

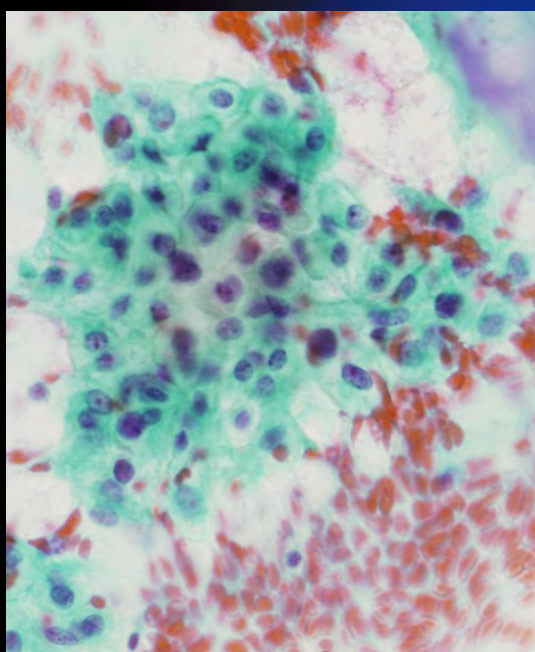
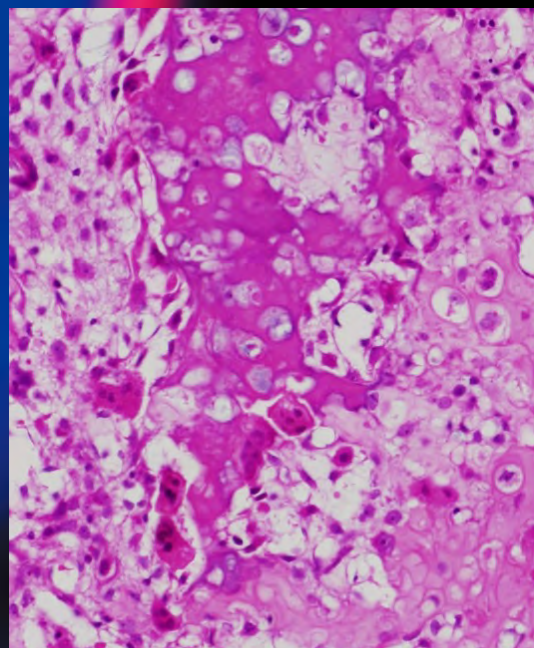
ONLINE ISSN 1882-7233
PRINT ISSN 0387-1193

日 臨 細 胞 誌
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第55巻 第3号 平成28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.55 No.
May 2016

3

目 次

編集委員巻頭言	芹澤 昭彦
〈原 著〉	
沖縄本島中部地区市町村子宮頸がん検診への LBC 全面導入効果 ——従来法と LBC 法の比較検討——	中部地区医師会検診センター八重山出張所 黒島 義克・他 (137)
Morphological analysis of reactive mesothelial cell clusters with collagenous stroma in malignant and non-malignant effusions	Department of Laboratory Medicine, Chugoku Central Hospital Toshiyuki Habara, et al. (142)
乳腺原発 invasive micropapillary carcinoma の細胞学的検討	茅ヶ崎市立病院臨床検査科 内山 瞳・他 (148)
〈症 例〉	
小脳髄芽腫（classic medulloblastoma）の 1 例	兵庫県立こども病院病理診断科 吉田 牧子・他 (154)
淡明細胞軟骨肉腫の 1 例	兵庫医科大学病院病院病理部 石田 誠実・他 (160)
膀胱微小乳頭型尿路上皮癌の 2 例	滋賀医科大学附属病院検査部・病理部 籠谷亜希子・他 (165)
乳房部皮膚に発生した hidradenoma の 1 例	地方独立行政法人大阪府立病院機構 大阪府立急性期・総合医療センター病理科 下山 玲子・他 (170)
子宮体部より発生したと考えられる大細胞神経内分泌癌（LCNEC）の 1 例	奈良県立医科大学産婦人科学教室 山田 有紀・他 (174)
〈特 集〉ベセスダシステムを導入して（施設間の違い）——ASC-H の細胞判定と組織学的な背景——	
特集によせて	上尾中央総合病院検査技術科病理 大野 喜作・他 (179)
細胞診 ASC-H の組織学的な背景病変 ——現状と問題点——	公益財団法人がん研究会がん研究所病理部 古田 玲子・他 (180)
がん専門病院の ASC-H 判定の現状と年齢層別にみた細胞像の特徴	公益財団法人がん研究会有明病院臨床病理センター細胞診断部 山田麻里沙・他 (189)
総合病院 4 施設における ASC-H 判定の現状と問題点	埼玉県済生会川口総合病院臨床検査科 北村美寿穂・他 (195)
登録衛生検査所 3 社における ASC-H 判定の現状と課題	（株）正和ラボラトリー 船津 靖亮・他 (201)
投稿規定	(206)
編集委員会	(213)

＊

〈表紙写真〉

淡明細胞軟骨肉腫

（左：パパニコロウ染色，右：H-E 染色）（石田誠実・他，左：Photo. 3a, 162 頁，右：Photo. 4b, 163 頁）

CONTENTS

Editorial.....	Akihiko Serizawa
----------------	------------------

Original Articles

Effectiveness of introduction of liquid-based cytology (LBC) in municipality cervical cancer screening in the Chubu District in the main island of Okinawa——Comparison of the conventional and LBC methods—— Yoshikatsu Kuroshima, et al. (Yaeyama Branch, Med. Examination Center of Chubu Med. Assoc., Okinawa)	(137)
Morphological analysis of reactive mesothelial cell clusters with collagenous stroma in malignant and non-malignant effusions Toshiyuki Habara, et al. (Dept. of Lab. Med., Chugoku Central Hosp., Hiroshima)	(142)
Cytological characteristics of invasive micropapillary carcinoma of the breast Hitomi Uchiyama, et al. (Dept. of Clin. Lab., Chigasaki Municipal Hosp., Kanagawa)	(148)

Clinical Articles

A case of classic medulloblastoma Makiko Yoshida, et al. (Dept. of Path., Kobe Children's Hosp., Hyogo)	(154)
A case of clear cell chondrosarcoma Masanori Ishida, et al. (Dept. of Surg. Path., Hyogo Collge of Med., Hyogo)	(160)
Two cases with the micropapillary variant of urothelial carcinoma of the urinary bladder Akiko Kagotani, et al. (Dept. of Clin. Lab. Med. and Div. of Diag. Path., Shiga Univ. of Med. Sci., Shiga)	(165)
A case of Hidradenoma arising in the skin of the breast region Reiko Shimoyama, et al. (Dept. of Path., Osaka General Med. Center, Osaka)	(170)
Large cell neuroendocrine carcinoma of the endometrium——A case report—— Yuki Yamada, et al. (Dept. of Obst. & Gynecol., Nara Med. Univ., Nara)	(174)

Special Articles Inter-facility variations in histological diagnoses following ASC-H

Histological background for cytological diagnosis ASC-H——A present state and problems—— Reiko Furuta, et al. (Div. of Path., The Cancer Inst., Japanese Foundation for Cancer Research, Tokyo)	(180)
Cytological characteristics of atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H) in cancer institute hospital, with particular focus on age distribution Marisa Yamada, et al. (Dept. of Cytol., Cancer Inst. Hosp., Tokyo)	(189)
Facts and problems related to the diagnosis of atypical squamous cells cannot exclude high grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H) in 4 general hospitals Mizuho Kitamura, et al. (Dept. of Clin. Lab., Saitama Saiseikai Kawaguchi General Hosp., Saitama)	(195)
The present condition and issues after the Bethesda system introduction in three registered Clinical laboratories Yasuaki Funatsu, et al. (Seiwa Lab. CO., LTD., Saitama)	(201)

Notice to contributors.....	(206)
-----------------------------	-------

Cover Photo

Clear cell chondrosarcoma (Left : Pap. stain, Right : H-E stain) (Masanori Ishida, et al., Left : Photo. 3a, p162, Right : Photo. 4b, p163)	
--	--



編 集 委 員 卷 頭 言

Akihiko Serizawa

芹 澤 昭 彦

東海大学医学部付属病院 病理検査技術科

▶ 桜の下で変わらぬもの



平成 27 年度より編集委員を務めさせていただくことになりました芹澤昭彦です。伝統と権威がある日本臨床細胞学会雑誌の編集に携わることは身に余る光栄であるとともに、わたくしに課せられた重責に身の引き締まる次第でございます。若輩者ですがより良い学会誌に貢献できるよう誠心誠意頑張りますのでよろしくお願いいたします。

わたくしが現在担当している巻頭言における関東の季節は、まさに桜が満開となっており綺麗な桜吹雪に心躍る季節となっております。

桜と言えばお花見が真っ先に思い浮かびますがそのお花見も現在ではそれぞれ 楽しみ方があると思います。例えば、お散歩しながらや写真を撮って楽しんでられる方々もいらっしゃると思いますが、やはり花見の醍醐味は桜の下で皆がともに集まり共に楽しむ宴ではないかと思われます。わたくしもかくして宴会が大好きなのですが、近年では、コンパクトに持ち運びができるテーブルや座り心地の良い椅子、保温性にすぐれた食器や電源不要のビールサーバーなど、お花見に便利なグッズも多く販売されており、とても野外と思えないくらい快適な時間を過ごすことができ昔から行われてきたお花見も時代とともに変化していると感じる今日この頃です。

本雑誌 55 巻 3 号では、3 編の原著論文、5 編の症例報告と特集として「ベセスダシステムを導入して（施設間の違い）—ASC-H の細胞判定と組織学的な背景—」における 4 編の執筆をいただいております。

原著論文においては、黒島義克らの「沖縄本島中部地区市町村子宮頸がん検診への LBC 全面導入効果—従来法と LBC 法の比較検討—」では、子宮頸がんの罹患率と死亡率が多い沖縄県において、検診への LBC 法の導入を試み 4 万件におよぶ大規模な比較を行ったところ、不適正標本が減少したことと要精検率が従来法に比べ倍近く増加したとの報告であり、検診における LBC 法の有用性が報告されています。Toshiyuki HABARA らの「Morphological analysis of reactive mesothelial cell clusters with collagenous stroma in malignant and non-malignant effusions」における英語論文では、体腔液中に出現する collagenous stroma を伴う反応性中皮細胞集塊（以下、CS 集塊）の臨床細胞学的特徴を検討しており、特に CS 集塊出現率は悪性細胞出現群（細胞診陽性群）で有意に高く、構成細胞数や大小不動の所見も癌性腔水症を鑑別するうえで有用な所見と論じています。内山 瞳らの「乳腺原発



invasive micropapillary carcinoma の細胞学的検討」では、予後不良とされている乳癌の特殊型である invasive micropapillary carcinoma (以下、IMPC) の 7 例について細胞学的にみた組織型推定率を検討しており、IMPC を推定しえる細胞所見を詳細に検討しその特徴が明確にされています。しかしながら、IMPC の組織学的な分化低下を示す症例の診断には苦慮するとされており、この腫瘍の細胞診での判定の難しさも論じられていました。

症例報告は、山田有紀らの「子宮体部より発生したと考えられる大細胞神経内分泌癌 (LCNEC) の 1 例」、籠谷亜希子らの「膀胱微小乳頭型尿路上皮癌の 2 例」、石田誠実らの「淡明細胞軟骨肉腫の 1 例」、下山玲子らの「乳房部皮膚に発生した hidradenoma の 1 例」、吉田牧子らの「小脳髄芽腫 (classic medulloblastoma) の 1 例」の 5 編です。いずれの症例報告においても、普段、われわれが経験することが少ないまれな腫瘍において、臨床学的、細胞学的や文献的にも詳細に考察されており、日常における細胞診断業務に役立つ有意義な論文と思われます。

特集では、第 51 回日本臨床細胞学会秋期大会 (2012 年、新潟) にて企画されたワークショップから安田政実先生 (埼玉医科大学国際医療センター) と大野喜作先生 (上尾中央総合病院検査技術科病理) のもと、ASC のなかの特に ASC-H に関して討論いただいた内容について各パネラーの先生に本特集でまとめていただきました。古田玲子先生には「細胞診 ASC-H の組織学的な背景病変—現状と問題点—」として組織学的な背景を中心に解説をいただいています。山田麻里沙先生には「がん専門病院の ASC-H 判定の現状と年齢層別にみた細胞像の特徴」、北村美寿穂先生には「総合病院 4 施設における ASC-H 判定の現状と問題点」、船津靖亮先生には「登録衛生検査所 3 社における ASC-H 判定の現状と課題」をそれぞれの施設における現状として、各施設が抱える細胞学的所見の差異などをまとめていただき、その問題点や施設間差などを明確にさせていただきました。本邦においてもベセスダシステムが導入され 4 年あまりが経ち、各施設に浸透し診断されておりますが、さらに、今回の内容を参考にいただき、今後とも ASC-H の診断においても精度向上に繋がっていただきたいと思います。

最後に、冒頭にも述べさせていただきましたが、昔から行われていたお花見ですが、便利なグッズによって快適になるものの、やはり、お花見の本質は桜の下で限られた期間で可憐な花びらを楽しむことに変わりはありません。近年の細胞診断においてもさまざまな新しい技術や知見などが報告され応用されつつあります。そのことは、より正確な診断や適切な治療に役立てられるものであって、細胞診断の本質に変わるものではないと思います。今後も皆様の投稿により診断や治療に役立てられるよう頑張っていきたいと思います。

原 著

沖縄本島中部地区市町村子宮頸がん検診への LBC 全面導入効果 ——従来法と LBC 法の比較検討——

黒島 義克^{1,2)} 大竹賢太郎²⁾ 赤嶺 奈月²⁾ 青山 肇³⁾松崎 晶子⁵⁾ 齊尾 征直⁴⁾ 吉見 直己⁵⁾

中部地区医師会検診センター八重山出張所¹⁾, 同 臨床検査課病理・細胞診²⁾,
琉球大学医学部附属病院病理診断科³⁾, 同 病理部⁴⁾, 琉球大学大学院医学研究科腫瘍病理学講座⁵⁾

目的: 沖縄県は, 子宮頸がんの罹患率と死亡率が非常に高い地域の一つである. そのため, 子宮頸がん検診に従来法から精度の高いとされる LBC 法を導入し両法の比較検討を行った.

方法: 2011 年 4 月~2015 年 3 月の 4 年間に子宮頸がん検診を受診した 90750 名を対象とし, 従来法で作製された 2011 年度と 2012 年度 2 年間の合計 45621 例と LBC 法 (BD シュアパス™) で作製された 2013 年度と 2014 年度 2 年間の合計 45129 例の細胞診判定精度を, ベセスダシステム 2001 に準拠して比較を行った. なお, 採取器具に関しては LBC 法導入時にブラシへ統一した.

成績: LBC 法導入後, 不適正標本は 0.12% から 0.03% へ減少した. 要精検率は従来法の 2 年間 1.6% から LBC 法の 2 年間で 3.3% へ倍増した. 精査後の CIN の検出率は, LBC 法の導入により有意に増加した.

結論: 子宮頸がん検診に採取器具をブラシへ統一と同時に LBC 法を導入することで, 要精検率の著しい効果と検診センターでの細胞診検査精度の改善がみられた.

Key words : Cervical cancer screening, Liquid based cytology, Conventional method, ASC/SIL ratio

I. はじめに

Effectiveness of introduction of liquid-based cytology (LBC) in municipality cervical cancer screening in the Chubu District in the main island of Okinawa

——Comparison of the conventional and LBC methods——

Yoshikatsu KUROSHIMA^{1,2)}, C. T. I. A. C., Kentarou OHTAKE²⁾, C. T. I. A. C., Natsuki AKAMINE²⁾, C. T. I. A. C., Hajime AOYAMA³⁾, M. D., Akiko MATSUZAKI⁵⁾, M. D., Masanao SAIO⁴⁾, M. D., M. I. A. C., Naoki YOSHIMI⁵⁾, M. D., M. I. A. C.

¹⁾Yaeyama Branch, ²⁾Clinical Laboratory, Medical Examination Center of Chubu Medical Association

³⁾Diagnostic Pathology, ⁴⁾Department of Pathology, Ryukyu University Hospital

⁵⁾Department of Pathology & Oncology, Graduate School of Medicine & Faculty of Medicine, University of the Ryukyus

論文別刷請求先 〒907-0001 沖縄県石垣市字大浜 495 の 3 TM マンション 102 中部地区医師会検診センター八重山出張所 黒島義克
平成 27 年 9 月 8 日受付
平成 28 年 1 月 31 日受理

2011 年度の全国がん罹患モニタリング集計調査によると, 国内において子宮頸がんの罹患数と死亡数は年間新たに 11378 名が発症し, 2737 名が死亡している¹⁾.

沖縄県は, 子宮頸がんの罹患率および死亡率に関して国内において非常に高い地域の一つである^{2,3)}. 全国と比較すると子宮頸がん検診受診率は比較的高いものの³⁾, 年齢調整罹患率 (15.2 vs 16.8) と死亡率 (2.8 vs 3.9) は, とともに全国平均より高く¹⁾, 特に子宮がん全体の 75 歳未満年齢調整死亡率 (人口 10 万対) は, 1996~2013 年の期間において死亡率は 47 都道府県中, ほとんど上位 5 位以内にランクしており, 非常に高い²⁾.

昨今の子宮頸がん検診を取り巻く状況は, ベセスダシステムの導入や液状化検体細胞診 (Liquid based cytology : 以下, LBC 法) の普及, HPV 併用検診についての検証など過

渡期を迎えている。特にLBC法に関しては、婦人科細胞診のみならず非婦人科細胞診においても有用性が研究報告されており、今後LBC法は、精度管理の面から子宮頸がん検診に導入され普及していくことが予想される。

われわれは、これまで従来法 (conventional method) で実施していた子宮頸がん検診に沖縄県内で初めてLBC法を導入し、これを機会に採取器具を統一した。今回、それらの方法を用いて2年間の運用を実施し、標本不適正率や細胞診断精度などについて従来法と比較した結果を報告する。

II. 対象と方法

1. 対象者

LBC法導入前後の2011年4月～2015年3月の4年間に沖縄本島中部地区管内において子宮頸がん検診を受診した90750名を対象とし、そのうち従来法で作製された2011年度の23070例 (17～98歳、平均年齢50.5歳) と2012年度の22551例 (20～100歳、平均年齢50.0歳) の合計45621例と、LBC法で作製された2013年度の23135例 (20～98歳、平均年齢50.2歳) と2014年度の21994例 (20～98歳、平均年齢51.3歳) の合計45129例を比較検討した。

なお、従来法とLBC法の被験者集団を比較した場合、初回受診者と非初回受診者はそれぞれ従来法では2011年度 (22.8% : 77.2%)、2012年度 (23.2% : 76.8%)、LBC法では2013年度 (22.5% : 77.5%)、2014年度 (22.1% : 77.9%) であり、年齢幅と平均年齢を考慮しても対象とする被験者集団はほぼ同じ条件下と推測された。

なお、本研究は中部地区医師会倫理委員会にて承認を得ている。

2. 採取器具と標本作製

検体採取器具に関しては従来法では特定の採取器具を指定しておらず、細胞を採取する婦人科医に委ねられていた。具体的な採取法の割合は不明であるが、採取時の症状を考慮して、多くの施設は綿棒を利用していた。

従来法の標本は、個々の施設内で子宮頸部・陰部より細胞採取後それぞれ2枚のスライドガラスに塗布し95%エタノールで湿潤固定を行った。一方、LBC法は採取器具をサーベックスブラシTM、エンドサーベックスブラシTM、サーベックスブラシTMコンビ (日本ベクトン・ディッキンソン (株)) のいずれかを用いて行い、採取器具はすべてブラシへ変更した。ブラシの選択は受診者の身体的特徴に合わせて婦人科医師が上記の3種類から選んで採取された。子宮頸部・陰部より細胞を採取後ブラシの先端を専用固定液へ落とし入れて細胞を収集後、BD シュアパスTM法 (日

本ベクトン・ディッキンソン (株)) を用いて標本作製を行った。両法ともに自動染色機 (ティッシュ・テック DRS2000, サクラファインテックジャパン (株)) を用いて通常どおりPapanicolaou染色を行った。

3. 従来法とLBC法の比較

すべての標本は、複数の細胞検査士によりスクリーニングされ、最終診断は、細胞診専門医によってベセスダシステム2001に準拠して診断された。

評価項目として、1) 不適正標本率、2) 要精検率とCIN (cervical intraepithelial neoplasia) 検出率および精度管理指標の3) ASC/SIL (atypical squamous cells/squamous intraepithelial lesion) 比を以下のように算出した。

1) 不適正標本率

不適正標本は、ベセスダシステム2001に従い従来法では扁平上皮細胞が8000個未満、LBC法では5000個未満を不適正とし、そのほか血液や炎症細胞の過剰、塗抹過多、乾燥標本など明らかな異型細胞が存在する場合を除き不適正標本とした。なお、不適正標本は複数の細胞検査士によりダブルチェックされ、最終的に細胞診専門医によって評価された。

2) 要精検率とCIN検出率

要精検率は、ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance) 以上の陽性症例を対象とし、当方から紹介状とともに受診施設からの返信用書面を用意した。CINの検出率に関しては、要精検者が上述した紹介状を介して精査受診され、受診先の医療機関からの返書が届いた症例でのみ評価を行った。組織学的異常としてCIN1以上 (CIN1+) およびCIN2以上 (CIN2+) を呈した症例を受診者総数からのCIN検出率として以下のとおり算出した。

$$\text{CIN 検出率} = \frac{\text{CIN1 + or CIN2 + 症例数}}{\text{受診者総数}}$$

3) ASC/SIL比

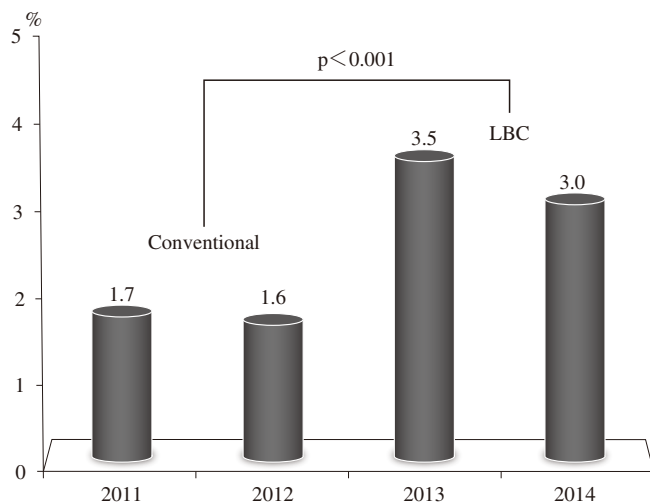
ASC/SIL比に関しては、ASCはASC-USとASC-H (atypical squamous cells cannot exclude HSIL) を加算し、SILは、AGC (atypical glandular cells), ADC (adenocarcinoma), other malignancy を除外したLSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion), HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion), SCC (squamous cell carcinoma) を加算して全ASCを全SILで除法し算出した。

特に従来法とLBC法での不適正標本率、要精検率およびCIN検出率に関しては、 χ^2 検定を用いて有意差を比較し、有意水準: $p < 0.05$ を有意差ありと判断した。統計解析には、R version 3.2.0 (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) を用いて行った。

Table 1 Cervical cancer screening results from 2011 to 2014 classified according to the Bethesda classification

Methods	Fiscal year	NILM	ASC-US	ASC-H	LSIL	HSIL	SCC	AGC	ADC	Other malignancy	Unsatisfactory	Total number
Conventional	2011	22654 (98.2)	118 (0.5)	28 (0.1)	185 (0.8)	43 (0.2)	4 (0.02)	10 (0.04)	1 (0.004)	0 (0)	27 (0.12)	23070 (100)
	2012	22162 (98.3)	138 (0.6)	20 (0.1)	132 (0.6)	55 (0.2)	4 (0.02)	11 (0.05)	1 (0.004)	0 (0)	28 (0.12)	22551 (100)
	Total	44816 (98.2)	256 (0.6)	48 (0.1)	317 (0.7)	98 (0.2)	8 (0.02)	21 (0.05)	2 (0.004)	0 (0)	55 (0.12)	45621 (100)
LBC	2013	22308 (96.4)	296 (1.3)	79 (0.3)	299 (1.3)	130 (0.6)	2 (0.01)	12 (0.05)	0 (0)	2 (0.01)	7 (0.03)	23135 (100)
	2014	21330 (97.0)	239 (1.1)	67 (0.3)	249 (1.1)	90 (0.4)	4 (0.02)	8 (0.04)	1 (0.005)	0 (0)	6 (0.03)	21994 (100)
	Total	43638 (96.7)	535 (1.2)	146 (0.3)	548 (1.2)	220 (0.5)	6 (0.01)	20 (0.04)	1 (0.002)	2 (0.004)	13 (0.03)	45129 (100)

Number (%)

**Fig. 1** Comparison of the "close examination required" rates

III. 結 果

ベセスダ2001を基準とした両法の判定結果は、各年度でまとめた (Table 1). 不適正標本に関して従来法では2011年度27例 (0.12%), 2012年度28例 (0.12%). LBC法では2013年度7例 (0.03%), 2014年度6例 (0.03%)であり、従来法では例年30例程度あった不適正標本がLBC法を導入後1/4に減少した (Table 1; $p < 0.001$).

要精検率は、LBC法の導入前後で、約2倍に上昇した (Fig. 1; $p < 0.001$).

Table 2には、精検受診後の返書のまとめを示した. 精検受診率は69.1~76.3%を推移しており、CIN1+検出率は、0.55% vs 1.34% ($p < 0.001$), CIN2+検出率は、0.27% vs 0.50% ($p < 0.001$)でLBC法の導入後有意に高くなった.

ASC/SIL比は、従来法の2011, 2012年は0.6および0.8で、LBC法を導入後の2013, 2014年はともに0.9であった.

IV. 考 察

これまでにLBC法に関して、不適正標本の減少^{4~11)}や、異型細胞の検出率が増加した研究が報告されている^{4,7,9)}. 他方、そうした変化がないこと^{5,8)}や従来法に比べてコストの面や標本作製に手間がかかるなどの短所が報告されている¹¹⁾. しかしながら、残検体を用いてHPV検査や他の分子検査を行うことで診断精度向上に寄与するなどの利点^{7,8,11)}がある.

今回、われわれ (沖縄本島中部地区市町村管内) は、沖縄県内で初めて子宮頸がん検診にLBC法を導入することにより、従来法と比較して、不適正標本率は4分の1に減少し、要精検率は約2倍に増え、それに伴いCIN1以上およびCIN2以上の病変の検出率としても増加をみた (Table 2). すなわち、LSILとともにHSIL以上の初期病変の検出率の増加は、検診としての意義に沿う結果となったといえる. しかしながら、精検受診率は、4年間を平均すると約71.6%であり、許容値とされる70%はクリアできているものの受診率が低い印象で、re-callシステムや啓発活動を含めた積極的な対策が急務であることを示す結果となったと考えている.

なお、施設内の精度管理指標とされるASC/SIL比を確認し、LBC法導入により若干数値の上昇をみた. 今回検討した4年間において、沖縄本島の中部地域で人口50万人程度をカバーする検診センターではあるものの、細胞検査士は数名 (2~4名) で、LBC法導入前後に細胞検査士の一部入れ替えがあったため、その影響の可能性を憂慮し確認を

Table 2 Summary of “close examination required”

Methods	Fiscal year	Number of cases of “close examination required”	Number of consultations	Consultation rate (%)	Normal or Benign	CIN1	CIN2	CIN3	SCC	AIS	ADC	CIN1+ (%)	CIN2+ (%)
Conventional	2011	389	273	70.2	141	71	24	31	4	0	2	132	61
	2012	360	252	70.0	133	60	30	23	6	0	0	119	59
	Total	749	525	70.1	274	131	54	54	10	0	2	251 (0.55)	120 (0.27)
LBC	2013	820	567	69.1	227	230	61	43	4	1	1	340	110
	2014	658	502	76.3	237	151*	72	36	4	1	1	265	114
	Total	1478	1069	72.3	464	381	133	79	8	2	2	605 (1.34)	224 (0.50)

*including 3 cases of VAIN1 (vaginal intraepithelial neoplasia) in CIN1, **chi-squared test : $p < 0.001$

CIN : cervical intraepithelial neoplasia ; SCC : squamous cell carcinoma ; AIS : adenocarcinoma *in situ* ; ADC : adenocarcinoma

行った。このASC/SIL比は、施設内・施設間の有用な精度管理基準として、医療施設の規模や鏡検者の経験年数、標本の種類 (conventional vs LBC) 等と相関しないとされ、ASC/SIL比率が1.5以下であれば良く精度管理されているとされる^{12,13)}。今回、従来法では平均0.7がLBC法で0.9と若干上昇したものの、基準以下と考えられた。しかし、標本の種類での影響は少ないとされているものの、LBC法では、特にASC-Hの判定が3倍ほど増加しており、要因として筆者らの経験では、LBC法はN/C比が高くなることや核が濃染する傾向があり、影響を考慮する必要性が感じられた。

今回LBC法の導入とともに採取器具を統一したが、これまでの当検診施設の自治体管区では、採取する婦人科医に委ねられてきた。方法論で述べたように、ブラシ採取時と検診終了後にみられる出血処理や経済的要因などを理由に綿棒で採取される施設が多かった。しかし、不適正検体が発生し再採取を依頼する場合、再採取にかかるこれらの費用をどこが負担すべきかと、その都度協議を行い大きな課題となっていた。加藤ら¹⁴⁾は綿棒、ブラシ、サイトピック、ヘラの各種採取器具を用いて従来法での異型細胞検出率を比較したところ、ブラシ採取が最も高かったと報告している。当自治体管区の中で採取器具をLBC法導入以前より継続してブラシを使用していた個別検診実施施設があったため、要精検率とCIN検出率を比較してみたところ、要精検率は従来法3.4% (32/949)、LBC法3.9% (47/1200)、CIN2+検出率は従来法0.4% (4/949)、LBC法0.5% (6/1200)であった。要精検率、CIN検出率ともにLBC法により検出率の上昇傾向をみているものの、統計学的有意差までは認めなかった。そのため、今回の細胞診検査精度の改善は、ブラシの全面的な導入成果の貢献がLBC法自体より

も大きいと思われる結果を示唆し、加藤らの報告に合致する結果であった。また、Akamatsuら⁹⁾は、子宮頸がん検診にLBC法を導入後、不適正率が11.45%から1.38%へ減少し、さらにHSILとSCCの検出率が0.25%から0.57%へ増加したと報告しており、われわれの結果と同様であったが、彼らの報告でも採取器具に関しては従来法ではヘラ、綿棒が多く、LBC法ではほとんどブラシを使用していた。こうした検診率の効率化は採取器具の影響が大ではあるものの、LBC法の導入は、細胞検査士のスクリーニング時の鏡検面積の負担軽減によるストレスの減少やその時間的余裕によりダブルスクリーニングが比較的容易に行えること、さらに残検体を用いてのHPV検査の実施や、セルブロックを利用することにより細胞検査士の精度管理が可能であること¹⁵⁾などの利点も考えるべきであり、実際に要精検後のフォローは検診施設ですべてカバーできないことが多く (当施設では年度により異なるが23.7~30.9%)、精検不明症例に関して、セルブロック法による確認が一部可能であった経験を有している。また、芦川ら¹⁰⁾は、ブラシ採取による直接塗抹法では細胞の重なりが著しくスクリーニング負担が大きばかりでなく、過剰塗抹による不適正や条件付き適正が有意に増加すると報告している。子宮頸部細胞診にブラシ+液状処理法で最も異型細胞を検出する機会が多いとの報告もある¹⁶⁾。本学会のガイドラインでは、元来、子宮頸部細胞診の採取器具はヘラやブラシを推奨しており綿棒は妊婦のみに限定している¹⁷⁾。そのためブラシとLBC法の組み合わせは現時点で子宮頸がん検診における最適な細胞診検査法であると思われる。

今回のLBC法導入に対しては、当施設が関与する各自治体担当者は、①子宮頸がん検診の基準として認められていない、②従来法に比べてコストがかかる、などの理由から

導入に消極的ではあった。しかしながら、LBC法に関するセミナーの実施や一部の開業医からの要望もあり最終的に理解を得ることができ、今回の全面的導入にいたり、CIN2~3の前がん病変~初期病変の検出率の増加をみることができた。すなわち、今後、HPV検査も同時に遂行できるLBC法の検診への定着により、沖縄県での子宮頸がんの罹患率と死亡率の減少に貢献すると思われる。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

なお、本論文の要旨は第54回日本臨床細胞学会秋期大会(2015年11月、名古屋)で示説発表した。

Abstract

Objective : Okinawa Prefecture is one of the regions of Japan with a high incidence of cervical cancer and also a high mortality associated with the disease. We changed the cytological screening procedure from the conventional method to the LBC method and validated the effectiveness of introducing LBC by comparing the two methods.

Study Design : The subjects were 90750 women who had participated in the cervical cancer screening program from 2011 to 2015 in the Okinawa Chubu District of the main island of Okinawa. We examined the unsatisfactory specimen rate, "close examination required" rate and the CIN detection rate in each fiscal year : conventional method in 2011 & 2012, and the LBC method (BD SurePath™) in 2013 & 2014.

Results : After introduction of the LBC method, the unsatisfactory specimen rate reduced from 0.12% to 0.03% ; furthermore, the "close examination required" rate and detection rate of over CIN1 and CIN2 lesions were twice as high with the LBC method as with the conventional method ($p<0.001$).

Conclusion : Our findings demonstrated the high effectiveness of introducing the LBC method for cervical cancer screening in Okinawa.

文 献

- 1) 独立行政法人国立がん研究センターがん対策情報センター. 全国がん罹患モニタリング集計 Monitoring of Cancer Incidence in Japan MCJ 2011, 2011年罹患数・率報告. 2015.
- 2) 国立がん研究センターがん情報サービス. 人口動態統計(厚生労働省大臣官房統計情報部編). <http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html> (2015.4.3)
- 3) 沖縄県: 沖縄県福祉保健部健康増進課. 平成22年度沖縄県生活習慣病検診管理協議会における結果報告. 2012.
- 4) Beerman, H., van Dorst, E. B., Kuenen-Boumeester, V., Hogendoorn, P. C. Superior performance of liquid-based versus conventional cytology in a population-based cervical cancer screening program. *Gynecol Oncol* 2009 ; 112 : 572-576.
- 5) Siebers, A. G., Klinkhamer, P. J., Arbyn, M., Raifu, A. O., Masuger, L. F., Bulten, J. Cytologic detection of cervical abnormalities using liquid-based compared with conventional cytology : a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008 ; 112 : 1327-1334.
- 6) 黒島義克, 大竹賢太郎, 遠藤理子, 齊尾征直, 吉見直己. 液状化検体細胞診 (Liquid-Based Cytology ; LBC) 作製過程における粘液の影響. *日臨細胞会誌* 2012 ; 51 : 220-221.
- 7) 立花美津子, 河西十九三, 黒川祐子, 大木洋子, 早田篤子, 藤澤武彦・ほか. 集団検診における液状化検体細胞診・HPV-DNA検査併用検診の有効性に関する検討. *日臨細胞会誌* 2013 ; 52 : 545-551.
- 8) 師岡恭之, 渡邊孝子, 小山芳徳, 安達純世, 豊永安洋, 山本善也・ほか. 子宮頸部擦過細胞診にSurePath法の導入がもたらす影響—従来法との比較検討—. *日臨細胞会誌* 2015 ; 54 : 1-7.
- 9) Akamatsu, S., Kodama, S., Himeji, Y., Ikuta, N., Shimagaki, N. A comparison of liquid-based cytology with conventional cytology in cervical cancer screening. *Acta Cytologica* 2012 ; 56 : 370-374.
- 10) 芦川智美, 梅澤 敬, 野村浩一, 恩田威一, 神谷直樹, 山田恭輔・ほか. サーベックスブラシ™を用いた split-sample による BD シュアパス™液状化細胞診と直接塗抹法における標本適否の比較. *日臨細胞会誌* 2013 ; 52 : 89-93.
- 11) 中田聡子, 湊 宏, 寺内利恵, 三輪有香子, 黒瀬 望, 中野万里子・ほか. 北陸地方における液状化細胞診の普及状況と諸問題—アンケート調査から—. *日臨細胞会誌* 2015 ; 54 : 128-134.
- 12) Nascimento, A. F., Cibas, E. S. The ASC/SIL ratio for cytopathologists as a quality control measure : a follow-up study. *Am J Clin Pathol* 2007 ; 128 : 653-656.
- 13) Renshaw, A. A., Auger, M., Birdsong, G., Cibas, E. S., Henry, M., Hughes, J. H., et al. ASC/SIL ratio for cytotechnologists : A survey of its utility in clinical practice. *Diagn Cytopathol* 2010 ; 38 : 180-183.
- 14) 加藤順子, 村社元美, 西村令恵, 村田健司, 中澤孝夫, 天野殖・ほか. 婦人科頸部直接塗抹標本における異型細胞の検出率—採取器具による比較—. *日臨細胞会誌* 2014 ; 53 : 94-98.
- 15) 大竹賢太郎, 齊尾征直, 黒島義克, 安里良子, 吉見直己. 液状化検体細胞診からセルブロック作製における脱脂綿利用の有用性. *日臨細胞会誌* 2013 ; 52 : 271-272.
- 16) 松浦祐介, 岡ハル子, 小原光祥, 佐藤 斉, 藤原 仁, 岩井幸子・ほか. 液状処理法と従来法での採取器具による子宮頸部細胞像の比較検討. *日臨細胞会誌* 2013 ; 52 : 87-95.
- 17) 公益社団法人日本臨床細胞学会. 細胞診ガイドライン1 婦人科・泌尿器. 東京 : 金原出版 ; 2015.

Morphological analysis of reactive mesothelial cell clusters with collagenous stroma in malignant and non-malignant effusions

Toshiyuki HABARA¹⁾, C. T., I. A. C., Hiroshi SONOBE¹⁾, M. D., Noriyuki FUJIMURA¹⁾, C. T., I. A. C.,
Kyoko KAIHARA¹⁾, C. T., I. A. C., Michihiro MORI^{2,3)}, C. T., I. A. C.

¹⁾Department of Laboratory Medicine, Chugoku Central Hospital, ²⁾Department of Medical Life Science, College of Life Science, Kurashiki University of Science and the Arts, ³⁾Kake Institute of Cytopathology

Objective : The aim of the present study was to characterize the cytological features of reactive mesothelial cell clusters with collagenous stroma (RMCCs-CS) in malignant and non-malignant effusions in serous cavities.

Study Design : We analyzed the data of 200 patients with pleural effusion and 88 patients with ascites. Patients with and without malignant effusion were compared in terms of the incidence and number of RMCCs-CS per Papanicolaou-stained specimen, and in terms of the cytological features, such as the number of mesothelial cells in the RMCCs-CS, the number of layers in the RMCCs-CS, and the size of the collagenous stroma (CS).

Results : The incidence of RMCCs-CS was significantly higher in the malignant effusion group (20.9%) as compared to that in the non-malignant effusion group ($p < 0.001$). The average number of RMCCs-CS detected per Papanicolaou-stained specimen in the malignant effusion group was 17.9, which was significantly higher than that in the non-malignant effusion group ($p = 0.012$). The RMCCs-CS comprised fewer than 19 cells in 91.5% of patients and showed single-to double-layer formations in 94.7% of patients. The CS showed marked variations of size.

Conclusion : RMCCs-CS typically appeared as flat and small clusters in malignant effusion, which may represent an important cytological finding in malignant effusions.

Key words : Effusion cytology, Collagenous stroma, Reactive mesothelial cells

I. Introduction

Collagenous stroma (CS) is apparently visualized by light-green stain on light microscopy and as spirals forms measuring 640Å on ultramicroscopy^{1,2)}. On cytology of effusions, clustering of malignant cells with CS are usually regarded as evidence of malignant mesothelioma or clear cell carcinoma^{2~5)}.

On culture, cells of malignant mesothelioma and clear cell carcinoma, as well as reactive mesothelial cells, can produce collagen fibers^{6,7)}. In addition, there are reports on reactive mesothelial cell clusters with collagenous stroma (RMCCs-CS) in effusions^{8,9)}. However, there are no reports on detailed cytological analyses of RMCCs-CS from malignant or non-malignant disorders. In the present study, we aimed to characterize the cytological features of RMCCs-CS in various effusions, both malignant and non-malignant.

II. Materials and methods

A total of 288 cytologic specimens, including 200 pleural

論文別刷請求先 〒720-0001 広島県福山市御幸町上岩成 148 の 13
中国中央病院臨床検査科 羽原利幸
平成 27 年 4 月 14 日受付
平成 28 年 2 月 9 日受理

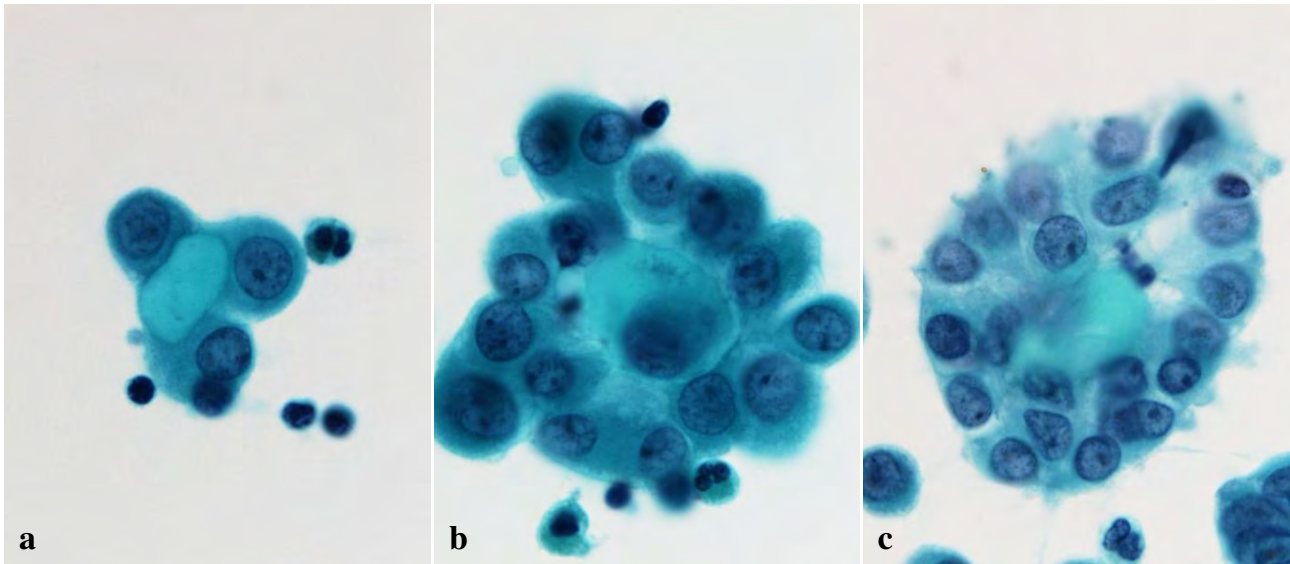


Photo. 1 Cell numbers in the RMCCs-CS. a : 2~4 cells (Papanicolaou stain, $\times 100$). b : 10~19 cells (Papanicolaou stain, $\times 100$). c : 20~29 cells (Papanicolaou stain, $\times 100$).

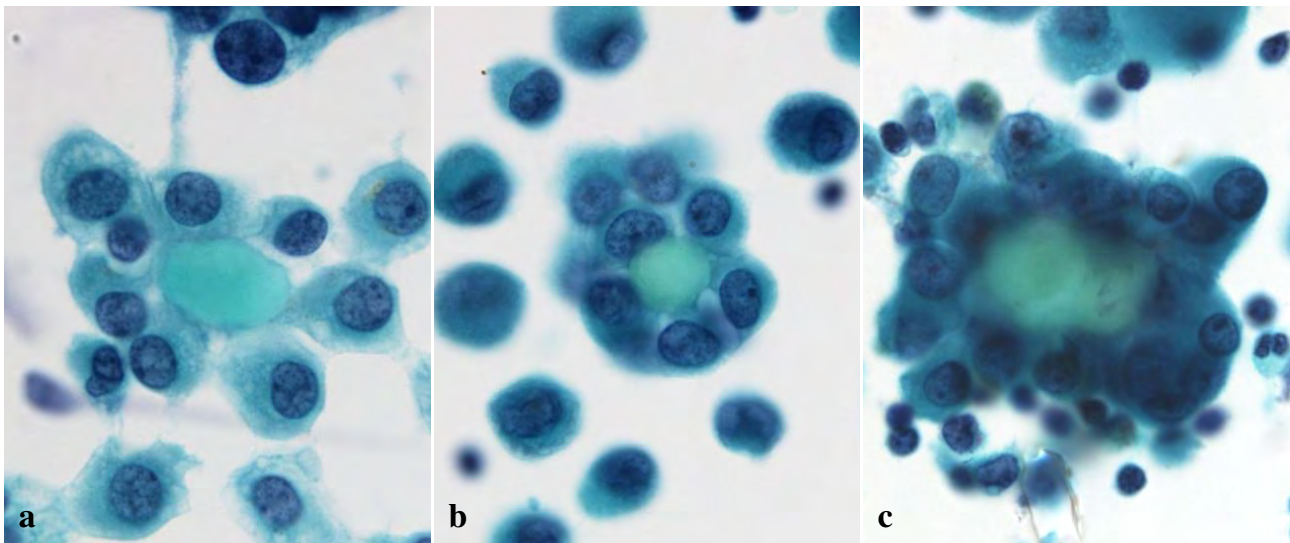


Photo. 2 Number of cell layers in the RMCCs-CS. a : single layer (Papanicolaou stain, $\times 100$). b : double layer (Papanicolaou stain, $\times 100$). c : triple layer (Papanicolaou stain, $\times 100$).

effusions and 88 ascitic fluid, which were collected from 2007 to 2010 were retrieved from the specimen repository of our hospital. There were malignant cells in 63 pleural effusions and in 28 ascitic fluid specimens. The primary sites of these metastatic tumor cells in the pleural effusion or ascitic fluid were the lungs in 47 ; stomach in 15 ; ovaries in 11 ; large intestine in three ; liver in two ; pancreas in two ; and other sites in 11.

We analyzed each cytological specimen using Papanicolaou's stain and compared the malignant and non-malignant

effusion groups in terms of prevalence and number of RMCCs-CS. Furthermore, we assessed other cytological characteristics, such as the number of cells in the RMCCs-CS, number of layers in the RMCCs-CS, and the size of CS. The number of cells in the RMCCs-CS was grouped into 2~4, 5~9, 10~19, and >20 (Photo. 1). The number of layers in RMCCs-CS was classified into three groups, such as 1 layer, 2 layers, and 3 layers or more (Photo. 2). The size of CS was measured using Nikon NIS elements D and was classified into four groups, such as $< 50 \mu\text{m}^2$, $50 \sim 199 \mu\text{m}^2$, $200 \sim 499 \mu$

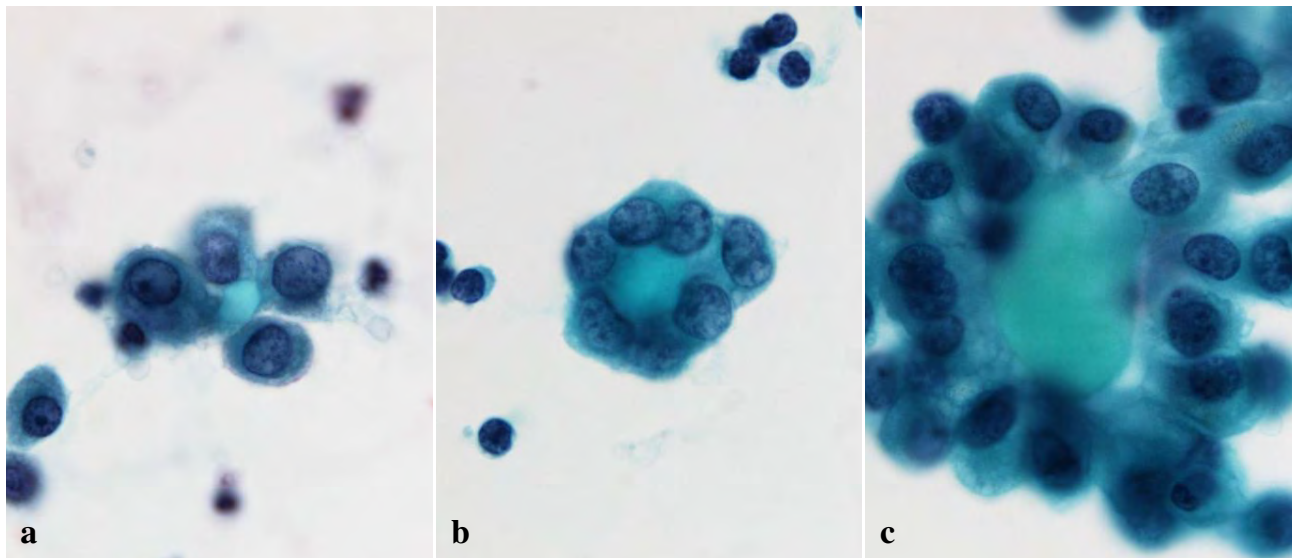


Photo. 3 Size of the CS. a : $<50 \mu\text{m}^2$ (Papanicolaou stain, $\times 100$). b : $50\sim 199 \mu\text{m}^2$ (Papanicolaou stain, $\times 100$). c : $>500 \mu\text{m}^2$ (Papanicolaou stain, $\times 100$).

Table 1 Frequency of RMCCs-CS in malignant and non-malignant effusions

	Malignant effusions n (%)	Non-malignant effusions n (%)	p-value
Reactive mesothelial cell clusters with collagenous stroma (+)	19 (20.9)	7 (3.6)	<0.001
Reactive mesothelial cell clusters with collagenous stroma (-)	72 (79.1)	190 (96.4)	
Total	91 (100)	197 (100)	

m^2 , and $>500 \mu\text{m}^2$ (Photo. 3).

Categorical data (malignant effusion vs. non-malignant effusion groups) were compared using the chi-square test and the Mann-Whitney U-test. For all tests, a probability of 0.05 was defined as statistically significant. Data were analyzed using SPSS Standard version 10.0 (SPSS Inc., Chicago IL, USA).

III. Results

1. Frequency of RMCCs-CS in effusions

RMCCs-CS were detected in 20 of 200 pleural effusions and in six of 88 ascitic fluid specimens : overall, RMCCs-CS were found in 26 of 288 (9.0%) of effusions. RMCCs-CS were observed in six of 137 non-malignant pleural effusions and in one of 60 non-malignant ascites : overall, seven of 197 (3.6%) non-malignant effusions contained RMCCs-CS. On the other hand, RMCCs-CS were observed in 14 of 63 malignant pleural effusions and in five of 28 malignant ascites : overall, 19 of 91 (20.9%) malignant effusions contained RMCCs-CS. These results indicated that the frequency of

RMCCs-CS was significantly higher in malignant effusions than in non-malignant effusions ($p < 0.001$) (Table 1).

2. The number of RMCCs-CS per specimen

The mean number of RMCCs-CS in each of the 26 effusion specimens was 14.5 ± 27.8 , and the cumulative number of RMCCs-CS in these effusions was 376. As shown in Fig. 1, among a total of 35 RMCCs-CS in seven non-malignant effusions, the mean number of RMCCs-CS per specimen was 5.0 ± 10.1 . On the other hand, among a total of 341 RMCCs-CS in 19 malignant effusions, the mean number of RMCCs-CS per specimen was 17.9 ± 31.5 . These results indicated that the number of RMCCs-CS per specimen was significantly higher in malignant effusions than in non-malignant effusions ($p = 0.012$) (Fig. 1).

3. Characteristics of RMCCs-CS

1) The number of cells in RMCCs-CS

Among a total of 376 RMCCs-CS in effusions, the number of cells in RMCCs-CS was 2~4 in 104 (27.7%) ; 5~9 in 136 (36.1%) ; 10~19 in 104 (27.7%) ; and >20 in 32 (8.5%) . In 35 RMCCs-CS of non-malignant effusions, the mean number of cells in RMCCs-CS was 9.8 ± 5.5 . In 341 RMCCs-CS of

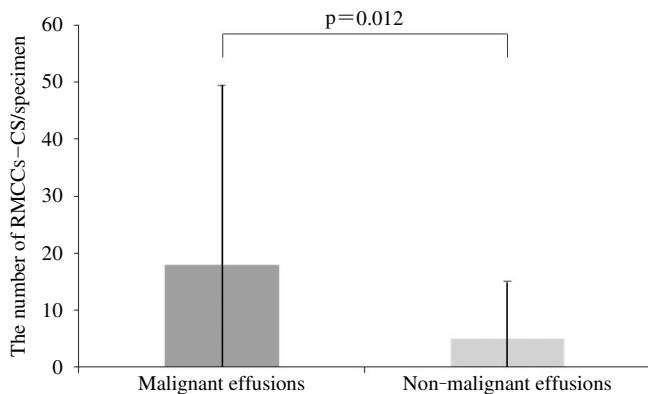


Fig. 1 Mean number of RMCCs-CS in the malignant and non-malignant effusion groups

malignant effusions, the mean number of cells in RMCCs-CS was 9.2 ± 7.5 . These results suggested that the number of cells in RMCCs-CS was not significantly different between non-malignant and malignant effusions.

2) The number of mesothelial cell layers in RMCCs-CS

Among a total of 376 RMCCs-CS in effusions, the number of cell layers in RMCCs-CS was one in 160 (42.6%), two in 196 (52.1%), and three in 20 (5.3%). There were no RMCCs-CS with more than three layers of mesothelial cells. In 35 RMCCs-CS of non-malignant effusions, the mean number of mesothelial cell layers in RMCCs-CS was 1.6 ± 0.5 . In 341 RMCCs-CS of malignant effusions, the mean number of mesothelial cell layers in RMCCs-CS was 1.6 ± 0.6 . These results suggested that the number of cell layers in RMCCs-CS was not significantly different between non-malignant and malignant effusions.

3) The size of CS

Each of the 376 RMCCs-CS in effusions had one CS. Among these 376 RMCCs-CS, the size of CS was $< 50 \mu\text{m}^2$ in 35 (9.3%); $50 \sim 199 \mu\text{m}^2$ in 264 (70.2%); $200 \sim 499 \mu\text{m}^2$ in 69 (18.4%); and $> 500 \mu\text{m}^2$ in eight (2.1%). In 35 RMCCs-CS of non-malignant effusions, the mean size of CS was $188.3 \pm 156.2 \mu\text{m}^2$. In 341 RMCCs-CS of malignant effusions, the mean size of the CS was $149.1 \pm 133.0 \mu\text{m}^2$. These results suggested that the size of the CS was not significantly different between non-malignant and malignant effusions.

4. Clinical and cytological characteristics of effusions with RMCCs-CS

Among 26 patients with RMCCs-CS in effusion, 24 were diagnosed with malignant tumors and two suffered from pyothorax and pneumonitis. Among the 24 patients with

malignant tumors, 19 had effusions with malignant cells. The primary sites of the malignant tumors were the lungs in eight, stomach in six, ovaries in three, liver in one, and breast in one. Among 26 effusions with RMCCs-CS, 14 were yellow and 12 were bloody. The predominant type of white blood cells in the 26 effusions was lymphocytes in 14, histiocytes in seven, and neutrophils in five. Among all available tests, the mean specific gravity was 1.030 ± 0.006 in 18 effusions; mean total protein was $4.1 \pm 1.3 \text{ g/dl}$ in 19 effusions; mean pH was 7.62 ± 0.14 in 16 effusions; mean number of cells with nuclei was $2,061 \pm 2,375/\mu\text{l}$ in 18 effusions; and mean hyaluronic acid level was $19,049 \pm 19,436 \text{ ng/ml}$ in 13 effusions (Table 2).

IV. Discussion

When malignant cell clusters with CS are observed on effusion cytology, we usually regard these as malignant mesotheliomas or clear cell carcinomas. However, CS sometimes develops in RMC clusters, particularly in peritoneal or pleural lavage samples^{10,11}. It was described that RMCCs-CS are generated by surgery and consist of mesothelial cells and fibrous connective tissue¹⁰. Although there were reports on RMCCs-CS that appear in effusions obtained by percutaneous puncture^{8,9}, the clinical and cytological features were not characterized. Hata et al reported a 0.23% prevalence of RMCCs-CS in effusions obtained by percutaneous puncture; this prevalence was low compared with our data and the morphological features of RMCCs-CS were not described in detail¹¹. In the present study, we clarified that the morphological characteristics of RMCCs-CS were small and flat and comprise fewer than two cell-layers or 19 cells. In general, non-malignant and malignant effusions had similar morphological characteristics as well as the other findings including color, predominant white blood cell, specific gravity, total protein, potential hydrogen, nuclear cell count, and hyaluronic acid in effusions.

We previously reported a patient with peritonitis carcinomatosa, containing RMCCs-CS in ascites⁸. However, there have been no large-scale published reports on the correlation between RMCCs-CS and malignant/non-malignant disorders. In the present study, we reported that the frequency of RMCCs-CS in patients with malignant effusions was significantly higher (20.9%) compared with those in patients with non-malignant effusions. Moreover, the number of

Table 2 Clinicocytological findings of 26 cases with RMCCs-CS

Patient	Sample	Cytological diagnosis	Clinical diagnosis	Numbers of CS	Effusion						
					Color	Predominant WBC	SG	TP (g/dl)	PH	NCC ($\times 10^3$ /ul)	Hyaluronic acid (ng/ml)
1	Pl	Benign	HCC	1	Yellow	Histiocytes	1.024	1.4	NA	0.1	NA
2	Pl	Benign	Pneumonitis	28	Yellow	Lymphocytes	1.032	4.4	7.43	8.2	33100
3	Pl	Benign	Mediastinal tumor	2	Bloody	Neutrophils	1.027	3.5	7.89	1.3	12800
4	Pl	Benign	Pyothorax	1	Yellow	Lymphocytes	1.027	3.6	7.66	NA	10700
5	Pl	Benign	ML	1	Yellow	Lymphocytes	1.029	4.2	7.63	2.7	13300
6	Pl	Benign	Lung cancer	1	Yellow	Histiocytes	1.027	3.7	7.63	0.1	NA
7	Pl	Malignant	Lung cancer	3	Bloody	Lymphocytes	1.036	5.2	7.48	5.3	70300
8	Pl	Malignant	Lung cancer	15	Bloody	Histiocytes	1.038	5.4	7.57	1.4	14600
9	Pl	Malignant	Breast cancer	138	Bloody	Histiocytes	1.035	5.5	7.56	1.6	7280
10	Pl	Malignant	Lung cancer	31	Yellow	Lymphocytes	1.035	5.0	NA	6.8	38700
11	Pl	Malignant	Ovarian cancer	2	Bloody	Neutrophils	NA	NA	NA	NA	NA
12	Pl	Malignant	Lung cancer	5	Yellow	Lymphocytes	1.040	6.1	7.78	1.9	7050
13	Pl	Malignant	Lung cancer	1	Yellow	Lymphocytes	1.030	4.3	7.77	1.2	29700
14	Pl	Malignant	Gastric cancer	2	Yellow	Neutrophils	1.025	3.4	7.50	0.1	909
15	Pl	Malignant	Gastric cancer	8	Yellow	Lymphocytes	1.025	3.4	7.60	0.1	1510
16	Pl	Malignant	Lung cancer	4	Yellow	Lymphocytes	NA	NA	NA	NA	NA
17	Pl	Malignant	Ovarian cancer	13	Yellow	Histiocytes	NA	5.1	7.32	1.2	7700
18	Pl	Malignant	Lung cancer	33	Bloody	Neutrophils	1.032	4.4	7.63	3.0	NA
19	Pl	Malignant	Lung cancer	42	Bloody	Lymphocytes	NA	NA	NA	NA	NA
20	Pl	Malignant	Gastric cancer	1	Bloody	Histiocytes	NA	NA	NA	NA	NA
21	As	Benign	HCC	1	Yellow	Lymphocytes	1.013	1.1	7.74	0.3	NA
22	As	Malignant	Gastric cancer	16	Yellow	Lymphocytes	NA	NA	NA	NA	NA
23	As	Malignant	HCC	5	Bloody	Neutrophils	1.028	4.1	7.68	1.1	NA
24	As	Malignant	Gastric cancer	17	Bloody	Lymphocytes	NA	NA	NA	NA	NA
25	As	Malignant	Ovarian cancer	3	Bloody	Lymphocytes	1.029	3.9	NA	0.7	NA
26	As	Malignant	Gastric cancer	2	Bloody	Histiocytes	NA	NA	NA	NA	NA

As, ascites ; CS, collagenous stroma ; F, female ; HCC, hepatocellular carcinoma ; M, male ; ML, malignant lymphoma ; NA, not available ; NCC, nuclear cell count ; PH, potential hydrogen ; Pl, pleural effusion ; SG, specific gravity ; TP, total protein ; WBC, white blood cell

RMCCs-CS that appeared in one stained specimen was higher in the malignant effusion group. Therefore, we consider that the appearance of such RMCCs-CS is an important cytological characteristic in the analysis of malignant effusions.

The morphological features of RMCCs-CS of malignant effusions clearly reflected malignant tumor dissemination in serous cavities. However, it was not clear why RMCCs-CS appeared frequently. A morphological analysis conducted by Castor et al⁽⁶⁾ demonstrated the production of collagen fibers in clusters derived from cultures of RMCs and malignant mesothelioma cells. In addition, mRNAs encoding types I and III collagens are expressed by cultured mesothelial cells after the addition of transforming growth factor- β , which is produced by malignant tumors of the stomach, breast, ovary, and large intestine^(12~16).

Taken together, our findings suggested a correlation

between the presence of disseminated malignant cells in serous cavities and RMCCs-CS. Further analysis on a larger study population is required to clarify whether cancer metastasis to serous cavities correlates with the appearance of RMCCs-CS.

In conclusion, the presence of RMCCs-CS may be an important characteristic finding in the cytological analysis of malignant effusions.

Conflict of Interest statement : The authors declare no conflict of interest associated with this manuscript.

Disclosure of grants or other funding : The authors declare no grants or other funding associated with this manuscript.

抄 録

目的：体腔液中に出現する collagenous stroma を伴う反応性中皮細胞

胞集塊（以下：CS 集塊）の臨床細胞学的特徴を明らかにする。

方法：対象は 288 例（胸水 200 例，腹水 88 例）である。CS 集塊の出現頻度とパパニコウ染色標本 1 枚当たりの個数を，悪性細胞が認められた「細胞診陽性群」と，認められなかった「細胞診陰性群」の 2 群に分類し，両者を比較検討した。さらに，CS 集塊を構成する反応性中皮の数，CS 集塊の層数，collagenous stroma（以下：CS）の大きさなどの形態学的所見について検討した。

成績：CS 集塊の出現頻度は，「細胞診陽性群」が 91 例中 19 例（20.9%）にみられ，「細胞診陰性群」は 197 例中 7 例（3.6%）であり，前者が有意に高かった（ $p < 0.001$ ）。CS 集塊の出現個数は，「細胞診陽性群」が平均 17.9 個で「細胞診陰性群」の平均 5.0 個よりも有意に多かった（ $p = 0.012$ ）。CS 集塊の層数は 1 層と 2 層が，CS 集塊を構成する細胞の数は 19 個以下が多くみられ，CS は大小不同を呈した。

結論：CS 集塊は，小型で平面的な出現様式を示し，癌性腔水症でみられる反応性中皮の形態学的特徴の一つと考えられた。

References

- 1) Hata, S., Moriya, T., Iwachido, N., Kamei, T. Cell-cluster with collagenous stroma within the body fluid cytology specimen—Characteristic features and their clinicopathological significance—. J Jpn Soc Clin Cytol 2009 ; 48 : 312-318.
- 2) Whitaker, D. Cell aggregates in malignant mesothelioma. Acta Cytol 1977 ; 21 : 236-239.
- 3) Triol, J. H., Conston, A. S., Chandler, S. V. Malignant mesothelioma. Cytopathology of 75 cases seen in a New Jersey community hospital. Acta Cytol 1984 ; 28 : 37-45.
- 4) Ito, H., Hirasawa, T., Yasuda, M., Yoshiyuki, R., Osamura, Y., Tsutsumi, Y. Excessive formation of basement membrane substance in clear-cell carcinoma of the ovary : Diagnostic Value of the “Raspberry Body” in Ascites Cytology. Diagnostic Cytopathol 1997 ; 16 : 500-504.
- 5) Mikami, Y., Hata, S., Melamed, J., Moriya, T., Manabe, T. Basement membrane material in ovarian clear cell carcinoma : Correlation with growth pattern and nuclear grade. Int J Gynecol Pathol 1999 ; 18 : 52-57.
- 6) Castor, C. W., Naylor, B. Characteristics of normal and malignant human mesothelial cells studied in vitro. Lab Invest 1969 ; 20 : 437-443.
- 7) Kato, N., Takeda, J., Fukase, M., Motoyama, T. Hyalinized-stroma in clear cell carcinoma of the ovary : how is it formed? Hum Pathol 2012 ; 43 : 2041-2046.
- 8) Habara, T., Sonobe, H., Kaihara, K., Fujimura, N., Miura, H., Hata, S., et al. A case of ascite fluid cytology showing a number of mesothelial cell clusters with collagenous atroma. J Jpn Soc Clin Cytol 2010 ; 49 : 356-360.
- 9) Spriggs, A. I., Jerrome, D. W. Benign mesothelial proliferation with collagen formation in pericardial fluid. Acta Cytol 1979 ; 23 : 428-430.
- 10) Sasaki, M., Wakasa, K., Sakurai, M., Iwa, N. Serosal balls detected immunocytochemically in peritoneal lavage obtained during surgery. Diagnostic Cytopathol 1995 ; 13 : 124-127.
- 11) Wojcik, E. M., Naylor, B. “Collagen balls” in peritoneal washings. Prevalence, morphology, origin and significance. Acta Cytol 1992 ; 36 : 466-470.
- 12) Kalomenidis, I., Guo, Y., Lane, B., Hawthorne, M., Light, R. W. Transforming growth factor-beta3 induces pleurodesis in rabbits and collagen production of human mesothelial cells. Chest 2005 ; 127 : 1335-1340.
- 13) Vagenas, K., Spyropoulos, C., Gavala, V., Tsamandas, A. C. TGF-beta1, TGFbeta2, and TGFbeta3 protein expression in gastric carcinomas : correlation with prognostics factors and patient survival. J Surg Res 2007 ; 139 : 182-188.
- 14) Figueroa, J. D., Flanders, K. C., Garcia-Closas, M., Anderson, W. F., Yang, X. R., Matsuno, R. K., et al. Expression of TGF-beta signaling factors in invasive breast cancers : relationships with age at diagnosis and tumor characteristics. Breast Cancer Res Treat 2010 ; 121 : 727-735.
- 15) Bartlett, J. M., Langdon, S. P., Scott, W. N., Love, S. B., Miller, E. P., Katsaros, D., et al. Transforming growth factor-beta isoform expression in human ovarian tumours. Eur J Cancer 1997 ; 33 : 2397-2403.
- 16) Tsamandas, A. C., Kardamakis, D., Ravazoula, P., Zolota, V., Salakou, S., Tepetes, K., et al. The potential role of TGFbeta1, TGF-beta2 and TGFbeta3 protein expression in colorectal carcinomas. Correlation with classic histopathologic factors and patient survival. Strahlenther Onkol 2004 ; 180 : 201-208.

原 著

乳腺原発 invasive micropapillary carcinoma の細胞学的検討

内山 瞳¹⁾ 松井 成明²⁾ 森下 明博¹⁾ 大久保美沙³⁾ 佐藤 勝巳¹⁾
鈴木真由美¹⁾ 坂下 仁美¹⁾ 佐藤 慎吉⁴⁾ 吉田 幸子⁵⁾

茅ヶ崎市立病院臨床検査科¹⁾, 日本鋼管病院病理検査科²⁾, 山近記念総合病院病理検査室³⁾,
東海大学医学部付属大磯病院病理診断科⁴⁾, 茅ヶ崎市立病院病理診断科⁵⁾

目的：乳腺原発 invasive micropapillary carcinoma（以下、IMPC）の7例について細胞学的にみた組織型推定率の評価を行った。

方法：2007～2014年までに、組織学的にIMPCと診断され、かつ免疫組織化学的に間質側の細胞膜にEpithelial membrane antigen（EMA）の発現が確認された7例の穿刺吸引細胞診標本を用いた。これらをもとに、細胞学的にみた細胞集団の出現態度および核所見について評価した。

成績：IMPCの推定が可能であった症例の細胞学的特徴は、①大きさの保たれた細胞集団を主体、②出現パターンは偽乳頭状集塊やマリモ状集塊、③細胞の極性は外側、④核異型スコアは1～2、⑤核の大きさは10 μm以下であった。一方、IMPCの推定が困難であった症例の細胞学的特徴は、①大小の細胞集団の出現、②出現パターンは不整形集塊が主体、③細胞の極性は不明瞭、④核異型スコアは3、⑤核の大きさは10 μm以上であった。

結論：IMPCは、特徴のある細胞所見を示すことが多いとされているが、推定困難な症例が存在することに対する認識が必要と考えられた。

Key words : Invasive micropapillary carcinoma, Cytology, Immunohistochemistry

I. はじめに

Cytological characteristics of invasive micropapillary carcinoma of the breast

Hitomi UCHIYAMA¹⁾, C. T., I. A. C., Naruaki MATSUI²⁾, C. T., I. A. C., Akihiro MORISHITA¹⁾, C. T., I. A. C., Misa OKUBO³⁾, C. T., Katsumi SATO¹⁾, C. T., I. A. C., Mayumi SUZUKI¹⁾, C. T., I. A. C., Hitomi SAKASHITA¹⁾, C. T., I. A. C., Shinkichi SATO⁴⁾, M. D., Sachiko YOSHIDA⁵⁾, M. D.

¹⁾Department of Clinical Laboratory, Chigasaki Municipal Hospital

²⁾Department of Pathology, Nippon Koukan Hospital

³⁾Department of Pathology, Yamachika Memorial Hospital

⁴⁾Department of Pathology, Tokai University Oiso Hospital

⁵⁾Department of Pathology, Chigasaki Municipal Hospital

論文別刷請求先 〒253-0042 神奈川県茅ヶ崎市本村5の15の1
茅ヶ崎市立病院臨床検査科 内山 瞳

平成27年5月21日受付

平成28年2月2日受理

乳腺原発 invasive micropapillary carcinoma (IMPC) は、乳癌取扱い規約第16版から浸潤癌の特殊型として新たに分類された腫瘍である¹⁾。これまでの報告によれば、IMPCの発生頻度は全乳癌の約1.7～6.0%とされている²⁻⁷⁾。また、リンパ管侵襲やリンパ節転移が高頻度に認められ、再発率も高いことから、予後不良な腫瘍とされている³⁻⁵⁾。さらに、画像所見上、特徴的な所見に乏しいことから⁸⁾、術前細胞診で本腫瘍を指摘する意義は高い。今回、われわれは、IMPCの7例について細胞学的にみたIMPCの組織型推定率の評価を行ったので報告する。

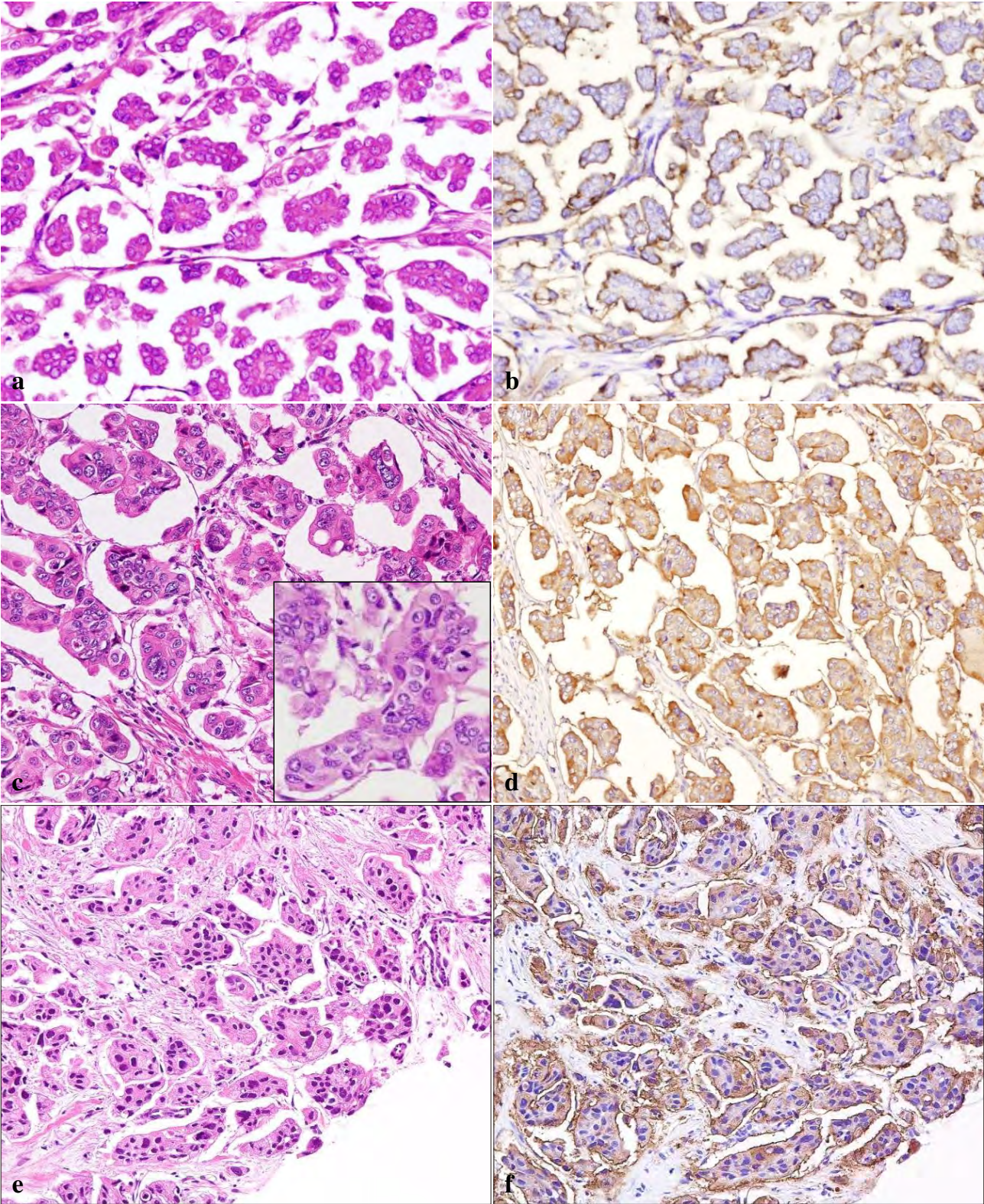


Photo. 1 Histological findings of IMPC
Characteristic histological findings can be observed (a, b, case 4 ; c, d, case 1 ; e, f, case 2) (a, c, e, HE staining, $\times 20$ (c, inset. HE staining, $\times 40$) ; b, d, f, EMA, $\times 20$)

Table 1 Clinicopathological features of IMPC in 7 cases

Case	Age	Region	Area	Size (mm)	Type	IMPC area	Other component	Lymph node metastasis	Recurrence	Outcome
1	60	Rt	D	20×20	mix	90%	scirrhou	+	—	NOD (24 M)
2	62	Rt	D	25×25×18	mix	95%	scirrhou	+	—	NOD (24 M)
3	72	Rt	CD	12×10	mix	80%	scirrhou	—* ¹	—	NOD (12 M)
4	48	Lt	B	10×7	mix	95%	DCIS, scirrhou	—* ²	—	NOD (48 M)
5	57	Rt	CE	12×11	mix	85%	scirrhou	+	—	NOD (36 M)
6	58	Lt	C	40×30×18	mix	95%	DCIS, scirrhou	+	—	NOD (36 M)
7	61	Lt	C	20×18×15	mix	90%	scirrhou	+	Skin (48 M)	AOD (96 M)

*¹Lymph vascular invasion was observed. *²Lymph vascular invasion was not observed.

NOD, no evidence of disease ; AOD, alive with disease ; M, month

II. 対象と方法

2007～2014 年までに当院および関連施設から組織学的に IMPC と診断され、かつ、免疫組織化学的に間質側の細胞膜に Epithelial membrane antigen (EMA) の発現が確認された 7 例 (Photo. 1) の穿刺吸引細胞診標本を用いた。

これらの症例をもとに、臨床病理学的背景、病理組織学的所見および細胞学的にみた細胞集団の出現態度および核所見について検討した。

細胞学的にみた細胞集団の出現態度については、細胞集塊の大きさ、出現パターン、細胞の極性を評価した。細胞集塊の大きさについては、構成細胞が 100 個以下を小型、それ以上を大型とした。出現パターンについては、偽乳頭状集塊、マリモ状集塊、不整形集塊の有無、および実原らの分類⁹⁾に準じて胞巣内に腔形成のみられる場合を L 型 (lumen-forming type)、腔形成を認めず充実形成のみられる場合を S 型 (solid type) に区別した。核所見については、核異型度 (核グレード) と大きさを評価した。核異型度は、乳癌取り扱い規約²⁾に準じて、大きさは核の長軸方向の計測 (NIKON NIS-Elements ver. 3.2, Japan) により、10 μm 以下の場合を小型、それ以上を大型とした。

III. 結 果

1. 臨床病理学的背景

患者の発症年齢は平均 59.7 歳 (48～72 歳)、発症部位は右 4 例、左 3 例であった。腫瘍の占拠部位は B 領域 1 例、C 領域 2 例、D 領域 2 例、CD 領域 1 例および CE 領域 1 例であった。また、腫瘍径は平均 17.3 mm (最大 40×30 mm、最小 10×7 mm) を示していた。平均術後期間は 40 ヶ月。1/7 例 (Case 7) に皮膚転移を認めたが、それ以外の症例では、現在まで局所再発および遠隔転移はみられていない

Table 2 Immunohistochemical study of IMPC in 7 cases

Case	ER score	PgR score	HER2
1	3b	2	1+
2	3b	2	3+
3	3b	0	0
4	3b	3b	0
5	3b	3a	0
6	3b	3a	0
7	3b	1	0

ER, estrogen receptor ; PgR, progesterone receptor ; HER2, human epidermal growth factor receptor-2

ER, PgR and Her2 expression were according to the general rules for clinical and pathological recording of breast cancer in 2012.

(Table 1).

2. 病理組織学的所見

組織学的には全症例が浸潤性乳管癌との混合型¹⁰⁾であり、IMPC が占める割合は、最大断面において平均 90% (最大 95%, 最小 80%) であった。また、リンパ管侵襲・リンパ節転移は 85.7% (6/7 例) に認められた (Table 1)。免疫組織化学的発現に関しては、乳癌取り扱い規約²⁾に基づき評価した結果、Estrogen receptor (ER) は 100% (7/7 例)、Progesterone receptor (PgR) は 85.7% (6/7 例)、Human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) は 28.6% (2/7 例) が陽性を示していた (Table 2)。

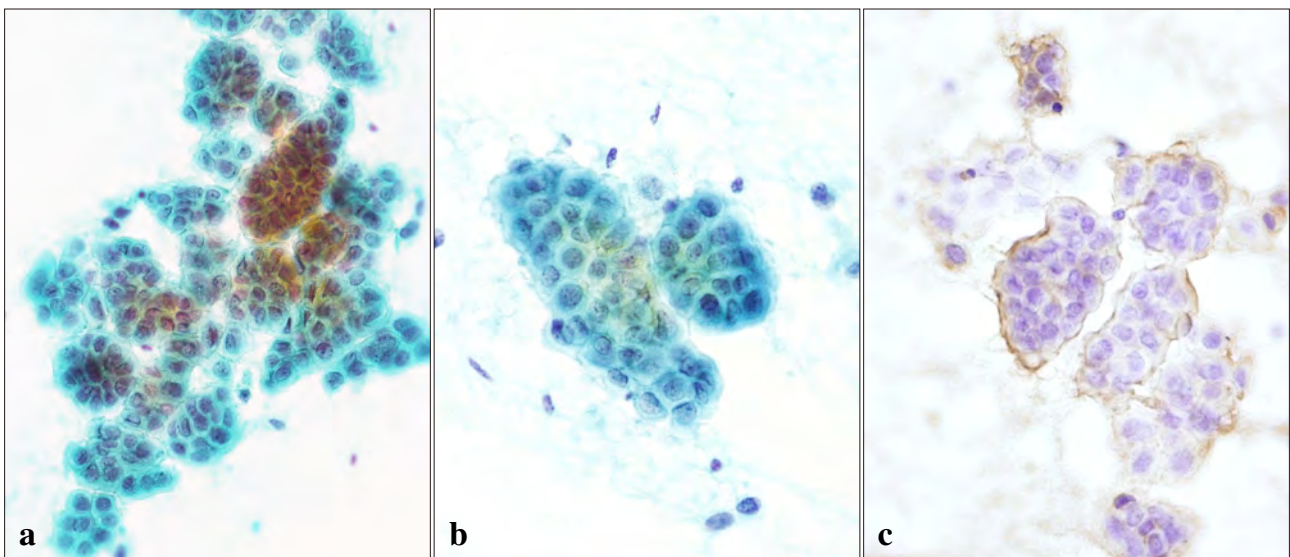
3. 細胞学的所見

IMPC の推定が可能であった症例は 71.4% (5/7 例, Case 3～7)、推定が困難であった症例は 28.6% (2/7 例, Case 1, 2) であった (Table 3)。IMPC の推定が困難であった症例群での組織型推定としては、乳頭腺管癌や硬癌が挙げられた。IMPC の推定が可能であった症例の細胞集団は、いずれも大きさの比較的保たれた小型集塊で出現し、出現パ

Table 3 Cytological findings of IMPC in 7 cases

Case	Cytological diagnosis of IMPC	Cell cluster			Inside-out pattern	Nuclear	
		size	shape	type of nest		size	grade
1	No	La>Sm	Ir>Pap	S	->+	La	3
2	No	La>Sm	Ir>Pap	S	->+	La	3
3	Yes	Sm=La	Pap>Ir	S>L	+	Sm	1
4	Yes	Sm>La	Pap	S>L	+	Sm	1
5	Yes	Sm>La	Pap	S	+	Sm	1
6	Yes	Sm>La	Pap>Ir	S	+	Sm	2
7	Yes	Sm>La	Pap=Mir	L	+	Sm	1

La, large : Sm, small : Ir, irregular : Pap, papillary : Mir, mirror ball pattern : L, lumen-forming type : S, solid type

**Photo. 2** Cytological findings of IMPC

Diagnosis of IMPC was made by preoperative aspiration cytology in Case 4 (a, Pap. staining, $\times 20$; b, Pap. staining, $\times 40$; c, EMA, $\times 40$).

ターンは偽乳頭状集塊やマリモ状集塊を主体としていた。細胞の極性は外側に保たれ、核異型スコアは1~2、核の大きさは10 μm 以下であった (Photo. 2)。一方、これらの組織像は、比較的大きさの整った小型の偽乳頭状集団で構成され、核は小型で均一な像を呈していた (Photo. 1a, b)。

IMPC の推定が困難であった症例は、大きさに均一性がない大小の細胞集塊が出現し、出現パターンは不整形集塊かつS型を主体としていた。Pap. 染色による細胞極性の指摘は困難となり、核異型スコアは3、核の大きさは10 μm 以上であった (Photo. 3, 4)。一方、これらの組織像は、大小不同が目立つ偽乳頭状集団で構成され、核の大小不同が顕著であった (Photo. 1c-f)。

IV. 考 察

IMPC は、1993 年に Siriaunkgul ら¹¹⁾により提唱され、乳癌取扱い規約第16版¹⁾から新たに浸潤癌の特殊型として分類された予後不良な腫瘍である。本腫瘍は、組織学的に混合型と純粋型に区別され、全体の発生頻度は、全乳癌の約1.7~6.0%、後者のみではIMPCの1.2%程度とされている^{3~5,8,12)}。われわれが検討した7例の組織型は、すべて浸潤性乳管癌との混合型で、IMPCの占める割合は85%以上、リンパ節転移・リンパ管侵襲は85.7%に認められていた。

浸潤性乳管癌のうち特に硬癌のリンパ節転移・リンパ管侵襲の頻度¹³⁾は、前者で61.1%、後者が46.3%とされる。一方、本検討では、それぞれが前述のごとく、高い頻度を示していたが、局所再発・遠隔転移については、1/7例に

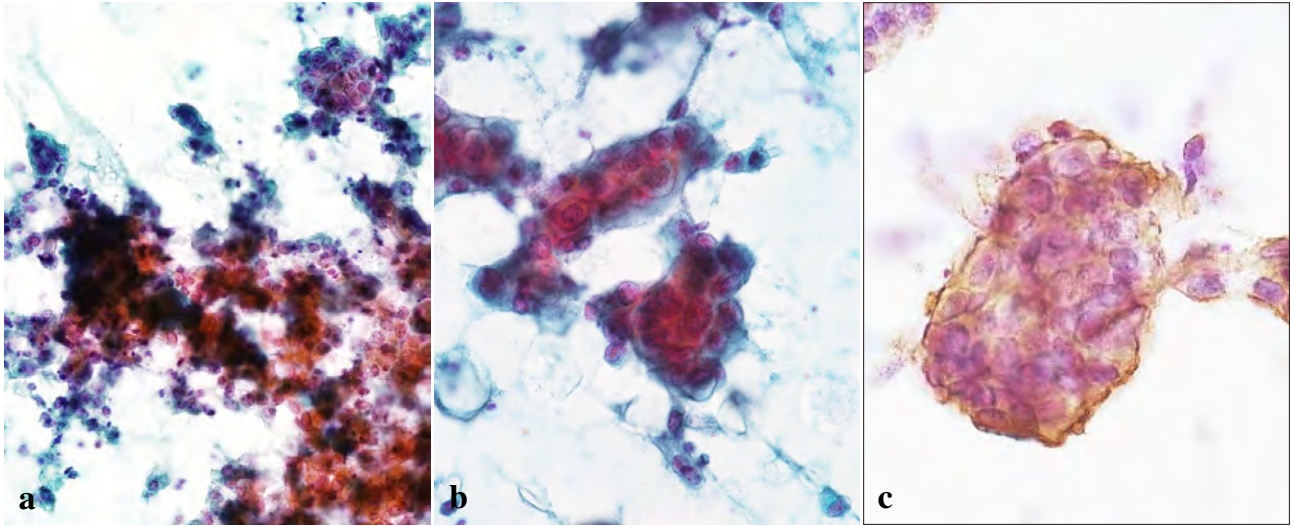


Photo. 3 Cytological findings of IMPC

Diagnosis of IMPC cannot be made in case 1 (a, Pap. staining, $\times 20$; b, Pap. staining, $\times 40$; c, EMA, $\times 40$).

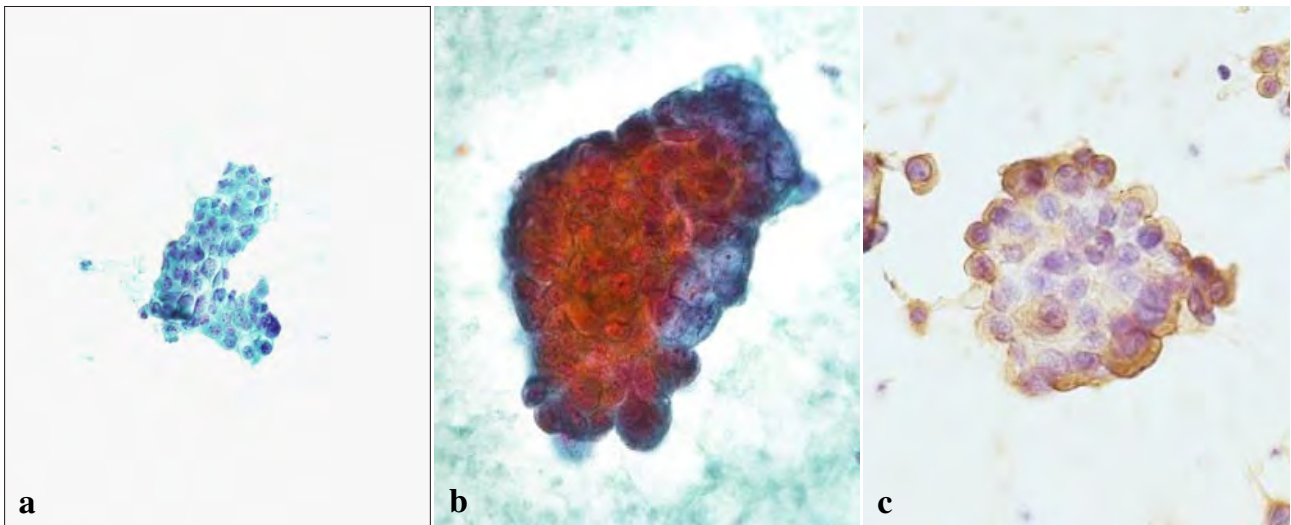


Photo. 4 Cytological findings of IMPC

Diagnosis of IMPC cannot be made in case 2 (a, Pap. staining, $\times 20$; b, Pap. staining, $\times 40$; c, EMA, $\times 40$).

留まっていた。本検討の平均術後期間は40ヵ月と予後観察期間としては不十分であり、さらにIMPCは再発率の高い組織型であることから、今後もさらなる経過観察が必要と考えられる。

これまでの報告によるIMPCの組織学的特徴としては、①腫瘍細胞は小～中型集塊として出現する、②癌細胞が血管軸を伴わず、主に小型の偽乳頭状を示す、③癌細胞の分泌縁は間質側に反転し、Epithelial membrane antigen (EMA) が癌胞巣を縁取るように染色される、などが挙げられており^{7,9,12,14)}、今回の7例においても前述の3項目を反映していた。

一方、今回、細胞学的にみたIMPCについて組織推定が可能であった5例は共通して、①大きさの保たれた小型細胞集団が主体、②偽乳頭状集塊、マリモ状集塊の出現、③細胞の極性は外側、④核異型スコアは1～2、⑤核の大きさは $10\mu\text{m}$ 以下を示していた。これらの所見は、従来の報告にほぼ一致しており、細胞学的にIMPCを推定する際の典型的な特徴であると考えられた。これに対し、IMPCの推定が困難であった2例は前述した細胞像に比べ、①大きさに均一性のない大小の細胞集団の出現、②実原らの分類におけるS型集団の出現、③核異型が顕著、④核の大きさが $10\mu\text{m}$ 以上であった。実原らの報告⁹⁾によれば細胞異型が

高い S 型では, 組織学的に典型的な IMPC の像を呈するものの, 穿刺吸引細胞診での鑑別は困難であると述べている。われわれが検討した IMPC 推定困難例も, S 型集団が出現し, かつ細胞異型は高度であった。

組織学的にもこれらの細胞所見を反映し, IMPC 推定例は, 比較的大きさの整った小型の偽乳頭状集団で構成され, 核は小型で均一な像を呈していた。一方, IMPC 推定困難例では大小不同が目立つ偽乳頭状集団で構成され, 核の大小不同が顕著であった。このように細胞, 組織学的のそれぞれの立場からみた IMPC 推定困難例は, 典型例に比して細胞の分化傾向が比較的低下した腫瘍細胞の出現であることがうかがえた。

今回われわれの検討から, IMPC の典型像は, 従来の報告にある細胞集団, 細胞極性および構成細胞の所見に加え, 核異型スコアは 1~2, 核の大きさは 10 μm 以下を示していた。一方, 組織型推定が困難な症例では, 大小の細胞集団および S 型集団の出現, 核異型が顕著, 核の大きさは 10 μm 以上であり, これらは 2/7 例 (約 30%) に存在した。

今回の検討は 7 例とわずかな症例ではあるが, 乳腺穿刺吸引細胞診により IMPC の組織型推定率に対する情報を, 鏡検者側と臨床側の両方で共有することが重要と考えられた。また, このような推定困難例に加え, 乳腺穿刺吸引細胞診では, 腫瘍内部における IMPC の占拠部位やその割合によって IMPC の診断が困難な症例があることも留意が必要と考えられた。

著者らは開示すべき利益相反はありません。

Abstract

Objective : Aim of study was to classify the cytological features of invasive micropapillary carcinoma (IMPC) of the breast.

Study Design : We reviewed the cytological features in 7 cases of pathologically diagnosed IMPC in our hospital and related institutions between 2007 and 2014. These cytological specimens were studied to evaluate the cell cluster and nuclear pattern. Tumor cells in the cytological specimens were confirmed by epithelial membrane antigen (EMA).

Results : IMPC was diagnosed cytologically in five out of seven cases. The cytological characteristics of IMPC were as follows, 1) uniform size of cellular clusters, 2) appearance of pseudopapillary and mirror ball cell clusters, 3) the cellular polarity for outside of the clusters, 4) nuclear grade, 1 to 2, and 5) Nuclear size < 10 μm nuclear size. IMPC could not be diagnosed in two cases, which showed, 1) variable cellular

cluster size, 2) appearance of solid clusters, 3) not Papanicolaou stain, but an uncertain cellular polarity, 4) high nuclear grade, and 5) nuclear size > 10 μm .

Conclusions : IMPC was able to be diagnosed cytologically in 70% (5 out of 7) of the cases. For the remaining 30% (2 out of 7) cases, they lacked the characteristic cytological findings. Careful attention should be paid in all cases to achieve a definitive diagnosis.

文 献

- 1) 日本乳癌学会, 編. 臨床・病理乳癌取り扱い規約 第 16 版. 東京: 金原出版; 2008.
- 2) 日本乳癌学会, 編. 臨床・病理乳癌取り扱い規約 第 17 版. 東京: 金原出版; 2012.
- 3) Luna-More, S., Gonzalez, B., Acedo, C., Rodrigo, I., Luna, C. Invasive micropapillary carcinoma of the breast. A new special type of invasive mammary carcinoma. Path Res Pract 1994 ; 190 : 668-674.
- 4) Paterakos, M., Watkin, W. G., Edgerton, S. M., More, D. H., Thor A. D. Invasive micropapillary carcinoma of the breast : A prognostic study. Hum Pathol 1999 ; 30 : 1459-1463.
- 5) Walsh, M. M., Bleiweiss, I. J. Invasive micropapillary carcinoma of the breast : Eighty cases of an underrecognized entity. Hum Pathol 2001 ; 32 : 583-589.
- 6) Lakhani, S. R., Ellis, I. O., Schnitt, S. J., Tan, P. H., van de Vijver, M. J. WHO Classification of Tumours of the Breast. Lyon : IARC Press ; 2012. 65-66.
- 7) 藤村紀行, 森谷卓也, 森谷恭子, 羽原利幸, 三浦弘守, 秋保信彦. 乳腺 Invasive micropapillary carcinoma の細胞学的検討. 日臨細胞会誌 2004 ; 43 : 206-211.
- 8) 津田幸二, 坂本吾偉, 秋山 太, 霞富士雄. 乳腺の Invasive Micropapillary Carcinoma の臨床病理学的検討. 乳癌の臨 2001 ; 16 : 341-348.
- 9) 実原正明, 伊藤信夫, 北村隆司, 千賀 脩, 土屋眞一, 光谷俊幸. 乳腺 Invasive micropapillary carcinoma の細胞学的特徴. 日臨細胞会誌 2004 ; 43 : 104-110.
- 10) Middleton, L. P., Tressera, F., Sobel, M. E., Bryant, B. R., Alburquerque, A., Grases, P., et al. Mod Pathol 1999 ; 12 : 499-504.
- 11) Siriaunkgul, S., Tavassoli, F. A. Invasive micropapillary carcinoma. Mod Pathol 1993 ; 6 : 660-662.
- 12) 石原明徳. 浸潤性微小乳頭癌. 病理と臨 2008 ; 26 : 1148-1150.
- 13) 津田幸二, 坂本吾偉, 秋山 太, 霞富士雄. 乳腺の Invasive Micropapillary Carcinoma の病理診断と臨床的意義. 乳癌の臨 2001 ; 16 : 441-447.
- 14) 斉藤香子, 早川智絵, 生澤 竜, 樋口奈々, 関 知之, 星川咲子・ほか. 乳腺 invasive micropapillary carcinoma の穿刺吸引細胞像. 日臨細胞神奈川会誌 2006 ; 11 : 21-24.

症 例

小脳髄芽腫 (classic medulloblastoma) の 1 例

吉田 牧子¹⁾ 山岸 真代²⁾兵庫県立こども病院病理診断科¹⁾, 同 検査部²⁾

背景：髄芽腫は後頭蓋窩に発生する胎児型の脳腫瘍で小児脳腫瘍の代表的な腫瘍の一つである。未熟な細胞の増殖よりなる髄液播種傾向の強い腫瘍でもある。化学療法中も髄液細胞診陽性が持続した髄芽腫の 1 例を報告する。

症例：2 歳児の第 4 脳室を占める腫瘍に対して摘出術が施行された。腫瘍の病理組織像は Classic medulloblastoma の像だった。プロトコールに従い化学療法が施行されたが、画像上は stable であるにもかかわらず髄液細胞診は陽性が持続した。2 回目の超大量化学療法後いったん髄液細胞診は陰性化したのが、再度陽性となり、次いで画像上や臨床症状上も再発が明らかとなった。

結論：脳腫瘍の術後化学療法における腫瘍の viability の評価に髄液細胞診は有効であり、また画像で再発が指摘される前に髄液細胞診で再発をとらえることが可能であることが示唆された。また治療中に髄液細胞診陽性が持続することは予後不良因子となりうると考えられた。

Key words : 4th ventricle, Cerebrospinal fluid cytology, Classic medulloblastoma, Case report

I. はじめに

髄芽腫は小児の後頭蓋窩に発生する増殖力の高い胎児性脳腫瘍で主として神経への分化を示す腫瘍である。小児脳腫瘍では、星細胞腫に次いで 2 番目に頻度が高く、約 15~23% を占めている。およそ 80% は 15 歳未満の小児に発生する¹⁾。2007 年の WHO 分類では、従来の classic medulloblastoma に加えて、比較的予後良好な desmoplastic/nodular medulloblastoma および medulloblastoma with extensive nodularity と、予後不良な anaplastic medulloblastoma および large cell medulloblastoma の亜型が採用された²⁾。また近年髄芽腫は分子生物学的に wingless (WNT), sonic

hedgehog (SHH), Group C, Group D の 4 亜型に分類されることが明らかとなり^{3,4)}、それらの亜型分類を免疫染色にて行う試みも報告されている^{5,6)}。髄芽腫の治療はまず手術による可及的摘出術が施行されるが、脳幹部に浸潤している場合は全摘出は不可能である。通常術後に化学療法と放射線療法が施行されるが、3 歳未満の症例は精神発達遅滞や種々の身体発育遅延を回避すべく放射線治療を 3 歳以上の時期まで延期する治療法が一般的である⁷⁾。3 歳未満では methotrexate の脳室内投与と化学療法での好成績や、骨髄幹細胞移植を用いた高容量化学療法での好成績が報告されている^{8,9)}。今回われわれは第 4 脳室に発症し、術後化学療法中に画像上は stable であるにもかかわらず髄液細胞診陽性が持続した classic medulloblastoma を経験したので報告する。

II. 症 例

患 者：2 歳児、女児。

現病歴：歩行時のふらつき、転倒、頭痛、嘔吐のために近医受診した。頭部 CT にて第 4 脳室を占める約 4 cm 大の腫瘍と脳室拡大を指摘され、当院紹介入院となった。後頭

A case of classic medulloblastoma

Makiko YOSHIDA¹⁾, M. D., Masayo YAMAGISHI²⁾, C. T.

¹⁾Department of Pathology, ²⁾Department of Clinical Laboratory Medicine, Kobe Children's Hospital

論文別刷請求先 〒650-0047 神戸市中央区港島 1 丁目 6 の 7 兵庫県立こども病院病理診断科 吉田牧子

平成 27 年 3 月 23 日受付

平成 28 年 2 月 26 日受理

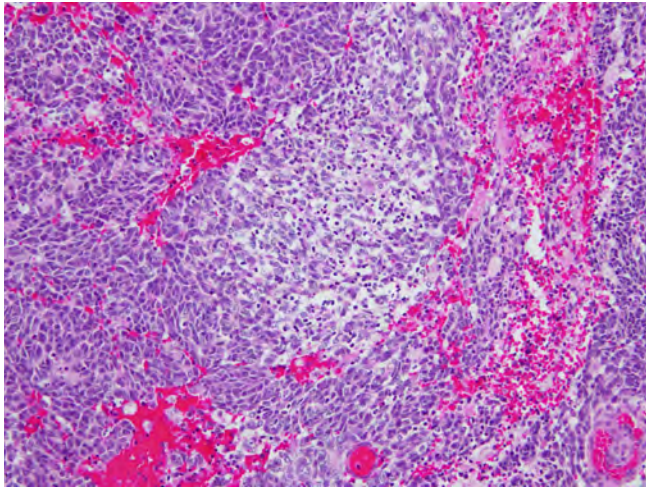


Photo. 1 Histological findings showing densely packed cells with round-to-oval or carrot-shaped hyperchromatic nuclei and scant cytoplasm. A focally pale, nodular area surrounded by densely packed hyperchromatic cells is also seen (HE staining, $\times 20$).

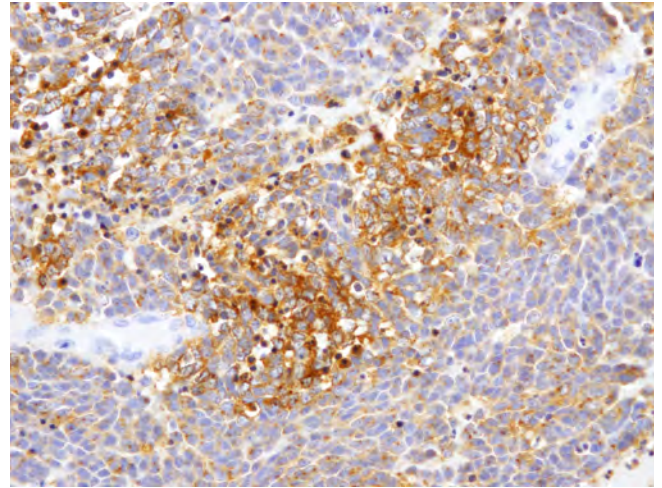


Photo. 2 Immunohistochemical staining shows pale islands positive for synaptophysin ($\times 40$).

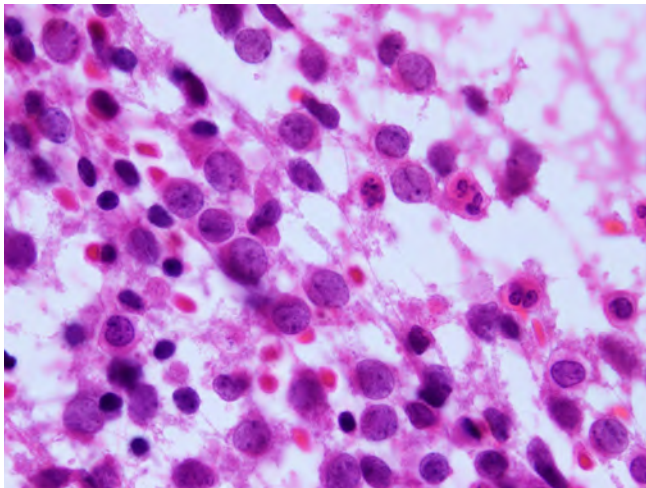


Photo. 3 Imprint cytology shows tumor cells with round-to-oval nuclei and scant cytoplasm (HE staining, $\times 100$).

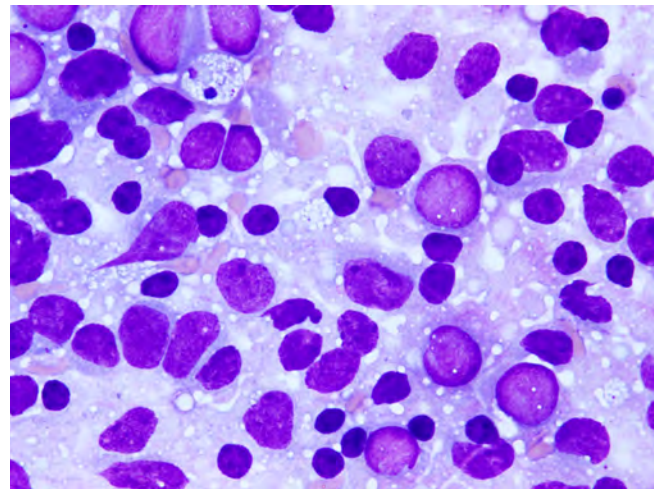


Photo. 4 Imprint cytology shows tumor cells with a high N/C ratio (Giemsa staining, $\times 100$).

蓋窩開頭腫瘍摘出術が施行されたが、脳幹への侵襲のリスクがあり、深部の摘出は困難だった。脳脊髄 MRI では脊髄への転移は認められなかった。病理は classic medulloblastoma の像だった (Photo. 1~4)。Metastasis stage は Chang 分類 M2 であった⁵⁾。放射線照射を施行しない“乳幼児髄芽腫/PNET に対する多剤併用化学療法および大量化学療法の第Ⅱ相試験プロトコル”に従って化学療法が開始された。開始時の初回髄液検査では細胞診陽性だった (Photo. 5, 6)。化学療法 4 クールと自己末梢血幹細胞移植 (PBSCT) 併用超大量化学療法施行中、および施行後の頭部 MRI では腫瘍や転移は認められなかったが、髄液細胞診は陽性が持

続した (Photo. 7, 8)。2 回目の PBSCT 併用超大量化学療法施行後に髄液細胞診は陰性となった。しかし 2 回目の PBSCT 施行 1 ヶ月後に、頭部 MRI では腫瘍は認められなかったものの、再度髄液細胞診が陽性となった (Photo. 9, 10)。その後右顔面神経麻痺徴候、頭痛、嘔吐が出現し、頭部 CT にて脳室拡大が認められた。髄芽腫の再発と診断され、メトトレキサート大量療法が開始されたが、その後も頭痛と嘔吐が持続し、右眼眼球運動障害や睡眠時無呼吸が出現、徐々に意識レベルが低下した。2 回目の PBSCT 施行 2 ヶ月後の造影 MRI にて腫瘍の再発が確認された。また、髄液細胞診も陽性が持続した。放射線療法を追加され、その後徐々に意識レベルは改善し、いったん自宅退院となった。髄液細胞診では治療効果と考えられる核崩壊像が観察

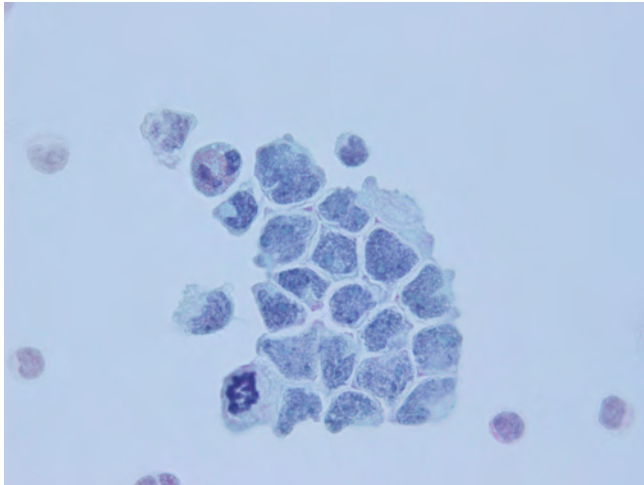


Photo. 5 CSF cytology before chemotherapy shows an atypical clusters of cells cluster with a high N/C ratio (Papanicolaou staining, $\times 100$).

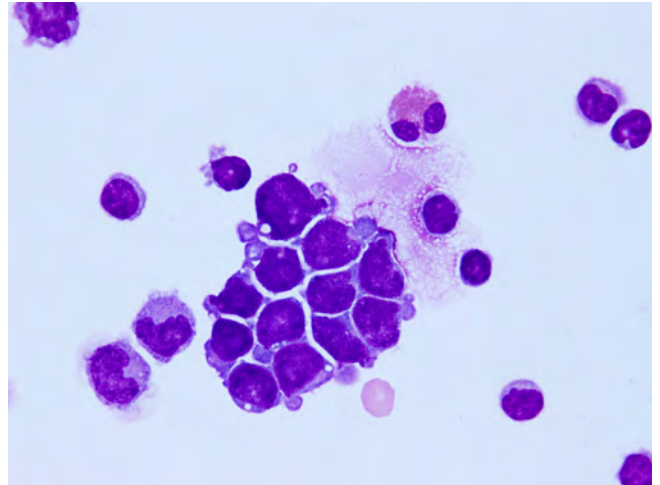


Photo. 6 CSF cytology before chemotherapy shows atypical cell clusters with nuclear molding (Giemsa staining, $\times 100$).

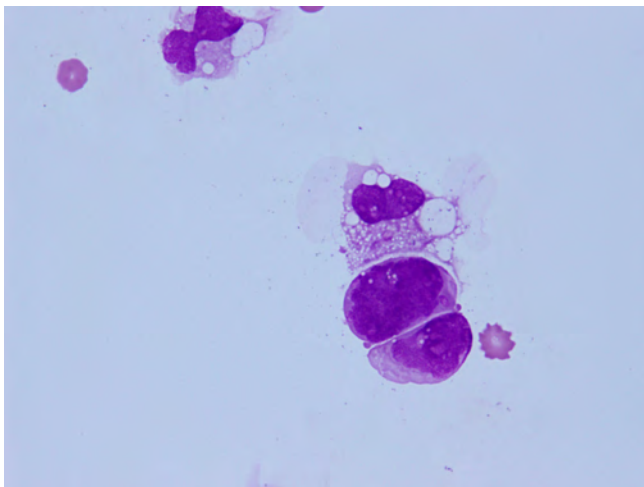


Photo. 7 CSF cytology after one course of chemotherapy shows a pair of atypical cells (Giemsa staining, $\times 100$).

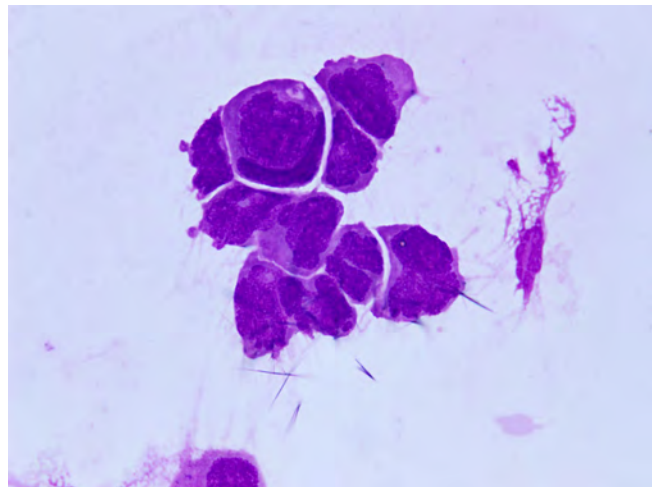


Photo. 8 CSF cytology after 4 courses of chemotherapy and high-dose chemotherapy with PBSCT shows an atypical cell cluster with cell wrapping (Giemsa staining, $\times 100$).

されたが、腫瘍細胞も残存していた (Photo. 11, 12)。退院後四肢の疼痛が出現し、MRI では脳・脊髄全体に播種像が認められた。2 回目の PBSCT 施行 4 ヶ月後自宅で呼吸停止をきたし永眠された。

III. 組織所見

ニンジン形や多辺形のクロマチンの増量した核と少量の胞体を有する細胞が高密度に増殖していた。一部では明るい核と淡明な胞体をもつ細胞が島状に集簇していた。腫瘍細胞核に木目込み像を認めた。核分裂像や核崩壊像が多く、特に核崩壊像が目立っていた (Photo. 1)。免疫染色で

は synaptophysin が腫瘍の一部 (核と胞体の明るい細胞の島状配列部分) に陽性だった (Photo. 2)。腫瘍細胞核が BAF47 (INI-1) 陽性で AT/RT は除外された。EMA は陰性で管状構造はみられなかった。GFAP は散在性に星芒状細胞が陽性となったが、反応性の astroglia と考えられ腫瘍細胞自体は陰性だった。腫瘍細胞は S-100 陰性、クロモグリン A 陰性だった。MIB-1 陽性率は 380/1000 細胞で 38% だった。乳幼児の後頭蓋窩に発生した未熟な細胞の増殖で、一部で神経系への分化を示し、INI-1 の欠失はないことから medulloblastoma が最も考えられた。

Anaplastic/large cell medulloblastoma とする所見はみられなかった。神経への分化を示す島状/結節状構造は認め

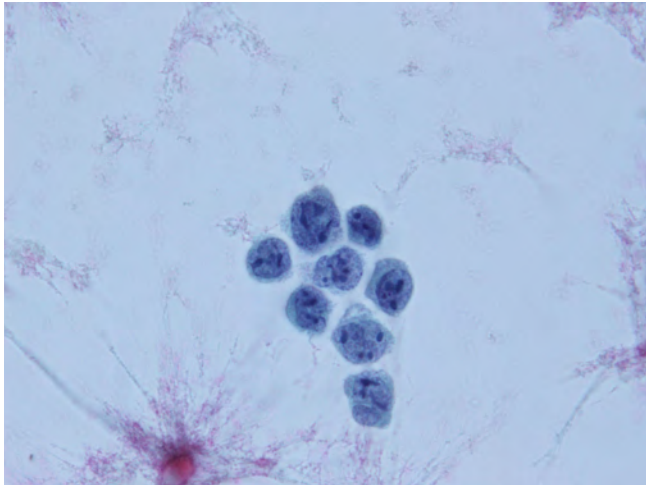


Photo. 9 CSF cytology after 4 courses of chemotherapy and two courses of high-dose chemotherapy with PBSCT shows atypical cells (Papanicolaou staining, $\times 100$).

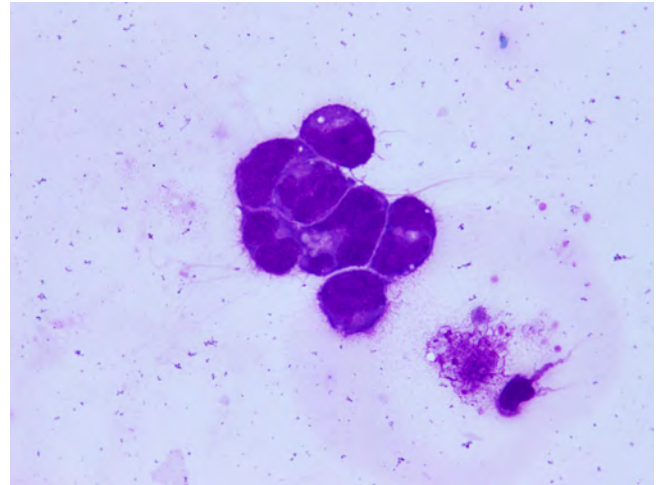


Photo. 10 CSF cytology after 4 courses of chemotherapy and two courses of high-dose chemotherapy with PBSCT shows atypical cell clusters with nuclear molding (Giemsa staining, $\times 100$).

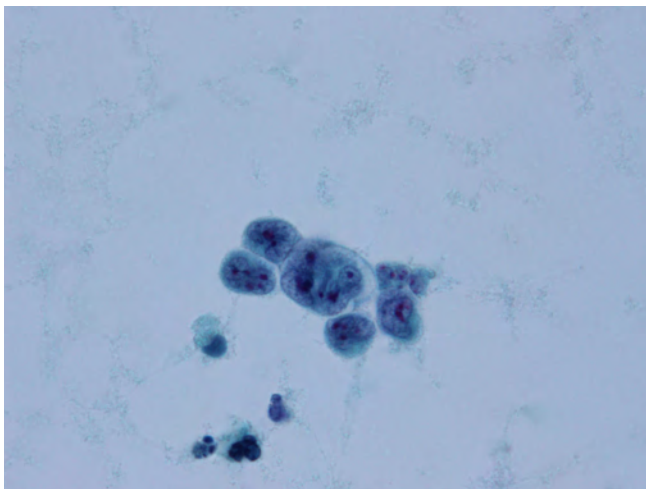


Photo. 11 CSF cytology after the start of radiotherapy shows an atypical cell cluster and nuclear debris (Papanicolaou staining, $\times 100$).

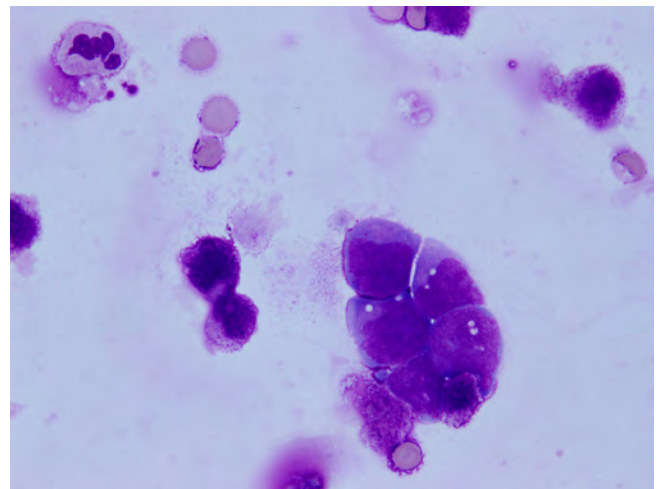


Photo. 12 CSF cytology after the start of radiotherapy shows an atypical cell cluster (Giemsa staining, $\times 100$).

られたが、部分的であり extensive nodularity にはいたらないと考えた。Desmoplasia はみられず, desmoplastic/nodular medulloblastoma には相当しなかった。以上より classic medulloblastoma と考えた。分子生物学的亜型分類は行われなかったが、免疫染色では、 β -catenin は核陰性、DKK-1 陰性、YAP 陰性、SFRP 陰性、c-Myc 陽性で、non-WNT, non-SHH の group C/D と推測された。

IV. 細胞所見

手術時捺印細胞診：術中迅速検体の捺印細胞診を湿固定

して迅速様 HE 染色を施行した標本では、ややいびつな核縁をもつ類円形核と狭小な胞体をもつ腫瘍細胞が認められた (Photo. 3)。術中迅速検体の捺印細胞診標本を乾燥固定して Giemsa 染色を施行した標本では、N/C 比の高い細胞が密に集簇していた (Photo. 4)。

手術後化学療法前髄液細胞診：初回化学療法髄注時の髄液細胞診では、N/C 比の高い細胞が核の molding を示しつつ集簇した像が多数認められた。Papanicolaou (Pap.) 染色標本では核分裂像が認められた (Photo. 5)。Giemsa 染色標本では核の木目込み像が認められた (Photo. 6)。

手術後化学療法中髄液細胞診：化学療法 1 クール後の髄液細胞診でも異型細胞が認められたが腫瘍細胞数は減少し

ていた (Photo. 7). 化学療法 4 クールおよび PBSCT 併用超大量化学療法 1 回目後の髄液細胞診標本では異型細胞集塊が多数認められた. 異型細胞集塊内に cell-wrapping 像がみられた (Photo. 8). PBSCT 併用超大量化学療法 2 回目後いったん髄液細胞診陰性となったが, その 1 ヶ月後に再度髄液細胞診標本にて Pap. 染色標本で N/C 比大で複数の核小体をもつ細胞の集簇が認められ (Photo. 9), Giemsa 染色標本で異型細胞の集塊が多数認められた (Photo. 10). 次第に症状が出現し, 画像でも腫瘍再発が指摘され, 放射線療法が開始された. 放射線療法開始直後の髄液細胞診標本では核崩壊した細胞が散見され, 放射線療法による治療効果と考えられたが, 異型細胞も残存していた (Photo. 11, 12).

V. 考 察

髄芽腫は小児原発性脳腫瘍のなかでは星細胞腫に次いで頻度の高い腫瘍であり, 治療においては手術による可及的摘出後, 化学療法, 放射線療法と集学的治療が必要とされる⁷⁻⁹⁾. 本例は第 4 脳室に発生しており Chang らによる Tumor Grading in Medulloblastoma では Tumor Stage が T4 : Tumor extending out of the fourth ventricle, upward into the third ventricle, caudally into the cistern magna, or associated with severe hydrocephalus, Metastasis State は M2 : intracranial tumor dissemination に相当した¹⁰⁾. また年齢も 3 歳未満と, いずれの評価基準でも high risk であった. しかしながら化学療法中の臨床経過は比較的安定し, 画像でも腫瘍の再増大や播種は認められなかった. それにもかかわらず髄液細胞診は陽性が持続した. 院内経験例では medulloblastoma の治療経過中の髄液細胞診評価と画像評価は一致する例が多く, 本例のように画像で再増大の所見が指摘される前から髄液細胞診で陽性となることはまれである. 髄液細胞診が症状や画像で腫瘍の再増大が出現する以前に陽性となりうる可能性が示唆された. 文献でも小児脳腫瘍で MRI と CSF cytology が不一致となる症例があるため MRI と cytology を相補的に用いることが有用であると報告されている¹¹⁻¹³⁾.

予後因子に関しては, 全摘出や亜全摘出が生検や部分摘出に比して予後がよい. 診断時の年齢が 4 歳以下の予後は不良である. 転移がある症例の予後は不良である. 組織型は anaplastic/large cell medulloblastoma は予後不良, desmoplastic/nodular や extensive nodularity は予後がよいとの報告がある²⁾. 分子生物学的亜型分類では WNT は予後良好, SHH の乳児は予後良好, SHH の乳児以外は中間, group 3 は予後不良, group 4 は中間とされている. 本例の

ように治療経過中に髄液細胞診陽性が持続することは治療抵抗性を示唆し, 予後不良因子となりうると考えられた.

筆者らは, 開示すべき利益相反状態はありません.

Abstract

Background : Medulloblastoma is one of the most frequently encountered brain tumors arising from the posterior fossa in pediatric patients. It is characterized by proliferation of primitive cells and has an inherent tendency for dissemination to the cerebrospinal fluid (CSF). We report the cytological and histological features of a case of medulloblastoma that continued to show positive CSF cytology even after surgical resection and during chemotherapy.

Case : A 2-year-old girl presenting with a mass in the 4th ventricle underwent tumor resection. The histopathological diagnosis was classic medulloblastoma, therefore, chemotherapy was administered according to the protocol. Although no tumor regrowth or dissemination was detected on neuroimaging, the CSF cytology remained positive. The CSF cytology became negative after the second cycle of high-dose chemotherapy with peripheral blood stem cell transfusion (PBSCT), however, it soon became positive again, and recurrence was diagnosed based on the neuroimaging and clinical examination findings.

Conclusions : CSF cytology during chemotherapy after surgery is useful to evaluate the viability of the residual tumor after surgery, and may allow detection of recurrence before the appearance of findings on neuroimaging studies and clinical symptoms. Persistent of a positive CSF cytology during chemotherapy may be predictive of a poor prognosis.

文 献

- 1) 日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会, 編. 小児腫瘍組織カラーアトラス第 6 巻. 東京 : 金原出版 ; 2013. 28-29.
- 2) David, N. L., Ohgaki, H., Otmar, D. W., Webster, K. C. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Lyon : International Agency for Research on Cancer ; 2007. 132-140.
- 3) Taylor, M. D., Northcott, P. A., Korshunov, A., Remke, M., Cho, Y. J., Clifford, S. C., et al. Molecular subgroups of medulloblastoma : the current consensus. Acta Neuropathol 2012 ; 123 : 465-472.
- 4) Kool, M., Korshunov, A., Remke, M., Jones, D. T., Schlanstein, M., Northcott, P. A., et al. Molecular subgroups of medulloblastoma : an international meta-analysis of transcriptome, genetic aberrations, and clinical data of WNT, SHH, Group 3, and Group 4 medulloblastomas. Acta Neuropathol 2012 ; 123 : 473-484.
- 5) Northcott, P. A., Korshunov, A., Witt, H., Hielscher, T., Eberhart, C. G., Mack, S. et al. Medulloblastoma comprises four distinct

- molecular variants. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 1408-1414.
- 6) Ellison, D. W., Dalton, J., Kocak, M., Nicholson, S. L., Fraga, C., Neale, G., et al. Medulloblastoma : clinicopathological correlates of SHH, WNT, and non-SHH/WNT molecular subgroups. *Acta Neuropathol* 2011 ; 121 : 381-396.
- 7) 平戸純子. 小児脳腫瘍. 病理と臨 2012 ; 30 : 1195-1203.
- 8) 日本脳神経外科学会・日本病理学会, 編. 臨床・病理 脳腫瘍取扱い規約 臨床と病理カラーアトラス 第 3 版. 東京 : 金原出版 ; 2010. 52, 122-125, 255-258.
- 9) 久保田紀彦, 監修, 佐藤一史, 編. 脳腫瘍の病理と臨床 改訂第 2 版. 東京 : 診断と治療社 ; 2008. 155-163.
- 10) Chang, C. H., Housepian, E. M., Herbert, C. Jr. An operative staging system and a megavoltage radiotherapeutic technic for cerebellar medulloblastomas. *Radiology* 1969 ; 930 : 1351-1359.
- 11) Terterov, S., Krieger, M. D., Bowen, I., McComb, J. G. Evaluation of intracranial cerebrospinal fluid cytology in staging pediatric medulloblastomas, supratentorial primitive neuroectodermal tumors, and ependymomas. *J Neurosurg Pediatr* 2010 ; 6 : 131-136.
- 12) Pang, J., Banerjee, A., Tihan, T. The value of tandem CSF/MRI evaluation for predicting disseminated disease in childhood central nervous system neoplasms. *Journal of Neuro-Oncology* 2008 ; 87 : 97-102.
- 13) Cohen, N. R., Phipps, K., Harding, B., Jacques, T. S. Is CSF cytology a useful diagnostic procedure in staging paediatric CNS tumours? *Cytopathology* 2009 ; 20 : 256-260.

症 例

淡明細胞軟骨肉腫の 1 例

石田 誠実 中西 昂弘 西上 圭子 佐藤 元
 中村 純子 鳥居 良貴 塚本 吉胤 廣田 誠一

兵庫医科大学病院病院病理部

背景：軟骨肉腫は悪性骨腫瘍の約 30% を占めるが、そのサブタイプである淡明細胞軟骨肉腫（clear cell chondrosarcoma：以下 CCCS）は全軟骨肉腫の約 2% といわれており、きわめてまれな腫瘍である。今回われわれは CCCS の 1 例を経験したので、その捺印細胞像を中心に報告する。

症例：40 歳代、男性。右股関節痛の悪化にて当院受診となった。画像検査にて右大腿骨の骨頭から頸部にかけて腫瘍を認め、針生検が施行された。病理組織学的に CCCS が疑われ、右大腿骨腫瘍広範切除術が施行された。

結論：本例の CCCS では、腎癌や卵巣癌の転移と鑑別を要する上皮様の淡明細胞集塊、破骨細胞様多核巨細胞、Osteoid 類似基質、さらには通常型軟骨肉腫成分が混在して出現した。術中迅速診断時の鑑別には、細胞像だけでなく、画像所見を含む臨床情報も十分に考慮する必要があるものと考えられた。

Key words：Clear cell chondrosarcoma, Imprint cytology, Clear cell, Multinucleated giant cells, Osteoid-like substance

I. はじめに

悪性骨腫瘍は人口 100 万人当たり年間約 4 人に発生するまれな腫瘍である。軟骨肉腫はその約 30% を占めるが、そのサブタイプである淡明細胞軟骨肉腫（clear cell chondrosarcoma：以下 CCCS）は全軟骨肉腫の約 2% といわれており、きわめてまれな悪性骨腫瘍である。今回われわれは、CCCS の 1 例を経験したので、その捺印細胞像を中心に報告する。

II. 症 例

患 者：40 歳代、男性。

主 訴：右股関節痛。

家族歴および既往歴：特記事項なし。

現病歴：以前より存在していた右股関節痛の悪化にて近医受診し、大腿骨近位部に骨腫瘍を指摘され当院紹介受診となった。単純 X 線写真にて右大腿骨の骨頭から頸部にかけて骨透亮像を認めた。MRI 画像では右大腿骨骨頭から転子部にかけて異常陰影を認め、T1 強調画像では低信号、T2 強調画像では高信号であった（Photo. 1）。また血液生化学検査では、血清アルカリフォスファターゼ（serum alkaline phosphatase：SAP）の上昇がみられた（680 U/l：基準値 115~359 U/l）。針生検にて悪性骨腫瘍が疑われ、右大腿骨腫瘍広範切除術が施行された。摘出された腫瘍は約 8×5 cm 大で、右大腿骨骨頭から転子部にかけて嚢胞形成や骨破壊を伴う比較的境界明瞭な肉眼像を示した（Photo. 2）。

A case of clear cell chondrosarcoma

Masanori ISHIDA, C. T., I. A. C., Takahiro NAKANISHI, C. T., Keiko NISHIGAMI, C. T., Gen SATO, C. T., Junko NAKAMURA, C. T., I. A. C., Yoshitaka TORII, C. T., I. A. C., Yoshitane TSUKAMOTO, M. D., Seichi HIROTA, M. D.

Department of Surgical Pathology, Hyogo College of Medicine

論文別刷請求先 〒 663-8501 兵庫県西宮市武庫川町 1 の 1 兵庫医科大学病院病理部 石田誠実

平成 27 年 5 月 13 日受付

平成 28 年 2 月 5 日受理

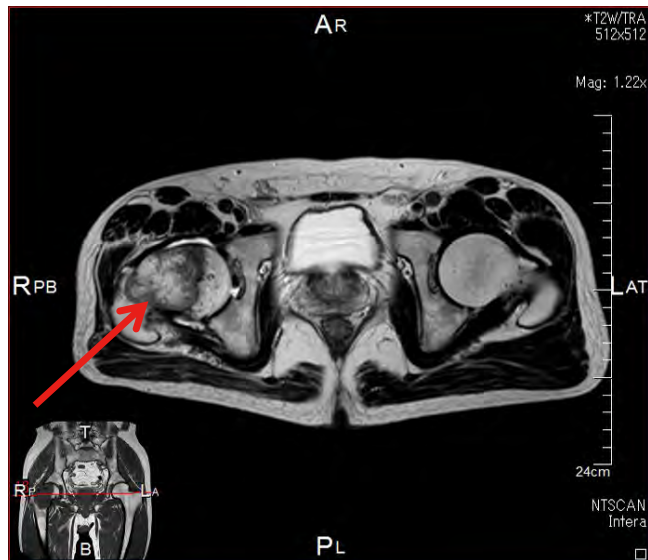


Photo. 1 T2-weighted MRI image showing a mass with high signal intensity in the right femur (arrow).

III. 細胞学的所見

術中に提出された腫瘍組織の捺印細胞診では、腫瘍細胞は結合性の強い小集塊形成性、あるいは孤立散在性に認められた。細胞質は明るく豊富で、ライトグリーンに淡染し、細胞境界は比較的明瞭であった (Photo. 3a)。核は類円形～楕円形で、N/C 比はほとんどの腫瘍細胞で小さく、腫大した明瞭な核小体を認めた (Photo. 3b)。アルシアンブルー染色では腫瘍細胞の周囲に陽性像を認め (Photo. 3c)、PAS 反応では細胞質に顆粒状に陽性を示し、顆粒の大きさは比較的均一で密に分布していた (Photo. 3d)。免疫染色にて、腫瘍細胞は S100 蛋白 (DakoCytomation, Glostrup, Denmark, 1:2000) 陽性 (Photo. 3e) であった。また、破骨細胞様の多核巨細胞 (Photo. 3f) や、オレンジ G または黄緑色に染色される無構造な物質 (Photo. 3g) を多数認め、無構造物質は偏光レンズにて複屈折が観察された。また軟骨基質に包まれた通常型軟骨肉腫に相当する異型細胞も認められた (Photo. 3h)。

IV. 病理組織学的所見

淡明な細胞質をもつ上皮様腫瘍細胞の増殖がみられ (Photo. 4a)、その周りには軟骨内骨化に相当する像や破骨細胞様の多核巨細胞が認められた (Photo. 4b)。また、軟骨基質を伴う通常型軟骨肉腫の像 (Photo. 4c) も併存しており、最終的に CCCS と診断した。PAS 反応では、淡明な



Photo. 2 Macroscopic findings of the resected right femoral tumor.

上皮様腫瘍細胞に比較的均一で密に分布する陽性顆粒を認め、これらはジアスターゼ消化処理にて消失した。免疫染色では腫瘍成分は S100 蛋白 (DakoCytomation, 1:5000) 陽性、AE1/AE3 (DakoCytomation, 1:500) 陰性であった。

V. 考 察

CCCS は、全軟骨肉腫中の約 2% とされるきわめてまれな腫瘍である¹⁾。画像所見・好発部位などが軟骨芽細胞腫と類似しており、以前には軟骨芽細胞腫の悪性型であると考えられていたが、Unni ら²⁾は組織像や進行度の観点から、CCCS は軟骨芽細胞腫とは全く異なる腫瘍であると報告した。

画像による軟骨芽細胞腫との鑑別には MRI が有用とされる。軟骨芽細胞腫は T1 強調像・T2 強調像ともに低信号であるのに対し、CCCS は T2 強調像が高信号となり³⁾、本例でも CCCS に一致する所見が確認された。

Donati ら⁴⁾は、CCCS の 18 例中 12 例に SAP の上昇を認め、腫瘍摘出後にはそれらのすべての症例で基準値内に低下したことから、SAP は CCCS の腫瘍マーカーや再発の指標になると報告している。本例においても、SAP の術前の上昇、術後の低下がみられた。

本例の捺印細胞所見では、細胞境界が比較的明瞭で、淡明な細胞質を有する核異型に乏しい特徴的な腫瘍細胞に混在して、多核巨細胞・類骨様基質・軟骨基質を伴う通常型軟骨肉腫成分を認めた。杉下ら⁵⁾による報告例でも本例と同様の像が記載されており、鑑別診断として軟骨芽細胞腫・骨巨細胞腫・骨肉腫・腎癌や卵巣癌の骨転移を挙げ、CCCS に特徴的な細胞成分がすべてみられなければ、鑑別は困難であると述べている。腎淡明細胞癌、および卵巣明

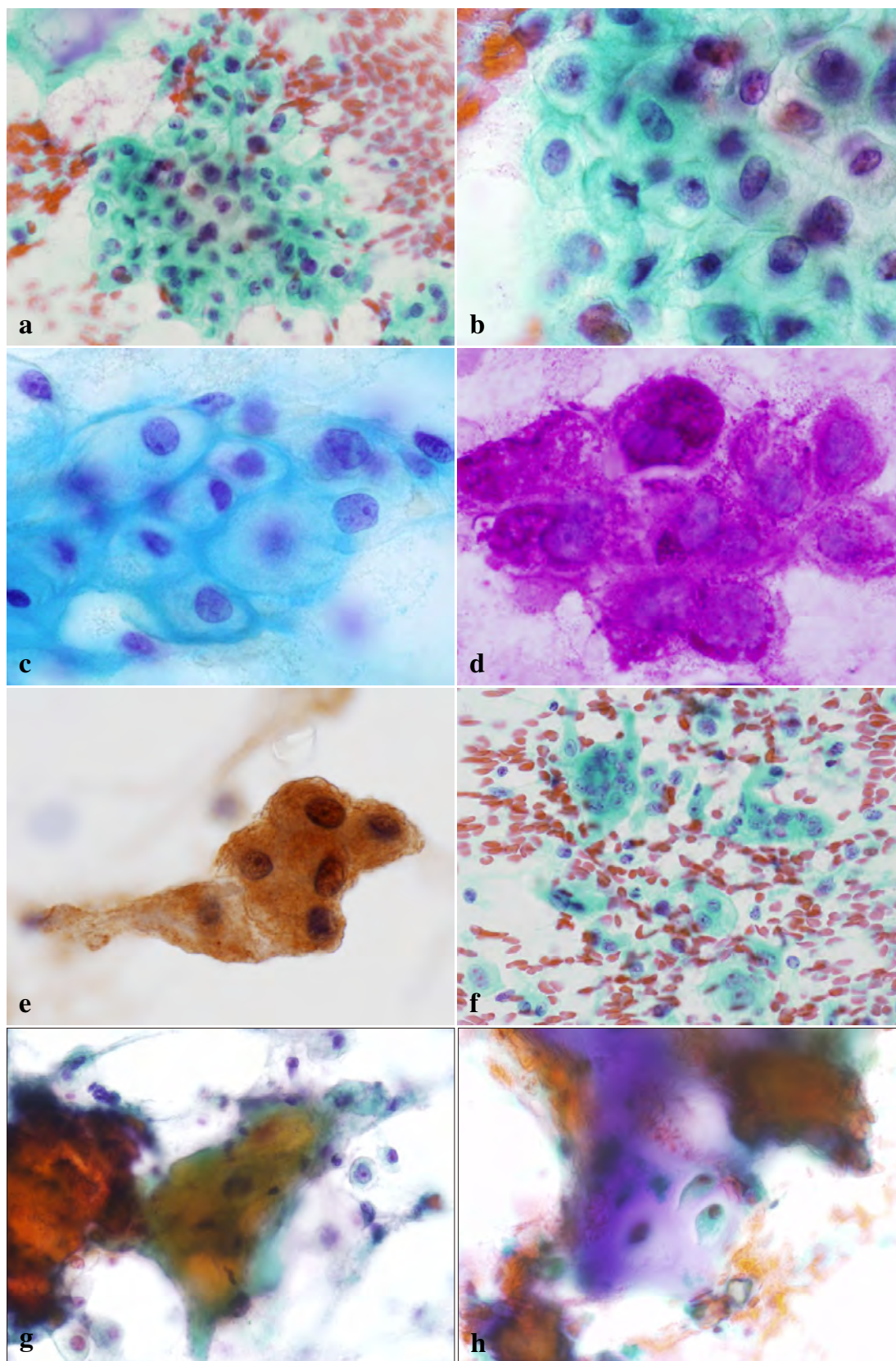


Photo. 3 Cytological findings of the tumor imprint smears. Clear cell clusters (a : Pap. Staining, $\times 400$, b : Pap. Staining, $\times 1000$, c : Alcian blue staining, $\times 1000$; Positive around the clear cell, d : PAS staining, $\times 1000$; Granularly positive in the cytoplasm, e : Immunostaining, positive for S100 protein, $\times 1000$) . Multinucleated giant cells (f : Pap. Staining, $\times 400$) . Osteoid-like substance (g : Pap. Staining, $\times 400$) . Tumor cells within cartilaginous substance (h : Pap. Staining, $\times 200$) .

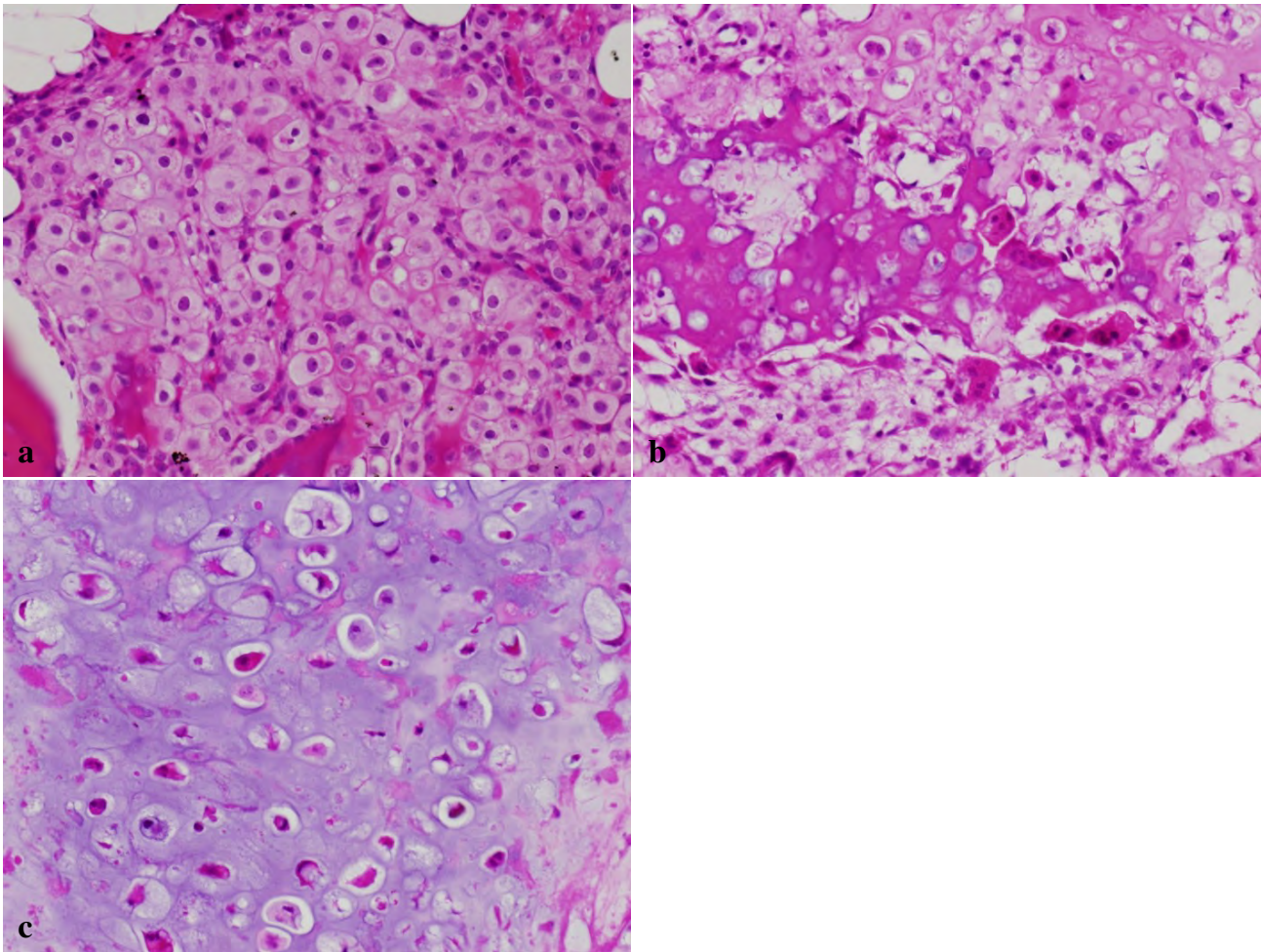


Photo. 4 Histological findings of the resected femoral tumor. a : Tumor cells with clear cytoplasm (HE staining, ×200). b : Enchondral ossification with multinucleated giant cells (HE staining, ×200). c : Typical chondrosarcomatous appearance (HE staining, ×200).

Table 1 Differentiation point among the major bone tumors

	CCCS	CS	CB	GCT	OS	MB
Most common site in the long bone	Epiphyseal area	Metaphyseal area	Epiphyseal area	Epiphyseal area	Metaphyseal area	Metaphyseal area
Multinucleated giant cells	+		+	+	±	
Osteoid-like substance	+				+	
Serum alkaline phosphatase	Increase				Increase	Increase
T1 weighted images	Low signal	Low signal	Low signal	Low signal	Low signal	Low signal
T2 weighted images	High signal	High signal	Low signal	Low-high signal	Low-high signal	Low-high signal

CCCS : Clear cell chondrosarcoma, CS : Chondrosarcoma, CB : Chondroblastoma, GCT : Giant cell tumor of bone, OS : Osteosarcoma, MB : Metastatic bone tumor

細胞腺癌の腫瘍細胞では、細胞診標本作製時のアーチファクトにより裸核化しやすいが、本例では孤立散在性出現を含め、裸核細胞はほとんど認められなかった。また、腫瘍細胞はジアスターゼに消化される多数のPAS反応陽性顆粒が均一にみられ、腎淡明細胞癌、および卵巣明細胞腺癌

と同様にグリコーゲンを含有していると考えられた。PAS反応の染色性について、腎淡明細胞癌5例、および卵巣明細胞腺癌5例の過去組織標本と本例の組織標本を比較検討した。その結果、卵巣明細胞腺癌では、PAS反応陽性顆粒の大きさ、分布はともに不均一であった。一方、腎淡明細

胞癌では顆粒は全体に少ない傾向を示したが、その大きさ、分布はともに比較的均一であった。以上のように、裸核細胞の出現の程度や、PAS 反応の染色性が腎癌や卵巣癌の骨転移との鑑別に有用と思われるが、これについては症例を重ねて検討する必要がある。細胞所見のみで CCCS と断定することは困難と思われるが、画像所見・臨床所見・細胞所見を合わせることで推定病変を絞ることは可能と考えられる (Table 1)。

捺印標本・組織標本のいずれにおいても腫瘍細胞は S100 蛋白陽性、AE1/AE3 陰性となった。しかし Matsuura ら⁶⁾は、腫瘍細胞は AE1/AE3 をはじめとした種々の Cytokeratin で陽性を示し、EMA・CAM5.2 は陰性であったと報告している。本例では癌の骨転移を否定するために AE1/AE3 を用いたが、癌との鑑別を行う際には、上皮マーカーの選択やその評価には注意が必要である。

骨腫瘍の術中迅速診断では一般的に凍結切片作製が困難な場合が多く、捺印細胞診は補助診断となりうる。しかし、CCCS では腎癌や卵巣癌の骨転移と鑑別を要する上皮様の淡明細胞集塊を認めるうえ、骨肉腫と鑑別を要する Osteoid 様物質がみられることがあり、また軟骨芽細胞腫や骨巨細胞腫と鑑別を要する多核巨細胞も出現することから、画像所見・臨床所見・免疫染色など複数の所見を十分に考慮した推定診断が必要である。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第 54 回日本臨床細胞学会総会秋期大会 (平成 25 年 11 月、大阪) で発表した。

Abstract

Background : Chondrosarcomas account for approximately 30% of all malignant bone tumors, and its subtype, clear cell chondrosarcoma

(CCCS), accounts for only about 2% of all chondrosarcomas. Therefore, CCCS is an extremely rare malignant tumor. Herein, we report on the cytological findings of a case of CCCS.

Case : A 40-year-old Japanese man visited our hospital with a complaint of worsening right hip joint pain. Image examinations revealed a bone tumor in the right femoral head and neck. The results from a needle biopsy pointed to a suspected diagnosis of CCCS. Extensive resection of the right femoral tumor was carried out.

Conclusions : In the present CCCS case, we recognized epithelioid clear cell clusters resembling a chondroblastoma or metastatic clear cell carcinoma of renal or ovarian origin. In addition, multinucleated osteoclastic giant cells, osteoid-like substances and conventional chondrosarcomatous components were also demonstrated. Based on our findings we suggest that the accuracy of a cytological examination is adequate for the intraoperative diagnosis of CCCS when the significance of each finding is evaluated in intimate correlation with the clinical information and radiological findings.

文 献

- 1) 日本整形外科学会・骨・軟部腫瘍委員会, 編. 整形外科・病理 悪性骨腫瘍取扱い規約 第 3 版. 東京: 金原出版; 2000.
- 2) Unni, K. K., Dahlin, D. C., Beabout, J. W., Sim, F. H. Chondrosarcoma : clear-cell variant. A report of sixteen cases. J Bone Joint Surg Am 1976 ; 58 : 676-683.
- 3) 藤井正彦, 岩間祐基, 小西淳也, 杉村和朗, 秋末敏宏, 丸井隆・ほか. 骨腫瘍の画像診断. JSRT 2003 ; 59 : 1201-1208.
- 4) Donati, D., Yin, J. Q., Colangeli, M., Colangeli, S., Bella, C. D., Bacchini, P., et al. Clear cell chondrosarcoma of bone : long time follow-up of 18 cases. Arch Orthop Trauma Surg 2008 ; 128 : 137-142.
- 5) 杉下雅美, 福永真治, 牛込新一郎, 中森和仁, 三浦幸子, 塩森由季子・ほか. 淡明細胞性軟骨肉腫の 1 例 その捺印細胞像と細胞学的鑑別診断. 日臨細胞会誌 1995 ; 1 : 103-109.
- 6) Matsuura, S., Ishii, T., Endo, M., Takahashi, Y., Setsu, N., Yamamoto, H., et al. Epithelial and cartilaginous differentiation in clear cell chondrosarcoma. Hum Pathol 2013 ; 44 : 237-243.

症 例

膀胱微小乳頭型尿路上皮癌の2例

籠谷亜希子 石田 光明 岩井 宗男 岩本 望
春日 希 林 裕司 宮平 良満 九嶋 亮治

滋賀医科大学附属病院検査部・病理部

背景：微小乳頭型尿路上皮癌（MPUC）は，“inside-out pattern”を示す比較的均一な小型胞巣の出現を特徴とする尿路上皮癌のまれな予後不良の亜型である。膀胱 MPUC の2例を経験したので報告する。

症例：症例1：81歳，男性。膀胱刺激症状を主訴に来院。自排尿では，炎症性背景のなか，核クロマチンが粗顆粒状に増量した類円形大型核をもつ異型上皮細胞が血管軸のない乳頭状集塊を形成し，出現していた。結合性が良く，腺腔様構造を形成する小型腺房様構造を示す集塊や細胞質内空胞を有する異型細胞が観察された。

症例2：76歳，男性。膀胱刺激症状および血尿を主訴に来院。自排尿では，出血性背景のなか，類円形大型核をもつ異型上皮細胞が，血管軸のない乳頭状集塊を形成していた。集塊辺縁部に細胞質がみられる“inside-out pattern”や小型腺房様構造を示す集塊を認め，細胞質内空胞を有する異型細胞が散見された。免疫細胞染色で，小型腺房様構造を示す腫瘍細胞集塊辺縁部に EMA 陽性所見を認めた。

結論：血管軸のない乳頭状集塊，小型腺房様構造や細胞質内空胞の存在が MPUC に特徴的な細胞所見で，これらの所見を確認することで MPUC の細胞診断がある程度可能であると考えられる。また EMA の免疫細胞化学染色で “inside-out pattern” を証明することにより，さらに診断精度が高まると考えられた。

Key words：Urothelial carcinoma, Micropapillary variant, Urine, Cytology, Case report

I. はじめに

微小乳頭型尿路上皮癌（micropapillary variant of urothelial carcinoma：以下 MPUC）は，腫瘍細胞が血管軸を有さない乳頭状構造を示し，“inside-out pattern”と形容される

極性が逆転した小型胞巣を形成し，腫瘍胞巣周囲に裂隙が形成されることを特徴とする，尿路上皮癌の1%程度を占めるまれな組織亜型である¹⁾。臨床的に高率にリンパ節や他臓器に転移をきたし，予後不良であることが報告されている^{2,3)}。

尿細胞診検査は尿路系腫瘍の診断に非常に重要な役割を果たしているが，MPUC の細胞像に関する報告は少ない^{4~11)}。今回，膀胱に発生した MPUC の2例を経験したので，その細胞像について報告し，細胞学的鑑別について考察を加える。

II. 症 例

症例1

患者：81歳，男性。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：膀胱刺激症状を主訴に近医を受診した。膀胱腫

Two cases with the micropapillary variant of urothelial carcinoma of the urinary bladder

Akiko KAGOTANI, C. T., I. A. C., Mitsuaki ISHIDA, M. D., Muneo IWAI, C. T., C. M. I. A. C., Nozomi IWAMOTO, C. T., I. A. C., Nozomi KASUGA, C. T., I. A. C., Yuji HAYASHI, C. T., I. A. C., Yoshimitsu MIYAHARA, C. T., I. A. C., Ryoji KUSHIMA, M. D.

Department of Clinical Laboratory Medicine and Division of Diagnostic Pathology, Shiga University of Medical Science

論文印刷請求先 〒520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町 滋賀医科大学附属病院検査部・病理部 籠谷亜希子

平成27年7月3日受付

平成28年2月5日受理

瘍を指摘され、当院を紹介受診となった。

自排尿の細胞診検査が施行された。膀胱鏡検査で、膀胱三角部に腫瘍性病変を認め、経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TUR-BT) が行われた。その後、膀胱・前立腺・尿道全摘除術および左右の尿管皮膚瘻造設術が施行された。術後2年10ヵ月経過しているが、現在まで再発・転移はみられていない。

症例2

患者：76歳、男性。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：膀胱刺激症状および血尿を主訴に近医を受診した。膀胱腫瘍を指摘され、当院を紹介受診となった。

自排尿の細胞診検査が行われた。膀胱鏡検査で、膀胱に多発性腫瘍を認め、TUR-BTが施行された。

術後6ヵ月に胸水が出現し、胸水の細胞診検査が施行された。術後8ヵ月に死亡した。

III. 細胞学的所見

症例1

パパニコロウ染色では、出血性・炎症性背景のなか、重積性を示す接着性の良い細胞集塊を多数認めた。細胞集塊は10~30個程度の細胞から構成され、乳頭状構造を示すが、血管軸は観察されなかった (Photo. 1a)。結合性が良く、腺腔様構造を形成する小型腺房様構造を認めた (Photo. 1b)。これらの細胞は、核クロマチンが粗顆粒状に増量した核縁不整な類円形大型核を有し、通常型UCと比較して、細胞質は豊富で、細胞質内空胞がみられるものも観察された (Photo. 1)。明瞭な核小体が見られる細胞も認めた。“inside-out pattern”を示す集塊は確認できなかった。

症例2

パパニコロウ染色では、出血性背景のなか、接着性の良い細胞集塊を少数認めた。集塊は乳頭状構造を示すが、血管軸はみられなかった (Photo. 2a)。小型腺房様構造を認めた (Photo. 2b)。これらの細胞は、核クロマチンが粗顆粒状に増量した核縁不整な類円形大型核をもち、細胞質は比較的豊富であった (Photo. 2a, b)。明瞭な核小体が見られる細胞も認めた。集塊辺縁部に細胞質がみられる極性が逆転した“inside-out pattern”を示す集塊が散見され (Photo. 2a)，細胞質内空胞がみられる異型細胞も観察された (Photo. 2a, b.)。

免疫細胞化学的に、小型腺房様構造を示す腫瘍細胞集塊の辺縁部に epithelial membrane antigen (EMA) 陽性所見を認めた (Photo. 2a, inset)。

胸水にも自排尿検体と同様の血管軸を有さない乳頭状異

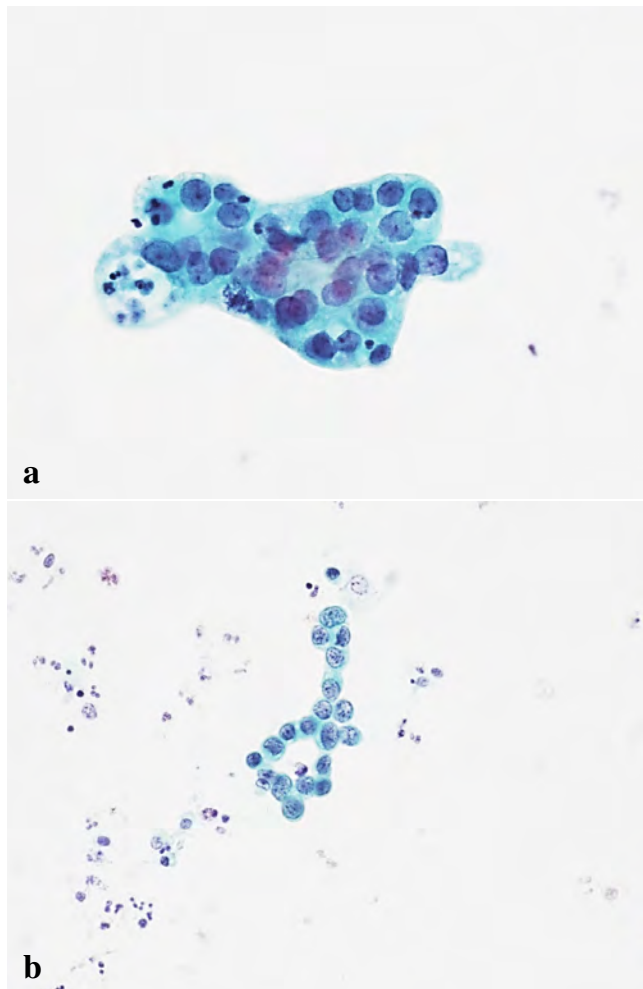


Photo. 1 Cytological features of a voided urine specimen (Case 1). a : A papillary urothelial cell cluster without a vascular core is observed. The cells have large oval nuclei with coarse chromatin, are relatively rich in cytoplasm, and have intracytoplasmic vacuoles (Papanicolaou staining, $\times 40$). b : A small acinus-like structure is present (Papanicolaou staining, $\times 20$).

型上皮細胞集塊が出現していた (Photo. 2c)。

IV. 病理組織所見

症例1

TUR-BT 標本では、粗顆粒状に増量した大型類円形核をもつ異型細胞が小型胞巣を形成し、浸潤性に増殖していた。胞巣周囲には裂隙が形成され、細胞質内空胞も散見された (Photo. 3a)。腫瘍の80%程度は上記の微小乳頭状パターンを示していたが、通常型高異型度尿路上皮癌成分も認めた。筋層に浸潤していた。

切除標本も TUR-BT 標本と同様の所見で、80%程度が MPUC 成分で、通常型高異型度尿路上皮癌成分も認めた。

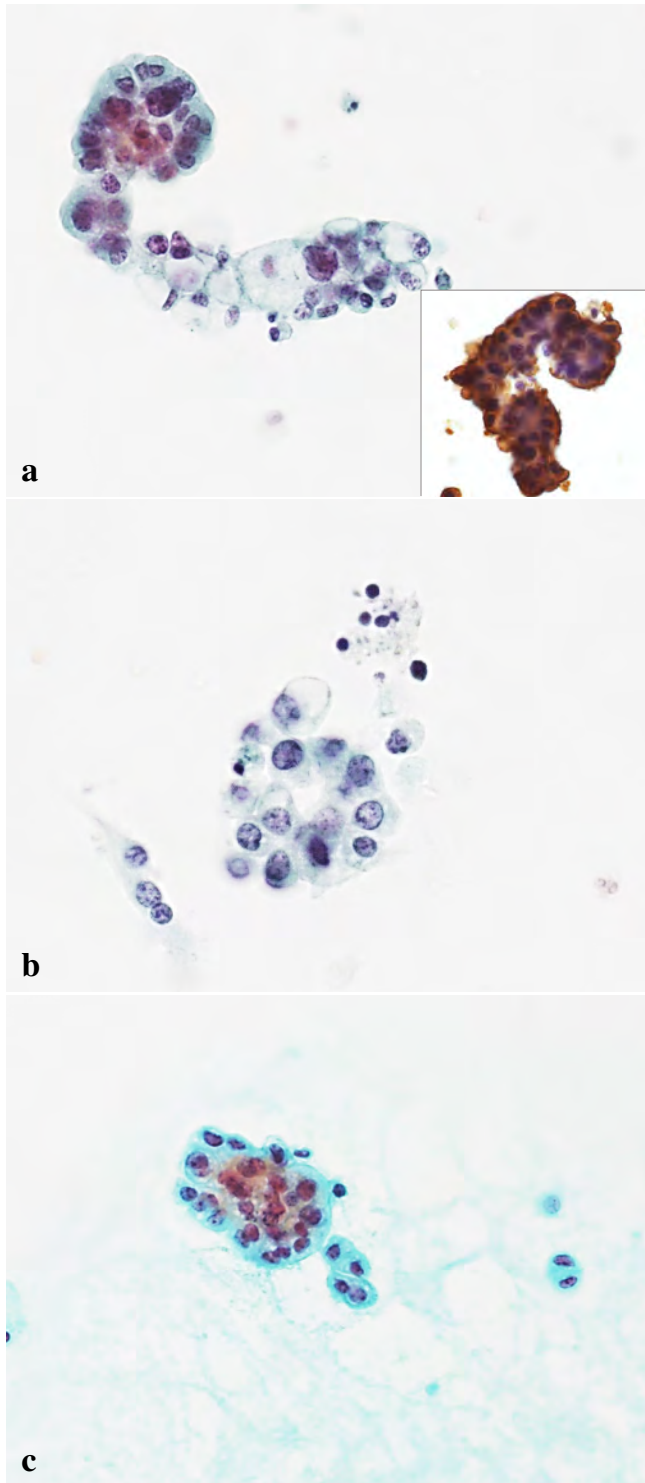


Photo. 2 Cytological features of a voided urine specimen and pleural fluid (Case 2). a : Neoplastic cell cluster showing an “inside-out pattern”, with the neoplastic cells showing intracytoplasmic vacuoles (Papanicolaou staining, $\times 40$). Immunocytochemistry showing positive staining for EMA in the peripheral portion of the neoplastic cells (inset, $\times 40$). b : A small acinus-like structure is observed (Papanicolaou staining, $\times 40$). c : A papillary neoplastic cell cluster without a vascular core is present in the pleural fluid (Papanicolaou staining, $\times 40$).

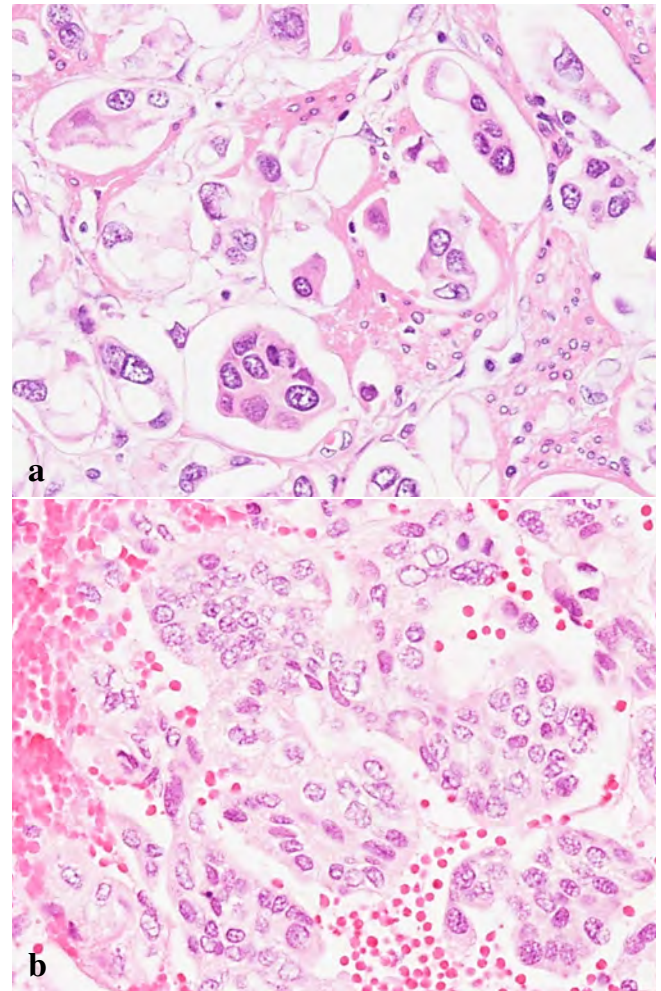


Photo. 3 Histopathological features of the urinary bladder tumor. a : Case 1. Small nests of neoplastic cells seen within a lacuna. The neoplastic cells have large oval nuclei, some of them containing intracytoplasmic vacuoles (HE staining, $\times 40$). b : Case 2. Neoplastic cells containing intracytoplasmic vacuoles (HE staining, $\times 40$).

筋層深部に浸潤していた (pT2b)。リンパ節転移は確認できなかった。

症例 2

TUR-BT 標本では、類円形大型核をもつ異型上皮細胞が、小型胞巣を形成し、浸潤性に増殖していた。胞巣周囲には裂隙が形成され、細胞質が胞巣辺縁部に存在し、“inside-out pattern”を示していた。また細胞質内空胞が散見された (Photo. 3b)。腫瘍の約 70% が微小乳頭状構造を示す尿路上皮癌からなり、通常型高異型度尿路上皮癌成分も存在した。粘膜下に浸潤していた。

Table 1 The cytological features of the micropapillary variant of urothelial carcinoma, conventional high-grade urothelial carcinoma, and the present two cases

	Papillary clusters without vascular cores*1	Inside-out pattern*2	Small acinus-like structures*3	Intracytoplasmic vacuoles*4	Nuclear membrane irregularity	N/C ratio	Chromatin pattern
Case 1	Present	Absent	Present	Present	irregular	moderate	coarse
Case 2	Present	Present	Present	Present	irregular	moderate	coarse
MPUC		Present # 1		Present # 2	irregular	moderate to high	coarse
HGUC		Variable # 1		Variable # 2	irregular	moderate to high	coarse

MPUC, micropapillary variant of urothelial carcinoma ; HGUC, conventional high-grade urothelial carcinoma

1 : Cytological features*1-3 were present in 81% of cases of MPUC and 14.3% of cases of HGUC⁶⁾

1 : Cytological feature*3 was present in 62.5% of cases of MPUC and none of the cases of HGUC⁵⁾

2 : Cytological feature*4 was present in 62.5%⁵⁾ and 57.1%⁶⁾ of cases MPUC and 50%⁵⁾ and 14.3%⁶⁾ of cases of HGUC

V. 考 察

MPUC は Amin らにより初めて報告された尿路上皮癌のまれな組織型である¹⁾。診断時にすでに筋層以深への浸潤やリンパ節転移を有する症例が多く、予後不良な組織型であることがよく知られており、早期診断が非常に重要である^{2,3)}。

膀胱 MPUC の細胞像に関する報告は少ないが、その細胞学的特徴を以下に示す⁴⁻¹¹⁾。

- 1) 炎症性または壊死性背景のなか、結合性の強い小型集塊が多数出現し、血管軸のない乳頭状集塊が観察される。
- 2) 小型腺房様構造を示す集塊が出現する。
- 3) “inside-out pattern”を示す集塊がみられることがある。
- 4) 細胞質内空胞がみられる腫瘍細胞が出現する。
- 5) 腫瘍細胞の核異型は強く、小型核小体のみられる粗顆粒状に増量した核クロマチンを有する。

Zhu らは、通常型高異型度尿路上皮癌と MPUC の細胞像との比較において、核異型や壊死性背景は両者の鑑別に有用ではないが、血管軸のない乳頭状集塊と細胞質内空胞の存在が MPUC に特徴的であり ($p < 0.001$)、両者を組み合わせることで、陽性的中率が 82%、陰性的中率が 83% であったと報告している⁶⁾。また、Kim らも、同様の細胞学的特徴の比較において、細胞質内空胞と小型腺房様構造が、MPUC に特徴的な所見であったと報告している⁵⁾。MPUC、通常型高異型度尿路上皮癌および本 2 例の細胞学的特徴を Table 1 に示す。症例 1 では、“inside-out pattern”を示す集塊はみられなかったが、両症例ともに血管軸を有さない乳頭状集塊および小型腺房様集塊を認めた。また、2 例ともに核異型が強く、細胞質内空胞が確認できた。血管軸のない乳頭状集塊、小型腺房様構造と細胞質内空胞を組み合わせることで、MPUC の細胞診断がある程度可能で、さらに “inside-out pattern”を示す細胞集塊の存在を

認識することも重要であると考えられる。

また、症例 2 では EMA の免疫細胞化学染色で、小型腺房様構造を示す腫瘍細胞集塊の辺縁部のみが染色され、“inside-out pattern”が明瞭となった。Lee は、尿細胞検体では “inside-out pattern”が明らかでなかったが、セルブロックを用いた免疫組織化学染色により、このパターンを証明しえた症例を報告している¹¹⁾。今回の検討から、免疫細胞化学染色が “inside-out pattern”の証明に有用であることが示唆された。

MPUC の細胞学的鑑別として、通常型高異型度尿路上皮癌および腺癌が挙げられる^{5,6)}。高異型度尿路上皮癌との鑑別は上述のとおりであり、腺癌との鑑別には、細胞質内粘液の有無が鑑別点の一つとなりうる⁶⁾。

MPUC は巣状型尿路上皮癌と異なり¹²⁾、腫瘍細胞の核異型が強く、癌との診断は困難ではない。血管軸のない乳頭状集塊、小型腺房様構造や細胞質内空胞の存在を確認し、それらの細胞所見を組み合わせることにより、この予後不良の型の細胞診断がある程度可能であると考えられる。また、“inside-out pattern”を示す細胞集塊の認識や EMA の免疫細胞化学染色を用い “inside-out pattern”を証明することで、さらに診断精度が高まると考えられる。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Background : The micropapillary variant of urothelial carcinoma (MPUC) is a rare variant of urothelial carcinoma, characterized histopathologically by the presence of tight neoplastic cell clusters with an “inside-out pattern.” Herein, we describe the cytological features of two cases of MPUC of the bladder.

Case : Case 1 : An 81-year-old male presented with irritable bladder. Cytological examination of a voided urine specimen revealed numerous cohesive papillary clusters without vascular cores. The neoplastic cells

had large oval nuclei with coarse chromatin, and some of the cells contained intracytoplasmic vacuoles : small acinus-like structures were also seen.

Case 2 : A 76-year-old male presented with irritable bladder and hematuria. Cytological examination of a voided urine specimen revealed papillary clusters without vascular cores. The neoplastic cells had large oval nuclei with coarse chromatin, and some of them contained intracytoplasmic vacuoles. Moreover, the neoplastic cell clusters showed an “inside-out pattern” or small acinus-like structures. Immunocytochemical staining for EMA clearly demonstrated the “inside-out pattern.”

Conclusion : The presence of papillary clusters without vascular cores, small acinus-like structures, and intracytoplasmic vacuoles are characteristic features of MPUC. Careful observation for these findings can lead to a cytodiagnosis of MPUC. Moreover, immunocytostaining for EMA is also useful for diagnosing this aggressive variant of urothelial carcinoma.

文 献

- 1) Amin, M. B., Ro, J. Y., el-Sharkawy, T., Lee, K. M., Troncoso, P., Silva, E. G., et al. Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder. Histologic pattern resembling ovarian papillary serous carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1994 ; 18 : 1224-1232.
- 2) Johansson, S. L., Borghede, G., Holmang, S. Micropapillary bladder carcinoma : A clinicopathological study of 20 cases. *J Urol* 1999 ; 161 : 1798-1802.
- 3) Wang, J., Wang, F. W. The natural history, treatment pattern, and outcomes of patients with micropapillary bladder carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2015 ; 38 : 472-478.
- 4) Gonzalez-Peramato, P., Jimenez-Heffernan, J. A., Vicandi, B., Lopez-Ferrer, P., Barcena, C., Alvarez-Rodriguez, F., et al. Micropapillary carcinoma of the urinary tract : a cytologic study of urine and fine-needle aspirate samples. *Acta Cytol* 2014 ; 58 : 269-274.
- 5) Kim, K. H., Choi, C. H., Han, J. Y., Kim, L., Choi, S. J., Park, I. S., et al. Cytological findings of the micropapillary variant of urothelial carcinoma : a comparison with typical high-grade urothelial carcinoma. *Korean J Pathol* 2013 ; 47 : 365-371.
- 6) Zhu, B., Rohan, S. M., Lin, X. Urine cytomorphology of micropapillary urothelial carcinoma. *Diagn Cytopathol* 2013 ; 41 : 485-491.
- 7) Heymann, J. J., Sagi, A., Turk, A. T., Crapanzano, A. Micropapillary urothelial carcinoma : Cytologic features in a retrospective series of urine specimens. *Cytojournal* 2013 ; 10 : 4.
- 8) Sakuma, T., Furuta, M., Miura, A., Tanigawa, N., Takamizu, R., Kawano, K. Urine cytology of micropapillary carcinoma of the urinary bladder. *Diagn Cytopathol* 2011 ; 39 : 852-856.
- 9) Nicolas, M. M., Jagirdar, J. S., Arisco, A. M., Valente, P. T. Micropapillary carcinoma of the urinary bladder : report of a case and review of its cytologic features. *Diagn Cytopathol* 2011 ; 39 : 784-787.
- 10) Ylagan, L., Humphrey, P. A. Micropapillary variant of transitional cell carcinoma of the urinary bladder : a report of three cases with cytologic diagnosis in urine specimens. *Acta Cytol* 2001 ; 45 : 599-604.
- 11) Lee, J. I. Micropapillary carcinoma of the urinary bladder : a case report. *Acta Cytol* 2009 ; 53 : 344-348.
- 12) 籠谷亜希子, 石田光明, 吉田桂子, 岩井宗男, 宮平良満, 奥村寿崇・ほか. 膀胱巣状亜型尿路上皮癌の 1 例. *日臨細胞会誌* 2012 ; 51 : 295-298.

症 例

乳房部皮膚に発生した hidradenoma の 1 例

下山 玲子 佐々木志保 西川 京子 松井美智代
藤中 浩樹 島津 宏樹 伏見 博彰

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立急性期・総合医療センター病理科

背景：Hidradenoma は汗腺を起源とする良性皮膚付属器腫瘍である。一般に皮膚腫瘍の診断は生検などにより組織学的に行われ、その細胞像を目にする機会はあまりない。われわれは穿刺吸引細胞診（fine-needle aspiration cytology, FNA）が施行された hidradenoma の 1 例を経験したのでその細胞像を中心に報告する。

症例：50 歳代、女性。乳がんの既往があり、follow up 中、乳房上の正中寄りの皮膚に $4.5 \times 4.0 \times 2.9$ mm の腫瘤を認め、FNA が施行された。背景に裸核が散見され、重積性のある集団がみられた。集団内部には腺腔構造や渦巻き状配列が観察された。乳癌の再発は否定的であったが、組織型の推定にはいたらなかった。精査目的で腫瘍切除術が施行され、hidradenoma と診断された。

結論：Hidradenoma の構成細胞は basal cell の性格を有し、異型の弱い細胞が内部に不規則な方向性をもつ配列をなし、多少なりとも腺要素を伴う。この特徴を知ること、細胞診でも汗腺由来の腫瘍を推定することは可能である。

その診断の際、ときに悪性腫瘍の皮膚転移との鑑別を要するが、皮膚腫瘍への知見を深めることで誤診を避けることが可能である。

Key words : Hidroadenoma, Skin, Cytology, Fine-needle aspiration cytology

I. はじめに

Hidradenoma は汗腺を起源とする良性腫瘍である。一般に皮膚腫瘍の診断は生検などにより組織学的に行われ、その細胞像を目にする機会はあまりないのが現状である。

Hidradenoma は、既往歴や発生部位によっては臨床的に悪性腫瘍の皮膚転移との鑑別を要する可能性もある。しかし

その細胞像の報告は限られている。乳癌のフォロー中に乳房部皮膚に発生した hidradenoma を経験したのでその細胞像を中心に報告する。

II. 症 例

50 歳代、女性。乳癌（乳頭腺管癌）の既往があり、当センター乳腺外科で follow up 中、乳房上の正中寄りの皮膚に $4.5 \times 4.0 \times 2.9$ mm の腫瘤を認め、穿刺吸引細胞診が施行された。乳癌の再発は否定的であったが組織型の推定にはいたらなかった。精査目的で腫瘍切除術が施行された。

III. 細胞所見

背景には蛋白様物質を認めたが清明な背景に裸核状の腫瘍細胞が散見された。腫瘍細胞は結合性の強い重積性集塊や硬化した間質を伴った大型集塊として出現していた

A case of Hidradenoma arising in the skin of the breast region

Reiko SHIMOYAMA, C. T., Shiho SASAKI, C. T., I. A. C., Kyoko NISHIKAWA, C. T., Michiyo MATSUI, C. T., Hiroki FUJINAKA, C. T., I. A. C., Kohki SHIMAZU, M. D., Hiroaki FUSHIMI, M. D.

Department of Pathology, Osaka General Medical Center

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

平成 27 年 8 月 26 日受付

平成 28 年 2 月 16 日受理

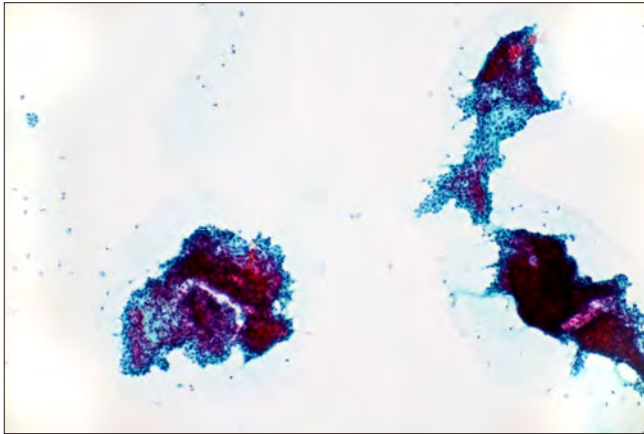


Photo. 1 Cytological findings of hidradenoma in the specimen obtained by fine-needle aspiration cytology. Three-dimensional clusters are observed with scattered naked nuclei in the background (Pap. staining, $\times 4$).

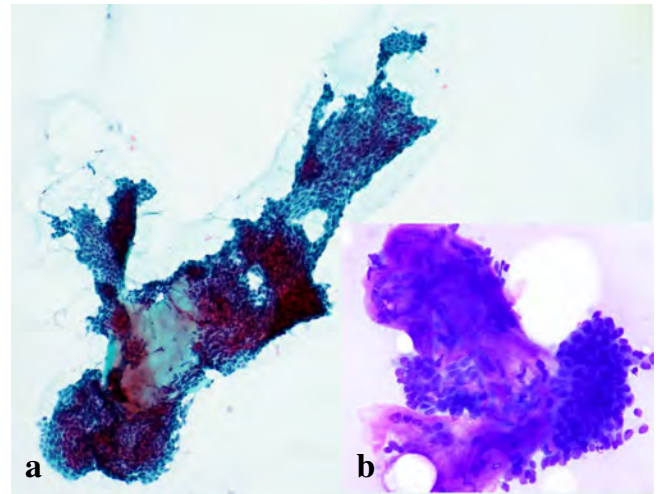


Photo. 2 Cytological features of hidradenoma. Tightly cohesive three-dimensional clusters are seen. The sclerotic stroma shows metachromasia (a : Pap. staining, $\times 10$; b : Giemsa staining, $\times 20$).

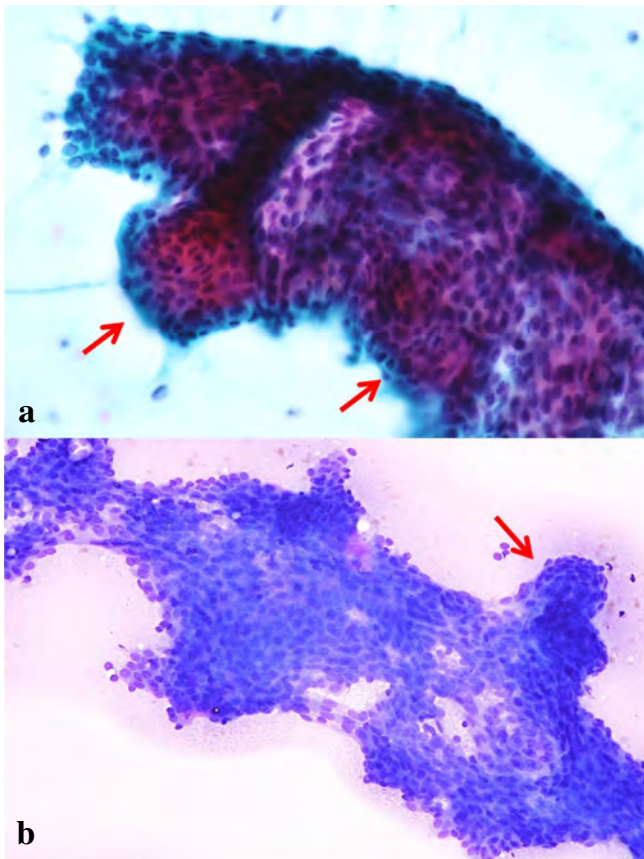


Photo. 3 Cytological features of hidradenoma. In the tumor cell clusters, a whorled arrangement were observed (a : Pap. staining, $\times 20$; b : Giemsa staining, $\times 20$).

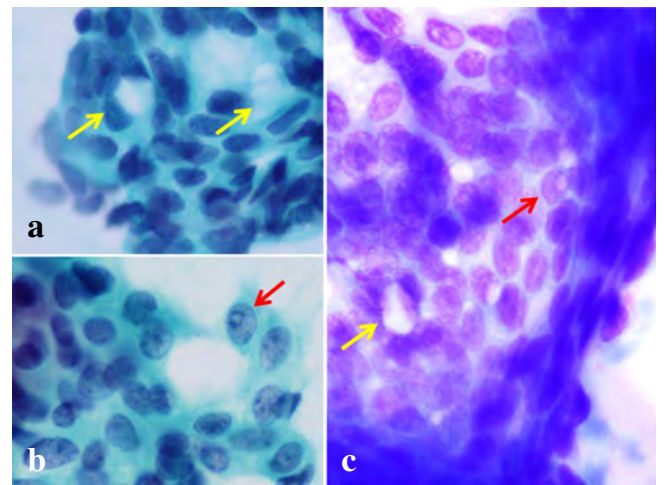


Photo. 4 The cells are bland with round to oval nuclei. Occasional intranuclear cytoplasmic pseudoinclusions are noted (b, c : indicated by red arrows) and some cells have vacuolated cytoplasm (a, c : indicated by yellow arrows) (Pap. staining, $\times 100$).

(Photo. 1, 2). 集塊内には腫瘍細胞の方向性をもった配列が観察され、一部は明瞭な渦巻き状の配列を示していた (Photo. 3)。また、少数ながら内部に腺腔様の構造が観察された (Photo. 4)。

腫瘍細胞の境界は不明瞭なものが多く、ライトグリーン好性の細胞質を有していた。また、細胞質内空胞を有する細胞も観察された。核は円形～卵円形で、濃縮核も混在するが、いずれもクロマチンの増量は軽度で小型のクロモセンターがみられた。少数ではあるが、核内細胞質封入体がみられた (Photo. 4)。

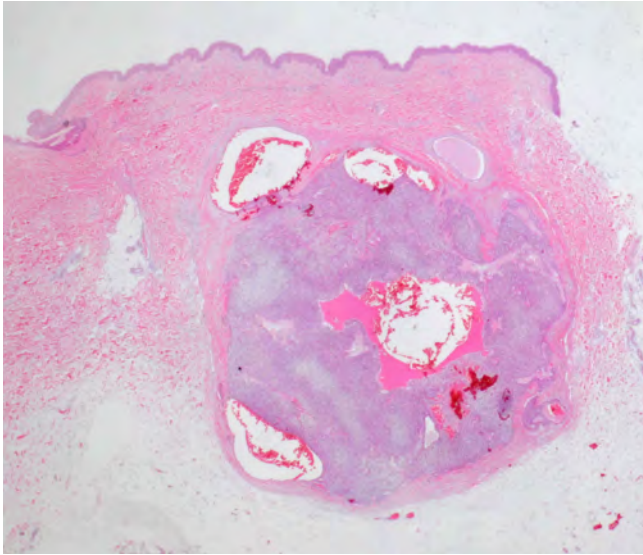


Photo. 5 Histopathological findings of hidradenoma. The tumor is composed of multinodular aggregations of neoplastic cells with a cystic component. The lesion is confined entirely to the dermis (HE staining, $\times 1$).

腫瘍性病変ではあるが、核所見が弱いことから乳癌の皮膚転移は否定的と考えた。腺腔様の構造がわずかながら観察されたが、主体をなす腫瘍細胞の配列は扁平上皮細胞や腺上皮細胞のいずれとも断定できず、組織型の推定にはいたらなかった。

IV. 病理組織所見 (Photo. 5,6)

真皮に境界明瞭な腫瘍結節が形成されており、類円形の核を有する腫瘍細胞がシート状、あるいは一定の方向に流れるように配列していた。好酸性の液状物の貯留により、嚢胞の形成を認めた。免疫組織化学的にはほぼすべての細胞が cytokeratin 34 β E12, cytokeratin14, p63 に陽性に染色された。一方、cytokeratin AE1/AE3, EMA, vimentin に対しては一部の腫瘍細胞が陽性であった。以上の所見より hidradenoma と診断された。

V. 考 察

Hidradenoma は汗腺であるエクリン腺、アポクリン腺を発生起源とする良性の皮膚付属器腫瘍である。発生頻度に性差はなく、成人の頭皮や体幹に好発する無痛性で緩やかに増大する単発性の腫瘍である。通常は境界明瞭な腫瘍巣は正常の皮膚に覆われ、表皮との連続性がみられることはまれである。組織学的には真皮内から脂肪組織にかけての境界明瞭な腺腫性病変であるが、間質はしばしば硬化し、

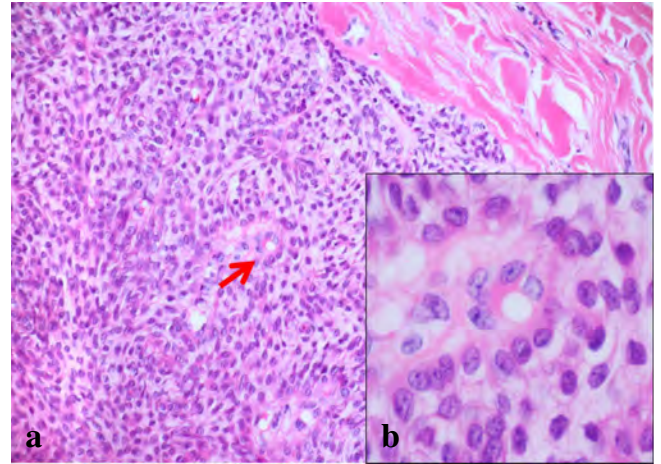


Photo. 6 Histopathological findings of hidradenoma.

a : The tumor cells are often arranged in whorls. Duct-like structures are seen (arrow).

b : High-power magnification of the duct-like structures (HE staining, a : $\times 10$; b : $\times 40$).

血管に富むことが多い。また、病巣内に嚢胞を形成することもある腫瘍である¹⁾。

WHO 分類では、グリコーゲンを豊富に含む clear cell や squamoid cell, mucinous cell などいくつかのタイプの細胞から構成され、さらにこれらの細胞がしばしば移行しながら腫瘍を形成することを特徴とすると記されている¹⁾。また、アポクリン化生細胞がみられることもある。その病巣内に嚢胞が形成されたときに、goblet cell がみられることもある。これらの構成細胞は epithelial cell や basaloid cell と表現されることもある^{2,3)}。

この腫瘍は表皮との連続性がないため、ときに悪性腫瘍の皮膚転移との鑑別を要するが、その細胞像に関する報告は少なく^{4~6)}、本邦においては文献で報告例はない。

すでに報告されている細胞所見の特徴をまとめると、以下のとおりである。背景には蛋白様物質や foam cell など嚢胞形成を示唆する所見がみられることが多い。一般に腫瘍細胞の採取量は比較的豊富であり、重積性の強い集塊の出現をみるが、孤立散在性、裸核として出現する細胞もみられる。集団内部には腺腔構造やときに細胞質内空胞が観察され、汗管への分化を反映する所見とされている。腫瘍細胞は立方状の細胞から多辺形まで多彩である。いずれも好酸性の細胞質を有するものが主体で、明るい細胞質を有する clear cell が混在することが多い。核は円形～卵円形で核小体は目立たない。加えて、Dubb らは核内細胞質封入体、ロゼット様配列がみられたと報告している⁴⁾。Mannion らは細胞質が空胞状の大型腫瘍細胞が混在し、adenocarcinoma との鑑別を要したと報告している⁵⁾。腺腔構造や組織

学的にさまざまなタイプの細胞からなるのが特徴とされるため、多彩な細胞所見を示すとの報告が多い。

しかし、本例は腺腔構造が少数であったことに加え、好酸性の細胞質を有する細胞の増殖が主体であり、これらが clear cell と容易に区別できるほど形態学的に相違を示すものではなかったため、さまざまなタイプの細胞からなる腫瘍と特徴づけるのは難しかった。むしろ腺腔構造が観察されているにもかかわらず、それ以外の細胞は異型に乏しく、不規則な方向性のある配列をしていることが特徴的な所見であり、この所見が組織型の推定を困難にした。そのため構成細胞の性格を明確にする目的で摘出標本の免疫組織化学的染色を行った。腫瘍細胞は cytokeratin 34 β E12 に対して陽性所見を呈す一方、cytokeratin AE1/AE3 や EMA, vimentin に対してまばらな陽性所見を呈していた。さらに cytokeratin14, p63 に対しほとんどすべての細胞が陽性であった。この結果から腫瘍細胞は basal cell の性格を有することが示唆された。本例の主体となる好酸性の細胞質を有する細胞は WHO 分類での squamoid cell に相当する。これらはしばしば渦巻き状に配列するとされており¹⁾、良好に保存されて採取される可能性が高い。したがってこの squamoid cell が方向性のある配列を呈し、ときに渦巻き状の配列を示すことが hidradenoma の特徴的な所見となりうると考えられた。

皮膚の腫瘍性病変に対して細胞診が実施されるのは、臨床的に悪性腫瘍の皮膚転移が疑われる場合が多く、皮膚原発腫瘍の細胞像を観察する機会は少ないのが現状である。そのため結合性の保たれた小型の細胞が多少なりとも腺要素を伴ってみられたときには皮膚原発腫瘍の可能性を推定できると考えられた。皮膚の構造への理解と皮膚のどの部分から発生した腫瘍であるかを考えて、その組織学的特徴をふまえ、そこから採取されることが予想される細胞像を推測しながら細胞学的診断を進めていくことが重要である。

VI. ま と め

Hidradenoma の細胞像は基底細胞の性格をもつ好酸性の細胞質を有する細胞が主体をなし、渦巻き状など方向性をもった配列を示す。加えて腺腔構造や細胞質内空胞といった所見がみられれば、細胞診でも汗腺由来の腫瘍を推定することは可能である。

Hidradenoma は既往歴や発生部位によっては臨床的に悪性腫瘍の転移と鑑別を要する可能性がある。皮膚腫瘍への知見を深めることで、誤った診断を避けることが可能である。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第 55 回日本臨床細胞学会総会（春期大会）（横浜）にて発表した。

謝辞 症例を検討するにあたり、ご協力いただきました当センター乳腺外科 青野先生に深謝いたします。

Abstract

Background : Hidradenomas are benign adnexal neoplasms of either apocrine or eccrine origin. Skin adnexal tumors are usually diagnosed histologically based on the findings of excisional biopsy. Information on the cytological features of this tumor are limited. Herein, we report a patient with this tumor.

Case : A woman in her 50's who was under follow-up for breast cancer presented with a non-ulcerated tumor measuring 4.5×4.0×2.9 mm in the skin of the breast region. Fine-needle aspiration cytology was performed to determine whether it was a metastatic tumor. Histopathology revealed three-dimensional clusters with scattered naked nuclei in the background. In the tumor cell clusters, regular glandular structures occasionally gave way in places to a whorled arrangement. This feature may be a useful diagnostic clue in the differential diagnosis of this tumor type.

Conclusions : Cell-rich smears of cohesive small basaloid cells mixed with variable numbers of glandular elements suggest the diagnosis of a primary cutaneous neoplasm. Benign adnexal tumors located on the breast or in the axilla can be mistaken for primary or metastatic cancer. Identifying the cytological features of hidradenoma in the histopathological specimen can be helpful in the differential diagnosis from a tumor metastasis.

文 献

- 1) McNiff, J., Vassallo, C., McCalmont, T. H. Hidradenoma : "WHO Classification of Tumours, Pathology and Genetics. Tumours of skin Tumours". Lyon : IARC Press ; 2003. 143.
- 2) 伊東慶悟. Poroid cell neoplasm の疾患概念と分類. 木村鉄宣, 宮地良樹, 清水 宏. 1 冊でわかる皮膚病理. 東京 : 文光堂 ; 2010. 288-289.
- 3) 齊田俊明. 皮膚病理組織診断学入門改訂第 2 版. 東京 : 南江堂 ; 2009. 174.
- 4) Dubb, M., Michelow, P. Cytologic features of hidradenoma in fine needle aspiration biopsies. Acta Cytol 2009 ; 53 : 179-182.
- 5) Mannion, E., McLaren, K., al-Nafussi, A. I. Cytological features of a cystic nodular hidradenoma : potential pitfalls in diagnosis. Cytopathology 1995 ; 6 : 100-103.
- 6) Gottschalk-Sabag, S., Glick, T. Diagn Fine-needle aspiration of nodular hidradenoma : a case report. Diagn Cytopathol 1996 ; 15 : 395-397.

症 例

子宮体部より発生したと考えられる
大細胞神経内分泌癌 (LCNEC) の 1 例山田 有紀¹⁾ 川口 龍二¹⁾ 小林 浩¹⁾ 内山 智子²⁾ 大林 千穂²⁾奈良県立医科大学産婦人科学教室¹⁾, 同 病理診断学講座²⁾

背景：子宮体部より発生する大細胞神経内分泌癌 (large cell neuroendocrine carcinoma : LCNEC) は非常にまれである。今回、われわれは子宮体部 LCNEC の 1 例を経験したので報告する。

症例：73 歳，女性，4 経妊 3 経産。62 歳で乳癌，70 歳で骨髓異形成症候群に罹患した既往がある。今回、子宮内膜組織診で神経内分泌細胞への分化を示す腫瘍が疑われた。全身検索の結果，子宮体癌の付属器転移，腹膜播種，多発性リンパ節転移を疑い，手術を施行した。術後病理組織検査では，病変の主座は内膜にあり，大型類円形または楕円形の不整核と好酸性細胞質からなる腫瘍細胞が壊死を伴い，シート状あるいは胞巣を形成し浸潤性に増殖していた。腫瘍細胞の核クロマチンは細～粗顆粒状に増量し，一部ではロゼット形成や木目込み状配列を認め，内分泌分化が疑われた。免疫染色では synaptophysin と CD56 が陽性であり，子宮体部原発 LCNEC と診断した。

結論：子宮体部 LCNEC は予後不良な疾患である。類内膜腺癌 G3 や未分化癌との鑑別が必要であり，病理学的検討が重要である。

Key words : Large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC), Cytology, Uterine corpus cancer, Synaptophysin, Case report

I. はじめに

子宮体部より発生する大細胞神経内分泌癌 (large cell neuroendocrine carcinoma : LCNEC) は非常にまれであり，予後不良な疾患とされている¹⁾。症例報告が散見されるのみで，有効な標準治療は確立されていない。今回，われわ

れは子宮体部 LCNEC の 1 例を経験したので報告する。

II. 症 例

症例は 73 歳の女性。4 経妊 3 経産，50 歳で閉経となっている。62 歳時に乳癌（硬癌：Stage II B）に罹患し，全乳房切除術，腋窩リンパ節郭清術を施行され，術後に化学療法（CMF 療法 6 サイクル：Cyclophosphamide, Methotrexate, 5-FU）とホルモン療法（Tamoxifen citrate を 5 年，Anastrozole を 3 年）を施行された。その後，70 歳で骨髓異形成症候群（myelodysplastic syndrome, MDS）を発症し，免疫抑制剤を内服していた。姉が乳癌に罹患している。

68 歳より当科にて定期的に子宮頸部と内膜細胞診を施行していた。73 歳の検診時に経腔超音波検査を行うと，子宮内膜が 20 mm と肥厚していた。子宮内膜細胞診は陽性であった。内膜細胞には，大小の不規則重積性集塊がみられ，中～やや大型で類円形または楕円形の核を有する異型細胞

Large cell neuroendocrine carcinoma of the endometrium—A case report—

Yuki YAMADA¹⁾, M. D., Ryuji KAWAGUCHI¹⁾, M. D., Hiroshi KOBAYASHI¹⁾, M. D., Tomoko UCHIYAMA²⁾, M. D., Chiho OBAYASHI²⁾, M. D.

¹⁾Department of Obstetrics & Gynecology, ²⁾Department of Diagnostic Pathology, Nara Medical University

論文別刷請求先 〒 634-8522 奈良県橿原市四条町 840 番地 奈良県立医科大学産婦人科学教室 山田有紀

平成 27 年 8 月 27 日受付

平成 28 年 2 月 2 日受理

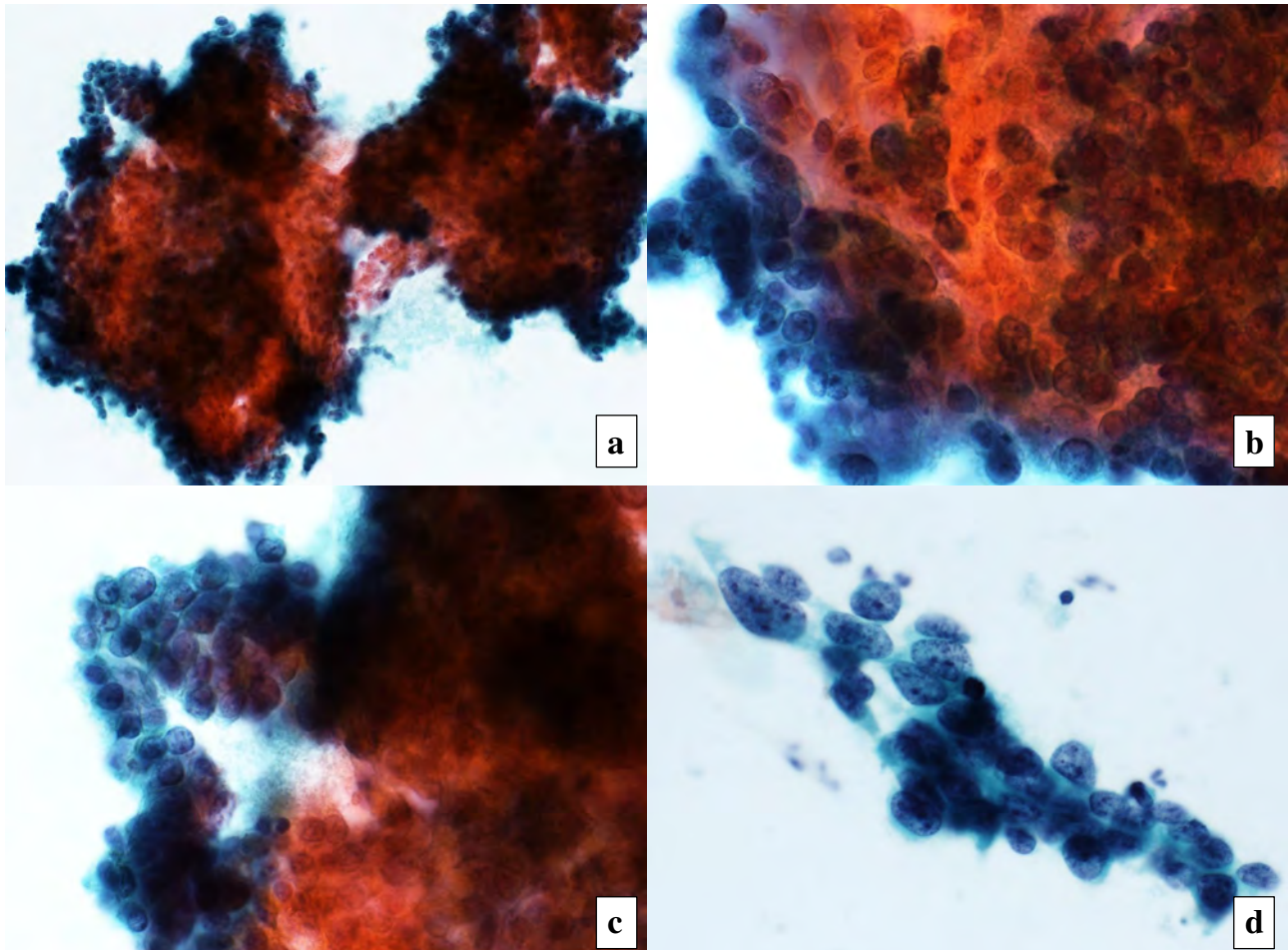


Photo. 1 Cytological findings of the endometrial smear.
a: Smear of the endometrium.
b, c : Three-dimensional aggregation of atypical cells with nuclear overlapping and irregular branching.
d : Prominent nucleoli and granular chromatin in the enlarged nuclei with moderate cytoplasm.
(Pap. staining, a, $\times 20$, b-d, $\times 63$).

の出現を認めた。腫瘍細胞はリンパ球の3倍の大きさであった。核クロマチンは細～粗顆粒状に増量し、細胞質は比較的豊かで顆粒状であり、神経内分泌分化が疑われた。集塊の背景には同様の細胞が孤立散在性に認められた (Photo. 1)。細胞診では、ロゼット形成や柵状配列等の神経内分泌形態は明らかではなかった。また内膜組織診では、壊死を伴い胞巣を形成する異型細胞を認めた。異型核には核小体が1～3個みられ、核クロマチンは増量し、多数の核分裂像を認めた。免疫染色では synaptophysin と CD56 がそれぞれ腫瘍の約80%に陽性となり、神経内分泌分化が示唆された。

腫瘍マーカーは CA125, CEA, CA19-9, SCC, NSE, ProGRP はいずれも基準値範囲内であった。

骨盤部 MRI 検査では、子宮内膜が肥厚しており、子宮体部筋層 1/2 を超える浸潤を認めた (Photo. 2)。また CT 検

査では、左付属器の腫大と多数の播種結節、多発リンパ節腫大を認めた。以上の結果より子宮体癌と診断し手術を施行した。

開腹するとダグラス窩に少量の腹水を認めた。子宮は鶏卵大であり漿膜の破綻は認めなかった。左付属器は軽度腫大していた。またダグラス窩腹膜、S状結腸間膜、大網、肝表面、横隔膜下腹膜に多数の播種病変を認めた。腫瘍の完全切除は困難であり、準広汎子宮全摘術、両側付属器切除術、大網部分切除術、ダグラス窩腹膜切除術、S状結腸間膜播種巣切除術を施行した。手術時間は3時間30分、出血量は340 mlであった。

術後の病理組織検査では、子宮体部筋層内に浸潤性増殖を示す径32×28 mmの腫瘍を認めた。組織学的には壊死を伴う充実性胞巣を形成し、核分裂像が50～70個/10 HPF (high-power field) 認められた。一部では腫瘍胞巣辺縁の柵

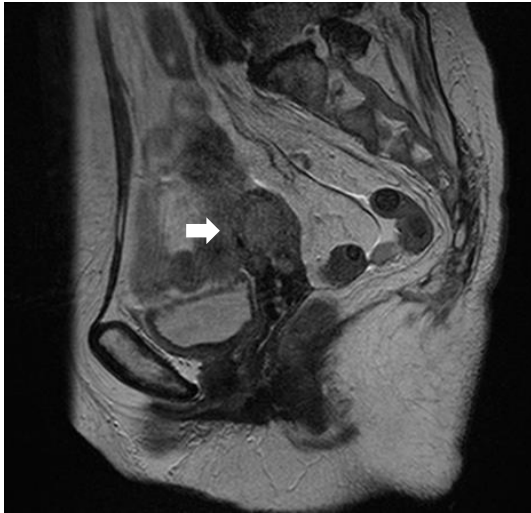


Photo. 2 Sagittal T2 weighted images :
A high intensity mass can be seen in the
uterine corpus, which has infiltrated the
myometrium. (arrow)

状配列や、木目込み状配列がみられた。個々の細胞は胞体が比較的豊かで、類円形～楕円形の異型核は核小体を有し、核クロマチンは細～粗顆粒状に増量していた。また高度の静脈侵襲、リンパ管侵襲を伴っており、漿膜への露出を認めた。

免疫染色では、synaptophysin と CD56 が陽性となり、chromogranin A は陰性であった (Photo. 3)。

以上のように、内分泌腫瘍の形態学的特徴が認められ、また免疫染色で一つ以上の神経内分泌腫瘍マーカーが陽性となっていることより、高悪性度神経内分泌癌と診断した (FIGO stage IVB ; pT3aN1M1)。

術後、補助化学療法としてイリノテカン単剤 (day 1, 8, 15) を 6 コース行った。化学療法終了後、現在までのところ再発なく経過している。

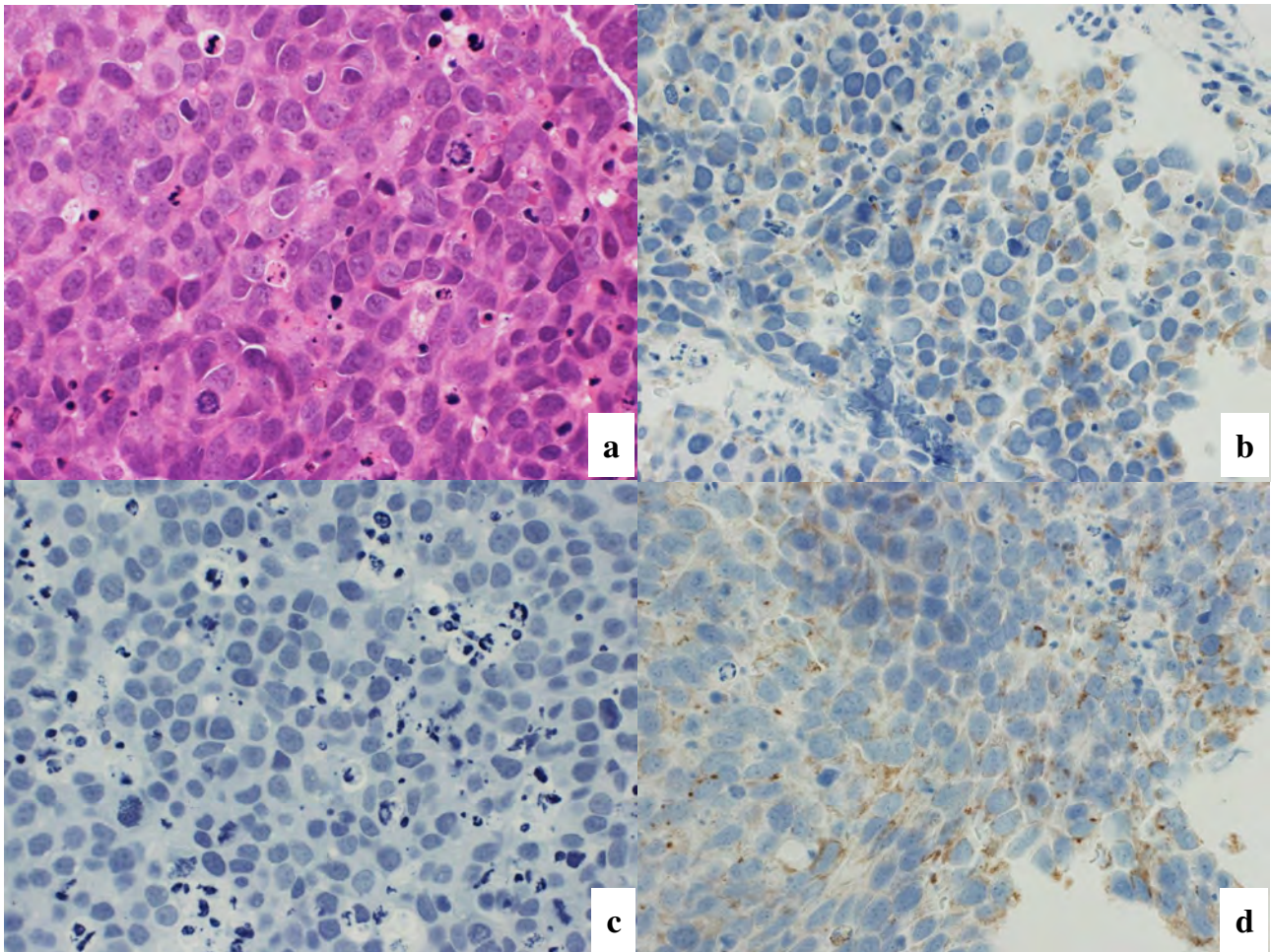


Photo. 3 Microscopic examination and immunohistochemical analysis.
Tumor cells show the features of neuroendocrine differentiation. On immunohistochemical analysis, the tumor cells were positive for synaptophysin and CD56. (a) HE Staining, (b) Synaptophysin, (c) Chromogranin A, (d) CD56 (a-d, $\times 40$).

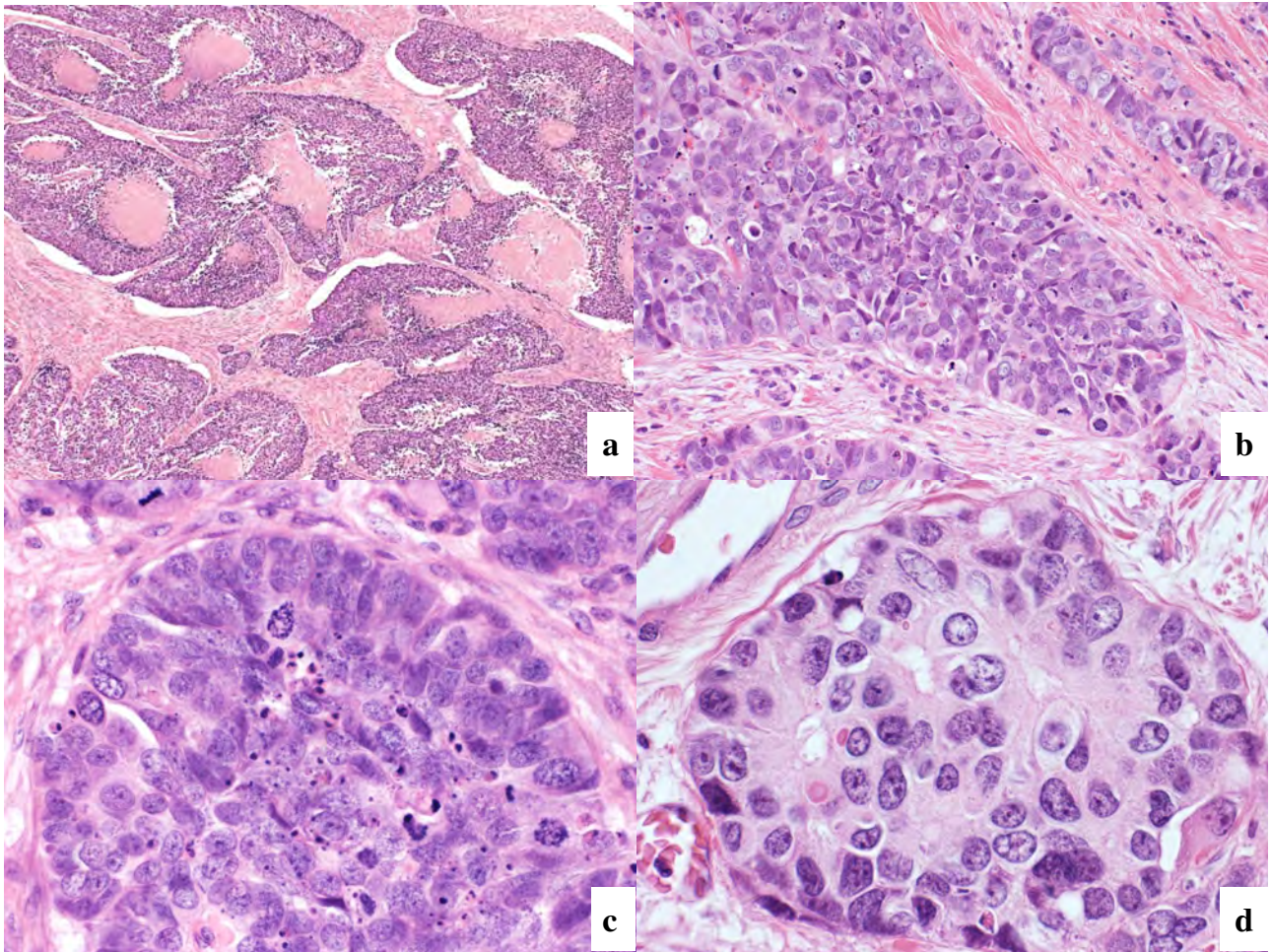


Photo. 4 Tumor cell nests demonstrate invasive growth with coagulative necrosis (a), peripheral palisading and molding arrangement, numerous mitoses (b, c), and a rosette-like structure (d) (HE staining, a, $\times 2$, b, $\times 20$, c, d, $\times 40$).

III. 考 察

神経内分泌腫瘍は全身臓器から発生するが、その分類や組織学的診断名は統一されていない。今日では、膵臓、上部・下部消化管等では神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine tumor: NET) と称され、肺では高悪性度神経内分泌腫瘍として SCLC (small cell lung cancer) と LCNEC の概念が確立している。

婦人科領域では、WHO 分類第 4 版において high-grade neuroendocrine carcinoma を SCNEC と LCNEC に分類しており、肺に準じた分類となっている²⁾。卵巣、子宮頸部、子宮内膜に発生するが、子宮内膜原発の神経内分泌癌は非常にまれである¹⁾。われわれが検索しうる範囲では、LCNEC 単独の症例が 8 例、他の組織型 (主に類内膜腺癌) が併存している混合型の症例を含めて 13 例であった^{3~7)}。LCNEC と診断するには、少なくとも腫瘍の一部分に神経内分泌腫瘍の増殖パターンを認めること、また腫瘍細胞の

10%以上で、神経内分泌マーカー (chromogranin, synaptophysin, CD56) の一つ以上が陽性となっていることが必要である²⁾。一方、子宮体癌取り扱い規約 第3版では SCNEC の記載が加わったが、LCNEC の記載はまだない⁸⁾。

神経内分泌腫瘍は一般的に、神経内分泌形態と神経内分泌分化とよばれる 2 つの組織学的特徴を有する。類器官構造、柵状配列、索状構造、ロゼット様構造などの構築が神経内分泌形態である。また、細胞質や膜に神経内分泌物質を含有する状態を神経内分泌分化といい、免疫染色で神経内分泌マーカーが陽性となるが、染色の程度や割合はさまざまである⁹⁾。LCNEC の細胞像の報告は少ないが、Niwa ら¹⁰⁾ は子宮頸部 LCNEC について、細胞が大きく (リンパ球の 3 倍以上)、中等度から豊かな細胞質をもち、核クロマチンが粗く、核小体が目立つと報告している。組織学的には、充実性胞巣を形成し胞巣辺縁に柵状配列 (peripheral palisading) を認めることや、地図状の壊死像を呈することが特徴である。一方、小型裸核状細胞、スマッジ核、不明

瞭な核小体や鋳型構造 (nuclear molding) が SCNEC の特徴である^{2,10)}。本例では、上述の細胞学的特徴と組織学的構築に加えて、免疫組織化学的検討の結果、synaptophysin と CD56 に陽性であったため、子宮体部 LCNEC と診断した (Photo. 4)。類内膜腺癌 G3 や未分化癌においても、神経内分泌マーカーが陽性になることがある¹¹⁾が、本例では腺管構造を全く認めないことから類内膜腺癌 G3 は否定的で、細胞の結合性が保たれていることから未分化癌は否定的と考えた。

LCNEC は悪性度の高い腫瘍であり、初期で発見されても、遠隔転移や早期の再発をきたしやすい傾向にある。過去の 13 例中 7 例が FIGO 分類 III / IV 期と進行した状態で診断されており、3 例は 1 年以内に死亡している。I 期と診断された 5 例でも、2 例が 1 年以内に死亡している⁶⁾。

子宮体部 LCNEC はまれな腫瘍であるため、標準的治療は確立されていない。肺の LCNEC に準じて cisplatin を key drug にした化学療法を行っている症例が多くみられた。

肺癌領域での LCNEC では、肺小細胞癌に準じたレジメンが用いられている。EP 療法 (cisplatin + etoposide) が標準治療として用いられてきたが、2002 年に IP 療法 (cisplatin + CPT-11) が EP 療法より奏効率、2 年生存率が上回るという結果が報告された¹²⁾。本例は MDS が基礎疾患にあることを考慮して、CPT-11 単剤による化学療法を行った。術後補助化学療法として 6 コースを施行し、現在再発なく経過している。

IV. 結 論

子宮体部 LCNEC は非常にまれな腫瘍であり、類内膜腺癌 G3 や未分化癌などの疾患と鑑別が必要であり、病理学的検討が非常に重要である。また悪性度が高く予後不良の疾患であるが、症例が少ないため確立された治療は存在していない。今後さらなる症例の蓄積が求められる。

今回の症例報告に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Background : Large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) is a rare malignancy. We report herein on a case of LCNEC of the endometrium.

Case : A 73-year-old woman, gravid 4 para 3, visited our hospital to undergo a gynecological examination. Her past medical history was breast cancer and MDS. Cytologic specimens of the endometrium were positive, and biopsy specimens suggested carcinoma. The tumor marker was negative. CT and MRI revealed a mass in the uterus and adnexa, peritoneal dissemination, and swelling of the para-aortic lymph

nodes. Therefore, semiradical hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy, partial omentectomy were undertaken, and debulking of the peritoneal dissemination was performed. Macroscopic examination revealed a tumor of the uterus 32 × 28 mm in diameter. Microscopically, the tumor had infiltrated the full thickness of the myometrium of the uterine serosa, and had involved the left adnexa and omentum. Extensive vascular invasion was present. Tumor cells showed the features of neuroendocrine differentiation (nesting, rosettes) with polygonal and hyperchromatic nuclei. On immunohistochemical analysis, the tumor cells were positive for synaptophysin and CD56. The final diagnosis was LCNEC of the endometrium, the FIGO stage was IVB. Postoperatively, the patient was started on chemotherapy with irinotecan, and to date has had no recurrence.

Conclusion : LCNEC of the endometrium is very rare. Pathologic finding and immunohistochemistry are important when making a diagnosis.

文 献

- 1) Eichhorn, J. H., Young, R. H. Neuroendocrine tumors of the female genital tract. *Am J Clin Pathol* 2001 ; 115 : 94.
- 2) Kurman, R. J., Carcangiu, M. L., Herrington, C. S., Young, R. H. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition. Lyon : International Agency for Research on Cancer ; 2014. 122-133.
- 3) Erhan, Y., Dikmen, Y., Yucebilgin, M. S., Zekioglu, O., Mgoyi, L., Terek, M. C. Large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine corpus metastatic to brain and lung : Case report and view of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004 ; 25 : 109-112.
- 4) Shahabi, S., Pellicciotta, I., Hou, J., Graceffa, S., Huang, G. S., Samuelson, R. N., et al. Clinical utility of chromogranin A and ocreotide in large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine corpus. *Rare Tumors* 2011 ; 3 : e41.
- 5) Deodhar, K. K., Kerkar, R. A., Suryawanshi, P., Menon, H., Menon, S. Large cell neuroendocrine carcinoma of the endometrium : an extremely uncommon diagnosis, but worth the efforts. *J Cancer Res Ther* 2011 ; 7 : 211-213.
- 6) Nguyen, M. L., Han, L., Minors, A. M., Bentley-Hibbert, S., Pradhan, T. S., Pua, T. L., et al. Rare large cell neuroendocrine tumor of the endometrium : A case report and view of the literature. *Int J Surg Case Rep* 2013 ; 4 : 651-655.
- 7) Mulvany, N. J., Allen, D. G. Combined large cell neuroendocrine and endometrioid carcinoma of the endometrium. *Int J Gynecol Pathol* 2008 ; 27 : 49-57.
- 8) 日本産科婦人科学会, 編. 子宮体癌取り扱い規約 第3版. 東京 : 金原出版 ; 2012.
- 9) 大場岳彦, 石川雄一. 肺神経内分泌腫瘍の分類と組織診断. *病理と臨* 2010 ; 28 : 151-155.
- 10) Niwa, K., Nonaka-Shibata, M., Satoh, E., Hirose, Y. Cervical large cell neuroendocrine carcinoma with cytologic presentation. A case report. *Acta Cytol* 2008 ; 54 : 977-980.
- 11) Tamura, T., Jobo, T., Watanabe, J., Kanai, T., Kuramoto, H. Neuroendocrine features in poorly differentiated endometrioid adenocarcinomas of the endometrium. *Int J Gynecol Cancer* 2006 ; 16 : 821-826.
- 12) Noda, K., Nishiwaki, Y., Kawahara, M. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 85-91.

〈特集〉 ベセスダシステムを導入して(施設間の違い)——ASC-H の細胞判定と組織学的な背景——

特集によせて

ASC-H は“HSIL を除外できない異型扁平上皮細胞”と定義され、良性変化から HSIL 以上の高度病変までが含まれるとされています。また、その臨床的な取扱いには要精密検査、コルポ、生検であり、慎重な細胞診断が求められます。ベセスダシステムを導入して 4 年あまりが経過しましたが、ASC-H の細胞判定は施設間および観察者間でも較差のあるカテゴリーではないでしょうか。

第 51 回日本臨床細胞学会秋期大会 (2012 年・新潟) にて企画されたワークショップでは、ASC の中の、特に ASC-H に関して細胞学的な所見を中心に、その頻度、組織的背景や臨床的なその取扱いについて検討していただきました。パネラーは、検診センター、大学病院、中規模病医院、登録衛生検査所、および癌専門病院の施設から選ばせていただきました。ワークショップでは、個々の施設の検討に加えて、それぞれ複数の施設のデータの解析結果を討論しました。ASC-H の組織学的な背景の解説は古田先生に依頼し、臨床的に特に留意しなければならない細胞像と組織像などに力点を置いた解説をお願いしました。

各施設が抱えている細胞学的所見や臨床的な問題点等から、ASC-H の診断の質的差異や、その頻度の施設間較差を生む要因には、対象となる患者の、受診背景/動機 (保険医療、がん検診、がん治療)、年齢 (閉経前か後か) 採取・検体処理方法 (従来法、LBC 法) による細胞の出現形式 (集塊、弧在細胞) があります。一方ではがん治療後の変性 (放射線治療や化学療法等) や病変の質の程度 (異型化生や未熟化生等) の判定基準が、細胞判定や組織診断において明確にされていない異型扁平上皮の存在があることが示されました。さらには観察者間の診断較差も厳然として存在することも浮き彫りとなりました。まずは施設内での“意思統一”を課題とし、次にはこのような“施設間協議”が今後の精度向上に繋がると考えられます。

最後に申し添えますが、本特集は、上記ワークショップの発表内容をまとめたものであり、本邦の「ASC-H における細胞判定の現状」を知るうえで有益な情報源となることに期待します。なお、事情により 2 編が同時掲載できなかったことを企画者としてお詫び申し上げます。

大野喜作 (上尾中央総合病院検査技術科病理)

安田政実 (埼玉医科大学国際医療センター病理診断科)

特 集

細胞診 ASC-H の組織学的な背景病変

——現状と問題点——

古田 玲子^{1,4)} 山田麻里沙²⁾ 池畑 浩一²⁾ 鈴木奈緒子²⁾古田 則行²⁾ 宇津木久仁子³⁾ 杉山 裕子^{2,3)} 北川 知行¹⁾公益財団法人がん研究会がん研究所病理部¹⁾,公益財団法人がん研究会がん研有明病院臨床病理センター細胞診断部²⁾, 同 婦人科³⁾,北里大学医療衛生学部臨床細胞学⁴⁾

目的：細胞診 ASC-H の組織学的な背景病変を挙げ、ASC-H とされる要因と問題点を明らかにし、今後の展望を考察する。

方法：ASC-H 例の細胞像と組織像を照合し、組織学的背景病変ごとに細胞診で ASC-H とした理由を解析した。

成績：ASC-H の組織学的な主な背景病変には、1) 萎縮重層扁平上皮の異型、2) 異型未熟（扁平上皮）化生、3) CIN3（CIS）、および 4) 低分化型の腺扁平上皮癌が挙げられた。1) と 2) は通常の CIN の段階診断に合致せず組織診断に幅が生じている病変であり、細胞診では、重層扁平上皮深層型相当の異型細胞である。3) は典型的な CIN3（CIS）の組織像であるが細胞診で孤立性細胞に異型がみられず、細胞集塊 Cell groups（CGs）が判定の焦点となる場合である。4) は核異型が軽微で、壊死に乏しく pitfall に陥りやすいまれな癌である。

結論：細胞診で ASC-H とされている組織学的背景病変には、組織診・細胞診ともに質的な判定基準を明確にすべき病変と、細胞診で CGs の観察視点やまれな癌細胞の特徴を熟知すれば、HSIL（CIS）や癌判定可能な病変が含まれている。

Key words : The Bethesda System (TBS), ASC-H, Atypical atrophic squamous epithelium, Atypical immature (squamous) metaplasia (AIM), Cell groups (CGs)

Histological background for cytological diagnosis ASC-H

——A present state and problems——

Reiko FURUTA^{1,4)}, C. T., I. A. C., Marisa YAMADA²⁾, C. T., I. A. C., Kouichi IKEBATA²⁾, C. T., I. A. C., Naoko SUZUKI²⁾, C. T., I. A. C., Noriyuki FURUTA²⁾, C. T., C. M. I. A. C., Kuniko UTSUGI³⁾, M. D., F. I. A. C., Yuko SUGIYAMA^{2,3)}, M. D., F. I. A. C., Tomoyuki KITAGAWA¹⁾, M. D.

¹⁾Division of Pathology, The Cancer Institute, Japanese Foundation for Cancer Research

²⁾Department of Cytology, ³⁾Department of Gynecology, The Cancer Institute Hospital of JFCR

⁴⁾Division of Clinical Cytology, Department of Medical Laboratory Sciences, School of Allied Health Sciences, Kitasato University

論文刷請求先 〒 252-0373 神奈川県相模原市南区北里一丁目 15 番 1 号 北里大学医療衛生学部臨床細胞学研究室 古田玲子

平成 26 年 8 月 5 日受付

平成 26 年 11 月 19 日受理

I. はじめに

近年、細胞診の報告書が、パパニコロウ分類を一部改変した“日母分類”から“ベセスダシステム 2001 準拠子宮頸部細胞診報告様式”へ移行し¹⁾、採取器具は、綿棒からブラシ、サイトピック、ヘラが主流となり、検体処理は、直接塗抹法のほかに液状化検体からの処理法も用いられるようになってきた。ベセスダシステムで新たに設けられた ASC-H は、HSIL を除外できない異型扁平上皮と定義され、幅広い病変を含むカテゴリーであるが、ASC-H の細胞像と背景組織病変を照合し検討することは、今後の形態学的診断の質の向上を図るうえで意義があると思われる。

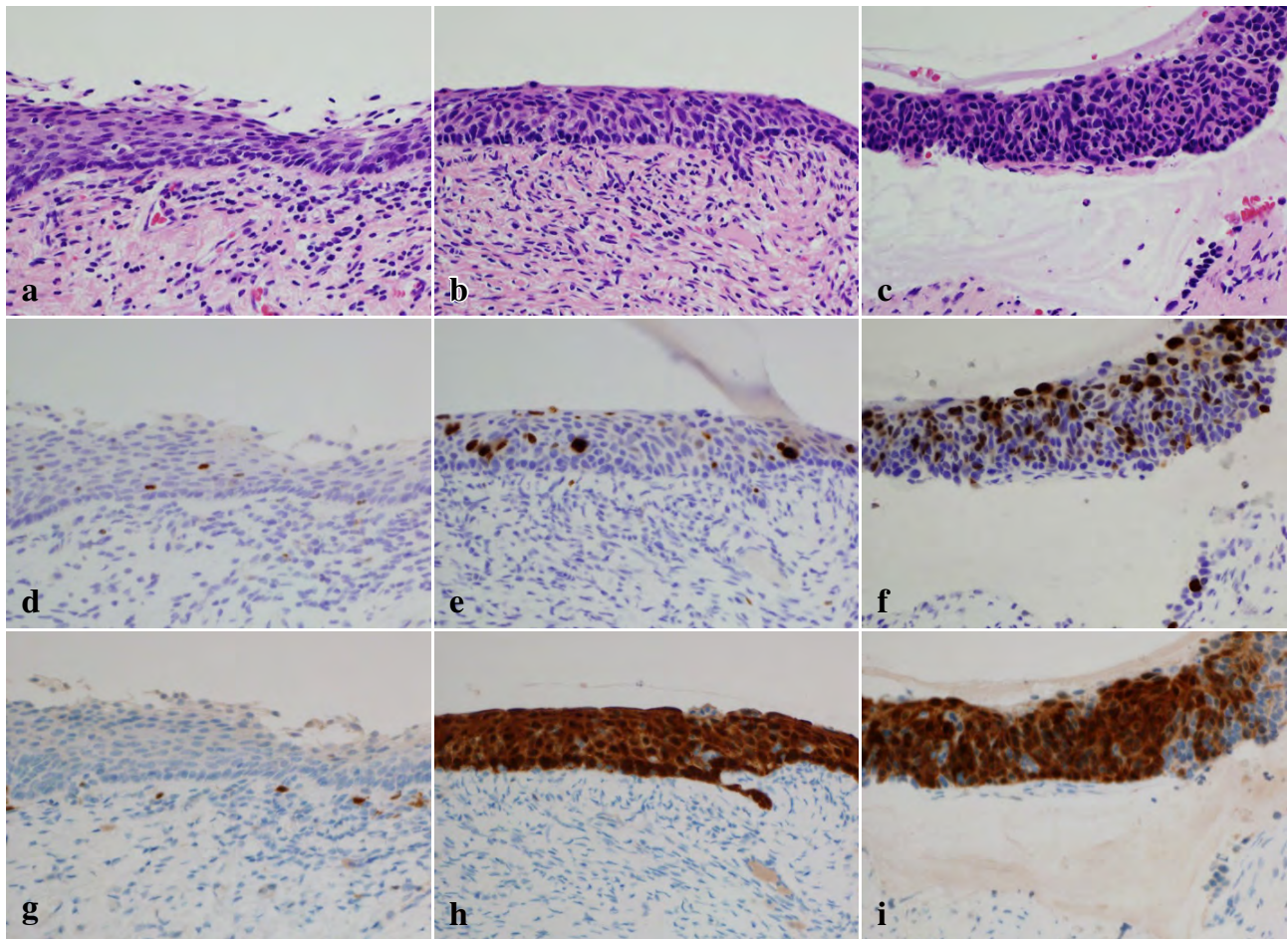


Photo. 1 a, d, g : Atrophic squamous epithelium with erosive changes. b, e, h : Atypical atrophic squamous epithelium (CIN1 or 2). c, f, i : CIN 3 (HE staining, a-c, $\times 40$, Immunohistochemistry for MIB-1, d-f, $\times 40$ and for p16, g-i, $\times 40$).

細胞診で ASC-H と判定された背景組織病変として重要であったのは次の 4 項目である。すなわち、組織診で質的な判定基準が明確に示されていない病変である 1) 萎縮重層扁平上皮の異型 2) 異型未熟 (扁平上皮) 化生上皮^{2~4)} と、採取器具や処理法の変化に応じた新たな観察視点を加えることで質的な判定が可能となる 3) 細胞集塊 Cell Groups (CGs)^{5~8)} が判定の焦点となる Carcinoma *in situ* (CIS) および 4) 低分化型の腺扁平上皮癌である。

以下にこの 4 項目についての形態的特徴や問題点および今後の展望を述べる。

細胞診と組織診標本の照合は本特集で当施設の山田らが解析した症例を用いたが、ASC-H の解析で注意すべき点については本特集論文の各施設の現状を鑑みて記した。

II. 細胞診 ASC-H の組織学的な背景病変

1. 萎縮重層扁平上皮の異型

1) 組織診の現状

Cervical Intraepithelial Neoplasia (CIN) の組織診の段階診断は、CIN3 のうち CIS の一致率が高いが、頸管炎、CIN1 (mild dysplasia) から CIN3 の severe dysplasia では、診断者間に幅が生じている問題がある。さらに閉経後の低エストロゲン下の重層扁平上皮は分化傾向に乏しく萎縮した薄層性の上皮となるため、CIN の段階診断基準が不明確で、過小/過大評価されやすい。免疫組織化学 (免疫染色) での検索で、細胞増殖のバイオマーカーである MIB-1 の陽性細胞の分布と頻度、高リスク HPV 感染の傍証として有用な p16 の発現も参考になるが、免疫染色は全例には施行されておらず、たとえ施行されていても CIN1 か 2 を明確に判別するほどの根拠にはなりにくい微妙な組織像もある (Photo. 1)。萎縮重層扁平上皮では、HPV が感染していても koilocytosis が不明確な場合が多く、CIN1~3 (severe dysplasia) では、koilocytosis 以外の HPV 感染を伴うウイルス誘導変性異型 (Viro-degenerative atypia : VDA)^{9~11)} の所見、すなわち核縁不整、核の大小不同、核の濃墨化、2 核や多核、異常核分裂像などが HPV 感染を疑う有用所見

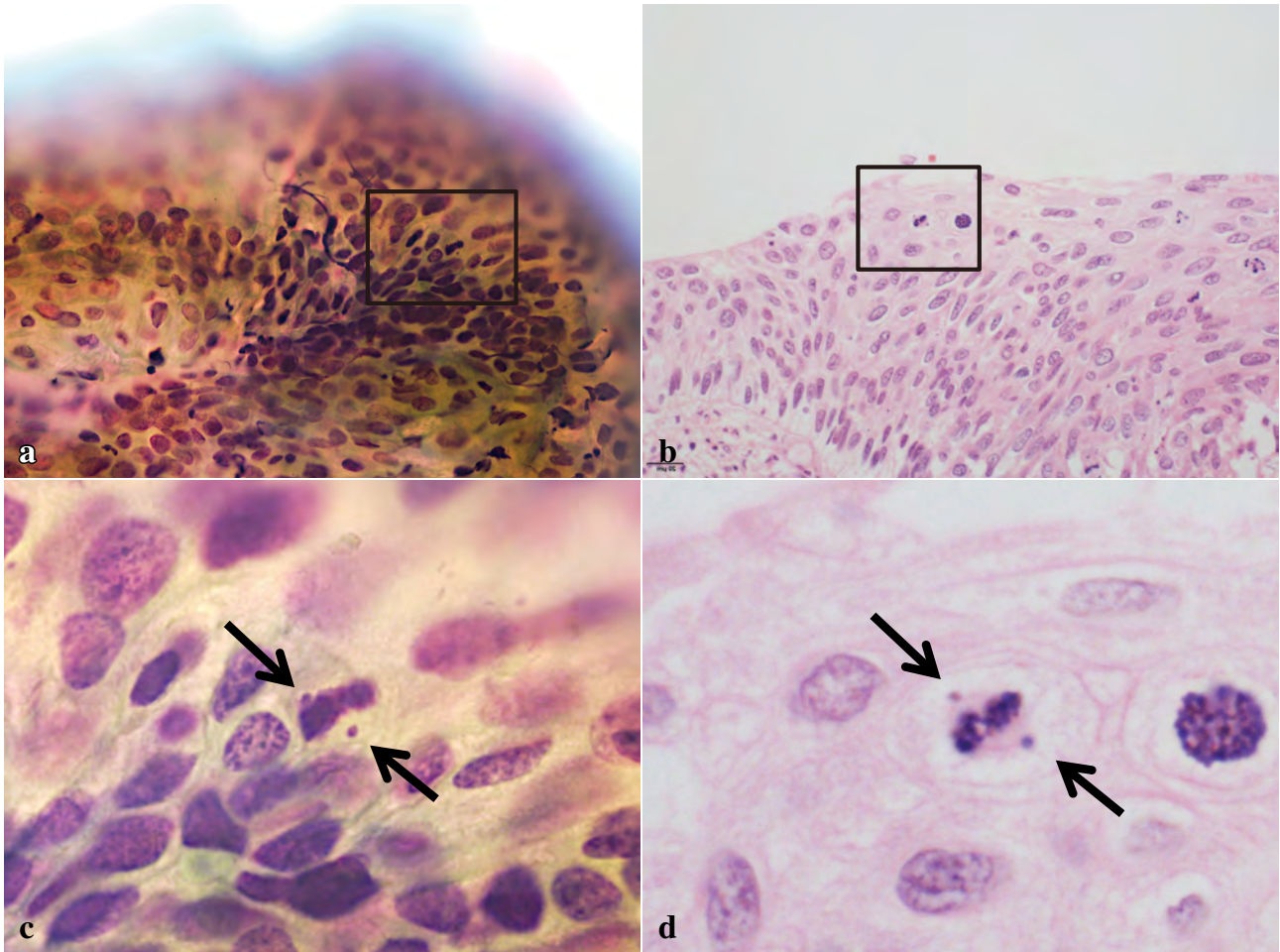


Photo. 2 Ectopic chromosome around centrosome (ECAC)

ECACs seen in the cytologic specimen (a, c) and the tissue specimen (b, d). ECAC (arrow) can be seen by adjusting the focus for the cytologic specimen (Pap. staining, a $\times 40$, c $\times 100$). ECACs are clearly visible on HE-stained sections as a tiny (approx. $0.7 \mu\text{m}$), round, dark structure often symmetrical at the bilateral centrosomes (HE-staining, b, $\times 40$, d, $\times 100$).

となる。また、アポトーシス小体や樹状細胞の混在が補助的な指標になる。核分裂像の増加（萎縮重層扁平上皮ではまれ）と Ectopic chromosome around centrosome (ECAC) の存在は、高リスク HPV 感染を反映した重要な視点となる (Photo. 2)^{11,12)}。CIN3 (CIS) は、高い核密度（重層扁平上皮の深層や予備細胞増殖上皮に比較して 2 倍以上の核密度）、高核分裂像、配列の乱れ（増殖細胞の方向が表面に向かうだけでなく過度に錯綜する）、核の濃染性、アポトーシス小体が有用な所見となる (Photo. 3)。

2) 細胞診の現状

Squamous Intraepithelial Lesion (SIL) の質的判定が不明確な分化傾向に乏しい萎縮重層扁平上皮での異型細胞は、異型の強弱によらず深層型相当の細胞であるので ASC-H になりがちであるが、異型が軽い細胞では atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US) とすべきか迷いが生じている。組織診で非特異的な炎症所見、

CIN1、CIN2 および CIN3 の severe dysplasia の診断に曖昧さがあるので、細胞診結果を組織診と照合しても解決策にはならない。CIN1 か 2 の間で悩む異型細胞を、ASC-H か ASC-US のどちらのカテゴリーに入れるべきか客観的な指標を提示するのは難しいことである。しかしながら典型的な CIS は、ASC-H よりも HSIL (CIS) とすべきで、そのためには細胞診標本でみられる CGs を 3 次的に観察し、組織診と同様な観察視点を応用し、高い核密度、高核分裂像に着目すれば、少なくとも HSIL (CIS) と判定することは可能である。HSIL (CIS) の CGs の観察の要点は、閉経前と後ではほぼ同様であるので、3. 2) で後述する「CGs としてみられる CIS の観察要点」で詳しく述べる。

3) 萎縮重層扁平上皮の異型判定の課題

萎縮重層扁平上皮の異型判定は、上述のように診断的問題があるが、採取検体量が少ないと細胞診・組織診ともにさらに質的な段階判定は困難となる。細胞診標本では、細

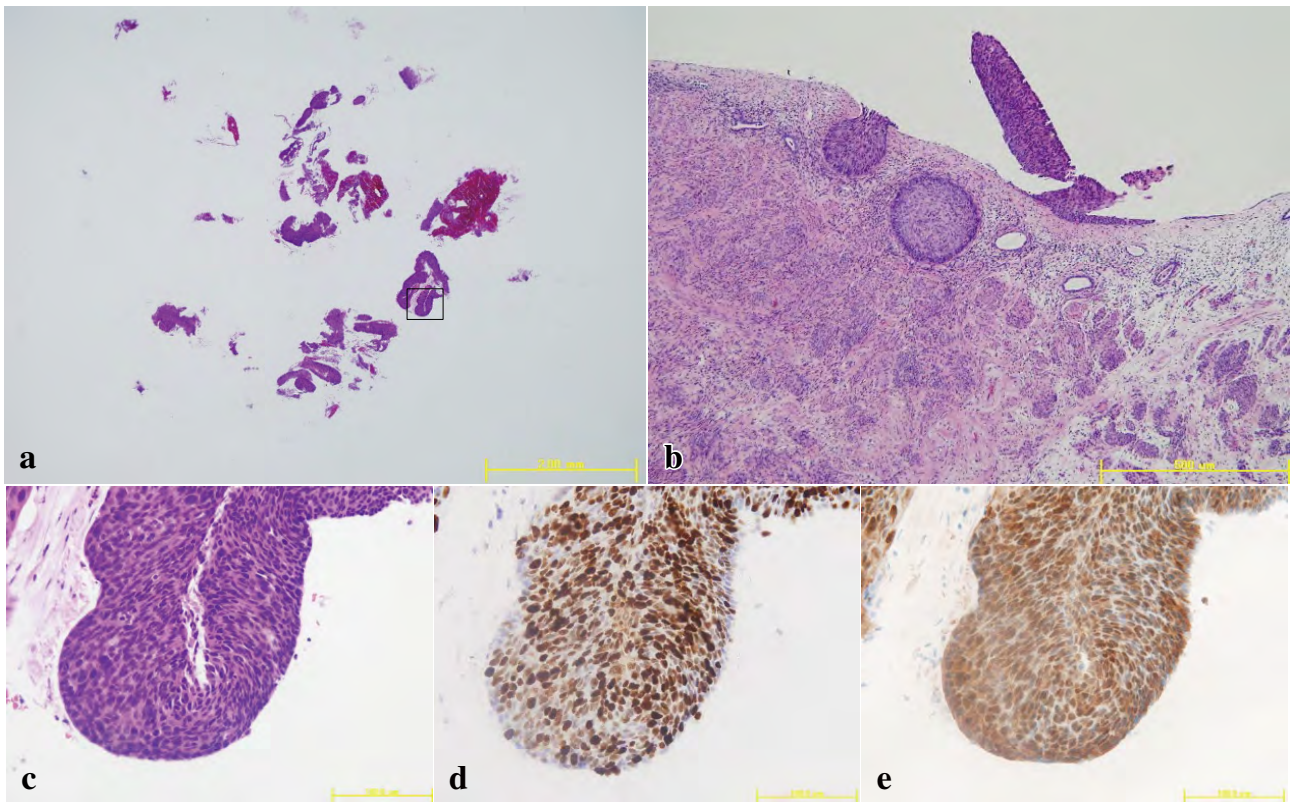


Photo. 3 a, c, d, e : Histological features of a CIN3 (CIS) case (69 years of age) in biopsy material (HE staining, a, $\times 2$ and c, $\times 40$), Immunohistochemistry for MIB-1 (d, $\times 40$) and for p16 (e, $\times 40$). b : CIS in hysterectomy material (HE staining, $\times 10$).

胞が乾燥による変性を伴いやすいこと、組織診では小片のため組織構築が不明瞭になることが主な原因である。ホルモン補充療法で重層扁平上皮を分化誘導させた後の細胞診や組織診では、HPV 粒子産生を誘導させてしまう懸念はあるが、CIN1, 2, 3 (severe dysplasia) の段階診断の程度を確定するには有用で、閉経前の CIN 病変とほぼ同様な基準での判定が可能となる。細胞診は、採取器具が綿棒よりもブラシやヘラが用いられるようになり細胞量は増えたが、表面上皮全層が組織片状に採取されることで綿棒採取では見慣れない CGs がみられるようになった。CIS は CGs の観察視点を熟知すれば的確に判定することは可能であるが、萎縮重層扁平上皮での CIN1, 2, 3 (severe dysplasia) の段階診断は、組織診断の現状を踏まえたうえで組織診および細胞診ともに、萎縮重層扁平上皮の異型病変の判定基準を根本的にどのようにすべきか明確にしていくことが課題である。

2. 異型未熟（扁平上皮）化生：Atypical immature (squamous) metaplasia (AIM)

1) 組織診の現状

AIM は、移行帯でみられる薄層性病変で、最外層に円柱上皮を認めることが多い。HPV 感染所見としてよく知られ

ている koilocytosis 以外の HPV 感染所見である VDA (特に核の大小不同、核形不整、核の濃墨化、ときには多核細胞がみられる) を呈する病変である。HPV probe を用いた *in situ* hybridization (ISH) 法で HPV DNA を検出すると、AIM の核に diffuse に陽性所見がみられ (episomal pattern)、HPV 感染細胞であることが証明される (Photo. 4a, c)。AIM と CIS を比較すると、CIS のほうが核密度が高く、hyperchromatic な核所見を呈し、ISH では dot 状の陽性所見 (integration pattern) がみられる (Photo. 4b, d)。

AIM は、「子宮頸癌取扱い規約」に表記されておらず、十分に認知されていないので、頸管炎、異型上皮 (atypical epithelium)、CIN1~3 まで幅広い判定がなされているのが現状である。

2) 細胞診の現状

AIM は、細胞診で未熟な異型化生細胞とされる細胞に合致し、細胞の大きさから、その多くが ASC-H と判定されている。CGs では集塊中に円柱上皮がみられると、ASC か AGC か悩ましい場合もある。

3) AIM 判定の課題

AIM の用語は 1983 年 Crum らが報告したのが最初である²⁾。2007 年 Iaconis らは、AIM の 37 例でパラフィン標本

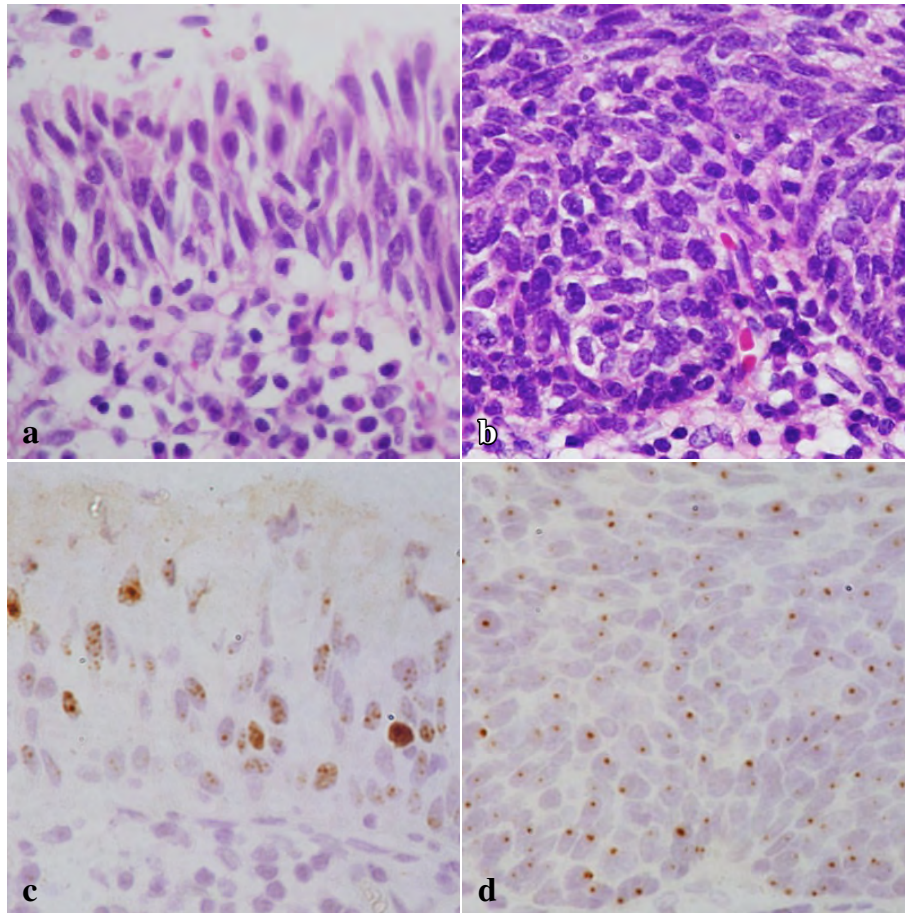


Photo. 4 a, c : Histological features of an atypical immature (squamous) metaplasia (AIM) (HE staining, a, $\times 100$). ISH shows a positive diffuse pattern for HPV (HPV DNA, c, $\times 100$). b, d : Histological features of a CIN3 (CIS) (HE staining, b, $\times 100$). ISH shows a positive dot pattern for HPV (d, GenPoint HPV DNA Probe, Dako, $\times 100$).

からの PCR による HPV の検出で、高リスク HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68, 70) が 54%, 低リスク HPV が 3%, HPV 非検出が 43% であったと報告している³⁾。われわれが中央組織診断を担当した文科省の“HPV 感染と子宮頸部発がんに関するコホート研究”で、AIM (CIN1 相当) と判断した 118 例の HPV 検出率は 102/118 (86.4%) であり、高リスク (16, 18, 31, 33, 35, 52, 58)/中間リスク (39, 45, 51, 56, 59, 68)/低リスク (6, 11 など)/型不明陽性/陰性群別に解析すると、46.6%/23.7%/3.4%/12.7%/13.6% であった。AIM がどの程度の発がんリスクなのかは一概に言いがたいが、われわれの経過観察結果からみると、その多くは CIN1、一部のみが CIN2 に相当するリスクである⁴⁾。

AIM の HPV 検出率は、AIM とされている組織の病変の質、HPV 量および検出法の違いで異なる。AIM は、その後も HPV 感染が持続し、重層扁平上皮に分化するにつれて通常の CIN1 ないし 2 に移行するか、*de novo* がんとなる

か、あるいは宿主側の免疫力で HPV が排除されるかは case by case である。また AIM は CIN のみならず腺癌や腺扁平上皮癌の前がん病変としても注目すべき病変でもある。

核分裂指数、ECAC の有無、細胞密度、免疫染色による p16、MIB-1 の結果を総合的に判断して、リスクの高低が示されるようになることが望まれるが、現時点で明確な基準がない AIM は、認知度の向上と段階評価基準の確立が課題である。

3. CIN3 (CIS) ——Cell groups (CGs) 観察の要点——

1) GCs の判定

細胞診で CGs として観察されるなかで、特に鑑別を要する病変は、萎縮した異型扁平上皮、AIM および CIS である (Photo. 5)。このなかで細胞診判定で特に早急に改善されるべきことは CIS の判定である。なぜ組織診で典型的な CIS が細胞診で ASC-H とされるのかを、組織診と細胞診を照合して検討したところ、孤立性細胞には異型がなく、CGs が判定の焦点となる場合であった。従来の孤立性細胞

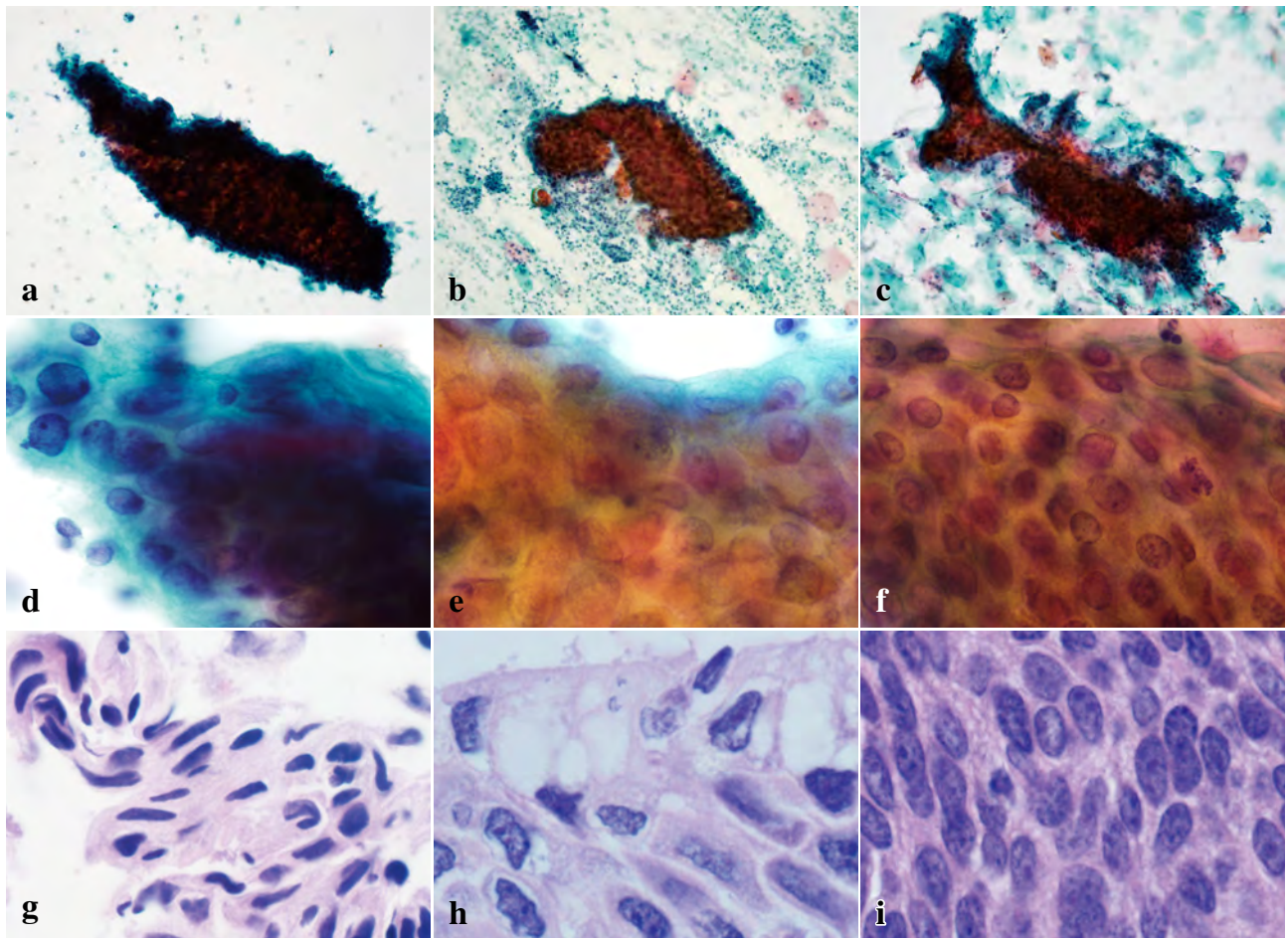


Photo. 5 a, d, g : CIN1 case (74 years of age). Atypical atrophic squamous epithelium. Atypical atrophic cell groups consist of parabasal type cells with different size nuclei, the cytoplasm of which is deeply dyed.
 b, e, h : Atypical immature (squamous) metaplasia (AIM) case (41 years of age). AIM has nuclei the size of which is slightly different and columnar epithelium with mucus is seen at the cytoplasm in the outermost layer.
 c, f, i : CIN3 (CIS) case (44 years of age). CIS is recognized as crowded cell groups. The distance between their nuclei is short. (Pap. Staining, a-c, $\times 20$, Pap. Staining, d-f, $\times 100$, HE staining, g-i, $\times 100$).

に重点をおいた観察方法では CGs は細胞が重なっているため個々の細胞の核所見を詳細にみるのが困難であるので、質的判定にいたらず、なおかつ GCs の辺縁部の観察可能である核が融解状 (Photo. 6) あるいは淡くみえると、CIS と確定することに躊躇してしまうことが原因となっていた。細胞採取器具が綿棒であったころは、CIS 由来の孤立性細胞の特徴は十分に認知されており的確に CIS と判定されていたことを考えると、新たにブラシやヘラで採取され小組織片状に削げとられた semitissue 状の CGs の観察方法を熟知することが重要である。特に液化検体から作製された標本では、固定液の中で CGs が球状化し重積性を増すので、より三次元的な観察が必要となる。核が濃染性で高い細胞密度である Hyperchromatic crowded cell groups (HCCGs) は、以前から過小/過大診断に注意を要することは指摘されていたが⁵⁻⁸⁾、CGs の辺縁の核が hyperchro-

matic ではなく融解状や淡くみえる場合でも高い核密度は有効な HSIL (CIS) 判定の基準になることを (融解状にみえる核は、CIS の細胞が変性したことで起こりうる所見であり、また生体から削げとられた新鮮な細胞は核が淡くみえることもある) 念頭に置く必要がある。

2) CGs としてみられる CIS の観察要点

Photo. 3 は CIS (69 歳) の組織生検標本と手術標本である。組織生検では上皮が間質から剥離した小片組織で (閉経後の萎縮子宮では、間質が固いためか上皮のみが削げとられたような組織であることが多い)、高い細胞密度と濃染核の所見から CIS と容易に判断できる (免疫染色では、MIB-1 は 90% 以上に陽性、p16 は全体に陽性)。その後の手術標本では、表面上皮の剥離が著明であるが、表面に少量と腺浸襲を呈した CIS を認めた。Photo. 5 は萎縮扁平上皮での異型 (CIN1)、AIM および CIS の細胞像と組織像であ

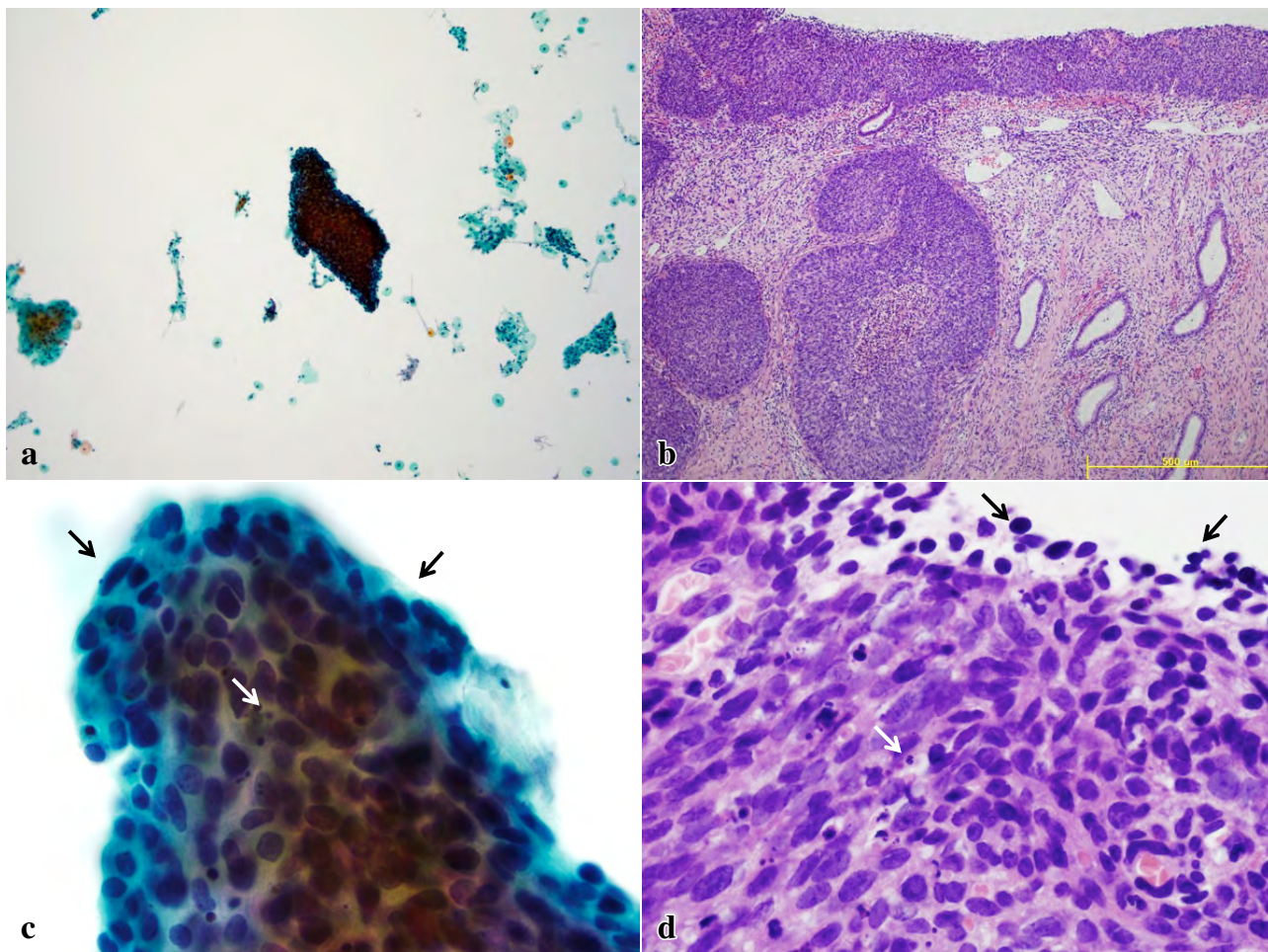


Photo. 6 a, c : Cytological features on liquid based cytology from the cervix, showing crowded cell groups : (a), dissolution of cell nucleus (c) (black arrows) and apoptosis (white arrow) (Pap. staining, a, $\times 10$, c, $\times 100$). b, d : Histological features of a CIN3 (CIS) showing dissolution of the cell nucleus (d) (black arrows) and apoptosis (white arrow) (HE staining, b, $\times 10$, d, $\times 100$).

る。細胞診標本の3次元的なCGsを観察するには、焦点をゆっくりとずらし、固定した焦点で2次元的な組織をみるように核密度を観察し、そして3次元的に細胞の厚みと配列を観察することが重要である。CISは高い核密度、すなわち重層扁平上皮の深層や予備細胞増生よりも2倍以上で、CIN1や2の大部分、AIMの細胞密度に比して核密度が高いこと、細胞配列が不規則であること、核縁がウイルス変性異型細胞のように鋸歯状不整ではなく平滑であること、核分裂像（ピントをずらしながらCGsの内部をみていくと、核分裂像がしばしば観察され、ECACも認められることがある）やアポトーシス小体が高頻度でみられることに着目すれば、HSIL (CIS) 判定は可能である (Photo. 5, 6)。

4. 低分化型の腺扁平上皮癌

特殊な低分化型の腺扁平上皮癌は、扁平上皮と腺上皮の中間的な性質を有した均一的な細胞形態を呈する癌細胞を

主体としており、HE染色組織標本では粘液が一見不明瞭なため、扁平上皮癌とされがちであるが、淡くみえる細胞質には粘液が証明される。細胞診では、多量に癌細胞が存在していてもASC-H（ときにはASC-US）とされpitfallとなりやすい (Photo. 7)。その理由は、細胞が均一的で扁平上皮化生細胞に類似し、クロマチンは微細で、CISよりも細胞質が豊かで、扁平上皮癌より細胞質は淡く、腺癌とするには粘液に乏しく、核の偏在傾向が不明確で腺管構造がみられず、変性を伴うとN/C比はより低く見え、浸潤癌でも壊死が目立たないためである。このまれな癌の細胞所見をみるうえでのポイントは、核小体が扁平上皮化生細胞よりも目立つことである。癌全体がこのような低分化癌であることはまれであるが、腺扁平上皮癌の部分像としてはそれほどまれではない。このような細胞の特徴を有した浸潤癌があることを認識していれば細胞診でも躊躇することなく癌と判定することが可能である。

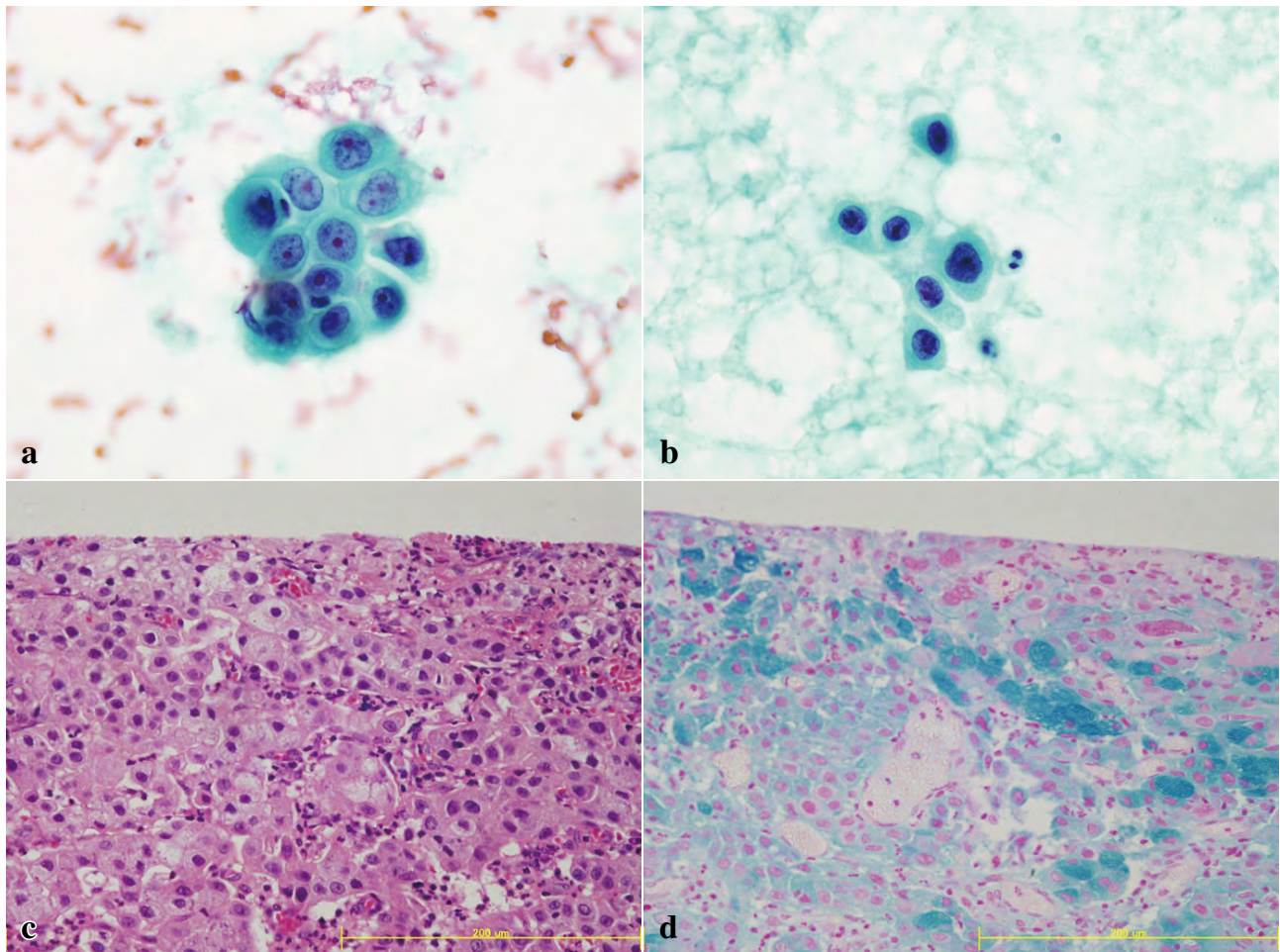


Photo. 7 Adenosquamous carcinoma, poorly differentiated, invasive, of the uterine cervix. a, b : Cytological findings. The cancer cells resemble squamous metaplastic cells, but the nucleoli are more prominent than in the case of the latter (Pap. staining, a, $\times 100$, b, $\times 100$). c, d : Histological features of the cells having mucin in the cytoplasm in parts (HE staining, c, $\times 40$, Alcian blue staining, d, $\times 40$).

III. ASC-H の解析で注意すべき点

癌に対して放射線療法や化学療法などの治療施行後の異型細胞は、細胞診のベセスダシステム報告様式の説明¹⁾では「放射線療法後で HSIL や癌との判別が不可能な場合には、ASC-H と判断することが妥当である」と注釈に書かれている。癌治療後の良悪判定不可能な異型細胞の分類は、ASC-H ではなく別の項目にするとわかりやすくなると思うが、現状の TBS 報告様式では、ASC-H に含め、所見に説明を加えることで対応するしかない。少なくとも ASC-H を解析する際には、母集団に癌治療例を含むかどうかで ASC-H の比率が異なってくるので検診施設と、主に精査や治療を目的とした施設との間で ASC-H を比較検討するときには、癌治療例を別に取扱い議論することが必要である。今後、放射線や抗癌剤治療後の異型を、各種治療法別に判

定基準を明確にしていくことが組織診・細胞診ともに課題である。

細胞診検査用に、ブラシ、サイトピック、ヘラで病変の全層が削げとるように採取された後に生検された組織標本では、粘膜表面上皮の剥離が著しく、残存している上皮も非常に少量で、深層の数層のみが残っている状態や挫滅が加わっているために病変の程度や病変部位の認識が困難となる弊害が生じている。細胞診と組織診の結果を照合して検討する際、特に結果が乖離している例では、病変部が十分に採取されている組織標本での診断であるか確認したうえで検討することが肝要である。細胞診検体の細胞量が十分に確保されるとともに、質の良い生検組織検体が得られるように、採取時期や採取方法の再考が望まれる。

IV. ま と め

細胞診 ASC-H の組織学的な背景病変を挙げ、組織診と細胞診の現状および課題、CGs としてみられる細胞診の CIS の観察要点、pitfall になりがちなまれな癌の特徴および ASC-H 解析での問題点について述べた。

ASC-H は、組織診の現状からみても過小/過大判定を避けるためには都合のよいカテゴリーであるが、一方では新たな観察視点を積極的に取り入れることで、その幅を狭めることが可能であると考ええる。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第 51 回日本臨床細胞学会秋期大会(2012 年 11 月、新潟)にて発表した。

Abstract

The histological background for the cytological diagnosis of high-grade squamous intraepithelial lesions (ASC-H) was analysed using a parallel observation. Although ASC-H is defined as atypical squamous epithelium which cannot exclude high-grade squamous epithelial lesions (HSILs) and includes a wide range of pathological changes, the following four categories were found important as background lesions: 1. Atypical atrophic squamous epithelium, 2. Atypical immature (squamous) metaplasia, 3. Carcinoma *in situ* (CIS) (when accepted as Cell Groups [CGs] in cytological diagnosis), and 4. Poorly differentiated type adenosquamous carcinoma. Although histologically uncertain lesions are included in ASC-H, with better knowledge about those histological lesions and CGs, cytologists may be able to give ASC-H cases, at least in part, more distinct or accurate diagnoses.

文 献

- 1) 平井康夫, 監訳. ベセスダシステム 2001 アトラス. 東京: シュ

- プリンガー・ジャパン; 2007.
- 2) Crum, C. P., Egawa, K., Fu, Y. S., Lancaster, W. D., Barron, B., Levine, R. U., et al. Atypical immature metaplasia (AIM). A subset of human papilloma virus infection of the cervix. *Cancer* 1983; 51 (12): 2214-2219.
- 3) Iaconis, L., Hyjek, E., Ellenson, L. H., Pirog, E. C. p16 and Ki-67 immunostaining in atypical immature squamous metaplasia of the uterine cervix: correlation with human papillomavirus detection. *Arch Pathol Lab Med* 2007; 131 (9): 1343-1349.
- 4) 古田玲子, 秋山 太, 平井康夫, 吉川裕之, 北川知之. HPV 感染を伴った子宮頸部移行帯の異型未熟化生 (atypical immature metaplasia: AIM) のリスク評価. *日病理会誌* 2010; 99: 205.
- 5) Croll, E., Rana, D. N., Walton, L. J. Hyperchromatic crowded cell groups in gynecological liquid-based cytology samples. *Br J Biomed Sci* 2010; 67 (3): 154-163; quiz 165.
- 6) DeMay, R. M. Hyperchromatic crowded groups: Pitfalls in pap smear diagnosis. *Am J Clin Pathol* 2000; 114: S36-S43.
- 7) Renshaw, A. A., Mody, D. R., Wang, E., Haja, J., Colgan, T. J. Hyperchromatic crowded groups in cervical cytology-differing appearances and interpretations in conventional and ThinPrep preparations: a study from the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130 (3): 332-336.
- 8) Gupta, N., John, D., Dudding, N., Crossley, J., Smith, J. H. Factors contributing to false-negative and potential false-negative cytology reports in SurePath™ liquid-based cervical cytology. *Cytopathology* 2013; 24 (1): 39-43.
- 9) 古田玲子. 子宮頸癌発生と CIN の病理組織学的所見. *産科と婦人科* 2006; 73: 204-210.
- 10) 古田玲子, 北川知行. HPV と婦人科がん. *病理と臨床* 2013; 31 (2): 116-124.
- 11) 古田玲子, 北川知行. 子宮頸部“前癌病変”のリスク評価. *日本臨床細胞学会島根県支部会誌* 2008; 19: 106.
- 12) Furuta, R., Hirai, Y., Katase, K., Tate, S., Kawaguchi, T., Akiyama, F., et al. Ectopic chromosome around centrosome in metaphase cells as a marker of high-risk Human papillomavirus-associated cervical intraepithelial neoplasias. *Int J Cancer* 2003; 106: 167-171.

特 集

がん専門病院の ASC-H 判定の現状と年齢層別にみた細胞像の特徴

山田麻里沙¹⁾ 古田 則行¹⁾ 古田 玲子²⁾ 星 利良¹⁾
 伊藤 崇彦¹⁾ 鈴木奈緒子¹⁾ 池畑 浩一¹⁾ 宇津木久仁子³⁾
 小松 京子¹⁾ 杉山 裕子^{1,3)}

公益財団法人がん研究会有明病院臨床病理センター細胞診断部¹⁾,

公益財団法人がん研究会がん研究所病理部²⁾, 公益財団法人がん研究会有明病院婦人科³⁾

目的：がん専門病院の ASC-H 判定の現状と年齢層別にみた細胞像の特徴を明らかにする。

方法：2009 年 1 月～2011 年 12 月に採取された子宮頸部細胞診検体 27379 例を対象とし ASC-H の割合を調べた。3 ヶ月以内に施行された組織診結果と細胞所見を年齢層別に比較し、組織診が CIS および浸潤癌であった例の細胞像を検討した。

成績：1) ASC 中の ASC-H の割合は 33.1%であった。2) 組織診施行率は 68.4%で、CIN2 以上が 46.2%を占めており、CIN3 以上は 20～50 歳代より 60～80 歳代で有意に高率であった。3) 年齢層別の ASC-H 例の細胞像の特徴は 20～50 歳代は予備細胞ないし未熟扁平化生細胞に類似した異型細胞、60～80 歳代は核変性ないしクロマチン融解状の傍基底型異型細胞であった。4) 組織診で CIS, MIC であった例を再鏡検すると、CIS の半数と MIC の全例に核分裂像を伴う核密度の高い不規則重積細胞集塊を認めた。

結論：当院の ASC-H の割合は 33.1%であり、その細胞像は 20～50 歳代と 60～80 歳代で違いを認めた。細胞像を検討した結果、HSIL 以上の病変と判定すべき所見を認めた。

Key words : Uterine Cervix, The Bethesda System, ASC-H

I. はじめに

Cytological characteristics of atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H) in cancer institute hospital, with particular focus on age distribution

Marisa YAMADA¹⁾, C. T., I. A. C., Noriyuki FURUTA¹⁾, C. T., C. M. I. A. C., Reiko FURUTA²⁾, C. T., I. A. C., Rira HOSHI¹⁾, C. T., I. A. C., Takahiko ITO¹⁾, C. T., I. A. C., Naoko SUZUKI¹⁾, C. T., I. A. C., Kouichi IKEBATA¹⁾, C. T., I. A. C., Kuniko UTSUGI³⁾, M. D., F. I. A. C., Kyoko KOMATSU¹⁾, C. T., C. M. I. A. C., Yuko SUGIYAMA^{1,3)}, M. D., F. I. A. C.

¹⁾Department of Cytology, Cancer Institute Hospital

²⁾Division of Pathology, The Cancer Institute, Japanese Foundation for Cancer Research

³⁾Department of Gynecology, Cancer Institute Hospital

論文別刷請求先 〒135-8550 東京都江東区有明3の8の31 公益財団法人がん研究会有明病院臨床病理センター細胞診断部 山田麻里沙

平成 26 年 8 月 5 日受付

平成 27 年 4 月 30 日受理

異型扁平上皮細胞 (atypical squamous cells : ASC)^{1,2)} は、子宮頸部上皮内腫瘍 (cervical intraepithelial neoplasia : CIN) や癌の可能性を示すものだけではなく、非腫瘍性変化 (炎症・乾燥・萎縮や標本作製時のアーチファクト) までも含む幅の広いカテゴリーであり¹⁾、その判定は主観的な要素を含むため、検者間や施設間でその割合に差が生じやすい。また、がん専門病院の主な被験者は、他施設での細胞診および組織診施行後やがん治療中・後の有病者であるため、HSIL を除外できない異型扁平上皮細胞 (atypical squamous cells, cannot exclude HSIL : ASC-H) の割合が高くなると考えられる。今回、当院の ASC-H 例の組織診結果と ASC-H と判定当時の細胞所見とを照合し、年齢層別に ASC-H とした細胞像の特徴を検討した。また、上皮内癌

Table 1 Histological diagnosis of ASC-H cases

Histological diagnosis	Number of cases diagnosis as ASC-H
Insufficient material	3 (1.4%)
Atypical epithelium	29 (13.1%)
Chronic cervicitis	48 (21.7%)
CIN1 (Mild dysplasia)	39 (17.6%)
CIN2 (Moderate dysplasia)	20 (9.0%)
CIN3 (Severe dysplasia)	15 (6.8%)
CIN3 (Carcinoma <i>in situ</i>)	58 (26.2%)
Microinvasive squamous cell carcinoma	4 (1.8%)
Squamous cell carcinoma	1 (0.5%)
Adenosquamous carcinoma	4 (1.8%)
Total	221 (100%)

CIN : cervical intraepithelial neoplasia

(carcinoma *in situ* : CIS) および浸潤癌であった例の細胞像の特徴を再鏡検により後方視的に検討した。

II. 対象と方法

2009 年 1 月～2011 年 12 月に当院婦人科で採取された検体のなかで、従来法で作製された子宮頸部擦過標本 27379 例を対象とした。1) ASC に占める ASC-H の割合を調べた。2) ASC-H と判定後 3 ヶ月以内に施行された組織診結果を調べ、さらに 10 歳ごとの年齢で層別化し比較した。3) ASC-H 例の細胞所見を集計し、年齢層別にみた細胞像の特徴を調べ、組織診結果と照合した。4) 組織診で CIS および浸潤癌であった細胞像を再鏡検した。有意差検定は χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。なお、当院の子宮頸部細胞診採取法は、子宮頸部の移行帯の状態によって医師が採取器具を選択しており、移行帯を子宮腔部に確認できる場合にはブルーム型ブラシまたは綿棒、移行帯を確認できない場合には頸管ブラシが主に使用されている³⁾。

III. 結 果

1. ASC 中の ASC-H の割合

子宮頸部擦過標本 27379 例中 ASC と判定されたのは 977 例 (3.6%) で、意義不明な異型扁平上皮細胞 (atypical squamous cells of undetermined significance : ASC-US) は 654 例 (2.4%) であった。ASC-H は 323 例であり、ASC に占める ASC-H の割合は 33.1% であった。

2. ASC-H 例の組織診施行率、診断結果および年齢層別にみた比較

ASC-H と判定後 3 ヶ月以内に組織診が施行されたのは 323 例中 221 例 (68.4%) であった。221 例中 CIN2 以上が

102 例 (46.2%)、治療の対象となる CIN3 以上の病変に限定すると 82 例 (37.1%) で、高度異形成が 15 例 (6.8%)、CIS が 58 例 (26.2%)、微小浸潤性扁平上皮癌 (microinvasive squamous cell carcinoma : MIC) が 4 例 (1.8%)、扁平上皮癌 (squamous cell carcinoma : SCC) が 1 例 (0.5%)、腺扁平上皮癌が 4 例 (1.8%) であった (Table 1)。

ASC-H と判定後、組織診が施行された 221 例を 10 歳ごとの年齢で層別化し、組織診結果を比較した (Table 2)。20～50 歳代と 60～80 歳代の 2 群間で病変の診断率をみると、20～50 歳代は頸管炎から CIN2 までの病変が 91 例 (52.0%)、CIN3 以上の病変は 58 例 (33.1%) であったのに対し、60～80 歳代はそれぞれ 16 例 (34.8%)、24 例 (52.2%) であり、20～50 歳代より 60～80 歳代のほうが有意に CIN3 以上と診断されていた ($p = 0.017$)。2 群間ともに最も高頻度であったのは CIS で、20～50 歳代は 175 例中 39 例 (22.3%)、60～80 歳代は 46 例中 19 例 (41.3%) であった。

3. ASC-H 例の年齢層別にみた細胞像の特徴と組織診結果との照合

ASC-H と判定した細胞所見を集計した。1 例中に複数の所見が記載されていた場合には、それぞれ 1 所見とした。ASC-H とした理由は 2 つに大別され「異型細胞数が少数」「血液に埋没・塗抹が厚い」「乾燥・挫滅」という標本作製過程での量的・人工的要因が 23.8%、「核異型が乏しい」「予備細胞ないし未熟扁平化生細胞との鑑別 (化生様細胞を含む)」「腺細胞との移行像がある」「萎縮性変化を伴う異型」「核変性ないしクロマチン融解状」という細胞自体の質的要因が 76.2% であった。

ASC-H とした細胞所見の特徴を 20～50 歳代と、60～80 歳代の 2 群間でみると、最も多かった質的要因は「核異型が乏しい」で、20～50 歳代は 43.1%、60～80 歳代では 39.1% であった。それに次ぐ所見は、20～50 歳代は「予備細胞な

Table 2 Histological diagnosis and age distribution of ASC-H cases

Histological diagnosis	age	20 s	30 s	40 s	50 s	60 s	70 s	80 s	20 s~50 s	60 s~80 s
Insufficient material		0	0	0	1	0	2	0	1 (0.6%)	2 (4.3%)
Atypical epithelium		2	3	12	8	1	3	0	25 (14.3%)	4 (8.7%)
Chronic cervicitis		0	7	19	7	9	6	0	33 (18.9%)	15 (32.6%)
CIN1 (Mild dysplasia)		4	8	18	8	0	1	0	38 (21.7%)	91 (52.0%)
CIN2 (Moderate dysplasia)		3	10	5	2	0	0	0	20 (11.4%)	1 (2.2%)
CIN3 (Severe dysplasia)		0	6	4	2	3	0	0	12 (6.9%)	0 (0%)
CIN3 (Carcinoma <i>in situ</i>)		5	9	19	6	14	4	1	39 (22.3%)	3 (6.5%)
Microinvasive squamous cell carcinoma		0	0	1	1	2	0	0	2 (1.1%)	19 (41.3%)
Squamous cell carcinoma		0	0	1	0	0	0	0	1 (0.6%)	2 (4.3%)
Adenosquamous carcinoma		0	2	2	0	0	0	0	4 (2.3%)	0 (0%)
Total (n = 221)		14	45	81	35	29	16	1	175 (100%)	46 (100%)

CIN : cervical intraepithelial neoplasia, *p = 0.017

Table 3 The Cytological characteristics of ASC-H cases

The Cytological characteristics of ASC-H	age	20 s~50 s	60 s~80 s	p value
Few atypical cells		63 (21.2%)	15 (23.4%)	0.69
Buried in blood or thick specimen		2 (0.7%)	0 (0%)	—
Dry or crushed		5 (1.7%)	1 (1.6%)	0.95
Slight nuclear atypia		128 (43.1%)	25 (39.1%)	0.55
Resembles reserve cells or immature metaplasia cells		69 (23.2%)	3 (4.7%)	*0.00076
Aggregates with gland cells		12 (4.0%)	1 (1.6%)	0.33
Atypical cells with atrophic change		2 (0.7%)	7 (10.9%)	*<0.0001
Degenerated nuclei · smudged nuclei		16 (5.4%)	12 (18.7%)	*0.00029
Total (n = 361)		297 (100%)	64 (100%)	

*p<0.05

Table 4 Histological findings of carcinoma *in situ* cases diagnosed as ASC-H

The Cytological characteristics of ASC-H	age	20 s~50 s	60 s~80 s	p value
Few atypical cells		8 (18.6%)	1 (5.0%)	0.15
Buried in blood or thick specimen		0 (0%)	1 (5.0%)	—
Dry or crushed		1 (2.3%)	0 (0%)	—
Slight nuclear atypia		21 (48.8%)	10 (50.0%)	0.93
Resembles reserve cells or immature metaplasia cells		11 (25.6%)	2 (10.0%)	0.15
Aggregates with gland cells		1 (2.3%)	0 (0%)	—
Atypical cells with atrophic change		0 (0%)	1 (5.0%)	—
Degenerated nuclei · smudged nuclei		1 (2.3%)	5 (25.0%)	*0.0043
Total (n = 63)		43 (100%)	20 (100%)	

*p<0.05

いし未熟扁平上皮化生細胞との鑑別（化生様細胞を含む）」が有意に高く（ $p=0.00076$ ），60～80 歳代では「核変性およびクロマチン融解状」が有意に高率であった（ $p=0.00029$ ）（Table 3）。

組織診で CIS および浸潤癌と診断された例の細胞所見をそれぞれ集計すると，CIS と診断された例は「核異型が乏しい」が最も多く，20～50 歳代で 48.8%，60～80 歳代では

50.0%を占めていた（Table 4）。それに次ぐ所見は，20～50 歳代では「予備細胞ないし未熟扁平上皮化生細胞との鑑別（化生様細胞を含む）」が 25.6%（Photo. 1），60～80 歳代では「核変性ないしクロマチン融解状」が 25.0%（Photo. 2）であった。MIC と診断された例は 20～50 歳代が「核異型が乏しい」，60～80 歳代が「核変性ないしクロマチン融解状」という所見であった。SCC と診断された例は，「異型

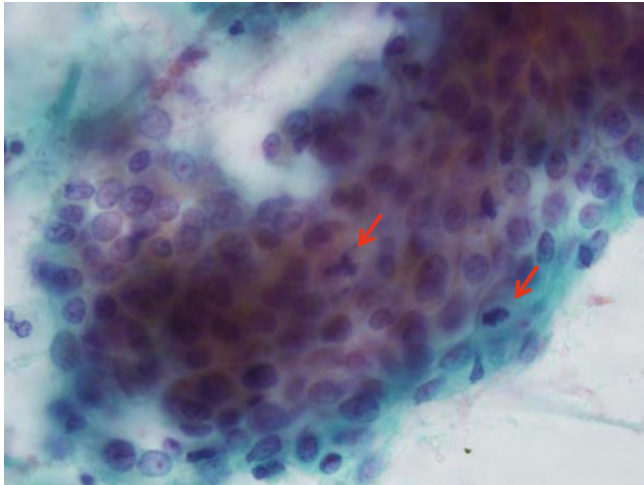


Photo. 1 Cytological finding of ASC-H from cases in the 20 s to 50 s age group
Atypical squamous cells resemble reserve cells or immature metaplasia cells. Prominent nucleoli are observed. Mitosis is also observed (arrows) (Papanicolaou staining, $\times 100$).
The histological diagnosis was CIN3 (Carcinoma *in situ*).

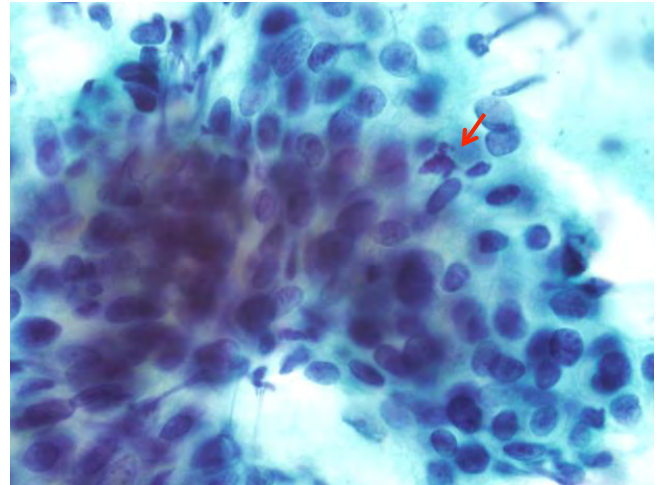


Photo. 2 Cytological finding of ASC-H from cases in the 60 s to 80 s age group
Atypical squamous cell with degenerated nuclei (smudged nuclei). Mitosis is observed (arrow) (Papanicolaou staining, $\times 100$).
The histological diagnosis was CIN3 (Carcinoma *in situ*).

細胞が少数」かつ「血液に埋没」という量的・人工的要因であった。腺扁平上皮癌と診断されたのは4例ですべて20～50歳代であり、4例中3例の細胞所見は「予備細胞ないし未熟扁平上皮化生細胞との鑑別（化生様細胞を含む）」であった。残り1例は腺上皮系異型細胞集塊と扁平上皮系異型細胞集塊の2種類の異型細胞がみられたが、いずれも「核異型が乏しい」という理由からASC-Hおよび異型腺細胞（atypical glandular cells：AGC）と判定されていた。

4. 組織診がCISおよび浸潤癌であったASC-H例の再鏡検による細胞像の検討

組織診でCIS以上の病変と診断された67例のうち、量的・人工的要因でASC-Hと判定されたSCCの1例を除く66例の細胞診標本を再鏡検した。

組織診でCISと診断された58例中29例（50.0%）で、核分裂像を伴う核密度の高い不規則重積細胞集塊が比較的大きな集塊として認められた（Photo. 1, 2）。その出現頻度を20～50歳代と60～80歳代の2群間で比較すると、20～50歳代は39例中14例（35.9%）、60～80歳代は19例中15例（78.9%）であり、60～80歳代のほうが有意に高率であった（ $p=0.0051$ ）。なお、核分裂像に関しては集塊内に1個でも認めた場合には所見ありとして集計した。

組織診でMICと診断された4例は20～50歳代が2例、60～80歳代が2例であり、いずれも背景に浸潤をうかがわせる壊死物質がみられず、先に述べた組織診でCISと診断された例と同様の所見がみられた。組織診で腺扁平上皮癌

と診断された4例はすべて20～50歳代であり、そのうち3例は、背景に壊死物質がみられず、核と核小体が腫大した扁平上皮化生様の異型細胞で構成された核分裂像を伴う不規則重積細胞集塊がみられた。この細胞は核中心性に微細なクロマチンを有しており、扁平上皮型の異型細胞としてはN/C比の増加に乏しく、腺の異型としては粘液産生に乏しい細胞であり、扁平上皮と腺上皮細胞の中間的な性質を有した細胞形態を呈していた。しかしながら、通常の扁平上皮化生細胞よりも核小体が腫大していた。組織標本をみると、主に細胞診標本と同様の形態を呈する癌細胞がシート状ないし小胞巣状に間質に浸潤するまれな組織像を呈していた（Photo. 3）。残り1例は浸潤した高分化な頸部腺癌とCISが連続性にみられた腺扁平上皮癌であった。

組織診で頸管炎と診断された48例のうち、2年以上の経過観察をされ、かつCIN2以上の病変が検出されなかった例は13例あり20～50歳代は10例（76.9%）、60～80歳代は3例（23.1%）であった。この例を再鏡検すると、核分裂像を伴う核密度の高い不規則重積細胞集塊はみられなかった。

IV. 考 察

ベセスダシステム2001ではASC-Hは全ASCの10%以下であることが期待されているが¹⁾、今回の当院のASC-Hの割合は33.1%と期待値よりも高率であった。ASC-Hと判定後3ヵ月以内に組織診が施行されたのは221例（68.4%）

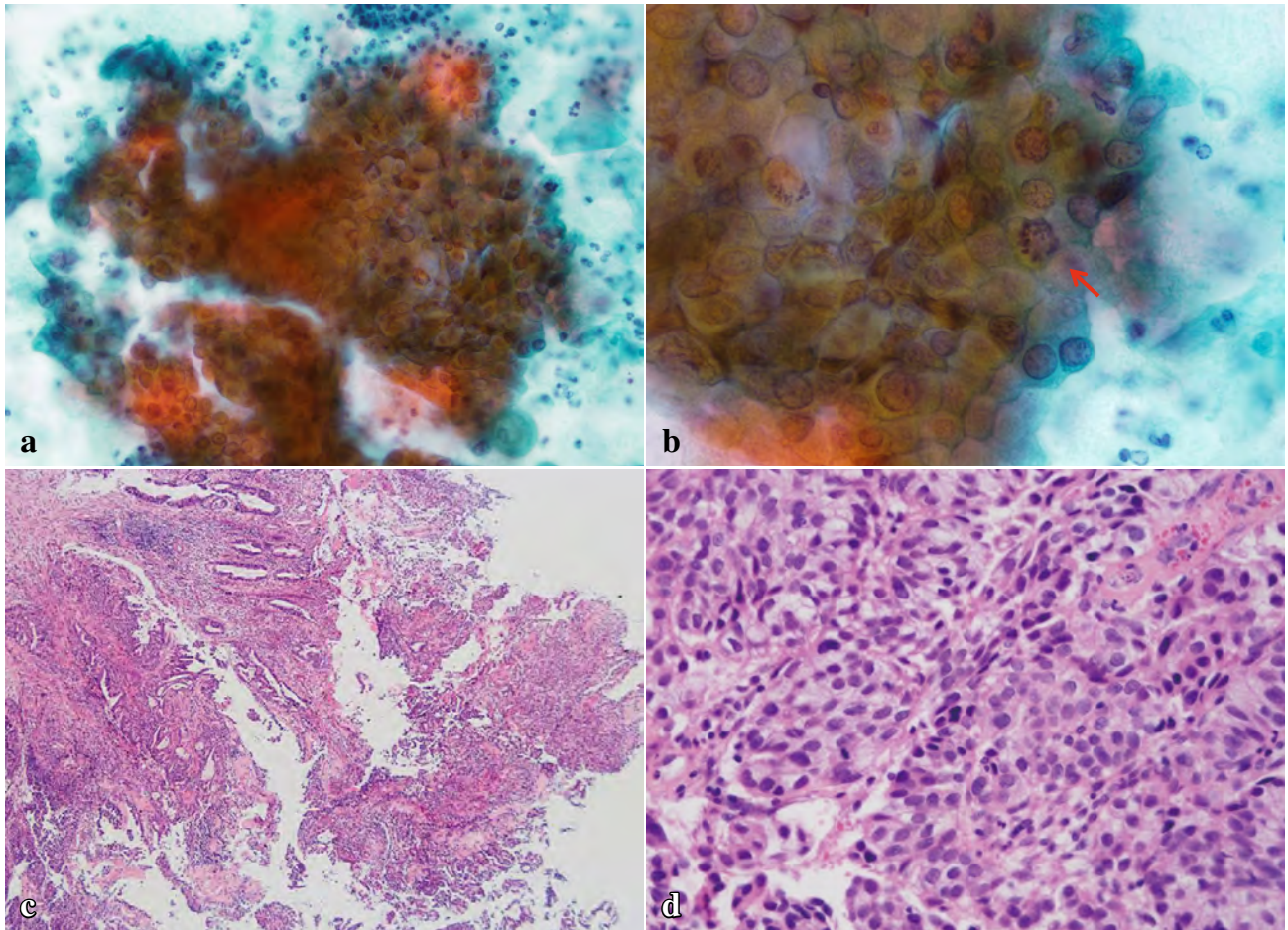


Photo. 3 a : Cytological finding of an invasive adenosquamous carcinoma case which was diagnosed as ASC-H. Necrosis is not seen in the background. Atypical squamous cells resemble reserve cells or immature metaplasia cells (Papanicolaou staining, $\times 40$).
 b : Enlarged nuclei with fine granular chromatin. Prominent nucleoli are observed. Mitosis is observed (arrow) (Papanicolaou staining, $\times 100$) (Papanicolaou staining, $\times 100$).
 c : Histological findings of an invasive adenosquamous carcinoma case which was diagnosed as ASC-H (HE staining, $\times 5$).
 d : The tumor cells resemble reserve cells or immature metaplasia cells. Nuclear atypia is mild (HE, staining $\times 40$).

で、そのなかの 102 例 (46.2%) で CIN2 以上の病変が検出された。さらに子宮頸癌治療ガイドライン⁴⁾上、治療の対象となる CIN3 や浸潤癌が 82 例 (37.1%) 含まれており、特に CIS が 58 例 (26.2%) で最も多く認められた。年齢で層別化し組織診結果と比較すると、CIN3 以上の病変の割合は 20~50 歳代よりも、60~80 歳代で有意に高率であった。従来の報告では、閉経後の ASC-H 例は、組織診で HSIL またはそれ以上の病変が診断される頻度が若年層の頻度に比べ低い傾向があるとされている⁵⁻⁷⁾。その理由として閉経後では、乾燥によるアーチファクトや萎縮性膣炎に伴う炎症および変性による変化が ASC-H として判定されることが挙げられている^{8,9)}。一方、当院の 60~80 歳代の ASC-H 例は、CIN3 以上の病変の占める割合が 20~50 歳代の頻度に比べ高率であった。その理由として、60~80 歳代では乾燥によるアーチファクトや萎縮性膣炎に伴う炎症および変

性による変化は細胞所見が乏しいとして陰性や ASC-US とされ、相対的にみて CIN3 以上の病変の占める割合が高率となったと推測される。

ASC-H とした理由は、20~50 歳代と 60~80 歳代では異なり、20~50 歳代は予備細胞ないし未熟扁平上皮化生細胞との鑑別 (化生様細胞を含む) で、いずれもクロマチンが微細で核小体が腫大している細胞であった。一方、60~80 歳代では核変性ないしクロマチン融解状という所見であった。

組織診が施行された ASC-H 例のなかで、最も多くを占めていた病変は CIS であったが、その半数の例では細胞が大型の集塊として認められた。大型の細胞集塊がみられる主な要因としては、採取器具としてブルーム型ブラシや頸管ブラシを使用することにより組織片状に細胞が採取されることが考えられた。ASC-H と判定した当時は、集塊よりも個々の細胞の核所見を重視しており、予備細胞ないし未熟

扁平上皮化生細胞との鑑別（化生様細胞を含む）、核変性ないしクロマチン融解状という細胞所見を認めた場合や、集塊の重積性が強く構成するすべての細胞の核の観察が困難な場合には HSIL（特に CIS）と判定されず ASC-H とされていた。

再鏡検の結果、組織診で CIS と診断された例の半数、MIC と診断された全例で核分裂像を伴う核密度の高い不規則重積細胞集塊を認めており、核所見の判定に苦慮する場合でも、核分裂像を伴う核密度の高い不規則重積細胞集塊がみられた場合には HSIL と判定すべきであると考えられた。組織診で CIS であった例では、20～50 歳代と比較すると、60～80 歳代で有意にこの所見がみられたため、60～80 歳代において核分裂像を伴う核密度の高い不規則重積細胞集塊を認めた場合は特に注意する必要があることが示唆された。

ASC-H 例のなかに過小判定してはならないまれな形態を呈する腺扁平上皮癌が 3 例含まれており、今後はこの細胞の特徴を認識し、注意深く判定する必要があると考えられた。

がん専門病院である当院の ASC-H の割合は 33.1% であったが、今回の検討での再鏡検の結果、少なくとも組織診で CIS であった例の半数、MIC の全例は、今後 HSIL ないしそれ以上の病変と判定可能になるとと思われる。しかしながら、それらの例を除いても ASC-H の割合は 29.7% で、なお期待値である全 ASC の 10% を超える結果であった。現段階では ASC-H とせざるをえない例が存在しており、さらに ASC-H の割合を減らすことが可能か、今後の検討課題としたい。

V. 総 括

がん専門病院では ASC-H の割合は期待値よりも高率であった。年齢層別にみると、ASC-H 例の細胞所見は 20～50 歳代、60～80 歳代で違いがみられた。ASC-H 例の細胞像を検討した結果、HSIL と判定することが可能となる細胞集塊の特徴を認知することができた。

筆者らは開示すべき利益相反はありません。

本論文の要旨は第 51 回日本臨床細胞学会秋期大会（2012 年 11 月、新潟）にて発表した。

本研究は院内の臨床研究倫理審査委員会での承認を受け、診断・解析結果およびその管理には、プライバシーに十分な配慮を払った（公益財団法人がん研究会有明病院 IRB 承認番号 第 2012-1049 号）。

Abstract

Objective : The aim of this study was to clarify the cytological characteristics of atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H) in cancer institute hospital, with particular focus on age distribution.

Study Design : We examined ASC-H cases encountered during a 3-year period in our hospital. The results were compared to the histological diagnosis. The cytological findings of ASC-H were also evaluated according to the age distribution.

Results : 1) The ratio of ASC-H was 33.1%. 2) In the histologic diagnosis results, 46.2% of ASC-H cases were diagnosed as grade 2 cervical intraepithelial neoplasia or greater (CIN2+). The incidence of CIN3 was higher in the 60 s to 80 s age group compared to the 20 s to 50 s age group. 3) The Cytological characteristic of ASC-H in the 20 s to 50 s age group, resembled reserve cells or immature metaplasia cells, whereas in the 60 s to 80 s age group they resembled degenerated parabasal cells. 4) Crowding cluster with overlapping nuclei and mitosis were seen in 50.0% of carcinoma *in situ* and all of microinvasive squamous cell carcinoma cases.

Conclusion : There was a difference between the cytological characteristics of ASC-H in the 20 s to 50 s age group and the 60 s to 80 s age group. Characteristical findings were seen not to miss the high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL).

文 献

- 1) 平井康夫, 監訳. ベセスダシステム 2001 アトラス. 東京: シュプリンガー・ジャパン; 2007.
- 2) Solomon, D., Davery, D., Kurman, R., Moritay, A., O'Connor, D., Prey, M., et al. The 2001 Bethesda System: Terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002; 287: 2114-2119.
- 3) 杉山裕子. 細胞診—検体採取と検体処理. 臨床検査 2011; 55: 1413-1416.
- 4) 日本婦人科腫瘍学会, 編. 子宮頸癌治療ガイドライン 2011 年版. 東京: 金原出版; 2011.
- 5) Lee, S. J., Jung, K. L., Lee, J. W., Song, S. Y., Kim, B. G., Lee, J. H., et al. Analyses of atypical squamous cells refined by the 2001 Bethesda System: the distribution and clinical significance of follow-up management. Int J Gynecol Cancer 2006; 16 (2): 664-669.
- 6) Saad, R. S., Dabbs, D. J., Kordunsky, L., Kanbour-Shakir, A., Silverman, J. F., Liu, Y., et al. Clinical significance of cytologic diagnosis of atypical squamous cells, cannot exclude high grade, inperimenopausal and postmenopausal women. Am J Clin Pathol 2006; 126 (3): 381-388.
- 7) Patton, A. L., Duncan, L., Bloom, L., Phaneuf, G., Zafar, N. Atypical squamous cells, cannot exclude a high-grade intraepithelial lesion and its clinical significance in postmenopausal, pregnant, postpartum, and contraceptive-use patients. Cancer 2008; 114 (6): 481-488.
- 8) Flynn, K., Rimm, D. L. Diagnosis of "ASCUS" in women over age 50 is less likely to be associated with dysplasia. Diagn Cytopathol 2001; 24: 132-136.
- 9) Saminathan, T., Lahoti, C., Kannan, V., Kline, T. S. Postmenopausal squamous-cell atypias: a diagnostic challenge. Diagn Cytopathol 1994; 11: 226-230.

特 集

総合病院 4 施設における ASC-H 判定の現状と問題点

北村美寿穂¹⁾ 泉田佳緒里²⁾ 小瀬木輪子³⁾ 石井 恵理⁴⁾佐藤 英章⁵⁾ 若木 邦彦²⁾ 坂木 優⁶⁾ 寺本 勝寛⁷⁾埼玉県済生会川口総合病院臨床検査科¹⁾, 新潟県立新発田病院臨床検査科病理²⁾,公益財団法人佐々木研究所付属杏雲堂病院検査科病理³⁾, 山梨県立病院機構山梨県立中央病院検査部病理検査科⁴⁾,埼玉県済生会川口総合病院病理診断科⁵⁾, 公益財団法人佐々木研究所付属杏雲堂病院婦人科⁶⁾,山梨県立病院機構山梨県立中央病院婦人科⁷⁾

目的：患者背景と診療体系が異なる総合病院 4 施設の ASC-H 判定の TBS 導入後 1 年目と 3 年目の経年的変化を調査し、現状と問題点を明らかにする。

方法：主な被検者は A 施設は検診目的、B、C、D 施設は既病変者である。各施設の TBS 導入 1 年目と 3 年目で 1) 検体件数と採取法、2) ASC に対する ASC-H の割合、3) ASC-H と判定した理由、4) 生検施行率と診断、を調査した。

成績：採取法は 1 年目が綿棒、3 年目ではブラシが主であった。ASC-H の割合は、A、B、C、D 施設で 1 年目が 13%、33%、30%、22%、3 年目では 9%、38%、37%、25%であった。判定理由は、重積細胞集塊の核内構造が不明瞭、細胞異型が HSIL に満たない、癌治療の影響を伴う異型細胞で良悪判定が困難、であった。生検施行率は 1 年目が 73%、74%、95%、63%、3 年目では 100%、68%、88%、33%で、CIS が 3 年目で増加していた。

結論：主被検者が既病変者である施設は、両年目ともに ASC-H の目標値である 10%を超えていた。ブラシ採取に起因した重積細胞集塊の判定に不慣れなこと、癌治療後の異型細胞の良悪判定基準が不明確なことが問題点であった。

Key words : The 2001 Bethesda System, ASC-H, General hospital

Facts and problems related to the diagnosis of atypical squamous cells cannot exclude high grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H) in 4 general hospitals

Mizuho KITAMURA¹⁾, C. T., I. A. C., Kaori IZUMIDA²⁾, C. T., I. A. C., Rinko OZEKI³⁾, C. T., I. A. C., Eri ISHII⁴⁾, C. T., I. A. C., Hideaki SATO⁵⁾, M. D., Kunihiko WAKAKI²⁾, M. D., Masaru SAKAKI⁶⁾, M. D., Katsuhiko TERAMOTO⁷⁾, M. D.

¹⁾Department of Clinical Laboratory, Saitama Saiseikai Kawaguchi General Hospital

²⁾Department of Clinical Laboratory-Pathology, Niigata Sibata Hospital

³⁾Department of Clinical Laboratory-Pathology, Sasaki Institute, Kyoundo Hospital

⁴⁾Department of Clinical Laboratory-Pathology, Yamanashi Central Hospital

⁵⁾Department of Pathology, Saitama Saiseikai Kawaguchi General Hospital

⁶⁾Department of Gynecology, Sasaki Institute, Kyoundo Hospital

⁷⁾Department of Gynecology, Yamanashi Central Hospital

論文別刷請求先 〒160-0016 東京都新宿区信濃町 35 慶應義塾大学病院臨床検査技術室病理診断科 北村美寿穂

平成 26 年 8 月 5 日受付

平成 27 年 4 月 24 日受理

I. はじめに

ベセスダシステム 2001 (以下 TBS) ¹⁾が導入され新しいカテゴリーである ASC が設けられた。ASC 判定の期待値は全体の 5%程度で、ASC-H は ASC の 10%程度とされている。しかしながら主な被検者が子宮頸部に既往病変を有している患者である施設では、ASC-H は、期待値を上回っており、一定ではない状況にある^{2~5)}。また、採取法は、TBS 導入当初は綿棒が主体であったが、その後は十分な細胞量を得るためにブラシに変わってきており、これまでにない細胞集塊が頻繁に観察され、個々の細胞観察に加え、新たに細胞集塊の観察視点を熟知する必要性が生じてきた。

今回、被検者の背景が異なる総合病院 4 施設で、TBS 導

Table 1 Description of hospitals

	Number of specimens		Sample device		Characteristic
	First year	Third year	First year	Third year	
A	3796	3861	Swab	C.B*	Cancer screening Prenatal checkups
B	3377	3810	Swab	Swab	Close examination Sampling for treatment
C	5323	4968	Various**	C.B*	Close examination Sampling for treatment
D	1009	708	Various**	C.B*	Close examination Second cancer screening

*C.B : Cervex-Brush®

** Appropriate use for Swab, Cytobrush®, Cervex-Brush®

入1年目（主に綿棒採取）と3年目（主にブラシ採取）でのASC-H判定の経年的変化を調査し、現状と問題点を明らかにした。

II. 目 的

患者背景と診療体系が異なる総合病院4施設のASC-H判定のTBS導入1年目と3年目の経年的変化を調査し、現状と問題点を明らかにする。

III. 対象と方法

総合病院4施設（埼玉県済生会川口総合病院、新潟県立新発田病院、公益財団法人佐々木研究所附属杏雲堂病院、山梨県立病院機構山梨県立中央病院）のTBS導入時から1年間（以下1年目）と導入後3年目（以下3年目）の1年間の子宮頸部細胞診検体を対象として、1) 検体件数と採取法、2) ASCに対するASC-Hの割合、3) ASC-Hと判定した理由、4) 生検施行率と診断、の4項目を調査した。有意差検定は χ^2 検定およびFisherの直接確率計算法を用いた。各施設の主な被検者は、A施設は、がん検診（以下検診）や妊婦健康診断（以下妊健）被検者で、自施設で放射線治療は施行されておらず、癌治療中の被検者は含まれていない。B施設は、他院で頸部病変が疑われたために紹介された被検者と子宮頸部に既存病変があり経過観察目的、手術後および放射線治療、化学療法、光線力学療法施行中・後の被検者、C施設は、産科がないこと以外はB施設と同様、D施設は、2次検診や精査目的の被検者であった。

IV. 結 果

1. 検体件数と採取法

各施設の検体数は1年目から3年目で増加している施設（A、B）と減少している施設（C、D）を認めた。その増減の理由は、検査対象となる患者および医療施設側の事情、すなわち患者の転院、来院拒否、医師数および医師の細胞診適応患者の選択の差であった。採取器具は、1年目は綿棒使用がA、B施設、患者の病変の状態に合わせてさまざまな採取器具を使用していたのがC、D施設であった。3年目では、A、C、D施設はブラシに変わり、B施設のみが綿棒のままであった（Table 1）。

2. ASC に対する ASC-H の割合

検診や妊健を主体としているA施設では、ASCに対するASC-H割合は、1年目は13%、3年目では9%であった。紹介患者や癌治療中・後の患者が含まれているB施設は、1年目は33%、3年目では38%、C施設は、1年目で30%、3年目では37%、D施設は、1年目で22%、3年目では25%であり、A施設の3年目以外は、3施設で両年目ともにTBSのASC-Hの期待値である10%を超えていた（Table 2）。

3. ASC-H と判定した理由

各施設でASC-Hと判定した理由を列挙すると、共通した理由が挙げられていた。標本の質に原因がある場合と、異型細胞の病変の質的な程度判定が困難な場合であるが、標本の質が原因とされていたのは、採取器具が綿棒であった1年目のみで、細胞量が少なく（Photo. 1）、乾燥などによる変性が高度（Photo. 2）であることが理由に挙げられていた。3年目では、B施設以外の3施設で採取器具がサーベックスブラシに変更され、十分な細胞量が得られるようになり、乾燥による細胞変性は減少し、標本の質が悪いために判定困難とされるASC-H例はみられなくなった。異型

Table 2 Incidence of ASC-H

	Number of specimens/year		Cases of ASC		Cases of ASC-H		ASC-H/ASC (%)	
	First	Third	First	Third	First	Third	First	Third
A	3796	3861	83	116	11	10	13	9
B	3377	3810	70	237	23	90	33	38
C	5323	4968	181	134	55	50	30	37
D	1009	708	189	133	41	33	22	25

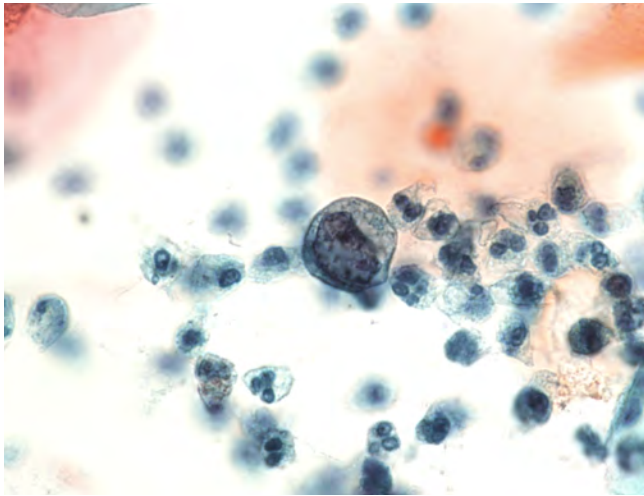


Photo. 1 Cervical cytology
ASC-H cell showing less atypical features than HSIL cells (Papanicolaou stain, $\times 100$).

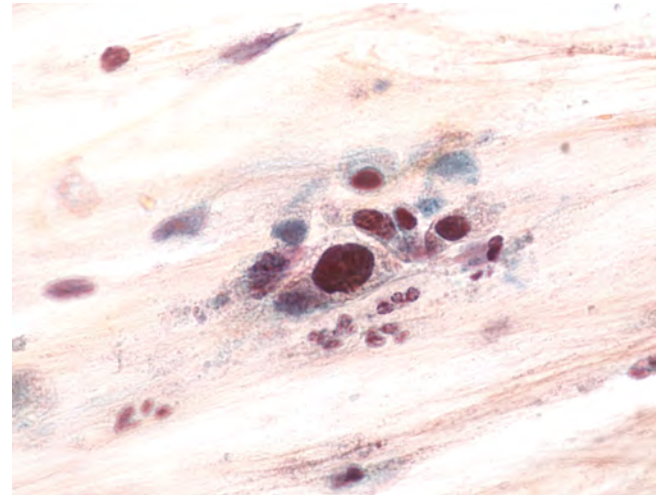


Photo. 2 Cervical cytology
Changes caused by dryness (Papanicolaou stain, $\times 100$).

細胞の病変の質的な程度判定が困難であったのは、孤立性細胞には異型がみられず集塊状の細胞のみに異型を認めた場合で、細胞の重積によりすべての細胞の核内構造が不明瞭なために、判定に迷いが生じることが理由であった (Photo. 3)。また孤立性の細胞と細胞集塊の両方に異型細胞がみられるときは、異型未熟扁平上皮化生細胞、扁平上皮への分化を呈する N/C 比の高い化生様細胞、異型を伴う予備細胞増生、および閉経後で萎縮性の扁平上皮細胞の異型で、いずれも HISL には満たない細胞異型であることが理由として挙げられていた。癌に対する治療中・後（放射線療法、化学療法および光線力学療法）では、治療の影響を伴っており異型細胞が癌細胞か非癌細胞なのかを判断することが困難であることが理由であった (Photo. 4)。

4. 生検施行率と診断

ASC-H と判定された症例の病理組織検査の施行率は、A, B, C, D 施設で 1 年目は 73%, 74%, 95%, 63%, 3 年目では、100%, 68%, 88%, 33% であった (Table 3)。それらの病理組織診結果は、1 年目と 3 年目ともに CIN3 が最高率を占め、1 年目で 62%, 76%, 73%, 50%, 3 年目では 40%, 51%, 68%, 46% であった (Table 4)。CIN3 をさら

に高度異形成と上皮内癌（以下 CIS）に区別すると、CIS の割合は、1 年目よりも 3 年目で A 施設以外の 3 施設で有意に増加し（B 施設 $p=0.001512$, C 施設 $p=0.01422$, D 施設 $p=0.01681$ ）、A 施設のみが減少していた（ $p=0.01778$ ） (Table 5)。

V. 考 察

がん検診や妊健を主体とする A 施設では、ASC-H の割合が 3 年目には TBS の期待値の 10% 以内となったが、既往病変のある患者が被検者である B, C, D 施設では、1 年目および 3 年目ともに TBS 期待値の 10% を超え、20~30% 台であった。その理由としては、他施設で細胞採取されて異常を指摘された後、短期間で紹介来院された被検者の細胞は、細胞採取後の影響が加わっており異型細胞の程度を判定することが難しいこと、1 年目で ASC 判定した患者の経過観察者と癌治療中・後の患者が年々累積していることが理由として考えられた。

標本の質は、これまでは病変の状態にあわせて最適な採取器具の選択と塗抹の仕方によって質の良い標本が得られ

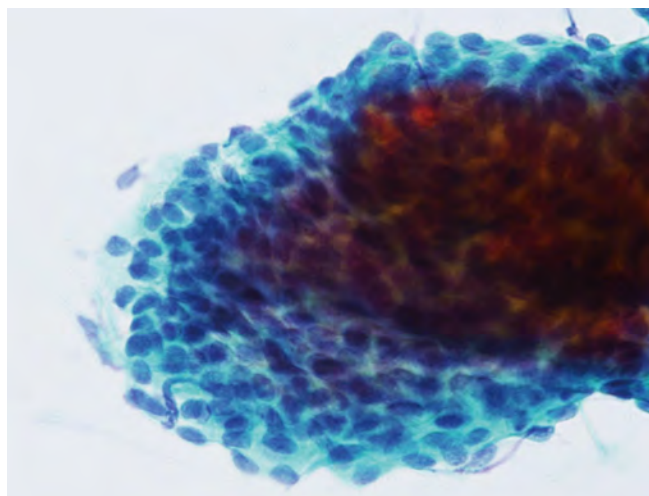


Photo. 3 ASC-H is recognized as crowded cell groups (Papanicolaou stain, $\times 40$).

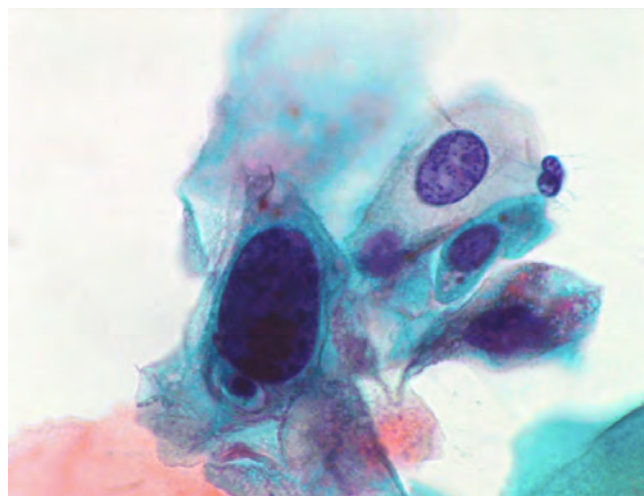


Photo. 4 Cervical cytology
The cells showing alterations induced by photodynamic therapy (Papanicolaou stain, $\times 100$).

Table 3 Frequency of histopathological biopsy in cases of ASC-H

	ASC-H (n)		Histopathology (n)		Hist/cytoASC-H (%) *		p **
	First	Third	First	Third	First	Third	
A	11	10	8	10	73	100	0.00745
B	23	90	17	61	74	68	0.06622
C	55	50	52	44	95	88	0.23146
D	41	33	26	11	63	33	0.01009

*Hist/cyto : Histology/cytology immediately following index ASC-H cytology

**p : Chi-squared test & Fisher's exact tests : Comparison of the histopathologies in the first year and the third year

Table 4 Results of histopathology of ASC-H

	CIN1 n (%)		CIN2 n (%)		CIN3 n (%)		Carcinoma n (%)		Susp. Dys.* n (%)		Other** n (%)		Total (n)	
	First	Third	First	Third	First	Third	First	Third	First	Third	First	Third	First	Third
A	2 (25)	4 (40)	0	1 (10)	5 (62)	4 (40)	0	1 (10)	0	0	1 (13)	0	8	10
B	1 (6)	9 (15)	0	11 (18)	13 (76)	31 (51)	0	0	1 (6)	2 (3)	2 (12)	8 (13)	17	61
C	4 (8)	6 (14)	4 (8)	5 (11)	38 (73)	30 (68)	2 (3)	0	0	0	4 (8)	3 (7)	52	44
D	7 (27)	2 (18)	3 (11)	1 (9)	13 (50)	5 (46)	1 (4)	1 (9)	0	0	2 (8)	2 (18)	26	11

*Susp. Dys : suspected dysplasia

**Other : non CIN lesion and insufficient material

Table 5 Sub-classification of CIN3 histological diagnosis of ASC-H cytology

	First n (%)		Third n (%)		p *
	Severe dysplasia	CIS	Severe dysplasia	CIS	
A	0	5 (100)	3 (75)	1 (25)	0.01778
B	11 (85)	2 (15)	10 (32)	21 (68)	0.00151
C	20 (53)	18 (47)	7 (23)	23 (77)	0.01422
D	12 (92)	1 (8)	2 (40)	3 (60)	0.01681

*p : Chi-squared test & Fisher's exact tests : Comparison of CIS in the first year and third year

ていた施設と、綿棒採取により必ずしも十分な細胞量と質が得られていない施設があったが、TBS では標本の質の良悪の基準がより厳密になったことで^{6,7)}、十分な細胞量が採取できるサーベックスブラシを用いるようになり、標本の質は改善されるようになった。

ASC-H とされている細胞所見を調べると、3 年目では、採取器具がブラシ採取に変わったことによる影響、すなわち綿棒採取ではみられなかった組織構築を保持している細胞集塊の判定が問題となっていた。異型細胞が重積しているために全細胞の核内構造が不明瞭で個々の細胞の核が観察できないこと、構築の観察視点が十分に認識されていないことで、特に均一的な細胞からなる集塊の CIS が ASC-H とされている要因となっていた。今後は、個々の細胞の核異型の観察に加えて、細胞集塊の核密度、細胞配列、核分裂像を観察することで、HSIL、特に CIS の判定は可能になると思われる。HSIL とするには異型が軽い細胞は、病理組織でも病変の程度が不明瞭な異型上皮に相当する細胞であると思われ、ASC-H 判定が有益に使用されていると考えられた。癌治療中・後で良悪判定が困難な異型細胞は、TBS アトラスの注釈では「放射線治療後の検体で HSIL や癌との判別不可能な場合には ASC-H と判定することが妥当である」と記載されている¹⁾。ASC-H のカテゴリーに癌治療の影響を伴う異型細胞を入れること自体に議論の余地があると思われるが、現時点での問題は、癌治療中・後の変性を伴う異型細胞の判定を、治療別に明らかにしていくことが必要であると思われた。また、癌治療の影響を伴う良悪判定が困難な異型細胞も ASC-H に含まれることが必ずしも周知徹底されておらず、ASC-H に入れずに独自の報告方法を用いている場合があることや、検体の申し込み情報に治療の有無の記載がなく判定に影響を及ぼしている場合があることが今回の調査で発覚した。今後は、報告方法の統一化と検体申し込み時の治療情報記入の徹底が必要であると思われた。

ASC-H と判定された患者は、産婦人科診療ガイドラインのプロトコルでは、コルポスコピーと組織生検の施行が推奨されている^{8,9)}。しかしながら実際には組織生検の施行率は施設により差があり、1 年目で 63~95%、3 年目では 33~100%であった。

VI. 総 括

今回、患者背景と診療体系の異なる総合病院 4 施設の ASC-H 判定を調査し現状と問題点を明らかにした。ASC-H は、その施設の主な被検者が子宮頸部に既往病変を有した患者および手術後や放射線治療、化学療法、光線力学療法

中・後の患者が主体である場合には TBS の期待値の 10% を超えることはやむをえないと思われる。しかしながらブラシ採取による、これまでにない細胞集塊の観察視点の熟知により、ASC-H の幅は狭めることが可能であると思われた。

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 51 回日本臨床細胞学会秋期大会(2012 年 11 月、新潟)にて発表した。

謝辞 稿を終えるにあたり、ご教示いただきました、公益財団法人がん研究会がん研究所病理部、北里大学医療衛生学部臨床細胞学の古田玲子先生に深謝いたします。

Abstract

Objective : To investigate how the diagnosis of ASC-H has changed over time after the introduction of TBS at four general hospitals with different patient backgrounds and medical care systems.

Study Design : Patients visit Hospital A mainly for medical check-up, while subjects visit Hospital B, Hospital C and Hospital D mainly for medical treatment. We investigated the four following issues during the first and third years after the introduction of TBS at these hospitals : 1) the number of specimens and sample devices ; 2) the percentage of ASC-H as compared to ASC ; 3) evidence supporting the diagnosis of ASC-H ; 4) histopathology of ASC-H.

Results : Hospitals mainly used swabs in the first year, while they changed to using mainly brushes in the third year. The percentages of ASC-H at the three institutions in the first year were as follows : Hospital A : 13% ; Hospital B : 33% ; Hospital C : 30% ; Hospital D : 22%. In the third year, the percentages changed to : Hospital A : 9% ; Hospital B : 38% ; Hospital C : 37% ; Hospital D : 25%. The patients were diagnosed with ASC-H based on an indistinct nuclear composition in piled atypical cell clusters, atypical cells less than HSIL, and the difficulty in sorting in those who had received cancer treatment. The biopsy enforcement rates in the first year were : Hospital A : 73% ; Hospital B : 74% ; Hospital C : 95% ; Hospital D : 63%. The rates in the third year were : Hospital A : 100% ; Hospital B : 68% ; Hospital C : 88% ; Hospital D : 33%. The percent diagnosis of CIS had increased.

Conclusion : The percentage of ASC-H exceeded the target rate of 10% in those institutions that mainly engaged in medical treatment. It is a great challenge to understand how we should observe the piled clusters that are ascribed to brush collection. It is necessary to reconsider the problems regarding atypical cells in those who received have cancer treatment and how to handle the analysis of ASC-H.

文 献

- 1) 平井康夫, 監訳. ベセスダシステム 2001 アトラス. 東京: シュプリンガー・ジャパン; 2007.
- 2) 梅澤 敬, 芦川智美, 堀口絢奈, 土屋幸子, 野村浩一, 山田

- 恭輔・ほか. LSIL に ASC-H が混在する評価困難症例に関する検討. 日臨細胞会誌 2014 ; 53 : 99-103.
- 3) 中村厚志, 野崎正行, 村田 恵, 小熊貴光, 吉澤明希, 片平淳子・ほか. 当院における子宮頸部細胞診 ASC-H の細胞像とその評価. 市立札幌病院医誌 2013 ; 73 : 31-36.
- 4) 加勢宏明, 井上清香, 鈴木久美子, 五十嵐俊彦. 子宮頸部細胞診 ASC-H 判定症例の検討. 日臨細胞会誌 2013 ; 52 : 535-539.
- 5) 友野勝幸, 大下孝史, 松山 聖, 赤木武文, 松本真平, 花岡香織・ほか. 当院における ASC-H 症例の検討. 日本臨床細胞学会広島県支部会誌 2012 ; 33 : 14-19.
- 6) 小笠原利忠. 採取器具別標本作成のポイント 日本細胞診断学推進協会細胞検査士会, 監修. ベセスダシステムの基礎と実践—その理解のために—. 東京: 武藤化学; 2010. 19-25.
- 7) 北 健二. 標本の適正, 不適正に関して. 日本細胞診断学推進協会細胞検査士会, 監修. ベセスダシステムの基礎と実践—その理解のために—. 東京: 武藤化学; 2010. 35-37.
- 8) 日本産婦人科学会/日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドライン産婦人科外来編 2014. 2014. 39-43.
- 9) 日本産婦人科医会. ベセスダシステム 2001 準拠子宮頸部細胞診報告様式の理解のために. 2008.
-

特 集

登録衛生検査所 3 社における ASC-H 判定の現状と課題

船津 靖亮¹⁾ 鈴木 君義¹⁾ 佐藤 英章²⁾ 清水 道生³⁾
 五十嵐清子⁴⁾ 木村 洋三⁴⁾ 大野 喜作⁵⁾ 稲山 裕人⁵⁾
 岡田 真也⁵⁾ 塩津 英俊⁵⁾

(株) 正和ラボラトリー¹⁾, 済生会川口総合病院病理診断科²⁾, 埼玉医科大学国際医療センター病理診断科³⁾,
 一般財団法人病態生理研究所⁴⁾, (株) 保健科学東日本細胞病理課⁵⁾

目的 : 登録衛生検査所 3 社で, ベセスダシステム 2001 (TBS) のカテゴリーである ASC-H をいかに判定していたかを調べ, 現状と課題を明らかにする.

方法 : TBS 導入年 A 社が 2009 年, B 社と C 社が 2010~2012 年 6 月に ASC-H と判定した症例を対象とし, ASC における ASC-H の占める割合 (ASC-H/ASC), 年齢層, 組織診施行率と結果, 細胞診再検率および, 組織診が CIN2 以上で再鏡検可能な 38 例の細胞像を検討した.

成績 : TBS 導入年の ASC-H/ASC は A, B, C 社で 18%, 13%, 8%, 2012 年では 11%, 6%, 10%であった. 年齢層は 30 歳代と 60 歳代以上の割合が高かった. 組織診施行率は 10%, 25%, 36%で CIN3 が 33%, 24%, 37%を占め最多であった. 細胞診での再検率は 22%, 40%, 15%であった. 組織診結果が CIN3 であった ASC-H の細胞像には, 細胞集塊に高核密度, 細胞の不規則配列, 核分裂像が散見されるという特徴を認めた.

結論 : ASC-H/ASC は, TBS 導入後 3, 4 年で TBS が推奨する 10%程度となった. 細胞集塊の観察視点の熟知が今後の課題であると考えられた.

Key words : The Bethesda System 2001 (TBS), ASC-H, Registered clinical laboratories, Nuclear density, Disordered arrays, Abnormal mitosis

The present condition and issues after the Bethesda system introduction in three registered Clinical laboratories

Yasuaki FUNATSU¹⁾, C. T., I. A. C., Kimiyoshi SUZUKI¹⁾, C. T., I. A. C., Hideaki SATOH²⁾, M. D., M. I. A. C., Michio SIMIZU³⁾, M. D., M. I. A. C., F. I. A. C., Kiyoko IGARASHI⁴⁾, C. T., I. A. C., Hiromi KIMURA⁴⁾, C. T., I. A. C., Kisaku OHNO⁵⁾, C. T., I. A. C., Hiroto INAYAMA⁵⁾, C. T., I. A. C., Shinya OKADA⁵⁾, M. D., M. I. A. C., Hidetoshi SHIOTSU⁵⁾, M. D., M. I. A. C.

¹⁾Seiwa Laboratory CO., LTD.

²⁾Department of Pathology, Saiseikai Kawaguchi General Hospital

³⁾Department of Pathology, Saitama Medical University, International Medical Center

⁴⁾Byotai Seiri Clinical Laboratory

⁵⁾Department of Cytology and Pathology, Health Sciences Research Institute East Japan CO., LTD.

論文別刷請求先 〒 339-0057 さいたま市岩槻区本町 2 の 10 の 24 (株) 正和ラボラトリー 船津靖亮

平成 26 年 8 月 12 日受付

平成 27 年 8 月 10 日受理

I. はじめに

ベセスダシステム 2001 (The Bethesda System 2001 : TBS) が導入され, 新しいカテゴリーである ASC-H が設けられたことで, 個々の細胞異型と標本全体の情報から推定される質的な病変の程度が不明確である場合に, 幅のある判定と用語の統一が可能になった^{1~3)}. しかし, 個人差や施設間差も生じており, その現状を調べ, 改善すべき課題があれば, すみやかに対応していくことが必要であると思われる.

今回, 登録衛生検査所 3 社 ((株) 正和ラボラトリー, (財) 病態生理研究所, (株) 保健科学東日本) で, ASC-H と判定された症例の TBS 導入年から 3 ないし 4 年目の間の ASC-H と判定した症例を調べ, ASC-H 判定の現状と課題を

Table 1 Total number of cytological specimen and cytological classification

Company	Cytological classification	2009	2010	2011	2012	Total
A	Number of cytological specimen	23460	24948	25317	10474	84911
	ASC	209	335	365	126	1035
	ASC-US/total cytological specimen (%)	0.89	1.34	1.44	1.2	1.35
	ASC-US	171	279	319	112	881
	ASC-H	38	56	46	14	154
	ASC-H/ASC (%)	18	17	13	11	15
B	Number of cytological specimen		110956	108366	23987	243309
	ASC		420	1142	704	2266
	ASC-US/total cytological specimen (%)		0.38	1.1	2.93	0.85
	ASC-US		364	1059	663	2086
	ASC-H		56	83	41	180
	ASC-H/ASC (%)		13	7	6	8
C	Number of cytological specimen		36122	34349	9767	80238
	ASC		404	475	166	1045
	ASC-US/total cytological specimen (%)		1.02	1.28	1.52	1.19
	ASC-US		370	442	149	961
	ASC-H		34	33	17	84
	ASC-H/ASC (%)		8	7	10	8

Table 2 Frequency of ASC-H according to the age group

Age group	10~19 years	20~29 years	30~39 years	40~49 years	50~59 years	60 years or over	Total
A	0	16 (10)	52 (34)	30 (19)	24 (16)	32 (21)	154 (100)
B	1 (1)	22 (12)	58 (32)	34 (19)	26 (14)	39 (22)	180 (100)
C	0	6 (7)	25 (30)	17 (20)	9 (11)	27 (32)	84 (100)

n (%)

明らかにした。

II. 対象と方法

登録衛生検査所 3 社 (A, B, C 社) の TBS 導入年 (A 社が 2009 年, B 社と C 社が 2010 年) から 2012 年 6 月までの子宮頸部細胞診で ASC-H と判定した症例を対象とし以下の 4 項目, 1) ASC における ASC-H の占める割合 (ASC-H/ASC), 2) ASC-H 症例の年齢層, 3) ASC-H 症例の組織診施行率と結果および細胞診による再検率, 4) ASC-H 症例で組織診が CIN2 以上で再鏡検可能であった 38 例の細胞像を検討した。なお, 3 社ともに採取法はブラシが主体で, 標本作製はコンベンショナル法である。

III. 結 果

1. ASC における ASC-H の占める割合 (ASC-H/ASC)

ASC-H/ASC は, A 社は導入年, 2, 3 年目および 4 年目で, 18%, 17%, 13%, 11%。B 社と C 社では, 導入年,

2, 3 年目でそれぞれ 13%, 7%, 6% と 8%, 7%, 10% であった (Table 1)。

2. ASC-H 症例の年齢層

ASC-H と判定した症例の TBS 導入年～2012 年 6 月を総合した年齢層別結果は, 高い順に, A 社と B 社は 30 歳代, 60 歳代以上, 40 歳代, 50 歳代, 20 歳代, 10 歳代で, C 社では 60 歳代以上, 30 歳代, 40 歳代, 50 歳代, 20 歳代, 10 歳代であった (Table 2)。

3. ASC-H 症例の組織診施行率と結果および細胞診による再検率

1) ASC-H 症例の組織診施行率と結果

ASC-H 症例の生検組織診施行率は, 全期間でみると A 社 15/154 (10%), B 社 45/180 (25%), C 社 30/84 (36%) であった。生検組織診の結果は, A, B, C 社で CIN1 が 1 例 (7%), 16 例 (36%), 4 例 (13%), CIN2 が 5 例 (33%), 9 例 (20%), 7 例 (23%), CIN3 では 5 例 (33%), 11 例 (24%), 11 例 (37%), 微小浸潤癌や浸潤癌は 2 例 (13%), 0 例, 2 例 (7%) であった。すなわち CIN2 以上が 80%, 44%, 67% を占めていた (Table 3)。

Table 3 Histological diagnosis in cases of ASC-H

Histological diagnosis		A	B	C
Benign	Benign	2	9	5
Dysplasia	CIN	0	0	1
Mild dysplasia	CIN1	1	16	4
Mild to moderate dysplasia	CIN2	2	1	2
Moderate dysplasia		3	8	5
Moderate to severe dysplasia	CIN3	0	3	6
Severe dysplasia		2	8	1
Severe dysplasia to CIS		0	0	2
CIS		3	0	2
MIC	Carcinoma	1	0	0
SCC inv. + Adeno. Ca		1	0	0
SCC		0	0	2
Hist CIN2 or more severe/Hist	n (%)	12/15 (80)	20/45 (44)	20/30 (67)
Hist/Cyt	n (%)	15/154 (10)	45/180 (25)	30/84 (36)

CIS : Carcinoma *in situ*

MIC : Microinvasive squamous cell carcinoma

SCC inv. + Adeno. Ca : Squamous cell carcinoma, invasion and adenocarcinoma

SCC : Squamous cell carcinoma

Hist CIN2 or more severe/Hist : Histological diagnosis CIN2 or more severe/Histological diagnosis in cases of ASC-H

Hist/Cyt : Histology/Cytology immediately following index ASC-H cytology

Table 4 The frequency and judgment results of cytological diagnosis on re-examination of ASC-H

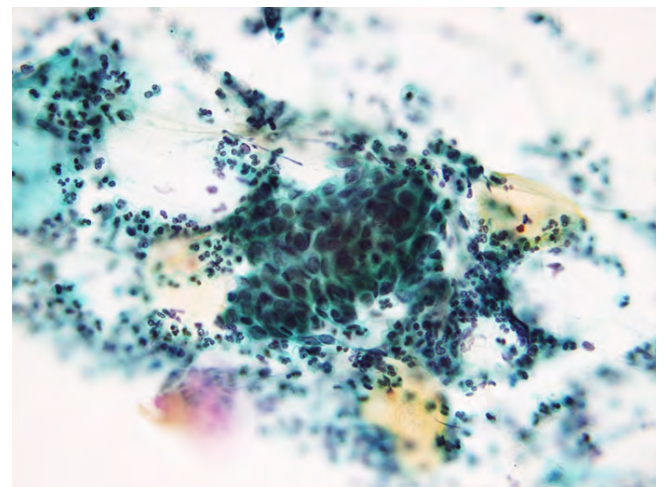
Cytological diagnosis	A	B	C
NILM	17	19	2
ASC-US	1	24	3
ASC-H	3	7	0
LSIL	0	4	2
HSIL	12	18	6
Endometrial adenocarcinoma	1	0	0
Re-examination/all ASC-H (%)	34/154 (22)	72/180 (40)	13/84 (15)

2) 細胞診による再検率

ASC-H と判定された後、生検組織診が施行されず細胞診で再検されている症例は A, B, C 社で 22%, 40%, 15% であった (Table 4)。

4. ASC-H 症例で組織診が CIN2 以上の細胞像

A, B, C 社で ASC-H と判定し、生検組織診で CIN2 以上とされた総計 52 例のうち再鏡検可能であった 38 例の細胞像を検討した。40 歳代以下では、小型で均一な大きさの異型細胞からなる細胞集塊で、未熟異型扁平上皮化生細胞や予備細胞と CIN3 との鑑別が困難な細胞像で (Photo. 1), 孤立散在性に出現する異型細胞が少数であるために ASC-H と判定されていた。

**Photo. 1** ASC-H (30 year old case)

Differential diagnosis between HSIL and immature metaplastic cells is difficult from the cellular appearances (Pap. staining, $\times 40$).

一方、50 歳代以上の症例では、異型細胞が、深層型で集塊状にみられ、それらの細胞と比較するための正常萎縮扁平上皮がほとんどみられない場合や多層化し個々の細胞の観察が困難であるため、判定に迷いが生じ ASC-H とされていた。異型細胞集塊は、核密度が高く、不規則配列を呈し極性が乱れ、核分裂像が散見され、組織診では CIN3 で

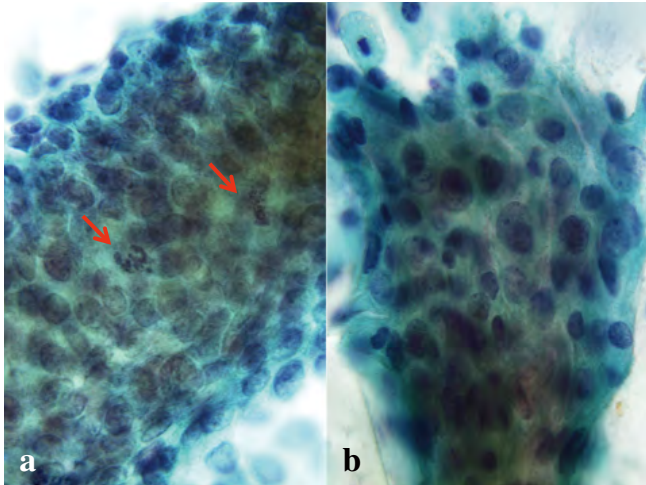


Photo. 2 Postmenopausal patients, atypical cell groups
 a : A case in which the cytological diagnosis was ASC-H, and the histopathological diagnosis was CIN3 (60 year old case). b : The ASC-H case that was judged upon review to be ASC-US (60 year old case). In case (a) as compared to case (b), increased chromatin, a higher nuclear density, irregular arrangement, and high mitotic figures are seen. Abnormal mitosis (red arrow) (Pap. staining, $\times 100$).

あった症例 (Photo. 2a) と深層型細胞に核の大小不同があり軽度の細胞異型がみられるが、核密度は前者ほど高くはなく、TBS 導入2年目以後では、ASC-US 判定とした症例が1年目では含まれていた (Photo. 2b)。

その他、年齢を問わず扁平上皮の異型と Atypical glandular cells (AGC) 様の腺細胞の異型および両者の中間的な異型細胞が、同じ集塊内あるいは、個別に認められ、AGC とすべきか悩ましい症例を ASC-H としていた (Photo. 3)。

IV. 考 察

TBS 導入年から、ASC-H と判定された症例を3社ともに施設内外で検討し、その結果、ASC-H/ASC はTBS 導入年の2社でTBS 推奨値の「10%以下」を超えていたが、その後は年々減少し、登録衛生検査所3社ともに、TBS の推奨する期待値である10%程度となった。TBS 導入年では萎縮扁平上皮で深層型の異型細胞を、細胞異型が軽度であっても深層型細胞であるという理由で、ASC-H としていたが、その後はLSIL かな非特異的な炎症性異型か鑑別を要する程度の深層型細胞の異型はASC-US としたことが、ASC-H の比率の減少に繋がったと考えられる。それ以後もASC-H として残ったのは、細胞の変性が著明な異型細胞の症例、異型細胞が少数である症例、AGC^{1~3)}と悩ましい症例、および十分な細胞量であるが、異型細胞が集塊状にみられる細

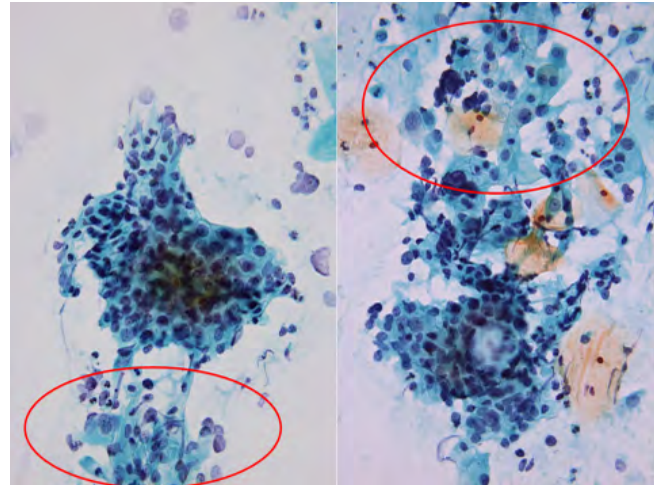


Photo. 3 ASC-H (Case in the 70 s age group)
 The origin of the cells is unknown (squamous epithelium or glandular cells). Some mucus is observed (Pap. staining, $\times 40$).

胞像である場合であった。

ASC-H 症例の年齢を層別化すると、3社ともに30歳代 (30~34%) と60歳代以上 (27~39%) が高い割合を占めていた (Table 2)。この結果は、全体の母集団の年齢層の情報が得られていないため、受診者が多い年齢層であったのか、あるいは判定困難例がこの年齢層に多いのか、その理由は不明であるが、年齢層によって細胞像が異なることが判明した。すなわち40歳代以下では、典型的なCISよりも小型の核からなる異型細胞集塊であり、一方50歳代以上 (閉経後) では、異型細胞集塊が多数出現していても、比較対照とする萎縮扁平上皮細胞が少ないことや萎縮扁平上皮が多層化し個々の細胞所見が観察しにくいことが主な理由⁴⁾であった。

組織診結果と照合した細胞診標本の再検討では、異型細胞集塊の観察視点を核密度、配列、細胞の分化、核分裂像に定めると、核密度が高く、不規則配列を呈し極性が乱れ、核分裂像が散見されたならばASC-HよりもHSILと判定すべきであることがわかった。

近年、細胞採取は主にブラシを用いており、個々の細胞の観察に加えて、組織構築が保持された細胞集塊を判定することがより重要となった。細胞集塊は、その観察視点さえ熟知すれば、よりSILの質的判定が可能になると思われる。

通常のCIN分類には当てはまらない異型未熟化生上皮を想定したASC-Hは、その後の過不足のない検査に繋げるために、ASC-Hのカテゴリー^{1,2)}に入れておくことが妥当と思われるが、今後、長期的な追跡結果を蓄積しその病態を明らかにして、TBS分類でどのカテゴリーに入れるべきかを検討していくことが必要であると思われる。

ASC-H 症例の生検組織診は A, B, C 社で 10%, 25%, 36% で (Table 3), 細胞診での再検率は 22%, 40%, 15% であった (Table 4). 生検もしくは細胞診のいずれかで追跡されているので, これら追跡率を総合しても, A 社 49/154 例 (32%), B 社 117/180 例 (65%), C 社 43/84 例 (51%) にとどまっていた.

この結果は, できるかぎり情報収集し集計したデータであるが, 登録衛生検査所では, 2 次検診施設での受診の有無やその結果を追跡し知ることが容易ではなく, 精査されている真の症例数を把握しにくい現状にある. 精度向上のためには他施設での精査結果が衛生検査所にフィードバックされる体制を整えることが望まれる.

V. 結 語

3 施設共同研究として登録衛生検査所 3 社の, ASC-H と判定された症例を検討した. 今後も定期的に施設内外で ASC-H と判定された症例を検討し, 精度向上に努めることが重要であると思われた.

筆者らは開示すべき利益相反はありません.

本論文の要旨は第 51 回日本臨床細胞学会秋期大会 (2012 年 11 月, 新潟) にて発表した.

Abstract

Objective : In this study, we attempted to verify how three companies of registered clinical laboratories judged ASC-H, a category of The Bethesda System (TBS), and reveal the current situations and issues.

Study Design : We looked into the cases judged as ASC-H from the first year of implementation of TBS, namely, 2009 for Company A and

2010 for Company B and Company C, to June 2012, and considered the ASC-H rate (ASC-H/ASC), age groups, histopathological diagnosis rates and histopathology results, re-examination rate after cytoscreenings, and the results in 38 clinical cases with the histopathological diagnosis of CIN2 or more that were suitable for microscopic re-examinations.

Results : The ASC-H/ASC rates during the first year of implementation of TBS were 18, 13 and 8% for Company A, Company B and Company C, respectively, and the corresponding rates in the year 2012 were 11, 6 and 10%, respectively. Age-group-wise, the highest rates were recorded in subjects in their 30s and 60s. Histopathological examination was conducted in 10, 25 and 36% of cases from Company A, Company B and Company C, respectively, and the diagnosis rate of CIN3, which was the predominant diagnosis, among these cases was 33, 24 and 37%, respectively. The re-examination rates after cytoscreening were 22, 40 and 15%, respectively.

The characteristic features of ASC-H were noted to be high nuclear density, disordered array of cells, and mild to moderate mitotic figures upon the cell clusters.

Conclusion : The ASC-H rate became about 10% that was recommended by TBS in 3-4 years after the implementations of TBS. It is important to pay attention to cell clusters since they may show nuclear density, disordered array, and mitoses.

文 献

- 1) Solomn, D., Nayar, R., eds The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology, 2nd ed. New York : Springer ; 2004.
- 2) 平井康夫, 監訳. ベセスダシステム 2001 アトラス. 東京 : シュプリンガー・ジャパン ; 2007.
- 3) 坂本穆彦. 子宮頸部細胞診ベセスダシステム運用の実際. 東京 : 医学書院 ; 2010.
- 4) 加勢宏明, 井上清香, 鈴木久美子, 五十嵐俊彦. 子宮頸部細胞診 ASC-H 判定症例の検討. 日臨細胞会誌 2013 ; 52 : 535-539.

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, μm , cm^2 , ml, l, g, mg, etc.).
- (4) Names of non-Japanese individuals, drugs, instruments / machines, or diseases that have no proper Japanese terms, academic expressions and scientific terms are to be written in the original language. Upper case letters should be used only for proper nouns and the first letter of German nouns.
- (5) Medical terms should be in accordance with the "Saibou-shinn yougo kaisetsu-syu (Handbook of cytological terminology)" edited by the Japanese Society of Clinical Cytology. Abbreviations of medical terms may be used, but the terms should be spelled out in full at their first occurrence in the text and the use of abbreviations is to be mentioned.

2) Manuscript preparation

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

3) Electronic files

The following electronic file formats are recommended. Word, WordPerfect, RTF, TXT, LaTeX2e (English only), AMSTeX, TIFF, GIF, JPEG, EPS, Postscript, PICT, PDF, Excel, PowerPoint.

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

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

- (1) Manuscript format

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

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

(2) Authors

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

Original articles : no more than 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.

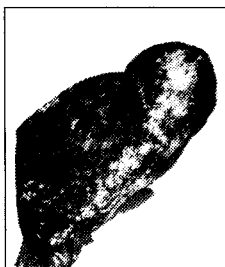
Appendix 2. The following 2 items will appear in the first issue of every year.

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

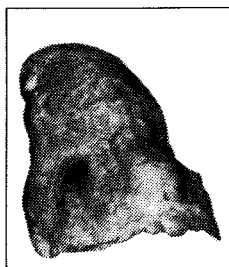
日本臨床細胞学会編集委員会 (平成 27 年～28 年)

委員長: 竹島信宏					
担当理事: 井上 健	河原 栄	小西 登			
委員: 岡田真也	岡本三四郎	河内茂人	九島巳樹	清水 健	芹澤昭彦
寺井義人	富永英一郎	古田則行	星 利良	的田真紀	三上芳喜
室谷哲弥	矢納研二				
幹事: 松浦基樹					
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	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	横尾英明	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)



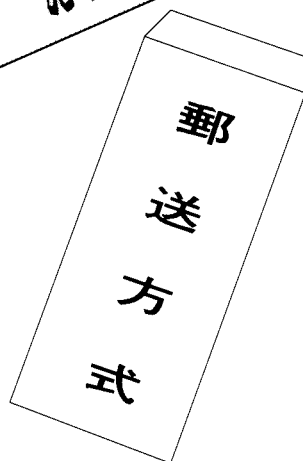
左側：長期間喫煙者の肺



右側：非喫煙者の肺

肺がん予防・早期発見のために

たんのけんと 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

