

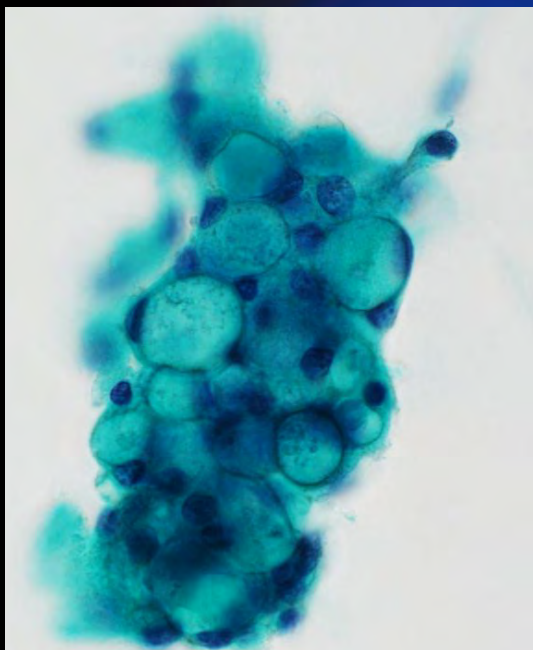
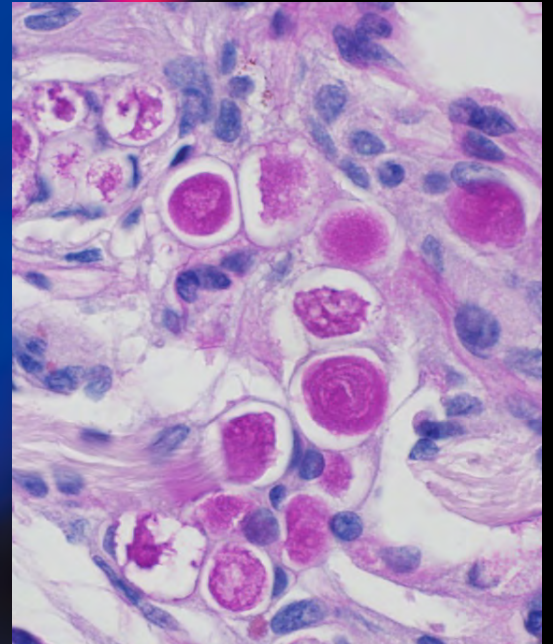
ONLINE ISSN 1882-7233
PRINT ISSN 0387-1193

日臨細胞誌
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第58卷 第2号 平成31年3月

日本臨床細胞学会雑誌

THE JOURNAL
OF THE JAPANESE
SOCIETY OF CLINICAL
CYTOLOGY



Vol.58 No. **2**
Mar. 2019



公益社団法人
日本臨床細胞学会

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

目 次

編集委員巻頭言.....岡本三四郎

〈原 著〉

乳腺穿刺吸引細胞診における Liquid based cytology (LBC)

——LBC の利点・免疫染色 (CK5/6・p63) の有用性について——

.....松山赤十字病院病理診断科 窪田 裕美・他 (75)

〈症 例〉

穿刺吸引細胞診で診断しえた乳腺管状腺腫の 1 例

.....増田医院乳腺外科 増田 裕行・他 (82)

脳脊髄液中に急性前骨髄球形白血病の腫瘍細胞を認めた 1 例

.....社会医療法人中央会尼崎中央病院検査部 神原 雅巳・他 (87)

〈短 報〉

印環細胞様の細胞が集塊で認められた分泌性髄膜腫の 1 例

.....名古屋掖済会病院病理診断科 大池 里枝・他 (92)

投稿規定.....(94)

編集委員会.....(101)

—————*—————

〈表紙写真〉

印環細胞様を呈した分泌性髄膜腫

(左：パパニコロウ染色，右：PAS 染色) (大池 里枝・他，左：Photo. 1B，右：Photo. 2B，ともに 93 頁)

CONTENTS

Editorial.....Sanshiro Okamoto

Original Article

Usefulness of liquid based cytology (LBC) in fine needle aspiration for breast lesions

—The contribution of immunostaining to diagnosis—

Hiromi Kubota, et al. (Dept. of Path., Matsuyama Red Cross Hosp., Ehime)(75)

Clinical Articles

A case of tubular adenoma of the breast diagnosed with fine-needle aspiration cytology

Hiroyuki Masuda, et al. (Dept. of Breast Surg., Masuda Clinic, Nagano)(82)

A case of acute promyelocytic leukemia tumor cells in cerebrospinal fluid

Masami Kambara, et al. (Dept. of Clin. Lab., Amagasaki Chuo Hosp., Hyogo)(87)

Brief Note

Signet ring cell-like cell clusters in the cytological smears of a secretory meningioma

Rie Oike, et al. (Div. of Diag. Path., Nagoya Ekisaikai Hosp., Aichi)(92)

Notice to contributors.....(94)

Cover Photo

Signet ring like cell secretory meningioma

(Left : Pap. stain, Right : PAS stain) (Rie Oike, et al., Left : Photo. 1B, Right : Photo. 2B, p93)



編 集 委 員 卷 頭 言

Sanshiro Okamoto

岡本三四郎

公益財団法人がん研究会がん研有明病院婦人科

▶ 東京臨海副都心地区の有明より



春分の候、会員の皆様はいかがお過ごしでしょうか。日本臨床細胞学会雑誌第58巻第2号をお届けいたします。竹島信宏編集委員長のもとで編集委員を拝命して早いもので6年目となります。これまでに、第53巻第4号と第56巻第2号では、細胞診と私の関わりについて巻頭言で執筆させていただきました。今回は、近年何かと話題になる人工知能（Artificial Intelligence：AI）と医療分野のかかわりについて考えてみたいと思います。AIが進化を果たし、注目され始めたきっかけは、ディープラーニング（深層学習）という技術進歩の恩恵と考えられます。これまでのAIは、人間が設定したことを、コンピューターが処理しているにすぎませんでした。ディープラーニングでは、人間の脳神経回路を模したニューラルネットワークという情報処理の手法を使い、コンピューターみずからルールを探し出し学習できるようになりました。医療分野では、ディープラーニングの技術を用いて、検査結果や画像情報から病気を判定することも可能になってきています。細胞診もAIによりわれわれの診断する役割を陵駕する勢いです。しかし、患者さんが医療に求めているものは、病気を診断し治すことだけでなく、病気になったことと対峙してほしいことや患者さんと深くコミュニケーションを図ることこそが大切だと思います。これには、現在のAIでは対応するのはまだまだ難しいことと考えます。診療支援AIで医療業務の補助が可能になれば、医療者はこれまでに以上に、患者さんに向き合うための時間を持てるようになり、とても恩恵のある技術と考えられます。

さて本学会雑誌第58巻第2号には、1編の原著論文と2編の症例報告、1編の短報が掲載されております。原著論文は、乳腺関連の1編で、症例報告は、乳腺病変・血液病変の2編、短報は頭頸部病変の1編で全4編という構成になっております。総説や特集・調査報告はありませんでした。まず、窪田 裕美らによる『乳腺穿刺吸引細胞診における Liquid based cytology (LBC) ——LBC の利点・免疫染色 (CK5/6・p63) の有用性について——』では、乳腺穿刺吸引細胞診における LBC が、検体不適正率の減少に寄与することに関する大変興味深い原著論文です。LBC 検体では、免疫染色が容易に追加できることも、診断精度向上に寄与すると考えられた論文です。次に症例報告は、増田 裕行らによる『穿刺吸引細胞診で診断しえた乳腺管状腺腫の1例』と、神原 雅巳らによる『脳脊髄液中に急性



前骨髄球性白血病の腫瘍細胞を認めた1例』で、増田らの報告では、細胞診の役割を再認識できる報告で、神原らの報告では、細胞診の形態学と染色体異常との関わりを考慮できた報告でした。短報の大池 里枝らによる『印環細胞様の細胞が集塊で認められた分泌性髄膜腫の1例』では、細胞診断学のピットフォールを報告しています。それぞれ1例1例を大切に検討された結果、論文としてまとめられた貴重な報告として掲載されております。

最後に、2019年6月7日より9日までの3日間、第60回日本臨床細胞学会総会（春期大会）が、竹島信宏会長の下開催されます。私のがん研の一員として、多くの会員の皆様にご来場いただきますよう、心よりお願い申し上げます。また本会のますますの発展を願い巻頭の言葉とさせていただきます。

原 著

乳腺穿刺吸引細胞診における Liquid based cytology (LBC)

—LBC の利点・免疫染色 (CK5/6・p63) の有用性について—

窪田 裕美¹⁾ 本吉 知里¹⁾ 坂本 真吾¹⁾ 三好 陽子¹⁾
 門屋 孝志¹⁾ 古本 好江¹⁾ 高石 治彦¹⁾ 飛田 陽^{1,2)}
 大城 由美¹⁾

松山赤十字病院病理診断科¹⁾, 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科腫瘍学講座病理学分野²⁾

目的：乳腺穿刺吸引細胞診で Liquid based cytology (LBC) が検体不適正率を減少させるか、CK5/6 や p63 の免疫染色が良悪性の鑑別に寄与するか、前方視的に検証する。

方法：2012 年 11 月より従来法・LBC 併用期間を経て、LBC 単独期間に移行し、両群の検体不適正率を比較した。LBC で免疫染色を追加でき、かつ最終診断にいたった症例については、CK5/6 および p63 の陽性・陰性と、組織学的あるいは臨床的最終診断の良性・悪性とを対比した。

成績：127 例が登録され、単純嚢胞 1 例、非専門医による穿刺 6 例を除くと、検体不適正率は 32% (18/56 : 併用期間) から 16% (10/64 : LBC 単独) と有意に減少した (p=0.03)。CK5/6 は悪性腫瘍の 91% が陰性、良性病変の 77% が陽性となり、p63 は悪性腫瘍の 84% が陰性、良性病変の 83% が陽性となった。CK5/6 陽性集塊率 40% で区切ると、感度 91%、特異度 83% であった (n=62)。

結論：乳腺穿刺吸引細胞診で LBC は、検体不適正率の減少、免疫染色追加の 2 点で診断精度向上に寄与する。

Key words : Breast, Liquid based cytology, Inadequate, CK5/6, p63

I. はじめに

乳腺の穿刺吸引細胞診は簡便で侵襲性が低く、乳腺疾患において有用な診断方法の一つである。ただし細胞過少により検体不適正になることがあり、近年増加しつつある低異型度 ductal carcinoma *in situ* (DCIS) では、良悪の鑑別に難渋する症例も少なくない。液状化検体細胞診 (Liquid based cytology : LBC) は集細胞性に優れ、同質標本を複数枚作製することが可能なため、免疫染色の追加も容易である¹⁻³⁾。一方、乳腺の組織診では高分子サイトケラチン (CK5/6 等) や p63 の免疫染色によって、腫瘍としての均一性や筋上皮との二相性を確認でき⁴⁻⁶⁾、良悪性鑑別の一助となる。そこでわれわれは、乳腺穿刺吸引細胞診の診断精度向上を目指し、LBC と免疫染色 (CK5/6 や p63) の有用性について検討した。

Usefulness of liquid based cytology (LBC) in fine needle aspiration for breast lesions—The contribution of immunostaining to diagnosis—

Hiromi KUBOTA¹⁾, C. T., I. A. C., Chisato MOTOYOSHI¹⁾, C. T., I. A. C., Shingo SAKAMOTO¹⁾, C. T., I. A. C., Yoko MIYOSHI¹⁾, C. T., I. A. C., Koji KADOYA¹⁾, M. T., Yoshie FURUMOTO¹⁾, C. T., I. A. C., Haruhiko TAKAISHI¹⁾, C. T., I. A. C., Akira I. HIDA^{1,2)}, M. D., Yumi OSHIRO¹⁾, M. D.

¹⁾Department of Pathology, Matsuyama Red Cross Hospital

²⁾Department of Pathology, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

論文印刷請求先 〒 790-8524 愛媛県松山市文京町 1 松山赤十字病院病理診断科 窪田裕美

平成 30 年 2 月 26 日受付

平成 30 年 10 月 30 日受理

II. 対象および方法

1. 標本作製の手技について

2012年11月～2016年12月に当院で施行された乳腺穿刺吸引細胞診全127例を、後述のプロトコールに従って処理した。従来法・LBC併用期間(2012年11月～2014年9月)では、従来の直接塗抹法を行った後で穿刺針あるいは注射筒内残存細胞によるLBC標本作製した。LBC単独期間(2014年9月～2016年12月)では、LBC標本に一本化した。

従来法・LBC併用期間では、まず22G注射針にて乳腺穿刺後、検体を直接スライドガラスに吹き出し、合わせ法にて塗抹、ただちに95%エタノールで固定したものを2枚を従来法標本とした。次いで穿刺針あるいは注射筒の内部をCytoRich™Red (BD社非婦人科検体用LBC固定液)5～10mlで洗浄し、この洗浄液を使用してBD Sure Path™用手法プロトコール⁷⁾でLBC標本を3枚作製した。従来法標本2枚とLBC標本1枚にパパニコロウ染色(Pap染色)を行い、LBC標本についてはPap染色で十分な細胞量を認めた場合、残りの2枚に免疫染色を追加した。

LBC単独期間では従来法を実施せず、検体をそのまま5～10mlのCytoRich™Red中に吹き出し、さらに吸引・排出を3～4回繰り返して、穿刺針あるいは注射筒内の残存細胞も洗い出した。併用期間と同様、BD Sure Path™用手法プロトコールで標本作製し、1枚にPap染色を行い、十分な細胞量を認めた場合は残りの2枚に免疫染色を追加した。なお、検体採取現場に技師は立ち会わず、従来法による標本作製からCytoRich™Redによる穿刺針の洗浄までを、乳腺外科医が行った。

2. 検体不適正率の比較

従来法・LBC併用期間とLBC単独期間における検体不適正率を算出し、 χ^2 乗検定により有意差を検討した。検体適正・不適正の判定は乳癌取扱い規約⁸⁾の判定方法に従い、同一の細胞検査士と細胞診専門医が日常業務の一環として行った。併用期間では従来法・LBCともに不適正のものを算出した。

3. LBCにおけるCK5/6とp63の免疫染色について

LBCの細胞量が十分で免疫染色を追加でき、かつ組織学的あるいは臨床的最終診断にいたった症例を対象とし、CK5/6およびp63免疫染色の陽性・陰性が、最終診断の良性・悪性に対応するかを前方視的に検討した。

CK5/6抗体(clone D5 & 16B4, ニチレイバイオサイエンス社)、p63抗体(clone DAK-p63, Dako社)を用いて、自動免疫染色を行った(ベンタナXTシステムベンチマーク: ロッシュ・ダイアグノスティクス株式会社)。おお

むね10個以上の細胞から構成される上皮細胞集塊について、CK5/6免疫染色では細胞質に発現した上皮を陽性細胞とし、集塊中の陽性細胞率が10%以上のものを陽性集塊、10%未満のものを陰性集塊とした。p63免疫染色では核に発現した上皮を陽性細胞とし、集塊中に陽性細胞を認めるものを陽性集塊、認めないものを陰性集塊とした。さらにそれぞれの染色で、陽性集塊・陰性集塊が標本中の全上皮細胞集塊に占める割合に応じて以下のとおり分類した。陰性: すべて陰性集塊、あるいは陰性・陽性集塊が混在するが陰性集塊が過半数となるもの(おおむね陰性)、陽性: すべて陽性集塊、あるいは陰性・陽性集塊が混在するが陽性集塊が過半数となるもの(おおむね陽性)。

4. CK5/6の再計測とカットオフ値の検索

上記施行のCK5/6免疫染色標本を後方視的に鏡検し、すべての陽性集塊と陰性集塊を数えた。陽性集塊率をそれぞれの症例で算出し、最終診断と対比した。カットオフ値を1%、10%、20%、30%、40%、50%、60%の7群に設定した場合の感度・特異度を計算し、おのおののカットオフ値で χ^2 乗検定により有意差を検討した。

本研究は当院の倫理委員会で承認許可番号(304, 447)を得たうえで実施した。

III. 結果

1. 全対象症例の超音波所見と各検討における対象症例の選定

本研究で登録されたのは127例で、超音波所見より3つに分類できた。充実性腫瘍が83例、嚢胞を伴った充実性腫瘍が43例、単純嚢胞が1例である。それぞれの病変の最大径は、充実性腫瘍で中央値8mm(最小値4mm, 最大値56mm)、嚢胞を伴った充実性腫瘍で中央値16mm(最小値6mm, 最大値66mm)、単純嚢胞は径36mm大であった。嚢胞を伴った充実性腫瘍では、充実部分から検体採取を行った。単純嚢胞の1例は対象外としたが、LBCは単純嚢胞にも有効であった。従来法では血液成分のみであったのに対し、LBCでは泡沫細胞とシート状の上皮様集塊が観察された。嚢胞を推定する細胞像であり、良性と判定できた。

検体不適正率の検討では、非専門医による穿刺6例を対象外として、経験豊富な乳腺専門医が施行した120例に絞って検討した。免疫染色の検討では、LBCで細胞量が十分で免疫染色を追加でき、かつ最終診断にいたったのは126例中63例であった。切除生検で対応する病変を特定できなかった1例は対象外とし、62例を検討した。なお、最終診断は組織診によるものが48例、画像診断と細胞診にて診断が完結したものが14例であった。

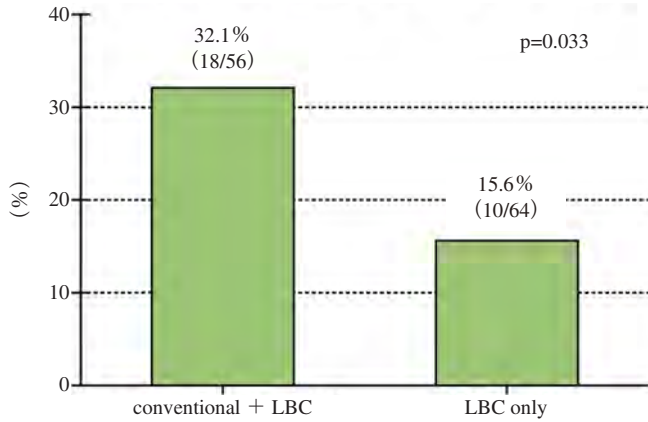


Fig. 1 Inadequate cases in different settings

2. 検体不適正率の比較

120 例中、「検体不適正」は 28 例 (23.3%) であった。不適正の理由は全例が細胞量不足であり、質的な標本作製不良によるものはなかった。従来法・LBC 併用期間では 56 例中 18 例 (32.1%) が、LBC 単独期間では 64 例中 10 例 (15.6%) が検体不適正であった (Fig. 1)。LBC 単独法への移行により、検体不適正率は有意差をもって減少した ($p=0.033$, χ 二乗検定)。なお、従来法・LBC 併用期間において、LBC に優位に細胞が出現したために、検体不適正が改善された症例は 56 例中 1 例であった。

3. LBC における CK5/6 と p63 免疫染色について (Photo. 1)

CK5/6 免疫染色を施行した 62 例の最終診断は、悪性 32 例、良性 30 例であった (Fig. 2)。悪性腫瘍では 32 例中 29 例 (90.6%) が CK5/6 陰性となった (Fig. 2, Photo. 1b, n)。CK5/6 免疫染色結果について組織型別に分類したものを Table 1 に示す。悪性にもかかわらず CK5/6 陽性となった非典型例は 3 例で、うち 2 例がモザイク状陽性 (Photo. 1e)、1 例がびまん性陽性像を示し、3 例とも Triple negative (エストロゲン受容体・プロゲステロン受容体・HER2 がすべて陰性) 乳癌 (Photo. 1d) であった。一方良性病変では、30 例中 23 例 (76.7%) が CK5/6 陽性となった (Fig. 2, Photo. 1h)。良性にもかかわらず CK5/6 陰性となった非典型例は 7 例で、アポクリン化生細胞集塊が多くみられた 4 例 (Table 1*, Photo. 1j, k)、線維腺腫 1 例、良性葉状腫瘍 1 例、乳管内乳頭腫 1 例が含まれた。

p63 については、62 例中、p63 免疫染色標本に十分な細胞がなかった 1 例も検討対象外とした。61 例の最終診断は悪性 32 例、良性 29 例であった (Fig. 3)。悪性腫瘍では 32 例中 27 例 (84.4%) が p63 陰性となった (Fig. 3, Photo. 1c)。p63 免疫染色結果について組織型別に分類したものを Table 1 に示す。悪性にもかかわらず p63 陽性となった非典

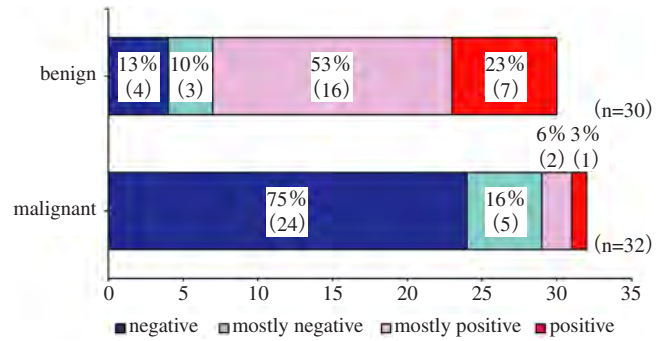


Fig. 2 Comparison of the results of CK5/6 immunostaining and the final diagnosis

型例は 3 例で、3 例ともに腫瘍細胞の一部が陽性を示した (Photo. 1f)。一方良性病変では、29 例中 24 例 (82.8%) が p63 陽性となった (Photo. 1i)。良性にもかかわらず p63 陰性となった非典型例は 5 例で、アポクリン化生細胞集塊が多くみられた症例 (Table 1*, Photo. 1j, l) 4 例、良性葉状腫瘍 1 例が含まれた。

Pap 染色の形態に基づく細胞診の段階で「鑑別困難」あるいは「悪性疑い」としていた判定困難が 12 例あり、そのうち 6 例については免疫染色の追加により確定診断が可能となった (Table 2)。良性の 1 例は硬化性腺症 (Photo. 1g, h, i) であった。悪性の 5 例は低異型度の浸潤性乳管癌 3 例、solid papillary carcinoma 1 例 (Photo. 1m, n, o) および非浸潤性乳管癌 1 例 (Photo. 1a, b, c) であった。

4. CK5/6 の再計測とカットオフ値の検索

CK5/6 陽性集塊率 1% をカットオフとすると、感度 78.1% (25/32)、特異度 86.7% (26/30) であった。カットオフ値を 10・20・30% に変えるといずれの場合も感度 84.4% (27/32)、特異度 86.7% (26/30) となり、カットオフ値 40% では感度 90.6% (29/32)、特異度 83.3% (25/30)、カットオフ値 50% では感度 93.8% (30/32)、特異度 70% (21/30)、カットオフ値 60% では感度 93.8% (30/32)、特異度 60% (18/30) であった (Table 3)。陽性集塊率に関するすべてのカットオフ値で、有意差が認められた ($p < 0.01$, χ 二乗検定)。

IV. 考 察

当院では乳腺穿刺吸引細胞診の診断精度向上を目指し、2012 年より LBC を導入し、従来法との併用期間を経て、LBC 単独法へ移行した。本研究では、乳腺穿刺吸引細胞診において LBC を用いると、検体不適正率が減少するか、および CK5/6・p63 免疫染色が良悪性の鑑別に有用であるかを検証した。

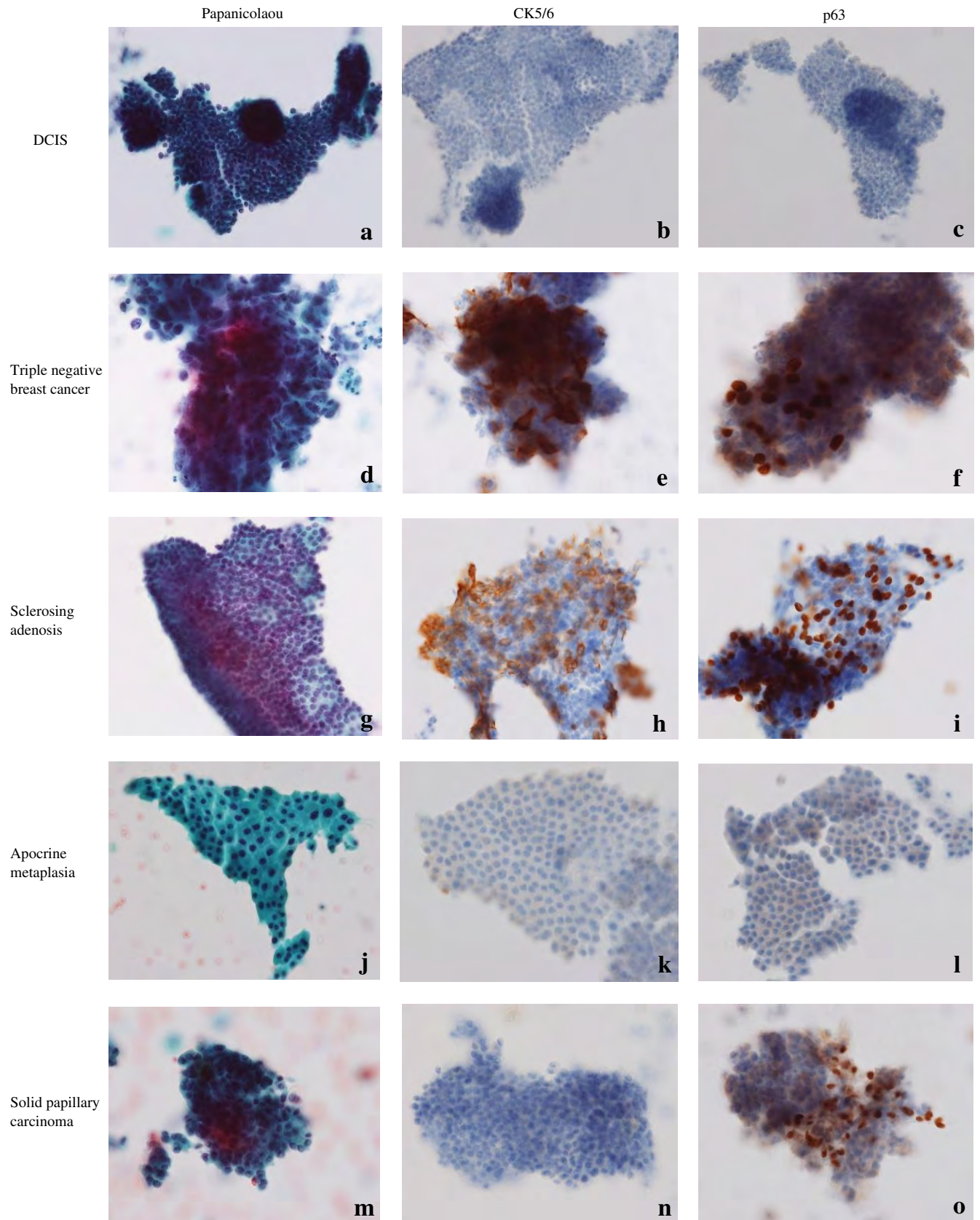


Photo. 1 Results of CK5/6 and p63 immunocytochemical staining in different breast lesions ($\times 40$).

Table 1 CK5/6 and p63 immunostaining results according to the histologic type

	CK5/6		p63		
	Negative	Positive	Negative	Positive	Not determined
Malignant tumors					
Invasive carcinoma of no special type	17	2	17	2	
Mucinous carcinoma	2	0	2	0	
Carcinoma with apocrine differentiation	1	0	1	0	
Encapsulated papillary carcinoma	2	1	3	0	
Solid papillary carcinoma	4	0	2	0	2
Ductal carcinoma <i>in situ</i>	1	0	1	0	
Clinical malignancy	2	0	1	1	
Benign lesions					
NOS	1*	0	1*	0	
Intraductal papilloma	1	7	0	8	
Usual ductal hyperplasia	0	2	0	2	
Sclerosing adenosis	0	1	0	1	
Fibroadenoma	1	3	0	4	
Phyllodes tumour	1	1	1	1	
Clinical benignancy	3*	9	3*	8	
Total	36	26	32	27	2

*Cases with a lot of apocrine metaplastic cells

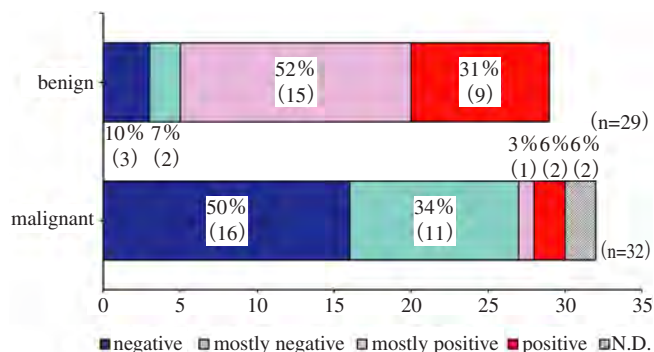


Fig. 3 Comparison of the results of p63 immunostaining and the final diagnosis
N.D. : Not determined

まず、検体不適正率の比較検討では、従来法・LBC 併用群 32.1%から LBC 単独群 15.6%へと大幅に減少した。乳癌取扱い規約において検体不適正率は 10%以下にすることが望ましいとされているが、LBC により目標値に近づくことができた。当院では乳癌の術前診断においては針生検が優先され、穿刺吸引細胞診の適応は、1) 嚢胞を伴った充実性腫瘍 (超音波所見にてカテゴリー 3 以上)、2) 粘液癌を疑う症例、3) 微小な病変、4) 胸壁に近い病変、5) 娘結節の確認などと限られているため、検体不適正割合が高い傾向にあると考えられる。しかしながら、標本作製を LBC に移行することで不適正率は有意に減少し、著明な改善が認められた。乳腺穿刺吸引細胞診において従来法に LBC を追加することで不適正標本を減少させることは報告されてい

るが^{1,9)}、われわれは従来法を実施せず LBC 単独で行うことによりさらに不適正率が減少し、臨床上有意義であることを確認した。

検体不適正率が減少した理由には 2 つの可能性が考えられる。一つめは細胞剥離の少なさである。従来法では細胞が十分に採取されうまくスライドガラスに吹き出したとしても、検体の性状や標本の厚みなどにより細胞剥離が起こる。一方 LBC (Sure PathTM) の場合、荷電により細胞を強固にスライドに接着させるため細胞剥離が少ないといわれている。二つめは集細胞性の高さである。検体採取の際には少なからず血液、あるいは嚢胞を伴った充実性腫瘍では充実部分を穿刺しても嚢胞内成分が、それぞれ混入する可能性がある。そのため直接塗抹による従来法では上皮細胞が血液あるいは嚢胞内成分と競合し、細胞数が少なく「検体不適正」となる例が多かったのではないかと推測する。一方 LBC では、CytoRichTMRed の溶血・蛋白可溶化作用と遠心操作などにより血液・嚢胞内成分が塗抹前に適度に除去され、効率よく細胞が回収でき「検体不適正」が減少したと考えられる。

次に、CK5/6 や p63 の免疫染色は良悪性の鑑別に有用と思われた。組織診でも同様の報告がなされており⁴⁻⁶⁾、細胞診における良悪性の鑑別に、高分子サイトケラチンや p63 を用いた報告もある¹⁰⁻¹³⁾。当院の検討で LBC における CK5/6 免疫染色は悪性腫瘍の約 9 割が陰性、良性病変の約 8 割弱がモザイク状に陽性となり、p63 免疫染色は悪性腫瘍の約 9 割弱が陰性、良性病変の約 8 割が陽性となった。

Table 2 Cases in which a correct diagnosis was obtained by the addition of CK5/6 and p63 immunostaining

	Cytologic diagnosis			Final diagnosis	Histologic diagnosis
	Pap only	CK5/6	p63		
1	Indeterminate	+	+	Normal/benign	Sclerosing adenosis
2	Indeterminate	-	N.D.	Malignant	Solid-papillary carcinoma
3	Suspicious of malignancy	-	-	Malignant	Invasive carcinoma of no special type (low grade)
4	Suspicious of malignancy	-	-	Malignant	Invasive carcinoma of no special type (low grade)
5	Suspicious of malignancy	-	-	Malignant	Invasive carcinoma of no special type (low grade)
6	Suspicious of malignancy	-	-	Malignant	DCIS (low grade)

N.D. : Not determined

Table 3 Sensitivity and specificity of CK5/6 negativity for malignancy using various cutoff points

Cut-off point (%)	1	10	20	30	40	50	60
Sensitivity (%)	78.1	84.4	84.4	84.4	90.6	93.8	93.8
Specificity (%)	86.7	86.7	86.7	86.7	83.3	70.0	60.0
p	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

CK5/6 と p63 はおおむね同様の感度・特異度を示した。特に小型で異型が軽度な、形態のみでは良悪の鑑別に苦慮するような低異型度の乳管癌症例で、有用性が高いと考えられる。ただし、4つの注意点も認識できた。

一つめは CK5/6・p63 ともに、悪性腫瘍の一部で陽性の良性パターンを示す非典型例が存在することである。本検討ではともに3例ずつが該当したが、CK5/6 陽性の全3例かつ p63 陽性の2例が Triple negative かつ高グレードな浸潤性乳管癌であり、Pap 染色における異型の強さから悪性と正診できた。二つめにアポクリン分化を示す細胞では、良性であっても CK5/6・p63 ともに陰性の悪性パターンを示すため、良悪の鑑別に役立たない点である。Tanaka らは p63, CK7/8, CK5/14 カクテル抗体、前田らは p63 抗体の免疫細胞化学においてアポクリン分化を示す細胞は陰性になると報告しており^{10,13)}、われわれも同様の結果を得た。三つめは CK5/6 免疫染色において、乳管内乳頭腫・線維腺腫・良性葉状腫瘍の一部で、シート状の CK5/6 陰性集塊が多くみられ、悪性パターンを示したことである。当該症例の組織検体で CK5/6 免疫染色の染色性を確認したところ、病変部の一部あるいは多くの腺上皮が陰性を呈しており、一部分しか採取されない細胞診では陰性と判断されたと考えられる。組織診において CK5/6 は線維腺腫内の上皮増殖巣では陰性のことがあるという報告や¹⁴⁾、細胞診において乳管内乳頭腫の一部では CK14 陰性の細胞集塊がみられたとの報告があり¹²⁾、形態的にも核重積の強いシート状集塊で出現した場合は、低異型度非浸潤性乳管癌との鑑別に注意が必要である。なお今回、乳管内乳頭腫と線維腺腫は p63 陽

性細胞を含んでいたため、CK5/6 陰性でも p63 免疫染色を加味することで良性パターンと判断でき、お互いの弱点をカバーできる可能性が示された。4つめは、solid papillary carcinoma の4例中2例で、悪性にもかかわらず p63 陽性集塊 (Photo. 10) が陰性集塊と同程度に出現し、陽性・陰性の判定を困難にさせたことである。腫瘍性上皮の基部に筋上皮細胞が存在する場合は、p63 免疫染色が良悪性の鑑別に役立たないと考えられる。これらのピットフォールがあるため、Pap 染色での詳細な観察はやはり基本である。

今回の検討で、乳腺穿刺吸引細胞診の良悪性の鑑別に、LBC での CK5/6 および p63 免疫染色がいずれも有用であると思われたが、免疫染色は安価な検査ではないため、日常検査で複数の抗体を用いることは現実的ではない。われわれは形態で苦慮することの多い低異型度の非浸潤性乳管癌と乳管上皮過形成の鑑別には、上皮そのもので判定できる CK5/6 の有用性が高いと考え、Pap 染色の鑑別困難症例に対しては CK5/6 免疫染色を追加する方針とした。このため、CK5/6 免疫染色した62標本を再鏡検・再計測して陽性集塊率を算出し、カットオフ値の検討を行った。設定した7種類のカットオフ値はいずれも有用であることが示され、特に感度・特異度とも80%を超えた陽性集塊率10%、20%、30%、40%は有意義であると思われた。さらに実務的には、40%のカットオフ値が至適ではないかと考えた。陽性集塊率40%をカットオフ値とした場合、感度は91%、特異度83%である。特異度はやや低い印象だが、良性病変の中にアポクリン化生性病変が比較的多く含まれたためと考えられる。良性アポクリン化生性病変を除くと特異度は

96%となり, 優れた検査といえる。アポクリン分化はPap染色で容易に認識でき, CK5/6・p63は良悪性の鑑別に有用でないため, 免疫染色のみに頼ることは避けるべきである。また, 乳頭腫や乳管腺腫などの良性病変で異型の強いアポクリン化生細胞がみられる場合もあるため, 部分像しか得られない細胞診では慎重に判定する必要がある。

以上, 乳腺穿刺吸引細胞診でLBCは, 検体不適正率の減少, 免疫染色追加の2点で診断精度向上に寄与すると考える。特にCK5/6免疫染色は, 良悪性の鑑別に有用と思われる, 乳腺細胞診の見方に精通した専門的な施設だけでなく, 症例数の少ない一般病院においてもある程度均一な良悪性の指標となりえ, 正診率を高めることが期待できる。

筆者らに, 開示すべき利益相反状態はありません。

謝辞 本研究に際して患者さんへの説明と同意取得, 検体採取, 結果の解釈など, 多方面にわたり大きな御協力を頂きました, 松山赤十字病院 乳腺外科 川口英俊先生, 佐野瑛貴先生に深謝申し上げます。

Abstract

Objective : The aim of this study was to elucidate the usefulness of liquid based cytology (LBC) in fine needle aspiration cytology (FNAC) for breast lesions. We conducted a prospective study to examine whether LBC could improve the quality of FNAC and whether immunocytochemistry might have a clinical impact on the differential diagnosis.

Study Design : We compared the proportion of "inadequate" cases between conventional smear plus LBC and LBC only. LBC specimens were immunostained with CK5/6 and p63, and the percentage of positive results was compared with the clinicopathological final diagnosis.

Results : Among the 127 enrolled cases, we excluded one case of simple cyst and included 120 cases in which aspiration was conducted by a board-certificated breast surgeon. The proportion of inadequate cases decreased significantly from 32% (18/56 : conventional smear plus LBC) to 16% (10/64 : LBC only) ($p=0.03$). Most of the malignant tumors were CK5/6-negative (91%), and 77% of the benign lesions were CK5/6-positive. Most malignant tumors were p63-negative (84%), and 83% of the benign lesions were p63-positive. When we set a cutoff point of a positive cluster at 40%, the sensitivity and specificity of CK5/6 negativity for malignancy were 91% and 83%, respectively ($n=62$).

Conclusion : LBC in breast FNAC can contribute to precise diagnosis by allowing more cells to be collected, and immunocytochemical staining is useful in the differentiation between benign and malignant lesions.

文 献

- 1) 平 紀代美, 松林 聡, 東 学, 中島真奈美, 今井直樹, 鈴木宏明・ほか. Liquid-based cytology (Thin-layer 標本) に

よる乳腺穿刺針洗浄液細胞診の評価. 日臨細胞会誌 2006 ; 45 : 77-83.

- 2) 畠 榮, 福屋美奈子, 鹿股直樹, 森谷卓也. 乳腺穿刺吸引細胞診における従来法とLBC法の細胞の見方—利点ならびに問題点について—. 臨床検査 2014 ; 58 : 685-692.
- 3) Ryu, H. S., Park, I. A., Park, S. Y., Jung, Y. Y., Park, S.H., Shin, H.C. A pilot study evaluating liquid-based fine needle aspiration cytology of breast lesions : a cytomorphological comparison of SurePath® liquid-based preparations and conventional smears. Acta Cytol 2013 ; 57 : 391-399.
- 4) Tan, P. H., Aw, M. Y., Yip, G., Bay, B. H., Sii, L. H., Murugaya, S., et al. Cytokeratins in papillary lesions of breast : Is there a role in distinguishing intraductal papilloma from papillary ductal carcinoma in situ? Am J Surg Pathol 2005 ; 29 : 625-632.
- 5) Ichihara, S., Fujimoto, T., Hashimoto, K., Moritani, S., Hasegawa, M., Yokoi, T. Double immunostaining with p63 and high-molecular-weight cytokeratins distinguishes borderline papillary lesions of the breast. Pathol Int 2007 ; 57 : 126-132.
- 6) Tse, G. M., Tan, P. H., Lui, P. C., Gilks, C.B., Poon, C.S., Ma, T.K., et al. The role of immunohistochemistry for smooth muscle actin, p63, CD10 and cytokeratin 14 in the differential diagnosis of papillary lesions of the breast. J Clin Pathol 2007 ; 60 : 315-320.
- 7) 日本ベクトン・ディッキンソン株式会社ホームページ. BD シュアパス™標本作製手順/非婦人科材料用手法 (<https://www.bdj.co.jp/cytology/support/hkdqj2000008d9jg.html>) 2018年5月26日
- 8) 日本乳癌学会, 編. 臨床・病理 乳癌取扱い規約 第17版. 東京 : 金原出版 ; 2012. 68-78.
- 9) 龍 あゆみ, 芦村純一, 竹中明美, 井戸田 篤, 山崎知行, 元村和由・ほか. 乳房腫瘍診断における液状化検体細胞診の有用性—不適正標本の改善について—. 乳癌の臨 2015 ; 30 (5) : 459-466.
- 10) Tanaka, S., Kanomata, K., Teramura, K., Wakita, K., Kunihiisa, T., Yan, Y., et al. Usefulness of immunocytochemistry using a Breast Marker antibody cocktail targeting P63/cytokeratin7/18/cytokeratin5/14 for fine needle aspiration of the breast : a retrospective cohort study of 139 cases. Cytopathology 2016 ; 27 (6) : 465-471.
- 11) Hoshikawa, S., Sano, T., Hirato, J., Oyama, T., Fukuda, T. Immunocytochemical analysis of p63 and 34βE12 in fine needle aspiration cytology specimens for breast lesions : a potentially useful discriminatory marker between intraductal papilloma and ductal carcinoma in situ. Cytopathology 2016 ; 27 (2) : 108-114.
- 12) 小穴良保, 前田一郎, 福島美由紀, 津川浩一郎, 高木正之. 乳管内乳頭腫およびDCISの重積を伴う細胞集塊に対するCK14/p63カクテル抗体を用いた二重染色の有効性. 日臨細胞会誌 2015 ; 54 (2) : 107-113.
- 13) 前田智治, 木藤克己, 古谷恵三, 加藤真紀子, 森 理恵, 高石裕子・ほか. 乳腺穿刺細胞診における液状処理細胞診 p63免疫染色の有用性. 日臨細胞会誌 2012 ; 51 (4) : 256-260.
- 14) Moriya, T., Kozuka, Y., Kanomata, N., Tse, G.M., Tan, P.H. The role of immunohistochemistry in the differential diagnosis of breast lesions. Pathology 2009 ; 41 : 68-76.

症 例

穿刺吸引細胞診で診断しえた乳腺管状腺腫の1例

増田 裕行¹⁾ 林 和樹²⁾ 井出 景子²⁾ 井上 博之²⁾ 山ノ井一裕^{2,3,4)}
 増田医院乳腺外科¹⁾, 佐久市立国保浅間総合病院臨床検査科²⁾, 信州大学医学部分子病理学教室³⁾,
 信州大学バイオメディカル研究所⁴⁾

背景：乳腺管状腺腫は画像診断・穿刺吸引細胞診で線維腺腫と診断されることが多い。

症例：27歳，女性。右乳腺腫瘍を訴えて来院。超音波所見：乳腺表層から脂肪織内に長径9mmの形状不整な低エコー腫瘍を認めた。縦横比(D/W)>0.7。エラストグラフィーでは硬い腫瘍であった。以上の所見より悪性腫瘍の可能性も疑った。穿刺吸引細胞診：分泌物をもった腺腔様の小型の細胞集塊と大型のシート状乳管上皮細胞集塊を認めた。2種類の集塊を認め、上皮の二相性は保たれていることから正常あるいは良性、推定組織型は管状腺腫と考えた。背景の間質細胞が少ないので線維腺腫は否定した。組織診：小型の腺管の密な増生がみられ、間質には乏しかった。Cytokeratinは上皮細胞に陽性、smooth muscle actinは筋上皮細胞に陽性であり、上皮の二相性は明瞭だった。以上より管状腺腫と判断した。

結論：画像診断上は乳癌も疑ったが、穿刺吸引細胞診では本症を疑い、乳癌・線維腺腫と鑑別診断できた。

Key words : Breast, Tubular adenoma, Fine needle aspiration cytology, Case report

I. はじめに

乳腺管状腺腫は比較的まれな疾患であり、術前には線維腺腫と診断されることが多い¹⁾。今回われわれは穿刺吸引細胞診で本症と診断しえた1例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

II. 症 例

患 者：27歳，女性。

主 訴：右乳腺腫瘍。

現病歴：17歳ごろから右乳房に腫瘍を自覚し、19歳時に他院にて良性腫瘍を指摘されていた。腫瘍の増大傾向はなかったが、再検査を希望して当院を受診した。触診で右乳房A区域に5mm大の硬い腫瘍を触知した。

III. 画像所見

マンモグラフィ所見：異常所見は認められなかった。

超音波所見：乳腺表層～脂肪織内に長径9mmの形状不整な低エコー腫瘍を認めた。典型的な線維腺腫の所見ではなく、縦横比(D/W)>0.7。エラストグラフィーでは硬い腫瘍であり、悪性腫瘍の可能性も否定はできなかった(Photo. 1)。

A case of tubular adenoma of the breast diagnosed with fine-needle aspiration cytology

Hiroyuki MASUDA¹⁾, M. D., Kazuki HAYASHI²⁾, C. T., J. S. C., Keiko IDE²⁾, C. T., J. S. C., Hiroyuki INOUE²⁾, C. T., J. S. C., Kazuhiro YAMANO^{2,3,4)}, M. D.

¹⁾Department of Breast Surgery, Masuda Clinic

²⁾Department of Clinical Laboratory, Asama General Hospital

³⁾Molecular Pathology, Shinshu University School of Medicine

⁴⁾Institute for Biomedical Sciences, Shinshu University

論文別刷請求先 〒385-0022 長野県佐久市岩村田2381の12 増田医院 増田裕行

平成30年6月11日受付

平成30年10月9日受理

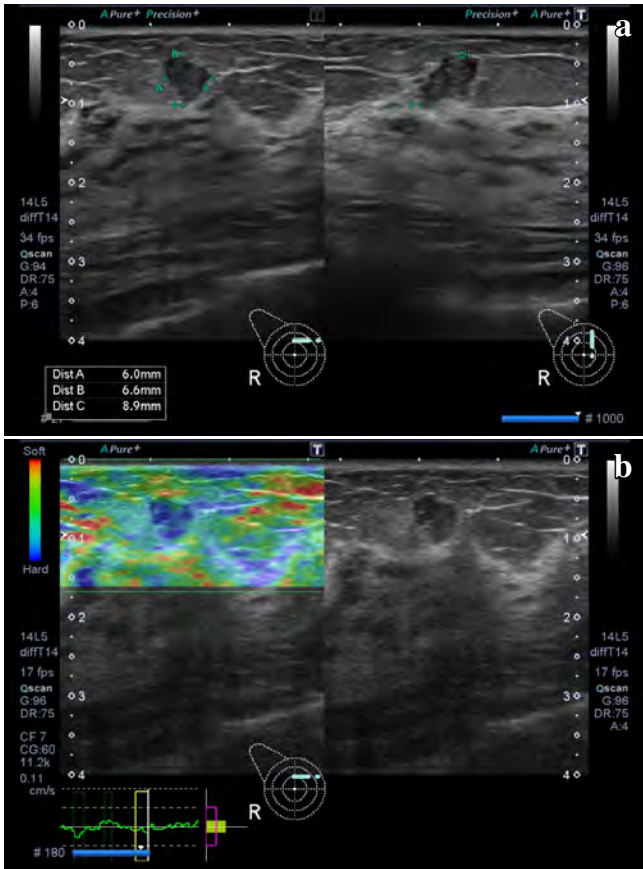


Photo. 1 Ultrasound images
 a : Ultrasonography showing an irregularly-shaped hypoechoic mass.
 b : Elastography showing a hard mass.

IV. 穿刺吸引細胞診

腺腔様の小型細胞集塊と線維腺腫に類似する乳管上皮細胞集塊の 2 種類の集塊を多数認めた (Photo. 2)。前者は、細胞境界明瞭で腺腔内に向かって豊富な細胞質を有し、N/C 比は低く、一部の集塊には腺腔内に分泌物 (矢印) が認められた。核は微細なクロマチンを有し、一部に核小体の目立つ細胞もみられた。また腺腔様の小型細胞集塊はわずかなピント調節により奥行きが感じられ、立体的構造をなしているものと考えられた (Photo. 2a)。後者は、大型のシート状乳管上皮細胞集塊で、核は細顆粒状のクロマチンを有し、核小体は目立たなかった。本例の大型細胞集塊での N/C 比は高いとはいえなかった (Photo. 2b)。両者とも二相性はほぼ保たれており、背景の間質性の裸核細胞は少なかった。

これらの細胞所見から検体適正、正常あるいは良性と判断した。また推定組織型として管状腺腫を挙げた。

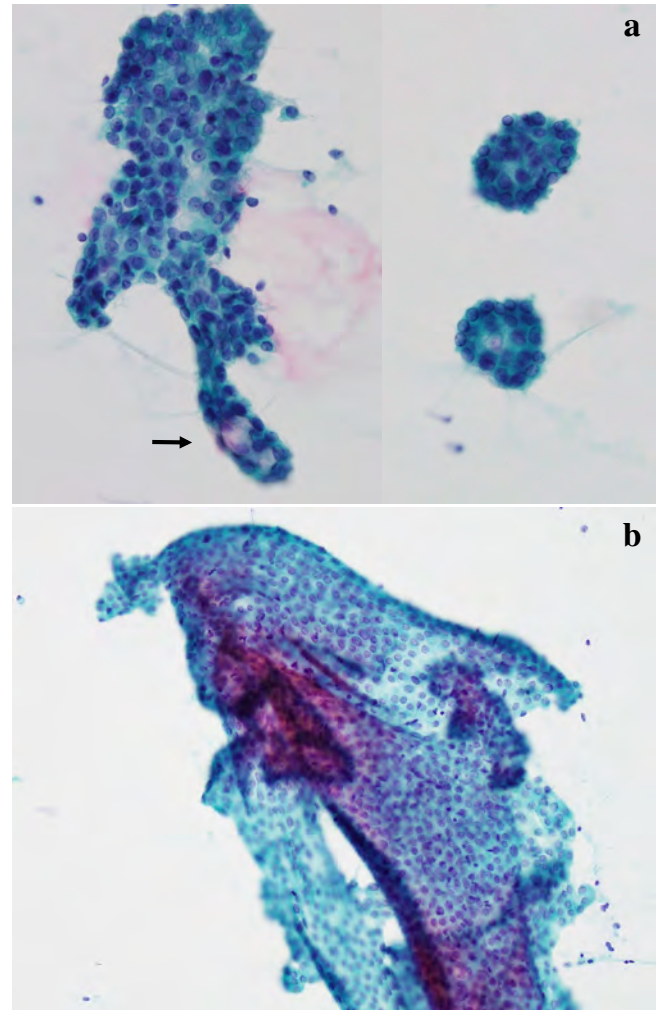


Photo. 2 Cytological findings
 a : A small lumen-like clump with secretion (arrow) can be identified (Pap. staining, $\times 40$).
 b : A sheet-like mammary duct epithelial clump and a biphasic epithelium are identified (Pap. staining, $\times 20$).

ただし画像診断で乳癌を疑っていること、および大型シート状乳管上皮細胞集塊の一部に筋上皮細胞が少なく、二相性がはっきりしない部位がみられることから、非浸潤性乳管癌も完全には否定できないとして、確定診断のために組織学的検索を行う方針とした。

V. 組織診 (core needle biopsy)

小型の腺管の密な増生がみられ、間質には乏しかった。核は軽度腫大し、核小体も目立つが、二相性は保たれており、周囲との境界は明瞭であった。免疫染色では cytokeratin は上皮細胞のみに陽性、smooth muscle actin は筋上皮細胞のみに陽性であり、上皮の二相性が明瞭に認められ

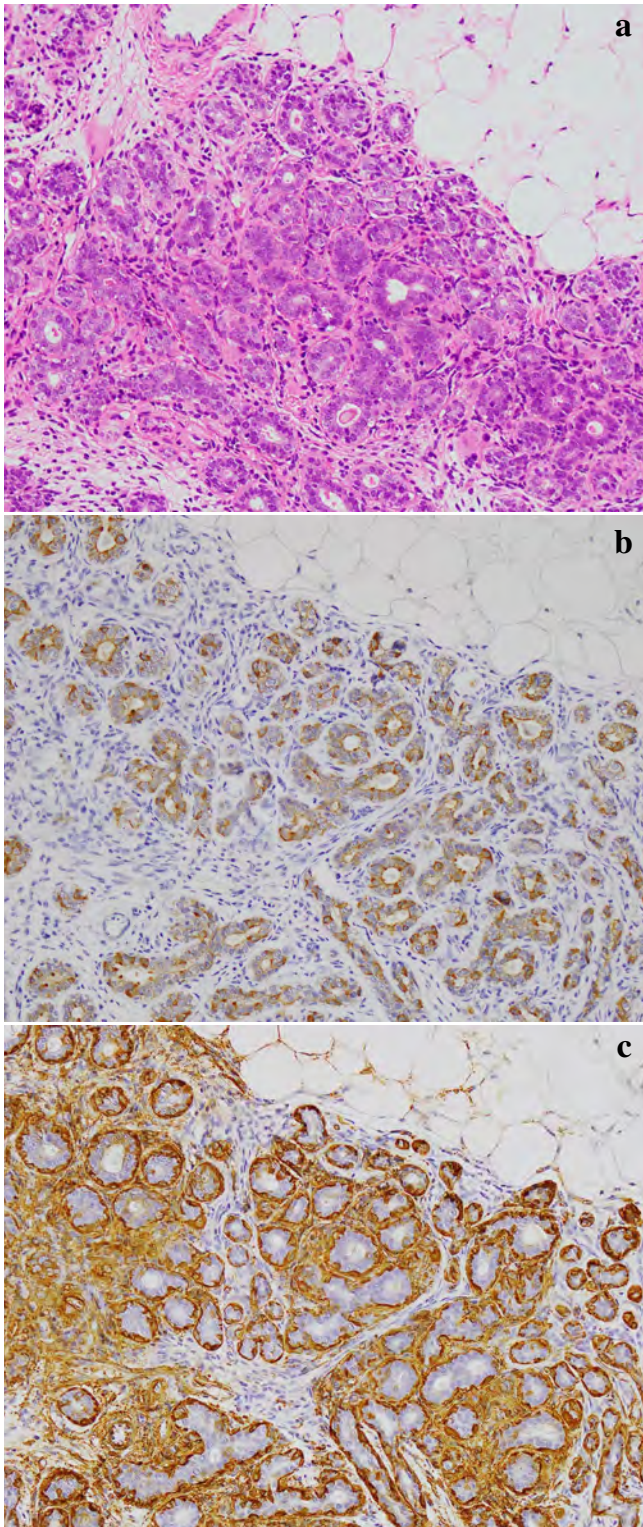


Photo. 3 Histological findings

- a : A tubular proliferations with round ducts of uniform size is observed (H. E. staining, $\times 40$).
- b : Epithelial cells are positive for cytokeratin (Immunohistochemistry, $\times 40$).
- c : Myoepithelial cells are positive for smooth muscle actin (Immunohistochemistry, $\times 40$).

た。以上の所見より管状腺腫と判断された (Photo. 3)。

VI. 考 察

乳腺管状腺腫は比較的まれな疾患であり、そのため術前診断は難しく、本邦報告例において、画像診断および穿刺吸引細胞診で本症を疑えたものは1例もなく、多くは線維腺腫と診断されていた。また画像診断上、乳癌と考えられた症例もあった¹⁾。

乳癌取り扱い規約では上皮性良性腫瘍の腺腫の中に亜分類されている²⁾。その病理学的特徴は、小管状構造を呈する上皮成分の増殖を主体とし、比較的間質に乏しく、周囲組織との境界は鮮明とされている。

細胞診断上の特徴として Shet ら³⁾は、①細胞が小型で立体球形をしている、②管状構造を形成している、③細胞は均一で、時にギムザ染色で染まる細胞質内小顆粒を有することがあるとしている。また野畑ら⁴⁾は、①筋上皮細胞を伴い二相性を保つ小型乳管上皮細胞の存在、②間質細胞に乏しい、③相対的に上皮細胞の量が多い、④細胞異型を認めない、⑤核小体や核分裂像がまれに認められる、⑥細胞質の空胞は目立たない、⑦細胞質の好酸性顆粒、などが挙げられるとしている。また組織所見上、管状腺腫の管腔内に分泌物を認めるとの報告⁵⁾があり、穿刺吸引細胞診でも管腔内の分泌物がみられれば、診断上有用と思われる。下釜ら⁶⁾は捺印細胞像を検討し、樹枝状配列を示す細胞集塊の辺縁に腺房状または管状構造を認めたこと、集塊では細胞のほつれはないこと、上皮細胞の核はやや腫大しており核小体が目立つことを報告している。本例では、①特徴的な2種類の細胞集塊が認められる、②上皮細胞に二相性が保たれている、③背景に間質性の裸核細胞が少ない、④立体的にみえる腺腔様の小型細胞集塊を認める、⑤腺腔様小集塊の一部に分泌物が認められる、という所見から管状腺腫を考えることができた。

文献例では画像診断で乳癌を考えた場合でも細胞診では陰性と判断された症例がある一方、悪性寄りの判断がなされた症例もあった。千賀ら⁷⁾は67歳、腫瘍径42mm、超音波所見で悪性、細胞診でClass III bと判断した症例を報告している。本例の病理組織像では壊死傾向が認められたとされている。花城ら⁸⁾は71歳、腫瘍径25mm、マンモグラフィ所見で悪性、細胞診でClass Vと判断した症例を報告している。両者は考察において、高齢者の場合、腫瘍径が大きい場合、組織の変性を起こしているような場合には注意が必要だと指摘している。

鑑別すべき疾患としては以下のようなものが挙げられる。細胞診断上の特徴につき述べる。

管状癌では管状腺腫同様、上皮性細胞成分に富むことが多いが、筋上皮細胞が認められず、二相性が喪失している³⁾。しかし管状腺腫では、筋上皮細胞層が減少しているという報告⁹⁾もあり、採取された検体に筋上皮細胞が少ない場合は慎重な判断が求められる。本例でも筋上皮細胞の存在が少ない部分では、非浸潤性乳管癌も完全には否定できないと考えられた。また管状癌では核小体が目立たず、細胞異型が弱いものの微細だが増量したクロマチンを有する反面、管状腺腫では柔らかなクロマチンと腫大した核小体を有するという指摘がある¹⁰⁾。なお管状腺腫でも梗塞・変性を起こしている場合は核異型が高度になることがあり、悪性と誤診されやすいので注意が必要とされている¹¹⁾が、本例では梗塞・変性所見を認めなかった。

腺管状集塊で出現する乳頭腺管癌・広義の硬癌も鑑別を要する。これらも二相性を欠く点が重要となる。さらに管状腺腫では乳管由来を示唆する N/C 比の高い細胞集塊と末梢の小葉内細乳管上皮細胞に類似する N/C 比の低い細胞集塊が認められるが、乳頭腺管癌・硬癌では末梢由来の特徴を示さないため、鑑別に有用な所見とされている¹²⁾。本例では 2 種類の細胞集塊が認められると判断した。

良性疾患の中では線維腺腫と術前診断されていることが多い¹⁾。線維腺腫では鹿の角状の上皮細胞集塊がみられ、間質成分や裸核細胞が管状腺腫に比べ多い^{3,13)}。本例では鹿の角状の上皮細胞集塊は認めず、間質細胞に乏しい点で、線維腺腫を否定した。ただし管状腺腫は管周囲型線維腺腫の亜型とも捉えられ¹⁴⁾、管周囲型線維腺腫の上皮腺腫成分が著しく多く、間質線維成分のきわめて少ないものと考えると理解しやすいとされている¹⁵⁾。また管状腺腫と管周囲型線維腺腫の厳密な鑑別は重要ではないという指摘もある¹⁴⁾。したがって組織学的にもこれらの鑑別は容易ではないので、細胞診での鑑別は困難であろう。しかし管状腺腫では腺腔内に少量の分泌物を認めることがあるという報告があり^{4,5,14)}、本例のように腺腔内に上皮由来と考えられる分泌物を認めれば、管周囲型線維腺腫ではなく管状腺腫と判断して良いのではないかとと思われる。

乳管腺腫でも管腔構造が目立ち、しばしば管腔内に分泌物を認めるが、間質を伴う細胞集塊で出現する点、アポクリン化生細胞がみられる点、高度の核異型を伴う点は管状腺腫とは異なる¹²⁾。

授乳性腺腫は乳癌取扱い規約では、乳腺腺腫の中に、管状腺腫とは別のもう一つの亜型として分類されている²⁾。妊娠授乳期にみられ、特徴的な分泌性変化を示す。本例では妊娠歴・女性ホルモン剤の使用歴はなく、病歴の点でも授乳性腺腫は考えられなかった。

自験例も含め術前の画像診断上乳癌が疑われる症例があ

り¹⁾、かかる場合、細胞診で鑑別困難以上と判断された時は over surgery につながらないように注意する必要がある。現在では core needle biopsy 等による組織診が容易に行われており、組織学的に管状腺腫の診断を得、悪性所見を否定出来ればそれ以上の処置は必要ないものとする。管状腺腫が若い年齢層にも発生する¹⁾ことを考えれば、穿刺吸引細胞診で的確に本症を疑い、より低侵襲な組織診での確認に留め、摘出術を回避することができれば、細胞診の役割は大きいものとする。

VII. 結 語

穿刺吸引細胞診で乳腺管状腺腫と診断しえた 1 例を経験したので、主として細胞診断の観点から検討し報告した。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Background : Tubular adenomas of the breast are often diagnosed as a fibroadenoma from diagnostic imaging and fine-needle aspiration cytology.

Case : A 27-year-old female presented with a right breast mass. Ultrasonography revealed a 9 mm irregularly-shaped hypoechoic mass in the outer layer of the breast on the inside of the fat tissue, and the depth-width ratio was more than 0.7. Elastography revealed a hard mass. Taking these observations into account, we thought the mass may be a malignant tumor. The cytological findings from the specimen showed a small lumen-like clump with secretion and a sheet-like mammary duct epithelial clump. These 2 types of clumps and the biphasic epithelium revealed that the mass was a tubular adenoma. Fibroadenoma was ruled out as there were few background stromal cells. The histological findings from the specimen showed tight small gland duct hyperplasia with scant stroma. The immunohistochemical assay revealed that the epithelial cells were positive for cytokeratin and the myoepithelial cells were positive for smooth muscle actin, which showed the biphasic nature of the epithelium. Thus, we finally confirmed the diagnosis that the tumor was a tubular adenoma.

Conclusion : Based on the clinical imaging there was the possible suspicion that the tumor might have been breast cancer, however, the fine-needle aspiration cytology suggested that it was a tubular adenoma, and fibroadenoma and breast cancer were ruled out.

文 献

- 1) 河南晴久, 神谷里明, 松永宏之, 川井 覚, 高木健司, 溝口良順. 長径 18 cm の乳腺管状腺腫の 1 例. 日臨外会誌 2015 ; 76 (9) : 2100-2104.

- 2) 日本乳癌学会, 編. 臨床・病理乳癌取扱い規約 第18版. 東京: 金原出版; 2018. 26.
- 3) Shet, T. M., Rege, J. D. Aspiration cytology of tubular adenomas of the breast: an analysis of eight cases. *Acta Cytol* 1998; 42: 657-662.
- 4) 野畑真奈美, 伊藤 誠, 山田義広, 越川 卓. 濃厚な分泌液を伴った乳腺管状腺腫の1例. *日臨細胞会誌* 2014; 53 (1): 51-52.
- 5) O'Hara, M. F., Page, D. L. Adenomas of the breast and ectopic breast under lactational influences. *Hum Pathol* 1985; 16: 707-712.
- 6) 下釜達朗, 西堂園紀子, 谷 幸子, 土器若穂, 横地康輔, 金城 満・ほか. 乳腺管状腺腫の捺印細胞像. *日臨細胞九州会誌* 2008; 39: 75-79.
- 7) 千賀 脩, 疋田仁志, 木下友順, 原 克実, 宮川 信, 西村秀紀・ほか. 乳腺管状腺腫の4例. *日臨外医会誌* 1992; 53 (8): 1842-1847.
- 8) 花城徳一, 石川正志, 西岡将規, 菊辻 徹, 柏木 豊, 三木久嗣. 乳癌と鑑別が困難であった乳腺管状腺腫の1例. *日臨外会誌* 2000; 61 (4): 894-897.
- 9) 片岡 健, 角舎学行, 杉 桂二, 高橋 護, 春田るみ, 杉野圭三・ほか. 乳腺 tubular adenoma の1例. *日臨細胞広島会報* 2000; 21: 33-36.
- 10) 土屋眞一, 北村隆司. 新版乳腺細胞診カラーアトラス. 東京: 医療科学社; 2007. 100-101.
- 11) Tavassoli, F. A. *Pathology of the breast*. Stamford: Appleton and Lange; 1999. 159-162.
- 12) 伊藤 仁, 宮嶋葉子, 梅村しのぶ, 安田政実, 長村義之. 陽性(悪性)にとられやすい乳腺の良性疾患. *日臨細胞会誌* 2003; 42 (2): 155-161.
- 13) Kumar, N., Kapila, K., Verma, K. Characterization of tubular adenoma of breast-diagnostic problem in fine needle aspirates (FNAs). *Cytopathology* 1998; 9: 301-307.
- 14) 森谷鈴子. (第13章) 乳腺 管状腺腫. *病理と臨* 2015; 33: 218.
- 15) 秋山 太, 坂元吾偉. 乳腺上皮腫瘍 腺腫. 向井 清, 真鍋俊明, 深山正久, 監修. *外科病理学*. 東京: 文光堂; 2006. 1186-1187.

症 例

脳脊髄液中に急性前骨髄球性白血病の腫瘍細胞を認めた 1 例

神原 雅巳¹⁾ 野田 大孝^{1,2)} 増田 一吉²⁾ 由谷 親夫²⁾社会医療法人中央会尼崎中央病院検査部¹⁾, 同 病理診断科²⁾

背景：急性骨髄急性白血病（acute promyelocytic leukemia : APL）は中枢神経浸潤を起こす事例があることが知られており，今回われわれは同様の事例を経験したので報告する。

症例：41 歳，男性．持続する歯肉出血，白血球数増加，末梢血液中に異常前骨髄球多数を認め，当院受診後，APL と診断．2 度の寛解を経るも痙攣発作にて救急搬送となり，精査の結果，脳脊髄液中に異常細胞を認め，骨髄液 PCR にて PML-RAR α 遺伝子が検出された．その後化学療法を継続するも永眠となった．

結論：脳脊髄液中に APL 腫瘍細胞を認めた 1 例を経験した．Pap. 標本のみでは APL の細胞診断は困難であり，MG 染色，MPO 染色の併用が有効である．再発，抗癌剤治療を繰り返すことにより，染色体付加異常が変化していき，染色体異常と形態学的変化との関わりが示唆された．

Key words : Cerebrospinal fluid, Cytology, Acute promyelocytic leukemia, Complete remission, Relapse

I. はじめに

急性骨髄急性白血病（acute promyelocytic leukemia : APL）は遺伝子相互転座 t(15;17) (q22;q21) による PML-RAR α (promyelocytic leukemia-retinoic acid receptor- α) 融合遺伝子を有する，異常前骨髄球が増加する急性骨髄性白血病である¹⁾．全トランス型レチノイン酸 (all-trans retinoic acid : ATRA) の導入により完全寛解率と無再発長期生存率が劇的に改善したといわれており，APL の髄外再発は少ないとされていたが，ATRA 治療後に皮膚・中枢神経・脊髄・縦隔などへの再発例が 1~5% 存在するとされ^{2~4)}，特に中枢神経系では 5.3% や 7.6% といわれている⁵⁾．

今回われわれは，ATRA と他の化学療法治療後，さらに

arsenic trioxide (ATO) の地固め治療後，完全寛解導入を 2 回得た後に，脳脊髄液中に異常細胞を認め，tamibarotene (Am80) 治療にかかわらず^{3,5)}，再発性 APL を経験し，脳脊髄液中の異常細胞と再発時骨髄塗抹標本の細胞所見と染色体異常の経時的変化を併せて比較検討したので報告する．

II. 症 例

症 例：41 歳，男性．

家族歴と既往歴：特記すべきものなし．

主 訴：持続する歯肉出血．

臨床経過：持続する歯肉出血から各種検査を行い，播種性血管内凝固症候群（disseminated intravascular coagulation syndrome : DIC）と診断され，末梢血液中にアウエル小体やファゴット細胞がみられた．骨髄検査を施行し，Table 1 の結果より，APL と診断された¹⁾．同年 9 月より ATRA を中心とした寛解導入療法により第 1 回目の完全寛解に達し，種々の地固め療法³⁾を行ったが，729 病日目に再発した．ATRA を再投与し，この間に原因不明のクモ膜下出血を 2 度発症した．2 回目の完全寛解後の地固め療法 (ATO) や維持療法 (Am80) 中に再度，痙攣発作を認めた⁶⁾が，末梢血液の異常所見は認めず，画像検査にて脳炎 (Photo. 1) が疑われ，脳脊髄液検査を施行したところファ

A case of acute promyelocytic leukemia tumor cells in cerebrospinal fluid

Masami KAMBARA¹⁾, M. T., Hirota NODA^{1,2)}, C. T., Kazuyoshi MASUDA²⁾, C. T., Chikao YUTANI²⁾, M. D.

¹⁾Department of Clinical Laboratory, ²⁾Department of Pathology Diagnosis, Amagasaki Chuo Hospital

論文別刷請求先 〒 661-0976 兵庫県尼崎市潮江 1 の 12 の 1 社会医療法人中央会尼崎中央病院病理診断科 由谷親夫

平成 30 年 8 月 28 日受付

平成 30 年 11 月 3 日受理

Table 1 Bone marrow smear findings

	Onset	CNS invasion
Myeloblast	13.9%	5.3%
Promyelocyte	83.4%	7.1%
Myelocyte	0.0%	11.8%
Metamyelocyte	0.0%	7.6%
Eosinophiliccyte	0.0%	13.5%
Basophiliccyte	0.0%	6.9%
Lymphocyte	1.5%	8.7%
Monocyte	0.0%	1.4%
Proerythroblast	0.0%	12.1%
Basophilicertroblast	0.3%	2.2%
Polichromaticerythroblast	0.9%	1.9%
Orthchromaticerythroblast	0.0%	14.6%
Megakaryocyte	0.0%	4.5%
Neuleated cll count	$46.6 \times 10^4 / \mu\text{l}$	$12.2 \times 10^4 / \mu\text{l}$
M/E ratio	82.3/1	3.56/1

Bone marrow smear findings (onset)

Bone marrow smear showed hypercellularity which atypical promyeloblasts present in 83.4% of nucleated cells, some with Auer bodies or faggot cells. This led to the suspected diagnosis of acute promyelocytic leukemia.

Bone marrow smear findings (CNS invasion)

The bone marrow smear showed hypercellularity. With blasts present in 5.3% of nucleated cells, the promyeloblast ratio is a little high. Large quantities of granulocytes, erythroid precursors, immature eosinophils and megakaryocytes could be observed.
Non-CR Suspected

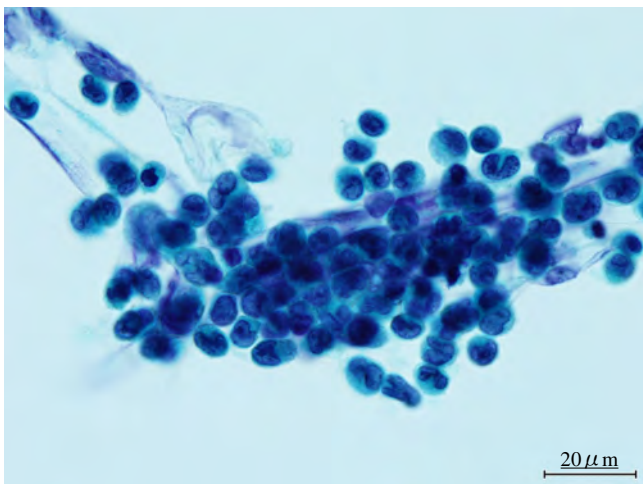


Photo. 2 Cerebrospinal fluid Papanicolaou staining image
Cerebrospinal fluid findings. Atypical cells have enlarged cleaved nuclei with prominent nucleoli, and nuclei shapes like an iron array (Pap. staining, $\times 100$).

ゴット細胞が脳脊髄液中にみられた (Photo. 2, 3). 同日施行された骨髄検査の結果は Table 1 であった. APL 髄液浸潤と診断され, 髄腔内化学療法を繰り返すも APL の中枢神経浸潤による呼吸停止により 1116 病日目に永眠された.

**Photo. 1** Head CT/MRI findings

a : Head CT Day 1061 (CT of the brain showing symmetrical subarachnoid hemorrhage)

b : Head MRI Day 1081 (MRI of the brain showing intensive signals in the vicinity of the anterior cerebral artery on the cortical FLAIR that implicated encephalopathy due to effects of the immunosuppressive agents)

III. 染色方法

末梢血液塗抹標本や骨髄液塗抹標本はすべて May-Grünwald-Giemsa 染色 (MG 染色) を行い, 痙攣発作後の脳脊髄液細胞診には MG 染色のみならず, さらに後述する染色を行った. Papanicolaou 染色 (以下 Pap. 染色), MPO 染色, PAS 反応, 免疫染色 CD56_a).

a) アジレント・テクノロジー・インターナショナル株式会社

IV. 症画像解析と統計学的処理

画像解析には Image J を用いた. 統計学的処理には EZR

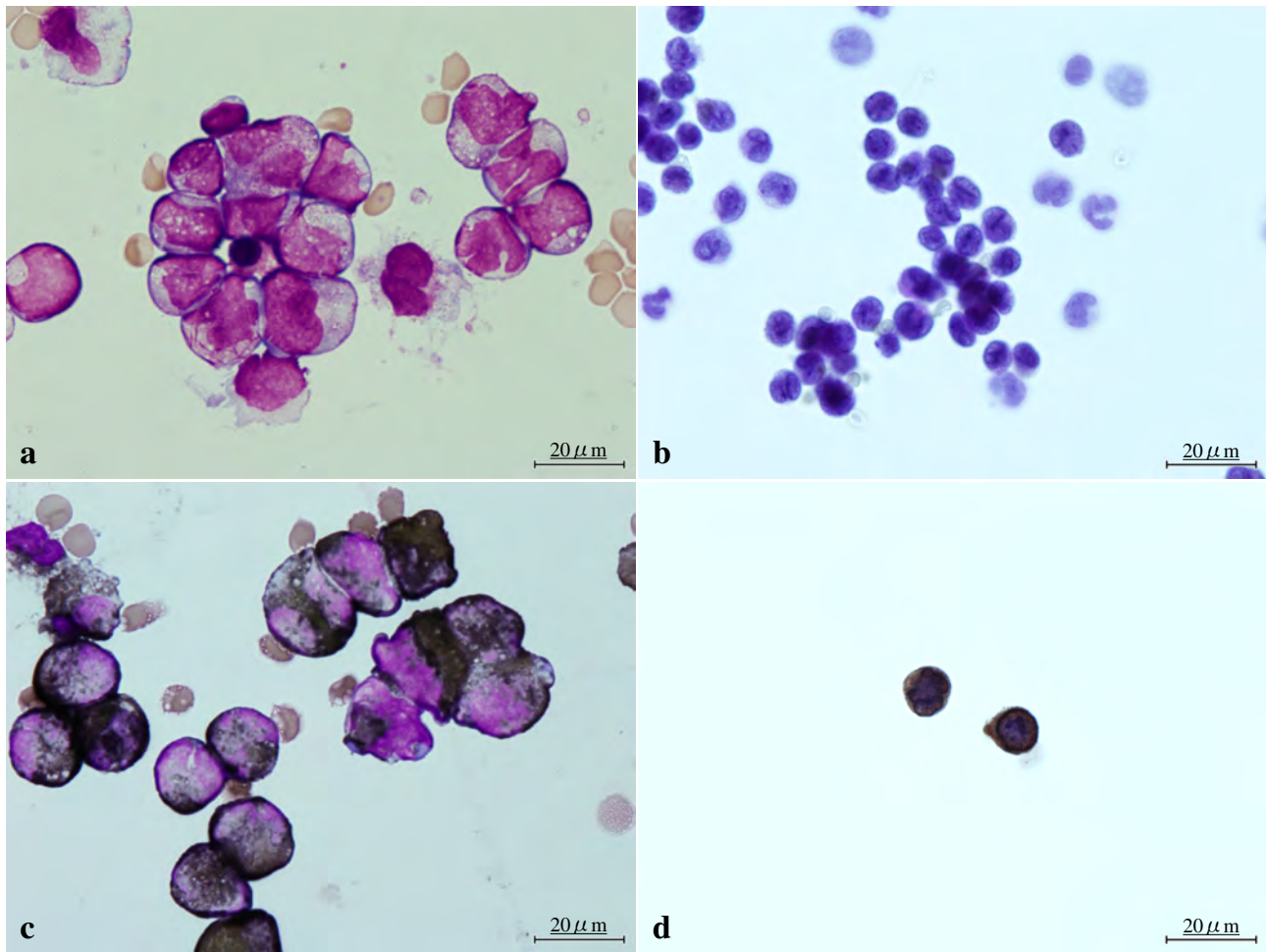


Photo. 3 Cerebrospinal fluid MG, PAS, MPO, CD56 staining image
 a : MG staining showing atypical large cell having fine nuclei with prominent nucleoli, and cleaved fagot cells.
 b : Atypical cells showing periodic acid schiff reaction.
 c : Atypical cells showing positive myeloperoxidase.
 d : Atypical cells showing positive CD56 ICC.
 (a : MG staining, $\times 100$, b : PAS reaction, $\times 100$, c : MPO staining, $\times 100$, d : CD56 staining, $\times 100$)

を用いた。

V. 脳脊髄液細胞所見

Pap. 染色で孤立散在性に出現し、N/C 比が高く核偏在傾向で、明瞭な核小体を有する異型細胞が散見された。核の切れ込みや、鉄アレイ状の核もみられた (Photo. 2)。

MG 染色では大型で核網繊細で核小体が目立ち、核に高度の陥凹がみられ、アズール顆粒は微細顆粒状であった。アウエル小体は乏しく、ファゴット細胞はごく少数であった。MPO 染色では強陽性所見を示した。PAS 反応は弱陽性であった。CD56 免疫染色 (immunocytochemistry : 以下、ICC) で陽性像を示した。MG 染色と MPO 染色を行うことにより迅速に APL 細胞と示唆された (Photo. 3)。

VI. 骨髄所見と脳脊髄液細胞診との比較

本例は発症当時から PML-RAR α 遺伝子異常のほかに治療の経過とともに新たな付加染色体異常すなわち trisomy 8 や monosomy 9, 14 がみられた。発症時, 729 病日, そして 1087 病日の 3 度にわたって骨髄穿刺が施行され, 同時に染色体異常を検査していたので, 治療の推移, 形態異常とさらに脳脊髄液中にみられた細胞と染色体異常について検討を加えた。

骨髄細胞にみられた APL 細胞は Fig. 1 のように核異型や核小体においては大きな変化はみられなかったが, 細胞質の染色性やアズール顆粒の形態が微妙に変化していた。さらにそれらをより明確にするために, アズール顆粒の数と

ファゴット細胞の比率について統計学的に検討した。3病期の骨髄における APL 細胞 126 カウントを母数とし、細胞内の顆粒数とファゴット細胞数を検討した。

それらの結果を Fig. 1 に示した。アズール顆粒に関しては、発症時と再発時では再発時の方が有意に減少しており、再発時と中枢神経系 (central nervous system : CNS) 浸潤時とでは有意差はみられなかった。ファゴット細胞の比率については、発症時と再発時に有意差はなく、再発時と CNS 浸潤時において有意に減少がみられた。CNS 浸潤時の骨髄所見と髄液細胞診の所見はほぼ同様であった (Table 2)。核小体の数においては、有意差は認められなかった。

VII. 考 察

本例を要約すると、本例の APL 症例は初診時から PML-RAR α 遺伝子異常のほかに trisomy 8 の染色体異常を有していた。病期の進行とともに新たな付加染色体異常 monosomy 9, 14 がみられ、形態学的変化と関連している可能性が示唆された。新たな付加染色体異常により予後不良因子とされる CD56 を発現し、t(11;17) 型染色体異常をもつ APL と同様の治療抵抗性を獲得したと考えられる⁶⁾。初発と再発時では APL 細胞内の顆粒数に有意差を認め、再発と中枢神経浸潤後ではファゴット細胞数に有意差がみられた。経過を追うごとに形態変化を認めた。

本例は ATRA 治療後髄膜播種を起こしうる文献のリスクファクター^{5,7,8)}として以下のものを有していた。

1. High WBC count at time of diagnosis
2. CNS hemorrhage
3. Expression of CD2, CD11c, CD13, CD34 and/or CD56

in abnormal promyelocytes

4. Differentiation syndrome, concomitant with BM relapse
5. Use of monotherapy-only regimen
6. Use of regimens that exclude cytarabine
7. DIC at presentation
8. A very high LDH level at diagnosis

上記より本例は、かなりの高い確率でもって髄外病変が起こりうることを示している。本例は 2 回目の完全寛解の時期に 2 回クモ膜下出血があった。このことは retrospective に考えれば、すでに APL 細胞が脳血管関門 (brain blood barrier : BBB) を通り抜け、髄膜腔に入っていた可能性が高い^{3,7,9,10)}。

これまでの文献的な考察によれば、当初 ATRA は APL 細胞に対して分化誘導することにより、アポトーシスにいたることでその有効性があると考えられていたが³⁾、本例の

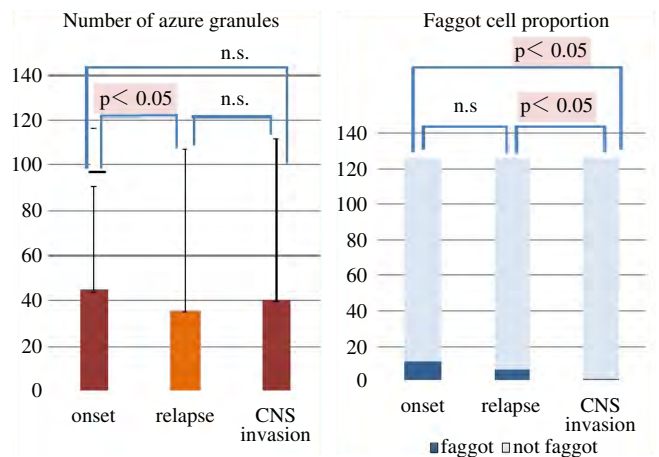


Fig. 1 Comparison of cell images of BM and CSF at 3 stages

Table 2 Statistical comparison of APL cells at 3 stages

	Onset	Relapse	CNS invasion (BM)	CNS invasion (CSF)
Nuclear irregularity	(++)	(++)	(++)	(+++)
Nuclear chromatin	fine granular	fine granular	delicate mesh-like	delicate mesh-like
Nucleolus	1~2	1~2	1~2	1~2
Cytoplasm	weak basophilic	weak basophilic	basophilic	basophilic
Azure granule and number	large granular (+++)	fine granular (+)	fine granular (+++)	fine granular (+++)

a-d : MG staining, $\times 100$.

ように APL に特異的な遺伝子異常が明らかになり, ATRA の作用機序が分子レベルで解明されることとなった. 現時点では, ATRA は APL の発症に重要な PML/RAR α の働きを阻害する分子標的薬であることが明らかとなった. したがって, 完全寛解の証拠として FISH 法や RT-PCR 法で PML/RAR α 融合遺伝子の検出が陰性になれば, 臨床的に完全寛解になったと判断する¹⁾.

さて, 次に問題となるのは, ATRA 投与中に起こるさまざまな副作用である. いわゆる ATRA 症候群であり, これについても ATRA によって分化・成熟した APL 細胞が IL-1 β , IL-6, TNF α 等のさまざまなサイトカインを放出し, capillary leak syndrome を起こすことが原因と考えられている³⁾. さらに重要なことは, APL 細胞が髄膜腔内に侵入する髄膜播種の発症機序であり, これについても ATRA は同時に CD11b, CD13, LFA-1, VLA-4 などの接着因子を upregulate し, IL の作用によりさらに内皮細胞表面に対して VCAM1, ICAM1 などの因子を放出させ, 白血球と同時に APL 細胞を BBB を通過させ, 髄腔内に侵入しようとする報告もある¹¹⁾. したがって, この際関与する要素として, APL 細胞の分化・成熟した APL 細胞が獲得した上記の機序であり, 言い換えれば, ATRA による作用の結果の可能性もある. さらに髄膜播種を起こしうるリスクファクターに APL 細胞に CD2, CD34, CD56 などの幼若化を示すマーカーの存在や, 本例のように myelodysplastic syndrome (MDS) によくみられるとされている trisomy や monosomy を示す染色体異常を併せもつこと²⁾, これがアズール顆粒の変化やファゴット細胞の減少に関与し, 何らかの幼若化(先祖返り)現象が髄腔内という特殊な微少環境内で起こりえたことを示唆する可能性もあり, 興味深いのであるが, 実証にはいたっていない. そこでわれわれは本例の APL 細胞の形態学的変貌について検討してみた. アズール顆粒やファゴット細胞の有意な減少がこれら一連の分化・成熟現象を示唆している一方, 髄腔内の APL 細胞にのみ CD56 の発現がみられたことから, 一種の幼若化現象を示した可能性もある. さらなる症例の積み重ねによる検討が必要と思われる.

VIII. 結 語

脳脊髄液の Pap. 標本のみでは APL の細胞診断は困難で, MG 染色, MPO 染色の併用が有効である. 再発, 抗癌剤治療を繰り返すことにより, 染色体付加異常が変化していき, 染色体異常と形態学的変化との関わりが示唆された.

筆者らは開示すべき利益相反状態はありません.

なお, 本論文の要旨は第59回日本臨床細胞学会春期大会で発表した.

Abstract

Background : Central nervous invasion of acute promyelocytic leukemia (APL) is rare. We report a case of APL tumor cells in cerebrospinal fluid.

Case : A 41-year-old male, who had achieved complete remission (CR) of APL with all-trans retinoic acid and chemotherapy, presented with persistent hemorrhagic diathesis and abnormal cells in a peripheral blood smear. In addition, following two episodes of subarachnoid hemorrhage of unknown etiology with convulsive seizures, magnetic resonance imaging revealed multiple cortical/subarachnoid lesions in the cerebrum. Atypical promyelocytes were cytologically detected in the cerebrospinal fluid, in spite of normal findings from the peripheral blood smear. Based on these findings, the patient was diagnosed as having meningeal involvement from the APL, associated with convulsive attacks. The neurological symptoms were suggesting that the neuropathy was possibly caused by intrathecal infiltration.

Conclusion : Since an extramedullary or intrathecal relapse is extremely rare in APL compared with other types of leukemia, precise cytological evaluations should be performed immediately, when APL patients with CR manifest some neurological symptoms.

文 献

- 1) Swerdlow, S. H., Campo, E., Harris, N. L., et al., eds. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th ed. Geneva : World Health Organization ; 2017. 134-136.
- 2) Kaushansky, K., Lichtman, M. A., Prchal, J. T., et al., eds. Williams Hematology, 9th ed. New York : McGraw-Hill Education ; 2016. 1392-1393.
- 3) 浅野茂隆, 池田康夫, 内山 卓, 監修. 三輪血液病学 第3版. 東京 : 文光堂 ; 2006. 1374-1379.
- 4) 蓮池裕平, 山口浩司, 三井秀紀, 西川嘉郎, 須貝文宣. 急性前骨髄球性白血病の完全寛解後に中枢神経播種をきたした1例. 臨床神経 2016 ; 56 : 273-276.
- 5) Furuya, A., Kawahara, M., Kumode, M., Ohira, Y., Usui, A., Hosoba, S., et al. Central nervous system involvement of acute promyelocytic leukemia, three case reports. Clinical Case Reports 2017 ; 5 : 645-653.
- 6) Mittal, R., Chopra, A., Soni, S., Bakhshi, S., Kumar, R. "Tear drops" in the cerebrospinal fluid : Correct by scatter, but pathognomonic by site. Cytometry B Clin Cytom 2015 ; 88 : 204-206.
- 7) Albano, F., Spacchia, G. Extramedullary disease in acute promyelocytic leukemia : Two-in-one disease. Mediterr J Hematol Infec Dis 2011 ; 3 : e2011066, DOI 10.4084.
- 8) Gajendra, S., Das, R. R., Sharma, R. Isolated central nervous system (CNS) relapse in paediatric acute promyelocytic leukemia : A systematic review. J Clin Diagn Res 2017 ; 11 : XE05-XE08.
- 9) Nadeem, M., Mehmood, S., Khan, N., Mehmood, F. Acute promyelocytic leukemia with early CNS relapse. J Rawalpindi Medical College 2014 ; 18 : 308-309.
- 10) Mishra, J., Gupta, M. Cerebrospinal fluid involvement in acute promyelocytic leukemia at presentation. BMJ Case Rep 2015 ; May 7. Doi : 10.1136/bcr-2014-208418.
- 11) Evans, G. D., Grimwade, D. J. Extramedullary disease in acute promyelocytic leukemia. Leuk Lymphoma 1999 ; 33 : 219-229.

印環細胞様の細胞が集塊で認められた分泌性髄膜腫の1例

大池 里枝 田中 瑞穂 山田 知里 西川 恵理 佐竹 立成

名古屋掖済会病院病理診断科

I. はじめに

分泌性髄膜腫の細胞像として細胞質の空胞内にみられる偽砂粒体の存在が挙げられている^{1,2)}。今回細胞診標本で細胞質内空胞が拡張し、偽砂粒体が顆粒状を示した細胞が多数集塊状に認められたため、印環細胞癌に由来する細胞との鑑別を必要とした症例を経験したので報告する。

II. 症 例

患者は80歳代、女性。20年前から左外側溝に腫瘤を指摘されていたが、圧迫所見が認められないため経過観察されていた。今回けいれんと意識障害がありMRIで圧迫所見、脳浮腫を認め、造影ではdural tail signとよばれる硬膜に沿った尾状の増強像を認めたため腫瘍の摘出術が施行された。

III. 細胞所見

術中迅速組織診断のために提出された組織片で塗抹捺印標本を作製し、Papanicolaou (Pap.) 染色およびメイ・ギムザ染色を行い観察した。繊細な核クロマチンを示す類円形ないし楕円形の核を有す細胞が平面的にあるいは軽度の重積性を示し集塊を形成して認められた。また紡錘形細胞

が平面的に配列して認められ、核の両端は丸みを帯びていた。細胞集塊の中には渦巻き状配列がみられ、細胞には核溝や核内偽封入体を示す細胞が認められた (Photo. 1A)。

また細胞質内に空胞がみられその中に不透明な球状物質 (偽砂粒体) を入れた細胞が認められる一方で、透明感があり、内腔に小顆粒物質を含む拡張した細胞質内空胞のみられる細胞が多く認められた (Photo. 1B)。ギムザ染色では偽砂粒体は青色に顆粒は紫色に染色された。

IV. 組織学的所見

異型に乏しい多稜形細胞が束状ないしシート状に増生し、ところどころで渦巻き状構造が認められた。また径5~15 μ mの好酸性に染色される球状物が多数認められた (Photo. 2A)。これらは細胞質の空胞内に存在しPAS (Periodic acid-Schiff) およびジアスターゼ消化後PAS (d-PAS) 陽性であり、偽砂粒体と考えられた (Photo. 2B)。免疫組織化学的には、CEA (carcinoembryonic antigen)、EMA (epithelial membrane antigen) は球状物、空胞内面に、AE1/AE3は主として空胞内面に陽性を示した。腫瘍細胞のKi-67 indexは1%以下であった。以上より分泌性髄膜腫と診断した。なお偽砂粒体が明瞭でなく細胞質が空胞状の細胞も認められた。

V. 考 察

分泌性髄膜腫は偽砂粒体と呼ばれる細胞質内封入体を有する細胞が認められることを特徴にしているが³⁾、電顕的観察ではこの偽砂粒体は細胞質内の空胞内に存在する無構造物質である⁴⁾。細胞診標本や組織標本では通常不透明な球状物質として報告されているが、その大きさ、形、濃度はそれぞれ非常に異なっている^{1,2,4)}。したがって封入体が顆粒状でその密度が高くなく細胞質内空胞が大きく腫大している場合は、細胞質が透明で、粘液様にみえることもあ

Signet ring cell-like cell clusters in the cytological smears of a secretory meningioma

Rie OIKE, C. T., I. A. C., Mizuho TANAKA, C. T., I. A. C., Chisato YAMADA, C. T., I. A. C., Eri NISHIKAWA, M. D., Tatsunari SATAKE, M. D.

Division of Diagnostic Pathology, Nagoya Ekisaikai Hospital

論文別刷請求先 〒454-8502 名古屋市中川区松年町4の66 名古屋掖済会病院病理診断科 大池 里枝

平成30年6月6日受付

平成30年10月10日受理

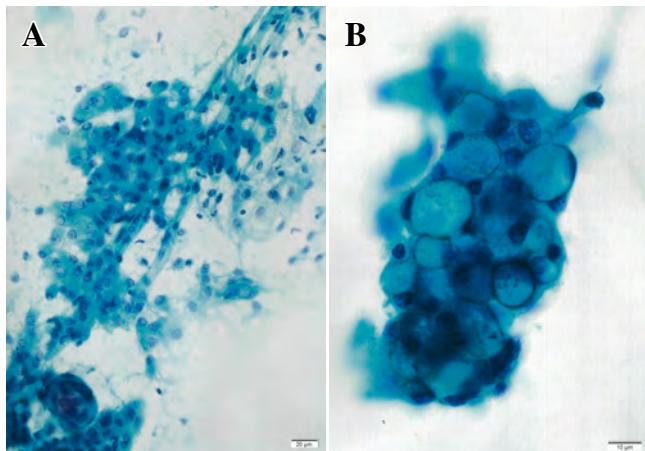


Photo. 1 Cytological features of imprint smears

A : Tumor cells can be seen to slightly overlap each other, having round nuclei with intranuclear inclusion bodies and nuclear grooves. Spindle cells and whorl formation are seen in the upper left and lower right corners, respectively. B : Tumor cells showing intracytoplasmic vacuoles with fine granules and features of signet ring-like cells (A : Pap. staining, $\times 40$; B : Pap. staining, $\times 100$).

りうるであろう。このような細胞は印環細胞癌に由来する細胞との鑑別が必要だが、核クロマチン濃染などの核異型に乏しく鑑別は可能である¹⁾。しかし細胞質内空胞と粘液の鑑別は困難で、空胞内に少数認められる顆粒状物質の存在が通常の粘液と異なる所見かと考えられる。また今回の症例のように印環細胞様の細胞が多数認められる場合は診断が困難な場合があると考えられる。したがって分泌性髄膜腫の細胞診標本中に印環細胞様の細胞が多数存在する場があることを知っておくことがまず大切である。

著者らは開示すべき利益相反状態はありません

Abstract

An 80-year-old woman visited our hospital complaining of consciousness disturbance. MRI revealed an extracerebral mass in the left lateral sulcus. Imprint smears of the resected tumor revealed cell clusters composed of round, polygonal, or spindle cells. Some of these cells or cell clusters showed whorls, intranuclear pseudo-inclusion bodies, or

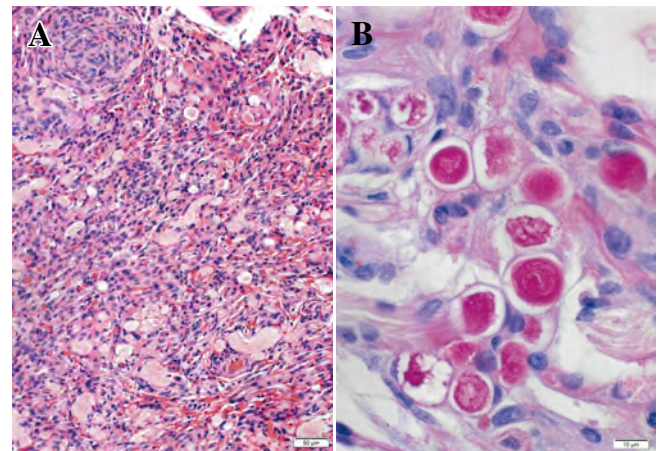


Photo. 2 Histological findings

A : Tumor cells are arranged in sheets with whorl formation and some of them show eosinophilic cytoplasmic inclusions. B : Intracytoplasmic inclusions are PAS-positive and diastase resistant. Their size, shape and density vary (A : HE staining, $\times 20$; B : PAS diastase staining, $\times 100$).

nuclear grooves. These findings were those of ordinary meningiomas, but some other cells showed expanding intracytoplasmic vacuoles, forming cell clusters mimicking signet ring cell (SRC) carcinoma. It was necessary to distinguish these cells from those of metastatic SRC carcinoma, through knowing that SRC-like cells were components of secretory meningioma in imprint cytology.

文 献

- 1) Hinton, D. R., Kovacs, K., Chandrasoma, P. T. Cytological features of secretory meningioma. *Acta Cytol* 1999 ; 43 : 121-125.
- 2) 西田ゆかり, 畑中一仁, 竹中かおり, 舞木公子, 田中和彦. 分泌性髄膜腫の 1 例. *日臨細胞会誌* 2016 ; 55 (1) : 58-59.
- 3) Probst-Cousin, S., Villagran-Lillo, R., Lahl, R., Bergmann, M., Schmid, K. W., Gullotta, F. Secretory meningioma : Clinical, histologic, and immunohistochemical findings in 31 cases. *Cancer* 1997 ; 79 : 2001-2015.
- 4) Meningioma. Burger, P. C., Scheithauer, B. W. *Atlas of Tumor Pathology. Tumors of the central nervous system.* Washington, D. C. : AFIP ; 2007 : 338-352.

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) ならびに人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (文部科学省, 厚生労働省 (平成 26 年 12 月 22 日, 平成 29 年 2 月 28 日一部改正)) 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 (学会誌の発行の後, 電子公開される)。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 は論文末尾, 文献の直前の場所に印刷される。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, μm , 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 30mm 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, 印刷に必要な写真の解像度は, 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, 所属のほかに論文別刷請求先, 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: 12 名以内
調査報告: 10 名以内

症例報告：10名以内

短報：6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。光顕写真（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。電顕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8月一部改定)
(平成6年6月一部改定)	(平成24年4月一部改定)
(平成9年6月一部改定)	(平成26年5月一部改定)
(平成11年6月一部改定)	(平成26年11月一部改定)
(平成21年5月一部改定)	(平成26年12月一部改定)
(平成21年6月一部改定)	(平成27年3月一部改定)
(平成21年11月一部改定)	(平成29年1月一部改定)
(平成22年4月一部改定)	(平成29年11月一部改定)
(平成22年9月一部改定)	(平成30年11月一部改定)
(平成23年3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 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22年12月22日

平成29年2月28日一部改正

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 Ethical Guidelines for Medical and Health Research Involving Human Subjects (Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Ministry of Health, Labour and Welfare, March, 2015), 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 (After publication of the printed journal, the articles will be published electronically). 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.jscc.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/jjscc/>)

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, μm , 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 print size is required for printing 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 12

Investigation reports : no more than 10

Case reports : no more than 10

Brief notes : no more than 6

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 corresponding 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 printer 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)
- (Partial revision November 2018)

Appendix 1. Submission of manuscripts to *Acta Cytologica*

Please go the new *Acta Cytologica* website (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31年~32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)

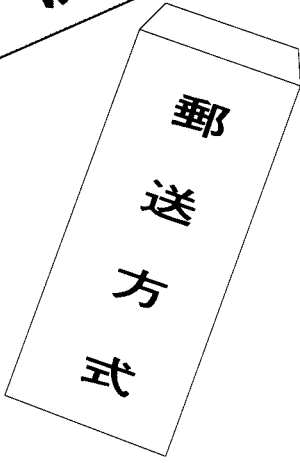


左側：長期間喫煙者の肺



右側：非喫煙者の肺

肺がん予防・早期発見のために たんのげんさ 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



メテカル 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