原 著

体腔液細胞診における Collagenous stroma を有する
細胞集塊の細胞学的特徴ならびに診断的意義について川崎医科大学附属病院 病院病理部¹⁾, 川崎医科大学病理学教室²⁾晶 榮¹⁾ 鐵原 拓雄¹⁾ 三宅 康之¹⁾ 広川 満良²⁾

体腔液細胞診材料でライトグリーン好性の無構造物質である“collagenous stroma”を有する細胞集塊の形態的特徴や症例とのかかわりを明らかにする目的で検討した。

collagenous stroma の表面に菲薄で扁平な細胞を認める I 型は術中洗浄細胞診検体中に多く出現し、疾患特異性はなく、手術操作などにより体腔壁から剝離した中皮細胞とその直下の結合織と推測された。表面に 1~2 層の立方状細胞を認める II 型は中皮腫や卵巣原発の明細胞腺癌に多数出現し、両者と他の悪性腫瘍の鑑別の鍵になると思われた。表面に 3 層以上の細胞を認める III 型は一部の反応性中皮や中皮腫で認められ中皮細胞の特徴と思われた。免疫染色では中皮にみられる collagenous stroma はラミニン, type IV コラーゲンに陰性で、卵巣原発の明細胞腺癌では陽性となり、両者の鑑別に役立つ可能性が示唆された。

Key words : Pleural and peritoneal fluid—Cell ball with collagenous stroma—Mesothelial cell—Malignant mesothelioma—Clear cell adenocarcinoma—Cytology

I. はじめに

体腔液中にみられるライトグリーン好性の無構造物質あるいはそれを含有する細胞集塊は“collagenous stroma”, “collagen ball”, “cell ball”, “serosal ball”などと称され¹⁻⁶⁾, 中皮細胞や中皮腫に特徴的で、上皮性悪性腫瘍細胞との鑑別に役立つとされている^{5,6)}。しかし、われわれの経験ではむしろ卵巣の明

細胞腺癌に高頻度に出現するように思われた。そこで、今回、体腔液細胞診材料でライトグリーン好性の無構造物質を有する細胞集塊の形態的特徴や出現頻度、ならびに疾患との関係を明らかにすることを目的に検討し、collagenous stroma の形態的特徴と疾患との関係を明らかにすることができたのでここに報告する。

II. 対象と方法

1985 年から 1994 年の 10 年間に本院にて胸水・腹水の細胞診が実施された 4348 検体 (2218 例) の検体を対象とした。内訳は良性 1716 例、悪性は 502 例で、症例の内訳を表 1, 2 に示す。このうち術中腹腔内洗浄を行ったものは 108 例 (良性 94 例, 悪性 14 例) であった。術中腹腔内洗浄は、開腹直後に約 50 ml の生理食塩水にて直腸膀胱窩 (またはダグラス窩) を洗浄したものを採取した。術中腹腔内洗浄は採取後ただちに、通常の穿刺法で採取された検体は 2 時間以内に

Cytologic features and clinical significance of cell clusters with collagenous stroma in the body cavity fluid

Sakae HATA¹⁾, C.T., C.M.I.A.C., Takuo KANAHARA¹⁾, C.T., I.A.C., Yasuyuki MIYAKE¹⁾, C.T., I.A.C., Mitsuyoshi HIROKAWA²⁾, M.D., M.I.A.C.

¹⁾Department of Pathology, Kawasaki Medical School Hospital

²⁾Department of Pathology, Kawasaki Medical School

論文別刷請求先 ☎ 701-01 倉敷市松島 577 川崎医科大学附属病院 病院病理部 晶 榮

平成 7 年 11 月 9 日受付

平成 8 年 2 月 9 日受理

表 1 対象症例の内訳

		症例数(%)	検 体 数		
			胸水	腹水	合計 (%)
非腫瘍性		1716(77.36)	2264	1502	3766(86.61)
腫瘍性	皮膚	2 (0.08)	3	1	4 (0.09)
	肺	148 (6.67)	152	8	160 (3.67)
	胸腔	7 (0.31)	7	1	8 (0.18)
	乳腺	41 (1.84)	45	1	46 (1.05)
	舌・食道	6 (0.27)	5	1	6 (0.13)
	胃	98 (4.41)	33	67	100 (2.29)
	十二指腸	3 (0.13)	2	4	6 (0.13)
	大腸	26 (1.17)	6	25	31 (0.71)
	脾臓	29 (1.31)	8	32	40 (0.91)
	胆嚢・胆道	13 (0.58)	4	28	32 (0.73)
	肝臓	3 (0.13)	0	9	9 (0.02)
	骨髄・リンパ節	18 (0.81)	16	3	19 (0.43)
	腎臓	3 (0.13)	3	1	4 (0.09)
	膀胱・尿道	5 (0.22)	2	3	5 (0.11)
	前立腺	1 (0.04)	1	1	2 (0.05)
	子宮体部	11 (0.49)	1	10	11 (0.25)
	子宮頸部	4 (0.18)	0	4	4 (0.09)
	卵管	2 (0.08)	0	2	2 (0.05)
	卵巣	50 (2.25)	9	54	63 (1.44)
	甲状腺	1 (0.04)	1	0	1 (0.02)
	縦隔	2 (0.08)	2	0	2 (0.05)
	その他	1 (0.04)	4	3	7 (0.16)
	不明	29 (1.30)	11	9	20 (0.45)
小計		503(22.64)	315	267	582(13.39)
合計		2218(100)	2579	1769	4348(100)

オートスメアを用いて1500回転5分間遠心し、4枚の標本を作成した。塗抹後スプレー固定を行い、Papanicolaou染色2枚、PAS反応、ジアスターゼ消化後PAS反応（以下DPAS反応）を行った。また、一部の検体ではcell block標本も作成した。

形態学的にライトグリーン好性の無構造球状物(collagenous stroma)を含有する細胞集塊を次の3型に分類した。すなわち、I型はcollagenous stromaの表面に菲薄で扁平な細胞を少数認めるもの、II型はcollagenous stromaの表面に1~2層の立方状細胞を認めるもの、III型はcollagenous stromaの表面に3層以上の細胞を認めるものと定義した。各型の細胞学的特徴、出現頻度ならびに疾患との関連について検討した。免疫組織化学的検索はcell blockならびに脱色した細胞診標本を対象に行った。表面を覆う細胞の鑑別として用いた抗体はAE1/AE3, CAM 5.2, Keratin 7, vimentin, carcinoembryonic antigen (CEA)を用いた。

表 2 悪性検体（胸水・腹水）の組織型

	症例数(%)	検 体 数		
		胸水	腹水	合計 (%)
腺癌	385 (76.6)	189	240	429 (73.7)
扁平上皮癌	16 (3.2)	16	1	17 (2.9)
小細胞癌	28 (5.6)	28	0	28 (4.8)
未分化癌	4 (0.8)	5	1	6 (1.0)
移行上皮癌	5 (1.0)	1	5	6 (1.0)
組織型不明	23 (4.6)	23	17	40 (6.9)
悪性リンパ腫	27 (5.4)	22	14	36 (6.2)
中皮腫	7 (1.4)	7	0	7 (1.2)
悪性黒色腫	3 (0.6)	2	1	3 (0.5)
その他	4 (0.8)	2	8	10 (1.8)
合計	502 (100)	295	287	582 (100)

また、細胞集塊の中央部にライトグリーン好性の基底膜様無構造物質を有するcollagenous stromaの由来を明確にする目的で、ラミニンならびにType IVコラーゲンなどの抗体を用いてLabelled streptavidin biotin法を行った。

III. 結 果

I~III型のcollagenous stromaを有する細胞集塊の形態学的特徴ならびに由来細胞をまとめ表3に示した。

I型は2218例中27症例(1.22%)に認められた。いずれの症例も良性の体腔液からで、その内訳は26例が術中体腔内洗浄液(腹腔25例, 胸腔1例)で、残りの1例は腹水の穿刺液であった。男女比は4:23で女性に多かった。各症例のプレパラート1枚中の出現個数は1~6個で、平均1.6個であった(表4)。I型のcollagenous stromaは直径50~100 μ 大の、表面の平滑な球状構造を呈していた。その多くは表面に菲薄で扁平な細胞が一層認められた(写真1)。表面を覆う扁平な細胞にはジアスターゼで消化される、顆粒状のPAS反応陽性物質であるグリコゲンを含んでいた。collagenous stromaの内部構造は均一で、PAS反応、DPAS反応ともに陽性を示し、細胞成分のみられないものと、紡錘形の細胞を少数有するものがみられた。免疫染色では表面を覆う細胞はAE1/AE3, CAM 5.2, Keratin 7, vimentinなどに陽性を示し、CEAは陰性であった。collagenous stromaはラミニンならびにType IVコラーゲンに陰性であった。

表3 Collagenous stroma (CS) を有する細胞集塊のまとめ

		I 型	II 型*	III 型*
集塊の大きさ(μ)		50~100	50~80	100~1000
C S 表層細胞	大きさ(μ)	50~100	20~50	30~60
	形態	球形	球形	球形, 棍棒状
	内部構造	均一・線維状	均一・無構造	均一・無構造
	染色性			
	Pap.	ライトグリーン	ライトグリーン	ライトグリーン
	PAS	+	+	+
	DPAS	+	+	+
	laminin	-	- または +	-
	collagen IV	-	- または +	-
	形態	菲薄・扁平	立方状	立方状
表層細胞	染色性			
	PAS	+	+	+
	DPAS	-	-	-
	AE 1/AE 3	+	+	+
	CAM 5.2	+	+	+
	Keratin 7	+	+	+
	vimentin	+	-~+	+
	CEA	-	-~+	-
由来細胞		中皮細胞	中皮細胞 中皮腫 明細胞腺癌	中皮細胞 中皮腫

*セルブロックの結果を含む

表5 II型 Collagenous stroma がみられた 14 例の内訳

症 例	症例数	出現頻度	出現個数(平均)
非腫瘍例	3	0.17%	1~ 2 (1.3)
腫瘍	中皮腫	4*	2~ 94(15.7)
明細胞腺癌	7*	2.2%	4~119(63.7)

*は穿刺法

II型は2218症例中14症例(0.63%)に認められた。その内訳は、良性1716例中3例(0.17%)で、いずれも術中体腔内洗浄液であった。各症例のプレパラート1枚中の平均出現個数は1~2個であった。一方、悪性細胞が認められた502例中11例(2.2%)に出現し、その内訳は中皮腫7例中4例(57.1%)、卵巣原発の明細胞腺癌8例中7例(87.5%)で、他の悪性腫瘍例では認められなかった。1症例中のII型集塊の平均出現個数は中皮腫が15.7個、明細胞腺癌63.7個であった(表5)。

II型集塊の大きさは直径50~80 μ 大で、表面には1~2層の立方状細胞が認められた(写真2)。一部ではhobnail状あるいはpeg like構造を示す細胞も認められた。表面を覆う細胞の細胞質内にはPAS反応

表4 I型 Collagenous stroma がみられた 27 例の内訳

症 例	症例数	出現頻度	出現個数(平均)
非腫瘍例	23	1.03%	1~6 (2.3)
腫瘍	卵巣癌	3	1~6 (1.3)
胃癌	1*	0.80%	1 (1)

*は穿刺法

写真1 I型細胞集塊 (中皮細胞, 体腔洗浄液). collagenous stroma の表面に菲薄で扁平な細胞がみられる (Pap. 染色×40)

写真2 II型細胞集塊 (明細胞腺癌, 腹水). collagenous stroma の表面に1~2層の立方状細胞が認められる (Pap. 染色×40)

陽性, DPAS反応陰性のグリコーゲン顆粒を認めた。中心部のcollagenous stromaはPAS反応, DPAS反応ともに陽性を示した(写真3)。collagenous stromaの大きさは20~50 μ 大で、そのほとんどが類円形を呈していたが、ごく一部は棍棒状であった。

明細胞腺癌のcollagenous stromaは球状ないし類球形で全細胞集塊の49.6%に認められた。表面の細胞は核・細胞質比が高く、核は不整形で大小不同が著しく、数個の好酸性核小体が認められた(写真4)。

写真 3 II型細胞集塊 (明細胞腺癌, 腹水). collagenous stroma は DPAS 反応に陽性である (DPAS 染色×40)

写真 5 II型細胞集塊 (明細胞腺癌, セルブロック). 核が外方に突出する hobnail 様細胞がみられる (H-E 染色×40)

写真 7 II型細胞集塊 (中皮腫, 胸水). collagenous stroma の表面には 1~2 層の立方状細胞が認められる (Pap. 染色×40)

また一部の集塊では核が外方に突出するような hobnail 様形態を呈していた (写真 5). 免疫染色では表面を覆う細胞は AE 1/AE 3, CAM 5.2, Keratin 7

写真 4 II型細胞集塊 (明細胞腺癌, 腹水). 表面の細胞は核・細胞質比が高く, 核は不整形で大小不同が著しい. 数個の好酸性の核小体が認められる (Pap. 染色×40)

写真 6 II型細胞集塊 (明細胞腺癌, 腹水). collagenous stroma は Type IV コラーゲンに陽性 (矢印) である (免疫染色×40)

などにびまん性に陽性を示した. CEA は細胞表面のみに陽性を示した. vimentin は陰性であった. collagenous stroma はラミニンならびに Type IV コラーゲンに陽性であった (写真 6).

一方, 中皮腫では collagenous stroma は全細胞集塊の 7.8% に認められ, 多くが球状を呈していた (写真 7). 表面に認められる細胞は核・細胞質比が高く, 核の大小不同や核クロマチンの増量, 核小体の腫大などが認められ, 悪性所見を呈していた. 免疫染色では表面を覆う細胞は AE 1/AE 3, CAM 5.2, Keratin 7, vimentin などに陽性を示し, CEA は陰性であった. collagenous stroma はラミニンならびに Type IV コラーゲンに陰性であった.

III型は 2218 症例中 3 症例 (0.13%) に認められた. その内訳は良性 1716 例中 1 例 (0.06%) で, その検体は体腔内洗浄液であった. 一方, 悪性細胞が認められた 502 例中, III型の細胞集塊は 2 例 (0.4%) に出

表6 III型 Collagenous stroma がみられた3例の内訳

症 例	症例数	出現頻度	出現個数(平均)
非腫瘍例	1	0.06%	1 (1)
中皮腫	2*	0.39%	2~6 (4)

* は穿刺法

写真9 III型細胞集塊(中皮腫, 胸水). collagenous stroma はDPAS反応陽性を示す(DPAS染色×20)

現し, その内訳は中皮腫7例中2例(28.5%)であった(表6). 良性例でみられた細胞は細胞異型が少なく反応性中皮細胞と考えられた. 中皮腫の細胞像は核・細胞質比が高く, 核の大小不同や核クロマチンの増量, 核小体の腫大などが認められ, 悪性所見を呈していた(写真8). III型は100~1000 μ の細胞集塊で, collagenous stroma 表面には3層以上の細胞層が認められた. それらの細胞質内にはPAS反応陽性, DPAS反応で陰性化するグリコゲンを含めた. 中心部のcollagenous stromaは30~60 μ 大で球状や棍棒状構造を呈し, PAS反応, DPAS反応ともに陽性を示した(写真9). 免疫染色では表面を覆う細胞はAE1/AE3, CAM5.2, Keratin 7, vimentinなどに陽性を示し, CEAは陰性であった. collagenous stromaはラミニンならびにType IVコラーゲンに陰性であった.

IV. 考 察

今回われわれはcollagenous stromaを含有する細胞集塊を形態学的に3型に分類した. すなわちI型はcollagenous stromaの表面に菲薄で扁平な細胞を認めるもの, II型はcollagenous stromaの表面に1~2層の立方状の細胞を認めるもの, III型はcollagenous

写真8 III型細胞集塊(中皮腫, 胸水). collagenous stromaの表面には数層の細胞が認められる(Pap.染色×20)

stromaの表面に3層以上の細胞集塊を認めるものと定義した.

I型細胞集塊の名称は報告者により異なる. Schwinnら³⁾は“cell ball”と命名し, 卵巣表面の中皮細胞あるいは胚細胞に由来すると述べた. 山岸ら⁷⁾は開胸時胸腔洗浄液に見出し, その形態から小フィブリン様細胞集塊として報告した. さらに“cell ball”, “collagenous stroma”, “serosal ball”, “collagen ball”など種々の名称で報告されてきた^{3~5)}. Sasakiら⁵⁾の報告より表面の扁平な細胞は中皮細胞で, 内部の均一無構造物質はType IコラーゲンならびにType IIIコラーゲン由来であることが明らかとなり, われわれはcollagenous stromaが最も適した表現であると考え, 本稿ではこの語句を用いた. 以下各細胞集塊の出現頻度ならびに診断的意義について考察する.

本検討の結果, I型の出現頻度は1.22%であったが, 体腔内洗浄液では24.1%と高頻度に出現した. Wojcikら⁴⁾は腹腔内洗浄液の4.5%(418例中19例)にcollagenous stromaを認め, その15例中14例に卵巣表面に中皮細胞で覆われた小乳頭状の結節を認めたと報告している. つまり, I型の細胞集塊は手術中に人為的に中皮とその直下の線維性結合組織を漿膜から分断した結果出現したものと考えられ, 臨床的意義は少ないと思われる^{4,8,9)}.

II型の細胞集塊は, 中皮細胞, 中皮腫, 明細胞腺癌などの症例で観察された. 本検討では良性疾患で胸水中にII型の細胞集塊を認めることは非常にまれ(0.17%)で, しかも1検体中平均1個で, 中皮細胞の反応形態としては特殊と思われた. しかし, 小室

ら⁹⁾はコロイド銀液を用いた鍍銀法で中皮細胞集塊の67.3%に線維性結合組織の形成を認めており、そのような所見を認める細胞集塊は中皮細胞である確率がきわめて高いと述べている。

一方、中皮腫にII型の細胞集塊が出現することはよく知られた事実であり、われわれは中皮腫の57.1%にII型の細胞集塊を認めた。Triolら¹⁰⁾は75例の中皮腫を検索し24%にcollagenous stromaを認めたと報告している。Whitaker¹¹⁾は中皮腫12例中4例においてcollagenous stromaを有する細胞集塊を認め、電子顕微鏡学的検索で640Åの周期をもつ膠原線維様の束を観察している。Spriggsら²⁾も心嚢液中にcollagenous stromaを含有するII型の細胞集塊を認め、collagenous stromaを電子顕微鏡的に検索し膠原線維の形成を認めている。またKobayashiら¹¹⁾やKossら¹²⁾もII型細胞集塊を中皮腫の胸水中に認め、中皮腫の診断に役立つと報告している。

しかし、われわれは明細胞腺癌でもcollagenous stromaがみられることを明らかにした。その頻度は87.5%と中皮腫よりも高率であった。Whitakerは80例の体腔液細胞診で2例の腺癌にcollagenous stromaを有する細胞集塊を認めたと報告しているが¹⁾、われわれの報告ではcollagenous stromaを有する悪性腫瘍は中皮腫と卵巣原発の明細胞腺癌以外では認められず、この2つの腫瘍の診断的鍵になると思われた。

III型の細胞集塊は、反応性中皮細胞と中皮腫で観察され、その出現頻度はそれぞれ良性疾患の0.06%、中皮腫の28.5%であったことより、III型の細胞集塊は中皮腫の特徴的な所見と考えられる。またIII型の細胞集塊は明細胞腺癌では認められず、両者の鑑別点になると思われる。

collagenous stromaを有する細胞集塊の成因に関しては、1) 体腔表面に同一の構造を呈した組織が存在し、その一部分が組織塊として体腔液中に分離し出現した、2) 悪性細胞が体腔液中で増殖する過程の中で、collagenous stromaを形成した、の2つの可能性が考えられる。I型の細胞集塊は前述したごとく、1) によるものと考えられ、反応性中皮細胞も同様の機序によるものと推測される。一方、Castorら¹³⁾は、良性あるいは悪性の中皮細胞を培養し、細胞集塊の中心部に膠原線維の形成を認めたと報告しており、体腔内に浮遊している中皮細胞や中皮腫細胞が増殖し中心部に膠原線維の芯を形成した可能性も考えられる。明

細胞腺癌にみられるcollagenous stromaの成因に関しては明らかではないが、collagenous stromaが細胞集塊の中心部に位置し、顕微鏡の微動装置を上下することで全周性に腫瘍細胞が取り囲んでいる所見からみて、剥離した腫瘍細胞が体腔内で増殖し中心部に膠原線維の芯を形成したと考えるのが妥当と思われた。

なお、中皮腫と明細胞癌にみられるcollagenous stromaが免疫染色で異なる性質を示したことは興味深い。中皮腫でみられたcollagenous stromaはラミニンやtype IVコラーゲンが陰性であった。一方、卵巣原発の明細胞腺癌ではラミニンやtype IVコラーゲンに陽性で基底膜物質に由来するものと思われる。この違いは診断学的に興味深く、両者を鑑別する一助になるかもしれない。

以上、体腔液に出現するcollagenous stromaを有する細胞集塊をI～III型に分類し、細胞学的特徴ならびに診断的意義を主体に記載した。I型は手術または洗浄操作により中皮細胞とその直下の線維性結合組織が分断され採取されたものと推測され、細胞診断学的意義は少ない。II型は主に中皮腫や卵巣原発の明細胞腺癌に出現し、両者和其他の悪性腫瘍との鑑別診断の鍵になると考えられる。また中皮腫と明細胞腺癌ではcollagenous stromaの性格が異なることが興味深かった。III型は一部の中皮ならびに中皮腫に認められ、中皮細胞の特徴的所見と思われた。

Summary

We studied the nature and diagnostic significance of cell clusters with collagenous stroma in body cavity fluids. We morphologically divided them into three types (type 1: collagenous stroma covered with single layer of flat cells, type 2: collagenous stroma covered with one or two layers of cuboidal cells, type 3: collagenous stroma covered with several layers of cuboidal cells). Type 1 tended to be seen in peritoneal washing fluids and was thought to be from benign nonneoplastic mesothelial papillary growth. Type 2 was observed in patients with mesothelioma and clear cell carcinoma of the ovary. We thought the presence of type 2 might be a diagnostic clue in differentiating the two tumors from other tumors. Type 3 was seen in reactive mesothelial hyperplasia and mesothelioma. Type 3 may be specific to mesothelial cells or tumors arising from mesothelial cells. Immunohistochemically and immunocytochemically, collagenous stromas in mesotheliomas were negative for type IV

collagen or laminin. On the other hand, stromas of clear cell carcinomas of the ovary were positive for type IV collagen and laminin. These findings may be useful in differentiating between the two tumors.

文 献

- 1) Whitaker, D. Cell aggregates in malignant mesothelioma. *Acta Cytol* 1977 ; 21 : 236~239.
- 2) Spriggs, A.I., Jerrome, D.W. Benign mesothelial proliferation with collagen Formation in Pericardial Fluid, *Acta Cytol* 1979 ; 23 : 428~430.
- 3) Schwinn, C.P., Berstein, G.S., Willie, S. Culdocentesis. In *Compendium on Diagnostic Cytology*. Edited by G. L. Wied, C.M. Keebler, L.G. Koss, J.W. Reagan, Sixth edition. Chicago : *Tutorials of Cytology*, 1988 : 216~227.
- 4) Wojcik, E.M., Naylor, B.N. "Collagen balls" in peritoneal washings. *Acta Cytol* 1992 ; 36 : 466~470.
- 5) Sasaki, M., Wakasa, K., Sakurai, M., Iwa, N. Serosal balls detected immunocytochemically in peritoneal lavage obtained during surgery, *Diagnostic Cytopathol.* 1995 ; 13 : 124~127.
- 6) 小室邦子, 小野寺博義, 武田鐵太郎, 大沼真喜子, 村田孝次, 松田 堯. 銀染色の中皮細胞同定への応用. *日臨細胞誌* 1994 ; 33 : 645~649.
- 7) 山岸紀美江, 近藤晴彦, 成毛韶夫, 土屋了介, 誤屋朝幸, 末舛恵一. 肺癌と術中細胞診, *臨床病理* 1990 ; 87 (特) : 151~163.
- 8) Bibbo, M. *Comprehensive cytopathology*. Philadelphia, W.B. Saunders, 1991 : 552~557.
- 9) Carlos, W.M. Bedrossian. Malignant effusions : A multimodal approach to cytologic diagnosis : New York, IGAKU-SHOIN 1994 : 96~119.
- 10) Triol, J.H., Conston, A.S., Chandler, S.V. Malignant mesothelioma cytopathology of 75 Cases seen in a New Jersey Community Hospital. *Acta Cytol* 1984 ; 28 : 37~45.
- 11) Kobayashi, Y., Takeda, S., Yamamoto, T., Goi, S. Cytologic detection of malignant mesothelioma of the pericardium, *Acta Cytol* 1978 ; 22 : 334~349.
- 12) Koss, L.G. *Diagnosis Cytology and Its Histologic Bases*, Third edition, Philadelphia, Lippincott 1977 : 892.
- 13) Castor, C.W., Naylor, B. Characteristic of normal and malignant human mesothelial cells Studied in Vitro, *Lab Invest* 1969 ; 20 : 437~443.