

新潟県臨床細胞学会会報

第 37 号

目 次

会 長 挨 拶	1
原 著 論 文	3
第12回新潟県臨床細胞学会研修会・報告	21
令和3年度細胞診研修会・報告	29
第39回新潟県臨床細胞学会学術集会プログラム、抄録	45
そ の 他	
会 則	55
投 稿 規 定	57
研 修 会 単 位	59
事務局からのお知らせ	60

会 長 挨 拶



会 長 田 沼 順 一

会員の皆様には当学会の運営につきまして、日頃より格別のご理解、ご協力を賜り厚く御礼申し上げます。

この度、評議員・細胞診専門医の皆様のご推薦で、2022年4月1日付けで新潟県臨床細胞学会の会長に就任することとなりました。新潟大学大学院医歯学総合研究科口腔病理学分野教授の田沼順一と申します。どうぞ宜しくお願い致します。

新型コロナウイルス感染症は、いまだ収束が見通せない状況にありますが、ここ数年の医学・歯学の臨床・研究活動の全般に大変大きな影響を及ぼしました。一方、この間に細胞診をはじめとする検査の重要性や必要性が再認識されるとともに、感染対策等の様々な知見が積み重なってきたこともあり、細胞診の検査等の活動を継続させていくことの社会的コンセンサスが得られつつあると考えております。

さて、第39回新潟県臨床細胞学会総会・学術集会は、“新潟大学駅南キャンパスときめいと”で、フルリモート形式により演者の方にはデジタルデータの提出という方式で発表が開催されました。この方式は発表者、参加者および開催者側に多くの負担がありましたが、一方でこれまで勤務先が遠隔地、日常業務、家庭事情等のため学会参加が不可能であった会員の参加が多数ありましたことは、主催者側にとって想定外の結果でありました。

現在新型コロナウイルス感染症はまだ予断を許さない状態ではありますが、感染対策に配慮し、学会を開催することが許される状況と理解しております。当然、状況により方針を変更せざるを得ない事などあるかも知れませんが、現時点では、2023年の総会・学術集会では対面とオンラインを併用したハイブリッド形式で開催する予定であります。その際は、会員の皆様のご協力をお願いいたします。

最後に、微力ながら新潟県臨床細胞学会の発展に寄与したいと存じます。今後も引き続きご指導・ご協力賜りますよう、心からお願いいたします。

2022年4月1日

新潟県臨床細胞学会 会長

田 沼 順 一

原 著 論 文

新潟県における子宮頸がん検診の液状化検体法導入への道のり

新潟南病院¹⁾, 上越地域総合健康管理センター²⁾, 新潟県保健衛生センター³⁾,新潟大学医学部産科婦人科学教室⁴⁾, 下越総合健康開発センター⁵⁾児玉 省二¹⁾, 生田 直美²⁾, 井上 博子³⁾, 永井絵津子⁴⁾, 姫路由香里⁵⁾

1. はじめに

新潟県の子宮頸がん検診は、昭和35（1960）年度から実施されてきたが¹⁾、昭和58（1983）年の老人保健法により子宮頸部の細胞診による子宮頸がん検診が導入され、以来、全国で実施されてきた。しかし、わが国の対策型子宮頸がん検診の問題点の一つに、精度管理が十分にされていないことが指摘されていた²⁾。その後、平成13（2001）年9月に米国から子宮頸部細胞診報告のガイドラインとしてBethesda System 2001（以下ベセスダ2001）が導入され、改めて標本評価が配信された³⁾。

新潟県立がんセンター新潟病院産婦人科では、このベセスダ2001に基づいて子宮頸部細胞診の標本評価を開始し、不適正標本の多いことが報告された⁴⁾。その結果を踏まえて、新潟県細胞検査士会を中心に、過去の対策型子宮頸がん検診細胞診標本について、ベセスダ2001で再評価した結果不適正標本の多いことが判明した⁵⁾。このような状況から、細胞診検査センター施設検診機関から不適標本対策として液状化検体法の導入が開始され普及してきた。そして、再検査を減じる対策として、行政指導による液状化検体法が導入されてきた。今回は、これまでの経緯について報告し後世に伝えたい。

2. 新潟県におけるベセスダ2001の検証と液状化検体法の導入

1) 平成13（2001）年9月：ベセスダ2001の公表（表1）

ベセスダ2001の標本評価項目は、「扁平上皮細胞数」と乾燥や出血の「不鮮明」であり、直接法による適正細胞数は8,000～12,000個、液状化検体

表1 ベセスダ2001の標本の評価³⁾

評価項目	適正	不適正
扁平上皮細胞	8,000～ 12,000個 5,000～ (液状化検体法)	少数
不鮮明:上皮細胞	50～75%	75%以上
頸管内/ 移行帯構成細胞	最低10個	少数

法では5,000個以上とされている。また、標本の不鮮明は、占拠比率が上皮細胞の50～75%以内は許容範囲内であるが、75%越えは不適当とされている。なお、参考所見として、頸管内／移行帯構成細胞数が最低10個を認められることも重要であり、それ以下の少数では好発部位の移行帯からの細胞採取がなされていないことになる³⁾。

2) 新潟県立がんセンター新潟病院における標本評価の開始（表2, 3, 4, 図1）

新潟県立がんセンター新潟病院産婦人科では、院内細胞検査士の協力を得て平成14（2002）年6月にベセスダ2001に基づく標本評価を開始し、その成績が報告された⁴⁾。その検討では、対象は婦人科外来で子宮頸部細胞診施行全例で、細胞数、不鮮明で評価した。観察期間は、平成14（2002）年6月～8月（A期間）1036例と平成15（2003）年1月～3月（B期間）774例で個々の医師の改善の有無も評価した。細胞採取法は、各医師が症例に応じて選択したが、その結果として不適正標本率は、A期間6.2%、B期間7.4%で改善されなかった。また、細胞採取法別の不適正標本率は、ブラシが1.7%で最も低く、最も症例数が多いヘラ採取で6.5%、最も不適正頻度が多いのは綿棒

26.2%であった。また、不適正標本の内容では、細胞数不足が6.4%で最も多く、乾燥/出血は0.3%で少ない。また、医師別にみた不適正標本率の推

移は(図1)、医師bが9.5%から6.2%、医師eが3.6%から2.6%と改善したのは2人のみで、医師の経験年数にも関係しない成績であった。

表2 新潟県立がんセンター新潟病院での標本評価：ベセスダ2001の導入

- 対象:婦人科外来での子宮頸部細胞診施行例
- 評価:ベセスダ2001で標本の適否の評価:(細胞数、不鮮明)
- 期間と不適切標本
 - A期間: 2002年6月~8月 1036例
 - B期間: 2003年1月~3月 774例

第44回日本臨床細胞学会総会で発表(2004年5月東京)

表3 期間別、採取法別の不適標本数と頻度

期間	へら	ブラシ	綿棒	全体
A	56/955 5.9%	1/55 1.8%	7/26 26.9%	64/1036 6.2%
B	52/695 7.5%	1/63 1.6%	4/16 25.0%	57/774 7.4%
合計	108/1650 6.5%	2/118 1.7%	11/42 26.2%	121/1810 6.7%

表4 不適正標本の内容

不適正項目	へら	ブラシ	綿棒	合計
細胞数	104/1650 6.3%	2/118 1.7%	10/42 23.8%	116/1810 6.4%
乾燥/出血	4/1650 0.2%	0/118 0%	1/42 2.4%	5/1810 0.3%
合計	108/1650 6.5%	3/118 1.7%	11/42 26.2%	121/1810 6.7%

3) 新潟県成人病検診従事職員研修会—細胞検査部門の取り組み

新潟県細胞検査士会は、毎年と同研修会の中で、現在の問題点や課題についてテーマを決めてシンポジウムで討議し、その関連する内容は以下の通りであった。

(1) 平成13年(2001)度:「子宮頸がん検診 Class I, IIの判定について」

この時の特別講演で、私は従来の「日母分類(パバニコロウ分類)」によるこの診断区分には意義がないことを指摘し、むしろ世界的にはベセスダ分類が使用され、標本評価の基準も解説した。

(2) 平成14年(2002)度:「子宮頸がん検診 標本の精度管理について—標本の適否を中心に—」

各細胞診検査センター施設検診機関は、このベセスダ2001による対策型子宮頸がん検診の過去の細胞診標本を再度見直し、施設別の標本の不適正率と採取器具による差が報告された。各細胞診検査センター施設検診機関の不適標本の割合はいずれも30%以上であり、細胞採取法別では綿棒採取法の不適正率は50%以上であった(図2)。

その後も、ベセスダ2001をめぐる標本の見方と

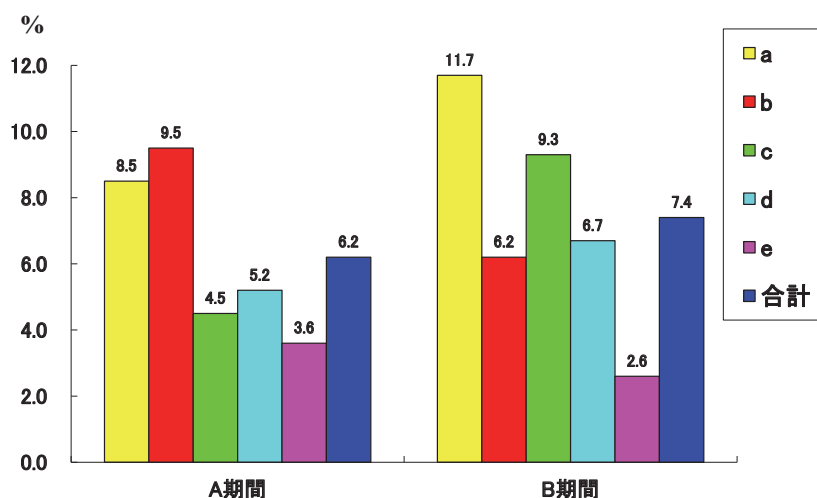


図1 期間別、医師別の不適正標本率

ベセスダ分類2001の理解を深めるために、平成15(2003)年度「HPV感染症例の扱い、今後の対策」、平成16(2004)年度「子宮頸がん検診における受診間隔について」、平成17(2005)年度「子宮頸がん検診における標本の評価について」、平成18(2006)年度「子宮がん検診受診率の低迷を探る」、平成19(2007)年度「異型扁平上皮細胞(ASC:ベセスダシステム2001)の細胞像とは」、平成20(2008)年度「新子宮頸部細胞診記載方式(ベセスダ2001準拠)による細胞像の検討」、平成21(2009)年度「子宮頸がん検診における液状化検体法(LBC)による細胞像の検討—ASCを中心に—」などが討議されてきた。

3) 細胞診検査センター施設検診機関における液状化検体法の導入

県内の主な子宮がん細胞診検査センター施設検診機関は、先の過去の標本に不適正例が多く今後のがん検診には対応困難と判断し、液状化検体法の導入に進んだ。赤松らは、平成17, 18(2005, 2006)年度の2年間に新潟県内の細胞診検査センター施設検診機関で施された対策型検診成績では、対象総数76,676件で液状化検体法50,032件と直接法26,644件を対比して細胞標本評価の結果、不適標本割合が液状化検体法は直接法に比し有意に低率であった(図3)。また、受診歴別発見病変では、液状化検体法は初回受診者から浸潤

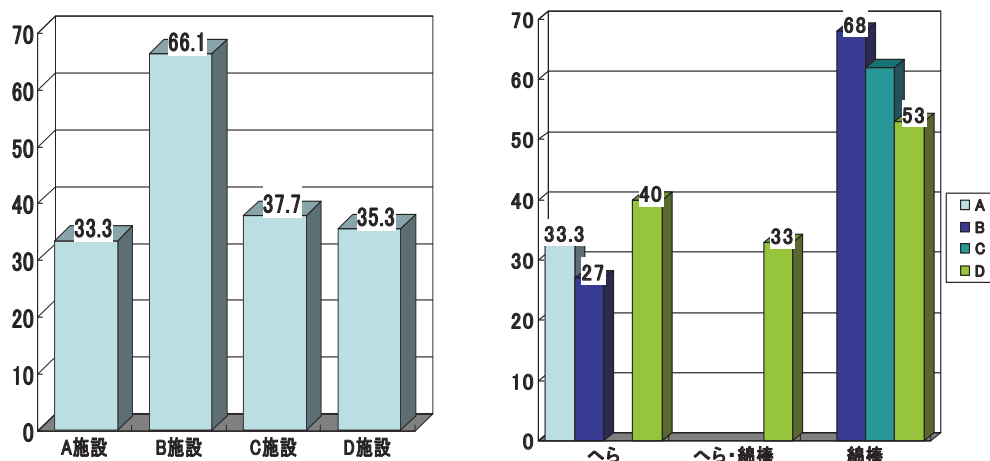


図2 平成14年度「標本の精度管理について」検診機関別標本の不適正率と採取器具による差

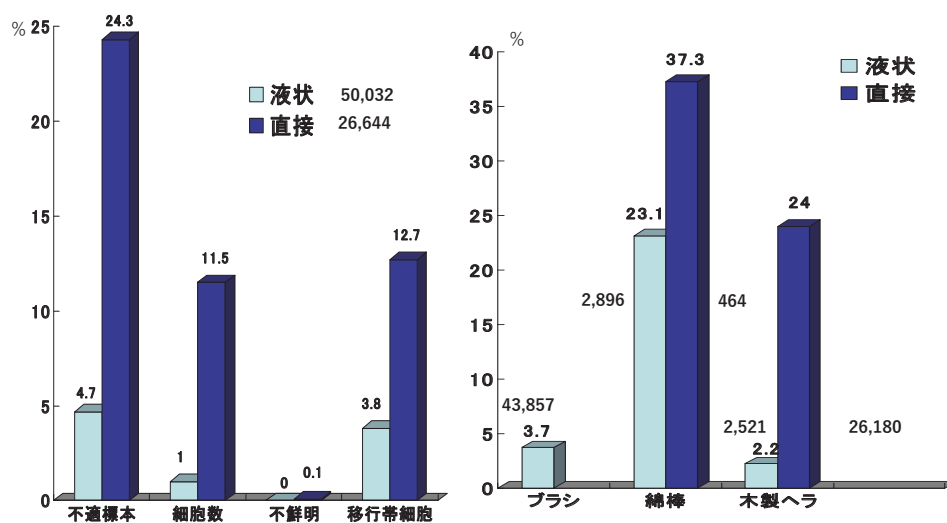


図3 採取法と検体処理法による不適正標本率 (3施設)⁵⁾

がんが多く発見され、再診者では上皮内がんは減少し、浸潤がんは発見されなかった。そして、直接法を繰り返した再診者グループからは上皮内がんや浸潤がんは発見され、液状化検体法は適正標本の作製及び検診効果に優れていることを報告した⁶⁾。これらの成績をもとに更に2年間の症例を追加してActa Cytologicaに報告した⁷⁾。

3. 新潟県内の対策型子宮頸がん検診の動向

1) 新潟県生活習慣病検診等管理指導協議会—子宮がん検診部会

私は、平成15(2003)年度より新潟県生活習慣病検診等管理指導協議会子宮がん検診部会委員として参加し、細胞検査士会の代表や他の医師委員とともに新潟県子宮頸がん検診のガイドライン作成に参画し、検診成績を評価分析してきた。

新潟県では、新潟県細胞検査士会が既に標本評価を開始していたことから、平成15(2003)年より標本評価の導入を準備し、平成17(2005)年度より判定基準はベセスダ2001とし標本評価を開始したが⁸⁾、その結果として不適正標本率は19.0%と高いことが判明した⁹⁾。このため、細胞診検査センター施設検診機関では、従来の直接塗抹法から液状化検体法の導入が更に普及した。そして、

新潟県子宮頸がん検診のガイドラインの改正を進め、平成19(2007)年度には、不適正標本による判定不能は年度内に再検査を推奨し、平成22(2010)年度には、採取器具の「綿棒」について「不適正標本率が高いため、原則使用を避ける。」とし、個人記録表の採取器具から「綿棒」を削除した。その後、平成23(2011)年度より子宮頸部細胞診断の記載方式には、標本評価が導入され、細胞診断区分もベセスダ2001で完全実施された⁹⁾。新潟県の対策型子宮頸がん検診の標本作製法別の液状化検体法の割合は、平成17(2005)年度31.0%であったが、平成22(2010)年度には新潟市が液状化検体法を採用したことで、令和2(2020)年度には97.7%となった(図4)。しかし、依然として直接法で標本作製する施設は現在7施設あり、再診者からの浸潤がんの発見が危惧される¹⁰⁾。

2) 新潟市の子宮頸がん検診

新潟市は、平成19(2007)年に政令指定都市となったのを契機に子宮頸がん検診検討委員会が設けられ、平成21(2009)年12月1日に第1回が開催された。新潟市は、新潟県に準じたベセスダ2001に基づく標本評価の開始に伴い、平成20年度

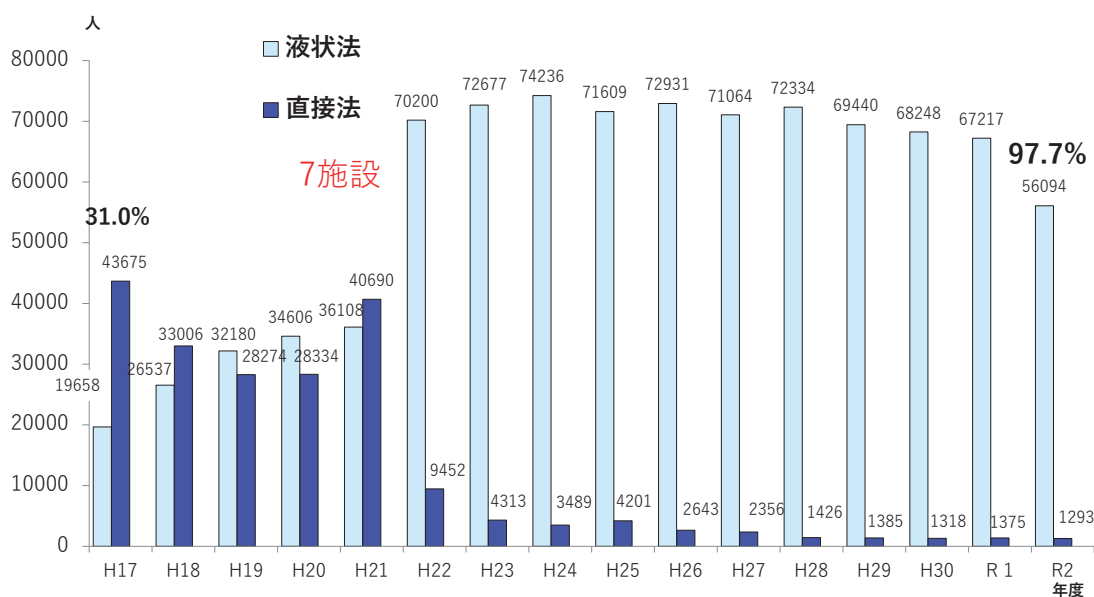


図4 新潟県対策型検診の標本作製別受診数の年次推移

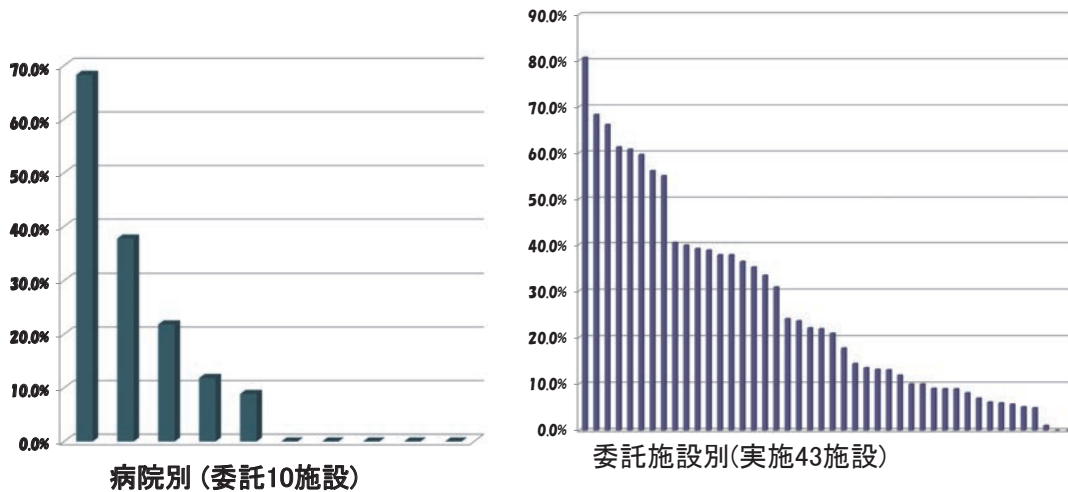


図5 平成20年度新潟市子宮頸がん細胞診不適正標本率

(2008年)の不適正標本を調査した結果、委託病院(10施設)と開業施設を中心とする委託施設(43施設)で高い発生率を明らかとなり(図5)、不適正標本の多さから再検査の困難性が示された。そして、子宮頸部細胞診の精度管理の一環として、液状化検体法が平成22(2010)年度より全施設で導入され、不適正標本は激減した。その後、毎年評価・検討委員会が開催され、平成28(2016)年度には初めて精度管理を目的とした症例検討会が開催された。私は、平成21(2009)年度より新潟市子宮頸がん検診検討委員会委員長を務め、精度管理向上のため液状化検体法の導入を推進し、検診成績は平成28(2016)年から毎年新潟市医師会報に報告している¹¹⁾。

3) 全国的な動向

(1) 日本産婦人科医学会分類の採用

わが国では、この分類方式を導入するに際して日本産婦人科医学会が窓口になり、従来の「日母分類」から「ベセスダシステム2001準拠子宮頸部細胞診報告様式」を平成20(2008)年6月に策定した¹²⁾。これに伴い、厚生労働省は平成20(2008)年度には対策型子宮頸がん検診の細胞診断基準に採用し今日に至っている。また、報告書では、精度管理の上で適正標本作成に液状化検体法が推薦されている¹³⁾。

(2) 厚生労働省 対策型細胞診断の取り扱い

厚労省は、平成20(2018)年度に「各市町村にあるべき検診の仕様」を示す指針にベセスダ2001採用し、全国に通達し基準を示した¹⁴⁾。

4. 子宮頸がんの検診成績の推移(図4, 表5)

新潟県の対策型子宮頸がん検診は、平成3(1991)年度に最多受診者数105,689人以降減少傾向を示し⁹⁾、令和2(2020)年度は57,954人と半減した。受診率は、対象人口の変革があり単純に比較できないが、同様に減少している¹⁰⁾。不適正標本数は、平成17(2005)年度に初めて報告されその多さを知らされたが、その後液状化検体法の導入が進み、平成22(2010)年度から新潟市が全面的に液状検体法に移行したことにより、更に減少し0.02~0.05%に改善している。ASC-US診断は一時期増加したが、現在は0.7%程度に落ち着いている(表5)。

令和2(2020)年7月29日に公開された「有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン」¹⁵⁾では、今後は細胞診単独法とHPV単独法が推奨され、不適正検体割合が高い場合、採取器具の変更や液状化検体法を利用することが推奨されている。

表5 新潟県における対策型子宮頸がん検診成績の年次推移

年度	検診数	受診率	不適正	ASC-US	要 精検率	精検 受診率
H16	88,723	16.6			0.62	85.2%
H17	63,988	18.9	12,135(19.0%)		0.88	83.0%
H19	60,454	17.2	1,657(2.7%)		0.96	65.5%
H22	79,652	22.3	220(0.27%)		1.94	73.9%
H23	77,065	22.8	26(0.03%)	495(0.6%)	2.19	71.4%
H24	77,794	22.5	31(0.04%)	623(0.8%)	2.39	76.5%
H25	77,642	23.1	39(0.05%)	691(0.9%)	2.40	78.0%
H26	75,574	23.1	25(0.03%)	702(0.9%)	2.49	75.4%
H27	73,420	15.9	20(0.03%)	588(0.8%)	2.19	85.5%
H28	73,760	15.4	17(0.02%)	593(0.8%)	2.23	91.4%
H29	70,825	13.4	16(0.02%)	549(0.8%)	2.00	91.3%
H30	69,565	13.1	17(0.02%)	511(0.7%)	2.18	91.2%
R 1	69,212	13.0	26(0.04%)	411(0.6%)	2.01	86.3%
R 2	57,954	12.3	28(0.05%)	394(0.7%)	1.90	86.1%

5. おわりに

ベセスダ2001が報告されて以来、新潟県細胞検査士会を中心に標本評価が開始され、私たちは世界的に使用されているこの分類の習熟と導入に研鑽を努めてきた。今後の検診の目標は、高い精度管理を維持しつつ受診者の増加を図ることである。特に若年者の初診者の参加を目指し、既に有効性が知られている①無料クーポン券の拡充、②「Call-recall system」(受診勧奨通知システム)⁹⁾の全面的な導入を行政にお願いしたい。

また、現在の諸外国で始まったHPV検査の導入は、わが国の対応によっては検診方式が大きく変化することが予測され注視しなければならない。

最後に長年尽力されました赤松節、島垣二佳子の両氏に感謝し御礼を申し上げます。今回の発表に関連し、開示すべきCOIはありません。

文献

1. 新潟県福祉保健部：がん検診評価・推進事業報告書。1-201。1999。
2. 厚生労働省：老人保健事業に基づく乳がん及び子宮がん検診の見直しについて—がん検診に関する検討会中間報告。2004年3月。
3. Solomon D, Davey D, Kurman R, et al: The 2001 Bethesda System: terminology for

reporting results of cervical cytology. JAMA. 287 (16): 2114-2119, 2002.

4. 児玉省二 他：ベセスダ・システム (2001) による子宮頸部細胞診標本の評価。第44回日本臨床細胞学会総会で発表 (2004年5月東京)。
5. 新潟県成人病検診従事職員研修会細胞検査部会：平成14年度：シンポジウム：細胞診標本の実態調査で標本評価 (2003年2月新潟)。
6. 赤松節, 姫路由香里, 生田直美, 島垣二佳子, 丸岡央, 児玉省二：子宮頸がん検診標本の適否状況と発見病変—Liquid based cytology法とconventional法の比較—。日臨細胞誌。47 (6)：420-424, 2008。
7. Akamatsu S, Kodama S, Himeji Y. et al: A comparison of liquid-based cytology with conventional cytology in cervical cancer screening. Acta Cytol, 56: 370-374, 2012。
8. 新潟県福祉保健部健康対策課：健(検)診ガイドライン。平成17年3月。
9. 児玉省二：新潟県における対策型子宮頸がん検診の精度管理の現状と課題。新潟県医師会報, 810：15-18, 2017。
10. 新潟県福祉保健部健康対策課：令和3年度新潟県生活習慣病検診等管理指導協議会 子宮がん検診部会。資料 (令和3年12月27日)。
11. 児玉省二：令和元年度新潟市子宮頸がん検診

- 成績報告. 新潟市医師會報. 609 : 26-35, 2021.
12. (社) 日本産婦人科医会刊「ベセスダシステム2001準拠子宮頸部細胞診報告様式の理解のために」2008.
 13. 厚生労働省. 有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン2009年.
 14. 厚生労働省 : がん予防重点健康教育及びがん検診実施のための指針. 平成20年3月31日.
 15. 国立がん研究センター社会と健康研究センター検診研究部 : 「有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン」 : https://www.ncc.go.jp/jp/information/pr_release/2020/0729/index.html (閲覧2021年3月10日)

細胞診検体を用いた肺癌マルチプレックス遺伝子検査の有用性 Usefulness of multiplex genetic testing for lung cancer using cytology specimens

新潟県立十日町病院 検査科¹⁾, 新潟県立新発田病院 臨床検査科病理²⁾, 同 病理診断科³⁾

鏡 十代栄^{1, 2)}, 笠原 莉奈²⁾, 神田 真志²⁾, 徳永 直樹²⁾,
落合 広美²⁾, 本間 慶一³⁾, 若木 邦彦³⁾

Department of Clinical Laboratory, Niigata Prefectural Tokamachi Hospital ¹⁾,

Department of Clinical Laboratory, Niigata Prefectural Shibata Hospital ²⁾,

Department of Diagnostic Pathology, Niigata Prefectural Shibata Hospital ³⁾

Toyoei KAGAMI (C. T., I. A. C.) ^{1,2)}, Rina KASAHARA (M. T.) ²⁾,

Masashi KANDA (C. T., J. S. C.) ²⁾, Naoki TOKUNAGA (C. T., J. S. C.) ²⁾,

Hiromi OCHIAI (C. T., J. S. C.) ²⁾, Keiichi HOMMA (M. D.) ³⁾, Kunihiro WAKAKI (M. D.) ³⁾

肺癌診療において病理組織検体を用いての、ドライバー遺伝子検査を行うことは、分子標的薬の使用をはじめ、治療方針決定に必須の検査となっている。主に組織検体を使用されているが、実臨床ではやむなく細胞診検体を使用する必要がある症例も少なくない。今回私達は、2020年10月から2022年3月までに、外部委託で肺癌マルチプレックス遺伝子検査を行った119例中、細胞診検体を用いた24例(20.2%)の概要について報告する。検体材料は、気管支鏡検体15例(62.5%)、胸水6例(25.0%)、心嚢液2例(8.3%)、穿刺吸引検体1例(4.2%)である。気管支鏡検体15例中の11例(73.3%)は細胞診検体内の組織片を、4例(26.7%)は細胞転写法による検体を用いて検査を行った。胸水は6例全例セルブロックを用い、検査を行った。心嚢液2例中の1例はセルブロックを、他の1例では未固定凍結検体を用いた。穿刺吸引検体1例では、細胞転写法を用いた。組織型は24例中18例(75.0%)が腺癌で、6例(25.0%)が扁平上皮癌であった。遺伝子検査法は、OncoPrint™ Dx Target Test(以下オンコマイン)21例、AmoyDx® Lung cancer Multi-gene PCR Panel 3例で解析を行ったが、24例全例でDNA、RNAともに解析可能であった。遺伝子検査で、24例中15例(62.5%)に何らかの遺伝子異常を認め、腺癌18例中15例(83.3%)に異常を認めたが、扁平上皮癌6例全例で異常は見られなかった。遺伝子異常の部位別では、EGFR L858R遺伝子変異2/15例(13.3%)、EGFR Exon19欠損遺伝子変異3/15例(20.0%)、KRAS遺伝子変異7/15例(46.7%)、ROS1融合遺伝子1/15例(6.7%)を認めた。また3例(20.0%)では、複数の遺伝子に遺伝子異常を認めた。オンコマインで遺伝子異常を認めた14例の変異頻度は、最低値0.087、最高値0.761、平均0.340であった。マルチプレックス検査を用いた肺癌遺伝子検査で、細胞診検体しか使用できない場合もあり、細胞診検体を用いての遺伝子検査は、今後も重要性を増すと考えられる。

Key words : Lung Cancer (肺癌), Multiplex Genetic Testing (マルチプレックス遺伝子検査), Cytology (細胞診)

【はじめに】

2021年肺癌診療ガイドラインでは、第IV期非小細胞肺癌において、初回治療前に遺伝子検査を行いEGFR遺伝子変異、ALK融合遺伝子、ROS1融合遺伝子、BRAF遺伝子変異、MET遺伝子変異、RET融合遺伝子などのドライバー遺伝子を検索することが、必須となっている。一般に日常診療では、Oncomine™ Dx Target Test（以下オンコマイン）やAmoyDx® Lung cancer Multi-gene PCR Panel（以下アモイ）を用いて、解析されることが多いと判断される。解析される検体は、主に気管支生検や手術検体であり、いずれも10%中性緩衝ホルマリン（以下ホルマリン）で固定された病理組織検体である。一方、実臨床では細胞診検体でしか遺伝子検査が施行できない症例も存在する。そこで私達は、県立新発田病院（当院）において細胞診検体を用いた、外部委託による肺癌マルチプレックス遺伝子検査の結果について報告する。

【材料と方法】

1. 対象症例

2020年10月から2022年3月までに、当院病理検査科で、オンコマインやアモイを用いた遺伝子検査を行った原発性非小細胞性肺癌は119例であった。その内、細胞診検体中に見られた組織片や細

胞診検体を用いて遺伝子解析を行った全症例である24例（20.2%）を対象とした。

2. 検査材料

気管支鏡検体は、液状化細胞診検体（LBC）の固定液であるBDサイトリッチ™ Red日本ベクトン・ディッキンソン株式会社、東京）または95%エタノールを用い、固定後細胞診標本を作製し、Papanicolaou染色（以下Pap）を施行した。

気管支鏡検体中に細胞塊または細胞診検体内に組織片が見られた場合は、それら全量をクルパック（松波硝子工業株式会社、大阪）に入れホルマリンで24～48時間固定し（Figure 1）、ホルマリン固定パラフィン組織（以下FFPE）ブロックとした（以下細胞診検体内組織片）。

胸水・心嚢液は、未固定または95%アルコールで固定した。多数の細胞が存在する症例では、マイクロチューブで遠心し、ホルマリンで24～48時間固定しセルブロック標本を作製した（Figure 2）。

3. 肺癌遺伝子検査

気管支鏡検体に見られた細胞診検体内組織片や胸水・心嚢液のセルブロックは、通常の病理組織検体と同様の検体処理を行い、未染色標本を作製した。遺伝子検査に用いる標本は、必要に応じてマクロダイセクションを追加し、委託検査機関

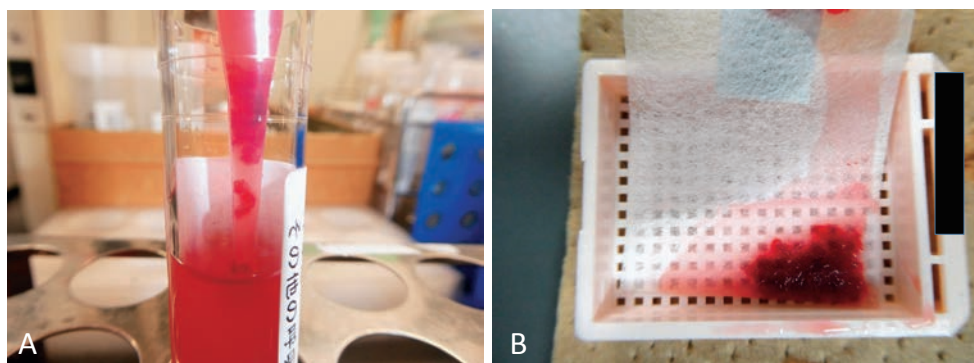


Figure 1. Making of a formaldehyde-fixed paraffin block (FFPE) from a tissue specimen within a cytological sample

(A) A tissue fragment within a cytological sample

(B) Making an FFPE block from a tissue specimen within a cytological sample using a Kurupak (Matsunami glass Inc., Osaka, Japan)

(株式会社SRL)に依頼した。また胸水・心嚢液の未固定検体は、腫瘍細胞含有割合が80%以上であることを細胞診標本にて確認し、凍結検体として依頼した。細胞診検体では、95%アルコール固定し、通常の細胞診標本を作製し、Pap染色にて腫瘍細胞を確認した。その後細胞転写法に準じ、キシレンにてカバーガラスを外し、50%マリノー

ル・キシレンを塗布し乾燥・硬化させた。次に蒸留水で軟化させ、顕微鏡下で腫瘍細胞を確認し、メス(Feather surgical blade No.11)を用い腫瘍細胞を高率に含む領域を、スライドガラスから剥離した。剥離した細胞片をキシレンの入ったマイクロチューブに入れ、その状態で依頼した(Figure 3)。

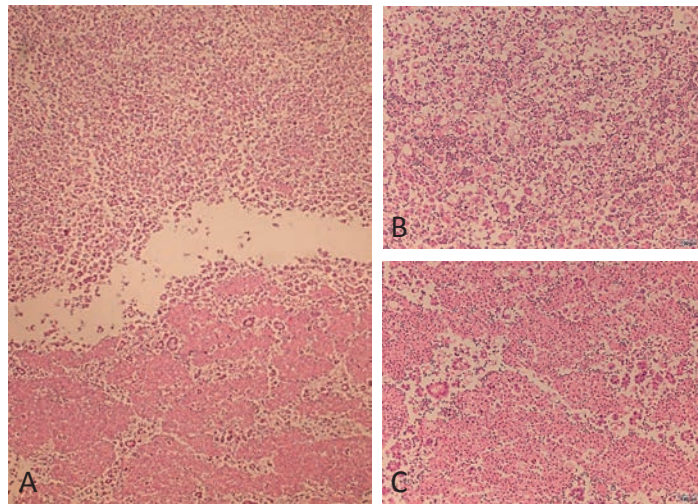


Figure 2. An HE staining sample using a cell block from pleural effusion
(A) Tumor cell-rich area is separated from the inflammatory cell-rich area
(B) Tumor cell-rich area
(C) Inflammatory cell enriched area

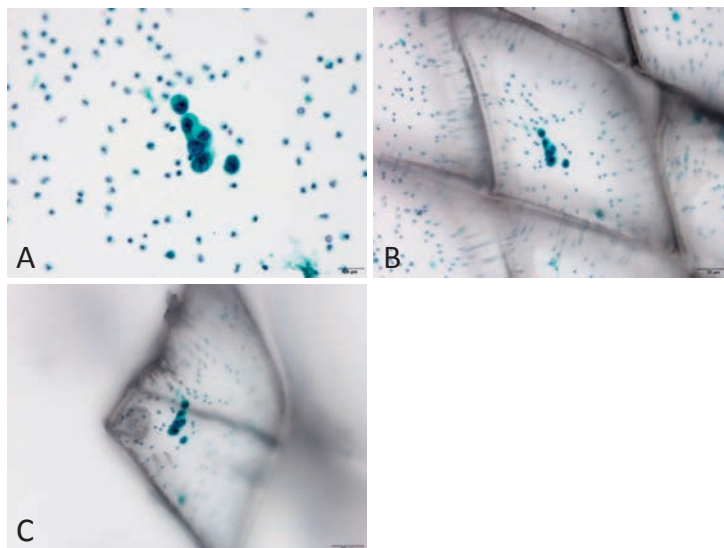


Figure 3. Tumor cell stripping from a cytological sample with cell-transfer technique
(A) Tumor cell stripping from a 50% mounting medium containing xylene-coated cytological specimen
(B) Tumor cell containing area is cut by a surgical knife (Feather surgical blade No. 11) under the microscope
(C) Excised tumor cell containing sample is placed in a xylene containing microtube and used for genetic testing

オンコマインで46遺伝子（コンパニオン診断として、*EGFR*, *ALK*, *ROSI*, *BRAF* V600E, *RET*の各遺伝子を含む）の検索を行った。またアモイでは、9遺伝子（コンパニオン診断として、*EGFR*, *ALK*, *ROSI*, *BRAF* V600E, *MET*の各遺伝子を含む）を解析した。

【結果】

1. 検体材料

検体材料の概要をTable 1に示す。気管支鏡で採取された検体15例では、細胞診検体内組織片を用いた11例（73.3%）と細胞転写法を用いて剥離した細胞による遺伝子検査を行った4例（26.7%）である。胸水は6例全例セルブロックで、心嚢液は未固定凍結検体1例、セルブロック1例である。なお、穿刺吸引検体1例は、細胞診標本から細胞転写法を用いて剥離した細胞を使用し、遺伝子解析を行った。

2. 遺伝子解析結果

24例中21例はオンコマインで、3例はアモイで解析を行ったが、24例全例でDNA, RNAともに解析可能であり、解析不可能な症例はみられなかった。

細胞診検体を用いた24例の組織型は、腺癌18例

（75.0%）、扁平上皮癌6例（25.0%）であり、他の組織型は認められなかった。

遺伝子異常割合は、24例中15例（62.5%）に、何らかの遺伝子異常を認めた。遺伝異常を認めた15例は、オンコマイン14例、アモイ1例での解析結果であった。組織型別では腺癌18例中15例（83.3%）に遺伝子異常を認めたが、扁平上皮癌6例全例に異常は認められなかった（Table 2）。

確認された遺伝子異常は、*EGFR* L858R遺伝子変異2/15例（13.3%）、*EGFR* Exon19欠損遺伝子変異3/15例（20.0%）、*KRAS*遺伝子変異7/15例（46.7%）、*ROSI*融合遺伝子1/15例（6.7%）で、3例（20.0%）では、複数の遺伝子に遺伝子異常を認めた（Table 3）。オンコマインで遺伝子異常を認めた14例の変異頻度は、最低値0.087、最高値0.761、平均0.340であった。

【考察】

非小細胞性肺癌の治療において、治療方針決定のために、ドライバー遺伝子の検索が行われている。2021年肺癌診療ガイドラインでは、*EGFR*遺伝子、*ALK*融合遺伝子、*ROSI*融合遺伝子、*BRAF*遺伝子、*MET*遺伝子、*RET*遺伝子を検査する必要性が記載されている¹⁾。さらに2022年1月には*KRAS* G12C遺伝子変異における分子標的

Table 1. Sample type and fixation method for lung cancer multiplex genetic test

Sample type	Cytological sample tissue (FFPE)	Cell Block (FFPE)	95% alcohol fixation (cell transfer technique)	No fixation	Total
Bronchoscopy	11 (73.3%)	0	4 (26.7%)	0	15 (62.5%)
Pleural effusion	0	6 (100%)	0	0	6 (25.0%)
Pericardial fluid	0	1 (50.0%)	0	1 (50.0%)	2 (8.3%)
Fine needle aspiration cytology	0	0	1 (100%)	0	1 (4.2%)
Total	11 (45.8%)	7 (29.2%)	5 (20.8%)	1 (4.2%)	24 (100%)

薬のソトラシブが承認された²⁾。そのため7遺伝子の検査を行い、遺伝子異常が認められた場合には、それぞれの遺伝子異常に応じた分子標的薬を使用することが推奨されている。このように多くのドライバー遺伝子を検査する必要があるため、検査検体の消費やturnaround time、検査費用の高額化等が懸念されるため、癌の臨床においてはマルチプレックス検査、特に遺伝子パネル検査の果たす役割は大きくなってきている³⁾。

当院における肺癌遺伝子検査は、田中らの報告の通り、2020年10月から2021年12月までにオンコマインを用いた非小細胞性肺癌100例の遺伝子解析を行った結果、100例中48例に遺伝子異常を認めている⁴⁾。またオンコマインの解析成功率は、DNA 97/100例 (97.0%)、RNA 87/100例 (87.0%)と高く、安定した遺伝子解析結果を得ている⁴⁾。

現在のがんゲノム医療では核酸検体として、生検または手術材料のFFPE検体が想定されてい

る。しかし組織検体ではホルマリンの種類や固定時間などにより、核酸の質が変化するため、組織の核酸の質や量により遺伝子検査の可否に影響を与えることが知られており、その検体の精度管理が結果の成否に重要である⁵⁾。

一方実臨床では、細胞診検体のみに腫瘍細胞が認められる症例や、胸水・心嚢液などの体腔液しか、遺伝子検査の検体として使用できない症例も存在する。95%アルコールを主体とした固定を行った細胞診検体では、DNAやRNAの核酸の質は非常に良好で、ゲノム医療へ応用することが可能と考えられている^{6,7)}。Canberkらは、遺伝子検査における細胞診標本の利用は多くの場合、高品質のDNAが抽出されかつ、容易に正確な分析が可能で、サンプルの入手が容易であるなど、大きな利点を有していると報告している⁸⁾。Lozanoらも、細胞診材料ではDNAは容易に抽出可能であり、長期間保管した標本でも高品質のDNAが

Table 2. Cancer histological type and genetic mutation

	Mutation (+)	Mutation (-)	Total
Adenocarcinoma	15 (83.3%)	3 (16.7%)	18 (75.0%)
Squamous cell carcinoma	0	6 (100.0%)	6 (25.0%)
Other (Non-small cell carcinoma)	0	0	0
Total	15 (62.5%)	9 (37.5%)	24 (100.0%)

Table 3. Detected genetic mutations

Genetic mutations	Case numbers
<i>EGFR</i> exon19del	3 (20.0%)
<i>EGFR</i> L858R + <i>EGFR</i> A289V	1 (6.7%)
<i>EGFR</i> L858R + <i>EGFR</i> E709X + <i>CTNNB1</i> + <i>PICK3CA</i>	1 (6.7%)
<i>KRAS</i>	6 (40.0%)
<i>KRAS</i> + <i>PICK3CA</i>	1 (6.7%)
<i>ROS1</i>	1 (6.7%)
<i>NRAS</i>	1 (6.7%)
<i>PICK3CA</i>	1 (6.7%)
Total	15 (100.0%)

抽出可能で、FISH分析に適した無傷の核の細胞数が多く、DNAは良く保存されているとしている⁹⁾。

一方、*EGFR*遺伝子単一検査では、気管支洗浄液や捺印細胞診標本などの、細胞診検体を用いた検査結果が報告されている^{10,11)}。Powrózekらは、*EGFR*変異陽性の原発性腫瘍組織を有する腺癌の超音波気管支鏡ガイド下針生検(EBUS-TBNA)で得られた転移性リンパ節の細胞診塗抹標本を検討している。*EGFR*変異解析キットやリアルタイムPCRを用いて、細胞診試料および組織診資料の*EGFR*変異検査を実施し、すべての細胞診試料で組織試料と同じ*EGFR*遺伝子変異が検出されたと報告している。さらに腫瘍細胞の割合、DNA濃度、変異DNAの割合、および Δ Ct値は、細胞診スライドと組織診材料で同様であった。両者の資料において、腫瘍細胞の割合と変異DNAの割合、DNA濃度と変異DNAの割合の間には、有意な相関は見られなかった¹²⁾。

細胞診検体を用いての遺伝子検査を行う場合、腫瘍含有割合の確認が最大の課題となる。日本臨床細胞学会「がんゲノム医療のための細胞材料取り扱い指針」に記載があるように、これまでの単一検査では、細胞診検体に占める腫瘍含有割合については、あまり意識されずに検査がなされていたことが指摘されている^{13,14)}。細胞診検体で悪性と診断された症例において、腫瘍含有割合を確認せずに遺伝子検査を行った場合、多数の正常細胞や炎症細胞が含まれる時には、遺伝子異常なし(偽陰性)となることが考えられる。そのため細胞診検体を用いた遺伝子検査をする場合は、腫瘍含有割合(30%以上)の確認は必須であり、遺伝子検査に提出する検体のそれを確認せずに遺伝子検査を行ってはならないと考える。

当院において細胞診検体を用いた遺伝子検査を行った症例24例では、気管支鏡検体15例(62.5%)、胸水6例(25.0%)、心嚢液2例(8.3%)、穿刺吸引1例(4.2%)で、その多くは気管支鏡検体であった。気管支鏡検体では、15例中11例(73.3%)

で細胞診検体内組織片を用い、遺伝子検査を行った。一方細胞診検体では、多くの症例で血液細胞を含む細胞塊を認めることがあるが、当院ではそれらの細胞塊をすべてFFPE検体として組織包埋ブロックを作製した後に、HE標本として、診断および遺伝子検査として利用している。生検組織内に腫瘍細胞がごく少数または認められない症例でも、細胞診検体内に有効な組織片が含まれている場合には、細胞診検体内組織片を利用することが可能である。細胞診検体内組織片を用いることによって、遺伝子検査やPD-L1検査が可能となることがある。気管支鏡検体15例中4例(26.7%)では、細胞転写法を用いたが、細胞診標本から、腫瘍細胞を剥離し、その検体を用いて遺伝子検査を行った。細胞転写法を利用することにより、細胞診標本から腫瘍細胞を選択的に剥離することが可能であり、細胞診検体で問題となる腫瘍含有割合の問題点を克服できる。細胞転写法は特別な機器を必要としないため、非常に有用と考える¹⁵⁾。

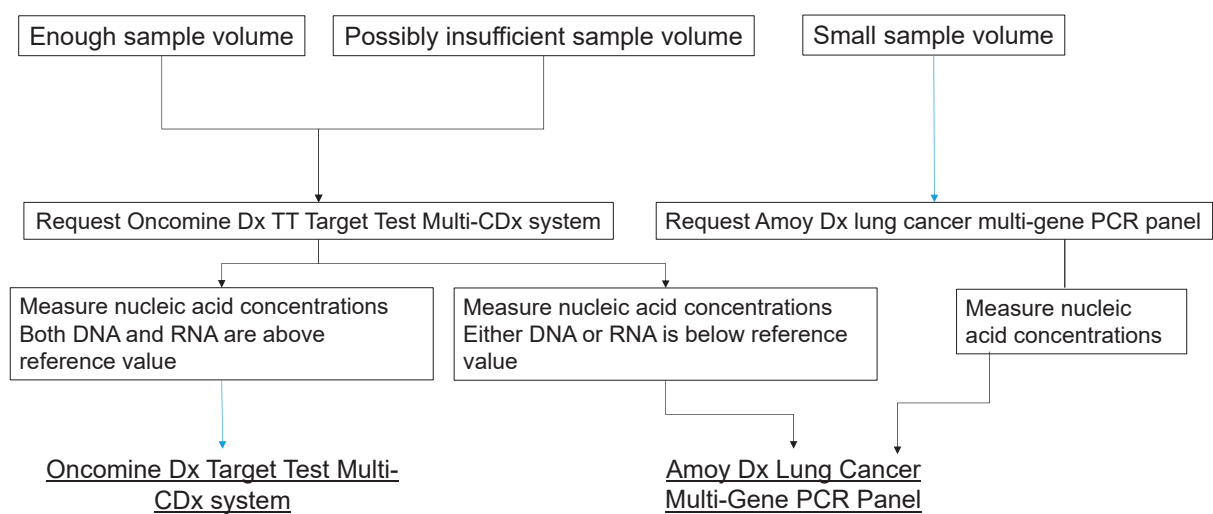
細胞診標本を用いた遺伝子検査で、Fassunkeらは、気管支ブラシ塗抹、経気管支針吸引(TBNA)、気管支洗浄、胸水、腹水、心嚢液などの細胞診標本を用い、形態学的解析による確定診断の後、HE染色、Pap染色などの標準染色や免疫組織学的標本からDNAを抽出したり、FISH解析に用いたりすることが可能だとしている¹⁶⁾。Oktayらは、肺腺癌および甲状腺乳頭癌から得られたDiff-QuickやPap染色塗抹標本からDNAおよびRNAを抽出し、直接*EGFR*、*KRAS*、*BRAF*遺伝子等の一般的な変異を検出している。また細胞学的塗抹標本から得られたRNAおよび定量的RT-PCR(RT-qPCR)アプローチを用いることにより、*EML-ALK*転座も良好に検出可能であるとしている¹⁷⁾。さらにJainらは、胸水、気管支洗浄液、および直接細針吸引(FNA)塗抹標本32例と対照を含む合計116例の細胞診サンプルから、*EGFR*、*KRAS*、および*Her-2/neu*遺伝子変異の検討を行い20.23%に*EGFR*変異および2.74%の*KRAS*変異を検出している¹⁸⁾。

私達は胸水6例・心嚢液1例について、セルブロックを作製し、遺伝子検査を実施した。セルブロックでは、遠心後ホルマリンで固定し、その後細胞層を乱すことなく包埋して、腫瘍細胞を多く含む領域を確保することが可能である。しかし実際には、多くの炎症性細胞中に少数の腫瘍細胞しか認められない症例もあり、必要に応じてマクロダイセクションを行い、腫瘍含有割合を高める必要がある。標本中に腫瘍細胞が非常に少数の場合や、腫瘍細胞が多く含まれる領域を作製できなかった場合でも、細胞転写法を利用して、腫瘍含有割合を高め、遺伝子検査を行い良好な結果を得ている。未固定凍結標本で、遺伝子検査を行った1例は、細胞診標本で、高い腫瘍含有割合であることを確認後に遺伝子検査を実施している。

今回遺伝子検査に用いたオンコメインでは、*EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF* V600E, *RET* 遺伝子がコンパニオン診断となっており、合計46遺伝子の解析が可能であった。一方アモイでは *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *BRAF* V600E, *MET* 遺伝子がコンパニオン診断となっており、合計9遺伝子の解析が可能である^{19,20}。オンコメインでは核酸の必要濃度としてDNA 0.83 ng/ μ L, RNA 1.43 ng/ μ L (蛍光法, 溶出液量30 μ L)で

あるが、アモイでは、DNA 3.0-1.5 ng/ μ L, RNA 10-100 ng/ μ L (吸光度法, 溶出液量30 μ L)となっている。核酸濃度については、両法の測定法が異なるため、直接数値を比較できないが、核酸の必要濃度はほぼ同等と考えられる。ただし、オンコメインで、核酸の必要濃度に達しない検体では、検査不可であるが、アモイでは内部および外部コントロールが正しく測定できた場合には、遺伝子検査が可能となり、参考値ではあるが遺伝子検査の結果が得られている。またアモイの遺伝子変異の検出限界が1-5%とされており、腫瘍細胞が少なく、核酸濃度が低いことが予想される症例では、アモイによる解析が有効と考えられる。私達は、細胞診検体・組織検体ともに、オンコメインを用いた遺伝子検査を主な解析方法としており、委託検査機関に依頼し核酸濃度を測定し、DNAまたはRNAのどちらか一方でも核酸必要濃度が基準に達していなかった場合には、委託検査機関での遺伝子検査の方法を変更するシステムを採用している (Figure 4)²¹。

細胞診検体を利用した24例中21例がオンコメインで検査可能であったが、アモイで遺伝子検査を行った3例のうち2例では、オンコメインで核酸の必要濃度としてDNA濃度が同法の基準を超え



Oncomine Dx TT nucleic acid concentration reference values; DNA: 0.83ng/ μ L, RNA: 1.43ng/ μ L

Figure 4. Institutional Lung cancer genetic testing flow
(The genetic testing flow is also applied to cytological samples)

ていたが、核酸の必要濃度としてRNA濃度が基準である1.43 ng/ μ Lに達しなかったために、アモイに検査法を変更して結果を得ることができている。残りの1例では、非常に腫瘍細胞が少なかったため、最初からアモイでの遺伝子検査を依頼し、結果を得ている。遺伝子検査の結果では、腺癌18例中15例(83.3%)に遺伝子異常を認め、高い割合で遺伝子異常を認めている。一方、扁平上皮癌6例では、全例遺伝子異常を認めなかった。

遺伝子異常の結果は、*EGFR* Exon19欠損遺伝子変異3例、*EGFR* L858R遺伝子変異2例、*KRAS*遺伝子変異7例、*ROS1*融合遺伝子1例が認められた。なお、*KRAS* G12C遺伝子変異の症例は認められなかった。田中らの報告にあるように、当院でのオンコマインによる100例の遺伝子検査の結果では、*KRAS*遺伝子変異は19/100例(19.0%)と高い割合であった⁴⁾。Liuらは、非小細胞性肺癌の9.8%に*KRAS*遺伝子変異を認めており、*KRAS*遺伝子変異は高齢者・喫煙者に高い傾向が認められるとしている²²⁾。当院細胞診検体による遺伝子変異検査でも、同様に*KRAS*遺伝子変異を認めた19例中17例が喫煙者で(他2例：不明)、*KRAS*遺伝子変異の割合が高かった。また細胞診検体を用いた遺伝子検査で、遺伝子異常を認めた15例中オンコマインで遺伝子異常を認めた14例の変異頻度は、最低値0.087、最高値0.761、平均0.340と高い値であり、遺伝子検査に適した検体と判断される。

実臨床では、細胞診検体しか得られない症例が存在し、細胞診検体を用いた肺癌マルチプレックス遺伝子検査は分子標的薬決定に重要となる。なお、細胞診検体を使用する際には、腫瘍含有割合の確認は必須であり、遺伝子検査に適した検体であることを確認した後に、検査を行うことが重要といえる。

【結語】

当院病理検査室で実施している、細胞診検体を用いた遺伝子検査の結果を報告した。がんゲノム

医療の進歩に伴い、さらに新しい分子標的薬が承認されることが考えられる。組織検体だけでなく、細胞診検体を使用することで、より多くの患者に適切な治療薬が提供されるよう、今後も努めていきたい。

本論文の要旨において、筆頭著者および共著者全員が利益相反はない。

The authors declare that they have no conflict of interest.

【Abstracts】

Evaluation of cancer driver genes using pathological tissue samples is essential for therapeutic decision-making including molecular-targeted drug treatment against lung cancer. Although the driver gene evaluation mainly uses tissue specimens, cytological samples are often used due to limited tissue sample collection in the clinical setting. In the current study, we included 24 lung cancer cases, which were 20.2% of 119 cancer cases that underwent lung cancer multiplex genetic testing to an external clinical laboratory between October 2020 and March 2022. Cytological samples were obtained by 15 bronchoscopy (62.5%), 6 pleural effusion (25.0%), 2 pericardial fluid (8.3%), and 1 chest aspiration (4.2%). Among 15 bronchoscopy samples, 11 (73.3%) were tissue fragments, and 4 (26.7%) were cell samples using cell transfer technique. For all 6 pleural effusion samples, we used cell blocks. One of 2 pericardial fluid samples was a cell block, and another case was an unfixed frozen sample. One aspiration sample was obtained by cell transfer technique. Histological analysis of 24 cases revealed that 18 cases (75.0%) were adenocarcinoma and 6 cases (25.0%) were squamous cell carcinoma. Genetic testing was carried out using OncoPrint™ Dx Target test

(OncoPrint) in 21 cases and Amoy Dx® Lung cancer Multi-gene PCR Panel (Amoy) in 3 cases. Both DNA and RNA were successfully analyzed in all 24 cases. Genetic abnormalities were detected in 15 out of 24 cases (62.5%). Among cases with adenocarcinoma, 15 out of 18 cases (83.3%) showed genetic abnormalities, whereas no squamous cell carcinoma cases showed genetic abnormalities. Among cases with genetic abnormalities, EGFR L858R mutation, EGFR Exon 19 deletion, KRAS mutation, and ROS1 gene fusion were found in 2/15 (13.3%), 3/15 (20.0%), and 7/15 (46.7%), and 1/15 of cases, respectively. In addition, 3 cases (20.0%) exhibited multiple genetic abnormalities. Mean, minimum, and maximum mutation frequencies of 14 cases, which were detected by OncoPrint, were, respectively, 0.340, 0.087, and 0.761.

Here we reported genetic testing results using cytological samples performed in the pathology department of our institute. In lung cancer, cases frequently only have cytological samples available for multiplex cancer genetic testing. Therefore, genetic testing using cytological samples is becoming important.

With the advancement of cancer genomic medicine, new molecular targeted drugs will be approved for clinical use in the future. Effort should be taken to use cytological samples, not only tissue specimens, for cancer genetic testing to provide adequate medication for greater numbers of cancer patients.

【参考文献】

1. 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン—悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む2021年版. <https://www.haigan.gr.jp/guideline/2021/> (2022年10月6日)
2. アムジェン株式会社. KRAS G12C変異陽性

の切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌の治療薬. <https://www.amgen.co.jp/media/news-releases/20220420> (2022年10月6日)

3. 日本肺癌学会. 肺癌患者における次世代シーケンサーを用いた遺伝子パネル検査の手引き. 2021年10月20日. 第2.0版.
4. 田中 奨. 新潟県立新発田病院における肺癌遺伝子検査の現状. 新潟県医師会誌 (投稿中).
5. 日本病理学会. ゲノム研究用病理検体の取り扱い規定. 平成28年3月1日.
6. 時田和也. 肺がん細胞診と遺伝子検査. 日本臨床細胞学会雑誌58号. 補冊2号 (冊子) Page 533. 発行年2019年10月07日.
7. Dejmeek A, Zendeirokh N, Tomaszewska M, et al. Preparation of DNA from cytological material: effects of fixation, staining, and mounting medium on DNA yield and quality. *Cancer Cytopathol.* 2013 Jul; 121(7): 344-53. doi:10.1002/cncy.21276. Epub 2013 Feb 13. PMID: 23408720.
8. Canberk S, Engels M. Cytology samples and molecular biomarker testing in lung cancer—advantages and challenges. *Virchows Arch.* 2021 Jan; 478(1): 45-57. doi:10.1007/s00428-020-02995-2. Epub 2021 Jan 3. PMID: 33389149. Review.
9. Lozano MD, Echeveste JI, Abengozar M, et al. Smears in the Era of Molecular Biomarkers in Non-Small Cell Lung Cancer: Doing More With. *Arch Pathol Lab Med.* 2018 Mar; 142(3): 291-298. doi:10.5858/arpa.2017-0208-RA. PMID: 29494220 Review.
10. 山口直則. 捺印細胞診標本を用いた原発性肺癌EGFR遺伝子変異検査の検討—ホルマリン固定パラフィン包埋標本との比較—. 医学検査, 2016年65巻6号, p.667-673.
11. 西井洋一. 当院における肺癌患者の気管支鏡擦過・洗浄液細胞診検体におけるEGFR遺伝子検査の検討 (末梢小型腫瘍の診断率向上の

- ための戦略, Oralセッション14, 気管支学 (0287-2137) 37巻Suppl. Page S197 (2015.05), 第38回日本呼吸器内視鏡学会学術集会.
12. Powrózek T, Krawczyk P, Pankowski J, et al. Cytology smears as diagnostic material for EGFR gene testing in non-small cell lung cancer. *Tumori*. 2015 Nov 14; 101(6): e151-3. doi:10.5301/tj.5000360.PMID: 26108238.
 13. 日本臨床細胞学会. がんゲノム医療における細胞診検体の取り扱い指針. 第1.0版. http://jscc.or.jp/wp-content/themes/jscc/guidelines/がんゲノム診療における細胞診検体の取り扱い指針_20210604.pdf (2022年10月6日)
 14. 日本肺癌学会. 肺癌患者におけるEGFR遺伝子変異検査の手引き. 第5.0版. 2021年12月16日.
 15. 安村かほり. 細胞転写法を用いてEGFR遺伝子検査について. *新潟県臨床検査学会誌*. vol 9 (No 4), 291, 2019, oct.
 16. Fassunke J, Ball M, Engels M. Molecular diagnostics of cytological specimens. *Pathologie*. 2020 Feb; 41(1): 39-45. doi:10.1007/s00292-019-00733-3. PMID: 31932945. Review. German.
 17. Oktay MH, Adler E, Hakima L, Grunblatt E, et al. The Application of Molecular Diagnostics to Stained Cytology Smears. *J Mol Diagn*. 2016 May; 18(3): 407-415. doi:10.1016/j.jmoldx. 2016.01.007. Epub 2016 Feb 24. PMID: 26921541.
 18. Jain D, Ramachandrappa VS, Singh V, Malik PS, et al. Use of Exfoliative Specimens and Fine-Needle Aspiration Smears for Mutation Testing in Lung Adenocarcinoma. *Acta Cytol*. 2017; 61(6): 455-461. doi:10.1159/000479217. Epub 2017 Aug 22. PMID: 28848083.
 19. ライフテクノロジーズジャパン株式会社. オンコマイン™ Dx Target Test マルチ CDx システム. https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/kikiDetail/ResultDataSetPDF/840863_23000BZX00089000_B_01_12 (2022年10月6日)
 20. 理研ジェネシス. AmoyDx肺癌マルチ遺伝子PCRパネル検査. 非小細胞肺癌患者への抗悪性腫瘍薬の適応判定を補助, 製品紹介パンフレット.
 21. H.U.フロンティア株式会社. 「肺癌 (ワンダフル) 項目セット」「AmoyDx肺癌マルチ遺伝子PCRパネル」検査のご案内. 2022年3月.
 22. Liu SY, Sun H, Zhou JY, et al. Clinical characteristics and prognostic value of the KRAS G12C mutation in Chinese non-small cell lung cancer patients. *Biomark Res*. 2020 Jun 25; 8:22. doi:10.1186/s40364-020-00199-z. eCollection 2020. PMID: 32607238.

第12回新潟県臨床細胞学会研修会

第12回新潟県臨床細胞学会研修会報告 「口腔領域の細胞診」

新潟大学地域医療教育センター

魚沼基幹病院 病理診断科

長谷川 剛

1. はじめに

第12回新潟県臨床細胞学会研修会が、2021年8月28日（土）に魚沼基幹病院内の講堂・多目的ホールを会場に、現地およびWEB（ZOOMオンライン）のハイブリッド研修として行われた。

テーマは「口腔領域の細胞診」で、新潟大学医歯学総合病院歯科病理検査室 丸山 智先生の講演「口腔領域の上皮性異形成・上皮内癌について」に引き続き、セミナー「口腔粘膜領域の細胞診～組織像と比較して～」が行われた。すなわち、主に扁平上皮病変について、細胞診・組織診との対比を試みながら、各症例提供施設および各担当施設からの症例呈示、並びにコメンテーターからの論評を含めた質疑応答がそれぞれの症例発表について行われた。

「口腔癌取り扱い規約 第2版」が2019年3月に刊行され、丸山 智先生が日本臨床口腔病理学会・口腔癌診断基準検討委員会のメンバーであり、タイムリーな情報提供の研修会になると思われる。上記講演もお願いした。但し、COVID-19の影響で開催延期が繰り返され、当初の企画から約2年後の開催となった。

口腔領域の病理組織診断・細胞診において留意すべき特色としては、

1. 舌は舌背、舌縁、舌下面で、あるいは歯肉、さらには頬粘膜や口腔底・口蓋などで、基本となる扁平上皮の細胞像は角化の程度がことなること。
2. 潜在的悪性疾患＝白板症、扁平苔癬、粘膜下線維症などが存在すること。
3. CIN～CISについて、多彩な組織像が取り扱い規約に図譜を含めて分類呈示されており、また

免疫染色の活用も積極的に試みられていること。

4. 今後、現行のクラス分類が、NILM～“O” LSIL～“O” HSIL～SCCの新報告様式となること。
などが挙げられる。

2. 講演

「口腔領域の上皮性異形成・上皮内癌について」と題して行われた講演の概要を以下に記載した。

口腔粘膜に発生する扁平上皮癌は、上皮性異形成の段階から上皮内癌、浸潤癌へと段階を経て発生・進展する、いわゆるシークエンシャルな病変であることが特徴であり、これらの病変を診断するためには、病理組織学的に上皮性異形成を反応性病変と区別し、口腔に特徴的な上皮内癌とすべき病変を正確に診断することが求められ、そのためには普遍性・再現性の高い診断基準が必要だとの考えを示した。

組織診については、これまで新潟大学医歯学総合病院 病理部 歯科病理検査室で行ってきた、口腔癌・前癌病変の病理組織診断におけるケラチン分子種と増殖マーカーのKi-67及びP53を中心に免疫組織化学を導入し、その結果をもとにHE染色での病理組織所見を見直すことを繰り返すことで、免疫組織化学の補助手段としての有用性を検討してきた取り組みを中心に紹介した。特に上皮性異形成については、口腔扁平上皮癌へと進展するという観点から上皮性異形成として認識すべき組織像として注目するに至ったtwo-phase dysplasiaとorthokeratotic dysplasiaの2つの組織像を紹介した。上皮内癌については、全層置換型（基底細胞型）に加えて口腔における角化分化を考慮した上

皮内癌のvariantをきちんと理解することが大切であり、これらの病態の理解には、頭頸部扁平上皮癌のがんゲノムデータベースにより最も高頻度に変異が認められる遺伝子とされたTP53の遺伝子変異解析及びp53の蛋白質発現解析が一つの根拠となりうることを紹介した。

口腔粘膜細胞診については、免疫組織化学の補助手段としての有用性を証明できる知見は得られていないものの、診断に際して、知っておくべきポイントとして、口腔粘膜の部位・機能別による角化の程度や角質層の厚さの違いがオレンジG好性細胞とライトグリーン好性細胞の比率に反映されること、orthokeratotic dysplasiaでは、オレンジG好性細胞が多く塗抹されること、口腔がんの角化分化に注目した細胞像としての癌真珠様構造(図1)や、角質球・角化球及び核周囲の細胞骨格濃縮などの所見が診断に有用であることを紹介した。

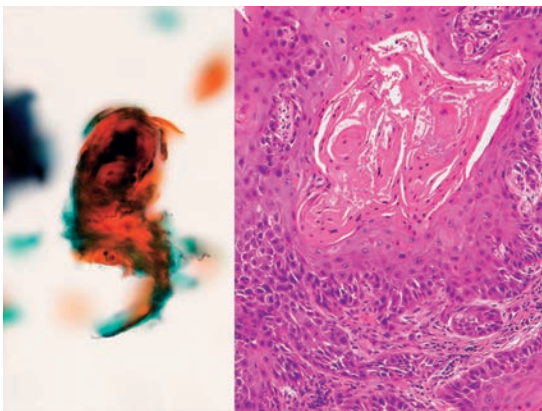


図1

3. セミナー

「口腔粘膜領域の細胞診 ～組織診と対比して～」と題して行われた、6症例について報告・検討した概要を以下に記載した。

【症例1】

年齢・性別：60歳代男性

臨床診断：左側頬粘膜腫瘍

採取部位：頬粘膜

採取器具：鋭匙

標本：直接塗抹

事前検鏡施設：立川総合病院

細胞診判定：OHSIL

推定病変：扁平上皮癌またはその前癌病変及び単純ヘルペスなどのウイルス感染

細胞所見：軽度核腫大，核形不整，核クロマチン増量，輝度の上昇，多核化などの所見に加えて，スリガラス状の核，核圧排像を認める。

提供施設：新潟市民病院

細胞診判定：Class III鑑別困難

推定病変：ヘルペスウイルス感染による反応性異型または上皮性異形成～高分化扁平上皮癌

細胞所見：比較的清明な背景に，角化型～LG好性異型細胞が出現し，結合性の強い大小の集塊から孤立性細胞など多様な出現パターン，細胞質は厚く光輝性の亢進，核腫大やクロマチン増量，核形不整など多彩な像がみられた．その他にLG好性の多核・スリガラス状核の異型細胞が出現し，ヘルペスウイルス感染や潰瘍部の間質細胞と鑑別を要する所見がみられた。

組織診断・所見：扁平上皮癌．角化や層状構造の形成を伴った高分化型扁平上皮癌で，筋層浸潤(DOI：3mm)を認める．免疫染色ではP16陽性であるとともに，P53過剰発現がみられた。

演者コメント：ヘルペスウイルス感染様の異型細胞(図2)を伴う扁平上皮癌を経験した．組織所見にて，明らかなヘルペスウイルスの感染所見はなく，細胞診でみられた細胞は深層型異型細胞であったと考えられる。

座長コメント：すりガラス状の多核を有するLG好性異型深層型細胞の出現が特徴的であり，ヘルペスウイルス感染細胞との鑑別を要する症例であった．核異型が目立つOG好性表層細胞が認められる点(図3)に注目すれば，口腔ベセスダシ

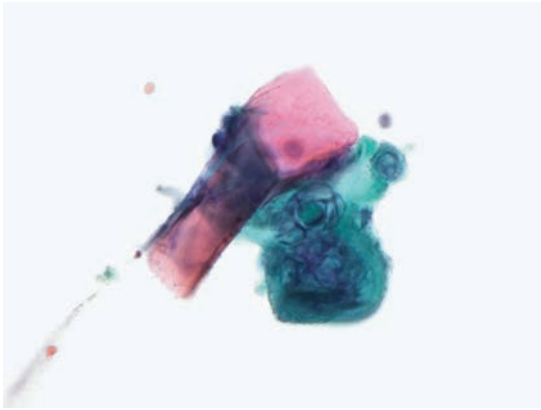


図 2



図 4

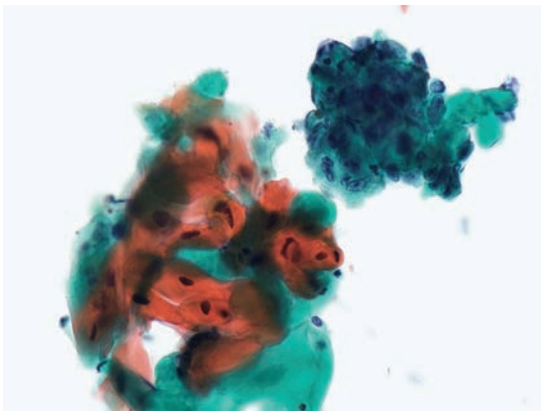


図 3

ステムでSCCの判定に至ったと思われる。

【症例 2】

年齢・性別：70歳代男性

臨床診断：口腔底癌

採取部位：口腔底粘膜

採取器具：ベクトン・口腔ブラシ

標本：LBC法（Sure Path）

事前検鏡施設：新潟県立燕労災病院

細胞診判定：検体適正，SCC

推定病変：高分化型扁平上皮癌

細胞所見：表層型細胞は細胞質が厚く，光輝性があり，核は小型で核形不整，癌真珠形成（図 4）がみられる。深層型細胞は立体的に敷石状の配列，核腫大，核形不整，クロマチンは不均等分布，核小体は不整形で腫大，複数個認める。

提供施設：新潟県立新発田病院

細胞診判定：適正 Class V

推定病変：扁平上皮癌

細胞所見：清明な背景に，OG～LG好性，核腫大，核形不整，核クロマチン増量，核小体の目立つ異型細胞を集塊状に認める。相互封入像を示すものもみられる。OG好性の角化異型細胞は，核異型の軽度なものが多いが，細胞質に厚みがあり，光輝性がみられる。深層型の異型細胞が立体的に敷石状の配列で出現している。

組織診断・所見：癌真珠および角化壊死のみられる高分化型扁平上皮癌。上皮結合組織への浸潤（DOI：3mm）を認める。

演者コメント：細胞像および組織像ともに，典型的な高分化型扁平上皮癌と考えられる。

座長コメント：高度な核異型を有するOG好性表層型細胞とLG好性深層型細胞の出現が認められ，口腔ベセスダシステムにおけるSCCの典型的な細胞像であった。

【症例 3】

年齢・性別：60歳代男性

臨床診断：左側下顎歯肉白板症

採取部位：左側下顎歯肉

採取器具：ベクトン・口腔ブラシ

標本：LBC法

事前検鏡施設：新潟県立中央病院

細胞診判定：適正検体, OLSIL

推定病変：軽度・中等度上皮性異形成

細胞所見：好中球を主体とした炎症性背景に、OG～LG好性の表層扁平上皮細胞が主体で、細胞質に軽度から中等度の光輝性を示す角化扁平上皮細胞を認める。核は腫大、不整や大小不同は軽度、クロマチンは細顆粒状濃染均一であった。

提供施設：新潟県立新発田病院

細胞診判定：適正, Class III/OLSIL (oral low-grade squamous cells intraepithelial lesion or low grade dysplasia)

推定病変：Atypical cells

細胞所見：好中球を主体とした炎症性細胞および球菌を背景に、OG好性、軽度核腫大、軽度核形不整のみられるatypical squamous cellsを集塊状から散在性に認める。二核から多核細胞や光輝性のある細胞も少数認められる。

組織診断・所見：過形成で、軽度の核腫大に加えて、dyskeratotic change, hyperkeratosis, parakeratosis 等がみられる。口腔上皮性異形成 (oral epithelial dysplasia, low-grade) を考える所見である。

演者コメント：細胞像および組織像ともに、明らかな悪性像に乏しい所見であり、OG好性表層型細胞の異型性をどのように判定するのかを考える症例である。

座長コメント：OG好性表層型細胞のみが採取された症例である。表層型細胞の多くに光輝性上昇がみられた (図5)。一部で軽度の核腫大および核形不整が認められ、OLSILの判定となった。生検ではoral epithelial dysplasia, low-gradeの診断が得られ、細胞判定と合致していた。OG好性表層型細胞の異型性を的確に捉えることがポイントである。

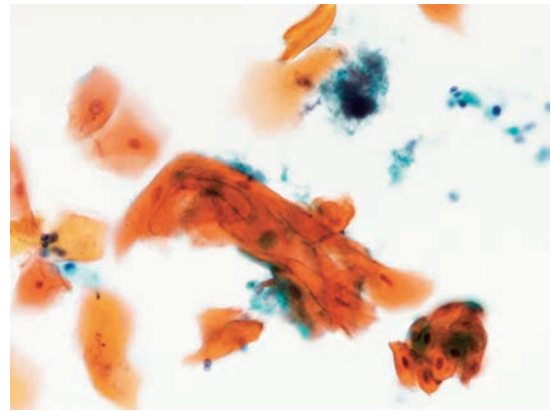


図5

【症例4】

年齢・性別：80歳代男性

臨床診断：右側舌腫瘍疑い

採取部位：右側舌

採取器具：鋭匙

標本：オートスメア

事前検鏡施設：(株) アルプ 長岡支社

細胞診判定：適正検体, OHSIL, Carcinoma in situ

推定病変：上皮内癌

細胞所見：錯角化に陥った異型細胞を多数認め、高分化型扁平上皮癌を考える所見であるが、浸潤の有無は判定できない。

提供施設：長岡赤十字病院

細胞診判定：適正, SCC, suspected

推定病変：扁平上皮癌の疑い

細胞所見：少数の好中球や赤血球を背景に、光輝性の増加した厚い細胞質を有する扁平上皮細胞を多数認める。N/C比の上昇、細胞・核の大小不同、核形不整、核小体の腫大、粗顆粒状のクロマチンの不均等分布、濃染核、多核化などの多様な異型所見を認める。一部に角化真珠様の構造を認める (図6)。

組織診断・所見：涙滴状の不規則な上皮脚を認め、表層には異型の乏しい角化細胞が存在し、中層～下層にかけて極性の乱れ、細胞、核の大小不同が

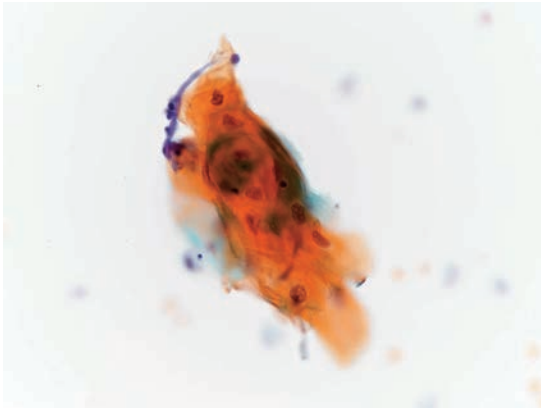


図6

目立ち、N/C比の上昇、核小体の腫大を認める。明らかな浸潤像は認めないことから、Carcinoma in situと判定した。

演者コメント：一般的には口腔領域の細胞診では、深層型の異型細胞を確認できる場合に、SCCと診断する。しかし今回、多彩な像を示す表層～中層型の異型扁平上皮細胞を多数認めたため、CISを含むSCCを疑った。組織診では、細胞診で認めた細胞を中心とした像を示すCISであった。本症例のように深層型の異型細胞を認めない場合でも、CIS相当の病変が存在する可能性があるため、注意が必要である。CISは全層置換するものより、分化している組織像を示すことが多いため、細胞像と組織像の対比の繰り返しが重要であると考えられる。

座長コメント：口腔扁平上皮癌では子宮頸部で見られる全層置換型上皮内癌よりも、重層扁平上皮としての層分化、すなわち角化傾向が明らかなタイプの表層分化型上皮内癌が多くみられるために、細胞診の診断時においても、光輝性の増加した厚い細胞質を有するオレンジG好性細胞（図7）の評価がポイントとなることが多い。

【症例5】

年齢・性別：60歳代男性

臨床診断：H29年度喀痰集検

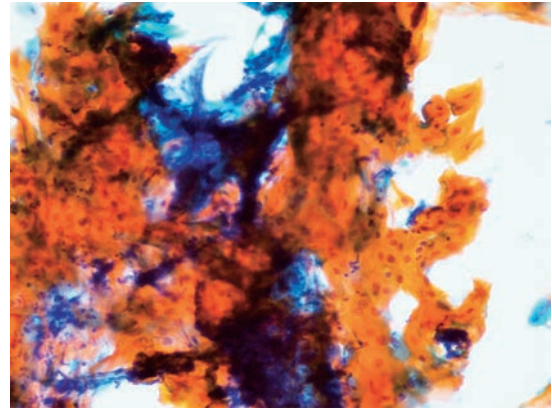


図7

採取部位：喀痰

採取器具：畜痰法（フレムメルト保存液）

標本：パパニコロウ染色2枚、同一検体

事前検鏡施設：JA新潟厚生連 長岡中央総合病院
細胞診判定：Suspicious（喀痰区分：判定D）

推定病変：扁平上皮癌の疑い（口腔，上気道，食道由来を考える）

細胞所見：核の大小不同，核形不整，核クロマチンの増量したOG～LG好染の異型扁平上皮細胞が散見される。光輝性の高い角化異型細胞を認める（図8）。LG好染の相互封入像を認める。OG好染で多形性に富む異型細胞認める。好中球や少数で、Dust cellsが認められないことから、口腔，上気道，食道など由来の異型細胞の可能性が高い。

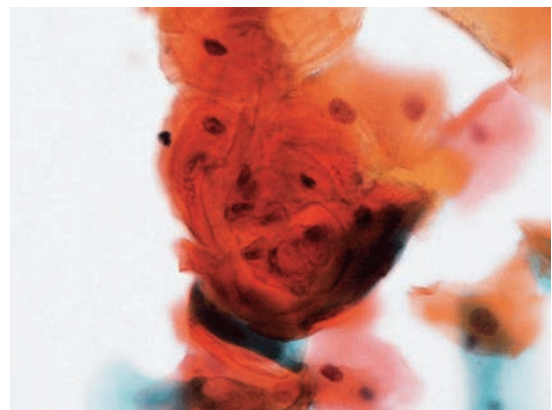


図8

提供施設：一般財団法人 下越総合健康開発センター

細胞診判定：E

推定病変：頭頸部領域由来の扁平上皮癌

細胞所見：Dust cellのほとんど見られない背景に、表層型～中層型核異型細胞が集合性～孤在性に散見される。胞体は緻密性で光輝性が認められる。核は類円形、軽度不整なものも多いが、中に核形不整や核縁肥厚が顕著でクロマチン不均等増量が認められる。多核化細胞や相互封入様細胞（図9）が多く出現している。細胞の出現パターンが多様性及び多型性が高度であることから頭頸部領域由来の扁平上皮癌の存在を疑う。

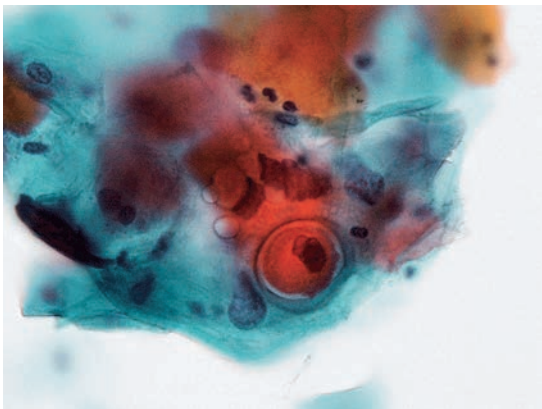


図9

組織診断・所見：生検時は、扁平上皮は肥厚性で、異型細胞が全層性にみられ、核分裂像が目立つものの、浸潤は明らかではなく、上皮内癌と診断した。手術時は高分化型から中分化型の扁平上皮癌で、非浸潤から微小浸潤までと診断した。

演者コメント：表層～中層型OG好性異型細胞が多く、多核や相互封入様所見が目立つ場合は頭頸部領域由来の病変が考えられる。また、気管支由来異型細胞と比較すると若干異型が弱い印象を与える。LG好性N/C上昇した異型細胞が出現した場合は癌と判定しやすいが、N/Cの低い表層型異型細胞が中心の場合でも出現細胞の多様性及多型性を観察する事で頭頸部領域の癌細胞と推定可能

である。

座長コメント：扁平上皮癌の由来として、気管支上皮か、あるいは口腔粘膜かを考える症例であった。背景にみられる細胞や細胞質の光輝性の程度、細胞の出現パターンを詳細に確認することで、癌の発生部位を推察することが可能であることを示した貴重な症例提示であったと思われる。

【症例6】

年齢・性別：50歳代男性

臨床診断：左側口腔扁平苔癬

採取部位：左下56部頬側歯肉

採取器具：歯間ブラシ

標本：オートスメア，LBC法

事前検鏡施設：済生会新潟病院

細胞診判定：適正，鑑別困難

推定病変：真菌感染あるいはLSIL

細胞所見：真菌感染を背景に、OG好性の表層扁平上皮細胞を主体として、一部LG好性表層扁平上皮細胞が集塊状から孤在性に出現している。N/C比の増大および軽度の核形不整はみられるものの、高度な細胞異型は認められない。

提供施設：魚沼基幹病院

細胞診判定：Class II

推定病変：細菌や真菌などによる炎症性の変化

細胞所見：背景は炎症細胞や細菌およびカンジダ感染を考える真菌などを認め、やや輝度亢進した扁平上皮細胞が多数みられる（図10）。本症例は歯肉からの採取であり、角化傾向にある部位のため、全体的にオレンジG好性である。核腫大を呈しているが、核縁の肥厚や核クロマチンの増量はみられない。

組織診断・所見：本来の基底細胞配列の消失と基底細胞の融解変性、基底第一層を中心に、アポトーシス、シバット小体が散見される。粘膜固有

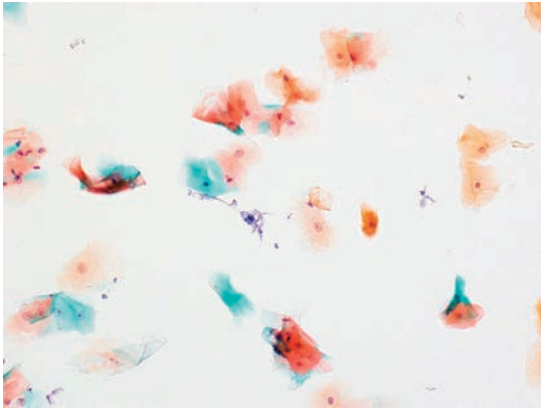


図10

層には帯状のリンパ球浸潤を認め、扁平苔癬と診断する。

演者コメント：組織診の結果をもとに細胞診を見返すと錯角化した細胞やリンパ球と思われる炎症細胞の浸潤がみられ、扁平苔癬の一所見であったと推察される。扁平苔癬は増悪・寛解を繰り返すことが多く難治性で、前癌病変でもあるので、経過観察を細胞診にて行うことが多い疾患と思われる。特に採取部位が正常でも角化亢進がみられる歯肉や口蓋などである場合などは、上皮性異形成に加え、扁平苔癬などの慢性炎症疾患も存在している可能性についても念頭におきながら鏡検することで適切な診断が行えるのではないかと考える。

座長コメント：口腔粘膜は部位により角化の程度

が異なるために、採取された細胞のPapanicolaou染色での染色パターンにも違いが生じる。そのため光輝性の評価においても、採取部位も考慮することが大切である。また可能であれば、口腔内所見と合わせた評価が望まれる。

4. 終わりに

本会を通じて、口腔病理分野のエキスパートとの情報交換の機会となる企画とともに、口腔領域の細胞診・組織診の日常業務に活用して頂ければ幸甚である。

なお、本会場とWEBのハイブリッド開催であったが、今回は業者なしで“自前”で対応した。本院検査科のスタッフとともに、当日本会場にお集まりの新潟県臨床細胞学会会員に感謝する。

講師&コメンテーター（2021年当時）

新潟大学医歯学総合病院 病理部・歯科病理検査室・講師

丸山 智 先生

コメンテーター

新潟大学大学院医歯学総合研究科 口腔病理学分野・講師

山崎 学 先生

総合司会

新潟大学地域医療教育センター

魚沼基幹病院・病理診断科

長谷川 剛

令和3年度細胞診研修会

令和3年度細胞診研修会報告 「呼吸器領域の教育的症例」

新潟大学大学院医歯学総合研究科分子・診断病理学分野

大橋 瑠子

はじめに

令和3年度細胞診研修会（主催：新潟県，新潟県医師会，新潟県臨床細胞学会，新潟県細胞検査士会，新潟県臨床検査技師会，新潟県健康づくり財団，後援：新潟県検診機関協議会）は，COVID-19の影響により，関係者と協議の結果，web単独にて開催した。令和4年2月1日から2月15日まで新潟県臨床細胞学会ホームページ上に5症例提示して投票形式によるweb開催を行い，3月に施設解説，講師総括，座長総括をアップした。

本稿では，症例検討として各施設からの提供症例と講師（専門医）コメントおよび座長挨拶・総括を要約して報告する。

症例検討

■症例1：70歳代，女性

提供施設：済生会新潟病院

主訴・臨床経過：喘息疑いにて経過観察中，胸部レントゲンで左下肺野に異常陰影を指摘。CTでも左下葉に膿瘍か肺癌（粘液産生性の癌）か鑑別を要する腫瘤影を認め，蓄痰を提出。なお，喫煙歴は不明。

採取部位・方法：3日間蓄痰法（YM保存液）

処理方法：擦り合わせによる直接塗抹法

○細胞診判定：陽性

推定組織型：粘液産生性の腺癌

背景には大量の粘液や塵埃細胞が見られた。やや小型の異型細胞が孤在性～孤在細胞の集簇，小型乳頭状の集塊として出現していた。集塊に線毛は認めず，粘液腔あるいは腺腔様構造を認めた（図1）。異型細胞は類円形，細胞質は泡沫状で空胞変性や細胞質内粘液を一部で認め，核腫大，N/C上昇，クロマチン増量，核形

不整，核偏在が見られた（図2）。一部核内封入体も見られた（図3）。

○その後の経過

喀痰細胞診と同時にCT検査が施行された。左下葉に軽度のvolume lossと広範な均等影を

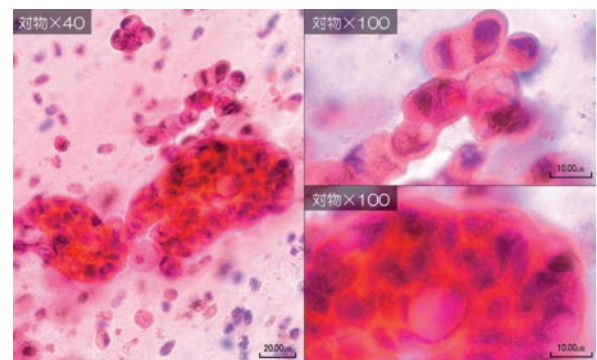


図1

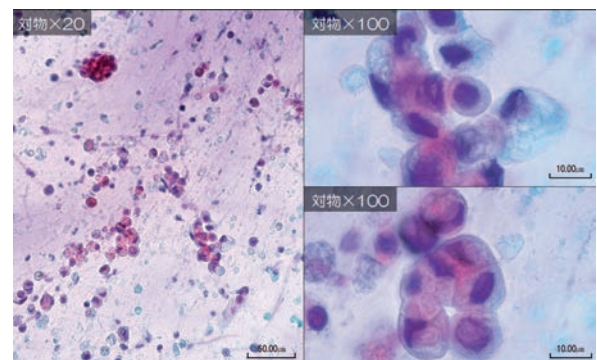


図2

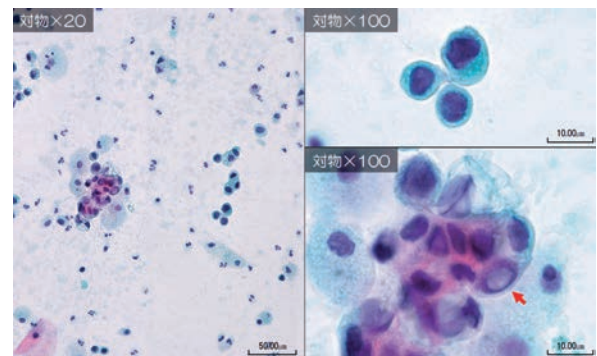


図3

認めた。S10を中心とした高濃度均等影で内部にair bronchogramを認め、S6に一部スリガラス影が混在していた。肺癌の疑いで、気管支鏡にて左肺下葉B10a, b, cより、洗浄細胞診と肺生検が施行された。気管支洗浄液中にも喀痰と同様の異型腺細胞集塊を認め、「判定：陽性 推定組織像：粘液産生性の腺癌」と報告した。

○組織診断：特殊型腺癌 浸潤性粘液性腺癌（図4 HE, TTF-1, MUC5AC）

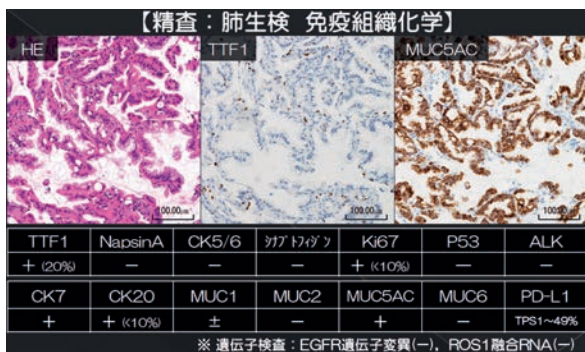


図4

○回答集計：良性の杯細胞0，浸潤性腺癌（微小乳頭型）18，特殊型腺癌（浸潤性粘液性腺癌）65，粘表皮癌6，大腸癌の転移0（正答率73.0%）

●講師コメント（阿部達也先生）

多量の泡沫細胞の見られる背景で、壊死所見は乏しい。結合性・重積性を示す異型上皮細胞集塊が認められ、構成細胞は核が偏在し、細胞質内には粘液の存在がうかがわれる。核クロマチンは細顆粒状で、クロマチン増加が見られ、核形は不整。粘液様物質により核の圧排が認められる。肺原発腫瘍としては、浸潤性粘液性腺癌が考えられる所見であるが、転移性腫瘍やその他の粘液産生腫瘍の除外は慎重に行う必要があると考えられる。

【特殊型腺癌（浸潤性粘液癌 Invasive mucinous adenocarcinoma, IMA）】

[定義]

- ・豊富な細胞質内粘液を有する杯細胞・円柱細胞からなる特殊型肺腺癌の一型

- ・WHO第3版までは、粘液性細気管支肺胞上皮癌mucinous bronchioloalveolar carcinomaと分類

[疫学]

- ・非粘液性肺腺癌と同様の疫学所見を示す
- ・肺内転移・多中心性・両側性病変を作りやすい

[組織所見]

- ・腫瘍細胞：豊富な細胞質内粘液を有する杯細胞・円柱状細胞
- ・核異型は軽度か、あるいは乏しい
- ・組織構築：非粘液性腺癌における置換型（lepidic）、腺房型（acinar）、乳頭型（papillary）、微小乳頭型（micropapillary）のいずれの組織構築・発育様式も取りうる

[特殊染色・免疫組織化学所見]

- ・粘液：PAS（+），Alcian-blue（+）。
- ・HNF4α（+），TTF-1（-），Napsin A（-），CK7（+），CD20（-/focally+），CDX2（-/focally+）。

[細胞所見]

- ・粘液様物質を背景に、腫瘍細胞がシート状～重積性のある集塊を形成
- ・極性は比較的保たれ、個々の腫瘍細胞は細胞質に粘液を有する高円柱状細胞が主体であり、細顆粒状の核クロマチンパターン、核形不整を示す

[遺伝子学的所見]

- ・KRAS遺伝子変異が高頻度（～60%、多くがp.G12Dあるいはp.G12V）
- ・EGFR変異率は低い（～1%）

【鑑別診断】

[大腸癌（転移）]

- ・多発病変の場合や大腸癌の既往のある場合には、重要な鑑別疾患となる。臨床情報の確認を
- ・大腸原発の粘液癌の場合には、細胞所見は類似する可能性があるが、一般に転移性病変は壊死を伴い、細胞診での背景壊死物質の存在は重要な所見
- ・免疫組織化学では、CDX2（+），CK20（+），

CK7 (-) が多く、IMAとの鑑別に有用な場合が多い

- ・ IMAはHNF4a (+) が特徴的であるが、大腸癌も多くがHNF4a (+) を示す

[粘表皮癌]

- ・ 気管支腺由来と考えられている唾液腺型悪性腫瘍
- ・ 低悪性度・中間悪性度・高悪性度に分類
- ・ 低悪性度では、癌細胞は粘液細胞・中間細胞・扁平上皮様細胞からなる
- ・ 細胞診では、粘液細胞が豊富に認められる場合、中間細胞の存在の認識がIMAとの鑑別に重要
- ・ 免疫組織化学では、CK7 (+), CK20 (-), TTF-1 (-).
- ・ *CRTC1-MAML2*融合遺伝子の特徴とする

[浸潤性腺癌 (微小乳頭型)]

- ・ 線維血管性間質を欠く、微小乳頭状パターンを示し、花冠状の小型な腫瘍細胞集塊を形成する
- ・ 豊富な細胞質内粘液を有する癌細胞や粘液性背景は乏しく、IMAと鑑別可能
- ・ 免疫組織化学ではTTF-1 (+), Napsin A (+) を示す症例が多く、IMAと鑑別可能

[気管支杯細胞 (非腫瘍性)]

- ・ 粘液細胞の反応性過形成の場合、クロマチン増生、核異型は認めない
- ・ 細胞診検体では、粘液細胞のみの集塊を作ることとはまれで、粘液細胞と線毛上皮細胞が混在することが多い

(参考文献)

- 1) Kriegsmann M, et al. Histopathol. 2018; 72 (6): 997-1006.
- 2) Achcar Rde O, et al. Hum Pathol. 2009; 40(6): 854-60.
- 3) WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours, 5th ed., Vol.5, Thoracic Tumours. Lyon: IARC; 2021.
- 4) 深山正久 他 (編). 腫瘍病理鑑別診断アトラ

ス 肺癌. 文光堂; 2014.

- 5) 日本臨床細胞学会 (編). 細胞診ガイドライン4 呼吸器・胸腺・体腔液・リンパ節2015年版. 金原出版; 2015.

■症例2: 70歳代, 男性

提供施設: 新潟市民病院

主訴・臨床経過: ふらつき, 低血糖症状を主訴に当院受診. レントゲン及びCT検査で多発肺結節影を認め, 喀痰細胞診を施行したが陰性. 確定診断目的で気管支鏡検査を施行.

採取部位・方法: 右B3bよりキュレット

処理方法: 直接塗抹法, LBC法 (BD SurePath) PAP染色

○細胞診判定: 検体適正, Class V Carcinoma, NOS

悪性腫瘍由来を考える. 核中心性であるが細胞質の重厚感やN/C比の増大に乏しい, 多核細胞を認める等の所見から, 典型的な扁平上皮癌や肺腺癌の細胞像とはやや異なる印象を受ける. そのため, 原発性肺癌の他に, 肝細胞癌や腎細胞癌などの転移性腫瘍の可能性も疑われる.

LBC標本細胞所見: 清明な背景に, 線毛円柱上皮細胞や, 孤立散在性~大小の集塊状の異型細胞を多数認めた (図5). 核中心性で好酸性の豊富な泡沫状細胞質と単個の小型核小体~一部肥大した核小体を有し, 核腫大, 核形不整, 微細顆粒状クロマチンを呈するがN/C比増大は軽

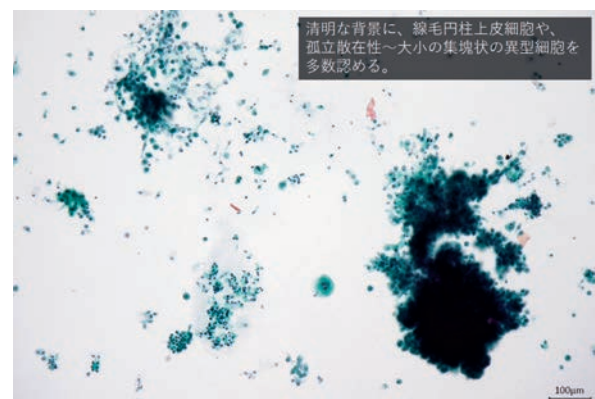


図5

度 (図6)。二核細胞や多核細胞を多数認めた (図7)。索状配列も見られた (図8)。直接塗抹標本細胞所見: 血性背景に、核形不整、広い細胞質を持つ細胞を、集塊状、孤立散在性に認めた。血管内皮細胞様の間質細胞を伴う集塊や壊死 (図9)、索状配列、細胞質内空胞を

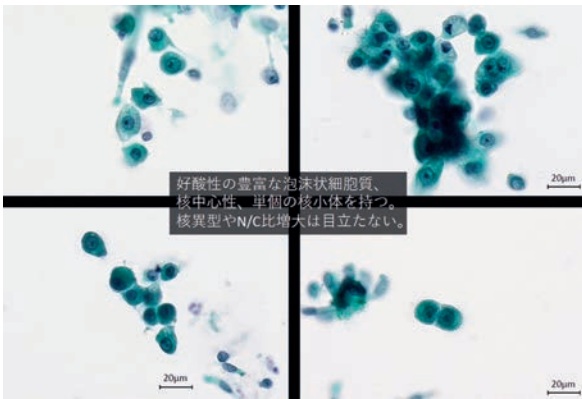


図6

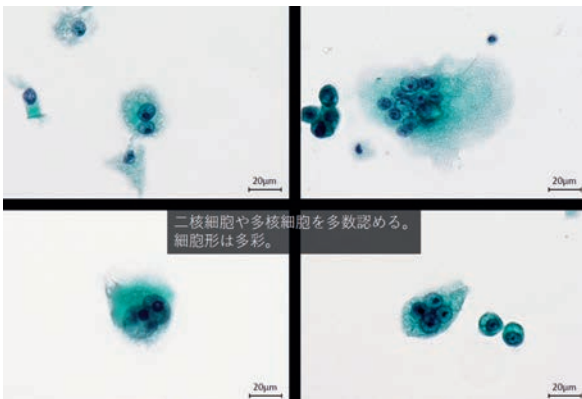


図7

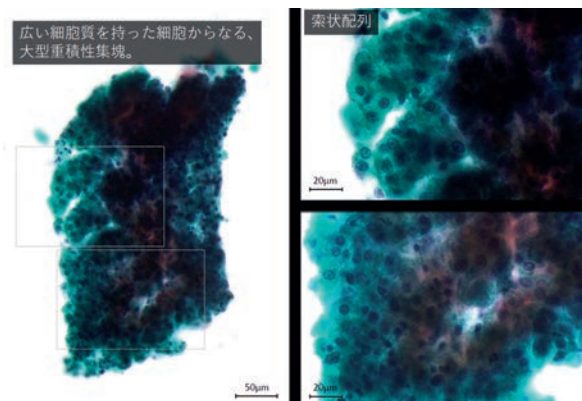


図8

認めた。

○組織診断: 肝細胞癌の転移 (図10: HE, 図11: Glypican 3, Arginase-1, その他免疫染色結果) 癌腫の転移を肺組織肺胞に認める。一部に類洞構造あり。形態および免疫染色の結果からは、肝細胞癌の転移を示唆する。

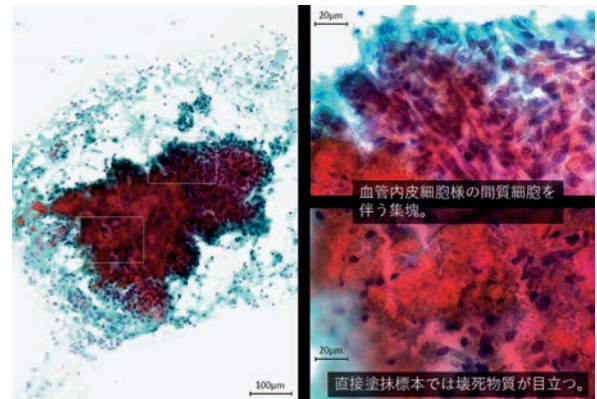


図9

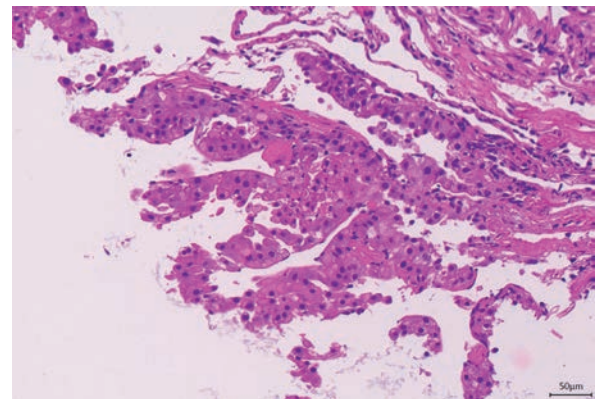


図10

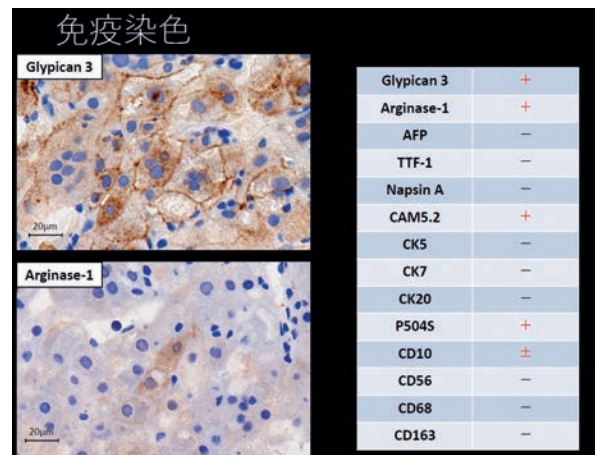


図11

- その後の経過と考察：病理診断・画像診断・血清検査より、肝細胞癌+多発肺転移状態と診断された。入院から約2週間後に永眠。剖検なし。本症例は細胞診の依頼内容に肺以外の画像所見の記載がなかったが、細胞所見が典型的な原発性肺癌とは異なっていたこと、また肝細胞癌を推定し得る所見が見られたことから、肝細胞癌を鑑別の1つとして挙げる事ができた。
- 回答集計：硬化性肺胞上皮腫16，肺腺癌1，扁平上皮癌1，悪性中皮腫6，肝細胞癌の転移45，膵癌（膵管癌）の転移18（正答率51.7%）

●講師コメント（高村佳緒里先生）

臨床経過で低血糖症状と多発肺結節影を認めた。低血糖症状では①インスリノーマ [90%の例は良性だが、10%は悪性で転移し得る]，②インスリン作用過剰 [糖尿病治療中の場合ありうるが、本例ではそのような情報は無い]，③肝障害 [高度の肝障害、肝不全ならば低血糖は有りうるが、本例ではそのような情報は無い]，④薬剤性 [ある種の降圧薬、利尿薬、抗菌薬、ワーファリンなどの副作用]，⑤腫瘍随伴症候群の可能性を考慮する必要がある。多発肺結節影より転移性腫瘍を念頭に置く。ただし肺原発性病変の可能性も排除はできない（肺癌の肺内転移、リンパ腫、肉芽腫性疾患、etc.）。

細胞所見は肝細胞癌に合致する像である。肝細胞癌の転移先は肺（転移先の1/2を占める）、リンパ節、骨、副腎の順に多い。肝臓から細胞診検体が採取されることは稀であるが、転移病変の検査で肝細胞癌に遭遇することは考えられる。本例のようなケースが肝細胞癌の細胞診断の好例ではないだろうか。

本例が腫瘍随伴内分泌症候群であったのか、提示された情報からは判断できないが、低血糖は本例の特徴的症状であるので、鑑別疾患として腫瘍随伴内分泌症候群を紹介する。腫瘍随伴症候群は、腫瘍によって引き起こされる異常のうち、腫瘍から離れた部位に生じる臨床症状や検査値の異

常であり、「内分泌」「神経」「皮膚」「血液」「リウマチ」「腎」「その他」の7つの病態に分類されている（参考文献1）。その中の腫瘍随伴内分泌症候群は、通常、ホルモンが本来産生される臓器組織以外の組織に生じた腫瘍から分泌され、検査値異常や臨床症状を呈する病態を指す（参考文献2）。よって、腫瘍随伴内分泌症候群による低血糖は、膵インスリノーマによる低血糖は含まない。また、非膵島細胞性低血糖（non-islet cell tumor hypoglycemia：NICTH）と同義である。NICTHは、上皮性腫瘍でも間葉系腫瘍でもおよそ同程度の頻度で生じ、上皮性腫瘍では肝細胞癌、副腎癌に多く、間葉系腫瘍では、線維腫/線維肉腫、中皮腫に多い（参考文献3）。これらの腫瘍が“大分子Insulin like-growth factor -II（IGF-II）”を産生・分泌し、これが末梢組織のインスリン受容体に結合することで、過剰なインスリン作用（低血糖）が生じる（参考文献1-3）。なお、NICTHを引き起こす腫瘍は巨大であることが多く、腫瘍によるグルコースの大量消費も低血糖を助長していると捉えられている（参考文献1-3）。

【鑑別診断】

[硬化性肺胞上皮腫]

小児から高齢者まで発生。肉眼的に境界明瞭な結節。表層立方上皮と円形細胞の2種の細胞が、充実性・乳頭状に増生（この点が本例に合致しない）。免疫染色パターンには重要な特徴がある。（詳しくは症例3の解説を参照）

[肺腺癌]

腺癌は、核偏在、粘液産生、腺腔形成などの腺癌の基本的な特徴を多少なりとも備えている。本例では明瞭な腺癌の特徴は見られない。

[扁平上皮癌]

中心性核は本例と共通だが、扁平上皮癌は重厚感のある細胞質で、顆粒状ではない。クロマチンは濃染し、核小体が本例ほど目立つことは通常ない。

[悪性中皮腫]

上皮型 (60%) > 二相型 (20%) > 肉腫型肺実質に広く浸潤する例は少ない。中心性・類円形核で、多核細胞も出現する点は本例と共通するが、中皮腫は細胞質に重厚感がある点が本例とは異なる。因みに、悪性中皮腫の多核細胞は3個以上の核、細胞重積は3個未満の重積が多い。

[腺癌 (膵管癌) の転移]

高～中分化型膵管癌は、核偏在、粘液産生、腺腔形成などの腺癌の基本的な特徴を備えている。この選択枝が、膵腺房細胞癌 (細胞質が顆粒状) であつたら、正解するのはより困難であつたと思う。組織診や免疫染色が必須であろう。

(参考文献)

- 1) 大堀久詔, 日本臨牀, 2017; 75 (supple 9): 137-140.
- 2) 三原正朋ら, 癌と化学療法. 2010; 37 (6): 989-994.
- 3) Dynkevich Y. et al, Endocr. Rev. 2013; 34(6): 798-826.

■症例3: 70歳代, 男性

提供施設: 新潟大学医歯学総合病院

臨床診断: 原発性肺癌

採取部位・方法: 左B1+2より気管支擦過, ブラッシング, 気管支洗浄を施行

処理方法: LBC (BD SurePath法)

○細胞診判定: 検体適正 (adequate), 陽性 (positive), Adenocarcinoma

壊死物質を背景に、大型集塊やシート状集塊が出現していた (図12)。核の大小不同や核形不整などの細胞異型が見られ、細胞集塊の一部に管腔様配列や、好酸性の細胞質を有する、高円柱状の異型細胞の柵状配列が見られた (図13, 図14)。核クロマチンは細顆粒状、核小体は目立たないものが多く、核内に1~3個程度見られた (図14)。いずれの異型細胞も線毛を認めなかった。

○その後の経過: 細胞診検体と同時に採取された生検組織で腺癌の診断。大腸癌の既往歴はなく、PET-CTによる全身検索でも、消化管を含め他臓器に原発といえる病変は指摘されなかった。よって、大腸癌の肺転移は否定的である。約2か月後に左上葉切除とリンパ節郭清が施行された。

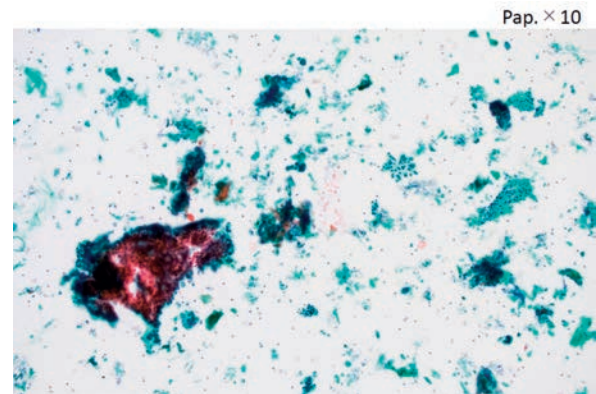


図12

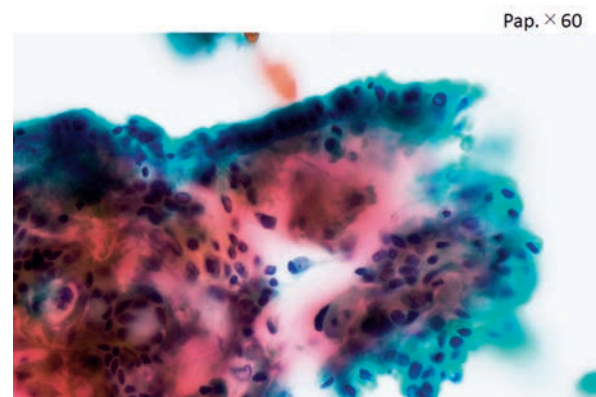


図13

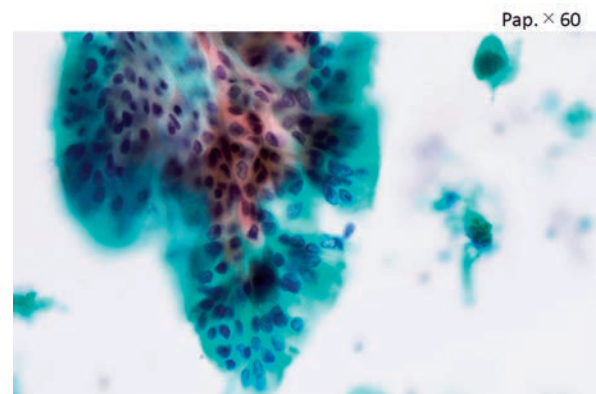


図14

- 組織診断：腸型腺癌Enteric adenocarcinoma
 (図15：HE，図16：CK7，CK20，CDX2，TTF-1，HNF4aC，アルシアン青)

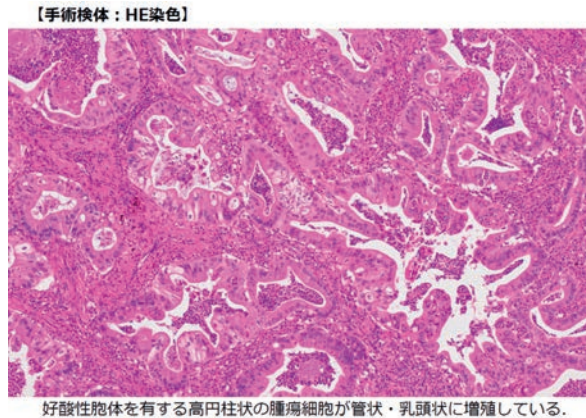


図15

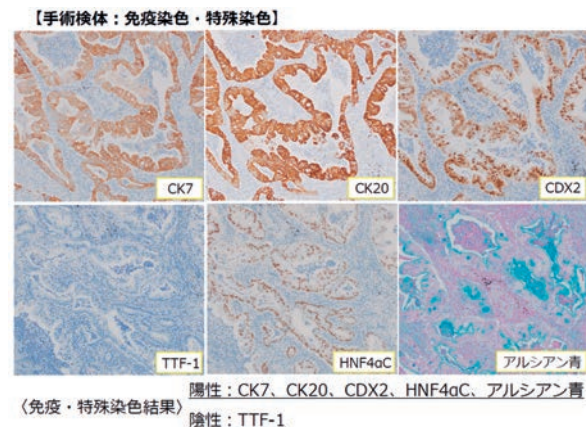


図16

- 回答集計：反応性気管支上皮細胞18，硬化性肺胞上皮腫26，浸潤性腺癌22，粘表皮癌24（正答率24.4%）

●講師コメント（西田浩彰先生）

症例3は比較的高齢の男性の左肺上葉に生じた病変から、経気管支的に採取された細胞診検体です。臨床的に原発性肺癌を想定しています。

壊死性背景に大小の上皮性集塊が認められます。集塊内には腺腔様の構造が見られます。構成細胞は、核形不整、核クロマチン増量を示す円柱状ないし高円柱状細胞であり、線毛は明らかではありません。

提供施設の解答は、「選択肢C：浸潤性腺癌（腸型腺癌）」です。

腸型腺癌は大腸癌に類似する原発性肺癌です。組織学的に大腸癌と類似していることに加えて、腸型の成分が腫瘍全体の50%以上を占めること、CK20やCDX2などの腸型マーカーのうち少なくとも一つが陽性となること、転移性肺癌が否定されることが診断に求められます。

本症例の場合、腺癌との判断は可能と思われませんが、亜分類まで推定することは困難です。選択肢Aについては、線毛を欠く点と細胞異型の程度、壊死性背景の存在から、除外可能と考えられます。選択肢Bについては、円柱状ないし高円柱状細胞の出現が主体である点で合致しません。選択肢Dについては、8枚目の画像の集塊が類表皮細胞様に見えるため除外することが難しいですが、粘液産生細胞が判然としないため非典型的と考えられます。

【Enteric-type adenocarcinoma of the lung】

[定義]

大腸癌に類似する原発性肺腺癌である。

[疫学]

症例が少ないため定まっていない。

[臨床像]

他の肺腺癌と実質的に異なるところはない。

[病理所見]

肉眼的には境界明瞭な白色調～灰白色調の腫瘍であり、しばしば黄色調の壊死を伴う。組織学的には大腸癌と類似しており、葉巻状の核と管腔表面に時に冊子縁を伴う円柱状細胞が、腺房状、篩状、乳頭腺管状の構造をとって増殖する。他の表現型の腺癌が並存することがあるため、腸型の成分が50%以上を占める場合に腸型腺癌と診断する。

[細胞所見]

核偏在性の高円柱状異型細胞が大型集塊として出現する。集塊内には柵状配列や管腔様配列が認められる。背景には壊死性物質が見られる。核クロマチンは微細ないし細顆粒状で、核小体は小型であることが多い。

[免疫組織化学]

CK7 (66.7-89.9%), TTF-1 (35.7-40.3%) に加えて, CK20 (34.6-48.1%), CDX2 (57.1-79.1%), villin (89.3%), HNF4 α , MUC2などの腸管マーカーのうち, 少なくとも一つが陽性となる.

[鑑別組織型]

大腸癌の肺転移を除外することが診断に必須である.

[遺伝子異常]

KRAS (40-47.6%), *EGFR* (3.7-10.7%), *EML4-ALK* (9.9%), *NRAS* (7.7%)

(参考文献)

- 1) WHO Classification of Tumours Editorial Board, Thoracic tumours (5th ed), WHO Classification of Tumours, 5, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France (2021), p83-84.
- 2) 日本臨床細胞学会編. 細胞診ガイドライン 4. 呼吸器・胸腺・体腔液・リンパ節. 金原出版株式会社. 東京. 2015. p40-41.
- 3) Chen et al. J Transl Med 2018 Mar 27; 16(1): 81.
- 4) Zhao et al. Medicine (Baltimore) 2017 Sep; 96(39): e8153.

【鑑別診断】

硬化性肺胞上皮腫 Sclerosing pneumocytoma

[定義]

肺胞上皮細胞に由来する II 型肺胞上皮細胞類似の表層細胞と円形細胞の 2 種類の細胞で構成される腫瘍. 充実性, 乳頭状, 硬化性, 出血性のパターンをとる.

[疫学]

幅広い年齢に発生する. 女性・アジア人に多い.

[臨床像]

偶発的に発見されることが多い. 画像的には末梢性, 孤立性の腫瘍として認識される.

[病理所見]

肉眼的には部分的に出血を伴う灰褐色～黄色調

の充実性腫瘍である. 組織学的には, 乳頭状パターンの場合, 円形細胞の増殖からなる間質の表面を立方状の表層細胞が覆うように配列する. 充実性パターンは円形細胞のシート状増殖からなり, その中に表層細胞で縁取られた腺腔様構造が分布する. 出血性パターンでは, 内腔面を表層細胞で縁取られた血液を含む腔が形成される. 硬化性の部分では硝子様の線維化, 炎症細胞浸潤, ヘモジデリン沈着などが見られる.

[細胞所見]

大型多角形細胞, 立方状細胞, 乳頭状細胞, 泡沫細胞が様々な割合で混在し, 多彩な細胞像を呈する. ヘモジデリンを貪食する泡沫細胞が出現することがある.

[免疫組織化学]

EMAとTTF-1は表層細胞と円形細胞の両者に陽性となる. pancytokeratinとnapsin Aは表層細胞で陽性となるが, 円形細胞では陰性～弱陽性となる.

[鑑別組織型]

カルチノイド腫瘍, 乳頭型腺癌が鑑別対象となる. 多彩な増殖パターンと細胞異型の軽さ, 2 種類の構成細胞の存在, 免疫染色から鑑別する.

(参考文献)

- 1) WHO Classification of Tumours Editorial Board, Thoracic tumours (5th ed), WHO Classification of Tumours, 5, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France (2021), p41-43.
- 2) 日本臨床細胞学会編. 細胞診ガイドライン 4. 呼吸器・胸腺・体腔液・リンパ節. 金原出版株式会社. 東京. 2015. p52-53.

■症例 4 : 40歳代, 女性

提供施設: 魚沼基幹病院

主訴・臨床経過: 20歳代で喫煙歴 (5本/日, 5年程度). 咽頭痛と右鎖骨上窩に腫瘍を自覚し, 受診. CTで右肺中葉にconsolidation, 縦隔～右鎖骨上窩リンパ節腫大, 腫瘍マーカーはわずかな

上昇のみ。受診翌月、CTで前回指摘されなかった肝転移を確認。右鎖骨上窩リンパ節生検施行。
採取部位・方法：右鎖骨上窩リンパ節生検施行
→ 捺印細胞診、組織診

処理方法：捺印後、95%アルコール固定標本

○細胞診判定：適正，Class V Metastatic cancer，
推定組織型 低分化癌，未分化癌，NECなど
壊死性背景に異型細胞を散在性～集塊状に認

めた（図17，18）。細胞結合性はやや弱く，細胞配列は不規則で特徴的配列ははっきりしない（図18，19）。異型細胞は小型～中型，類円形～多稜形，細胞質は顆粒状・泡沫状・辺縁不明瞭でN/C比大，核は類円形，クロマチン細～一部粗顆粒状で，不均等分布を示し，大型で赤色の核小体を複数個認めた（図19）。

○組織診断：NUT carcinomaの転移（図20：HE，図21：HE，図22：NUT）

強い壊死，充実性～索状に増殖する異型細

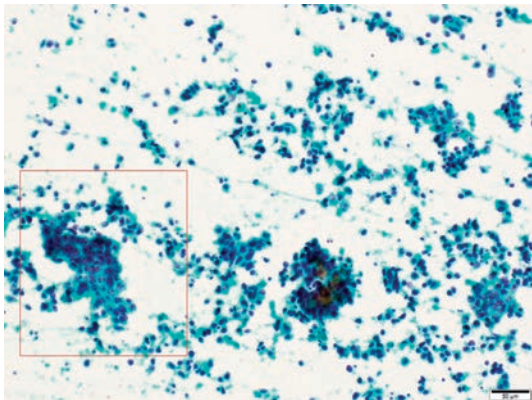


図17

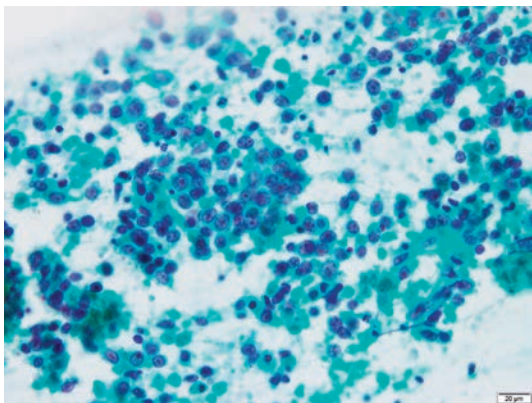


図18

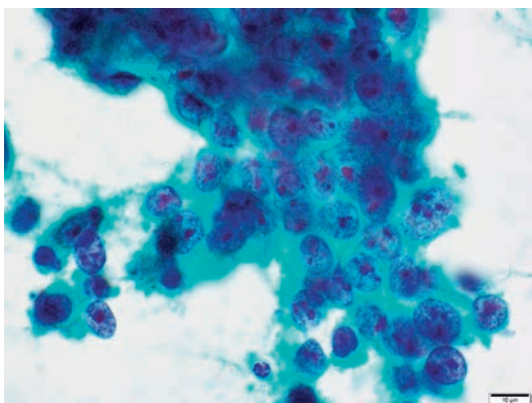


図19

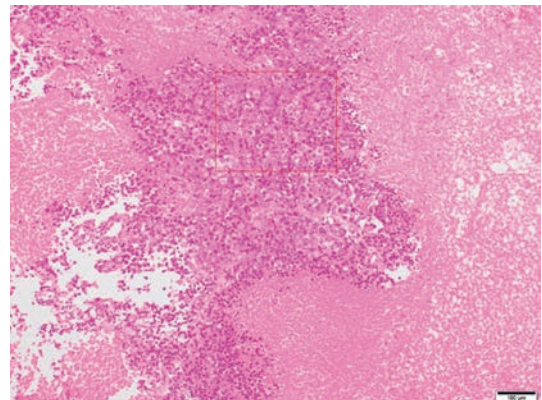


図20

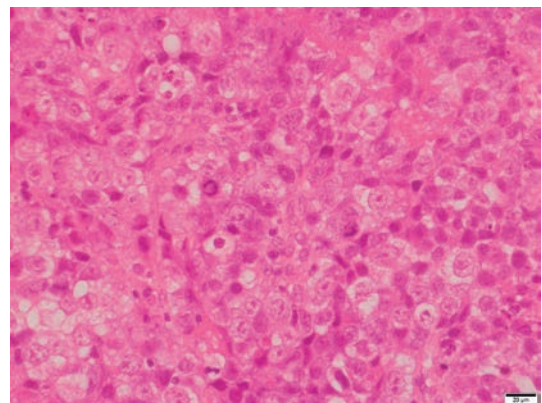


図21

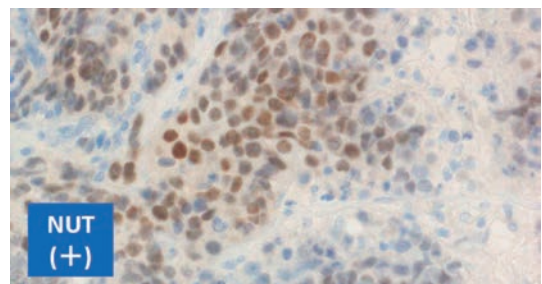


図22

胞。形態のみでは分化傾向ははっきりとしない。
免疫染色結果：NUT (+), p63 (+), p16 (+),
AE1/AE3 (+), TTF-1弱陽性, vimentin
(±), CK7 (±), CEA (±), CK5/6 (-),
CK20 (-), p40 (-), ALK (-), CD68 (-),
Pax8 (-), 神経内分泌マーカー (-),
EBER-1 (-), Ki67約60%

- その後の経過：化学療法，放射線療法共に施行するも，原発巣の大きさに著変なし。3か月後のCTでリンパ節転移増大，新たに膈・後腹膜・脳などに転移を指摘。治療を継続して行うも不応。9か月後に呼吸不全にて永眠。
- 回答集計：悪性リンパ腫1，腺癌の転移17，神経内分泌癌の転移54，扁平上皮癌の転移13，その他の癌腫の転移4（正答率4.5%）

●講師コメント（西田浩彰先生）

症例4は比較的若年の女性の右鎖骨上窩リンパ節生検の捺印細胞診検体です。画像的に右肺中葉腫瘍と多発リンパ節転移を認めます。短期間で肝転移が出現しており，急速に進行する病態が想定されます。

中等量の細胞質と腫大した類円形核，数個の明瞭な核小体，細顆粒状の核クロマチンを有する多角形～類円形異型細胞が集塊状～孤立性に多数認められます。集塊の細胞密度は高いですが，核のmoldingは判然としません。集塊には結合性が見られます。また，変性壊死を伴います。

提供施設の解答は，「選択肢E：その他の癌腫（NUT癌）の転移」です。

NUT癌はNUTM1遺伝子の再構成を有する低分化で，予後不良な癌腫です。組織学的には未分化で単調な細胞のシート状増殖からなり，唐突な角化巣の形成を見ることがあります。免疫染色でp63/p40が陽性となるほか，神経内分泌マーカーも陽性となりえるため，扁平上皮癌や神経内分泌癌との鑑別が問題となります。診断にはNUTの免疫染色か分子生物学的検索が必要です。

本症例の臨床像からは選択肢Aが疑われます

が，結合性が見られる点で合致しません。細胞像からは選択肢Cが鑑別の上位に挙がると思われませんが，年齢や性別が非典型的です。選択肢BとCの可能性は残るものの，診断根拠に乏しいと思われます。最終的に何らかの特殊な腫瘍の可能性が考慮されますが，細胞像のみで鑑別することは困難です。

【NUT carcinoma of the thorax】

[定義]

NUTM1遺伝子の再構成によって遺伝子的に定義される低分化な癌腫である。

[疫学]

年齢中央値23.6歳（0-80歳），性差は見られない。

[臨床像]

胸腔/縦隔（51%）の他，頭頸部（41%）や骨軟部（6%）に発生する。胸痛，乾性咳嗽，体重減少，息切れなどの症状を呈する。画像上は急速に増大する粗大な腫瘤影として認識される。

[病理所見]

肉眼的には黄褐色～白色で広範な壊死を伴う癌腫である。組織学的には小型～中型の未分化で単調な細胞のシート状増殖が認められる。腫瘍細胞は均一な大きさの不整形な核，空胞状の核クロマチン，明瞭な核小体を有しており，分裂像と壊死が目立つ。33%に唐突な角化巣の形成が見られる。腺腔形成や核のmoldingは認められない。NUT癌に特徴的な組織像はない。

[細胞所見]

核形不整と顆粒状～空胞状の核クロマチン，淡明～好酸性細胞質を有する単調な中型細胞が集塊状～孤立性に認められる。紡錘形細胞が混じる。NUT癌に特徴的な細胞像はない。

[免疫組織化学]

NUTの発現を認める（87%）。pancytokeratinとp63/p40は多くの症例で陽性となる。CD34, chromogranin A, synaptophysin, TTF-1の発現を見ることがある。

[鑑別組織型]

低分化扁平上皮癌, 小細胞癌 (混合型を含む), 未分化癌, SMARCA4欠損腫瘍が鑑別対象となる.

[遺伝子異常]

NUTMI 再構成 (*BRD4* > 75%, *BRD3* ~ 15%, *NSD3* ~ 5%)

(参考文献)

- 1) WHO Classification of Tumours Editorial Board, Thoracic tumours (5th ed), WHO Classification of Tumours, 5, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France (2021), p364-367.

■症例5: 60歳代, 男性

提供施設: 新潟県立がんセンター新潟病院

主訴・臨床経過:

【検診歴】毎年受診, 検診異常影で前医受診

【受診歴】CTで左上区気管支を閉塞する腫瘤影と末梢無気肺を認め, 気管支鏡施行. 壊死が強く組織型推定困難, 当院紹介受診.

【主訴】呼吸困難

【既往歴】COPD, 高血圧症, 脂質異常症

【内服薬】オルメサルタン, アムロジピン, エゼチミブ

【喫煙歴】40本/日 45年間 (受診後から禁煙)

採取部位・方法: 左上葉入口部, ポリープ様病変 (同部位を半閉塞) より気管支鏡, 鉗子スタンプとキュレット採取

処理方法: 直接塗抹, 95%エタノール固定, Pap染色

○細胞診判定: 組織型の推定は困難と判断され, Class V cancer cellsと報告

多数の壊死~変性細胞を背景に, 散在性~集塊状に腫瘍細胞が出現している (図23). 核サイズは比較的小型 (円柱上皮細胞の1.5~2倍程度) で大小不同は目立たない. N/C比は高く, 大型核小体, 明瞭な核形不整, 核縁肥厚と核クロマチン増量を認めた (図24). 悪性所見は明らかだが, 組織型の推定は難しかった.

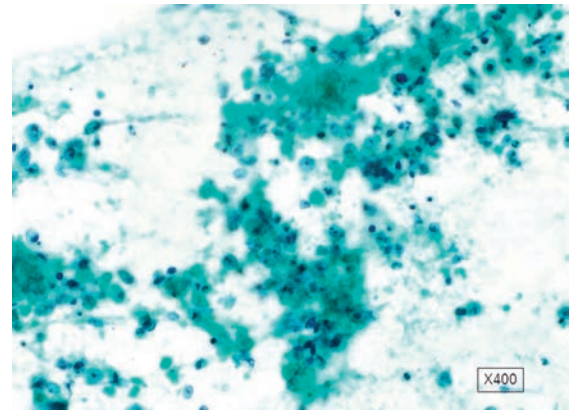


図23

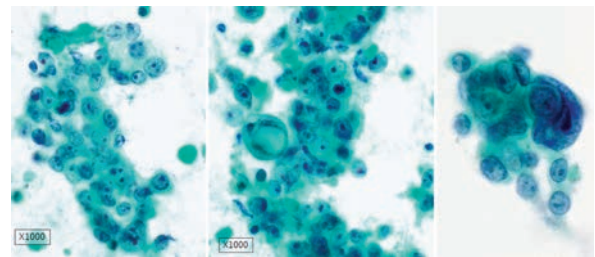


図24

集塊の一部には弱いながら上皮性結合がうかがえるため, 低分化な癌腫が示唆された. 明らかな角化は認められなかった. 重積や腺腔様とも考えられる配列が見られ, 低分化な腺癌を第一に疑った (図24). しかし, 壊死が強く, 比較的小型であることなどからは神経内分泌癌も鑑別に挙げられた. また, 大型で明瞭な核小体が認められること, 細胞境界が不明瞭な細胞が多いこと, ごく少数であるが大型核や奇怪な核形なども観察されることなどから, 他の未分化な腫瘍や, 非上皮性腫瘍の可能性も否定できないと考えられた.

○組織診断: 胸部SMARCA4欠損未分化腫瘍 Thoracic SMARCA4 deficient undifferentiated tumor (図25: HE, 図26: CD34, EMA, SALL4, BRG1)

検体の大部分は壊死に陥った腫瘍組織であった. 腫大した類円形核と大型核小体, 少量の細胞質を有する類円形腫瘍細胞のびまん性増殖が一部に観察された. 上皮マーカーの発現が乏しいことに加え, BRG1の発現なく, SALL4とCD34

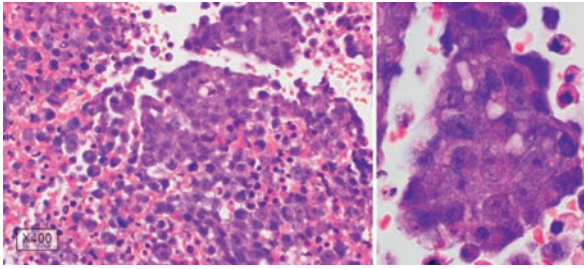


図25

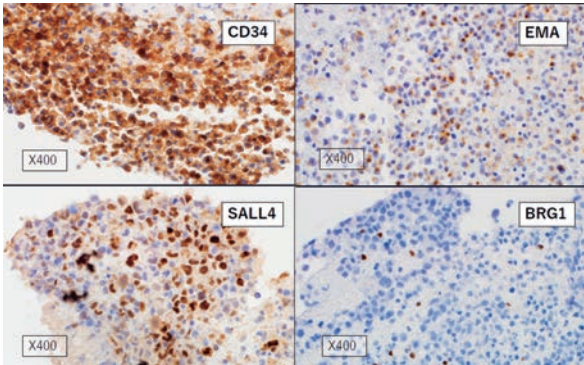


図26

の発現から，胸部SMARCA4欠損未分化腫瘍 Thoracic SMARCA4 deficient undifferentiated tumorが考えられた。

- その後の経過：免疫チェックポイント阻害剤が使われ，肺原発巣と転移腫瘍の縮小が見られた。その後再増大が見られたため2次治療が行われている。
- 回答集計：腺癌12，神経内分泌癌17，悪性リンパ腫0，悪性黒色腫49，肉腫5，その他の特殊型腫瘍3（正答率3.5%）

●講師コメント（高村佳緒里先生）

[本例の特徴]

- 1) 毎年検診を受けているにもかかわらず，この年の検診で，高度な壊死を伴う，つまり通常は大きな腫瘍と推定される腫瘍が発見されている。急速に増大する腫瘍である可能性が示唆される。
- 2) 重喫煙者である。

[細胞所見]

高度の壊死を伴う。細胞相互結合性を認めるが，集塊辺縁では結合性が低下している。腺管形

成は見られない。奇怪な核などの多形性や間葉系の特異系列への分化ははっきりしない。シート状に配列する様子がうかがわれる。細胞質の粘液様物質を持つ細胞が1つだけあり，腺癌の性質を有する可能性が示唆される。横紋筋様の細胞も見られる。

【Thoracic SMARCA4 deficient undifferentiated tumor】

2015年にLe Loarerらによって報告された疾患で，胸部腫瘍WHO分類第5版（2021）にも掲載されている。

[定義]

成人の胸部に発生する未分化もしくはラプトイドの形態をとる高悪性度の腫瘍で，SMARCA4の欠損がある。

[疫学的事項]

比較的若年の男性（27～90歳，平均48歳），重喫煙者に多い。

[好発部位]

縦郭，肺門，肺

[症状]

呼吸困難，疼痛，体重減少，上大静脈症候群など

[病理所見]

肉眼所見：白色調～淡褐色調，柔らかい

組織所見：シート状，緩い細胞結合性を示す上皮様の細胞。細胞質は好塩基性～淡好酸性細胞質，細顆粒状のクロマチンで核小体が目立つ。横紋筋様の細胞が部分的に見られることもある。地図状壊死を伴う。

[細胞所見]

壊死性背景。緩い結合性を示す，胞体のやや豊かな類円形～ラプトイド細胞。核小体が明瞭。明らかな重積性は示さない。

[免疫組織化学的特徴]

SMARCA4 (BRG1) (-) (完全欠損もしくは病変全体で高度に減弱)

SMARCA2 (-), Claudin4 (-) (100%), vimentin (+), CD34 (+), SALL4 (+), SOX2 (+, びまん性), ケラチン (-～+)

[鑑別組織型]

上記組織・細胞形態を呈し得る腫瘍。他の SMARCA4欠損腫瘍。

[遺伝子異常]

- ・ SMARCA4点変異フレームシフト変異
- ・ KRAS, STK11, KRAP1, NF1などの変異が併存

SMARCA4変異や同蛋白欠損は限られた特定の疾患だけに見られるものではなく、低分化の肺腺癌 (SMARCA4欠損性非小細胞肺癌。非小細胞肺癌の最大5%にSMARCA4欠損があるとされる。)をはじめ脱分化・未分化の形態を有する子宮頸内膜癌、さらに卵巣、大腸、泌尿器癌など複数の癌腫・肉腫の一部の症例で確認されている。なお、卵巣腫瘍では、若年女性に生じる高い悪性度の疾患である高カルシウム血症型卵巣小細胞癌のほぼ全例にSMARCA4発現の欠損がある。胸部SMARCA4欠損性未分化腫瘍では、半数程度の例でケラチンが限局的に細胞に陽性になり、さらに上皮様の細胞形態を呈することからも、低分化の肺腺癌から発生したものである可能性が指摘されているが、確定には至っていない。SMARCA4欠損性未分化腫瘍であるか SMARCA4欠損性非小細胞肺癌であるかは、ケラチンの陽性度合 (後者はびまん性陽性) と腺癌様構造 (腺腔形成、乳頭状構造など) の有無が重要である。

【鑑別診断】

[腺癌]

本例では、提示写真上、核偏在と細胞内粘液が見られる細胞が1つあり、腺癌の可能性は否定できない。病変の大きさは不明だが、壊死が非常に高度である点や、前述の腺癌を示唆する細胞があまりにも少ない点が、通常の腺癌とは異なるようである。

[神経内分泌癌]

肺の内分泌癌は、SCNEC:LCNEC=5:1、いずれも喫煙がリスク因子。SCNECは中枢側に、LCNECは末梢肺に生じやすい。LCNECは、疎な

結合を呈するやや大型の細胞、核小体の目立つ不整形核、壊死の存在など本症例の像と共通点が多い。ロゼット構造様の像も、本例の写真2枚目に見られる。LCNEC または、腺癌とLCNECの混合型癌である可能性は除外できない。

[悪性リンパ腫]

リンパ腫の多くは弧在性で細胞同士の接着性はなく、N/C比ももっと高く、本例とは合わない。ただし、未分化大細胞型リンパ腫では細胞相互接着性があり、細胞質も豊かである。

[悪性黒色腫]

悪性黒色腫の腫瘍細胞は、緩い結合性を呈する。細胞の大小やN/C比、さらに細胞形態 類円形、形質細胞様、紡錘形、多核などは症例によって極めて多彩である。メラニン産生量が少ない〜無いと診断は極めて困難になる。悪性黒色腫の可能性を除外してしまわず、免疫染色で確認することが肝要である。

[肉腫]

肉腫細胞は、原則的に細胞接着性が低いが、細胞像は疎で緩い結合性を呈する肉腫は多い。

[その他の特殊型腫瘍]

上記選択肢のほか、大細胞癌非神経内分泌は候補の1つに挙がる。ほかに、NUT carcinomaや胚細胞性腫瘍、昨今注目されているSMARCA4欠損性未分化腫瘍など。

(参考文献)

- 1) Saraya T., et al.,(2019) Intern Med 58: 969-972.
- 2) Thoracic Tumours (2021), WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 5, WHO Classification of Tumours Editorial Board, IARC.
- 3) Yoshida A, et al., (2017) Mod Pathol 30, 797-809.
- 4) Takeda M, et al., (2015) Int J Surg Pathol Feb; 28(1): 109-114.
- 5) Jelinic P. et al., (2015) Mod Pathol 29, 60-66.
- 6) Armon, S. et al., (2021) Cells 10, 1920.

座長挨拶・座長総括

専門医試験や細胞検査士試験で出題されたことがあるような典型型や特殊型の診断困難例のほかに、稀少症例である新規組織型がある程度集まることを期待して募集要項を作成したものの、症例があまり集まらないかもしれない不安があったが、蓋を開けたらまさにその通りの症例が5例も集まった、というところである。胸部腫瘍に限らず、組織型分類や病期分類、細胞診ガイドラインをはじめ全ての分類で頻回に改訂があり、知識のアップデートは誰しも大変であるが、病理・細胞診業務を行っている以上は避けては通れない道である。筆者は、あいにく今回の研修会テーマである肺癌・胸部腫瘍での経験ではないが腎癌の最新WHO分類2022を執筆する機会をいただき、丁度本稿執筆中の2022年3月8日に、製本版に先立ちオンライン版が発刊された¹⁾。そこで本稿では、組織型分類を作る側の立場としてWHO分類が一般にどのようなコンセプトで作られているかについて紹介したい。次に肺癌をはじめとする胸部腫瘍の各分類・取扱い規約の変遷と最近の改訂点について触れ、最後に今回の研修会の症例内訳や選択肢と投票結果について講評とまとめを行う。

1) WHO分類のコンセプト

執筆担当でない呼吸器分野について述べると細かい部分で誤った解釈となる可能性があるので私が担当した腎癌を主に述べる。しかしWHO分類全体の方向性は各臓器のエキスパートが集まってコンセンサスを経て決められているので、大きな枠組みは変わらないと考えられる。

腎癌WHO2016では、細胞質の色調と組織構築のコンビネーションによる病理形態学的特徴を見たとうえで、腫瘍の背景因子（発生部位の主座、後天性嚢胞腎の有無など）、遺伝子異常を加味し、再度病理形態に戻ったときに各組織型ごとに独特の特徴として反映されるものについて組織型の名称が決められている。また各組織型は、免疫染色もしくは遺伝子学的マーカーが独特である必要性

があり、かつ臨床的関連性・予後の点で再現性が検証済のもののみ独立組織型の臨床記載内容として採用する、としている。グレード分類については高い病理医内・病理医間一致率を示し複数コホートでの再現性が検証されたものを採用している。このコンセプトは腎癌のWHO2016のintroduction²⁾で記載され、WHO2022にも引き継がれている。

腎癌の場合、このような組織型分類を行う第一の理由は、組織型毎で予後が異なるからである³⁾。さらに最近では、淡明細胞型腎細胞癌ならニボルマブを中心とした免疫チェックポイント阻害薬が奏功するのに対して、それ以外の特殊型腎癌では効果がさほど期待できず、標準治療や臨床マネジメント方針が異なってくる⁴⁾という点で、少なくとも淡明細胞型腎細胞癌か非淡明細胞型腎細胞癌かを分けることが重要である。

肺癌の組織型分類は、古くから小細胞肺癌と非小細胞肺癌という2種類の分け方がなされてきた。これは小細胞癌が予後不良であることに加え、それ以外の組織型もそれぞれ病理形態だけでなく臨床的特徴や治療方針が異なり、また遺伝子学的・分子生物学的特徴においても組織型毎に一定の傾向を呈する。WHO2015に比べてWHO2021では、遺伝子学的・分子生物学的特徴をより重視している⁵⁾⁶⁾。

2) 胸部腫瘍の分類の最近の変遷

2004年にWHO分類第3版が出たのち、10年以上という長い期間を経て2015年の第4版発刊時に大改訂が行われた。この際、癌の分子遺伝学や薬物治療の昨今の急速な発展を鑑み、WHO分類は5年毎の改訂を目指すことが決定された。WHO分類2004の発刊とWHO2015発刊の間の2009年に臨床病理病期・ステージ分類であるTNM分類第7版が、WHO2015発刊とWHO2021発刊との間の2017年にTNM分類第8版が出版された。

肺癌取扱い規約は、各TNM分類の翌年2010年に第7版、2018年に第8版が出版されたのち、手術記載・リンパ節郭清に関する記載といった

WHO分類やTNM分類には含まれない日本独自の内容の一部変更が行われて昨年2021年に第8版補訂版が出版された。もともと肺癌取扱い規約は日本独自の分類が使用されてきたが、国際協力の重要性の観点から、病理組織分類は第6版(2003年)より、病期分類は第7版(2010年)から、それぞれ国際分類であるWHO分類およびTNM分類に全面的に準拠し、TNM分類改訂に併せてその翌年に発刊されるようになった。しかしこれは世界に屈したというわけではなく、これら分類における我が国の貢献は諸外国の間でも群を抜いているということがTNM分類策定に用いられた症例の約半数が日本の症例であること、WHO2021に26名もの日本人が執筆委員として参加していることから明らかである⁷⁾。つまりこれらの分類は国際分類でありながらも、日本の症例の特徴をよく反映しており、かつこれらの成果は多くの肺癌専門の先生方が日本のデータを世界に発信し続けた結果といえる。

日本肺癌学会では2022年1月に、WHO第5版に準拠した胸部腫瘍組織分類使用のお願いと言うお知らせをホームページに掲載している⁶⁾。新WHO分類2021に準拠した病理組織分類の日本語版の冊子体をホームページより閲覧が可能である。本冊子体ではWHO分類第5版における肺腫瘍の分類の主要な変更点についても述べている。冊子体日本語版はあくまで各組織型の要点をまとめたものであるため詳細についてはオリジナルのWHO分類の参照が必要である点に注意が必要であるが、WHO分類が英語であるのに対してこちらは日本語でさっと読むことができ、組織型分類のおおまかな理解にはとても役立つので参照されたい。

3) 令和3年度細胞診研修会の症例内訳と投票結果講評

今回の研修会では選択肢に正解することそのものよりも、診断困難例や特殊型、新規組織型、名称の定義の変更があった組織型にどんなものがあ

るのか、そしてその診断基準を勉強することを目指し企画した。というのも、新規稀少組織型には細胞像に特異的な特徴がないものがあり⁵⁾、実務レベルでは悪性とさえわかれば良いと考えられるからである。今回研修会のうち症例4のNUT carcinomaと症例5のthoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumorがそのような新規稀少組織型に該当する。そこで、問題の選択肢について、これまでの研修会では「その他」の選択肢では推定組織型の自由記載をしていたことが多かったが座長判断で自由記載欄を削除した。症例5のthoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumorについて、WHO2021ではTable 2の鑑別診断をあげている。このうちCIC-rearranged sarcomaが最も聞き慣れない組織型と思われる。本組織型については骨軟部腫瘍の最新のWHO分類第5版(2020)⁸⁾を参照されたい。

症例1は浸潤性粘液性腺癌で、特殊型腺癌の典型例である。珍しく喀痰に悪性細胞が出たことと、特徴的背景所見に注目してもらうため採用した。症例2は、試験で細胞像が出るくらい教科書的な肝細胞癌であるが、日常診療で殆ど経験されないので採用した。症例3は、腸型腺癌というWHO2015から規定された腺癌の中の新規亜型である。そして、今回実症例の提供はなかったが粘表皮癌を症例1の選択肢に、硬化性肺胞上皮腫を症例2、3の選択肢に含めた。粘表皮癌は旧来からある組織型であるが、細胞像から鑑別にあがるというだけでなく、診断基準の中に形態に加えCRTC1-MAML2遺伝子再構成が新たにWHO分類で規定されたことが注目すべき点である。硬化性肺胞上皮腫は、以前硬化性血管腫という旧名称であったがWHO2015以降名称変更となったことを再認識していただくため選択肢に入れた。

投票結果は、典型例である症例1と症例2は正解選択肢が最も高い投票数であったが、症例3は完全に票が割れた。症例4と症例5は、むしろ正解選択肢に入れた人が殆どいないという結果であった。研修会でまさかその他なんて、というバ

イアスもかかっていたかもしれないが、鑑別診断として各種組織型をあげるほかに、特徴的細胞所見が観察されない時は無理に良悪性や組織型を決めに行き過ぎないことも大切かもしれない。

おわりに

web開催では、対面による会員同士のコミュニケーションや深いdiscussionを行えない欠点がある一方で、細胞・組織所見や組織型に関する解説をじっくりと読むことができる利点がある。今回の研修会では、その利点の方を最大限に生かし、難解例や新規稀少組織型の学習に役立てていただけたことと思う。

謝辞

実際の標本を鏡検できない悪条件の中、web研修会にご参加いただきました会員の皆様に深く感謝申し上げます。今回、私が本研修会の座長経験が初めてであるだけでなく、講師も全員、講師経験が初めての若手細胞診断専門医の先生方をお願いしました。色々と至らぬところもあったかもしれませんが、本研修会開催にあたりご指導、ご尽力くださいました皆様に心より御礼申し上げます。

○主催の新潟県、新潟県医師会、新潟県臨床細胞学会、新潟県細胞検査士会、新潟県臨床検査技師会、公益財団法人新潟県健康づくり財団、および後援いただいた新潟県検診機関協議会の方々

○今回の開催形式について色々と親身に相談にのってくださった本間慶一先生、新潟県細胞検査士会の姫路由香里様、新潟県臨床細胞学会事務局の渡邊夕香様

○症例提供いただきました済生会新潟病院、新潟市民病院、新潟大学医歯学総合病院、魚沼基幹病院、新潟県立がんセンター新潟病院の皆様

○症例解説いただきました講師（専門医）の阿部達也先生、高村佳緒里先生、西田浩彰先生

○日常業務で忙しい中、全ての準備をスムーズに行ってくださいました当院病理部の皆様

(座長総括 参考文献)

- 1) WHO Classification of Tumours Editorial Board. Urinary and male genital tumours [Internet]. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2022 [cited March 21, 2022]. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 8). Available from: <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/36>.
- 2) Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE. WHO classification of tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon: IARC Press, 2016.
- 3) Kuthi L, Jenei A, Hajdu A, et al. Prognostic factors for renal cell carcinoma subtypes diagnosed according to the 2016 WHO renal tumor classification: a study involving 928 patients. *Pathol Oncol Res* 2017; 23: 689-698.
- 4) Lee CH, Voss MH, Carlo MI, et al. Phase II Trial of cabozantinib plus nivolumab in patients with non-clear-cell renal cell carcinoma and genomic correlates. *J Clin Oncol* 2022; JCO2101944. DOI: 10.1200/JCO.21.01944.
- 5) WHO Classification of Tumours Editorial Board eds. Thoracic tumours. 5th ed. Lyon: IARC Press, 2021.
- 6) 日本肺癌学会ホームページ. [Accessed March 21, 2022]: Available from: https://www.haigan.gr.jp/modules/important/index.php?content_id=248.
- 7) 日本肺癌学会編. 肺癌取扱い規約第8版補訂版. 2021年.
- 8) WHO Classification of Tumours Editorial Board. Soft tissue and bone tumours. 5th ed. Lyon: IARC Press, 2021.

第 39 回
新潟県臨床細胞学会
学術集会プログラム，抄録

第39 回新潟県臨床細胞学会 学術集会プログラム

開催日時 令和4年7月2日(土) 14時より
配信会場 新潟大学駅南キャンパスときめいと
(フルリモート形式)
主 催 新潟県臨床細胞学会
後 援 新潟県産科婦人科学会
新潟県産婦人科医会
新潟県細胞検査士会

新潟県臨床細胞学会 会長 挨拶 14:00~14:05
新潟県細胞検査士会 会長 挨拶

一般演題 I 14:05~14:45

座長：新潟大学大学院医歯学総合研究科

家族性・遺伝性腫瘍学講座(産科婦人科学) 西野 幸治

1) 「ASC-H判定の細胞像の考察(第II報)」

一般財団法人下越総合健康開発センター¹⁾，新潟大学医学部病理組織標本センター²⁾，
新潟県立がんセンター新潟病院 病理部³⁾，新潟県立新発田病院 病理部⁴⁾

○姫路由香里¹⁾，本間真由美¹⁾，板垣由香里¹⁾，大橋 瑠子²⁾，渡邊 玄³⁾，本間 慶一^{3) 4)}

2) 「新潟県における対策型子宮がん検診の現況」

新潟県生活習慣病検診等管理指導協議会子宮がん部会委員，新潟南病院 産婦人科

○児玉 省二

3) 「新潟市の妊婦健康診査子宮頸がん検診成績」

新潟市子宮頸がん検診検討委員会委員長，新潟南病院 産婦人科

○児玉 省二

4) 「乳腺穿刺吸引細胞診におけるLuminal乳癌の細胞学的検討」

済生会新潟病院 病理診断科

○遠藤 浩之，西倉 健，樋浦賢太郎，花野 佑輔，竹下奈津子，三木 弘美

休憩 5分 14:45~14:50

一般演題Ⅱ 14:50～15:30

座長：新潟大学医学部病理組織標本センター 大橋 瑠子

5) 「膵腺房細胞癌2例の検討」

新潟県立中央病院 病理診断科

○八木 美菜, 池田 友美, 仮澤 彩佳, 柳原 優香, 上原 桂月, 酒井 剛

6) 「EUS-FNAで診断された脱分化型脂肪肉腫の一例」

新潟県立がんセンター新潟病院 病理診断科

○土田 美紀, 齋藤美沙紀, 畔上 公子, 弦巻 順子, 北澤 綾, 佐藤 由美, 木下 律子,
西村 広栄, 桜井 友子, 三尾 圭司, 西田 浩彰, 渡邊 玄, 川崎 隆

7) 「体腔液中への腫瘍細胞の出現とマクロファージの変化」

新潟大学医学部保健学科・新潟大学大学院保健学研究科¹⁾, 新潟大学医歯学総合病院 病理部²⁾

○須貝 美佳¹⁾, 高橋加奈絵²⁾, 池亀 央嗣²⁾, 横山 千明²⁾, 川口裕貴恵²⁾, 梅津 哉²⁾

8) 「天疱瘡2例のLBC法における細胞像の検討」

新潟大学医歯学総合病院 病理検査室(歯科)¹⁾,

新潟大学大学院医歯学総合研究科 口腔病理学分野²⁾

○丸山 智¹⁾, 山崎 学²⁾, 阿部 達也²⁾, 田沼 順一²⁾

休憩 5分 15:30～15:35

総 会 15:35～15:55

休憩 5分 15:55～16:00

特別講演 16:00～17:00

座長：新潟県臨床細胞学会 会長 田沼 順一

新潟県臨床細胞学会 前会長 榎本 隆之

『肺癌診療と呼吸器細胞診の展望』

北里大学医学部呼吸器外科学 主任教授 佐藤 之俊 先生

ASC-H判定の細胞像の考察 (第II報)

一般財団法人下越総合健康開発センター¹⁾, 新潟大学医学部病理標本センター²⁾,

新潟県立がんセンター新潟病院 病理部³⁾, 新潟県立新発田病院 病理部⁴⁾

姫路由香里¹⁾, 本間真由美¹⁾, 板垣由香里¹⁾, 大橋 瑠子²⁾, 渡邊 玄³⁾, 本間 慶一³⁾⁴⁾

全国的に展開している子宮頸部細胞診のLBC法だが、当センターでは2003年より導入し、細胞採取はブラシを使用している。

LBCのブラシ採取は、核濃染を伴う大型細胞集塊の出現が多く、特にN/C比上昇した小型細胞集塊には成熟扁平上皮細胞に加え頸管腺細胞、予備細胞が含まれ、また未熟化生細胞の活発な増殖所見が混在する場合の評価は困難な事が多くASC-Hとせざるを得ないと実感している。ASC-Hは、HSILを除外できない異型扁平上皮細胞で、全ASCの中の10%未満となるよう定められており、HSILを示唆する場合に限定され、細

胞としては、未熟な化生細胞、シート状に重積した細胞集塊、明らかな異型を示す修復細胞、強い委縮像等の場合があるとされている。

我々はこれまで、LBCのブラシ採取で出現し易いN/C上昇した核濃染を伴う小型細胞集塊を、異型所見に加え核分裂像が複数個ある場合は、よりHSIL判定とできる可能性について報告してきた。

今回、当センターで実施した子宮頸部細胞診で核分裂像所見を加味した期間のASC-H判定を集計し、組織診と照合できた症例について考察し、ASC-Hと判定せざるを得ない症例やHSILと判定できる症例について細胞像を提示する。

新潟県における対策型子宮がん検診の現況

新潟県生活習慣病検診等管理指導協議会子宮がん部会委員, 新潟南病院 産婦人科

児玉 省二

新潟県の対策型子宮がん検診の現況を評価し報告する。令和2年度の検診数は57,954名で、検体処理法別では液状検体法の97.7%に対し、直接法は7施設の2.3%であった。ベセスダ2001年で精度管理した過去の業績を反映したものであった。初診は33.4%に対し、再診は66.6%で推移している。検診受診率は12.3%、不適正標本は28名(0.05%)、ASC-USは394名(0.7%)、要精検率1.90%、精検受診率86.1%は例年と同様であった。病変発見は、CIN360名(人口10万103.5)、がん10

名(17.3)で年次推移に大きな変化はみられなかった。平成30年度の細胞診断では、AGC18名は、異常なし4名、腺系3名(AIS1名、IA1期2名)、体癌5名、CIN3 2名、CIN1名などであった。SCC14名は、CIN3 4名、IA1期2名、浸潤がん4名、未受診1名であった。腺癌9名は、腺系4名(AIS1名、IA1期1名、浸潤癌2名)、体癌5名であった。いずれも妥当な細胞診断結果であった。

新潟市の妊婦健康診査子宮頸がん検診成績

新潟市子宮頸がん検診検討委員会委員長, 新潟南病院 産婦人科

児玉 省二

平成28年度から導入された妊娠健康診査時の子宮頸がん検診について、新潟市で平成29年度は実態把握を開始し、平成30年度から細胞診要精検者の追跡把握が開始された。今回は令和元年度の細胞診成績を検証した。妊婦健診者は5,249名のうち、細胞診実施者は3,631名（69.2%）で、この年の一般健診者は10,858名であった。要精検結果

は、要精検者は109名、要精検率は3.0%であった。要精検受診者は101名、要精検受診率は92.7%であった。二次検診結果は、異常なし39名、CINはCIN 1：24名、CIN 2：5名、CIN 3：2名計31名、IA 1期扁平上皮癌は35歳代で円錐切除が施行された。がんの罹患率（人口10万対）は27.5で、一般健診27.7と同様であった。

乳腺穿刺吸引細胞診におけるLuminal乳癌の細胞学的検討

済生会新潟病院 病理診断科

遠藤 浩之, 西倉 健, 樋浦賢太郎, 花野 佑輔, 竹下奈津子, 三木 弘美

【はじめに】

乳癌サブタイプ分類におけるLuminal乳癌は大まかにLuminal A, Luminal B, Luminal HER2に分類されている。今回, Luminal乳癌の細胞学的特徴について検討した。

【対象と方法】

過去3年間に手術された乳癌症例189例のうち, 病理組織学的にLuminal乳癌と診断された156例中, 穿刺吸引細胞診と対比が可能であった138例を対象とした。これらLuminal乳癌でLuminal A型88例, Luminal B型37例, Luminal HER2型13例と分類された症例に対して, 組織所見(組織型, 核異型度, Ki67標識)と細胞所見(細胞形態, 核径, 核クロマチン, 核小体)を分類して, 腫瘍細胞の特徴を比較検討した。

【結果】

1) Luminal A型の88例は, 浸潤性乳管癌の硬性型40例, 腺管形成型23例, 充実型8例で, 粘液癌9例, 浸潤性小葉癌8例がみられ, 核異型度はGrade 1の症例が多く, Ki67標識率は20%未満であった。腫瘍細胞は比較的小型で大小不同に乏しく均一で, 緊満感のある核は細顆粒状

のクロマチンが密に増量, 核小体は認められなかった。

2) Luminal B型の37例は, 浸潤性乳管癌の充実型22例, 硬性型9例, 腺管形成型2例で, 浸潤性微小乳頭癌3例, 浸潤性小葉癌1例がみられ, 核異型度はGrade 2の症例が多く, Ki67標識率は30%前後となっていた。腫瘍細胞は大小不同を伴うが, 核は緊満感を呈して細顆粒状のクロマチンが密に増量, 核小体は認められなかった。

3) Luminal HER2型の13例は, 浸潤性乳管癌の硬性型7例, 充実型3例, 腺管形成型2例で, 浸潤性微小乳頭癌1例がみられ, 核異型度はGrade 3の症例がみられるようになり, Ki67標識率は30%程度であった。腫瘍細胞はLuminal Bの細胞所見に加えて, 核の相互封入像がみられ腫瘍細胞に, 核の切れ込みなどの核型不整を認めた。

【まとめ】

Luminal乳癌のLuminal A, Luminal B, Luminal HER2においては各々特徴的な細胞所見を呈し, 穿刺吸引細胞診にてある程度, 分類の推定が可能ではないかと考えられた。

膵腺房細胞癌 2 例の検討

新潟県立中央病院 病理診断科

八木 美菜, 池田 友美, 仮澤 彩佳, 柳原 優香, 上原 桂月, 酒井 剛

【はじめに】

膵腺房細胞癌は、腺房細胞への分化を示す膵外分泌腫瘍で、膵原発悪性腫瘍の約 1 % と非常にまれな腫瘍である。今回、超音波内視鏡下穿刺吸引法 (EUS-FNA) で膵腺房細胞癌と診断された症例 2 例を経験したので報告する。

【症例 1】

患者：70代 男性

臨床経過：腹痛、嘔吐あり前医受診。採血で CA19-9 上昇、CT で膵体尾部に腫瘤あり当院に紹介。当院 CT で左後腹膜上に粗大な腫瘤あり、膵尾部は腫瘤と分離できず、腸間膜リンパ節と思われる腫瘤が散見され、腹膜播種多発。MRI で膵尾部の腫瘤および腹膜播種は髄様の組織よりなる腫瘤と推測され、通常型の浸潤性膵管癌の典型像とは異なった。後日、EUS-FNA を施行した。

細胞所見：背景は清浄。孤在性や結合性が低下した集塊状に、小型の円形細胞を多数認めた。N/C 比大、核形不整、明瞭な核小体、2 核形成、細胞質は好酸性、顆粒状であった。また、血管結合織を軸にした偽乳頭状構造を認めた。

組織所見：中等量の胞体を有する円形細胞の密な充実性増殖巣で、血管結合織を取り囲むような構造を認めた。

免疫染色の結果、内分泌マーカー (-)、 β -catenin (核-)、bcl-10 (+)、 α 1-antitrypsin (+) であ

り、腺房細胞癌と診断された。

【症例 2】

患者：70代 男性

臨床経過：腹痛で前医受診。CT で膵頭部に結節を認め当院に紹介。当院 CT で膵体部から腹側に突出する内部に嚢胞成分を含む不整形腫瘤を認め、画像診断は膵癌疑い、多発リンパ節転移、腹膜播種疑いであった。後日、EUS-FNA を施行した。

細胞所見：背景に壊死物質 (+)。孤在性や結合性が低下した集塊状に、小型の類円形細胞を認めた。N/C 比大、核形不整、明瞭な核小体、2 核形成、細胞質は好酸性、顆粒状であった。

組織所見：比較的均一、胞体はやや好酸性な円形細胞の充実～索状増殖巣を認めた。

免疫染色の結果、内分泌マーカー (-)、 β -catenin (核-)、bcl-10 (+)、 α 1-antitrypsin (+) であり、腺房細胞癌と診断された。

【まとめ】

膵腺房細胞癌は、非常にまれな膵原発悪性腫瘍で、多彩な像を呈することが知られている。細胞診断上では特に、神経内分泌腫瘍、solid pseudopapillary neoplasm との鑑別が必要となるが、細胞所見の詳細な観察により、膵腺房細胞癌の推定は可能であると考えられる。

EUS-FNAで診断された脱分化型脂肪肉腫の一例

新潟県立がんセンター新潟病院 病理診断科

土田 美紀, 齋藤美沙紀, 畔上 公子, 弦巻 順子, 北澤 綾, 佐藤 由美, 木下 律子,
西村 広栄, 桜井 友子, 三尾 圭司, 西田 浩彰, 渡邊 玄, 川崎 隆

【はじめに】

脱分化脂肪肉腫は主に後腹膜に発生する稀な腫瘍であり、予後不良であるとされている。脱分化成分の組織像は多彩なため、あらゆる肉腫が鑑別に上がりうる腫瘍である。今回我々は、EUS-FNAで診断された後腹膜発生の脱分化型脂肪肉腫の一例を経験したので報告する。

【症例・経過】

50歳代, 男性. 50歳代, 男性. 上腹部違和感を主訴に近医受診. 腹部エコーで腹部腫瘤を指摘され前医紹介受診. CT画像でリンパ腫, GIST疑いにて当院紹介受診. 診断から2ヶ月後に腫瘍摘出術施行. 術後3ヶ月, CT画像で局所再発・肝転移・腹膜播種が認められ術後5ヶ月で永眠.

【細胞所見】

圧挫標本では、きれいな背景に結合性の強い大小の集塊で出現し、異型細胞は楕円形～紡錘形核で胞体は不明瞭、核の流れのある配列を認めた。

組織浮遊液では血液細胞を背景に異型細胞は小集塊～小集団～散在性に出現していた。胞体はLG好性で類円～紡錘形、一部不明瞭。核は類円～楕円～紡錘形で大小不同、核偏在性、核形不整、クロマチン増量、明瞭な核小体を認めた。

細胞診ではClass V Malignant cells, 悪性の間葉系腫瘍を考えたが、組織型の鑑別は困難であった。

【組織像】

EUS-FNAの組織像では、不規則な配列を示す紡錘形～類円形細胞を認めた。

核の大小不同や核形不整、明瞭な核小体を示す細胞やクロマチン濃染もみられ、細胞診同様の所見がみられた。免疫組織化学の結果、MDM2, CDK4, p16は陽性を示し、脱分化脂肪肉腫と最終診断された。

【考察】

脱分化脂肪肉腫は高齢者の後腹膜に好発し、巨大な無痛性腫瘍として出現することが多いとされている。組織学的に高分化脂肪肉腫に隣接して様々な組織学的グレードを示す肉腫成分が認められるもので、典型的には高悪性度の脱分化成分であるが低悪性度の脱分化成分も含まれる。大部分の症例でMDM2, CDK4遺伝子, p16の増幅がみられる。

【結語】

EUS-FNAで診断された脱分化脂肪肉腫の一例を経験した。

本症例の細胞診では間葉系腫瘍であると考えましたが、組織型の推定までには至らなかった。脱分化脂肪肉腫の脱分化成分の組織像は多彩なため、あらゆる肉腫が鑑別に挙がりうる腫瘍であるが、臨床情報や採取部位などを十分に考慮し、鑑別診断を挙げるのが重要であることを再認識した症例であった。

体腔液中への腫瘍細胞の出現とマクロファージの変化

新潟大学医学部保健学科・新潟大学大学院保健学研究科¹⁾,

新潟大学医歯学総合病院 病理部²⁾

須貝 美佳¹⁾, 高橋加奈絵²⁾, 池亀 央嗣²⁾, 横山 千明²⁾, 川口裕貴恵²⁾, 梅津 哉²⁾

【背景】

体腔液細胞診は腫瘍細胞の有無を軽微な侵襲で迅速に判定できる。体腔液細胞診の目的は腫瘍細胞の検出であるが、体腔液中には多くの炎症細胞も出現しその1つとしてマクロファージがある。近年、マクロファージを含む免疫細胞と種々病態との関連が注目され、がん微小環境におけるマクロファージの関与もその1つである。腫瘍関連マクロファージ (Tumor-associated macrophages, TAM) は多くの腫瘍において腫瘍促進、免疫システムからの攻撃回避に関与する。マクロファージには炎症促進型のM1型、炎症抑制、恒常性維持を担うM2型に大別され、病態の進展に応じてM1型-M2型間の移行がとめどなく行われている。しかしM1型、M2型マクロファージの形態の差異については不明である。また、体腔液細胞診において、マクロファージの形態変化と病態との関連も明らかではない。そこで体腔液中のマクロファージの形態変化と出現の多寡について病態との関連を明らかにすることを目的に検討を行った。

【対象】

新潟大学医歯学総合病院病理部にて標本作製され細胞診が施行された腹水15例および胸水23例、計38例。うち腫瘍細胞陽性は腹水8例、胸水11例である。標本作製方法はいずれもBDシユアパス™液状化検体細胞診システムである。

【方法】

対象症例の細胞診断が行われた標本について、カバーガラス剥離後免疫細胞化学染色を行った。汎マクロファージマーカーとして抗Iba-1、マクロファージのphenotypeの同定のためのM1マーカーとして抗CD11c、M2マーカーとして抗CD163を使用した。パパニコロウ染色で観察したマクロファージの形態と、免疫細胞化学的染色を施行した標本で観察したphenotypeと細胞形態と出現態度を比較し、腫瘍細胞の有無とマクロファージの形態変化の関連について検討した。

【結果】

体腔液中ではM1型とM2型には出現形態に差がみられた。また、腫瘍細胞の有無とマクロファージの形態にも変化があることが見出された。

天疱瘡 2 例のLBC法における細胞像の検討

新潟大学医歯学総合病院 病理検査室 (歯科)¹⁾,

新潟大学大学院医歯学総合研究科 口腔病理学分野²⁾

丸山 智¹⁾, 山崎 学²⁾, 阿部 達也²⁾, 田沼 順一²⁾

【背景】

尋常性天疱瘡は、皮膚粘膜における自己免疫性水疱形成性疾患の一型であるが、口腔粘膜病変として初発することが多いことから、口腔粘膜細胞診で初めて診断されることが考えられる。細胞像は、棘融解を起こした細胞 (Tzanck細胞) が集簇状あるいは散在性に認められ、これらの細胞は比較的N/C比が高く、小型で明瞭な核小体を有するとされているが、時にHISLやSCCにおいて出現する深層型異型細胞との区別など、口腔粘膜上皮の腫瘍性病変との鑑別が問題となる。

【目的】

天疱瘡 2 例のLBC法における細胞像を見直すことで、口腔粘膜上皮の腫瘍性病変との鑑別点を中心に検討した。

【結果】

天疱瘡の 2 例はともに、病理組織像では被覆粘膜上皮の傍基底層から棘細胞層において棘融解がみられ、上皮内水疱が形成され、水疱内にはTzanck細胞が散見された。IgGの免疫染色では、

水疱に面する棘細胞間のデスモゾームに一致したIgG沈着がみとめられた。細胞像では、細胞質の光輝性の増加を伴う角化型異型細胞や異型深層細胞に相当すると考える細胞がみとめられ、特に前者は扁平上皮癌との鑑別を困難とする要因の一つであると考えられた。また後者はN/C比の増大と腫大した核小体を入れた細胞であるが、核クロマチンの増加は明らかでなく、さらに細胞輪郭の不明瞭化とともに小突起状やブラシ状の形態の特徴がみられた。細胞辺縁の不明瞭化は、天疱瘡の病態であるIgG自己抗体が表皮細胞間接着因子デスマogleインに結合し、その接着機能を阻害することに基づく所見と考え、扁平上皮癌の異型深層細胞との鑑別に有用である可能性が示唆された。

【結論】

口腔細胞診による天疱瘡の診断において、Tzanck細胞の形態的な特徴に注目することが、治療法の異なる扁平上皮癌などの腫瘍性病変との鑑別点の一つになると考えられた。

そ の 他

新潟県臨床細胞学会 会則

第1章 名称と事務局

第1条 本会は、新潟県臨床細胞学会と称する。

第2条 本会を次の所在地におき、本所在地を事務局とする。

〒951-8514 新潟市中央区学校町通2番町5274番地

新潟大学大学院医歯学総合研究科 口腔病理学分野

第2章 目的と事業

第3条 本会は新潟県における臨床細胞学の発展と普及を図ること。

第4条 本会は前条の目的を達するため次の事業を行う。

1. 総会および学術集会の開催
2. その他本会の目的達成のため必要な事業

第3章 会員

第5条 新潟県に在住または在籍する公益社団法人日本臨床細胞学会会員および参加希望者をもって本会の会員とする。

第6条 会員は、本会が開催する集会に関する通知をうけ、集会に出席して業績を発表し、発言することができる。ただし、学術集会の筆頭発表者は会員に限る。

第7条 本会発展のため偉大な功労のあった会員で、満65歳に達した会員を名誉会員、功労会員に推薦することができる。名誉会員、功労会員は役員会に出席し意見を述べることができるが、議決権を有しない。

第8条 本会の事業に賛同し、寄付その他の援助を与える団体または個人を賛助会員とすることができる。

第9条 会員が退会、転居または職場を異動したときは速やかに事務局に通知しなければならない。

第10条 会費について

1. 会員は毎年3月末日までに会費を納入しなければならない。
2. 名誉会員・功労会員は会費を納めることを要しない。
3. 継続して2年以上会費を滞納し、督促に応じない場合は退会とみなす。

第4章 役員

第11条 本会に下記の役員をおく。

1. 会 長 1名
2. 幹 事 15名以内
3. 会計監事 2名

第12条 会長は、公益社団法人日本臨床細胞学会理事、評議員および細胞診専門医のうちより互選し、幹事と会計監事は会長が委嘱する。会長は、選出年の3月31日現在満65歳を超えないものとする。

第13条 会長は本会を代表し、会務を主宰する。

第14条 会長は必要に応じて役員会を招集できる。

第15条 役員任期は3年とする。ただし再任を妨げない。

第5章 会議

第16条 本会は原則として毎年1回、新潟県臨床細胞学会総会ならびに学術集会を開催する。

第17条 学術集会は、新潟県臨床細胞学会学術集会と称する。

第18条 会長は活動状況を年1回文書で、公益社団法人日本臨床細胞学会に報告しなければならない。

第19条 会長は、新潟県臨床細胞学会学術集会以外に随時研修会などを開催することができる。

第6章 会計

第20条 本会の会計は、会費、寄付金等をもって充当する。

第21条 会費の額および納入方法は、役員会にはかつて会長が定める。

第22条 本会の会計は、担当幹事が管理する。

第23条 本会の会計は、毎年4月1日に始まり翌年3月31日に終わる。本会の決算は、毎会計年度終了後会計監査をへて、総会の承認を得る。

第7章 会則の変更

第24条 この会則の変更は、役員会の決定によって行われ、総会の承認を得る。

細則

- 本会則は、昭和59年1月21日から実施する。
- 会費は令和5年度より、年5000円とする。

改訂

平成9年3月14日

平成17年4月24日

平成25年7月13日

平成26年5月24日

平成29年7月1日

令和4年7月2日

新潟県臨床細胞学会 投稿規定

1. 投稿資格

本学会員の原著，総説および症例などの発表をすることを目的とする。

原則として投稿者は共著者も含め本学会に所属する学会員に限るが，当学会から依頼した場合はこの限りではない。

2. 掲載論文

1) 論文の種類は総説，原著，症例報告などとする。

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）が遵守されていること。

4) 論文の著作権は本学会に帰属する。

5) 論文投稿に際し，論文の末尾（文献の前）に利益相反の有無を明記すること。

3. 投稿形式

1) 原則として電子投稿とするが，控えとして印刷したものを事務局へ送付すること。

2) 電子投稿の送り先は，新潟県臨床細胞学会事務局のアドレスとする。

4. 執筆要項

1) 文章と文体

① 用語は原則和文とする。

② 平仮名，常用漢字，現代仮名づかいを用いる。ただし，固有名称や一般に用いられている学術用語はその限りではない。

③ 度量衡単位はcm, mm, μ m, ml, l, g, mgなどCGS単位を用いる。

④ 句読点は，カンマ「,」及びピリオド「.」（全角）を用いる。

⑤ 基本的に文中の数字（暦の表記や数値のデータ等）は半角とし，文章の一部にあたる数字は全角とする。例えば，2010年の数字は半角，第1，第2などは全角とする。

⑥ 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，化学用語については原語を用いる。大文字は固有名称およびドイツ語の名詞の頭文字に限る。

⑦ 医学用語は日本臨床細胞学会の「細胞診用語解説集」に準拠すること。また，その略語を用いても良いが，はじめに完全な用語を書き，以下に略語を用いることを明らかにする。

2) 原稿の書き方

原稿はワープロを用い，A4判縦に横書きし，1行25字で20行1枚におさめる。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, JPEG, Excel, PowerPoint. なお, 印刷に必要な写真の解像度は, 雑誌掲載サイズで300 dpi以上が目安である。

4) 総説, 原著, 症例報告の様式

① 構成

原稿には通し頁番号をふる。タイトルページ(1枚目)には, 論文の種別, 和文の表題, 著者名, 所属を明記する。

② 著者

著者名は直接研究に携わった者のみ限定する。

③ 本文および枚数制限

a. 原著・総説

本文, 文献は原則15枚以内とする。

図・表(写真を含まず)は5枚以内とする。

b. 症例報告

本文, 文献は原則10枚以内とする。

図・表(写真を含まず)は5枚以内とする。

c. 文献

a. 主要なものに限る。

原著は30編以内, 症例報告は15編以内とする。総説については特に制限を設けない。

b. 文献表記の詳細については, 日本臨床細胞学会投稿規定に準ずる。

④ 図・表・写真

図・表・写真には番号をつけ, 本文中に挿入すべき位置を明示する。

顕微鏡写真には倍率を付する。写真へのスケールの挿入が望ましい。

写真は原則カラーとする。ただし, 採否は編集会議で決定する。

5. 別刷

別刷は実費印刷とする。校正時に部数を明記して申し込む。

6. 論文の審査

投稿論文は編集会議等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。

7. その他

発行後の原稿は, スライドを除き原則返却しない。

改訂 令和4年8月2日

《2022年度 研修会単位》

研修会名	開催日	JSC単位	IAC単位 ^{※1}
第39回新潟県 臨床細胞学会学術集会	2022年7月2日 フルリモート開催	10	4
第13回新潟県 臨床細胞学会研修会	2022年9月3日	5	4

※1 IACの更新時はカテゴリー2で申請してください。

研修会単位は、新潟県臨床細胞学会ウェブサイトでもご覧いただけます。

《事務局からのお知らせ》

●年会費について

2023年度より年会費が5,000円に変更されます。 それに伴い、学術集会参加費は不要となります。

ご理解のほどよろしくお願いたします。

新潟県臨床細胞学会に所属することにより所定の単位を取得できます。所属していない場合は、学術集会・研修会の出席単位も認められませんのでご注意ください。

会則 第10条に「継続して2年以上会費を滞納し、督促に応じない場合は退会とみなす」とあります。

会費未納がある方は、早目に納入をお願いいたします。

●メーリングリスト参加のお願い

本会の事務連絡は、基本的にメーリングリストにて行います。 是非メーリングリストへのご参加をお願いいたします。まだご登録いただいていない方は、メールにて事務局までご連絡ください。

●新潟県臨床細胞学会ウェブサイトについて

新潟県臨床細胞学会ウェブサイトURL <https://shinsen-mc.co.jp/jsccngt/>

会員ページには研修会画像が掲載してあります。

画像をご覧になるためには各自任意のパスワード設定が必要です。

未設定の会員の方は、パスワード設定用のURLをお伝えいたしますので、事務局までご連絡ください。

なお、会員ページ登録はメーリングリストとは連動しておりません。

●会報 投稿規定について

査読制となり所定の単位が取得できます。

詳細は投稿規定のページをご覧ください。

●会員情報の変更・入会・退会について

所属変更・改姓・入会・退会等がございましたら、お手数ですが、早めに公益社団法人日本臨床細胞学会事務局と本会事務局のそれぞれにご連絡をお願いいたします。

●国際細胞学会細胞検査士C.T. (IAC) について

資格を取得の方で、名簿に記載漏れのある方・新規に取得・退会の方は事務局までご連絡ください。

新潟県臨床細胞学会事務局

〒951-8514 新潟市中央区学校町通2-5274

新潟大学大学院 医歯学総合研究科

口腔病理学分野内 担当：山崎 学

Email: jscc-ni@dent.niigata-u.ac.jp

TEL: 025-227-2837

FAX: 025-227-0805

病理診断業務支援システム
エフジェイウイング

fj wing

医療システム専門メーカーとして長年培ってきた経験と
お客様の声を常にフィードバックし進化し続けるシステムをご提供します。

医療機関向けソフトウェア開発・販売

fuji 株式会社 富士テクノサプライ
techno supply

 0120-181-258

〒359-1141 埼玉県所沢市小手指町 5-16-6 ドルチェE小手指 101

TEL:04-2968-5231 FAX:04-2968-5232

ホームページ : <https://www.fjts.info>

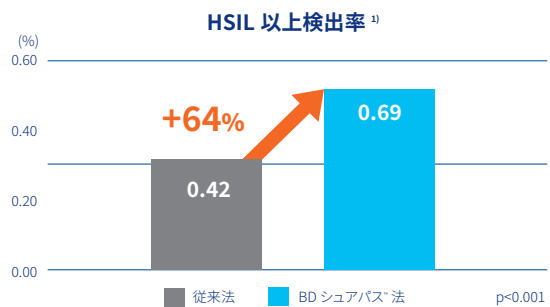
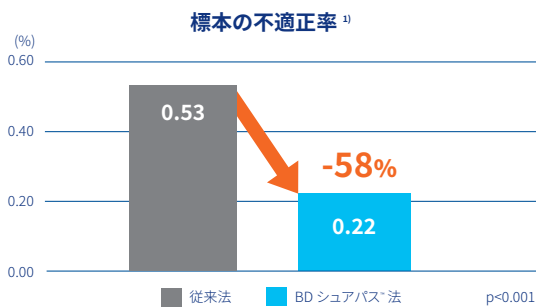


BD シュアパス™ 液状化検体細胞診システム

細胞診の真価。
明日の命のために、今できること。

受診者のための BD シュアパス™ 法

1. 従来法と比較して不適正標本が有意に減少しています¹⁻⁶⁾
2. 従来法と比較して HSIL (高度扁平上皮内病変) 以上の検出率が有意に向上しています¹⁻⁵⁾
3. BD シュアパス™ 法による細胞診検査は浸潤性子宮頸がんに進展するリスクを低減できる可能性があることが報告されています⁷⁾



製造販売元

日本ベクトン・ディッキンソン株式会社
〒960-2152 福島県福島市土船字五反田1番地
本社: 〒107-0052 東京都港区赤坂4-15-1 赤坂ガーデンシティ
カスタマーサービス BD-eDial@bd.com

bd.com/jp/

Reference

1. BD Totalys™ SlidePrep Product Insert 2. Nance KV. Evolution of Pap Testing at a Community Hospital A Ten Year Experience. Diagnostic Cytopathology. 2007; 35(3):148-153. 3. Akamatsu S. et al. A Comparison of Liquid-Based Cytology with Conventional Cytology in Cervical Cancer Screening. Acta Cytologica. 2012. DOI 10.1159/000337641 4. 黒島雅元ら. 沖縄本島中部地区市町村子宮頸がん検診へのLBC全面導入効果—従来法とLBC法の比較検討—. 日臨細胞誌. 2016; 55(3):137-141. 5. Rozemeijer K. et al. Cancer Causes Control. 2016; 27:15-25. DOI 10.1007/s10552-015-0678-1 6. Fontaine D. et al. BMJ Open 2012;2:e000847. doi:10.1136/bmjopen-2012-000847 7. Rozemeijer K. et al. BMJ 2017; 356:j504. http://dx.doi.org/10.1136/bmj.j504



BD, the BD Logo and シュアパス are trademarks of Becton, Dickinson and Company or its affiliates.
© 2022 BD. All rights reserved.

CROSSWILL MEDICAL



ともに繋いでいく。
ともに育んでいく。

クロスウィルメディカル株式会社

本 社 : 〒950-8701 新潟市東区紫竹卸新町 1808-22

事業所 : 秋田・大館・横手・山形・酒田・鶴岡・高崎・さいたま・熊谷・佐倉・虎ノ門
新潟・長岡・上越・佐渡

U R L : <https://www.crosswill.co.jp/>

よっしゃ！よっしゃ！のよしゃです。

光学機器を取り扱い 60 年、技術のよしゃです。

かたくなに計測器のよしゃです。

計測機の  株式会社 **よしや**

〒950-0962 新潟市中央区出来島2丁目12-12

TEL (025) 284-2431

FAX (025) 284-2015

E-mail: yoshiyaa@d5.dion.ne.jp



Life and Technologies...

私たちアズサイエンスは、
科学機器・産業機器・医療機器・医薬品・試薬販売を通して、
地域社会の健康増進と産業の発展に寄与することを目的としています。

主要営業品目

- 医薬品 ○医療材料 ○医療機器 ○病院設備 ○臨床検査薬 ○検査システム
- 画像関連機器 ○ネットビジネス ○フィールドサービス

- ライフサイエンス関連試薬・機器 ○環境計測機器・分析装置
- 自動化・省エネ関連機器 ○理化学機器・消耗品 ○試験研究用試薬
- 工業薬品・資材 ○工業計測器 ○真空装置
- 光学機器 ○設備全般 ○試験器 ○測定器

アズサイエンス株式会社

松本本社：長野県松本市村井町西2-3-35

TEL 0263-58-0021

東京本社：東京都江東区石島2-14 lmasRiverside 2F

TEL 03-5843-8155

東京・西東京・横浜・埼玉・千葉・宇都宮・高崎・つくば・水戸
仙台・山形・秋田・松本・長野・甲府・新潟・名古屋
大阪・金沢・御殿場・小田原・静岡

<http://www.azscience.jp>



編集兼 発行人
新潟県臨床細胞学会
会長 田 沼 順 一

発行所
新潟市中央区学校町通二一五二七四
新潟大学大学院医歯学総合研究科
口腔病理学分野内
新潟県臨床細胞学会
電話(〇二五)二二七二八三七

印刷所
新潟市中央区南出来島二一―二五
株式会社
電話(〇二五)二八五―三三二一