

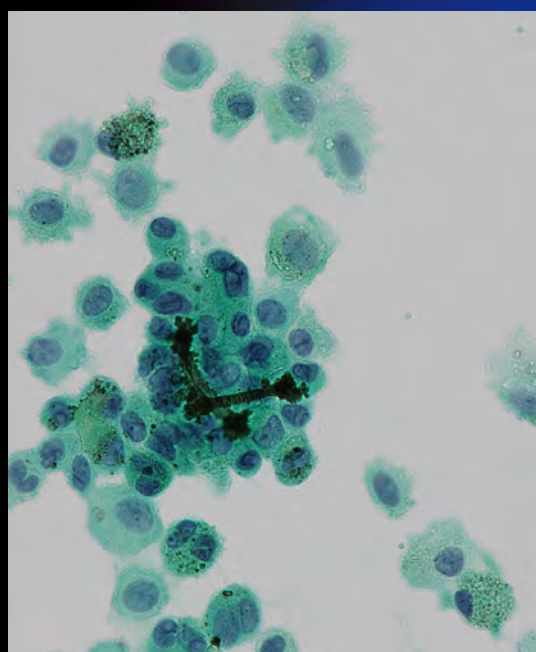
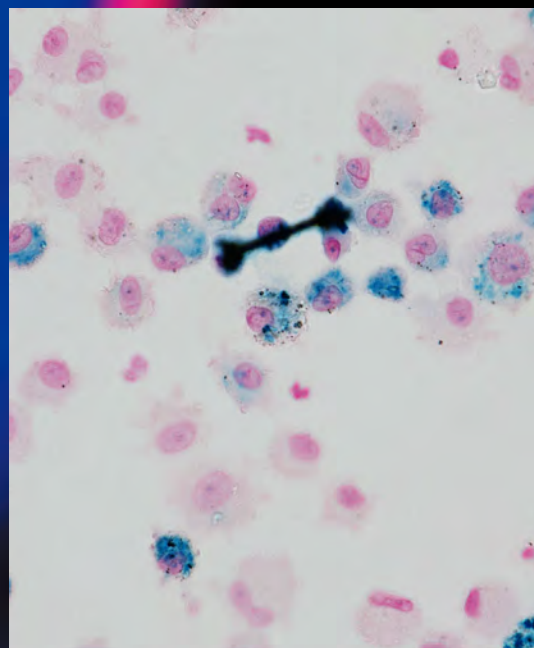
ONLINE ISSN 1882-7233
PRINT ISSN 0387-1193

日 臨 細 胞 誌
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第56巻 第4号 平成29年7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.

July 2017

4

目 次

編集委員巻頭言	河内 茂人
---------	-------

〈原 著〉

顕著なアポクリン分化を伴う浸潤性小葉癌の細胞像

千葉市立海浜病院臨床検査科病理 佐々木 瞳・他	(163)
-------------------------	-------

〈症 例〉

膀胱洗浄液細胞診で推定しえた G-CSF 産生膀胱癌の 1 例

松本市立病院医療技術部検査科 小堺 智文・他	(172)
------------------------	-------

気管支肺胞洗浄液中にアスベスト小体を認めたい草染土塵肺の 1 例

社会医療法人雪の聖母会聖マリア病院病理細胞診 原武 晃子・他	(178)
--------------------------------	-------

胆嚢原発小細胞神経内分泌癌の 1 例

JA 広島厚生連尾道総合病院病理研究検査科 杉山 佳代・他	(182)
-------------------------------	-------

腔頸部細胞診にて見出された自由生活線虫の 1 例

株式会社千葉細胞病理診断センター 増田友紀江・他	(189)
--------------------------	-------

〈短 報〉

乳腺 cystic hypersecretory carcinoma の 1 例

松山市民病院臨床病理検査室 松家 由紀・他	(193)
-----------------------	-------

投稿規定	(195)
------	-------

編集委員会	(202)
-------	-------

＊

〈表紙写真〉

い草染土塵肺

（左：パパニコロウ染色，右：ベルリン青染色）（原武晃子・他，左：Photo. 2，右：Photo. 4，ともに 179 頁）

CONTENTS

Editorial.....	Shigeto Kawauchi
----------------	------------------

Original Article

Cytological findings of invasive lobular carcinomas with marked apocrine differentiation Hitomi Sasaki, et al. (Dept. of Clin. Lab., Chiba Kaihin Municipal Hosp., Chiba)	(163)
--	-------

Clinical Articles

Bladder washing cytology of granulocyte-colony stimulating factor-producing carcinoma of the urinary bladder ——Report of a case, with cytohistologic correlations—— Tomonori Kozakai, et al. (Dept. of Clin. Lab., Matsumoto City Hosp., Nagano)	(172)
A case of rush dust (“Igusa Sento”) pneumoconiosis Akiko Haratake, et al. (Dept. of Clin. Lab., St. Marys Hosp., Fukuoka)	(178)
A case of small cell neuroendocrine carcinoma of gallbladder Kayo Sugiyama, et al. (Dept. of Path., JA Onomichi General Hosp., Hiroshima)	(182)
A case of free-living nematode infection diagnosed by cervical cytology Yukie Masuda, et al. (Chiba Cytopath. Diag. Center, Chiba)	(189)

Brief Note

A case of cystic hypersecretory carcinoma in the breast Yuki Matsuka, et al. (Lab. of Clin. Path., Matsuyama-Shimin Hosp., Ehime)	(193)
--	-------

Notice to contributors.....	(195)
-----------------------------	-------

Cover Photo

Igusa Sento pneumoconiosis (Left : Pap. stain, Right : Berlin blue stain) (Akiko Haratake, et al., Left : Photo. 2, Right : Photo. 4, p179)	
--	--



編 集 委 員 卷 頭 言

Shigeto Kawauchi

河 内 茂 人

国立病院機構九州医療センター・病理診断科

▶ 梅雨の候，福岡にて



6 月も中旬となり，日一日と暑さの募る昨今ですが，会員の皆様におかれましてはいかがお過ごしでしょうか？ さて，このたび発刊される日本臨床細胞学会雑誌 56 巻 4 号には，1 編の原著論文，4 編の症例報告，ならびに 1 編の短報が含まれます。

原著論文は佐々木瞳氏らによる「顕著なアポクリン分化を伴う浸潤性小葉癌の細胞像」の 1 編です。佐々木氏らの論文では，浸潤性小葉癌の特殊型に分類されるアポクリン型浸潤性小葉癌と古典的浸潤性小葉癌について，細胞形態学的，病理組織学的ならびに免疫組織化学的観点から検討が行われ，主に細胞診の観点から両者の鑑別に有用な形態学的特徴が報告されています。興味をもって拝読させていただきました。アポクリン型浸潤性小葉癌は，いまだに多形型や組織球型浸潤性小葉癌との異同に関し議論の多い腫瘍でもあります。WHO 分類にも明確な診断基準は示されておりません。論文にあまり詳細な記載は見当たりませんでした。最初にとどのような組織病理学的診断基準に基づいてアポクリン型浸潤性小葉癌の診断を下されたのか，興味のもたれるところではあります。

症例報告では，小堺智文氏らの「膀胱洗浄液細胞診で推定しえた G-CSF 産生膀胱癌の 1 例」，杉山佳代氏らの「胆嚢原発小細胞神経内分泌癌の 1 例」が，腫瘍性病変に関する報告です。小堺氏らの論文は，granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) 産生膀胱癌の臨床的特徴が細胞診や組織診の形態像にも反映され，腫瘍組織型推定の契機になることを示した好例です。G-CSF 産生膀胱癌は癌自体の組織像にも特徴があり，後学のためにもご一読をお勧め致します。杉山氏らの論文では，まれな胆嚢原発小細胞神経内分泌癌が報告されています。比較的特徴的な細胞所見を有する小細胞神経内分泌癌ですが，肺などの好発臓器以外に生じた際にはややもすれば忘れがちになります。注意を喚起される報告です。原武晃子氏らの「気管支肺胞洗浄液中にアスベスト小体を認めた草染土塵肺の 1 例」，増田友紀江氏らの「腔頸部細胞診にて見出された自由生活線虫の 1 例」の 2 編は，非腫瘍性病変に関する報告です。原武氏らの報告は，気管支肺胞洗浄液細胞診の今後の適応拡大に関し，有用な情報を提供するものがあるという点で貴重です。増田氏らの報告は，腔頸部細



編 集 委 員 卷 頭 言

胞診でみられた線虫に対するその後の対応や管理に関する示唆に富んだ論文です。興味深く拝見致しました。

短報は松家由紀氏らの「乳腺 cystic hypersecretory carcinoma の 1 例」で、まれな乳腺悪性腫瘍の報告です。

以上の論文ならびに報告はいずれも興味深く、読者の細胞診業務にも益すること大であると考えます。ぜひ、ご一読いただけるよう編集委員の一人として推薦致す次第です。

原 著

顕著なアポクリン分化を伴う浸潤性小葉癌の細胞像

佐々木 瞳¹⁾ 江澤 瑞穂¹⁾ 西野 武夫¹⁾ 高橋 年美²⁾
 梶 幸子³⁾ 太枝 良夫⁴⁾ 山田 正俊⁵⁾ 石田 康生⁵⁾
 山崎 一人⁵⁾

千葉市立海浜病院臨床検査科病理¹⁾, 千葉細胞病理診断センター技術部²⁾, 千葉市立海浜病院病理診断科³⁾,
 千葉県済生会習志野病院外科⁴⁾, 帝京大学ちば総合医療センター病院病理部⁵⁾

目的：顕著なアポクリン分化を伴う浸潤性小葉癌（A-ILC）の細胞学的特徴を明らかにする。

方法：A-ILC 4 例の細胞学的特徴を明らかにし、比較対象となる古典的浸潤性小葉癌（C-ILC）、アポクリン癌（AC）との類似点、相違点について検討した。

成績：A-ILC と C-ILC の類似点として、1) 背景は清明で重積集塊はみられない、2) 腫瘍細胞は孤在性、数珠状に疎に分布する、3) 細胞質内小腺腔を高頻度に認める（平均 15.3%）、ことが挙げられた。AC との類似点として、1) 細胞は C-ILC より有意に大型で（平均径 21.1 μm ）、N/C 比は低い、2) 胞体は豊かで泡沫状・顆粒状である、3) 核は偏心性でクロマチンは繊細均一に分布し、明瞭な核小体を含む、ことが挙げられた。上皮内病変の目立つ症例においては大型細胞のシート状集塊がみられ、これは捺印細胞診において顕著であった。

結論：乳腺細胞診において、清明な背景の中にみられる細胞質内小腺腔を高頻度を含んだ大型異型アポクリン化生細胞の孤在性・数珠状配列は A-ILC を示唆する所見と考えられた。

Key words : Breast, Cytology, Invasive lobular carcinoma, Apocrine differentiation

I. はじめに

浸潤性小葉癌（invasive lobular carcinoma：以下 ILC）は全乳癌のおよそ 10% を占め、非特殊型浸潤癌を除いた特殊型のなかでは最も頻度が高い。発症平均年齢は 57~65 歳と非特殊型浸潤癌に比べて比較的高く、腫瘍は境界不明瞭でマンモグラフィーによる検出がやや困難であり、発見時に pT2 以上の進行例が多いとされている¹⁾。浸潤性小葉癌の多くは境界不明瞭な腫瘍を形成する古典的小葉癌（classic ILC：以下 C-ILC）で、組織学的には結合性に乏しい小型の腫瘍細胞が膠原線維間に一列に配列し（Indian file pattern）、時に非腫瘍性乳管を同心円状に取り巻く浸潤様式（targetoid pattern）が特徴とされる。ILC には C-ILC のほかに多様な亜型が存在し、現行の WHO 規約では、充実型（solid type）、胞巣型（alveolar type）、多形型（pleomorphic

Cytological findings of invasive lobular carcinomas with marked apocrine differentiation

Hitomi SASAKI¹⁾, C. T., Mizuho EZAWA¹⁾, C. T., Takeo NISHINO¹⁾, C. T., Toshimi TAKAHASHI²⁾, C. T., Sachiko KAJI³⁾, M. D., Yoshio OEDA⁴⁾, M. D., Masatoshi YAMADA⁵⁾, M. D., Yasuo ISHIDA⁵⁾, M. D., Kazuto YAMAZAKI⁵⁾, M. D.

¹⁾Department of Clinical laboratory, Chiba Kaihin Municipal Hospital

²⁾Engineering Department, Chiba Cytopathology Diagnostic Center

³⁾Department of Surgical Pathology, Chiba kaihin Municipal Hospital

⁴⁾Department of Surgery, Chiba-Ken Saiseikai Narashino Hospital

⁵⁾Department of Surgical Pathology, Teikyo University Chiba Medical Center

論文別刷請求先 〒 261-0012 千葉市美浜区磯辺 3 の 31 の 1 千葉市立海浜病院臨床検査科病理 佐々木 瞳

平成 28 年 4 月 18 日受付

平成 29 年 1 月 23 日受理

Table 1 Antibodies used for immunohistochemistry

Antigen	Antibodies			
	Supplier	Clone	Antigen retrieval	Dilution
Estrogen receptor	Roche	SP1	CC1 60 T32min	Prediluted
Progesterone receptor	Roche	1E2	CC1 60 T32min	Prediluted
Her2/neu	Roche	4B5	CC1 60 T32min	Prediluted
E-cadherin	DAKO	NCH-38	CC1 60 T32min	Prediluted
Androgen receptor	DAKO	AR441	CC1 60 T32min	1 : 50
GCDFP-15	Leica	23A3	CC1 60 T32min	Prediluted
Ki-67	DAKO	MIB-1	CC1 60 T32min	1 : 100

GCDFP-15 : gross cystic disease fluid protein-15

type), 管状小葉型 (tubulolobular type), および, これらの亜型と C-ILC が混在するもの (mixed group) が定義されている¹⁾. このほかにもまれな亜型としてアポクリン型 (apocrine type : 以下 A-ILC) が提唱されており²⁻⁶⁾, 乳腺細胞診においては好酸性細胞粒状の豊かな胞体を有する N/C 比の低い細胞がおおよそ孤立性に出現するなど, C-ILC とは異なる特異的な細胞像を示すとされている. しかしながら, その細胞形態は多形型や, 組織球型 (histiocytoid type) と呼ばれる ILC の他の亜型とオーバーラップすることも知られている⁷⁻⁹⁾. また, 症例数が少ないことから予後に関しての十分な検証はなされておらず, 現時点で A-ILC を独立した一亜型として扱うべきとするコンセンサスは得られていない³⁾. したがって臨床細胞学的に A-ILC を他の ILC の亜型と鑑別することは必ずしも重要ではないが, まれな腫瘍で遭遇する機会が少ないため, その細胞像は熟知されておらず, 細胞判定に苦慮する場合があると考えられる. 本稿ではわれわれが経験した A-ILC の穿刺吸引・捺印細胞像と対応する病理組織像を呈示し, 推定診断に有用と考えられる細胞所見について検討する. また, A-ILC と当施設でこれまでに経験した C-ILC, アポクリン分化を伴う浸潤性乳管癌 (apocrine carcinoma : 以下 AC) の細胞像との類似点・相違点を明らかにし, A-ILC の細胞像を理解するうえで重要と思われる所見について考察を加える.

II. 対象および方法

2004~2013 年の 10 年間に当施設で病理組織学的に ILC と診断された 45 例のうち, 顕著なアポクリン分化を示した 4 例 (8.9%) を A-ILC とし, 細胞診標本における特徴的な所見, および, 組織所見と免疫組織化学的な性状を検討した. 対象の年齢は 61~80 歳, 腫瘍径は 13~30 mm, 腫瘍進行期は pT1c 1 例, pT2 2 例, pT4b 1 例であった. また, 同期間に当施設で C-ILC と診断された 5 例 (年齢 : 49~84

歳, 腫瘍径 : 13~90 mm, 腫瘍進行期 : pT1c 1 例, pT2 1 例, pT4 1 例, pT4b 2 例), AC と診断された 5 例 (年齢 : 61~86 歳, 腫瘍径 : 12~25 mm, 腫瘍進行期 : pT1c 1 例, pT2 4 例) についても細胞学的特徴を検討し, A-ILC との類似点・相違点について比較を行った.

細胞診材料は A-ILC 4 例のうち 3 例は穿刺吸引, 1 例が手術材料の腫瘍部捺印, C-ILC および AC の各 5 例は穿刺吸引により得られたもので, これらの 95% アルコール固定・Papanicolaou 染色標本を用いて, 細胞の出現様式, 細胞形態を観察した. 細胞質内小腺腔の頻度については, 40 倍対物レンズ下で 100 個 (症例 3 のみ 38 個) の腫瘍細胞における有所見細胞を算定した. 細胞径については標本上の腫瘍細胞を光学顕微鏡 Eclipse 80i (Nikon, 東京) とデジタルカメラ DS-Ri1 (Nikon) を用いて 60 倍対物レンズで撮影し, 得られた JPEG 画像 (1,280×1,024 pixel) から重積のない腫瘍細胞を 20 個以上選択し, 画像解析ソフトウェア (Image J : National Institute of Health, Bethesda, MD) を用いてそれらの最大径を測定し, 各症例の平均値と標準偏差を算定した⁶⁾. 組織型ごとの, 細胞質内小腺腔を有する細胞の頻度, 各症例の平均値を用いた細胞径の比較には Mann-Whitney U 検定を用い, $p < 0.05$ をもって有意差ありとした.

組織診材料は 20% 緩衝ホルマリン固定・パラフィン包埋した切除検体標本を 4 μ m 厚に薄切したものをを用い, ヘマトキシリン・エオジン染色を施して組織像を観察した. また, 腫瘍細胞の免疫組織化学的な性状を検討する目的で, Table 1 に示す一次抗体を用い, 自動免疫染色装置 (Ventana Benchmark HX, ロッシュ・ダイアグノスティックス : 以下ロッシュ) にて免疫組織染色を施した. Herceptest で score 2+ を示した症例については, DISH 法 (ロッシュ) にて HER2 遺伝子の増幅の有無を検索した.

Table 2 Summary of the clinicopathological and cytomorphological features of the A-ILC cases examined in this study

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Patient's age	80	76	71	61
Area of the lesion	C	A	AB	AC
Tumor size (mm)	13 × 10	38 × 18	25 × 25	20 × 35
Histology	pure A-ILC	pure A-ILC	ILC, mixed type (A-ILC + C-ILC)	pure A-ILC
Tumor stage	pT1cN0M0	pT2N0M0	pT4bN0M0	pT2N0M0
Immunohistochemistry				
E-cadherin	—	—	—	—
GCDFP-15	+	+	+	+
AR	+	+	+	+
ER	—	—	—	—
PgR	—	—	—	—
Her2	score 2 + (gene amplification —)	score 1 +	score 1 +	score 1 +
Ki-67 labeling index	15%	10%	10%	15%
Cytomorphological features				
Sampling	FNA	Touch imprint	FNA	FNA
Background	clear	clear	clear	clear
Discohesive architecture	+	+	+	+
Linear or cord-like arrangement	+	+	+	+
Cell size	large	large	large	moderate to large
Pleomorphism	+	—	+ / — (moderate)	—
N/C ratio	low	low	low	low
Eccentric nuclei	+	+	+	+
Prominent nucleoli	+	+	+	+
Smooth nuclear membrane	+	+	+	+
Homogeneously distributed fine chromatin	+	+	+	+
Granular cytoplasm	+	+	+	+
Frequency of ICL	17%	13%	21%	10%

ILC : invasive lobular carcinoma, A-ILC : ILC with apocrine differentiation, C-ILC : classic-type ILC, GCDFP-15 : gross cystic disease fluid protein-15, AR : androgen receptor, ER : estrogen receptor, PgR : progesterone receptor, Her2 : human epidermal growth factor 2, FNA : fine needle aspiration, ICL : intracytoplasmic lumina

III. 結 果

1. 細胞所見 (Table 2, 3)

1) アポクリン化生を伴う浸潤性小葉癌 (A-ILC)

いずれの症例においても背景は清明で、双極裸核細胞はほとんどみられなかった。輪郭に丸みを帯びた腫瘍細胞は比較的疎に分布し、孤在散在性、もしくは、緩い結合を呈する小集塊が主体であった。しばしば腫瘍細胞が均等な核間距離をおく線状配列、結合性の緩い直線的な索状配列が見られ、これらは ILC にしばしばみられる数珠状配列 (rosary-like appearance) と考えられた (Photo. 1A, B)。捺印細胞診の 1 例 (症例 2) においては、辺縁にほつれを伴うシート状の集塊が主体で、集塊内部に細胞離開による裂隙が散見された (Photo. 2A)。

いずれにおいても主たる腫瘍細胞は円形・多辺形大型で、細胞境界は明瞭、細胞質は豊かで泡沫状・細顆粒状であった。核は大型卵円形で偏在傾向を示し、核縁は厚く、核クロマチンは繊細均一に増量し、大型好酸性の核小体を認めた。これらの細胞形態はアポクリン化生を強く疑わせるものであったが、いずれにおいても AC にしばしばみられる高度重積集塊は確認できなかった。

細胞質内小腺腔を含む細胞は、症例 1 では 17%、症例 2 では 13%、症例 3 では 21%、症例 4 では 10% と、いずれにも高頻度にみられ (平均 15.3%)、これらが核に重畳する細胞も少数みられた (Photo. 1A, 2B)。また、1 例 (症例 3) において、主たる異型細胞とは別に N/C 比の高い中型の異型細胞を孤在性に認め、これらは胞体が淡明で厚みに乏しく、核は偏心性で切れ込みや核溝形成が目立つなど、C-ILC を疑わせる形態を示した (Photo. 3A, B)。

Table 3 Comparison of the cytomorphological features among the A-ILCs, C-ILCs and ACs examined in this study

Cytomorphological features	A-ILCs (n=4)	C-ILCs (n=5)	ACs (n=5)
Background	clear	clear	dirty
Discohesive architecture	+	+	+ / - (2/5 ; 40%)
Linear or cord-like arrangement	+	+	+ / - (3/5 ; 60%)
Cells stratification	-	-	+
Cell size	large	small to medium	large
Pleomorphism	+ / - (2/4 ; 50%)	-	+ / - (3/5 ; 60%)
N/C ratio	low	high	low
Eccentric nuclei	+	+ / - (3/5 ; 60%)	+
Prominent nucleoli	+	-	+
Smooth nuclear membrane	+	-	+
Granular cytoplasm	+	-	+
Frequency of ICL (%)	15.3 ± 4.8	15.0 ± 8.7	0.8 ± 1.4

ILC : invasive lobular carcinoma, A-ILC : ILC with apocrine differentiation, C-ILC : classic type ILC, AC : apocrine carcinoma, ICL : intracytoplasmic lumina

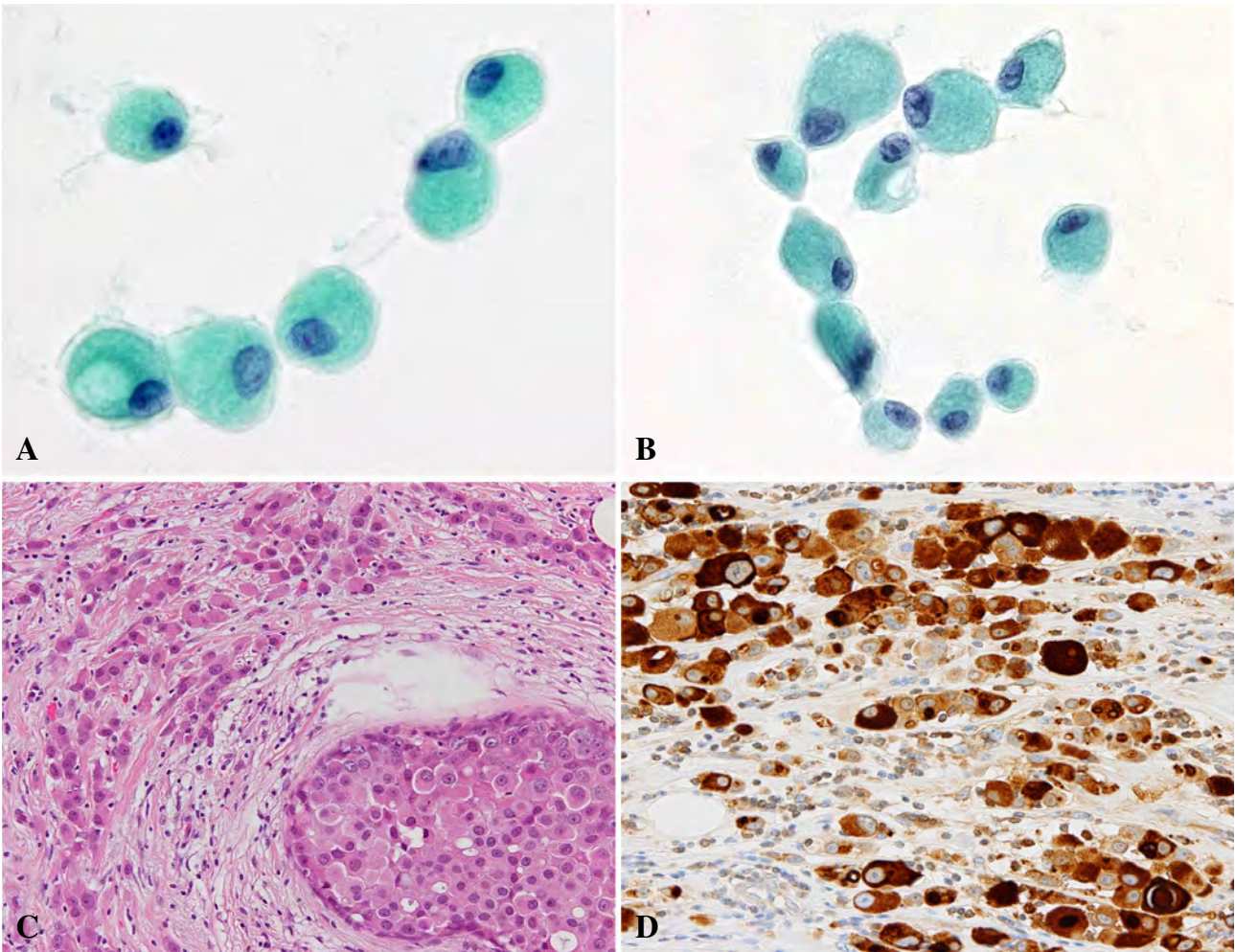


Photo. 1 Case 1. Fine needle aspiration smears (A-B). A : Tumor cells showing granular cytoplasm, and eccentrically located nuclei with large nucleoli (Pap. staining, × 60). B : Some tumor cells contain intracytoplasmic lumina (ICL) (Pap. staining, × 40). Histological findings of the tumor (C). C : Tumor cells showing an Indian file pattern, and a concentric, targetoid pattern around the neoplastic ducts (HE staining, × 20). Immunohistochemistry (D). D : Tumor cells are positive for GCDFP-15 (× 20).

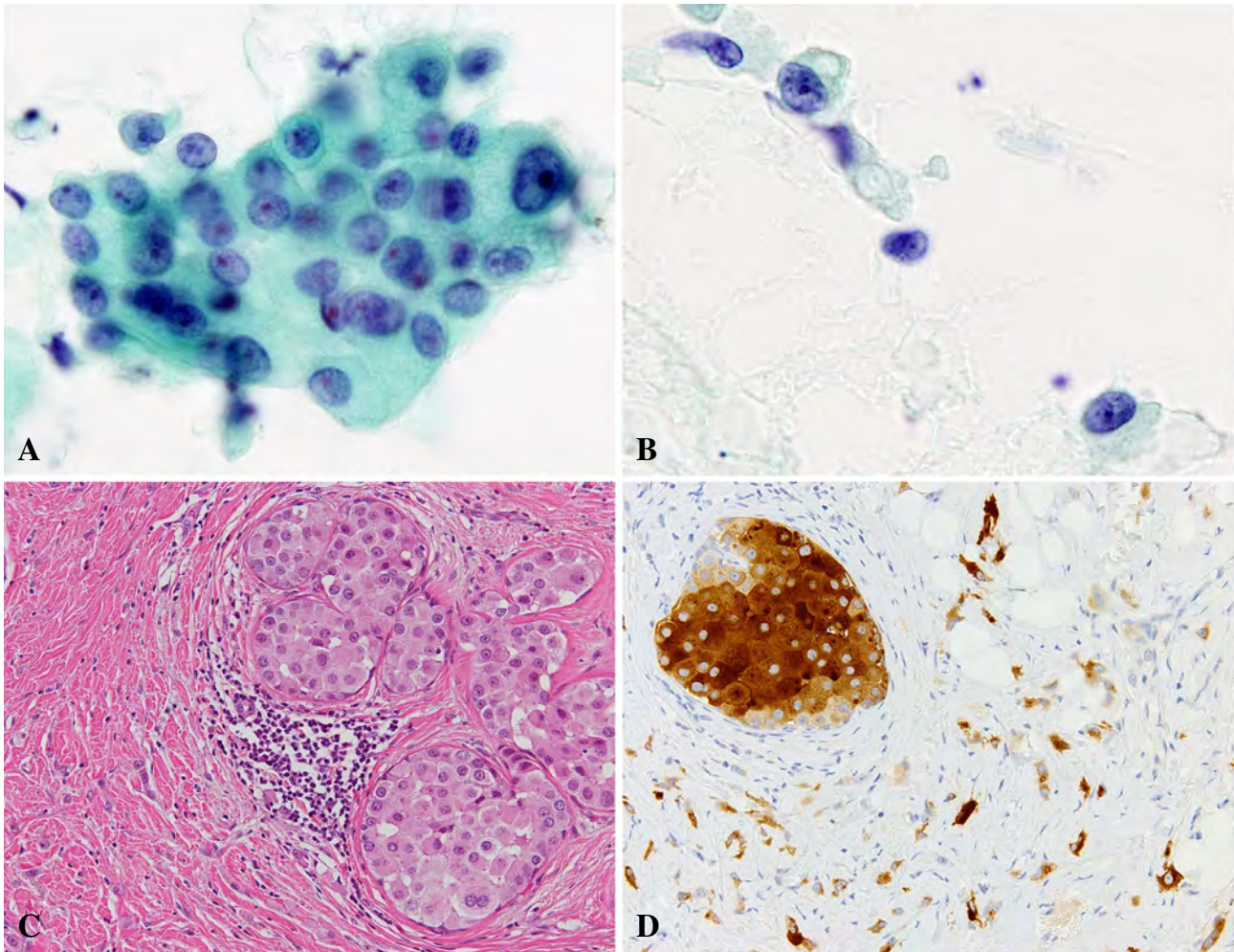


Photo. 2 Case 2. In touch imprint smears (A-B). A : A loose sheet of tumor cells containing scattered slits (Pap. staining, $\times 60$). B : Tumor cells showing granular cytoplasm and eccentrically located nuclei with large nucleoli (Pap. staining, $\times 60$). Histological findings of the tumor (C). C : Non-invasive lobular lesions (HE staining, $\times 20$). Immunohistochemistry (D). D : Tumor cells are positive for GCDFP-15 ($\times 20$).

2) 古典的小葉癌 (C-ILC)

いずれにおいても背景は清明で、双極裸核細胞はほとんどみられなかった。N/C 比の高い異型細胞が疎に分布し、結合性・重積性に乏しく、線状・索状配列が全例に認められ、ほぼ均等な核間距離をおく数珠状配列もしばしばみられた。異型細胞は小型～中型円形で、いずれの症例においても胞体は狭く、類円形の核には切れ込みが目立つものの、核縁の肥厚は目立たず、クロマチンはほぼすべての腫瘍細胞に繊細均一な分布を示していた。細胞質内小腺腔を含む細胞の頻度は、7～28% (平均 15.0%) と高頻度にみられた。

3) アポクリン化生を伴う浸潤性乳管癌 (AC)

いずれにおいても背景には出血が目立ち、壊死も認められた。細胞密度は高く、シート状の集塊に加えて強い重積を示す集塊がみられた。腫瘍細胞は大型円形～多边形で

N/C 比は低く、泡沫状あるいは顆粒状の広い胞体を有していた。核は円形～卵円形・偏心性で、核縁は厚く、クロマチンは繊細均一に分布し、およそ大型好酸性の核小体を含んでいた。細胞質内小腺腔を含む細胞の頻度は、0～3% (平均 0.8%) で、A-ICL、C-ICL と比較して有意に低値であった (各 $p=0.015$, $p=0.009$)。

2. 細胞径の比較

各症例における Image J を用いて計測した腫瘍細胞の最大径の平均値は、A-ILC で $16.4\sim 27.8\ \mu\text{m}$ 、C-ILC で $13.3\sim 14.7\ \mu\text{m}$ 、AC で $20.2\sim 27.3\ \mu\text{m}$ であった。組織型ごとの比較では、A-ILC と AC との間に有意差はなく ($p=0.807$)、いずれも C-ILC と比較して有意に高値であった (各 $p=0.014$, $p=0.036$) (Table 4)。

3. 組織所見

A-ILC の全例において、Indian file 様の配列や乳管を同心

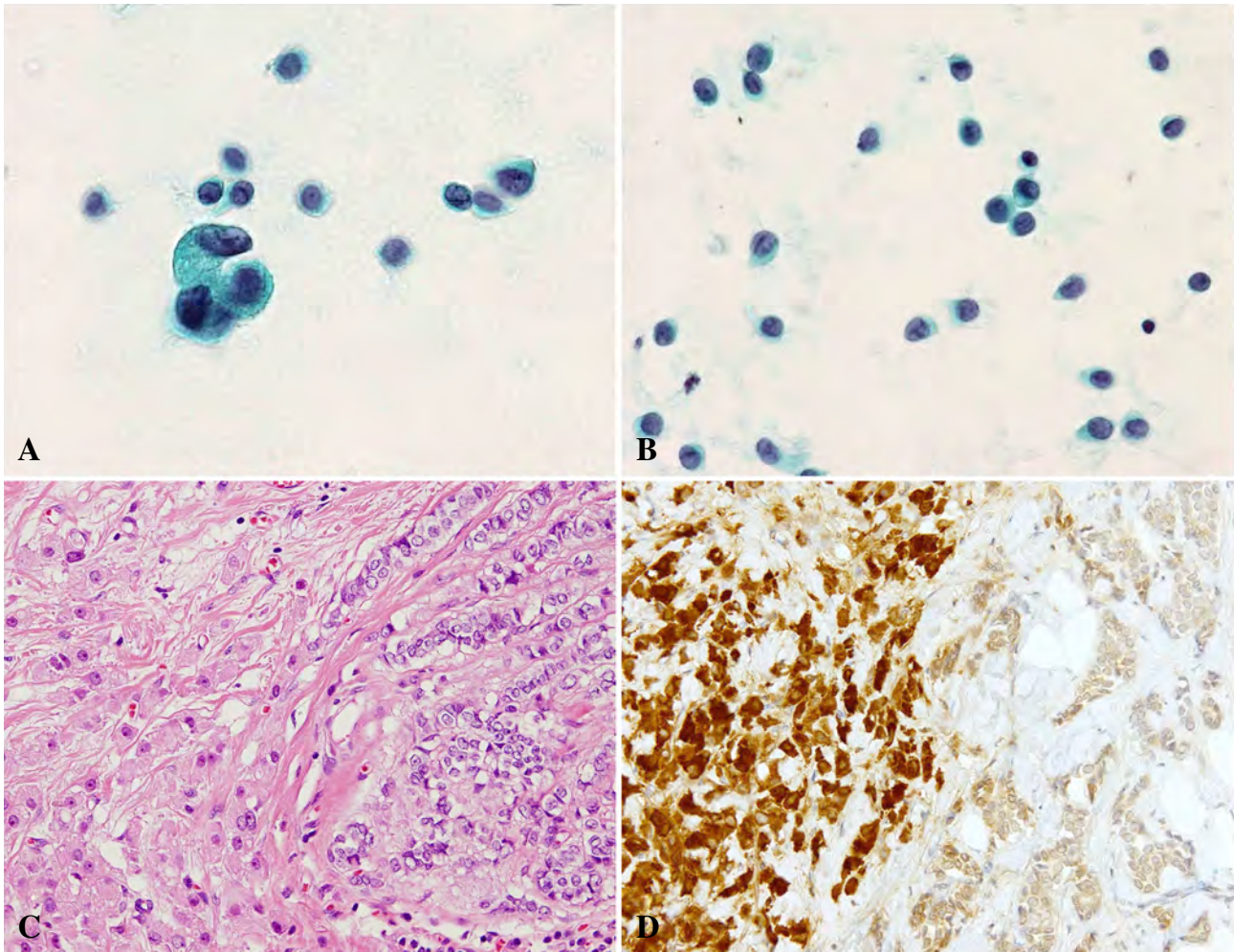


Photo. 3 Case 3. Fine needle aspiration smears (A-B). A : Some large tumor cells with rich cytoplasm occurring in small clusters (Pap. staining, $\times 60$) B : Medium-sized tumor cells showing round nuclei with evident grooving and faint cytoplasm (Pap. staining, $\times 60$). Histological findings of the tumor (C). C : Border of classical invasive lobular carcinoma (ILC) (right side) and ILC with apocrine differentiation (left side) (HE staining, $\times 20$). Immunohistochemistry (D). D : The tumor cells of A-ILC are positive for GCDPF-15 (left side, $\times 20$), whereas the tumor cells of the C-ILC are negative for GCDPF-15 (right side, $\times 20$).

Table 4 Comparison of the maximum diameter of the tumor cells among the A-ILCs, C-ILCs, and ACs examined in this study

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4	Case 5	Average	
A-ILCs ($n \geq 20$)						21.1	
(μm , average $\pm$ standard deviation)	27.8 ± 4.7	19.2 ± 2.6	22.0 ± 5.1	16.4 ± 2.8			
C-ILCs ($n \geq 20$)						14.0	$p = 0.014^*$
(μm , average $\pm$ standard deviation)	14.0 ± 1.5	13.8 ± 1.4	13.3 ± 1.3	14.7 ± 1.3	14.6 ± 1.6		
ACs ($n \geq 20$)						26.2	$p = 0.036^*$
(μm , average $\pm$ standard deviation)	26.3 ± 4.4	27.3 ± 6.7	24.5 ± 5.2	26.7 ± 7.3	20.2 ± 4.4		

ILC : invasive lobular carcinoma, A-ILC : ILC with apocrine differentiation, C-ILC : classic type ILC, AC : apocrine carcinoma,

*Mann-Whitney's U-test, **NS : not significant

円状に取り巻く targetoid pattern を含む索状の浸潤増生、および、小葉腺房・乳管への上皮内進展を認めた (Photo. 1C, 2C, 3C, 4C). 大型類円形の腫瘍細胞は偏心性・大型の核を有し、核小体は明瞭で、多形を呈するものも少なから

ずみられた。細胞質内小腺腔を伴うものが多数みられ、内容液は PAS, Alcian blue 陽性を示した。1 例 (症例 2) において、腫瘍細胞の乳管・小葉への上皮内進展が豊富にみられ (Photo. 2C), 捺印細胞診においてみられた結合性の

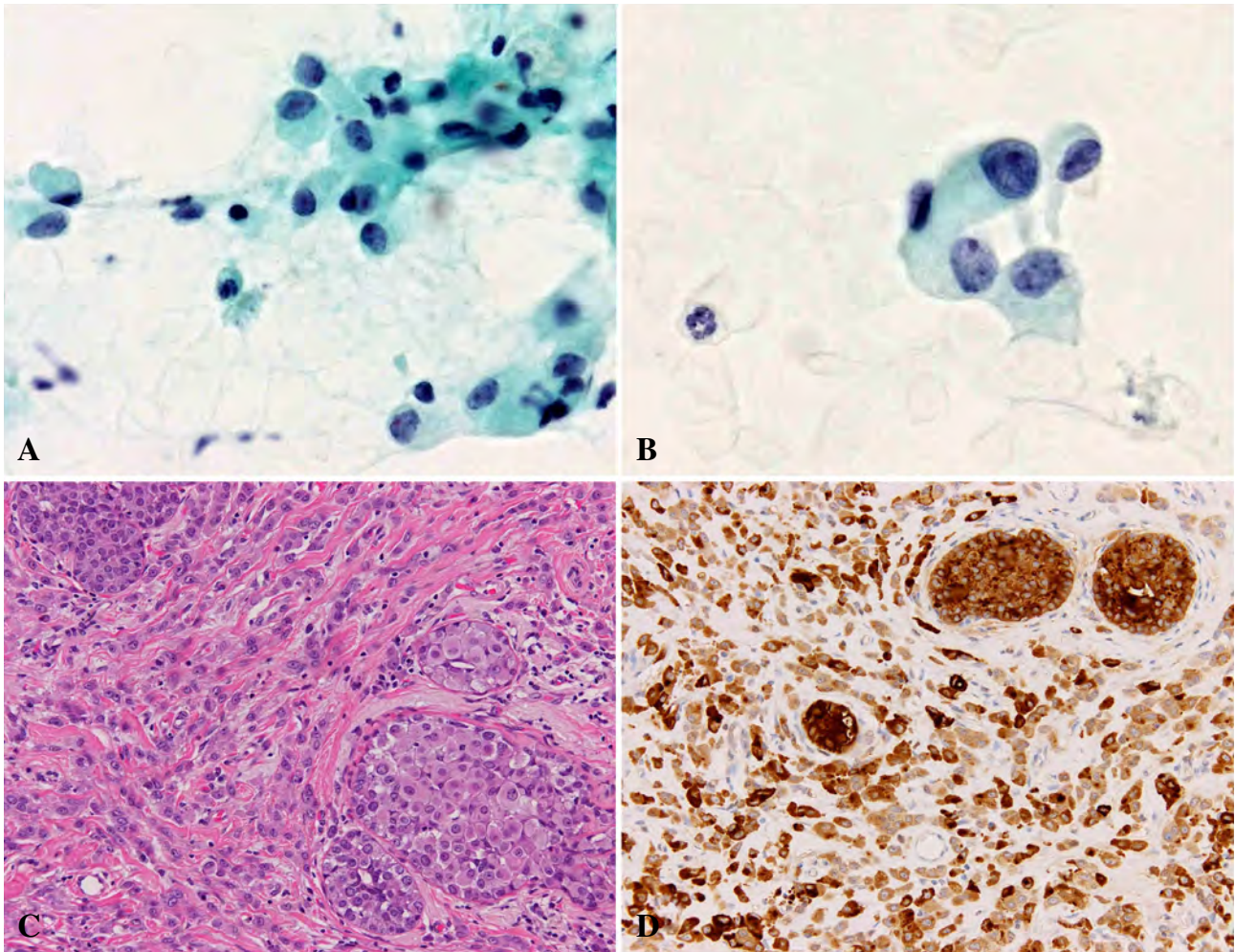


Photo. 4 Case 4. Fine needle aspiration smears (A-B). A : Discohesive clusters of tumor cells with abundant cytoplasm and eccentric nuclei. (Pap. staining, $\times 60$). B : One of the tumor cells shows intracytoplasmic lumina (Pap. staining, $\times 60$). Histological findings of the tumor (C). C : Invasive and non-invasive lobular lesions (HE staining, $\times 20$). Immunohistochemistry (D). D : Tumor cells are positive for GCDFP-15 ($\times 20$).

緩いシート状集塊は、これらを反映しているものと考えられた (Photo. 2A)。また、1 例 (症例 3) においては、腫瘍全体のおよそ 30% 程度の範囲に核に切れ込みの目立つ N/C 比の高い異型上皮の Indian file 様の索状浸潤増生を認めた (Photo. 3C)。これらに明瞭なアポクリン分化はみられず、C-ILC の成分を混ざる腫瘍と考えられた。

4. 免疫組織学的性状 (Table 2)

免疫組織化学的には、A-ILC の腫瘍細胞は、ER 陰性、PgR 陰性、E-cadherin 陰性、AR 陽性、GCDFP-15 陽性を示した (Photo. 1D, 2D, 3D, 4D)。3 例が Her2 陰性 (score 0~1+) で、score 2+ を呈した 1 例 (症例 1) においても DISH 法で HER2 遺伝子の増幅がないことを確認した。Ki-67 抗原標式率は 10~15% であった。症例 3 に含まれる C-ILC の細胞は、混在する A-ILC の細胞と同様に E-cadherin 陰性、Her2 陰性を示したものの、ER、PgR はともに陽性、AR、

GCDFP-15 陰性を示した (Photo. 3D)。

IV. 考 察

4 例の A-ILC の組織像と細胞像の関連、および、鑑別対象となりうる C-ILC と AC との細胞学的な差異について報告した。4 例の穿刺吸引・捺印細胞診に共通する所見には、1) 背景は清明で、双極裸核細胞がほとんどみられない、2) 腫瘍細胞は疎に分布し、結合性・重積性に乏しい、3) 細胞は円形~多角形で大型、4) N/C 比は低い、5) 核は円形~卵円形、大型で偏心性、クロマチンは繊細均一に分布し、明瞭な核小体を含む、6) 泡沫状あるいは顆粒状の広い胞体を有する、7) 細胞質内小腺腔を含むものが高頻度にみられる、などが挙げられた。これらのうち、1), 2) の細胞の出現パターンに関する所見、および、7) の細胞質内小腺腔の

所見は C-ILC に類似し、3)~6) の細胞形態に関する所見は C-ILC とは異なり、AC に類似するものであった。

これらの共通する所見のほかに、各症例にはそれぞれ特徴的な細胞所見がみられた。症例 1 では、細胞径の高度な大小不同がみられ、細胞形態は、Tashiro らが報告したアポクリン分化を伴う多形型浸潤性小葉癌 (pleomorphic invasive lobular carcinoma, 以下 P-ILC) に類似していた⁷⁾。P-ILC は現行の WHO 分類でも定義されている浸潤性小葉癌の亜型で、C-ILC と同様の増殖様式を示すが、核の多形が高度で核分裂像が高頻度にみられるものとされており、しばしばアポクリン分化や組織球様形態を示すとされている⁷⁻⁹⁾。症例 2 では、アポクリン分化を伴う大型腫瘍細胞のシート状集塊が主体で、孤在性細胞は少数であった。シート状の細胞集塊は症例 4 にもみられ、これらの形態は、田島らが報告した乳管内進展を主とする A-ILC に類似するものであった⁹⁾。症例 3 では、C-ILC を疑わせる核の切れ込みが目立つ中型の細胞とアポクリン分化を示す大型細胞が混在して孤在性に分布し、重積集塊はみられなかった。

組織学的には、いずれにおいても ILC に定型的な細胞相互の離開傾向や、Indian file pattern, targetoid pattern などが確認されたが、各症例に特徴的な細胞像を裏づける所見が得られた。症例 1 においては腫瘍細胞の径に大小不同が目立ったものの、著しい多形や高度な核分裂像はみられず、P-ILC の条件を満たしていなかった。症例 2, 4 の病変にはシート状集塊が豊富にみられ、組織診における豊富な非浸潤性病変の存在を反映したものと考えられた。特に症例 2 の捺印細胞標本においては孤在細胞が少なく、シート状集塊が主体であったが、これは捺印操作では間質に埋没する孤在性の腫瘍細胞は採取されにくく、細胞相互の結合性の緩い小葉内・乳管内病変の成分がより豊富に採取されたためと推測される。症例 3 の病変はいわゆる ILC, mixed group に相当する腫瘍であったため、結果として A-ILC と C-ILC の双方の成分が混在するやや複雑な細胞像となった。

A-ILC と鑑別を要する悪性病変としては細胞形態の類似する AC が挙げられるが、細胞診においては重積を伴う立体的な集塊を認めることが多く、しばしば壊死を伴う⁷⁾。一方 A-ILC は、清明な背景に腫瘍細胞が主として孤在性・結合性の緩い索状配列を示すのが特徴である⁵⁾。したがって、両者の細胞形態は類似するものの、A-ILC の出現様式はむしろ C-ILC に類似し、また、細胞質内小腺腔を含む細胞が高頻度にみられることも C-ILC に類似する所見と考える。上記の要点を踏まえれば、乳腺細胞診において A-ILC を推定することは可能と思われるが、症例 2 のようにシート状集塊を豊富にみる場合や、症例 3 のように C-ILC の成分が混在する場合は注意が必要である。

臨床細胞学的に A-ILC を乳癌の他の組織型と鑑別することは必ずしも重要ではないが、その細胞像は非特殊型浸潤癌や C-ILC とは異なり、細胞像を熟知していないかぎり判定に苦慮することが予想される。乳腺細胞診において、清明な背景に大型の異型アポクリン化生細胞が孤在性・数珠状配列を呈し、細胞質内小腺腔が高頻度にみられる場合、A-ILC を念頭において判定にあたるのが望ましいと考える。

筆者らに開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Objective : To identify useful cytological findings for cytodiagnosis of invasive lobular carcinoma with apocrine differentiation (A-ILC).

Study Design : We retrospectively analyzed the cytopathological features of 4 cases of A-ILC and compared them with those of classic invasive lobular carcinomas (C-ILCs) and invasive carcinomas with apocrine differentiation (ACs).

Results : Similar to C-ILCs, the A-ILCs also showed discohesive cells scattered or arranged to show a rosary-like appearance in a clear background. Intracytoplasmic lumina were frequently observed (average 15.3%). Similar to ACs, the A-ILCs were composed of ovoid and large (average 21.1 μ m) cells with granular cytoplasm and large eccentric nuclei with a smooth border containing prominent nucleoli. The discohesive sheets of tumor cells were more obvious in touch imprint smears of a case with abundant intraepithelial lesions.

Conclusion : We consider the following as characteristic findings of atypical cells with apocrine differentiation, suggestive of A-ILC, in breast cytology: the cells often demonstrate intracytoplasmic lumina, and occur as solitary cells or are arranged to show a rosary-like appearance.

文 献

- 1) Lakhani, S. R. International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumours of the breast, 4th ed. Lyon : IARC press ; 2012.
- 2) Butler, D., Rosa, M. Pleomorphic lobular carcinoma of the breast : A morphologically and clinically distinct variant of lobular carcinoma. Arch Pathol Lab Med 2013 ; 137 : 1688-1692.
- 3) Murali, R., Salisbury, E., Pathmanathan, N. Histiocytoid change in breast carcinoma : a report of 3 cases with an unusual cytomorphologic pattern of apocrine change. Acta Cytol 2006 ; 50 : 548-552.
- 4) Page, D. L. Special types of invasive breast cancer, with clinical implications. Am J Surg Pathol 2003 ; 27 : 832-835.
- 5) Orvieto, E., Maiorano, E., Bottiglieri, L., Maisonneuve, P., Rotmensz, N., Galimberti, V., et al. Clinicopathologic characteristics of invasive lobular carcinoma of the breast : results of an

- analysis of 530 cases from a single institution. *Cancer* 2008 ; 113 : 1511-1520.
- 6) Helmy, I. M., Azim, A. M. Efficacy of ImageJ in the assessment of apoptosis. *Diagn Pathol* 2012 ; 7 : 15-20.
- 7) Tashiro, T., Hirokawa, M., Iuchi, K., Emoto, K., Tanaka, T., Monobe, Y., et al. Cytology of pleomorphic lobular carcinoma with apocrine cell differentiation of the breast. *Acta Cytologica* 2003 ; 47 : 265-269.
- 8) 小島史好, 石田光明, 小林 学, 籠谷亜希子, 吉田桂子, 岩井宗男・ほか. 組織球様細胞亜型の 1 例を含む多形型浸潤性小葉癌の 2 例. *日臨細胞会誌* 2009 ; 49 : 210-215.
- 9) 田島将吾, 堀内 啓. 顕著なアポクリン化生を伴った乳腺浸潤性小葉癌の 1 例. *日臨細胞会誌* 2011 ; 50 : 242-243.
-

症 例

膀胱洗浄液細胞診で推定しえた G-CSF 産生膀胱癌の 1 例

小堺 智文¹⁾ 立石 文子²⁾ 神宮 邦彦²⁾ 飯塚 啓二³⁾
 岩本 拓朗¹⁾ 石田 章子¹⁾ 太田 浩良⁴⁾

松本市立病院医療技術部検査科¹⁾, 信州大学医学部附属病院臨床検査部²⁾,
 松本市立病院泌尿器科³⁾, 信州大学医学部保健学科生体情報検査学⁴⁾

背景 : Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) 産生腫瘍はさまざまな臓器に発生し、予後不良である。今回、G-CSF 産生膀胱癌の 1 例を報告する。

症例 : 82 歳、女性。血尿を主訴とし当院を受診。血算では白血球数が $38700/\mu\text{l}$ と増加し、膀胱鏡では結節状腫瘍を認めた。膀胱洗浄液細胞診では、多数の好中球を背景に、大型核と豊富な胞体を示す大型で円形～類円形の異型細胞が観察された。また、胞体内に好中球の emperipolesis を示す巨大な異型細胞を認め、G-CSF 産生腫瘍を推定した。経尿道的膀胱腫瘍切除検体の組織診では、著明な好中球浸潤を認め、高異型度尿路上皮癌の成分に加え、大型で円形～類円形の異型細胞の増生からなった巨細胞型尿路上皮癌の成分を認めた。両組織型とも免疫組織化学的に G-CSF 陽性を示し、G-CSF 陽性の巨細胞型を伴う高異型度尿路上皮癌と診断した。膀胱全摘除術後、白血球数は基準値内に低下した。

結論 : G-CSF 産生腫瘍の細胞診断では、背景の著明な好中球浸潤と腫瘍細胞胞体内の好中球の emperipolesis に注目することが重要である。

Key words : Granulocyte-colony stimulating factor-producing tumor, Bladder washing cytology, Urothelial carcinoma, giant cell variant, Emperipolesis, Case report

I. 緒 言

Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) は、好中球の分化・増殖の促進、機能強化に関与する cytokine である¹⁾。G-CSF は通常、骨髓間質細胞、線維芽細胞、内皮細胞のほか、単球やマクロファージにより産生されるが¹⁾、1974 年に Robinson により血液系腫瘍以外の悪性腫瘍における G-CSF 産生能が示唆された²⁾。現在では G-CSF 産生腫瘍は肺、消化管をはじめ、さまざまな臓器での発生が報告されている。今回、われわれは G-CSF 産生膀胱癌の 1 例を経験したので報告する。

II. 症 例

症 例 : 82 歳、女性。血尿を主訴として当院泌尿器科を受診した。血液検査では、白血球数 $38700/\mu\text{l}$ (好中球 92%)

Bladder washing cytology of granulocyte-colony stimulating factor-producing carcinoma of the urinary bladder—Report of a case, with cytohistologic correlations—

Tomonori KOZAKAI¹⁾, C. T., Ayako TATEISHI²⁾, M. D., Kunihiko SHINGU²⁾, M. D., Keiji IIZUKA³⁾, M. D., Takuro IWAMOTO¹⁾, M. T., Akiko ISHIDA¹⁾, M. T., Hiroyoshi OTA⁴⁾, M. D.

¹⁾Department of Clinical Laboratory, Matsumoto City Hospital

²⁾Department of Laboratory Medicine, Shinshu University Hospital

³⁾Department of Urology, Matsumoto City Hospital

⁴⁾Department of Biomedical Laboratory Sciences, School of Health Sciences, Shinshu University

論文別刷請求先 〒390-1401 長野県松本市波田 4417 の 180

松本市立病院医療技術部検査科 小堺智文

平成 28 年 10 月 21 日受付

平成 29 年 4 月 2 日受理

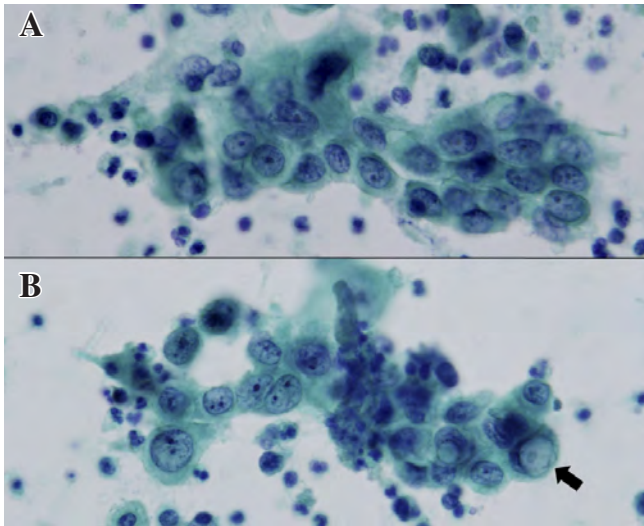


Photo. 1 Bladder washing cytology. Atypical cells with large atypical nuclei forming cohesive groups, suggestive of conventional high grade urothelial carcinoma (A, B). An intracytoplasmic lumen is noted (B, arrow). Papanicolaou staining ; original magnification (A, B, $\times 40$).

と好中球を主体とした白血球数増加を認め、CRP は 0.12 mg/dl であり基準値内であった。腹部 CT では膀胱腫瘍が疑われた。自然尿細胞診は実施されず、膀胱鏡検査が施行され、膀胱頸部から左側壁を中心として、前壁に及ぶ大型の結節状広基性腫瘍が観察された。膀胱洗浄液細胞診では悪性、G-CSF 産生腫瘍疑いと判定され、約 1 ヶ月後、経尿道的膀胱腫瘍切除術 (transurethral resection of the bladder tumor : TUR-Bt) が他院にて施行された。術中所見では、膀胱鏡検査と同部位に大型ながら単発で、一部乳頭状を呈した結節状腫瘍を認めた。TUR-Bt の病理組織診断では免疫組織化学的に G-CSF 陽性を示す膀胱癌と診断された。TUR-Bt 後には白血球数は $14000/\mu\text{l}$ と低下を示した。約 2 ヶ月後には膀胱全摘除術が施行され、stage I 膀胱癌 (T1N0M0) と診断された。現在初診時より約 9 ヶ月が経過したが、白血球数は $4950/\mu\text{l}$ と基準値内に低下し、腫瘍の転移・再発を認めていない。

III. 膀胱洗浄液細胞診所見

標本背景には壊死と高度の好中球浸潤を認め、少数ではあったが、核腫大、N/C 比の亢進した異型細胞が不整重積性集塊を形成し、同異型細胞の胞体には intracytoplasmic lumina (ICL) が観察された (Photo. 1)。悪性上皮性腫瘍の像であり、発生頻度の点から高異型度尿路上皮癌 urothelial carcinoma (UC), high grade (UC-HG) を推定した。加えて、大型の円形～類円形の多形性を示す異型細胞が孤立

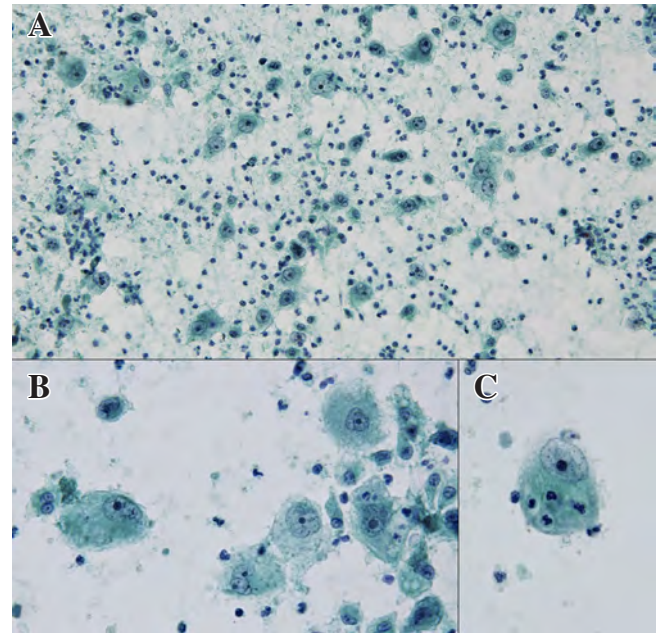


Photo. 2 Bladder washing cytology. Isolated large to giant-sized neoplastic cells with atypical nuclei and abundant cytoplasm are seen (A, B), together with dense neutrophil infiltration in the background (A). A neoplastic cell showing neutrophil emperipolesis, which refers to the presence of a non-degenerated neutrophil in the cytoplasm of a tumor cell (C). Papanicolaou staining ; original magnification (A, $\times 20$, B, C, $\times 40$).

散在性に多数観察された (Photo. 2A)。これらの異型細胞は明瞭な核小体を呈した単核ないしは二核の腫大異型核を有しており、胞体は豊富で、ライトグリーン好性であった (Photo. 2B)。また、好中球の貫入像 (emperipolesis) を示す異型巨細胞がしばしば認められた (Photo. 2C)。以上より、G-CSF 産生腫瘍、組織型としては未分化癌を推定した。

IV. 組織学的所見

1. TUR-Bt

検体は細組織片状の状態でも多数提出された。組織学的には高度の好中球浸潤を伴った間質を背景に、乳頭状 (Photo. 3A) ないし、胞巣状をなして浸潤性に増生する UC-HG の成分を認めた (Photo. 3B)。加えて、多形性を示す円形～類円形の大型の異型細胞の増生巣が観察された。これらの大型細胞は明瞭な核小体を呈した単核ないしは二核の腫大異型核を有したものが主体で、胞体は好酸性で豊富であった (Photo. 4)。これらの異型細胞に混在して、好中球の 10 倍以上の大きさの異型巨細胞も観察された (Photo. 4 inset)。また、細胞胞体内に emperipolesis を伴う異型巨細胞も観察された (Photo. 5)。後者の成分について

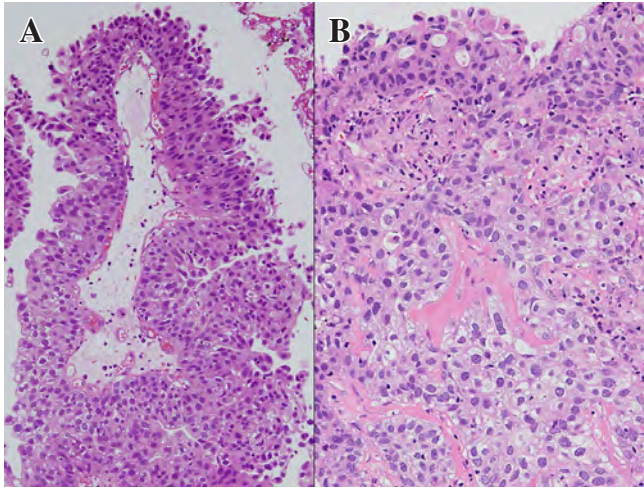


Photo. 3 Histological findings of the urinary bladder tumor specimen obtained by transurethral resection of the urinary bladder tumor (TUR-Bt). Neoplastic cells with atypical nuclei forming a papillary structure (A) and cohesive cell groups invading the subepithelial connective tissue (B), consistent with the findings of conventional high grade urothelial carcinoma, are seen. Hematoxylin and eosin staining ; original magnification (A, $\times 10$, B, $\times 20$).

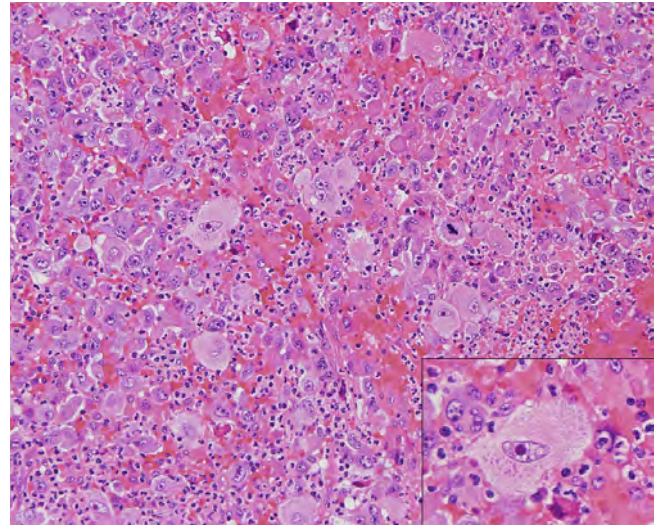


Photo. 4 Histological findings of the TUR-Bt specimen. Loosely cohesive pleomorphic large-sized neoplastic cells showing large atypical nuclei with prominent nucleoli and abundant eosinophilic cytoplasm. Note the giant cell, which is ten times larger in size than the neutrophil (inset). Hematoxylin and eosin staining ; original magnification ($\times 20$, inset, $\times 40$).

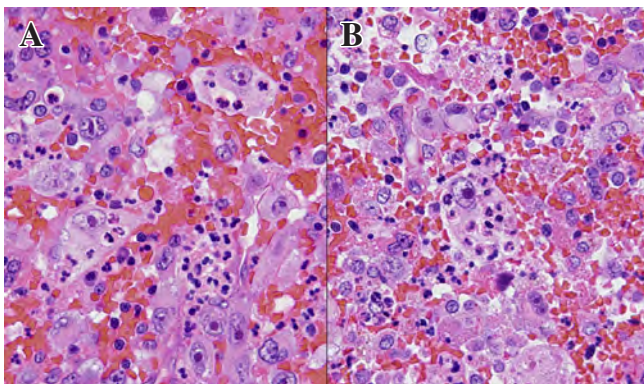


Photo. 5 Histological findings of the TUR-Bt specimen. Some neoplastic cells showing neutrophil emperipolesis. Hematoxylin and eosin staining ; original magnification (A, B, $\times 40$).

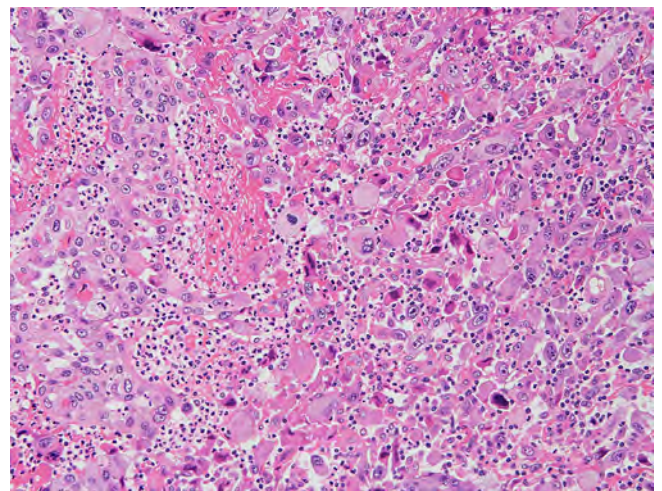


Photo. 6 Histological findings of the TUR-Bt specimen. Conventional high grade urothelial carcinoma (left side) coexisting with large to giant-sized neoplastic cells with a discohesive appearance (right side). Hematoxylin and eosin staining ; original magnification ($\times 20$).

ては、巨細胞型尿路上皮癌 UC, giant cell variant (UC-GCV) と診断した。さらに、UC-HG と UC-GCV の成分には移行像が認められた (Photo. 6)。

免疫組織化学染色では、UC-HG には G-CSF (Signet Laboratories, USA) は弱陽性であり (Photo. 7B), UC-GCV では G-CSF 強陽性細胞が多数観察され (Photo. 7D), cytokeratin (CK) AE1/AE3 (Leica Biosystems, Germany) 陽性細胞が混在し (Photo. 7E), vimentin (DAKO, USA) がびまん性陽性であった (Photo. 7F)。一方、desmin (Leica

Biosystems, Germany), CD34 (Immunotech, France), α -SMA (Sigma-Aldrich, Germany), S-100 (Leica Biosystems, Germany) はいずれの組織型においても陰性であった。以上より、G-CSF 陽性の UC-GCV を伴う UC-HG と診断した。なお、組織切片中には筋組織は確認されず、膀胱筋層浸潤については評価不能であった。

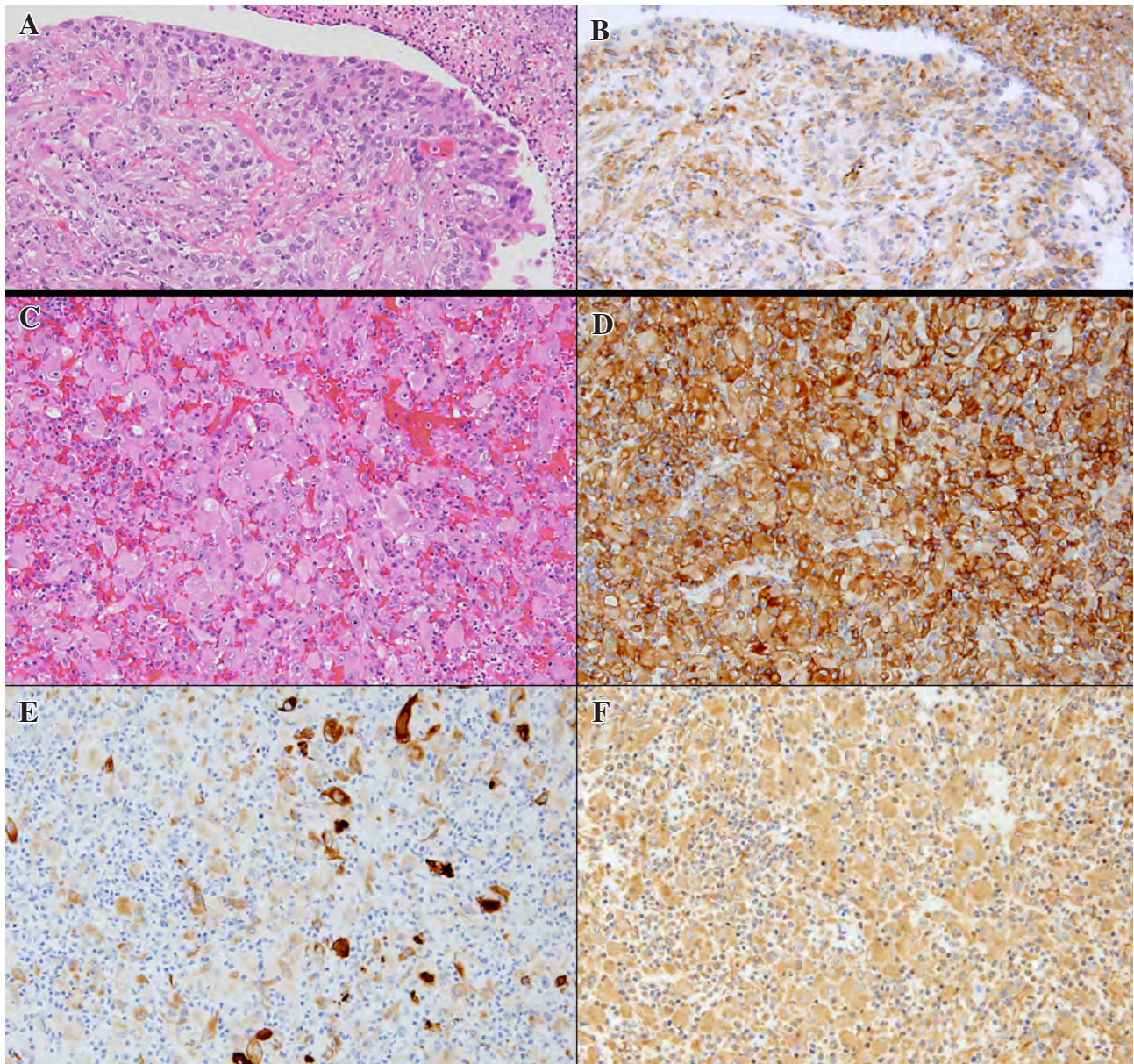


Photo. 7 Immunohistochemical findings. Conventional high grade urothelial carcinoma showing weakly positive staining for granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) (B). The large to giant-sized neoplastic cells showing strongly positive staining for G-CSF (D), sporadically positive staining for cytokeratin (CK) AE1/AE3 (E), and diffusely positive staining for vimentin (F). Hematoxylin and eosin staining ; original magnification (A, C, $\times 10$). G-CSF immunohistochemical staining ; original magnification (B, D, $\times 10$). CK AE1/AE3 immunohistochemical staining ; original magnification (E, $\times 10$). Vimentin immunohistochemical staining ; original magnification (F, $\times 10$).

2. 膀胱全摘除材料

摘出膀胱の肉眼像では腫瘍は認識されなかった。組織学的には膀胱左側壁に 4×3 mmの限局性の微小な腫瘍を認めた。腫瘍組織は間質に好中球浸潤を伴い、表層部に乳頭状構造を認め (Photo. 8A), 充実性胞巣をなして浸潤性増生を示す UC-HG の像であり (Photo. 8B), TUR-Bt 標本で観察された UC-GCV の成分は観察されなかった。腫瘍細胞は粘膜上皮下結合組織まで浸潤していたが、筋層浸潤は認め

られなかった (pT1)。脈管侵襲も認められなかった (LV10)。左側壁の微小病変以外には腫瘍組織は認められなかった。左右尿管断端は陰性 (u-lt0, u-rt0), 尿道断端も陰性であった (ur0)。左右閉鎖リンパ節に腫瘍の転移は認められなかった (N0)。

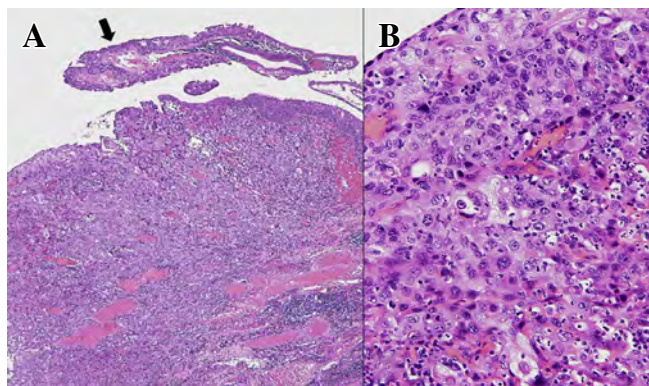


Photo. 8 Histological findings of the cystectomy specimen. Neoplastic cells forming papillary structures seen on the surface (A, arrow) and cohesive cell groups seen in the subepithelial connective tissue (B). The cells have atypical large nuclei and contain conspicuous nucleoli (B). Hematoxylin and eosin staining; original magnification (A, $\times 4$, B, $\times 20$).

V. 考 察

本稿では、免疫組織化学的に G-CSF 産生を証明しえた、高齢女性に発生した早期の G-CSF 産生膀胱癌の 1 例の細胞像と組織像を提示した。

G-CSF 産生腫瘍の診断基準は、1) 好中球を主体とした著明な白血球数の増加、2) 血中の G-CSF 値の上昇、3) 腫瘍切除、治療による 1)、2) の改善、4) 免疫組織化学染色による腫瘍細胞の G-CSF 発現の確認、が提唱されている^{3,4)}。本例では、血中 G-CSF 値の測定は行われていないが、その他の項目を満たしており、G-CSF 産生腫瘍として矛盾しないものと考えられた。

G-CSF 産生腫瘍は、腫瘍細胞が自律的に G-CSF を過剰産生し、好中球増多を伴う疾患である。膀胱癌症例においては、本邦での報告が多く 70 例以上が報告されている。松崎ら³⁾の報告では、通常の膀胱癌同様に高齢男性に好発し(男性:女性=2.5:1、発症年齢中央値 68 歳)、約 72% が T3 以上の浸潤癌であり、予後不良と報告されている^{3,4)}。本例は高齢女性の症例であり、組織深達度に関しては T1 と早期癌であったため良好な経過を示しているものと考えられる。

本例の TUR-Bt の組織診断では UC-GCV を伴う UC-HG であった。UC-GCV は、きわめてまれな UC の組織型であり、1) 多形性を示す大型の腫瘍細胞が孤立散在性に出現する、2) 個々の細胞では核小体の目立つ腫大した異型核と豊富な好酸性ないしは両染色性の胞体を有し、肺巨細胞癌に類似する、3) しばしば UC-HG を伴う、といった特徴が報告されている⁵⁻⁷⁾。本例での膀胱洗浄液細胞像では UC-HG の

成分のほか、大型ないしは巨大な孤立散在性の異型細胞が出現しており (Photo. 2)、細胞診断時には未分化癌を推定したが、後方視的に細胞像を検討したところ、TUR-Bt での UC-GCV の成分と形態像が一致しており、UC-GCV の成分として矛盾しないものと考えられた。UC-GCV の鑑別診断としては、1) 栄養膜細胞への分化を伴う尿路上皮癌 UC with trophoblastic differentiation (UC-TD)、2) 破骨細胞型巨細胞を伴う癌 carcinoma with osteoclast-type giant cells (C-OTGC)、が挙げられる。1) UC-TD では syncytiotrophoblast 様の巨細胞が出現することがあり⁵⁻⁸⁾、UC-GCV と鑑別が必要である。本例での UC-GCV では単核ないしは二核の大型細胞が中心であり、syncytiotrophoblast 様の巨細胞に相当する合胞状の多核巨細胞とは形態が異なっており、鑑別が可能と考えられる⁵⁻⁸⁾。2) C-OTGC では破骨細胞型の多核巨細胞が出現するが、多核形成像が著明であり 50 核以上の細胞も認められる点が本例の UC-GCV の細胞像とは異なると考えられる⁹⁾。加えて C-OTGC の多核巨細胞は免疫組織化学的に CK が陰性であり、単球やマクロファージに発現している CD68、CD51、CD54 が陽性を示すことが UC-GCV との鑑別に有用である⁹⁾。

膀胱癌における G-CSF 産生腫瘍の主な組織型としては、UC-HG が最多 (64.8%) であり、次いで未分化癌 (9.4%)、扁平上皮癌 (8.1%) が報告されている³⁾。本例での TUR-Bt で施行した免疫組織化学染色の結果、G-CSF は UC-HG および、UC-GCV の両方に発現していたことから両成分が G-CSF を産生しているものと考えられる。著者らが検索したかぎり、G-CSF 産生性の UC-GCV の報告は、本邦での吉野ら⁴⁾の報告のみであった。この点について、UC-GCV は未分化癌として診断されている可能性が指摘されていることから⁵⁾、G-CSF 産生の未分化癌として報告されている症例には UC-GCV が含まれている可能性がある。

G-CSF 産生腫瘍の形態学的特徴では、1) 高度の好中球浸潤を示す、2) 腫瘍細胞胞体内に好中球の emperipolesis を認める点が重要である^{10,11)}。本例の膀胱洗浄液細胞像では、1)、2) の所見がともに認められており、血液検査における好中球主体の白血球数増多所見を考慮し、G-CSF 産生腫瘍が推定可能であった。

Emperipolesis とは細胞が他の細胞に死滅せずに侵入する現象と定義されており¹²⁾、細胞貪食現象である phagocytosis とは本質的に異なる¹³⁾。すなわち、emperipolesis では宿主の細胞と侵入した細胞両者に細胞傷害像がないことに対して^{12,13)}、phagocytosis では宿主細胞内の lysosome などの作用で、侵入した細胞には細胞傷害像が認められる¹²⁾。Emperipolesis と phagocytosis の鑑別診断には顕微鏡による観察では限界があるが、本例では腫瘍細胞胞体内の好中球

には変性像は認められなかったため, emperipolesis と判断した¹⁴⁾.

VI. 結 語

G-CSF 産生腫瘍の細胞診断に際しては, 背景の著明な好中球浸潤に加え, 腫瘍細胞体内の好中球の emperipolesis に注目し, 血液検査成績 (好中球主体の白血球数増多や血中 G-CSF 値) を加味した総合評価が重要である.

本報告において著者らが開示すべき利益相反状態はない.

Abstract

Background : Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)-producing tumors have been reported in various organs and are associated with a poor prognosis. Herein, we describe a case of G-CSF-producing carcinoma of the urinary bladder.

Case : An 82-year-old woman presented with hematuria. A complete blood count revealed marked leukocytosis (WBC : 38700/ μ l) and cystoscopy showed a nodular tumor. Bladder washing cytology showed isolated large to giant-sized neoplastic cells with atypical nuclei and abundant cytoplasm, together with neutrophil emperipolesis in the carcinoma cells and dense neutrophil infiltration and necrosis in the background. These findings were suggestive of G-CSF-producing carcinoma. Histopathology of the urinary bladder specimen obtained by transurethral resection revealed findings consistent with conventional high grade urothelial carcinoma (UC) and pleomorphic large to giant-sized neoplastic cells. Both cell components showed positive immunohistochemical staining for G-CSF. A diagnosis of G-CSF-producing high-grade UC coexisting with a giant cell variant of UC was made. After the cystectomy, the WBC count showed a tendency to decrease and towards normal.

Conclusion : Dense neutrophil infiltration in the background and neutrophil emperipolesis in the carcinoma cells are key diagnostic features of G-CSF-producing carcinoma.

文 献

1) Cetean, S., Cainap, C., Constantin, A. M., Cainap, S., Gherman,

- A., Oprean, L., et al. The importance of the granulocyte-colony stimulating factor in oncology. *Clujul Med* 2015 ; 88 : 468-472.
- 2) Robinson, W. A. Granulocytosis in neoplasia. *Ann NY Acad Sci* 1974 ; 230 : 212-218.
- 3) 松崎恭介, 奥見雅由, 岸本 望, 矢澤浩治, 宮川 康, 内田 欽也・ほか. Sivelestat 併用術前化学療法によって治療しえた呼吸不全を伴う G-CSF および IL-6 産生膀胱腫瘍の 1 例. *泌尿紀要* 2013 ; 59 : 443-447.
- 4) 吉野干城, 米田健二. G-CSF 産生膀胱癌の 1 例 : 本邦症例の検討を加えて. *泌尿紀要* 2008 ; 54 : 775-778.
- 5) Amin, M. B. Histological variants of urothelial carcinoma : diagnostic, therapeutic and prognostic implications. *Mod Pathol* 2009 ; 22 : 96-118.
- 6) Moch, H., Humphrey, P. A., Ulbright, T. M., Reuter, V. E. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Fourth edition. Lyon : IARC press ; 2016. 81-93.
- 7) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会, 編. 腎盂・尿管・膀胱癌取り扱い規約 第 1 版. 東京 : 金原出版 ; 2011. 93-99.
- 8) 斉藤直敏, 中村修治, 枡尾 茂. Trophoblast への分化を伴う腎盂尿路上皮癌の 1 例. *日臨細胞会誌* 2005 ; 44 : 235-239.
- 9) Baydar, D., Amin, M. B., Epstein, J. I. Osteoclast-rich undifferentiated carcinomas of the urinary tract. *Mod Pathol* 2006 ; 19 : 161-171.
- 10) Tajima, S., Waki, M., Tsuchiya, T., Hoshi, S. Granulocyte colony-stimulating factor-producing undifferentiated carcinoma of the colon mimicking a pulmonary giant cell carcinoma : a case showing overexpression of CD44 along with highly proliferating nestin-positive tumor vessels. *Int J Clin Exp Pathol* 2014 ; 7 : 7034-7041.
- 11) Perez, F. A., Fligner, C. L., Yu, E. Y. Rapid clinical deterioration and leukemoid reaction after treatment of urothelial carcinoma of the bladder : possible effect of granulocyte colony-stimulating factor. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 215-217.
- 12) Rastogi, V., Sharma, R., Misra, S. R., Yadav, L., Sharma, V. Emperipolesis—a review. *J Clin Diagn Res* 2014 ; 8 : ZMO1-2.
- 13) 社本幹博. 血液細胞の Emperipolesis と Phagocytosis との比較検討. *日臨細胞会誌* 1982 ; 21 : 488-494.
- 14) 徳永英博, 鶴田潤二, 大河原 進, 杉内博幸, 工藤信次, 中川雄伸・ほか. 胸水中に著明な emperipolesis がみられた悪性リンパ腫の 1 症例. *日臨細胞会誌* 1995 ; 34 : 675-679.

症 例

気管支肺胞洗浄液中にアスベスト小体を認めたい草染土塵肺の1例

原武 晃子¹⁾ 伊藤 園江¹⁾ 塚本 孝久¹⁾ 長山 大輔¹⁾西田 直代²⁾ 檜垣 浩一²⁾ 木村 芳三²⁾社会医療法人雪の聖母会聖マリア病院病理細胞診¹⁾, 同 病理診断科²⁾

背景：40年以上にわたりい草栽培に従事していた農業の男性に発生したい草染土塵肺の1例を経験したので、その細胞像を中心に報告する。

症例：70歳代、男性で前立腺癌の既往あり。持続する咳嗽の精査目的のため当院呼吸器内科を受診し、画像検査にて異常陰影を認めたため、前立腺癌の転移も念頭におき気管支肺胞洗浄液細胞診と経気管支肺生検を施行した。気管支肺胞洗浄液細胞診では、マクロファージ主体の細胞像を呈し、アスベスト小体とマクロファージの細胞質内に遊離珪酸（シリカ）と思われる結晶を認めた。経気管支肺生検でも間質に炭粉沈着と結晶沈着を認めた。

結論：気管支肺胞洗浄液中にアスベスト小体と結晶の存在を認めたことと職業歴も考慮し、い草染土塵肺を指摘することができた。

Key words : Rush dust (“Igusa Sendo”) pneumoconiosis, Broncho alveolar lavage cytology, Case report

I. はじめに

い草染土塵肺は、畳の生産過程で使用される染土による粉塵を長期にわたり吸入することにより発生する塵肺である。近年では畳の生産拠点が中国に移ったことや塵肺法の制定により作業環境が改善され、新規塵肺患者の発生は減少傾向を示しているものの¹⁾、長年い草製造にかかわってきた塵肺患者では症状が進行していく場合もあり、十分肺病変を追跡していく必要がある²⁾。今回気管支肺胞洗浄液

細胞診が診断に有用であったい草染土塵肺の1例を経験したのでその細胞像を中心に報告する。

II. 症 例

患 者：70歳代、男性。

既往歴：7年前に前立腺癌に対して放射線治療歴あり。

現病歴：感冒を契機に咳嗽が持続し精査目的のため当院呼吸器内科を受診。胸部X線写真にて右上肺野に粒状影を認め、胸部CTにて両肺野に大小多数の結節性陰影を認めたため（Photo. 1）、気管支鏡目的で入院となり、経気管支肺生検と気管支肺胞洗浄液細胞診が施行された。

肺機能検査では%VCは119%、FEV_{1.0}% 58.8%であり、1秒率の軽度低下を認めた。

生活歴：アレルギーなし。喫煙歴：4～5本/日を50年間。

III. 細胞所見（気管支肺胞洗浄液）

総細胞数：1.0×10⁵/mlで細胞分類は好中球1.0%、リンパ球0.5%、マクロファージ98.5%であった。少数ながら重

A case of rush dust (“Igusa Sendo”) pneumoconiosis

Akiko HARATAKE¹⁾, C. T., I. A. C., Sonoe ITO¹⁾, C. T., I. A. C., Takahisa TUKAMOTO¹⁾, C. T., I. A. C., Daisuke NAGAYAMA¹⁾, C. T., I. A. C., Naoyo NISHIDA²⁾, M. D., Koichi HIGAKI²⁾, M. D., Yoshizou KIMURA²⁾, M. D.

¹⁾Department of Clinical Laboratory, ²⁾Department of Clinical Pathology, St. Marys Hospital

論文別刷請求先 〒830-0047 福岡県久留米市津福本町422 社会医療法人雪の聖母会聖マリア病院病理細胞診 原武晃子

平成28年10月23日受付

平成29年4月5日受理



Photo. 1 Chest CT revealed many nodular shadows in the upper lobes of both lung. Pleural invaginations were observed in some parts. Emphysematous changes were observed in the background.

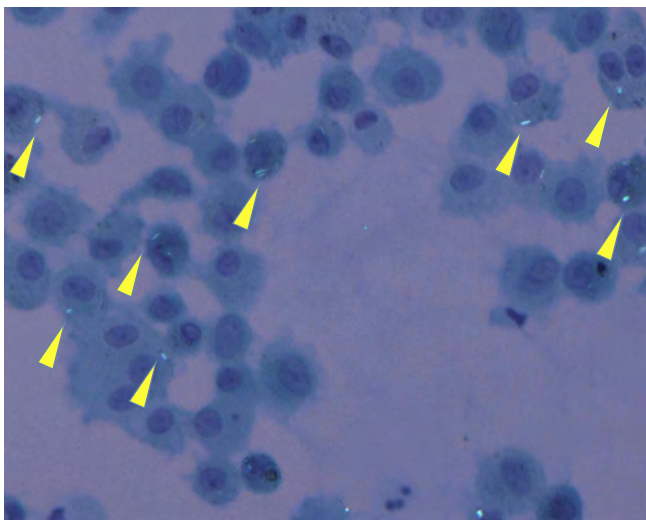


Photo. 3 Examination by polarized light microscopy revealed polarization patterns consistent with the crystals (arrowheads) (Papanicolaou staining, objective lens, $\times 40$).

鈴状を呈するアスベスト小体と一部のマクロファージの細胞質内には棒状や針状の結晶を認め (Photo. 2), それらは偏光レンズを使用した観察で偏光が確認された (Photo. 3). またアスベスト小体は脱 Papanicolaou 染色後のベルリン青染色にて青色に染色されたが, 棒状や針状の結晶は染まらなかった (Photo. 4).

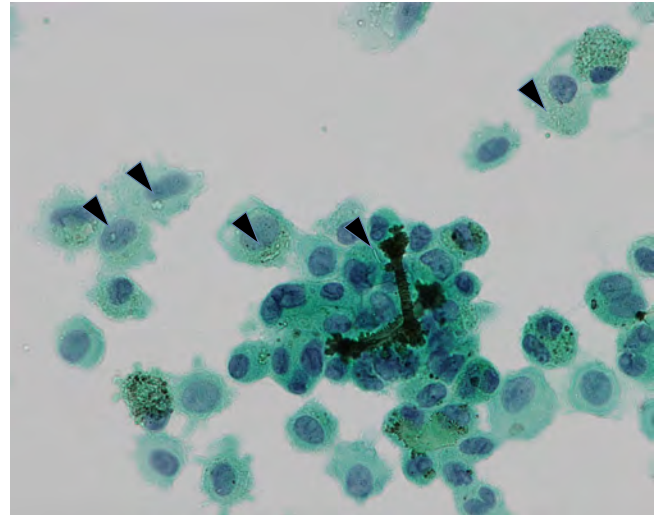


Photo. 2 Bronchoalveolar fluid cytology : Asbestos bodies and crystals (arrowheads) are seen in the cytoplasm of the macrophages (Papanicolaou staining, objective lens, $\times 40$).

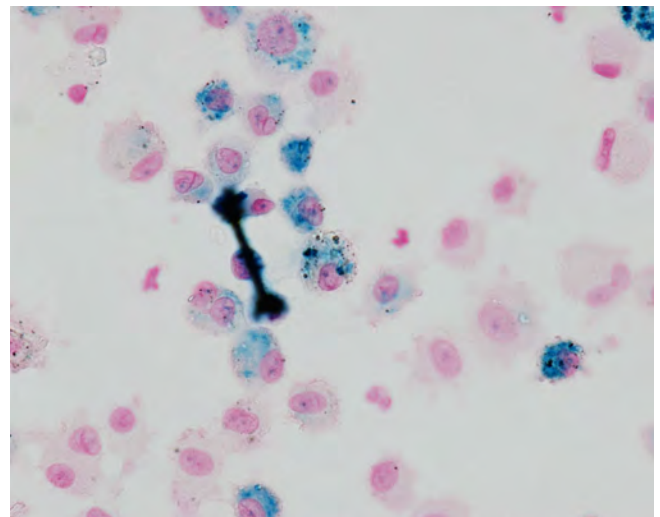


Photo. 4 Berlin blue staining after de-Papanicolaou staining revealed the asbestos bodies stained in blue (Berlin blue staining, objective lens, $\times 40$).

IV. 病理学的所見 (経気管支肺生検)

異型に乏しい気管支線毛上皮の集塊と間質がやや線維性に肥厚した肺胞組織がみられ (Photo. 5), 間質には炭粉沈着と針状結晶の沈着を認めた (Photo. 6). 偏光レンズを用いた観察で結晶部分に偏光が確認された (Photo. 7). 肺結核や非定型抗酸菌症を示唆するような壊死や線維芽細胞の増生やランゲハンス型巨細胞等の出現はなく, 前立腺癌の転移や原発性肺癌などの悪性腫瘍を疑うような所見も認め

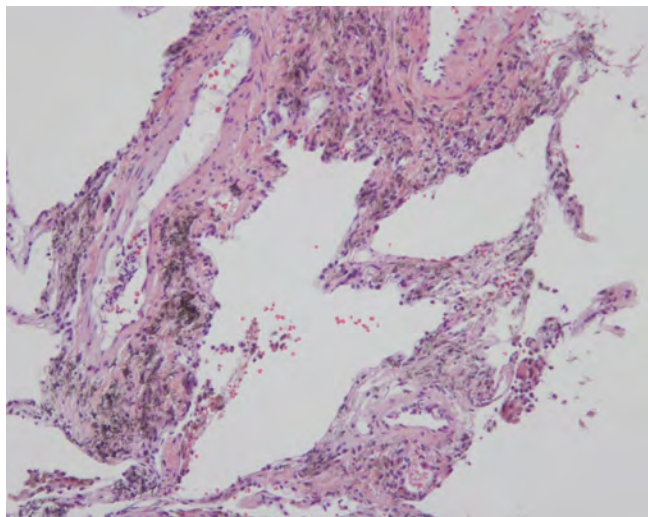


Photo. 5 Transbronchial lung biopsy revealed slight thickening of the alveolar stromal tissue (HE staining, objective lens, $\times 20$).

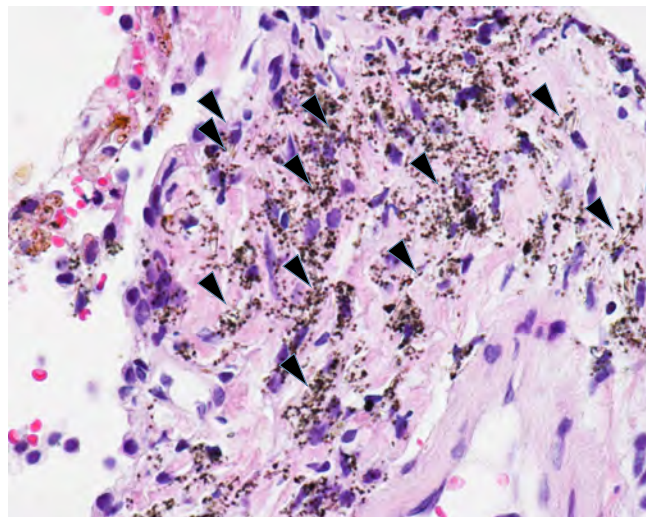


Photo. 6 Deposition of coal dust and numerous needle-like crystals (arrowheads) was observed in the stroma (HE staining, objective lens, $\times 40$).

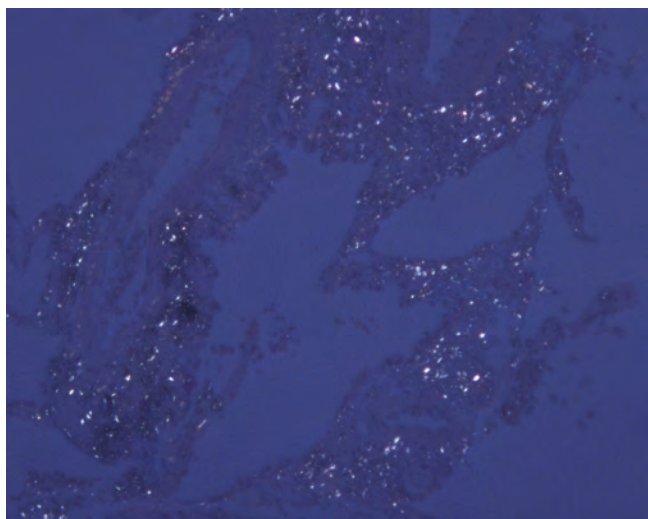


Photo. 7 Observation by polarized light microscopy confirmed a polarization pattern consistent with part of the crystals (Papanicolaou staining, objective lens, $\times 20$).

なかった。

V. 考 察

塵肺は無機性粉塵の吸入により肺に惹起される線維増殖性変化を主体とする慢性の間質性肺炎である³⁾。い草染土塵肺は1970年に藤井⁴⁾により初めて報告されて以来多くの報告がなされてきたが、細胞学的報告はわれわれが「医学中央雑誌」で検索したかぎりでは論文としてはみられない。

気管支肺胞洗浄液細胞診は呼吸器疾患の病態解析や診断に有用であるばかりでなく悪性細胞やウイルス感染細胞、

Pneumocystis jiroveci などの真菌³⁾、あるいは溶接工肺での多数のヘモジデリンを貪食したマクロファージや石綿肺やタルク肺での石綿小体⁵⁾なども回収されることがあり、診断に結びつく重要な情報が得られることがある³⁾。

使用される染土（い草の染料）によって組成は若干異なるがいずれの染土にも遊離珪酸が20%前後含まれており⁶⁾、また石綿の1種であるトレモライトも検出されている⁷⁾。この染土の粉塵を吸入することによる本塵肺は低濃度珪酸塩で起こる非典型性珪肺であるとされている⁴⁾。

本例で認められたアスベスト小体は染土に含まれるトレモライトに由来すると考えられた。また結晶はベルリン青染色で染まらず、偏光レンズでの観察により偏光を認めることより遊離珪酸（シリカ）に由来するものと考えられた。本例でのマクロファージ内の結晶は短い棒状～細い針状と形状が多彩だったが、Fujimoto ら⁸⁾の報告でも遊離珪酸の針状結晶は長さ1～20 μm と幅がみられている。

組織学的検査ではアスベスト小体は認めなかったが、遊離珪酸結晶の検出には、偏光レンズを用いた注意深い観察が有用であった。

本症の診断に際し、画像検査では原発性肺腫瘍や転移性肺腫瘍のほかに炎症性変化や肉芽腫性疾患も鑑別に挙がっていたが、職業歴や気管支肺胞洗浄液細胞診でアスベスト小体と遊離珪酸結晶を、また組織学的検査で遊離珪酸結晶を認めたことによりい草染土塵肺を推定することが可能だった。

VI. 結 語

気管支肺胞洗浄液の細胞診に際し、アスベスト小体やマクロファージの細胞質内の結晶の有無にも注意して観察することがい草染土塵肺の診断に結びつく可能性があると考ええる。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Background : We report a case of rush dust (dust of clay to dye Igusa) pneumoconiosis, in which broncho alveolar lavage fluid cytology revealed asbestos bodies and silica crystals.

Case : A man in his 70's who had worked as a rush farmer for more than 40 years.

Conclusion : Careful observation of the bronchoalveolar fluid cytological specimens for the presence of both asbestos bodies and silica crystals could lead to a precise diagnosis of rush dust ("Igusa Sendo") pneumoconiosis.

文 献

- 1) 岸本卓巳. 日本のじん肺の現状について. 日職災医学会誌

2005 ; 53 : 54-60.

- 2) 岸本卓巳. 広島県福山地方におけるイ草染土じん肺の検討. 日職災医学会誌 2000 ; 48 : 128-132.
- 3) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会厚生労働省難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患調査研究班. 気管支肺胞洗浄法の手引き (第 1 版). 東京 : 克誠堂出版 ; 2008. 5-7, 83-84.
- 4) 藤井 保. 花筵業者のい草染土による塵肺. 日本放射線会誌 1970 ; 30 : 266-286.
- 5) 板谷光則. BALF 所見による診断・病態へのアプローチ ⑦職業性肺疾患—珪肺・石綿肺・慢性ペリリウム肺—. 呼吸 1996 ; 10 : 1149-1152.
- 6) 岡本 正. い草染土じん肺とその背景. 岡山医学会誌 1976 ; 1 : 67-73.
- 7) 岸本卓巳, 名部 誠, 伊藤清隆, 森永謙二, 山脇靖弘, 神山宣彦. 西日本におけるイ草染土じん肺の臨床的検討. 日職災医学会誌 2002 ; 50 : 97-101.
- 8) Fujimoto, K., Muller, N. L., Kato, S., Terasaki, H., Sadohara, J., Rikimaru, T., et al. Pneumoconiosis in rush mat workers exposed to clay dye "sendo" dust : clinical, radiologic, and histopathologic features in seven patients. Chest 2004 (Feb) ; 125 (2) : 737-743.

症 例

胆嚢原発小細胞神経内分泌癌の 1 例

杉山 佳代¹⁾ 米谷久美子²⁾ 神田 真規¹⁾ 佐々木健司¹⁾
米原 修治¹⁾

JA 広島厚生連尾道総合病院病理研究検査科¹⁾, 社会医療法人近森会近森病院病理診断科²⁾

背景: 胆嚢に発生する神経内分泌癌の発生頻度は低く、またその細胞像に関する報告はきわめて少ない。今回、われわれは胆汁細胞診にて小細胞神経内分泌癌と診断しえた 1 例を経験したので、文献的考察も含めて報告する。

症例: 80 歳代、女性。悪性胆道狭窄による閉塞性黄疸の疑いで内視鏡的逆行性胆管膵管造影 (ERCP) が行われ、採取された胆汁細胞診で小細胞神経内分泌癌と診断された。細胞像は腫瘍性背景に小集塊状、索状配列を示す N/C 比の大きい小型異型細胞を認め、他組織に発生する小細胞癌の像に一致した。鑑別診断として腺癌、悪性リンパ腫が挙がるが、細胞配列や細胞の結合性より鑑別可能であった。入院 7 日目に死亡し、病理解剖が行われた。全身検索の末、胆嚢原発小細胞神経内分泌癌と診断された。

結論: 胆汁中に出現する悪性細胞は腺癌が圧倒的に多く、腺癌と他組織像の混在も視野に入れた注意深いスクリーニングが重要である。また胆汁では細胞変性を起こしやすく、検体の取り扱いにも注意が必要である。本例は予後不良であり、早期診断や早期治療が必要である。そのため細胞診による組織型推定は重要と考える。

Key words : Gallbladder, Cytology, Neuroendocrine carcinoma, Bile, Small cell carcinoma

たので、文献的考察を加えて報告する。

I. はじめに

胆嚢における小細胞神経内分泌癌はきわめてまれな悪性腫瘍である。今回われわれは内視鏡的逆行性胆管膵管造影 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography : ERCP) で採取された胆汁細胞診により小細胞神経内分泌癌と診断され、数日後に死亡し、病理解剖が行われた 1 例を経験し

II. 症 例

患 者: 80 歳代、女性。

主 訴: 黄疸、食欲不振。

既往歴: C 型肝炎、高血圧、虚血性心疾患、陈旧性心筋梗塞。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 黄疸と食欲不振により来院し、悪性胆道狭窄による閉塞性黄疸の疑いで ERCP が行われた。ERCP では肝門部領域胆管に閉塞所見が認められ、胆汁細胞診が提出された。内視鏡的胆道ステント挿入術を受けたが、急速に全身状態が悪化し、入院 7 日目に死亡し、ただちに病理解剖が行われた。

血液検査: CA19-9 4545.6 U/ml, CEA 4.0 ng/ml。

腹部 US および CT 所見: 胆嚢頸部に境界不明瞭で不整形の 40 mm 大の腫瘍性病変が認められ、胆嚢体部にも 30

A case of small cell neuroendocrine carcinoma of gallbladder

Kayo SUGIYAMA¹⁾, C. T., I. A. C., Kumiko KOMETANI²⁾, C. T., I. A. C., Masanori KOUUDA¹⁾, C. T., I. A. C., Kenji SASAKI¹⁾, C. T., I. A. C., Shuji YONEHARA¹⁾, M. D.

¹⁾Department of Pathology, JA Onomichi General Hospital

²⁾Department of Diagnostic Pathology, Chikamori Hospital, Medical Corporation Chikamorikai

論文別刷請求先 〒722-8508 広島県尾道市平原 1 の 10 の 23 JA 広島厚生連尾道総合病院病理研究検査科 杉山佳代

平成 28 年 12 月 11 日受付

平成 29 年 4 月 10 日受理

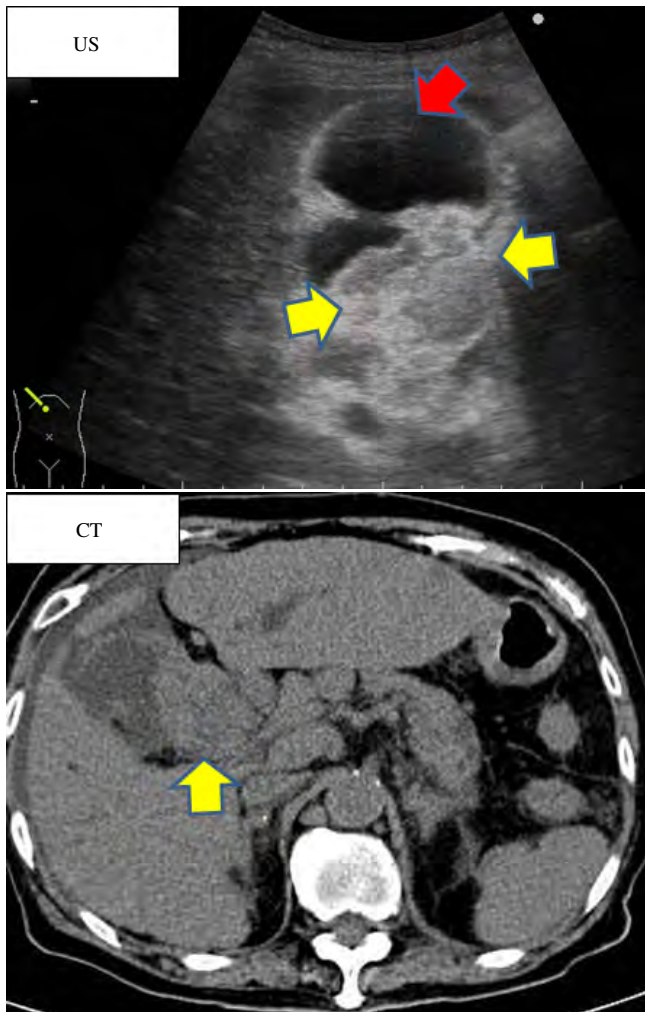


Photo. 1 Ultrasonography and computed tomography showing a mass measuring 40 mm in diameter in the neck of the gallbladder (yellow arrow), and a mass measuring 30 mm in diameter in the body of the gallbladder (red arrow).

mm 大の不整形の腫瘍がみられた。腫瘍により総胆管は閉塞しており、肝内胆管の拡張が認められた (Photo. 1)。

ERCP 所見：胆嚢頸部に 25 mm 大の不整な欠損像が認められ、一部総胆管に浸潤しており、総胆管は閉塞していた (Photo. 2)。造影後ガイドワイヤーを留置し、胆管ステントを留置した。

ERCP 胆汁検体処理：検査室に検体到着後、ただちに氷冷し、牛血清アルブミン液を滴下して混和。冷却遠心分離機にて 1000 G, 3 分間遠心分離した。沈渣を剥離防止コートスライドに塗抹し、湿固定後パパニコロウ染色を行い、鏡検した。

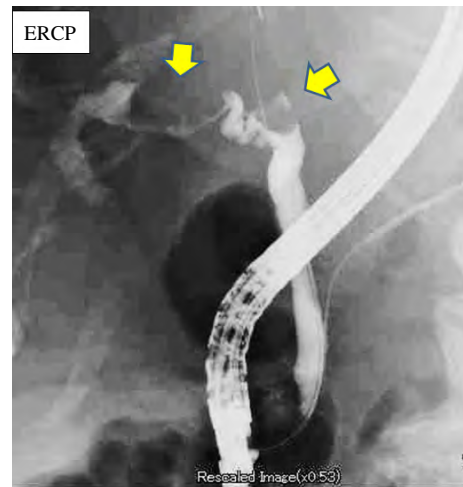


Photo. 2 ERCP showing an irregular filling defect in the neck of the gallbladder (yellow arrow).

III. 細胞学的所見

多数の小型異型細胞を背景に、シート状良性胆管上皮細胞が出現した (Photo. 3)。小型異型細胞は孤立散在性から小集塊状に出現し、木目込み細工様配列を呈する集塊もみられた (Photo. 4a)。異型細胞は狭小な細胞質を認め、裸核様のものもあった。核の大きさは $4.69 \sim 9.01 \mu\text{m}$ (平均 $6.86 \mu\text{m}$)、核縁は薄く、クロマチンは細顆粒状～融解状に増量し、1～数個の核小体がみられた (Photo. 4b)。標本中に腺癌とみなしうる細胞は認められなかった。細胞配列、核形、クロマチン所見より小細胞神経内分泌癌と診断した。パパニコロウ染色標本を脱色後、免疫染色を行った結果、CD56, NSE, シナプトフィジンは陽性、クロモグラニン A は部分的に陽性を示した (Photo. 5)。

IV. 病理組織学的所見

解剖時肉眼所見：胆嚢頸部から肝臓の胆嚢床、肝門部に浸潤する $8 \times 5 \times 2 \text{ cm}$ 大の、灰白色、弾性軟の腫瘍を認めた (Photo. 6)。

組織学的所見：小型裸核状の腫瘍細胞の索状～胞巣状、あるいはびまん性増殖からなり、腫瘍壊死巣をところどころに認めた (Photo. 7a)。腫瘍細胞の核は円形～卵円形でクロマチンは増量し、核小体を 1～数個認めた (Photo. 7b)。核分裂像数は 27/10HPF、免疫組織学的所見では CK7, CK20 は陰性、NSE, クロモグラニン A, シナプトフィジン, CD56 陽性 (Photo. 8), Ki-67 指数は 50% であった。腫

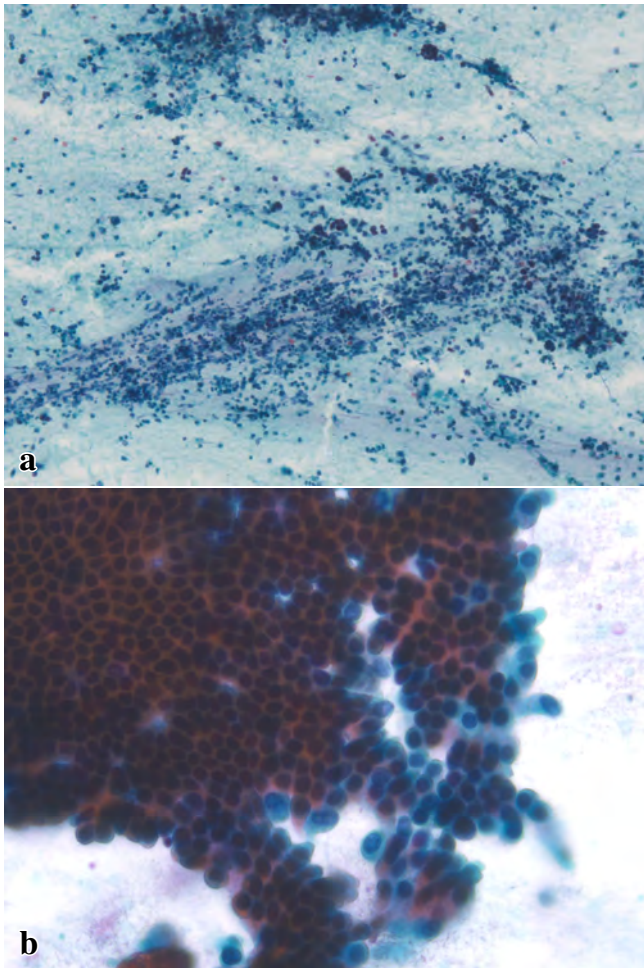


Photo. 3 Cytological findings of bile. In a background of tumor diathesis (a), sheet-like clusters of benign bile duct epithelial cells are seen (b) (Pap. staining, a, $\times 10$, b, $\times 40$).

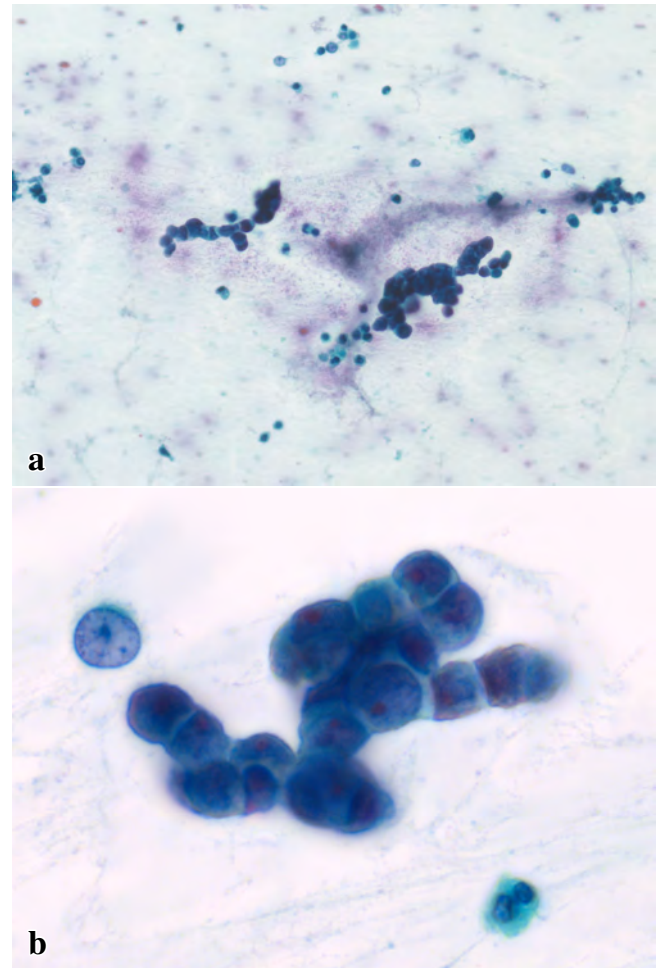


Photo. 4 Cytological findings of bile. Atypical cells occurring in small clusters, in the so-called Indian-file pattern, or scattered (a). The nuclei are round or oval. The N/C ratio is very high, and the nuclear membrane is thin. The nuclei contain one or several nucleoli and fine granular chromatin (b) (Pap. staining, a, $\times 20$, b, $\times 100$).

瘍の浸潤転移は肝外胆管，肝臓，膵臓，腹膜と周囲リンパ節にみられた。膵管内病変はなく，膵実質を置換増殖する転移巣を認めた。直接死因としては，肝硬変症および胆嚢癌の浸潤による肝外胆管の閉塞に伴う肝内胆汁鬱滞による肝機能不全と考えられた。

V. 考 察

胆道における小細胞癌は古くは未分化癌に分類されていたが，第4版胆道癌取扱い規約より独立した疾患として分類された¹⁾。また2013年に改訂された第6版ではWHO分類2010に準拠し，神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine neoplasm: NEN) に分類された²⁾。NENはKi-67指数と核分裂像により，neuroendocrine tumor (NET) G1, NET G2, neuroendocrine carcinoma (NEC) に分類され，さらに NECはsmall cell NECとlarge cell NECに亜分類されている²⁾。

胆嚢原発神経内分泌癌の発生頻度は胆嚢悪性腫瘍の4%³⁾，また全神経内分泌癌の0.5%である⁴⁾。男女比は女性に多く，1:1.8，発症平均年齢は65歳である³⁾。病因としては胆石と関係があるといわれている³⁾。主訴は腹痛のほか，腹部腫瘍，黄疸，腹水が挙げられる³⁾。予後は非常に不良で，診断時には約40~50%に播種病変を認める³⁾。本邦報告の胆嚢内分泌細胞癌5例について調べた山本らの報告では，全例で遠隔転移や隣接臓器への直接浸潤を認め，4例は1年以内に再発・腫瘍死している⁵⁾。田村らの報告では，治療後の平均生存期間が9.5ヵ月であった⁶⁾。

胆嚢原発神経内分泌癌の細胞像の報告はきわめて少なく，腹水細胞診や腫瘍穿刺吸引あるいは術中腫瘍捺印等である^{7~9)}。本例はERCP時に採取された胆汁細胞診により小細胞神経内分泌癌と診断された。細胞像は腫瘍性背景

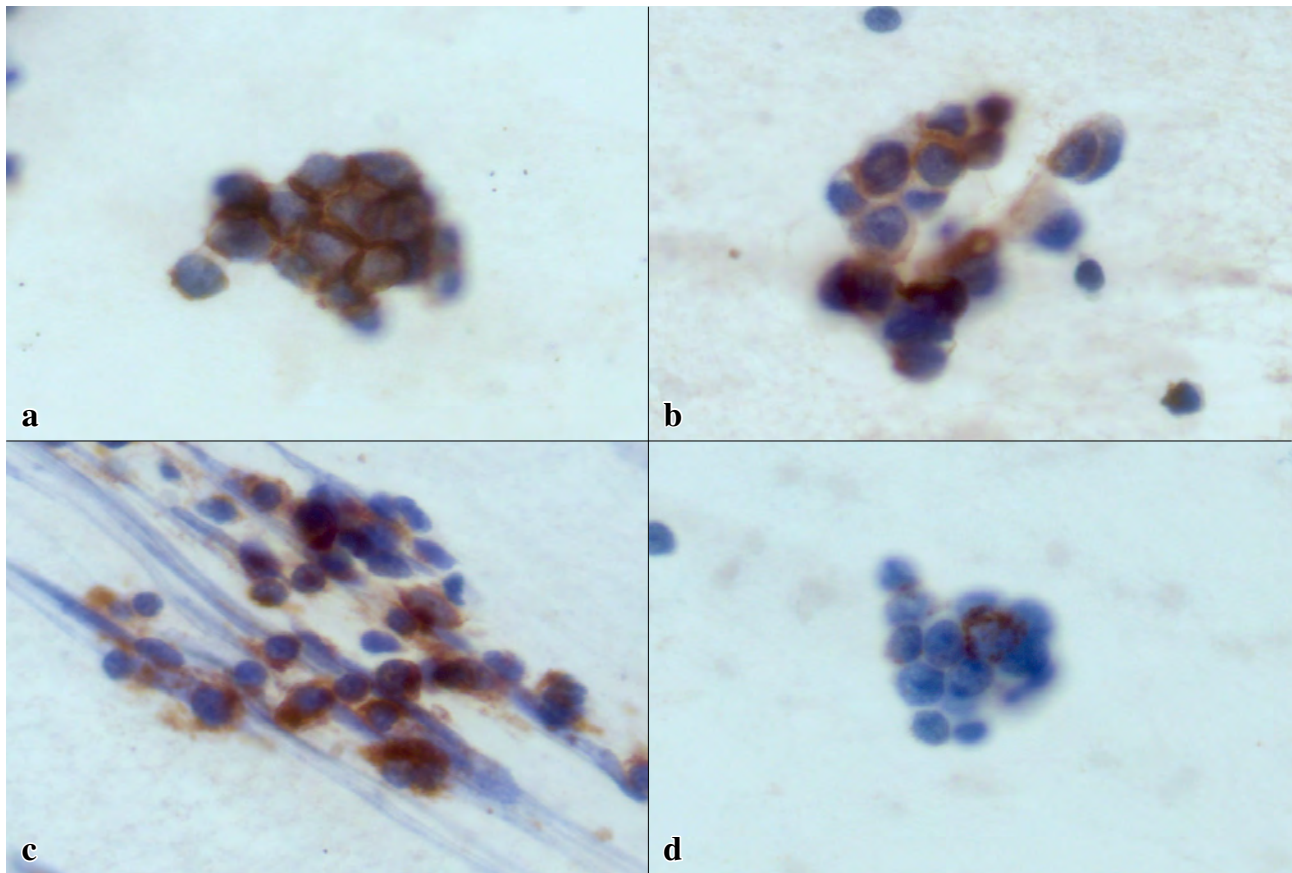


Photo. 5 Immunocytochemical findings. The atypical cells show positive staining for CD56 (a), NSE (b), synaptophysin (c), and partially for chromogranin A (d) (Immunocytochemical staining, a-d, $\times 40$).

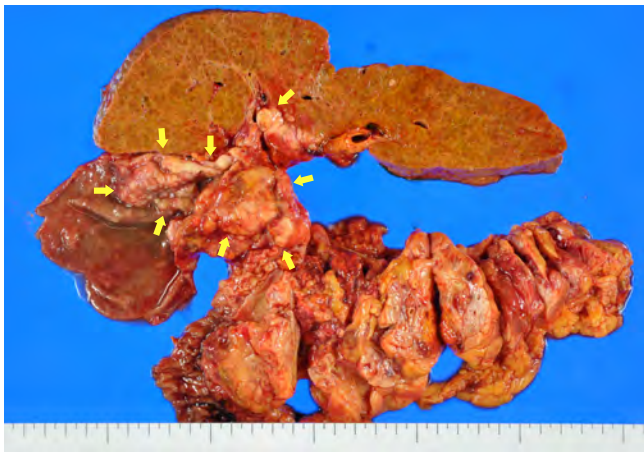


Photo. 6 Macroscopic findings of small cell neuroendocrine carcinoma. The resected specimen shows the mass in the neck of the gallbladder, measuring $8 \times 5 \times 2$ cm.

に、シート状良性胆管上皮細胞とともに小型異型細胞を認めた。小型異型細胞は孤立散在性から小集塊状に出現し、木目込み細工様配列を認めた。N/C 比は大きく、クロマチンは細顆粒状～融解状に増量し、1～数個の核小体がみら

れた。他臓器にみられる小細胞癌の像に一致し、小細胞神経内分泌癌と診断することは可能であった。鑑別診断としては、NET G1, NET G2, 腺癌, 悪性リンパ腫が挙げられる。NET G1は従来の分類でいうカルチノイドに相当する。NECはカルチノイドに比べ細胞が大きく、N/C 比も高く、核形不整など異型が強い点が鑑別に有用と考える。またカルチノイドではクロマチンが粗顆粒状を呈する salt & pepper 様にみえる点も重要と考える。NET G2 に関しては、NET を G1 と G2 に細胞学的に鑑別可能かという点で、現時点では難しいといわざるをえない。膵臓に発生した神経内分泌腫瘍の報告では NET G1, NET G2, NEC の細胞像を比較した結果、グレードが高い症例ほど細胞が大型化し大小不同が目立ち、クロマチンパターンが顆粒状から融解状へ移行する相違点がみられた¹⁰⁾。本例は多量の壊死物質を認め、細顆粒状～融解状のクロマチンを認め、NEC と診断することは可能であったが、NET G2 との鑑別については、より多くの症例を検討して細胞学的特徴の樹立が必要であろう。細胞診ガイドラインの消化器内で、G1 と G2 は核分裂像数と Ki-67 指数を組織標本で評価判定するため、細胞像のみで区別はできないと記載されており¹¹⁾、臨床予

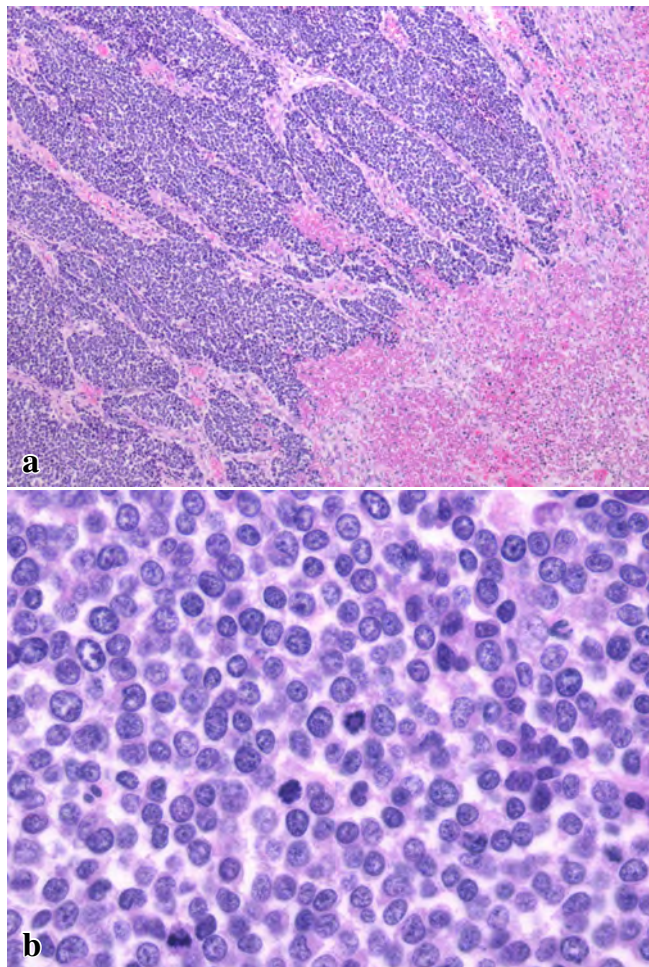


Photo. 7 Histological findings of the resected tumor. The tumor cells show diffuse proliferation, arranged in trabecular or alveolar structures (a). Nuclei are round or oval, show hyperchromasia and contain one or more nucleoli (b) (HE staining, a, $\times 10$, b, $\times 40$).

後や生物学的動態の異なる NET か NEC かを鑑別することが重要と考える。腺癌とは、N/C 比や細胞配列に違いを認め、腺癌にみられる細胞質内粘液や核偏在を認めない点で鑑別可能と考える。しかし胆汁にみられる悪性細胞の多くが腺癌であり、腺内分泌細胞癌の場合、腺癌細胞と神経内分泌細胞の双方が出現する可能性もある。腺癌と腺内分泌細胞癌が混在した石田らの症例では、胆汁細胞診にて腺癌細胞のみを認めたが、組織学的診断では腫瘍の大部分が腺内分泌細胞癌であった¹²⁾。腺癌を認めた場合でも、他の組織型の存在を考慮して、慎重なスクリーニングが必要と考える。悪性リンパ腫では、結合性を認めない点や粗顆粒状のクロマチン、複雑な核形不整が鑑別に有用と考える。しかし胆汁中では変性により核内構造を詳細に観察することが難しい場合もある。また神経内分泌癌の術後組織の捺印細胞診を用いた篠崎らの検討によると、自己融解の進ん

だ術後の捺印細胞像では、細胞相互の密着性の減弱により上皮性配列が失われる傾向があった⁹⁾。胆汁は細胞融解や変性が起こりやすく、その影響を最小限にするためにも検体採取後、ただちに氷冷し、迅速に検体処理を行う、アルブミンを添加するなど検体の扱いにも注意が必要である。また小型異型細胞を認めた場合、見落としなく、すべて拾い上げ、判断に苦慮した場合、再検を依頼する必要がある。

一般に神経内分泌腫瘍では免疫染色によって神経内分泌マーカー陽性を確認する必要がある。有用とされるマーカーにはクロモグラニン A、シナプトフィジン、CD56 などが挙げられる。クロモグラニン A は特異度は高いが、感度がやや低く、低分化な神経内分泌腫瘍では陰性例を認め、一方シナプトフィジンは感度は高いが、特異度で劣るため、両者を併用することが推奨される。本例の免疫染色では、NSE、シナプトフィジン、CD56 陽性、クロモグラニン A は部分的に陽性であった。胆嚢原発神経内分泌癌 10 例（うち 4 例は腺癌成分を含む）における陽性率は NSE、クロモグラニン A で 100%、シナプトフィジンと CD56 はそれぞれ 88.9%、75%であった⁴⁾。また本例の組織による免疫染色で Ki-67 指数は 50%であった。悪性度が高い病変ほど、増殖マーカーが高頻度に発現し、神経内分泌マーカーの発現は低下する傾向があり、機能的分化度と悪性度が逆相関関係をもつことを免疫染色を判断するうえで、注意が必要である¹³⁾。櫻井らは、低分化な腺癌との鑑別が難しかった神経内分泌癌の判断にシナプトフィジン、CD56 等の神経系マーカーの免疫染色が診断に有用であったとし、診断に迷った場合は積極的に免疫染色を行うことが重要としている¹⁴⁾。また路川らは、セルブロック法も用いた胆汁細胞診が有用であった報告をしており、沈査が多い場合、セルブロックの作製も念頭においた検体処理が必要と考える¹⁵⁾。

胆嚢の神経内分泌細胞癌の発生については多分化能を有する上皮幹細胞から発生する説、通常の腺癌が増殖過程で、内分泌細胞に変化、腫瘍化する説などさまざまな詳細は不明である^{1,5,14,15)}。粘膜下腫瘍様形態を示す内分泌細胞癌もあり、内分泌細胞癌を分化型癌が被覆すれば、胆汁内に内分泌細胞癌を見いだす可能性は低いが、常に内分泌細胞癌の存在を念頭に鏡検する必要がある。神経内分泌細胞癌は予後不良であり、早い段階で診断から治療へ移行する手段として細胞診の役割は大きく、また術前の各種画像検査で神経内分泌癌に特徴的な所見は得られず^{4,5,12,15)}、細胞診により組織型の推定を行うことは重要と考える。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は、第 27 回日本臨床細胞学会・中四国連合会におい

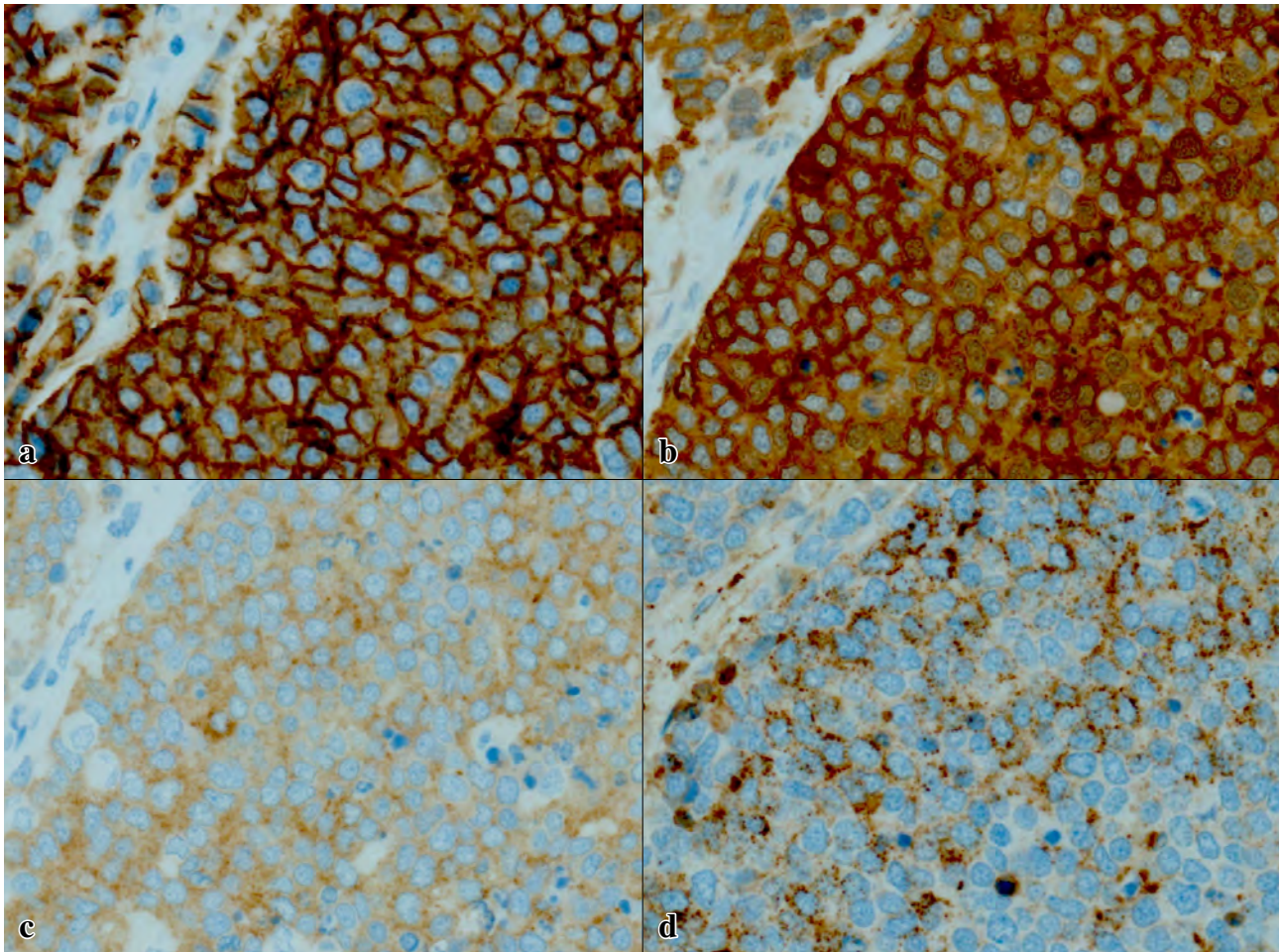


Photo. 8 Immunohistochemical findings. The tumor cells show positive staining for CD56 (a), NSE (b), synaptophysin (c) and chromogranin A (d). (Immunohistochemical staining, a-d, $\times 20$).

て発表した。

謝辞 稿を終えるにあたり、ご指導頂いた当院内視鏡センター長花田敬士先生に深謝いたします。

Abstract

Background : Small cell neuroendocrine carcinoma (small cell NEC) of the gallbladder is very rare. We report a case of small cell NEC diagnosed by bile cytology, with a review of the literature.

Case : The patient was a female in her 80's, suspected as having obstructive jaundice caused by malignant biliary stricture. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) was performed. Cytology revealed small atypical cells with a very high N/C ratio occurring in small clusters, in the so-called "Indian-file pattern". The cytological findings were similar to those of small cell carcinoma of other organs, and the patient was diagnosed as having small cell NEC. She died on the seventh day of hospitalization, and autopsy examination was performed. The findings confirmed small cell NEC of the gallbladder.

Conclusion : Adenocarcinoma is the most common malignant neo-

plasm diagnosed by bile cytology. It is important that careful screening be performed to rule out coexistence of adenocarcinoma with other histological types. In bile cytology, cell degeneration can occur easily, therefore careful handling of the specimens is required. Small cell NEC of the gallbladder is highly malignant and carries a poor prognosis ; therefore, early diagnosis and early treatment are critical. Bile cytology is a useful tool for making an early diagnosis of small cell NEC of the gallbladder.

文 献

- 1) 佐々木貴浩, 小林慎二郎, 小泉 哲, 朝倉武士, 中野 浩, 大坪毅人・ほか. 胆嚢原発小細胞癌の1例. 日臨外会誌 2010 ; 71 : 2129-2133.
- 2) 日本肝胆膵外科学会. 胆道癌取り扱い規約 第6版. 東京: 金原出版; 2013.
- 3) Bosman, F. T., Carneiro, F., Hruban, R. H., Theise, N. D. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 4th ed. Lyon : IARC press ; 2010. 274-276.

- 4) Chen, C., Wang, L., Liu, X., Zhang, G., Zhao, Y., Geng, Z. Gallbladder neuroendocrine carcinoma : report of 10 cases and comparision of clinicopathologic features with gallbladder adenocarcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2015 ; 8 : 8218-8226.
 - 5) 山本健太, 磯谷正敏, 金岡祐次, 前田敦行, 高橋 祐, 岩田洋介. 粘膜下腫瘍様の形態を呈した胆嚢原発内分泌細胞癌の1例. *胆道* 2010 ; 24 : 603-610.
 - 6) 田村昌也, 木元文彦, 室林 治, 長尾 信, 藤岡重一, 村田修一・ほか. 皮膚転移を伴った胆嚢原発性小細胞癌の1例. *日消外会誌* 1999 ; 32 : 2124-2128.
 - 7) 家村和千代, 手島伸一, 野村利之, 朝隈蓉子, 福島範子, 直塚康史. 腹水細胞診で診断された胆嚢小細胞癌の1例. *日臨細胞会誌* 1992 ; 31 : 1083-1084.
 - 8) 小倉 豪, 五十嵐 勇, 宮森力夫, 遠藤枝利子, 富永邦彦. 胆嚢小細胞癌の一剖検例—病理診断学的見地から—. *竹田病医誌* 2003 ; 29 : 17-19.
 - 9) 篠崎 稔, 工藤玄恵, 清田秀昭, 山田昭二, 日高康雄. 小細胞癌成分を伴う胆嚢癌の2例. *日臨細胞会誌* 1993 ; 32 : 62-66.
 - 10) 香田浩美, 梶谷博則, 原田美香, 小寺明美, 實平悦子, 岡祐未子・ほか. 膵神経内分泌腫瘍の3症例. *日臨細胞会岡山会誌* 2012 ; 31 : 38-42.
 - 11) 日本臨床細胞学会, 編. 細胞診ガイドライン5 消化器 2015年版. 東京: 金原出版; 2015.
 - 12) 石田尚正, 浦上 淳, 高岡宗徳, 林 次郎, 繁光 薫, 吉田和弘・ほか. 肝転移を伴う胆嚢腺内分泌細胞癌の一例. *川崎医学会誌* 2014 ; 40 : 145-151.
 - 13) 長村義之, 梶原 博. 『神経内分泌腫瘍の病理診断』神経内分泌マーカーの発現と分子標的療法. *埼玉医大誌* 2010 ; 37 : 84-85.
 - 14) 櫻井博文, 上垣外明子, 保坂典子. 総胆管原発神経内分泌細胞癌の1例. *日臨細胞会誌* 2003 ; 42 : 235-238.
 - 15) 路川陽介, 洞口 淳, 野田 裕, 伊藤 啓, 越田真介, 菅野良秀・ほか. セルブロック法を用いた経乳頭的胆嚢胆汁細胞診にて診断し得た肝転移をともなう胆嚢混合型腺神経内分泌細胞癌の1例. *日消誌* 2015 ; 112 : 1348-1356.
-

症 例

腔頸部細胞診にて見出された自由生活線虫の1例

増田友紀江 浦崎 政浩 高橋 年美 小林 貴代
田中 都子 中村 恵 麻生 晃 亀田 典章

株式会社千葉細胞病理診断センター

背景：自然界には莫大な種類の線形動物（線虫類）が存在し、その大半が自由生活性である。今回われわれは腔頸部細胞診にて寄生種との鑑別を要した自由生活線虫の検出例を経験したので報告する。

症例：58歳，女性。主訴は頻回の膀胱炎。子宮がん検診にて採取された腔頸部スミアに虫体が見出された。体長や内部構造の観察により寄生種は除外され，自由生活線虫の可能性が示唆された。また，染色処理過程での混入の可能性を排除するため，当施設の自動染色装置および水回りを検索した結果，線虫は見出されなかった。細胞診と同時期に行われた血液検査では特筆すべき所見はなく，約1年後の腔頸部・内膜細胞診において線虫や炎症所見は認めなかった。これより，本例は自由生活線虫が一過性に腔に存在した所見を観察したスミアであると考えられた。

結論：腔頸部細胞診にて虫体を見出すことはまれであるが，線虫の生活史や内部構造を理解し，十分に観察を行うことにより，寄生種と自由生活種の鑑別が可能となる。

Key words : Free living nematode, Cervical cytology, Case report

I. はじめに

線虫は，口腔から食道，中腸，直腸，肛門にいたる消化管系と擬体腔を有する体制をもつ¹⁾。線虫には土壌や淡水，海水中で自由生活を営む種と寄生種がある。自由生活を営む種のほうがはるかに多く，人体寄生種は約100種程度である。婦人科細胞診において自由生活線虫に遭遇する機会はまれであり，関心も薄い状況がある。そのため，細胞診

標本に虫体を見出した場合，すぐに寄生種（特に糞線虫）と考えられがちである。今回われわれは腔頸部細胞診にて見出された自由生活線虫の1例を経験したので，寄生種との鑑別，混入経路の考察を中心に報告する。

II. 症 例

症 例：58歳，女性。

妊娠・分娩歴：3経妊3経産，閉経54歳。

既往歴：右乳癌（20年前）。

現病歴：頻回の膀胱炎。

子宮がん検診にて採取された腔頸部スミアにおいて1カ所に虫体が見出された（Photo. 1）。当初は虫体の体長（533 μm ）より糞線虫のラブジチス型幼虫が疑われたが，虫体内に虫卵が観察されたことにより雌成虫であることが判明した。現在知られている寄生種において，これほど小型の雌成虫は該当する種がないため，自由生活線虫の可能性が考えられた。

A case of free-living nematode infection diagnosed by cervical cytology

Yukie MASUDA, C. T., Masahiro URASAKI, C. T., I. A. C., Toshimi TAKAHASHI, C. T., I. A. C., Takayo KOBAYASHI, C. T., I. A. C., Miyako TANAKA, C. T., I. A. C., Megumi NAKAMURA, C. T., I. A. C., Akira ASOU, C. T., Noriaki KAMEDA, M. D.

Chiba Cytopathology Diagnostic Center

論文別刷請求先 〒273-0031 千葉県船橋市西船5の27の8
株式会社千葉細胞病理診断センター 増田友紀江

平成28年12月25日受付

平成29年4月4日受理

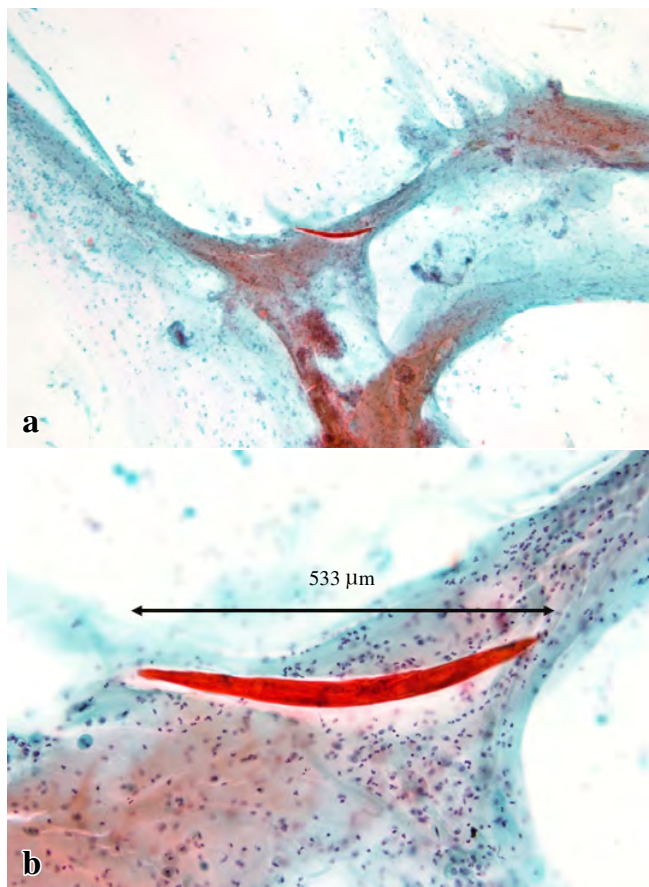


Photo. 1 Cervical cytology smear showing a slender worm (a : Pap. staining, $\times 4$, b : Pap. staining, $\times 20$).

III. 細胞学的所見

萎縮性で、好中球主体の炎症像を呈する中に、全長 533 μm の虫体を 1 個体認めた。頭部には口腔と食道が認められ、食道の中央よりやや後方に緩やかにくびれ（食道狭部）がみられ（Photo. 2），食道後部には球状の膨大部（食道球）があり、いわゆるラブジチス型食道となっていた。虫体腹側はほぼ中央に軽度に隆起した陰門が認められる。子宮は陰門を中心に虫体の前後に伸びており、内部に類円形の虫卵が 5 個認められ、その一部には幼虫が形成されていた。また、背側には顆粒状物質を有する卵巢が前後 2 ヲ所に認められた。肛門は腹側に開き、尾部は円錐形で、尾端に切れ込みは認めなかった。

IV. 考 察

腔頸部細胞診に線虫が見出される原因として、尿または糞便中に存在する寄生種が腔頸部スメアに混入した、また

は、自由生活性の線虫が迷入した可能性が当初考えられた。糞便中に虫体が見出されるものとして第一に考えるべき寄生種は糞線虫である。糞線虫の場合、人体内では寄生世代雌成虫（2～2.5 mm）、ラブジチス型幼虫（300～500 μm ）、フィラリア型幼虫（450～600 μm ）がみられる。この虫体は 533 μm で、糞線虫であれば幼虫に該当するが、虫卵が認められる雌成虫なので別種と考えられた。また、糞線虫の特徴として口腔が短い（体幅の 1/2～1/3）ことが挙げられるが、本例の虫体は口腔が長く（体幅と等しい）、糞線虫の可能性は考えがたい（Photo. 3）。蟯虫は肛門周囲に出て産卵を行うが、ときにはその際に腔に入ることが知られている。これらの寄生種の雌成虫が迷入した可能性について、体長による比較を行ったが、いずれも今回の虫体に比し、大型であり、虫卵の形状も異なることより鑑別された²⁾（Table 1）。寄生種であれば、ほとんどの種類がすでに網羅されており、特徴も明らかになっているため、それに該当しなければ自由生活性と考えるのが妥当と思われる。本例は虫体が小さく、すでに虫卵が形成されている点より、自由生活線虫の可能性が示唆された。また、今回の線虫は植物寄生性やカビ食性の線虫の特徴である口針や、捕食性の線虫にみられる発達した食道の筋肉は認められない。円筒形の口腔前部、食道球や食道狭部の形態が細菌食性線虫に類似していること、抱卵成虫が小型であることより増殖能の高い小型の細菌食性線虫と考えられた³⁾。

自由生活線虫の虫卵は塩素に強い抵抗性があり、水道に連結した管の内部に線虫が増殖する例が報告されている⁴⁾。そのため染色処理過程での混入を疑い、全自動染色装置 ST4040（Leica）の水洗槽の接続部分、水道との繋ぎ目からブラシを用いて蒸留水中に検体を採取し、遠心（1500 rpm, 5 min）後に鏡検を行ったが、線虫は見出されなかった。また、水道管の繋ぎ目のぬぐい液を寒天培地に培養したところ、明らかな虫体の這った跡は検出されなかった。同様のぬぐい液をポリメラーゼ連鎖反応法（PCR 法）で検索したが、線虫特異的な DNA 断片の増幅は検出されなかった。当施設では自動染色装置を用いて 1 日 800～1300 枚のパパニコロウ染色を行い、約 10 年間使用しているが、線虫を発見したのは本例のみである。以上より、装置由来の混入の可能性は低いと考えられ、自由生活線虫が腔内に存在した可能性が示唆された。

これまでに、腔内または尿中、糞便中に寄生種とは異なる自由生活線虫を見出したという報告がなされている^{4,5)}。なかには長期排出され続けたとされる例もあり（いわゆる尾久線虫など）、外陰部などの湿潤な環境でバクテリアを餌として生活していると考えられる。自由生活線虫がヒトに及ぼす影響に関しての詳細な知見は乏しいが、多くは一

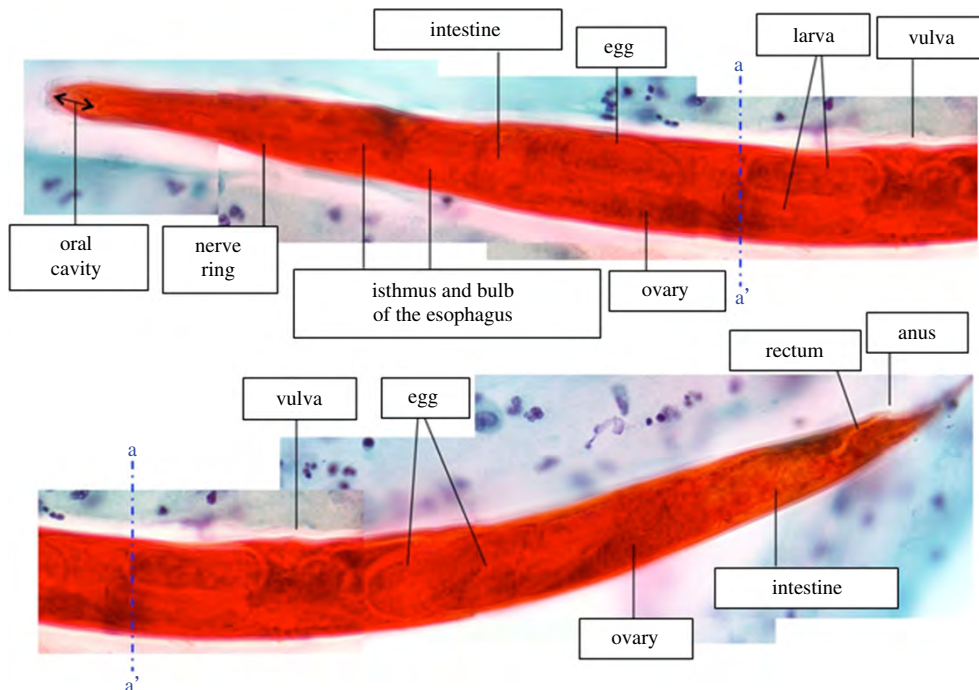


Photo. 2 Cervical cytology reveals the inner structure of the worm. The presence of ovaries, eggs and an isthmus of the esophagus identify this worm as an adult female with a rhabditoid esophagus (Pap. staining, $\times 100$).

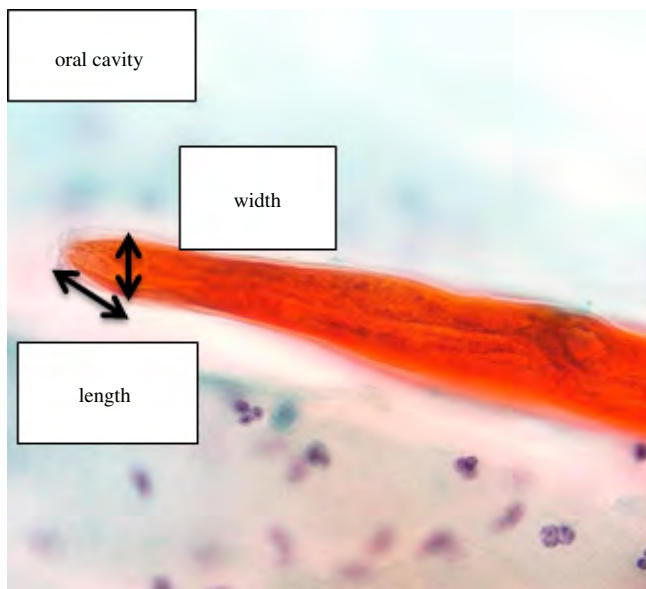


Photo. 3 The length of the oral cavity is almost the same as the width of the worm (Pap. staining, $\times 100$).

過性であり、病原性はほとんどないといわれている^{4,5)}。これらの報告を参考にすると、本例は自由生活性の雌成虫が一過性に腔に存在した所見を観察したスメアであると考えられた。

腔内混入経路として、海水浴や入浴の可能性を考えた

が、海に棲息する自由生活線虫は人間の体温で生存できず、増殖も非常に遅いこと、また入浴では高温のため線虫が生存できないことより、その可能性はかぎりなくゼロに近いと推測された。これより、今回の線虫は水棲ではなく陸上に上がった土壌線虫と考えられた。以上を考慮すると、非加熱の野菜などに付着していた土壌中の線虫を経口摂取し、腸内で生き残ったものが糞中で細菌を摂食しながら増殖し、その一部が移動した可能性が考えられる。または土壌に触れた際に線虫が移動した可能性も否定できない。なお、野菜の殺菌に使用される薄い次亜塩素酸溶液は土壌線虫には効果はないことが知られている。

また、主訴の頻回の膀胱炎は細菌等の感染による可能性が高いが、膀胱内の線虫感染が原因であった可能性も否定はできない。しかし、約 1 年後の腔頸部・内膜細胞診において線虫や炎症所見は認めなかったことから、一過性に線虫が存在したものと推定された。寄生種であり本例とは生活史がやや異なるが、ネコやイヌでは *Pearsonema* = *Capillaria feliscati* (ネコ膀胱寄生毛細線虫) や、*P. plica* が虫体を膀胱粘膜に刺し込み、組織や体液を吸引するため、膀胱炎、タンパク尿、血尿などを引き起こすことが知られている。

Table 1 Size comparison of adult females of the four most common parasitic species.

Species	<i>Enterobius vermicularis</i>	<i>Ancylostoma</i>	<i>Trichuris trichiura</i>	<i>Ascaris lumbricoides</i>
The size of adult females (length × width, mm)	8–13 × 0.3–0.5	10–13 × 0.5–0.7	35–50 × 1.7	200–350 × 3–6

V. ま と め

細胞診で線虫を見出した場合、寄生種か自由生活種か、また、感染によるものか混入によるものかを鑑別する必要がある。寄生種の感染でも無症状の場合は多く、また、自由生活線虫の迷入であっても血尿等の症状を示すことがあり⁵⁾、臨床所見のみでの判断は危険である。鏡検の際は虫体を見出す可能性があることを念頭におき、食物残渣や繊維等と思いきまず、内部構造を十分に観察することが肝要である。また、自由生活線虫であることが推測された場合においても、尿検査、糞便検査が未実施の場合は、除外診断として追加検査を行うことが望ましいと考えられた。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第 29 回関東臨床細胞学会学術集会（2015 年 9 月、茨城）で発表した。

謝辞 本例の検討において御指導頂きました、大分大学医学部生物学教室 長谷川英男先生、千葉大学大学院医学研究院感染生体防御学 野呂瀬一美准教授、彦坂健児特任講師、佐賀大学農学部応用生物科学科線虫学分野 吉賀豊司准教授に深甚なる感謝の意を表します。

Abstract

Background : A large number of nematodes are known to exist in nature, and the majority are not parasitic, but free-living. Herein, we report the finding of a nematode in a cervical cytology specimen of a patient, which was identified as a free-living species.

Case : A 58-year-old Japanese female presented to us with a history

of repeated episodes of cystitis. She underwent cervical cytology for uterine cancer screening, and the cytology smear revealed a nematode. The worm was considered to be a free-living nematode as it had a minute body, rhabditoid esophagus and larvated eggs in the uterus : these features allowed it to be readily distinguished from parasitic species. The possibility of contamination during the preparation process of the smear was excluded, because examination of the automated staining device and water samples at our center revealed no worms. The blood test results of the patient at the first visit were normal and a repeat cervical cytology about a year later revealed no evidence of worms or inflammation. Taken together, the findings suggest that the free-living nematode transiently inhabited the vagina of the patient.

Conclusion : It is rare to detect worms in cervical cytology smears, and identification of the species is often difficult. However, differentiation of free-living nematodes from parasitic worms is possible with an understanding of the life cycles and careful observation of the inner structure of nematode.

文 献

- 1) 石井 明, 鎮西康雄, 太田伸生, 編. 標準医動物学. 東京 : 医学書院 ; 1998. 143.
- 2) 伊藤洋一, 山口 昇, 安居院宣昭, 内田明彦. 医療従事者のための医動物学. 東京 : 講談社サイエンティフィク ; 1995.
- 3) 水久保隆之, 二井一禎. 線虫学実験. 京都 : 京都大学学術出版会 ; 2014. 34.
- 4) 石井 明, 長谷川英男. 検体中に見られた自由生活性線虫について. 静岡県寄生虫症研究会第 19 回研究総会テキスト. 静岡 : 静岡県寄生虫症研究会 ; 2014. 21-24.
- 5) 山本津由子, 青木 潤, 佐々木なおみ, 谷山清己. 尿細胞診で発見された自由生活線虫の検討. 日臨細胞会誌 1999 ; 38 : 568.

短 報

乳腺 cystic hypersecretory carcinoma の 1 例

松家 由紀¹⁾ 和泉元雅子¹⁾ 湊 憲武¹⁾ 岡田 雄平¹⁾ 大舘 祐治²⁾松山市民病院臨床病理検査室¹⁾, 同 病理診断科²⁾

I. はじめに

Cystic hypersecretory carcinoma (CHC) は 1984 年に Rosen と Scott¹⁾により, その病理学的特徴から通常の乳管癌から独立疾患として記載されたもので, 非常にまれなものである。今回, 典型的な CHC の 1 例を経験したので報告する。

II. 症 例

患 者: 70 歳代, 女性。

既往歴: 高血圧 (20 歳代), 糖尿病 (40 歳代), 脳梗塞・狭心症・認知症 (60 歳代)。

現病歴: 初診時, 左胸部打撲後に左乳腺のしこりを自覚し乳腺外科受診。超音波検査にて左 D 領域を中心に 11×9 cm 大の多嚢胞性病変が認められた。Fine needle aspiration cytology (FNAC) を施行したが良性であり, 打撲による脂肪壊死として経過観察されていた。1 年後, 再び FNAC を施行するも良性。初診から約 3 年の経過をたどり, 3 度目の FNAC にて悪性疑い, 推定組織型は ductal carcinoma *in situ* (DCIS) と判定された。さらに core needle biopsy (CNB) では mucocoele-like tumor 疑いにて, 左乳腺全摘術が施行された。

III. 細胞学的所見

濃縮した分泌物中に, 異型を伴った乳管上皮細胞が平面

的集塊から一部乳頭状集塊で認められた (Photo. 1a)。筋上皮の付着した異型の乏しい集塊もみられたが, 二相性をみない異型細胞集塊が比較的多くみられたため, 悪性が強く疑われた。推定組織型として, DCIS flat and micropapillary type が考えられた。

IV. 肉眼的所見

切除された乳腺組織のほぼ全域に大小の嚢胞形成性病変がびまん性にみられた (Photo. 1b)。

V. 組織学的所見

大部分は 1 cm 以下の類円形嚢胞で, 最大では 2 cm 径の楕円形嚢胞が認められた。嚢胞内容物は好酸性分泌物で一見甲状腺コロイド様にみえ, 組織球を含む部分もみられた。嚢胞上皮には, 広く二相性が保持されている良性過形成部分と, 明らかな悪性部として micropapillary に隆起した部分 (Photo. 2), さらに一部には異形成部分もみられたが, 乳管外に浸潤した所見は認められなかった。

嚢胞内容物は PAS および D-PAS に強陽性で, mucicarmine は弱陽性であった。腫瘍細胞は, ER, PgR, HER2 に陰性であり, 悪性部でも p53 陰性, Ki-67 は 10% 以下であった。以上の所見から, 過形成, 異形成が混在してみられる非浸潤性の CHC と診断した。

VI. 考 察

CHC は非常にまれな腫瘍で, 本邦での最初の報告は, 1996 年に Moriya らによる 60 歳女性例である²⁾。その肉眼的所見は非常に特徴的なスポンジ状を呈しており, 超音波所見にも多嚢胞性病変としてよく反映されている。

CHC は小嚢胞の密在, 嚢胞内の好酸性分泌物, 嚢胞内壁の carcinoma の存在という 3 つの組織学的所見を特徴としており³⁾, 本例では上記所見に加え cystic hypersecretory hyperplasia and dysplasia の混在を認めたが, このように部分的に良性所見のみられる例も少なくない⁴⁾。FNAC や針

A case of cystic hypersecretory carcinoma in the breast

Yuki MATSUKA¹⁾, C. T., I. A. C., Masako IZUMIMOTO¹⁾, C. T., J. S. C., Noritake MINATO¹⁾, C. T., J. S. C., Yuhei OKADA¹⁾, C. T., J. S. C., Yuji OHTSUKI²⁾, M. D.

¹⁾Laboratory of Clinical Pathology, ²⁾Department of Diagnostic Pathology, Matsuyama-Shimin Hospital

論文別刷請求先 〒790-0067 愛媛県松山市大手町 2 の 6 の 5 松山市民病院臨床病理検査室 松家由紀

平成 28 年 6 月 6 日受付

平成 29 年 4 月 5 日受理

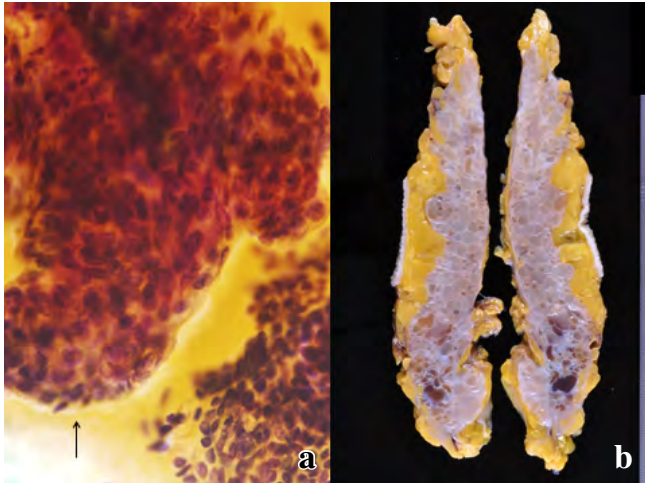


Photo. 1 a : Fine-needle aspiration cytology showing micropapillary dysplastic cells (arrow) and benign cells embedded in an orange-colored secretory substance (Pap. staining, $\times 40$). b : Macroscopic examination of the cut-surface of the tumor revealed many cystic lesions, measuring 2 cm in maximum diameter and containing jelly-like material.

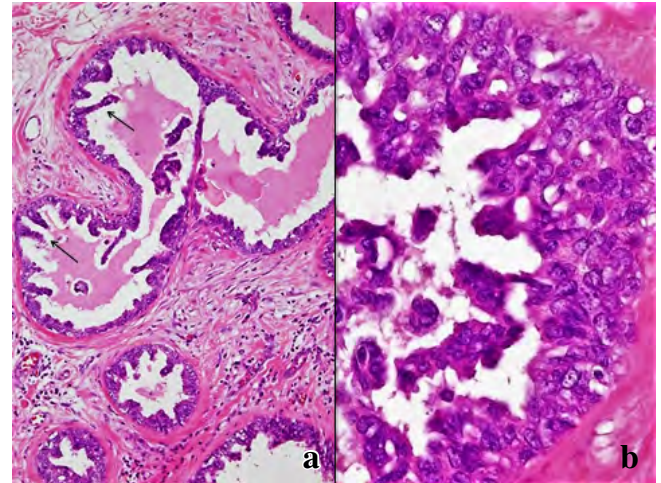


Photo. 2 Histological findings; Tumor cells proliferating in an intraductal micropapillary growth pattern in parts (arrows), suggestive of malignancy (HE staining, a, $\times 40$, b, $\times 60$).

外科 梅岡達生先生に深謝いたします。

Abstract

We report a case of cystic hypersecretory carcinoma of the breast containing hyperplasia and dysplasia in a Japanese female patient in her 70's.

It was not easy to obtain the final diagnosis by FNAC, because of the presence of various grades of dysplasia and hyperplasia. Histology revealed obviously hyperplastic benign epithelium and various grades of dysplasia in the cyst walls. A micropapillary growth pattern was detected in parts, with increased Ki-67 labelling, suggestive of malignancy.

Cytologists and pathologists should bear in mind this very characteristic breast lesion in cases with multicystic lesions of the breast detected by ultrasound and histopathology.

文 献

- 1) Rosen, P. P., Scott, M. Cystic hypersecretory ductal carcinoma of the breast. *Am J Surg Pathol* 1984 ; 8 : 31-41.
- 2) Moriya, T., Ito, J., Takasuga, H., Okazaki, K. Cystic hypersecretory duct carcinoma of the breast : A case report describing the cytologic features. *Breast Cancer* 1996 ; 3 : 131-134.
- 3) 渡辺麒七郎, 三俣昌子, 白倉外茂夫. Cystic hypersecretory carcinoma. *病理と臨* 2001 ; 19 : 477-479.
- 4) Guerry, P., Erlandson, R. A., Rosen, P. P. Cystic hypersecretory hyperplasia and cystic hypersecretory duct carcinoma of the breast. Pathology, therapy, and follow-up of 39 patients. *Cancer* 1988 ; 61 : 1611-1620.
- 5) Skalova, A., Ryska, A., Kajo, K., Di Palma, S., Kinkor, Z., Michal, M. Cystic hypersecretory carcinoma : rare and poorly recognized variant of intraductal carcinoma of the breast. Report of five cases. *Histopathology* 2005 ; 46 : 43-49.

生検での明らかな良性乳管上皮細胞の存在は CHC の診断を困難にさせる要因の一つである。

鑑別診断として, mucinous carcinoma や mucocoele-like lesions 等が挙げられるが, これらに cyst の密在はみられない。また, FNAC において出現する上皮細胞が明らかな良性であっても, 背景にみられる橙色を示す分泌物を認識することが重要となる (Photo. 1a)。今回の症例においても, 当初から少数の良性乳管上皮細胞とともに, 背景には多量の好酸性分泌物が認められていた。CHC の特徴を十分に認識できていれば, 早期に FNAC で本腫瘍を疑いえた可能性は十分に考えられる。ホルモン受容体に関しては本例のように triple negative を示す例が多くみられるが, 陽性を示す例もある⁵⁾。また, Ki-67 は, 過形成, 異形成, 癌と次第に陽性率が増加しており, 悪性度の指標になると考えられた。

CHC は, 非常に特徴的な所見をもつ腫瘍であるにもかかわらず, 検査の段階において明らかな悪性所見に乏しく, またその認知度の低さから良性と判定されてしまうことも少なくない。本腫瘍についての十分な知識を共有するとともに, その特徴を理解したうえで, 多嚢胞性病変を示す超音波検査所見と併せて診断することが望ましい。また, CHC のほとんどは非浸潤癌で, 予後は良好とされている。本例でも緩やかに長い経過をたどり, 病巣が左乳房全体まで広がりを見たが, 術後 2 年再発は認めていない。

著者らは開示すべき利益相反状態はありません。

謝辞 本例について臨床情報を提供いただきました松山市民病院

日本臨床細胞学会雑誌投稿規定

1. 投稿資格

原則として投稿者は共著者も含め日本臨床細胞学会会員に限る。

2. 掲載論文

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

※これらの指針は, 学会誌 1 号に記載。

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

3. 投稿形式

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

4. 執筆要項

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

の限りではない。英文での投稿原稿の場合も和文の場合に準ずる。

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

2) 原稿の書き方

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

3) 電子ファイル

以下の電子ファイル形式を推奨する。

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

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

4) 総説・原著・調査報告・症例報告・短報論文の様式

(1) 構成

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

2 枚目には内容抄録, 索引用語を記載する。本文は内容抄録とは別に始める。

(2) 著者

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

原著：10名以内

調査報告：8名以内

症例報告：8名以内

短報：5名以内

総説：1名を原則とする

(3) 内容抄録

短報を除いて500字以内にまとめ、以下のような小見出しをつける。

原著と調査報告：目的、方法、成績、結論

症例報告：背景、症例、結論

総説と特集：論文の内容に応じて適宜設定

(4) 索引用語

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

key words 例：

胆嚢穿刺吸引細胞診—胆嚢癌4例の細胞像と組織像—

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

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

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

(5) 本文および枚数制限

a. 原著・総説・調査報告

本文、文献を含め10,000字以内 (A4判20頁) とする。

図・表 (写真を含まず) は、10枚以内とする。

写真の枚数に制限はないが、必要最少限の枚数とする。

b. 症例報告

本文、文献を含め6,000字以内 (A4判12頁以内) とする。

図・表 (写真を含まず) は、5枚以内とする。

写真の枚数に制限はないが、必要最少限の枚数とする。

c. 短報

出来上がり2頁以内とする。

写真は2枚以内 (組み合わせは各々2枚以内)。

図表は計1枚までとする。

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

を目安とする。

(6) 英文抄録

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

医師：M.D. M.D., M.I.A.C. M.D., F.I.A.C.

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

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

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

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

総説：論文の内容に応じて適宜設定

短報：小見出しをつけずに100語以内にまとめる

(7) 文献

a. 主要のものに限る。

原著・特集・調査報告：30編以内

症例報告：15編以内

短報：5編以内

総説：特に編数の制限を定めない

b. 引用順にならべ、本文中に肩付き番号を付す。

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

【雑誌の場合】

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

【単行本の場合】

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

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

する書類を添付する。

(8) 図・表・写真

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

5) 特集論文の様式

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

6) 読者の声

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

- (1) 表題は和文 50 字以内とする。表題に相当する英文も添える。

改行して本文を記述する。

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

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

7) 英文投稿の場合

A4 縦にダブルスペースで 10 頁以内とする。

和文抄録を付し, 図・表その他は和文の場合に準ずる。

5. 別 刷

別刷を希望するときは, 校正時に部数を明記して申し込む。

6. 論文の審査

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

7. 校 正

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

8. 掲 載 料

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

9. 本規定の改定

投稿規定は改定することがある。

(平成 4 年 6 月一部改定)	(平成 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 に明記されていますのでこれに従って下さい。従来は国内での査読を行っていましたが, 直接投稿していただくことになりました。

添付 2 以下の 2 項目は毎年 1 号に掲載する。

- ・ヘルシンキ宣言
 - ・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.jsccl.or.jp/member.html>) The statement has to be listed at the end of the text.

3. Submission style :

- 1) As a general rule, manuscripts should be submitted electronically.
- 2) For initial submission, please access the site below.
(<https://www.editorialmanager.com/jjcc/>)

4. Instructions for manuscripts :

1) Text and writing style

- (1) Manuscript is to be written in Japanese or English.
- (2) Hiragana, daily use kanji and contemporary Japanese syllabic writing should be used, except for proper nouns and generally used technical terms. English manuscripts should be prepared essentially in the same manner as Japanese manuscripts.
- (3) Weights and measures are expressed in CGS units (cm, mm, μm , cm^2 , ml, l, g, mg, etc.).
- (4) Names of non-Japanese individuals, drugs, instruments / machines, or diseases that have no proper Japanese terms, academic expressions and scientific terms are to be written in the original language. Upper case letters should be used only for proper nouns and the first letter of German nouns.
- (5) Medical terms should be in accordance with the "Saibou-shinn yougo kaisetsu-syu (Handbook of cytological terminology)" edited by the Japanese Society of Clinical Cytology. Abbreviations of medical terms may be used, but the terms should be spelled out in full at their first occurrence in the text and the use of abbreviations is to be mentioned.

2) Manuscript preparation

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

3) Electronic files

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

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

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

- (1) Manuscript format

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

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

(2) Authors

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

Original articles : no more than 10

Investigation reports : no more than 8

Case reports : no more than 8

Brief notes : no more than 5

Review articles : just one author, as a general rule

(3) Abstract

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

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

Case reports : Background, Case (s), Conclusion

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

(4) Key words

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

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

Examples of Key words :

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

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

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

(5) Text and page limitations

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

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

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

b. *Case reports* :

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

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

c. *Brief notes* :

A brief note should not exceed two printed pages.

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

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

(6) English abstract

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

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

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

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

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

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

Case reports : Background, Case (s), Conclusion

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

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

(7) References

- a. Only major references are to be listed.

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

Case reports : no more than 15 titles

Brief notes : no more than 5 titles

Review articles : no limit

- b. References are to be listed in the order in which they appear in the text, and indicated by superscript numbers in the text.
- c. The references should be listed in the Vancouver style, and the journal abbreviations in Japanese and English references according to the Japan Medical Abstracts Society and Index Medicus, respectively. Examples are shown below.

For journals :

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

For books :

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

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

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

(8) Figures, tables and photographs

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

5) Style of special articles

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

6) Reader's voices

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

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

sponding English title should be provided.

The text should be started on a new line.

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

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

7) English manuscripts

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

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

5. Reprints :

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

6. Review of the manuscript :

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

7. Proofreading :

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

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

8. Publishing fee :

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

9. Revision of these rules :

The rules for submitting manuscripts may change.

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

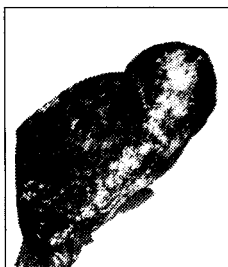
Appendix 2. The following 2 items will appear in the first issue of every year.

- Declaration of Helsinki
 - Ethical Guidelines for Medical and Health Research Involving Human Subjects
- March, 2015

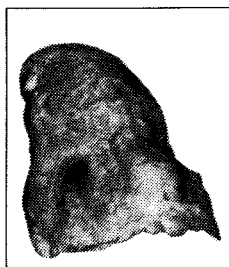
日本臨床細胞学会編集委員会（平成 29 年～30 年）

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	土屋真一	土岐尚之	内藤善哉	中泉明彦	中村直哉
中山富雄	長尾俊孝	則松良明	羽賀博典	畠山重春	服部学
濱田哲夫	林透	広岡保明	廣川満良	廣島健三	藤井多久磨
藤原潔	細根勝	前田一郎	増田しのぶ	松元隆	丸田淳子
三浦弘之	三橋暁	光谷俊幸	南口早智子	元井紀子	森下由紀雄
森園英智	森谷卓也	安田政実	山口倫	横尾英明	横山良仁
吉見直己	米山剛一	若狭研一	若狭朋子	鷺谷清忠	渡辺純

(50 音順)

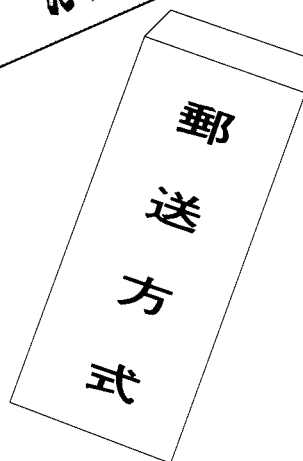


左側：長期間喫煙者の肺



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



メティカル 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

