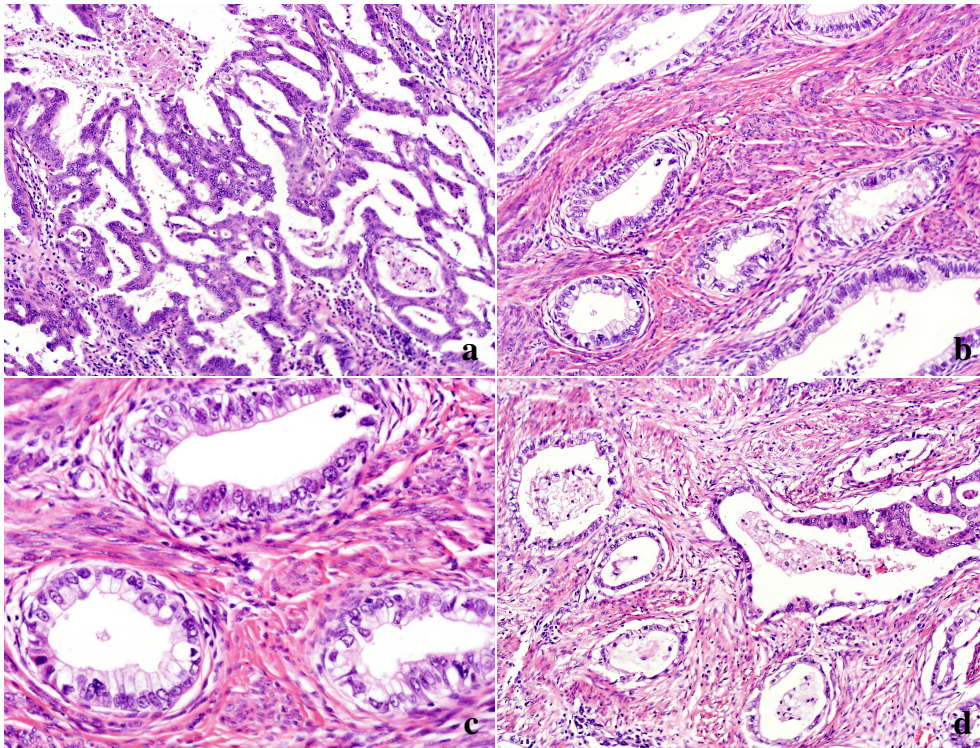


Photo. 6 Histological findings.

Proliferation of papillary adenocarcinoma in a cribriform pattern is seen at the vaginal side (a), and the features of tubular adenocarcinoma are seen at the endocervical side. Tumor cells have abundant clear cytoplasm and distinct cell borders (b, c). These features satisfy the definition of "Gastric-type adenocarcinoma". The gradual transition between the papillary part and the tubular part was observed (d) (HE staining, a, $\times 10$, b, $\times 20$, c, $\times 40$, d, $\times 20$).

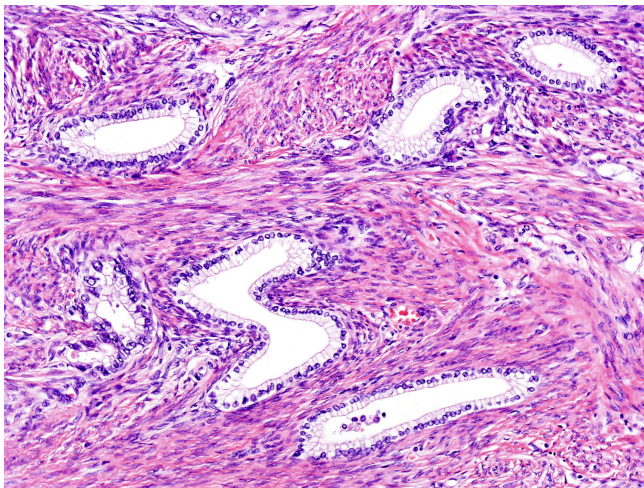


Photo. 7 Histological findings.

Tumor glands as in adenoma malignum are seen in the tubular part. The cells have a clear cytoplasm and small nuclei (HE staining, $\times 20$).

ると、特殊な子宮頸部腺癌 26 例（明細胞腺癌 9 例，胃型腺癌 11 例，最小偏倚腺癌 3 例，中腎性腺癌 1 例，漿液性腺癌 1 例，悪性ミューラー管混合腫瘍 1 例）の免疫組織化学的解

析を行い，漿液性腺癌の 1 例を除きすべて HPV 陰性であったと報告している⁶⁾。さらに Kusanagi らは胃型腺癌の基準を満たす 7 例を解析し全例でハイリスク HPV が陰性であると報告しており⁷⁾，胃型腺癌は HPV 非依存性であると考えられ，本例のような性交未経験者に発生したことを支持する結果として興味深い。

また胃型腺癌は非胃型腺癌と比較して予後不良であることが報告されている。Kojima らは臨床進行期 I B～II B 期の子宮頸部粘液性腺癌 53 例のうち，16 例の胃型腺癌と 37 例の非胃型腺癌を比較したところ，5 年無病生存率は 25% vs 75%，5 年疾患特異的生存率は 30% vs 77% で胃型腺癌の生存率が有意に低いことを示している。さらに，再発のリスク因子を解析した結果，胃型形質をもつことと子宮傍組織浸潤が独立した因子であると報告している⁸⁾。したがって細胞診ないし組織診で頸部腺癌と診断された場合，胃型形質を検索することは予後を推定するうえで重要と考えられる。本例では細胞診で頸部腺癌の判定は容易であったが，陰側の乳頭状部分からの採取であったため，胃型粘液の特徴とされる Orange G (OG) 好性細胞や黄金色粘液はほとんど指摘できず，胃型腺癌の推定は困難であった。

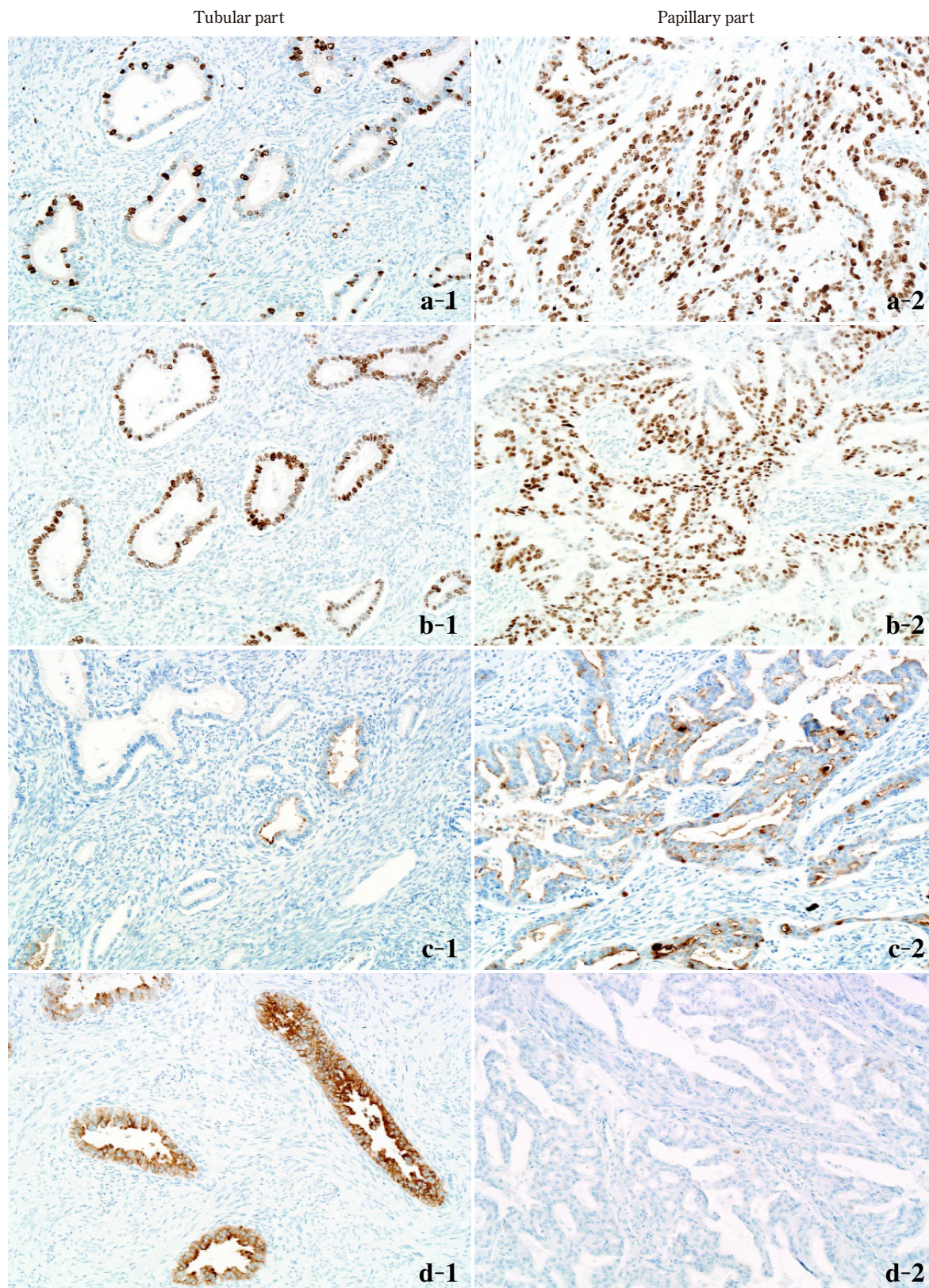


Photo. 8 Immunohistochemical findings.

Tumor cells are positive for MUC6 in the tubular part, and show the gastric phenotype. MIB-1 and p53 are strongly expressed in both parts.

a : MIB-1, b : p53, c : CA125, d : MUC6 (a-d, $\times 20$).

本例の術後補助療法は、腺癌の放射線感受性が高くないことや、広汎子宮全摘後の放射線化学療法ではイレウスなどの合併症リスクが高くなることから、化学療法を選択した。TC療法 (paclitaxel + carboplatin) 6コース施行したが、終了後わずか2ヵ月のCTで多発肺転移を認めた。その後AP療法 (pirarubicin + cisplatin) 4コース, CPT11/CDDP (irinotecan + cisplatin) 4コース行ったがいずれも奏功せず、肺転移の増悪および胸水貯留をきたし死亡した。胃型腺癌の予後が不良である理由は明らかではないが、抗癌剤に対する感受性が低い可能性も予想され、今後さらなる症例の蓄積と有効な治療法の検討が期待される。

子宮頸癌における若年者の割合は増加傾向とはいえ、20歳未満の報告例は年間0~2例とまれである⁹⁾。しかしながら本例のように性交未経験でもHPV非依存性に発症する組織型もあることから、持続する性器出血症例では若年女性であっても細胞診検査を含めた病理学的検査を積極的に考慮する必要があると思われる。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第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。

本症例報告を投稿するにあたりご指導いただきました、当院産婦人科の野島俊二先生、吉越信一先生に感謝致します。

Abstract

Background : We report a case of mucinous adenocarcinoma of the uterine cervix arising in a young woman with no history of intercourse.

Case : A 16-year-old woman with no history of intercourse was brought to our hospital by ambulance because of massive vaginal bleeding. MRI showed a tumor measuring 6×3 cm in size protruding from the uterine cervix. Cytologically, the tumor cells were arranged in papillary clusters and showed high N/C ratios. Clusters of cribriform cells with abundant cytoplasm were also observed. Therefore, radical hysterectomy and bilateral salpingo-oophorectomy with pelvic lymph node dissection were performed. Histologically, features of invasive papillary adenocarcinoma were seen at the vaginal side and features of tubular adenocarcinoma with clear cytoplasm were seen at the endocervical

side. The gradual transition between the papillary part and the tubular part was observed. Immunohistochemically, the tubular adenocarcinoma was MUC6-positive and showed the gastric phenotype. Although the patient received adjuvant chemotherapy, she died 16 months after the surgery.

Conclusion : Gastric-type mucinous adenocarcinoma of the uterine cervix is a high-risk-HPV independent neoplasm, and carries a poor prognosis. When a patient presents with abnormal vaginal bleeding, biopsy and histopathological examination should be performed, even if she is a young woman with no history of intercourse.

文 献

- 1) 婦人科腫瘍委員会報告. 2010年度患者年報子宮頸癌I期~IV期組織分類. 日産婦会誌 2012; 64: 1038.
- 2) 手島伸一, 森谷鈴子, 寺本典弘. 粘液性腺癌. 浅井宏祐. 子宮腫瘍病理アトラス. 東京: 文光堂; 2007. 123.
- 3) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会, 日本放射線腫瘍学会, 編. 子宮頸癌取扱い規約 第3版. 東京: 金原出版; 2012. 49-50.
- 4) 三上芳喜, 小島淳美. 子宮頸癌の臨床病理学 新しい疾患概念—胃型腺癌—. 日臨 2012; 70 (増刊4): 122-127.
- 5) Kurman, R. J., Carcangiu, M. L., Herrington, C. S., Young, R. H. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Lyon: IARC Press; 2014. 170-206.
- 6) Park, K. J., Kiyokawa, T., Soslow, R. A., Lamb, C. A., Oliva, E., Zivanovic, O., et al. Unusual endocervical adenocarcinomas: An immunohistochemical analysis with molecular detection of human papillomavirus. Am J Surg Pathol 2011; 35: 633-646.
- 7) Kusanagi, Y., Kojima, A., Mikami, Y., Kiyokawa, T., Sudo, T., Yamaguchi, S., et al. Absence of high-risk human papillomavirus (HPV) detection in endocervical adenocarcinoma with gastric morphology and phenotype. Am J Pathol 2010; 177: 2169-2175.
- 8) Kojima, A., Mikami, Y., Sudo, T., Yamaguchi, S., Kusanagi, Y., Ito, M., et al. Gastric morphology and immunophenotype predict poor outcome in mucinous adenocarcinoma of the uterine cervix. Am J Surg Pathol 2007; 31: 664-672.
- 9) 婦人科腫瘍委員会報告. 2010年度患者年報子宮頸癌I期~IV期進行期別年齢分布. 日産婦会誌 2012; 64: 1042.

症 例

内膜細胞診で砂粒小体を伴う腫瘍細胞を認めた 卵巣漿液性境界悪性腫瘍の1例

加藤 智美¹⁾ 矢島 沙紀¹⁾ 佐瀬 智子¹⁾ 鎌倉 靖夫¹⁾

清水 道生¹⁾ 今井 雄一²⁾ 安田 政実¹⁾

埼玉医科大学国際医療センター病理診断科¹⁾, 同 婦人科腫瘍科²⁾

背景：子宮内膜細胞診（以下、内膜細胞診）を介して経験される卵巣腫瘍のほとんどが上皮性悪性腫瘍である。今回われわれは漿液性境界悪性腫瘍の1例を報告する。

症例：31歳，1経妊1経産。出産後の月経発来不全で近医を受診し，内膜細胞診異常および右卵巣腫瘍を指摘された。内膜細胞診では，砂粒小体を伴うN/C比が高い異型細胞からなる小型集塊を，正常な内膜細胞に混在して認めたため，腺癌を疑った。内膜組織生検も行われたが明らかな異常は認めなかった。骨盤MRIで右卵巣の腫大を認め，上皮性悪性腫瘍の診断により患者の妊孕性温存希望を考慮して右付属器切除，および体網切除が施行された。術中腹水は微量であったが細胞診は陽性であった。右卵巣腫瘍は約4.5 cm大で，被膜破綻や外向性発育はみられなかった。嚢胞内部に乳頭状・顆粒状の病変を認めた。組織学的に，大網に顕微鏡的非浸潤性インプラントを伴う漿液性境界悪性腫瘍，FIGO IIIAと診断された。

結論：日常的にはまれな，内向性発育型で非浸潤性インプラントを伴った漿液性境界悪性腫瘍の内膜細胞診像および腹水細胞診像を経験した。

Key words : Ovary, Serous borderline tumor (SBT), Non-invasive implant, Endometrial cytology, Psammoma body

I. はじめに

卵巣原発の境界悪性腫瘍（serous borderline tumor : SBT）は，外向性発育，腹膜インプラント，リンパ節病変

など固有の病態を有し，近年では atypical proliferative serous tumor ともよばれている。SBTは本邦では境界悪性腫瘍の24%を占め，粘液性（68%）に次いで多い組織型であるが¹⁾，欧米などの諸外国においてはSBTの頻度のほうが高い（51%）²⁾。

子宮内膜細胞診（以下，内膜細胞診）で検出される卵巣腫瘍のほとんどが悪性腫瘍で境界悪性腫瘍を日常的に経験することは極めてまれである。実際，文献を渉猟するかぎり内膜細胞診での報告は見あたらず，子宮頸部細胞診（以下，頸部細胞診）に於いての報告が散見される程度である³⁻⁶⁾。われわれが経験したSBTは，無症状で内膜細胞診が発見の契機となった。外向性病変は認めず，病変は嚢胞内に限局していたが，大網に多数の顕微鏡的な非浸潤性インプラントを伴っていた。これらの内膜細胞診像および腹腔細胞診像に考察を加える。

Serous borderline tumor of the ovary with positive endometrial cytology characterized by calcifying deposition—A case report—

Tomomi KATO¹⁾, C. T., I. A. C., Saki YAJIMA¹⁾, C. T., I. A. C., Tomoko SAZE¹⁾, C. T., I. A. C., Yasuo KAMAKURA¹⁾, C. T., I. A. C., Michio SHIMIZU¹⁾, M. D., Yuichi, IMAI²⁾, M. D., Masanori YASUDA¹⁾, M. D.

¹⁾Department of Pathology, ²⁾Department of Gynecological Oncology, Saitama Medical University, International Medical Center

論文別刷請求先 〒350-1298 埼玉県日高市山根1397の1 埼玉医科大学国際医療センター病理診断科 加藤智美

平成26年11月20日受付

平成27年3月3日受理

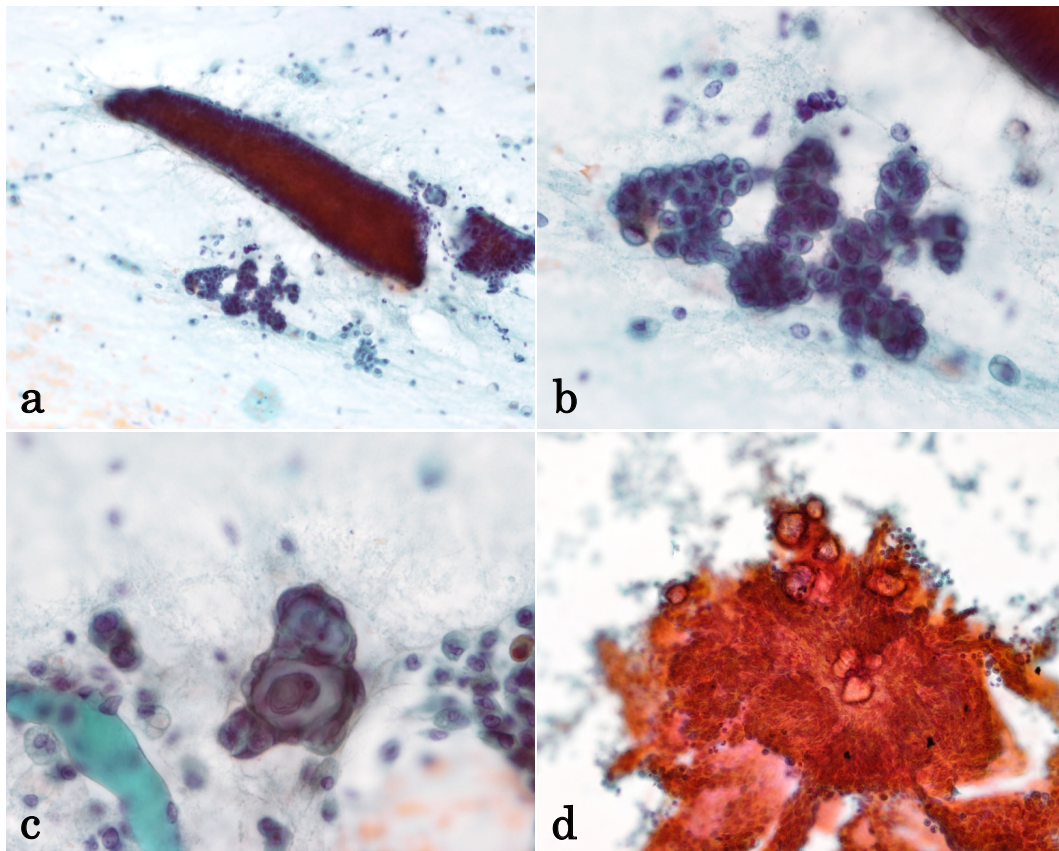


Photo. 1 Cytological findings in endometrial cytology (a, b, c) and peritoneal cytology (d)
 a : Atypical cell clusters are seen against a normal background (Pap. staining, $\times 20$).
 b : Atypical cells with a high N/C ratio are arranged in a papillary-like architecture (Pap. staining, $\times 60$).
 c : Psammoma body is observed in the center of cell cluster (Pap. staining, $\times 60$).
 d : A large stratified cluster can be seen including many psammoma bodies (Pap. staining, $\times 20$).

II. 症 例

患 者：31 歳，1 経妊 1 経産。

現病歴：出産後の月経発来不全で近医を受診した。その際に内膜細胞診異常および右卵巢腫瘍を指摘された。当院で施行した頸部細胞診は NILM，内膜細胞診で腺癌が疑われた。内膜組織生検では悪性所見は認めなかった。骨盤 MRI で右卵巢に嚢胞性の腫瘍が認められ，悪性（漿液性）が疑われた。腫瘍マーカーは CA125：15.3 U/ml，CA19-9：20.9 U/ml，CEA：1.5 U/ml で，いずれも明らかな上昇はみられなかった。右卵巢癌の診断で手術が施行された。術中，腹水をごく少量（約 30 ml）認めたため，迅速細胞診に提出され腺癌と推定された。同時に行われた右卵巢の迅速病理診断では「境界悪性以上の病変を疑う」と報告された。患者の妊娠性温存希望を考慮して右付属器・大網切除術が施行され，腹膜生検，頸管・内膜搔爬が追加された。右卵巢は直径約 4.5 cm 大に腫大し，被膜破綻や外向性発育はみ

られず，嚢胞状で内腔面に乳頭状・顆粒状の隆起を認めた。大網には明らかな結節はみられなかったが，顕微鏡的な非浸潤性インプラントを認め，SBT・FIGO IIIA と診断された。術後の追加治療は行われず，2 年 8 ヶ月を経たが再発，転移は認めていない。現在，妊娠 28 週で第 2 子を出産する予定である。

III. 細胞学的所見

内膜細胞診：清明な背景に，土管状の正常内膜細胞と混在して，N/C 比が高く，核型不整を示す小型細胞からなる密度の高い集塊を認めた（Photo. 1a, b）。異型細胞は小集塊からなり，乳頭状や管腔様の構造が観察され，中心部には同心円状の砂粒小体を伴っていた（Photo. 1c）。これらの細胞異型は強くないものの，腺癌とりわけ経卵管的に流入した卵巢原発腫瘍の可能性（漿液性腺癌）を第一に考えた。

術中腹水細胞診：不規則に重積した細胞密度の高い集塊を認めた。個々の細胞は N/C 比が高く，内膜細胞診同様に

集塊内には多数の砂粒小体がみられた。細胞異型はやや乏しいものの、腺癌を推定した (Photo. 1d)。

IV. 病理組織学的所見

右付属器：肉眼的に右卵巣は約 4.5 cm 大で嚢胞性腫瘍からなり、内腔には黄色調で乳頭状、顆粒状に発育するカリフラワー様の隆起部を認めた (Photo. 2)。組織学的には、中等度の異型を示す上皮が線維性あるいは浮腫性の淡い間質を伴い乳頭状、微小乳頭状に増殖していた (Photo. 3a, b)。一部では篩状の複雑な構造がみられたが (5 mm 以内)、間質への浸潤像は認められなかった。

大網：肉眼的に明らかな結節は認められなかったが、組織学的に脂肪組織内に多数の砂粒小体を伴った腫瘍細胞が散在性にみられた。非浸潤性インプラントの所見であった (Photo. 3c, d)。

頸部搔爬、内膜搔爬、腹膜生検：悪性所見は認めなかった。

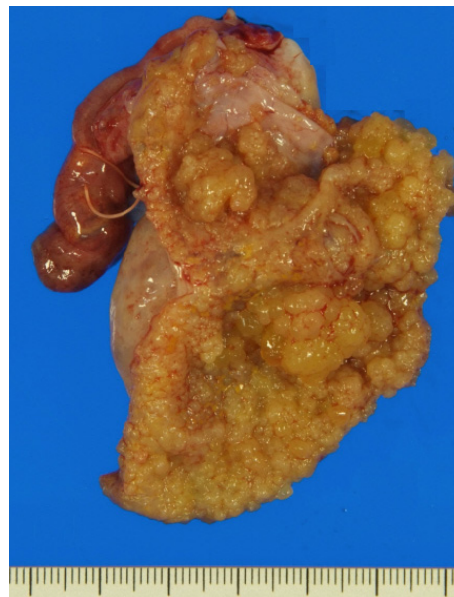


Photo. 2 Gross findings of the right ovarian tumor
The intracystic elevated portion with papillary or granular growth has a cauliflower-like appearance.

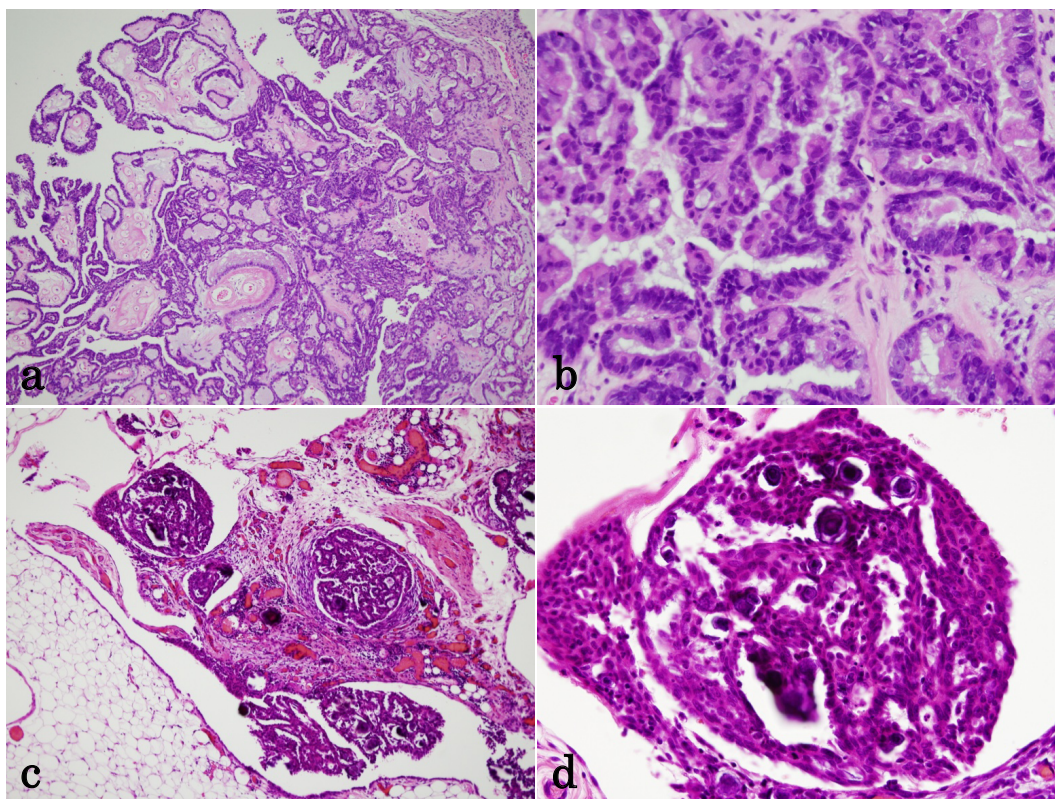


Photo. 3 Histological findings of the right ovarian tumor (a, b) and peritoneum (c, d)
a, b : Tumor cells with moderate atypia demonstrate a papillary-like architecture, but lacking stromal invasion (HE staining, a, $\times 10$, b, $\times 40$).
c, d : Non-invasive implants in omentum are observed without obvious invasion (HE staining, c, $\times 10$, d, $\times 40$).

V. 考 察

卵巣腫瘍が健常な卵管を介して子宮内腔に流入し、内膜細胞診あるいは頸部細胞診でとらえられることがしばしばある。このような症例の多くは、腹水貯溜をきたす進行癌がほとんどである。これまでの報告によれば、卵巣癌が内膜細胞診で陽性となる頻度は12~26%で、腹腔細胞診陽性例でみると24~73%とされている⁷⁻⁹⁾。すなわち、内膜細胞診陽性は腹腔細胞診陽性に大きく影響を受けることが示唆され、組織型、腹水量、病期との相関も報告されている^{7,8)}。本例では、術前に腹水貯溜は指摘されていなかったが、術中にごく微量ながら認められたため、細胞診検体として提出された。腹水中に観察された異型細胞と内膜細胞診で捉えられた異型細胞は類似の所見を示したことから、腹水中の腫瘍細胞が経卵管的に子宮腔内に流入したと推察された。先述のごとく、SBTの内膜細胞診陽性例の文献的報告はなく、頸部細胞診に関する英文報告が数例あるのみである³⁻⁶⁾。われわれが経験したSBT・45例の臨床病理学的検討では、術前に頸部あるいは内膜細胞診が施行されていたのは23例で、腫瘍細胞を認めたのは本例のみであった。

本例の内膜細胞診では砂粒小体が特徴的であった。砂粒小体は変性・壊死に陥った細胞が石灰沈着を起こし層状構造を示すもので、婦人科疾患では漿液性に代表される腫瘍性病変のみならず子宮内膜症、卵管内膜症といった良性病変でも検出される^{10,11)}。Misrajiらの報告では頸腔部細胞診で砂粒小体が出現した31例は、悪性病変が12例、良性病変が19例であったとしている¹¹⁾。それらの悪性病変は、卵巣癌（境界悪性腫瘍・腹膜癌を含む）10例、体癌1例、頸癌1例で、組織型別では漿液性腺癌が9例（境界悪性腫瘍を含む）と大半を占めた。悪性を予測するうえでは、腺系異型細胞がとらえられることを前提に、患者年齢が高いこと（悪性：平均56歳、良性：平均42歳）を重要な因子としてあげている。本例は31歳と若年者であったことから、漿液性腺癌を推定する際にSBTとの鑑別に留意する必要がある。かつ、漿液性腺癌と考えるならば、後述のように高異型か低異型かに関しても配慮がなされるべきであった。

卵巣腫瘍の腹腔細胞診は進行期分類決定に重要な因子である。細胞診の報告様式に関して明確な指針はないが、腫瘍細胞が認められれば悪性、境界悪性を問わず「陽性」と判定する必要がある。特に漿液性腫瘍において外向性発育を呈する場合は、境界悪性でも腫瘍細胞が多数出現することがある¹²⁾。本例は嚢胞内病変で術中に被膜破綻は認めな

かったが、術中腹腔細胞診は「陽性：腺癌」と推定した。境界悪性か悪性かの鑑別は困難なことが多いが、漿液性腺癌はそのほとんどが高異型度漿液性腺癌であることを考慮すると、細胞異型がやや弱い点からは低異型度漿液性腺癌もしくはSBTを推定することが可能であったと思われる。

SBTにはいくつかの固有の特徴がみられる。その一つでもある外向性発育/表在乳頭型は、漿液性腫瘍の1~2割程度にみられる特異的な発育形態であり、腹膜インプラントや腹腔細胞診陽性となるリスクが高い傾向にある。必然的に頸部細胞診に腫瘍細胞を認めたSBT報告例の多くが外向性発育、腹膜インプラントを伴いかつ腹腔細胞診陽性例であった³⁻⁵⁾。本例においては、嚢胞内病変で、かつ肉眼的に被膜破綻を認めないにもかかわらず、腹腔細胞診陽性、非浸潤性インプラントがみられた点は興味深い。

昨今、高異型漿液性腺癌の組織発生に関しては卵管上皮の初期病変（上皮内癌）に由来を求める説が主流となってきたが、SBTに対しても固有の“pathway”が以下のように提唱されている。一つには、卵管上皮の過形成性病変が卵巣および腹膜にインプラントして、前者はSBTそのものをなし後者は非浸潤性インプラントを形成する。あるいは、intactな卵管上皮に由来した腹膜の卵管症を経由して非浸潤性インプラントを形成すると推察されている。本例のような“非浸潤性インプラントを伴う内向性SBT”がどちらの“pathway”をたどったかを証明するのは困難であるが、少なくとも卵管には過形成といった病変を認めてはいない¹³⁾。

なお、本例のSBTは組織学的に比較的増生が強く、一部では篩状をうかがわせる所見もみられmicropapillary patternも考慮したがごく狭い領域に限られていた。先般改訂されたWHO 2014分類では、転帰・予後不良の観点からSBTのvariantとしてmicropapillary/non-invasive low grade serous carcinomaを設けている¹⁴⁾。このタイプは、微小乳頭状および篩状の形態を示す領域が連続性に少なくとも5mm以上で観察されるものと定義されているが、本例はその基準は満たしてはいなかった。

SBTは妊孕性温存の考慮が必要とされる若年者に比較的多いのも特徴であり、拡大手術の回避や追加化学療法の適応など、臨床的により慎重な対応が求められる。Camatteらは妊孕性温存術が施行されたⅡ・Ⅲ期（17例）の境界悪性腫瘍について後方視的に検討し、9例（53%）が再発をきたしたが死亡例はなく、また8例（47%）が妊娠したと報告している¹⁵⁾。本例は術後3年弱を経ているが再発は認めず、妊娠にいたった。しかしながら、妊孕性温存術施行例では再発率が高いことを考慮すると¹⁵⁾、今後の慎重な長期経過観察が必須である。

VI. 結 語

SBTは比較的若年者に発生し、無症状で発見されることがあるが、本例は出産後の月経発来不全を主訴とした。内膜細胞診を契機にSBTが発見された点で、その有用性と解釈においては示唆に富んだ1例であった。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は、The 20th Thai-Japanese Workshop in Diagnostic Cytopathology in Bangkok で発表した（2013年1月）。

Abstract

Background : In the case of a serous borderline tumor (SBT) with peritoneal implants and cytologically positive ascites, immigration of tumor cells into the uterine cavity via the fallopian tube could be induced.

Case : A 31-year-old female consulted her local doctor with prolonged amenorrhea following the delivery of her first baby. An ovarian tumor was identified with endometrial cytologic abnormality. In the endometrial cytology, the histological type was speculated as serous adenocarcinoma of ovarian origin because atypical cells were involved with frequent psammoma body formation. A small amount of ascites was observed during the surgery. Histologically, the right ovarian tumor was characterized by mildly stratified tumor cells arranged in a papillary architecture, supported by abundant stroma with no obvious stromal invasion. In spite of the absence of surface papillary growth, there were many small foci of non-invasive implants scattered in the omentum.

Conclusion : Endometrial cytology may aid in the detection of ovarian tumor cells, but the cytological positivity does not always reflect malignancies, as demonstrated in this SBT.

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会. 婦人科腫瘍委員会 2011年度卵巣腫瘍患者年報. 日産婦会誌 2013; 64(12): 2382-2388.
- 2) Heintz, A. P., Odicino, F., Maisonneuve, P., Quinn, M. A., Benedet, J. L., Creasman, W. T., et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int J Gynaecol Obstet 2006; 95 (Suppl 1): S161-192.

- 3) Tepeoglu, M., Ozen, O., Ayhan, A. Ovarian serous borderline tumor detected by conventional Papanicolaou smear : a case report. Acta Cytol 2013; 57 (1): 96-99.
- 4) Qazi, F. M., Geisinger, K. R., Barrett, R. J., Hopkins, M. B., 3rd, Holleman, I. L. Jr. Cervicovaginal Psammoma bodies. The initial presentation of the ovarian borderline tumor. Arch Pathol Lab Med 1988; 112 (5): 564-566.
- 5) Joseph, P., Rana, D. N., Marshall, J., Desai, M. Significance of psammoma bodies in cervical cytology. Cytopathology 2006; 17 (6): 399-401.
- 6) Zhang, Y., Selvaggi, S. M. Significance of psammoma bodies on a cervical sample from an asymptomatic woman. Diagn Cytopathol 2003; 29 (6): 339-340.
- 7) Hirasawa, T., Yasuda, M., Muramatsu, T., Itoh, H., Shinozuka, T., Makino, T., et al. Cytologic study of ascites and the endometrium in ovarian carcinoma. Clinical significance. Acta Cytol 1997; 41 (5): 1451-1455.
- 8) Jobo, T., Arai, M., Iwaya, H., Kato, Y., Ohno, E., Kuramoto, H. Usefulness of endometrial aspiration cytology for the preoperative diagnosis of ovarian carcinoma. Acta Cytol 1999; 43 (2): 104-109.
- 9) Otsuka, I., Kameda, S., Hoshi, K. Early detection of ovarian and fallopian tube cancer by examination of cytological samples from the endometrial cavity. Br J Cancer 2013; 109 (3): 603-609.
- 10) Nicklin, J. L., Perrin, L., Obermair, A., McConachie, I., Cominos, D. The significance of psammoma bodies on cervical cytology smears. Gynecol Oncol 2001; 83 (1): 6-9.
- 11) Misdradi, J., Vaidya, A., Tambouret, R. H., Duska, L., Bell, D.A. Psammoma bodies in cervicovaginal cytology specimens : a clinicopathological analysis of 31 cases. Gynecol Oncol 2006; 103 (1): 238-246.
- 12) 加藤智美, 安田政実. 細胞診の実際とトピックス 3. 卵巣. 細胞診の基本から実践へ. 病理と臨 (臨時増刊号). 2013; 31: 185-195.
- 13) Vang, R., Shih, IeM, Kurman, R. J. Fallopian tube precursors of ovarian low- and high-grade serous neoplasms. Histopathology 2013; 62 (1): 44-58.
- 14) Longacre, T. A., Wells, M. Tumours of the ovary. Serous tumors. Kurman, R.J., Carcangiu, M.L., Herrington, C.S., Young, R.H., eds. WHO classification of tumours of the female reproductive organs. Lyon : IARC Press ; 2014. 11-24.
- 15) Camatte, S., Morice, P., Pautier, P., Atallah, D., Duvillard, P., Castaigne, D. Fertility results after conservative treatment of advanced stage serous borderline tumour of the ovary. BJOG 2002; 109 (4): 376-380.

短 報

気管支擦過細胞診にて
アレルギー性気管支肺アスペルギルス症が疑われた 1 例寺下 智美¹⁾ 立原 素子¹⁾ 上原慶一郎²⁾ 酒井 康裕²⁾ 西村 善博¹⁾神戸大学大学院医学研究科内科学講座呼吸器内科分野¹⁾, 神戸大学医学部付属病院病理部病理診断科²⁾

I. はじめに

今回われわれは、肺癌疑いで気管支鏡検査を施行した細胞診標本にて特徴的な菌糸と所見を認め、アレルギー性気管支肺アスペルギルス症と考えられた症例を経験したので報告する。

II. 症 例

65 歳, 男性. 気管支喘息と慢性腎不全の既往があった. 定期検査にて胸部異常陰影が出現し, 喀痰の増量を認めたため当院紹介受診となった. CT では, 右下葉枝の肥厚と粒状影を認め, 左 S⁶に 2 cm 大の結節影を認めた. 喀痰培養は陰性で, 末梢好酸球数の上昇はなかった. 血中アスペルギルス抗原陰性, β -D グルカン陰性で, 腫瘍マーカーの上昇は認めなかった. 画像上, 肺癌と非結核性抗酸菌症の合併を疑い気管支鏡検査を施行し, 結節影の生検と気管支洗浄を行った. 洗浄液の培養検査からは有意な菌は検出されなかったが, 細胞診標本にてアスペルギルス属を疑う菌糸とシャルコーライデン結晶が検出され, I 期のアレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (allergic bronchoalveolar aspergillosis : ABPA) と診断し, イトリコナゾールとブレ

ドニゾロンの併用を開始したところ, 症状の改善と陰影の著明な縮小を認めた.

III. 細胞診所見

左 S⁶結節の気管支擦過細胞診では悪性細胞は認めず, 強い壊死性背景にリンパ球や好酸球などの炎症細胞, シャルコーライデン結晶が多数認められた (Photo. 1a). また, パニコロウ (Pap.) 染色下に幅が一定で Y 字状に 2 分岐しながら伸長するアスペルギルス属を疑う菌糸も出現していた (Photo. 1b).

IV. 病理組織学的所見

粘性を伴った滲出壊死物の中に菌糸または孢子と思われる構造物 (Photo. 2a) と好酸球, シャルコーライデン結晶を多数認め, Grocott 染色でも細胞診と同様の菌糸を認めた (Photo. 2b).

V. 考 察

アスペルギルスは培養の陽性率が低く, 気管支洗浄液の培養検査で菌が検出される頻度は細胞診検査の 34% にすぎないという報告もある¹⁾. また, 血清学的診断での陽性率も β -D グルカン 27%, アスペルギルス抗原 12% と低く¹⁾ 病理形態学的診断が臨床上非常に重要である.

今回, Pap. 染色下に壊死性背景にシャルコーライデン結晶とアスペルギルス菌糸を疑う所見を認めたため ABPA を疑った. アスペルギルスでの細胞診所見は主に隔壁と Y 字状分岐のある栄養菌糸にて同定する¹⁾. 背景は多数の白血球や壊死物を伴うことが多いが, 通常菌糸の Pap. 染色での検出感度は低く, Grocott 染色やファンギフローラ Y 染色などの真菌染色には及ばない. これは, Pap. 染色が菌糸の内部物質を強く染色し, 菌糸壁を強く染色しないため, 変性または空砲化した菌糸の検出が困難である一方, Gro-

A case of suspected allergic bronchopulmonary aspergillosis by bronchoscopic exfoliative cytodiagnosis

Tomomi TERASHITA¹⁾, M. D., Motoko TACHIARA¹⁾, M. D., Kei-ichiro UEHARA²⁾, M. D., Yasuhiro SAKAI²⁾, M. D., Yoshihiro NISHIMURA¹⁾, M. D.

¹⁾Division of Respiratory Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine

²⁾Department of Diagnostic Pathology, Kobe University Hospital

論文別刷請求先 〒650-0017 神戸市中央区楠町7の5の2 神戸大学大学院医学研究科内科学講座呼吸器内科分野 立原素子

平成 26 年 5 月 26 日受付

平成 27 年 2 月 4 日受理

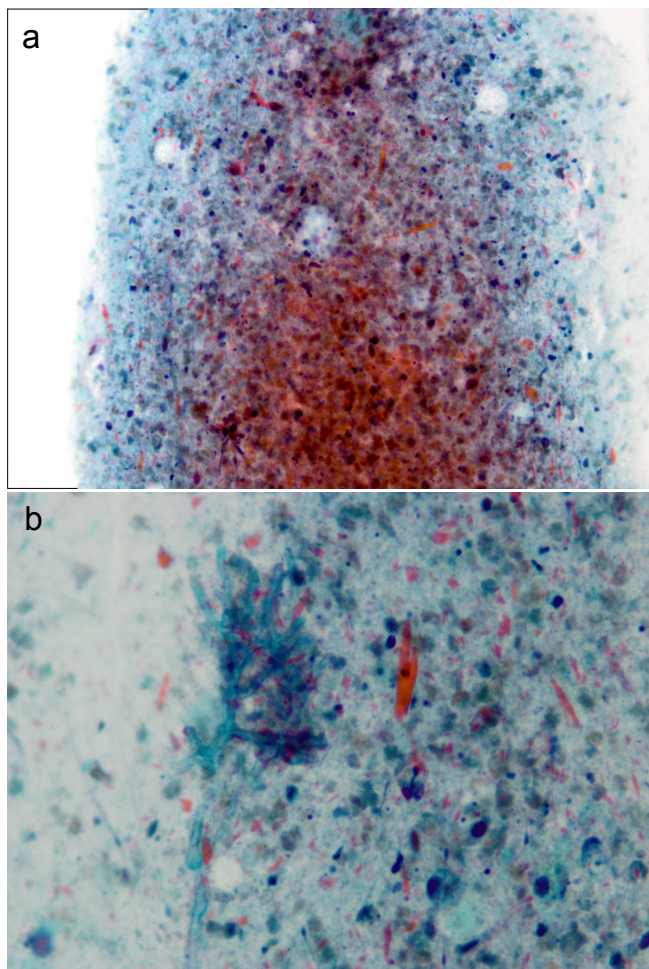


Photo. 1 Bronchoscopic exfoliative cytology findings.
 a : Inflammatory cells such as lymphocytes and neutrophils and Charcot-Leyden crystals are seen against a necrotic background (Papanicolaou stain, $\times 20$).
 b : The hypha with branch extension and constant width, suggestive of *Aspergillus* (Papanicolaou stain, $\times 40$).

cott 染色やファンギフローラ Y 蛍光染色は細胞質内部の物質に染色性がないものの変性後も安定的に保持される菌糸壁の多糖体を強く染色できるためと考えられる¹⁾.

肺アスペルギルス症では本例のように肺癌や結核などの鑑別を要する症例も多い²⁾. そのため、多数の白血球や壊死物の背景を認めた際には肺癌だけでなくアスペルギルスなどの感染も考慮し、注意深く観察を行い、必要時には追加染色を行う必要があると思われる.

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません.

Abstract

We report herein on a case of allergic bronchoalveolar aspergillosis (ABPA) with hyphae and Charcot-Leyden crystals against a necrotic

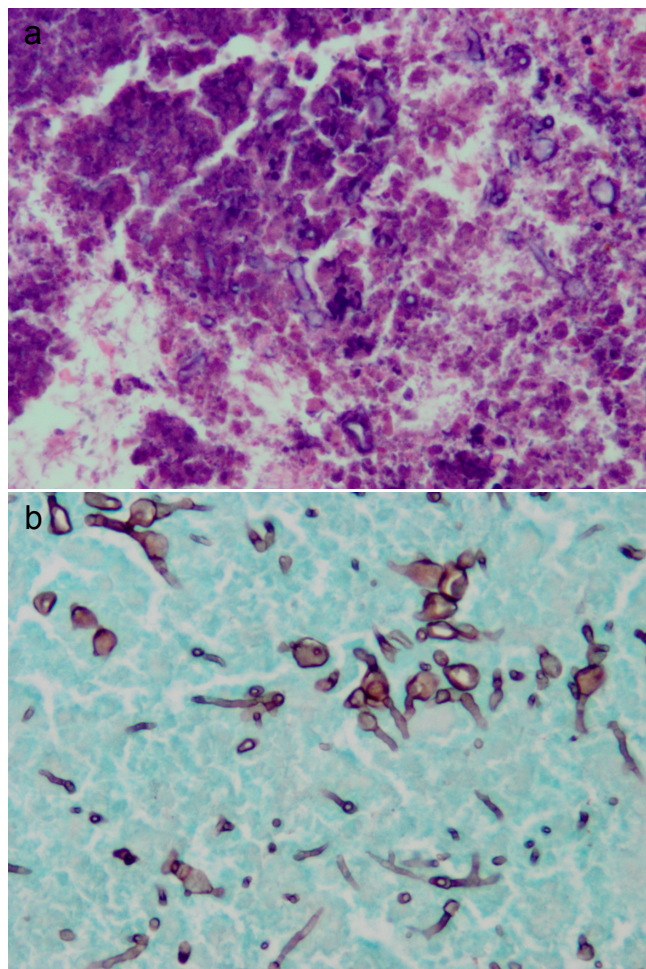


Photo. 2 Histological findings.
 a : Objects suspected of representing hyphae or spores (Hematoxylin and eosin stain, $\times 40$).
 b : Hyphae suspected of representing *Aspergillus* (Grocott stain, $\times 40$).

background stained with Papanicolaou stain. Lung carcinoma was initially suspected before bronchoscopic brush cytology. Lung carcinoma or tuberculosis is sometimes suspected first in cases of aspergillosis. The pathological diagnosis is important because the seroprevalence and culture-positive rate are very low, and degenerated or vacuolated *Aspergillus* hyphae do not stain well with Papanicolaou stain. Careful observation of cytological specimens in a necrotic background is therefore required, considering the possibility of aspergillosis.

文 献

- 1) 原喜与一, 岡部英俊. 細胞診によるアスペルギルス症診断に関連した研究の総括. 臨病理 2008; 56 (1): 46-56.
- 2) Berkheiser, S. W. Bronchiolar proliferation and metaplasia associated with bronchiectasis, pulmonary infarcts and anthracosis. Cancer 1959; 12: 499-508.

短 報

総胆管原発混合型腺神経内分泌癌の1例

横関 典子¹⁾ 小島 史好²⁾ 西野 勝³⁾ 小林 学¹⁾ 石田 光明⁴⁾大阪府済生会千里病院中央検査部¹⁾, 同 病理診断科²⁾,京都市立病院臨床検査技術科³⁾, 滋賀医科大学附属病院検査部⁴⁾

I. はじめに

混合型腺神経内分泌癌 (mixed adenoendocrine carcinoma: MANEC) は神経内分泌癌 (neuroendocrine carcinoma: NEC) と腺癌が混在し, それぞれの成分が 30% 以上存在する混合腫瘍と定義されており¹⁾, 総胆管原発はまれである^{1,2)}. 内視鏡下逆行性膵胆管造影 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography: ERCP) 下ブラシ細胞診における NEC の細胞像についての報告は少ない³⁾. ERCP 下ブラシ細胞診にて MANEC を推定しえた 1 例を経験したので報告する.

II. 症 例

70 歳代前半, 女性. 上腹部鈍痛, 嘔吐, 黄色尿を認めた. ERCP にて遠位胆管~肝門部領域胆管にかけて 2 cm の隆起性病変を認め, 同部位の擦過細胞診を施行し, 膵頭十二指腸切除術が施行された.

ERCP 下ブラシ細胞診のパパニコロウ染色標本にて, 出血性背景に多数の不規則重積集塊と乳頭状集塊が出現して

いた (Photo. 1a). これらの集塊構成細胞は円柱状で, 柵状に配列し, 細胞内粘液を有するものがあつた. 核は腫大した卵円形, クロマチンは顆粒状であり, 腺癌成分と思われた. また核細胞質 (N/C) 比の高い裸核細胞からなる疎結合性不規則重積集塊をごく少数認めた (Photo. 1b). これらに細胞内粘液は認められず, 核は円形で, クロマチンは顆粒状, 核小体は認めず, NEC 成分と思われた. 以上の細胞所見より, MANEC が疑われた.

切除標本の三管合流部に肝臓側が発赤調, 表面不整で, 低く隆起し, 乳頭側が境界明瞭な 0.8×0.7 cm の粘膜下腫瘍を形成する 2.5×2.0 cm の病変が認められた. 組織学的に肝側の病変は管状, 乳頭状に増殖する腫瘍で, 総胆管の線維筋層に浸潤していた. この腫瘍細胞は円柱細胞からな

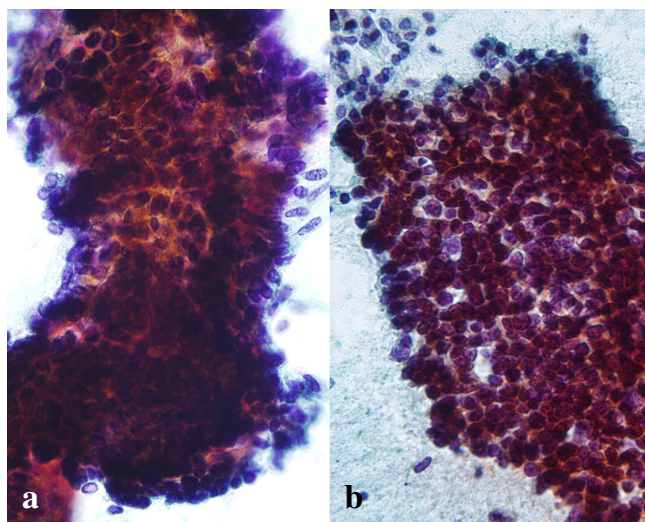


Photo. 1 Brush cytology of MANEC of the common bile duct. a : Large cohesive clusters of atypical columnar cells are seen with large oval nuclei. b : Loose cohesive clusters of small round cells can be observed containing coarse chromatin and inconspicuous nucleoli (Papanicolaou staining, a, b, ×40).

A case of mixed adenoneuroendocrine carcinoma of the common bile duct

Noriko YOKOZEKI¹⁾, C. T., I. A. C., Fumiyoshi KOJIMA²⁾, M. D., Masaru NISHINO³⁾, C. T., J. S. C., Manabu KOBAYASHI¹⁾, C. T., I. A. C., Mitsuki ISHIDA⁴⁾, M. D.

¹⁾Department of Central Clinical Laboratory, ²⁾Department of Diagnostic Pathology, Saiseikai Senri Hospital

³⁾Department of Laboratory Medicine, Kyoto City Hospital

⁴⁾Department of Clinical Laboratory Medicine, Shiga University of Medical Science

論文別刷請求先 〒565-0862 大阪府吹田市津雲台1の1の6 大阪府済生会千里病院病理診断科 小島史好

平成 26 年 10 月 2 日受付

平成 27 年 3 月 9 日受理

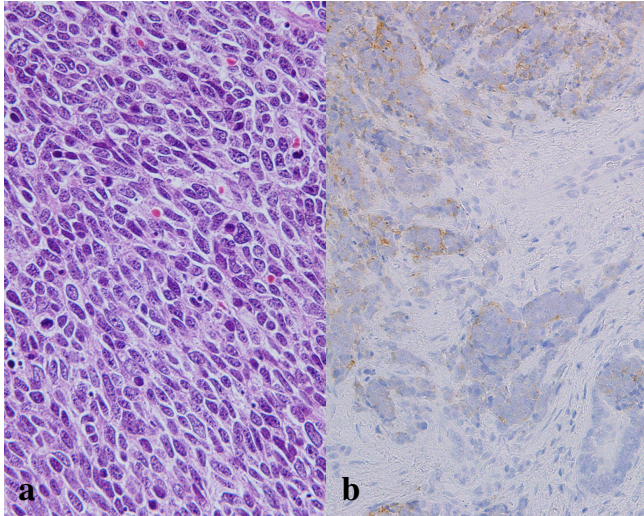


Photo. 2 Histological findings of the NEC component of MANEC of the common bile duct. a : Diffuse proliferation of small round cells is observed in the submucosal tumor-like lesion (Hematoxylin and eosin staining, $\times 40$). b : Immunohistochemically, synaptophysin is diffusely positive in the NEC component, but negative in the adenocarcinoma component (lower right) ($\times 20$).

り、大型の卵円形核をもち、細胞内粘液を含むものがあつた。また粘膜下腫瘍はN/C比の高い小型円形細胞の充実性増殖からなり、核クロマチンは顆粒状で、核小体は認めず、多数の核分裂像を認め、10視野中37個認められた(Photo. 2a)。Ki-67 indexは約90%であった。これら二つの病変は連続性があり、両者に移行像が認められた。腫瘍の約60%が腺癌成分からなり、残りの40%がNEC成分から構成されていた。免疫染色にてNEC成分にシナプトフィジンがびまん性に陽性(Photo. 2b)、クロモグラニンAに部分的に陽性となったが、腺癌成分にはいずれも陰性であった。以上より、MANEC (NECと腺癌)と診断した。

III. 考 察

NECは通常粘膜上皮下に増殖し¹⁾、MANECでは腺癌成

分が表層に、NEC成分が深部に増殖する傾向がある²⁾。そのため胆管粘膜面に内分泌癌細胞が露出せず、胆管細胞診にて採取されるNEC細胞が少ないと推定され、細胞診にてNEC細胞の同定は困難と考えられる。しかしMANECのNEC成分が予後を決定するといわれており²⁾、注意深く観察しNEC成分を見逃さないことが重要である。

筆者らは開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC) is defined as having morphologically recognizable adenocarcinoma and neuroendocrine carcinoma (NEC) components, and is rare in the bile duct. We report herein on a case of MANEC of the common bile duct diagnosed with brush cytological examination using endoscopic retrograde cholangiopancreatography. It has been reported that the NEC component of MANEC of the bile duct defines the prognosis. Therefore, it is important to detect the NEC component. Careful observation of brush cytological specimens from the bile duct can lead to a cytodiagnosis of MANEC.

文 献

- 1) Komminoth, P., Arnold, R., Capella, C., Kimstra, D. S., Klöppel, G., Rindi, G., et al. Neuroendocrine neoplasms of the gallbladder and extrahepatic bile ducts. In : Bosman, F. T., Carneiro, F., Hruban, R. H., Theise, N. E., eds. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon : IARC press : 2010 : 274-276.
- 2) Harada, K., Sato, Y., Ikeda, H., Maylee, H., Igarashi, S., Okamura, A., et al. Clinicopathologic study of mixed adenoneuroendocrine carcinoma of hepatobiliary organs. Virchows Arch 2012 ; 460 : 281-289.
- 3) Thomas, N. E., Burroughs, F. H., Ali, S. Z. Small-cell carcinoma of the extrahepatic bile duct and concurrent clonorchiasis. Diagn Cytopathol 2005 ; 32 : 92-93.

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, 所属のほかに論文別刷請求先, 著作権の移譲と早期公開に対する同意を明記する。

2 枚目には内容抄録, 索引用語を記載する。本文は内容抄録とは別に始める。

(2) 著者

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

原著：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.jsccl.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/jjcc/>)

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.

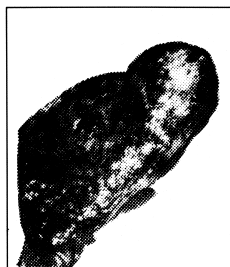
Appendix 2. The following 2 items will appear in the first issue of every year.

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

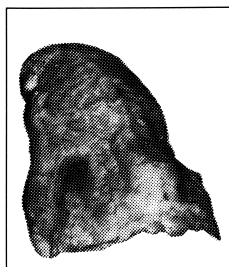
日本臨床細胞学会編集委員会（平成 25 年～27 年）

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	土屋真一	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)

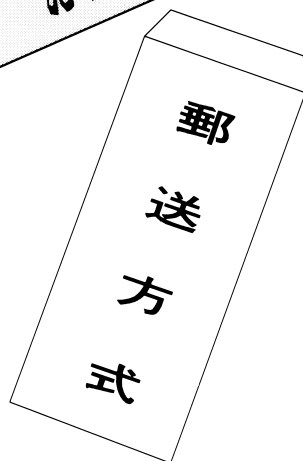


左側：長期間喫煙者の肺



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}たん 喀痰細胞診のすすめ



【特 長】

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

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

※容器発注及び受検方法などの詳細は、
下記へお問い合わせ下さい。

製造発売元



メディカル ケア センター

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

推 薦 東京医科大学外科学教室

