

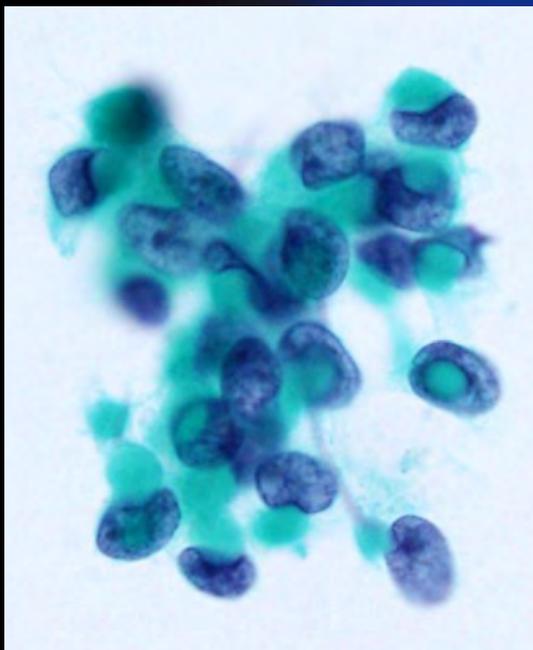
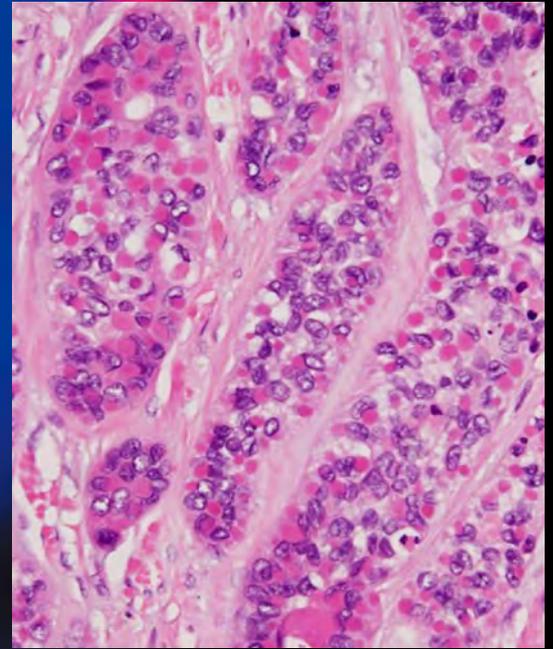
ONLINE ISSN 1882-7233  
PRINT ISSN 0387-1193

日臨細胞誌  
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第56巻 第3号 平成29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.56 No. **3**  
May 2017



目 次

編集委員巻頭言.....九島 巳樹

〈原 著〉

高崎市における子宮頸がん検診での液状化検体細胞診導入成果

.....公益財団法人高崎・地域医療センター検査課 三浦 宏弥・他 (123)

甲状腺穿刺吸引細胞診における LBC プレップ 2 を用いた液状処理細胞診 (LBC)

.....社会医療法人北斗北斗病院腫瘍医学研究所 山口 朋美・他 (130)

〈症 例〉

ラブドイド細胞を主体とした耳下腺筋上皮癌の 1 例

.....岡山大学病院病理部 那須 篤子・他 (137)

肺動脈血吸引細胞診が有用であった悪性腫瘍関連肺高血圧症の 2 例

.....日本赤十字社医療センター病理部 松尾 梢恵・他 (143)

外陰部に発生した顆粒細胞腫の 1 例

.....産業医科大学産業保健学部広域・発達看護学講座 松浦 祐介・他 (149)

投稿規定.....(154)

編集委員会.....(161)

—————\*—————

〈表紙写真〉

耳下腺筋上皮癌

(左：パパニコロウ染色，右：H-E 染色) (那須篤子・他，左：Photo. 3a, 138 頁，右：Photo. 5a, 139 頁)

## CONTENTS

Editorial.....Miki Kushima

### *Original Articles*

- Effect of introduction of liquid based cytology on cervical cancer screening in Takasaki-shi  
Hiroya Miura, et al.  
(Div. of Lab., Public Interest Incorporated Foundation Takasaki Region Med. Center, Gunma) .....(123)
- Fine needle aspiration cytology of thyroid nodules by liquid based cytology using LBC PREP2  
Tomomi Yamaguchi, et al. (Dept. of Path., Lab. of Cancer Research, Hokuto Hosp., Hokkaido) .....(130)

### *Clinical Articles*

- A case of parotid gland myoepithelial carcinoma mainly composed of rhabdoid cells  
Atsuko Nasu, et al. (Dept. of Path., Okayama Univ. Hosp., Okayama) .....(137)
- Two cases of pulmonary hypertension associated with  
malignancy diagnosed by pulmonary blood aspiration cytology  
Kozue Matsuo, et al. (Dept. of Path., Japanese Red Cross Med. Center, Tokyo) .....(143)
- Granular cell tumor of the vulva—Report of a case—  
Yusuke Matsuura, et al. (Dept. of Nursing of Human Broad Development,  
Univ. of Occupational and Environmental Health, Japan, Fukuoka) .....(149)
- Notice to contributors.....(154)

### *Cover Photo*

- Myoepithelial carcinoma of the parotid gland  
(Left : Pap. stain, Right : H-E stain) (Atsuko Nasu, et al., Left : Photo. 3a, p138, Right : Photo. 5a, p139)



## 編 集 委 員 卷 頭 言

Miki Kushima

# 九 島 巳 樹

昭和大学江東豊洲病院臨床病理診断科

### ▶ 桜流しの雨



突然の春の雷雨でせっかくの夜桜見物に水を差されてしまいました。止まない雨はないというたとえどおり、宴会の途中から月と星が顔を出してくれました。隅田川や目黒川は満開の桜がよく似合います。桜の次は新緑の季節が待ち構えています。日本臨床細胞学会の会員の皆様におかれましては、益々ご健勝のことと推察いたします。

編集委員の仕事は多くの投稿論文に寄り添って、著者の方々が意図するところを十分に表現でき、さらに会員の皆様の元へ分かりやすくお届けできるように、多くの査読者の方々のお力添えを得て、そのお手伝いをさせていただくことだと思います。

最近、日本臨床細胞学会雑誌に掲載される論文の採択率が少し低下してきたようですが、あるいは、皆様が投稿する際に本誌はわが国の細胞診断に関する専門雑誌として、とても権威があり、敷居が高いと感じられる部分があるのかもしれませんが。しかし、編集委員会の歴史を振り返りますと、著者のみならず査読者の方々も育て、そして編集委員みずからが学ぶという伝統がありました。今後も著者に対していろいろなアドバイスを送り、あきらめずに挑戦し続けていただけるよう促し、論文がより良くなるように学会全体で後押しをしていることをお知らせしていきたいと思います。ベテランと言われる細胞診専門医、検査士の皆様方も新人の頃にその当時の編集委員に大変お世話になっていたのではないのでしょうか。細胞診の勉強を始めたばかりの若い方々やご自身が若いと信じている方々の挑戦したい気持ちを大切に、常に初心を忘れることなく学会全体で前進したいと願っています。

さて、このたびの日本臨床細胞学会雑誌 56 巻第 3 号には、2 編の原著論文、3 編の症例報告が掲載されています。原著論文は、三浦宏弥氏らの「高崎市における子宮頸がん検診での液状化検体細胞診導入成果」、山口朋美氏らの「甲状腺穿刺吸引細胞診における LBC プレップ 2 を用いた液状処理細胞診 (LBC)」です。ともに LBC に関する原著論文でした。

三浦論文は子宮頸がん検診された 12158 例に対して、液状検体 (LBC) での細胞診判定と組織診の一致率、HPV 検査との関係を検証したもので、実地臨床に役立つ細胞診の研究として有意義な論文です。山口論文では LBC 法の種類により細胞像に違いがあると考察されており、日常の細胞診断において、標本作製法についても十分注意して鏡検する必要が



あると再認識させられました。

症例報告は、松尾梢恵氏らの「肺動脈血吸引細胞診が有用であった悪性腫瘍関連肺高血圧症の2例」、松浦祐介氏らの「外陰部に発生した顆粒細胞腫の1例」、那須篤子氏らの「ラブドイド細胞を主体とした耳下腺筋上皮癌の1例」など全部で3編です。

松尾論文は右心カテーテル検査で得られた肺動脈血からの細胞診断を行っており、本誌としては貴重な血液検体を扱ったもので、近年患者への侵襲が少ないことで注目されている血液検体による全身の癌の診断とも共通点があり、非常に興味深い内容の症例報告です。特にこの論文の2症例目は腫瘍細胞が観察されたわけではないが、対象疾患が固形癌でなく血液疾患ということで、細胞診の幅が広がった感じがしました。松浦論文では、まれな外陰の顆粒細胞腫に関して捺印細胞所見が述べられており、迅速診断などへの応用が期待されます。那須論文のラブドイド細胞の写真は核内細胞質封入体あるいは細胞質封入体による細胞形態の変化がきれいに撮影されており、さらに電子顕微鏡の所見もあり、本誌の症例報告として適切な素晴らしい論文です。

以上、今回の症例報告のようにまれな症例だけでなく、今後は比較的頻度が高い疾患であっても細胞診断に関して出現細胞の特別な形態学的特徴や、細胞診断に役立つ特徴的な臨床像を含めた報告であれば、日常の細胞診断業務に直結する有意義なものだと思いますので、まずは投稿してみてください。

繰り返しになりますが、本誌には病理学、産婦人科学以外にも、呼吸器、口腔領域、消化器、甲状腺、乳腺、泌尿器、血液・リンパなどさまざまな分野の専門家が寄稿され、医学のすべての領域を含めた形態学的診断の発展のために大切な場を提供していると考えています。編集委員として引き続き本学会に所属されている多くの方々に執筆していただけるよう、さらに努力したいと思いますので、会員の皆様も投稿規定に従って、より積極的な投稿をよろしくお願いいたします。

## 原 著

## 高崎市における子宮頸がん検診での液状化検体細胞診導入成果

三浦 宏弥<sup>1)</sup> 関本 弘<sup>1)</sup> 米山こずえ<sup>1)</sup> 原田友未香<sup>1)</sup>  
 林 聖子<sup>2)</sup> 二谷 悦子<sup>3)</sup> 吉田 朋美<sup>3)</sup> 小川 晃<sup>4)</sup>  
 福田 利夫<sup>3)</sup>

公益財団法人高崎・地域医療センター検査課<sup>1)</sup>, 株式会社医学生物学研究所学術部<sup>2)</sup>,  
 群馬大学大学院保健学研究科<sup>3)</sup>, 独立行政法人国立病院機構高崎総合医療センター病理診断科<sup>4)</sup>

目的：液状化検体細胞診 TACAS<sup>TM</sup>法による LBC 単独運用での要精密検査例の推移，組織診との判定一致率，ヒトパピローマウイルス（HPV）検査結果と細胞診判定の関連性について検証した。

方法：2013 年度子宮頸がん検診にて採取された 12158 例を対象とし，細胞診判定で ASC-US 以上の症例において組織診および HPV 検査の受診有無と結果の追跡を行った。

成績：ASC-US 以上の判定は 3.2% であり，LBC 単独運用前の 1.7% より増加した。検体不良による再検査実施率は 0.6% であり，LBC 単独運用前の 14.4% より大幅に減少した。年代別細胞診陽性率は 20 歳代が 7.2% と最も高かった。組織診との判定一致率は扁平上皮系病変では 76.2%，腺系病変では 100% であった。HPV 検査は ASC-US 13 例，LSIL 9 例，ASC-H 3 例，HSIL 1 例が HPV 陽性であった。組織診が陰性または慢性頸管炎であり，かつ HPV 検査を実施したなかで 92.9% が HPV 陽性であった。

結論：LBC 単独運用に移行後，確実な細胞回収および乾燥軽減等による標本品質の向上が示唆された。また，TACAS<sup>TM</sup>法を用いて微小な細胞変化を捉えることで，初期病変の検出感度が向上する可能性が示唆された。各対象者の経過追跡により，早期発見の効果が立証される可能性が高く，受診者に対し精検受診の重要性を一層強く発信すべきと考えられた。

**Key words** : Liquid based cytology, Cervical cancer screening, TACAS<sup>TM</sup>, HPV

Effect of introduction of liquid based cytology on cervical cancer screening in Takasaki-shi

Hiroya MIURA<sup>1)</sup>, C. T., Hiroshi SEKIMOTO<sup>1)</sup>, C. T., Kozue YONEYAMA<sup>1)</sup>, C. T., Yumika HARADA<sup>1)</sup>, C. T., Seiko HAYASHI<sup>2)</sup>, C. T., I. A. C., Etsuko FUTAYA<sup>3)</sup>, C. T., I. A. C., Tomomi YOSHIDA<sup>3)</sup>, C. T., I. A. C., Akira OGAWA<sup>4)</sup>, M. D., M. I. A. C., Toshio FUKUDA<sup>3)</sup>, M. D., M. I. A. C.

<sup>1)</sup>Division of Laboratory, Public Interest Incorporated Foundation Takasaki Region Medical Center

<sup>2)</sup>Marketing & Technical Support Department, Medical & Biological Laboratories Co., Ltd.

<sup>3)</sup>Graduate School of Health Sciences, Gunma University

<sup>4)</sup>Department of Pathology, National Hospital Organization Takasaki General Medical Center

論文別刷請求先 〒370-0829 群馬県高崎市高松町 5 の 28 公益財団法人高崎・地域医療センター検査課 三浦宏弥

平成 28 年 4 月 5 日受付

平成 29 年 2 月 3 日受理

## I. はじめに

2012 年度に液状化検体細胞診（Liquid based cytology : 以下，LBC）TACAS<sup>TM</sup>法を導入し，直接塗抹法との比較および併用を経て，2013 年度より LBC 単独での運用を実施している。今回，LBC 導入後の要精密検査（以下，精検）例の推移，組織診との判定一致率，ヒトパピローマウイルス（human papillomavirus : 以下，HPV）検査結果と細胞診判定の関連結果について検証を行った。

**Table 1** The number of cases of ASC-US or more severe lesions according to the age

Age	Cytological diagnosis							Total
	ASC-US	LSIL	ASC-H	HSIL	SCC	AGC	Adeno ca	
10-19	1							1
20-29	33	34	7	11	1			86
30-39	45	36	15	25			1	122
40-49	68	17	19	24	1	1	1	131
50-59	12	5	5	5				27
60-69	6	2	2	2				12
70-79	2	1	3	1			1	8
>80	1			2				3
Total	168	95	51	70	2	1	3	390

ASC-US : Atypical squamous cells of undetermined significance, LSIL : Low-grade squamous intraepithelial lesion, ASC-H : Atypical squamous cells with high-grade lesions that cannot be excluded, HSIL : High-grade squamous intraepithelial lesion, SCC : Squamous cell carcinoma, AGC : Atypical glandular cells, Adeno ca : Adenocarcinoma

## II. 対象・方法

### 1. 対象

高崎市の子宮頸がん検診受診として2013年4月～2014年3月に公益財団法人高崎・地域医療センターにおいて採取された12158例を対象とした。

### 2. 方法

#### 1) 検体採取・標本作製

Cervex ブラシ(株式会社医学生物学研究所)を用いて頸部細胞採取を実施し、ブラシ先端をTACAS™ GYN Vial(株式会社医学生物学研究所)に回収した。30分の細胞固定後、メーカープロトコールに則り細胞診標本作製した。細胞診判定はベセスダシステムを用いて行った。なお、本検証は公益財団法人高崎・地域医療センターの倫理委員会の承認を得て実施した。

#### 2) 判定後のフォロー状況確認

当施設の細胞診判定で意義不明な異型扁平上皮細胞(atypical squamous cells of undetermined significance : 以下, ASC-US) 以上となった軽度扁平上皮内病変(low grade squamous intraepithelial lesion : 以下, LSIL), HSILを除外できない異型扁平上皮細胞(atypical squamous cells with high-grade lesions that cannot be excluded : 以下, ASC-H), 高度扁平上皮内病変(high grade squamous intraepithelial lesion : 以下, HSIL), 扁平上皮癌(squamous cell carcinoma : 以下, SCC), 異型腺細胞(atypical glandular cells : 以下, AGC), 腺癌(adenocarcinoma)を陽性とした。これらの陽性例において、対象者の同意を得たうえで二次医療機関における組織診とHPV検査(ハイリスクHPV検査もしくはタイピング検査)の受診有無および結果につ

いて確認を行った。ハイリスクHPV検査はHPV DNA「キアゲン」HC II(株式会社キアゲン, 以下, HC II)を用いて判定を実施した。

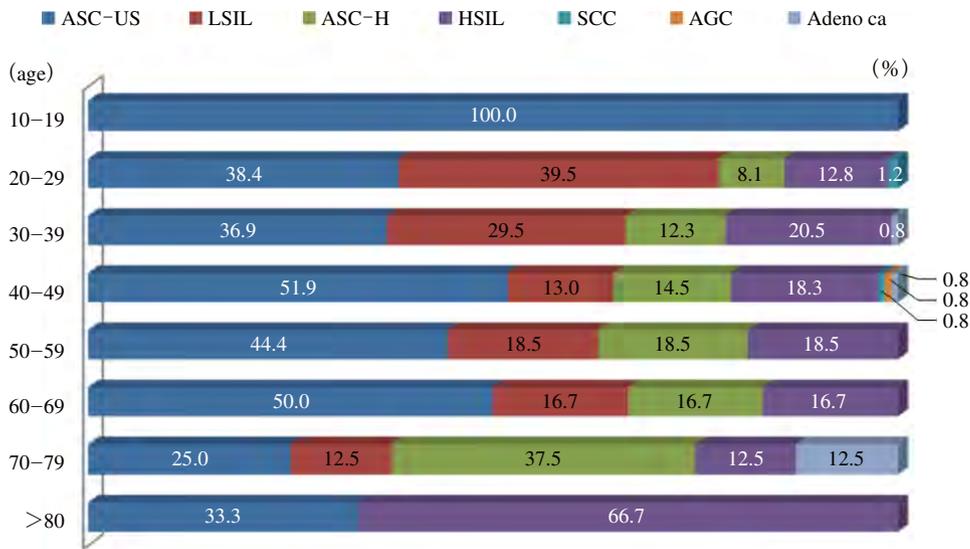
## III. 結果

全12158例中ASC-US以上で陽性とした例は390例(3.2%)であり、LBC単独運用前の2012年4月～2013年3月の期間に判定された全11903例中206例(1.7%)と比較したところ、 $\chi^2$ 検定において有意に増加した( $p < 0.05$ )。また、細胞量少数等による検体不良で再検査を実施した例は74例(0.6%)であり、LBC単独運用前の1709例(14.4%)より同検定にて有意に減少した( $p < 0.05$ )。

ASC-US以上の細胞診陽性数を年代別に示した(Table 1)。細胞診陽性率は20歳代で最も高く7.2%(86/1188例)、次いで30歳代4.3%(122/2834例)、40歳代4.0%(131/3307例)の順に高かった。

また、年代別の細胞診陽性判定内訳は20歳代でLSILが39.5%と最も高く、30, 40, 50, 60歳代ではASC-USがそれぞれ36.9%, 51.9%, 44.4%, 50.0%と最も高かった(Fig. 1)。

組織診が確認できたのはASC-US以上の陽性390例中192例であり、組織診やHPV検査などの精検を受診していない例は同様に390例中56例であった。該当しない142例は細胞診にて再検査または経過観察中であった。組織診が確認できた192例における細胞診と組織診の判定一致率は、ASC-US以上の扁平上皮系病変では76.2%(144/189例)、腺異型以上の腺系病変では100%(3/3例)であった。不一致率はASC-US以上の扁平上皮系病変では23.8%(45/189例)、腺異型以上の腺系病変では0%(0/3例)であっ



ASC-US : Atypical squamous cells of undetermined significance, LSIL : Low-grade squamous intraepithelial lesion, ASC-H : Atypical squamous cells with high-grade lesions that cannot be excluded, HSIL : High-grade squamous intraepithelial lesion, SCC : Squamous cell carcinoma, AGC : Atypical glandular cells, Adeno ca : Adenocarcinoma

Fig. 1 The rate of ASC-US or more severe lesions according to the age

Table 2 Histological follow-up for the cytological diagnostic categories

Cytological diagnosis	Pathological diagnosis										Total
	Benign	Chronic cervicitis	Condyloma acuminatum	CIN1	CIN2	CIN3	Microinvasive SCC	SCC	Glandular dysplasia	Adeno ca	
ASC-US	4	9		20	6	1					40
LSIL	5	11		28	6	4					36
ASC-H	4	7		6	10	6	1	1		1	54
HSIL	1	2	1	16	16	21		1			58
SCC						1					1
Adeno ca									1	2	3
Total	14	29	1	70	38	33	1	2	1	3	192

CIN : Cervical intraepithelial neoplasm, SCC : Squamous cell carcinoma, Adeno ca : Adenocarcinoma, ASC-US : Atypical squamous cells of undetermined significance, LSIL : Low-grade squamous intraepithelial lesion, ASC-H : Atypical squamous cells with high-grade lesions that cannot be excluded, HSIL : High-grade squamous intraepithelial lesion

た。また、細胞診で扁平上皮系病変、組織診で腺系病変となる不一致が1例認められた。

不一致であった45例の内訳は陰性または慢性頸管炎が43例、腺癌1例、尖圭コンジローマ1例であった。組織診が陰性または慢性頸管炎であった43例の細胞診判定はASC-US 13例、LSIL 16例、ASC-H 11例、HSIL 3例であった (Table 2)。それぞれの例について HPV 検査受診状況を確認したところ、ASC-US では13例中12例でスクリーニング検査陽性、ほか1例がタイピング検査で59型陽性であり、全例で HPV ハイリスク型が検出された。LSIL では16

例中10例が HPV 検査受診し9例が陽性、ASC-H では11例中4例が HPV 検査受診し3例が陽性、HSIL では1例のみタイピング検査を実施し31型陽性であった。組織診が陰性または慢性頸管炎であり、かつ HPV 検査を実施した28例中26例 (92.9%) で HPV 検査陽性であった (Table 3)。

#### IV. 考 察

LBC における利点は、標本品質の向上および免疫染色や HPV 測定等の追加検査が可能となることである。

**Table 3** Results of HPV testing in cases of benign or chronic cervicitis with the pathological diagnosis

Cytological diagnosis	HPV screening test		HPV typing test (HPV type)	Non-test	Total
	Positive	Negative			
ASC-US	12		1 (type 59)		13
LSIL	9	1		6	16
ASC-H	3	1		7	11
HSIL			1 (type 31)	2	3
Total	24	2	2	15	43

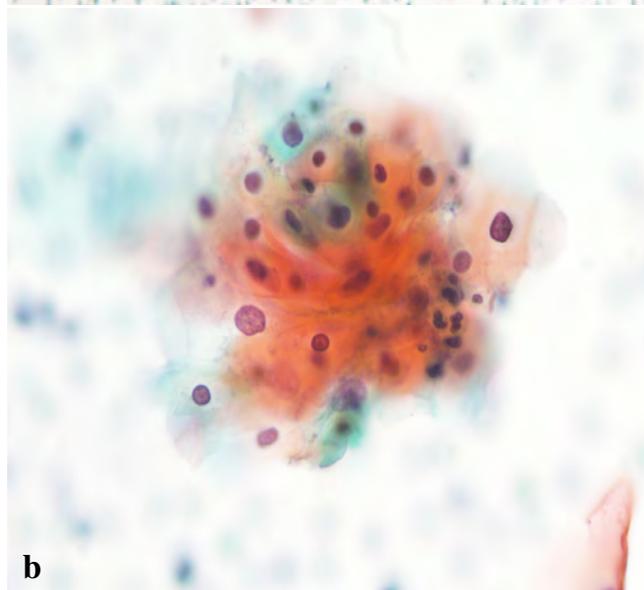
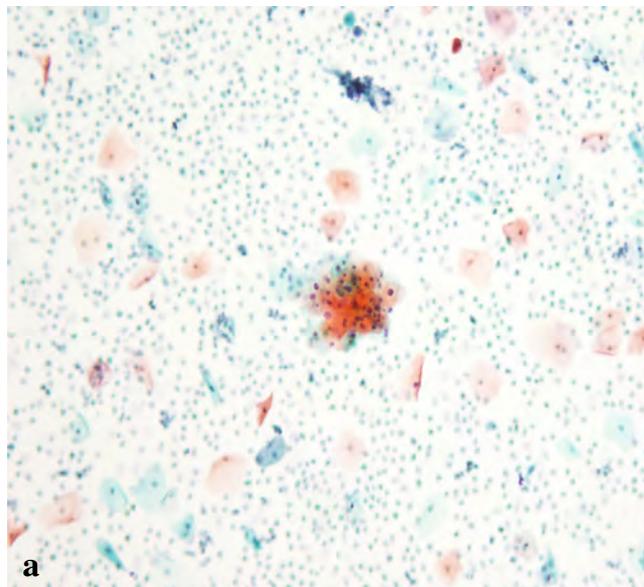
ASC-US : Atypical squamous cells of undetermined significance, LSIL : Low-grade squamous intraepithelial lesion, ASC-H : Atypical squamous cells with high-grade lesions that cannot be excluded, HSIL : High-grade squamous intraepithelial lesion

1982年に法制化された子宮頸がん検診は、2009年にベセスダシステムの導入が開始され、新たに標本の適否について言及することが可能となった。また、ASC-USといったカテゴリーの設定により、HPV検査による追跡も有効であると認識されるようになった。細胞診検査のみ実施した場合よりもHPV併用検査を導入したほうが感度、特異度ともに向上することが報告されている<sup>1,2)</sup>。

LBC導入以降、ASC-US以上のほぼすべての判定カテゴリーにおいて陽性率の上昇が認められた。比重の差を用いた塗抹方法により悪性度の高い細胞が優先的に塗抹された点と、確実な細胞回収および乾燥等のアーチファクト解消により検体不適正率が10%以上低下した点に起因するものと考えられる。現在までにLBC導入による不適正標本の改善は多く報告されているが<sup>3,4)</sup>、採取器具の統一およびLBCの導入による相乗的な標本品質の向上が示唆された<sup>5)</sup>。

細胞診および組織診の判定一致率については、厚生労働省が発表している地域保健・健康増進事業報告(2012年度)によると全国では71.3%、群馬県内では82.3%とのデータが出されている<sup>6)</sup>。今回の結果では全体の76.2%が一致したが、23.8%は不一致となった。

判定不一致として、細胞診でLSILとなり、組織診で慢性頸管炎となった例がある。細胞診標本では炎症性背景の中に軽度核腫大しスマッジ状のクロマチンを有する表層～中層の扁平上皮細胞が集簇して出現していた(Photo. 1)。一方、組織診では上皮に明らかな異型は認められず、慢性頸管炎と診断された(Photo. 2)。当施設では細胞診判定においてベセスダシステムと日母分類の併記を行っているが、LSILの中に日母分類Ⅲa(HPV感染)およびⅢa(軽度異形成)の2種類の分類を設定している。今回示した例についてはLSIL(日母分類Ⅲa, HPV感染)と判定した。後にHPV検査を実施した結果、HPV陽性となったが、LSILと判定するには核形不整やコイロサイトーシスなどが所見

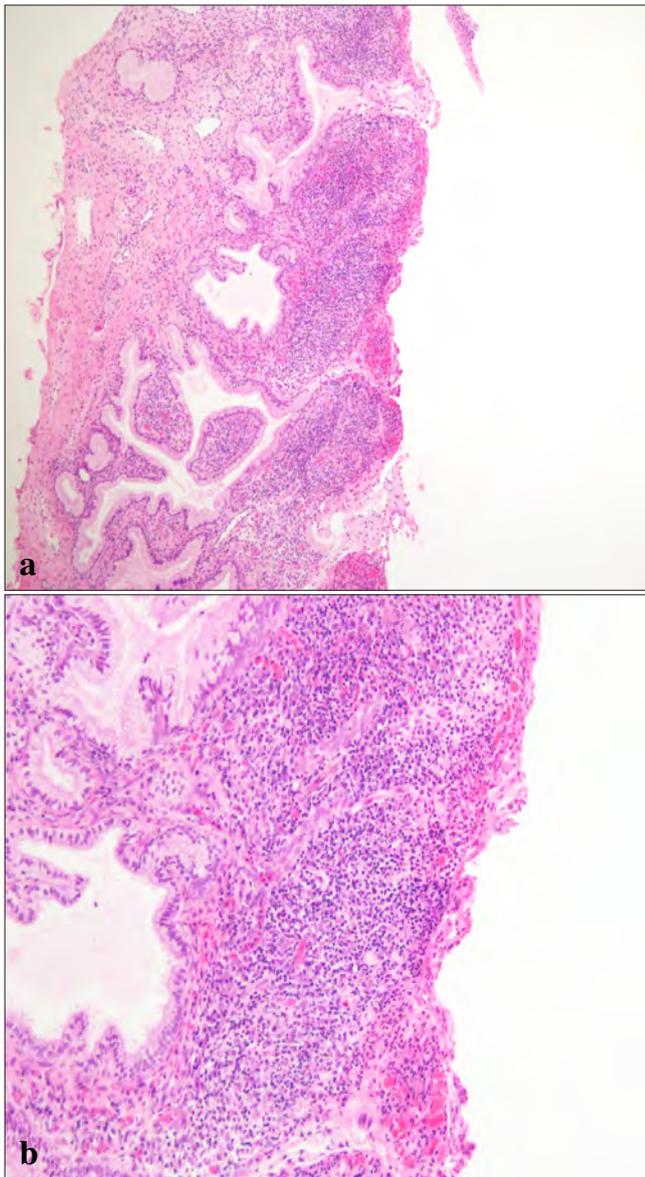


**Photo. 1** Cytological findings of the LSIL. a : Squamous cells with smudge-like chromatin and numerous inflammatory cells in the background (Pap. Staining,  $\times 10$ ). b : High-power view of the LSIL (Pap. Staining,  $\times 40$ ).

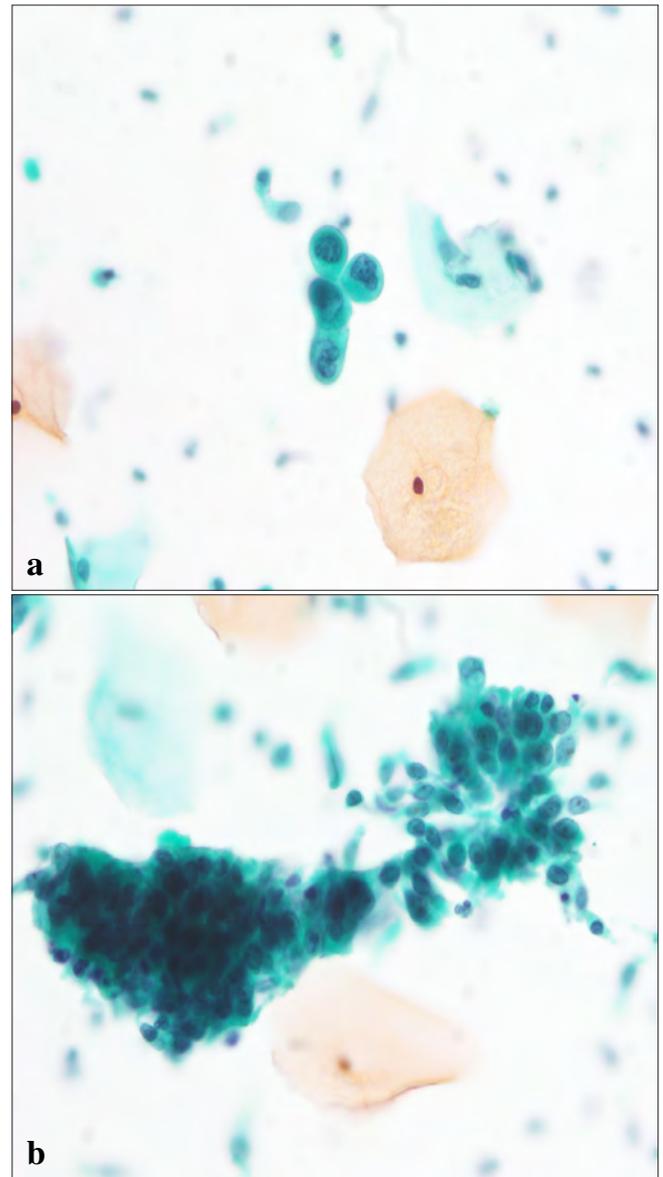
に足りず、ASC-USとしたうえでHPV感染の疑いありといったコメントを付記した判定が妥当であったと思われる<sup>7)</sup>。

今回細胞診ASC-US以上の判定で組織診が陰性または慢性頸管炎と判定され、HPV検査を実施した28例中、92.9%でHPV陽性となった。細胞診は組織では捉えにくい、より早期の段階での微小な細胞変化による進行を捉えている可能性が考えられる。

HPV検査未実施の15例は、細胞診判定後すぐに組織診が施行されている可能性が高いためHPV陽性率は不明だ



**Photo. 2** Histological findings of chronic cervicitis. a : Low-power view of chronic cervicitis (HE Staining,  $\times 4$ ). b : No atypical cells are seen in this case of chronic cervicitis (HE Staining,  $\times 10$ ).

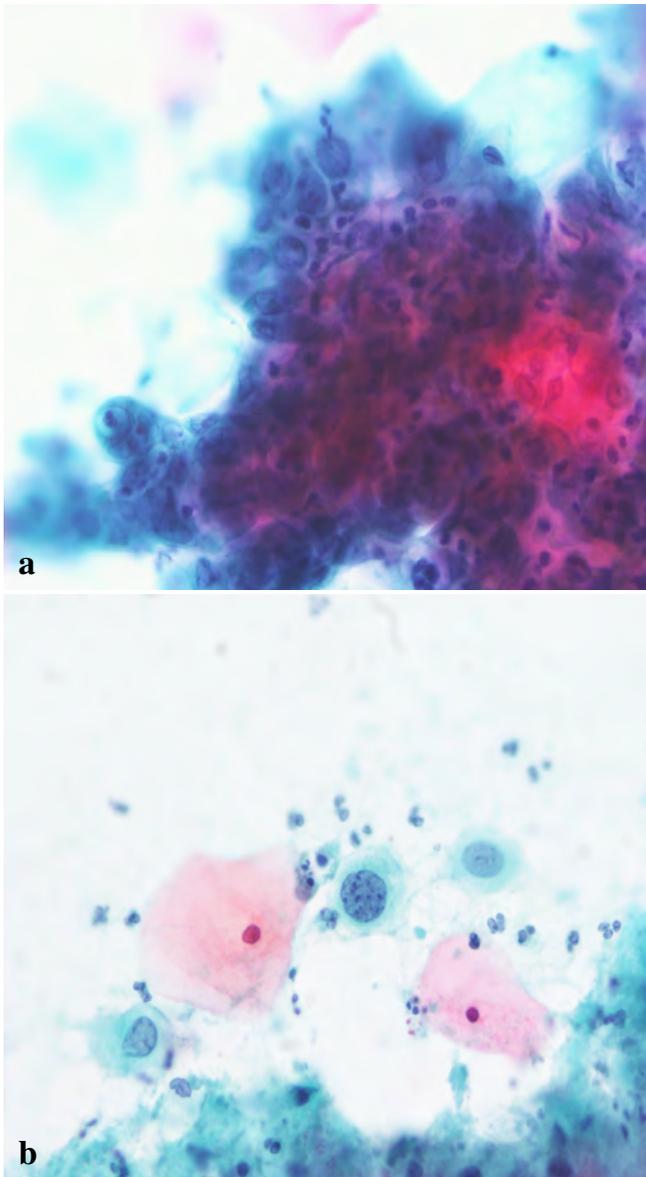


**Photo. 3** Cytological findings of ASC-H. a : High-power view of ASC-H. Atypical cells with an increased nuclear-cytoplasmic ratio and slight increase of the nuclear chromatin are seen (Pap. Staining,  $\times 40$ ). b : Atypical cell clusters in a slightly disordered arrangement (Pap. Staining,  $\times 40$ ).

が、HPV検査実施中2例以外はすべてHPV陽性判定となったことより、未実施の15例も高頻度にHPV陽性判定が得られると推測される。HPV陽性判定26例中、7例は20歳代であり一過性の感染も疑われるが、残りの19例は30歳代、40歳代を中心として70歳代まで分布しており、持続感染である可能性も高い<sup>8,9)</sup>。13種類のハイリスク型HPVを一括検出する試薬であるHC IIを用いてHPV検査を実施したため、型別による進展リスクの把握はできないがなんらかのハイリスク型に感染していることが示唆された。現時点では組織診陽性となる所見は得られなかったものの、

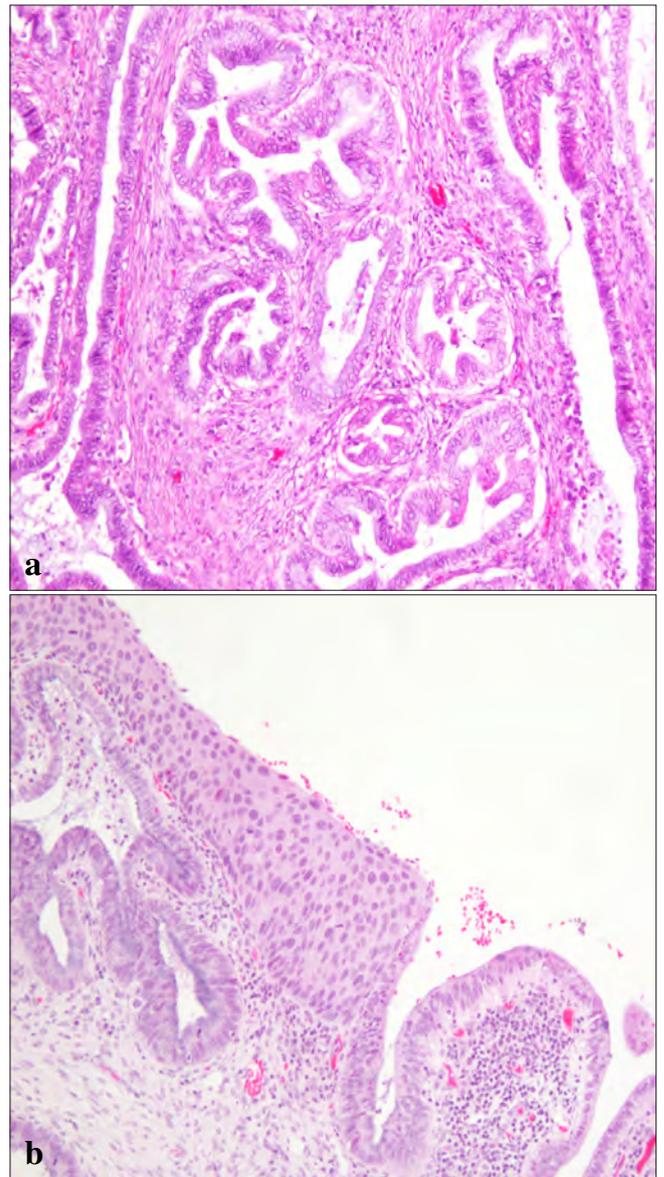
今後継続して追跡することで、陽性所見が得られる可能性が高いと考えられる。

一方、組織診の最終診断では mucinous adenocarcinoma および CIN3であったが、細胞診では初回検診にてASC-H、精査で adenocarcinoma と判定された例がある。初回検診の細胞診所見では核・細胞質比 (N/C比) は大きい核クロマチン増加に乏しい深層型の異型細胞を孤立性もしくは小集塊で認め、同時に軽度な極性の乱れを伴う腺異型細胞集塊が認められた (Photo. 3)。精査では核小体が明瞭でク



**Photo. 4** Cytological findings of adenocarcinoma and HSIL. a : High-power view of the adenocarcinoma. Clusters of cells with enlarged and hyperchromatic nuclei, prominent nucleoli. The cytoplasm is vacuolated with ingested neutrophils (Pap. Staining,  $\times 40$ ). b : High-power view of the HSIL (Pap. Staining,  $\times 40$ ).

ロマチンが増量し、核腫大や核形不整を示す細胞が炎症細胞を取り込み、腺腔構造を伴う乳頭状集塊の形成が認められ、一部に HSIL を疑う細胞も認められた (Photo. 4)。組織診では頸管腺領域を主体に異型円柱上皮細胞が大小種々の大きさの複雑に分岐する腺管構造を形成しながら浸潤性に増殖している所見が認められ、粘液上皮が主体となっていた。また、重層扁平上皮には CIN3 相当の異形成が共存していた (Photo. 5)。初回検診については、adenocarcinoma まで判定できる所見が得られなかったため、採取部



**Photo. 5** Histological findings of mucinous adenocarcinoma. a : Atypical columnar epithelial cells, mucous epithelium-based form glandular structures in a variety of sizes. (HE Staining,  $\times 10$ ). b : Dysplasia corresponding to CIN3 coexisting with stratified squamous epithelium (HE Staining,  $\times 10$ ).

位などの要因も考えられるが、ASC-H 判定とすることで精査へ移行させることができた点より、検診においてフォローに繋げることの重要性が再認識された。

今回の報告は検診施設での検証といった背景もあり、細胞診検査では比較的初期の病変の検出率が高かった。検診においては、いかに初期の段階でフォローアップ対象を抽出できるかが重要である。TACAS™法を用いることで微小な細胞変化が捉えやすくなり、検出感度の向上に寄与することが示唆された<sup>10)</sup>。

また、今回細胞診検査と HPV 検査は別施設にて実施されたが、今後は段階的に併用検診による同時検査が普及すると推測される。TACAS™ GYN Vial から HPV 検査出検も可能である点より、細胞再採取が不要となり、受診者の負担軽減が望める。LBC および HPV 検査導入によりさらなる診断精度の向上が望まれる一方、細胞診判定後のフォローアップや受診勧奨への対策も必要である。細胞診判定陽性者の2012年度精検受診率は全国で87.5%、また群馬県内で84.3%である<sup>6)</sup>。今回細胞診陽性判定後に精検や細胞診による再検査等を受診した対象は390例中334例(85.6%)であった。各対象者の経過追跡により、早期発見の効果が立証される可能性が高く、受診者に対しては精検受診の重要性を一層強く発信する必要があると考えられた。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

### Abstract

**Objective** : Using the TACAS™ method of liquid based cytology (LBC), we investigated the detection rate of cases requiring further detailed work-up, the diagnostic concordance rate between the TACAS™ method and histological diagnosis, and the relationship between the results of human papillomavirus (HPV) testing and the cytological diagnoses.

**Study Design** : Of the 12158 cases screened for cervical cancer in fiscal year 2013, we conducted further analysis of cases with ASC-US or more severe lesions.

**Results** : The sole use of LBC increased the number of cases diagnosed as having ASC-US or more severe lesions from 1.7% to 3.2%. The concordance rate with the histological diagnosis was 76.2% for squamous epithelial abnormalities and 100% for glandular abnormalities. In regard to the results of HPV testing, 13 cases of ASC-US, 9 cases of LSIL, 3 cases of ASC-H, and 1 case of HSIL were HPV-positive.

**Conclusion** : An increase was observed in the diagnosis rate of cases with ASC-US or more severe lesions after transitioning to sole use of the TACAS™ method, reflecting the improvement in specimen quality. Moreover, the detection of subtle cellular changes enabled by the use of the TACAS™ method may contribute to the improved sensitivity of detection of early pathological changes.

### 文 献

- 1) 今野 良. 子宮頸癌一次スクリーニングにおける HPV DNA テスト, 細胞診, 両者併用の診断精度. 日産婦会誌 2007; 59: 567 (s-445).
- 2) 小澤信義, 岩成 治. 子宮頸がん検診と HPV 予防ワクチンのトピックス. 総合健診 2014; 41 (2): 322-331.
- 3) 南口早智子. LBC の利点と問題点. 臨床検査 2014; 58: 670-676.
- 4) Akamatsu, S., Kodama, S., Himeji, Y., Ikuta, N., Shimagaki, N. A comparison of liquid-based cytology with conventional cytology in cervical cancer screening. Acta Cytol 2012; 56: 370-374.
- 5) 加藤順子, 村杜元美, 西村令恵. 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 (2): 94-98.
- 6) 厚生労働省平成 25 年度地域保健・健康増進事業報告. 健康増進編. 第 27 表. 2015.
- 7) 柏村賀子, 松村真理子, 岡 康子, 実淵邦子, 池本理恵, 宇留島美恵・ほか. 子宮頸癌検診報告様式における問題点. 日臨細胞会誌 2008; 47: 7-13.
- 8) 松本光司. 子宮頸癌制圧のための HPV ワクチン. 日産婦会誌 2008; 60 (9): 199-205.
- 9) Ho, G. Y., Bierman, R., Beardsley, L., Chang, C. J., Burk, R. D. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. N Engl J Med 1998; 338: 423-428.
- 10) 志賀朋子, 関口真紀, 石垣洋子, 東岩井久, 千 哲三, 吉田勝美・ほか. 子宮頸がん検診の精度向上を目指して. 総合健診 2014; 41: 568-573.

# 甲状腺穿刺吸引細胞診における LBC プレップ 2 を用いた 液状処理細胞診 (LBC)

山口 朋美<sup>1)</sup> 大貫なつみ<sup>1)</sup> 赤羽 俊章<sup>1)</sup> 坂東 伸幸<sup>2)</sup>

田中 伸哉<sup>3)</sup>

社会医療法人北斗北斗病院腫瘍医学研究所<sup>1)</sup>, 同 耳鼻咽喉科・頭頸部外科<sup>2)</sup>,

北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野<sup>3)</sup>

**目的:** 甲状腺結節に対する LBC プレップ 2 を用いた報告はほとんどみられない。今回われわれは、LBC プレップ 2 を使用した甲状腺穿刺吸引細胞診での診断精度と細胞像の特徴を検討した。

**方法:** 2011 年 6 月～2015 年 5 月に甲状腺穿刺吸引細胞診を施行した 887 病変を対象とした。LBC プレップ 2 を用いて標本作製し、甲状腺癌取り扱い規約第 7 版を用いて判定を行った。

**成績:** 887 病変のうち組織診断と対比できた 204 病変は意義不明を除くと感度 98.0%、特異度 89.3%、正診率 96.6%であった。赤血球の多くは溶血し、その破砕物が背景に出現していた。コロイドの性状は BD シュアパス<sup>TM</sup>法と一部異なっていた。腺腫様甲状腺腫の濾胞上皮細胞集塊辺縁にライトグリーン好染性の境界明瞭な基底膜様物質を認めた。乳頭癌の核所見は観察しやすく ThinPrep<sup>TM</sup>法より優れていた。

**結論:** LBC プレップ 2 を用いた当院での成績は他 LBC 法の報告に劣らなかった。細胞所見は他 LBC 法と異なる点があることに注意する必要がある。

**Key words :** Thyroid, Fine needle aspiration cytology, Liquid based cytology, Papillary carcinoma

## I. はじめに

液状処理細胞診 (Liquid based cytology ; LBC) は本邦において非婦人科領域にも普及しつつあるが、甲状腺結節に対する LBC の有用性を検討した報告はいまだ多くはな

い<sup>1-6)</sup>。また、報告の多くは BD シュアパス<sup>TM</sup>法 (日本ベクトン・ディッキンソン株式会社) や ThinPrep<sup>TM</sup>法 (ホロジックジャパン株式会社) を用いており<sup>1-5)</sup>、LBC プレップ 2 (武藤化学株式会社) を用いた報告はほとんどみられない<sup>6)</sup>。これまでわれわれは甲状腺穿刺吸引細胞診において LBC プレップ 2 が従来法と比較し、検体不適正率が低く、感度が高いことを報告した<sup>6)</sup>。今回われわれは大幅に増加した検体を詳細に観察し、LBC プレップ 2 を使用した甲状腺穿刺吸引細胞診での診断精度と細胞像の特徴および標本作製における利点、注意点を検討したので報告する。

## II. 対象および方法

2011 年 6 月～2015 年 5 月に甲状腺穿刺吸引細胞診を施行した 887 病変のうち切除術を施行し組織診断が確定した 204 病変 (23.0%) を対象とした。このなかには左右あるいは複数の結節を穿刺した症例も含まれている。

Fine needle aspiration cytology of thyroid nodules by liquid based cytology using LBC PREP2

Tomomi YAMAGUCHI<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Natsumi OHNUKI<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Toshiaki AKAHANE<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Nobuyuki BANDO<sup>2)</sup>, M. D., Shinya TANAKA<sup>3)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Department of Pathology, Laboratory of Cancer Research, <sup>2)</sup>Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Hokuto Hospital

<sup>3)</sup>Department of Cancer Pathology, Hokkaido University Graduate School of Medicine

論文別刷請求先 〒080-0833 北海道帯広市稲田町基線 7 の 5 社会医療法人北斗北斗病院腫瘍医学研究所 山口朋美

平成 28 年 10 月 6 日受付

平成 29 年 2 月 6 日受理

**Table 1** Results of fine-needle aspiration cytology and the corresponding surgical findings

Category	Number	Histology results						
		Benign histology			Malignant histology			
		AG	FA	Other	PTC	FC	Poorly dif. ca.	Other
Unsatisfactory	10	6		1	2	1		
Cyst Fluid	1			1				
Benign	27	23	1	1	1	1		
Undetermined Significance	19	7		1	8	3		
Follicular Neoplasm	10	3	5			2		
Suspicious for Malignancy	47				45		2	
Malignant	90				86		2	2
Total	204	39	6	4	142	7	4	2

AG, Adenomatous goiter ; FA, Follicular adenoma ; PTC, Papillary thyroid carcinoma ; FC, Follicular carcinoma

甲状腺結節に対しエコーガイド下に 22 G 注射針で細胞を穿刺吸引した。必要に応じて同一の結節から穿刺を繰り返した。2 名の医師が全症例を穿刺吸引した。

穿刺した注射針を即座に LBC プレップ 2 で洗浄した。細胞をバイアル内で 30 分以上固定した後に 1660 G で 5 分間遠心した。上清を廃棄し精製水を 5 ml 加え、蓋に専用のプレパラートをセットして 10 分間倒置し、細胞を接着させた。細胞を接着させたプレパラートは 95% エタノールで 30 分以上再固定した後、パパニコロウ染色を行った。細胞診断は細胞検査士 3 名のうち 1 名がスクリーニングした後、細胞診専門医の最終判定を受けた。当時甲状腺癌取り扱い規約第 6 版を用いて判定したものを甲状腺癌取り扱い規約第 7 版（以下、規約<sup>7)</sup>の報告様式に再分類した。組織診断は細胞診専門医と異なる病理医が行った。

### III. 結 果

#### 1. LBC プレップ 2 の診断精度

887 病変の細胞診断の内訳は、「検体不適正」が 125 病変、「嚢胞液」は 37 病変、「良性」は 430 病変、「意義不明」87 病変、「濾胞性腫瘍」56 病変、「悪性の疑い」50 病変、「悪性」102 病変であった。

切除術が施行された 204 病変の組織診断の内訳は、腺腫様甲状腺腫 39 病変 (19.1%)、濾胞腺腫 6 病変 (2.9%)、良性のその他 4 病変 (2.0%)、乳頭癌 142 病変 (69.6%)、濾胞癌 7 病変 (3.4%)、低分化癌 4 病変 (2.0%)、その他 2 病変 (1.0%) であった (Table 1)。偽陰性は細胞診で良性と判定され、組織診断で濾胞腺腫であった症例が 1 例、乳頭癌が 1 例、濾胞癌が 1 例、合計 3 例であった。偽陽性は細胞診で濾胞性腫瘍と判定され、組織診断で腺腫様甲状腺腫であった症例が 3 例あった。感度は 98.0% (144/147)、特

異度は 89.3% (25/28)、正診率は「意義不明」を除いて 96.6% (169/175) であった。

#### 2. LBC プレップ 2 の細胞像

背景：赤血球の多くは溶血し、その破砕物が背景に出現していた。検体不適正標本の内訳は 57.3% が上皮細胞不十分、31.3% が末梢血混入であった。

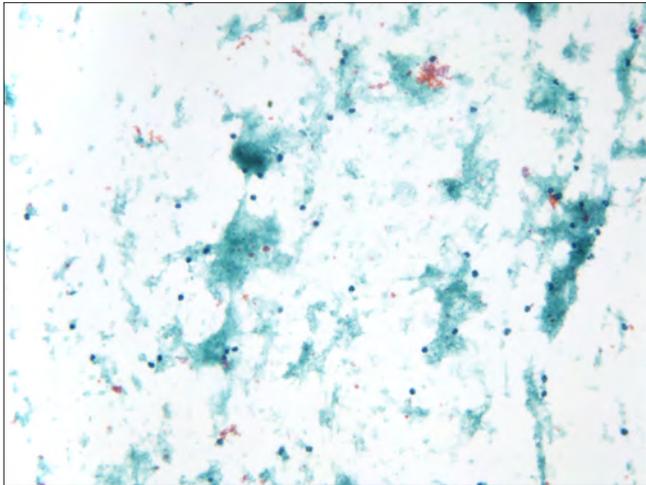
コロイドは粘度が増した濃縮状のコロイドが主体で、球状あるいは引きちぎられた断片のような不整形であった。液状コロイドは羽毛状あるいはティシューペーパー状だった。検体不適正と判定した検体のうち組織診断が腺腫様甲状腺腫であった 6 例は、いずれも上皮細胞がみられないかごく少数であったことに加え、背景に末梢血の混入が目立った (Photo. 1)。検体不適正と判定した検体のうち組織診断が悪性であった 3 例は、いずれも上皮細胞が全くあるいはほとんどみられなかった。背景の末梢血混入は 1 例に認めた。組織所見を確認すると 2 例は被膜が厚く石灰化著明、1 例は 7×5 mm とサイズが小さかった。

出現様式および細胞形態：核・細胞質ともに従来法より収縮し、クロマチンは濃縮してみえた。細胞集塊は立体構造を保ったままスライドガラスに付着していた。

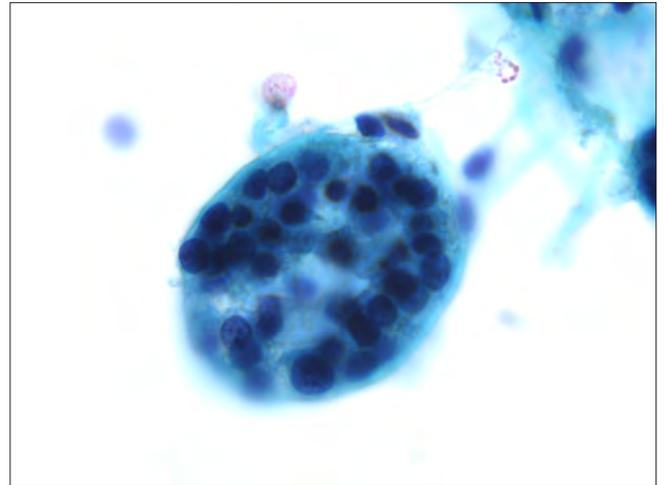
腺腫様甲状腺腫の濾胞上皮細胞は大小のシート状・濾胞状集塊や散在性に出現していた。濾胞状集塊を形成する細胞同士の結合は強く、集塊辺縁にライトグリーン好染性の境界明瞭な基底膜様物質を認めた (Photo. 2)。

濾胞性腫瘍の標本は背景に赤血球の破砕物が多くみられた。細胞量は少量～中等量で小濾胞状・索状集塊あるいは散在性に出現していた。細胞質は多辺形で顆粒状や泡沫状だった。核の突出を認めた (Photo. 3)。

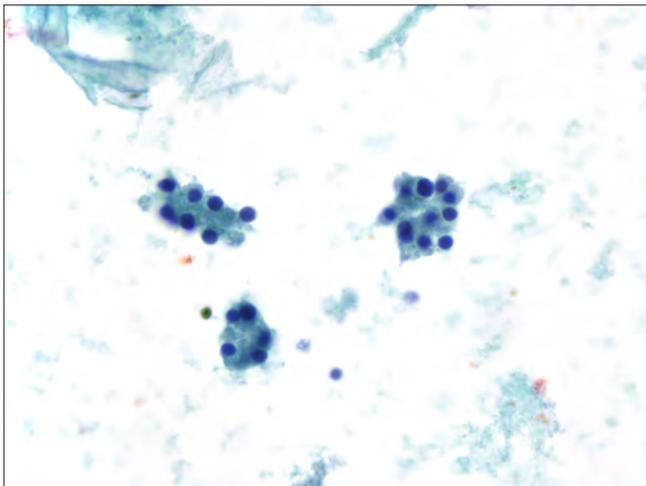
乳頭癌は N/C 比が高く核密度の高い集塊で出現していた。細かいギザギザの核縁を認めたが腺腫様甲状腺腫や濾胞性腫瘍ではみられなかった (Photo. 4)。核内細胞質封入



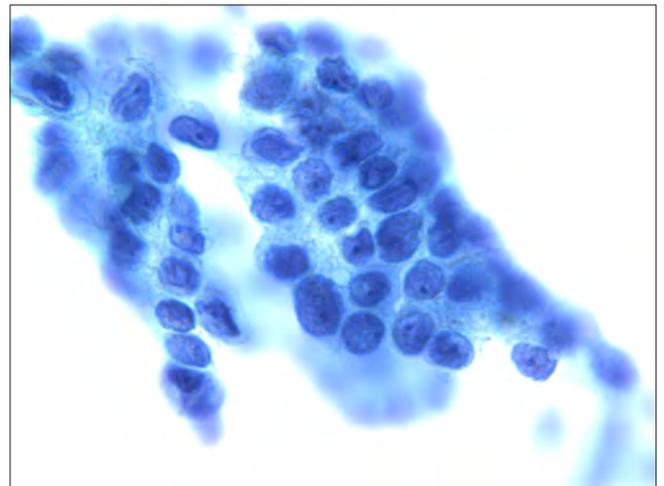
**Photo. 1** Cytological appearances of inadequate specimens prepared using LBC PREP2 (Papanicolaou staining,  $\times 10$ ).



**Photo. 2** Basement membrane surrounding the follicular cluster in adenomatous goiter (Papanicolaou staining,  $\times 100$ ).



**Photo. 3** Follicular cells arranged in microfollicular clusters in a case of follicular adenoma (Papanicolaou staining,  $\times 40$ ).



**Photo. 4** A case of papillary carcinoma showing follicular cells with irregular nuclear edges (Papanicolaou staining,  $\times 100$ ).

体は142病変中112病変(78.9%)で確認できた。クロマチンは繊細だが、濃染する症例もあった。

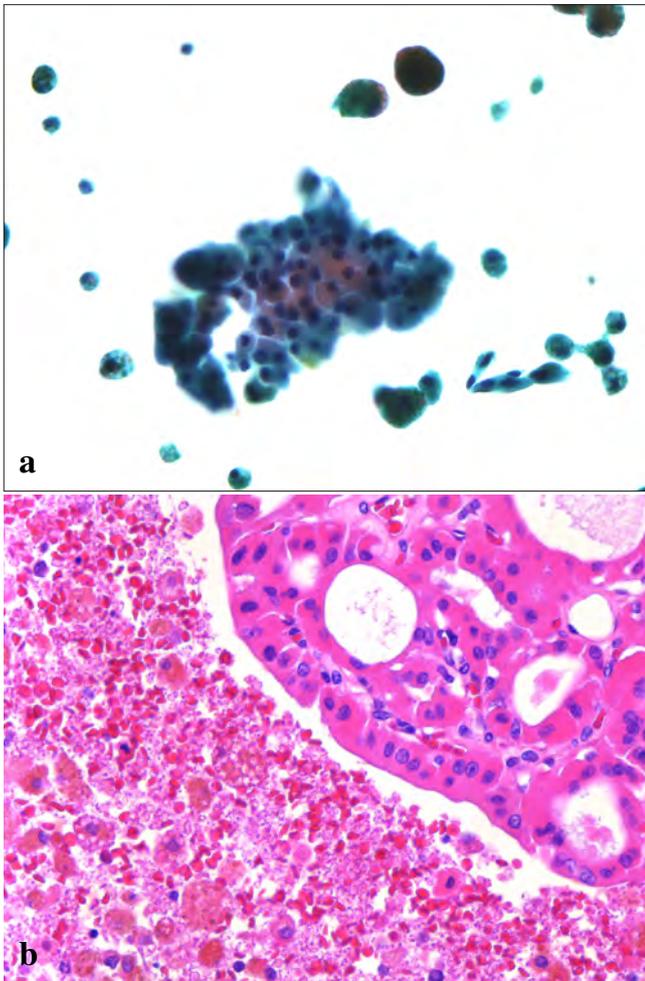
判定不一致例の細胞像：好酸性細胞型濾胞癌と診断された1例の細胞診標本は、背景に組織球を多数認め、広い好酸性の細胞質を有する細胞が出現していた。N/C比は低く核は濃染し内部が不明瞭だった(Photo. 5a)。背景の多数の組織球から嚢胞性病変を考え、判定を良性とした。組織診標本では好酸性細胞が充実性・濾胞状構造を形成し、出血部位にヘモジデリン貪食組織球を認めた。細胞質は広く好酸性、核は大小不同を認めるがN/C比は高くなかった(Photo. 5b)。

乳頭癌 follicular variantと診断された1例の細胞診標本はリンパ球を背景に核の腫大した濾胞上皮細胞の集塊を認め

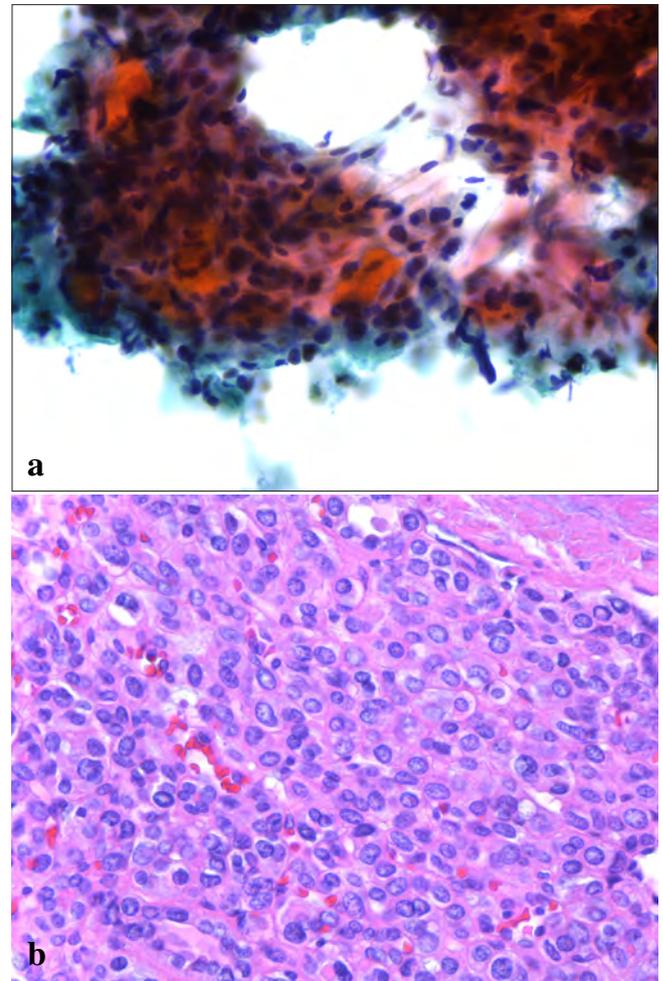
た。集塊はシート状、小濾胞状、不規則重積などさまざまであった。核形は不整で大小不同が目立つが、甲状腺乳頭癌を示唆する核溝や核内細胞質封入体は目立たなかった。クロマチンは細顆粒状で密に増量しており、核小体を1個認めた(Photo. 6a)。組織診標本では核内細胞質封入体を有する細胞が濾胞構造を呈して増殖しており、核溝や核の重積性は乏しかった。充実性で乳頭癌に特徴的なクロマチンではない部位が認められた(Photo. 6b)。

### 3. 標本作製法の検討

作製したLBC標本上の細胞量が少なく再度標本作製を行った結果、1枚目の標本より多量の細胞が付着した例があった(Photo. 7a)。最初の標本は背景に蛋白様物質と小型シート状の濾胞上皮細胞を少数認めるのみだったが、再作



**Photo. 5** Cytological (a) and histological (b) appearances of follicular carcinoma, oxyphilic variant.  
 a : The fine-needle aspiration specimen showed a sheet of large oxyphilic cells and macrophages (Papanicolaou staining,  $\times 40$ ).  
 b : The resected specimen showed a follicular cluster of oxyphilic cells and cystic degeneration (HE staining,  $\times 40$ ).



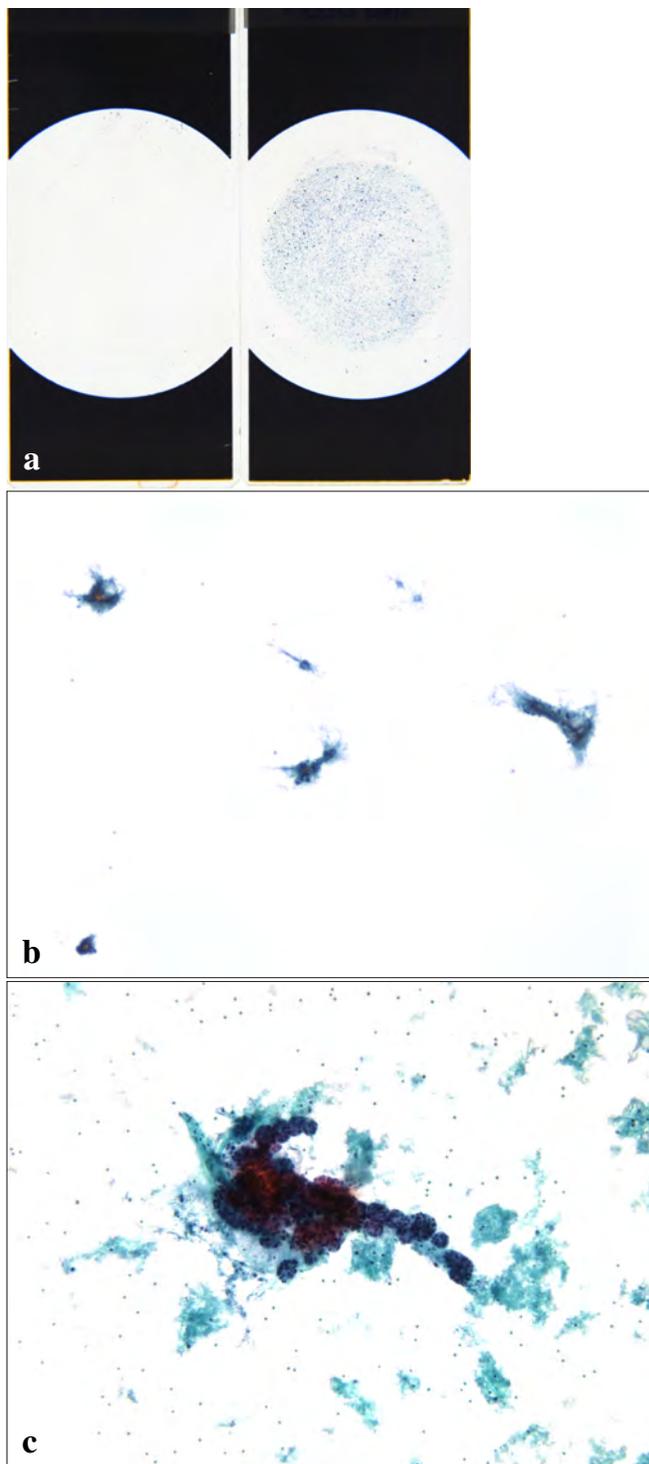
**Photo. 6** Cytological (a) and histological (b) appearances of papillary carcinoma, follicular variant.  
 a : The fine-needle aspiration specimen showed a large cluster of follicular cells with nuclear atypia (Papanicolaou staining,  $\times 40$ ).  
 b : The resected specimen showed the tumor as being composed of follicular cells with nuclear atypism, but chromatic pattern was not typical for papillary carcinoma (HE staining,  $\times 40$ ).

製した標本は背景に赤血球の破砕物が多量で、類円形のやや腫大した核を有する濾胞上皮細胞が小濾胞状に配列する所見を認めた (Photo. 7b, c). 別の検体 10 例 (腺腫様甲状腺腫 2 例, 濾胞性腫瘍 3 例, 乳頭癌 5 例) を用いて標本作製時の固定液の影響を検討した. 精製水 5 ml での洗浄操作をもう一度繰り返した後に細胞を接着させた標本と, 同様に 2 回の洗浄操作の後に LBC プレップ 2 の固定液を 50  $\mu$ l 添加してから細胞接着させた標本を作製し, 標本上の判定可能な細胞集塊数をカウントした. 固定液を添加していない標本と添加した標本を作製する順序は検体ごとに交互に行った. その結果, 固定液を添加した標本は有意 ( $p < 0.05$ ) に細胞数が減少した (Fig. 1).

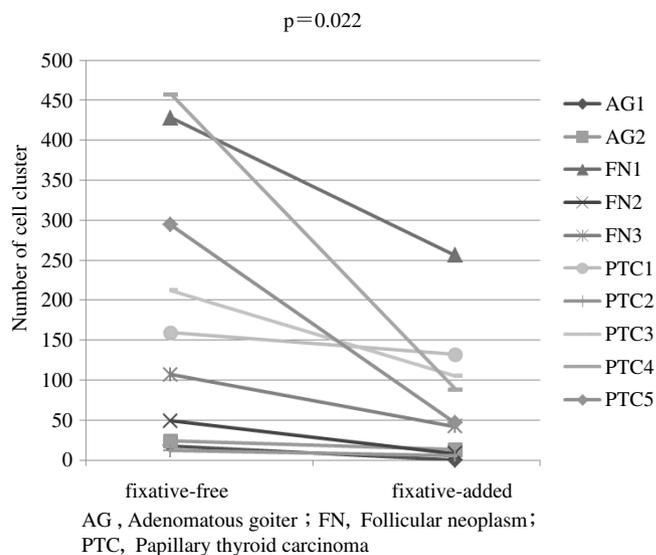
#### IV. 考 察

##### 1. LBC プレップ 2 の診断精度

当施設における不適正件数は従来法に比べ減少しているが<sup>6)</sup>, 今回の対象症例では規約において望ましいとされる全件数の 10% 以下を上回った. 臨床側は結節の大きさが 5 mm 程度でも画像上悪性を疑う場合は積極的に細胞診を実施しており, その場合, 結節から上皮細胞が十分採取されないことも多い. そのため, ある程度の検体不適正はやむをえないと考えている<sup>6)</sup>. また, 検体不適正とされた症例の 31.3% は末梢血混入が原因と考えられたが, 標本の再作



**Photo. 7** Glass slides of LBC PREP2 prepared from the same sample (a) and the microscopic appearances (b, c).  
 b : Only a few clusters can be seen in the slide prepared initially (Papanicolaou staining,  $\times 4$ ).  
 c : A large follicular cluster can be seen in the slide prepared the second time (Papanicolaou staining,  $\times 4$ ).



**Fig. 1** Comparison of the number of cell clusters

製で細胞が1枚目の標本より多く貼り付く現象を確認できた。このことから、血液が混入していても目的の部位に穿刺できている検体は洗浄の繰り返しと標本の再作製で不適正検体を減少できると考えられる。これまでに報告されたBD シュアパス<sup>TM</sup>法やThinPrep<sup>TM</sup>法を用いた診断精度はそれぞれ感度77~100%, 特異度64.5~100%, 正診率73.9~100%であった<sup>1,8~16)</sup>。LBCプレップ2を用いた当院での成績は感度98.0%, 特異度89.3%, 正診率96.6%とこれまでの報告に劣らない成績であり、BD シュアパス<sup>TM</sup>法やThinPrep<sup>TM</sup>法と同等に診断に利用できるLBC法と考えられた。

## 2. LBCプレップ2の細胞像

これまで、甲状腺穿刺吸引細胞診においてLBC標本作製法の違いに関する報告はあるが<sup>4)</sup>、各LBC法間の細胞像の違いは十分に検討されていない。

細胞の収縮、小型化や核および細胞質の濃染、立体的な塗抹はLBCプレップ2でもみられ、LBC標本に共通する所見であるといえる。

一方、背景の所見はBD サイトリッチ<sup>TM</sup>レッド (CR-R)を用いたBD シュアパス<sup>TM</sup>法と比較し、蛋白質質とコロイドの形状において異なっていた。これは固定液の組成による違いと考えられる。LBCプレップ2の成分はメタノールと緩衝液であり、CR-Rはイソプロパノールとメタノール、エチレングリコール、ホルムアルデヒドおよび緩衝液である。川西らはCR-Rはアルコール濃度の低さにより固定作用が弱く蛋白質の凝固が起こりにくいことに加え、ホルムアルデヒドのメチレン架橋により検体に含まれる蛋白質の凝集を抑制すると報告している<sup>17)</sup>。LBCプレップ2はホルマリンを含まないため、CR-Rよりも検体に含まれる蛋白

質が凝集しやすく、凝集した蛋白質が夾雑物質となり上皮細胞のスライドガラスへの付着を妨げると考えた。鈴木らはCR-Rでサーベル状のコロイドがみられることを示した<sup>1)</sup>が、LBCプレップ2の標本ではみられなかった。ThinPrep™法を用いたAffify<sup>ら</sup><sup>8)</sup>は液状コロイドが減少し濃縮したコロイドが破片状や滴状であったと報告している。LBCプレップ2にみられるコロイドはホルムアルデヒドを含まないBDサイトリッチ™ブルーやThinPrep™法に近い像であると考えた。

腺腫様甲状腺腫で認めた基底膜様物質は鈴木ら<sup>1)</sup>が示した淡明帯に相当すると考えた。弱拡大でも確認できるので、診断クルーとして有効であると考えた。

濾胞性腫瘍は従来法では細胞量が多いとされるが、LBCでは細胞量は多くなかった。しかし、濾胞性腫瘍は従来法では血性背景で細胞が観察しにくい。上皮細胞の量が減少しても観察可能な上皮細胞が確認でき、背景に赤血球の破砕物が多量確認できれば濾胞性腫瘍の判定の一助となると考えた。

乳頭癌の所見は使用するLBC法の違いによって異なる報告がされている。核縁のギザギザは前田ら<sup>2)</sup>と鈴木ら<sup>1)</sup>が報告した核縁の不整と同様の所見であった。また、核内細胞質封入体は乳頭癌の78.9%の症例で確認でき、特徴的な核所見が観察しやすく乳頭癌と診断することが容易であった。BD シュアパス™法を使用したGeers<sup>ら</sup><sup>13)</sup>とJung<sup>ら</sup><sup>18)</sup>も同様に乳頭癌の核所見は観察しやすいと報告したが、ThinPrep™法を使用したAffify<sup>ら</sup><sup>8)</sup>とLee<sup>ら</sup><sup>19)</sup>は従来法に比べ核内細胞質封入体などの核所見が観察しにくかったと報告しており、乳頭癌の所見はLBCプレップ2やBD シュアパス™法がThinPrep™法より観察しやすいと考えられた。

正常あるいは良性と判定し組織診で悪性であった2例を再鏡検した結果、いずれも核および細胞質の所見から濾胞性腫瘍あるいは意義不明と判定すべき症例であった。どちらもLBC法を開始して2年目の症例であり、検査士の経験の少なさがこれらの症例を拾い上げられなかった原因と考えた。

### 3. 標本作製法の検討

細胞浮遊液に固定液を添加し標本作製を行った結果、スライドガラス上の細胞集塊数が有意に減少したことから、遠心分離後上清を廃棄する際に十分に固定液が除けていないと、蒸留水に再浮遊させた際にアルコール濃度が高くなってしまい、細胞がスライドガラスに貼り付きにくくなると考えられた。標本作製時の上清除去で十分に固定液を除くことを心掛け、遠心分離後に沈渣が認められるにもかかわらずスライドに上皮細胞が少ない場合は洗浄工程を繰

り返したのちに標本の再作製を実施することが望ましい。

LBCの導入を検討する際、細胞像の違いだけでなく標本作製の煩雑さやコストの面でも導入をためらう施設もまだまだ多いと思う。LBCプレップ2は完全用手法であり、専用の高価な標本作製機器を必要としない。容器はサイズや蓋の形状の工夫がなされ、遠心やスライドへの細胞貼り付けに採取容器をそのまま使えて、ピペット操作も不要である。また、LBCプレップ2の1検体当たりのコストは専用容器入りの固定液とスライドガラスで295.0円(定価)でほかに遠心用チューブやピペットチップといった消耗品が必要ない。鈴木らの報告ではBD シュアパス™用手法は固定液とプレコートスライド、セトリングチャンバー、遠心チューブ合わせて316.8円と算出している<sup>1)</sup>。用手法での標本作製が可能なTACAS™法(株式会社医学生物学研究所)は固定液TACAS™ Ruby 5ml/60.0円、TACAS™ Slides 1枚300.0円、遠心チューブ16.0円で合計376.0円である。コストの面ではわずかであるがBD シュアパス™法やTACAS™法より安価で、用手法での運用を検討する細胞診件数の少ない施設では特に導入しやすいと考えられた。

また、これまで報告されているように鏡検時間の短縮にもLBCの導入は有効である<sup>2)</sup>。従来法ではスライドガラスのおよそ半分は細胞が塗抹されていたとすると、鏡検範囲が7.5cm<sup>2</sup>(3×2.5cm)となり、当院では従来法の塗抹標本は最低2枚作製していたので、1例当たりの鏡検範囲は最低15cm<sup>2</sup>であった。一方LBCプレップ2の鏡検範囲は直径2cmの円形で3.1cm<sup>2</sup>であり、スライド作製は1例当たり1枚なので、1例当たりの鏡検範囲は5分の1程度になる。鏡検時間は鏡検範囲に依存すると考えれば、鏡検時間の短縮が期待できる。LBCプレップ2を使用した甲状腺穿刺吸引細胞診での診断精度と細胞像の特徴をこれまでの報告と比較検討した結果、LBCプレップ2はBD シュアパス™法やThinPrep™法に劣らず診断業務に使用できると考えられた。しかしながら細胞像において他LBC法に共通する点と異なる点があることに注意が必要である。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

### Abstract

**Objective :** Reports on liquid based cytology of thyroid nodules using LBC PREP2 are still rare. The aim of this report was to clarify the cytological findings and diagnostic accuracy of liquid based cytology of thyroid nodules using LBC PREP2.

**Study Design :** We studied 887 thyroid nodules by fine needle aspiration cytology at our hospital from June 2011 to May 2015. We washed the aspirated needles with LBC PREP2 fixative and prepared the mate-

rial as directed.

**Results** : The sensitivity and specificity of LBC using LBC PREP2 for the correct diagnosis in 204 cases in whom the results were comparable with the histological results were 98.0% and 89.3%, respectively. Most of the red blood cells were hemolyzed and their debris appeared in the prepared specimens. The appearance of colloid was different from that in the cytology specimens processed using SurePath™. The basement membrane surrounding the follicular cluster was visualized in case of adenomatous goiter. Nuclear grooves and pseudoinclusions were more easily recognized than in the specimens prepared using ThinPrep™.

**Conclusion** : LBC using LBC PREP2 is at least as useful as the other known LBC methods for thyroid nodules. Some cytological features were different from those observed in the specimens processed by other LBC methods.

## 文 献

- 1) 鈴木彩菜, 廣川満良, 高木 希, 延岡由梨, 山尾直輝, 隈 晴二・ほか. 甲状腺における液状化検体細胞診—その有用性と形態的特徴—. 日臨細胞会誌 2013 ; 52 (6) : 495-501.
- 2) 前田智治, 古谷敬三, 平田真紀子, 林 理恵, 高石裕子, 兵頭直樹・ほか. 甲状腺穿刺吸引細胞診における従来法と液状処理細胞診 (LBC) の比較について. 日臨細胞会誌 2010 ; 49 (2) : 108-111.
- 3) 鈴木彩菜, 廣川満良, 延岡由梨, 山尾直輝, 隈 晴二, 網野信行・ほか. 甲状腺細胞診「不適正」の評価—甲状腺ベセスダシステム導入に向けて—. 日臨細胞会誌 2013 ; 52(4) : 304-309.
- 4) 鈴木彩菜, 廣川満良, 宮内 昭. 甲状腺における液状化検体細胞診. 日内分泌・甲状腺外会誌 2014 ; 31 (2) : 120-124.
- 5) Suzuki, A., Hirokawa, M., Higuchi, M., Yamao, N., Kuma, S., Nakamura, H., et al. Cytological characteristics of papillary thyroid carcinoma on LBC specimens, compared with conventional specimens. *Diagn Cytopathol* 2015 ; 43 (2) : 108-113.
- 6) 坂東伸幸, 後藤 孝, 赤羽俊章, 大貫なつみ, 山口朋美, 佐和弘基・ほか. 甲状腺結節に対する穿刺吸引細胞診において液状処理細胞診 (Liquid-based cytology ; LBC) を施行した症例の検討. 日内分泌・甲状腺外会誌 2013 ; 30 (2) : 142-147.
- 7) 甲状腺外科学研究会, 編. 甲状腺癌取り扱い規約 第7版. 東京 : 金原出版 ; 2015.
- 8) Afify, A. M., Liu, J., Al-Khafaji, B. M. Cytologic artifacts and pitfalls of thyroid fine-needle aspiration using ThinPrep : a comparative retrospective review. *Cancer* 2001 ; 93 (3) : 179-186.
- 9) Ardito, G., Rossi, E. D., Revelli, L., Moschella, F., Giustozzi, E.,

- Fadda, G., et al. The role of fine-needle aspiration performed with liquid-based cytology in the surgical management of thyroid lesions. *In Vivo* 2010 ; 24 (3) : 333-337.
- 10) Fischer, A. H., Clayton, A. C., Bentz, J. S., Wasserman, P. G., Henry, M. R., Souers, R. J., et al. Performance differences between conventional smears and liquid-based preparations of thyroid fine-needle aspiration samples : analysis of 47, 076 responses in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Non-Gynecologic Cytology. *Arch Pathol Lab Med* 2013 ; 137 (1) : 26-31.
  - 11) Rossi, E. D., Straccia, P., Martini, M., Revelli, L., Lombardi, C. P., Pontecorvi, A., et al. The role of thyroid fine-needle aspiration cytology in the pediatric population : an institutional experience. *Cancer Cytopathol* 2014 ; 122 (5) : 359-366.
  - 12) Stamatakis, M., Anninos, D., Brountzos, E., Georgoulakis, J., Panayiotides, J., Christoni, Z., et al. The role of liquid-based cytology in the investigation of thyroid lesions. *Cytopathology* 2008 ; 19 (1) : 11-18.
  - 13) Geers, C., Bourgain, C. Liquid-based FNAC of the thyroid : a 4-year survey with SurePath. *Cancer Cytopathol* 2011 ; 119 (1) : 58-67.
  - 14) Keyhani, E., Sharghi, S. A., Amini, R., Sharghi, S. A., Karimlou, M., Moghaddam, F. A., et al. Liquid base cytology in evaluation of thyroid nodules. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* 2014 ; 13 (1) : 82.
  - 15) Luu, M. H., Fischer, A. H., Pisharodi, L., Owens, C. L. Improved preoperative definitive diagnosis of papillary thyroid carcinoma in FNAs prepared with both ThinPrep and conventional smears compared with FNAs prepared with ThinPrep alone. *Cancer Cytopathol* 2011 ; 119 (1) : 68-73.
  - 16) Fadda, G., Rossi, E. D., Raffaelli, M., Pontecorvi, A., Sioletic, S., Morassi, F., et al. Follicular thyroid neoplasms can be classified as low- and high-risk according to HBME-1 and Galectin-3 expression on liquid-based fine-needle cytology. *Euro J Endocrinol* 2011 ; 165 (3) : 447-453.
  - 17) 川西なみ紀, 則松良明, 大崎博之, 坂東史郎, 升野博志, 田城孝雄. BD液状化検体細胞診用保存液における血液の影響に関する基礎的検討. *医学検査* 2015 ; 64 : 475-482.
  - 18) Jung, C. K., Lee, A., Jung, E. S., Choi, Y. J., Jung, S. L., Lee, K. Y. Split sample comparison of a liquid-based method and conventional smears in thyroid fine needle aspiration. *Acta Cytologica* 2008 ; 52 (3) : 313-319.
  - 19) Lee, K. R., Papillo, J. L., St. John, T., Eyerer, G. J. Evaluation of the ThinPrep processor for fine needle aspiration specimens. *Acta Cytologica* 1996 ; 40 (5) : 895-899.

## 症 例

## ラブドイド細胞を主体とした耳下腺筋上皮癌の1例

那須 篤子<sup>1)</sup> 畠 榮<sup>2)</sup> 藤田 勝<sup>1)</sup> 濱田 香菜<sup>1)</sup>今井みどり<sup>1)</sup> 田中 健大<sup>1)</sup> 柳井 広之<sup>1)</sup>岡山大学病院病理部<sup>1)</sup>, 川崎医科大学附属川崎病院病理科<sup>2)</sup>

背景：耳下腺に発生したラブドイド細胞を主体とした筋上皮癌の1例を経験したので細胞所見を中心に報告する。

症例：60歳代，男性。左耳前部腫瘍を主訴として近医を受診後，当院を紹介受診。CTにて左耳前部に内部壊死様で辺縁不整を示す腫瘍影を認めた。耳下腺穿刺吸引細胞診では，壊死物質を背景にライトグリーン好性の豊富な細胞質と偏在核を有するラブドイド細胞が散在性あるいは小集塊状に出現していた。悪性を除外しえないため，耳下腺腫瘍摘出術ならびにリンパ節郭清術が施行された。組織所見および免疫組織化学的所見より筋上皮癌と診断した。

結論：唾液腺腫瘍の細胞診において，ラブドイド細胞を認めた場合には，まれではあるが筋上皮癌も念頭におき検索する必要があると考えられた。

**Key words** : Myoepithelial carcinoma, Fine needle aspiration cytology, Parotid gland, Rhabdoid, Case report

## I. はじめに

筋上皮癌は，発生頻度が全唾液腺腫瘍の0.2%<sup>1)</sup>，悪性上皮性病変の1%以下<sup>2)</sup>のきわめてまれな腫瘍である。筋上皮癌は，紡錘形，形質細胞様，上皮様およびグリコーゲン顆粒に富む明細胞といった多様な形態を示すが，紡錘形細胞の束状増殖よりなるものが最も多く，扁平上皮への分化

を示すこともある<sup>1)</sup>。今回，ラブドイド細胞を主体とする耳下腺筋上皮癌の1例を経験したので，細胞学的所見を中心に文献的考察を加え報告する。

## II. 症 例

患 者：60歳代，男性。

家族歴，既往歴：特記事項なし。

現病歴：2年前より左耳前部に小豆大の腫瘍を自覚していた。近医を受診し，抗生剤を処方され，約4ヵ月あまり同様の治療が行われた。その後，他院を受診し，左耳下腺穿刺吸引細胞診で疑陽性と診断された。腫瘍の増大を認めためて当院耳鼻科へ紹介受診となった。腫瘍は，CTで辺縁不整で，内部は壊死様の部分を含む不均一な像を呈した。MRIでは，T1強調像で低信号，T2強調像で高信号～低信号の部分が混在し，辺縁は不整ながら被膜と思われる構造がみられた。Fluorodeoxyglucose positron emission tomography (F-18 FDG-PET/CT)で腫瘍に集積 (Photo. 1)がみられたため，穿刺吸引細胞診ならびに生検が行われ

A case of parotid gland myoepithelial carcinoma mainly composed of rhabdoid cells

Atsuko NASU<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Sakae HATA<sup>2)</sup>, C. T., I. A. C., Masaru FUJITA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Kana HAMADA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Midori IMAI<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Takehiro TANAKA<sup>1)</sup>, M. D., Hiroyuki YANAI<sup>1)</sup>, M. D.

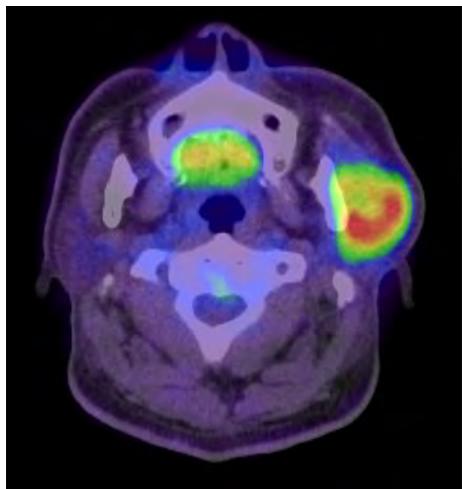
<sup>1)</sup>Department of Pathology, Okayama University Hospital

<sup>2)</sup>Department of Pathology, Kawasaki Medical University Kawasaki Hospital

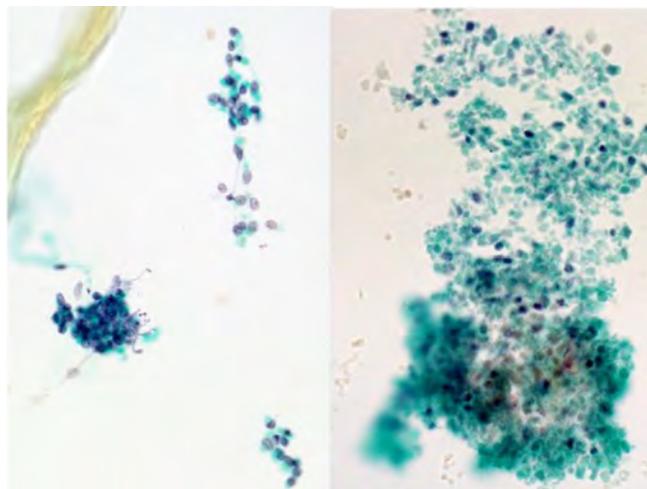
論文別刷請求先 〒700-8558 岡山市北区鹿田町2の5の1 岡山大学病院病理部 那須篤子

平成27年10月20日受付

平成29年1月24日受理



**Photo. 1** F-18 FDG-PET/CT showing accumulation in the left parotid gland tumor.



**Photo. 2** Aspiration cytology. Small and oval tumor cells are seen in small clusters or scattered in a necrotic background (Pap. staining,  $\times 10$ ).

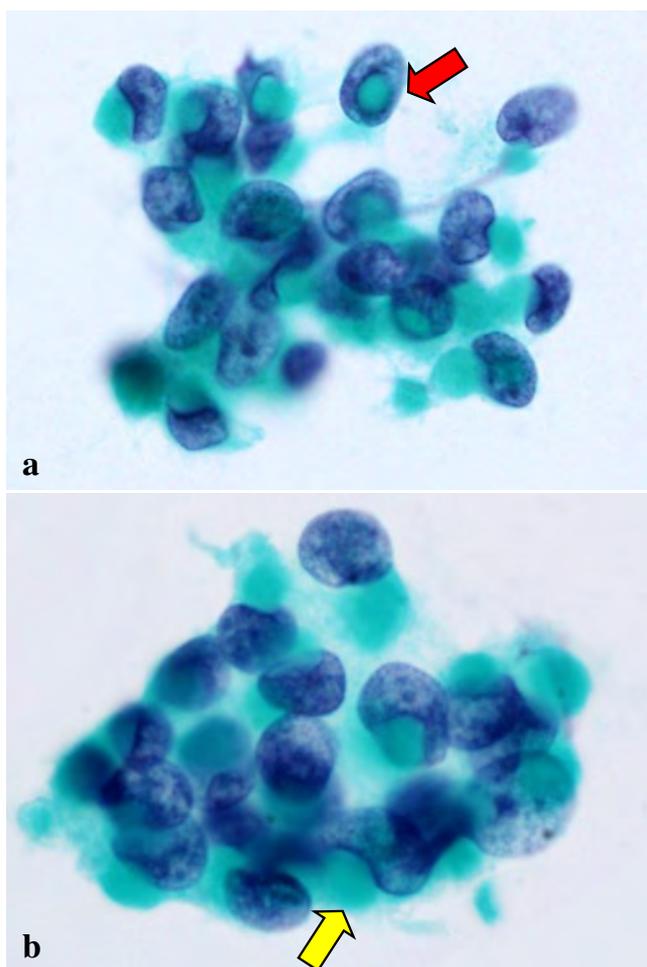
た。細胞診および生検ともに悪性が疑われたが、細胞診では細胞量が少なく、組織は異型が弱く腫瘍細胞も少数であり周囲組織への浸潤が確認できなかったことから確定診断にはいたらず、耳下腺全摘出術ならびに頸部郭清術が施行された。9ヵ月後、多発肺転移、1年後に左頭蓋底に再発を認めた。

### III. 細胞学的所見

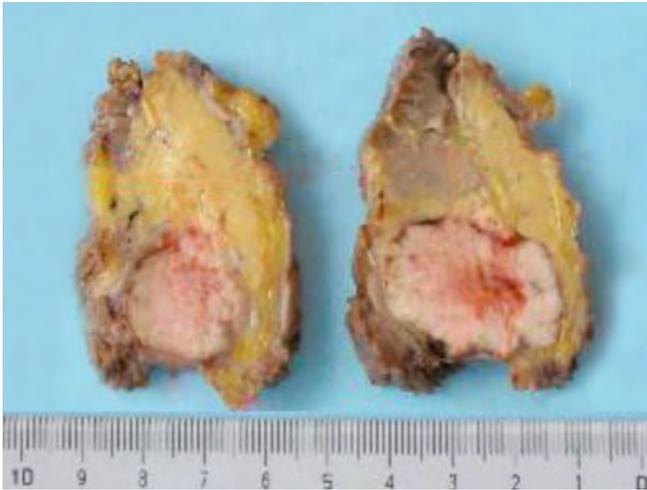
左耳下腺穿刺吸引細胞診では壊死物質を背景に、小型で類円形を呈した異型細胞が散在性あるいは小集塊として認められた (Photo. 2)。これらの細胞集塊には、核内細胞質封入体がみられる細胞 (Photo. 3a) と、核が細胞質内の球状封入体様構造物により圧排され三日月状を呈した、いわゆる“ラブドイド細胞” (Photo. 3b) がみられた。なお、検索した範囲では紡錘型、形質細胞型、明細胞あるいは好酸性細胞型の異型細胞は認められなかった。細胞診では、壊死物質はあるが、細胞数が少数であることから組織型の推定にはいたらず悪性疑いとした。

### IV. 病理学的所見

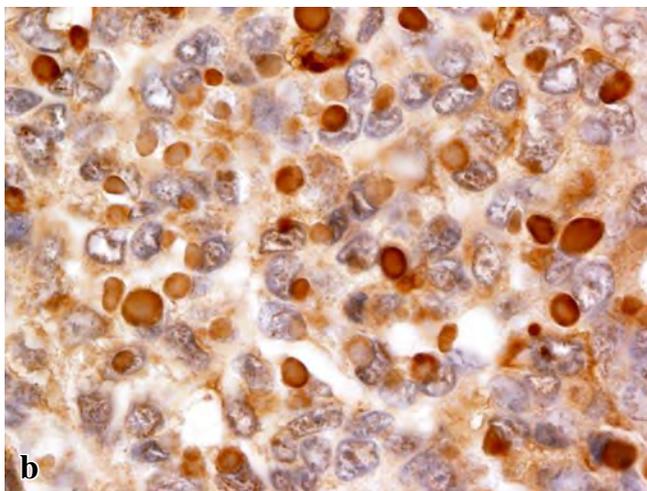
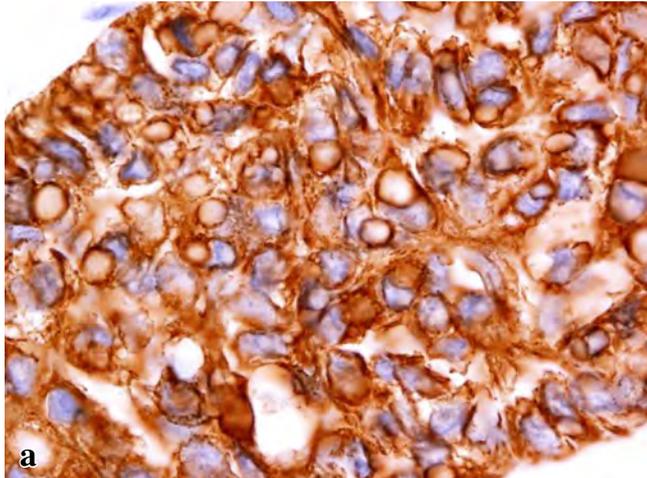
摘出腫瘍の肉眼所見および組織所見：摘出された腫瘍は、4 cm 大、白色で境界明瞭であった (Photo. 4)。組織学的に腫瘍は、胞巣状に増殖し、中心部に広範な壊死を伴い、周囲の結合織内にも浸潤性に増殖していた。一部の胞巣周囲には、ヘマトキシリンに淡染する間質性粘液がみられた。腫瘍を構成する細胞は、類円形で、N/C 比が高く、核



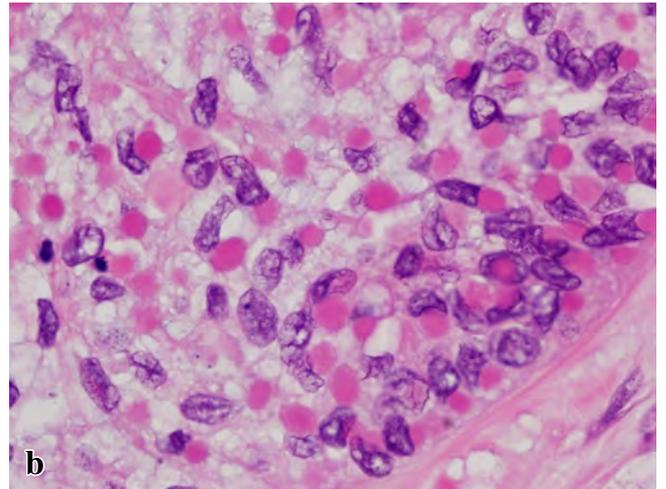
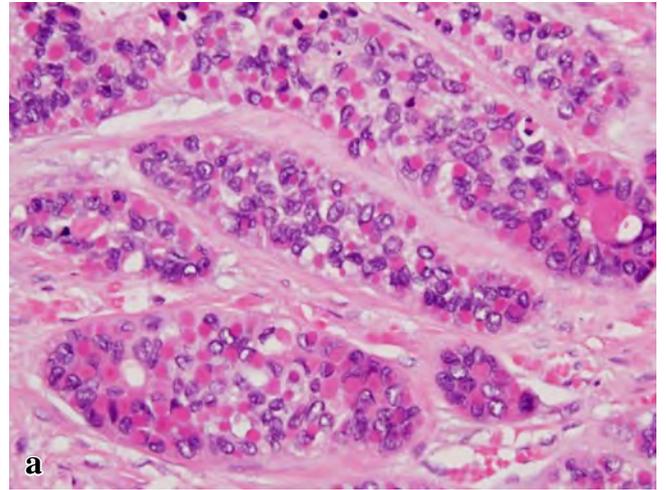
**Photo. 3** Aspiration cytology. a : The tumor cells contain intranuclear inclusions (red arrow) (Pap. staining,  $\times 100$ ). b : The rhabdoid cells have abundant cytoplasm and eccentric nuclei (yellow arrow) (Pap. staining,  $\times 100$ ).



**Photo. 4** Gross appearance of the resected tumor. The tumor is white in color, with a well-defined border.



**Photo. 6** Immunohistochemical findings. a : Rhabdoid tumor cell showing positive staining for cytokeratin AE1/AE3. Some inclusion bodies are negative for cytokeratin AE1/AE3 ( $\times 40$ ). b : Paranuclear inclusion positive for muscle actin (HHF-35) ( $\times 40$ ).

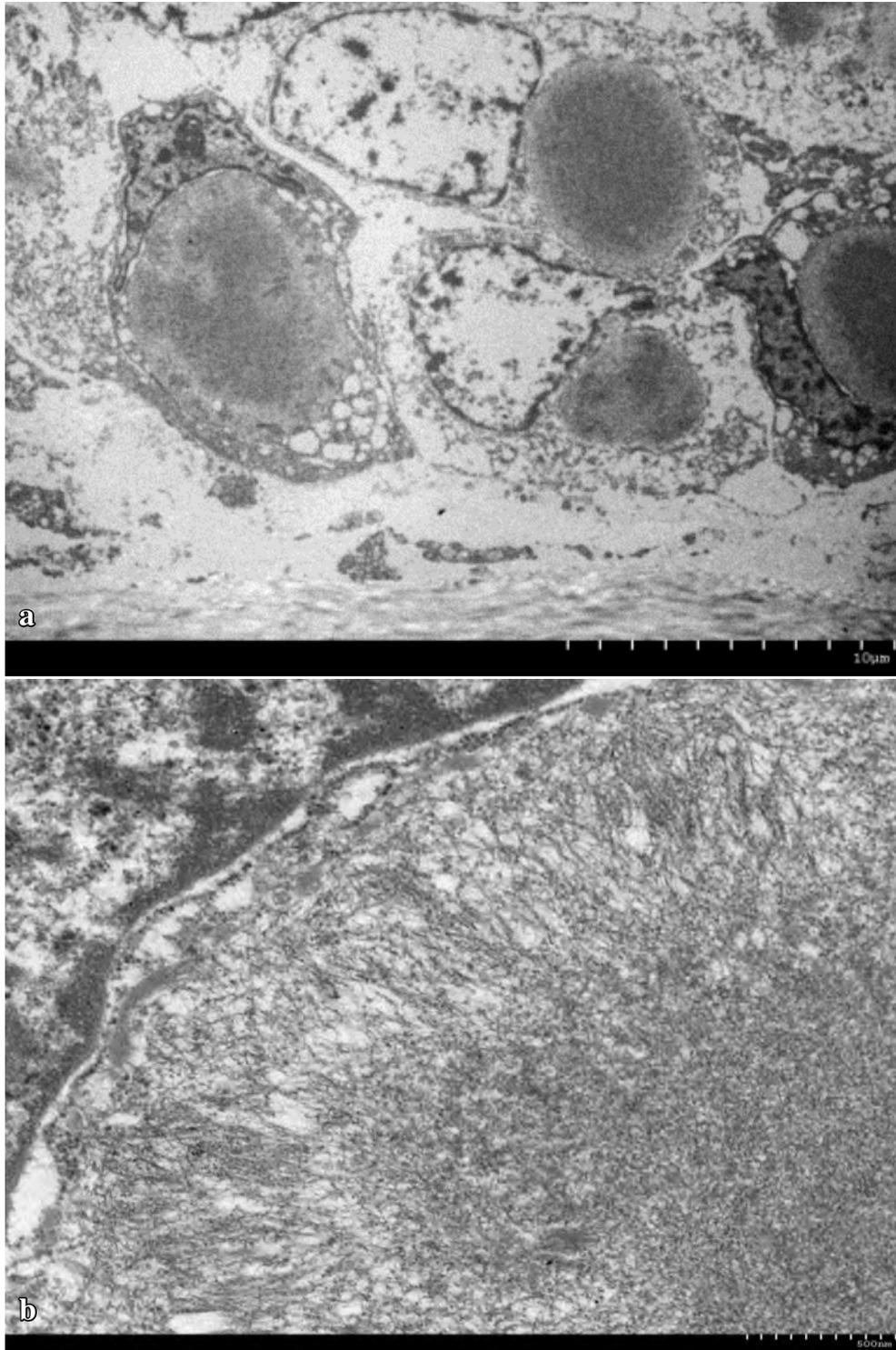


**Photo. 5** Tumor histology. a : The tumor cells are arranged in an alveolar pattern (HE staining,  $\times 20$ ). b : The tumor cells contain abundant eosinophilic cytoplasm and eccentric nuclei (HE staining,  $\times 40$ ).

の偏在傾向が認められた (Photo. 5). 腫瘍細胞の細胞質内には, 好酸性の球状封入体様構造物が観察された. 腫瘍は末梢神経周囲への浸潤や脈管侵襲を伴っていたが, リンパ節に転移は認められなかった.

免疫組織化学的所見: ラブドイド細胞の多くは, S-100 蛋白,  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA), calponin に陽性を呈した. AE1/AE3 ではラブドイド細胞の細胞質がびまん性に陽性を呈したが, 球状封入体の多くは陰性であった. それに対し muscle actin (HHF-35) では球状封入体に一致して陽性所見が認められた (Photo. 6). Desmin, p63, gross cystic disease fluid protein-15 (GCDFFP-15), glial fibrillary acidic protein (GFAP) ならびに nestin は陰性であった. 以上の所見から, ラブドイド細胞形質を呈する筋上皮癌と診断した.

電子顕微鏡的所見: 細胞質内に光顕でみられた球状の好酸性封入体は, 電子密度の高い中間径フィラメントで構成



**Photo. 7** Ultrastructural features of a rhabdoid cell. a : High electron density in the cytoplasm. b : Radially arranged (with respect to the tumor border) fibers.

されていた。球状の構造物の辺縁部では、放射状に配列する中間径フィラメントが認められた (Photo. 7)。

## V. 考 察

唾液腺原発の筋上皮癌は、1975年に Stromeyer ら<sup>3)</sup>に

**Table 1** Differential diagnosis of the salivary gland tumor containing rhabdoid cells

Case	Kar-Ming et al <sup>13)</sup> , 2004	Khin et al <sup>14)</sup> , 2015	Nagao et al <sup>12)</sup> , 2004	Kusafuka et al <sup>11)</sup> , 2014		This case
	Pleomorphic adenoma	Myoepithelial carcinoma		Salivary duct carcinoma		
Sex/Age	M/60	F/40	M/65	M/44	M/66	M/60
Site	Right parotid gland	Right neck	Parotid gland	Left parotid gland	Right neck	Left parotid gland
Size (cm)	11.0×9.5×5.0	10.9×8.5×9.6	6.0	4.0×4.2×7.0	5.0×5.0×5.0	4.0
Background	Necrosis, Chondroid Pleomorphic neoplasm	Necrosis Pleomorphism	Sarcomatoid	Pleomorphic adenoma, Salivary duct carcinoma	Necrosis	Necrosis
Appearance/arrangement	Solid sheets	Sheets	Sheets	Sheets	Solid or large nests	Small cluster
Frequency of rhabdoid cells	Predominantly rhabdoid cells	Predominantly rhabdoid cells	Focal	97%	0% (Primary tumor) 40% (Lymph node)	90%
Immunohistochemistry	Vimentin S-100, Desmin, SMA	CD56, EMA AE1/AE3, CAM5.2, Desmin, h-caldesmon	EMA, Vimentin Denmin, S-100	CK7, EMA, AR, GCDFP-15, Her2, PSA, p53, p16  α-SMA, Calponin, CK14, p63, S-100	CK7, EMA, p16  α-SMA, Calponin, CK14, p63, S-100, GCDFP-15, AR, Her2, PSA	S-100, α-SMA, Calponin, HHF-35, AE1/AE3, CK7, CAM5.2 Desmin, p63, GFAP, GCDFP-15, Nestin
Electron microscopy	ND	ND	ND	Intermediate filament	Intermediate filament	Intermediate filament

ND : not done

よって最初に報告され、WHO 分類には 1991 年から含まれた<sup>4)</sup>。筋上皮癌は、紡錘形、形質細胞様、上皮様およびグリコーゲン顆粒に富む明細胞といった多様な形態を示すが、紡錘形細胞の束状増殖よりなるものが最も多く、扁平上皮への分化を示すこともある<sup>1)</sup>。発生頻度は全唾液腺腫瘍の 0.2%<sup>1)</sup>、悪性上皮性病変の 1% 以下<sup>2)</sup>と低く、きわめてまれな腫瘍である。筋上皮癌の半数以上が多形腺腫や筋上皮腫の悪性転化として発生している<sup>1)</sup>。好発部位は、筋上皮腫と同様で、耳下腺が約 6 割以上、残り 3 割が小唾液腺から発生する<sup>1)</sup>。悪性腫瘍としての判定基準は、細胞異型、浸潤性増殖や転移などにより確定診断される<sup>1)</sup>が、細胞診や生検では良悪の判定は困難な場合が多い。本例では、末梢神経周囲への浸潤や脈管侵襲が認められたことより悪性を診断することが可能であった。また、多形腺腫や筋上皮腫の悪性転化を示唆する所見は認められなかった。

Di Palma ら<sup>5)</sup>の報告で認められるように、細胞診断学的に筋上皮癌は、細胞形態から上皮様、明細胞様、腺房細胞様、紡錘形、形質細胞様の 5 型に分類できる。Di Palma ら<sup>5)</sup>は、5 例中 1 例に本例と同様のラブドイド細胞がみられたと報告している。Chhieng ら<sup>6)</sup>も 4 例の筋上皮癌を検討し、Di Palma らと同様に、上皮様、紡錘形、形質細胞様筋上皮細胞が筋上皮癌の特徴所見と報告している。本例は、多くの腫瘍細胞質内にライトグリーンに濃染する球状の封入体

がみられ、典型的なラブドイド細胞形態を呈していた。また、これらの核は、細胞質内の球状封入体様構造物により圧排され三日月様の形態を呈していた。検索したかぎり、本邦でのラブドイドへの分化を呈する筋上皮癌の報告例は検索しえなかった。

ラブドイド細胞に特徴的な封入体構造は、中間径フィラメントの球状凝集塊であり、免疫組織化学的に球状の細胞質封入体は、cytokeratin と vimentin が高頻度に陽性を示す<sup>7)</sup>。しかし、腎臓や軟部組織の malignant rhabdoid tumor においては、desmin, neurofilament, HHF-35 が<sup>8,9)</sup>、脳の atypical teratoid/rhabdoid tumor では、GFAP が陽性となる<sup>10)</sup>ことが報告されている。このように、中間径フィラメント蛋白のいずれが関与しているかは、当該腫瘍細胞の基本的な性格に依存している<sup>7)</sup>。本例では、ラブドイド細胞の多くは、cytokeratin に陽性を示し、HHF-35 は封入体に一致して陽性を示していた (Photo. 6)。電子顕微鏡的には、封入体のフィラメントは渦状に規則正しい方向性をもって並ぶ場合や無秩序に錯走する場合があるとされている<sup>7)</sup>。本例でも封入体に一致して電子密度の高い球状構造物がみられた。この構造物は中間径フィラメントから構成されており、辺縁部分では放射状に配列していた (Photo. 7)。超微形態学的には形質細胞様筋上皮細胞で細胞質内に中間径フィラメントがみられるが、ラブドイド細胞では高度に凝

集して球状構造が明瞭な点が特徴的な光顕所見に反映されている。

ラブドイド細胞は、特徴的な細胞形態を示すため、細胞像からその存在を認識することは容易である。本例は、腫瘍細胞の90%以上がラブドイド細胞で構成された稀少症例であったが、過去の報告例でも原発性唾液腺腫瘍において唾液腺導管癌3例、多形腺腫1例、筋上皮癌1例でラブドイド細胞の出現が報告されており (Table 1)、ラブドイド細胞の出現は必ずしも筋上皮癌に特異的ではない。唾液腺腫瘍の細胞診においては、ラブドイド細胞の出現を判定の一助としながら、鑑別診断を含めた細胞像全体の総合的判断が重要であると考えられた。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

### Abstract

**Background** : We report a case of myoepithelial carcinoma of the parotid gland with containing rhabdoid cells.

**Case** : A 60-year-old man referred to us with a mass in the parotid region was diagnosed by computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) as having a tumor of the left parotid gland. Aspiration cytology showed a small number of clustered rhabdoid cells with abundant cytoplasm and eccentric nuclei in a necrotic background. Based on the histological and immunohistochemical findings, the tumor was definitively diagnosed as myoepithelial carcinoma.

**Conclusions** : Myoepithelial carcinoma with rhabdoid cells is a rare neoplasm of the salivary gland, that should be included in the differential diagnosis of salivary gland tumors in cases where the smears contain rhabdoid cells.

### 文 献

1) 森永正二郎. 日本唾液腺学会, 編. 唾液腺腫瘍アトラス. 東京: 金原出版; 2005: 128-129.

- 2) Ellis, L. G., Auclair, L. P. AFIP atlas of tumor pathology series 4 Tumor of the salivary glands. Washington, D. C : Armed Forces Institute of Pathology ; 2008. 341-349.
- 3) Stromeyer, F. W., Haggitt, R. C., Nelson, J. F., Hardman, J. M. Myoepithelioma of minor salivary gland origin. Arch Pathol 1975 ; 99 : 242-245.
- 4) Seifert, G., Sobin, L. H. The World Health Organization's histological classification of salivary gland tumors. A commentary on the second edition. Cancer 1992 ; 70 : 379-385.
- 5) Di Palma, S., Alasio, L., Pilotti, S. Fine needle aspiration (FNA) appearances of malignant myoepithelioma of the parotid gland. Cytopathology 1996 ; 7 : 357-365.
- 6) Chhieng, D. C., Paulino, A. F. Cytology of myoepithelial carcinoma of the salivary gland : a study of four cases. Cancer 2002 ; 96 : 32-36.
- 7) 佐野寿昭, 檜澤一夫. いわゆるラブドイド細胞の性状と成り立ち. 病理と臨 1992 ; 10 : 1356-1360.
- 8) Schmidt, D., Wiedemann, B., Keil, W., Sprenger, E., Harms, D. Flow-cytometric analysis of nephroblastomas and related neoplasms. Cancer 1986 ; 58 : 2494-2500.
- 9) 八反田洋一, Tran, N., 太田 茂, 嶋田博行. Malignant rhabdoid tumor とその組織発生. 小児外科 1992 ; 24 : 93-98.
- 10) 平戸純子. Rhabdoid feature を示す神経上皮性腫瘍. 病理と臨 2012 ; 4 : 422-428.
- 11) Kusafuka, K., Onitsuka, T., Muramatsu, K., Miki, T., Murai, C., Suda, T., et al. Salivary duct carcinoma with rhabdoid features : Report of 2 cases with immunohistochemical and ultrastructural analyses. Head and Neck 2014 ; 4 : E28-E35.
- 12) Nagao, T., Thomas, A. G., Serizawa, H., Iwaya, K., Watanabe, A., Yoshida, T., et al. Sarcomatoid variant of salivary duct carcinoma. Am J Clin Pathol 2004 ; 122 : 222-231.
- 13) Kar-Ming, F., Eduardo, M. D., Adel, K. E., Mario, A. L. Malignant rhabdoid tumor arising from a pleomorphic adenoma. Annals of Diagnostic Pathology 2004 ; 8 : 156-161.
- 14) Khin, T., Nick, B., Aisha, M., Rob, T., Cyril, F. Rhabdoid variant of myoepithelial carcinoma, with EWSR1 rearrangement : expanding the spectrum of EWSR1-rearranged myoepithelial tumors. Head and Neck Pathology 2015 ; 9 : 273-279.

## 症 例

肺動脈血吸引細胞診が有用であった  
悪性腫瘍関連肺高血圧症の2例松尾 梢恵<sup>1)</sup> 熊坂 利夫<sup>1)</sup> 中 昂一<sup>1)</sup> 橋本 昭一<sup>1)</sup>  
藤原 陸憲<sup>2)</sup> 武村 民子<sup>1)</sup>日本赤十字社医療センター病理部<sup>1)</sup>, 同 検査部<sup>2)</sup>

背景：悪性腫瘍関連肺高血圧症はまれな疾患であり，固形癌や慢性骨髄増殖性疾患にみられることが多く，呼吸不全を伴うため診断困難な場合が多い．今回われわれは肺動脈血吸引細胞診により診断・治療にいたった2例を経験したので報告する．

症例：症例1：59歳，女性．乳房切除術・化学療法後6年後に呼吸困難を自覚．肺高血圧症を疑い，肺動脈血吸引細胞診が施行され乳癌細胞を認め腫瘍塞栓性肺動脈微小血管症（以下PTTM）と診断．治療により呼吸状態の改善を認めたが，呼吸困難により7ヵ月後に永眠．症例2：72歳，女性．21年前に真性多血症と診断．治療により血小板数以外は正常化．今回労作時呼吸困難により肺高血圧症と診断．肺動脈血吸引細胞診にて血小板産生巨核球と巨大血小板を認め，真性多血症による肺高血圧症と診断．治療により状態安定したが，約1年で永眠．

結論：肺動脈血吸引細胞診は心臓カテーテル検査と同時に施行できるため生検困難な患者に対しても施行可能であり，悪性腫瘍関連肺高血圧症の早期診断を可能にする非侵襲的な検査法である．また，真性多血症を含めた慢性骨髄増殖性疾患の肺高血圧症の機序の解明にも寄与すると考える．

**Key words** : Pulmonary hypertension, Pulmonary artery blood aspiration cytology, Breast cancer, Polycythemia vera, Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy

## I. はじめに

悪性腫瘍に関連する肺高血圧症は比較的まれな疾患であ

る．固形癌では腫瘍塞栓性肺動脈微小血管症（pulmonary tumor thrombotic microangiopathy, 以下PTTM）が知られており，肺の微小血管における腫瘍塞栓を起因とした局所的凝固促進，血栓形成，内膜肥厚による微小肺動脈の狭小・閉塞が原因と考えられている<sup>1)</sup>．非固形腫瘍では慢性骨髄増殖性疾患（chronic myeloproliferative disease, 以下CMPD）が知られ，慢性血栓塞栓性，薬剤性ならびに前毛細血管性などがその原因および機序とされる<sup>2)</sup>．今回，われわれは乳癌および真性多血症に伴う肺高血圧症の肺動脈血吸引細胞診を施行したので，その細胞像について報告する．なお，本2例はダナポイント分類で「詳細不明な多因子のメカニズムに伴う肺高血圧症」に分類されるが，本論文では悪性腫瘍に関連した肺高血圧症2例として「悪性腫瘍関連肺高血圧症」とした．

Two cases of pulmonary hypertension associated with malignancy diagnosed by pulmonary blood aspiration cytology

Kozue MATSUO<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Toshio KUMASAKA<sup>1)</sup>, M. D., M. I. A. C., Kohichi NAKA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Shoichi HASHIMOTO<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Mutsunori FUJIWARA<sup>2)</sup>, M. D., M. I. A. C., Tamiko TAKEMURA<sup>1)</sup>, M. D., M. I. A. C.

<sup>1)</sup>Department of Pathology, <sup>2)</sup>Department of Clinical Laboratory, Japanese Red Cross Medical Center

論文印刷請求先 〒150-8935 東京都渋谷区広尾4の1の22 日本赤十字社医療センター病理部 松尾梢恵

平成28年8月8日受付

平成29年3月2日受理

**Table 1** Laboratory data on admission

	Case 1	Case 2
Hematology		
WBC ( $\mu$ l)	4500	7000
RBC ( $\times 10^4/\mu$ l)	308	318
Hb (g/dl)	11.8	12.7
Ht (%)	32.2	37.1
Plt ( $\times 10^4/\mu$ l)	17.3	91.2
Biochemistry		
AST (IU/l)	28	24
ALT (IU/l)	25	26
LDH (IU/l)	305	525
ALP (IU/l)	463	273
TP (g/dl)	7.3	6.7
Alb (g/dl)	4.5	4.4
CEA (ng/ml)	17.4	1.4
CA15-3 (U/ml)	435	-
D-dimer (ng/ml)	5.2	1.1
Blood gas analysis		
pH	7.434	7.412
PO <sub>2</sub> (mmHg)	64	61
PCO <sub>2</sub> (mmHg)	33	36
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mEq/l)	21.8	22.2
BE (mEq/l)	-1.4	-1.4
AaDO <sub>2</sub> (mmHg)	44.7	90.0

**症例 1**

患者：59歳，女性，主訴：労作時呼吸困難。

6年前に乳房切除術・術後化学療法が施行され，2年前にリンパ節，骨転移を認め放射線療法が施行された。1ヵ月前より労作時呼吸困難が出現，急激な悪化を認めたため入院。検査データでは腫瘍マーカーであるCEA，CA15-3の高値を認め，血小板は正常であったがD-dimer高値で，血液ガス分析でAaDO<sub>2</sub>の開大を伴う低酸素血症を認めた（Table 1）。CT画像で肺動脈の拡張，肺血流シンチグラフィ検査で両肺に多発性の血流欠損像を認めた（Photo. 1a, c）。右心カテーテル検査を施行し，肺動脈圧（収縮期/拡張期/平均圧）53/17/31 mmHgとそれぞれ上昇を認めた。右心カテーテル検査時に肺動脈血細胞診を施行し，腺癌細胞が確認されPTTMと診断した。乳癌化学療法とともに血管拡張薬，ワルファリン，ヘパリンによる肺高血圧に対する治療を行い，肺動脈血流と呼吸状態の改善がみられ退院にいたった。その後，呼吸困難が再増悪し，PTTM診断後約5ヵ月で永眠された。

**症例 2**

患者：72歳，女性，主訴：労作時呼吸困難。

21年前に真性多血症（polycythemia vera, 以下PV）と診断されヒドロキシカルバミドにて治療され，赤血球数，白血球数は正常化した。血小板数のみ正常上限の約1.5～2

倍程度で経過していた。約1ヵ月前より労作時呼吸困難があり，精査のため入院。入院時赤血球数，白血球数は正常，血小板数は $91.2 \times 10^4/\mu$ lと高値だがD-dimerは正常，血液ガス分析ではAaDO<sub>2</sub>の開大を伴う低酸素血症を認めた（Table 1）。胸部CTで肺動脈の軽度の拡大と右胸水を認め，肺血流シンチグラフィにて左S3末梢に限局性の集積低下が認められた（Photo. 1b, d）。臨床的に肺高血圧症を疑い，右心カテーテル検査を行った。肺動脈圧（収縮期/拡張期/平均圧）68/28/43 mmHgと肺高血圧が認められたが，細胞診では腫瘍細胞は確認されなかったため，真性多血症に関連した肺動脈性高血圧症と診断された。ヒドロキシカルバミドを増量し一時的に状態安定したが，労作時呼吸困難発症から約1年で永眠された。

検体採取および処理：肺動脈血採取は肺血流シンチグラフィにて検出された欠損領域にSwan-Ganzカテーテルを楔入し，左右の肺動脈から各1回ずつ吸引した。初めに採取した血液15 mlを廃棄した後，10 mlの血液を採取し，ヘパリンを添加後360 G，5分間遠心し，パフィーコートから塗抹標本およびセルブロックを作製した。

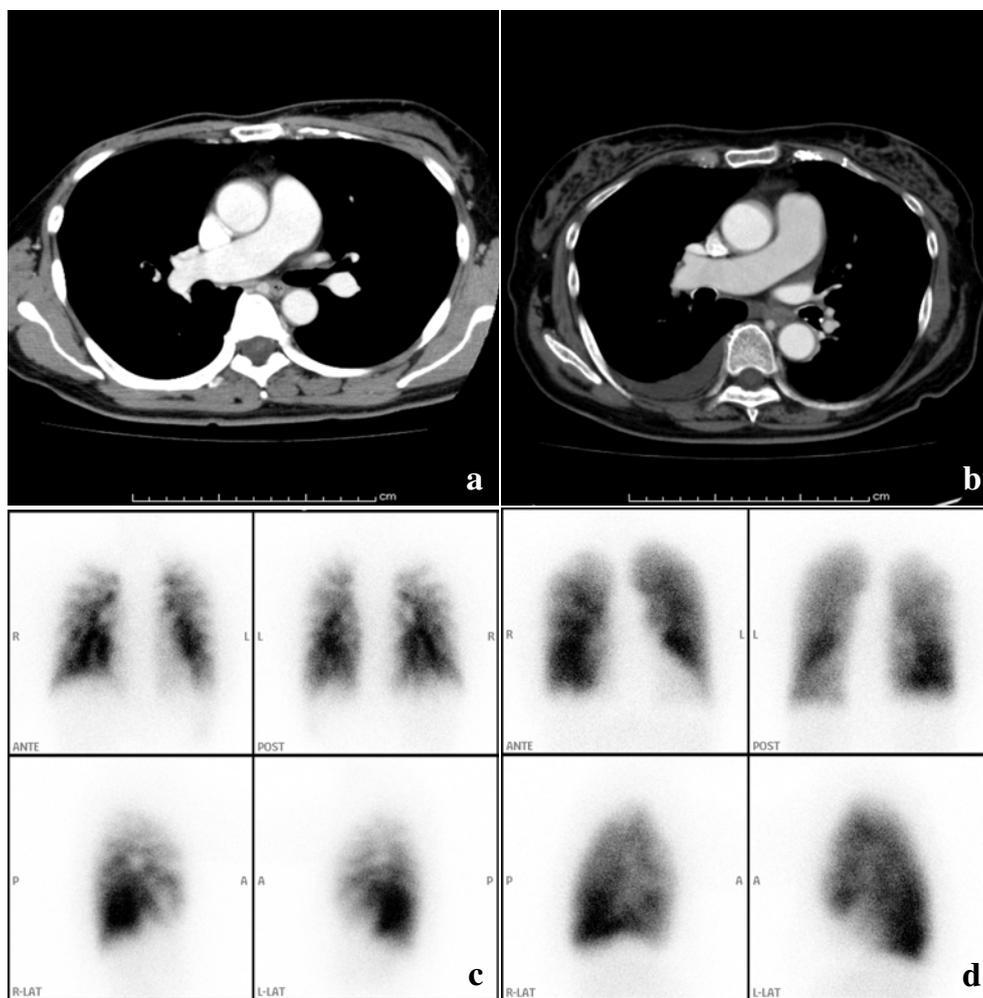
**II. 細胞所見**

症例1：血性背景の中に核密度が高く，配列不整，重積性を示す乳頭状集塊を認めた（Photo. 2a）。セルブロックによる免疫染色でestrogen receptor陽性，progesterone receptor陰性，HER2弱陽性を認め（Photo. 2b），乳癌細胞であった。腫瘍細胞集塊数は合計80個以上認めた。また，巨核球は全視野で15細胞認め，裸核状で血小板産生像は認めなかった（Photo. 3a, c）。腫瘍細胞集塊の辺縁に凝集血小板がみられ，大きさは正常大の1～2ミクロンであった（Photo. 3e）。

症例2：明らかな腫瘍塞栓は認めず，巨核球を全視野で59細胞認め，そのうち4個は細胞辺縁部に血小板の産生を認めた（Photo. 3b, d）。背景には多数の大小不同の血小板を認め，大きさは0.5～4ミクロンで，時に10ミクロンを超える巨大血小板が認められた（Photo. 3f）。

**III. 考 察**

今回，2例の肺高血圧症の右心カテーテル検査時に採取した肺動脈血の細胞所見を提示した。症例1は乳癌によるPTTMであるとしたが，癌の転移播種に関連して呼吸不全を引き起こす病態として，最も多く認められるのは癌性リンパ管症である。一般的に癌性リンパ管症の場合，呼吸不全とともに単純胸部写真や胸部CT画像において肺門部に



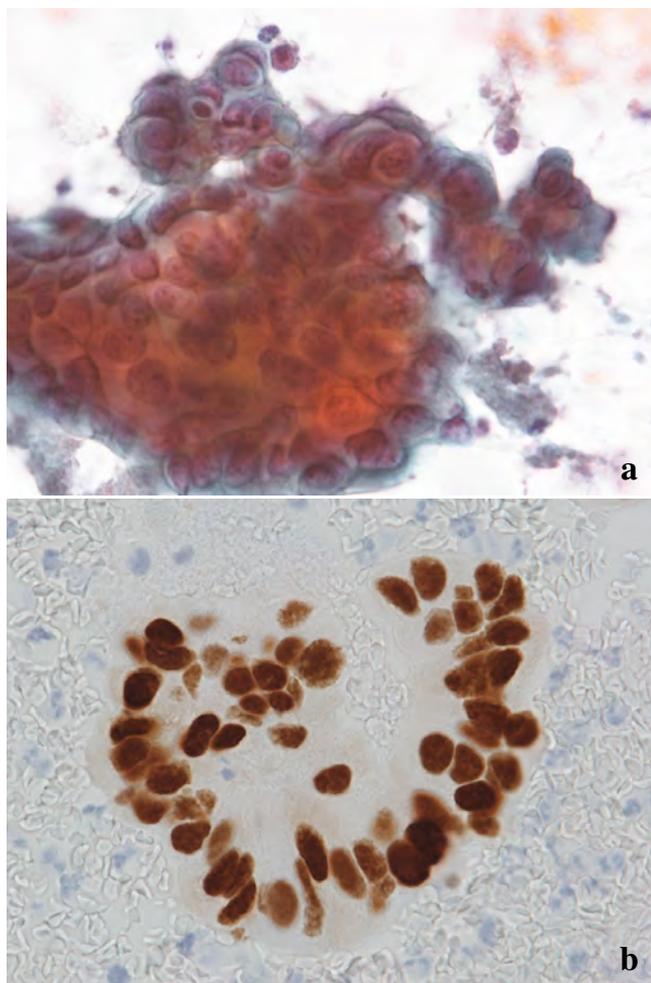
**Photo. 1** Chest computed tomography showed enlargement of the pulmonary artery in both cases 1 (a) and 2 (b), suggestive of pulmonary hypertension. Note that case 2 has a small pleural effusion on the right. Pulmonary perfusion scintigraphy showed multiple defects in throughout both lungs in case 1 (c), but only a faint defect in the left S<sup>3</sup> in case 2 (d).

おける気管支血管束周囲の間質肥厚や小葉間隔壁の肥厚が認められる。したがって本例では画像的に異常所見が認められず、臨床的には肺高血圧症として認識され、癌性リンパ管症とは異なる病態を呈していた。

肺動脈血のみならず全身の血流中に腫瘍細胞が出現する可能性として循環腫瘍細胞 (circulating tumor cells : CTC) がある。しかし、CTC は血液に含まれる比率が非常に低く検出することはきわめて難しいとされており、一般的に CTC は全血 1ml 中 1 個程度、白血球数の約  $1/10^7$  といわれている<sup>3)</sup>。今回の症例 1 の肺動脈血検体では、セルブロックを作製した分を除いて作製したスメア全体で少なくとも 80 個以上認められていることに加え、乳頭状の細胞集塊を形成していた。これらのことから症例 1 の肺動脈血中に検出された乳癌細胞は、単個の腫瘍細胞である CTC ではないと考える。また、Takahashi ら<sup>4)</sup>によると、必ずしも PTTM

症例において末梢血液中に腫瘍細胞が検出される必要はないとしている。

PTTM は発症時においてすでに呼吸状態が悪いことが多く、肺生検等の侵襲的検査が行いにくく治療が遅れるため予後はきわめて悪い<sup>1)</sup>。本邦における PTTM 症例において生前に診断が確定された例は、肺生検が 7 例、肺動脈血細胞診が自験例 1 例を含め 7 例報告されている (Table 2)。PTTM は一般的には胃癌が多いが、さまざまな癌により発症するとされている<sup>1)</sup>。今回まとめた生前に診断された例では、乳癌が最も多く 5 例、次いで肺癌が 3 例であり、男女比は 5/9 であった。生検症例の平均年齢は  $54 \pm 14$  歳、発症より死亡までは 1 例の生存例を除き平均 6 ヶ月であった。一方、細胞診症例は平均  $62 \pm 8$  歳、平均 8 ヶ月であった。細胞診施行例は非侵襲的検査であるため、体力的に余力のない高齢者においても施行される傾向があると考えられ



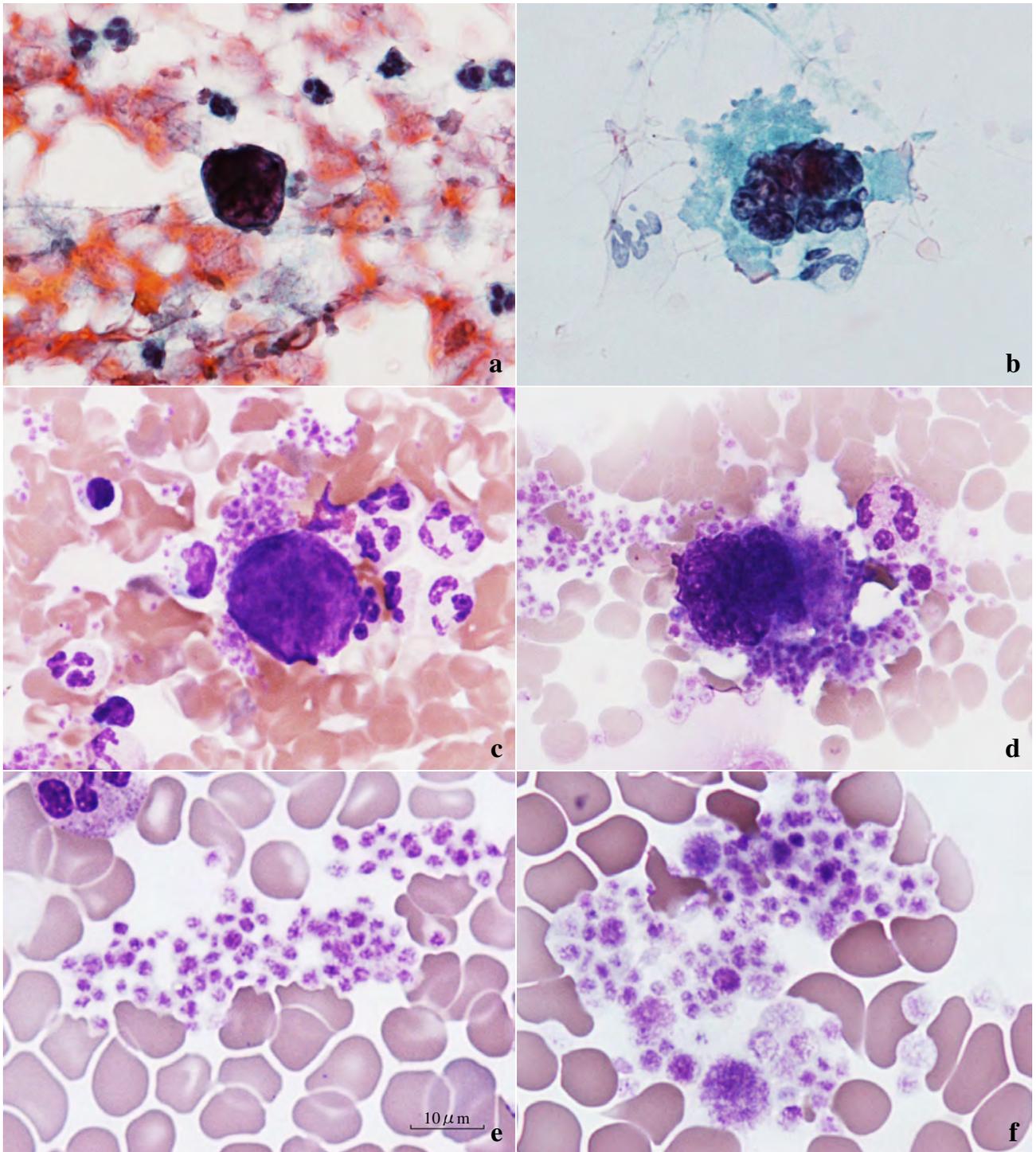
**Photo. 2** Pulmonary blood smear showing a cohesive cell cluster with a papillary appearance showing piling up and invagination of the cells, which were pleomorphic (a, Papanicolaou staining,  $\times 40$ ). The nuclei of the tumor cells in the cell block were immunohistochemically positive for estrogen receptor (b,  $\times 40$ ).

た。発症後の生存期間はほぼ同様であり、1ヵ月以内の死亡例も4例あるが、早期診断による早期治療が施行されることにより一時的ではあるが寛解が得られると期待される。また、自験例において沈渣からセルブロック標本での免疫染色を施行することにより腫瘍細胞の原発巣を証明することができた。PTTMは通常癌の既往のある患者に発生するが、まれに原発不明癌や自覚症状のない早期癌の患者に発症した例も報告されており、セルブロック標本の作製は原発巣の推定にも役立つと考えられた。

症例2のPV症例ではPTTM症例とは異なり腫瘍細胞を検出できなかったが、多数の巨核球および異常血小板を検出している。巨核球は症例1のPTTM症例においても認められているが、少数でありかつ裸核状で細胞質をもたず核は濃染していた。一方、PV症例の巨核球は多数認められ、細胞

質を有し約7%に血小板産生を認めた。高杉<sup>5)</sup>は剖検例における肺の組織学的検討から、肺高血圧を伴わない剖検肺の肺胞毛細血管内に巨核球を多数認め、半数以上に裸核巨核球を認めた。肺胞血管内に巨核球を認めることは偶然ではなく生理的現象であると結論づけた。また、動物実験においても巨核球産生が亢進する場合には多数の巨核球が肺毛細血管内に認められ、かつときに裸核巨核球やアポトーシスもみられることが明らかになっている<sup>6)</sup>。これらのことから、肺動脈血液内の裸核巨核球および血小板産生を伴う巨核球の出現には病的意味合いはないと考えられる。Adirら<sup>2)</sup>によると、CMPDに合併する肺高血圧症は慢性血栓性、薬剤性ならびに前毛細血管性の3つの原因もしくは機序とされている。本例では血流シンチグラムはほぼ正常でD-dimerも正常であることから慢性血栓性症は考えにくく、薬剤の使用歴もないことから薬剤性肺高血圧も否定される。前毛細血管性肺高血圧は現在、①門脈圧亢進症、②肺静脈閉塞症、③血球増多、④髄外造血、⑤腫瘍塞栓、⑥血管新生の6つの機序が考えられている<sup>2)</sup>。本例は臨床的に門脈圧亢進症および肺静脈閉塞症は否定され、血球増多も血小板以外は認められていない。髄外造血や腫瘍塞栓は細胞診上確認できなかった。血管新生については本例では確認できていないが、巨核球で産生され血小板にも含まれるplatelet-derived growth factor (PDGF)は血管新生に関与することが知られており、PDGFによる血管新生が肺高血圧に関与した可能性が考えられる<sup>2)</sup>。しかしながら、本例の細胞診において検出された多数の巨核球や巨大血小板が肺末梢の血管床においてびまん性の塞栓を形成し、肺高血圧を惹起した可能性も完全には否定できない。以上より、肺動脈血の細胞像から本例の肺高血圧症は血管新生とともに巨核球・異常血小板による塞栓の可能性が示唆されたが、巨核球産生が亢進する場合には多数の巨核球が肺毛細血管内に認められることが明らかになっており、CMPDの肺高血圧症と巨核球・血小板の関連については、さらに多数の症例を基に慎重に検討を行う必要があると考えられた。

最後に、肺動脈血吸引細胞診は右心カテーテル検査に付随して行える非侵襲的な検査であり、高齢者や呼吸困難例においても比較的容易に施行できるためきわめて有用であると考えられる。しかしながら、今回の文献的検討からあまり一般的に行われる検査ではない印象があり、その一つの要因として本検査法の認知度が低いことがあると考えられた。そのため、担当する臨床医や検査を担当する循環器内科医にこのような診断方法があることを知らせることが重要であり、細胞検査士側から院内勉強会等で肺動脈血吸引細胞診による診断の有用性を積極的にアピールする必要がある。



**Photo. 3** Pulmonary blood smear showing a megakaryocyte with a hyperchromatic nucleus in case 1 (a, c,  $\times 40$ ), a large megakaryocyte with a lobulated nucleus producing platelets in case 2 (b, d,  $\times 40$ ), and normal platelets in case 1 (e,  $\times 100$ ) but admixed with many abnormal platelets, including large or giant platelets, in case 2 (f,  $\times 100$ ). (a, b : Papanicolaou staining, c-f : Giemsa staining)

**Table 2** Literature review of Japanese cases with pulmonary hypertension associated with neoplasm diagnosed by biopsy or cytology

Cases	Age/sex	Primary sites of neoplasm	Diagnostic method	Diagnosis	Survival time	Authors/ Publication year
1	29/M	Unknown	Biopsy	PTTM	15 months	Kayatani, et al./2012
2	46/F	Lung	Biopsy	PTTM	6 months	Uruga, et al./2008
3	47/F	Stomach	Biopsy	PTTM	9 months	Ikeda, et al./2008
4	60/M	Esophagus	Biopsy	PTTM	4 months	Ueda, et al./2011
5	64/F	Lung	Biopsy	PTTM	Still alive (followed up for a month)	Yoshinoya, et al./2012
6	65/F	Esophagus	Biopsy	PTTM	9 days	Kudo, et al./2012
7	69/M	Lung	Biopsy	PTTM	29 days	Noguchi, et al./2008
8	45/F	Breast	Cytology	PTTM	24 days	Nakamura, et al./2014
9	61/F	Breast	Cytology	PTTM	12 days	Ito, et al./2013
10	61/M	Colon	Cytology	PTTM	12 months	Higo, et al./2014
11	66/F	Breast	Cytology	PTTM	37 months	Higashi, et al./2015
12	67/F	Breast	Cytology	PTTM	32 days	Ota, et al./2009
13	69/M	Stomach	Cytology	PTTM	3 months	Hayashi, et al./2015
The present cases	59/F 72/F	Breast Polycythemia vera	Cytology Cytology	PTTM Megakaryocytes and giant platelets	5 months 12 months	

あると考える。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

謝辞 稿を終えるにあたり、貴重な御助言をいただいた近藤圭介先生（日本赤十字社医療センター呼吸器内科，現広島市立広島市民病院救急科），生島壯一郎先生（同呼吸器内科），新垣清登先生，鈴木憲史先生（同血液内科）に深謝します。

## Abstract

**Background** : Malignancy-associated pulmonary hypertension (PH) is a rare condition encountered in patients with cancers or hematological disorders. We present the findings of pulmonary blood aspiration cytology in two cases of PH associated with breast cancer and polycythemia vera, respectively.

**Cases** : Case 1 : A 59-year-old woman who had been treated for breast cancer 6 years earlier presented to us complaining of severe breathlessness. We performed right heart catheterization for PH and cytological examination of the pulmonary blood. Many cancer cells were detected in the blood smear and cell blocks, consistent with the diagnosis of pulmonary tumor-thrombotic microangiopathy. She was started on chemotherapy, but died of respiratory failure 7 months later.

Case 2 : A 72-year-old woman who had been diagnosed as having polycythemia vera and had been under treatment with an antimetabolite for 21 years presented to us with a history of exertional breathlessness. We performed pulmonary catheterization to confirm PH, and concomitant cytological examination. The blood smear showed megakaryocytes with platelet production and giant platelets. The patient was started on chemotherapy for myeloproliferative disorder, however, she

died of respiratory failure after a year.

**Conclusion** : Patients with PH associated with malignancy cannot easily be treated by invasive approaches, and have a poor prognosis due to their often missing the chance for early treatment, as diagnosis, and consequently treatment, is often delayed. Therefore, heart catheterization with concomitant pulmonary blood aspiration cytology is safe and diagnostically useful for those patients.

## 文 献

- 1) von Herbay, A., Illes, A., Waldherr, R., Otto, H. F. Pulmonary tumor thrombotic microangiopathy with pulmonary hypertension. *Cancer* 1990 ; 66 : 587-592.
- 2) Adir, Y., Elia, D., Harari, S. Pulmonary hypertension in patients with chronic myeloproliferative disorders. *Eur Respir Rev* 2015 ; 24 : 400-410.
- 3) 山田秀直, 山内豊彦, 上田之雄, 山下 豊. 血中循環腫瘍細胞検出のためのトモグラフィック位相イメージングフローサイトメトリー. *Medical Imaging Technology* 2016 ; 34 : 95-102.
- 4) Takahashi, F., Kumasaka, T., Nagaoka, T., Wakiya, M., Fuji, H., Shimazu, K., et al. Osteopontin expression in pulmonary tumor thrombotic microangiopathy caused by gastric carcinoma. *Pathol Int* 2009 ; 59 : 752-756.
- 5) 高杉正雄. 剖検例における肺巨核球. *昭和医会誌* 1974 ; 34 : 161-166.
- 6) Zucker-Franklin, D., Philipp, C. S. Platelet production in the pulmonary capillary bed : new ultrastructural evidence for an old concept. *Am J Pathol* 2000 ; 157 : 69-74.

## 症 例

## 外陰部に発生した顆粒細胞腫の1例

松浦 祐介<sup>1)</sup> 小原 光祥<sup>2)</sup> 藤原 仁<sup>2)</sup> 岡 春子<sup>2)</sup>  
 島尻 正平<sup>2)</sup> 蜂須賀 徹<sup>3)</sup> 牛嶋 公生<sup>4)</sup>

産業医科大学産業保健学部広域・発達看護学講座<sup>1)</sup>, 産業医科大学病院病理・臨床検査・輸血部<sup>2)</sup>,  
 産業医科大学医学部産科婦人科学教室<sup>3)</sup>, 久留米大学医学部産科学婦人科学教室<sup>4)</sup>

背景：顆粒細胞腫はまれな良性軟部組織腫瘍であり，15%程度が外陰部に発生する。

症例：36歳，2回経妊2回経産，5年ほど前から2cmほどの外陰部腫瘍を自覚していた。腫瘍は徐々に増大傾向にあったため，左大陰唇皮下の胡桃様に硬い長径4cm大の腫瘍に対して外陰部腫瘍摘出術が施行された。肉眼的には境界不明瞭な充実性腫瘍であり，病理組織検査では線維化を伴った類円形～紡錘形の腫瘍細胞がシート状・索状に密に増殖していた。小さな濃縮核と豊富な細胞質には好酸性顆粒が認められた。免疫組織化学的にはS-100蛋白，CD68，NSEが陽性であり，顆粒細胞腫と診断された。腫瘍捺印細胞診では炎症性背景に広い顆粒状の細胞質を有する腫瘍細胞が出現していた。核は小型類円形で中心に位置し，小型核小体を有しており，顆粒細胞腫に特徴的な所見であった。また，裸核状の軽度異型細胞が多数認められ，一部の核には核溝が認められた。

結論：本腫瘍は末梢神経由来であり，免疫染色で神経系マーカーが陽性であった。約2%と，まれに悪性の経過をとるものがあるため，十分な範囲を設定したうえで腫瘍が切除されることが望ましい。また，腫瘍径が4~5cm以上の症例では，治療後の厳重な経過観察が必要である。

**Key words** : Granular cell tumor, Cytology, Vulva, Case report

## I. はじめに

顆粒細胞腫は末梢神経由来のまれな軟部組織腫瘍であり，好発部位は皮膚と舌で，そのほか呼吸器，消化器，乳房などである。多発性に発生することもあり，あらゆる年齢層に発症するが，女性に多いといわれている。大部分は良性であるが，きわめてまれに悪性の経過をとることがある<sup>1,2)</sup>。通常，皮下に1~2cm大の腫瘍を形成し，外陰部に発生した症例報告も散見されるが<sup>3-7)</sup>，外陰部原発の本疾患の細胞診に関する報告はない。今回，左大陰唇皮下に発生した長径約4cmの顆粒細胞腫を経験したので細胞病理学的所見を中心に報告する。

## II. 症 例

患 者：36歳，既婚，2回経妊2回経産。

Granular cell tumor of the vulva—Report of a case—

Yusuke MATSUURA<sup>1)</sup>, M. D., F. I. A. C., Kosho OBARA<sup>2)</sup>, C. T., I. A. C., Hitoshi FUJIWARA<sup>2)</sup>, C. T., Haruko OKA<sup>2)</sup>, C. T., Shohei SHIMAJIRI<sup>2)</sup>, M. D., Toru HACHISUGA<sup>3)</sup>, M. D., Kimio USHIJIMA<sup>4)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Department of Nursing of Human Broad Development, University of Occupational and Environmental Health, Japan

<sup>2)</sup>Department of Surgical Pathology, Laboratory and Transfusion Medicine, Hospital of the University of Occupational and Environmental Health, Japan

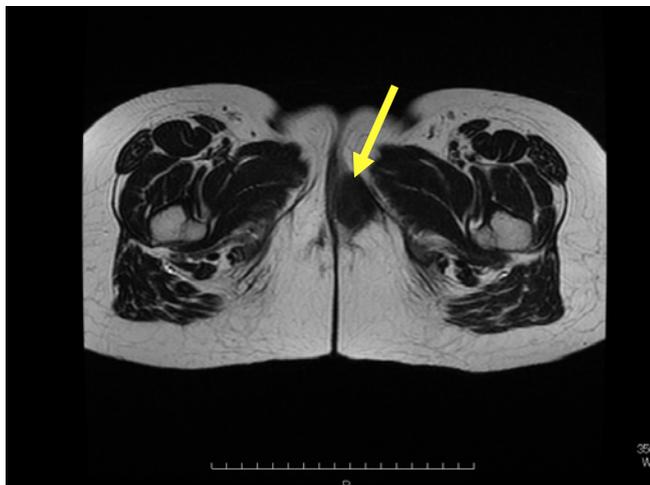
<sup>3)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, University of Occupational and Environmental Health, Japan

<sup>4)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Kurume University, School of Medicine

論文別刷請求先 〒807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘1の1 産業医科大学産業保健学部広域・発達看護学講座 松浦祐介

平成28年9月8日受付

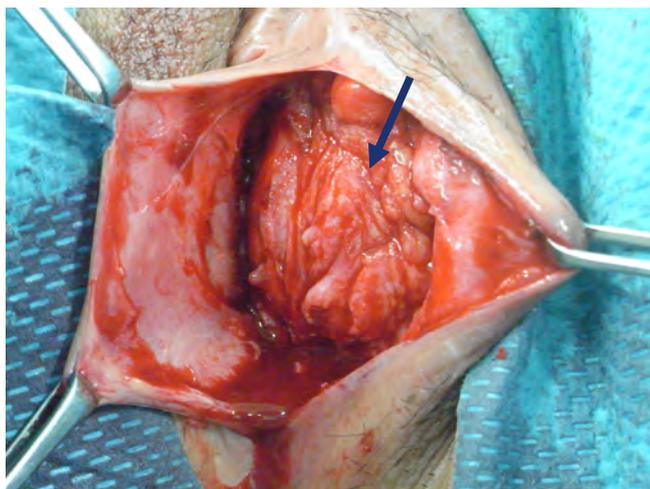
平成28年12月27日受理



**Photo. 1** Magnetic resonance imaging of the pelvis. T2-weighted image revealing a low-intensity lesion measuring 37 mm in diameter, located below the skin of the right external genitalia labium majus.



**Photo. 2** Magnetic resonance imaging of the pelvis. Gadopentetate dimeglumine (Gd-DTPA)-enhanced MR image showing a high-intensity lesion.



**Photo. 3** Gross appearance of the vulvar lesion. The mass was elastic-hard in consistency.

主 訴：外陰部腫瘤感。

家族歴：父親に高血圧。

既往歴：甲状腺機能低下症（橋本病）に対してレボチロキシン内服中，32歳時に腹腔鏡下子宮筋腫摘出術，36歳時に帝王切開術。

現病歴：5年ほど前から2cmほどの外陰部腫瘤を自覚していたが，腫瘤が徐々に増大傾向にあったため，前医を受診した。左大陰唇皮下に胡桃様に硬い長径4cm大の腫瘤が触知され，造影CT検査や骨盤部MRI検査などの画像検査では間葉系腫瘍が疑われ，生検でgranular cell tumorと診断された。当院での治療を希望され，紹介受診となった。

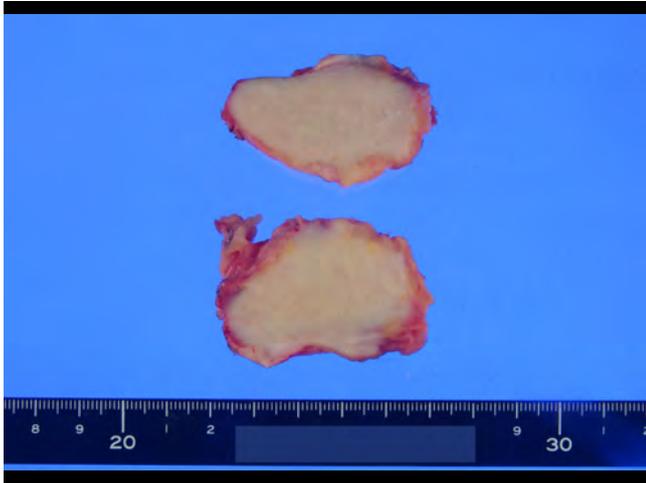
入院時所見・検査所見：身長154cm，体重58kg，BMI

24.5 kg/m<sup>2</sup>で，全身状態は良好であり，血算・生化学検査などの血液検査に異常は認められなかった。触診では左大陰唇皮下に可動性はあるが骨に接し，胡桃様に硬い長径約4cm大の腫瘤が認められた。内診所見では陰壁，子宮，両側付属器には異常所見は認められなかった。造影CT検査では外陰部左側に47×33mm大の比較的均一な腫瘍性病変が認められ，骨盤部造影MRI検査では左外陰部皮下脂肪織内に長径37mm大のT1W1/T2W1で筋組織と等信号を呈し，比較的均一に強く造影される腫瘍が認められた（Photo. 1, 2）。恥骨に接しているが，骨盤壁や膀胱などに浸潤は指摘されず，鼠径部に有意なりんパ節腫大も認められなかった。

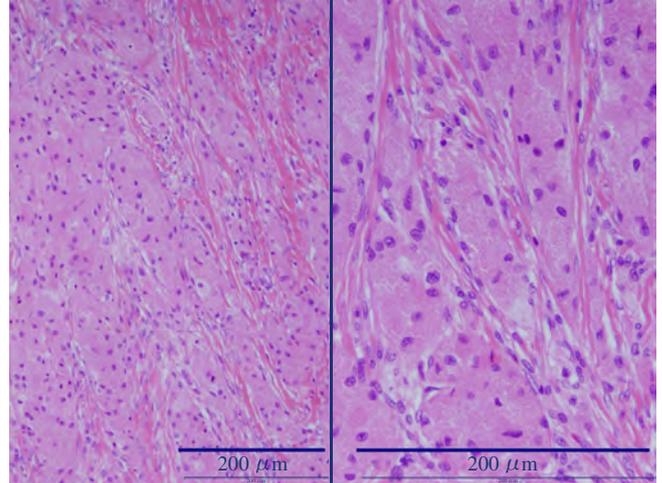
入院後経過：手術時，腫瘍の周囲組織が線維性に硬く，左側の辺縁は不明瞭であり，また一部は骨膜に近く可動性が不良であった（Photo. 3）。腫瘍を完全切除するように外陰部腫瘍摘出術が施行された。手術時間は2時間15分，出血量は640gであった。病理組織検査で顆粒細胞腫と診断された。術後経過良好であり，追加治療は行わず退院となった。外来経過観察中であるが，約4年が経過した現在，局所再発などは認められていない。

### III. 病理組織所見

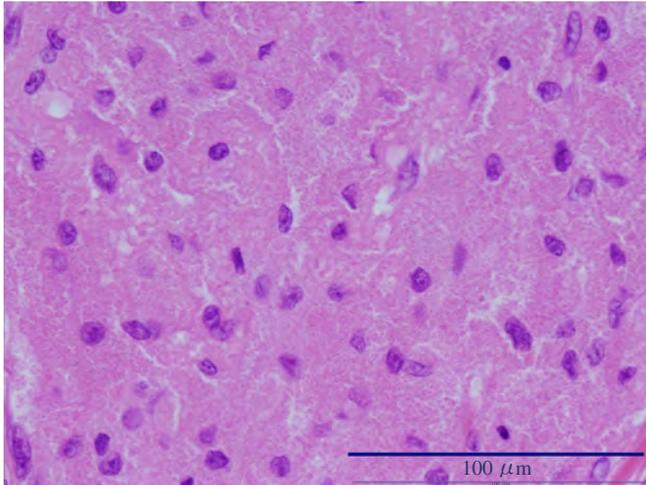
境界不明瞭な充実性腫瘍であり（Photo. 4），線維化を伴った類円形～紡錘形の腫瘍細胞はシート状・索状に密に増殖していた（Photo. 5）。小さな濃縮核とともに豊富な細胞質には好酸性顆粒が認められた（Photo. 6）。免疫組織化学的にはほぼすべての腫瘍細胞はS-100蛋白陽性であり，またNSEとCD68もほぼすべての腫瘍細胞に陽性であった



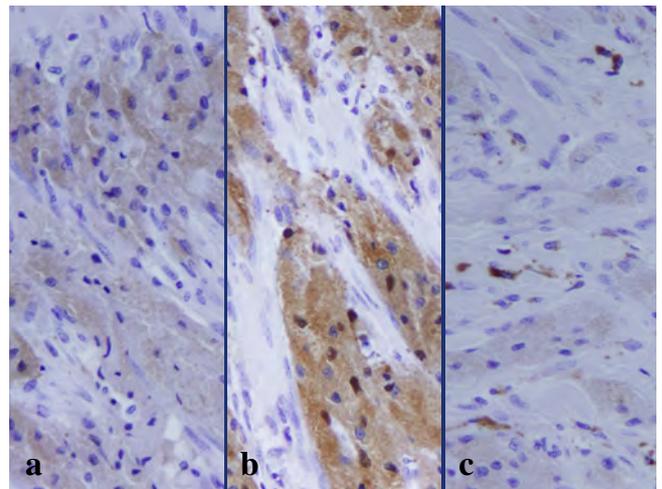
**Photo. 4** Macroscopic view of the tumor. Longitudinal section of the tumor showing a solid white-yellow nodule, with no hemorrhage or necrosis.



**Photo. 5** Pathologic findings of the vulvar tumor (HE staining, left :  $\times 10$ , right :  $\times 20$ ). Large polygonal cells with abundant granular eosinophilic cytoplasm, arranged in sheets and nests irregularly infiltrating between collagen bundles.



**Photo. 6** Pathologic findings of the vulvar tumor (HE staining,  $\times 40$ ). Clusters of cells with abundant granular eosinophilic cytoplasm and small central nuclei.



**Photo. 7** Results of immunohistochemical staining for NSE (a), S-100 protein (b) and CD68 (c) are positive ( $\times 20$ ).

(Photo. 7). CD68 は弱陽性であった。壊死や核分裂像の増加などは認められず、以上より良性の顆粒細胞腫と診断された。

#### IV. 腫瘍捺印細胞診所見

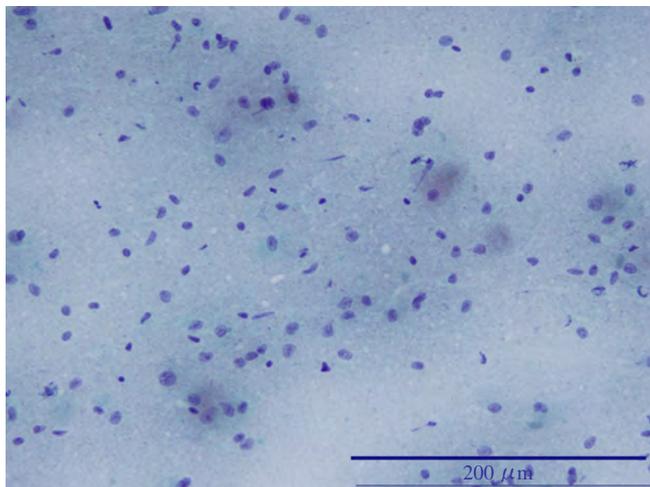
炎症性背景に広い顆粒状の細胞質を有する腫瘍細胞が散在性に出現していた。核は小型類円型で中心に位置し、小型核小体を有しており、顆粒細胞腫に特徴的な所見であった (Photo. 8)。また裸核状で軽度の核異型を有する細胞が多数認められ、一部の核には核溝が認められた (Photo. 9)。PAS 反応陽性であり、免疫組織染色では細胞質に NSE, S-100, CD68 が組織標本と同様にほぼすべての腫瘍細胞に

陽性であった (Photo. 10, 11)。S-100 は弱陽性であった。

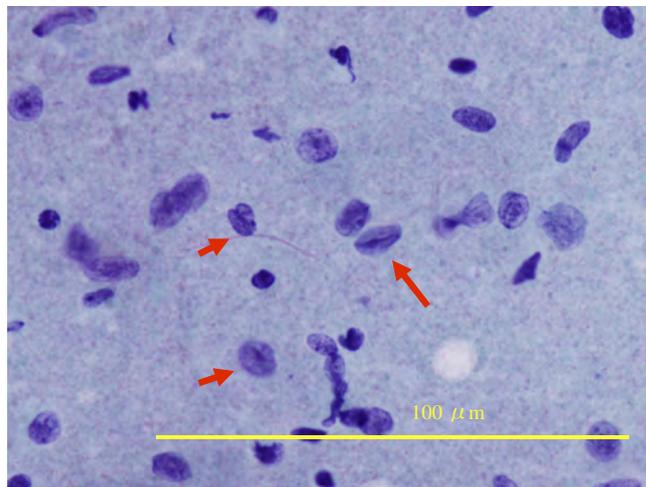
#### V. 考 察

顆粒細胞腫は軟部組織腫瘍のなかでは比較的まれな腫瘍であり、末梢神経である Schwann 細胞由来と考えられている。あらゆる年齢層および部位に発生するが、30 歳代以上の女性で、舌を中心に頭頸部に多く、外陰部に発生することは 15% 程度であり、陰部の中では大陰唇が最も多い<sup>3-6)</sup>。

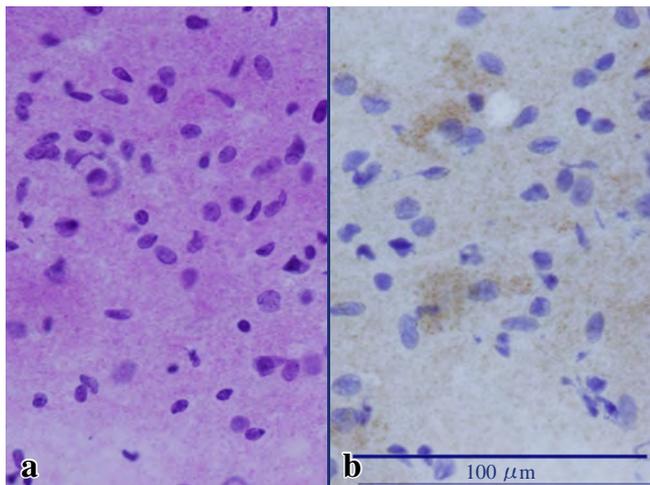
外陰部に発生した顆粒細胞腫に特異的な症状はなく、腫瘤を触知する例が多く<sup>8)</sup>、ときに疼痛、搔痒感を訴えることがある。真皮ないしは皮下脂肪織内の境界不明瞭な小型



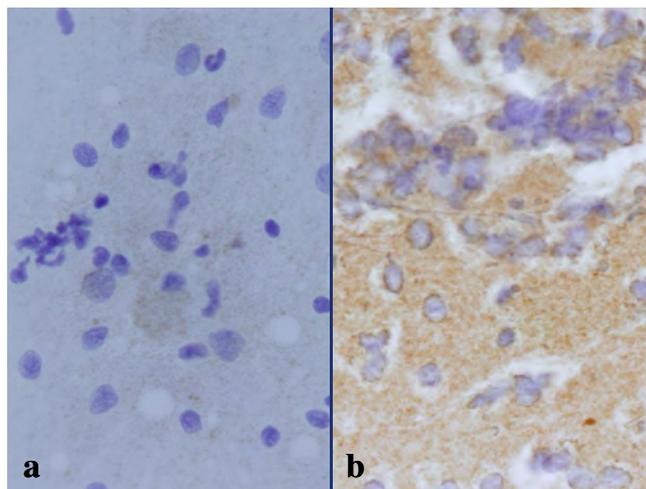
**Photo. 8** Touch smear of the vulvar tumor (Pap. staining,  $\times 20$ ). Isolated large cells with abundant granular cytoplasm having small round or oval nuclei.



**Photo. 9** Touch smear of the vulvar tumor (Pap. staining,  $\times 40$ ). Solitary cells with irregular round or oval nuclei having micronucleoli against a granular background. A nuclear groove and mild nuclear atypia are seen.



**Photo. 10** Results of immunohistochemical staining for PAS (a) and NSE (b) are positive ( $\times 40$ ).



**Photo. 11** Positive staining for S-100 protein (a), and CD68 (b) is seen ( $\times 40$ ).

の病変であり、好酸性顆粒状の細胞質を有する大型細胞の増殖を特徴とする良性腫瘍である。細胞質の好酸性顆粒はライソゾームに相当し、PAS 反応陽性であり、免疫染色では S-100 蛋白、NSE、CD68、 $\alpha 1$ -antitrypsin などが陽性となるなど免疫染色は確定診断に有用である<sup>9)</sup>。核は小型で濃縮し、円形～紡錘形細胞がシート状・胞巣状、索状に密に増殖する。

鑑別すべき腫瘍には顆粒状変化を起こした平滑筋腫、皮膚線維腫、神経鞘腫などがある。顆粒細胞腫では筋原性マーカーが免疫組織化学的に陰性であり、細胞境界が不鮮明で、PAS 陽性顆粒は微細で、胞巣状軟部肉腫にあるような結晶構造は認められない。また、S-100 蛋白を強く発現することも鑑別上有用な所見である。神経鞘腫とは細胞の特

異的な配列などにより鑑別可能である。

細胞診においても組織像に類似した特徴的な細胞が出現していた。腫瘍細胞には類円形小型核と広い顆粒状の細胞質が認められ、良性の顆粒細胞腫と診断された。しかし、軽度の異型を有する腫瘍細胞とともに核溝が顕著な腫瘍細胞など興味ある所見も呈していた。本腫瘍は皮下腫瘍であるため、外陰部擦過細胞診による術前診断は困難であるが、典型的な細胞像を示すため、臨床的に術中迅速細胞診などに応用可能と思われる。

外陰部の顆粒細胞腫は大部分が良性であり、良好な経過をとることが多いが、約 2% ときわめてまれに転移をきたし、悪性の経過をとるものがある<sup>1,2)</sup>。細胞異型、多形性、

紡錘形細胞の出現, 核の大型化・濃染化がみられ, 核分裂像が出現する。しかしながら, 初発時には通常の良性例との鑑別が不可能で転移・再発をきたして初めて診断されることが多く, 組織学的に良性であっても臨床的に悪性である場合があるため注意が必要である。一般に良性症例に比較し, 5 cm 以上となることが多く, 異型性の乏しい症例では腫瘍径 (>5 cm), 核分裂像 (高倍率 10 視野中 2 個以上), 脈管侵襲などの所見を参考にする。外陰の悪性顆粒細胞腫では治療において放射線療法は抵抗性で化学療法も無効であり転移・再発例の予後はきわめて不良であるため<sup>1)</sup>, 初回治療時に病変部を広範囲に切除する必要がある<sup>2,10)</sup>。

外陰部に硬い腫瘤を認めた際はまれではあるが本疾患を鑑別診断に入れ<sup>7,11)</sup>, 積極的に生検を施行し, 再発例や遠隔転移例も過去に散見されるため十分な範囲を設定したうえで腫瘍が切除されることが望ましい<sup>12)</sup>。われわれの症例では腫瘍は完全に切除され, 約 4 年が経過した現在, 局所再発などは認められていない。しかし, 腫瘍径が長径約 4 cm と比較的大きく, 腫瘍捺印細胞診では軽度の異型を有する腫瘍細胞が多数認められたことから長期にわたる経過観察が必要であると考えている。

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秋期大会 (2015 年 11 月, 名古屋市) において報告した。

## Abstract

**Background** : Granular cell tumor (GCT) is a rare, usually benign, neoplasm of the skin and soft tissue, and involves the vulva in approximately 15% of the cases.

**Case** : A 36-year-old female patient presented to us with the complaint of a slow-growing lump (4-cm size at presentation) on the left labium majus. We performed wide local excision of the mass. The gross specimen was a firm, solid white-yellow nodule, with no hemorrhage or necrosis. On microscopic examination, the tumor was composed of large polygonal cells with abundant granular eosinophilic cytoplasm, arranged in sheets and nests irregularly infiltrating between collagen bundles. Results of immunohistochemical staining for neural markers (neuron-specific enolase : NSE, S-100 proteins, and CD68) were positive. Touch smear of the vulvar tumor showed isolated large cells with abundant granular cytoplasm having small round or oval nuclei. Some

tumor cells had nuclear grooves and showed mild nuclear atypia.

**Conclusion** : GCT of the vulva is a rare neoplasm of neural sheath origin. Although GCTs are mostly benign, the reported recurrence rates are about 2% with negative margins. Wide local excision is the treatment of choice and careful follow-up is recommended in patients with lesions larger than 4 to 5 cm in diameter.

## 文 献

- Schmidt, O., Fleckenstein, G. H., Gunawan, B., Füzesi, L., Emons, G. Recurrence and rapid metastasis formation of a granular cell tumor of the vulva. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003 ; 106 (2) : 219-221.
- Ramos, P. C., Kapp, D. S., Longacre, T. A., Teng, N. N. Malignant granular cell tumor of the vulva in a 17-year-old : Case report and literature review. *Int J Gynecol Cancer* 2000 ; 10 (5) : 429-434.
- Hong, S. C., Lim, Y. K., Chew, S. H., Chia, Y. N., Yam, K. L. Case report of granular cell tumor of the vulva and review of current literature. *Gynecol Oncol Case Rep* 2012 ; 3 : 20-22.
- Rivlin, M. E., Meeks, G. R., Ghafar, M. A., Lewin, J. R. Vulvar granular cell tumor. *World J Clin Cases* 2013 ; 16 (4) : 149-151.
- 朝野 晃, 早坂 篤, 櫻田潤子, 島 崇, 和田裕一. 陰核に発生した顆粒細胞腫の 1 例. *臨婦産* 2010 ; 64 : 108-111.
- 森 志朋, 赤坂俊英. 外陰部に生じた顆粒細胞腫の 1 例. *臨床皮膚* 2015 ; 69 : 579-582.
- 平塚裕一郎, 東 隆一, 阿部浩之, 岩田基子, 加倉井真樹, 出光俊郎・ほか. 女子外陰部に生じた顆粒細胞腫. *Skin Surgery* 2006 ; 15 : 107-110.
- Zhang, H., Li, L., Hao, J., Liu, M., Shi, M., Mu, Y. Granular cell tumor from a 7-year swelling of the vulva : a case report. *Arch Gynecol Obstet* 2011 ; 284 (5) : 1293-1294.
- 立石八寿貴, 佐藤英嗣, 板谷純幸, 竹野巨一, 山口 潤. 外陰部に生じた顆粒細胞腫の 1 例. *皮膚臨床* 2005 ; 47 : 1146-1147.
- 梶ひろみ, 梶 彰吾, 中村正也, 安楽邦明. 外陰部に発生した顆粒細胞腫の 1 例. *形成外科* 1994 ; 37 : 1183-1187.
- Cheewakriangkrai, C., Sharma, S., Deeb, G., Lele, S. A rare female genital tract tumor : benign granular cell tumor of vulva : case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005 ; 97 (2) : 656-658.
- Levavi, H., Sabah, G., Kaplan, B., Tytiun, Y., Braslavsky, D., Gutman, H. Granular cell tumor of the vulva : six new cases. *Arch Gynecol Obstet* 2006 ; 273 (4) : 246-249.

## 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.jacc.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/jjacc/>

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

## 2) 原稿の書き方

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

## 3) 電子ファイル

以下の電子ファイル形式を推奨する。

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

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

## 4) 総説・原著・調査報告・症例報告・短報論文の様式

## (1) 構成

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

2 枚目には内容抄録, 索引用語を記載する。本文は内容抄録とは別に始める。

## (2) 著者

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

原著：10名以内  
 調査報告：8名以内  
 症例報告：8名以内  
 短報：5名以内  
 総説：1名を原則とする

## (3) 内容抄録

短報を除いて500字以内にまとめ、以下のような小見出しをつける。

原著と調査報告：目的, 方法, 成績, 結論  
 症例報告：背景, 症例, 結論  
 総説と特集：論文の内容に応じて適宜設定

## (4) 索引用語

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

key words 例：

胆嚢穿刺吸引細胞診—胆嚢癌4例の細胞像と組織像—

Gallbladder, Aspiration, Cancer, Morphology  
 肝細胞癌についての1考察

Hepatocellular carcinoma, Morphology, Review  
 喀痰中に卵巣明細胞腺癌細胞が見出されたまれな1例

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

## (5) 本文および枚数制限

## a. 原著・総説・調査報告

本文, 文献を含め10,000字以内 (A4判20頁) とする。

図・表 (写真を含まず) は, 10枚以内とする。

写真の枚数に制限はないが, 必要最少限の枚数とする。

## b. 症例報告

本文, 文献を含め6,000字以内 (A4判12頁以内) とする。

図・表 (写真を含まず) は, 5枚以内とする。

写真の枚数に制限はないが, 必要最少限の枚数とする。

## c. 短報

出来上がり2頁以内とする。

写真は2枚以内 (組み合わせは各々2枚以内),

図表は計1枚までとする。

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

を目安とする。

## (6) 英文抄録

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

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

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

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

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

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

総説：論文の内容に応じて適宜設定

短報：小見出しをつけずに100語以内にまとめる

## (7) 文献

## a. 主要のものに限る。

原著・特集・調査報告：30編以内

症例報告：15編以内

短報：5編以内

総説：特に編数の制限を定めない

## b. 引用順にならべ、本文中に肩付き番号を付す。

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

## 【雑誌の場合】

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

## 【単行本の場合】

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

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

する書類を添付する。

#### (8) 図・表・写真

- a. 図, 表は英文で作成する. 写真, 図, 表は Photo, 1, Fig. 1, Table 1 などのようにそれぞれの番号をつけ, 簡単な英文のタイトルと説明を付記する.
- b. 本文中には写真, 図, 表の挿入すべき位置を明示する.
- c. 顕微鏡写真には倍率を付する. 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場合は, 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23年3月一部改定)

(平成6年6月一部改定) (平成23年8月一部改定)

(平成9年6月一部改定) (平成24年4月一部改定)

(平成11年6月一部改定) (平成26年5月一部改定)

(平成21年5月一部改定) (平成26年11月一部改定)

(平成21年6月一部改定) (平成26年12月一部改定)

(平成21年11月一部改定) (平成27年3月一部改定)

(平成22年4月一部改定) (平成29年1月一部改定)

(平成22年9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](http://www.karger.com/acy) に明記されていますのでこれに従って下さい. 従来は国内での査読を行っていましたが, 直接投稿していただくことになりました.

#### 添付2 以下の2項目は毎年の1号に掲載する.

・ヘルシンキ宣言

・人を対象とする医学系研究に関する倫理指針

平成26年12月22日

## 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.jbcc.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/jbcc/>)

### 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,  $\mu\text{m}$ ,  $\text{cm}^2$ , 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)

(Partial revision January 2017)

#### 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
- Ethical Guidelines for Medical and Health Research Involving Human Subjects  
March, 2015

## 日本臨床細胞学会編集委員会 (平成29年~30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 土屋眞一 土岐尚之 内藤善哉 中泉明彦 中村直哉  
           中山富雄 長尾俊孝 則松良明 羽賀博典 畠山重春 服部 学  
           濱田哲夫 林 透 広岡保明 廣川満良 廣島健三 藤井多久磨  
           藤原 潔 細根 勝 前田一郎 増田しのぶ 松元 隆 丸田淳子  
           三浦弘之 三橋 暁 光谷俊幸 南口早智子 元井紀子 森下由紀雄  
           森園英智 森谷卓也 安田政実 山口 倫 横尾英明 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

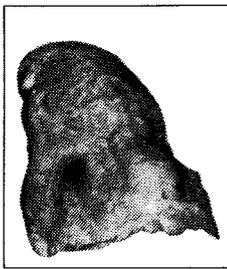
(50音順)





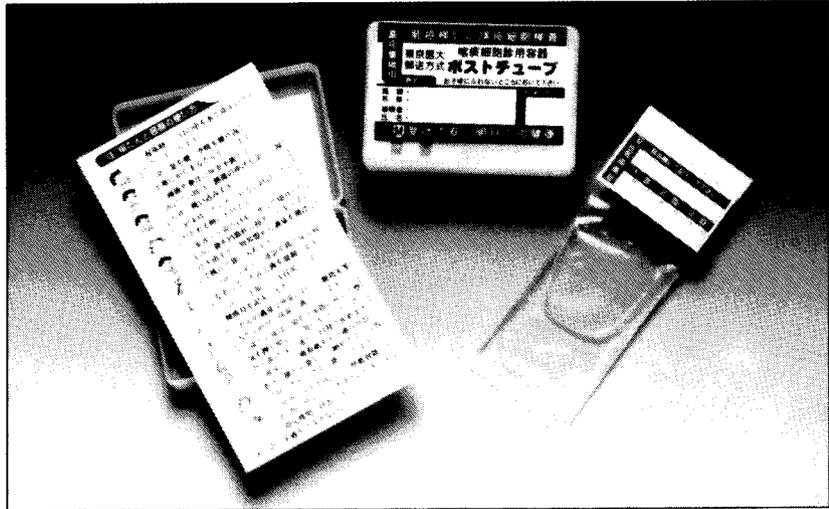
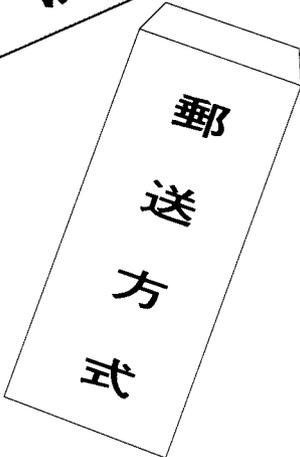


左側：長期間喫煙者の肺



右側：非喫煙者の肺

# 肺がん予防・早期発見のために たんのけんさ 喀痰細胞診のすすめ



## 【特長】

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

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

※容器発注及び受検方法などの詳細は、  
下記へお問い合わせ下さい。

製造発売元



### メディカルケアセンター

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

推薦 東京医科大学外科学教室