

〔原著〕 高分化型肝細胞癌の穿刺吸引細胞診

—細胞学的診断に関する診断基準について—

今野 暁 男 佐藤 恒 信
長尾 俊 孝 近藤 福 雄

(1994年4月11日受付, 1994年12月16日受理)

要 旨

高分化型肝細胞癌（以下・高分化型肝癌）の細胞診での診断基準の設定を行った。穿刺吸引生検より得られた20例の高分化型肝癌と、対照用として非癌部肝組織の生検組織診像と、同時に作製した捺印細胞診像を比較対比し、種々の細胞学的異型要素を検討した。高分化型肝癌に出現する異型要素として、N/C比の増大、核の大きさの均一性、核小体の明瞭化、クロマチンの不均等分布、不整索状構造、小腺管形成、細胞境界の不鮮明化および異型裸核細胞の出現の8項目を設定し、それぞれの出現頻度と診断上の意義を検討した。

その結果、異型要素中重視されるのは、N/C比の増大、核の大きさの均一性、不整索状構造および小腺管形成の4項目で、これらを高分化型肝癌の四主徴と判断した。このうち3項目が陽性ならば高分化型肝癌の診断は可能と考えた。その結果、生検組織診との一致率は61.1% (11/18)となった。

また、肝癌細胞診の有用性と診断率向上に関して考察を加えた。

Key words: 肝, 細胞診, 高分化型肝細胞癌, 診断基準

略語一覧: N/C比, nuclear/cytoplasmic ratio

I. 緒 言

最近、画像診断の進歩により、肝の小腫瘍性病変が容易に発見され、その確定診断のため生検が行われる機会が多くなった。当初は高分化型肝癌に関しては生検組織診断にて診断困難とされる症例が数多く経験された。しかし、症例の蓄積と臨床経過との対比により、最小肝癌に出現する組織学的特徴が次第に明らかにされ、その診断率も向上してきた。

ところで、穿刺吸引生検では組織診標本と同時に細胞診標本が作製可能であり総合診断の一助として有力な診断法となりうるはずである。しかし、現状では、細胞診での高分化型肝癌の診断基準は未だに確立していない。したがって、高分化型肝癌の形態学的特徴を単独でまとめた報告例は少なく、系統的な検討は未だなされてい

いとってよい。

今回、穿刺吸引生検により作製した同一腫瘍の組織診標本と細胞診標本の比較検討を行い、高分化型肝癌の細胞診上の異型要素について検討した。

II. 材料と方法

1985年10月より1989年5月、1992年5月より1993年4月までに千葉大学第一内科において、超音波映像下に肝組織生検を施行し、千葉大学第二病理において、病理組織診断にて肝硬変を背景に発生して高分化型肝癌とされた20症例を対象とした。平均年齢は61.3歳 (54~75歳)、性別は男性15例、女性5例であった。腫瘍径は平均18.9 mm (10~30mm)であった。対照として、同時に生検された非癌部肝硬変組織を用いた。超音波映像下に21ゲージ生検針を用いて病変部に刺入し、穿刺吸引された

千葉労災病院病理部

Akio KONNO, Tsunenobu SATO, Toshitaka NAGAO and Fukuo KONDO: Fine Needle Aspiration Cytology of Well Differentiated Hepatocellular Carcinoma.
Division of Pathology, Chiba Rosai Hospital, Ichihara 290.
Received April 11, 1994, Accepted December 16, 1994.

表 1. 高分化型肝癌および非癌部肝硬変組織に見られる細胞学的異型要素の出現率

症例数	N/C 比 の増大	核の大きさ の均一性	核小体の 明瞭化	クロマチン 不均等分布	不整索状 構造	小腺管 形成	細胞境界の 不鮮明化	異型裸核 細胞の出現
高分化 型肝癌 (%)	18 94.4	16 88.9	11 61.1	9 50.0	11 61.1	9 50.0	11 61.1	10 55.6
非癌部 肝組織 (%)	15 33.3	4 26.7	4 26.7	3 20.0	1 6.7	0 0	3 20.0	3 20.0

組織をまず最初に捺印細胞診用にスライドグラス上に軽く押し付け塗抹し、直ちに湿固定して、Papanicolaou染色を行い、残りを10%ホルマリン固定液に入れ組織診用とした。乾燥標本は May-Grünwald Giemsa 染色を行った。

肝の穿刺吸引細胞診で出現する細胞所見を以下の8項目とした。そしてどの項目が良性悪性の鑑別に重要であるかを検討した。

- 1) N/C 比の増大
- 2) 核の大きさの均一性 (大小不同の有無)
- 3) 核小体の明瞭化
- 4) クロマチンの不均等分布
- 5) 不整索状構造
- 6) 小腺管形成
- 7) 細胞境界の不鮮明化
- 8) 異型裸核細胞の出現

III. 結 果

A) 細胞採取率

細胞診標本の作製が可能であり、細胞診診断を下すことが出来る細胞量が塗抹されていた症例は、肝癌結節20例中18例(90%)であり、非癌部肝組織では15例(75%)であった。

B) 高分化型肝癌の生検組織所見

病理組織学的診断は全症例、千葉大学第二病理において高分化型肝癌と診断されたものであり、その生検組織の病理組織学的特徴は、索の厚さ1~2層(正索状型)で、N/C 比が高く、細胞密度は増加し、かなりの程度で小腺管形成が認められる。核の過密化ははっきりしているところとしないとところが混在し不規則である。核は核縁が明瞭で、クロマチンは粗く、目立つ。核分裂像はほとんど見られない。核小体は小さいが数を増して、周囲にハローも見られた。細胞質内に脂肪沈着、淡明化も見られ、核内には空胞変性も認められた。

C) 異型要素の出現率

表1は高分化型肝癌と非癌部において先に述べた8項目の細胞学的異型要素の出現率を示したものである。

1) N/C 比の増大

高分化型肝癌の組織診では核の過密化(細胞密度の増大)は重要な条件となるが核の重積像は観察しにくい。肝癌細胞診では、N/C 比の増大と、核の極性の乱れから核配列の異常(不規則性)が見られ、核間距離の短縮や不整、核の重積する所見が認められた。また、細胞集塊の内部では、細胞が密に集合する部分と疎に配列する部分が混在し配列は均一ではなかった(図1. A)。対照の非癌部肝組織では、2核細胞がかなり目立つが、肝癌では少なかった。N/C 比の増大は高分化型肝癌で94.4%(17/18)に認められ、非癌部では33.3%(5/15)の出現率であった。

2) 核の大きさの均一性

高分化型肝癌では核の大きさはほぼ均一に近く、大小不同が目立たないのが特徴的であった(図1. B)。細胞診では核の大小不同はむしろ非癌部に多く認められた。高分化型肝癌では核の大きさの均一性を88.9%(16/18)に認めた。非癌部では26.7%(4/15)に過ぎなかった。

3) 核小体の明瞭化

高分化型肝癌の核小体に関しては、光輝性、好酸性に明瞭化して認められる場合と、はっきりしない場合とがあった。核小体の明瞭化は高分化型肝癌で、61.1%(11/18)に、非癌部で26.7%(4/15)に認めた。明瞭化している場合は、変性細胞を除けば細胞のほぼ全核内に認められた。対照では、輪郭がやや不明瞭となりくすんだ型として認められた。

高分化型肝癌では、焦点の上下動により隣接する核内で核小体の明瞭化が変動する、所謂シーソー現象が見られた。対照では核小体の出現率が半数以下と少なく、焦点もほぼ同一平面上に合う特徴が見られた。

4) クロマチンの不均等分布

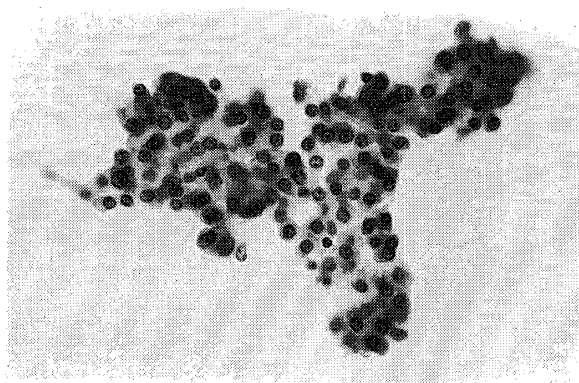


図 1. A 核間距離の不整, 核の重積性を伴う肝癌細胞集塊 (Pap. 染色, $\times 100$)

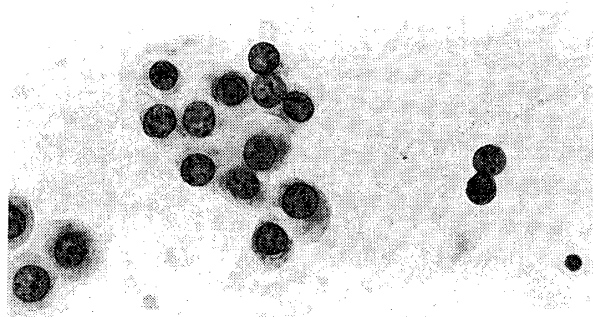


図 2. A クロマチンの不均等分布と異型裸核を伴い軽度に肥大した肝癌細胞核 (Pap. 染色, $\times 200$)



図 1. B 2層性の索状構造を呈し, ほぼ均一に近い核と核小体の明瞭化を伴う肝癌細胞集塊 (Pap. 染色, $\times 150$)

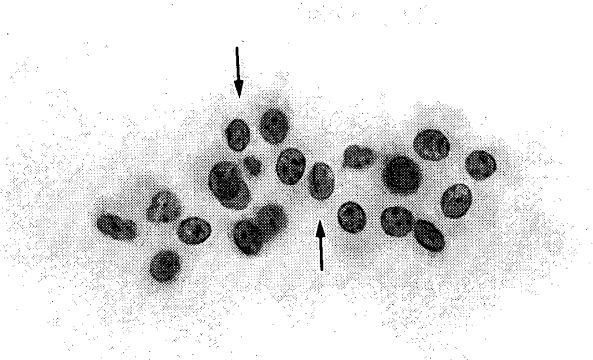


図 2. B 肝癌細胞核縁の陥凹とグルーピング (矢印) を伴う核の異常 (Pap. 染色, $\times 200$)

高分化型肝癌では, 核は円形から類円形で, 張切った感じが特徴的である。クロマチンは核周辺部でやや濃染する不均等分布と, ヘテロクロマチンが核縁側に粗顆粒状に凝集する所見が見られた (図 2. A)。核縁はほとんどが円滑であり核縁の不整, 不規則な肥厚も見られないが, 輪郭は明瞭であった。しかし, ときに細胞集塊内の数個の核に微細な所見として, 核縁の1箇所に僅かな陥凹が見られ, 核内ではグルーピングとして捉えられる症例も認められた (図 2. B)。対照では軽度にクロマチンの細顆粒状の増加を認めたが, 核内に均等に分布していた。これらのクロマチンの不均等分布は高分化型肝癌で, 50% (9/18), 非癌部では20% (3/15) に認められた。

5) 不整索状構造

不整索状構造とは, 一見正索状に近い構造を呈するが, 平面的には不規則に索の幅が変化しながら蛇行し, 立体的に観察すると索構造全体が波のようにならねている状態であり, 焦点の上下動により核がシーソーのごとく交互に出没する現象として捉えられ, 高分化型肝癌で61.1

% (11/18) に認められた (図 3. A)。同時に他の異型要素として, 小腺管形成, 核小体の明瞭化等を伴っていた (図 3. B)。非癌部ではこの変化は6.7% (1/15) に見られたが, 他の異型要素を伴わなかった。

6) 小腺管形成

癌細胞がロゼット状に配列する変化は, 組織診上, 小腺管形成として明瞭に捉えられたが, 細胞診では内腔側の細胞質辺縁が不鮮明化し, 核は類洞側に偏在する特徴を伴っていた。10個以上の核で形成された腺管形成は一つでも陽性とし (図 4. A), 5個以上の核の集合があり, 管腔様形成を認めるが, 核間距離の見られるものを不完全型 (図 4. B) とし, これが三個以上を陽性とした。高分化型肝癌で50% (9/18) に小腺管形成を認めたが, 非癌部では認められなかった。

7) 細胞境界の不鮮明化

細胞質の泡沫化により不鮮明化する症例 (図 5. A) と, 細胞質が豊富で好酸性顆粒状を呈してライトグリーンに濃染するが, 辺縁部で, 泡沫化, 脂肪化を伴って細胞境界が不鮮明化する症例が認められた (図 5. B)。

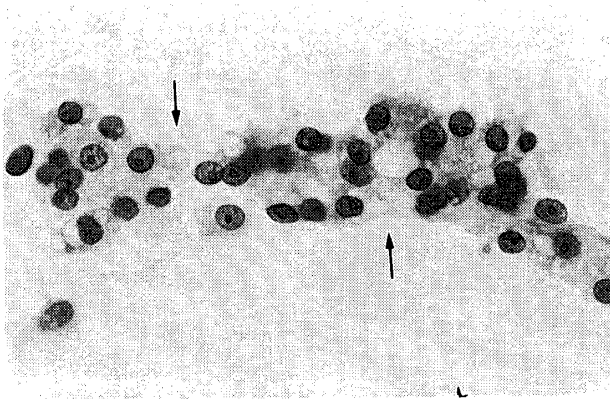


図 3. A 2層性の不整索状構造を示し、核小体の明瞭化、細胞質の脂肪化、泡沫化を伴う(矢印)肝癌細胞(Pap. 染色, ×200)

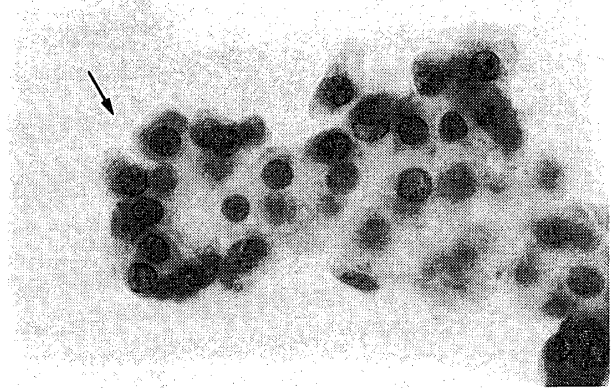


図 4. A 小腺管形成(完全型)(矢印)と不整索状構造(Pap. 染色, ×200)

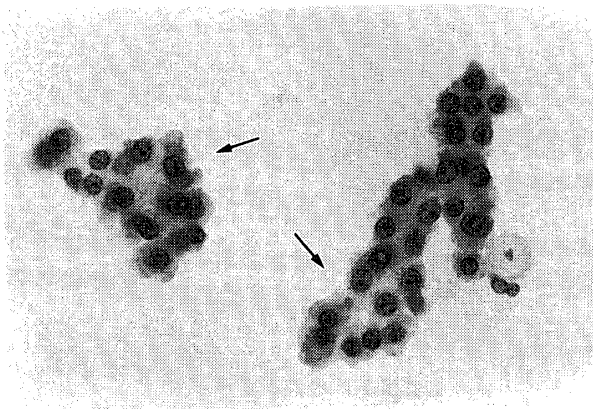


図 3. B 同一肝癌標本内に見られた不整索状構造と小腺管形成(矢印)(Pap. 染色, ×150)

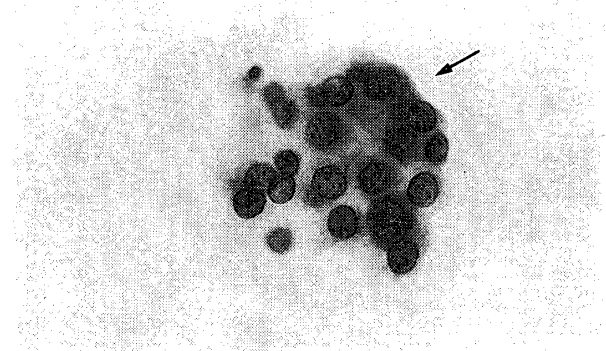


図 4. B 小腺管形成(不完全型)(矢印)(Pap. 染色, ×200)

明らかな脂肪化は27.8% (5/18)に見られた(図 5. C)。対照では細胞境界は比較的明瞭であり、所謂、honey-comb 構造を呈していた。半数以上の細胞に不鮮明化を認めた場合に、陽性と見做すと、高分化型肝癌では61.1% (11/18)、非癌部では20% (3/15)の出現率であった。

8) 異型裸核細胞の出現

裸核の出現に関しては、肝癌、非癌部で認められたが、核小体の明瞭化や、均一同大に近い核でクロマチンの粗凝集を伴う裸核は異型要素と判定した。高分化型肝癌では55.6% (10/18)、非癌部で20% (3/15)に認めた。

D) 正診率

表 2 は、各異型要素の診断的有用性を示したもので、組織診との正診率では、N/C 比の増大、核の大きさの均一性は、各々81.8%となり、小腺管形成、不整索状構造の2項目は70%以上、また、特異性で小腺管形成、不

整索状構造は100%、93.3%であった。N/C 比の増大、核の大きさの均一性は特異性では低かったが、組織診との正診率では高く、高分化型肝癌の細胞診においてスクリーニング上重要な項目と考える。N/C 比の増大、核の大きさの均一性、小腺管形成、不整索状構造の4項目は正診率、特異性から高分化型肝癌の四主徴となりうると考えた。そして、四主徴のうち3項目以上が陽性を示した症例を、高分化型肝癌とする診断基準を設定した場合、61.6% (11/18)の正診率であった。四主徴揃った症例は7例であり、三主徴陽性例は、N/C 比の増大、核の大きさの均一性、小腺管形成の3項目で2例、N/C 比の増大、核の大きさの均一性、不整索状構造の3項目で2例であった。

また、正診率の年代別では、前期(1985~1989)は、50% (4/8)であったが、後期(1992~1993)は、70% (7/10)と正診率の成績は向上している。

非癌部では1症例が最高で8項目中4項目が陽性であったが、悪性と判定した偽陽性例はなかった。

E) 診断不一致症例の理由

細胞は採取されているが、再検討の結果でも悪性と判

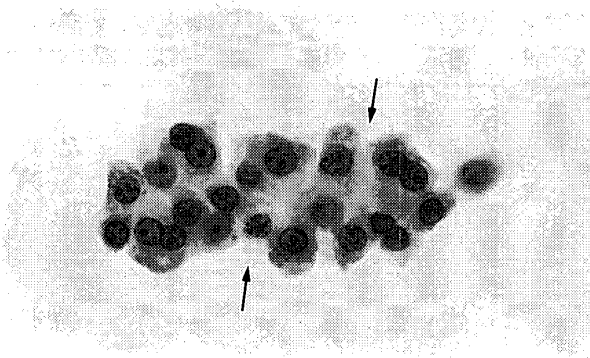


図 5. A 肝癌の不整索状構造と細胞境界の不鮮明化 (矢印) (Pap. 染色, ×200)

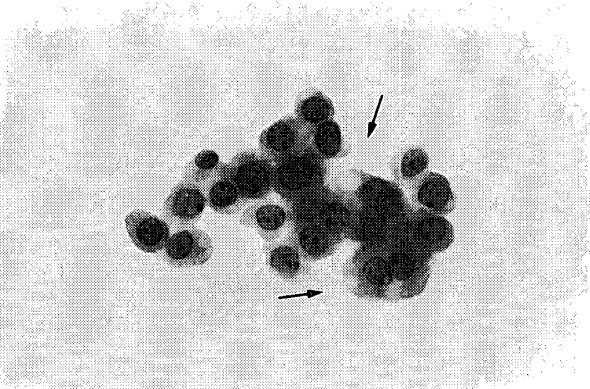


図 5. B 肝癌細胞質の淡明化と脂肪化 (矢印) (Pap. 染色, ×200)

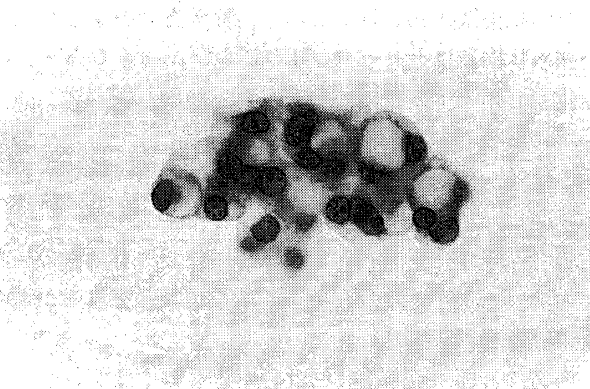


図 5. C 肝癌細胞質の脂肪化 (Pap. 染色, ×200)

定出来なかった症例は7例であった。8項目を十分にチェックできる細胞塗抹量が少ないことが主たる原因であり、逆に過密化の著しい細胞集塊も判定を困難にし、血液の

混入、乾燥化による細胞変性も検索上問題であった。

F) 診断の再現性

なお、以上の所見の再現性を検討するために、細胞診標本につき、細胞診の経験を有する病理学者と細胞診のスクリーナー各1名によって盲検診断を行い、適中率を調べた。その結果、肝癌11例での適中率は100%であった。

IV. 考 察

原発性肝癌取扱い規約(第3版)[1]によれば、初期の高分化型肝癌は細胞個々の異型は乏しいが、一般に細胞は小型化し、N/C比が増大するのが特徴で、核の大小不同はむしろ境界病変の腺腫様過形成に見られるとしている。

細胞診上、高分化型肝癌の癌細胞の細胞異型は軽度で、真島ら[2]は直径20mm以下の最小肝癌46例中17例(37.0%)のみに細胞診が有効であったと報告しているが、現在まで高分化型肝癌のみで細胞学的特徴像および組織診との正診率を比較した報告は少ない。また、高分化型肝癌の細胞診の正診率も低いと考えられている。

1. 異型要素の評価

今回の研究を通じて高分化型肝癌かどうかを判定する際にまず疑う主項目はN/C比の増大であり、次には核の大小不同の有無であった。

1) N/C比の増大

近藤ら[3]は、高分化型肝癌の組織学的診断上の三主徴は核の過密化、細胞質の染色性の増加、小腺管形成と見做している。高分化型肝癌の細胞診では、細胞の大きさが正常肝細胞に比べて小さく、核の大きさは同大であるため、組織診での核の過密化はN/C比の増大として捉えられる[4-9]。また、同時に核配列が不規則[10]となり、核間距離の短縮や不整を来す。核同志の近接や重積もN/C比の増大の表現と考えられる。

非癌部の細胞集塊は、多くは一層性で認められるが、時に細胞密度の増大、重積性を認める場合もある。しかし個々の細胞の胞体の染色性は均一性で、胆汁色素顆粒に富み、辺縁の融解像は乏しいのが特徴的である[7,11,12]。また、核間距離は比較的保たれ、核の配列には全体に一定の流れのような極性が見られ、細胞境界もかなり明らかに認められる症例が多い。

2) 核の大きさの均一性

高分化型肝癌の細胞診では核の大きさはほぼ均一に近く、大小不同が目立たないのが特徴である[13,14]。他臓器の癌細胞に比べて核の異型性が乏しい傾向が強く、核縁の不整肥厚やクロマチン増量も少ない等、悪性腫瘍の一般的判定基準に矛盾する所見を呈するため、今まで

表 2. 各異型要素の診断的有用性：高分化型肝癌と非癌部肝硬変組織との比較

	N/C 比 の増大	核の大きさ の均一性	核小体の 明瞭化	クロマチン 不均等分布	不整索状 構造	小腺管 形成	細胞境界の 不鮮明化	異型裸核 細胞の出現
感受性								
Sensitivity (%)	94.4	88.9	61.1	50.0	61.1	50.0	61.1	55.6
特異性								
Specificity (%)	66.7	73.3	73.3	80.0	93.3	100	80.0	80.0
正診率								
Overall accuracy (%)	81.8	81.8	66.7	63.6	75.8	72.7	69.7	66.7

の高分化型肝癌の診断における細胞診の困難さをもたらしてきた。核の大小不同が著明であれば、逆に肝硬変、中分化型肝癌のいずれかの可能性が考えられる[15]。

3) その他の異型要素

高分化型肝癌の核小体は、光輝性、好酸性に明瞭化[6]して認められる。その出現率は対照に比較しはるかに高い。さらに他の上皮性悪性腫瘍では隣接する癌細胞の核小体が同一平面上で焦点が合う特徴が見られるが、高分化型肝癌ではピントがずれ、所謂、シーソー現象として、焦点の上下動により核小体の明瞭化が変動することがある。

高分化型肝癌では、核はほぼ正円形[9]であり、クロマチンが核縁付近でやや粗顆粒状に凝集する不均等分布と、核縁の輪郭が非癌部に較べ明瞭であることが特徴的である。

不整索状構造については、高分化型肝癌の2層性の正索状構造を、細胞診で表現する特徴的所見であり、核小体の明瞭化、細胞境界の不鮮明化等、他の異型要素を伴うことが多く、つよく高分化型肝癌を疑わせる所見である。

小腺管構造を持った細胞集塊を見つけることは最小肝癌の診断に重要とされる[2,7]。今回は、その出現率は不整索状構造と共に高くはないものの、特異性の高い所見であった。出現頻度の少ない主たる原因は細胞採取量の少ないことであり手技上の改善努力により向上が期待できると考えられる。

高分化型肝癌細胞診の判定基準を困難にする原因として、組織学的診断根拠としての三主徴の項目となる細胞質の染色性の増強[3]が、必ずしも細胞診上、捉えられないことである。注目すべき所見としては、細胞質が辺縁部で淡明化、脂肪化を伴って細胞境界が不鮮明化する傾向が認められることである。清松ら[16]は脂肪化、淡明細胞化は最小肝癌で出現頻度が高く、形態学的特徴の一つとみなしている。対照では細胞質は核同様均一性

に染まり、細胞境界は線状に認められることが多く、胞体縁は鮮明で、細胞辺縁での細胞質の融解像は乏しい[11,12,17]。

裸核の出現は良性悪性を問わず多数の症例で認められたが、その多くは変性していてクロマチンの変化は捉えにくい。Pedio ら[18]は異型裸核は全肝癌の90%に出現し高分化型肝癌でも多数に認めたとし、Cohen ら[5]は肝癌細胞診の三主徴の一つと見做している。しかし、及川ら[19]は異型裸核に頼り過ぎることの危険性を警告している。非癌部でも裸核が集合する場合も見られ異型要素を疑わせるが、核の大小不同を伴い、クロマチンが一樣となる傾向が強く、核縁もくっきりとした明瞭さに欠ける。その核小体も高分化型肝癌にみられるシーソー現象は見られず、核の大小不同があっても、ほぼ同一平面上にピントが合うことが肝癌との鑑別診断となる。

高分化型肝癌と非癌部肝組織との鑑別に有用な異型要素を比較すると、表2に示すように、正診率で N/C 比の増大、核の大きさの均一性は各々81.8%、小腺管形成、不整索状構造が70%以上を示し、特異性で小腺管形成、不整索状構造はそれぞれ100%および93.3%であり、高分化型肝癌の診断に極めて有用と思われた。

次に核小体の明瞭化は診断上有用であったが、今回感受性は低かった。クロマチンの不均等分布、細胞境界の不鮮明化、異型裸核細胞の出現も特異性は高い。しかし、検鏡者の経験や判断への依存度が高いため有用性の検索から除外したがどうすれば客観的な情報とできるかが今後の課題と考えられた。

組織診との一致率61.1%は必ずしも高くはないが、前期(1985~1989)50%(4/8)から、後期(1992~1993)70%(7/10)と成績は向上し今回のこの判定基準は肝癌の細胞判定の際、実用に耐え得るものと考えられる。しかし未だ充分とはいえず、さらに症例の蓄積、検討が必要である。

2. 肝癌細胞診の有用性

高分化型肝癌と肝硬変症の細胞診による鑑別診断には、N/C 比、核染色性、クロマチン分布が重要〔4〕とされている。非癌部の細胞診でも異型要素の出現は種々の程度に認められるが、今回はわれわれの作製した高分化型肝癌判定基準には達しなかった。

肝の穿刺吸引細胞診では、採取材料はいかに早く塗抹染色を試みても乾燥による変性の傾向が強く、標本の作製枚数に限りがある。また、細胞採取量が少なく、血液混入による細胞像の不明化も問題となる。

細胞診の正診率の向上を左右する要因は他臓器と同様に以下に要約出来る。

- 1) 小さな病変から確実に正確に検体採取が可能な技術の向上と、出来るだけ血液混入を避けること。
- 2) 採取量の少ない検体からより多くの細胞を塗抹する工夫と、それを速やかに湿固定し乾燥を避けること。
- 3) 多くの情報の蓄積と組織所見、臨床所見との対比から、多数症例の解析を行い、高分化型肝癌に出現する細胞学的特徴を明らかにし、客観的、普遍的な細胞診断の基準を作製すること。

乳腺、甲状腺等は多くの施設で穿刺吸引細胞診による診断が主流となり、生検数を減少させている。これからも高分化型肝癌の最終確定診断は組織診にて行われることは間違いのない事実であるが、現状でも sampling error が時にみられ患者は後日の再検査の負担を強いられている。報告では、診断可能な組織片採取率は90～98%の範囲とされ、細胞診での塗抹不良の不適標本は10%前後〔20〕とされる。細胞診の迅速性はこの sampling error を、即刻見極めることで同日再生検を可能とし、十分に臨床応用上有用性のある検査法と成り得ると考える。

一方、細胞診が組織診よりも勝れている場合もある。資料が極小で組織診用の標本作製が不可能な場合で2例、肉眼的には血液のみとしか見られない場合で1例、圧挫された組織の場合で1例が細胞診で肝癌の診断が可能であった。

高分化型肝癌の細胞学的診断は、その迅速性、利便性、有用性において組織学的診断の欠点を補完する重要な意味をもつものと考えられた。

画像診断の普及発達に伴い境界病変の診断は今後とも重要な病理学的課題となると思われるが、細胞診はその診断に少なからぬ情報を与え得るものと考えられる。そのためにはこれからもさらに症例を蓄積し、正診率を向上させていくことが今後の課題と考えられる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導・御校閲を賜った千葉大

学医学部第二病理学教室近藤洋一郎教授に深謝いたします。また、終始御指導と多大な御協力をいただいた千葉大学医学部付属病院検査部堀内文男氏に感謝の意を表します。

SUMMARY

In order to establish reliable criteria for the cytologic diagnosis of well differentiated hepatocellular carcinoma (w-HCC), we examined cytologic specimens obtained from aspiration biopsy of 20 cases which were histologically defined as w-HCC.

The occurrence of eight cytologic features consisting of increased nuclear/cytoplasmic (N/C) ratio, uniformity in nuclear size, nucleolar change, unusual patterns of nuclear chromatin, microacinar formation, irregular trabecular arrangement, ill defined cell membrane and atypical naked nuclei was shown to be relatively frequent when compared with control (cirrhotic hepatic tissue).

The incidence and diagnostic significance of these cytologic features were then assessed.

It was revealed that the four parameters, i.e., increased N/C ratio, uniformity in nuclear size, irregular trabecular arrangement and microacinar formation were important for the cytologic diagnosis of w-HCC.

Practically, the positivity in 3 out of the above parameters was considered to be diagnostic. According to the criteria, diagnostic rate in imprint cytology of w-HCC was 61.1% (11/18 cases).

From these results, the utility of cytology was discussed in connection with prompt diagnosis of w-HCC.

文 献

- 1) 日本肝癌研究会編：原発性肝癌取扱い規約（第3版），pp. 38-39，金原出版，東京，1992。
- 2) 真島康雄，藤本隆史，岩井一郎，田中正俊，酒井輝文，阿部正秀，安倍弘彦，谷川久一：新しいエコー下細径針組織生検法による肝細胞癌の組織診断とその意義。肝臓 29：628-636，1988。
- 3) 近藤福雄，和田勝則，長門義宣，近藤洋一郎，広岡昇，江原正明，大藤正雄：肝細胞癌早期診断のための病理組織所見—特に腫瘍径2cm未滴肝細胞癌の生検診断のために—。肝胆膵 19：123-131，1989。
- 4) 及川正道，石岡国春，野田明美，菅原登志子，佐藤泰，樺沢清昭，武田鉄太郎，佐藤明，豊原時秋，梅津佳英，入間川久栄，岩井あつ子，工藤佳子：高分化肝細胞癌と肝硬変症の塗抹細胞像の比較検討。日臨細胞誌 24：403-410，1985。
- 5) Cohen MB, Haber MM, Holly EA, Ahn DK, Bottles K and Stoloff AC: Cytologic criteria to distinguish hepatocellular carcinoma from nonneoplastic liver. Am J Clin Pathol

- 95 : 125-130, 1991.
- 6) 杉島節夫, 横山俊朗, 吉田友子, 鹿毛政義, 神代正道, 入江康司, 真島康雄, 安倍弘彦, 谷川久一: 最小肝癌の穿刺吸引細胞診—肝細胞癌 Edmondson分類を中心に—. 日臨細胞誌 29 : 1-7, 1990.
 - 7) Noguchi S, Yamamoto R, Tatsuta M, Kasugai H, Okuda S, Wada A and Tamura H: Cell features and patterns in fine-needle aspirates of hepatocellular carcinoma. Cancer 58 : 321-328, 1986.
 - 8) 中野雅行: 高分化型肝細胞癌の画像解析による組織診断—核の円形度の有用性について—. 肝臓 31 : 318-323, 1990.
 - 9) 本橋郁子: 肝細胞癌およびその類似病変の画像解析による細胞ならびに組織計測的研究. 肝臓 31 : 625-635, 1990.
 - 10) Sole M, Calvet X, Cuberes T, Maderuelo F, Bruix J, Bru C, Rey MJ, Serna N and Cardesa A: Value and limitations of cytologic criteria for the diagnosis of hepatocellular carcinoma by fine needle aspiration biopsy. Acta Cytol 37 : 309-316, 1993.
 - 11) 松尾 武, 林田蓉子, 穴見正信: 原発性肝癌の細胞診. 日臨細胞誌 20 : 56-63, 1981.
 - 12) 上井良夫, 額額 博: 肝腫瘍の穿刺細胞診. 日臨細胞誌 14 : 10-15, 1975.
 - 13) 林田蓉子, 横山繁生, 松尾 武, 穴見正信: 肝細胞癌の細胞形態学的検討. 日臨細胞誌 29 : 391-401, 1990.
 - 14) Kondo F, Wada K and Kondo Y: Morphometric analysis of hepatocellular carcinoma. Virchows Archiv A Pathol Anat Histopathol 413 : 425-430, 1988.
 - 15) Berman JJ and McNeill RE: Cirrhosis with atypia: A potential pitfall in the interpretation of liver aspirates. Acta Cytol 32 : 11-14, 1988.
 - 16) 清松和光: 早期肝癌の病理形態学的研究—脂肪化について—. 肝臓 30 : 974-979, 1989.
 - 17) 山本玲子, 竜田正晴, 和田 昭, 田村 宏: 超音波映像下経皮的肝穿刺による肝腫瘍の細胞診ならびに組織診. 日臨細胞誌 22 : 182-191, 1983.
 - 18) Pedio G, Landolt U, Zöbeli L and Gut D: Fine needle aspiration of the liver: Significance of hepatocytic naked nuclei in the diagnosis of hepatocellular carcinoma. Acta Cytol 32 : 437-442, 1988.
 - 19) 及川正道, 榛沢清昭, 石岡国春, 野田明美, 菅原登志子, 佐藤 泰, 工藤佳子, 林 仁守, 庄司克吉, 武田鉄太郎, 佐藤 明, 梅津佳英, 豊原時秋, 入間川久栄, 岩井あつ子: 肝穿刺細胞診—細胞診と最終診断の不一致例の検討を中心として—. 日臨細胞誌 23 : 563-570, 1984.
 - 20) Bell DA, Carr CP and Szyfelbein WM: Fine needle aspiration cytology of focal liver lesions: Results obtained with examination of both cytologic and histologic preparations. Acta Cytol 30 : 397-402, 1986.



新発売

健保適用

■効能・効果

下記疾患又は状態における頻尿、尿失禁

神経因性膀胱、神経性頻尿、不安定膀胱、膀胱刺激状態(慢性膀胱炎、慢性前立腺炎)

■用法・用量

通常、成人には塩酸プロピベリンとして20mg(バップフォー錠10として2錠又はバップフォー錠20として1錠)を1日1回食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1日の最高投与量は40mgまでとする。

■その他詳細につきましては、添付文書をご参照ください。

尿失禁・頻尿治療剤

バップフォー錠10・20

BUP-4 tablet 10・20 一般名:塩酸プロピベリン

販売元



富士生薬株式会社
東京都新宿区西新宿2-7-1 新宿第一生命ビル2階

製造発売元



笑顔、好きだから
大鵬薬品工業株式会社
東京都千代田区神田錦町1-27

提携 Apogepha社 ドイツ