

シリーズ—腫瘍マーカーの免疫染色

第1回 腫瘍特異的マーカーと 腫瘍特異的陰性マーカー

つつみ病理診断科クリニック 院長
堤 寛 Yutaka Tsutsumi, M.D.

本稿では、ホルマリン固定・パラフィン包埋切片で証明可能な腫瘍特異的マーカーと腫瘍特異的陰性マーカーについて記述する。腫瘍特異的マーカーとしては、古典的な CEA, AFP, HCG に加えて、p53, CD30, c-Myc, G-CSF, PTH-rP, S100P, SALL4, β -catenin, bcl-2, claudin-18, MUC1, 免疫グロブリン κ/λ 鎖の有用性についてふれる。腫瘍特異的陰性マーカーとしては、乳癌・前立腺癌における CK5/6 などの筋上皮・基底細胞マーカーの消失、大腸癌におけるミスマッチ修復酵素の非発現、膠芽腫における IDH^{R132H} および O⁶-MGMT の欠損を例示する。

シリーズ開始に際して

現在、腫瘍マーカーの免疫染色は腫瘍の病理診断の確定のみならず、悪性度の判定、予後の予測、治療法の決定に必要不可欠な手法となっている。腫瘍の病理診断に有用な免疫組織化学的腫瘍マーカーの実務と、知っておくべき技術的な落とし穴を、全4回のシリーズでまとめる。ホルマリン固定パラフィン切片を対象として、第1回では腫瘍特異的マーカーと腫瘍特異的陰性マーカーについて、第2回では臓器・組織特異的なマーカーと治療法決定に有用性の高いマーカーについて、第3回では増殖マーカーと腫瘍ウイルスマーカーについて具体的に述べる。第4回では、免疫染色の技術的留意点について述べる。必要に応じて、特異的 DNA・RNA 配列を証明する *in situ* hybridization (ISH) 法にもふれる。なお、本シリーズで提示する図はすべて、ホルマリン固定パラフィン切片を利用している。

はじめに

免疫組織化学的手法が病態解析や病理診断に取り入れられるようになって久しい。最近、免疫染色が病理診断に応用され始めた1980年代の事始め小史を自著としてまとめたので、参照してほしい¹⁾。当時はまだパラフィン切片に利用できる市販抗体が少なく、加熱処理による抗原性賦活化は知られておらず、安定した免疫染色の普及とそのルーチン化が大きな目標だった。昨今の免疫染色の目覚ましい発展には、免疫染色の技術的進歩、パラフィン切片に利用可能な諸種抗体の市販化、マーカーの意義に関する知識の普及、機能形態学的な解析ニーズの増加、分子標的治療の導入、より正確な病理診断への期待と意欲、などが貢献している。現在では、免疫染色は特に腫瘍の病理診断に欠かせない手法となっている^{2~4)}。

腫瘍マーカーの病理診断への応用

腫瘍マーカー (tumor marker) は本来, イムノアッセイによって測定される血液・体液中の可溶性マーカーを指し, 癌細胞によって特異的に産生・分泌される物質 (分泌蛋白ないし膜蛋白) が腫瘍の診断に活用されてきた。本稿では, 腫瘍の病理診断に有用性の高い免疫組織化学的マーカーを広義の腫瘍マーカーとして紹介する。

免疫組織化学的腫瘍マーカーには, ① 腫瘍特異的マーカー (表 1), ② 腫瘍特異的陰性マーカー (表 2) に加えて, ③ 臓器・組織特異的マーカー, ④ 治療法決定に有用性の高いマーカー, ⑤ 増殖マーカー, ⑥ 腫瘍ウイルスマーカーが含まれる (③~⑥の4者はシリーズ第2

回と第3回に掲載), 腫瘍の病理診断のみならず, 悪性度の判定, 予後の予測, 治療法の決定に必要不可欠な手法として評価されている。

特異的なDNA・RNA配列を証明するISH法も, 免疫染色に準じた手法としてホルマリン固定パラフィン切片を対象に利用されてきている。

腫瘍特異的マーカー (表 1)

正常・良性腫瘍は陰性になり, 悪性腫瘍陽性となる理想的な腫瘍マーカーはないと考えたほうがよい。CEA, AFP, HCGといった古典的な腫瘍マーカーを含めて腫瘍マーカーと称される物質は, 多かれ少なかれ, 胎児細胞を含む非腫瘍細胞にも発現する⁵⁾。

CEAは成人の正常胃腸管粘膜上皮にも発現する。CEA抗血清はNCA(nonspecific cross-

表 1 腫瘍特異的マーカー

マーカー名	腫瘍名	発現部位や特徴など
AFP	肝細胞癌, 卵黄嚢腫瘍, 特殊胃癌	肝細胞癌に偽陰性が多い
CD30	Hodgkinリンパ腫, Ki-1リンパ腫, 成人T細胞白血病, 胎児性癌, 甲状腺癌	一部の反応性リンパ球も陽性
CEA	大腸癌, 胃癌, 甲状腺髄様癌, 肺小細胞癌	抗血清はより広く反応
c-Myc	Burkittリンパ腫, DLBCLの一部	核に発現
G-CSF	好中球増多症を伴う未分化癌	偽陰性が少なくない
glypican-3 (GPC3)	肝細胞癌, 卵黄嚢腫瘍, 精上皮腫, 悪性黒色腫	細胞膜に発現
HCG (HCG-β)	絨毛癌, 精上皮腫の一部 (STGC)	HCG-αは内分泌細胞に陽性
IDH-1 mutant	星状神経膠腫, 希突起膠細胞腫	IDH1 ^{R132H} 点突然変異を認識
internexin	希突起膠細胞腫	核に発現 (星状膠腫は陰性)
maspin	乳癌 (TNBC) 膵癌 (正常の乳腺・膵臓は陰性)	核・細胞質に発現
myo D1	横紋筋肉腫	核に発現, 正常横紋筋は陰性
myogenin	横紋筋肉腫	核に発現, 正常横紋筋は陰性
OCT3/4	精上皮腫, 胚細胞腫瘍, 小児奇形腫	核に発現, 卵黄嚢腫瘍は陰性
p53	多くの悪性腫瘍	核にびまん性陽性が重要
PTH-rP	高カルシウム血症を伴う未分化癌	細胞質に発現, 偽陰性あり
SALL4	精上皮腫, 胚細胞腫瘍, 小児奇形腫	核に発現
SMAD3L (Ser 208/263 phosphorylated)	大腸癌	細胞質に発現
TROP-2	甲状腺乳頭癌	細胞膜に発現, 正常甲状腺は陰性

DLBCL: びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫, TNBC: トリプルネガティブ乳癌, STGC: 合胞体栄養細胞。

表 2 腫瘍特異的陰性マーカー（陰性が特徴的な腫瘍）

マーカー名	腫瘍名	発現部位や特徴など
AMY1A	嫌色素性腎細胞癌（オンコサイトーマは陽性）	細胞質に陰性
ATRX	悪性神経膠腫	核に陰性
BAP1	悪性中皮腫	核に陰性
β_2 -microglobulin	肺小細胞癌	HLA class I 抗原の陰性化
CK-34 β -E12	前立腺癌, 乳癌	筋上皮細胞・基底細胞の有無
claudin-1	RUNX3 欠失胃癌	細胞膜に陰性
E-cadherin	乳腺小葉癌, 胃の印環細胞癌	細胞膜に陰性
histone H3K27me3	悪性末梢神経鞘腫	核に陰性
INI-1 (BAF47)	脳非定型奇形腫瘍/ラプドイド腫瘍, 腎悪性ラプドイド腫瘍, 類上皮肉腫	核に陰性
menin	悪性神経内分泌腫瘍	核に陰性・減弱
mismatch repair enzymes (MSH2, MLH1, MSH6, PMS2)	大腸癌 (Lynch 症候群)	細胞質に陰性
MTAP	悪性中皮腫	細胞質に陰性
O ⁶ -MGMT	悪性神経膠腫	核に陰性
p57Kip2	完全胞状奇胎（絨毛外栄養膜細胞は陽性）	核に陰性
PTEN	脳腫瘍, 子宮内膜癌, 乳癌 (TNBC)	核に陰性
pVHL	腎細胞癌, 膵癌, 小脳血管芽腫	細胞質に陰性
RB1	網膜芽細胞腫, 肺小細胞癌, 高異型度 NET, 多形脂肪腫, 肺 LCNEC の半数 (欠失例は高悪性度)	核に陰性
SMAD4/DPC4	膵癌, 胆管癌	核・細胞質に陰性
SMARCA4/BRG1	肺癌	核に陰性

NET：神経内分泌腫瘍, LCNEC：大細胞神経内分泌癌。

reactive antigen) を含む CEA 関連抗原群に広く交差反応するため, モノクローナル抗体によって認識される狭義の (本物の) CEA の発現と異なる免疫染色陽性像をもたらす。CEA 抗血清による免疫染色は, 好中球 (NCA を発現) とともに, 肝細胞の毛細胆管, 唾液腺・汗腺の導管上皮を染め出すため, たとえば肝細胞癌による毛細胆管形成の確認に有用である (図 1)⁶⁾。骨髄性白血病細胞も陽性となる。AFP は卵黄嚢や胎児期の肝細胞, 小腸上皮細胞 (胎生中期) に発現する。HCG (α と β の 2 つの subunit からなり, α -subunit は下垂体糖蛋白ホルモン TSH/LH/FSH と共通) は胎盤絨毛の合胞体細胞に発現する。満期胎盤の絨毛では, α -subunit あるいは β -subunit を単独で発現する合

胞体細胞が増加する。HCG の α -subunit は, 正常の神経内分泌細胞の一部や下垂体前葉細胞に陽性となる (β -subunit は陰性)⁷⁾。 β -subunit の単独発現は膀胱の高異型度尿路上皮癌をはじめとする低分化型癌に観察され, 高悪性度の指標となる (図 2)⁸⁾。

p53 は病理診断にとりわけ利用価値の高い腫瘍マーカーである。p53 蛋白は半減期が短く, 正常細胞では免疫染色陰性だが, 変異を伴う異常 p53 は悪性腫瘍細胞の核内に蓄積する。p53 がほぼすべての腫瘍細胞の核に過剰発現する場合 (mutant type: 変異型) は悪性と判断されるが, 反応性病変でも増殖性細胞の核が陽性に染色される場合は少なくない (wild type: 野生型) (図 3)⁹⁾。なお, 遺伝子変異によって p53 蛋白

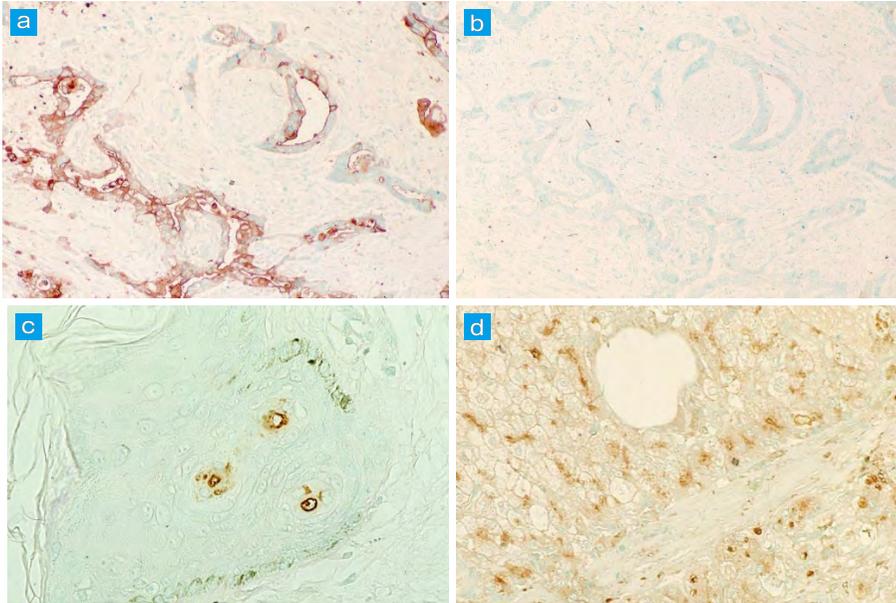


図 1 CEA 抗血清による CEA 関連抗原の局在
 a, b: 浸潤性膵管癌, c: 正常の表皮内汗管, d: 肝細胞癌。
 CEA 抗血清は CEA 関連抗原と広く交差反応する。膵癌細胞, 表皮内汗管, 肝細胞癌のつくる毛細胆管で陽性となる。これらはいずれも, CEA 特異的なモノクローナル抗体では陰性である (b は CM010 モノクローナル抗体による免疫染色)。a, b の膵癌では血清 CEA 値の上昇はなかった。

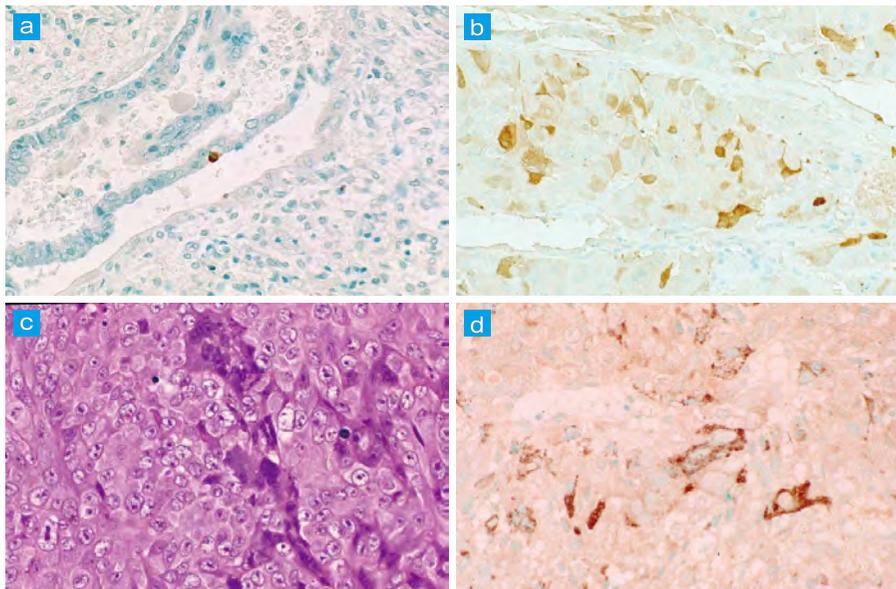


図 2 HCG の α -subunit および β -subunit に対する免疫染色
 a: 胎児肺の気管支粘膜に分布する α -subunit 陽性神経内分泌細胞, b: 気管支カルチノイド腫瘍における α -subunit 陽性細胞, c: 高異型度尿路上皮癌 (G3) の HE 染色, d: c と同じ症例の β -subunit 陽性細胞。
 神経内分泌細胞の一部は α -subunit を発現する。尿路上皮癌における β -subunit の発現は悪性度の指標となる。

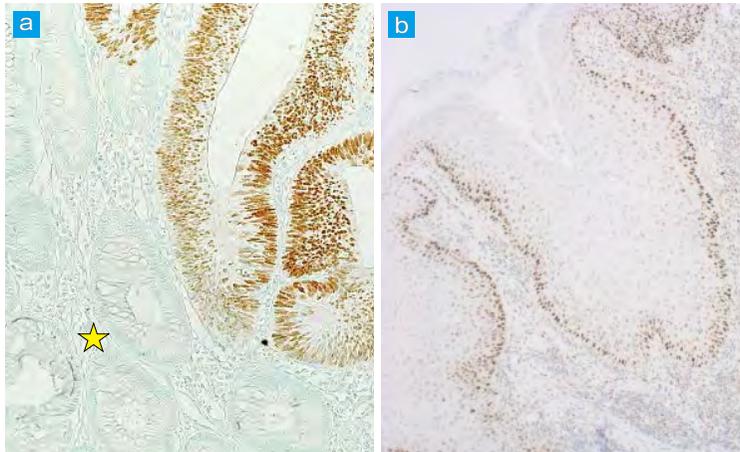


図 3 p53 蛋白の発現

a: 大腸の腺腫内癌, b: 気管支の扁平上皮癌.

腺腫内癌では, 腺癌の核がびまん性・均一に陽性 (mutant type: 変異型) で, 背景の腺腫成分 (星印) は陰性である. b の扁平上皮癌では癌胞巣周辺部の増殖性癌細胞の核 (Ki-67 陽性核にほぼ一致) に p53 蛋白が陽性である. 遺伝子変異を欠く wild type (野生型) の過剰発現を反映している.

が欠失する場合は, *p53* 遺伝子の異常を有していても, 免疫染色は陰性となることをぜひ知っておきたい.

CD30 は Ki-1 リンパ腫 (未分化大細胞型リンパ腫), Hodgkin リンパ腫や一部の成人 T 細胞白血病・菌状息肉症に発現し, その他のリンパ腫には通常陰性であるため, 診断的価値が高い. 図 4 に生検リンパ節の T 細胞領域に分布する CD30 陽性細胞を過大評価して, 血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (angioimmunoblastic T-cell lymphoma; AITL) と判断してしまった反応性リンパ節病変を示す. AITL では T 細胞領域に CD30 が分布すると記載されており¹⁰⁾, CD30 の腫瘍特異性を安易に信じたことが痛恨の誤認の原因だった. 専門家による最終診断は interfollicular CD30-positive immunoblastosis だった.

図 5 には, Burkitt リンパ腫における *c-Myc*, 脾癌に発現する S100P (正常脾には陰性), 好中球増多症を伴った低分化型子宮内膜癌における

G-CSF, AFP 産生性腸管芽腫型胃癌における SALL4 を提示する. 好中球増多症や高カルシウム血症を伴う悪性腫瘍は低分化型で悪性度が高い. それぞれ, G-CSF と PTH-rP の産生が成因だが, 分泌が速く細胞質内に貯留しないため, 腫瘍細胞の陽性率は高くない. Cushing 症候群を伴う異所性副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 産生腫瘍や抗利尿ホルモン不適切分泌症 (SIADH) を呈した異所性抗利尿ホルモン (ADH) 産生腫瘍に ACTH や ADH を証明しづらいのと同様の現象で, サイトカイン類の免疫染色に共通の特性である¹¹⁾.

臓器・組織特異的マーカー (第 2 回で掲載) でも, 特定の状況では腫瘍特異性が成立する. 脾の充実性偽乳頭状腫瘍 (solid pseudopapillary neoplasm; SPN), 軟部組織の fibromatosis や鼻腔の若年性血管線維腫といった紡錘形良性腫瘍では, 接着分子である β -catenin が核内に観察される点の特徴である¹²⁾. 濾胞性リンパ腫では腫瘍性濾胞に *bcl-2* が陽性となり, 反

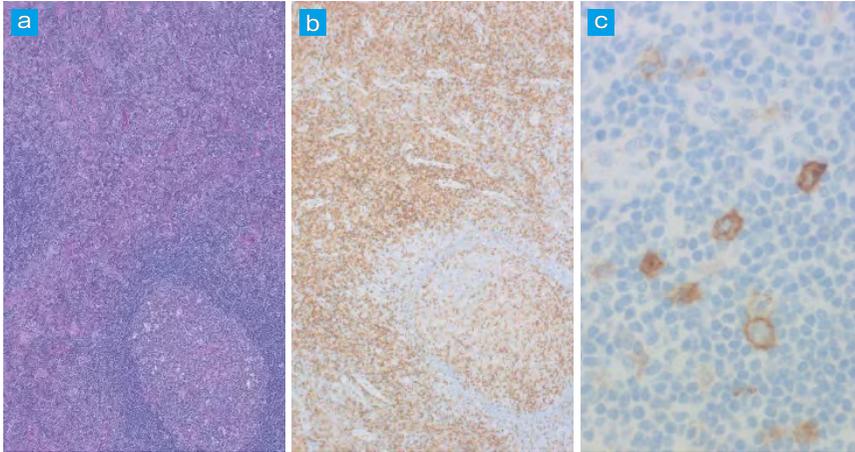


図 4 CD30 陽性の反応性リンパ節症

a : HE 染色, b : CD3, c : T 細胞領域の CD30.

30 代女性の生検リンパ節である。胚中心形成を伴うリンパ濾胞過形成と小血管増生を伴う副皮質（CD3 陽性の T 細胞領域）の拡大を認める。T 細胞領域に大型の CD30 陽性細胞が分布し、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（AITL）と誤認してしまった。CD30 細胞は良性・反応性病変にも出現しうる。

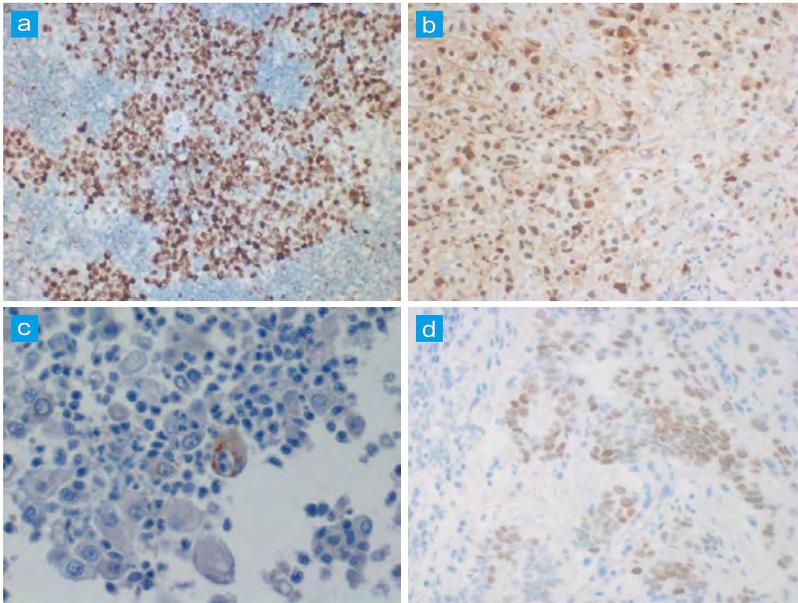


図 5 腫瘍特異性の高いマーカーの免疫染色

a : Burkitt リンパ腫における c-Myc, b : 腓骨骨転移巣における S100P, c : 低分化型子宮内膜癌 (G3) に発現する G-CSF, d : AFP 産生胃癌に発現する SALL4.

Burkitt リンパ腫における c-Myc や腓骨細胞に発現する S100P は特異性が高く、診断価値が高い (a, b)。好中球増多症を伴う低分化型癌に証明される G-CSF や胎児消化管上皮に類似する AFP 産生胃癌に発現する SALL4 は、腫瘍細胞の示す分化（脱分化）の特徴（機能性・胎児性）を反映する (c, d)。

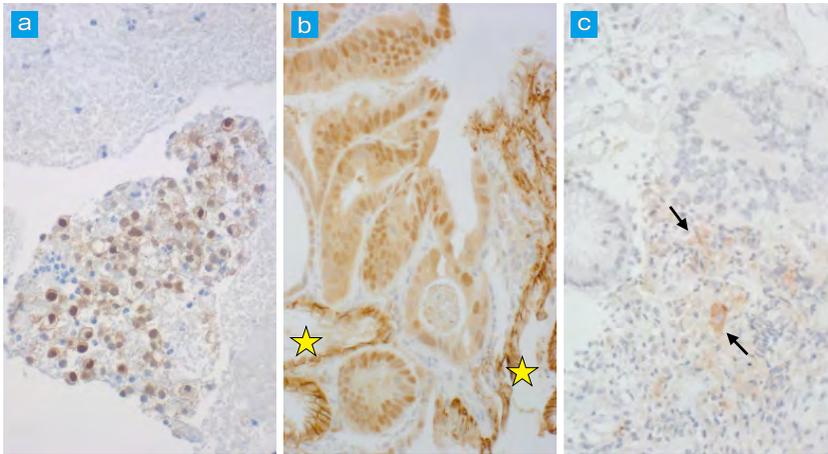


図 6 腫瘍マーカー発現による生検病理診断の確定

a: 臍充実性偽乳頭状腫瘍 (SPN) における β -catenin の核内発現, b: 胃の分化型粘膜内癌における claudin-18 の核内発現, c: 胃の分化型粘膜内癌における MUC1 (CA15-3) の発現.

EUS-FNA 生検に含まれる小片腫瘍組織に核内 β -catenin が確認され, SPN の診断が確定した. 胃の粘膜内癌では, claudin-18 の核内発現や MUC1 陽性像 (矢印) が再生粘膜や管状腺腫との鑑別に有用性が高い. 星印は腺癌細胞の細胞膜に発現する通常パターンの claudin-18 を示す.

応性リンパ濾胞過形成 (bcl-2 陰性) との鑑別に利用される¹³⁾.

claudin-18 は胃粘膜上皮の細胞膜に発現するが, 高分化型粘膜内胃癌ではしばしば核内に claudin-18 が移行する¹⁴⁾. なお, 肺では, 正常・腫瘍ともに claudin-18 は核内に局在する.

MUC1 (CA15-3) は正常胃腸管粘膜上皮には陰性だが, 胃癌の一部は MUC1 を細胞膜に発現するため, 粘膜内病変の良悪性の判定に利用できる. ちなみに, MUC1 抗体はクローンごとに特異性が異なるため, 使用にあたって厳選する必要がある. CA15-3 モノクローナル抗体の信頼度が高い.

図 6 に臍 SPN における β -catenin の核内発現, 分化型早期胃癌における claudin-18 の核内発現と MUC1 (CA15-3) の細胞膜発現を示す.

血液系腫瘍に対する免疫グロブリン軽鎖, すなわち κ 鎖・ λ 鎖の検索によるモノクローナリ

ティーの証明は, もっとも古典的な腫瘍性性格の証明法である. 事実, 多発性骨髄腫ではモノクローナリティーの再現性が高い. ただし, 免疫グロブリンは血液・体液中に大量に存在するため, 免疫染色の結果判定を惑わす要因となる. 後述するように, 特定の細胞の細胞質に血漿成分 (免疫グロブリン) がしみ込んで, 思わぬ人工産物を招くおそれもある. この点は第 4 回で詳述する. 最近では, 軽鎖に対する ISH 法が, 背景染色のない高感度で優れた手法として普及している.

胃の MALT リンパ腫のように, モノクローナリティーの証明頻度の低い腫瘍性病変があるが, Russell 小体胃炎のように, 炎症性・反応性病変である一方, モノクローナリティーを示す非腫瘍性病変もある. Russell 小体をつくる形質細胞はすべて κ 鎖陽性である (図 7)¹⁵⁾.

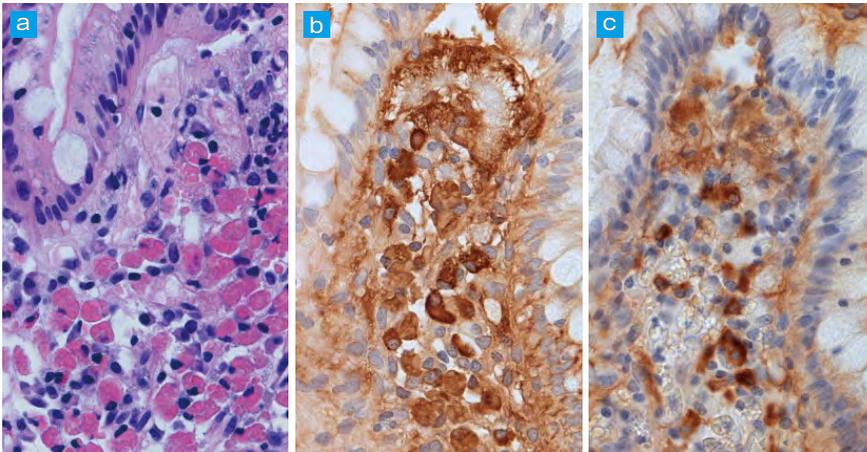


図 7 Russell 小体胃炎の生検標本 (a : HE 染色) における κ 鎖 (b) と λ 鎖 (c)
 Russell 小体 (細胞質内の好酸性球状顆粒) を伴う形質細胞浸潤を示す胃炎の特殊型である。
 Russell 小体陽性形質細胞に、 κ 型モノクローナリティーが示される (重鎖は μ 鎖が陽性)。炎症性・反応性病変にみられたクローナリティーの実例である。

腫瘍特異的陰性マーカー (表 2)

マーカー発現の欠如が腫瘍の診断につながる腫瘍特異的陰性マーカーも重要である。頻用されているのは、乳腺小葉癌における E-cadherin 発現の欠如と前立腺癌や乳癌における基底細胞・筋上皮細胞の欠如の確認である。基底細胞・筋上皮細胞のマーカーとしては、CK-34 β -E12 と CK5/6 が代表格である。図 8 に、前立腺の腺房細胞過形成と硬化性腺症に沿って進展する HER2 陰性アポクリン型非浸潤癌 (DCIS) の生検例を示す。前者は腺房細胞型高分化型腺癌と誤認され、後者は浸潤性トリプルネガティブ乳癌と紛らわしい所見だった。ともに、CK5/6 免疫染色の有用性が示されている。

Lynch 症候群 (遺伝性非ポリプ性大腸癌 : HNPCC) に伴う盲腸の髓様癌における DNA 修復酵素遺伝子の欠損を図 9 に提示する。免疫染色で検索した 4 種の酵素 (MSH2, MLH1, MSH6, PMS2) のうち、MLH1 と PMS2 が完全欠損していた (MLH1 欠損例では PMS2 も必

ず欠損する)。比較的若年者の右結腸にみられる髓様癌では、免疫染色による遺伝子発現異常の確認が求められる¹⁶⁾。

図 10 には、大脳半球に発生した膠芽腫における IDH1^{R132H} (クローン H09) の発現と O⁶-MGMT の非発現を示す。比較のため、図 10 の下段には IDH1^{R132H} 陰性 (野生型)、O⁶-MGMT を発現する膠芽腫症例を示す。一般に、IDH1^{R132H} 野生型例は予後不良である。O⁶-MGMT 欠損例には抗癌剤テモゾロミドの投与と放射線照射が行われる¹⁷⁾。

なお、特定の癌腫に特異的に欠損するマーカー (網膜芽細胞腫における RB1 が代表) は、癌抑制遺伝子の産物である。

謝 辞

病理診断のさまざまな側面で支援・指導していただいた橘充弘先生 (島田市立総合医療センター病理診断科部長) に心より感謝します。

文献/URL

- 1) Tsutsumi, Y. : An autopsy case of idiopathic rhabdomyolysis in 1979 : Immunoperoxidase detection of myoglobin casts in formalin-fixed, paraffin-

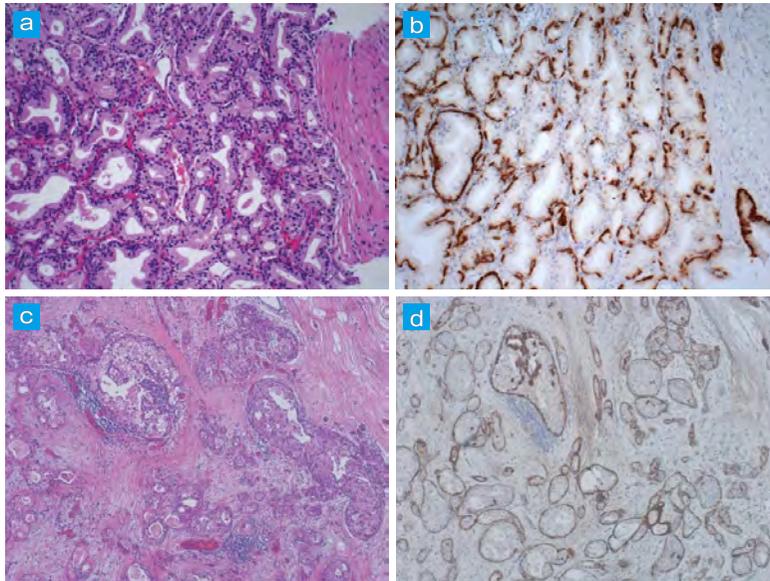


図 8 CK5/6 免疫染色の有用性
 a, b: 前立腺腺房細胞過形成, c, d: 硬化性腺症に沿って進展する HER2 陰性アポクリン型非浸潤癌 (DCIS).
 a は腺房細胞型高分化型前立腺腺癌, c は浸潤性トリプルネガティブ乳癌と紛らわしい所見である (ともに HE 染色). CK5/6 免疫染色で, b では前立腺基底細胞, d では乳腺筋上皮細胞の均等な存在が確認され, それぞれ良性および非浸潤性の確定診断が可能だった.

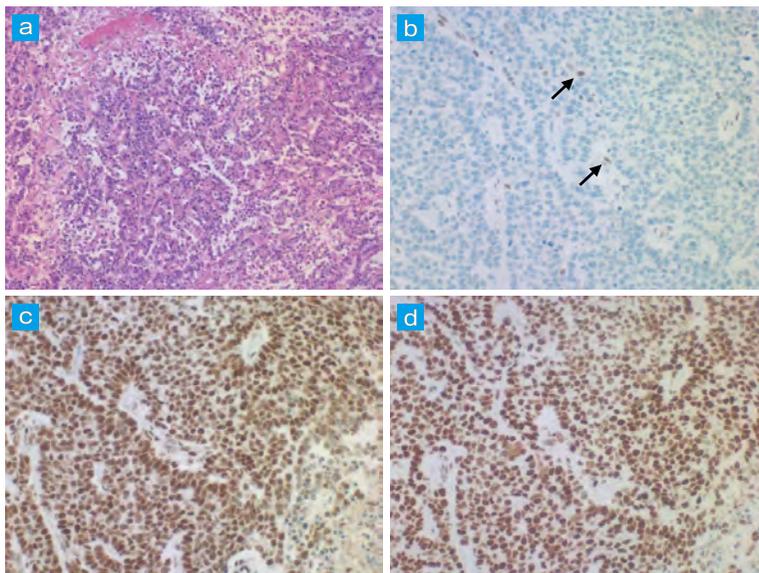


図 9 盲腸の髄様癌における DNA 修復酵素の核内局在
 a: HE 染色, b: MLH1, c: MSH2, d: MSH6.
 Lynch 症候群 (HNPCC) に伴う盲腸癌 (93 歳女性) は髄様の増殖形態を示し, DNA 修復酵素の欠損が証明される. MSH2 と MSH6 は核内にびまん性陽性だが, MLH1 は欠損している. b の矢印は, 非腫瘍性血管内皮細胞における MLH1 陽性像である. 本例では PMS2 の欠損も示された (非掲示).

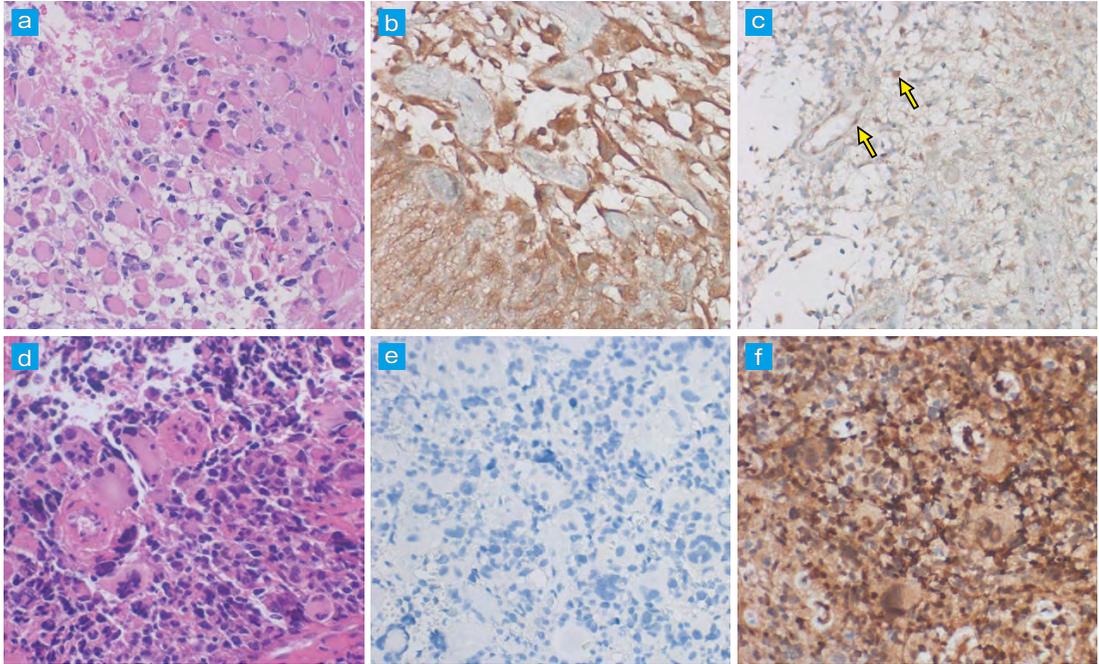


図 10 成人の脳半球に発生した膠芽腫における IDH1^{R132H}の発現と O⁶-MGMT の非発現
 a, d: HE 染色, b, e: IDH1^{R132H}, c, f: O⁶-MGMT.
 a~c に示す病変では, IDH1^{R132H}の発現と O⁶-MGMT の欠損が示されている (c の矢印は非腫瘍細胞の陽性所見). 一方, d~f に示す別の病変では, いずれも野生型を示す. ともに G4 の膠芽腫だが, 下段の症例では多形性がより目立つ.

embedded sections of the kidney. *Cureus*, **13** (10): e18922, 2021.

- 堤寛: 免疫染色の工夫と落とし穴. 組織細胞化学 2015, pp.61-76, 学際企画, 2015.
- 堤寛: 免疫組織化学総論—検体処理・染色に当たっての注意点. 胃と腸, **52** (8): 973-987, 2017.
- Tsutsumi, Y.: Pitfalls and caveats in applying chromogenic immunostaining to histopathological diagnosis. *Cells*, **10** (6): 1501, 2021.
- 堤寛: 腫瘍マーカーの免疫組織化学. 臨床検査, **31** (10): 1034-1046, 1987.
- Tsutsumi, Y., et al.: Immunohistochemical demonstration of nonspecific cross-reacting antigen in normal and neoplastic human tissues using a monoclonal antibody. Comparison with carcinoembryonic antigen localization. *Acta. Pathol. Jpn.*, **40** (2): 85-97, 1990.
- Tsutsumi, Y.: Expression of the alpha subunit of human chorionic gonadotropin in normal and neoplastic neuroendocrine cells. An immunohistochemical study. *Acta Pathol. Jpn.*, **39** (7): 413-419, 1989.
- Venyo, A. K., et al.: The expression of beta human chorionic gonadotropin (β -HCG) in human urothelial carcinoma. *Pan. Afr. Med. J.*, **7**: 20, 2010.
- Sung, Y. N., et al.: p53 immunostaining pattern is a

useful surrogate marker for *TP53* gene mutations. *Diagn. Pathol.*, **17** (92), 2022.

- Onaindia, A., et al.: CD30 Expression by B and T Cells: A frequent finding in angioimmunoblastic T-cell lymphoma and peripheral T-cell lymphoma-Not otherwise specified. *Am. J. Surg. Pathol.*, **40** (3): 378-385, 2016.
- Pharmingen International Co.: Cytokine Immunocytochemistry. Reagents and Techniques for Microscopic Analysis of Cytokine-Producing Cells. https://www.bdj.co.jp/pdf/55-13_99-6081-74A.pdf (2023年3月10日アクセス)
- Carlson, J. W., et al.: Immunohistochemistry for beta-catenin in the differential diagnosis of spindle cell lesions: analysis of a series and review of the literature. *Histopathology*, **51** (4): 509-514, 2007.
- Klanova, M., et al.: BCL-2 proteins in pathogenesis and therapy of B-cell non-Hodgkin lymphomas. *Cancers (Basel)*, **12** (4): 938, 2020.
- Takahashi, Y., et al.: Nuclear staining of claudin-18 is a new immunohistochemical marker for diagnosing intramucosal well-differentiated gastric adenocarcinoma. *Pathol. Int.*, **70** (9): 644-652, 2020.
- Araki, D., et al.: Russell body gastritis showing IgM kappa-type monoclonality. *Pathol. Int.*, **63** (11): 565-567, 2013.

16) Eikenboom, E. L., et al. : Universal immunohistochemistry for Lynch syndrome : a systematic review and meta-analysis of 58,580 colorectal carcinomas. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 20 (3) : e496-e507, 2022.

17) Cai, J., et al. : Detection of ATRX and IDH1-R132H immunohistochemistry in the progression of 211 paired gliomas. *Oncotarget*, 7 (13) : 16384-16395, 2016.



スタンダード 細胞診テキスト 第4版

水口國雄 監修

公益財団法人 東京都保健医療公社

東京都がん検診センター 編集

◆B5判 480頁 定価9,900円(本体9,000円+税10%)
ISBN978-4-263-22684-1

- 細胞診の基礎から実践的な知識について、わかりやすく解説した定評あるテキストの待望の改訂版！ 今回の改訂では、最新の情報を盛り込み、豊富な写真を掲載してオールカラー化し、より見やすく使いやすくりニューアル。
- 総論では、細胞診の歴史から、標本作製技術などの基礎的な内容をわかりやすく解説。
- 各論では、臨床的な事項を盛り込み、各疾患の組織像と細胞像を対比することで、細胞像の特徴をつかみ理解が深められるようにした。
- 知識の整理に活用できる演習問題300題を、認定資格試験の出題傾向に沿って刷新！

目次&本文サンプルはこちらから！

こちらを読み取ると
詳しい情報がご覧いただけます



医歯薬出版株式会社 ☎113-8612 東京都文京区本駒込1-7-10 <https://www.ishiyaku.co.jp/>