

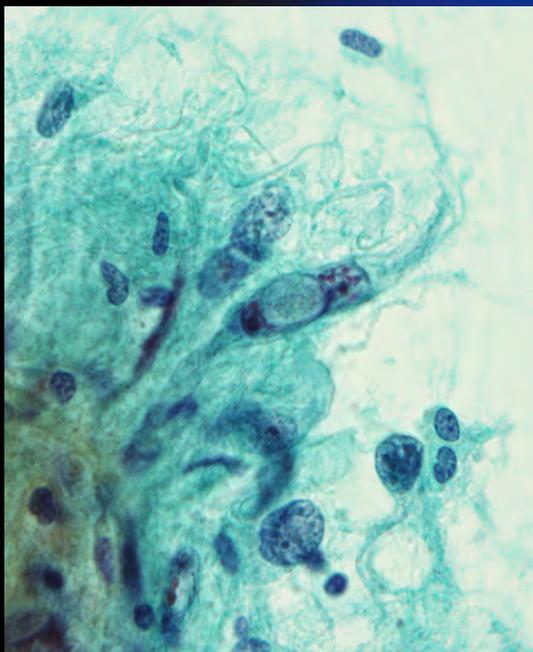
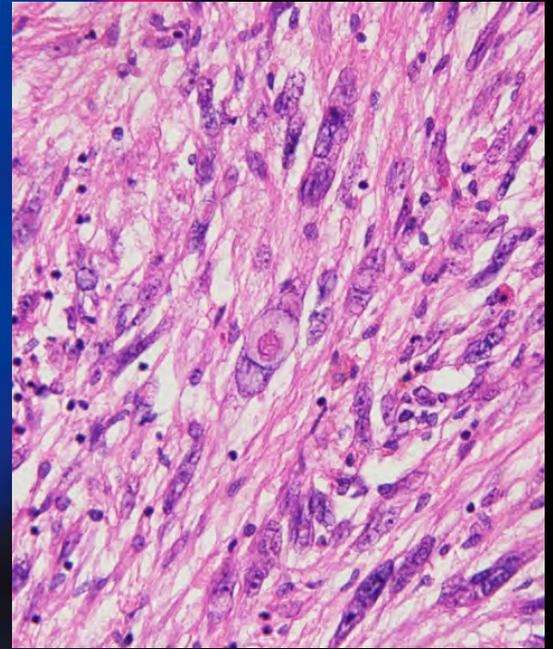
ONLINE ISSN 1882-7233
PRINT ISSN 0387-1193

日臨細胞誌
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第57卷 第4号 平成30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.57 No.

July 2018

4

目 次

編集委員巻頭言.....伊藤以知郎

〈原 著〉

超音波内視鏡下穿刺吸引法における膀胱上皮異型細胞の特徴的細胞像とセルブロック検体組織像の検討
.....東京都健康長寿医療センター病理診断科 江坂四季音・他 (199)

〈症 例〉

尿細胞診が発見の契機となった膀胱内に発生した尖圭コンジローマの 1 例
.....大阪医科大学産婦人科学教室 橋田 宗祐・他 (213)

Superficial CD34-positive fibroblastic tumor の細胞学的検討
.....鳥取大学医学部附属病院病理部 松重 貴大・他 (217)

ラプドイド細胞の出現を伴った甲状腺未分化癌の 1 例
.....公立学校共済組合中国中央病院臨床検査科 山代 翔大・他 (223)

〈短 報〉

AFP 産生胃癌の腹膜播種が示唆された SALL4 陽性腺癌の 1 例
.....沖縄県立南部医療センター・こども医療センター検査科 新垣 善孝・他 (230)

右自然気胸術後に胸水貯留で発症した胸膜中皮腫の 1 例
.....北里大学医学部呼吸器外科学 三窪 将史・他 (233)

投稿規定.....(235)

編集委員会.....(242)

＊

〈表紙写真〉

Superficial CD34-positive fibroblastic tumor の細胞像

(左：パパニコロウ染色，右：H-E 染色) (松重貴大・他，左：Photo. 1b, 219 頁，右：Photo. 3c, 220 頁)

CONTENTS

Editorial.....Ichiro Ito

Original Article

- Cytological characteristics of atypical cells in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration specimens obtained from the pancreas
Shikine Esaka, et al. (Dept. of Path., Tokyo Metropolitan Geriatric Hosp., Tokyo)(199)

Clinical Articles

- Condyloma acuminatum of the urinary bladder that was diagnosed by urinary cytology—A case report—
Sosuke Hashida, et al. (Dept. of Obst. and Gynecol., Osaka Med. College, Osaka)(213)
- Cytological investigation of superficial CD34-positive fibroblastic tumor
Takahiro Matsushige, et al. (Div. of Path., Tottori Univ. Hosp., Tottori)(217)
- A case of anaplastic carcinoma of the thyroid with a rhabdoid phenotype
Shota Yamashiro, et al. (Dept. of Clin. Lab., Chugoku Central Hosp. of the Mutual Aid Assoc. of Public School Teachers, Hiroshima)(223)

Brief Notes

- A case of SALL4-positive adenocarcinoma in ascitic fluid cytology, suggestive of peritoneal dissemination from AFP-producing stomach cancer
Yoshitaka Arakaki, et al. (Lab., Okinawa Pref. Nanbu Med. Center and Children's Med. Center, Okinawa)(230)
- A case of malignant mesothelioma detected by pleural fluid cytology after surgery for pneumothorax
Masashi Mikubo, et al. (Dept. of Thoracic Surg., Kitasato Univ. School of Med., Kanagawa)(233)

Notice to contributors.....(235)

Cover Photo

- Cytological investigation of superficial CD34-positive fibroblastic tumor
(Left : Pap. stain, Right : H-E stain) (Takahiro Matsushige, et al., Left : Photo. 1b, p219, Right : Photo. 3c, p220)



編 集 委 員 卷 頭 言

Ichiro Ito

伊藤以知郎

長野赤十字病院病理部

▶ 共有のデータベースとして



日本臨床細胞学会雑誌第 57 巻第 4 号には、原著 1 編、症例 3 編、短報 2 編の、合わせて 6 編が掲載された。

江坂らの原著は、膀胱上皮異型細胞像の特徴をセルブロック切片の所見と比較し解析した重要な報告である。症例報告では、橋田らは、尿細胞診が膀胱内の尖圭コンジローマ発見の契機になった例を報告し、山代らは、ラブドイド細胞を伴った甲状腺未分化癌を報告し、松重らは superficial CD34-positive fibroblastic tumor の希少な細胞像を報告している。短報では、三窪らは右自然気胸術後に胸水貯留で発症した胸膜中皮腫を、新垣らは SALL4 陽性の AFP 産生胃癌の例の腹水細胞像を報告している。いずれも細胞診断学に携わる者としては経験を共有すべき内容や症例であり、それぞれが扱われている論文の 3 つのカテゴリーが想定する目的に合致する内容で、納得できる。

本学会雑誌が電子化されてから投稿数が減少したということが先日の編集委員会で紹介され、論文を書くことに対するインセンティブを会員諸氏にいかにつけていくかという方法について議題になった。

その中で、figure (伝統的に photo. と本学会雑誌では称している) の説明 (figure legend) を、英語のままにしておくかどうかについて話し合われ、筆者は英語のままを支持する意見を述べた。日本語にしたほうが投稿数が増えるのではないかという点について話し合われたときに述べたのであるが、論文というのは、何のために書くのであろうかというところに、見解の根拠がある。

もちろん、書いている著者ご本人の業績を積み上げることが著者の carrier up のためには重要であるが、論文化することは、その分野に携わる者にとって、互いに協力して共有のデータベースを作っている作業だと考えることが、英語にしておくべきと考えた理由である。細胞診断学に携わる世界の仲間が、お互いに自分の持っている経験を fix した情報として提供しあい、時空を超えて経験を共有し、さらに知見を重ねていくことは、他のいずれの学問分野でも共通の方法論である。ヒトゲノムプロジェクトが進行中の時は、世界中の研究室がヒトの遺伝子の配列決定を分担して解読を行い、蓄積されたデータをネット上で公開することによって、ポストゲノム時代の新しい学問の方法論が生まれ、データベースが活用されることでさらに新しい知見の集積が医学生物学の分野で現在展開されて



いる。

細胞診断学の分野でも、情報の質は異なるが、それぞれの著者がエネルギーを費やしてまとめた知見や希少例の経験を共有し、データベースとして活用することによって、さらに細胞診断学の発展、医学の分野としての人類への貢献が期待される。そうであるならば、論文の趣旨は極力英語で書いたほうが目的にかなう。現在の短報の投稿規定は、English abstract (100 語以内) をつけるようになっていることもこの目的にかなう。形態学の重要な内容を表現している図の説明が英語であることにより、データベースとしての重要な役割を果たせるであろう。

ところで本学会雑誌では、細胞の顕微鏡写真や病変の肉眼写真の title に、「Photo. 1, 2」という語句を用いているが、もし略図などの写真でない画像が論文の内容として含まれるものが投稿された時には、「Photo.」でなく「Figure」というタイトルをつけるのであろうか。Table, photo., figure の3つの category にそれぞれ登場順に番号をつけるという提示の形式は、他の科学雑誌ではみたことがない。本学会雑誌の伝統であろうから、筆者もこれについて異を唱えたり是正すべきほどの不備と思ったことはないが、世界の仲間と共有するデータベース作りの作業であるならば、どちらでも良いことについては、独自性よりも共通性を尊重して表記法を選択し、「Figure」に統一するという考えを採用しても良いと思うが、いかがか。

また、会員が皆年会費を支払い、そのお金で運営されている本学会雑誌には、会員各氏がむしろ投稿する権利、ないしは採用される権利があるという考え方も可能である。もっとも、それなりの質は必要になるので、関与しておられる専門医のご努力もお願いしたいところではある。

どうか、権利をフルに活用して、ご投稿をお願いしたいものである。

原 著

超音波内視鏡下穿刺吸引法における膵管上皮異型細胞の 特徴的細胞像とセルブロック検体組織像の検討

江坂四季音 松田 陽子 浜島 裕理 今泉 雅之
 児島 宏哉 木曾 有里 白幡 浩人 木下真由美
 鈴木 明美 新井 富生

東京都健康長寿医療センター病理診断科

目的：本研究は、膵臓の超音波内視鏡下穿刺吸引（endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration : EUS-FNA）検体による細胞学的診断の向上のため、膵管上皮異型細胞の細胞像およびセルブロック検体組織像の特徴的所見を明らかにすることを目的とした。

方法：2013年6月から2016年5月までに当施設において膵病変に対してEUS-FNAが施行された97例を対象とした。対象を正常、軽度異型、高度異型/癌の3群に分け、細胞像、組織像、免疫組織化学的所見について検討した。

成績：細胞学的に高度異型/癌群では、壊死は48.8%、乳頭状集塊は86.6%の症例にみられた。また組織学的に軽度異型群では胃型粘液を50.0%、高度異型/癌群では胆膵型粘液を70.5%と高頻度に認めた。Ki-67, p53は高度異型/癌群で各22.0%, 34.4%と高い陽性率を示した。SMAD4は高度異型/癌群の19.0%で陰性を示し、他群は全例陽性であった。

結論：EUS-FNAにおける膵病変の診断には、細胞診検体の背景、構造、細胞異型だけでなく、粘液の所見や癌関連タンパク質の発現も重要な所見となりうる。セルブロック用に検体を同時に採取し、粘液染色や免疫組織化学的検索を行い、総合的に判断することが正確な細胞学的診断につながる。

Key words : Pancreas, EUS-FNA, Mucin, Cytology, Cell block

I. はじめに

膵疾患の画像診断では主に嚢胞性病変と結節性病変がみられる。膵嚢胞性病変には仮性嚢胞、膵管拡張、漿液性嚢胞腫瘍、粘液性嚢胞腫瘍、膵管内乳頭粘液性腫瘍（intraductal papillary-mucinous neoplasm : IPMN）、嚢胞形成性膵癌が含まれる。2015年4月の米国消化器病学会（American Gastroenterological Association : AGA）の無症候性腫瘍性膵嚢胞診療ガイドラインでは、MRI上高リスクを示す所見（直径3 cm以上、主膵管の拡張、充実成分の存在）を2つ以上有する膵嚢胞、あるいは5年の経過観察中に高リスクを示す所見がある膵嚢胞に対し、超音波内視鏡下穿刺吸引法（endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration :

Cytological characteristics of atypical cells in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration specimens obtained from the pancreas

Shikine ESAKA, C. T., I. A. C., Yoko MATSUDA, M. D., Yuri HAMASHIMA, C. T., I. A. C., Masayuki IMAIZUMI, C. T., I. A. C., Hiroya KOJIMA, C. T., J. S. C., Yuri KISO, C. T., J. S. C., Hiroto SHIRAHATA, C. T., I. A. C., Mayumi KINOSHITA, C. T., I. A. C., Akemi SUZUKI, C. T., I. A. C., Tomio ARAI, M. D.

Department of Pathology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital
 論文別刷請求先 〒173-0015 東京都板橋区柴町35の2 東京都健康長寿医療センター病理診断科 江坂四季音

平成29年12月18日受付

平成30年4月9日受理

EUS-FNA) による細胞診検査の実施が推奨されている¹⁾。EUS-FNA 検体による病理診断に基づいて治療方針が決定されるため、今後膵嚢胞性疾患の細胞診検体に遭遇する機会が増えると考えられる。

膵嚢胞性疾患の細胞学的診断に関する検討の多くは、膵液や腫瘍捺印材料を用いており、EUS-FNA 検体での検討はほとんど行われていない。膵液細胞診は、膵管と連続する病変では有用であるが、造影剤や消化酵素による変性が強いいため、診断困難例が多くなる^{2,3)}。

IPMN は 10 mm 以上の大きさを有する膵管上皮性腫瘍であり、膵管内乳頭粘液性腺腫 (intraductal papillary mucinous adenoma, IPMA ; IPMN with low-or intermediate-grade dysplasia) と膵管内乳頭粘液性腺癌 (intraductal papillary mucinous carcinoma, IPMC ; IPMN with high-grade dysplasia) に分類される⁴⁾。一方、膵悪性腫瘍の大部分を占める通常型膵癌 (pancreatic ductal adenocarcinoma : PDAC) の多くは結節性、充実性病変を形成する。IPMC は PDAC に比して予後がよいとされているため IPMC と PDAC を鑑別することは重要であるが⁵⁾、PDAC の一部は腫瘍進展による膵管膵液流出障害や内部壊死のため嚢胞を形成し、画像上 IPMC との鑑別が困難となることがある⁵⁾。われわれの検討でも、細胞診検体で IPMC と PDAC は腺癌の診断は可能であったが、それぞれの鑑別は困難であった。膵上皮内腫瘍性病変 (pancreatic intraepithelial neoplasia : PanIN) は異型度により Low-grade (PanIN-1, 2) と High-grade (PanIN-3, 上皮内癌) に分類される⁴⁾⁵⁾ mm 以下の顕微鏡的病変であるが、EUS-FNA によって偶発的に採取されることがある。PanIN と IPMN の鑑別には病変の大きさが必要であるため、細胞診検体での鑑別は非常に困難である^{6,7)}。

以上より、膵臓の EUS-FNA 検体の診断では良性、軽度異型、高度異型以上の 3 群に分けることが治療方針決定のために重要である。そこで今回われわれは、正常、軽度異型、高度異型/癌の 3 群について、画像所見、EUS-FNA による細胞診検体およびセルブロック検体の特徴的所見を比較検討し、これら 3 群の鑑別に重要な細胞学的所見を明らかにした。

II. 対象と方法

2013 年 6 月から 2016 年 5 月までに当施設において膵病変に対して EUS-FNA が施行され、細胞診および組織診の対比が可能であった 97 例を対象とした。組織診については細胞診検体と同時に採取され、組織標本作製可能な大きさの糸状検体および、小組織片を一塊にしてホルマリン固定

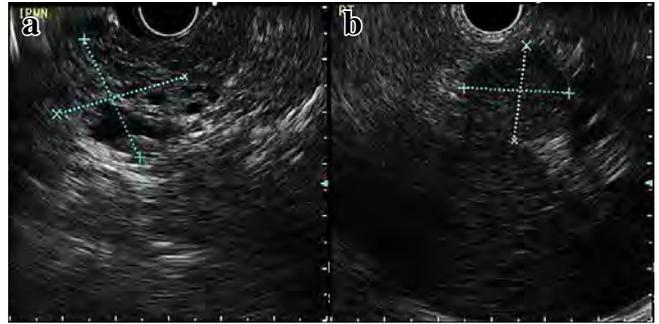


Photo. 1 EUS images of cystic and nodular lesions of the pancreas

a : Multicystic mass, measuring 25.3 × 25.0 mm in size in the head of the pancreas, suggestive of intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN). The cytological category was low-grade atypia.

b : A nodular hypoechoic mass, measuring 19.8 × 18.2 mm in size in the tail of the pancreas, suggestive of pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). The cytological category was high-grade atypia/carcinoma.

したものとす (以下セルブロックとする)。症例は男性 54 例、女性 43 例で、平均 75.6 歳 (54~92 歳) であった。また、画像所見 (Photo. 1) において病変部位は、膵頭部 56 例、膵体部 21 例、膵尾部 20 例で、最大径は平均 30.2 mm (7.0~99.0 mm)、嚢胞を認めた症例は 48 例、主膵管拡張を認めた症例は 63 例であった (Table 1)。

細胞診検体は、すり合わせ法で塗抹標本を作製し、95% エタノール固定後、Papanicolaou 染色を施行した。セルブロック検体は次のように作製した。ホルマリン固定した糸状検体および断片化した小組織片をピンセットで集め、一塊にして濾紙で挟んで組織カセットに入れる。小組織片のみの場合はホルマリンごと遠心機にかけ、小組織片を集めて同様に組織カセットに入れる。検体はなるべく平らにし、多くの面を出せるように心がける。包埋、薄切後 Hematoxylin-Eosin (HE) 染色、Alcian blue (pH 2.5)-Periodic acid Schiff (PAS) 重染色および免疫組織化学的検索を行った。なお、組織学的診断は病理医 2 名で行った。

病理組織学的診断結果は、漿液性嚢胞腺腫疑い 1 例、IgG4 関連膵炎疑い 1 例、神経内分泌腫瘍 2 例、腎細胞癌 1 例、IPMA や PanIN などの軽度から中等度異型 10 例、腺癌 81 例、腺扁平上皮癌 1 例であった (複数回穿刺した同一患者を含む)。EUS-FNA 後に手術が施行されたのは 11 例で、その内訳は神経内分泌腫瘍 1 例、腺扁平上皮癌 1 例、IPMC 2 例、PDAC 7 例であった。

対象の 97 例を組織診の結果から正常、軽度異型、高度異型/癌の 3 群に分けた。正常群は膵管上皮に異型のないものとした。神経内分泌腫瘍や腎細胞癌症例で採取された膵管

Table 1 Clinical characteristics of 97 EUS-FNA cases

	Normal n = 5	Low-grade atypia n = 10	High-grade atypia/Carcinoma n = 82
Age (years, mean \pm SD)	76.0 \pm 8.2	80.0 \pm 9.9	75.0 \pm 8.4
Gender			
Male	3 (60.0)	6 (60.0)	45 (54.9)
Female	2 (40.0)	4 (40.0)	37 (45.1)
Location			
Head	1 (20.0)	8 (80.0)	47 (57.3)
Body	3 (60.0)	2 (20.0)	16 (19.5)
Tail	1 (20.0)	0 (0.0)	19 (23.2)
Diameter of lesions (mm, mean \pm SD)	29.2 \pm 20.5	36.3 \pm 20.5	29.6 \pm 11.4
Cystic lesion			
Absent	2 (40.0)	1 (10.0)	46 (56.1)
Present	3 (60.0)	9 (90.0)	36 (43.9)*
Main pancreatic duct dilatation			
Absent	4 (80.0)	3 (30.0)	27 (32.9)
Present	1 (20.0)	7 (70.0)	55 (67.1)

* : $p < 0.05$, vs. low-grade atypia.

Date are represented as the number of cases, with the percentages indicated in parentheses.

上皮も本検討においては正常群に含めた。軽度異型群は軽度から中等度異型を示すものとし、高度異型/癌群は浸潤の有無にかかわらず膵管上皮の悪性腫瘍が疑われるものとした (Photo. 2)。

カルテから対象の臨床的背景 (年齢, 性別, 病変部位, 大きさ, 嚢胞の有無, 主膵管拡張の有無) 情報を入手し, 正常, 軽度異型, 高度異型/癌の 3 群について比較検討した。

対象の細胞像を再度鏡検し, 壊死, 炎症, 扁平上皮化生, 乳頭状集塊, 細胞内粘液の有無および色について同様に 3 群を比較検討した。細胞内粘液は病変部において主体となる色を黄色, 橙色, 桃色, 混合の 4 色に分類した。なお, 穿刺時に混入した十二指腸や胃の粘膜は検討対象外とした (Photo. 3)。

セルブロックについても, 粘液の有無, Alcian blue-PAS 重染色の染色態度, および免疫組織化学的所見についても同様に 3 群を比較した。Alcian blue-PAS 重染色は病変部において主体となる色を赤紫色, 青色, 混合の 3 色に分類した。免疫組織化学的検索は, human Muc-1 core glycoprotein (MUC1; mouse monoclonal, clone Ma552, ライカバイオシステムズ社, 東京), human Muc-2 glycoprotein (MUC2; mouse monoclonal, clone Ccp58, ライカバイオシステムズ社), human Muc-5AC glycoprotein (MUC5AC; mouse monoclonal, clone CLH2, ライカバイオシステムズ社), 抗ムチンモノクローナル抗体 M-GGMC-1 (MUC6; mouse monoclonal, clone HIK1083, 関東化学株式会社, 東

京), 抗ヒト Ki-67 抗体 (Ki-67; mouse monoclonal, clone MIB1, Dako 社, 東京), 抗ヒト p53 遺伝子産物モノクローナル抗体 (p53; mouse monoclonal, clone DO-7, 株式会社ニチレイバイオサイエンス, 東京), 抗 SMAD4 抗体 (SMAD4; mouse monoclonal, clone B-8, SANTA CRUZ 社, Dallas, USA) の染色を行い, 病理医 2 名が発現の割合 (パーセント) または有無を評価した。

有意差検定は χ^2 検定および t 検定を使用し, p 値 0.05 未満を有意差ありとした (IBM SPSS Statistics 23.0)。

本検討は東京都健康長寿医療センター臨床試験審査委員会の承認のもと実施した (承認番号 16-09)。

III. 結 果

全例の臨床的特徴を Table 1 に示す。3 群間で, 年齢, 性別, 病変部位, 大きさに有意差は認めなかった。嚢胞性病変は, 高度異型/癌群では 43.9% の症例にみられたのに対して, 軽度異型群では 90.0% の症例にみられ, 統計学的な有意差を認めた ($p < 0.05$)。嚢胞を認めない高度異型/癌群では画像上結節性病変や膵管の異常所見を認めた (Photo. 1b)。主膵管拡張については正常群 20.0% に対して, 軽度異型群 70.0%, 高度異型/癌群 67.1% の症例に認められたが, 有意差はなかった。

細胞学的所見を Table 2 に示す。壊死は正常群および軽度異型群では全例認めなかったが, 高度異型/癌群では 48.8% の症例にみられ, 統計学的有意差を認めた ($p <$

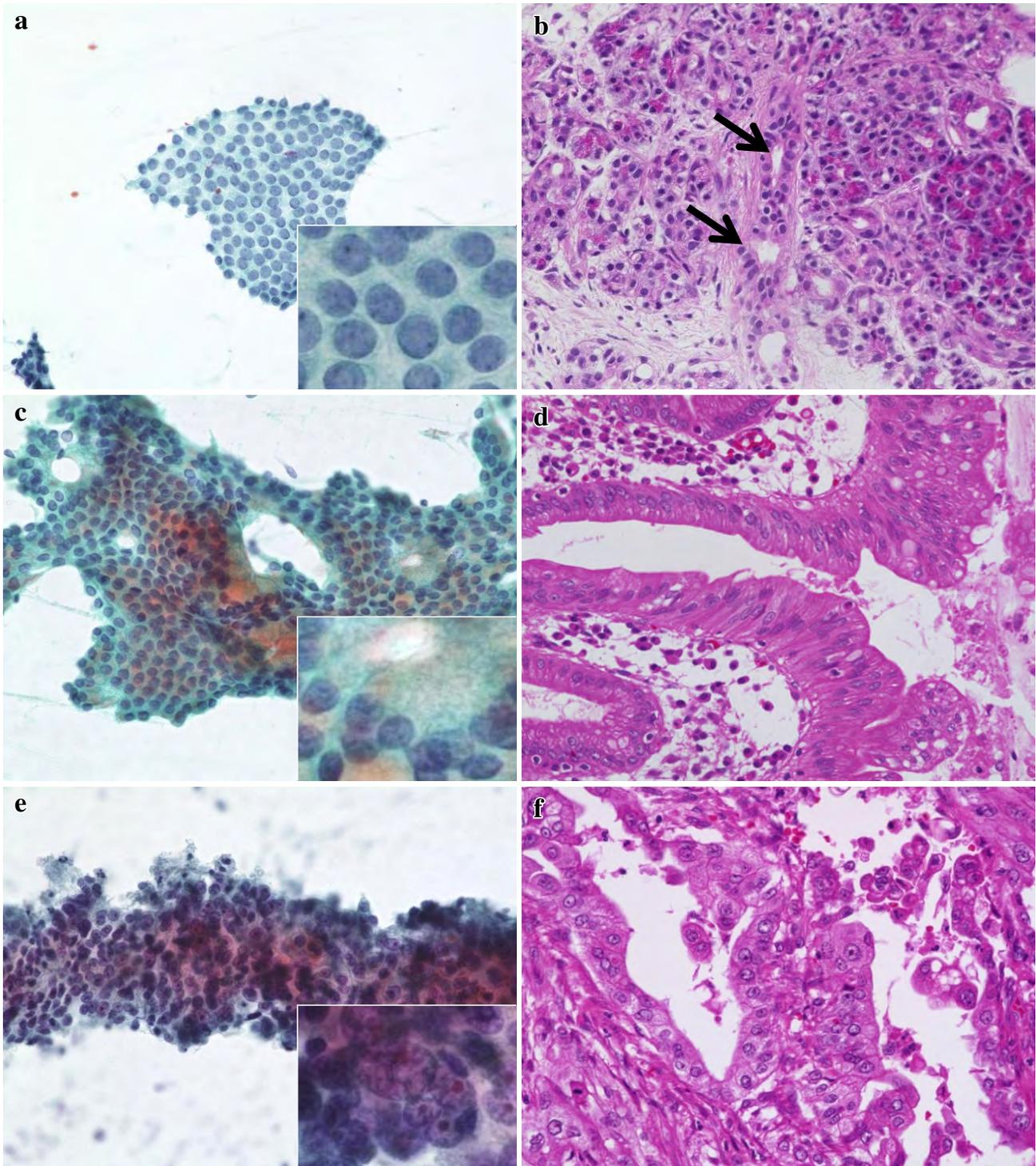


Photo. 2 Histopathological findings of the lesions from the normal, low-grade and high-grade atypia groups

a : Images of normal pancreatic ductal cells. Papanicolaou staining, original magnification, $\times 40$ (Inset, original magnification, $\times 40$).

b : Corresponding histologic image of the pancreatic duct in the same patient. Arrows indicate pancreatic duct. Hematoxylin-eosin staining, original magnification, $\times 40$.

c : Cytological image of low-grade atypia. Papanicolaou staining, original magnification, $\times 40$ (Inset, original magnification, $\times 40$).

d : Histologic image corresponding to (c). Hematoxylin-eosin staining, original magnification, $\times 40$.

e : Cytological image of adenocarcinoma. Marked nuclear atypia and irregular nuclear distance. Papanicolaou staining, original magnification, $\times 40$ (Inset, original magnification, $\times 40$).

f : Histologic image corresponding to (e). Hematoxylin-eosin staining, original magnification, $\times 40$.

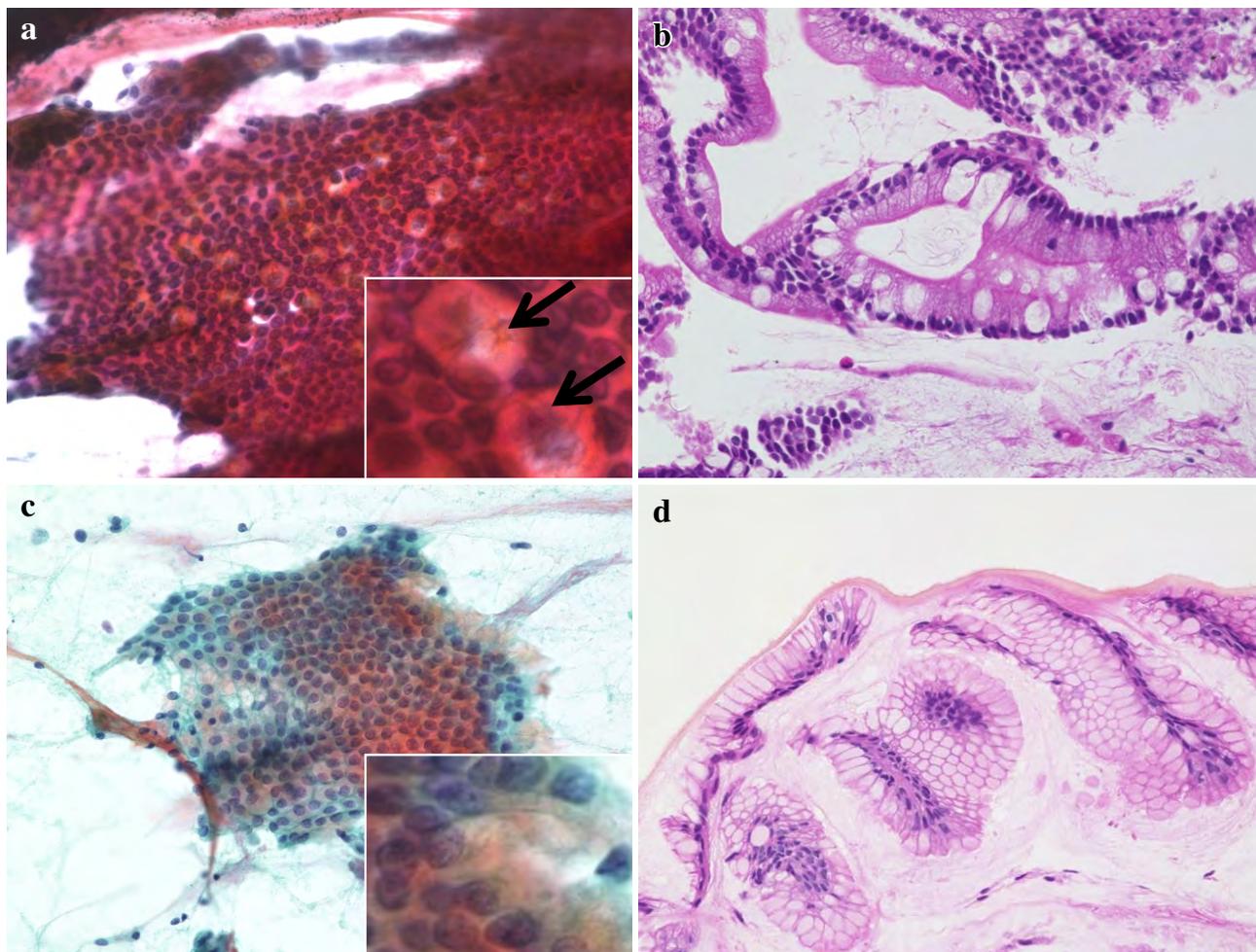


Photo. 3 Histological findings of the normal epithelium of the duodenum and stomach

a : Cytological image of normal duodenal epithelial cells. Arrows indicate goblet cells. Papanicolaou staining, original magnification, $\times 40$ (Inset, original magnification, $\times 40$).

b : Corresponding histologic image of duodenal epithelial cells from the same patient. Hematoxylin-eosin staining, original magnification, $\times 40$.

c : Cytological image of normal gastric foveolar cells. Papanicolaou staining, original magnification, $\times 40$ (Inset, original magnification, $\times 40$).

d : Corresponding histologic image of gastric foveolar cells from the same patient. Hematoxylin-eosin staining, original magnification, $\times 40$.

0.05). 炎症, 扁平上皮化生については統計学的な有意差を認めなかった. 乳頭状集塊については正常群では全例認めなかったが, 軽度異型群では 80.0%, 高度異型/癌群では 86.6% の症例にみられ, 統計学的有意差を認めた ($p < 0.05$). 細胞内粘液は正常群では 40.0%, 軽度異型群では 100.0%, 高度異型/癌群では 69.5% の症例にみられたが, 有意差は認めなかった. 膵 EUS-FNA の細胞診検体では, 黄色粘液優位は軽度異型群のみで認められたが, 桃色, 橙色粘液優位は高度異型/癌群のみでみられ, 統計学的な有意差を認めた ($p < 0.05$) (Photo. 4~7).

次に, セルブロックを用いて粘液の性状をさらに検討した. セルブロックの組織学的および免疫組織化学的所見を

Table 3 に示す. 粘液は正常群では 20.0% の症例に認められたが, 軽度異型群では 88.9%, 高度異型/癌群では 96.3% の症例に認められた ($p < 0.05$). 膵 EUS-FNA 検体のセルブロックでは, 青色粘液優位は高度異型/癌群のみでみられ, 統計学的な有意差を認めた ($p < 0.05$).

粘液の免疫組織化学的検索については^{8~10}, 非腫瘍性の膵管上皮 (介在部導管) は MUC1 を細胞膜上に発現する (Photo. 4d) のに対し, 高度異型/癌群では MUC1 を細胞質内に高発現していた (Photo. 6d). また, 軽度異型群では MUC5AC を細胞質内に高発現していた. 統計学的には高度異型/癌群は, 軽度異型群と比較して, MUC1 発現増加, MUC5AC 発現低下を認めた ($p < 0.05$). 正常群と比較して

Table 2 Cytological characteristics of 97 EUS-FNA cases

	Normal n = 5	Low-grade atypia n = 10	High-grade atypia/Carcinoma n = 82
Necrosis			
-	5 (100.0)	10 (100.0)	42 (51.2)
+	0 (0.0)	0 (0.0)	40 (48.8) [#]
Inflammation			
-	3 (60.0)	7 (70.0)	68 (82.9)
+	2 (40.0)	3 (30.0)	14 (17.1)
Squamous metaplasia			
-	5 (100.0)	10 (100.0)	68 (82.9)
+	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (17.1)
Papillary pattern			
-	5 (100.0)	2 (20.0)	11 (13.4)
+	0 (0.0)	8 (80.0)	71 (86.6) [†]
Mucin			
-	3 (60.0)	0 (0.0)	25 (30.5)
+	2 (40.0)	10 (100.0)	57 (69.5)
Mucin color			
Yellow	0 (0.0)	3 (30.0)	0 (0.0)
Orange	0 (0.0)	0 (0.0)	7 (12.3)
Pink	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (21.0) [#]
Mixed	2 (100.0)	7 (70.0)	38 (66.7)

: $p < 0.05$, vs. normal and low-grade atypia.

† : $p < 0.05$, vs. normal.

Date are represented as the number of cases, with the percentages indicated in parantheses.

高度異型/癌群では、MUC5AC 発現増加を認めた ($p < 0.05$)。MUC2, MUC6 はいずれも正常群では発現がみられず、軽度異型群および高度異型/癌群で発現を認めたが、有意差はなかった。

次に、癌に関連するタンパク質の発現についてセルブロックを用いて検討した。Ki-67, p53 は正常群では全例陰性で、軽度異型群においても低い陽性率を示し、高度異型/癌群では高い陽性率を示した ($p < 0.05$) (Photo. 4~7)。SMAD4 は正常群、軽度異型群とも全例が陽性であり、高度異型/癌群の 19.0% で陰性を示した。

IV. 考 察

本検討にて、EUS-FNA による細胞診検体で膵管上皮異型細胞を判定する際に、以下の所見が重要であることが明らかになった。①腫瘍壊死の存在、②乳頭状集塊の出現、③桃色粘液優位 (Papanicolaou 染色)。またセルブロック検体では①青色粘液優位 (Alcian blue-PAS 重染色)、②MUC1 の細胞質内での高発現、③Ki-67 と p53 の高発現、④SMAD4 の陰性化。これら全所見を呈する場合、高度異型以上の病変と診断可能である。単独所見での断定は困難であるが、複数の所見がみられた場合には、EUS-FNA の少量

検体であっても確定診断が可能であった。

当センターで作成した膵 EUS-FNA のシェーマを示す (Fig. 1)。細胞所見により正常、軽度異型、高度異型/癌に分けて判定し、PDAC や IPMC などは明記していない。また、膵臓の EUS-FNA に関しては、その侵襲性を考慮し、われわれはセルブロックと未染色標本をあらかじめ全例用意し、さまざまな染色が実施できるようにしている。

Papanicolaou 染色では酸性粘液 (胆膵型粘液) は桃色、橙色に染色され、中性粘液 (胃型粘液) は黄色に染色される¹¹⁾。Alcian blue-PAS 重染色では酸性粘液 (胆膵型粘液) は青色、青赤紫色混在に染色され、中性粘液 (胃型粘液) は赤紫色に染色される¹¹⁾。今回の検討では、軽度異型群には Papanicolaou 染色で黄色粘液を認め、高度異型/癌群では桃色粘液がみられた。セルブロックで粘液を認めた場合は軽度異型以上の病変が示唆され、Alcian blue-PAS 重染色において青色粘液が優位にみられた場合は悪性由来が示唆された。免疫組織化学的所見と併せると、Papanicolaou 染色にて黄色で、Alcian blue-PAS 重染色にて赤紫色を認める軽度異型群の細胞は、胃型粘液を有する膵管由来の異型上皮であることが確認できた。また、Papanicolaou 染色にて桃色で、Alcian blue-PAS 重染色にて青色を認める高度異型/癌群の細胞は、MUC1 陽性を示す胆膵型の粘液を有す

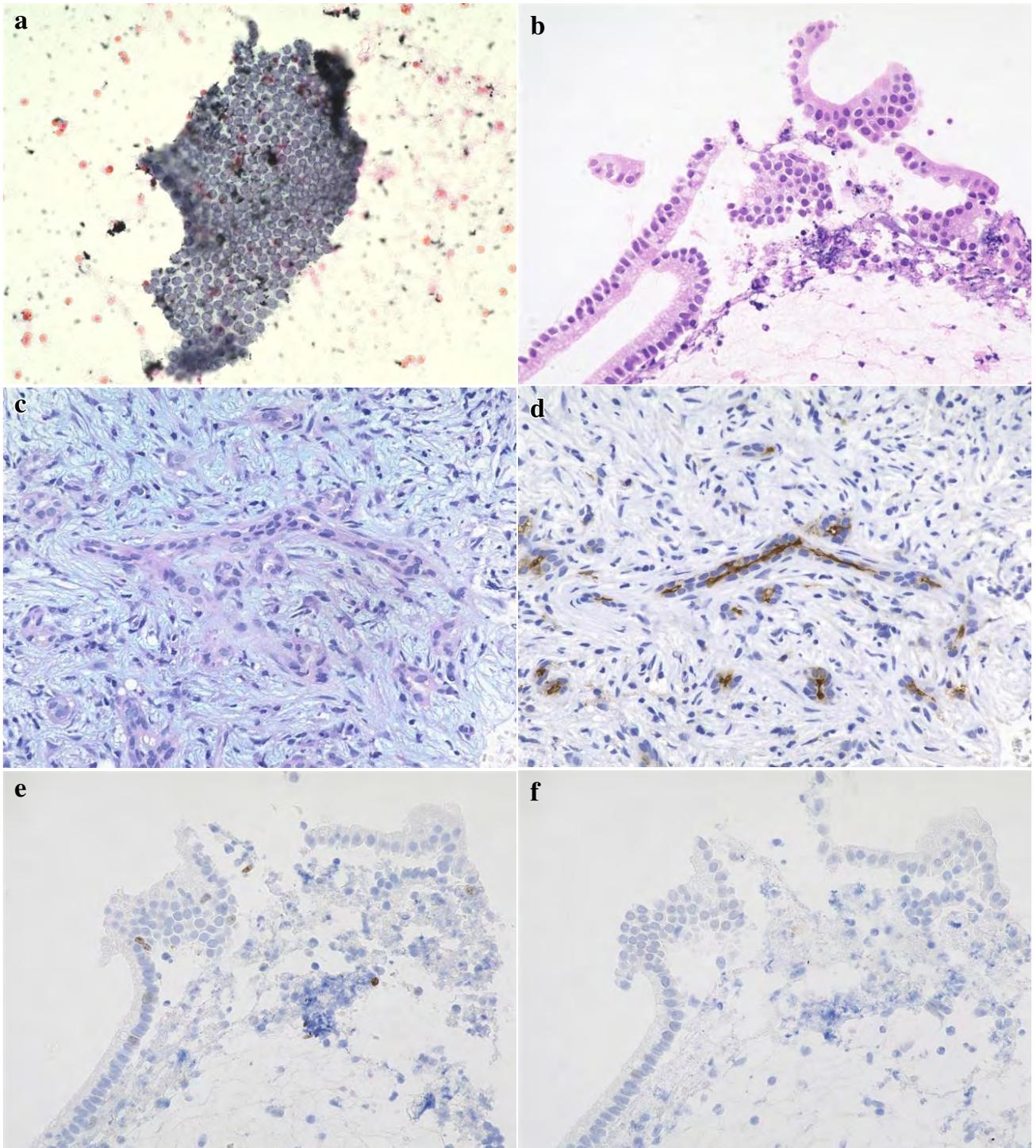


Photo. 4 Histological findings in the normal group

a : Cytological image of normal pancreatic ductal cells. Papanicolaou staining, original magnification, $\times 40$.

b : Corresponding histologic image of the pancreatic duct from the same patient. Hematoxylin-eosin staining, original magnification, $\times 40$.

c : Corresponding Alcian blue-PAS image from the same patient. Note the negative reaction in the normal ductal epithelial cells. Original magnification, $\times 40$.

d, e, f : Corresponding immunohistochemical image of the pancreatic duct from the same patient. (d) The pancreatic ductal cell membranes showed positive staining for MUC1. Original magnification, $\times 40$. (e) A few cells were weakly positive for Ki-67. Original magnification, $\times 40$. (f) Normal ductal cells were negative for p53. Original magnification, $\times 40$.

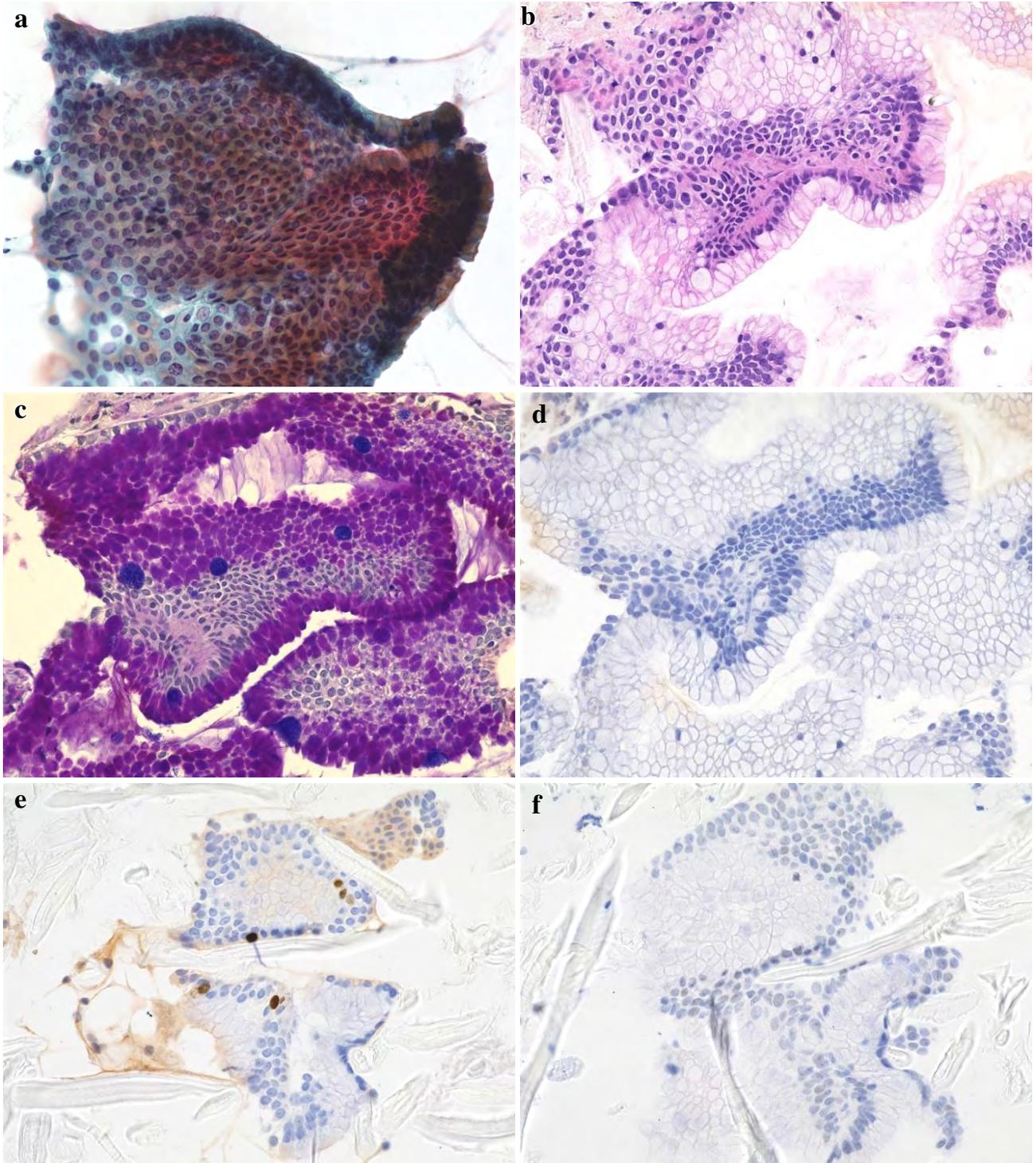


Photo. 5 Histopathological findings in the low-grade atypia group

a : Cytological image of low-grade atypia. The cytological specimens showed yellow mucin. Papanicolaou staining, original magnification, $\times 40$.

b : Corresponding histologic image of the same patient. Hematoxylin-eosin staining, original magnification, $\times 40$.

c : Corresponding Alcian blue-PAS image of the same patient. Most cells showed a positive PAS reaction in the cytoplasm, while only a few cells showed a positive reaction for Alcian blue. Original magnification, $\times 40$.

d, e, f : Corresponding immunohistochemical image of the same patient. (d) The reaction for MUC1 was negative. Original magnification, $\times 40$. (e) A few cells were positive for Ki-67. Original magnification, $\times 40$. (f) A few cells were weakly positive for p53. Original magnification, $\times 40$.

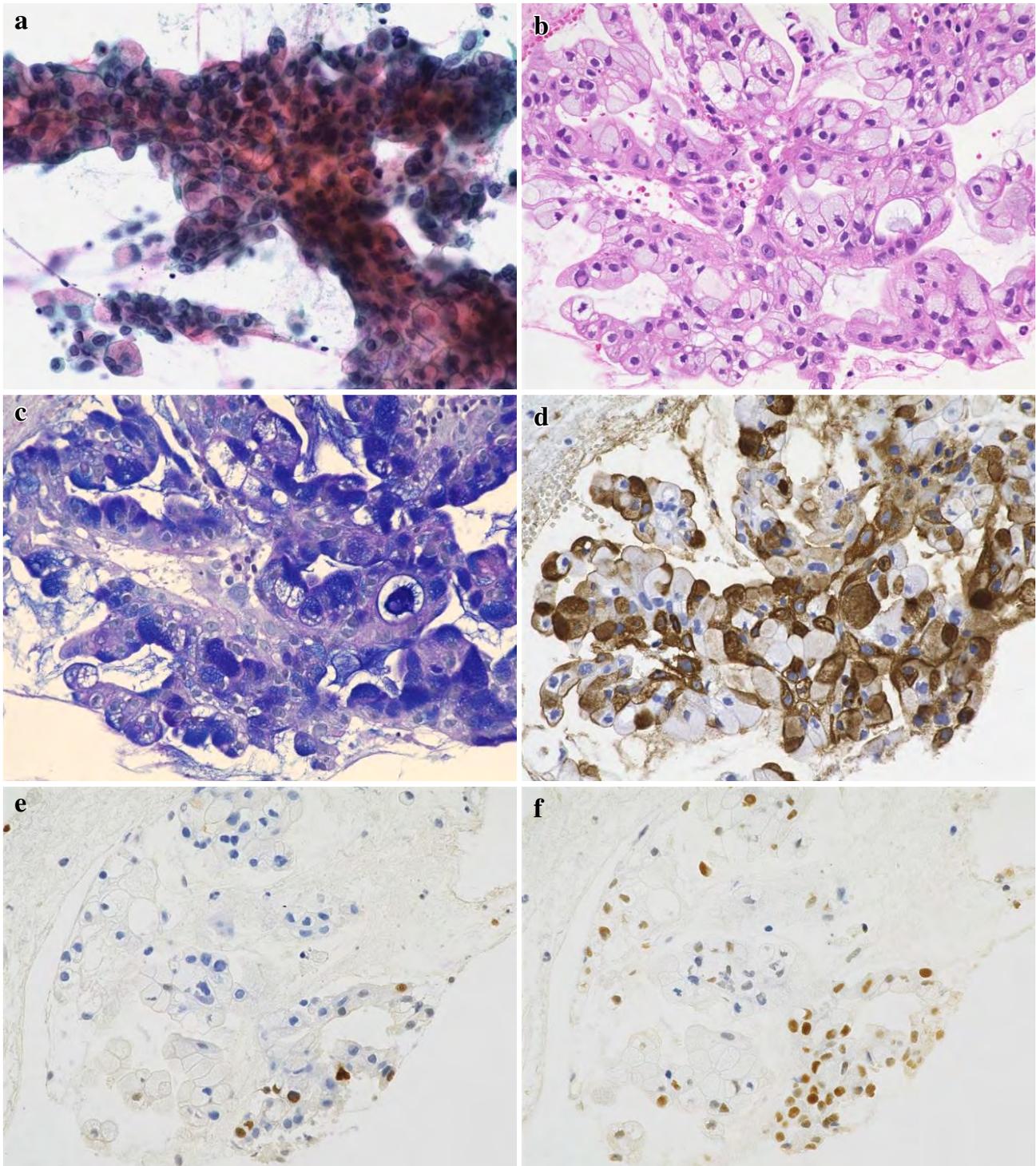


Photo. 6 Histopathological findings in a mucin-rich case of the high-grade atypia/carcinoma group

a : Cytological image of high-grade atypia. The cytological specimens showed marked nuclear atypia with irregular nuclear distance. Many atypical cells contained pink mucin. Papanicolaou staining, original magnification, $\times 40$.

b, c : Corresponding histologic image of the same patient. (b) Cells showing high-grade atypia showed a weakly eosinophilic cytoplasm. Hematoxylin-eosin staining, original magnification, $\times 40$. (c) Most cells showed a positive reaction for Alcian blue in the cytoplasm. Alcian blue-PAS staining, original magnification, $\times 40$.

d, e, f : Corresponding immunohistochemical image of the same patient. (d) The cell membrane and cytoplasm showed a positive reaction for MUC1. Original magnification, $\times 40$. (e) A few cells were positive for Ki-67. Original magnification, $\times 40$. (f) Most cell nuclei showed a positive reaction for p53. Original magnification, $\times 40$.

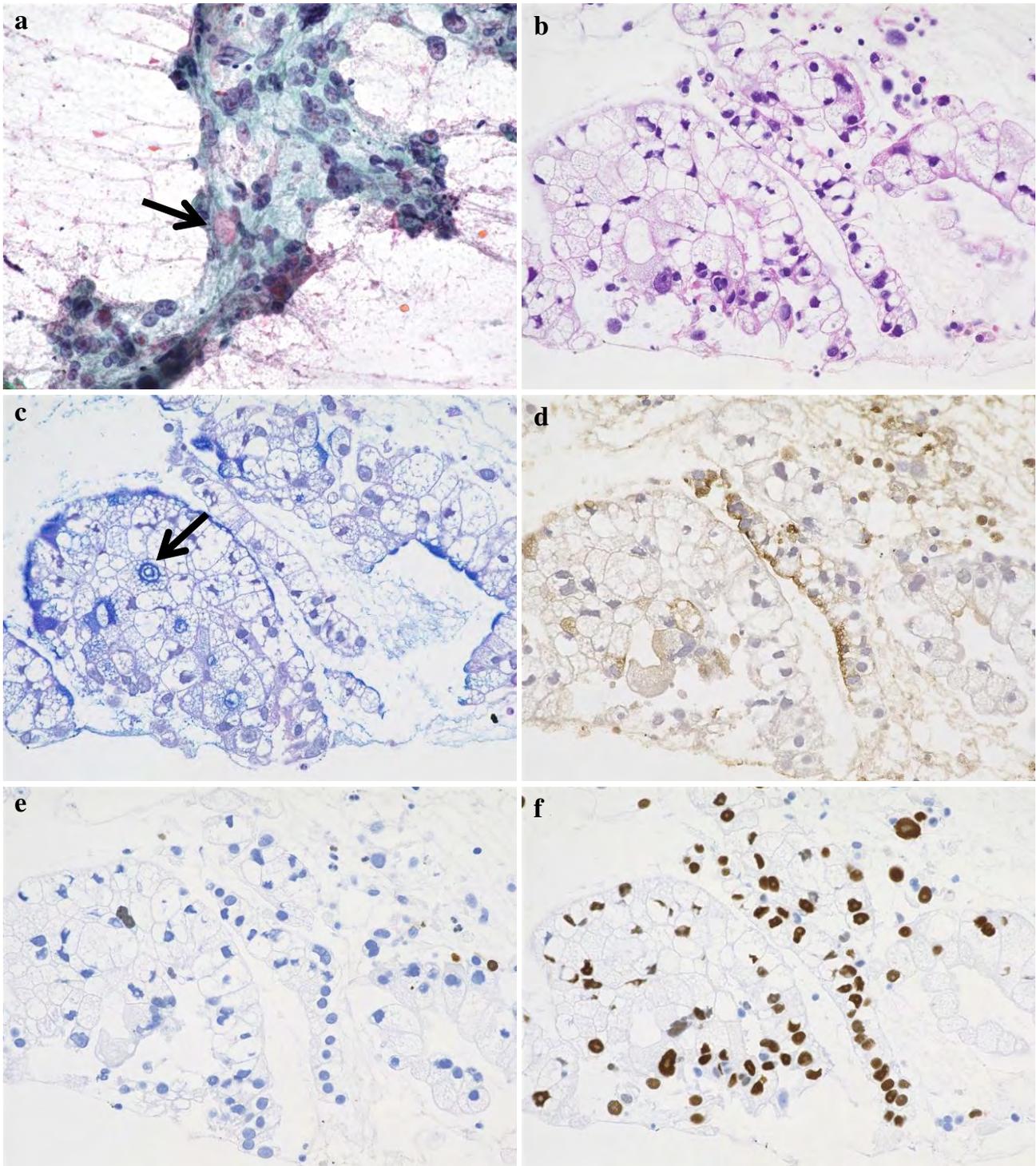


Photo. 7 Histopathological findings in a mucin-poor case of the high-grade atypia/carcinoma group
 a : Cytological image of high-grade atypia. Arrow indicates a few cells containing pink mucin. Papanicolaou staining, original magnification, $\times 40$.
 b , c : Corresponding histologic image of the same patient. (b) The cells showing high-grade atypia showed a clear cytoplasm. Hematoxylin-eosin staining, original magnification, $\times 40$. (c) Arrow indicates a few cells that showed a positive reaction for Alcian blue in the cytoplasm. Alcian blue-PAS staining, original magnification, $\times 40$.
 d , e , f : Corresponding immunohistochemical image of the same patient. (d) A positive reaction for MUC1 was seen at the cell membrane. Original magnification, $\times 40$. (e) A few cells were positive for Ki-67. Original magnification, $\times 40$. (f) Most cell nuclei showed a positive reaction for p53. Original magnification, $\times 40$.

Table 3 Histological and immunohistochemical characteristics of 97 EUS-FNA cases determined after processing by the cell block method

	Normal n = 5	Low-grade atypia n = 10	High-grade atypia/Carcinoma n = 82
Mucin			
-	4 (80.0)	1 (11.1)	3 (3.7)
+	1 (20.0)	8 (88.9)	78 (96.3) [†]
Alcian blue-PAS			
Red-purple	1 (100.0)	4 (50.0)	4 (5.1)
Blue	0 (0.0)	0 (0.0)	55 (70.5) [#]
Mixed	0 (0.0)	4 (50.0)	19 (24.4)
Percentage of positive cells			
MUC1	62.0 ± 16.4	10.6 ± 19.8	63.4 ± 29.3*
MUC2	0.0 ± 0.0	8.9 ± 18.3	2.3 ± 11.8
MUC5AC	10.0 ± 22.4	87.8 ± 12.0	49.9 ± 32.7 [#]
MUC6	0.0 ± 0.0	6.7 ± 10.0	1.8 ± 6.8
Ki-67	0.0 ± 0.0	3.3 ± 7.1	22.0 ± 19.4 [#]
p53	0.0 ± 0.0	5.6 ± 16.7	34.4 ± 32.0 [#]
SMAD4			
-	0 (0.0)	0 (0.0)	15 (19.0)
+	5 (100.0)	10 (100.0)	64 (81.0)

† : p < 0.05 vs. normal. # : p < 0.05 vs. normal and low-grade atypia. * : p < 0.05 vs. low-grade atypia. Data represent the means ± SD, and the percentages are indicated in parentheses.

る異型上皮であることが確認できた。このことは、軽度異型群には low-grade PanIN や IPMA 由来の胃型粘液を有する異型上皮、高度異型/癌群には high-grade PanIN、PDAC および IPMC 由来の胆嚢型粘液を有する異型上皮が高頻度に含まれていることを反映していると考えられる¹²⁾。非腫瘍性の膵管上皮では細胞診とセルブロックの標本上ほとんど粘液が認められないことも重要な所見であると考えられた。

石井の報告では胆嚢を除く膵胆道系にはもともと胃型粘液が存在するが、純粋な中性を示すことは少ない¹¹⁾。そのため桃色粘液を認めてもすぐに腫瘍性と考えすることはできない（中性であれば腫瘍は否定的）としている。われわれの結果との解離の理由は、EUS-FNA では病変部のみを穿刺し検体を採取していることが関与している可能性がある。つまり、エコー上描出可能な結節や嚢胞を穿刺するため、化生性変化や炎症性変化を有する上皮成分の混入が少ないと考えられる。今回検討した EUS-FNA 検体では桃色粘液を有する非腫瘍性上皮を採取する頻度が低い可能性が示唆される。

さらに、高度異型/癌群において粘液を有する症例は、細胞診検体に比して、セルブロック検体では高かった。これは、細胞診検体では Papanicolaou 染色のみで粘液の有無を判定しているが、セルブロック検体は Alcian blue-PAS 重染色にて詳細に判定しているためであると考えられた。細胞

診検体では大型重積集塊が出現することも多く、内部に含まれる粘液の有無や色を判断するのは困難なことが少なくない。大型重積集塊の中心部は染色液が抜けきれず、オレンジ G やエオジンの色を呈することがあるため、重積の少ない、同様の核所見を有する細胞集塊で判断するなど注意が必要である。また、軽度異型や高度異型/癌群においては桃色や橙色、黄色粘液が混在して出現することが多かったが、PDAC や IPMC の周囲に存在する IPMA や PanIN が EUS-FNA によって同時に採取されてくるためであると考えられる。優位な粘液の色を構造異型、細胞異型と併せて判断することが重要である。さらに、癌に関してはさまざまな形質をとることがあるため、粘液が混在した可能性も考えられた。

非腫瘍性の膵管上皮は細胞膜上に MUC1 の発現を認めるのに対し、高度異型/癌群では細胞膜と細胞質内に高発現していた。MUC1 の発現パターンの異常は膵癌だけでなく¹³⁾乳癌でも報告されており¹⁴⁾、MUC1 の細胞質内での高発現は、膵臓の高度異型や悪性の病変を示唆する所見であると考えられた。

膵管上皮は Goblet cell metaplasia を起こすことがある。Goblet cell metaplasia は桃色粘液を有し、乳頭状を示すが、重積や極性の乱れはなく、細胞は小型均一であるため鑑別可能である¹⁵⁾。

壊死は高度異型/癌群でのみ認められたため、壊死の出

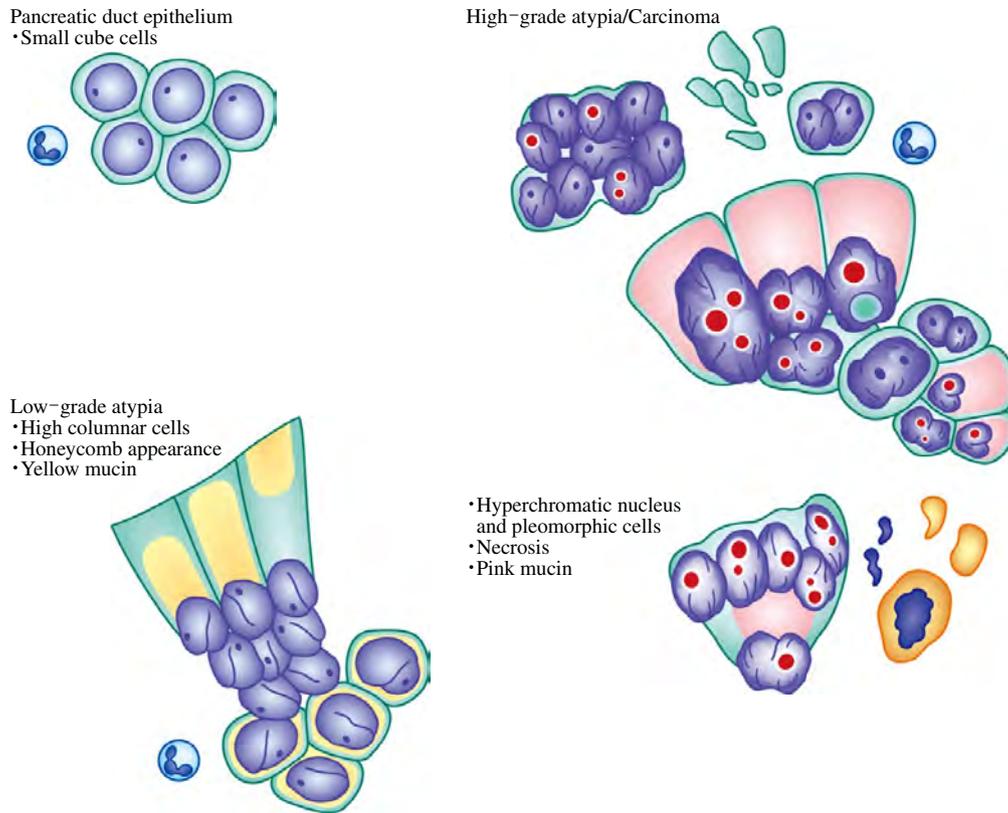


Fig. 1 Schematic representation of the cytological features of EUS-FNA samples obtained from the pancreas (Papanicolaou staining)

From the cytological viewpoint, EUS-FNA samples obtained from the pancreas are classified into 3 categories: pancreatic duct epithelium, low-grade atypia, and high-grade atypia/carcinoma. This characteristic features of each category are described. In the "normal pancreatic duct epithelium" category, small cuboidal cells without atypia or mucin are found. Cytologically, this category is estimated as "negative." In the "low-grade atypia" category, the cells show a honeycomb appearance or occur in papillary clusters. They also show disordered polarity and irregular arrangement, high columnar cytoplasm and nuclear grooves, but no necrosis: the nucleus-to-cytoplasm (N/C) ratio in the low-grade atypia category is lower than that in the high-grade atypia/carcinoma category. MUC5AC-positive yellow mucin, suggestive of gastric mucin, is present in the cytoplasm of the cells with low-grade atypia. Cytologically, this category is estimated as "indeterminate." This category includes PanIN-1, 2 and intraductal papillary mucinous adenoma (IPMA). In the "high-grade atypia/carcinoma" category, various-sized pleomorphic cells with a high N/C ratio, hyperchromatic nuclei with prominent nucleoli, drunken honeycomb are seen, with occasional necrosis. Keratinization and multinucleated cell infiltration are sometimes observed. High-grade atypical cells contain MUC1-positive pink mucin, suggestive of pancreatobiliary mucin. Cytologically, this category is estimated as "positive," examples include PanIN-3, pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) and intraductal papillary mucinous carcinoma (IPMC).

現は、悪性を積極的に考える重要な所見であるといえる。ただし、炎症細胞壊死や嚢胞内容物との鑑別が必要である。炎症細胞壊死は背景に炎症細胞がみられ、その炎症細胞と同等の大きさを示すため、腫瘍壊死との鑑別は可能であると考えられた。

また乳頭状集塊については正常群では全例認められなかったため、乳頭状集塊が認められたときには、軽度異型以上の病変が示唆される。扁平上皮化生について有意差は得られなかったが、高度異型/癌群でのみ出現していたため、EUS-FNA 検体での悪性を示唆する所見の一つであると考えられる。本研究対象においても、扁平上皮への分化を示す細胞がみられた症例で腺扁平上皮癌の診断にいたった症

例があった。

胃小窩上皮は円柱細胞の集塊で、杯細胞様に黄色調粘液を含む。十二指腸上皮はシート状集塊に杯細胞が混在する。本検討でも化生や再生性の変化を伴う胃十二指腸の上皮と、膵臓の軽度異型群との鑑別が困難となる症例があった。EUS-FNA 検体では、穿刺時に消化管粘膜が混入する可能性を十分考慮して診断することが重要である。

癌抑制遺伝子産物 p53 は PanIN-3 以上の病変で発現異常を示すことが報告されており⁶⁾、本検討でも、増殖にかかわる Ki-67 とともに、高い陽性率は悪性由来を示唆する重要な所見であることが示された。また癌抑制遺伝子産物 SMAD4 は PanIN-3 以上の病変で発現低下・消失となるこ

とが報告されており⁶⁾, 本検討からも SMAD4 が陰性の場合には悪性由来の可能性が高いことが示された。

非腫瘍性疾患の EUS-FNA 症例が少ないため神経内分泌腫瘍, 腎細胞癌の症例で採取された膵管上皮を正常群として本研究に用いたが, 今後は解剖例などを用いた正常群の検討が必要と考えられる。

細胞形態については, 高分化腺癌などは細胞異型が軽度であるなど, 所見の取り方にばらつきが大きくなり, スコア化が困難であったため検討項目からは除外した。分化度別に詳細な個々の細胞形態についての検討を行うことが今後の課題であるが, 粘液や壊死の有無など, 本研究で得られた結果は細胞学的診断のために有用である。

最後に, 膵臓の EUS-FNA 検体は, 膵液に比して新鮮な細胞が多量に採取される。免疫組織化学的検索施行のためセルブロック検体も同時に採取することが基本であるが, 壊死が多い場合や, 検体が細分されて採取された場合など, セルブロック検体を十分採取することが困難であった場合に, 細胞診検体で膵癌の可能性を指摘することが可能である¹⁶⁾。膵嚢胞性疾患に対して EUS-FNA を施行することは播種などの危険性から慎重な意見もあるが, 生命予後には関与しないため積極的に実施するとの意見もある¹⁷⁾。膵臓 EUS-FNA 検体による細胞診の施行は, IPMC も含め膵癌の診断率向上に大きく貢献するため, EUS-FNA に熟練した内視鏡科医と緊密な連携のもと, 積極的に施行していくことが望ましい。

V. 結 語

EUS-FNA における膵病変の診断には, 細胞診検体の背景, 構造, 細胞異型だけでなく, 粘液の所見も重要であると考えられた。またセルブロック用検体も同時に採取し, 粘液染色や免疫組織化学的検索も行い, 総合的に判断することが正確な診断につながる。

筆者らは, 開示すべき利益相反状態はありません。

謝辞 本論文を投稿するにあたり, ご協力いただいた当センター内視鏡科の西村 誠先生, 松川美保先生, 藤井悠子先生に深謝いたします。

Abstract

Objective : To improve the accuracy of histopathological diagnosis of pancreatic neoplasms, this study was aimed at clarifying the histological findings and the cytological findings of pancreatic tumors in EUS-FNA specimens processed by the conventional cytological smear method

and cell block method.

Study Design : We investigated the data of 97 subjects who underwent EUS-FNA for pancreatic disease at our hospital between June 2013 and May 2016. The specimens were divided into three groups according to the cytological findings : normal, low-grade atypia, and high-grade atypia/carcinoma. The cytological, histological and immunohistochemical findings, as well as the clinical background, of each group were examined.

Results : Necrosis and papillary clumps were observed in 49% and 87%, respectively, of specimens from the high-grade atypia/carcinoma group. Gastric and pancreatobiliary mucus were frequently observed in the low-grade atypia group and high-grade atypia/carcinoma group, respectively. Immunohistochemistry revealed a high rate of positivity for Ki-67 and p53 in the specimens from the high grade atypia/carcinoma group. While 19% of the specimens from the high-grade atypia/carcinoma group showed negative staining for SMAD4, all the cases from the other two groups showed a positive reaction for SMAD4.

Conclusion : These results suggest that evaluation for the presence/absence of mucus and expression of cancer-related proteins is as important as that of conventional cytological features, such as the background, cell structure and cellular atypia, for the diagnosis of pancreatic disease using EUS-FNA specimens. Comprehensive analyses using cytology and simultaneous immunohistochemistry using specimens processed by the cell block method enable precise diagnosis pancreatic neoplasms.

文 献

- 1) Vege, S. S., Ziring, B., Jain, R., Moayyedi, P., Clinical Guidelines Committee, American Gastroenterology Association. American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology* 2015 ; 148 : 819-822.
- 2) 内藤善哉, 中泉昭彦, 大久保文彦, 片山博徳, 清水通生, 白石泰三・ほか. 膵臓. 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. 口腔/唾液腺/消化管/肝胆道系/膵臓. 東京 : 金原出版 ; 2015. 257-312.
- 3) 中泉昭彦, 竹中明美, 編. 膵胆道領域の細胞診—膵液・胆汁細胞診を中心に—. *病理と臨* 2009 ; 27 : 561-568.
- 4) 日本膵臓学会, 編. 膵癌取り扱い規約 第 7 版. 東京 : 金原出版 ; 2016.
- 5) 平岡伸介. 膵管内腫瘍に由来する浸潤癌の診断根拠—通常型膵管癌との鑑別を中心に—. *病理と臨* 2013 ; 31 : 277-284.
- 6) 福嶋敬宜. 膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) と膵上皮内腫瘍性病変 (PanIN) の診断と意義. *病理と臨* 2013 ; 31 : 268-276.
- 7) 山口 浩, 永田耕治, 清水道生. 膵粘液産生性腫瘍の病理診断. *病理と臨* 2009 ; 27 : 539-545.
- 8) Giordagze, T. A., Peterman, H., Baloch, Z. W., Furth, E. E., Pasha, T., Shiina, N., et al. Diagnostic utility of mucin profile in fine-needle aspiration specimens of the pancreas : an immunohistochemical study with surgical pathology correlation. *Cancer*

- 2006 ; 108 : 186-197.
- 9) Wang, Y., Gao, J., Li, Z., Jin, Z., Gong, Y., Man, X. Diagnostic value of mucins (MUC1, MUC2 and MUC5AC) expression profile in endoscopic ultrasounds-guided fine-needle aspiration specimens of the pancreas. *Int J Cancer* 2007 ; 121 : 2716-2722.
 - 10) Chhieng, D. C., Benson, E., Eltoun, I., Eloubeidi, M. A., Jhala, N., Jhala, D., et al. MUC1 and MUC2 expression in pancreatic ductal carcinoma obtained by fine-needle aspiration. *Cancer* 2003 ; 99 : 365-371.
 - 11) 石井恵子. 胃型粘液を発現する病変 : 子宮・肺・卵巣・膵胆道系. *THE CHEMICAL TIMES* 2009 ; 214 : 17-21.
 - 12) Nagata, K., Horinouchi, M., Saitou, M., Higashi, M., Nomoto, M., Goto, M., et al. Mucin expression profile in pancreatic cancer and the precursor lesions. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2007 ; 14 : 243-254.
 - 13) Higashi, M., Yokoyama, S., Yamamoto, T., Goto, Y., Kitazono, I., Hiraki, T., et al. Mucin expression in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration specimens is a useful prognostic factor in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas* 2015 ; 44 : 728-734.
 - 14) Iizuka, M., Nakanishi, Y., Fuchinoue, F., Maeda, T., Murakami, E., Obana, Y., et al. Altered intracellular region of MUC1 and disrupted correlation of polarity-related molecules in breast cancer subtypes. *Cancer Sci* 2015 ; 106 : 307-314.
 - 15) Campbell, F., Verbeke, C. S. *Pathology of the Pancreas. A Practical Approach*. London : Springer : 2013 : 52.
 - 16) Baek, H. W., Park, M. J., Rhee, Y. Y., Lee, K. B., Kim, M. A., Park, I. A. Diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology of pancreatic lesions. *J Pathol Transl Med* 2015 ; 49 : 52-60.
 - 17) Ngamruengphong, S., Xu, C., Woodward, T. A., Raimondo, M., Stauffer, J. A., Asbun, H. J., et al. Risk of gastric or peritoneal recurrence, and long-term outcomes, following pancreatic cancer resection with preoperative endosonographically guided fine needle aspiration. *Endoscopy* 2013 ; 45 : 619-626.
-

症 例

尿細胞診が発見の契機となった膀胱内に発生した
尖圭コンジローマの1例

橋田 宗祐 藤原 聡枝 寺井 義人 大道 正英

大阪医科大学産婦人科学教室

背景：尖圭コンジローマは通常、外陰部に発生し、膀胱内に発生する頻度はまれである。膀胱コンジローマは血尿や頻尿、尿閉などの自覚症状を契機に発見されることが多い。今回、無症状であったがスクリーニングで行われた尿細胞診が発見の契機となった膀胱コンジローマの症例を経験した。

症例：症例は37歳、女性で既往歴にSLEがあり、SLE脳症が原因で発症した神経因性膀胱のため自己導尿を行っていた。過去に外陰部の尖圭コンジローマに対して焼灼術を施行している。4年後に定期検診の尿細胞診でコロサイトーシスを起こした細胞を認め、膀胱鏡検査を行ったところ膀胱内に尖圭コンジローマの増殖を認め、膀胱鏡下に病変を摘出した。以降に膀胱内の再発は認めていない。

結論：非侵襲的な尿細胞診が膀胱コンジローマを発見する契機となりうる。免疫抑制状態、自己導尿中、外陰部コンジローマ病変の存在など、膀胱コンジローマのリスク因子をもつ患者には、尿細胞診による定期的な経過観察が必要であることが示唆された。

Key words : Condyloma acuminatum of the urinary bladder, Urinary cytology, Koilocytosis, Case report

る尖圭コンジローマの症例を経験したので報告する。

I. はじめに

尿細胞診は低侵襲に尿路系悪性腫瘍を探索する手段として広く用いられている¹⁾。尖圭コンジローマはヒトパピローマウイルス (human papillomavirus : HPV) の感染により発症し、HPVに暴露されやすい外陰部に発症する頻度が高い。一方で感染の機会に乏しい膀胱内に発生することはまれである²⁾。膀胱内に発生する場合は血尿や頻尿、尿閉などの自覚症状を契機に発見されることが多いとされる。今回、尿細胞診が発見の契機となった膀胱内に発育す

Condyloma acuminatum of the urinary bladder that was diagnosed by urinary cytology—A case report—

Sosuke HASHIDA, M. D., Satoe FUJIWARA, M. D., Yoshito TERAJ, M. D., Masahide OHMICHI, M. D.

Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka Medical College
論文別刷請求先：〒569-8686 大阪府高槻市大学町2の7 大阪医科大学産婦人科学教室 橋田宗祐

平成29年10月7日受付

平成30年4月10日受理

II. 症 例

患者：37歳、女性、未婚妊。

主訴：なし。

既往歴：20歳時より systemic lupus erythematosus (SLE)。

現病歴：20歳時よりSLEと診断され、ステロイド内服を開始した。28歳時、SLE脳症から誘発される神経因性膀胱を発症し、自己導尿を開始した。自己導尿開始以降、半年ごとの尿細胞診を受けていた。33歳時、外陰部に尖圭コンジローマ病変が出現したため、焼灼術で治療し、その後は外陰部にコンジローマの再発を認めず経過した。37歳時、尿細胞診で核腫大と軽度の核濃染を認める扁平上皮細胞を認めた (Photo. 1)。膀胱鏡では膀胱内に白色の隆起性病変を認め、生検で尖圭コンジローマと診断されたため、膀胱鏡下で病変部切除を行った (Photo. 2)。摘出標本から悪性所見は認めなかった (Photo. 3)。追加治療は行わずに経過観察しており、現在までの術後7年間、再発は認めていな

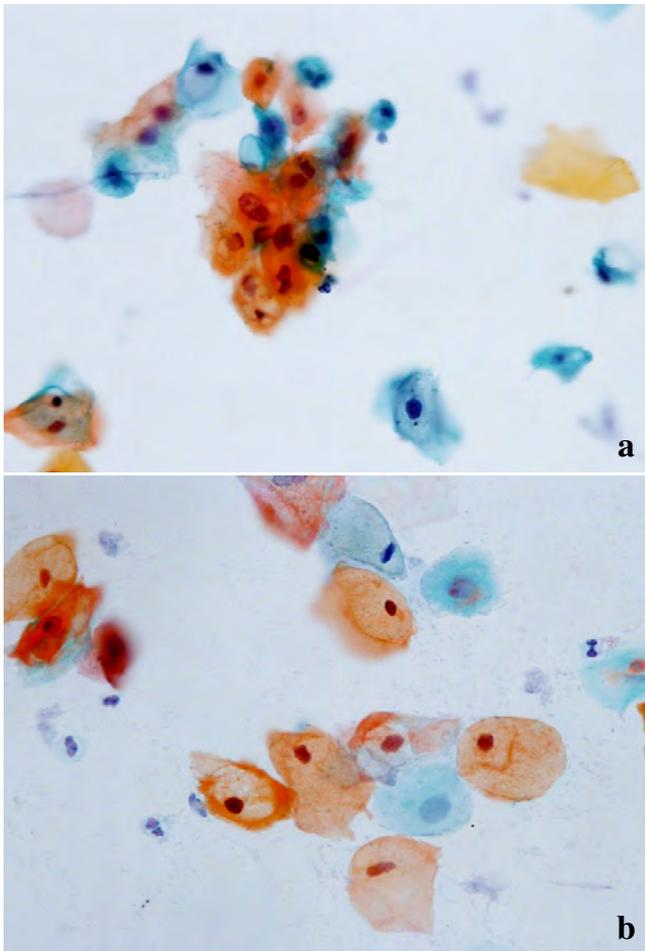


Photo. 1 Urinary cytology (Papanicolaou staining : a, b, $\times 40$)
 a : Atypical cells stained by orange G with nuclear swelling.
 b : Squamous cells with koilocytosis.

い.

III. 細胞所見

尿細胞診では、きれいな背景の中にオレンジ G 好性の比較的大きな細胞質をもち、核の腫大した細胞集塊を認める (Photo. 1)。核周囲明庭を認め、扁平上皮細胞の HPV 感染を示唆する。

IV. 組織所見

膀胱内に白色の隆起性病変を認めた。HE 染色標本では膀胱尿路上皮は重層扁平上皮に置換されており、乳頭状の増殖を示す (Photo. 3)。扁平上皮の増殖は著しく、核分裂像や多核が出現している。有棘細胞層にはコイロサイトーシスがみられる。基底細胞層には異型性はみられない。

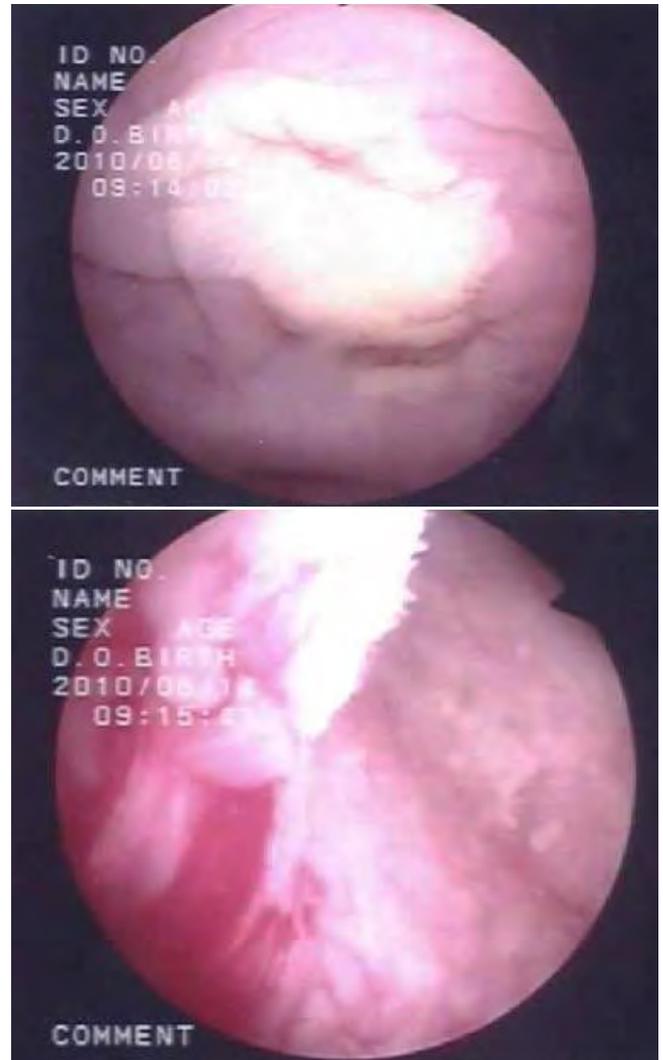


Photo. 2 Cystoscopy findings
 There were white protruding lesions in the urinary bladder.

V. 考 察

尖圭コンジローマは HPV によるウイルス性疣贅の一種である。HPV はパポウイルス科に属する直径 50 nm の DNA ウイルスであり、扁平上皮の増殖を起こして疣贅を形成する。HPV 感染は主に性行為によって成立し、sexually transmitted diseases (STD) の中に含まれている。多くは潜伏期間を 2 ヶ月程度として発症し、男性では陰茎の冠状溝、亀頭部、包皮内板や尿道口、肛門周囲に、女性では大小陰唇、膣、会陰部、肛門周囲に好発する。膀胱内に局限する尖圭コンジローマの報告はこれまでに 30 例に満たず、膀胱に発生することはまれである²⁾。発生の機序は、HPV の感染によって尿路上皮が扁平上皮化生を起こし尖

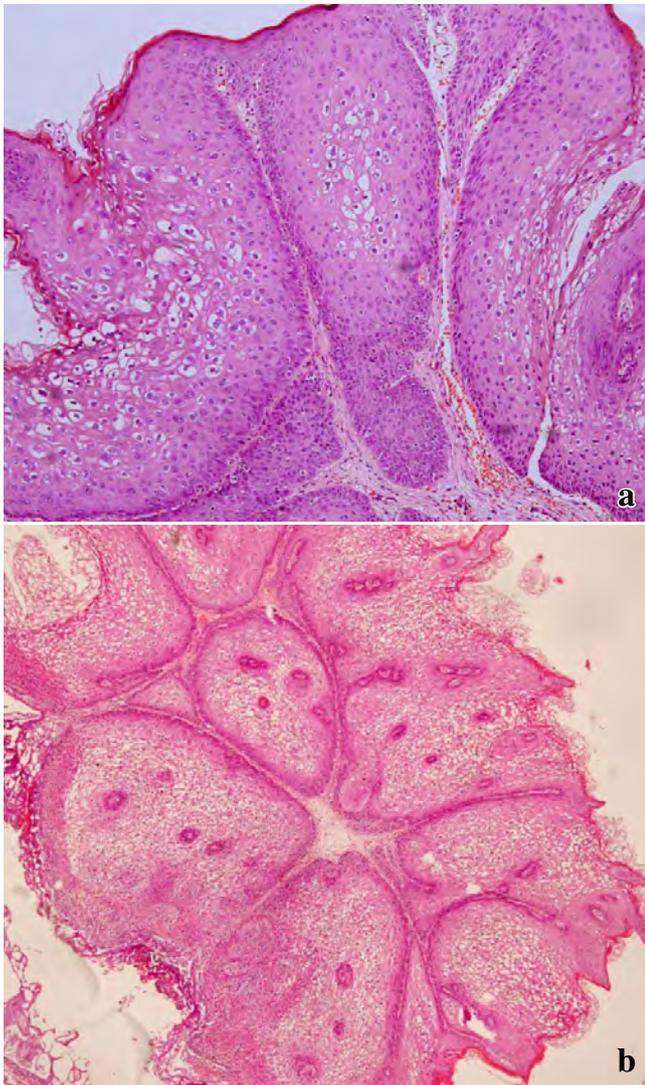


Photo. 3 Histological findings
Papillary squamous epithelium with koilocytosis (HE staining; a, $\times 4$, b, $\times 1$).

圭コンジローマが発育するとされる³⁾。通常、膀胱コンジローマは血尿や頻尿、尿閉などの自覚症状を契機に発見され、無症状で発見されることはまれである⁴⁾。

また、過去の報告によれば、膀胱コンジローマのリスクとして外陰部コンジローマ病変、免疫抑制剤の内服やカテーテル操作の既往が挙げられている²⁾。膀胱コンジローマのリスクをもつ患者は少ない。婦人科領域においては、子宮頸癌の根治術である広汎子宮全摘術の術後に排尿障害が起これ、患者は自己導尿を余儀なくされる。膀胱コンジローマの頻度はまれであるが、われわれが外来管理している患者の中にまだ指摘されない膀胱コンジローマをもつ患者が存在している可能性がある。

本例は、外陰部コンジローマ治療の既往、免疫抑制剤の内服、尿道カテーテル操作という膀胱コンジローマのリス

ク因子をもち、無症状ではあったがスクリーニングで施行されていた尿細胞診を契機に膀胱コンジローマが発見された1例である。HPVの感染によりコイロサイトーシスを起こした尿路上皮細胞が尿細胞診で検出された。尿細胞診を契機として発見された膀胱コンジローマの報告は、われわれが文献検索した範囲では認められない。

尿細胞診は膀胱コンジローマの非侵襲的スクリーニングとして有用である可能性がある。膀胱コンジローマは膀胱鏡下の生検により診断される。しかしながら血尿や頻尿、尿閉などの膀胱コンジローマを疑う症状がないかぎり膀胱鏡検査は行われず、また膀胱鏡検査の侵襲度は高い。尿細胞診であれば侵襲を伴うことがないので、膀胱コンジローマのハイリスク患者に対して、有効なスクリーニング方法であると思われる。尿細胞診の膀胱癌に対する感度が37%との報告はあるが、膀胱コンジローマに対する感度・特異度の報告はわれわれが調べたかぎりにおいて認められない⁵⁾。

また近年、コンジローマの罹患が膀胱癌を含む泌尿生殖器系の悪性腫瘍の発症頻度に相関するという報告もあり^{6,7)}、早期に膀胱コンジローマを発見することが膀胱癌の早期発見に繋がる可能性がある。膀胱コンジローマの早期発見、しいては膀胱癌の早期発見のために、尿細胞診によるスクリーニングは有用であることが示唆される。

VI. 結 語

非侵襲的に行える尿細胞診は膀胱内尖圭コンジローマ発見の契機となりうる。免疫抑制状態、自己導尿中、外陰部コンジローマ病変の存在など、膀胱内コンジローマのリスクのある患者には尿細胞診による定期的な経過観察も考慮すべきである。

著者らは開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Background : Condyloma acuminatum (CA) is a warty lesion that commonly affects the external genitalia and mucocutaneous junctions. CA of the urinary bladder is rare, and often manifests with symptoms such as hematuria, pollakiuria and enuresis. Herein, we report a case of an asymptomatic patient with CA of the urinary bladder, in whom urinary cytology led to the diagnosis.

Case : A 37-year-old woman suffering from SLE encephalopathy was in the habit of self-catheterizing because of neurogenic bladder dysfunction. She had a previous history of cauterization for CA of the external genitalia. Four years after the cauterization treatment for CA of

the external genitalia, urinary cytology revealed atypical cells with koilocytosis. We performed cystoscopy, which revealed white protruding lesions in the urinary bladder, suggestive of CA of the urinary bladder. We treated the condition primarily by resection of the lesions. Since then, there has been no evidence of recurrence of CA of the bladder.

Conclusion : This case suggests that urinary cytology can be a useful non-invasive test for the diagnosis of bladder CA. We propose that periodic urinary cytology might be useful in patients at risk of developing CA of the bladder, such as those who are in an immunocompromised state, practice self-catheterization and/or suffer from genital CA.

文 献

- 1) Comloj, E. Urinary cytology in bladder cancer. *Urologia* 2015 ; 82 (4) : 203-205.
- 2) Jeje, E. A. Condyloma acuminata of the bladder in benign prostatic obstruction. *Niger Postgrad Med J* 2015 ; 22 (3) : 189-193.
- 3) Chrisofos, M. HPV 16/18-associated condyloma acuminatum of the urinary bladder. *Int J STD AIDS* 2004 ; 15 (12) : 836-838.
- 4) Guo, C. C. Noninvasive squamous lesions in the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 2006 ; 30 (7) : 883-891.
- 5) Xie, Q. Diagnostic Value of urine cytology in bladder cancer. A Meta-Analysis. *Anal Quant Cytopathol Histpathol* 2016 ; 38 (1) : 38-44.
- 6) Nordenvall, C. Cancer risk among patients with condylomata acuminata. *Int J Cancer* 2006 ; 119 (4) : 888-893.
- 7) Guma, S. Papillary urothelial carcinoma with squamous differentiation in association with human papilloma virus. *Am J Clin Exp Urol* 2016 ; 4 (1) : 12-16.

症 例

Superficial CD34-positive fibroblastic tumor の細胞学的検討

松重 貴大 桑本 聡史 山田 恭子 持田 洋利
遠藤由香利 大野千恵子 堀江 靖

鳥取大学医学部附属病院病理部

背景：Superficial CD34-positive fibroblastic tumor は 2014 年に Carter らによって中間悪性度腫瘍として提唱された軟部腫瘍の新規疾患概念である。今回われわれは本腫瘍の 1 例を経験し、その細胞像について検討したので報告する。

症例：18 歳，男性。右大腿遠位内側に 9 cm の皮下腫瘤を生じ，広範切除術が施行された。切除検体から圧挫・捺印・液状化細胞診標本を作製した。いずれも血管間質や慢性炎症細胞浸潤を示す背景に，異型細胞を多量に認めた。これらの細胞は紡錘形で好酸性顆粒状の胞体を有し，細胞境界は不明瞭，核は多形性を示し核内細胞質偽封入体も散見した。壊死はみられず，核分裂像は極少数であった。免疫細胞化学にて異型細胞は CD34 に強陽性を示した。

結論：核内細胞質偽封入体を含む多形性核は一見，高悪性度腫瘍を思わせるが，壊死の欠如や核分裂像の少なさが一般的な高悪性度肉腫と異なっており，さらに特徴的な臨床像や CD34 陽性所見と併せることで，本腫瘍を推定し鑑別診断に挙げることが可能と思われた。

Key words : Superficial CD34-positive fibroblastic tumor, Cytology, Immunocytochemistry, Case report

I. はじめに

Superficial CD34-positive fibroblastic tumor (以下，SCD34FT) は，2014 年 Carter らによって中間悪性度腫瘍として提唱された軟部腫瘍の新規疾患概念である¹⁾。本腫瘍は成人の四肢（主に下肢）または体幹の皮下筋膜上に限局した境界比較的明瞭な腫瘤として生じ，緩徐な増殖を示す。局所再発や転移はまれで，予後は一般に良好とされる。

組織学的には多形性核と豊富な好酸性細胞質を有する紡錘形細胞の束状増殖からなり，CD34 にびまん性強陽性を示すことを特徴とする。本腫瘍についての細胞診報告例は少ない²⁾。われわれは本腫瘍の 1 例を経験し，その臨床像，病理所見，超微形態所見および染色体異常についてすでに報告した³⁾。今回の報告では，本例の切除検体を用いて作製した細胞診標本の所見について検討したので，その細胞学的鑑別診断ならびに鑑別点と併せて報告する。

II. 症 例

患者は 18 歳，男性。右大腿遠位内側に 9 cm の皮下腫瘤を生じ，生検ののち広範囲切除術が施行された³⁾。切除検体から圧挫・捺印ならびに液状化細胞診標本 (BD Sure-Path™ を使用) を作製し，Papanicolaou 染色，Giemsa 染色および PAS 染色にて観察した。

Cytological investigation of superficial CD34-positive fibroblastic tumor

Takahiro MATSUSHIGE, C. T., I. A. C., Satoshi KUWAMOTO, M. D., Kyoko YAMADA, C. T., J. S. C., Hirotochi MOCHIDA, C. T., J. S. C., Yukari ENDO, C. T., I. A. C., Chieko ONO, C. T., I. A. C., Yasushi HORIE, M. D.

Division of Pathology, Tottori University Hospital

論文別刷請求先 〒 683-8504 鳥取県米子市西町 36 の 1 鳥取大学医学部附属病院病理部 松重貴大

平成 29 年 10 月 17 日受付

平成 30 年 2 月 28 日受理

III. 細胞学的所見

Papanicolaou 染色にて圧挫・捺印・液状化細胞診標本のいずれも、孤在性から集塊で出現する異型細胞を多量に認めた (Photo. 1a)。集塊の細胞密度は高く、細胞境界は不明瞭であった。個々の異型細胞は長紡錘形で好酸性顆粒状の胞体を有し、特定のパターンは示さずランダムに配列していた。また、集塊の辺縁では細胞のほつれにより細線維状になった細胞質が多数突出しているのが観察された。核は主に紡錘形を示したが大小不同や核形不整を示すなど多形性が目立ち、核内細胞質偽封入体を示す細胞も多数散見された (Photo. 1b)。核膜は薄く、クロマチンは細～粗顆粒状で濃染傾向は乏しかった。核小体を有する細胞も散見され、特に液状化細胞診標本ではこの所見が目立った (Photo. 1e)。核分裂像は極少数であった。背景には壊死は認めず、若干の線維血管間質やリンパ球を主体とする多数の慢性炎症細胞の混在がみられた (Photo. 1c)。

Giemsa 染色では、異型細胞は大型で不定型の多形性核を有する細胞として観察され、核クロマチンは繊細、核内には大小複数個の核小体がみられた (Photo. 1d)。背景には多量のリンパ球に加えて、赤紫色の顆粒を有する肥満細胞も多数観察された。PAS 染色では異型細胞にグリコーゲン等の陽性物質は認めなかった。また液状化細胞診検体の残検体から免疫細胞化学標本作製したところ、異型細胞は CD34 に強陽性を示した (Photo. 1f)。Cytokeratin AE1/AE3 染色は陰性であった。

IV. 組織学的所見

組織学的所見については以前に述べたとおりである³⁾。すなわち、肉眼的に腫瘍は境界明瞭で皮下から筋膜上に存在する黄色調の充実性腫瘍として観察され (Photo. 2)、組織学的には好酸性顆粒状の紡錘形細胞質と多形性に富む核を有する細胞の束状ないし不規則な充実性増殖を示した (Photo. 3)。核分裂像は 2 個/50HPF 認めた。背景にはリンパ球を主体とする若干の慢性炎症細胞浸潤や、線維血管間質の介在がみられた。免疫組織化学的染色では増生細胞は CD34 にびまん性強陽性を示し、CD31, Desmin, α -SMA, S-100 蛋白, Cytokeratin AE1/AE3, EMA, bcl-2, c-kit には陰性で、また STAT6 の核内発現は認めなかった。INI1 の発現は保たれていた。Ki-67 labeling index = 8.6% を示した。以上の所見より、SCD34FT と診断された。

V. 考 察

SCD34FT の細胞所見を記載した報告は現在のところ Li らによる捺印細胞診の 1 例のみである²⁾。その報告によると、異型が弱く核クロマチンは繊細で核小体の目立たない紡錘形の細胞に加えて、類上皮型で多形性を示し粗い核クロマチンと明瞭な核小体ならびにすりガラス状から顆粒状の細胞質を有する細胞を認めたと述べている。また、腫瘍細胞に混在して慢性炎症細胞や血管間質がみられ、壊死や核分裂像は認めなかったとされている。今回のわれわれの症例でも同様の細胞学的所見が得られた。加えて、本例では核内細胞質偽封入体が高頻度にみられ、また Giemsa 染色にて明瞭化する多数の肥満細胞が観察された。以上は本例ならびに文献報告された本腫瘍の組織所見におおむね対応するものであり、本腫瘍の特徴的な細胞所見としてよいものと考えられた。

本腫瘍の細胞学的鑑別診断としては、粘液線維肉腫 (高悪性度)、血管肉腫、平滑筋肉腫、脱分化型脂肪肉腫、多形性脂肪肉腫、未分化多形肉腫などが挙げられる。

粘液線維肉腫 (高悪性度) の細胞学的特徴としては、富細胞性で細胞境界不明瞭、好酸性の細胞質に紡錘形から多形性の核を有する腫瘍細胞と厚い血管を有する曲線状の血管 (curvilinear blood vessels) が挙げられている⁴⁾。背景には粘液様基質が高頻度に観察され、多核の腫瘍細胞や壊死、核分裂像もみられ、リンパ球・形質細胞を主体とする炎症細胞をさまざまな程度に伴う。また、免疫染色にて CD34 陽性になる場合もあることが報告されている^{5,6)}。これらの所見のうち、好酸性で境界不明瞭な細胞質所見や線維血管間質の存在、背景の炎症細胞浸潤、CD34 陽性となりうる点は今回の SCD34FT 症例と共通しており、鑑別上問題となるどころと考えられる。しかし SCD34FT では特徴的な顆粒状細胞質を呈することに加えて、粘液様基質や壊死はみられず、また核分裂像をほとんど認めない点が通常の粘液線維肉腫と異なっている。

血管肉腫は、腫瘍細胞が孤在性から集塊で富細胞性に出現し、紡錘形細胞や形質細胞様細胞などの多彩な形態を示す⁷⁾。核は楕円形から紡錘形を示し、異型核分裂像が高頻度にみられ、時折壊死が観察されることに加えて、血球貪食像や血球成分を容れた細胞質内腺腔などの vasoformative features が高頻度にみられるとされている⁷⁾。本腫瘍は CD34 陽性となることが多いため SCD34FT の鑑別診断として考慮されうるが、上記細胞所見や、細胞質が顆粒状でない点などから鑑別可能と思われる。

平滑筋肉腫の細胞所見としては一般に富細胞性で、小型

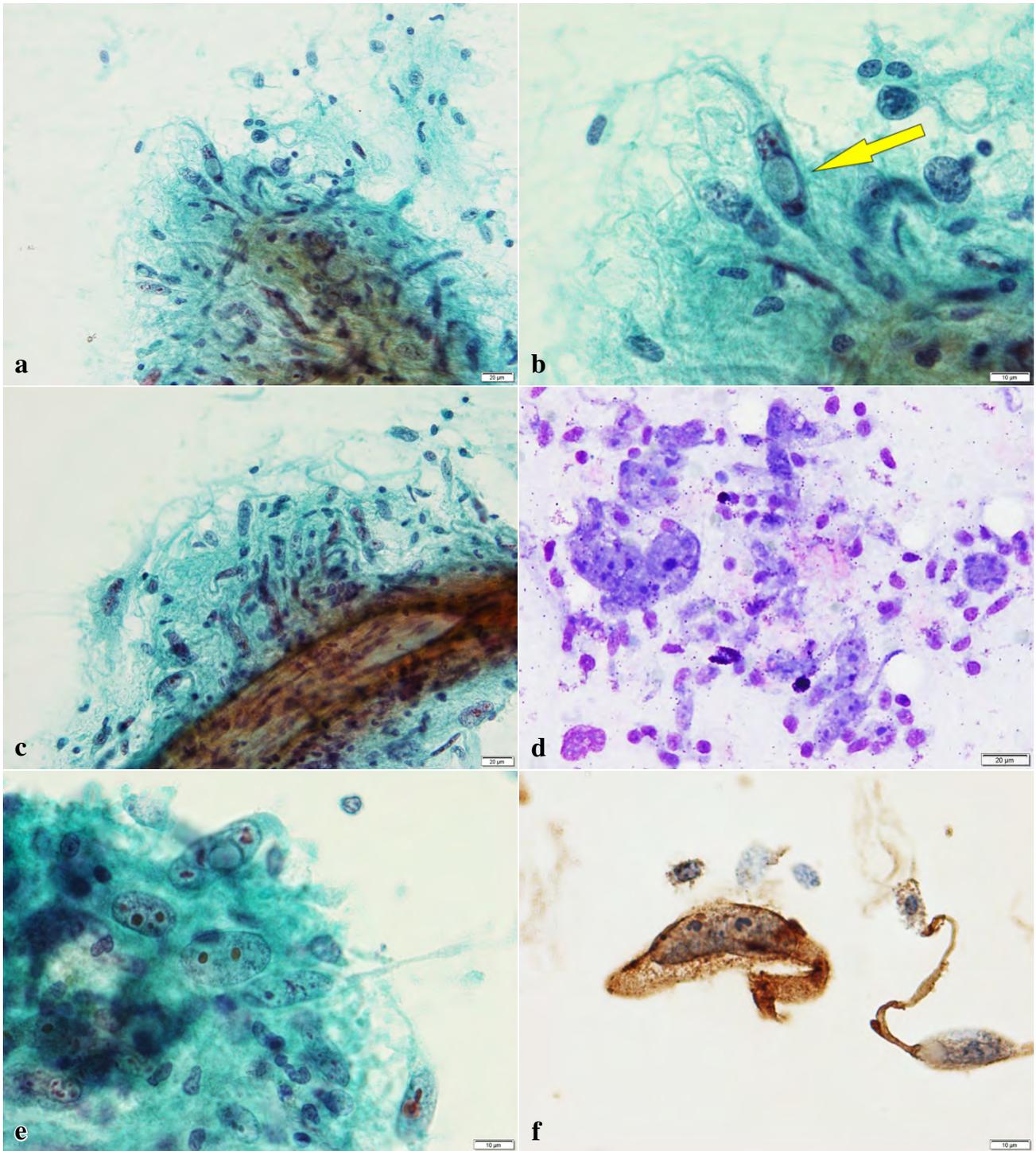


Photo. 1 Features of this tumor on crush cytology (a-d), liquid-based cytology (e), and immunocytochemistry (f).

- a : Densely packed cell clusters composed of numerous spindle-shaped cells are observed. At the periphery of the clusters are numerous projections composed of fibrillar cytoplasm (Pap. staining, $\times 40$).
- b : Spindle-shaped cells occurring in clusters containing granular eosinophilic cytoplasm and atypical nuclei. Note that some of the cells show intranuclear cytoplasmic pseudo-inclusions (arrow) (Pap. staining, $\times 100$).
- c : The tumor cells are present in a background of sparse fibrovascular stroma and chronic inflammatory cells (Pap. staining, $\times 40$).
- d : Pleomorphic spindle-shaped cells with large atypical nuclei and prominent nucleoli are observed in a background of chronic inflammatory cells and mast cells (Giemsa staining, $\times 40$).
- e : In this liquid-based cytology preparation, most of the atypical cells show prominent nucleoli (Pap. staining, $\times 100$).
- f : Immunocytochemically, the tumor cells are strongly positive for CD34 ($\times 40$).



Photo. 2 Cut section of the resected specimen. A relatively well-defined solid tumor with a yellowish fleshy appearance is seen in the upper dermis to the subcutis.

から大型の紡錘形細胞が束状に配列あるいは孤在性に出現し、種々の程度に多形性や核縁不整を示すほか、円形ないし多角形の異型細胞が混在するとされている^{8,9)}。紡錘形細胞の核はしばしば先端が鈍な葉巻状を呈することも特徴的である。一方で、顆粒状細胞質や核内細胞質偽封入体を有する細胞が観察される症例も低頻度ながら存在することが報告されており⁹⁾、この場合SCD34FTに類似した細胞所見を呈してくる可能性が示唆される。さらに今回のSCD34FT症例では、部分的ながら一見葉巻状核を呈する細胞も少数観察された (Photo. 1b)。以上のことから、細胞学的所見のみで両者を完全に区別することは必ずしも容易でないと思われる。しかし今回の症例では平滑筋肉腫を想起させる密な束状配列を示す集塊は観察されず、むしろ集塊内で腫瘍細胞はランダムに配列する傾向がみられた。さらにSCD34FTでは病変全体が顆粒状細胞質を有する細胞で構成される点に加えて、核異型に比して核分裂像がほとんどみられないこと、および若年成人の皮下筋膜上に好発することが特徴的である。これらの点は両者を鑑別するうえでの一助になるものと考えられる。

脱分化型脂肪肉腫では特に未分化多形肉腫パターンを呈した症例においてSCD34FTとの鑑別が問題となると思われる。その細胞所見としては、富細胞性の紡錘形細胞を主体として、多形性核を有する細胞や形質細胞様細胞が混在し、小空胞状細胞質を呈する細胞が頻繁にみられる。血管間質や壊死、核分裂像も高頻度に認める。多形型脂肪肉腫では脱分化型よりも多形性核の出現率が高いとされているが、脱分化型脂肪肉腫と同様に小空胞状細胞質を呈する細胞が高頻度に観察される。一方、本例のGiemsa染色では明瞭な小空胞状細胞質は観察されなかった。また形質細胞様細胞を呈する異型細胞や壊死はみられず、核分裂像が低

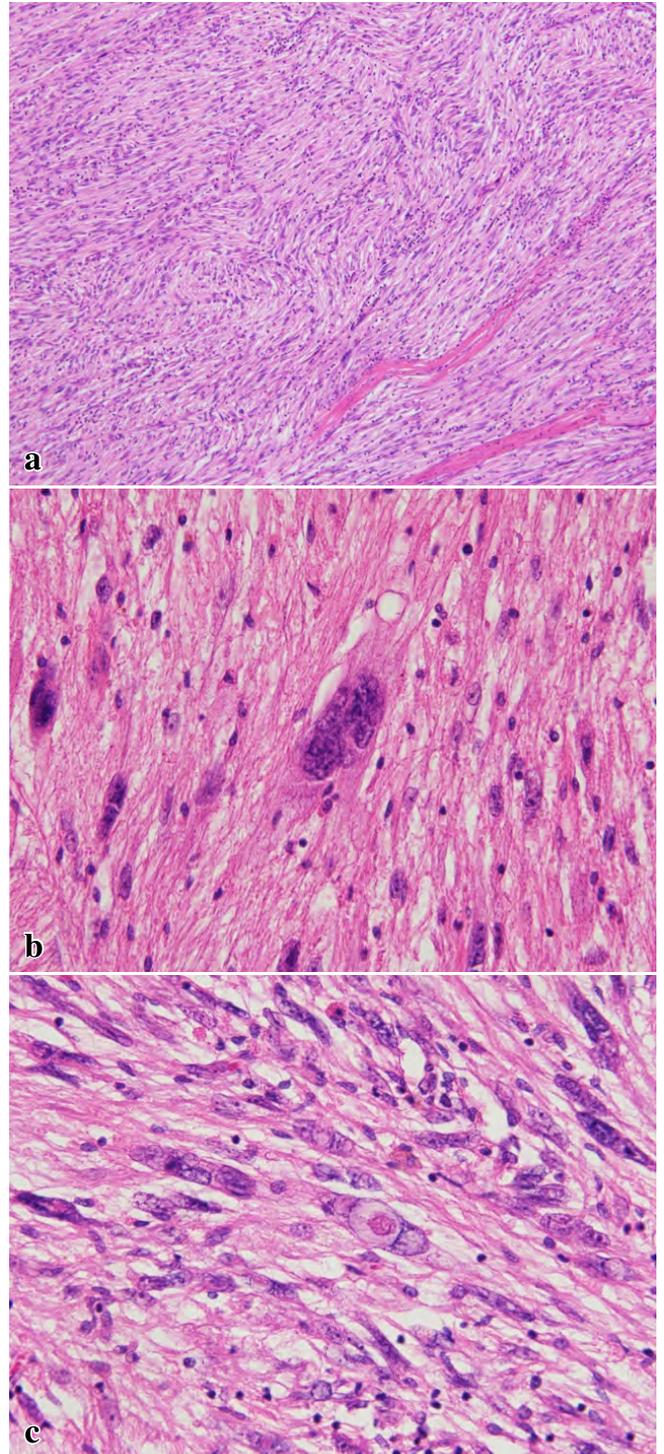


Photo. 3 Histology of the tumor

a : The tumor is composed of spindle-shaped cells arranged in fascicles or in a haphazard pattern, in a background of sparse fibrovascular stroma (HE staining, $\times 10$).

b : Tumor cells with pleomorphic nuclei and abundant granular cytoplasm are seen in a background of chronic inflammatory cell infiltration (HE staining, $\times 40$).

c : Tumor cells are arranged haphazardly or in fascicles, with some cells showing intranuclear cytoplasmic pseudo-inclusions (HE staining, $\times 40$).

頻度である点も、脱分化型脂肪肉腫や多形型脂肪肉腫と異なる点と考えられた。

未分化多形肉腫はこれまで悪性線維性組織球腫と呼ばれていた腫瘍に相当し、多彩な形態を示す。主な細胞学的特徴は、富細胞性で、紡錘形細胞、円形細胞および巨細胞がさまざまな割合で出現する¹⁰⁾。まれに顆粒状細胞質を有する症例もあるとされるが、前述の未分化多形肉腫パターンを示す脱分化型脂肪肉腫と同様に、壊死や核分裂像が高頻度に出現する点は SCD34FT と異なる所見である。

以上のように SCD34FT の細胞所見は、単独では必ずしも本症に十分特異的とはいえないものの、いくつかの点で他の高悪性度肉腫と異なっており、組織型推定において有用であると考えられた。ただし高悪性度肉腫であっても、sampling 部位の違いや採取検体量の多寡によっては壊死や核分裂像に乏しい部分が採取されてくる場合があることから、上記所見が高悪性度肉腫を否定する根拠にならないことには十分留意する必要があると思われる。

今回の症例では Ki-67 標識率が 8.6% であり、SCD34FT としては比較的高い標識率を示していた。これは Carter ら¹⁾による最初の報告において、18 例すべてで標識率 1% 以下であったとする点と合致しない所見である。しかしその後の Wada ら¹¹⁾、Lao ら¹²⁾の論文では、最大 5% までの症例が報告されている。今回の例では他の臨床所見、組織所見、免疫染色所見がすべて典型的であったことから、Ki-67 標識率の高さをもって本腫瘍を否定するよりも、本腫瘍がこの程度までの標識率をとりうるかと理解する方が妥当である。本腫瘍における Ki-67 標識率の範囲およびその臨床的意義については、今後さらに多くの症例が報告されることによって徐々に明らかにされていくものと思われる。

本腫瘍では顆粒状細胞質が特徴の一つとされているが、その由来については十分明らかにされていない。本腫瘍について超微形態的に観察した過去の報告では、腫瘍細胞の細胞質内小器官として豊富な粗面小胞体と散在性のミトコンドリア、リボソームの集合体、リソソーム、脂肪球ならびに中間径フィラメントがみられたと報告されている¹³⁾。またわれわれの症例においても超微形態像を検索しており、ほぼ同一の所見であった³⁾。したがってこれらの構造物、特に主体を占める粗面小胞体の特定の分布様式や密度によって、光顕像における特徴的な顆粒状の細胞質所見が形作られていると推察される。

本腫瘍では背景に多数の肥満細胞を含む炎症細胞浸潤が観察されるが^{1,13)}、その意義や肥満細胞の役割については知られていない。一般に肥満細胞は種々の腫瘍において見出され、他の免疫細胞や腫瘍組織における細胞外マトリックスに作用を及ぼすことが明らかにされている。しかし肥

満細胞の浸潤と予後との関連は組織型によって一貫しておらず、多面的な作用を介して腫瘍進展と腫瘍抑制の双方に関与しているものと解釈されている¹⁴⁾。軟部腫瘍においては、肥満細胞は神経線維腫、悪性神経鞘腫、悪性線維性組織球腫、平滑筋肉腫をはじめとする多くの組織型において種々の程度に観察されるものの、その数は腫瘍のグレードとは逆相関関係にあったとの研究結果が報告されている¹⁵⁾。このように腫瘍と肥満細胞との関わりは複雑で多義的であるが、近年の研究では肥満細胞が制御性 T 細胞や骨髄系由来サプレッサー細胞と相互作用することが明らかにされつつある¹⁴⁾。本腫瘍においても、これらの細胞との作用により免疫逃避環境を形成して腫瘍の維持に関わることが肥満細胞の機能の一つとして存在している可能性がある。

なお今回の症例において、細胞診では背景に多数の慢性炎症細胞浸潤がみられたが、組織標本ではこの所見は比較的目立たなかった。この違いは恐らく、細胞診検体では集塊と集塊の間に炎症細胞が散布されるために背景所見として認識されやすいのに対して、組織標本では大型の異型細胞が充実に増殖し、その中に炎症細胞が目立たない小円形細胞として散在性に分布するため、所見の認識の違いとして現れてきたと推察される。

今回は近年提唱された SCD34FT の細胞像が得られたので、形態学的に類似する軟部腫瘍との細胞学的鑑別点を検討した。細胞診で SCD34FT に遭遇する機会はまれであり、組織学的・細胞学的に多くの高悪性度軟部肉腫と over-lap しているが、顆粒状細胞質、核内細胞質偽封入体などの多形性核、高異型度に比した低い核分裂像などの細胞学的特徴に加えて、臨床学的特徴や免疫組織化学的特徴を併せることで推定診断可能と思われる。また本腫瘍のより広い認知によって報告例が増え、それによって特徴的な細胞所見についても今後定まってくるのが期待される。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本症例の要旨は、第 58 回日本臨床細胞学会総会（2017 年 5 月、大阪）にて発表した。

Abstract

Background : Superficial CD34-positive fibroblastic tumors are a novel type of soft tissue tumors that are of intermediate malignancy grade. Herein, we report the cytologic features of this tumor arising in a young male and discuss the differential diagnosis of these tumors.

Case : An 18-year-old man presented with a subcutaneous mass in the right thigh that measured 9 cm in diameter, and underwent surgical resection. We prepared crush, touch imprint and liquid-based cytological smears from the resected tumor ; in all of these smears, numerous

atypical cells were observed as single cells or in clusters in a background of fibrovascular stroma and chronic inflammatory cells. These atypical spindle-shaped cells had granular eosinophilic cytoplasm and pleomorphic nuclei, with the cells also occasionally showing intranuclear cytoplasmic pseudo-inclusions. The cell borders were indistinct, necrosis was absent, and there were few mitotic figures. Immunocytochemically, the atypical cells showed strongly positive staining for CD34. The diagnosis of the tumor was confirmed by histological examination.

Conclusion : Although the pleomorphic nuclei and occasional intranuclear cytoplasmic pseudo-inclusions in this tumor are reminiscent of high-grade malignancies, the lack of necrosis and low mitotic index underscore their differences from typical high-grade sarcomas. When considering the clinical features and CD34 positivity along with cytomorphological features, it may be able to suspect superficial CD34-positive fibroblastic tumors in the practice of cytology.

文 献

- 1) Carter, J. M., Weiss, S. W., Linos, K., DiCaudo, D. J., Folpe, A. L. Superficial CD34-positive fibroblastic tumor : report of 18 cases of adistinctive low-grade mesenchymal neoplasm of intermediate (borderline) malignancy. *Mod Pathol* 2014 ; 27 : 294-302.
- 2) Li, W., Molnar, S. L., Mott, M., White, E., De Las Casas, L. E. Superficial CD34-positive fibroblastic tumor : Cytologic features, tissue correlation, ancillary studies, and differential diagnosis of a recently described soft tissue neoplasm. *Diagn Cytopathol* 2016 ; 44 : 926-930.
- 3) Yamaga, K., Fujita, A., Osaki, M., Kuwamoto, S., Ishiguro, N., Yamamoto, T., et al. Detailed analysis of a superficial CD34-positive fibroblastic tumor : A case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2017 ; 14 : 3395-3400.
- 4) Olson, M. T., Ali, S. Z. Myxofibrosarcoma : Cytomorphologic findings and differential diagnosis on fine needle aspiration. *Acta Cytol* 2012 ; 56 : 15-24.
- 5) Smith, S. C., Poznanski, A. A., Fullen, D. R., Ma, L., McHugh, J. B., Lucas, D. R., et al. CD34-positive superficial myxofibrosarcoma : a potential diagnostic pitfall. *J Cutan Pathol* 2013 ; 40 : 639-645.
- 6) Miettinen, M., Fetsch, J. F., Antonescu, C. R., Folpe, A. L., Wakely, P. E. Jr. Myxofibrosarcoma. In : AFIP atlas of tumor pathology, 4th series, fascicle 20, Tumor of the soft tissue. Maryland : American Registry of Pathology ; 2014 : 196-203.
- 7) Geller, R. L., Hookim, K., Sullivan, H. C., Stuart, L. N., Edgar, M. A., Reid, M. D. Cytologic features of angiosarcoma : A review of 26 cases diagnosed on FNA. *Cancer Cytopathol* 2016 ; 124 : 659-668.
- 8) Domanski, H. A., Åkerman, M., Rissler, P., Gustafson, P. Fine-needle aspiration of soft tissue leiomyosarcoma : An analysis of the most common cytologic findings and the value of ancillary techniques. *Diagn Cytopathol* 2006 ; 34 : 597-604.
- 9) Klijanienko, J., Caillaud, J. M., Lagacé, R., Vielh, P. Fine-needle aspiration of leiomyosarcoma : A correlative cytohistopathological study of 96 tumors in 68 patients. *Diagn Cytopathol* 2003 ; 28 : 119-125.
- 10) Klijanienko, J., Caillaud, J. M., Lagancé, R., Vielh, P. Comparative fine-needle aspiration and pathologic study of malignant fibrous histiocytoma : cytodiagnostic features of 95 tumors in 71 patients. *Diagn Cytopathol* 2003 ; 29 : 320-326.
- 11) Wada, N., Ito, T., Uchi, H., Nakahara, T., Tsuji, G., Yamada, Y., et al. Superficial CD34-positive fibroblastic tumor : A new case from Japan. *J Dermatol* 2016 ; 43 : 934-936.
- 12) Lao, I. W., Yu, L., Wang, J. Superficial CD34-positive fibroblastic tumor : a clinicopathological and immunohistochemical study of an additional series. *Histopathology* 2016 ; 70 : 394-401.
- 13) Hendry, S. A., Wong, D. D., Papadimitriou, J., Robbins, P., Wood, B. A. Superficial CD34-positive fibroblastic tumour : report of two new cases. *Pathology* 2015 ; 47 : 479-482.
- 14) 大塚篤史. 癌と肥満細胞. 皮膚アレルギーフロンティア 2016 ; 14 : 73-76.
- 15) Donhuijsen, K., Sastry, M., Völker, B., Leder, L. D. Mast cell frequency in soft tissue tumors. Relation to type and grade of malignancy. *Pathol Res Pract* 1992 ; 188 : 61-66.

症 例

ラブドイド細胞の出現を伴った甲状腺未分化癌の1例

山代 翔大¹⁾ 園部 宏^{1,3)} 門田 有紗¹⁾ 海原 恭子¹⁾
羽原 利幸¹⁾ 和久 利彦²⁾

公立学校共済組合中国中央病院臨床検査科¹⁾, 同 外科²⁾, 岡山労災病院中央検査部病理診断科³⁾

背景：ラブドイド細胞の出現を伴う甲状腺未分化癌はきわめてまれである。今回、最近経験した1例の穿刺吸引細胞診所見、転写法による免疫細胞化学的所見、腫瘍の組織学および電顕所見について報告する。

症例：患者は80歳代の男性で、左肘部皮下腫瘍の生検で転移性癌が疑われた。CTで甲状腺右葉から尾側に膨隆する腫瘍を認めた。甲状腺穿刺吸引細胞診で、結合性が弱く、高度の核異型を示す多彩な腫瘍細胞が多数出現し、核偏在性で細胞質内に“硝子様封入体”を有するラブドイド細胞もみられた。細胞診標本を用い、転写後に免疫染色を施行した。腫瘍細胞はcytokeratinとvimentinに陽性であり、特に“硝子様封入体”は強陽性を示した。全摘された甲状腺腫瘍では、大部分で多形性を示す未分化癌成分がラブドイド細胞を伴って増殖し、一部に典型的な乳頭癌成分を認めた。電子顕微鏡的には、核偏在性で細胞質が豊富な腫瘍細胞は、多量の中間系フィラメントが凝集を示し、ラブドイド細胞であることが裏づけられた。

結論：ラブドイド細胞の出現を伴う本例の甲状腺未分化癌の診断に際し、細胞転写と細胞免疫化学染色は有用であった。

Key words : Thyroid, Anaplastic carcinoma, Rhabdoid cell, Cell transfer technique

I. はじめに

甲状腺悪性腫瘍の中で未分化癌の頻度は1~2%といわれ、まれである。多くの場合、乳頭癌や濾胞癌などの分化型の癌が共存するため、それらの腫瘍の未分化転化(anaplastic transformation)が¹⁾、未分化癌の主要な発生様式とさ

れている¹⁾。また、未分化癌では、きわめてまれに、細胞質内の硝子様球状封入体様構造物(以下、“硝子様封入体”)を特徴とするラブドイド細胞が出現するラブドイド型が認められる^{2~8)}。

今回われわれは、ラブドイド型未分化癌の1例を経験したので、その甲状腺穿刺吸引細胞診所見、転写法による免疫細胞化学的所見および電子顕微鏡的所見を併せて報告する。

II. 症 例

症 例：80歳代、男性。

主 訴：左肘部腫瘍。

既往歴および家族歴：特記事項なし。

現病歴：3ヵ月前より左肘部に腫瘍を認め、近医を受診し、他施設に紹介された。その腫瘍は皮下にあり、生検で転移性癌が疑われ、当院に紹介された。CT検査で甲状腺右葉から峡部を主体とし、右総頸動脈に沿って上縦隔に続く約4cm大の腫瘍を認め(Photo. 1a, b), positron emission

A case of anaplastic carcinoma of the thyroid with a rhabdoid phenotype

Shota YAMASHIRO¹⁾, C. T., J. S. C., Hiroshi SONOBE^{1,3)}, M. D., Arisa MONDEN¹⁾, C. T., J. S. C., Kyoko KAIHARA¹⁾, C. T., I. A. C., Toshiyuki HABARA¹⁾, C. T., I. A. C., Toshihiko WAKU²⁾, M. D.

¹⁾Department of Clinical Laboratory, ²⁾Department of Surgery, Chugoku Central Hospital of the Mutual Aid Association of Public School Teachers

³⁾Department of Central Laboratory, Section of Diagnostic Pathology, Okayama Rosai Hospital

論文別刷請求先 〒720-0001 広島県福山市御幸町大字上岩成148の13 公立学校共済組合中国中央病院臨床検査科 山代翔大

平成29年10月31日受付

平成30年3月28日受理

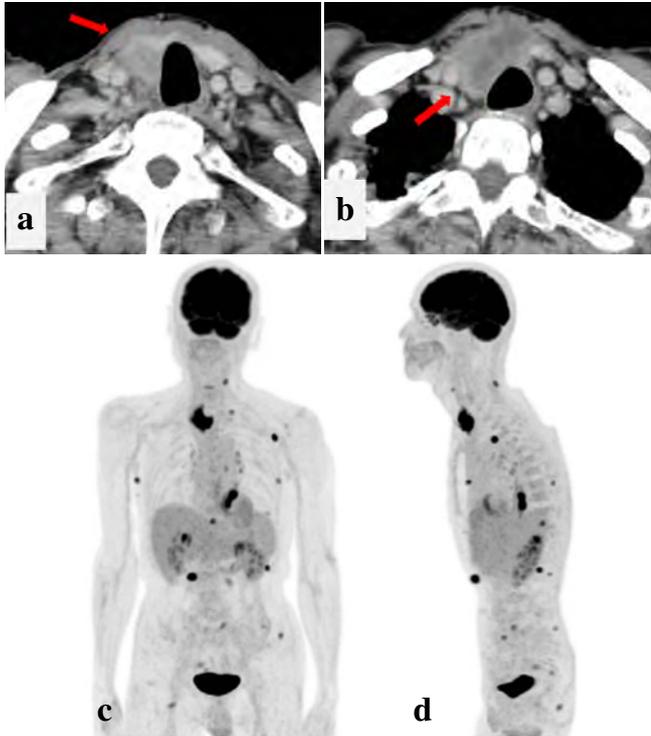


Photo. 1 Findings of computed tomography (CT) and positron emission tomography (PET).
 a, b : CT shows a tumor mass, approximately 4 cm in size, in the right thyroid lobe, invading the isthmus (arrows).
 c, d : PET shows multiple metastatic foci with excessive uptake throughout the body.

tomography (PET) 検査で左腋窩・左頸部・左鎖骨上・骨盤内・胸部下部食道傍のリンパ節, 左腸骨・第11胸椎骨, 左大腿後部・胸腹部背部の皮膚, 左頸部・両臀部の筋肉内, 左腎背側に転移を疑う fluorodeoxyglucose (FDG) の高集積を認めた (Photo. 1c, d). 甲状腺の穿刺吸引細胞診が行われ, 未分化癌や転移性低分化腺癌が疑われた. その後の精査でも他臓器に原発巣を認めなかったため, 甲状腺全摘出術が施行された.

その後, 分子標的治療薬, レンバチニブによる治療が術後18ヵ月間行われたが, 本人の希望によって治療が中止され, 術後20ヵ月で死亡した.

III. 細胞学および免疫細胞化学的所見

甲状腺穿刺吸引細胞診では, 背景に少量の壊死物質と好中球を認め, 大小不同を示す類円形～楕円形の腫瘍細胞が孤立性～小集塊状に多数みられた (Photo. 2a). 核は, 高度の形状不整とクロマチンの増量を示し, 二核～多核性のもも混在しており, 一部の核は強い偏在性を示した. 腫瘍

細胞は, 泡沫状～ライトグリーン濃染性の豊かな細胞質を示し, 一部のものでは豊富な細胞質内に“硝子様封入体”を認め, ラブドイド細胞としての特徴を示した (Photo. 2b, c). ギムザ染色では, その“硝子様封入体”は薄紫色に濃く染色された (Photo. 2d). しかし, 乳頭癌としての特徴を示す腫瘍細胞は認めなかった. 以上より, 甲状腺未分化癌を疑ったが, 転移性低分化腺癌も鑑別に挙げられた. Papanicolaou 染色細胞診標本 (Photo. 3a-1, b-1, c-1) を用いて転写法を行い, 免疫染色を施行した. 腫瘍細胞の細胞質は, CAM5.2 (Photo. 3a-2), AE1/AE3, vimentin (Photo. 3b-2) に陽性を示し, 特に“硝子様封入体”は強陽性を呈した. 核は TTF-1 (Photo. 3c-2) に陽性を示した.

IV. 病理組織学および免疫組織化学的所見

甲状腺右葉から峡部の下部と峡部から左葉の下部に連続する境界不明瞭な白色調の腫瘍が, 黄色調の壊死を伴って増殖し, 右葉上部に数ヵ所の白色結節を認めた (Photo. 4).

甲状腺右葉から峡部の下部に増殖する腫瘍は, 類円形～紡錘形の多形性を示す異型細胞よりなる未分化癌成分が主体をなしていた (Photo. 5a, b). この成分中には, 核が偏在し, 豊富な好酸性細胞質をもち, 細胞質内に“硝子様封入体”を有するラブドイド細胞が混在していた. また, 峡部から左葉の下部には, 核溝や核内細胞質封入体を有する腫瘍細胞が, 乳頭状に増殖する典型的な乳頭癌成分を認め (Photo. 5c, d), 未分化癌成分と互いに移行をうかがわせた (Photo. 5e). 免疫組織化学的には, ラブドイド細胞を含む未分化癌成分は, CAM5.2 (Photo. 6a), AE1/AE3, vimentin (Photo. 6b), thyroid transcription factor-1 (TTF-1) (Photo. 6c) が陽性で, thyroglobulin, CK7, CK20, desmin には陰性であった. MIB-1 labelling index は約20% (Photo. 6d) で, p53 は約40%の細胞が陽性 (Photo. 6e) であった. 乳頭癌成分は AE1/AE3, CAM5.2, CK7, TTF-1 が陽性で, vimentin, thyroglobulin, CK20, desmin は陰性であった. MIB-1 labelling index は1%程度で, p53 は1～2%の細胞が陽性 (Photo. 6f) であった.

V. 電子顕微鏡的所見

10%中性緩衝ホルマリン固定後のパラフィンブロックから標本を作成し, 電子顕微鏡的に観察した. 腫瘍細胞は, 大小不同が著しく, 高度の核形不整を示し, 明瞭な核小体も認められた. 細胞質が豊富で核の偏在する腫瘍細胞では, 多量の中間系フィラメントが凝集しており, ラブドイド細胞に合致する所見を呈した (Photo. 7).

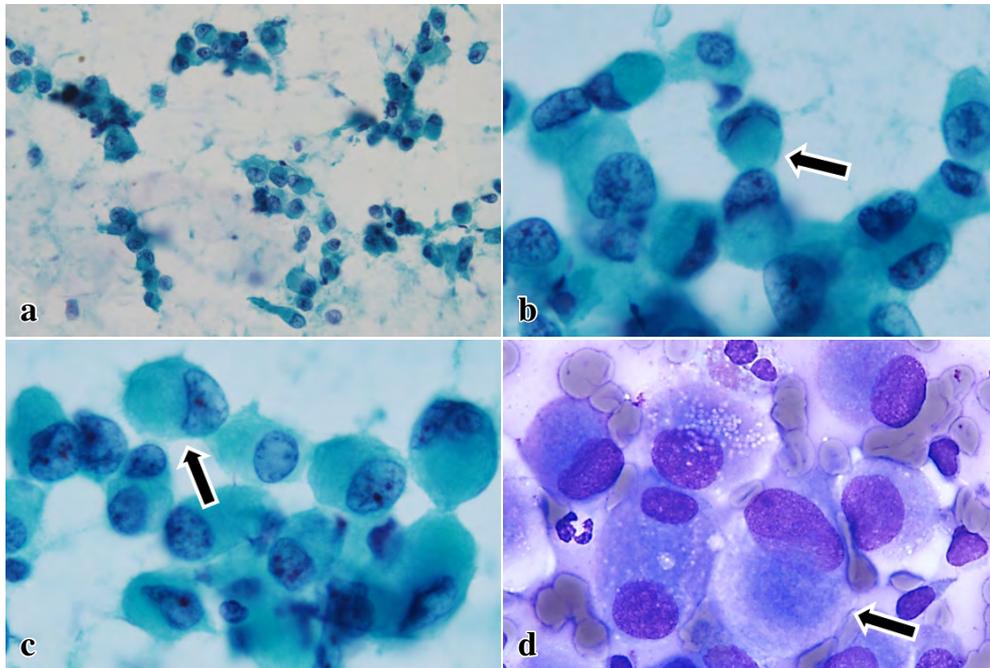


Photo. 2 Aspiration cytology of the thyroid tumor.
 a : Anaplastic carcinoma cells with highly atypical, bizarre nuclei are seen in clusters of various shapes (Pap. staining, ×20).
 b, c : Rhabdoid cells with eccentric nuclei and abundant cytoplasm, occasionally containing round inclusion bodies (arrows) (Pap. staining, ×40).
 d : Tumor cells with abundant cytoplasm showing densely blue stained, round inclusion bodies (arrow) (Giemsa staining, ×40).

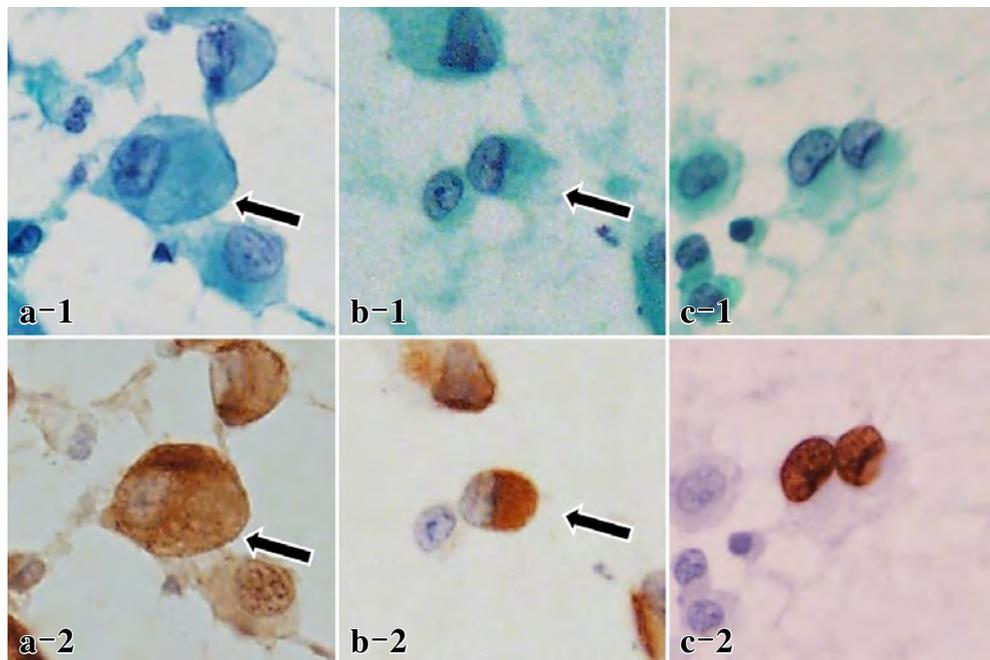


Photo. 3 Aspiration cytology of the thyroid tumor and Immunohistochemical staining using the cell transfer technique (a-1, b-1, c-1 : Papanicolaou staining, ×40, a-2, b-2, c-2 : Immunohistochemical staining, ×40). The same tumor cell showing a "hyaline-like" inclusion body (arrows) showing strongly positive immunostaining for CAM5.2 (a-2), vimentin (b-2) and TTF-1 (c-2).

VI. 考 察

甲状腺原発の主な悪性腫瘍には、乳頭癌 (papillary carcinoma), 濾胞癌 (follicular carcinoma), 低分化癌 (poorly differentiated carcinoma), 未分化癌 (anaplastic carcinoma)

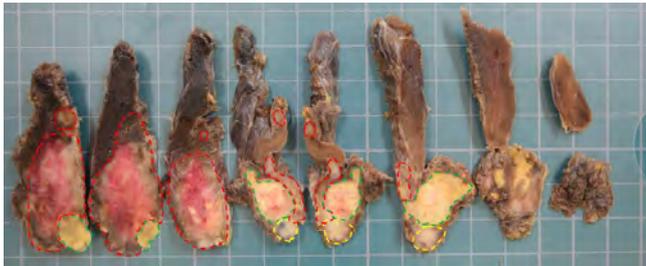


Photo. 4 Sagittal cut-surfaces of the resected thyroid tumor. The tumor included anaplastic carcinoma (red broken lines), papillary carcinoma (yellow broken lines), and necrotic tissue (green broken lines) components.

nomia), 髓様癌 (medullary carcinoma), 悪性リンパ腫 (malignant lymphoma) などがある。これらのうち、乳頭癌が90%以上を占め、最も多く、次いで濾胞癌が3~10%、髓様癌は1~2%であり、悪性リンパ腫はおよそ5%とされている⁹⁾。未分化癌は1~2%でみられ、細胞異型や多形が高度で、きわめて悪性度が高い濾胞上皮細胞由来の腫瘍である。未分化癌の多くは、乳頭癌、濾胞癌や低分化癌の既往や合併がみられることから、それらの腫瘍が未分化転化をきたして発生すると考えられている。

すでに述べたように、本例の甲状腺腫瘍はラブドイド型未分化癌であったが、一部に乳頭癌成分がみられることより、その未分化転化をきたした1例とみなされる。最近の甲状腺癌の未分化転化に関する研究から BRAF, RAS など種々の遺伝子異常が示唆されているが、特に TP53 や TERT プロモーターの変異が高率であると指摘されている¹⁰⁾。本例でも、p53 の発現は、乳頭癌成分では1~2%であるが、未分化癌成分は約40%ときわめて高頻度であり、この見解を支持している。

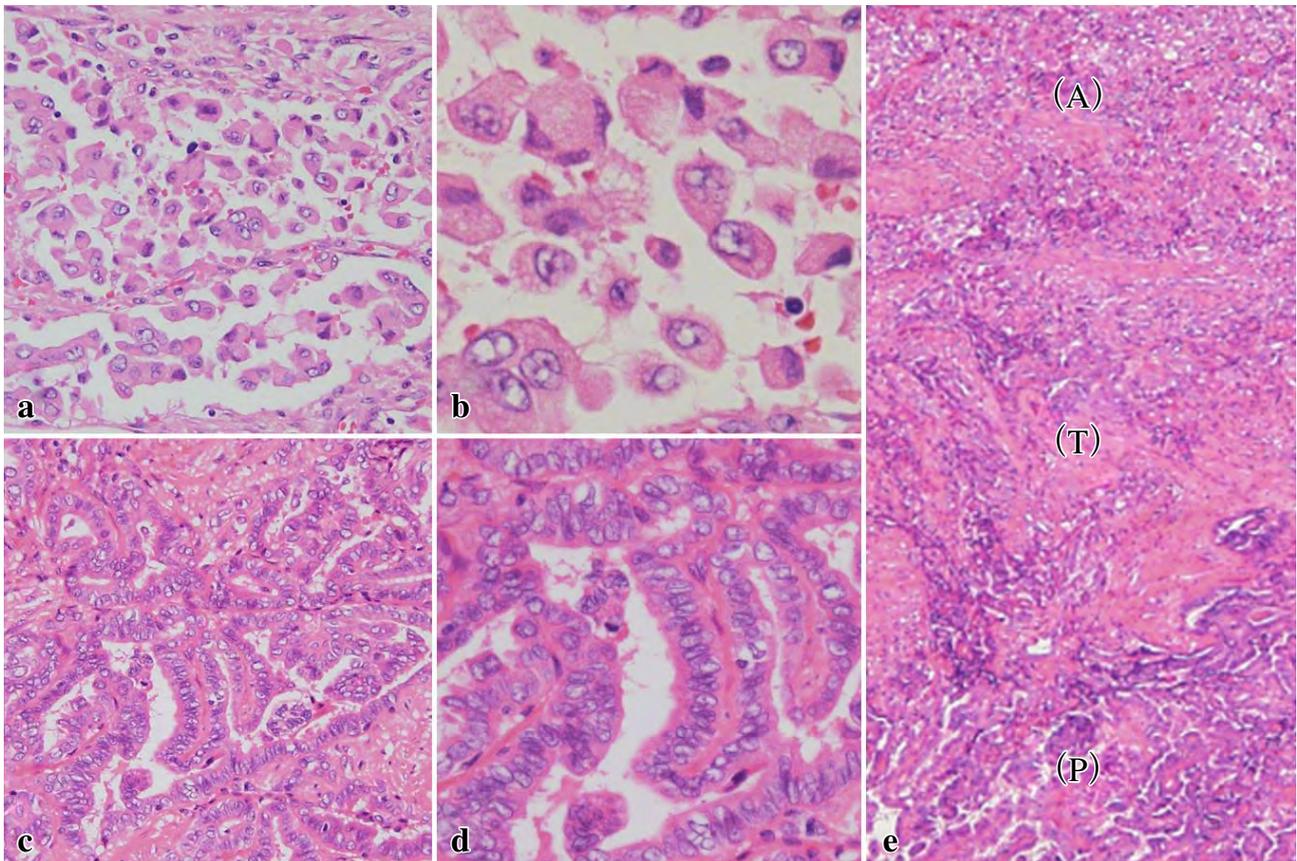


Photo. 5 Histology of the thyroid tumor.

The majority of tumor cells show marked pleomorphism and contain abundant eosinophilic cytoplasm (a, b). A part of the tumor shows features of a well-differentiated papillary carcinoma (c, d). Transition (T) between anaplastic carcinoma (A) and papillary carcinoma (P) is seen (e). (a, c : HE staining, $\times 20$, b, d : HE staining, $\times 40$, e : HE staining, $\times 10$)

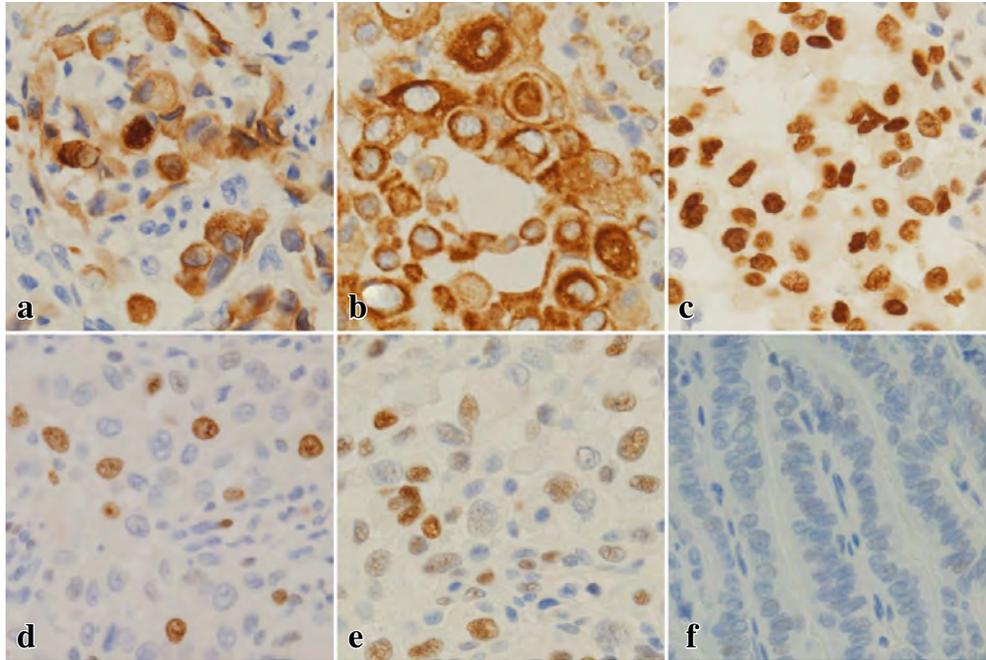


Photo. 6 Immunohistochemical findings of the thyroid tumor ($\times 40$). Both the anaplastic and rhabdoid tumor cells are positive for cytokeratin CAM5.2 (a), vimentin (b), and TTF-1 (c); the MIB-1 labelling index was approximately 20% (d), and the percentage of cells showing positive staining for p53 was approximately 40% (e). In the papillary carcinoma component, fewer than 1% of the cells are positive for p53 (f).

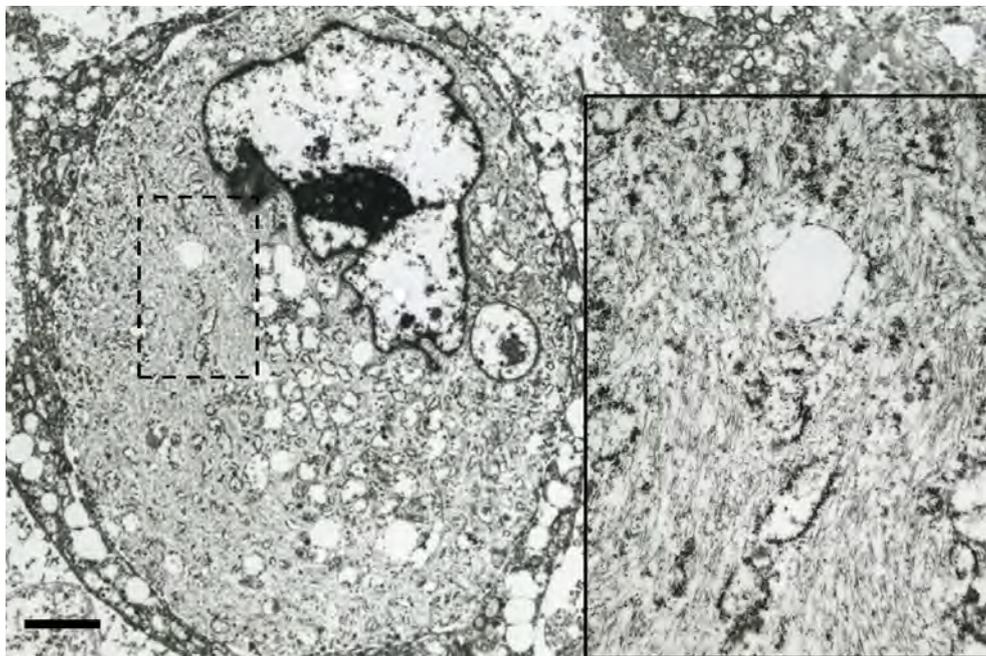


Photo. 7 Ultrastructural findings of a rhabdoid type cell in the thyroid tumor. The cytoplasm contains abundant intermediate filaments (Bar : 2000 nm).

甲状腺未分化癌には、特殊型としてラブドイド型 (rhabdoid variant), 乏細胞型 (paucicellular variant), 癌肉腫型 (carcinosarcoma variant), 破骨細胞型 (osteoclastic variant), リンパ上皮腫様癌型 (lymphoepithelioma-like carcinoma variant), 血管肉腫様型 (angiomatoid variant) などの亜型があり, いずれにしてもきわめてまれである。これらのまれな特殊型の中でラブドイド型の形態を示すものは10%程度とされている⁹⁾。元来, ラブドイド細胞は, 腎原発のWilms腫瘍の亜型であるラブドイド腫瘍を構成する細胞として報告された¹¹⁾。その後, 腎以外の種々の臓器で報告されているが, 真の横紋筋への分化を示すものは少ない¹²⁾。ラブドイド細胞の特徴である“硝子様封入体”は, 中間系フィラメントの凝集塊よりなり, 免疫組織化学的には通常, cytokeratin と vimentin の両方が陽性を示すが, desmin は陰性である¹³⁾。

甲状腺未分化癌において, Carda ら¹⁴⁾は免疫組織化学的および超微形態的に横紋筋への分化を証明したと報告している。しかし, 本例では, 細胞質内に“硝子様封入体”を有する腫瘍細胞は, 細胞転写法¹⁵⁾による免疫細胞化学的および腫瘍組織材料による免疫組織化学的検討で, cytokeratin と vimentin との両方に強発現を認め, 超微形態学的には中間系フィラメントの凝集を呈し, ラブドイド細胞として特徴を示したが, desmin は陰性で, 電顕的にもZ帯構造はみられず, 横紋筋への分化は証明できなかった。

甲状腺未分化癌において, ラブドイド細胞の出現の有無による予後の違いについては検討されていない。しかし, ラブドイド型のほとんどの報告例では, 早期に遠隔転移や局所再発を認め, 予後はきわめて不良であり, 一般的にいわれている未分化癌の予後と同様, 平均生存期間は約6ヵ月とされている²⁾。本例は, 術前に左肘部への遠隔転移を認めしたが, 術後の分子標的治療薬, レンバチニブの服用が奏功して左肘部の腫瘍は消失した。しかし, 術後18ヵ月, 患者本人の希望により薬の服用を中止し, その後, 急激に容態が悪化して術後20ヵ月で亡くなった。

VII. ま と め

きわめてまれなラブドイド型甲状腺未分化癌の1例を経験し, 穿刺吸引細胞像, 細胞転写法を用いた免疫細胞化学的所見などの詳細について記述した。本例の細胞診断に際し, 特に細胞転写法を用いた免疫細胞化学的検索は, きわめて有用であった。

著者らは開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Background : Anaplastic carcinoma of the thyroid with a rhabdoid phenotype is extremely rare. Herein, we report a case of this tumor, together with the findings of aspiration cytology and immunocytochemistry using the cell transfer technique, as well as the histologic, immunohistochemical and electron-microscopic findings.

Case : An 80-year-old man noticed a subcutaneous mass in the left elbow. From the biopsy findings, the lesion was suspected as a metastatic tumor. Computed tomography demonstrated a large thyroid mass extending from the right lobe to the isthmus. In aspiration cytology, loosely adhesive, pleomorphic tumor cells with bizarre nuclei were seen, along with rhabdoid cells with eccentric nuclei possessing “hyaline-like” inclusion bodies in the cytoplasm. Immunocytochemistry using the cell transfer technique revealed positive staining of the tumor cells for cytokeratin and vimentin, and the “hyaline-like” inclusion bodies, in particular, were strongly positive for both. Histologically, most of the tumor cells consisted of anaplastic carcinoma cells, admixed with rhabdoid cells. In addition, typical papillary carcinoma was found in a part of the tumor. Electron-microscopically, the tumor cells with eccentric nuclei revealed aggregation of abundant intermediate filaments in the cytoplasm, confirming that they were rhabdoid cells.

Conclusion : Immunocytochemistry with the use of the cell transfer technique was useful for the diagnosis of anaplastic thyroid carcinoma with a rhabdoid phenotype in the present case.

文 献

- 1) Wiseman, S. M., Loree, T. R., Rigual, N. R., Hicks, W. L. Jr., Douglas, W. G., Anderson, G. R., et al. Anaplastic transformation of thyroid cancer : review of clinical, pathologic, and molecular evidence provides new insights into disease biology and future therapy. *Head Neck* 2003 ; 25 : 662-670.
- 2) Lai, M. L., Faa, G., Serra, S., Senes, G., Daniele, G. M., Boi, F., et al. Rhabdoid tumor of the thyroid gland : a variant of anaplastic carcinoma. *Arch Pathol Lab Med* 2005 ; 129 : e55-57.
- 3) Chetty, R., Govender, D. Follicular thyroid carcinoma with rhabdoid phenotype. *Virchows Arch* 1999 ; 435 : 133-136.
- 4) Albores-Saavedra, J., Sharma, S. Poorly differentiated follicular thyroid carcinoma with rhabdoid phenotype : a clinicopathologic, immunohistochemical and electron microscopic study of two cases. *Mod Pathol* 2001 ; 14 : 98-104.
- 5) Sumida, T., Hamakawa, H., Imaoka, M., Okamoto, N., Takarada, M., Tanioka, H., et al. A case of submandibular malignant rhabdoid tumor transformed from papillary thyroid carcinoma. *J Oral Pathol Med* 2001 ; 14 : 98-104.
- 6) Sato, K., Waseda, R., Tatsuzawa, Y., Soma, R., Ueda, Y., Katsuda, S. Papillary thyroid carcinoma with anaplastic transformation showing a rhabdoid phenotype solely in the cervical lymph node metastasis. *Pathol Res Pract* 2006 ; 202 : 55-59.

- 7) 佐藤勝明, 上見嘉子, 西田靖昌, 谷本一夫, 上田善道, 勝田省吾. 転移巣においてラプトイド形質を伴う未分化転化を呈した甲状腺乳頭癌の 1 例. 日臨細胞会誌 2005 ; 44 : 319-322.
- 8) 吉野敦子, 村田由美子, 久富元治, 法木左近, 今村好章, 伊藤浩史. ラプトイド細胞を伴った甲状腺未分化癌の 1 例. 日臨細胞会誌 2014 ; 53 : 460-466.
- 9) 坂本穆彦, 廣川満良, 編. 腫瘍病理鑑別診断アトラス甲状腺癌. 東京 : 文光堂 ; 2011 ; 4 : 50-61.
- 10) 光武範吏. 甲状腺未分化癌の網羅的遺伝子解析 : 最新の研究成果のレビュー. 内分泌甲状腺外会誌 2016 ; 33(3) : 161-165.
- 11) Beckwith, J. B., Palmer, N. F. Histopathology and prognosis of Wilms tumors : results from the First National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1978 ; 41 : 1937-1948.
- 12) Parham, D. M., Weeks, D. A., Beckwith, J. B. The clinicopathologic spectrum of putative extrarenal rhabdoid tumors. An analysis of 42 cases studied with immunohistochemistry or electron microscopy. *Am J Surg Pathol* 1994 ; 18 : 1010-1029.
- 13) 佐野寿昭, 檜澤一夫. いわゆるラプトイド細胞の性状と成り立ち. *病理と臨* 1992 ; 10 : 1356-1360.
- 14) Carda, C., Ferrer, J., Vilanova, M., Peydró, A., Llombart-Bosch, A. Anaplastic carcinoma of the thyroid with rhabdomyosarcomatous differentiation : a report of two cases. *Virchows Arch* 2005 ; 446 : 46-51.
- 15) 大野綾子, 喜納勝成, 岡崎哲也, 古谷津純一, 石 和久. マリノール封入剤を用いた細胞転写法. 免疫組織化学的検索および ISH 法への応用. 日臨細胞会誌 1996 ; 35 : 657-658.

AFP 産生胃癌の腹膜播種が示唆された SALL4 陽性腺癌の 1 例

新垣 善孝¹⁾ 桃原 英子²⁾ 安里真奈美³⁾ 仲里 巖⁴⁾

沖縄県立南部医療センター・こども医療センター検査科¹⁾, 沖縄県立中部病院検査科²⁾,
 沖縄県立北部病院検査科³⁾, 沖縄県立南部医療センター・こども医療センター病理診断科⁴⁾

I. はじめに

SALL4 は幹細胞の自己複製能に関与する転写因子で近年、胚細胞性腫瘍の鑑別に有用なマーカーの一つとされている。また AFP 産生胃癌では高率に陽性となり、SALL4 の発現は高悪性度形質に関わっている可能性が示唆されている¹⁾。今回、胃癌患者の腹水細胞診で SALL4 陽性となる腺癌を経験したので、細胞学的所見を中心に報告する。

II. 症 例

60 歳代、男性。胃癌ステージⅣに対して化学療法施行中。癌性腹水を疑い、腹部膨満感の軽減と精査目的で腹水穿刺が施行された。CT 検査において胃癌の肝転移、腹膜播種、大網播種を指摘された。肺、胆、脾、腎、副腎には特筆すべき所見はない。なお、その他全身検索は行われていないため、他臓器における腫瘍の存在は明らかではない。

III. 細胞学的所見

結合性のある大型の細胞集塊が多数確認された。また、細胞集塊から乳頭状様に突出する像 (Photo. 1a) やシート

状集塊を認めた (Photo. 1b)。これら細胞集塊は 1 層～2 層で構成されていた。集塊内に粘液の存在を確認するため、PAS 反応と Giemsa 染色を施行したが、明らかな粘液は確認されなかった。核は円形～類円形で核縁の肥厚に乏しく、皺や切れ込みなどの核形不整はほとんどみられなかった。核クロマチンは微細顆粒状、小型円形の核小体を 1～2 個認めた。細胞質はライトグリーン淡染性であった。今回出現する細胞集塊の中で、特にシート状集塊は異型に乏しく、静止期中皮細胞に類似していた (Photo. 1b, inset)。

また少数ではあるが、明らかな大小不同や重積、腫大した核小体、分裂像を有する細胞集塊も確認された。

IV. セルブロック所見

細胞集塊は単層扁平状～立方状細胞が円形に配列する中空構造であった (Photo. 2a)。免疫組織化学染色で MOC31, Ber-EP4, CK7, p53, SALL4 が陽性 (Photo. 2b), Ki-67, EMA が一部陽性、中皮細胞関連抗体はすべて陰性であった (Table 1)。

V. 胃生検所見

上記の結果から、生検材料の再検討で中分化型腺癌を認め、免疫組織化学染色で腺癌の一部に AFP および SALL4 が陽性を示した。

VI. 考 察

SALL4 は胚細胞性腫瘍の鑑別に有用なマーカーとして注目されているが、胃癌での発現も報告されており、胃癌全体の 15%、AFP 産生胃癌では 100% の陽性率とある¹⁾。AFP 産生胃癌の中でも特に肝様腺癌で高頻度に陽性となり、肝細胞癌 (aggressive phenotype を有する肝細胞癌を除く) との鑑別に有用とされている¹⁻³⁾。

今回、腹水中に多数の大型細胞集塊やシート状集塊をみたことから、腺癌、中皮細胞、悪性中皮腫、benign multi-

A case of SALL4-positive adenocarcinoma in ascitic fluid cytology, suggestive of peritoneal dissemination from AFP-producing stomach cancer

Yoshitaka ARAKAKI¹⁾, C. T., I. A. C., Eiko TOUBARU²⁾, C. T., I. A. C., Manami ASATO³⁾, C. T., I. A. C., Iwao NAKAZATO⁴⁾, M. D., M. I. A. C.

¹⁾Laboratory, Okinawa Prefectural Nanbu Medical Center and Children's Medical Center

²⁾Laboratory, Okinawa Prefectural Chubu Hospital

³⁾Laboratory, Okinawa Prefectural Hokubu Hospital

⁴⁾Department of Pathology, Okinawa Prefectural Nanbu Medical Center and Children's Medical Center

論文印刷請求先 〒901-1193 沖縄県島尻郡南風原町字新川 118 の
 1 沖縄県立南部医療センター・こども医療センター検査科 新垣善孝
 平成 29 年 4 月 28 日受付
 平成 30 年 3 月 28 日受理

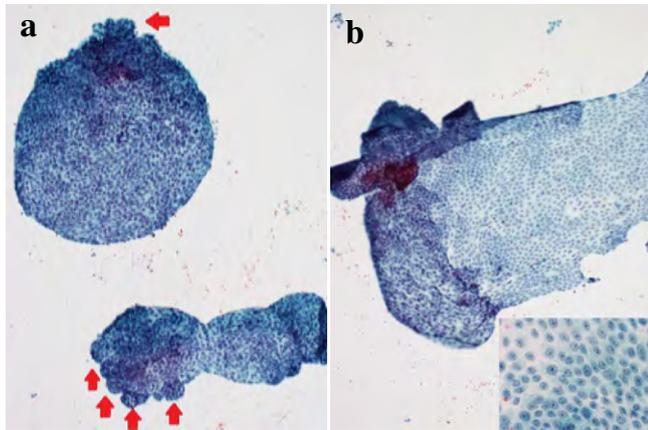


Photo. 1 Cytological findings of the ascitic fluid. Large-sized, tightly packed cell clusters are observed. In addition, papillary-like protrusions are seen from the cell clusters (a : Pap. staining, ×10), and sheet-like clusters are also seen (b : Pap. staining, ×10). The cells in the sheet-like clusters are morphologically similar to mesothelial cells (Pap. staining, ×60 (inset)).

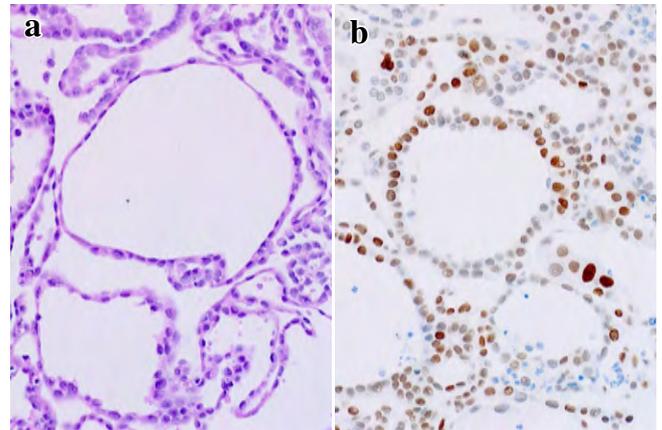


Photo. 2 Cell block findings.
 a : A hollow structure with a monolayer of flat to cubical cells is seen (H & E staining, ×20).
 b : Tumor cells showing positive immunohistochemical staining for SALL4 (Immunohistochemical staining, ×20).

Table 1 Summary of the immunohistochemical staining results in the cell block and stomach biopsy specimens

Antibody	Clone (Sale manufacturer)	Cell block	Biopsy (stomach)
CEA	CEA-609 (Leica), COL-1 (Nichirei)	-	+
ERA (Epithelial-Related Antigen)	MOC-31 (AT)	+	Positive in part
EA (Epithelial Antigen)	Ber-EP4 (AT)	+	+
Claudin4	3E2C1 (Thermo)	-	-
Calretinin	Calret1 (AT), SP13 (Nichirei)	-	-
Podoplanin	D2-40 (AT)	-	-
HBME-1	HBME-1 (AT)	-	-
BAP-1	C-4 (Santacruz)	+	+
EMA	E29 (Nichirei)	Positive in part	+
AFP	ZSA06 (Nichirei)	-	Positive in part
SALL4	6E3 (Abnova)	+	Positive in part
OCT3/4	N1NK (Leica)	-	/
CK7	OV-TL12/30 (Nichirei), SP52 (Roche)	+	+
CK20	Ks20.8 (Nichirei), SP33 (Roche)	-	-
Ki-67	MIB-1 (AT)	Positive in part (<1%)	/
CA19-9	C241 : 5 : 1 : 4 (Nichirei)	-	/
Desmin	DES-DERII (Leica)	-	/
Vimentin	V9 (Leica)	-	/
TTF-1	SP141 (Roche)	-	/
PSA	35H9 (Leica)	-	/
WT-1	6F-H2 (AT)	-	/
p53	DO-7 (Nichirei)	+	/
ER	SP1 (Nichirei)	-	/
PgR	A9621A (Nichirei)	-	/
CD30	Ber-H2 (AT)	-	/
C-kit	Polyclonal (AT)	-	/
MUC-2	Ccp58 (Leica)	-	-
MUC-5AC	CLH2 (Leica)	-	+
MUC-6	CLH5 (Leica)	-	-

※ AT : Agilent Technologies

cystic mesothelioma (BMM)⁴⁾, 高分化型乳頭状中皮腫 well-differentiated papillary mesothelioma (WDPM)⁵⁾を鑑別にあげた。われわれは第一に腺癌を推定したものの、集塊を構成する多くの細胞が比較的異型が弱い細胞所見であったことやシート状集塊の存在から、細胞診のみでは中皮細胞由来を完全に否定できなかった。しかしながら、セルブロックを用いた免疫組織化学染色では、中皮腫および反応性中皮細胞は否定的な染色態度であり、BMMやWDPMは鑑別から除外された。胃癌患者ではあったが、腹膜原発漿液性腺癌や胚細胞性腫瘍を否定するためにさらなる検索を行ったところ、SALL4が陽性となった。週及的に胃生検の検索を行ったところ、腺癌の一部にAFPおよびSALL4が陽性となった。以上の免疫組織化学染色結果に加えて、臨床所見およびCT画像所見などから、本例はAFP産生胃癌の播種により出現した細胞である可能性が示唆された。

今回、細胞形態からは原発巣を推定することが困難であったが、SALL4がその推定に有用であった。

また、胃癌は体腔液中に細胞集塊で出現することがあるが、本例のように乳頭状様に突出する像やシート状集塊がみられるという報告はわれわれが調べたかぎりではないことから貴重な経験であった。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第57回日本臨床細胞学会総会(2016年5月、横浜)にて発表した。

謝辞 当症例検討の際にセルブロック作製にご協力いただきました中部地区医師会立成人病検診センター臨床検査課 大竹賢太郎技師、中部地区医師会立成人病検診センター臨床検査課八重山出張所 黒島義克技師、免疫組織化学染色にご協力いただきました琉球大学大学院医学研究科腫瘍病理学講座 吉見直己先生、高松玲佳技師、福岡大学病院病理部 松本慎二技師、公立昭和病院臨床検査科 濱川

真治技師、北海道大学病院病理部 丸川活司技師に深謝いたします。

Abstract

We report a case of SALL4-positive adenocarcinoma detected by ascitic fluid cytology that suggesting peritoneal dissemination of AFP-producing stomach cancer in a man in his 60's. Large-sized, tightly packed cell clusters were observed. In addition, papillary-like protrusions were seen from the cell clusters, and sheet-like clusters were also seen. The cell clusters consisted of 1 to 2 layers, and the sheet-like clusters, in particular, were morphologically similar to mesothelial cells. Immunohistochemistry yielded negative results for all markers of mesothelial origin, while the results for some adenocarcinoma markers and SALL4 were positive. A proportion of the adenocarcinoma cells in the stomach biopsy specimens was also positive for AFP and SALL4. It was difficult to determine the primary lesion from the cell morphology, however, the SALL4 positivity provided a useful clue.

文 献

- 1) 深山正久, 大倉康男, 編. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 胃癌, 第2版. 東京: 文光堂; 2015. 117-123.
- 2) Miettinen, M., Wang, Z., McCue, P. A., Sarlomo-Rikala, M., Rys, J., Biernat, W., et al. SALL4 Expression in germ cell and non germ-cell tumor-A systematic immunohistochemical study of 3215 cases. *Am J Surg Pathol* 2014; 38 (3): 410-420.
- 3) Ushiku, T., Shinozaki, A., Shibahara, J., Iwasaki, Y., Tateishi, Y., Funata, N., et al. SALL4 represents fetal gut differentiation of gastric cancer, and is diagnostically useful in distinguishing hepatoid gastric carcinoma from hepatocellular carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 533-540.
- 4) 佐竹宣法, 繁木麻里, 山田順子, 工藤英治. 骨盤内腹膜に発生した benign multicystic mesothelioma の1例. *日臨細胞会誌* 2016; 55 (1): 20-25.
- 5) 佐々木陽子, 中本 周, 岡田早苗, 入江愛子, 堀江 靖. 卵巣表層上皮に発生した高分化乳頭状中皮腫の1例. *日臨細胞会誌* 2012; 51 (5): 374-379.

短 報

右自然気胸術後に胸水貯留で発症した胸膜中皮腫の1例

三窪 将史¹⁾ 坂口 忍²⁾ 園田 大¹⁾ 吉田 功³⁾
佐藤 之俊¹⁾

北里大学医学部呼吸器外科学¹⁾, 北里大学病院病院病理部²⁾, 北里大学医学部病理学³⁾

I. はじめに

胸膜中皮腫は胸水貯留で発症することが多いとされるが、胸水細胞診の陽性率は50%未満といわれている。今回、右自然気胸術後に急速な胸水貯留で発症した胸膜中皮腫の1例を経験したので報告する。

II. 症 例

症例は64歳、男性。アスベスト曝露歴あり。右自然気胸に対して胸腔鏡下肺嚢胞切除術を施行した。この際胸腔内には肺嚢胞のほか胸膜プラークがみられたが、そのほかに異常所見はなく、切除肺にも悪性所見は認めなかった。術後7ヵ月頃より労作時の呼吸困難が出現し、右胸水貯留を認めたため、胸腔ドレナージおよび胸水細胞診が行われた。胸水ヒアルロン酸は153000 ng/mlと高値であった。胸部CTでは気胸手術時にはみられなかった右胸膜肥厚が認められ、胸腔鏡下胸膜生検が行われた。

III. 細胞学的所見

右胸水検体の塗抹標本では、好中球やリンパ球を背景に、結合性の乏しい大型異型細胞を孤立性に多数認めた(Photo. 1a)。異型細胞は円形～類円形を呈し、細胞質は豊

富でライトグリーンに淡染し、細胞境界は明瞭であった。核は円形～類円形で、大小不同や偏在傾向がみられ、2核～多核のものを多数認めた。核クロマチンは細顆粒状で増量し、核小体の腫大を認めた(Photo. 1b)。以上より、胸膜中皮腫を強く疑った。

IV. 病理学的所見

好酸性細胞質を有する大型異型細胞が特定の配列を示さず、びまん性に増殖・浸潤していた。核は腫大し、核形不整と著明な核小体を認めた。多核細胞やbizarreな核を有する腫瘍細胞も散見された(Photo. 2a)。免疫組織化学染色にてD2-40, Vimentinが陽性を、HBME-1, Calretinin, WT-1, CEA, TTF-1, Napsin Aが陰性をそれぞれ示した(Photo. 2b)。陽性となる中皮腫マーカーはD2-40のみであったが、癌腫マーカーはすべて陰性を示し、H & E像と併せて胸膜中皮腫として矛盾しないものと考えられた。多形性に富んだ結合性に乏しい上皮様異型細胞の増生が主体であること、一般に胸水中に出現する腫瘍細胞は上皮型成分が多いことなどから、組織型としては上皮型中皮腫の亜型である多形型中皮腫の可能性が考えられた。しかし、ごく一部に紡錘形細胞の増生を示す領域も認められることから(Photo. 2c)、多形型中皮腫を成分として含む二相型中皮腫や肉腫型中皮腫の部分像をみている可能性も鑑別として考えられた。

V. 考 察

本例は、胸膜中皮腫に胸水および気胸を伴い、さらに胸膜中皮腫の発症直前の胸腔内所見を観察できた貴重な症例であった。

胸膜中皮腫と気胸の合併は2~30%と報告されており^{1,2)}、気胸の成因としては、①腫瘍の壊死による破裂、②末梢肺の気管支を閉塞した腫瘍がバルブ機構を起こし、肺の過膨張をきたしブラヤブレブを形成する、③腫瘍細胞の胸膜下浸潤が肺胞壁の剥離や脆弱化をきたし、気腫化を増悪させる、

A case of malignant mesothelioma detected by pleural fluid cytology after surgery for pneumothorax

Masashi MIKUBO¹⁾, M. D., Shinobu SAKAGUCHI²⁾, C. T., I. A. C., Dai SONODA¹⁾, M. D., Tsutomu YOSHIDA³⁾, M. D., Yukitoshi SATOH¹⁾, M. D., F. I. A. C.

¹⁾Department of Thoracic Surgery, Kitasato University School of Medicine

²⁾Department of Pathology, Kitasato University Hospital

³⁾Department of Pathology, Kitasato University School of Medicine

論文刷請求先 〒252-0374 相模原市南区北里1の15の1 北里大学医学部呼吸器外科学 三窪 将史

平成29年10月19日受付

平成30年2月9日受理

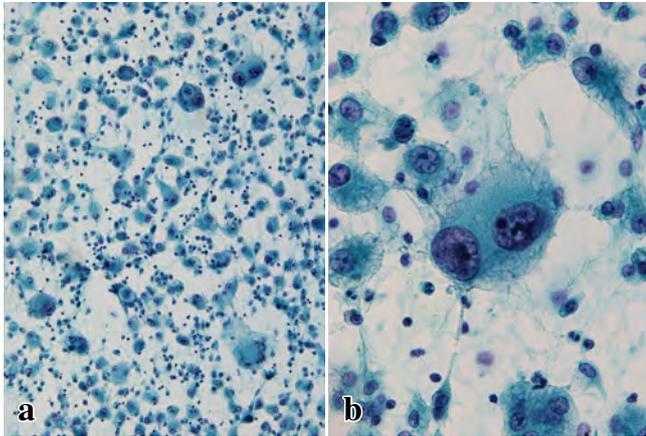


Photo. 1 Pleural fluid cytology
 a : Isolated round to elliptical-shaped atypical cells (Pap. Staining, $\times 10$).
 b : Tumor cells with multiple and eccentric nuclei (Pap. Staining, $\times 40$).

などが考えられている^{3,4)}。本例では気胸発症時に気腫性嚢胞がみられ、手術時の胸腔内の所見や切除された肺組織の病理検査で悪性所見を認めなかったことから、偶発的に気胸が発生した可能性が考えられる。しかし、中皮腫発症までの期間を考慮すると、気胸発症時にはすでに微小な病変が存在し、これが気胸の発症に関与した可能性も否定できない。

胸膜中皮腫に合併する気胸の特徴としては、高齢者に多い、胸水貯留を伴う、再発を繰り返す、明らかな気腫性嚢胞がない、胸膜肥厚を認めるなどが挙げられる^{1,3)}。しかし、胸膜中皮腫の経過中に二次的に気腫性嚢胞が発生する可能性や発症初期には胸膜肥厚がみられない症例も報告されており留意が必要である^{4,5)}。胸膜肥厚のない症例においても、胸水細胞診や胸水ヒアルロン酸検査が診断の手がかりとなること⁵⁾、本例でも気胸手術時に胸水が少量でも採取可能であれば胸膜中皮腫を疑うきっかけとなったかもしれない。中・高年者の自然気胸において、特にアスベスト曝露歴や胸膜プラークを有する症例では、明らかな気腫性嚢胞を認めても、胸膜中皮腫の存在も念頭におき、早期に胸水精査や診査胸腔鏡等を検討するべきであると考えられる。

開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

A 64-year-old male underwent bullectomy for right pneumothorax.

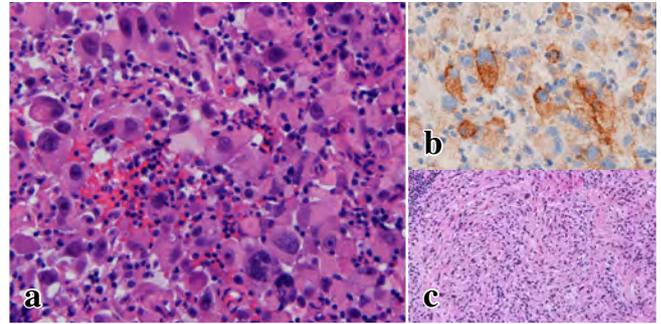


Photo. 2 Histological findings of the pleural biopsy specimens
 a : Pleomorphic tumor cells with bizarre and eccentric nuclei (H & E staining, $\times 20$).
 b : Immunohistochemically, the tumor cells were positive for D2-40 (Immunostaining, $\times 40$).
 c : Small area containing spindle shaped-tumor cells (H & E staining, $\times 10$).

During the operation, a bulla and pleural plaque were found, but there were no other abnormal findings. Seven months later, he presented with exertional dyspnea and imaging examinations revealed right pleural effusion and pleural nodules. Cytological examination of the pleural fluid showed isolated round to elliptical-shaped atypical cells with multiple eccentric nuclei. The diagnosis of malignant mesothelioma was established by histological examination combined with immunohistochemical analysis of pleural biopsy specimens. Early cytologic or histologic approaches should be considered in elderly patients with pneumothorax, especially those with a history of asbestos exposure and/or pleural plaque.

文 献

- 1) 片山伸幸, 徳田 麗, 中積泰人, 織部芳隆, 藤村政樹. 気胸治療中に明らかとなった悪性胸膜中皮腫の1例. 日呼吸会誌 2006; 44 : 807-811.
- 2) 佐藤雅美, 斎藤泰紀, 遠藤千顕, 薄田勝男, 高橋里美, 菅間敬治・ほか. 悪性中皮腫の進展再発様式の検討. 日呼外会誌 1993; 7 : 14-17.
- 3) 松毛眞一, 細川誉至雄, 川原洋一郎, 林 浩三. 気胸を契機に診断された悪性胸膜中皮腫の2例. 日呼外会誌 2005; 19 : 566-570.
- 4) Mannes, G. P., Gouw, A. S., Berendsen, H. H., Verhoeff, A. J., Postmus, P. E. Mesothelioma presenting with pneumothorax and interlobar tumor. *Eur Respir J* 1991; 4 : 120-121.
- 5) 中澤秀喜, 黒澤 一, 中山勝敏, 圓谷智夫, 渡辺 一, 林 雅人・ほか. 検診時偶発発見された気胸と胸水貯留が診断の契機となった悪性中皮腫の1例. 日本胸部疾患学会雑誌 1991; 29 : 477-481.

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, 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 (電子投稿でない場合)

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. 依頼原稿

依頼原稿は, 総説または原著の形式とし, 査読を必要とせず, 著者校正を行う。

依頼原稿の著者は, 日本臨床細胞学会会員に限らない。

図・表・写真に関しては, 和文での作成を許容する。また掲載料に関しては全額免除とする。

10. 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)	(平成29年11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, 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) 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)

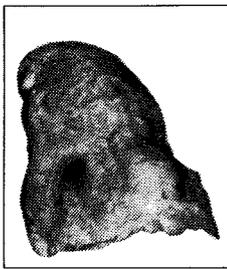
委員長：竹島信宏					
担当理事：井上 健	三上芳喜				
委員：伊藤以知郎	岡本三四郎	九島巳樹	清水 健	芹澤昭彦	寺井義人
富永英一郎	古田則行	星 利良	的田真紀	矢納研二	
幹事：岡田真也	河内茂人	谷川輝美			
査読委員：相島慎一	青木裕志	明石京子	明瀬光里	秋葉 純	阿部彰子
阿部英二	安倍秀幸	阿部 仁	荒木邦夫	有泉 泰	有田茂実
有廣光司	有馬良一	飯田哲士	伊倉義弘	池田仁恵	池田桂子
池田 聡	池田純一郎	池本理恵	石井真美	石岡伸一	石川雄一
石谷 健	出馬晋二	磯西成治	井谷嘉男	市原 周	市村友季
伊東恭子	伊藤雅文	稲田健一	井野元智恵	今井 裕	今井律子
今野元博	今村好章	井村穰二	伊豫田 明	岩井幸子	岩崎雅宏
岩田 卓	上田善彦	上原 剛	宇佐美知香	碓井宏和	薄田勝男
白田実男	内田克典	内田好明	宇津木久仁子	馬屋原健司	梅澤 聡
梅澤 敬	浦野 誠	卜部省悟	卜部理恵	江口正信	蝦名康彦
遠藤浩之	小穴良保	及川洋恵	大井章史	大石徹郎	大井恭代
大金直樹	大亀真一	大久保文彦	大崎博之	大崎能伸	大谷 博
太田善夫	大塚重則	大野喜作	大林千穂	大原 樹	大平達夫
大森真紀子	緒方 衝	岡 輝明	岡 俊郎	岡部義信	岡本 聡
岡本吉明	小倉 豪	小椋聖子	尾崎 聡	尾崎 敬	小田義直
小野瀬 亮	尾松公平	小山田裕行	小山徹也	甲斐敬太	利部正裕
柿沼廣邦	垣花昌俊	郭 翔志	覚野綾子	笠井孝彦	笠松高弘
梶原直央	梶原 博	加勢宏明	片岡竜貴	片山博徳	香月奈穂美
加藤一喜	加藤 拓	加藤智美	加藤利奈	門田球一	加戸伸明
金尾祐之	金山清二	金子千之	鹿股直樹	神尾多喜浩	神山晴美
鴨井青龍	川越俊典	川崎朋範	川瀬里衣子	河野光一郎	河野裕夫
河原明彦	河原 栄	河原邦光	河村憲一	川村直樹	神田浩明
紀川純三	菊池 朗	木佐貫 篤	岸野万伸	鬼島 宏	岸本浩次
北澤莊平	北澤理子	北村隆司	木下勇一	木村文一	喜友名正也
京 哲	清川貴子	草苺宏有	串田吉生	工藤明子	久布白兼行
久山佳代	黒川哲司	黒住昌史	黒瀬圭輔	黒田 一	黒田 誠
小島淳美	小島 勝	小塚祐司	小西 登	小林裕明	小林博久
小林佑介	小林陽一	小宮山慎一	小山芳徳	近藤英司	近藤哲夫
近内勝幸	齊尾征直	齋藤生朗	坂谷貴司	坂本 優	嵯峨 泰
佐川元保	桜井孝規	笹川寿之	佐々木素子	笹 秀典	佐治晴哉
佐藤慎也	佐藤誠也	佐藤美紀子	郷久晴朗	澤崎 隆	澤田達男
塩澤 哲	品川明子	澁木康雄	澁田秀美	澁谷 潔	澁谷信介
島田宗昭	清水和彦	清水道生	清水禎彦	下釜達朗	下条久志
白波瀬浩幸	白山裕子	菅井 有	杉島節夫	杉谷雅彦	杉山 徹
杉山裕子	鈴木 淳	鈴木 直	鈴木雅子	鈴木正人	鈴木美和
進 伸幸	関田信之	関根浄治	園田顕三	駄阿 勉	多比良朋希

高倉 聡	高田 恭臣	高野 忠夫	高橋 顕雅	高橋 恵美子	高橋 円
高橋 芳久	高松 潔	田口 健一	田口 雅子	武井 英博	竹井 裕二
竹下 盛重	武田 麻衣子	武田 玲郁	竹原 和宏	田尻 琢磨	田勢 亨
橘 啓盛	楯 真一	田中 一朗	田中 耕平	田中 尚武	田中 浩彦
田中 綾一	田中 良太	棚田 諭	田沼 順一	田畑 務	玉田 裕
田村 浩一	千酌 潤	塚田 ひとみ	塚本 徹哉	辻 浩介	都島 由紀雄
津田 浩史	土田 秀	筒井 英光	角田 肇	寺戸 信芳	寺畑 信太郎
寺本 典弘	寺本 瑞絵	土居 正知	田路 英作	徳田 雄治	渡具 知克
徳永 英樹	戸澤 晃子	富田 裕彦	豊島 将文	豊田 進司	鳥居 貴代
内藤 嘉紀	中泉 明彦	中尾 佳史	長坂 徹郎	中里 宜正	中澤 久美子
長嶋 健	永瀬 智	中谷 行雄	中塚 伸一	中村 栄男	仲村 勝
中村 力也	中山 淳	中山 富雄	中山 宏文	南部 雅美	新倉 仁
西尾 浩	西ヶ谷 順子	西川 鑑	錦見 恭子	西野 幸治	西村 由香里
西村 理恵子	西森 誠	西山 憲一	布引 治	野田 裕	能登 原憲司
野中 道子	野村 秀高	野村 弘行	野本 靖史	則松 良明	羽賀 博典
端 晶彦	橋口 真理子	長谷川 清志	長谷川 哲哉	畠 榮	畑中 一仁
秦 美暢	蜂須賀 徹	服部 学	羽鳥 努	羽原 利幸	濱川 真治
林 茂徳	林 俊哲	原田 憲一	坂東 健次	阪埜 浩司	東田 太郎
東 美智代	樋口 佳代子	姫路 由香里	平沢 晃	平田 哲士	平林 健一
廣井 禎之	廣川 満良	廣島 健三	廣田 誠一	福島 裕子	福島 万奈
福留 伸幸	福屋 美奈子	藤井 丈士	藤田 茂樹	藤田 勝	伏見 博彰
藤山 淳三	藤原 潔	藤原 寛行	二神 真行	古田 玲子	古旗 淳
干川 晶弘	星田 義彦	細根 勝	堀 由美子	本間 慶一	前田 純一
前田 宜延	増田 健太	増田 しのぶ	町田 知久	松井 成明	松浦 基樹
松浦 祐介	松岡 和子	松下 宏	松田 陽子	松永 徹	松林 純
松本 光司	松本 慎二	松元 隆	丸川 活司	丸田 淳子	丸山 康世
丸 喜明	三浦 弘守	三浦 弘之	三上 幹男	水野 美香	三田 和博
三橋 暁	皆川 幸久	湊 宏	南口 早智子	南 優子	三村 明弘
宮井 由美	宮城 悦子	宮城 淳	三宅 真司	三宅 康之	宮嶋 葉子
宮本 朋幸	棟方 哲	村田 哲也	望月 紀英	元井 亨	元木 葉子
森 定徹	森澤 宏行	森下 明博	森下 由紀雄	森 康浩	森村 豊
安岡 弘直	安田 政実	矢田 直美	谷田部 恭	柳井 広之	矢野 恵子
矢野 博久	山上 亘	山口 知彦	山口 倫	山崎 龍王	山下 博
山田 壮亮	山田 恭輔	山田 隆司	山田 隆	山田 鉄也	山田 範幸
山本 晃人	山元 英崇	横井 豊治	横尾 英明	横瀬 智之	横山 俊朗
横山 宗伯	横山 良仁	吉岡 治彦	吉澤 明彦	吉田 浩一	吉田 勤
吉田 朋美	吉野 潔	吉見 直己	米田 操	米山 剛一	梁 善光
若狭 朋子	鷺谷 清忠	和田 直樹	渡邊 純	渡辺 寿美子	渡部 洋

(50音順)

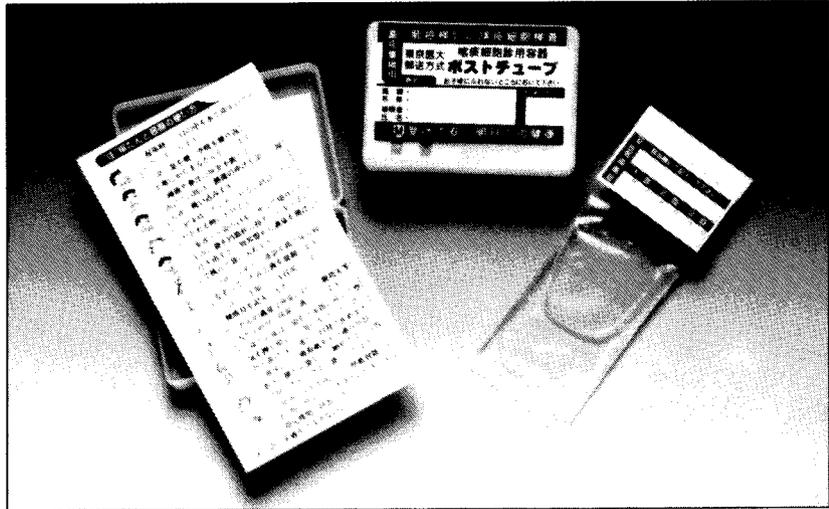
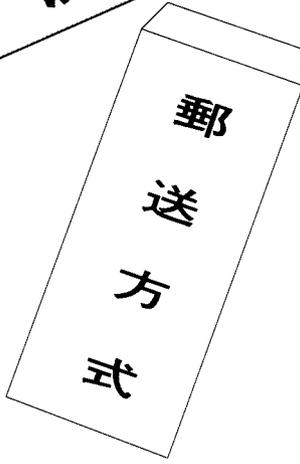


左側：長期間喫煙者の肺



右側：非喫煙者の肺

肺がん予防・早期発見のために たんのげんさ 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