

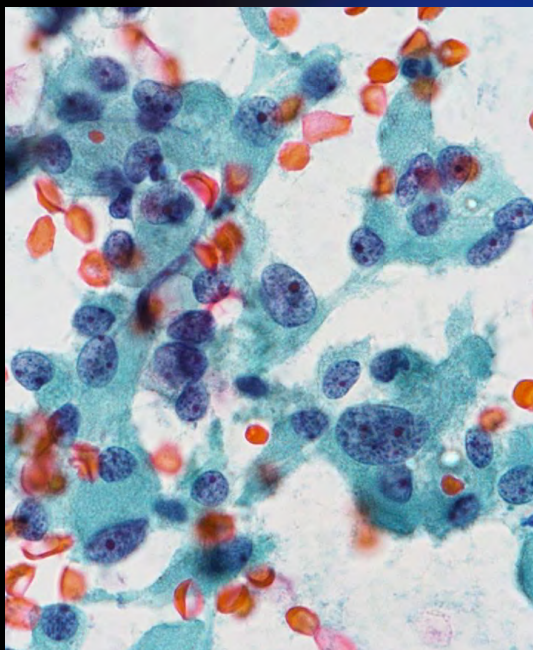
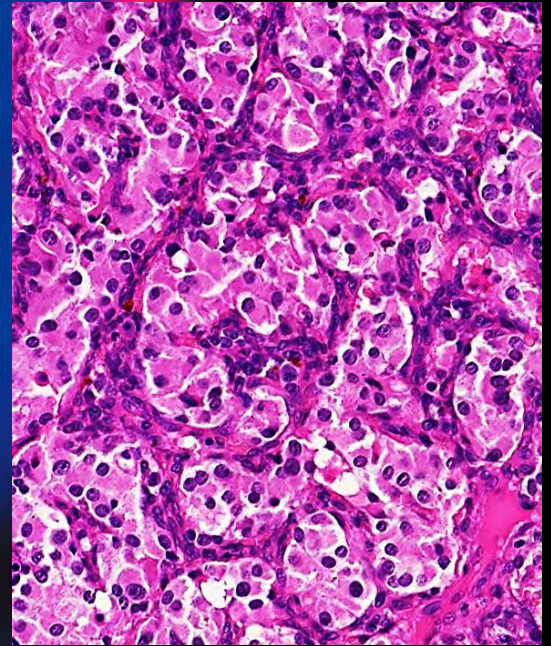
ONLINE ISSN 1882-7233  
PRINT ISSN 0387-1193

日臨細胞誌  
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第57卷 第6号 平成30年11月

# 日本臨床細胞学会雑誌

THE JOURNAL  
OF THE JAPANESE  
SOCIETY OF CLINICAL  
CYTOLOGY



公益社団法人  
日本臨床細胞学会

<http://www.jscc.or.jp/>

Vol.57 No. **6**  
Nov. 2018



目 次

編集委員巻頭言.....的田 真紀

〈原 著〉

セルブロック法を用いた乳癌受容体検査に使用できる液状化検体細胞診専用固定液の検討  
.....国立病院機構四国がんセンター臨床検査科 岡本 奈美・他 (281)

〈症 例〉

術前細胞診にて診断しえた胆管原発の混合型腺神経内分泌癌の 1 例  
.....社会医療法人河北医療財団河北総合病院病理診断科 寺澤 憲昭・他 (288)

外陰に発生した骨髄性肉腫 (myeloid sarcoma) の 1 例  
.....がん研有明病院婦人科 久 毅・他 (294)

液状化検体標本を併用した胆管擦過細胞診が術前診断に有用と考えられた  
十二指腸乳頭部原発大細胞神経内分泌癌の 1 例  
.....青森市民病院臨床検査部病理検査室 八木橋祐弥・他 (300)

EUS-FNA 検体で診断可能であった胃のグロムス腫瘍の 1 例  
.....愛知医科大学病院病理部 坪井 智子・他 (307)

〈短 報〉

頸動脈小体腫瘍の 1 例  
.....公益財団法人東京都保健医療公社豊島病院病理診断科 柴崎 洋子・他 (312)

総目次.....(314)

索引用語.....(318)

投稿規定.....(320)

編集委員会.....(327)

＊

〈表紙写真〉

頸動脈小体腫瘍

(左：パパニコロウ染色，右：H-E 染色) (柴崎洋子・他，左：Photo. 1a，右：Photo. 2a，ともに 313 頁)

## CONTENTS

Editorial.....	Maki Matoda
<b>Original Article</b>	
Usable liquid-based cytology fixatives for breast cancer receptor analysis using cell blocks Nami Okamoto, et al. (Dept. of Clin. Lab., Shikoku Cancer Center, Ehime) .....	(281)
<b>Clinical Articles</b>	
Cytological diagnosis of mixed adenoendocrine tumor of the bile duct—A case report— Noriaki Terazawa, et al. (Dept. of Path., Kawakita General Hosp., Tokyo) .....	(288)
A case of vulval myeloid sarcoma Tsuyoshi Hisa, et al. (Dept. of Gynecol., The Cancer Inst. Hosp. of JFCR, Tokyo) .....	(294)
A case of large cell neuroendocrine carcinoma of the ampulla of Vater —Usefulness of biliary duct brushing cytology in combination with liquid based preparation— Yuya Yagihashi, et al. (Dept. of Clin. Lab., Aomori City Hosp., Aomori) .....	(300)
Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology of glomus tumor of the stomach Tomoko Tsuboi, et al. (Dept. of Path., Aichi Med. Univ. Hosp., Aichi) .....	(307)
<b>Brief Note</b>	
A case of carotid body tumor Yoko Shibasaki, et al. (Dept. of Path., Tokyo Metropolitan Health and Med. Corporation Toshima Hosp., Tokyo) .....	(312)
Index of Contents.....	(314)
Index of Key words.....	(318)
Notice to contributors.....	(320)
<b>Cover Photo</b>	
Carotid body tumor (Left : Pap. stain, Right : H-E stain) (Yoko Shibasaki, et al., Left : Photo. 1a, Right : Photo. 2a, p313)	



## 編 集 委 員 卷 頭 言

Maki Matoda

# 的 田 真 紀

がん研有明病院婦人科

### ▶ 2019 年第 60 回日本臨床細胞学会総会 (春期大会) 開催にむけて



今年の大変な猛暑は過ぎ去り、日増しに朝夕涼しくなってきましたが、会員の皆様方はお変わりなくお過ごしでしょうか。この巻頭言を書かせていただいている現在、台風24号が日本を縦断することが予想されております。今年は大形の台風、豪雨、北海道胆振東部地震が発生し、多くの方々に影響が出ております。大変な時間を過ごされている会員の皆様もおられることと思います。日本列島に住む私たちはいつでも備えをしておかなければならないと、あらためて考える

が多くなってきたように思います。

一方で、日々は臨床・研究であっという間に過ぎていきますが、本学会誌をぜひご覧いただき、今後の参考にしていただければと思います。症例報告は貴重な症例も多く、診断にいたるまでの細胞診の有用性、その応用を工夫されていることも多く、大変勉強になります。

多くの学会で学会誌をホームページ上で見るようになりましたが、日本臨床細胞学会誌が発刊されますと、事務局よりメールで連絡がきます。掲載された論文題名もメールで送ってもらえるようになりました。メールから、ぜひ本学会誌を開いてみてください。

今回も大変貴重な症例についてご報告いただいております。岡本奈美先生、八木橋祐弥先生は液状化検体細胞診をご検討いただきました。神経内分泌癌の細胞診について寺澤憲昭先生、八木橋祐弥先生より検討いただきました。柴崎洋子先生より頸動脈小体腫瘍について、坪井智子先生からも内臓発生のグロムス腫瘍について、どちらも大変貴重な症例のご報告です。当院（がん研有明病院）婦人科 久 毅先生から報告いただいた症例は、私も診療に携わらせていただいた骨髄性肉腫の症例です。診断には大変驚きましたが、貴重な経験をさせていただきました。

さて、本学会誌が発刊される今月11月は横浜にて第57回日本臨床細胞学会秋期大会が開催されます。当院では来年2019年6月に開催される第60回日本臨床細胞学会総会（春期大会）の準備を、心をこめて、進めております。昨年より準備を行ってまいりましたが、日々と同じく、あっという間に来年が近づいてきました。大会テーマは『臨床に寄与する細胞診』です。検診、予防、診断、治療への応用すべてにおいて臨床につながる細胞診の有用性を考えてまいりたいと思います。東京新宿での開催予定です。学会場で、たくさん



## 編 集 委 員 卷 頭 言

の会員の皆様をお迎えできるよう頑張ってまいりますので、どうぞよろしくお願い申し上げます。

## 原 著

セルブロック法を用いた乳癌受容体検査に使用できる  
液状化検体細胞診専用固定液の検討

岡本 奈美 西村理恵子 佐藤 正和 山本 珠美

田中 慎一

国立病院機構四国がんセンター臨床検査科

目的：著者らは、10%緩衝ホルマリン（ホルマリン）固定セルブロック（CB）が、乳癌細胞診検体を用いた受容体検査に適していることを報告している。今回は、液状化検体細胞診（LBC）法の残余検体で作製したCBを検査に用いることができるかどうかを検討した。

方法：乳癌切除検体腫瘍部を穿刺して細胞を採取し、ホルマリン、BD サイトリッチレッド™保存液（BD液）（10件）、PreservCyt液（5件）、TACAS Ruby（10件）、Cellprep FNA・体腔液用バイアル（10件）、95%エタノール（10件）の6種類の固定液で固定後CB化し、組織検体と同様の染色条件でホルモン受容体とHER2蛋白に対する免疫染色と、HER2 dual *in situ* hybridization（DISH）を行った。それぞれの染色性についてホルマリン固定CB標本の染色結果を対象に比較した。

成績：BD液固定のみ、ホルモン受容体およびHER2検査についてホルマリン固定と同等の安定した結果が得られた。

結論：BD液固定乳癌細胞診検体CBは、ホルマリン固定標本と同じ染色条件で受容体検査を行うことができる。

**Key words** : Breast cancer, Cell-block, Liquid-based cytology, Hormone receptor, HER2

## I. はじめに

乳癌受容体検査には、ホルモン受容体である estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR) と上皮細胞増殖因子の受容体である human epidermal growth factor receptor type 2 (HER2) がある。ER と PgR の発現状況は

immunohistochemistry (IHC) 法, HER2 の発現状況は IHC 法と *in situ* hybridization (ISH) 法で評価され、乳癌薬物療法 of 適応決定に用いられている。

従来、乳癌受容体検査は原発巣組織で行われていたが、原発巣と転移巣の受容体発現に差のある症例が相当数あり、治療効果は転移巣の受容体発現と関連していることが近年報告されたため<sup>1,2)</sup>、転移巣受容体検査が推奨されるようになった。しかし、乳癌再発症例では、体腔液などの液状検体あるいは生検の難しい部位の穿刺吸引細胞検体など、細胞診検体しか得られない場合があり、細胞診検体を用いた受容体検査の必要性が高まっている。

著者らは、細胞診検体に対する受容体検査方法として、組織と同様の取り扱いができるセルブロック (Cell-block : CB) 法が実用的であると報告してきた<sup>3,4)</sup>。さらに、受容体検査には、10%緩衝ホルマリン (ホルマリン) で6~48時間固定を行ったCBを用いることで、組織検体と同様の取

Usable liquid-based cytology fixatives for breast cancer receptor analysis using cell blocks

Nami OKAMOTO, C. T., J. S. C., Rieko NISHIMURA, M. D., F. I. A. C., Masakazu SATO, C. T., J. S. C., Tamami YAMAMOTO, C. T., I. A. C., Shinichi TANAKA, C. T., I. A. C.

Department of Clinical Laboratory, Shikoku Cancer Center

論文別刷請求先 〒791-0280 愛媛県松山市南梅本町甲160 四国がんセンター臨床検査科 岡本奈美

平成30年2月8日受付

平成30年8月13日受理

**Table 1** Results of staining for hormone receptor expressions in tissue sections and cell blocks prepared using different preservatives

Case No.	ER						PgR					
	Tissue section	BD	Ethanol	PC	TAC	CP	Tissue section	BD	Ethanol	PC	TAC	CP
1	+	○	△	△			+	○	△	△		
2	-	-	-	-			-	-	-	-		
3	+	○	△	△			+	○	△	△		
4	+	○	△	△			+	○	△	△		
5	+	○	△	△			+	○	△	△		
6	+	○	△				+	○	△			
7	+	○	△				-	-	-			
8	+	○	△				+	○	△			
9	+	○	△				-	-	-			
10	+	○	△				+	○	△			
11	+				△	△	+				△	△
12	+				△	△	+				△	△
13	+				△	△	+				△	△
14	+				△	△	+				○	○
15	+				△	△	+				△	△
16	+				△	△	-				-	-
17	+				○	○	+				○	○
18	+				△	△	+				△	△
19	-				-	-	-				-	-
20	+				△	△	+				△	△

ER : Estrogen receptor ; PgR : Progesterone receptor

BD : BD CytoRich red preservative ; Ethanol : 95% Ethanol ; PC : ThinPrep PreservCyt Solution ; TAC : TACAS<sup>TM</sup> Ruby ; CP : Cellprep Body Fluid ; FNA Solution

+ : Positive, - : Negative, ○ : Same results as those of staining of formalin-fixed cell blocks, △ : Evaluable, just like formalin-fixed cell blocks, but the staining intensities were lower

- : Eliminated from the analysis because of negative results of tissue sections

り扱いができることも報告した<sup>5)</sup>。

一方、液状化検体細胞診 (liquid based cytology : LBC) 法を日常的に用いている施設も多い。そのため、細胞診で乳癌の転移と判断した後に、LBC 専用固定液 (専用固定液) で保存した細胞診検体を用いて受容体検査を行う必要性もあると思われる。しかし、専用固定液はメーカーごとに成分が異なっており、細胞診検体を用いた乳癌受容体検査の固定条件は標準化されていない。

そこで、メーカー各社が現在日本で販売している専用固定液にて乳癌細胞診検体を固定後、CB を作製し、組織と同様に受容体検査を行い、ホルマリン固定の場合と同じ染色性が得られるかどうかを検討した。また、細胞診検体の一般的な固定液である、95%エタノールについても検討した。

## II. 対象と方法

### 1. 対象

四国がんセンターにて、2015年1月～2017年7月に腫瘍切除術が行われた乳癌切除検体1117件のうち、腫瘍の大き

さが比較的大きく周囲との境界が明瞭で、腫瘍部からの細胞採取が可能であった20件を対象とした。

### 2. 方法

まず、乳癌切除検体腫瘍部を穿刺吸引して細胞を採取した。採取した細胞を固定液で24時間固定後、パラフィン包埋CB標本作製した。CB作製にはアルギン酸ナトリウム法<sup>6)</sup>を用いた。それぞれのCBプレパラートで、ER・PgR・HER2 蛋白に対する免疫染色と HER2 dual *in situ* hybridization (DISH) を行った。染色には、自動免疫染色装置 (ベントナ ベンチマーク ULTRA, ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社) を使用し、染色条件は、日常業務でホルマリン固定した組織標本用に使用しているものを用いた。

用いた固定液は、ホルマリン、BD サイトリッチレット<sup>TM</sup>保存液 (BD サイトリッチ法/日本ベクトンディッキンソン株式会社；以下 BD 液)、PreservCyt 液 (ThinPrep<sup>®</sup> 法/ホロジックジャパン株式会社；以下 PC 液)、TACAS Ruby (TACAS<sup>TM</sup>/株式会社医学生物学研究所；以下 TAC 液)、Cellprep FNA・体腔液用バイアル (Cellprep/ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社；以下 CP 液)、95%エタノー



**Table 2** Results of staining for HER2 in tissue sections and cell blocks prepared using different preservatives

Case No.	HER2 protein						HER2 DISH					
	Tissue section	BD	Ethanol	PC	TAC	CP	Tissue section	BD	Ethanol	PC	TAC	CP
1	0	—	—	—			Unamplified	○	×	×		
2	3+	○	×	×			Amplified	○	×	×		
3	1+	○	×	×			Unamplified	○	×	×		
4	1+	○	×	×			Unamplified	○	×	×		
5	2+	○	×	×			Unamplified	○	×	×		
6	1+	○	×				Unamplified	○	×			
7	2+	○	×				Unamplified	○	×			
8	0	—	—				Unamplified	○	×			
9	1+	○	×				Unamplified	○	×			
10	1+	○	×				Unamplified	○	×			
11	1+				×	×	Unamplified				○	×
12	1+				×	×	Unamplified				○	×
13	1+				×	×	Unamplified				○	×
14	1+				×	×	Unamplified				○	×
15	2+				×	×	Unamplified				○	×
16	3+				○	○	Amplified				○	×
17	2+				×	×	Unamplified				○	×
18	2+				×	×	Unamplified				○	×
19	3+				○	○	Amplified				○	×
20	2+				×	×	Unamplified				○	×

HER2 : Human epidermal growth factor receptor type 2 ; DISH : dual *in situ* hybridization

BD : BD CytoRich red preservative ; Ethanol : 95% Ethanol ; PC : ThinPrep PreservCyt Solution ; TAC : TACAS™ Ruby ; CP : Cellprep Body Fluid ; FNA Solution

○ : Same results as those of staining of formalin-fixed cell blocks, × : Not evaluable, unlike formalin-fixed cell blocks because of decreased staining

— : Eliminated from the analysis because of negative results of tissue sections

ル (以下エタノール) の 6 種類である。ホルマリン固定 CB 標本の染色結果と、各種固定液で固定した CB 標本の染色結果を比較した。なお、腫瘍部組織標本で ER 陰性、PgR 陰性、HER2 蛋白スコア 0 と判定された検体は、染色性の比較ができないため検討から除外した。

なお、腫瘍部組織標本の受容体判定方法は、ER と PgR は、癌細胞 100 個中の陽性細胞数 (陽性率) を用いて判定し、HER2 蛋白および HER2 DISH の結果判定には、American Society of Clinical Oncology (ASCO)/College of American Pathologists (CAP) ガイドラインの組織標本判定基準を用いた<sup>2)</sup>。

3. 固定液ごとの検討件数と組織標本受容体判定結果

対象検体 20 件に使用した固定液の内訳を Table 1, 2 に示す。BD 液とエタノールは検体 No. 1-10 の 10 件、PC 液は検体 No. 1-5 の 5 件、TAC 液と CP 液は検体 No. 11-20 の 10 件を対象とした。

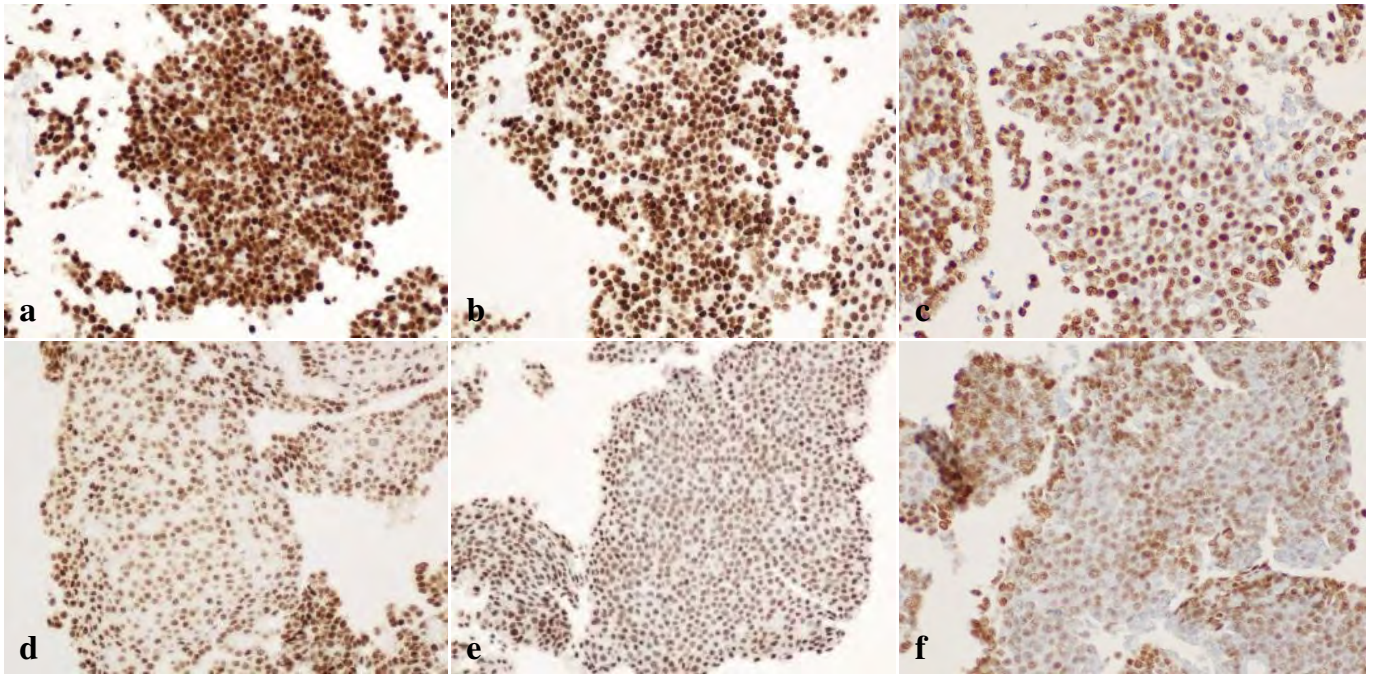
対象検体 20 件の組織標本受容体判定結果を Table 1, 2 に示す。BD 液とエタノールの対象検体 No. 1-10 における腫瘍部組織標本の受容体判定は、ER 陽性 9 件、PgR 陽性 7 件、HER2 蛋白スコア 1+ : 5 件、2+ : 2 件、3+ : 1 件、

HER2 DISH は HER2 遺伝子増幅あり 1 件、増幅なし 9 件であった。PC 液の対象検体 No. 1-5 における腫瘍部組織標本の受容体判定は、ER 陽性 4 件、PgR 陽性 4 件、HER2 蛋白スコア 1+ : 2 件、2+ : 1 件、3+ : 1 件、HER2 DISH は HER2 遺伝子増幅あり 1 件、増幅なし 4 件であった。TAC 液と CP 液の対象検体 No. 11-20 における腫瘍部組織標本の受容体判定は、ER 陽性 9 件、PgR 陽性 8 件、HER2 蛋白スコア 1+ : 4 件、2+ : 4 件、3+ : 2 件、HER2 DISH は HER2 遺伝子増幅あり 2 件、増幅なし 8 件であった。

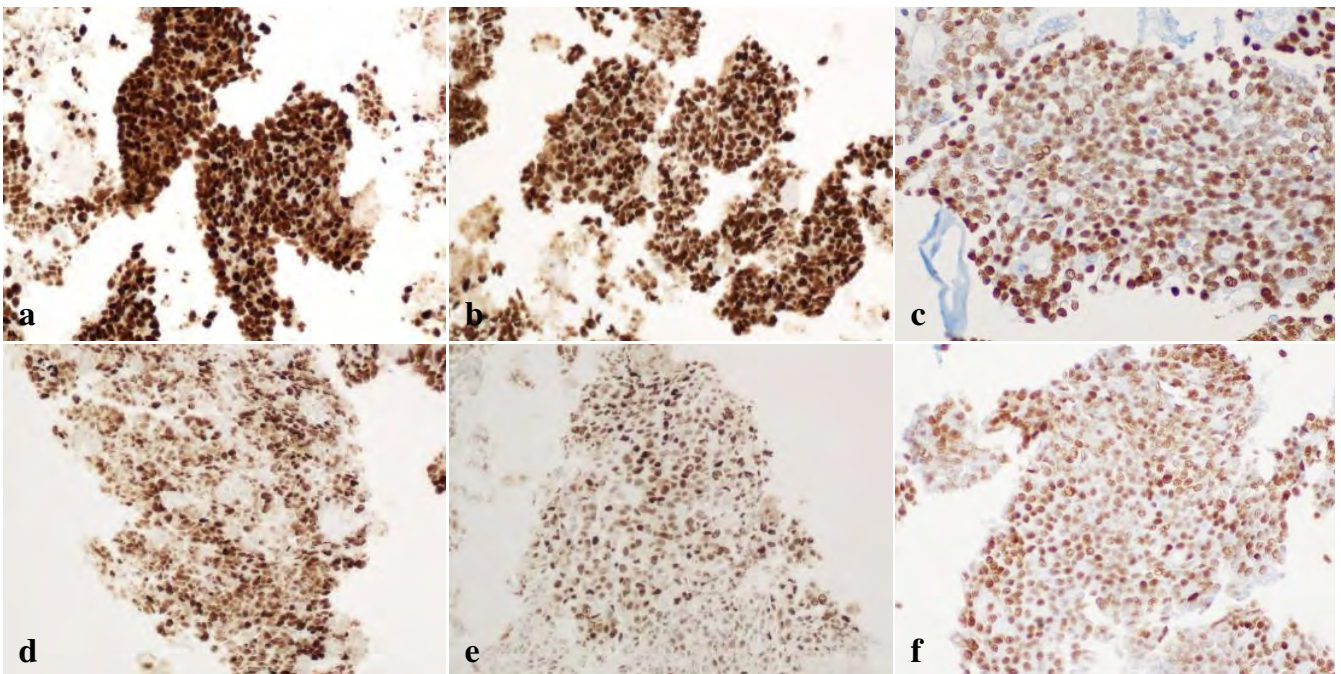
III. 結 果

各種固定液で固定した CB 標本の染色結果を Table 1, 2 に示す。BD 液固定標本の ER・PgR・HER2 蛋白に対する免疫染色と HER2 DISH の染色性は、ホルマリン固定標本と同等であった (Photo. 1-4)。

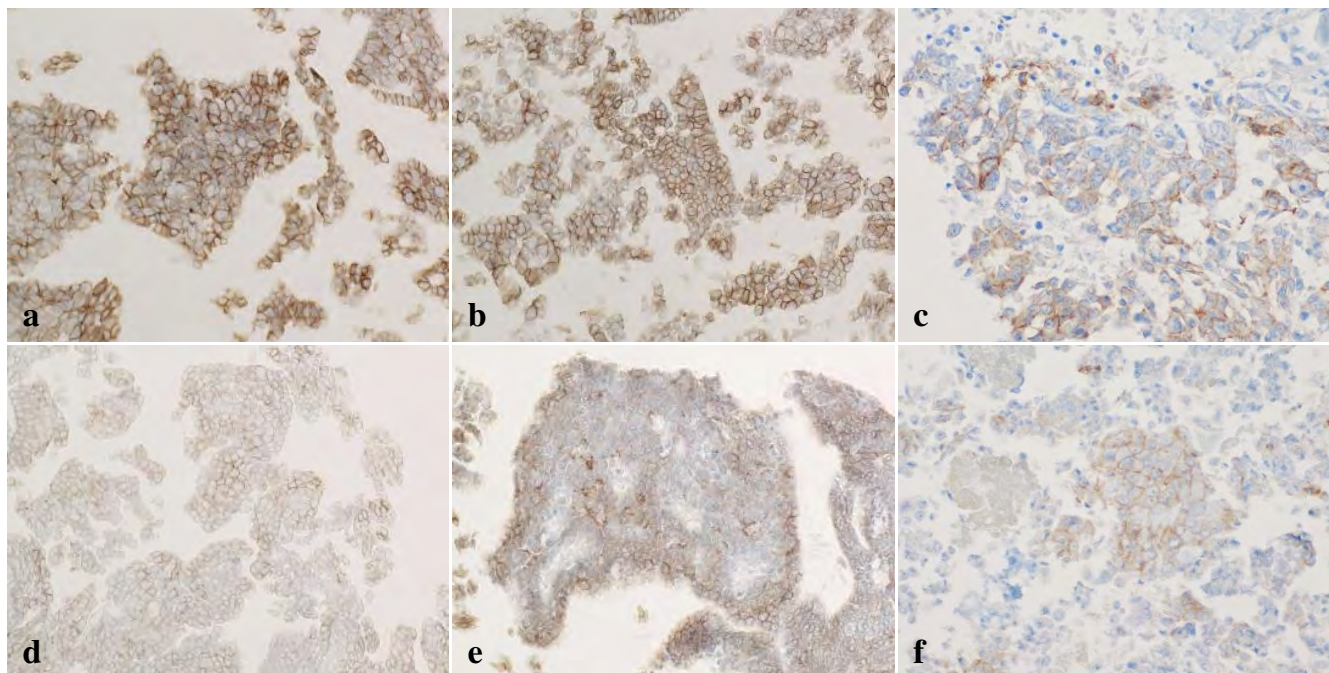
PC 液固定標本とエタノール固定標本の結果は、ER・PgR 免疫染色では、ホルマリンに比べて染色性が低下したが判定は可能であった (Photo. 1, 2)。HER2 蛋白免疫染色および HER2 DISH では、いずれも染色性が低下し判定不



**Photo. 1** Results of staining for the estrogen receptor of breast cancer cell blocks prepared using different fixatives  
 Staining of cell blocks prepared using BD CytoRich red preservative (b) yielded the same results as staining of formalin-fixed cells (a). Staining of cells fixed in other fixatives (c, d, e, f) yielded weaker staining than staining of formalin-fixed cells (a). The following fixatives were used for evaluating the staining results.  
 a : Formalin, b : BD CytoRich red preservative, c : TACAS™ Ruby, d : 95% Ethanol, e : ThinPrep PreservCyt Solution, f : Cellprep Body Fluid, FNA Solution (Immunohistochemical staining,  $\times 20$ , objective).



**Photo. 2** Results of staining for the progesterone receptor of breast cancer cell blocks prepared using different fixatives  
 Staining of cell blocks prepared using BD CytoRich red preservative (b) yielded the same results as staining of formalin-fixed cells (a). Staining of cells fixed in other fixatives (c, d, e, f) yielded weaker staining than staining of formalin-fixed cells (a). The following fixatives were used for evaluating the staining results.  
 a : Formalin, b : BD CytoRich red preservative, c : TACAS™ Ruby, d : 95% Ethanol, e : ThinPrep PreservCyt Solution, f : Cellprep Body Fluid, FNA Solution (Immunohistochemical staining,  $\times 20$ , objective).



**Photo. 3** Results of staining of breast cancer cell blocks prepared using different fixatives for human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) protein in HER2 (2+) cases

Staining of cell blocks prepared using BD CytoRich red preservative (b) yielded the same results as staining of formalin-fixed cells (a). Staining of cells fixed in other fixatives (c, d, e, f) yielded weaker staining than staining of formalin-fixed cells, and the scores were lower than those obtained using formalin-fixed cells.

a : Formalin, b : BD CytoRich red preservative, c : TACAS™ Ruby, d : 95% Ethanol, e : ThinPrep PreservCyt Solution, f : Cellprep Body Fluid, FNA Solution (Immunohistochemical staining,  $\times 20$ , objective).

可能であった (Photo. 3, 4).

TAC 液固定標本および CP 液固定標本の結果は, ER 免疫染色 9 件中 1 件はホルマリン固定標本と同等の染色性を示したが, 残りの 8 件では判定は可能であるが染色性が低下した (Photo. 1). PgR 免疫染色 8 件中 2 件は, ホルマリン固定標本と同等の染色性を示したが, 残りの 6 件では判定は可能であるが染色性が低下した (Photo. 2). HER2 蛋白免疫染色については, スコア 3+ : 2 件ではホルマリンと同等の染色性を示したが, 残りの 1+ : 4 件, 2+ : 4 件では染色性が低下し判定不可能であった (Photo. 3). TAC 液固定標本の HER2 DISH では, HER2 遺伝子増幅あり 2 件, 増幅なし 8 件すべてでホルマリンと同等の染色性を示した (Photo. 4). CP 液固定標本の HER2 DISH では, 染色性が低下し判定不可能であった (Photo. 4).

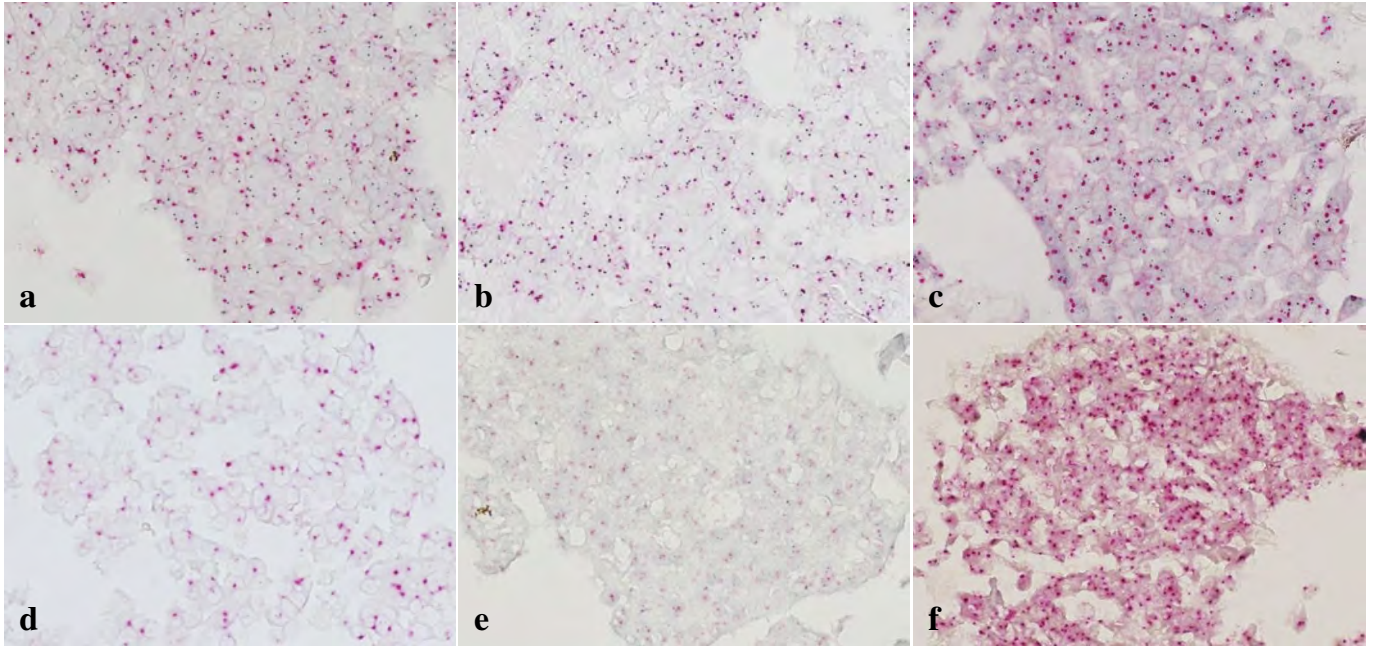
#### IV. 考 察

LBC 法の導入により, 残余保存検体から, 追加で LBC 未染標本あるいは CB を作製することで, 免疫細胞化学染色への応用が可能となった. 乳癌領域では, LBC 標本で乳癌の転移と判断した後に, LBC の残余保存検体から乳癌受容

体検査を行う必要がある場合がある. しかし, HER2 蛋白の判定においては, LBC 標本を用いると安定して判定することが不可能であるため<sup>7)</sup>, 乳癌受容体検査を目的とした場合には残余検体を CB とすることが, より適している. 著者らはこれまでに, ホルマリンで固定した CB であれば, 組織同様に免疫染色をすることができ, 安定した結果が得られることを報告してきた<sup>3,4)</sup>.

一方, LBC 残余検体から CB を作製する場合, メーカーごとに専用固定液の成分が異なることに注意しなければならない. PC 液については, ホルモン受容体<sup>8~10)</sup>と HER2 fluorescence *in situ* hybridization (FISH)<sup>11)</sup>では判定可能との論文がいくつかある. しかし, その他の固定液については, 河原らが BD 液で固定した細胞検体を免疫染色する際, 乳癌マーカーとして ER を用いているのみで<sup>12)</sup>, 乳癌受容体検査を目的とした専用固定液に関する報告はわれわれの知るかぎりない. そこで本研究では, 乳癌腫瘍部から採取した細胞診検体を, 成分の異なる各メーカーの専用固定液で固定後, CB 化した材料から安定した乳癌受容体検査結果が得られるのかどうかを検討した.

各メーカーで公表されている成分は, BD 液がイソプロパノール (15~20%)・メタノール (5~10%)・ホルムアル



**Photo. 4** Results of Human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) dual *in situ* hybridization (DISH) assay in breast cancer cell blocks prepared using different fixatives

Staining of cell blocks prepared using BD CytoRich red preservative (b) and TACAS™ Ruby (c) yielded the same results as staining of formalin-fixed cells (a). The staining results could not be evaluated in blocks prepared using other fixatives (d, e, f), because the staining intensities were much weaker than the staining intensity of formalin-fixed cells (a).

a : Formalin, b : BD CytoRich red preservative, c : TACAS™ Ruby, d : 95% Ethanol, e : ThinPrep PreservCyt Solution, f : Cellprep Body Fluid, FNA Solution (×40, objective).

デヒド (0.4%)・エチレングリコール (5~10%), PC 液がメタノール (30~60%), TAC 液がエタノール (20~30%)・メタノール (10%未満)・ホルムアルデヒド (1.0%以下), CP 液がエタノール (30%)・エチレングリコール (3~5%)である。池本らは膀胱洗浄液における成分の異なる LBC 固定剤を用いた FISH の検討において, FISH の反応性はそれぞれの固定液間で差がみられたことを報告している<sup>13)</sup>。今回の研究では, HER2 DISH はホルムアルデヒドを含有する BD 液と TAC 液で染色が可能であった。また, ER・PgR・HER2 蛋白に対する免疫染色は BD 液のみホルマリン固定と同様の染色性が得られた。したがって, ホルマリン固定用の染色条件を変更せずに, すべての受容体検査に対応できる固定液は BD 液だけであった。

以上から, LBC 法で標本を作製後に検体が乳癌転移巣と判断された場合は, 固定液として BD 液を使用していれば, 専用固定液で固定した細胞から作製した CB で, ホルマリン固定 CB と同様の受容体検査が可能である。他の専用固定液で固定した細胞については, 少なくとも染色条件の変更をせずに染色することはできない。

## V. 結 語

LBC 法の残余検体を, CB を用いた乳癌受容体検査に使用できるかどうかを検討するために, 専用固定液および 95%エタノールで固定した検体から CB を作製し, ホルマリン固定検体から作製した CB と染色性を比較した。BD 液固定のみ, ホルモン受容体および HER2 検査についてホルマリン固定と同等の安定した結果が得られた。

筆者らは, 開示すべき利益相反はありません。

本論文の主旨は第 32 回日本臨床細胞学会中国四国連合会にて報告した。

この論文は, 独立行政法人国立病院機構運営費交付金 (臨床研究事業研究費) H26-NHO (がん一般)-02 および H29-NHO (がん一般)-02 「細胞診検体を用いた乳癌薬物療法適応決定のための基礎研究」の援助を受けた。

## Abstract

**Objective** : We have reported that use of 10% formalin-fixed cell blocks (CBs) is the best way to conduct receptor analysis in breast

cancer cytology specimens. We conducted this study to examine if residual specimens after liquid-based cytology (LBC) could be used as same as formalin for the receptor analysis.

**Study Design** : Cell samples from excised breast cancers were fixed in six different types of fixatives : 10% buffered formalin ; BD CytoRich red preservative (BD solution) ; ThinPrep PreservCyt Solution (PreservCyt solution) ; TACAS™ Ruby ; Cellprep Body Fluid, FNA Solution ; and 95% ethanol. The fixed cells were embedded in paraffin to prepare CBs. The following tests were performed : immunostainings for hormone receptors, HER2 protein, and the HER2 dual *in situ* hybridization (DISH) assay. The staining results were compared with those obtained from the corresponding formalin-fixed CBs.

**Results** : Only BD solution-fixed cell blocks yielded the same results as the formalin-fixed cell blocks.

**Conclusion** : BD solution-fixed cell blocks can be used as an alternative to formalin-fixed cell blocks for breast cancer receptor analysis.

## 文 献

- 1) Hammond, M. E. H., Hayes, D. F., Dowsett, M., Allred, D. C., Hagerty, K. L., Badve, S., et al. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for immunohistochemical testing of estrogen and progesterone receptors in breast cancer. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 2784-2795.
- 2) Wolff, A. C., Hammond, M. E., Hicks, D. G., Dowsett, M., Mcshane, L. M., Allred, D. C., et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer : American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2013 ; 31 : 3997-4013.
- 3) 西村理恵子, 山本珠美, 青儀健二郎, 高島大典, 高嶋成輝, 高橋三奈・ほか. セルブロックを用いた乳癌 HER2 判定の可能性. *乳癌の臨* 2011 ; 26 : 597-601.
- 4) 西村理恵子, 寺本典弘, 山本珠美, 森田佐智子. 穿刺吸引検体におけるセルブロックの有用性. *日臨細胞会誌* 2012 ; 51 ; 235-240.
- 5) 岡本奈美, 西村理恵子, 佐藤正和, 山本珠美, 田中慎一, 小嶋健太. ホルマリン固定乳癌細胞セルブロックを用いたホルモン受容体および HER2 検査における固定時間の検討. *日臨細胞会誌* 2018 ; 57 : 109-113.
- 6) 佐野順司, 吉本尚子, 溝口良順, 齋藤みち子. アルギン酸ナトリウムを用いたセルブロック法の有用性についての検討. *日臨細胞会誌* 2005 ; 44 : 291-297.
- 7) Sartelet, H., Lagonotte, E., Lorenzato, M., Duval, I., Lechki, C., Rigaud, C., et al. Comparison of liquid based cytology and histology for the evaluation of HER-2 status using immunostaining and CISH in breast carcinoma. *J Clin Pathol* 2005 ; 58 : 864-871.
- 8) Nishimura, R., Aogi, K., Yamamoto, T., Takabatake, D., Takashima, S., Teramoto, N., et al. Usefulness of liquid-based cytology in hormone receptor analysis of breast cancer specimens. *Virchows Arch* 2011 ; 458 : 153-158.
- 9) Leung, S. W., Bedard, Y. C. Estrogen and progesterone receptor contents in ThinPrep-processed fine-needle aspirates of breast. *Am J Clin Pathol* 1999 ; 112 : 50-56.
- 10) Konofaos, P., Kontzoglou, K., Georgoulakis, J., Megalopoulou, T., Zoumpouli, C., Christoni, Z., et al. The role of ThinPrep cytology in the evaluation of estrogen and progesterone receptor content of breast tumors. *Surg Oncol* 2006 ; 15 : 257-266.
- 11) Nishimura, R., Kagawa, A., Tamogami, S., Kojima, K., Satou, M., Yamashita, N., et al. Correlation of HER2 gene status assessment by fluorescence in situ hybridization between histological sections and cytological specimens of breast cancer. *Breast Cancer* 2016 ; 23 : 211-215.
- 12) 河原明彦, 山口知彦, 安倍秀幸, 多比良朋希, 吉田友子, 内藤嘉紀・ほか. 乳癌肺転移との鑑別を要した EGFR 遺伝子変異を伴う原発性肺癌の 1 例. *日臨細胞会誌* 2012 ; 51 : 120-124.
- 13) 池本健三, 古屋智子, 小賀厚徳, 河内茂人, 佐々木功典. FISH における 4 種類の LBC 固定剤の検討. *日臨細胞会誌* 2009 ; 48 : 77-78.

## 症 例

## 術前細胞診にて診断しえた胆管原発の混合型腺神経内分泌癌の1例

寺澤 憲昭<sup>1)</sup> 坂谷 貴司<sup>2)</sup> 川名 展弘<sup>1)</sup> 小坂 達朗<sup>1)</sup>  
 小林 美保<sup>1)</sup> 鈴木 純子<sup>1)</sup>

社会医療法人河北医療財団河北総合病院病理診断科<sup>1)</sup>, 日本医科大学付属病院病理診断科<sup>2)</sup>

背景：混合型腺神経内分泌癌（mixed adenoendocrine carcinoma；MANEC）は、胆道系神経内分泌腫瘍において、最も多い組織型である。しかし術前に診断しえた報告はごくわずかである。今回、術前細胞診で神経内分泌癌（neuroendocrine carcinoma；NEC）および腺癌を推定し、組織学的にもMANECと確認できた1例を経験したので報告する。

症例：倦怠感、黄疸を主訴に来院した71歳、男性。内視鏡下逆行性胆道膵管造影（endoscopic retrograde-cholangiopancreatography；ERCP）では、下部胆管に狭窄を認めた。擦過・胆汁細胞診では、細顆粒状～粗顆粒状のクロマチン、N/C比がきわめて高いNECを考える細胞と、腺癌を考える細胞を認めた。細胞転写法では、NECと考える細胞はsynaptophysin陽性を示した。切除検体において腫瘍は、NECと腺癌が混在するMANECと診断した。

結論：低分化な腺癌を疑わせる細胞が出現した際は、NECの存在の可能性を考慮することで、MANECの正診率向上へとつながると考える。

**Key words** : Mixed adenoendocrine carcinoma, Brushing cytology, Bile duct carcinoma

## I. 背 景

胆道系悪性腫瘍は大半が腺癌であり、混合型腺神経内分泌癌（mixed adenoendocrine carcinoma；MANEC）はまれできわめて予後不良な腫瘍である。細胞診にて神経内分泌癌（neuroendocrine carcinoma；NEC）および腺癌両成分を証明した症例は数例に留まる<sup>1,2)</sup>。今回われわれは閉塞性

黄疸を契機に内視鏡下逆行性胆道膵管造影（endoscopic retrograde-cholangiopancreatography；ERCP）が施行され、胆管擦過・胆汁細胞診により、MANECを推定しえた1例を経験したので報告する。

## II. 症 例

症 例：71歳、男性。

主 訴：全身倦怠感、皮膚黄染。

既往歴：高尿酸血症、痛風、脂質異常症。

現病歴：半月前からの全身倦怠感、褐色尿、白色便、皮膚黄染が出現し当院受診。血液検査にて閉塞性黄疸が疑われ、入院精査となった（Table 1）。造影CTでは下部胆管ないしは膵臓に造影効果を伴う腫瘍性病変が認められた。他臓器への転移巣はなかった。ERCPでは、下部胆管に狭窄が認められた（Photo. 1）。この際行った胆管擦過・胆汁細胞診にて、悪性腫瘍が疑われた。

手術および術後経過：亜全胃温存膵頭十二指腸切除（subtotal stomach-preserving pancreaticoduodenectomy；

Cytological diagnosis of mixed adenoendocrine tumor of the bile duct—A case report—

Noriaki TERAZAWA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Takashi SAKATANI<sup>2)</sup>, M. D., Nobuhiro KAWANA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Tatsuaki KOSAKA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Miho KOBAYASHI<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Junko SUZUKI<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C.

<sup>1)</sup>Department of Pathology, Kawakita General Hospital

<sup>2)</sup>Department of Diagnostic Pathology, Nippon Medical School Hospital

論文刷請求先 〒166-8588 東京都杉並区阿佐谷北1の7の3 社会医療法人河北医療財団河北総合病院病理診断科 寺澤憲昭

平成29年11月22日受付

平成30年6月28日受理

**Table 1** Laboratory data

	On admission	Post operation
AST	480 IU/l	46 IU/l
ALT	760 IU/l	19 IU/l
LDH	373 IU/l	329 IU/l
ALP	921 IU/l	327 IU/l
$\gamma$ GTP	1883 IU/l	420 IU/l
T-bil	7.18 mg/dl	0.45 mg/dl
D-bil	5.76 mg/dl	Not available
CEA	1.20 ng/ml	131.85 ng/ml
CA19-9	7.9 U/ml	239.2 U/ml
SPAN-1	14.1 U/ml	37.0 U/ml

SSPPD)・胆嚢摘出・D2リンパ節廓清を施行された。Child 変法再建, 術中特記すべき合併症は認めなかった。その後補助化学療法を行ったが, 術後4ヵ月で腫瘍マーカーが上昇し (Table 1), CTにて多発肝転移が認められ, 術後5ヵ月で死亡。剖検は施行されなかった。

### III. 細胞学的所見

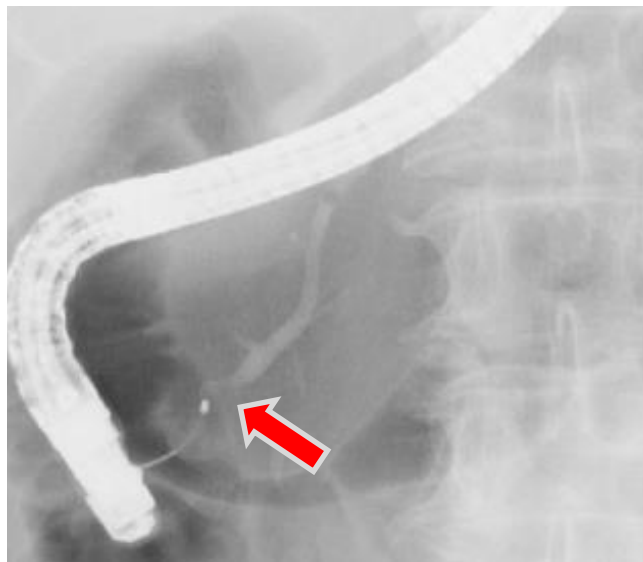
#### 1. 胆管擦過細胞診

血液成分を背景に, 2種類の異型細胞が認められた。一方はクロマチンが, 細顆粒状~粗顆粒状を示す小型裸核様異型細胞が不規則な重積のある集塊や木目込み様配列を形成して出現し, 一部に核線が認められたため, NECを考えた (Photo. 2a, b)。もう一方は, 核偏在傾向, 円~類円形核, 微細顆粒状クロマチン, 明瞭な核小体がみられ, 泡沫状細胞質を有した異型細胞からなる不均一な立体集塊が認められたため, 腺癌が推定された。 (Photo. 2c, d)。

#### 2. 胆汁細胞診

変性著明な濃染核を有する小型異型細胞の集塊を認めた。擦過細胞診でみられた神経内分泌腫瘍由来の細胞である可能性も考えられたが, 変性が著しく, 組織型推定に有用な細胞所見は得られなかった (Photo. 2e)。また核偏在, 核形不整, 泡沫状~空胞状の比較的豊富な細胞質をもった異型細胞からなる集塊 (Photo. 2f) が少数認められた。出現数は少数だが腺癌を推定しえる細胞像であった。以上の所見より positive malignant cells と診断され, NECと腺癌の併存が考えられた。

細胞診標本を細胞転写し, 免疫組織化学的検査を行ったところ, NECを疑う細胞は synaptophysin 陽性, 腺癌を疑う細胞は CEA 陽性を示した (Photo. 3a, b)。



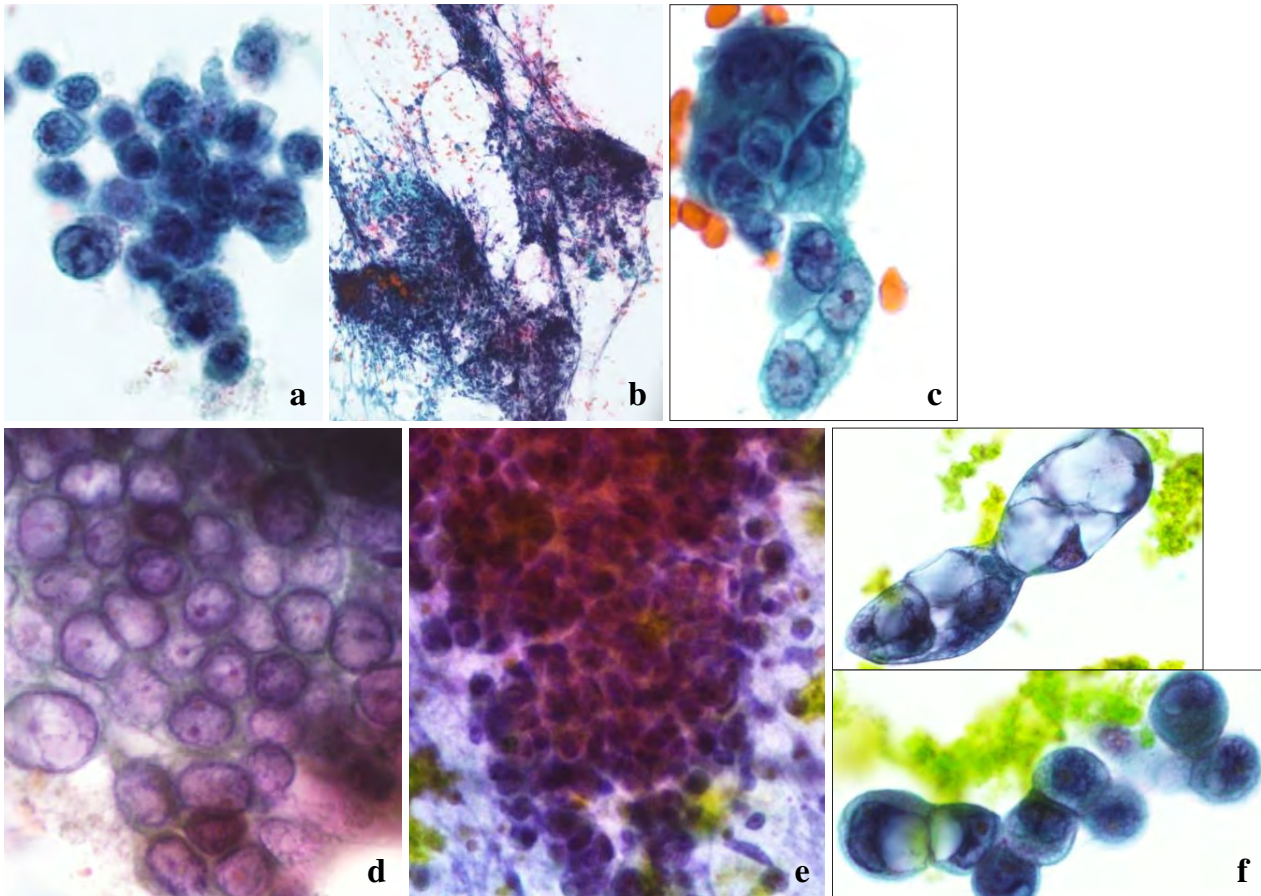
**Photo. 1** ERCP showing narrowing of the lower bile duct (red arrow).

### IV. 病理組織学的所見

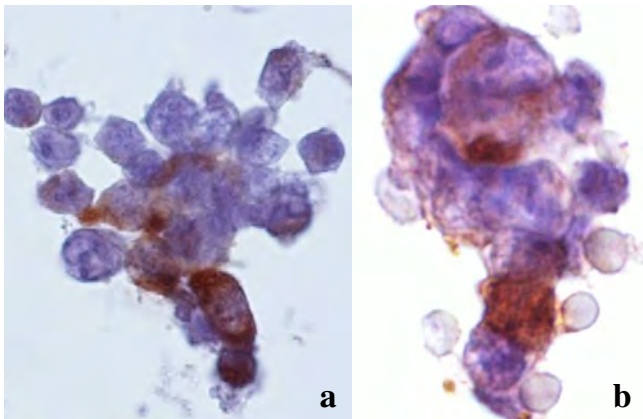
切除検体では, 遠位胆管に内腔に突出する低隆起性結節性病変が  $34 \times 20 \times 15$  mm で存在し (Photo. 4a), 断面では胆管隆起部から膵臓を圧排するように増殖する白色充実性病変が認められた (Photo. 4b)。組織学的に腫瘍細胞は, 類円形ないしは卵円形の腫大核を有する異型細胞が, 不規則腺管構造, 癒合腺管構造を呈して増殖する腺癌成分が粘膜表層部に多く存在した (Photo. 5a, b)。N/C比の高い中型の異型細胞が密なシート状, 胞巣状構造を呈して増殖する NEC 成分は深部より表層に向かって発育進展し, 粘膜表層部の腺癌を巻き込むように存在した。また腺癌から NEC への移行像も認められた (Photo. 5c)。NEC 成分は, 核分裂像が高倍率 10 視野あたり 23 個みられた (Photo. 5d)。免疫組織化学的に腺癌成分は CK7 陽性, synaptophysin ごく一部陽性, NEC 成分は, synaptophysin 陽性 (Photo. 6a), chromogranin A 一部陽性 (Photo. 6b), CD56 陰性, Ki-67 index は 50% (Photo. 6c) であった。増殖の主体は NEC だが, 腺癌成分も 30% 以上を占めていたことから, 胆管原発 MANEC と診断した。

### V. 考 察

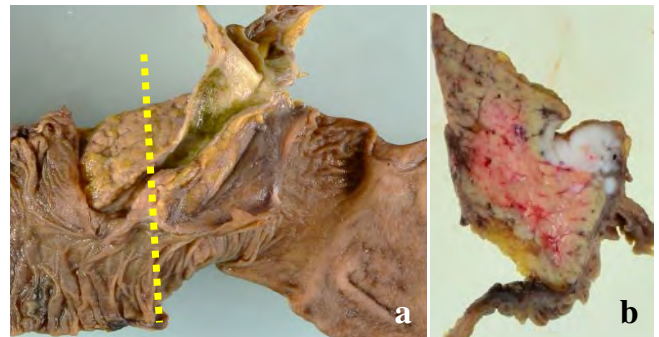
胆管 NEC は胆管悪性腫瘍の 0.19% と非常にまれな腫瘍であり<sup>3)</sup>, 1983 年~2015 年までの本邦報告症例数はわれわれが調べた文献的集計範囲で<sup>1,2,4~7)</sup>, 自験例を含め 42 例



**Photo. 2** Two types of cells were seen in brushing cytology of the bile duct : neuroendocrine carcinoma (NEC)-like cells with small bare nuclei (a) showing crush artifacts (b), and adenocarcinoma-like cells with fine granular chromatin and conspicuous nucleoli (c, d). Biliary cytology also revealed two types of cells : small atypical cells with scant cytoplasm (e), and adenocarcinoma-like cells with eccentric nuclei and foamy or vesicular cytoplasm (f). The severe denaturation made it difficult to diagnose the atypical cells with scant cytoplasm as the neuroendocrine carcinoma (NEC) component (Pap. staining, a, c, d, f,  $\times 100$  ; b,  $\times 20$  ; e,  $\times 40$ ).



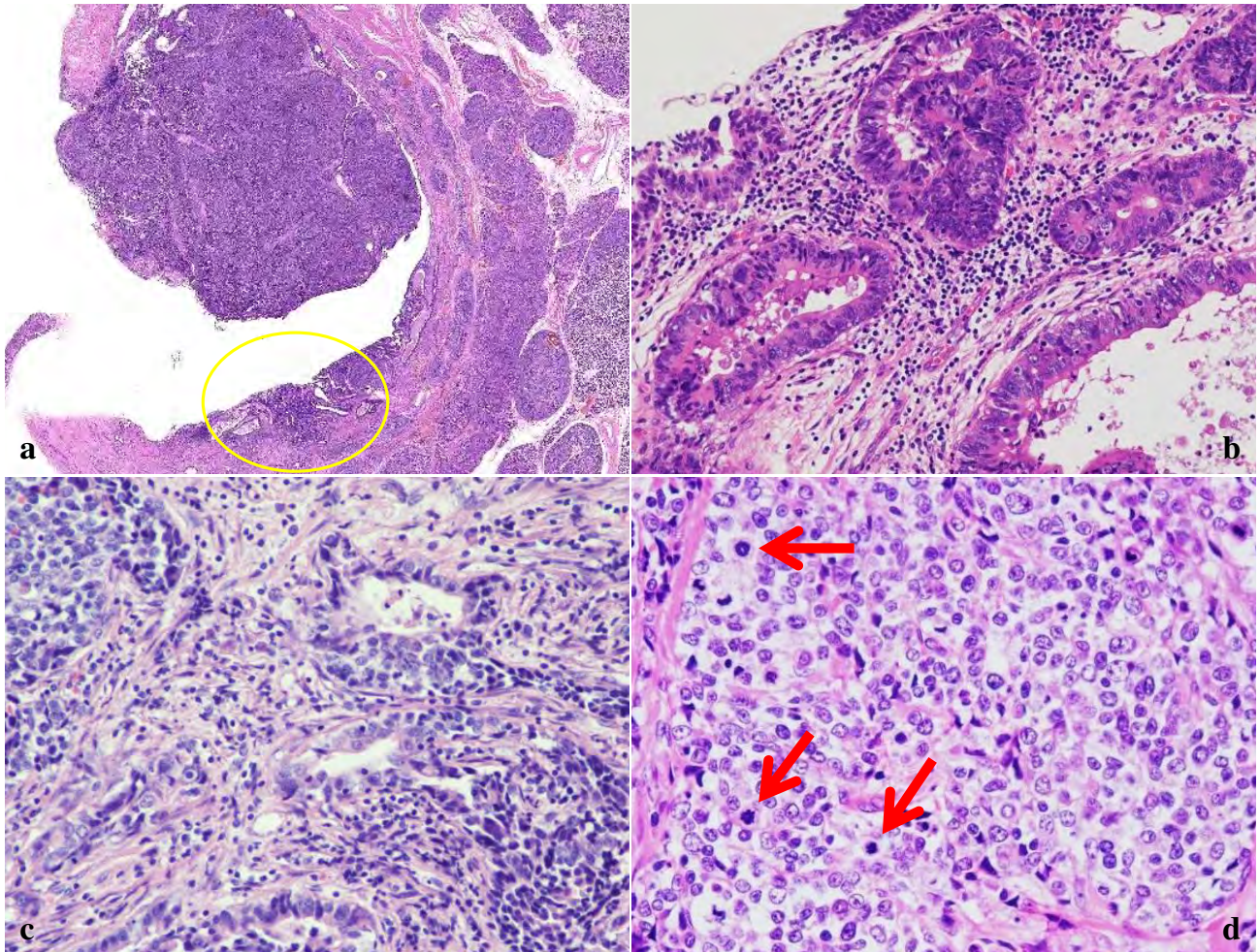
**Photo. 3** The neuroendocrine carcinoma (NEC)-like cells were positive for synaptophysin (a), and the adenocarcinoma-like cells were positive for CEA (b) (Immunocytochemical staining,  $\times 100$ ).



**Photo. 4** Gross pancreaticoduodenectomy specimen showing a protruding tumor of the distal bile duct (a). Cut surface showing a white expanding tumor mass (b).

に留まる。その平均年齢は68歳、男女比33:9と男性に多く、その組織型は腺神経内分泌癌が26例と約6割を占めるが、術前細胞診にて腺癌およびNEC両成分を検出した記



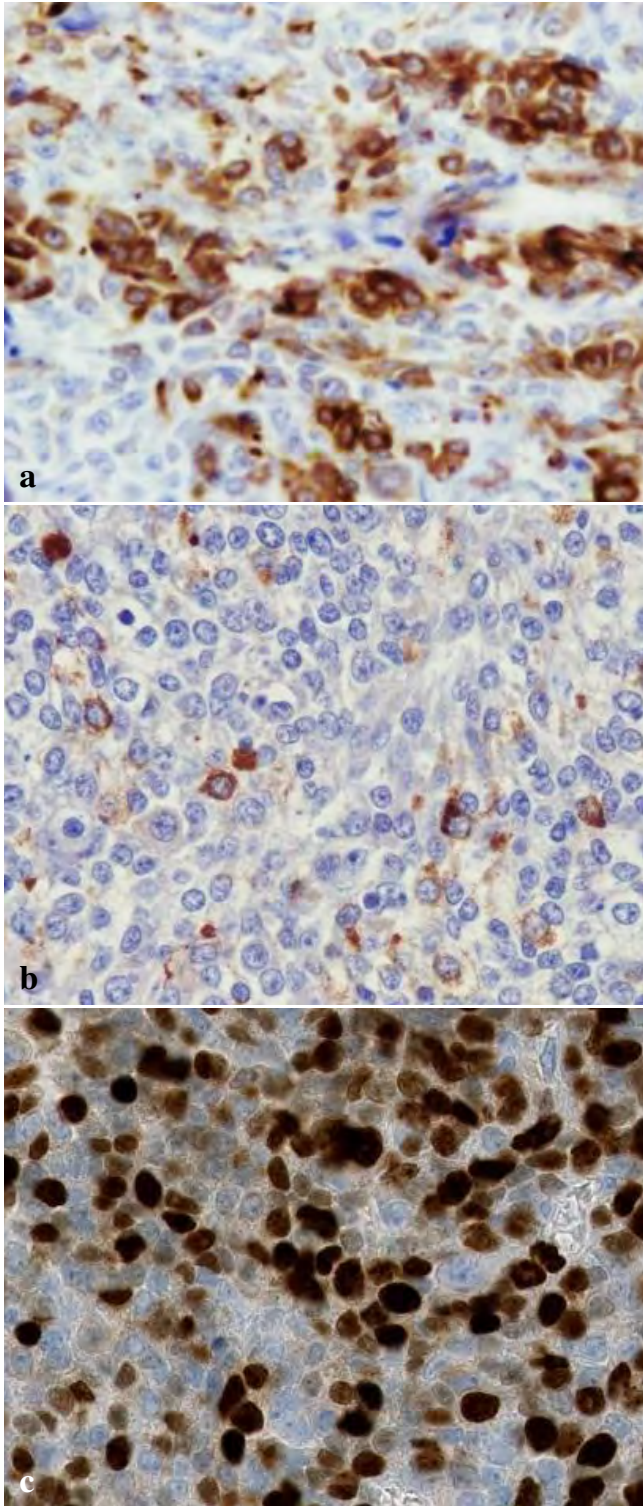


**Photo. 5** Histopathological findings of the specimen showing an invasive tumor with luminal protrusions (a). Area enclosed by the yellow circle at a higher showing dysplastic glands in the adenocarcinoma component (b). Transitional area between the adenocarcinoma and neuroendocrine carcinoma (NEC) components (c). Solid NEC component with scattered mitoses (red arrows) (d) (HE staining, a,  $\times 2$ ; b-d,  $\times 20$ ).

載のある症例は、自験例を含め3例と術前診断はきわめて困難であると報告されている<sup>1,2)</sup>。その理由としては、「腺神経内分泌癌は通常深部に NEC が存在し、腺癌成分は粘膜表層に位置するため、擦過細胞診を行っても粘膜表層部の腺癌成分のみしか採取できない」<sup>1)</sup>、「NEC は高増殖能のため粘膜表層の腺癌部分が崩壊脱落してしまう」<sup>8)</sup>など諸家の報告がある。自験例では、腺癌成分が粘膜表層の広範囲に存在し、NEC 成分が深部より腺癌成分の一部を巻き込むように増殖し、胆管内腔に隆起していたため、両腫瘍成分が検出でき診断にいたったと考える (Photo. 5)。

胆道系悪性腫瘍は腺癌であることが多く、腺神経内分泌癌を細胞診断学的に推定するには、NEC 成分をいかにして捉えられるかが問題である。NEC には large cell NEC と small cell NEC が存在する。Large cell NEC は未分化な異型大型細胞よりなり、明瞭な核小体を有する。それに対し

small cell NEC は N/C 比の高い異型細胞よりなり、核小体はないか、目立たない<sup>9)</sup>。自験例で採取された NEC 成分は、比較的均一な大きさで N/C 比が高く、核小体の不明瞭な小型の異型細胞であったため small cell NEC と考えられた。NEC は細胞形態的に低分化腺癌との鑑別が問題である<sup>9)</sup>。そこで免疫組織化学的検索を行い、NEC と腺癌の細胞像における鑑別点を検討した。免疫組織化学的検索に使用する標本作製方法としては、細胞転写法、セルブロック、液状細胞診 (liquid based cytology; LBC) が挙げられた。しかし自験例では、採取細胞量が乏しかったためセルブロックの作製は困難であり、LBC は未導入のため標本作製は不可能であった。そのため、採取細胞量が乏しい症例でも複数の標本作製が可能な細胞転写法を用いて免疫組織化学染色を実施した。その結果 synaptophysin 陽性となった神経内分泌由来の異型細胞は、比較的均一な N/C 比の高い



**Photo. 6** Immunohistochemical findings of the NEC component showing positive staining for synaptophysin (a) and chromogranin A (b). The Ki-67 labelling index was about 50% (c) (Immunohistochemical staining,  $\times 40$ ).

**Table 2** Cytological features of Neuroendocrine carcinoma and adenocarcinoma

	Neuroendocrine carcinoma	Adenocarcinoma
Chromatin	Finely to coarsely granular ("salt & pepper")	Finely granular
Nucleolus	Unclear	Prominent (eosinophilic)
Nucleus	Uniform	Pleomorphic
N/C ratio	Markedly increased (bare nucleus)	Moderately increased
Cytoplasm	Scant	Abundant
Cell arrangement	Nuclear molding	Three dimensional cluster with overlapping nuclei

小型異型細胞で、核クロマチンは細顆粒状や粗顆粒状に分布し（ごま塩状）、核小体は不明瞭、細胞質は狭くライト緑に淡染し、木目込み様配列を示す小集塊を形成して出現していた。それに対してCEA陽性となった腺癌細胞は、軽度に核の大小不同を示し、核クロマチンが微細顆粒状であり、好酸性の明瞭な核小体を有し、細胞質は泡沫状で、辺縁は比較的明瞭で核配列の乱れや核密度に不均一性のある立体的な集塊を形成していた。NECと腺癌の鑑別は、細胞の大きさ、核の性状、集塊の細胞配列パターン等に注目することで鑑別は可能と考えられた（Table 2）。

腺神経内分泌癌の予後に起因するのは、量的割合に関係なくNEC成分であるとされている<sup>8)</sup>。そのため、低分化腺癌との鑑別困難な場合は、免疫組織化学検査にて証明することが望ましい。

腺神経内分泌癌の発生機序としては、①腺癌から神経内分泌腫瘍への分化転換、②上皮細胞に既存する神経内分泌細胞からの発生、③多分化能細胞からの発生、などが推測されている<sup>10~13)</sup>。本例は、腺癌からNECへの移行像と思われる部分が認められ、腺癌成分の一部がsynaptophysin陽性を示したことから、上記①②の可能性が考えられた。

MANECは現在、小細胞癌に準じた治療が行われている。化学療法の感受性は高いが、進行が早く早期に静脈侵襲し肝転移を生じ、予後が不良な腫瘍であるとされている<sup>7,14)</sup>。しかしながら手術困難例に対しては、術前化学療法により効果が認められた報告もあることから<sup>4)</sup>、術前診断することは非常に有用であり、早期に治療を開始することで、治癒延命に繋がる可能性があると考えられた。

## VI. 結 語

MANEC の予後因子となるのは NEC 成分であり, 腺癌とは治療も異なるため, 鑑別は重要である. 細胞径・クロマチンの性状・細胞配列パターンに着目することで, ある程度の鑑別は可能である. 鑑別が困難な症例に対しては, 積極的に細胞転写を行い, 免疫組織化学的に証明することが望ましい. 胆道系の悪性腫瘍の大多数は, 腺癌であるが, 低分化腺癌細胞が出現した際は, NEC の存在の可能性を考慮することで, MANEC の正診率向上へと繋がると考える.

筆者らは, 開示すべき利益相反状態はありません.

謝辞 稿を終えるにあたり, 御教示を戴きました 当院病理診断科部長 町並陸生先生, 当院外科部長 坂東道哉先生, 東京大学医学部付属病院病理診断科 林玲匡先生に感謝致します.

## Abstract

**Background** : Mixed adenoendocrine carcinoma (MANEC) is a composite neoplasm containing both adenocarcinoma and neuroendocrine carcinoma components (NEC). Although it is the most prevalent neuroendocrine tumor of the bile duct, there are few reports of preoperative confirmation of the diagnosis. We present a case of biliary MANEC which was suspected on preoperative cytology.

**Case** : A 71-year-old man presented with generalized fatigue and jaundice. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) revealed narrowing of the lower bile duct. Brushing and biliary cytology showed tumor cells suggestive of adenocarcinoma. Moreover, tumor cells with fine or coarse granular chromatin and high N/C ratios, indicative of NEC, were found in the same specimen. The cells were positive for synaptophysin on immunocytochemistry. A composite neoplasm containing adenocarcinoma and NEC components, possibly MANEC, was suspected. Histological examination of the resected specimen confirmed the diagnosis of MANEC.

**Conclusion** : A careful search for NEC cells in cases of poorly differentiated adenocarcinoma could lead to an early and accurate diagnosis of MANEC.

## 文 献

1) 佐藤勝明, 上見嘉子, 河村常作, 谷本一夫, 岡崎恵子, 上田

- 善道・ほか. 大細胞神経内分泌癌成分を伴う下部胆管原発腺内分泌細胞癌の 1 例. 日臨細胞会誌 2005 ; 44 (5) : 314-318.
- 2) 横関典子, 小島史好, 西野 勝, 小林 学, 石田光明. 総胆管原発腺神経内分泌癌の 1 例. 日臨細胞会誌 2015 ; 54 (3) : 223-224.
- 3) 二宮理貴, 小澤文明, 三井哲弥, 駒込昌彦, 佐藤彰一, 赤松延久・ほか. 胆管小細胞癌 (神経内分泌癌) の 1 例. 癌と治療 2013 ; 40 (12) : 1765-1767.
- 4) 馬場 英, 古家 乾, 小泉忠史, 葛西健二, 定岡邦昌, 関谷千尋・ほか. 長期生存が得られている胆道系に発生した神経内分泌腫瘍の 2 例. 日消誌 2012 ; 109 : 1598-1607.
- 5) 荒川和久, 小川哲史, 安東立正, 富澤直樹, 須納瀬 豊, 竹吉 泉. 肝腸間膜動脈由来の総肝動脈が臍内を走行した胆管腺内分泌細胞癌の 1 例. 日臨外会誌 2012 ; 73 (3) : 673-676.
- 6) 和久利彦, 大多和泰幸, 藤木善三, 佐藤直広, 鷲尾一浩, 神原 健・ほか. 下部胆管 mixed adenoneuroendocrine carcinoma の 1 例. 胆と臍 2015 ; 36 (2) : 183-188.
- 7) 若林俊樹, 佐藤 勤, 新保知規, 藤田正太, 太田 栄, 伊藤誠司・ほか. 広範囲胆管癌に発生した混合型腺神経内分泌癌の 1 例. 日臨外会誌 2014 ; 75 (7) : 1994-2000.
- 8) 岩渕三哉, 渡辺 徹, 本間陽奈, 山貝 悠, 小菅優子, 田中雄也・ほか. 消化管内分泌細胞腫瘍の日本の分類と 2010 年 WHO 分類との対比. 胃と腸 2013 ; 48 (7) : 941-955.
- 9) 日本肝胆膵外科学会, 編. 臨床・病理胆道癌取扱規約 (第 6 版). 東京 : 金原出版 ; 2013.
- 10) 原田憲一, 中沼安二. 神経内分泌腫瘍. 肝胆膵 2011 ; 62 (1) : 163-169.
- 11) 菅 宏美, 藤本佳史, 徳毛宏則, 中光篤志, 臺丸 裕. 胆管原発神経内分泌腫瘍の 1 例. 胆道 2013 ; 27 (1) : 118-123.
- 12) 菅野 敦, 佐藤賢一, 廣田衛久, 正宗 淳, 高館達之, 力山敏樹・ほか. 術前に診断し得た下部胆管原発腺内分泌細胞癌の 1 例. 胆道 2010 ; 24 (5) : 714-722.
- 13) 遠藤良幸, 中村 泉, 小山善久, 土屋敦雄, 岡山洋和, 中山浩一・ほか. 下部胆管に発生した腺内分泌細胞癌の 1 例. 癌の臨床 2009 ; 54 (3) : 209-214.
- 14) 日本神経内分泌腫瘍研究会 (JNETS), 膵消化管内分泌腫瘍診療ガイドライン作成委員会, 編. 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン (第 1 版). 東京 : 金原出版 ; 2015.

## 症 例

## 外陰に発生した骨髄性肉腫 (myeloid sarcoma) の 1 例

久 毅<sup>1)</sup> 西村 宙起<sup>1)</sup> 的田 真紀<sup>1)</sup> 金尾 祐之<sup>1)</sup>  
 小松 京子<sup>2)</sup> 杉山 裕子<sup>1,2)</sup> 河内 洋<sup>2)</sup> 竹島 信宏<sup>1)</sup>  
 がん研有明病院婦人科<sup>1)</sup>, 同 臨床病理センター細胞診断部病理部<sup>2)</sup>

背景：骨髄性肉腫 (myeloid sarcoma 以下 MS) は未熟骨髄細胞からなるまれな腫瘍形成性病変である。今回われわれは外陰部から発症、同部生検組織から診断しえた MS の 1 例を経験したので報告する。

症例：30 歳代、女性。疼痛を伴う外陰腫瘍を認め当科に受診した。外陰腫瘍は陰核から右小陰唇に及ぶ 3.0 cm 大の隆起性病変で、表面平滑な腫瘍であった。初診時外陰腫瘍表面からの擦過細胞診では異常を認めず、腫瘍を切開し、組織採取時に作製した捺印細胞診で小円形細胞型の悪性細胞を認め、悪性リンパ腫、悪性黒色腫、MS などを推定した。組織診所見では、微細なクロマチンを有する N/C 比の高い小型球形細胞が密に浸潤増殖していた。免疫染色にて MPO, CD34, CD13, CD117 に陽性であったことから MS と診断した。

結論：本例は non-leukemic MS の症例であり、臨床的に MS を疑うことが困難であった。捺印細胞診により MS を推定し免疫組織化学的検査を行い早期に診断、治療を開始することができた。

**Key words** : Vulva, Myeloid sarcoma, Cytology, Case report

考察を加えて報告する。

## I. はじめに

## II. 症 例

骨髄性肉腫 (myeloid sarcoma 以下 MS) は顆粒球肉腫 (granulocytic sarcoma) や緑色腫 (chloroma) ともいわれ、骨髄球系前駆細胞由来のまれな腫瘍形成性病変である<sup>1)</sup>。MS は急性骨髄性白血病に先行して発症することがあり、その時点で骨髄吸引細胞診や生検で血液学的疾患の所見を示さない。このようなタイプの MS は non-leukemic MS と呼ばれる<sup>2)</sup>。今回われわれは外陰部から発症、同部生検組織から診断しえた MS の 1 例を経験したので若干の文献的

症 例：30 歳代、女性。

主 訴：疼痛を伴う外陰腫瘍。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：父 大腸癌 (42 歳)。

現病歴：右小陰唇に疼痛を伴う外陰腫瘍を認め近医受診した。外用剤を処方されいったん軽快したが、再度陰核が腫大し、その後軽快傾向がないため前医を受診した。骨盤 MRI を施行したところ悪性腫瘍疑いの所見を認めたため、精査加療目的に当科紹介受診となった。

肉眼所見：外陰腫瘍 (Photo. 1) は陰核から右小陰唇におよび、全体で長径 3.0 cm の比較的境界明瞭な隆起性病変で、表面は平滑であった。陰核は淡紅色から黄白色で 2.0 cm 大の隆起した弾性硬腫瘍として触知できた。

臨床検査所見：初診時の末梢血所見 (WBC : 5600/ $\mu$ l, RBC : 4.57 $\times$ 10<sup>6</sup>/ $\mu$ l, Hb : 12.5 g/dl, Hct : 38.7%, PLT : 261000/ $\mu$ l, MCV : 87.7 fl) および、白血球分画 (好中球 : 65.3%, リンパ球 : 20.9%, 単球 : 8.2%) は異常を認めな

A case of vulval myeloid sarcoma

Tsuyoshi HISA<sup>1)</sup>, M. D., Hiroki NISHIMURA<sup>1)</sup>, M. D., Maki MATODA<sup>1)</sup>, M. D., Hiroyuki KANAOKA<sup>1)</sup>, M. D., Kyoko KOMATSU<sup>2)</sup>, C. T., Yuko SUGIYAMA<sup>1,2)</sup>, M. D., Hiroshi KAWACHI<sup>2)</sup>, M. D., Nobuhiro TAKESHIMA<sup>1)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Department of Gynecology, <sup>2)</sup>Department of Cytology and Pathology, The Cancer Institute Hospital of JFCR

論文別刷請求先 〒 541-8567 大阪市中央区大手前 3 の 1 の 69 大阪国際がんセンター婦人科 久 毅

平成 30 年 2 月 28 日受付

平成 30 年 7 月 5 日受理

かった。その他、生化学検査および凝固能 (Na : 139 mmol/l, K : 4.1 mmol/l, Cl : 106 mmol/l, BUN : 10 mg/dl, Cr : 0.67 mg/dl, LDH : 175 U/l, GOT : 17 U/l, GPT : 19 U/l,



**Photo. 1** Gross findings of the vulva : Swelling and yellowish skin color of the right labium minus and clitoris.

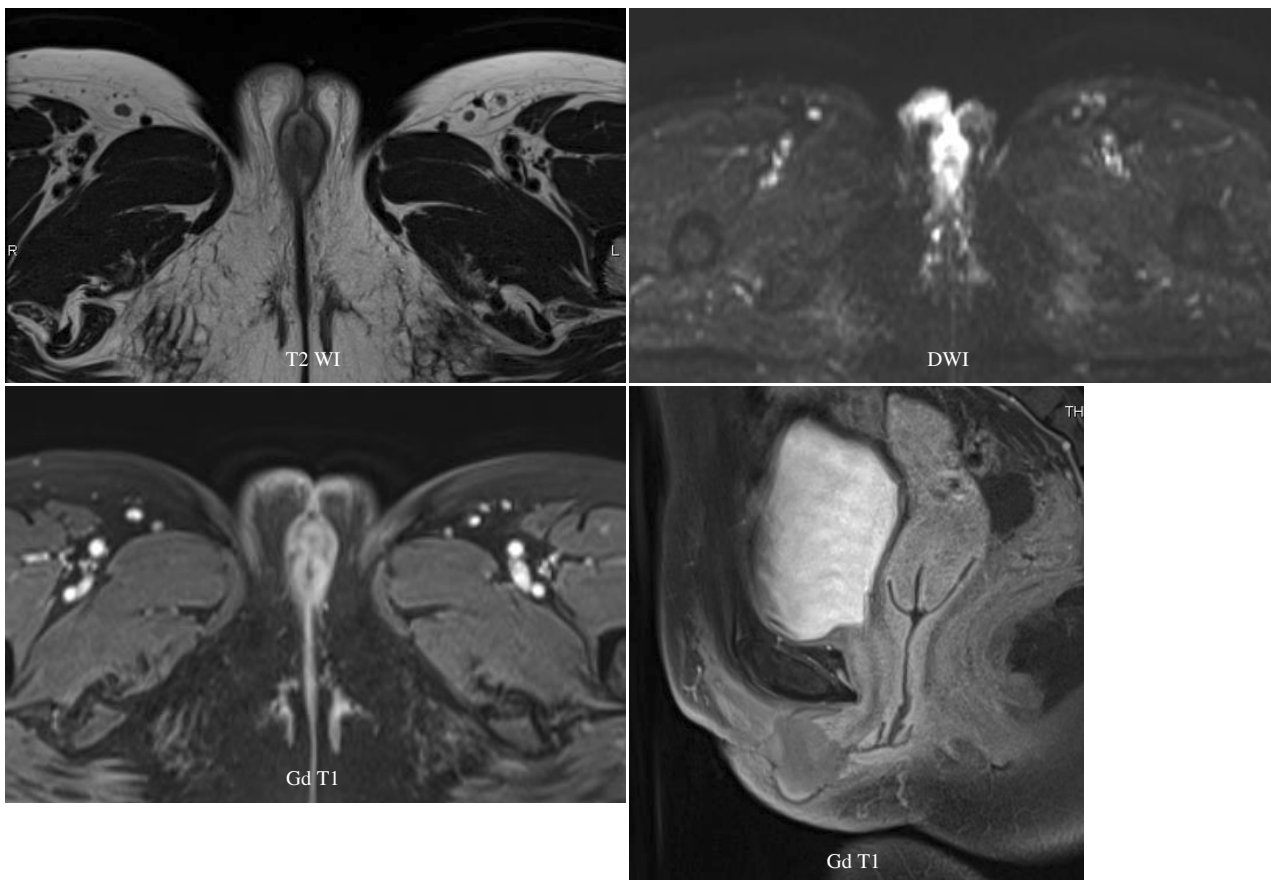
PT : 13.1 sec, PTT : 30.2 sec, INR : 1.00, FDP : 3.52  $\mu$ g/dl) にもあきらかな異常は認めなかった。上皮性悪性腫瘍マーカー (CEA : 0.7 ng/ml, CA19-9 : 15.1 U/ml, CA125 : 17.1 U/ml, SCC : 1.4 ng/ml) もいずれも正常範囲内であった。

画像所見 : 骨盤単純 MRI 検査 (Photo. 2) で陰核から右小陰唇に T1, T2 強調像において低信号を示す, 3×4×2 cm 大の腫瘍性病変を認めた。同腫瘍は造影 MRI 検査では増強効果を示し, 拡散強調において高信号を示した。造影 T1 強調画像では腫瘍周囲の境界が不明瞭で周囲臓器への浸潤も疑われ, 外陰部間葉系の悪性腫瘍が疑われた。

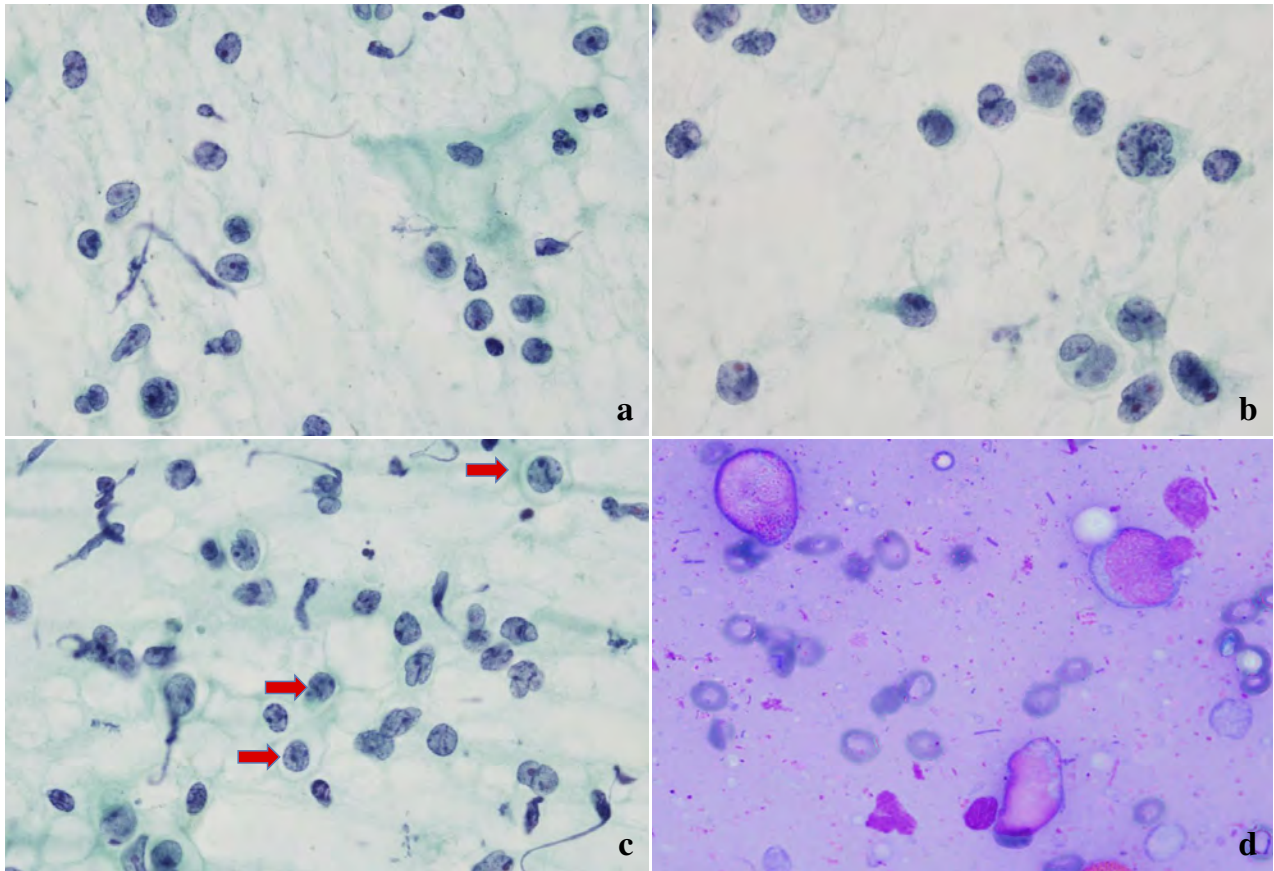
初診後経過 : 局所麻酔下に生検し, 捺印細胞診を行った。生検標本内の腫瘍組織が少量で組織診断が困難であったため, 全身麻酔下に再度組織診を施行した。

### III. 細胞所見

初診時の外陰擦過細胞診では異常を認めず, 組織採取時に作製した捺印細胞診 (Photo. 3a, b) では, 繊細な核クロ



**Photo. 2** Pelvic MRI : Irregularly shaped mass lesion measuring 3×4×2 cm in size. The mass was visualized as a hypointensity on both T1 and T2 images.



**Photo. 3** Cytologic findings : The imprint cytology revealed small round cells with irregular nuclear shapes ( a : Pap staining,  $\times 20$ , b :  $\times 40$  ) ; imprint smear ( perinuclear halo  $\leftarrow$ . c :  $\times 100$ , d : May-Grunwald Giemsa staining,  $\times 100$  ).

マチンを有する N/C 比の高い小円形細胞の単調な出現を認めた。核形不整が目立つ細胞で、核周囲の clear zone (核周囲明庭) がわずかにみられ、Rhabdoid cell 様の細胞も混在していた。小円形細胞腫瘍と診断し、横紋筋肉腫、悪性リンパ腫、悪性黒色腫、MS などが鑑別診断として考えられた。その後手術による摘出がなされ、再度捺印標本が提出された。細胞像は生検時の捺印所見と同様であったが、核周囲の clear zone (核周囲明庭) が著明となり (Photo. 3c)、ギムザ標本を併用したことにより細かいアズール顆粒様の顆粒を認識できた (Photo. 3d)。標本枚数が限られており免疫細胞化学染色を併用できず、確定診断は困難で、小円形細胞腫瘍と診断し、MS を含む鑑別診断を挙げるに留まった。

#### IV. 組織所見ならびに組織学的診断

組織学的には微細なクロマチンを有する N/C 比の高い小型球形細胞が単調、密に浸潤増殖していた。円形細胞からなる悪性腫瘍が鑑別となったが、免疫染色にて myeloperoxidase, CD34, CD13, CD117 などが陽性となったこ

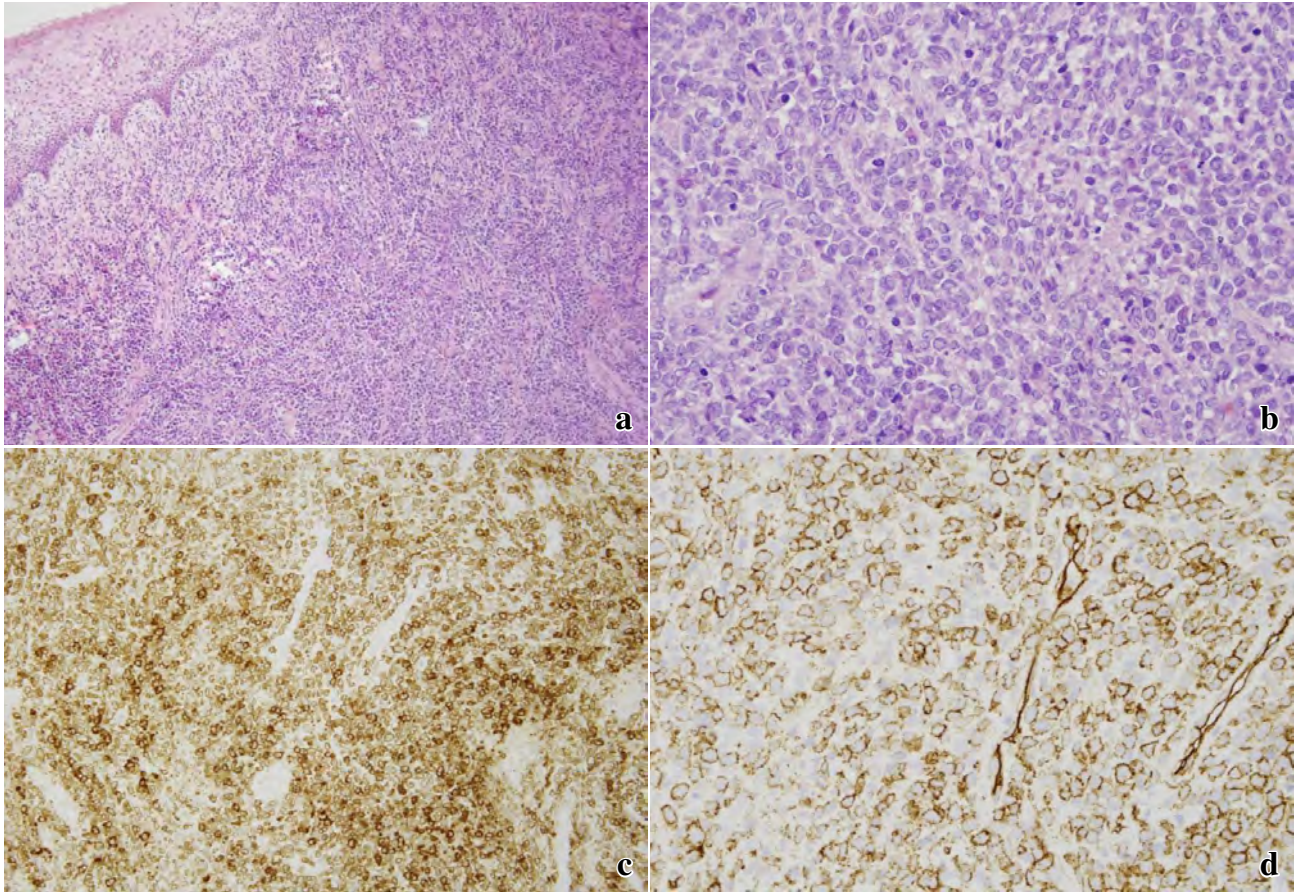
とから MS と診断した (Photo. 4)。

#### V. 遺伝子学的検査、骨髓検査所見

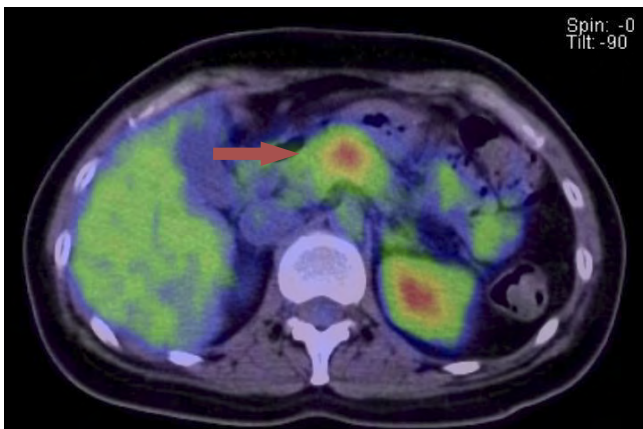
PET/CT 検査 (Photo. 5) にて隣臓に転移を疑う所見が認められたため、同部位の腫瘍からの生検標本より染色体検査 (FISH 法) を行ったところ、t (8;21) 転座は 36 細胞中の融合シグナル 0% であった。他の FISH, G-band は検体量不十分のため検索は行わなかった。骨髓検査では芽球の増生は認めなかった。

#### VI. 治療経過

MS と診断された後、当院腫瘍内科にてダウノルビシン (50 mg/m<sup>2</sup>) + シタラビン (100 mg/m<sup>2</sup>) による寛解導入療法を開始し、その後シタラビン (200 mg/m<sup>2</sup>) にミトザントロン (7 mg/m<sup>2</sup>)、ダウノルビシン (50 mg/m<sup>2</sup>) およびアクリルビシン (20 mg/m<sup>2</sup>) を併用した地固め療法を継続した。さらに他院にて臍帯血移植を行い、その後 CT にて完全寛解を得られた。



**Photo. 4** Histologic findings : Proliferating mononuclear tumor cells diffusely infiltrating the subepithelial layer (a, low-power magnification of an HE-stained section,  $\times 10$ ). The tumor cells have small-round shaped nuclei with fine chromatin (b, high-power magnification of an HE-stained section,  $\times 40$ ). Immunohistochemically, the tumor cells were positive for myeloperoxidase (c,  $\times 40$ ) and CD34 (d,  $\times 40$ ).



**Photo. 5** PET/CT image showing metastasis to the pancreas.

## VII. 考 察

MSは未熟骨髄細胞からなるまれな腫瘍形成性病変で、1811年にBurns<sup>1)</sup>によって初めて報告された。

発症部位は皮膚、リンパ節、消化管、中枢神経、軟部組織、縦隔や子宮、卵巣、膣などさまざまである<sup>1)</sup>。外陰部に発生したMSの報告はこれまでに数例ある<sup>3,4)</sup>が、本例のように疼痛を伴う陰核腫大として発症したMS症例の報告はない。

急性骨髄性白血病の発症に先立って発症するMSはnon-leukemic MS, primary MSといわれ、成人ではその発生頻度は2/1000000と非常にまれである<sup>2)</sup>。

non-leukemic MSはその発生部位やサイズによりさまざまな症状を呈するため、1980-1990年代の報告ではおよそ75%の症例でリンパ腫など他の悪性疾患と誤診されていた<sup>5-7)</sup>。しかし近年は腫瘍の病理学的、免疫組織化学的の検索によって、適切にMSの診断がなされるようになっている。

MSの画像所見には特徴的なものではなく、MRIではT1強調画像において筋肉と同等の、T2強調画像において低度から中等度の信号を示す軟部組織腫瘍として描出される<sup>8)</sup>。本例も上記所見に加え、造影にて増強効果を示し、

拡散強調において高信号を示す腫瘍として描出され間葉系悪性腫瘍を疑ったがMRIではMSを診断することは困難であった。

MSの診断には免疫細胞化学的検査、免疫組織化学的検査が重要である。細胞診ではギムザ染色やペルオキシダーゼ染色を用いて骨髓系由来の細胞を確認し、骨髓性肉腫の診断に有用であったとの報告がある<sup>9,10</sup>。白血病の型は顆粒系白血病が多いが、単球系白血病でもみられることがある。幼若骨髓細胞で構成されるため、細胞診では悪性リンパ腫や悪性黒色腫など他の小円形細胞腫瘍との鑑別が難しいことが多い。本例でも繊細な核クロマチンを有する小円形細胞が単調に出現しており、細胞診上、小円形細胞腫瘍と診断し、横紋筋肉腫、悪性リンパ腫、悪性黒色腫、MSなどの可能性を報告した。細胞形態からは、胎児型あるいは胞巣型の横紋筋肉腫は厚い細胞質を有し、横紋筋芽細胞の存在などの所見で鑑別できるため、否定的であった。また、悪性黒色腫は大型核小体が出現することが多く、本例の核小体は小型であるため同じく否定的であった。しかしこれらの腫瘍が典型像を示さない場合もあり、鑑別診断として挙げる必要があったと考える。本例では核線が背景にみられ、核周囲のclear zone(核周囲明庭)や核形不整から悪性リンパ腫やMSは最も考えられる腫瘍であった。MSの診断に重要なアズール顆粒が不明瞭であったことと、標本枚数に限りがあり免疫細胞化学的検索を施行できず、最終的には組織からの免疫組織化学的検索や遺伝子解析が必要であると考え、細胞診の報告としては小型円形細胞腫瘍とし鑑別診断を挙げるに留まった。MSは核クロマチンが微細であり、ギムザ染色にて細胞質にアズール顆粒を有することが特徴であり、細胞像からMS推定することは可能である。ただし悪性リンパ腫でもアズール顆粒を認めるNK/T細胞リンパ腫が存在することや、アズール顆粒が目立たないMSの症例も存在するため細胞像のみで確定することは困難であると考え。細胞診標本は限られた枚数であることが多いが、腫瘍細胞の部分の転写法などでいくつかに分割し、適切な抗体の選択による免疫細胞化学染色は、組織型の鑑別に有用である。

組織学的検査では腫瘍は微細なクロマチンを有するN/C比の高い小型球形細胞が密に浸潤増殖する像を呈していた。MSの診断には免疫表現型が重要である<sup>11</sup>。本例では単球細胞マーカーであるCD13、幹細胞マーカーであるCD34、および骨髓分化を示すmyeloperoxidaseやCD117が陽性であり、鑑別を要した悪性リンパ腫・悪性黒色腫・筋原性のマーカーとされるCD5、CD20、CD56、S100、desminなどは陰性であったことからMSと診断された。治療は白血病と同様の化学療法が選択される。完全寛解の

ためにはなるべく早期に積極的な導入化学療法が必要である。本例においては多剤併用寛解導入療法および地固め療法を継続。さらに臍帯血移植を行い、完全寛解が得られた。

## VIII. 結 語

今回われわれは外陰部、特に陰核を主座としたMSの1例を経験した。本例はnon-leukemic MSの症例であり、FISHにてt(8;21)転座や骨髓検査でも芽球の増生は認めなかったことから臨床的にMSを疑うことが難しい症例であった。細胞診において小型類円形の非上皮性腫瘍を認めた場合は、細胞像を詳細に観察しMSの可能性も推定することで、組織採取時にflow cytometryや遺伝子解析なども範疇としたサンプリングが可能となり、早期診断に貢献できると考えられた。

著者らは開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第58回日本臨床細胞学会総会で発表した。

## Abstract

**Background** : Myeloid sarcoma (MS) is an extramedullary tumor composed of immature myeloid cells. Herein, we report a case of myeloid sarcoma in whom the presenting manifestation was a vulval mass.

**Case** : A female patient in her 30's presented to our hospital with pain in the right labium minus and clitoral swelling. Physical examination revealed a yellow tumor measuring 2 cm in diameter, extending from the right labium minus to the clitoris. Pelvic MRI revealed an enhanced irregularly shaped mass lesion measuring 3×4×2 cm in size. Hematological examination revealed normal results of a complete blood count (CBC) : WBC count 5600/ $\mu$ l ; Neutro : 65.3%, Lymph : 20.9%, Mono : 8.2%. The results of conventional cervical, endometrial and vulval cytological examinations were normal. On the basis of tumor imprint cytology, the mass was diagnosed as a small round cell tumor, the differential diagnosis including malignant lymphoma, malignant melanoma and MS. The biopsy specimen showed proliferative small round cells with scant basophilic cytoplasm and nuclei containing occasional prominent nucleoli, suggesting the diagnosis of a lymphoproliferative disorder. Immunohistochemical examination revealed positive staining for myeloperoxidase, CD34, CD13, and CD117. Based on the findings, the patient was diagnosed as having myeloid sarcoma.

**Conclusion** : We report a case of vulval myeloid sarcoma diagnosed by tumor imprint cytology and biopsy.

## 文 献

- 1) Burns, A. Observation of Surgical Anatomy, Head and Neck.



- Glasgow : Thomas Royce and Co : 1811.
- 2) Yuan, Y., Qin, X., Yan, S., Wang, W., Sun, Y., Zhang, M. Non-leukemic myeloid sarcoma involving the vulva, vagina, and cervix : a case report and literature review. *Onco Targets Ther* 2015 ; 8 : 3707-3713.
  - 3) Nazer, A., Al-Badawi, I., Chebbo, W., Chaudhri, N., El-Gohary, G. Myeloid sarcoma of the vulva post-bone marrow transplant presenting as isolated extramedullary relapse in a patient with acute myeloid leukemia. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2012 ; 5 : 118-121.
  - 4) Erahin, C., Omeroglu, G., Potkul, R. K., Salhadar, A. Myeloid sarcoma of the vulva as the presenting symptom in a patient with acute myeloid leukemia. *Gynecol Oncol* 2007 ; 106 : 259-261.
  - 5) Byrd, J. C., Edenfield, W. J., Shields, D. J., Dawson, N. A. Extramedullary myeloid cell tumors in acute nonlymphocytic leukemia : a clinical review. *J Clin Oncol* 1995 ; 13 : 1800-1816.
  - 6) Williams, M. P., Olliff, J. F., Rowley, M. R. CT and MR findings in para-meningeal leukemic masses. *J Comput Assist Tomogr* 1990 ; 14 : 736-742.
  - 7) Meis, J. M., Butler, J. J., Osborne, B. M., Manning, J. T. Granulocytic sarcoma in nonleukemic patients. *Cancer* 1986 ; 58 : 2697-2709.
  - 8) Seok, J. H., Park, J., Kim, S. K., Choi, J. E., Kim, C. C. Granulocytic sarcoma of the spine : MRI and clinical review. *AJR Am J Roentgenol* 2010 ; 194 : 485-489.
  - 9) 菊野 薫, 後藤茂正, 岩崎寿代, 五月女隆, 竹下明宏, 長村文孝・ほか. 中耳浸出液細胞診により再発を認めた急性前骨髄球性白血病の 2 例. *臨床血液* 1996 ; 37 : 323-328.
  - 10) 山崎加奈子, 河原真弓子, 貞嶋栄司, 木下準子, 岸田奈津, 有馬文統・ほか. 胸水細胞診が診断に有用であった顆粒球肉腫の 1 例. *日臨細胞会誌* 2010 ; 49 : 347-351.
  - 11) Cantone, E., Cavakiere, M., Di Lullo, A. M., Guadagno, E., Iengo, M. Immunohistochemical patterns in the differential diagnosis of pharyngeal granulocytic sarcoma. *Oncol Lett* 2016 ; 4 : 2777-2781.
-

## 症 例

## 液状化検体標本を併用した胆管擦過細胞診が術前診断に有用と考えられた十二指腸乳頭部原発大細胞神経内分泌癌の1例

八木橋祐弥<sup>1)</sup> 中田ゆかり<sup>1)</sup> 長谷川多紀子<sup>1)</sup> 楠美 智巳<sup>2)</sup>青森市民病院臨床検査部病理検査室<sup>1)</sup>, 同 病理診断科<sup>2)</sup>

背景：十二指腸乳頭部の大細胞神経内分泌癌（LCNEC：large cell neuroendocrine carcinoma）は予後不良なまれな腫瘍であり，細胞学的診断が困難であることが多い。液状化検体標本（LBP：liquid based preparation）が術前診断に有用と考えられた1例を経験した。

症例：70歳，男性。黄疸を主訴に当院を受診した。乳頭部癌が疑われ，胆管擦過細胞診が施行された。直接塗抹標本では粘液含有性の異型細胞と低分化腺癌を疑うN/C比の高い小型異型細胞を認めた。後者の細胞は円～類円形核に小型核小体を認め，細顆粒状クロマチンは不規則に分布していた。ロゼット様構造や核分裂像が散見された。切除標本ではLCNECと診断された。術後施行したLBPでの免疫染色では，低分化腺癌を疑った細胞に神経内分泌マーカーが陽性を示した。

結論：十二指腸乳頭部LCNECは肺LCNECと同様の細胞所見を示すことが示唆されたが，低分化腺癌との鑑別が困難であった。胆管擦過細胞診にLBPを併用することは，LCNECの術前診断に有用であると考えられた。

**Key words** : Large cell neuroendocrine carcinoma, Ampulla of Vater, Biliary duct brushing cytology, Liquid based preparation, Case report

## I. はじめに

十二指腸乳頭部に発生する悪性腫瘍の大部分は腺癌であり，大細胞神経内分泌癌（LCNEC：large cell neuroendocrine carcinoma）の発生頻度は約0.1%と非常にまれな疾患である<sup>1)</sup>。肺LCNECの細胞像についてはさまざまな検討<sup>2,3)</sup>がなされているものの，十二指腸乳頭部LCNECの細

胞像に関する報告は明らかでない。今回われわれは，液状化検体標本（LBP：liquid based preparation）を併用した胆管擦過細胞診が術前診断に有用と考えられた十二指腸乳頭部LCNECの1例を経験したので報告する。

## II. 症 例

症 例：70歳，男性。

既往歴：高血圧，糖尿病，膵嚢胞切除術（52歳，詳細不明）。

臨床経過：食欲不振，体重減少を主訴に近医を受診したところ黄疸を指摘され，当院を紹介受診した。核磁気共鳴画像（MRI：magnetic resonance imaging）および核磁気共鳴胆管膵管造影（MRCP：magnetic resonance cholangiopancreatography）では，肝内胆管～下部胆管の著明な拡張と下部胆管の途絶がみられ，同部に9mm大の結節性病変を認めた（Photo. 1a, b）。内視鏡的逆行性胆管膵管造影（ERCP：endoscopic retrograde cholangiopancreatography）

A case of large cell neuroendocrine carcinoma of the ampulla of Vater—Usefulness of biliary duct brushing cytology in combination with liquid based preparation—

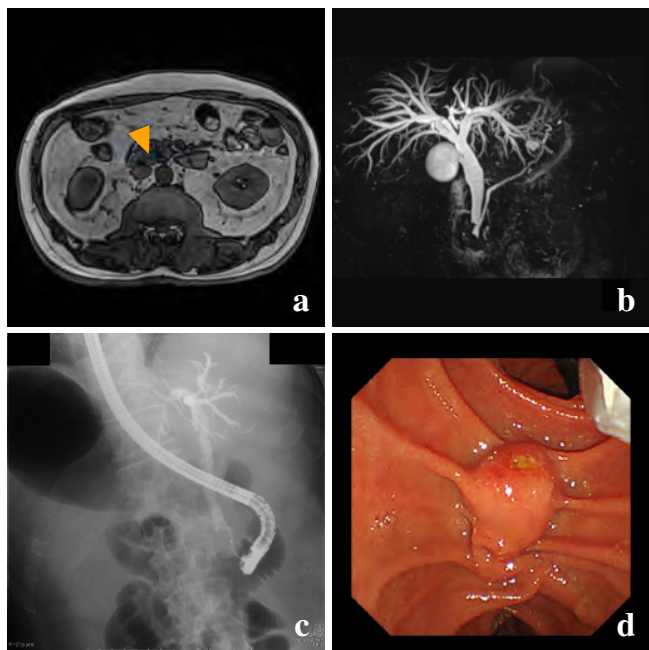
Yuya YAGIHASHI<sup>1)</sup>, C. T., C. M. I. A. C., Yukari NAKATA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Takiko HASEGAWA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Tomomi KUSUMI<sup>2)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Department of Clinical Laboratory, <sup>2)</sup>Department of Pathology, Aomori City Hospital

論文別刷請求先 〒030-0821 青森県青森市勝田1の14の20 青森市民病院臨床検査部病理検査室 八木橋祐弥

平成30年3月25日受付

平成30年7月31日受理



**Photo. 1** Imaging and endoscopic findings

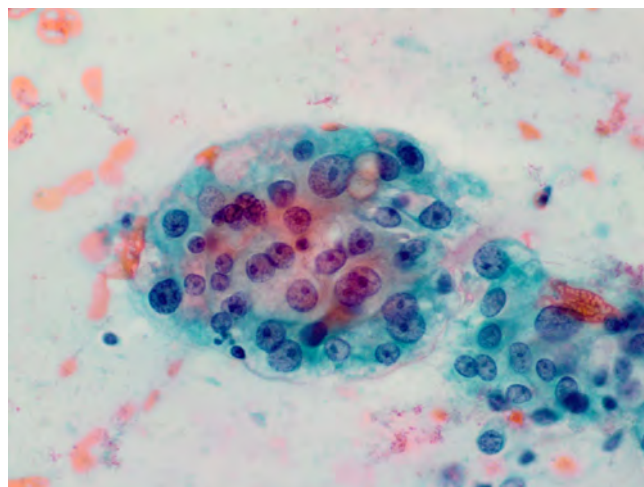
- a : T1-weighted MRI revealed a hypointensity around the lower part of the common bile duct (arrowhead).
- b, c : MRCP and ERCP revealed a dilated common bile duct and obstruction of the lower part of the bile duct.
- d : EGD showed swelling of the ampulla of Vater with ulcer.

では下部胆管の閉塞が確認されたため (Photo. 1c), ERCP 下に擦過細胞診が行われた。上部消化管内視鏡検査 (EGD : esophagogastroduodenoscopy) では頂部に小型潰瘍をともなう乳頭部腫大がみられた (Photo. 1d)。乳頭部癌の診断のもと、亜全胃温存膵頭十二指腸切除術が施行された。術後 9 ヶ月を経過しているが、再発はみられず化学療法中である。

入院時血液検査 : AST 169 U/l, ALT 206 U/l,  $\gamma$ -GT 468 U/l, ALP 1019 U/l, AMY (S) 167 U/l, LIPASE 798 U/l, T-BIL 10.96 mg/dl, D-BIL 8.56 mg/dl, CA19-9 5697 U/l.

### III. 胆管擦過細胞標本所見

少数の腺癌様の異型上皮細胞と、核・細胞質比の高い小型異型上皮細胞の 2 種類の異型細胞が認められた。背景に壊死は観察されなかった。前者の細胞は粘液含有性で、核は腫大し明瞭な核小体を有していた (Photo. 2)。結合性は良好だったが、極性の乱れを呈しており、高分化腺癌を否定できなかった。一方で後者の細胞は、結合性の緩い不規則重積性集塊 (Photo. 3a, b) や結合性の保たれた胞巣状集塊 (Photo. 3c, d) として多数出現していた。核は円～



**Photo. 2** Cytological features of the adenocarcinomatous cells  
Atypical cells showing intracytoplasmic mucin, round to oval nuclei with prominent nucleoli, anisonucleosis, and finely granular chromatin (Papanicolaou staining,  $\times$  40).

類円形で、小型の核小体を 1 個有し、細顆粒状のクロマチンが不規則に分布していた。ロゼット様構造 (Photo. 3e) や核分裂像 (Photo. 3f) が散見された。後者の細胞は低分化腺癌が疑われた。細胞診断は悪性、低分化腺癌と報告した。

### IV. LBP 所見

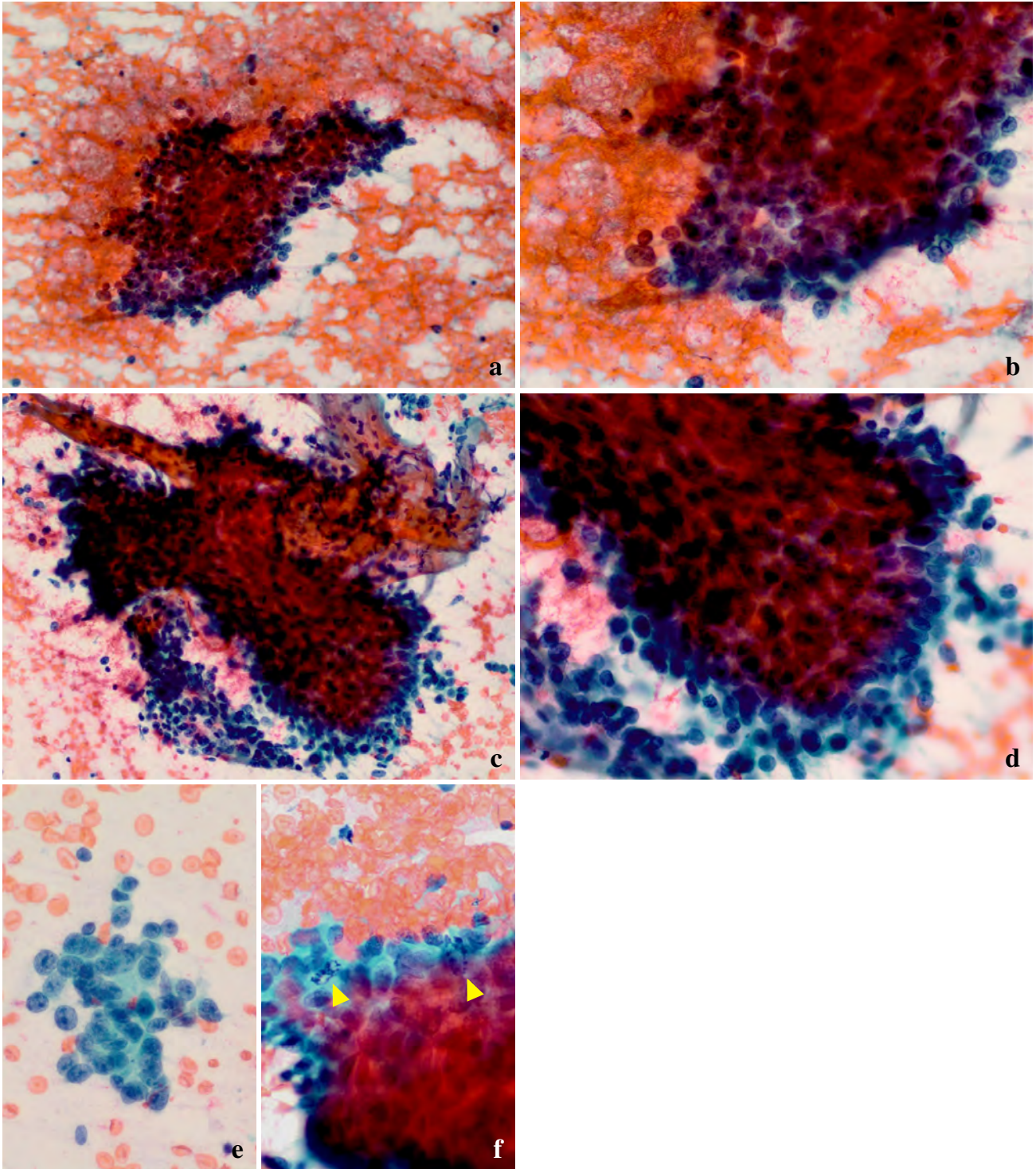
塗抹後のブラシは先端を切断して非婦人科細胞診用溶血固定液 (MBL 社 TACAS™ Ruby) に回収し、LBP を作製した。標本では、核・細胞質比の高い小型異型細胞の結合性の低い重積性集塊が観察され、直接塗抹標本で低分化腺癌を疑った細胞とおおむね同様の細胞所見を示したが、核形不整が目立つ細胞が多く出現していた (Photo. 4a)。高分化腺癌を疑う細胞は明らかでなかった。術後施行した免疫細胞化学染色では、小型異型細胞は chromogranin A, CD56, synaptophysin に陽性であり (Photo. 4b-d), LCNEC に由来する細胞と考えられた。

### V. 摘出標本肉眼所見

十二指腸乳頭部から下部胆管にかけて、28 mm 大の腫瘍性病変を認めた (Photo. 5)。深部では膵への浸潤がみられた (Photo. 5, inset)。

### VI. 組織標本所見

粘膜表層には高円柱状の腫瘍細胞がみられ、それらと連

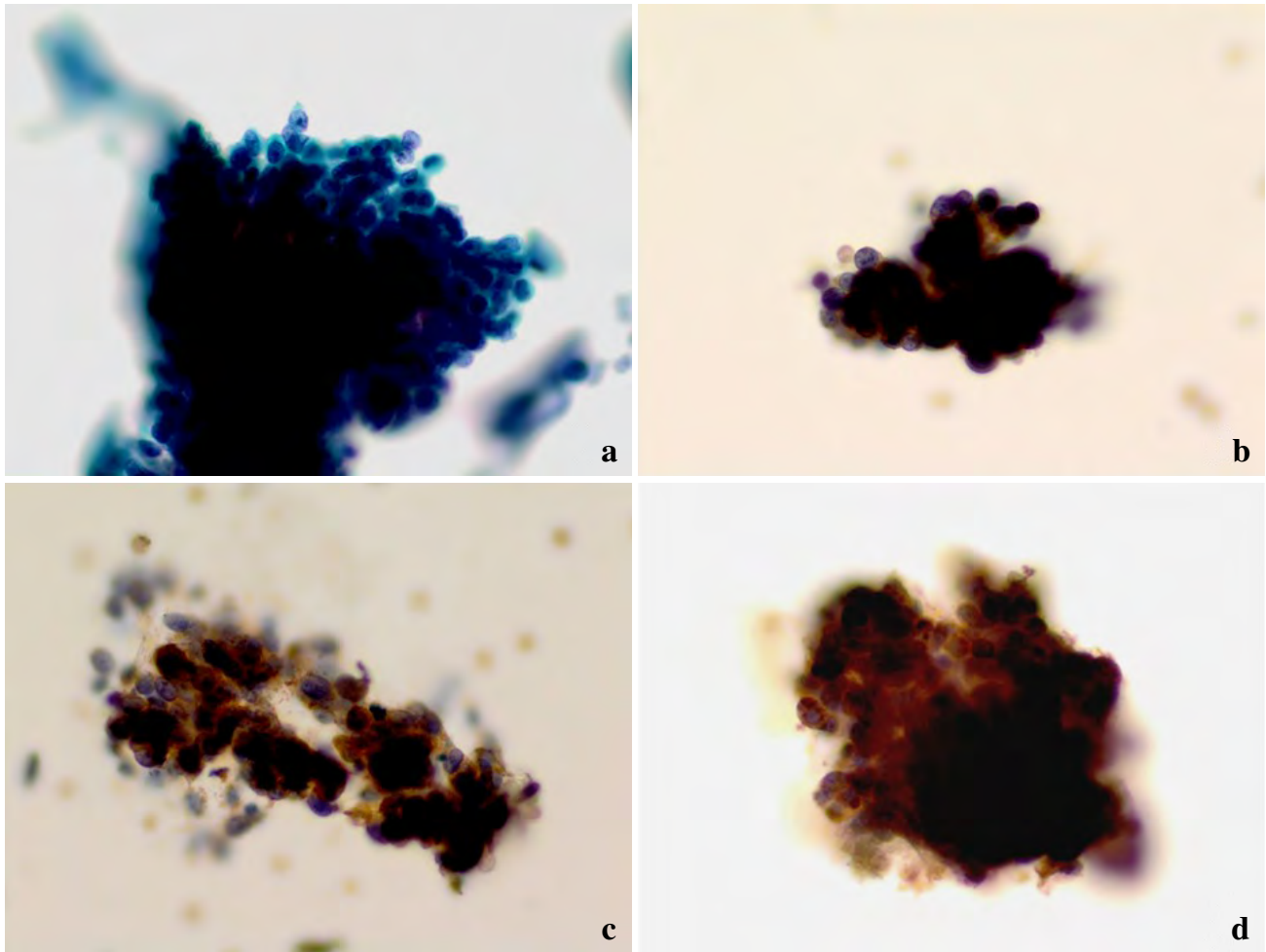


**Photo. 3** Cytological findings of LCNEC

a, b : Loosely cohesive clusters showing high cellularity. The tumor cells have scant cytoplasm, round to oval nuclei with coarsely to finely granular chromatin, and occasional small nucleoli (a : Papanicolaou staining,  $\times 10$ , b : Papanicolaou staining,  $\times 40$ ).

c, d : Cohesive alveolar cluster (c : Papanicolaou staining,  $\times 10$ , d : Papanicolaou staining,  $\times 40$ ).

e, f : Rosette-like formation (e) and nuclear mitosis (f, arrowheads) (e, f : Papanicolaou staining,  $\times 40$ ).



**Photo. 4** LBP

a : Alveolar clusters of small-sized tumor cells, suggestive of LCNEC. Tumor cells show hyperchromasia, finely granular chromatin, small nucleoli and irregular nuclear membranes (a : Papanicolaou staining,  $\times 40$ ).

b, c, d : Tumor cells are immunopositive for chromogranin A (b), CD56 (c), synaptophysin (d) (b-d : Immunocytochemistry,  $\times 40$ ).



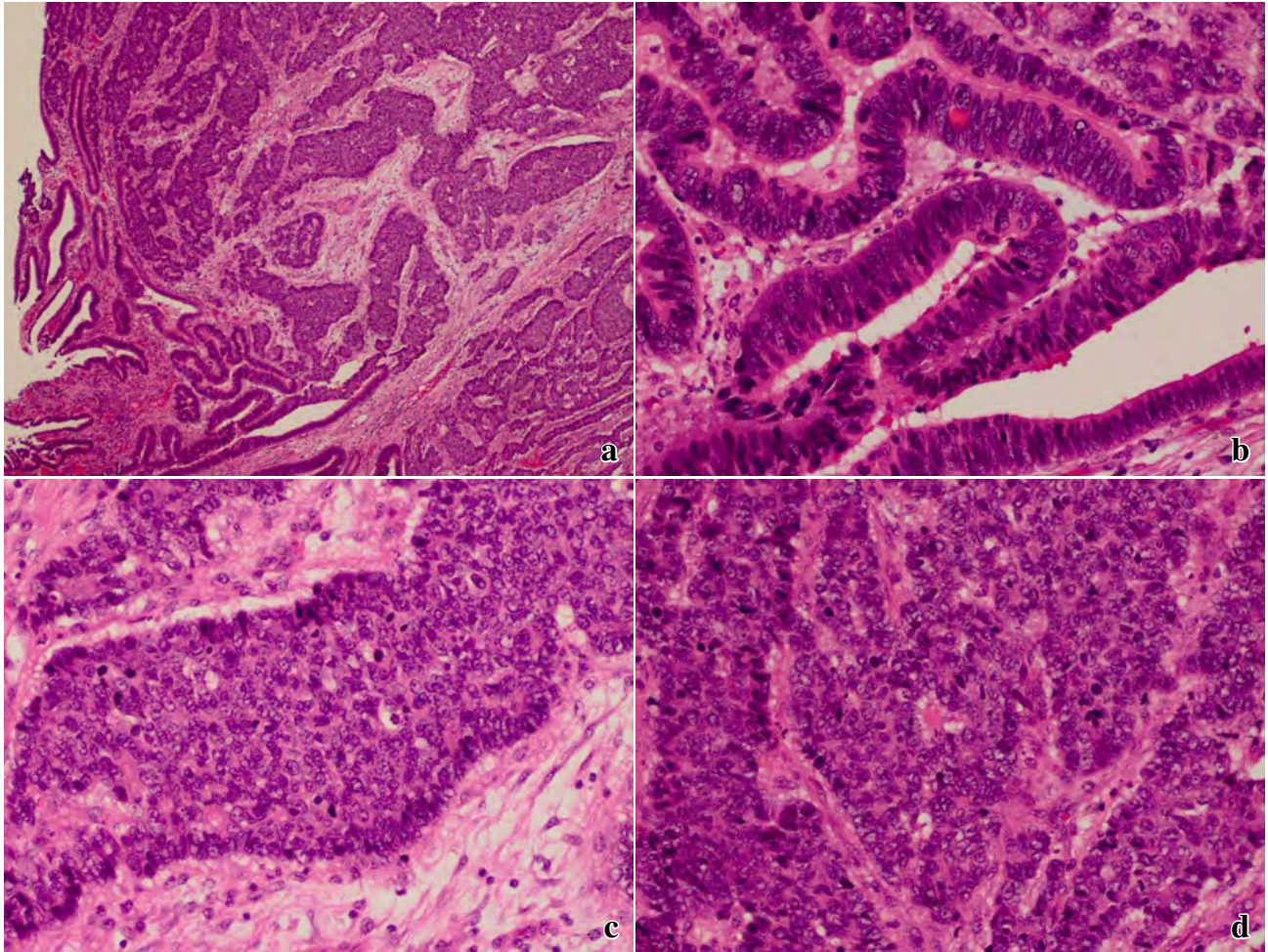
**Photo. 5** Macroscopic findings of the resected specimen

Whitish mass extending from the ampulla of Vater to the lower part of the common bile duct, involving the pancreas (inset).

続するように、細胞質の狭小な立方～円柱状の腫瘍細胞が粘膜表層から深層にかけて胞巣状に増生していた (Photo. 6a)。高円柱状の腫瘍細胞は、高分化型の管状腺癌であった (Photo. 6b)。後者の腫瘍細胞の核は類円形で濃染し、集塊辺縁では核の柵状配列がみられ、ロゼット形成が散見された (Photo. 6c, d)。壊死や高視野 20 個以上の核分裂像がみられた。免疫組織化学染色では chromogranin A などの神経内分泌マーカーが陽性であり (Photo. 7a)、Ki-67 labeling index は 60% 以上と高い増殖能が示唆された (Photo. 7b)。腺癌成分は腫瘍の 20% 程度であり LCNEC と診断された。脾や周囲リンパ節へは LCNEC の転移がみられた。

## VII. 考 察

十二指腸乳頭部 NEC (neuroendocrine carcinoma) は高



**Photo. 6** Histological findings

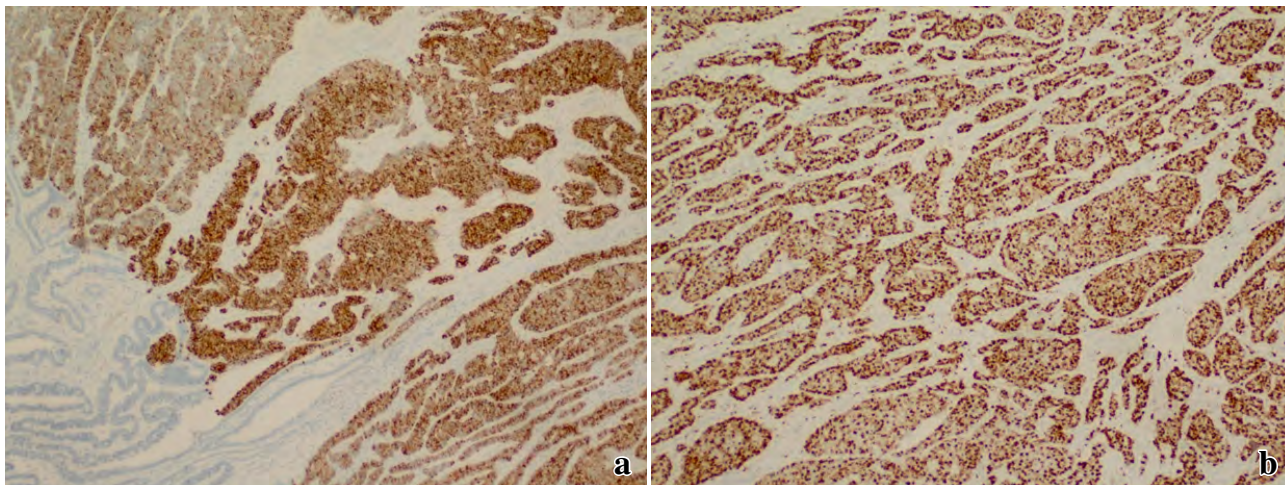
a : Two different types of tumor cells are identified : the first, consistent with the features of well-differentiated tubular adenocarcinoma, accounting for approximately 20%, at the surface epithelium, and the other consisting of cuboidal to columnar tumor cells, with deep mucosal infiltration ( a : Hematoxylin and eosin staining,  $\times 4$ ).

b : Well-differentiated tubular adenocarcinoma ( b : Hematoxylin and eosin staining,  $\times 20$ ).

c, d : Tumor cells of LCNEC showing hyperchromasia, prominent nucleoli, peripheral nuclear palisading (c), and rosette-like formation (d) with high mitotic activity (c, d : Hematoxylin and eosin staining,  $\times 20$ ).

悪性度の神経内分泌腫瘍であり、細胞形態から小細胞 NEC と LCNEC に分類される<sup>4)</sup>。十二指腸乳頭部 LCNEC の組織像は肺 LCNEC と同様だが、腺癌等の成分をとまうことがあり、それらの成分が 30% 以上を占めると混合型腺神経内分泌癌 (MANEC : mixed adenoneuroendocrine carcinoma) とよばれる<sup>4)</sup>。十二指腸乳頭部 LCNEC は 60 歳以降の男性に好発し、5 年生存率は 15.7% と予後不良である<sup>1)</sup>。NEC 成分の有無が治療方針や予後を左右する可能性が指摘されており<sup>5)</sup>、生検や細胞診で術前診断を得ることが重要である。しかし、十二指腸乳頭部 LCNEC は約 20 例の報告がみられるものの、筆者が検索しえたかぎり細胞学的報告文献は明らかではなく、今後症例の蓄積と細胞診断基準の確立が望まれる。

Table 1 に術前に施行された細胞診による胆道 NEC の細胞所見が記載された報告文献を示す<sup>6-15)</sup>。自験例を除く 11 例のうち、LCNEC の細胞所見が記載された文献は、胆管 LCNEC 症例が 1 例<sup>9)</sup>、胆管 MANEC 症例<sup>8)</sup>と十二指腸乳頭部 MANEC 症例<sup>10)</sup>が 1 例ずつ報告されており、それら 3 例の細胞所見をまとめると以下の通りである。腫瘍細胞は結合性の緩い集塊と強固な集塊とが混在して出現し、ロゼット配列や壊死、核分裂像、アポトーシスをとまない、明瞭な核小体と粗～細顆粒状で不規則に凝集したクロマチンと、比較的豊富な細胞質を有する。これらの細胞所見は自験例とおおむね同様であり、十二指腸乳頭部を含む胆道 LCNEC は、肺 LCNEC と同様の細胞所見<sup>2,3)</sup>を示すことが示唆された。しかしながら、前述のように胆道 NEC では



**Photo. 7** Immunohistochemical findings  
 a, b : The tumor cells of LCNEC are positive for chromogranin A (a), and the Ki-67 labeling index is high (>60%) (b). (a, b : Immunohistochemistry, ×4).

**Table 1** Summary of the cytological diagnosis of neuroendocrine carcinoma of the biliary tract

Author	Age/Sex	Location	Specimen type	Cytology	Histology
Sakurai et al. (2003) <sup>6)</sup>	70/F	Bd	Brush and bile, ICC	NEC	NEC
Arakura et al. (2003) <sup>7)</sup>	70/F	Bd	Brush	AC or SCNEC	SCNEC
Sato et al. (2005) <sup>8)</sup>	68/M	Bd	Brush	AC	MANEC (AC+LCNEC)
Samad et al. (2013) <sup>9)</sup>	67/F	GB-B	EUS-FNA Cell block, IHC	LCNEC	LCNEC
Zhang et al. (2014) <sup>10)</sup>	60/M 69/M	A A	EUS-FNA Brush	MANEC (AC+SCNEC) MANEC (AC+LCNEC)	No histologic evaluation MANEC (AC+LCNEC)
Michikawa et al. (2015) <sup>11)</sup>	65/F	GB	Bile Cell block, IHC	MANEC	MANEC
Yokozeki et al. (2015) <sup>12)</sup>	70/F	Bp	Brush	MANEC	MANEC
Machida et al. (2016) <sup>13)</sup>	60/F	Bp	Brush and bile	AC	MANEC
Sugiyama et al. (2017) <sup>14)</sup>	80/F	GB	Bile, ICC	NEC	NEC
Yoshioka et al. (2018) <sup>15)</sup>	82/M	A	EUS-FNA, ICC	MANEC	MANEC
Our case	70/M	A	Brush, LBP, ICC	AC	LCNEC

Bd : distal bile duct, Bp : perihilar bile duct, B : bile duct, A : ampulla of Vater, GB : gallbladder, EUS-FNA : endoscopic ultrasound guided-fine needle aspiration, ICC : immunocytochemistry, IHC : immunohistochemistry, LBP : liquid based preparation, AC : adenocarcinoma, NEC : neuroendocrine carcinoma, SCNEC : small cell neuroendocrine carcinoma, LCNEC : large cell neuroendocrine carcinoma, MANEC : mixed adenoneuroendocrine carcinoma

多少の腺癌成分をとまうことがあり、自験例でも観察されたように腺癌細胞と NEC 細胞の 2 種類の異型細胞が出現する症例があることから<sup>8,10~13,15)</sup>、細胞診断を困難にするいくつかの問題点が生じる。まず、同一標本中に腺癌細胞が出現した場合、NECを一連の腺癌成分と解釈しうる可能性があることである。自験例を含む胆道 NEC 12 例のうち 4 例の術前細胞診では腺癌が疑われている<sup>7,8,13)</sup>。4 例とも擦過細胞標本であり、表層粘膜に存在した腺癌成分のみが採取された可能性が考えられるが、いずれも後方視的検討により NEC 成分を腺癌と認識していたことが明らかになっている。また、LCNEC は低分化腺癌と形態学的類似

性が高いことや<sup>2)</sup>、発生頻度が低いために疾患を認識しておらず、鑑別診断としてあげられなかったことも大きな要因であろうと思われる。

細胞学的に LCNEC の特徴に合致した異型細胞を認めた場合、診断確定にいたるためには神経内分泌分化の証明が必要である。過去に細胞標本で胆道 NEC の診断が得られた 8 例中 5 例では免疫染色により神経内分泌分化を証明しており、その手法としてセルブロックが 2 例<sup>9,11)</sup>、脱色パパニコロウ染色標本が 2 例<sup>6,14)</sup>、未染標本が 1 例<sup>15)</sup>であった。これら 5 例の細胞採取方法は擦過、胆汁、超音波内視鏡下穿刺吸引法とさまざまで、採取方法にかかわらず免疫染色

を併用することで NEC の診断にいたっていることから、その有用性の高さが示唆される。胆道領域では普及しているとはいいがたいものの、自験例では胆管擦過ブラシから作製した LBP での免疫細胞化学染色により神経内分泌化を証明しえたことから、胆管擦過細胞診に LBP を併用することは、LCNEC と低分化腺癌の鑑別に有用な手段であると考えられた。

### VIII. ま と め

胆道領域の細胞標本で低分化腺癌を疑う症例に遭遇した場合には LCNEC を念頭におき、LBP 等の手法を用いて免疫染色を行うことが、胆道 LCNEC の術前診断と予後の向上に寄与するものと考えられた。

筆者らに公開すべき利益相反状態はありません。

#### Abstract

**Background** : Large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) arising from the ampulla of Vater is a rare and aggressive neoplasm, whose cytological characteristics are still poorly defined. Herein, we report a case of LCNEC of the ampulla of Vater, in which biliary duct brushing cytology combined with liquid based preparation (LBP) was useful for preoperative diagnosis.

**Case** : A 70-year-old man underwent biliary duct brushing cytology as part of evaluation of obstructive jaundice. The smears revealed two cell populations : one consisting of a small population of atypical cells with intracytoplasmic mucin, consistent with the characteristics of well-differentiated adenocarcinoma and another larger population of small-sized tumor cells occurring as both loosely crowded aggregates and in cohesive alveolar clusters, consistent with the features of poorly differentiated adenocarcinoma. The cells showed high nuclear-to-cytoplasmic ratios, round to oval nuclei with hyperchromasia, unevenly distributed coarsely to finely granular chromatin and occasional small nucleoli. Nuclear mitoses and rosette-like formations were also seen. In LBP, these cells were immunopositive for neuroendocrine markers. Histopathological examination revealed the diagnosis of LCNEC.

**Conclusion** : The cytomorphological characteristics of LCNEC of the ampulla of Vater are similar to those of LCNEC of the lung, but there are diagnostic difficulties. LBP applied to biliary duct brushing cytology provides improved diagnostic yield for LCNEC.

#### 文 献

1) Albores-Saavera, J., Hart, A., Chable-Montero, F., Henson, D. E. Carcinoid and high-grade neuroendocrine carcinomas of the ampulla of Vater : a comparative analysis of 139 cases from the surveillance, epidemiology, and end results program—a population based study. Arch Pathol Lab Med 2010 ; 134 : 1692-1696.

2) 岩崎聖二, 河村公彦, 小林幸弘, 松本武夫, 児玉哲郎, 永井完治・ほか. 肺大細胞神経内分泌癌の細胞像. 日臨細胞会誌 2001 ; 40 (4) : 317-323.

3) 星 利良, 佐藤之俊, 都竹正文, 宝来 威, 石川雄一. 肺大細胞神経内分泌癌と肺小細胞癌の細胞学的鑑別. 日臨細胞会誌 2005 ; 44 (6) : 345-352.

4) Kloppel, G., Albores-Saavedra, J., Arnold, R., Solcia, E., Capella, C., Rindi, G., et al. Neuroendocrine neoplasms of the ampullary region. In : Bosman, F. T., Carneiro, F., Hruban, R. H., Theise, N. E., eds. WHO Classification of Tumours of the Digestive System, 4th ed. Lyon : IARC press : 2010. 92-94.

5) Imamura, N., Nashima, A., Hiyoshi, M., Fujii, Y. Report of two cases of large cell neuroendocrine carcinoma of duodenal ampulla with contrasting outcomes following pancreaticoduodenectomy according to the use of adjuvant chemotherapy. Int J Surg Case Rep 2017 ; 31 : 132-138.

6) 櫻井博文, 上垣外明子, 保坂典子. 総胆管原発神経内分泌細胞癌の1例. 日臨細胞会誌 2003 ; 42 (3) : 235-238.

7) 新倉則和, 長谷部修, 横沢秀一, 今井康晴, 古田精市, 保坂典子. 術前診断可能であった胆管原発小細胞癌の1例. 日消誌 2003 ; 100 (2) : 190-194.

8) 佐藤勝明, 上見嘉子, 河村常作, 谷本一夫, 岡崎恵子, 上田善道・ほか. 大細胞神経内分泌癌成分を伴う下部胆管原発腺内分分泌細胞癌の1例. 日臨細胞会誌 2005 ; 44 (5) : 314-318.

9) Samad, A., Kaplan, A., Arain, M., Attam, R., Jessurun, J., Manivel, J. C., et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration diagnosis of large cell neuroendocrine carcinoma of the gallbladder and common bile duct : Report of a case. Diagn Cytopathol 2013 ; 41 (12) : 1091-1095.

10) Zhang, L., DeMay, R. M. Cytological features of mixed adeno-neuroendocrine carcinoma of the ampulla : two case reports with review of literature. Diagn Cytopathol 2014 ; 42 (12) : 1075-1084.

11) 路川陽介, 洞口 淳, 野田 裕, 伊藤 啓, 越田真介, 菅野良秀・ほか. セルブロック法を用いた経乳頭的胆嚢胆汁細胞診にて診断し得た肝転移をともなう胆嚢混合型腺神経内分泌癌の1例. 日消誌 2015 ; 112 (7) : 1348-1356.

12) 横関典子, 小島史好, 西野 勝, 小林 学, 石田光明. 総胆管原発混合型腺神経内分泌癌の1例. 日臨細胞会誌 2015 ; 54 (3) : 223-224.

13) 町田知久, 伊藤 仁, 加戸伸明, 渡具知克, 藤田大貴, 杉山朋子・ほか. 胆管原発腺内分分泌癌の1例—採取検体による出現腫瘍細胞の形態差異と組織像の関連について—. 日臨細胞会誌 2016 ; 55 (1) : 26-31.

14) 杉山佳代, 米谷久美子, 神田真規, 佐々木健司, 米原修治. 胆嚢原発小細胞神経内分泌癌の1例. 日臨細胞会誌 2017 ; 56 (4) : 182-188.

15) Yoshioka, S., Ebisu, Y., Ishida, M., Uemura, Y., Yanagimoto, H., Satoi, S., et al. Cytological features of mixed adenoneuroendocrine carcinoma of the ampulla of Vater : A case report with immunocytochemical analyses. Diagn Cytopathol 2018 ; 46 (6) : 540-546.



## 症 例

## EUS-FNA 検体で診断可能であった胃のグロムス腫瘍の 1 例

坪井 智子<sup>1)</sup> 高橋恵美子<sup>1,2)</sup> 古畑 彩子<sup>1)</sup> 水野 里美<sup>1)</sup>  
 和田栄里子<sup>1)</sup> 佐藤 允則<sup>1)</sup> 櫻井 包子<sup>1)</sup> 都築 豊徳<sup>1,2)</sup>

愛知医科大学病院病院病理部<sup>1)</sup>, 同 病理診断科<sup>2)</sup>

背景：グロムス腫瘍はグロムス細胞由来の腫瘍で、通常、四肢末梢の軟部組織や皮膚に発生し、内臓発生はまれである。今回、超音波内視鏡下穿刺吸引術 (endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration : EUS-FNA) 検体で診断可能であった胃のグロムス腫瘍を経験したので、報告する。

症例：44 歳，女性。胃に粘膜下腫瘍が認められ，EUS-FNA が施行された。細胞診検体では，結合性の強い細胞集塊がみられ，集塊中には粘液様物質や血管間質を認めた。細胞集塊は N/C 比が高く，均一な小型類円形核を有する細胞で構成され，核クロマチンはごま塩状を示し，核小体は目立たなかった。細胞所見からカルチノイド腫瘍との鑑別を要したが，カルチノイド腫瘍とは異なり，細胞集塊の結合性が強固で粘液様物質や豊富な血管がみられる点が鑑別に有用であった。免疫染色の結果， $\alpha$ SMA, synaptophysin が陽性，CD56, chromogranin A, c-kit が陰性であった。以上より，グロムス腫瘍と診断した。

結論：詳細な形態学的観察や免疫染色が，診断に重要であった。

**Key words** : Glomus tumor, EUS-FNA, Stomach, Cytology, Immunohistochemistry

## I. はじめに

グロムス腫瘍は，特殊な動静脈吻合に存在して血流を増減させ，局所の体温調節を行っているグロムス細胞由来の腫瘍で，大部分の症例は良性である<sup>1)</sup>。グロムス腫瘍は通常，四肢末梢の軟部組織や皮膚に発生し，内臓に発生することはまれである<sup>1,2)</sup>。胃に発生するグロムス腫瘍は非常に珍しく，その報告例も少ない。今回われわれは，超音波内

視鏡下穿刺吸引術 (endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration : EUS-FNA) 検体にて診断しえた胃のグロムス腫瘍を経験したので，細胞像，他の疾患との鑑別，免疫染色所見について報告する。

## II. 症 例

症 例：44 歳，女性。

既往歴：帝王切開 (18 年前)。

現病歴：貧血の精査中に，上部消化管内視鏡で胃に粘膜下腫瘍がみられた。EUS にて，胃の固有筋層内に境界明瞭で血流豊富な粘膜下腫瘍を認めた。臨床的には gastrointestinal stromal tumor (GIST) が疑われ，EUS-FNA が行われた。

EUS 所見：胃前庭部後壁の固有筋層内に径 20 mm の辺縁平滑な腫瘍を認め，腫瘍にはドップラーシグナルがみられた (Photo. 1)。

造影 computed tomography (CT) 所見：腫瘍は造影早期から強く濃染し，濃染は持続した (Photo. 2)。

Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology of glomus tumor of the stomach

Tomoko TSUBOI<sup>1)</sup>, C. T., Emiko TAKAHASHI<sup>1,2)</sup>, M. D., Ayako FURUHATA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Satomi MIZUNO<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Eriko WADA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Mitsunori SATO<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Kaneko SAKURAI<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Toyonori TSUZUKI<sup>1,2)</sup>, M. D.

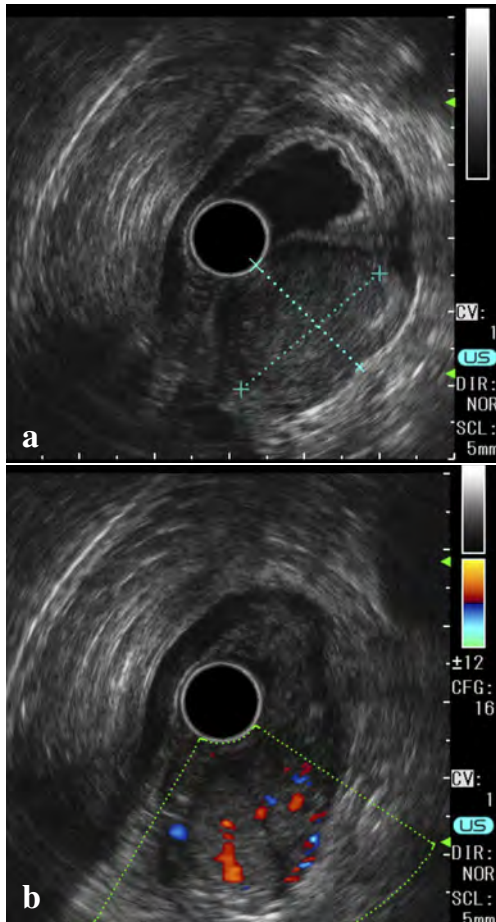
<sup>1)</sup>Department of Pathology, <sup>2)</sup>Department of Surgical Pathology, Aichi Medical University Hospital

論文別刷請求先 〒480-1195 愛知県長久手市岩作雁又1の1

愛知医科大学病院病院病理部 坪井智子

平成30年3月28日受付

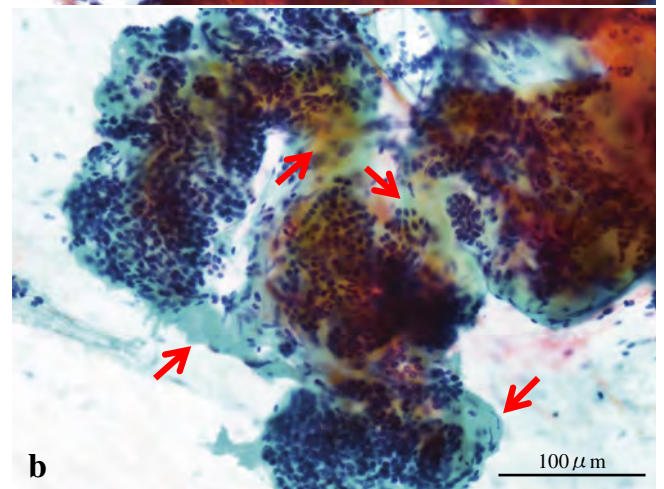
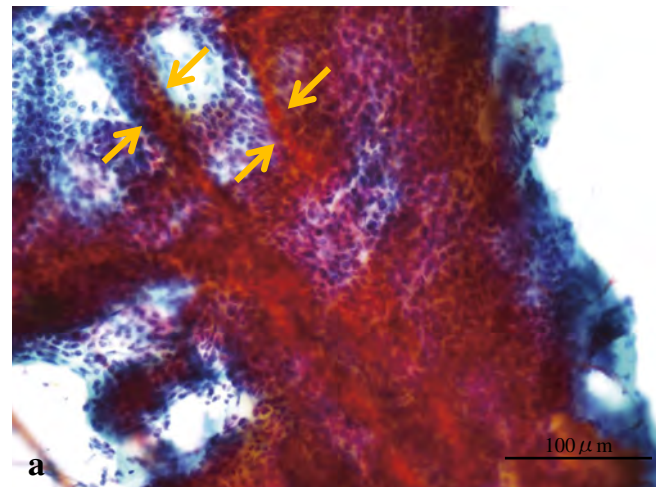
平成30年8月14日受理



**Photo. 1** Endoscopic ultrasonography revealed a well-demarcated tumor measuring 20 mm in diameter located in the muscular layer of the lateral wall of the antrum (a). Color Doppler revealed blood flow to the tumor (b).



**Photo. 2** A contrast-enhanced computed tomographic image showing dense homogeneous enhancement in the arterial phase and continuous enhancement in the delayed phase.

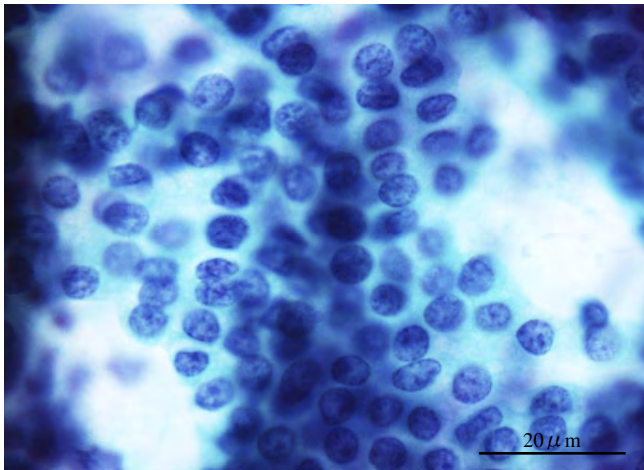


**Photo. 3** Cohesive clusters of uniform round cells admixed with spindle-shaped endothelial cells (yellow arrows) (a) and myxoid material (red arrows) (b) (a, b : Pap. staining,  $\times 40$ ).

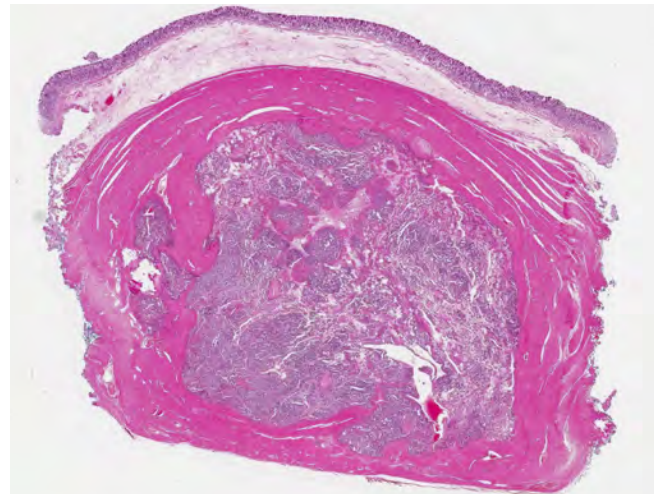
### III. 細胞学的所見

結合性の強い細胞集塊がみられ、集塊中には血管間質 (Photo. 3a) や粘液様物質 (Photo. 3b) を認めた。

細胞集塊は、N/C比が高く、均一な小型類円形核を有する細胞で構成されていた。核クロマチンはごま塩状を示し、核小体は目立たなかった。細胞境界は不明瞭であった (Photo. 4)。また、EUS-FNA時の検体を用いてセルブロックを作製し、免疫染色を行った。腫瘍細胞は、 $\alpha$ SMA、synaptophysinが陽性、CD56、chromogranin A、c-kitが陰性であった。以上の所見より、グロムス腫瘍と診断した。



**Photo. 4** Clusters were composed of tumor cells with ill-defined cytoplasmic borders, scant cytoplasm, monotonous round nuclei, finely granular to salt-and-pepper chromatin, and inconspicuous nucleoli (Pap. staining,  $\times 100$ ).



**Photo. 5** The surgical specimen showed a well-demarcated solid tumor confined to the muscularis propria (HE staining, loupe image).

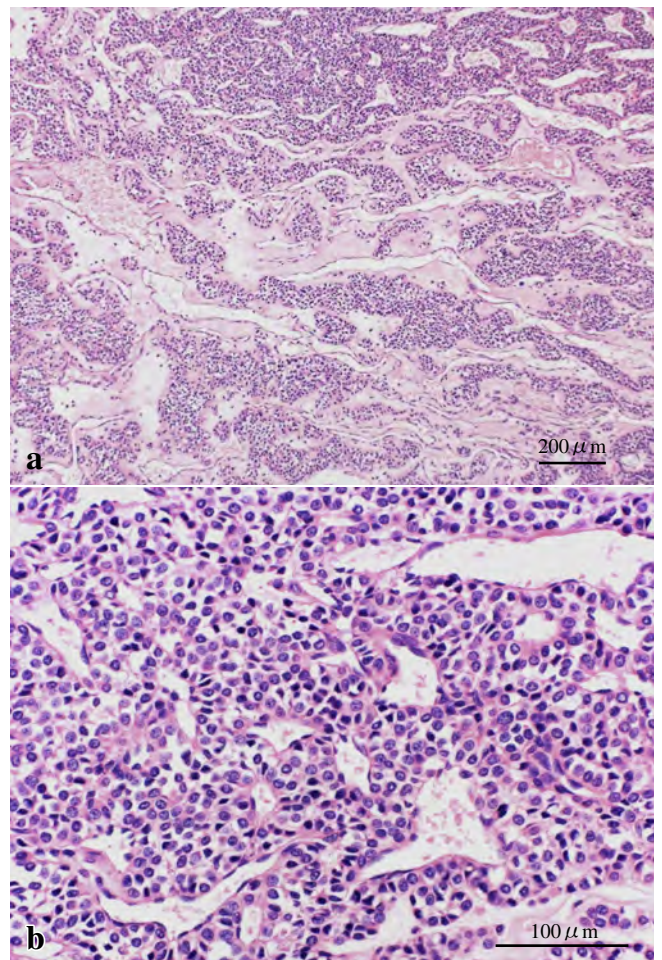
#### IV. 組織学的所見

腫瘍は、非穿孔式内視鏡的胃壁内反切除術 (non-exposed endoscopic wall-inversion surgery : NEWS) によって摘出された。固有筋層内に、15 mm $\times$ 12 mm の境界明瞭な結節性病変がみられた (Photo. 5)。スリット状の血管腔周囲に、異型の乏しい類円形核を有する細胞の均一な増殖がみられた。腫瘍胞巣間には、好酸性ないし粘液腫状間質の介在が認められた (Photo. 6)。細胞異型は目立たず、核分裂像は認められなかった (Photo. 6)。免疫組織化学的に腫瘍細胞は、 $\alpha$ SMA, collagen IV, synaptophysin が陽性、caldesmon が部分的に陽性、CD56, chromogranin A, CD34, c-kit, S-100 が陰性であり (Photo. 7), ki-67 標識率は 2-3% を示した。以上の所見より、グロムス腫瘍と診断した。

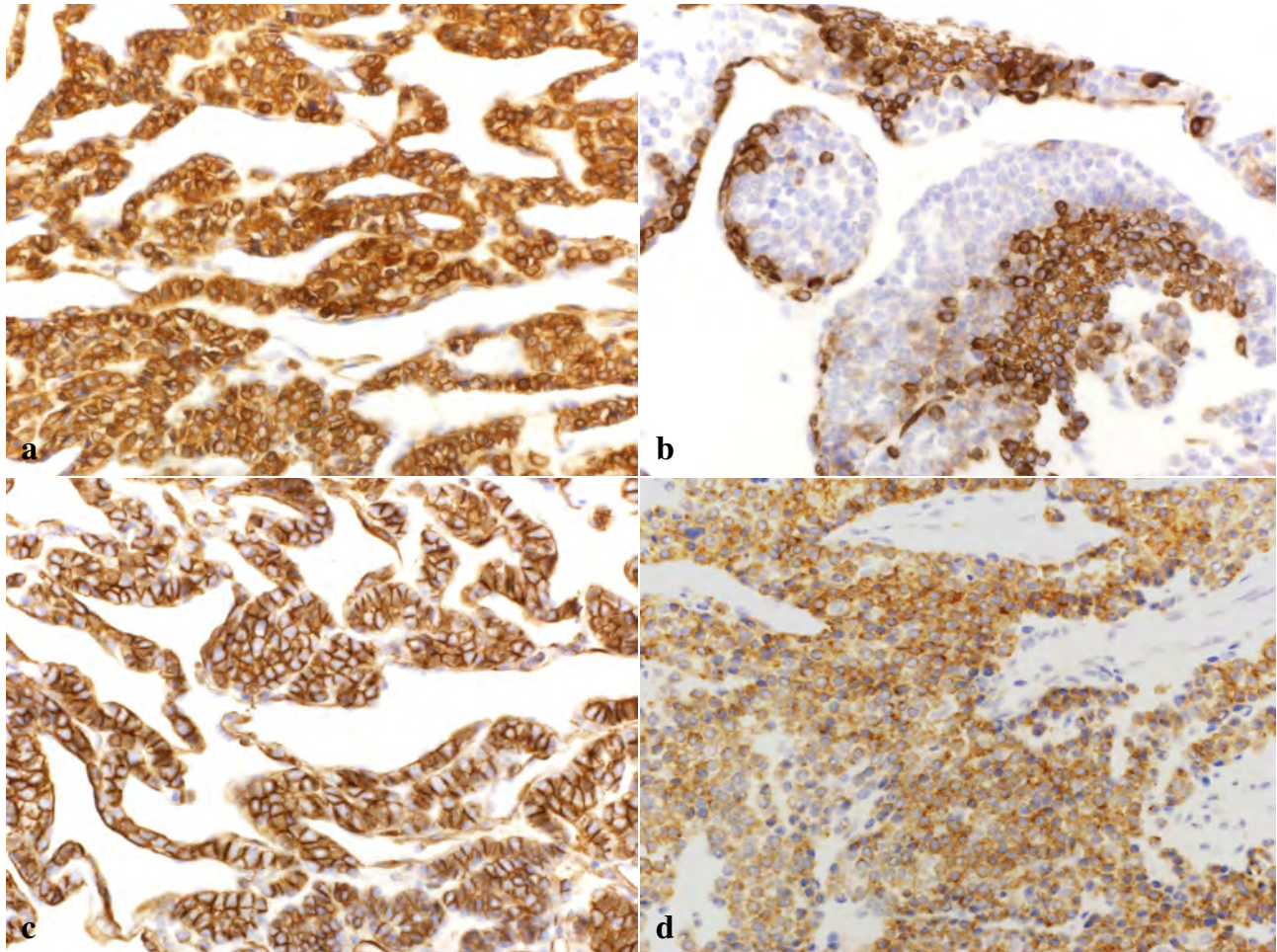
#### V. 考 察

グロムス腫瘍は、四肢末梢の軟部組織や皮膚に発生することが多く、内臓発生はまれである<sup>1,2)</sup>。大部分は良性であり、悪性はまれである<sup>1)</sup>。WHO では、①顕著な核異型や核分裂像を認める、②異型核分裂像の存在、以上のいずれかを示すものを転移性病巣を形成するリスクのある悪性病変と定義している<sup>3)</sup>。本例には、悪性を示唆する所見はみられなかった。

胃のグロムス腫瘍は非常にまれであり、その報告例も少ない。Wang, Z. B. らは、好発年齢は 50 歳前後で、女性にやや多い傾向があると報告している<sup>2)</sup>。また、腫瘍は胃体



**Photo. 6** The tumor was composed of uniform round tumor cells arranged in sheets and nests around branching thin-walled vessels. No mitoses were seen. The tumor contained a hyaline or myxoid stroma (a : HE staining,  $\times 10$ , b : HE staining,  $\times 40$ ).



**Photo. 7** Immunohistochemically, the tumor cells were positive for  $\alpha$  SMA (a), caldesmon (b), collagen IV (c), synaptophysin (d) (Immunohistochemical staining, a-d,  $\times 40$ ).

部よりも胃前庭部に多く、粘膜下層あるいは固有筋層に発生することが多いと報告されている<sup>2,4,5</sup>。

EUS-FNAによって採取された胃のグロムス腫瘍の細胞像の報告は少ないが、いずれも同様の細胞像を呈している<sup>6-8</sup>。結合性の強い細胞集塊がみられ、粘液様物質や血管を伴っている<sup>6-8</sup>。集塊はN/C比の高い小型円形～多角形細胞の単調な増生で構成される<sup>6-8</sup>。核クロマチンはごま塩状を示し、核小体は目立たない<sup>6-8</sup>。細胞境界は不明瞭である<sup>6-8</sup>。これらの所見は本例と高い相同性を示している。

本例の細胞像は、小型類円形の核を有し、ごま塩状の核クロマチンを示していたことから、カルチノイド腫瘍との鑑別が最も問題となった。EUS-FNAによって採取されたカルチノイド腫瘍の細胞像は、緩い結合性の細胞集塊もしくは散在性に細胞を認め、N/C比の高い小型円形～楕円形の単調な細胞成分で構成される<sup>9,10</sup>。核は小型類円形で、核クロマチンはごま塩状で、核小体は目立たない<sup>9,10</sup>。既報の

報告でグロムス腫瘍とカルチノイド腫瘍との細胞像を鑑別していたものはなかったが、本例とカルチノイド腫瘍の細胞像を比較した結果、核形や核クロマチンは類似していた。しかし、細胞集塊の結合性が強固である点が、カルチノイド腫瘍の細胞所見と異なった。また、本例の細胞像の特徴として粘液様物質や豊富な血管がみられたが、これらの所見はグロムス腫瘍の細胞像報告での言及は散見されるが、カルチノイド腫瘍の報告での記載はない<sup>6-10</sup>。今回の症例を通して、細胞所見のみならず、間質所見もカルチノイド腫瘍との鑑別に有用であると考えられた。

本例のセルブロック標本での免疫染色では、synaptophysinが陽性であった。synaptophysinはカルチノイド腫瘍では陽性を示す一方、グロムス腫瘍では通常陰性で、少数例で陽性を示す<sup>2,5</sup>。そのため、synaptophysin陽性所見が診断のピットフォールになることがありうる。しかし、本例を含めグロムス腫瘍の免疫染色報告では、chromogranin Aは陰性で $\alpha$ SMAは陽性である<sup>6-8</sup>。これらの免疫染色の組

み合わせによって、カルチノイド腫瘍と鑑別が可能であると考えられた<sup>6-8)</sup>。

## VI. 結 語

カルチノイド腫瘍と鑑別を要した胃のグロムス腫瘍症例を経験した。正確な細胞診断には細胞集塊のみでなく、間質成分への着目および免疫染色の組み合わせが重要であると考えられた。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

## Abstract

**Background** : Glomus tumor represents a neoplastic proliferation of modified smooth muscle cells of the glomus body. The tumor usually occurs in the deep dermis or subcutaneous tissue of the extremities, and only rarely occurs in the stomach. Herein, we report a case of glomus tumor of the stomach that was diagnosed preoperatively by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy (EUS-FNA).

**Case** : A 44-year-old woman was referred to us for investigation of a gastric submucosal tumor. The specimen obtained by EUS-FNA showed variable cohesive cell clusters composed of uniform round cells admixed with myxoid material and capillary vessels. The nuclei were round to oval, with smooth nuclear membranes and evenly distributed salt-and-pepper chromatin. The most critical differential diagnosis was neuroendocrine tumor, because of the cytomorphological resemblance. However, the cytomorphological finding of cohesive clusters intermingled with myxoid material, which is usually not seen in neuroendocrine tumors, was helpful to diagnose this case as a glomus tumor. Immunohistochemical studies revealed positive staining for  $\alpha$  SMA and synaptophysin, and negative staining for CD56, chromogranin A and c-kit, findings compatible with the diagnosis of glomus tumor.

**Conclusions** : Careful morphological examination and immunohistochemistry are needed to diagnose glomus tumor in EUS-FNA specimens.

## 文 献

- 1) 元井 信, 梶 村上 渉, 小林孝子, 亀井敏昭, 編.

細胞診断マニュアル—細胞像の見方と診断へのアプローチ—. 東京: 篠原出版新社; 2014. 258-259.

- 2) Wang, Z. B., Yuan, J., Shi, H. Y. Features of gastric glomus tumor : a clinicopathologic, immunohistochemical and molecular retrospective study. *Int J Clin Exp Pathol* 2014 ; 7 : 1438-1448.
- 3) Folpe, A. L., Brems, H., Legius, E. Glomus tumours. Fletcher, C. D. M., Bridge, J. A., Hogendoom, P. C. W., Mertens, F. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. Lyon : IARC Press ; 2013. 116-117.
- 4) Kang, G., Park, H. J., Kim, J. Y., Choi, D., Min, B. H., Lee, J. H., et al. Glomus tumor of the stomach : a clinicopathologic analysis of 10 cases and review of the literature. *Gut and Liver* 2012 ; 6 : 52-57.
- 5) Miettinen, M., Paal, E., Lasota, J., Sobin, L. H. Gastrointestinal glomus tumors : a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 32 cases. *Am J Surg Pathol* 2002 ; 26 : 301-311.
- 6) Debol, S.M., Stanley, M.W., Mallery, S., Sawinski, E., Bardales, R.H. Glomus tumor of the stomach : cytologic diagnosis by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration. *Diagn Cytopathol* 2003 ; 28 : 316-321.
- 7) Vinette, L. D., Yazdi, H. M. Fine-needle aspiration biopsy of a glomus tumor of the stomach. *Diagn Cytopathol* 2001 ; 24 : 340-342.
- 8) Gu, M., Nguyen, P. T., Cao, S., Lin, F. Diagnosis of gastric glomus tumor by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy : a case report with cytologic, histologic, and immunohistochemical studies. *Acta cytol* 2002 ; 46 : 560-566.
- 9) Collins, B. T., Cramer, H. M. Fine needle aspiration cytology of carcinoid tumors. *Acta Cytol* 1996 ; 40 : 695-707.
- 10) Jackson, S.B., Williams, H.J. Fine-needle aspiraton cytology of metastatic carcinoid tumor : report of a case and review of the literature. *Diagn Cytopathol* 2003 ; 28 : 49-53.

## 頸動脈小体腫瘍の 1 例

柴崎 洋子 秋田 英貴 鄭 子文

公益財団法人東京都保健医療公社豊島病院病理診断科

### I. はじめに

頸動脈小体は、動脈血の酸素や二酸化炭素分圧、pH を感知する頸動脈の分岐部にある化学受容体であり、頸動脈小体腫瘍は比較的まれな腫瘍とされている。まとまった報告は少なく、香取らの報告によると 1924 年から 1996 年までの本邦の報告例は 132 例であり<sup>1)</sup>、海外では Zaharopoulos による 50 例の報告がある<sup>2)</sup>。組織学的にはパラグングリオーマで<sup>1)</sup>、傍神経節細胞に由来する神経内分泌腫瘍であり、副腎内に発生したものは褐色細胞腫、副腎外に発生したものがパラグングリオーマである<sup>3)</sup>。

今回われわれは頸動脈小体に発生したパラグングリオーマを経験したので報告する。

### II. 症 例

50 歳代、女性。近医で左頸部皮下腫瘍を指摘され、頸部超音波検査および頸部 MRI で、頸動脈小体由来の腫瘍と診断され、腫瘍摘出術を施行した。

### III. 細胞学的所見

捺印標本で、腫瘍細胞は小集団ないし散在性にみられ、集団にはロゼット様や索状の配列を認めた。腫瘍細胞は比較的小型で N/C 比の低い多角形ないし類円形の細胞で、と

ころどころに大型核をもつ腫瘍細胞がみられた。細胞質は好酸性、細顆粒状、豊富で、偏在性の類円形核を有し、やや粗い顆粒状のクロマチンと小型な核小体を伴っていた (Photo. 1a)。

### IV. 組織学的所見

病変は 2.8×2.8×1.3 cm 大で、被膜様結合織に覆われた黄色調、軟な充実性病変で、一部に赤色調の部分を含んでいた (Photo. 1b)。組織学的には、好酸性ないし淡明な細胞質を有する細胞が、血管結合織性の間質を伴い、充実性から胞巣状 (Zellballen 配列) 構造を呈して増生する腫瘍で、核の大小不同や目立つ核小体を伴っていた (Photo. 2a)。免疫組織化学的に chromogranin A, synaptophysin, CD56 にびまん性に陽性であった (Photo. 2b)。Ki-67 陽性率は 1% 未満で、脈管侵襲はみられなかった。以上の所見より、パラグングリオーマと診断した。

### V. 考 察

パラグングリオーマの細胞診所見に関する報告は少ないが、畠らの報告<sup>4)</sup>および後腹膜に発生した自験例<sup>5)</sup>では、腫瘍細胞は散在性から一部集塊で認められ、細胞は類円形から多辺形を示し、細胞質は豊富、核に大小不同や大型核、封入体が見られ、クロマチンは顆粒状などの所見が挙げられている。今回の症例は、後腹膜の自験例と比較し、細胞や核の大小不同、核形不整に乏しいといった相違点を認めた。最終診断には免疫組織化学的染色が必要であるが、細胞診所見における腫瘍細胞の特徴は組織所見と同様であり、確定診断の一助になりうると思われる。また、パラグングリオーマはその 20% から半数近くが悪性化するとされているが、他の内分泌腫瘍同様、良悪の組織学的判定は困難で<sup>3)</sup>、長期にわたる経過観察が必要である。

A case of carotid body tumor

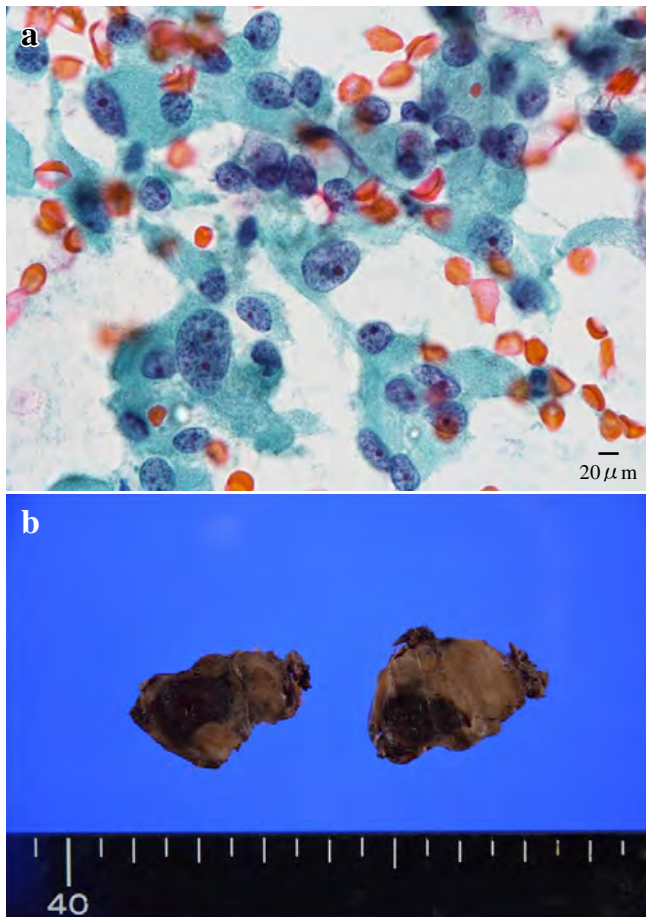
Yoko SHIBASAKI, C. T., Hidetaka AKITA, M. D., Ja-Mun CHONG, M. D.

Department of Pathology, Tokyo Metropolitan Health and Medical Corporation Toshima Hospital

論文別刷請求先 〒173-0015 東京都板橋区栄町 33 の 1 公益財団法人東京都保健医療公社豊島病院病理診断科 鄭 子文

平成 30 年 3 月 6 日受付

平成 30 年 8 月 13 日受理



**Photo. 1** a : The tumor cells are polyhedral in shape, with abundant and granular cytoplasm, some of them containing large nuclei. The nuclei are round, with granular chromatin and small nucleoli (Pap. staining,  $\times 40$ ). b : The tumor measured  $2.8 \times 2.8 \times 1.3$  cm in size : on cut-section, it was yellow-red and soft to the touch.

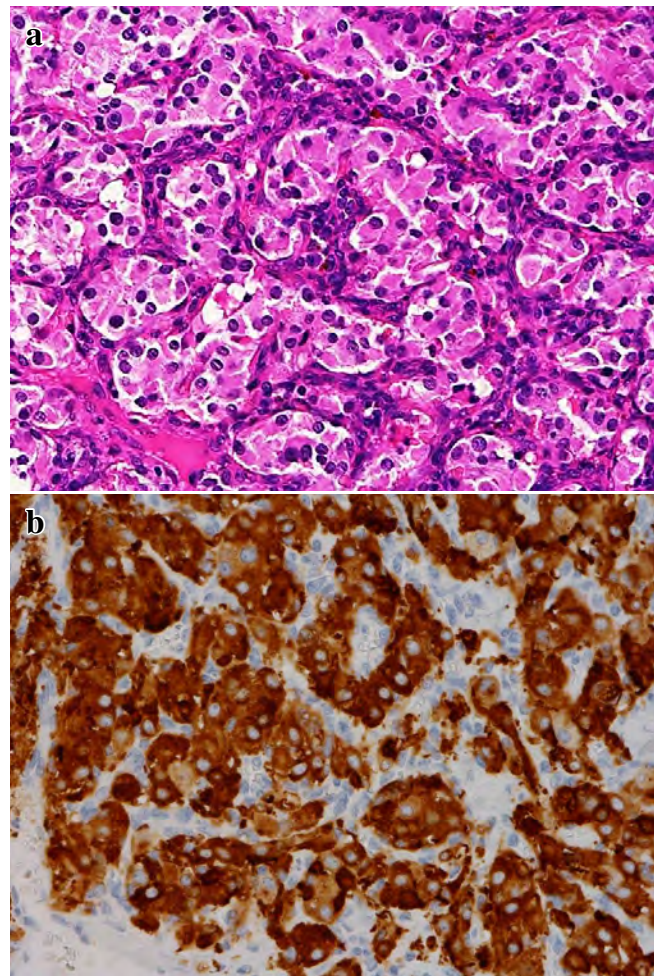
本論文に関し、筆者らは開示すべき利益相反状態はありません。  
 本論文の要旨は、第 56 回日本臨床細胞学会秋期大会 (2017 年 11 月, 福岡) において発表した。

### Abstract

A woman aged in her 50's was incidentally diagnosed as having a carotid body tumor, which was then completely excised.

The cytological findings showed tumor cells arranged singly and in small clusters, with abundant or granular cytoplasm. The nuclei were round, with granular chromatin and small nucleoli. Histopathological examination of the resected tumor specimen revealed the characteristic Zellballen pattern, and immunohistochemistry revealed a diffusely positive reaction in the cytoplasm for neuroendocrine markers. Based on the findings, we diagnosed the tumor as a paraganglioma arising from the carotid body.

We report this relatively rare case here and consider that the diagno-



**Photo. 2** a : The tumor is composed of well-defined nests of polyhedral cells with clear and eosinophilic cytoplasm, exhibiting the classic Zellballen pattern (HE staining,  $\times 40$ ). b : Immunohistochemistry showing positive staining of the tumor cells for synaptophysin ( $\times 40$ ).

sis of this tumor could be confirmed or supported by the characteristic cytological findings.

### 文 献

- 1) 香取秀明, 畑 守, 古川政樹, 河合 敏, 松田秀樹, 蒔野裕子・ほか. 頸動脈小体腫瘍の 1 例—本邦報告 132 症例の検討—. 耳喉頭頸 1996 ; 68 (3) : 214-220.
- 2) Zaharopoulos, P. Diagnostic challenges in the fine-needle aspiration diagnosis of carotid body paragangliomas : Report of two cases. Diagn Cytopathol 2000 ; 23 (3) : 202-207.
- 3) 木村伯子. 副腎皮質・パラガングリア. 日臨細胞会誌 1995 ; 34 : 126-132.
- 4) 畠 榮, 大杉典子, 鐵原拓雄, 坂東美奈子, 山口昌江, 三宅康之・ほか. 褐色細胞腫および傍神経節腫の塗抹細胞像. 日臨細胞会誌 1995 ; 34 : 634-639.
- 5) 柴崎洋子, 秋田英貴, 鄭 子文. 後腹膜に発生したパラガングリオーマ. 検査と技術 2013 ; 41 (4) : 277.

## 日本臨床細胞学会雑誌 第57巻 (2018年) 総目次

### 総 説

- 悪性中皮腫の細胞像——中皮腫細胞診評価ワーキンググループの報告をふまえて—— ……河原 邦光 101

### 原 著

- 子宮頸がん集団検診における陰性標本の再検鏡の現状 ……森村 豊・他 1
- 妊婦の子宮頸部細胞診におけるブラシ使用の安全性と有用性 ……石岡 伸一・他 7
- BD シュアパス™法で高度扁平上皮内病変と評価した 250 例の  
hyperchromatic crowded cell groups の出現頻度と細胞診断上の意義 ……梅澤 敬・他 13
- ホルマリン固定乳癌細胞セルブロックを用いたホルモン受容体および HER2 検査における  
固定時間の検討 ……岡本 奈美・他 109
- 子宮頸がん集団検診における ASC-H 判定の広がりとの問題点  
——前期, 後期 3 年間の変化から—— ……森村 豊・他 114
- 甲状腺髄様癌の細胞診断学的特徴の究明 ……丸田 淳子・他 151
- Cellprep 法による子宮頸部細胞診の評価 ……小瀬木 輪子・他 159
- 超音波内視鏡下穿刺吸引法における膀胱上皮異型細胞の特徴的細胞像と  
セルブロック検体組織像の検討 ……江坂 四季音・他 199
- Atypical glandular cells の病理組織学的転帰と臨床意義 ……杉本 澄美玲・他 245
- 子宮頸部扁平上皮病変における HPV (human papillomavirus) 感染と細胞像の関連性 ……下代 清香・他 251
- セルブロック法を用いた乳癌受容体検査に使用できる液状化検体細胞診専用固定液の検討 ……岡本 奈美・他 281

### 班研究報告

- 子宮頸部細胞診精度管理における自動スクリーニング支援システムの有用性について ……杉山 裕子・他 19

### 症 例

- 関節液細胞診が術前診断に有用と考えられた膝関節滑膜軟骨腫症の 1 例 ……八木橋 祐弥・他 35
- 転移巣で肉腫様変化を示した唾液腺導管癌の 1 例 ……上田 香織・他 39
- 髄液で診断しえた中枢性神経細胞腫 (central neurocytoma) の 1 例 ……成富 真理・他 45
- 胸水中に IgG4 陽性形質細胞浸潤を証明できた, IgG4 関連疾患と考えられる 1 例 ……吹谷 美佳・他 50
- 子宮頸部小細胞癌の 3 例 ……齋藤 知央・他 56
- 回盲部子宮内膜症の 1 例 ……船津 靖亮・他 120
- 超音波内視鏡下穿刺吸引法 (EUS-FNA) で得られた大動脈周囲に発生した傍神経節腫の細胞像 ……三好 真由美・他 125
- 左肩に発生した筋上皮癌 myoepithelial carcinoma の 1 例 ……石井 脩平・他 129
- サーベックスブラシコンビ®を用いた外陰細胞診が診断に有用であった外陰 Paget 病の 2 例 ……北澤 純・他 136
- 肺癌検診喀痰細胞診で発見された I 期上咽頭痛と I 期肺小細胞癌の重複癌の 1 例 ……田口 明美・他 169
- 甲状腺に病変を形成したランゲルハンス細胞組織球症の 1 例 ……竹渕 友弥・他 177
- 超音波気管支鏡ガイド下針生検 (EBUS-TBNA) で推定可能であった  
線維形成性小円形細胞腫瘍の 1 例 ……瀬戸口 知里・他 183
- 尿細胞診が発見の契機となった膀胱内に発生した尖圭コンジローマの 1 例 ……橋田 宗祐・他 213
- Superficial CD34-positive fibroblastic tumor の細胞学的検討 ……松重 貴大・他 217
- ラブドイド細胞の出現を伴った甲状腺未分化癌の 1 例 ……山代 翔大・他 223



胆汁細胞診に肝細胞癌と睥上皮内癌の癌細胞が出現した重複癌の 1 例	小原 勇貴・他	259
術前細胞診にて診断しえた胆管原発の混合型腺神経内分泌癌の 1 例	寺澤 憲昭・他	288
外陰に発生した骨髄性肉腫 (myeloid sarcoma) の 1 例	久 毅・他	294
液状化検体標本を併用した胆管擦過細胞診が術前診断に有用と考えられた		
十二指腸乳頭部原発大細胞神経内分泌癌の 1 例	八木橋祐弥・他	300
EUS-FNA 検体で診断可能であった胃のグロムス腫瘍の 1 例	坪井 智子・他	307

## 短 報

膀胱洗浄液にみられた前立腺導管腺癌の 1 例	蛭子 佑翼・他	62
AFP 産生胃癌の腹膜播種が示唆された SALL4 陽性腺癌の 1 例	新垣 善孝・他	230
右自然気胸術後に胸水貯留で発症した胸膜中皮腫の 1 例	三窪 将史・他	233
頸部リンパ節に発生した follicular dendritic cell sarcoma (FDCS) の 1 例	中川 篤・他	267
穿刺細胞診液状検体にて多数の Michaelis-Gutmann 小体が観察された腎マラコプラキアの 1 例	濱砂 優加・他	269
頸動脈小体腫瘍の 1 例	柴崎 洋子・他	312

# The Journal of the Japanese Society of Clinical Cytology Vol.57 (2018)

## Index of Contents

### Review Article

- Cytodiagnosis of malignant mesothelioma in pleural effusion cytology  
 —Practical criteria created by a working group on mesothelioma  
 cytology examination of the Japan Lung Cancer Society— ······ Kunimitsu Kawahara 101

### Original Articles

- Re-screening of negative smears in uterine cervical cancer mass screening ······ Yutaka Morimura, et al. 1
- Safety and usefulness of the Cervex brush® for uterine cervical cancer screening of  
 pregnant women ······ Shinichi Ishioka, et al. 7
- Hyperchromatic crowded cell groups in BD SurePath™ method—Frequency of  
 occurrence of high-grade squamous intraepithelial lesion in 250 cases— ······ Takashi Umezawa, et al. 13
- Validation study of fixation time for hormone receptor and HER2 analyses on  
 formalin-fixed breast cancer cell blocks ······ Nami Okamoto et al. 109
- Problem of spread of ASC-H diagnosis—Transition between an earlier and later and  
 3-year periods following introduction of The Bethesda System— ······ Yutaka Morimura et al. 114
- Determination of the cytologic features of medullary thyroid carcinoma ······ Junko Maruta, et al. 151
- Evaluation and application of Cellprep for cervical cytology ······ Rinko Ozeki, et al. 159
- Cytological characteristics of atypical cells in endoscopic ultrasound-guided  
 fine-needle aspiration specimens obtained from the pancreas ······ Shikine Esaka, et al. 199
- Histopathological outcome and clinical significance of atypical glandular cells on  
 cervical cytology ······ Sumire Sugimoto, et al. 245
- Cytological findings associated with human papillomavirus infection in  
 uterine cervical squamous lesions ······ Sayaka Shimodai, et al. 251
- Usable liquid-based cytology fixatives for breast cancer receptor analysis using cell blocks ······ Nami Okamoto, et al. 281

### The Japanese Society of Clinical Cytology Study Group Report

- Benefits of an automated screening system for quality control of cervical cytology ······ Yuko Sugiyama, et al. 19

### Clinical Articles

- A case of synovial chondromatosis of the knee joint  
 —Feasibility of synovial fluid cytology for preoperative diagnosis— ······ Yuya Yagihashi, et al. 35
- A case of salivary duct carcinoma exhibiting sarcomatoid changes in the metastatic lesions ······ Kaori Ueta, et al. 39
- Cytologic diagnosis of central neurocytoma (CN) in cerebrospinal fluid  
 —Report of a case— ······ Mari Naritomi, et al. 45
- Cytologically proven IgG4-positive plasma cells in pleural effusion of  
 a patient clinically compatible with IgG4-related disease ······ Mika Fukiya, et al. 50
- Three cases of small cell carcinoma of the uterine cervix ······ Tomohiro Saito, et al. 56
- A case of ileocecal endometriosis ······ Yasuaki Funatsu et al. 120
- Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology/histology findings of  
 paraganglioma around the abdominal aorta—A case report— ······ Mayumi Miyoshi et al. 125
- A case of myoepithelial carcinoma of the left shoulder ······ Shuhei Ishii et al. 129
- Usefulness of vulvar cytology using Cervex-Brush Combi® in the diagnosis of

vulvar Paget's disease—Two case reports—	Jun Kitazawa et al.	136
A case of stage I nasopharyngeal carcinoma combined with stage I small cell lung cancer detected with sputum cytology during lung cancer screening	Akemi Taguchi, et al.	169
A case of Langerhans cell histiocytosis of the thyroid gland	Tomoya Takebuchi, et al.	177
A case of desmoplastic small round cell tumor suspected by the findings of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration cytology (EBUS-TBNA)	Chisato Setoguchi, et al.	183
Condyloma acuminatum of the urinary bladder that was diagnosed by urinary cytology—A case report—	Sosuke Hashida, et al.	213
Cytological investigation of superficial CD34-positive fibroblastic tumor	Takahiro Matsushige, et al.	217
A case of anaplastic carcinoma of the thyroid with a rhabdoid phenotype	Shota Yamashiro, et al.	223
Hepatocellular carcinoma—Carcinoma <i>in situ</i> of the pancreas double cancer : evaluation of the bile cytology—	Yuki Obara, et al.	259
Cytological diagnosis of mixed adenoendocrine tumor of the bile duct —A case report—	Noriaki Terazawa, et al.	288
A case of vulval myeloid sarcoma	Tsuyoshi Hisa, et al.	294
A case of large cell neuroendocrine carcinoma of the ampulla of Vater—Usefulness of biliary duct brushing cytology in combination with liquid based preparation—	Yuya Yagihashi, et al.	300
Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology of glomus tumor of the stomach	Tomoko Tsuboi, et al.	307

#### Brief Notes

A case of prostate ductal adenocarcinoma in the bladder washing fluid specimen	Yusuke Ebisu, et al.	62
A case of SALL4-positive adenocarcinoma in ascitic fluid cytology, suggestive of peritoneal dissemination from AFP-producing stomach cancer	Yoshitaka Arakaki, et al.	230
A case of malignant mesothelioma detected by pleural fluid cytology after surgery for pneumothorax	Masashi Mikubo, et al.	233
A case of follicular dendritic cell sarcoma (FDSC) in cervical lymph node	Atsushi Nakagawa, et al.	267
A case of renal malakoplakia with numerous Michaelis-Gutmann bodies in liquid-based cytology	Yuka Hamasuna, et al.	269
A case of carotid body tumor	Yoko Shibasaki, et al.	312

## 日本臨床細胞学会雑誌 第57巻 (2018年) 索引用語

	Page [No.]	177[3], 183[3], 199[4], 217[4], 294[6], 307[6]
<b>A</b>		
Algorithm	151[3]	
Ampulla of Vater	300[6]	
Anaplastic carcinoma	223[4]	
Aspiration	151[3]	
Aspiration cytology	120[2]	
Atypical glandular cell	245[5]	
Atypical squamous cells cannot exclude high grade squamous lesion (ASC-H)	114[2]	
Automated screening system	19[1]	
<b>B</b>		
BAP1	101[2]	
BD SurePath	13[1]	
Bile cytology	259[5]	
Bile duct carcinoma	288[6]	
Biliary duct brushing cytology	300[6]	
Binucleated cell with compression	251[5]	
Breast cancer	109[2], 281[6]	
Brushing cytology	288[6]	
<b>C</b>		
c-kit	56[1]	
Carcinoma <i>in situ</i> of the pancreas	259[5]	
Case report	35[1], 45[1], 50[1], 129[2], 136[2], 177[3], 213[4], 217[4], 294[6], 300[6]	
Cell block	50[1], 109[2], 199[4], 281[6]	
Cell transfer technique	223[4]	
Cellprep	159[3]	
Central neurocytoma	45[1]	
Cerebrospinal fluid	45[1]	
Cervex brush	7[1]	
Cervical cancer screening	7[1], 19[1]	
Cervical cytology	19[1], 159[3], 245[5]	
Complications	7[1]	
Condyloma acuminatum of the urinary bladder	213[4]	
Cytology	50[1], 56[1], 101[2], 125[2], 129[2], 136[2],	
<b>D</b>		
Desmin	183[3]	
Desmoplastic small round cell tumor	183[3]	
Double cancer	169[3], 259[5]	
<b>E</b>		
EBUS-TBNA	183[3]	
EUS-FNA	125[2], 199[4], 307[6]	
<b>F</b>		
False negative	19[1]	
Fixation time	109[2]	
Frequency of ASC-H	114[2]	
<b>G</b>		
Glomus tumor	307[6]	
<b>H</b>		
Hepatocellular carcinoma	259[5]	
HER2	109[2], 281[6]	
High-grade squamous intraepithelial lesions	13[1]	
Hormone receptor	109[2], 281[6]	
Hyperchromatic crowded cell groups	13[1]	
<b>I</b>		
IgG4-related disease	50[1]	
Ileocecal endometriosis	120[2]	
Immunocytochemistry	101[2], 217[4]	
Immunohistochemistry	56[1], 136[2], 307[6]	
Imprint cytology	39[1]	
Infection with high-risk human papillomavirus	251[5]	
Intestinal obstruction	120[2]	

- K**
- Koilocytosis ..... 213[4]
- L**
- Langerhans cell histiocytosis ..... 177[3]
- Large cell neuroendocrine carcinoma ..... 300[6]
- Liquid based cytology ..... 13[1], 45[1], 159[3], 281[6]
- Liquid based preparation ..... 300[6]
- Lung cancer mass screening ..... 169[3]
- M**
- Medullary carcinoma ..... 151[3]
- Metastasis ..... 39[1]
- Mixed adenoendocrine carcinoma ..... 288[6]
- Mucin ..... 199[4]
- Myeloid sarcoma ..... 294[6]
- Myoepithelial carcinoma ..... 129[2]
- N**
- Nasopharyngeal carcinoma ..... 169[3]
- Nuclear chromatin ..... 251[5]
- P**
- p16*FISH ..... 101[2]
- Paget's disease ..... 136[2]
- Pancreas ..... 199[4]
- Paraganglioma ..... 125[2]
- Pleural effusion ..... 50[1]
- Pleural mesothelioma ..... 101[2]
- Positive predictive value for CIN ..... 114[2]
- Pregnancy ..... 7[1]
- Pseud-negative smear ..... 1[1]
- Q**
- Quality control ..... 19[1]
- R**
- RD value ..... 251[5]
- Re-screening ..... 1[1]
- Recurrence ..... 39[1]
- Rhabdoid cell ..... 223[4]
- S**
- Salivary duct carcinoma ..... 39[1]
- Sarcomatoid ..... 39[1]
- Sensitivity ..... 159[3]
- Small cell carcinoma ..... 56[1]
- Small cell lung carcinoma ..... 169[3]
- Soft tissue ..... 129[2]
- Specificity ..... 159[3]
- Sputum cytology ..... 169[3]
- Stomach ..... 307[6]
- Superficial CD34-positive fibroblastic tumor ..... 217[4]
- Synovial chondromatosis ..... 35[1]
- Synovial fluid cytology ..... 35[1]
- T**
- The Bethesda System ..... 245[5]
- Thyroid ..... 151[3], 177[3], 223[4]
- Transition of first and second 3-year ..... 114[2]
- U**
- Urinary cytology ..... 213[4]
- Uterine cervical cancer mass screening ..... 1[1]
- Uterine cervical squamous lesions ..... 251[5]
- Uterine cervix ..... 13[1], 56[1]
- V**
- Vulva ..... 136[2], 294[6]

## 日本臨床細胞学会雑誌投稿規定

## 1. 投稿資格

原則として投稿者は共著者も含め日本臨床細胞学会会員に限る。

## 2. 掲載論文

- 1) 論文の種別は総説, 原著, 調査報告, 症例報告, 特集, 短報, 読者の声である。
- 2) 投稿論文は臨床細胞学の進歩に寄与しうるもので, 他誌に発表されていないものに限る。
- 3) 論文作成に際しては, プライバシー保護の観点も含め, ヘルシンキ宣言 (ヒトにおける biomedical 研究に携わる医師のための勧告) ならびに臨床研究に関する倫理指針 (厚生労働省 (平成 15 年 7 月 30 日, 平成 16 年 12 月 28 日全部改正, 平成 20 年 7 月 31 日全部改正) が遵守されていること。

※これらの指針は, 学会誌 1 号に記載。

- 4) 論文の著作権は本学会に帰属し, 著者は当学会による電子公開を承諾するものとする。セルフ・アーカイブ (自身のホームページ, 所属機関のリポジトリなど) においては表題, 所属, 著者名, 内容抄録の公開は学会誌の発行の後に認められる。
- 5) 論文投稿に際し, 著者全員の利益相反自己申告書 (様式 2) を添付すること。なお, 書式は <http://www.jbcc.or.jp/member.html> からダウンロードし用いる。この様式 2 の内容は論文末尾, 文献の直前の場所に記される。規定された利益相反状態がない場合は, 同部分に, 「筆者らは, 開示すべき利益相反状態はありません。」などの文言を入れる。

## 3. 投稿形式

- 1) 原則として“電子投稿”とする。
- 2) 電子投稿の際には, 以下のサイトからアクセスする。  
<https://www.editorialmanager.com/jbcc/>

## 4. 執筆要項

## 1) 文章と文体

- (1) 用語は和文または英文とする。
- (2) 平仮名, 常用漢字, 現代仮名づかいを用いる。ただし, 固有名詞や一般に用いられている学術用語はそ

の限りではない。英文での投稿原稿の場合も和文の場合に準ずる。

- (3) 度量衡単位は cm, mm,  $\mu\text{m}$ ,  $\text{cm}^2$ , ml, l, g, mg など CGS 単位を用いる。
  - (4) 外国人名, 適当な和名のない薬品名, 器具および機械名, または疾患名, 学術的表現, 科学用語については原語を用いる。大文字は固有名詞およびドイツ語の名詞の頭文字に限る。
  - (5) 医学用語は日本臨床細胞学会編集の「細胞診用語解説集」に準拠すること。また, その略語を用いても良いが, はじめに完全な用語を書き, 以下に略語を用いることを明らかにする。
- 2) 原稿の書き方 (電子投稿でない場合)

原稿はワープロを用い, A4 判縦に横書きし, 1 行 25 字で 20 行を 1 枚におさめる。上下左右に 30 mm 程度の余白をとり, 左揃えとする。文字は 12 ポイント相当以上を用いるのが望ましい。

## 3) 電子ファイル

以下の電子ファイル形式を推奨する。

Word, WordPerfect, RTF, TXT, LaTeX2e (英文のみ), AMSTeX, TIFF, GIF, JPEG, EPS, Postscript, PICT, PDF, Excel, PowerPoint.

なお, 写真の解像度は, 雑誌掲載サイズで 300dpi 以上が目安である。

## 4) 総説・原著・調査報告・症例報告・短報論文の様式

## (1) 構成

タイトルページ, 内容抄録, 索引用語 (key words), 本文, 利益相反状態の開示, 英文抄録, 文献, 写真, 図, 表の順とする。原稿には通し頁番号をふる。タイトルページ (1 枚目) には, 当該論文における修正稿回数 (初回, 修正 1 など), 論文の種別 (原著, 症例報告, 短報など), 和文の表題 (50 字以内), 著者名, 所属のほか論文別刷請求先, 著作権の移譲と早期公開に対する同意を明記する。

2 枚目には内容抄録, 索引用語を記載する。本文は内容抄録とは別に始める。

## (2) 著者

著者名は直接研究に携わった者のみに限定する。著者数は以下のとおりとし, それ以外の関係者は本文末に謝辞として表記されたい。

原著：10 名以内  
 調査報告：8 名以内  
 症例報告：8 名以内  
 短報：5 名以内  
 総説：1 名を原則とする

## (3) 内容抄録

短報を除いて 500 字以内にまとめ、以下のような小見出しをつける。

原著と調査報告：目的, 方法, 成績, 結論  
 症例報告：背景, 症例, 結論  
 総説と特集：論文の内容に応じて適宜設定

## (4) 索引用語

論文の内容を暗示する英語の単語 (Key words) を 5 語以内で表示する。原則として、第 1 語は対象、第 2 語は方法、第 3 語以下は内容を暗示する単語とする。

key words 例：

胆嚢穿刺吸引細胞診—胆嚢癌 4 例の細胞像と組織像—

Gallbladder, Aspiration, Cancer, Morphology  
 肝細胞癌についての 1 考察

Hepatocellular carcinoma, Morphology, Review  
 喀痰中に卵巣明細胞腺癌細胞が見出されたまれな 1 例

Clear cell adenocarcinoma, Cytology, Sputum,  
 Metastasis, Case report

## (5) 本文および枚数制限

## a. 原著・総説・調査報告

本文, 文献を含め 10,000 字以内 (A4 判 20 頁) とする。

図・表 (写真を含まず) は, 10 枚以内とする。

写真の枚数に制限はないが, 必要最少限の枚数とする。

## b. 症例報告

本文, 文献を含め 6,000 字以内 (A4 判 12 頁以内) とする。

図・表 (写真を含まず) は, 5 枚以内とする。

写真の枚数に制限はないが, 必要最少限の枚数とする。

## c. 短報

出来上がり 2 頁以内とする。

写真は 2 枚以内 (組み合わせは各々 2 枚以内),

図表は計 1 枚までとする。

写真 2 枚と図表 1 枚が入った場合の本文 (I. はじめに～) と文献は 1,500 字程度 (A4 判 3 頁)

を目安とする。

## (6) 英文抄録

本文とは別紙に、表題の英訳およびローマ字つづりの著者名、所属の英文名、および抄録内容を記す。著者名のあとに、以下の略号を用いてそれぞれの称号あるいは資格を付記する。

医師：M. D. M. D., M. I. A. C. M. D., F. I. A. C.

歯科医師：D. D. S. とし、それ以外の称号あるいは資格は医師と同様に付記する。

臨床検査技師：M. T., C. T., J. S. C., C. T., I. A. C., C. T., C. M. I. A. C., C. T., C. F. I. A. C.などを記載する。

抄録内容は英語で 200 語以内 (ただし表題、著者名、所属名はのぞく) とし、以下のような小見出しをつけてまとめる。

原著と調査報告：Objective, Study Design, Results, Conclusion

症例報告：Background, Case (または Cases), Conclusion

総説：論文の内容に応じて適宜設定

短報：小見出しをつけずに 100 語以内にまとめる

## (7) 文献

## a. 主要のものに限る。

原著・特集・調査報告：30 編以内

症例報告：15 編以内

短報：5 編以内

総説：特に編数の制限を定めない

## b. 引用順にならべ、本文中に肩付き番号を付す。

## c. 文献表記はバンクーバー・スタイルとし、誌名略記について和文文献は医学中央雑誌刊行会、英文文献は Index Medicus に準ずる。参考として以下に例を記載する。

## 【雑誌の場合】

著者名 (和名はフルネームで、欧文名は姓のみをフルスペル、その他はイニシャルのみで 6 名まで表記し、6 名をこえる場合はその後を “・ほか”, “et al” と略記する)。表題 (フルタイトルを記載)。雑誌名 発行年 (西暦): 巻: 頁-頁。

## 【単行本の場合】

著者名, 表題, 発行地: 発行所: 発行年 (西暦)。なお、引用が単行本の一部である場合には表題の次に編者名, 単行本の表題を記し, 発行年, 頁-頁。

他者の著作物の図表を論文中で使用する場合は、原著者 (あるいは団体) より投稿論文を電子公開することを含めた許諾が必要で、これを証明

する書類を添付する。

#### (8) 図・表・写真

- a. 図, 表は英文で作成する. 写真, 図, 表は Photo, 1, Fig. 1, Table 1 などのようにそれぞれの番号をつけ, 簡単な英文のタイトルと説明を付記する.
- b. 本文中には写真, 図, 表の挿入すべき位置を明示する.
- c. 顕微鏡写真には倍率を付する. 顕微鏡写真(細胞像, 組織像)の倍率は撮影時の対物レンズ倍率を用いるが, 写真へのスケールの挿入が好ましい. 顕微鏡写真については撮影時の倍率を表示するか, または写真にスケールを入れる.

#### 5) 特集論文の様式

一つのテーマのもとに数編の論文(原著ないし総説)から構成される. 特集企画者は, 特集全体の表題(和文および英文)および特集の趣旨(前書きに相当)を1,200字以内にまとめる. 原稿の体裁は原著・総説に準じる.

#### 6) 読者の声

以上の学術論文に該当しないもので, 本誌掲載論文に関する意見, 本学会の運営や活動に関する意見, 臨床細胞学に関する意見を掲載する. ただし, 他に発表されていないものに限る. 投稿は以下の所定の書式・手順による.

- (1) 表題は和文50字以内とする. 表題に相当する英文も添える.

改行して本文を記述する.

末尾に著者名(資格も付記), 所属施設名, 同住所の和文および英文を各々別行に記す. 著者は1名を原則とする. 文献は文末に含めることができるが, 表・写真・図を用いることはできない. これらの全てを1,000字以内(A4判2頁以内)にまとめる.

- (2) 掲載の可否は編集委員会にて決定する. なお, 投稿内容に関連して当事者ないし第三者の意見の併載が必要であると本委員会が認めた場合には, 本委員会より該当者に執筆を依頼し, 併列して編集することがある.

#### 7) 英文投稿の場合

A4 縦にダブルスペースで10頁以内とする.

和文抄録を付し, 図・表その他は和文の場合に準ずる.

### 5. 別 刷

別刷を希望するときは, 校正時に部数を明記して申し込む.

### 6. 論文の審査

投稿論文は編集委員会での審査により採否を決定し, その結果を筆頭著者に通知する. 審査にあたっては査読制を

とる. 原稿の組体裁, 割付は編集委員会に一任する.

### 7. 校 正

著者校正は原則として初校において行う. 出版社から送付された校正は, 必ず3日以内に返送する. 校正担当者が筆頭著者以外の時は, 校正の責任者と送り先を投稿時に明記する. 校正では間違いを訂正する程度とし, 原稿にない加筆や訂正は行えない.

### 8. 掲 載 料

出来上がり4頁までを無料とし, 超過頁の掲載料は著者負担とする. 白黒写真製版代およびカラー写真印刷代は無料とするが, その他の図版費(図の製版代), 英文校正料, 別刷代は著者負担とする. また, 邦文論文の英文校正料と別刷代については半額免除とし, 英文論文の場合は図版費を含めて掲載料を免除する.

### 9. 依頼原稿

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

依頼原稿の著者は, 日本臨床細胞学会会員に限らない.

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

### 10. 本規定の改定

投稿規定は改定することがある.

(平成4年6月一部改定)	(平成23年3月一部改定)
(平成6年6月一部改定)	(平成23年8月一部改定)
(平成9年6月一部改定)	(平成24年4月一部改定)
(平成11年6月一部改定)	(平成26年5月一部改定)
(平成21年5月一部改定)	(平成26年11月一部改定)
(平成21年6月一部改定)	(平成26年12月一部改定)
(平成21年11月一部改定)	(平成27年3月一部改定)
(平成22年4月一部改定)	(平成29年1月一部改定)
(平成22年9月一部改定)	(平成29年11月一部改定)

#### 添付1 Acta Cytologica への投稿について

投稿規定は [www.karger.com/acy](http://www.karger.com/acy) に明記されていますのでこれに従って下さい. 従来は国内での査読を行っていましたが, 直接投稿していただくことになりました.

#### 添付2 以下の2項目は毎年の1号に掲載する.

- ・ヘルシンキ宣言
  - ・人を対象とする医学系研究に関する倫理指針
- 平成26年12月22日



## NOTICE TO CONTRIBUTORS

### 1. Authorial responsibility :

All authors of this journal including coauthors must be members of the Japanese Society of Clinical Cytology.

### 2. Categories of articles published :

- 1) The categories of articles published in this journal are *review articles*, *original articles*, *investigation reports*, *case reports*, *special articles*, *brief notes*, and *reader's voices*.
- 2) The submitted articles should contribute to the advancement of clinical cytology and must be submitted exclusively to this journal.
- 3) Authors must observe the Declaration of Helsinki (recommendations for physicians conducting biomedical studies in humans) and the Ethics Guidelines for Clinical Research (Ministry of Health, Labour and Welfare, July 30, 2003, Revised on December 28, 2004 and July 31, 2008), including privacy protection.
  - \* These guidelines appear in the first issue of the journal.
- 4) Copyright for articles published in this journal will be transferred to the Japanese Society of Clinical Cytology, and the authors must agree that the articles will be published electronically by the Society. The authors are permitted to post the title, affiliations, authors' names and the abstract of their article on a personal website or an institutional repository, after publication.
- 5) All authors will be required to complete a conflict of interest disclosure form as part of the initial manuscript submission process. The corresponding author is responsible for obtaining completed forms from all authors of the manuscript. The form can be downloaded from (<http://www.jbcc.or.jp/member.html>) The statement has to be listed at the end of the text.

### 3. Submission style :

- 1) As a general rule, manuscripts should be submitted electronically.
- 2) For initial submission, please access the site below.  
(<https://www.editorialmanager.com/jbcc/>)

### 4. Instructions for manuscripts :

#### 1) Text and writing style

- (1) Manuscript is to be written in Japanese or English.
- (2) Hiragana, daily use kanji and contemporary Japanese syllabic writing should be used, except for proper nouns and generally used technical terms. English manuscripts should be prepared essentially in the same manner as Japanese manuscripts.
- (3) Weights and measures are expressed in CGS units (cm, mm,  $\mu\text{m}$ ,  $\text{cm}^2$ , ml, l, g, mg, etc. ).
- (4) Names of non-Japanese individuals, drugs, instruments / machines, or diseases that have no proper Japanese terms, academic expressions and scientific terms are to be written in the original language. Upper case letters should be used only for proper nouns and the first letter of German nouns.
- (5) Medical terms should be in accordance with the "Saibou-shinn yougo kaisetsu-syu (Handbook of cytological terminology)" edited by the Japanese Society of Clinical Cytology. Abbreviations of medical terms may be used, but the terms should be spelled out in full at their first occurrence in the text and the use of abbreviations is to be mentioned.

#### 2) Manuscript preparation

Manuscripts are to be prepared using a word processor on vertical A4-size paper, with 25 characters per line and 20 lines per page. The top, bottom and side margins should be approximately 30 mm, and paragraphs left-justified. Twelve point or larger font size is preferable.

#### 3) Electronic files

The following electronic file formats are recommended. Word, WordPerfect, RTF, TXT, LaTeX2e (English only), AMSTeX, TIFF, GIF, JPEG, EPS, Postscript, PICT, PDF, Excel, PowerPoint.

A minimum resolution of 300 dpi size is required for photographs for publication.

#### 4) Style of *review articles*, *original articles*, *investigation reports*, *case reports* and *brief notes*.

- (1) Manuscript format

The parts of the manuscript are to be presented in the following order : Title page, abstract, key words, text, conflict of interest disclosure, English abstract, references, photographs, figures and tables. The pages of the manuscript should be numbered consecutively. The number of revisions (initial submission, first revision, etc.), the category of paper (*original article, case report, brief note, etc.*), Japanese title (not exceeding 50 characters), name (s) of author (s), authors' affiliations, address for reprint requests, and agreement of copyright transfer and early publication must be clearly written on the title page (the first page).

The abstract and key words are to be written on the second page. There should be a separation between the abstract and the start of the text.

## (2) Authors

Authors will be limited to persons directly involved in the research. The number of authors is to be as follows, and other persons involved should be mentioned in the *Acknowledgments* section at the end of the paper.

*Original articles* : no more than 10

*Investigation reports* : no more than 8

*Case reports* : no more than 8

*Brief notes* : no more than 5

*Review articles* : just one author, as a general rule

## (3) Abstract

The text of the abstract should not exceed 500 characters, except for *brief notes*, and the headings should be comprised of the following.

*Original articles* and *Investigation reports* : Objective, Study Design, Results, Conclusion

*Case reports* : Background, Case (s), Conclusion

*Review articles* and *special articles* : headings are to be selected according to content.

## (4) Key words

No more than 5 key words indicative of the content of the paper are to be supplied. As a general rule, the first term usually indicates the subject, the second term, the method, the third term and beyond, the content.

[Titles followed by examples of appropriate key words in parentheses]

Examples of Key words :

– Gallbladder aspiration cytology — Cytological and histological findings in four cases of gallbladder cancer — (Gallbladder, Aspiration, Cancer, Morphology)

– A review of hepatocellular carcinoma (Hepatocellular carcinoma, Morphology, Review)

– A rare case of ovarian clear cell adenocarcinoma cells detected in sputum (Clear cell adenocarcinoma, Cytology, Sputum, Metastasis, Case report)

## (5) Text and page limitations

### a. *Original articles, review articles, and investigation reports* :

The manuscript should not exceed 10,000 characters (20 pages of A4 size), including text and references.

Figures and tables (exclusive of photographs) should not exceed 10 pages. There are no restrictions on the number of photographs, but the minimum necessary should be submitted.

### b. *Case reports* :

The manuscript should not exceed 6,000 characters (12 pages of A4 size), including text and references.

Figures and tables (exclusive of photographs) should not exceed 5 pages. There are no restrictions on the number of photographs, but the minimum necessary should be submitted.

### c. *Brief notes* :

A brief note should not exceed two printed pages.

No more than two photographs (or combinations of no more than two photographs) and one figure or table can be included.

If two pictures and one figure or table are included, text (I. Introduction ...) and references should be approximately 1,500 characters (3 pages of A4 size).

## (6) English abstract

An English translation of the title, authors' names in Roman letters, authors' affiliations in English, and English abstract should be given on a page separate from the text. The authors' degrees/qualifications are to be written after their names using the following abbreviations.

For physicians : MD ; MD, MIAC ; MD, FIAC.

For dentists : DDS, with other degrees or qualifications abbreviated the same as for physicians.

For clinical laboratory technologists : MT ; CT ; JSC ; CT, IAC ; CT, CMIAC ; CT, CFIAC.

The text of the abstract should not exceed 200 words (exclusive of the title, authors' names and affiliations), and the following headings are to be used.

*Original articles* and *Investigation reports* : Objective, Study Design, Results, Conclusion

*Case reports* : Background, Case (s), Conclusion

Review articles : headings should be selected according to their content.

*Brief notes* : abstracts for brief notes should consist of no more than 100 words and no headings are to be used.

#### (7) References

- a. Only major references are to be listed.

*Original articles, special articles, and investigation reports* : no more than 30 titles

*Case reports* : no more than 15 titles

*Brief notes* : no more than 5 titles

*Review articles* : no limit

- b. References are to be listed in the order in which they appear in the text, and indicated by superscript numbers in the text.

- c. The references should be listed in the Vancouver style, and the journal abbreviations in Japanese and English references according to the Japan Medical Abstracts Society and Index Medicus, respectively. Examples are shown below.

For journals :

Name (s) of the author (s) (full names for Japanese names ; for European names, surnames of the first 6 authors spelled out, with initials for the rest of the name, and other authors' names abbreviated "*et al*"). Title (full title should be given). Name of the journal (space) Year of publication ; Volume : Page numbers.

For books :

Name (s) of the author (s). Title. Place of publication : Name of the publisher ; Year of

publication (If a citation is just one part of an independent book, the title should be followed by the name of the editor, the title of the book, and the year of publication). Page numbers.

If figures and tables from another author's work are used in the article, permission for publication, including electronic publication, must be obtained from the original author (or organization), and the documents certifying this permission must be attached.

#### (8) Figures, tables and photographs

- a. Figure and table titles are to be written in English. Photographs, figures and tables are to be numbered thus : Photo. 1, Fig. 1, Table 1, etc. Provide simple titles and explanations in English.

- b. Clearly state where the photographs, figures and tables should be positioned in the text.

- c. Magnifications are to be stated for micrographs. The magnification of the objective lens at the time the photograph was taken will be used as the magnification for photomicrographs (photographs of cells or tissues). Authors are recommended to use scale bars in the photograph. For electron micrographs, the magnification at which the photograph was taken should be stated or scales included in the photograph.

#### 5) Style of *special articles*

*Special articles* are composed of several papers (*original articles* or *reviews*) on a single topic. The planners of *special articles* need to prepare the title of the whole special issue (in Japanese and English) and a synopsis (equivalent to an introduction) of no more than 1,200 characters. The style of *special articles* should be the same as for *original articles* and *review articles*.

#### 6) *Reader's voices*

Submissions which do not fit the above-described categories for scientific papers, including opinions on papers already published in the journal, the operation and activities of the Japanese Society and Clinical Cytology, are also published, but only if they have not been presented elsewhere. Submissions should be in accordance with the following prescribed form and procedure.

- (1) The title is not to exceed 50 characters, and a corre-

sponding English title should be provided.

The text should be started on a new line.

At the end of the text, the name (s) of author (s) (with the authors' qualifications), institutional affiliations and addresses should be written in Japanese and English on separate lines. As a general rule, there should be just one author. References can be added at the end, but no tables, pictures and figures. All of the above should be no more than 1,000 characters (no more than 2 pages of A4 size).

- (2) The editorial board will decide whether a submission will be published. If the Committee finds it necessary to also publish the opinion of a person referred to in the manuscript or a third party in regard to the content of the paper submitted, the Committee will request that the person concerned write it, and the two will be published together.

#### 7) English manuscripts

English manuscripts are to be written double-spaced on A4 paper, and should not exceed 10 pages.

A Japanese abstract should be provided, and figures, tables, etc. are to be prepared in the same manner as the Japanese manuscript.

#### 5. Reprints :

When reprints are desired, the author should state the number of copies to be ordered when returning the first galley proof.

#### 6. Review of the manuscript :

Whether a manuscript submitted for publication will be accepted is determined by a review conducted by the editorial board, and the first author will be notified of the results. The referee system is used to conduct these reviews. The editorial board will be responsible for the layout and format used in printing the manuscript.

#### 7. Proofreading :

The publisher will send the first galley proof to the first author, who should check and return it within three days. When the person responsible for proofreading is someone other than the first author, the person's name and address must be clearly stated when the manuscript is submitted.

Only errors can be corrected on proofs. Nothing that is not already in the manuscript can be added or corrected.

#### 8. Publishing fee :

Authors will be charged for space in excess of 4 printed pages. There will be no charge for the cost of printing black-and-white and color photographs. However, authors will be charged for plate making for figures other than photographs, English proofreading and reprints. In addition, half the charges for English proofreading and reprints of Japanese articles will be waived, and the publishing fees, including plate making charges, for English articles will be waived.

#### 9. Revision of these rules :

The rules for submitting manuscripts may change.

(Partial revision June 1992)

(Partial revision June 1994)

(Partial revision June 1997)

(Partial revision June 1999)

(Partial revision June 2009)

(Partial revision November 2009)

(Partial revision April 2010)

(Partial revision September 2010)

(Partial revision March 2011)

(Partial revision April 2012)

(Partial revision May 2014)

(Partial revision November 2014)

(Partial revision December 2014)

(Partial revision March 2015)

(Partial revision January 2017)

#### Appendix 1. Submission of manuscripts to *Acta Cytologica*

Please go the new *Acta Cytologica* website ([www.karger.com/acy](http://www.karger.com/acy)) and read guidelines for manuscript submission. Submission of manuscripts to the Japanese Editorial Office for preparatory review has been abolished.

#### Appendix 2. The following 2 items will appear in the first issue of every year.

- Declaration of Helsinki
- Ethical Guidelines for Medical and Health Research Involving Human Subjects  
March, 2015

## 日本臨床細胞学会編集委員会 (平成29年~30年)

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

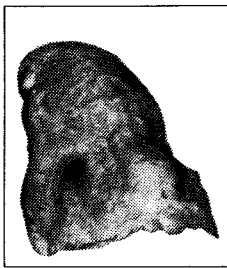
高倉 聡	高田 恭臣	高野 忠夫	高橋 顕雅	高橋 恵美子	高橋 円
高橋 芳久	高松 潔	田口 健一	田口 雅子	武井 英博	竹井 裕二
竹下 盛重	武田 麻衣子	武田 玲郁	竹原 和宏	田尻 琢磨	田勢 亨
橘 啓盛	楯 真一	田中 一朗	田中 耕平	田中 尚武	田中 浩彦
田中 綾一	田中 良太	棚田 諭	田沼 順一	田畑 務	玉田 裕
田村 浩一	千酌 潤	塚田 ひとみ	塚本 徹哉	辻 浩介	都島 由紀雄
津田 浩史	土田 秀	筒井 英光	角田 肇	寺戸 信芳	寺畑 信太郎
寺本 典弘	寺本 瑞絵	土居 正知	田路 英作	徳田 雄治	渡具 知克
徳永 英樹	戸澤 晃子	富田 裕彦	豊島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

(50音順)



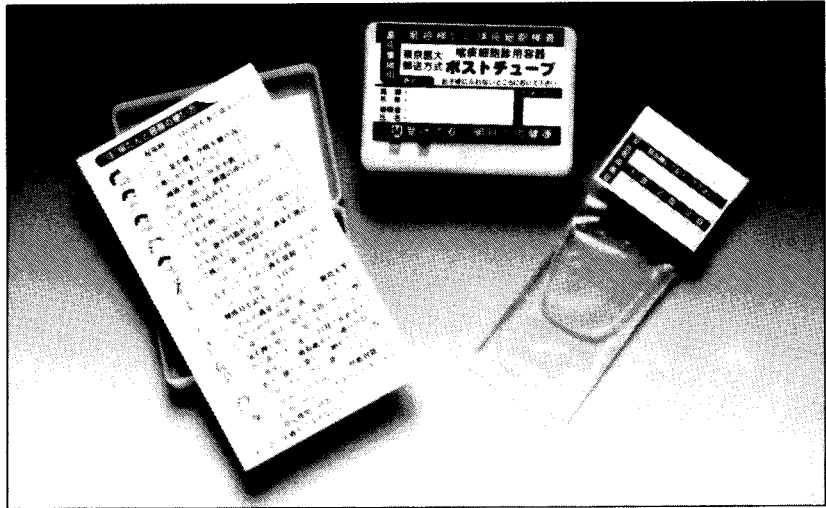
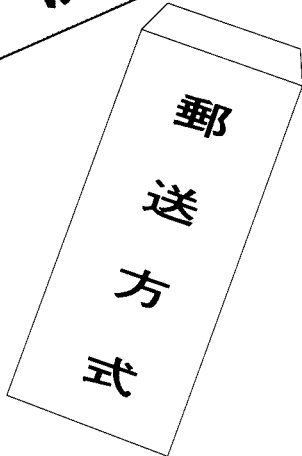


左側：長期間喫煙者の肺



右側：非喫煙者の肺

# 肺がん予防・早期発見のために たんのけんさ 喀痰細胞診のすすめ



## 【特長】

- 1 簡便な「ポスト投函」による郵送で、高い受診回収率が期待できます。
- 2 携帯便利な「ボックス型」で、「何時」でも「何処」でも「採痰」が可能です。
- 3 採痰後、「迅速かつ効率的」な「直接塗抹法」で高い処理能力を有し、検診に適しています。
- 4 保存液は、「細胞の形態保存」「染色性」に十分な配慮がされています。
- 5 検鏡下で、「生痰と同様な所見」が得られ、検索が容易です。
- 6 蓄痰法で、特に肺門部癌の「陽性率80%」以上の検出率です。

本品は、東京医科大学早田 義博名誉教授、加藤 治文名誉教授のご指導で作製しました。50%エタノール、2%カーボックス、0.5%チモール、生食水を保存液とした「郵送方式を特長」とし、肺がんの早期発見を目的とした喀痰細胞診専用容器です。

※容器発注及び受検方法などの詳細は、  
下記へお問い合わせ下さい。

製造発売元



### メディカルケアセンター

〒340-0017 埼玉県草加市吉町5丁目11番8号 ☎048-927-3628

推薦 東京医科大学外科学教室