

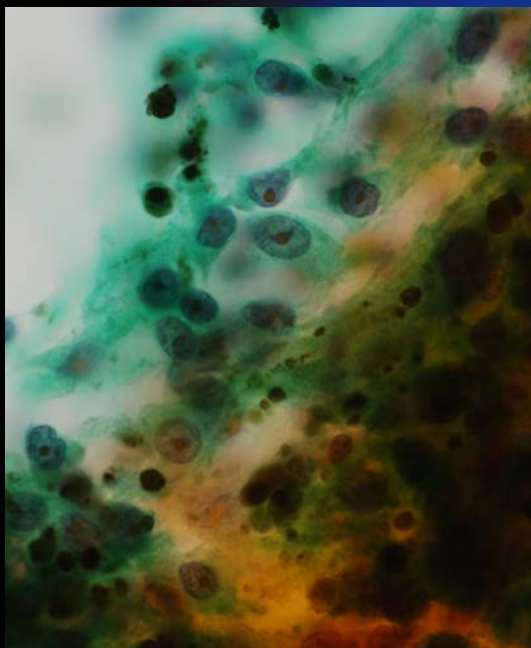
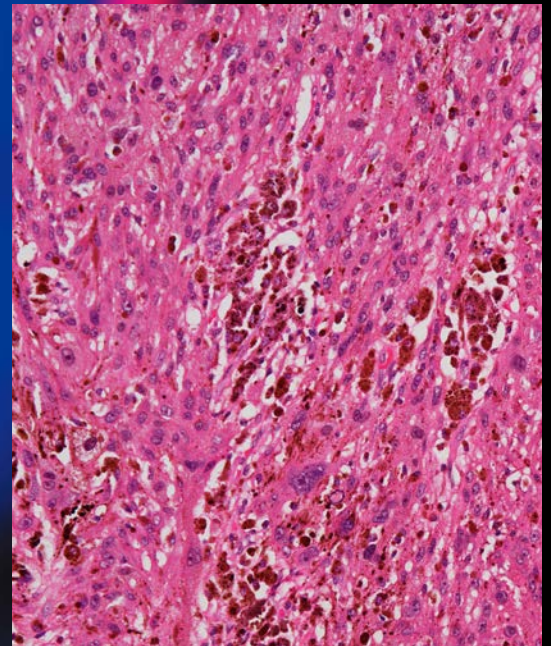
ONLINE ISSN 1882-7233  
PRINT ISSN 0387-1193

日臨細胞誌  
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第59卷 第6号 令和2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.59 No. **6**  
Nov. 2020



## 目 次

巻頭言	前田 一郎
〈総 説〉	
細胞診報告様式の変遷と「癌取扱い規約」	大森赤十字病院検査部 坂本 穆彦 (263)
〈症 例〉	
多発リンパ節転移を認めた著明な扁平上皮分化を伴う子宮体部類内膜癌の 1 例	がん研有明病院婦人科 谷川 輝美・他 (269)
Extremely rare findings of touch imprint cytology for diagnosing in a case of pulmonary tumorlet associated with bronchiectasis—A case report and literature review—	Department of Pathology, Osaka Habikino Medical Center Kyoko Kisa, et al. (273)
肺癌に合併した肺の血管周囲類上皮細胞腫瘍の 1 例	広島大学病院病理診断科 村上 拓也・他 (279)
子宮体部原発扁平上皮癌の 1 例	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪急性期・総合医療センター病理科 立石 愛美・他 (286)
高度なメラニン色素沈着を示した後腹膜原発の血管周囲類上皮細胞腫瘍の 1 例	済生会熊本病院中央検査部病理 木下 史暁・他 (291)
子宮内膜細胞診が診断の契機となった卵巣悪性腫瘍の 2 例	奈良県総合医療センター産婦人科 前花 知果・他 (299)
細胞質内空胞がみられた顎下腺原発扁平上皮癌の細胞学的所見	金沢医科大学病院病理部 古清水千咲・他 (305)
胃神経鞘腫の 2 例——GIST, 平滑筋腫との細胞像の比較検討——	NTT 東日本関東病院臨床検査部 奥山 力也・他 (311)
〈短 報〉	
術後 5 年強を経て髄膜癌腫症で再発した乳腺浸潤性小葉癌の 1 例	独立行政法人国立病院機構別府医療センター臨床検査部・病理診断科 芦田 拓未・他 (318)
液状化検体法で経験した emperipolesis が顕著にみられた Rosai-Dorfman 病の 1 例	藤沢市民病院臨床検査室 能勢英理子・他 (320)
総目次	(322)
索引用語	(326)
投稿規定	(328)
編集委員会	(335)

\*—

## 〈表紙写真〉

メラニン色素沈着を示した後腹膜原発の血管周囲類上皮細胞腫瘍

(左：パパニコロウ染色, 右：H-E 染色) (木下 史暁・他, 左：Photo. 2b, 293 頁, 右：Photo. 5b, 294 頁)

## CONTENTS

Editorial.....Ichiro Maeda

### Review Article

The vicissitudes of the reporting systems for cytodiagnosis and “General Rules for the Description of Cancer”  
Atsuhiko Sakamoto (Dept. of Path. and Lab. Med., Omori Red Cross Hosp., Tokyo) .....(263)

### Clinical Articles

A case of endometrioid carcinoma with marked squamous differentiation and multiple lymph node metastases  
Terumi Tanigawa, et al. (Dept. of Gynecologic Oncology, Cancer Inst. Hosp., Tokyo) .....(269)

Extremely rare findings of touch imprint cytology for diagnosing in a case of pulmonary tumorlet  
associated with bronchiectasis—A case report and literature review—  
Kyoko Kisa, et al. (Dept. of Path., Osaka Habikino Med. Center, Osaka) .....(273)

A case of perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) with lung cancer  
Takuya Murakami, et al. (Dept. of Anatomical Path., Hiroshima Univ. Hosp., Hiroshima) .....(279)

Primary squamous cell carcinoma of the endometrium  
Megumi Tateishi, et al. (Dept. of Path., Osaka General Med. Center, Osaka) .....(286)

A case of perivascular epithelioid cell tumor with marked melanin pigment deposition arising from  
the retroperitoneum  
Fumiaki Kinoshita, et al. (Dept. of Path., Saiseikai Kumamoto Hosp., Kumamoto) .....(291)

Two cases of ovarian cancer detected by endometrial cytology  
Tomoka Maehana, et al. (Dept. of Obst. & Gynecol., Nara Pref. General Med. Center, Nara) .....(299)

Cytopathological findings of primary squamous cell carcinoma of the submandibular gland with  
intracytoplasmic vacuoles  
Chisa Koshimizu, et al. (Dept. of Path., Kanazawa Med. Univ. Hosp., Ishikawa) .....(305)

Two cases of gastric schwannoma-comparison of cytology with GIST and leiomyoma  
Rikiya Okuyama, et al. (Dept. of Clin. Lab., NTT Med. Center Tokyo, Tokyo) .....(311)

### Brief Notes

Cancer cells found in the cerebrospinal fluid more than 5 years after mastectomy for  
invasive lobular carcinoma of the breast  
Takumi Ashida, et al. (Depts. of Lab. Med. and Path., Beppu Med. Center, Oita) .....(318)

A case of Rosai-Dorfman disease with many emperipolesis experienced by liquid-based cytology  
Eriko Nose, et al. (Dept. of Clin. Lab., Fujisawa City Hosp., Kanagawa) .....(320)

Index of Contents.....(322)

Index of Key words.....(326)

Notice to contributors.....(328)

### Cover Photo

Perivascular epithelioid cell tumor with marked melanin pigment deposition arising from the retroperitoneum  
(Left : Pap. stain, Right : H-E stain) (Fumiaki Kinoshita, et al., Left : Photo. 2b, p293, Right : Photo. 5b, p294)



## 巻頭言

Ichiro Maeda

# 前田 一郎

北里大学北里研究所病院病理診断科/北里大学医学部病理学

### ▶ 未来の細胞診断学



日本臨床細胞学会雑誌，令和2年第59巻第6号を発刊した。

本邦でもゲノム医療がスタートし，世界では医療画像に対する深層学習を使用した人工知能（Artificial Intelligence：AI）による解析研究が進んでいる。今後，次世代の細胞診断において，ゲノム診断，AI診断の重要性が増すことは明らかである。

その二つの未来への扉を開く鍵となるのは液状細胞診（liquid-based cytology：LBC）法と考えている。LBC法は，ホルマリン固定パラフィン包埋（Formalin Fixed Paraffin Embedded：FFPE）と検体の固定法が異なり，アルコールによる脱水固定で，DNAの保存がFFPEより良好である可能性がある。また，人の手を介さないで標本作成が可能な点は，施設間差が激しいFFPE処理のHE染色標本よりも，AI診断に向いている可能性が高い。FFPEによる固定を介したHE標本，アルコールによる脱水固定によりLBC法で作成されたパパニコロウ染色標本，どちらが優れているかという点を述べるつもりではない。HE染色もパパニコロウ染色も100年の歴史を生き抜いてきた優れた診断ツールである。双方の良い点，悪い点を把握し，互いに補い総合診断すればよい。

LBC法で採取された細胞診検体をゲノム医療に使用するために問題となることは、『ゲノム診断に活用するためにLBC検体をどの様に扱えば良いのか？』ということである。日本臨床細胞学会のゲノム医療に関する取り組みとして、『ゲノム診療時代における細胞診のあり方検討ワーキンググループ』が立ち上がっており，委員長の森井英一先生（大阪大学大学院医学系研究科病態病理学・病理診断科）と畑中 豊先生（北海道大学病院病理部/病理診断科）を中心として，細胞診検体を用いたゲノム診断の基礎となる研究が，着々と進められている。近いうちに指針が示されるであろう。

細胞診標本を観察し細胞診断する上で必須なことは，背景の細胞像の観察とともに，細胞集塊の厚みを十分に観察することである。この細胞集塊の厚みが，現行のデジタルパノロジーでは問題となる。x-y軸に加えてz軸の撮影が必要であるからである。このことは標本のデジタル化に伴い保存データ量が増すことであり，デジタル標本を解析するにあたり，z軸の画像をどの様に組み込むか？という新たな解析ファクターの増加となる。しかし，LBC法による標本作成で，ガラス標本内の検体面積が減少したこと，年々データを



貯めるストレージの価格は下がってきていること、データの圧縮技術も向上し続けていることなど、データ量の増加問題は近い将来に解決されるであろう。z軸の画像も最もピントが合った部分だけをx-y軸に落とし込むなどの技術も進んでおり、この問題も近いうちに解決されるであろう。

既に、放射線画像に対するAIを使用した解析ソフトは商品化され、市場に輩出されている。病理に関しては上述のデジタルパソロジー画像を用いたAI研究が盛んに行われている。その中には細胞診標本画像の研究も散見される。今後これらの研究は急速に進み、商品化されるであろう。AI解析が得意とする部分と人間が得意とする部分は異なる。この差違を我々は研究を通して経験値を上げる必要がある。我々細胞診断に携わる者はAIを排除するのではなく、受け入れ、AI診断を細胞検査士、細胞診専門医の診断ツールとして使いこなし、共存する必要がある。

LBC検体を使用し、ゲノム診断、AI診断に少しでも役立つ研究を遂行し、その結果を患者様に還元する、これが我々日本臨床細胞学会会員の使命と考える。これらの研究により日本臨床細胞学会会員の皆様、日本臨床細胞学会、および日本臨床細胞学会雑誌の発展を願う。

## 総 説

## 細胞診報告様式の変遷と「癌取扱い規約」

坂本 穆彦

大森赤十字病院検査部

細胞診報告様式はパパニコロウ分類が広く用いられていたが、判定の客観性が問題視されたことなどから、国際的には3段階分類（陰性・疑陽性・陽性）が主流となった。この時点での報告様式は全臓器に共通する内容であった。他方、わが国に目を向けると、国際細胞学会が公にパパニコロウ分類を廃止した後も、子宮頸部では同分類に準拠した日母分類が用いられる時代が続いた。しかしながら、子宮頸部細胞診ベセスダシステム 1988 以降、国際的には新しい流れが生じた。すなわち、臓器ごとに独自の判定区分が作成されるようになった。甲状腺、尿、唾液腺が子宮頸部に続いた。これらの国際動向とわが国の対応を俯瞰しつつ、細胞診が諸臓器の「癌（腫瘍）取扱い規約」にどのように取り入れられてきたかにつき概説する。「癌取扱い規約」は、診療に直接関係している臨床系学術団体と、必要に応じて日本病理学会が編集に加わって刊行されてきた。ここには癌診療にかかわる用語・定義の国内統一基準が記されている。細胞診報告様式は各「癌取扱い規約」に記載されることにより、真の意味での国内標準となる。本稿はその理想に近づくための論考の一助となることを目指している。

**Key words** : Cytopathology, Reporting System, Diagnostic category, Terminologies and definitions, General Rules for the Description of Cancer

## I. はじめに

細胞診報告様式はパパニコロウ Papanicolaou 分類を嚆矢とするが、今日ではベセスダシステム The Bethesda System などのように臓器ごとの報告様式が作成される流れも生じている。他方、各種「癌（腫瘍）取扱い規約」General Rules for the Description of Cancer（以下、「取扱い規約」と略称）は臓器ごとに作られているが、この中には細胞診が記述されているものもある。現在、25 臓器の「取扱い規約」が、関係する学術団体の編集のもとに刊行されている。こ

のうち旧版のみ記載があったものも含めると 15 臓器に細胞診の記載がある。

本稿では細胞診報告様式の変遷を、子宮頸部ベセスダシステム提唱以前の経緯と、その後の状況について述べる。そして細胞診が「取扱い規約」にどのように受容されているかを示す。

筆者は日本臨床細胞学会、日本病理学会の細胞診報告様式や「取扱い規約」に関係する委員会で活動し、わが国の日常診療や検診にとって適した報告様式は何かを模索してきた。いくつかの領域では新しい報告様式が提示されているにもかかわらず、わが国の医療ではパパニコロウ分類がいまだに少なからず用いられているのが現状である。本稿を通して細胞診報告様式の変遷が具体例によって示される。そして、これらの事例の理解がパパニコロウ分類からの脱却の一助となることが期待される。

## II. パパニコロウ分類とその問題点

パパニコロウ分類（クラス Class 分類）は、1941 年にパ

The vicissitudes of the reporting systems for cytodiagnosis and "General Rules for the Description of Cancer"

Atsuhiko SAKAMOTO, M. D., F. I. A. C.

Department of Pathology and Laboratory Medicine, Omori Red Cross Hospital

論文別刷請求先 〒143-8527 東京都大田区中央4の30の1 大森赤十字病院検査部 坂本穆彦

令和2年5月19日受付

令和2年6月22日受理

**Table 1** Papanicolaou Classification (Class IV and V)

Original version (1941)	
Class IV	Atypical cells, few in number
Class V	Atypical cells, numerous or in groups
Revised version (1954)	
Class IV	Cytology strongly suggestive of malignancy
Class V	Cytology conclusive for malignancy

パニコロウ (1883~1962年) によって提唱された。その内容は以下のごとくである<sup>1)</sup>。

クラス I : 異型細胞・異常細胞がない。

クラス II : 異型細胞があるが、悪性の根拠はない。

クラス III : 悪性を疑う細胞があるが、悪性の根拠はない。

クラス IV : 異型細胞が少数。

クラス V : 異型細胞が多数、あるいは集塊をなして出現。

その後、1954年にクラス IV、Vの説明が修正された (Table 1)。すなわち、クラス IV : 悪性を強く示唆する細胞所見、クラス V : 悪性と判定できる細胞所見、と変更された。以降はこの修正版がパニコロウ分類として用いられてきた<sup>2)</sup>。

パニコロウ分類の運用にあたっては、異型細胞や悪性細胞の記述が概念的なものにとどまり、判定における客観性が保てないという問題などが指摘されてきた。このため国際細胞学会 International Academy of Cytology (IAC) は、1968年に学会機関誌 *Acta Cytologica* の投稿にあたってはパニコロウ分類を用いた論文は受理しないと声明した。分類の統一性が保てない (… since no uniformity of classification can be achieved by this system) ことが理由とされた。このことにより、パニコロウ分類は表舞台からおりることになった<sup>3,4)</sup>。

国際的に使用されなくなったパニコロウ分類ではあるが、今日のわが国では少なからず用いられている。さらに日本母性保護医協会 (略称は日母。現: 日本産科婦人科医会) は、パニコロウ分類に準拠した子宮頸部細胞診報告様式 (日母分類) を独自に作成し (1978年)、クラス I~V の判定を行ってきた<sup>5)</sup>。

### III. パニコロウ分類にかわる 3 段階分類

パニコロウ分類が国際細胞学会で否認されたことにより、3段階分類が主流を占めることになった<sup>6)</sup>。

3段階分類のカテゴリーは以下のごとくである。

陰性 negative : 正常あるいは良性

疑陽性 suspicious : 良・悪性の判別ができない

陽性 positive : 悪性

“正常あるいは良性”か、“悪性”かをまずチェックし、これらのいずれかに該当すれば陰性ないし悪性と判定する。その両者の判別が困難な場合は“疑陽性”とする。可能であれば推定診断名を付記する。疑陽性は、一般に再検の対象とされる。

3段階分類は国際的にも国内においても広く用いられている。概念的には、陰性はパニコロウ分類のクラス I、II に、疑陽性はクラス III に、陽性はクラス IV、V に相当する。

### IV. 子宮頸部細胞診ベセスダシステムの登場

子宮頸部細胞診ベセスダシステムは、1989年、米国より公表された<sup>7)</sup>。この新たな報告様式は、各国から大なる衝撃をもって迎えられた。わが国も然りである<sup>8)</sup>。

そこには今までにはない革新的な内容が含まれていた。

i) 検体の適・不適をまず記述する。作製されたスライドガラスが、鏡検による判定に支障があるかないかをチェックする。支障があれば不適検体として扱い、その不具合の理由を記して再検を促す。これにより、判定の精度向上が期待できる。

ii) パニコロウ分類は用いず、独自に作成した判定区分による。意義不明な症例には、意義不明な異型扁平上皮細胞 atypical squamous cells of undetermined significance : ASCUS (後に、意義不明な異型扁平上皮細胞 atypical squamous cells-of undetermined significance : ASC-US, HSIL を除外できない異型扁平上皮細胞 atypical squamous cells-cannot exclude HSIL : ASC-H に 2 分された) というカテゴリーが作られた。

iii) 推定診断名として独自の名称を提唱した。扁平上皮内病変 squamous intraepithelial lesion : SIL がそれである。SIL は低異型度 low grade SIL : LSIL と高異型度 high grade SIL : HSIL に分けられる。

ベセスダシステムは、当初は米国の病理学、細胞学、産婦人科学などの学会や対がん協会に関係のある専門家によるコンセンサス会議 (米国メリーランド州ベセスダの国立癌研究所) で作成されたものである。

その後、2000年に米国以外の多数の専門家も交えたコンセンサス会議がベセスダで開催された。提唱後10年を経た段階で、使用経験に基づきベセスダシステムの再評価がなされた<sup>9-11)</sup>。

その結果、骨子に変更はないが、若干の修正が加わった。前述の ASC-US と ASC-H に 2 分するという方針もここで決定された。

筆者は、日本臨床細胞学会のベセスダシステム改定に関



するワーキンググループの一員としてこの会議に出席した。諸外国, 特に中南米諸国や東アジア・東南アジアの近隣諸国はおしなべて実地臨床にベセスダシステムを使用していることが明らかにされた。わが国では日母分類一色の時代であったので, 彼我の違いを改めて認識させられた。

子宮頸部細胞診ベセスダシステムの登場により, 検体の適・不適の判別が細胞診全領域でも施行される流れになった<sup>12)</sup>。さらに, 報告様式がパパンニコロウ分類や 3 段階分類のように全領域に適用可能なもののほかに, 臓器ごとに独自の報告様式が作成されるという新しい傾向も生じた。子宮頸部のあとは, 甲状腺細胞診ベセスダシステム<sup>13~16)</sup>, 尿細胞診パリスシステム<sup>17)</sup>, 唾液腺細胞診ミラノシステム<sup>18)</sup>と続いた。さらに子宮内膜, 乳腺, 肺のヨコハマシステムなども取り組まれている。

現在は, 臓器ごとの報告様式と, それ以外の臓器での 3 段階分類が併存する時代となった。

### V. 「取扱い規約」の意義

「取扱い規約」はわが国の癌治療における診断・治療に関しての共通の用語と定義を定めることにより, 全国レベルでの医療の質の均霑化を図る目的で作られている (Table 2)。その構成をみると, 基本的には臨床編と病理編からなる。細胞診の記述は臓器により違いがあり, 臨床編のこともあれば病理編のこともある (Table 3)。細胞診は臨床病期決定あるいは最終診断として用いられることもあるが, その扱いは臓器によって異なる。細胞診の記述がない「取扱い規約」もある。

「取扱い規約」に細胞診がどのように取り上げられている

**Table 2** Goals of General Rules for the Description of Cancer

- |                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1) to contribute to continuing investigation and treatment of cancers by applying common terminology, criteria, classifications, and record-keeping. |
| 2) to promote wide acceptance of the concepts and policies in Japan.                                                                                 |

かにつき, 以下に概説する。

### VI. 「取扱い規約」に細胞診判定区分が示されている領域

臓器ごとに独自の判定区分 diagnostic category を設定する動きは, 子宮頸部ベセスダシステムのほかにもいくつかの事例がみられる。そのうち, 「取扱い規約」に明記されているのは子宮頸部, 肺, 乳腺, 甲状腺, 口腔である (Table 4)。

子宮頸部ではわが国で考案された日母分類が廃止され, ベセスダシステムに移行したのは 2012 年である<sup>19,20)</sup>。米国でのベセスダシステム提唱より 20 年以上経過した時点での受け入れであり, 他国のベセスダシステム受容に比べると極めて遅い決定であった。

日母分類では軽度異形成と中等度異形成がしばしば同一のカテゴリーとして扱われた。これらは高度異形成とは峻別されていた。他方, 子宮頸部ベセスダシステムでは, 病変を異程度によってのみではなく, 原因因子としてのヒト乳頭腫ウイルス human papillomavirus (HPV) の亜型の感染状態によって, SIL を軽度と高度に 2 分した。SIL では軽度 SIL (LSIL) と高度 SIL (HSIL) の境界が, 軽度異形成と中等度異形成の境目にある。これは日母分類とベセスダシステムの最大の相違点であった。このことが, わが国の産婦人科医のベセスダシステム受け入れに関しては, 大き

**Table 3** Composition of General Rules for the Description of Cancer

- |                                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1) Clinicopathological findings and treatment :<br>Clinical Stage<br>TNM Classification                          |
| 2) Histological classification :<br>Terminology and definitions<br>Full illustrations with detailed descriptions |
- Cytopathology appears in 1) or 2) in more than half of the monographs of the General Rules for the Description of Cancer.

**Table 4** Original cytodiagnostic category described in the General Rules for the Description of Cancer

Uterine cervix	1987 (1 <sup>st</sup> ed)	Nichibo Classification recommended
	1999 (2 <sup>nd</sup> ed)	Nichibo Classification recommended
	2012 (3 <sup>rd</sup> ed)	The Bethesda System 1988 introduced
		The Bethesda System 1988 recommended
Lung	1987 (3 <sup>rd</sup> ed)	A-E Classification for mass screening
Breast	2004 (15 <sup>th</sup> ed)	fine needle aspiration cytology
Thyroid	2005 (6 <sup>th</sup> ed)	fine needle aspiration cytology
Oral cavity	2019 (2 <sup>nd</sup> ed)	evaluation limited to squamous lesion

なブレーキになっていたものと思われる。

肺は子宮頸部同様に検診が盛んに行われてきた領域である。すでに1978年には肺癌検診の細胞診で用いられる判定区分（A～E分類）が作成され、改定を加えつつ今日にいたっている<sup>21)</sup>。

乳腺・甲状腺領域では同一の判定区分が、日本乳癌学会と日本甲状腺外科学会（現・日本内分泌外科学会）の各担当委員会の合同会議で決定された（Table 5）。乳腺は2004年<sup>22)</sup>、甲状腺は2005年<sup>23)</sup>にそれぞれの「取扱い規約」改定にあわせて公表された。検体を適正・不適正にわけたこと、および疑陽性にあたるカテゴリーを鑑別困難 Indeterminateとした点に特徴がある。その当時の欧州諸国や Papanicolaou Society の基準を参考にして作られた。筆者は日本甲状腺外科学会病理委員会委員長の立場でこの会議に参加した。わが国で盛んに行われている乳腺穿刺吸引細胞診と同一の判定区分を甲状腺細胞診でも使用することは、甲状腺細胞診のさらなる普及のためにも大いにメリットがあると思われた。判定区分としての名称は同一のものを用いるが、その内容は臓器ごとに異なることはいうまでもない。

なお、2008年に甲状腺細胞診ベセスダシステムが公表され、2014年にはWHO組織分類の変更に基づきベセスダシステムが改訂された<sup>24,25)</sup>。それによれば、嚢胞液のみの検体は不適正検体として扱われている。しかしわが国におけ

る検討では、嚢胞液のみの場合は適正検体であり、広義の良性に含まれるとの結果を得ている<sup>26)</sup>。また、わが国では鑑別困難と一括されていたカテゴリーは、ベセスダシステムにならない意義不明および濾胞性腫瘍の2つに分けた（Table 6）。意義不明であれば再検が要請される。濾胞性腫瘍であれば、濾胞腺腫か濾胞癌のいずれかであるという判断であり、再検査は不要である。これにより、Table 5の判定区分は、甲状腺では用いられなくなった（2015年<sup>26)</sup>。乳腺では現在でもTable 5の判定区分が用いられている。

## VII. 「取扱い規約」で3段階分類を採用している領域

3段階分類が「取扱い規約」に採用されたことのある領域はTable 7のごとくである。かつては4臓器であったが、現在は3臓器である。

この中で前立腺は穿刺吸引細胞診が比較的初期に導入された臓器であり、導入当初の前立腺細胞診の臨床的有用性は極めて大きかった。当時の前立腺癌診療では、治療法選択のうえでは腺癌か否かの判定が重要であった。細胞診はその要望に十分対応できる報告がなされていたので、「前立腺癌取扱い規約」初版では、穿刺吸引細胞診での判定結果は針生検組織診と同等の診断的意義をもつと明記された<sup>27)</sup>。

しかしながら、その後の、前立腺治療の進展の中で、治療法に種々の選択肢ができ、その選択のためにはGleason分類が必須とされるようになった。したがって、腺癌の有無のみしか判定できない細胞診はその臨床的有用性を喪失した。その結果、「前立腺癌取扱い規約」第3版では細胞診の項が削除された<sup>28)</sup>。その理由として次のように書かれている。“細胞診に関する事項を削除した。今日では用いられる機会が減少したためである。ただし、穿刺吸引細胞診の診断上の意義は前版と同様であり、組織診に準じて確定診

**Table 5** Diagnostic categories of breast cytology (2004) and thyroid cytology (2005)

Inadequate
Adequate
Normal or benign
Indeterminate
Malignancy suspected
Malignant

**Table 6** Diagnostic categories of thyroid cytology

The Bethesda System 1 <sup>st</sup> ed. (2008)	The General Rules. 6 <sup>th</sup> ed. (2015)
I. Nondiagnostic or Unsatisfactory	• Unsatisfactory • Cyst Fluid*
II. Benign	• Benign
III. Atypia of Undetermined Significance or Follicular Lesion of Undetermined Significance (AUS/FLUS)	• Undetermined Significance
IV. Follicular Neoplasm or Suspicious for a Follicular Neoplasm (FN/SFN)	• Follicular Neoplasm
V. Suspicious for Malignancy (SFM)	• Suspicious for Malignancy
VI. Malignant	• Malignant

\*Adequate specimen : benign lesion

**Table 7** Three-grade system for cytodiagnosis recommended by the General Rules for the Description of Cancer

Prostate	1985 (1 <sup>st</sup> ed):	Fine needle aspiration cytology
	2001 (3 <sup>rd</sup> ed):	Deleated
Ovary	2009 (2 <sup>nd</sup> ed):	Ascitic fluid. Touch smear.
Pancreas	2016 (7 <sup>th</sup> ed):	Pancreatic juice. EUS-FNAC*
Mesothelium	2018 (1 <sup>st</sup> ed):	Body fluid cytology

\*EUS-FNAC : Endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration cytology

**Table 8** Cytological descriptions recommended by the General Rules for the Description of Cancer

Ascitic fluid cytology		
Stomach :	CY0	CY1
Colon :	CY0	CY1
Pancreas :	CYX	CY0 CY1
Uterine body :	Positive	Negative (Suspicious also included)
Ovary :	Clinical Stage (Stage I c, II c, IV)	

Note CYX : cytology not performed

CY0 : negative cytology

CY1 : positive cytology

断として用いられる。”

今日では、卵巣、膣、中皮の「取扱い規約」において3段階分類が推奨されている。

### VIII. 「取扱い規約」に所見記載法が示されている領域

腹水細胞診が施行される胃、大腸、膣、子宮体部、卵巣ではそれぞれ所見の記載法が示されている (Table 8)。CY は cytology を意味している。これらのうち、卵巣では細胞診の判定結果が進行期分類に反映されている。I 期は卵巣内限局発育であるが、腹水細胞診ないし腹水洗浄細胞診が陽性であれば I c 期とされる。同様に骨盤内への進展を認める II 期では、細胞診陽性であれば II c 期とされる。IV 期には癌性胸水陽性も含まれる。

### IX. 「取扱い規約」におけるその他の記載

細胞診の意義については説明されているが、判定区分や所見記載法のない領域としては脳、骨、軟部がある。現在では判定区分や所見記載法が示されているが、前の版にすでに細胞診の意義のみが記述されていたものには子宮体部、卵巣、甲状腺、膣がある。

### X. 「取扱い規約」には掲載されていない細胞診報告様式

「取扱い規約」は現在 25 臓器分が刊行されており、適宜改訂が行われている。最も歴史のある「取扱い規約」は胃癌で、1962 年に初版が作成された。第 4 版 (1965 年)<sup>29)</sup>より現行のスタイルのモノグラフとして刊行され、その後は他臓器も同様の様式で作られている。「胃癌取扱い規約」には胃生検組織診に用いられるグループ分類があり、グループ 1~5 に分けられる。これはパパニコロウ分類 (クラス分類) がモデルになったといわれている。現在のグループ 3 は腺腫 adenoma (良性腫瘍) とされているが、オリジナルのグループ分類ではグループ 3 は良・悪性判定不能、いわ

ば疑陽性として運用されていた。

子宮頸部、甲状腺と続いたベセスダシステムの次に作成された尿細胞診パリスシステム<sup>17)</sup>は、尿路上皮関連の「取扱い規約」には触れられていない。唾液腺ミラノシステム<sup>18)</sup>も同様である。

なお、日本臨床細胞学会は 2015 年に各臓器の細胞診ガイドラインを刊行した<sup>30~34)</sup>。ここには学会内の委員会が推奨する細胞診報告様式が掲載されている。これらが実効性をもつためには、次のステップとして関連のある臨床系の学会や日本病理学会の同意を得る作業が必要とされる。

### XI. おわりに

現在のわが国においては、子宮頸部、肺、乳腺、甲状腺、口腔の 5 臓器で、関係各学会が作成した臓器特異的な細胞診報告様式が示されており、「取扱い規約」にも記載されている。その他の臓器でも 3 段階分類が推奨されている事例がある。本稿ではパパニコロウ分類およびそれ以降の細胞診報告様式の流れと、それらがどのように「取扱い規約」に反映されているかについて述べた。

臓器別の判定区分にせよ、3 段階分類にせよ、各臓器ではそのいずれかを細胞診報告様式として用いることが当たり前の状況になることを近未来に期待したい。パパニコロウ分類からの脱却が完遂されなければ、わが国の細胞診は国際水準に達したとは言いきれないであろう。

著者には開示すべき利益相反状態はありません。

本稿の要旨は、第 51 回日本臨床細胞学会総会 (春期大会) (2010 年 5 月、横浜) での会長講演「癌取扱い規約と細胞診」にて発表した。

### Abstract

Concerning the reporting systems for cytodiagnosis after Papanicolaou classification, the 3-grade system (negative, suspicious, positive)

has been well accepted around the world. However, The Bethesda System for cervical cytology 1988 had a great impact on the cytology reporting systems for other organs. Then, the organ-limited, original reporting systems appeared for cytological examinations of the thyroid, urine and salivary glands. At this moment, new formats for reporting the results of cytology are being prepared for publication in the endometrium, breast and lung. In the Japanese "General Rules," standardized terminologies and definitions are described as a nationwide standard for diagnosis and treatment of cancer. Cytodiagnoses for 15 organs are included in the "General Rules." The reporting systems of cytodiagnosis should be described in every "General Rules" for being recognized as a nationwide standard. This article describes the international and domestic history and changes in the reporting systems for cytodiagnosis, in an attempt to promote the discussions and negotiations for making cytodiagnosis take in "General Rules".

## 文 献

- 1) Papanicolaou, G. N. Atlas of Exfoliative Cytology, Cambridge : Harvard Univ. Press : 1958.
- 2) Koss, L. G. Koss Diagnostic Cytology and its Histologic Bases, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilking ; 2006.
- 3) 田嶋基男. 細胞判定および判定基準. 日本病理学会, 編. 病理技術マニュアル6 細胞診とその技術. 東京 : 医歯薬出版 ; 1981 : 83-92.
- 4) 水口國雄. 脱 "パパニコロウ分類" の動きと報告様式の再構築. 臨床検査 2000 ; 44 : 1169-1172.
- 5) 日本母性保護医協会. 細胞診クラス分類と組織型との対応. 日本母性保護医協会 : 研修ノート No. 11 子宮がん検診—細胞診コルボスコピー. 東京 : 日本母性保護医協会 ; 1978.
- 6) 坂本穆彦. ポスト・パパニコロウの時代. 臨床検査 2000 ; 44 : 1161-1162.
- 7) National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnosis. JAMA 1989 ; 262 : 931-934.
- 8) 野澤志朗. ベセスダシステム検討小委員会報告書—ベセスダシステムの本邦における対応について. 日臨細胞会誌 1993 ; 32 : 1166-1168.
- 9) Solomon, D., Davey, D., Kurman, R. The 2001 Bethesda System : terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002 ; 287 : 2114-2119.
- 10) 坂本穆彦. 細胞診の判定基準—ベセスダシステム—. Medical Technology 2003 ; 31 : 525-528.
- 11) 坂本穆彦. ベセスダシステム概説. 臨床検査 2010 ; 54 : 111-117.
- 12) 坂本穆彦, 編. 子宮頸部細胞診ベセスダシステム運用の実際. 東京 : 医学書院 ; 2010.
- 13) Baloch, Z. W., Cibas, E. B., Clark, D. P. The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference : a summation. Cytojournal 2008 ; 5 : 6
- 14) Baloch, Z. W., LiVolsi, V. A., Asa, S. L., Rosai, J., Merino, M. J., Randolph, G., et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. Diagn Cytopathol 2008 ; 36 (6) : 425-437.
- 15) Cibas, E. S., Ali, S. Z. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. Am J Clin Pathol 2009 ; 132 : 658-665.
- 16) 坂本穆彦, 監訳. 甲状腺細胞診ベセスダシステム. 東京 : シュプリンガー・ジャパン ; 2011.
- 17) Rosenthal, D. L., Wojcik, E. M., Kurtycz, D. F. I., eds. The Paris System for Reporting Urinary Cytology. Switzerland : Springer ; 2016.
- 18) Faquin, W. C., Rossi, E. D., eds. The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology. Switzerland : Springer ; 2018.
- 19) 日本産婦人科医会. ベセスダシステム 2001 準拠子宮頸部細胞診報告様式の理解のために. 東京 : 日本産科婦人科医会 ; 2008.
- 20) 坂本穆彦, 編. 子宮頸部細胞診運用の実際. ベセスダシステム 2014 準拠, 第2版. 東京 : 医学書院 ; 2017.
- 21) 日本肺癌学会, 編. 肺癌取扱い規約. 初版. 東京 : 金原出版 ; 1978.
- 22) 日本乳癌学会, 編. 乳癌取扱い規約. 第15版. 東京 : 金原出版 ; 2004.
- 23) 甲状腺外科研究会, 編. 甲状腺癌取扱い規約. 第6版. 東京 : 金原出版 ; 2005.
- 24) 坂本穆彦, 監訳. 甲状腺細胞診報告様式ベセスダシステム, 第2版. 東京 : 丸善出版 ; 2019.
- 25) 坂本穆彦, 編. 甲状腺細胞診アトラス. 報告様式運用の実際. 東京 : 医学書院 ; 2019.
- 26) 日本甲状腺外科学会, 編. 甲状腺癌取扱い規約. 第7版. 東京 : 金原出版 ; 2015.
- 27) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 編. 泌尿器科・病理 前立腺癌取扱い規約. 第1版. 東京 : 金原出版 ; 1985.
- 28) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 編. 泌尿器科・病理 前立腺癌取扱い規約. 第3版. 東京 : 金原出版 ; 2001.
- 29) 胃癌研究会, 編. 外科・病理 胃癌取扱い規約. 第4版. 東京 : 金原出版 ; 1965.
- 30) 日本臨床細胞学会, 編. 細胞診ガイドライン 1. 婦人科・泌尿器. 東京 : 金原出版 ; 2015.
- 31) 日本臨床細胞学会, 編. 細胞診ガイドライン 2. 乳腺・皮膚・軟部骨. 東京 : 金原出版 ; 2015.
- 32) 日本臨床細胞学会, 編. 細胞診ガイドライン 3. 甲状腺・内分泌・神経系. 東京 : 金原出版 ; 2015.
- 33) 日本臨床細胞学会, 編. 細胞診ガイドライン 4. 呼吸器・胸腺・体腔液・リンパ節. 東京 : 金原出版 ; 2015.
- 34) 日本臨床細胞学会, 編. 細胞診ガイドライン 5. 消化器. 東京 : 金原出版 ; 2015.

## 症 例

## 多発リンパ節転移を認めた著明な扁平上皮分化を伴う 子宮体部類内膜癌の1例

谷川 輝美<sup>1)</sup> 的田 眞紀<sup>1)</sup> 野村 秀高<sup>1)</sup> 岡本三四郎<sup>1)</sup>  
 金尾 祐之<sup>1)</sup> 杉山 裕子<sup>2)</sup> 高澤 豊<sup>3)</sup> 竹島 信宏<sup>1)</sup>  
 がん研有明病院婦人科<sup>1)</sup>, 同 細胞診断部<sup>2)</sup>, 同 病理部<sup>3)</sup>

背景：扁平上皮分化を伴う類内膜癌では、悪性の扁平上皮分化を伴うこともある。今回、子宮体部の扁平上皮癌が疑われたが、術前の内膜細胞診で著明な扁平上皮分化を伴った子宮体部類内膜癌と診断しえた症例の細胞像・病理像および臨床像を検討した。

症例：52歳，未経産。前医での子宮内膜細胞診は陽性，内膜組織診は扁平上皮癌であり子宮体部原発の扁平上皮癌が疑われ当院へ紹介された。当院での細胞診では多数の扁平上皮細胞と不規則重積を示す腺系を疑う悪性細胞集塊が認められたため，扁平上皮への分化を伴う類内膜癌が疑われた。MRI検査では子宮体部に腫瘍を認め，PET-CT検査では多発リンパ節転移が疑われた。子宮体癌の診断で手術が行われた。摘出子宮の病理診断は，扁平上皮分化を伴う類内膜癌（grade 2）で，大部分は角化を伴う扁平上皮癌成分からなり，ごく一部に腺癌成分が認められた。多発リンパ節転移を認め，扁平上皮癌成分が転移していた。術後8ヵ月目に多発リンパ節転移で再発した。

結論：今回，著明な扁平上皮分化を伴った子宮体部類内膜癌を経験した。扁平上皮癌成分がリンパ節へ転移しており，早期に再発し予後不良であった。

**Key words** : Uterine corpus cancer, Endometrioid carcinoma with squamous differentiation, Squamous cell carcinoma, Lymph node metastases

### I. 緒 言

扁平上皮分化は子宮内膜上皮化生の一つであり，子宮内

膜増殖症や類内膜癌の中にも認められる。炎症後，ホルモン療法後に認められることもある<sup>1)</sup>。

今回，著明な扁平上皮分化を伴った子宮体部類内膜癌と診断され，扁平上皮癌成分がリンパ節に多発転移していた症例の臨床像，細胞像，病理像について報告する。

### II. 症 例

52歳，未経産。月経不順のため前医を受診した。子宮内膜細胞診は陽性で扁平上皮系の異常を認めた。子宮頸部組織診は軽度異形成，内膜組織診は扁平上皮癌であり子宮体部原発の扁平上皮癌が疑われ当院へ紹介された。

陰鏡診で陰分泌物は血性，子宮頸部は肉眼的に異常なかった。内診所見で子宮は超鶏卵大，両側付属器は触知しなかった。MRI検査では子宮底部に3 cm 大の腫瘍があり，

A case of endometrioid carcinoma with marked squamous differentiation and multiple lymph node metastases

Terumi TANIGAWA<sup>1)</sup>, M. D., Maki MATODA<sup>1)</sup>, M. D., Hidetaka NOMURA<sup>1)</sup>, M. D., Sanshiro OKAMOTO<sup>1)</sup>, M. D., Hiroyuki KANAOKA<sup>1)</sup>, M. D., Yuko SUGIYAMA<sup>2)</sup>, M. D., Yutaka TAKAZAWA<sup>3)</sup>, M. D., Nobuhiro TAKESHIMA<sup>1)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Department of Gynecologic Oncology, <sup>2)</sup>Department of Cytology, <sup>3)</sup>Department of Pathology, Cancer Institute Hospital

論文印刷請求先 〒135-8550 東京都江東区有明3の8の31 がん研有明病院婦人科 谷川輝美  
 平成31年1月23日受付  
 平成31年4月12日受理



**Photo. 1** Magnetic resonance imaging (T2-weighted image, sagittal section)  
There is a mass measuring 3 cm in diameter in the uterine anterior wall (arrow). Invasion of more than half the thickness of the myometrium is observed: invasion observed near the serous membrane.



**Photo. 2** [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography  
The findings are suggestive of multiple metastases from the right pelvis to the paraaortic lymph nodes (arrow).

1/2以上の筋層浸潤が疑われた(Photo. 1)。PET-CT検査では右外腸骨、右総腸骨、傍大動脈リンパ節に集積を認め、多発リンパ節転移が疑われた(Photo. 2)。術前の血液検査および生化学検査の所見は異常なく、腫瘍マーカーはSCC 1.9 ng/ml (基準値 1.5 ng/ml 以下)、CA125 37.1 U/ml (基準値 35.0 U/ml 以下)、CA19-9 51.0 U/ml (基準値 37.0 U/ml 以下)、CEA 3.1 ng/ml (基準値 5.0 ng/ml 以下)であった。

細胞診所見では、背景は壊死性、血性で好中球が散見された。角化異常を示す形状不整な扁平上皮系の核異常細胞を散在性に多数認めた。細胞質は紡錘形で、オタマジャクシ型細胞など奇怪な形状の細胞を認めた。核型は不整、クロマチンは粗造で濃染傾向を認めた(Photo. 3a)。扁平上皮系の核異常細胞に混じって、微細なクロマチンと、明瞭な核小体を認める腺系を疑う不規則重積性細胞集塊も認めた(Photo. 3b)。以上の所見より、当院での細胞診は陽性で扁平上皮への分化を伴う類内臓腺癌と推定された。前医の子宮内膜組織診では扁平上皮癌を疑う細胞を少量認め、腺癌成分は認めなかった。

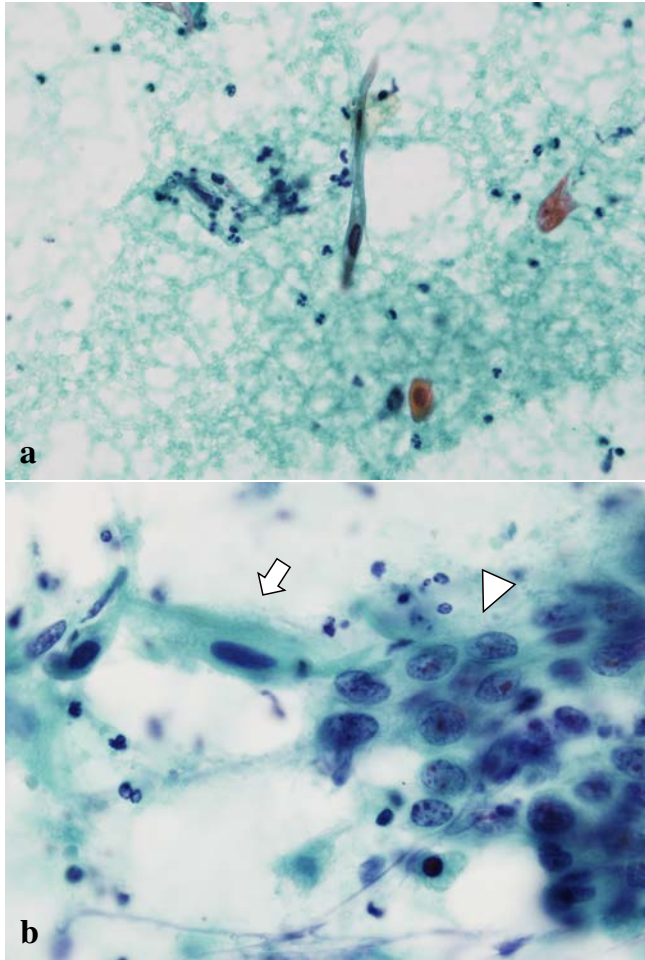
子宮体癌の診断で準広汎子宮全摘術、両側付属器摘出術、骨盤および傍大動脈リンパ節郭清が行われた。子宮の肉眼所見は子宮底部に約3 cm大の腫瘤を認め、1/2以上の筋層浸潤を認めた。摘出子宮の病理診断は、扁平上皮分化

を伴う類内臓癌 (grade 2) で、大部分は角化を伴う扁平上皮癌成分からなり、ごく一部に腺癌成分が認められた(Photo. 4)。左付属器への転移を認め、腺癌成分が転移していた。リンパ節への転移は61個摘出したリンパ節の13個に認められた。リンパ節へは扁平上皮癌成分が転移していた(Photo. 5)。本人の希望で術後補助化学療法は行わなかった。術後8ヵ月目に多発リンパ節転移で再発し、13ヵ月目に多発脳転移のため放射線治療および化学療法を行った。術後2年1ヵ月で原病死した。

### III. 考 察

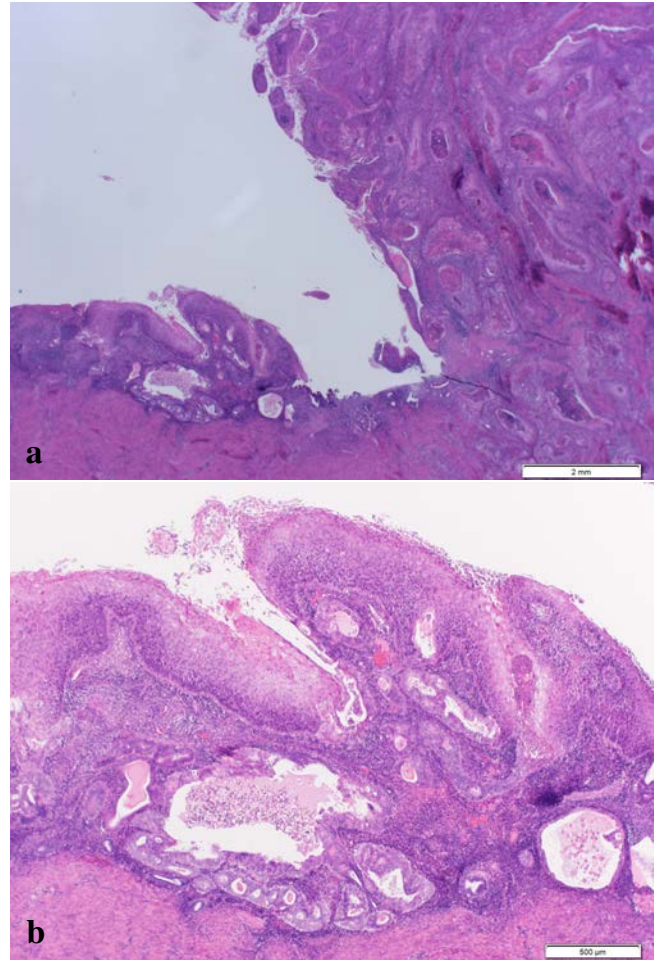
扁平上皮分化を伴う類内臓癌はWHO分類(2014)では良性または悪性の形態を示す扁平上皮への分化が顕著にみられる子宮内膜癌であり、類内臓癌の10~25%にみられるとされている<sup>2)</sup>。扁平上皮分化の病理所見として癌真珠の形成、細胞間橋もしくは豊富な充実部、多角形の形、厚い好酸性の細胞質、明瞭な細胞辺縁などがある。また扁平上皮分化の部分ではgrade決定のための充実部には含まれないとされている<sup>3)</sup>。

子宮内膜の細胞診で扁平上皮細胞を認めた場合、子宮頸部病変の混入、子宮魚鱗癬、扁平上皮化生、子宮体部原発



**Photo. 3** Endometrial cytology

a : The background is bloody, and there are large morphologic squamous epithelial cells that are irregular in shape, with mild nuclear densification (Papanicolaou staining, magnification 40×). b : Atypical squamous cells (arrow) and a cluster of malignant cells that were suspected as being glandular cells (triangle) are observed (Papanicolaou staining, magnification 100×).



**Photo. 4** Histopathological findings of the tumor in the uterine body

a : The squamous cell carcinoma component with keratinization accounted for 95% of the total tumor area (Hematoxylin Eosin staining, magnification 4×). b : The findings are suggestive of endometrioid carcinoma, with a cribriform, funicular, honeycomb-like structure in some part (Hematoxylin Eosin staining, magnification 10×).

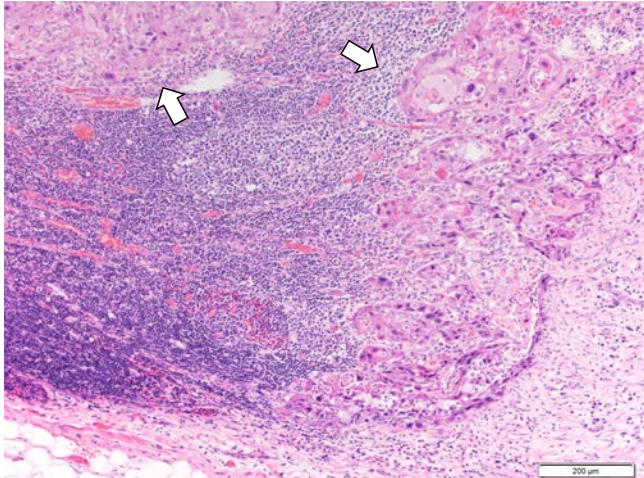
の扁平上皮腫瘍などが考えられる。扁平上皮化生が子宮内膜の表層を置換している状態は子宮魚鱗癬と呼ばれ、閉経後の子宮体部、子宮留膿症に続発することがある。子宮魚鱗癬は良性病変である<sup>1)</sup>。

子宮内膜細胞診で扁平上皮系の異型細胞が認められる場合、子宮体部原発の扁平上皮癌が鑑別疾患の一つとして挙げられる。子宮体部原発扁平上皮癌は非常にまれであり、全内膜癌の0.1%との報告がある<sup>4)</sup>。診断基準として①内膜に腺癌が共存しない、②腫瘍と頸部の重層扁平上皮に連続性がない、③子宮頸部に扁平上皮癌が存在しないという条件を満たすものと定義されている。1975年のWHO分類では、細胞間橋と角化が認められるという所見が加えられている<sup>5)</sup>。しかし、2014年のWHO分類では扁平上皮癌は削

除されており、削除された理由は記載されていない<sup>3)</sup>。

以前は扁平上皮分化に異型を認めない場合は腺棘細胞癌、異型を認める場合は腺扁平上皮癌と分類されていたが、現在は両者を合わせて扁平上皮分化を伴う類内膜癌とされている。Zainoらの報告では、456例の扁平上皮分化を伴う類内膜癌の検討において、腺扁平上皮癌は69例(15%)であった<sup>6)</sup>。扁平上皮成分の良悪性で予後に差はないとされている<sup>6,7)</sup>。しかし、扁平上皮分化を伴う類内膜癌の扁平上皮成分が転移した症例の報告もあり1例は肺、1例は後腹膜、1例は皮膚への転移を認めたと報告されている<sup>8-10)</sup>。今回の症例は扁平上皮癌成分が多発リンパ節転移していた。

今回の症例においては子宮内膜細胞診に異型を伴う扁平



**Photo. 5** Lymph node metastasis (Hematoxylin Eosin staining, magnification 40×)  
Metastasis of the squamous cell carcinoma component (arrows).

上皮系の細胞を認め、扁平上皮癌を推定する細胞診所見であった。しかし、少数の核異型および構造異型を伴う腺系の細胞を認めたため扁平上皮分化を伴う類内膜癌と診断された。組織診では腫瘍の大部分が扁平上皮化生であり、ごく一部に類内膜癌が認められる所見であった。そのため細胞診所見も多くの細胞が扁平上皮細胞であり、腺細胞はごく一部に認められたと考えられた。

今回、著明な扁平上皮分化を伴った子宮体部類内膜癌を経験した。本例は、前医では子宮体部原発の扁平上皮癌が疑われていたが、当院での細胞診検査でごくわずかではあったが腺癌を認めたため、術前に扁平上皮化生を伴う類内膜癌と診断することができた。本例のように腺癌成分が少なく、扁平上皮化生が子宮内膜表面を覆うように認められる場合は子宮内膜細胞診での診断が困難である。しかし、注意深い観察により腺系の異常を認めることが可能であった。臨床経過においては扁平上皮癌成分がリンパ節へ転移しており、早期に再発し予後不良であった。

利益相反の開示：開示すべき利益相反状態はありません。

### Abstract

**Background** : Endometrioid carcinoma may be accompanied by malignant squamous differentiation. We report a case of endometrioid carcinoma with prominent squamous differentiation in which the diagnosis was made by preoperative endometrial cytology.

**Case** : A 52-year-old nulliparous postmenopausal woman was referred to our hospital with suspected squamous cell carcinoma of the endometrium, and diagnostic endometrial cytology at our hospital

revealed numerous squamous cells and a cluster of malignant cells that were suspected as being glandular cells. Hence, endometrioid carcinoma with squamous differentiation was suspected. Magnetic resonance imaging revealed a tumor in the uterine body, and multiple lymph node metastases were suspected based on the findings of [18F]-fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography. Surgery was performed under the diagnosis of endometrial cancer. Histopathological examination of the resected tumor of the uterine body confirmed the diagnosis of endometrioid carcinoma with squamous differentiation. Multiple lymph node metastases were observed, and the squamous cell carcinoma component had metastasized. The patient showed relapse with multiple lymph node metastases 8 months post-surgery.

**Conclusion** : We encountered a case of endometrioid carcinoma of the uterine body with squamous differentiation. The patient showed a poor prognosis with metastasis of the squamous cell carcinoma component to the lymph nodes and early recurrence.

### 文 献

- 1) 石倉 浩, 本山悌一, 森谷卓也, 手島伸一. 子宮腫瘍病理アトラス. 東京: 文光堂; 2007. 240.
- 2) Zaino, R. J. Conventional and novel prognostic factors in endometrial adenocarcinoma : A critical appraisal. *Pathology Case Reviews* : 2000 ; 5 : 138-152.
- 3) Kurman, R. J., Carcangiu, M. L., Herrington, C. S., Young, R. H., eds. WHO classification of tumours of female reproductive organs. Lyon : IARC Press ; 2014.
- 4) Abeler, V., Kjørstad, K. E. Endometrial squamous cell carcinoma : Report of three cases and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1990 ; 36 : 321-326.
- 5) Paulsen, H. E., Taylor, C. W. Histological typing female genital tract tumors. No. 13. International Histological Classification of Tumors. Geneva : World Health Organization ; 1975.
- 6) Zaino, R. J., Kurman, R., Herbold, D., Gliedman, J., Bundy, B. N., Voet, R., et al. The significance of squamous differentiation in endometrial carcinoma. Data from a Gynecologic Oncology Group study. *Cancer* 1991 ; 15 : 68 (10) : 2293-2302.
- 7) Pekin, T., Yildizhan, B., Eren, F., Pekin, O., Yildizhan, R. Adenocarcinoma, adenoacanthoma, and mixed adenosquamous carcinoma of the endometrium. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001 ; 22 (2) : 151-153.
- 8) Utsugi, K., Motoyama, T., Suzuki, N., Sugiyama, Y., Takeshima, N. Endometrium-limited endometrioid adenocarcinoma and lung metastasis with unusual hyaline globules. *Eur J Gynaecol Oncol* 2018 ; 39 : 496-499.
- 9) Liu, X., Saiki, N., Kohno, A., Fujioka, M., Hirabayashi, K., Komori, T., et al. Retroperitoneal squamous cell carcinoma : metastasis from uterine endometrial carcinoma? *Radiat Med* 2000 ; 18 (4) : 267-271.
- 10) Dekker, K. S., van der Linden, P. J., Stenfort Kroese, M. C., Hofstee, N. Cutaneous metastases of endometrial adenocarcinoma with squamous cell differentiation. *Obstet Gynecol* 1999 ; 93 : 842.



## 症 例

# Extremely rare findings of touch imprint cytology for diagnosing in a case of pulmonary tumorlet associated with bronchiectasis

—A case report and literature review—

Kyoko KISA, C.T., I.A.C., Kenta KAJIO, C.T., I.A.C., Masako ONISHI, C.T., I.A.C., Sigekatsu OYAMA,  
C.T., J.S.C., Kayo UEDA, M.D., M.I.A.C., Kunimitsu KAWAHARA, M.D., M.I.A.C.

Department of Pathology, Osaka Habikino Medical Center

**Background** : Pulmonary tumorlet (PT) is a non-neoplastic proliferative lesion of the neuroendocrine cells along the bronchial basement membrane, and is often associated with bronchiectasis. To the best of our knowledge, there are only two previous reports of the cytological characteristics of PT. Herein, we report an extremely rare case in which we used touch imprint cytology for the diagnosis of PT associated with bronchiectasis.

**Case** : A 70-year-old woman was admitted to our hospital with a history of hemoptysis. Chest computed tomography (CT) showed consolidation of a homogeneous nodular opacity in the right pulmonary middle lobe, measuring 10 mm in diameter. We prepared a touch imprint cytology sample using the surgically resected pulmonary specimen. Cytologically, the lesion was provisionally diagnosed as a typical carcinoid (TC). Histopathology indicated bronchiectasis as the background underlying pulmonary condition. Immunohistochemistry showed positive staining of the lesion for CD56, chromogranin A, synaptophysin, and thyroid transcription factor (TTF-1). The Ki-67 index was less than 1%. Based on the above findings, the lesion was finally diagnosed as PT associated with bronchiectasis.

**Conclusion** : In this case, the diagnosis of PT could be established by histopathology and immunohistochemistry. It is difficult to distinguish PT from TC based solely on the cytological findings, because of similarities in the cell morphologies between the two conditions. Detection of bronchiectasis in the background lung and hypocellularity of the cytological smear, in addition to an awareness of PT, is useful for the cytological diagnosis of PT.

**Key words** : Pulmonary tumorlet, Touch imprint cytology

## I. Introduction

Pulmonary tumorlet (PT) is a non-neoplastic proliferative lesion of the neuroendocrine cells along the bronchial basement membrane. It is characterized by a female preponderance and is usually encountered in patients between 60 and 70 years of age<sup>1)</sup>. PT is often discovered incidentally, and is most frequently associated with bronchiectasis<sup>2)</sup>. However, to the best of our knowledge, the cytological characteristics of PT have been described only in two previous reports<sup>3,4)</sup> in

論文別刷請求先 〒583-8588 大阪府羽曳野市はびきの3の7の1  
独立行政法人大阪府立病院機構大阪はびきの医療センター病理診断  
科 河原邦光

平成31年3月17日受付

平成31年4月2日受理

the English-language literature. PT may be mistaken for epithelial or mesenchymal tumors, including typical carcinoid (TC), small cell carcinoma (SCC), or spindle-cell sarcoma of low-grade malignancy. In this paper, we present an extremely rare case of PT, in which we used touch imprint cytology, in an attempt to diagnose PT associated with bronchiectasis.

## II. Case Report

### 1. Clinical findings

A 70-year-old female patient, who had smoked about 20 cigarettes a day for 33 years, was admitted to our hospital with a 4-month history of persistent hemoptysis. Chest computed tomography (CT) showed a nodular lesion in the right pulmonary middle lobe, that measured 10 mm in diameter (Photo. 1). Bronchoscopy revealed no abnormal findings and the serum tumor marker levels were within normal range. In addition, bronchial brushing cytology from the pulmonary nodular lesion was negative for neoplasm. Nevertheless, a right middle lobectomy was performed, since there was a strong clinical suspicion of pulmonary neoplasm. We then used the surgically resected pulmonary specimens to prepare touch imprint cytology samples from the cut-surface of the nodular lesion.

### 2. Cytological findings

The imprint smears showed hypocellularity and revealed a few loose cell clusters of atypical small round cells and occasional spindle-shaped cells.

Necrosis and hemorrhage were absent in the smear background. There was no evidence of any glandular structures or molding (Photo. 2). The atypical cells had centrally located nuclei with high nucleus-to-cytoplasm ratios. The atypical cells had scanty, pale-staining or partially cyanophilic cytoplasm, but the single cells often contained no cytoplasm at all. The cells had ill-defined borders with thin and smooth nuclear membranes. The nuclear chromatin was finely to coarsely granular (i. e., a "salt-and-pepper" pattern of chromatin). The nucleoli were small and inconspicuous (Photo. 3a), with a focal rosette-like arrangement of the cells (Photo. 3b). The cells resembled TC cells; therefore, based on these cytological findings alone, we could not make a diagnosis of PT.

### 3. Macroscopic and histopathological findings (Photo. 4)

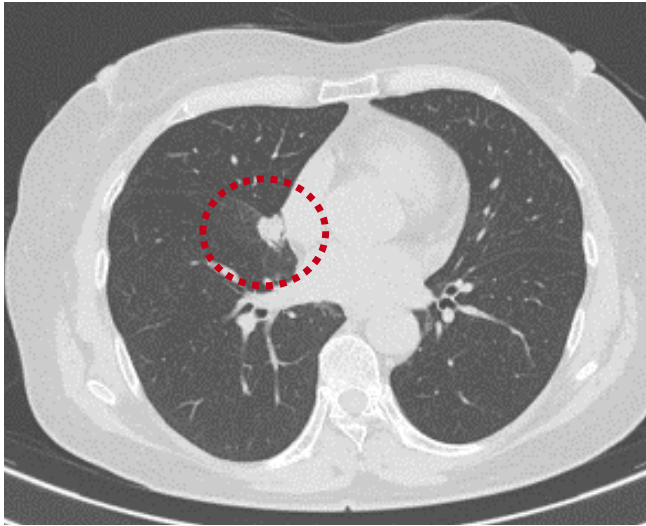
The cut-surface of the resected lung lobe showed the

fibrous lesion with an undefined margin, that was whitish in color. The background lung revealed bronchiectasis. Many small epithelial cell clusters, less than 1 mm in diameter, were recognized within a fibrous stroma in the pulmonary lesion, along the bronchial basement membrane (Photo. 5a). The clusters were composed of uniformly arranged small, oval and spindle-shaped cells with a small amount of eosinophilic cytoplasm. The nuclei had thin nuclear membranes and the chromatin was finely granular (Photo. 5b, c). Immunohistochemistry revealed positive staining for CD56 (Photo. 6a), chromogranin A (Photo. 6b), synaptophysin (Photo. 6c) and thyroid transcription factor (TTF-1). The Ki-67 index was less than 1% (Photo. 6d). On the basis of these findings, we made a final diagnosis of PT associated with bronchiectasis.

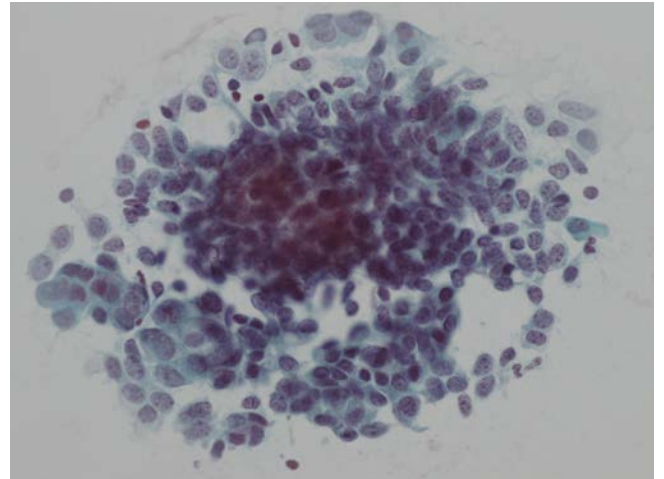
## III. Discussion

PT is considered to be a non-neoplastic proliferative lesion of the bronchial mucosal neuroendocrine cells, that usually extends beyond the basement membrane<sup>5)</sup>. PT is often an incidental finding in patients. However, the cytological findings of PT have only been described in two previous reports in the English-language literature<sup>3,4)</sup>. The first report was described by Satoh et al.<sup>3)</sup>. Using fine needle aspiration cytology, they reported seeing cohesive cell clusters in a clear background, which had spindle-shaped and hyperchromatic nuclei with fine-to-coarse granular chromatin and thin convoluted nuclear membranes<sup>3)</sup>. The second report, described by Armbruster et al.<sup>4)</sup>, was of a case of touch imprint cytology of PT associated with pulmonary necrotizing epithelioid cell granuloma. The authors reported a cellular smear containing cells with round-to-oval nuclei; giant cells of the Langerhans type were recognized. In our case, the smear was hypocellular. The atypical cells had scanty, pale-staining cytoplasm. The nuclei had a thin and smooth membrane and showed finely to coarsely granular nuclear chromatin pattern, which is typically described as a "salt-and-pepper" pattern. Of these three cases (Table 1), we are the only authors to describe a hypocellular smear, a "salt-and-pepper" pattern of nuclear chromatin, and the presence of a rosette-like arrangement of the cells in our patient's samples.

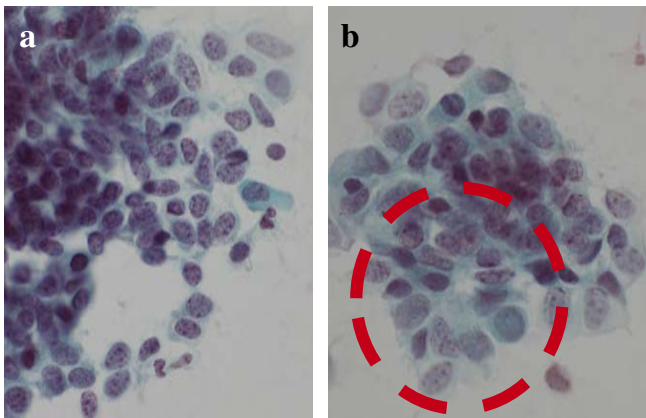
The cytological findings of this extremely rare case of PT, a non-neoplastic disease, are very important because they could be easily confused with those of malignant tumors,



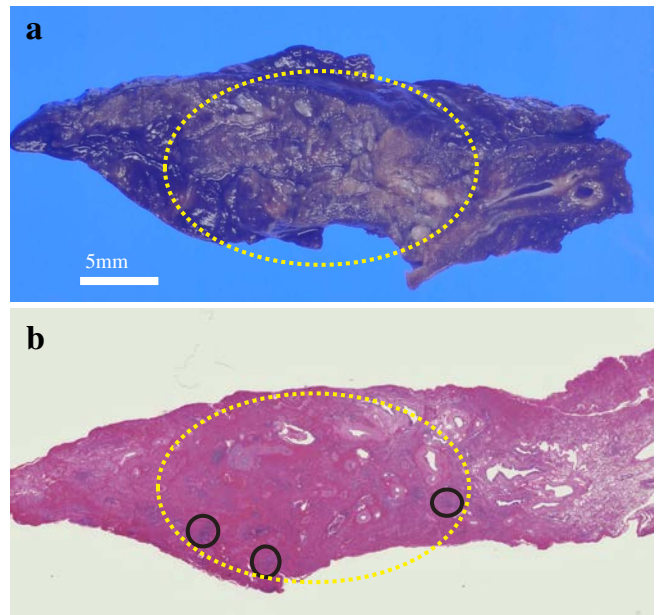
**Photo. 1** Chest CT image showing a nodular lesion in the right pulmonary middle lobe, indicated by the red dotted circle. The lesion measured 10 mm in diameter.



**Photo. 2** Low-power view of the touch imprint cytology : The smear showed a few loose cell clusters consisting of atypical small round cells and occasional spindle-shaped cells (Papanicolaou's staining,  $\times 40$ ).



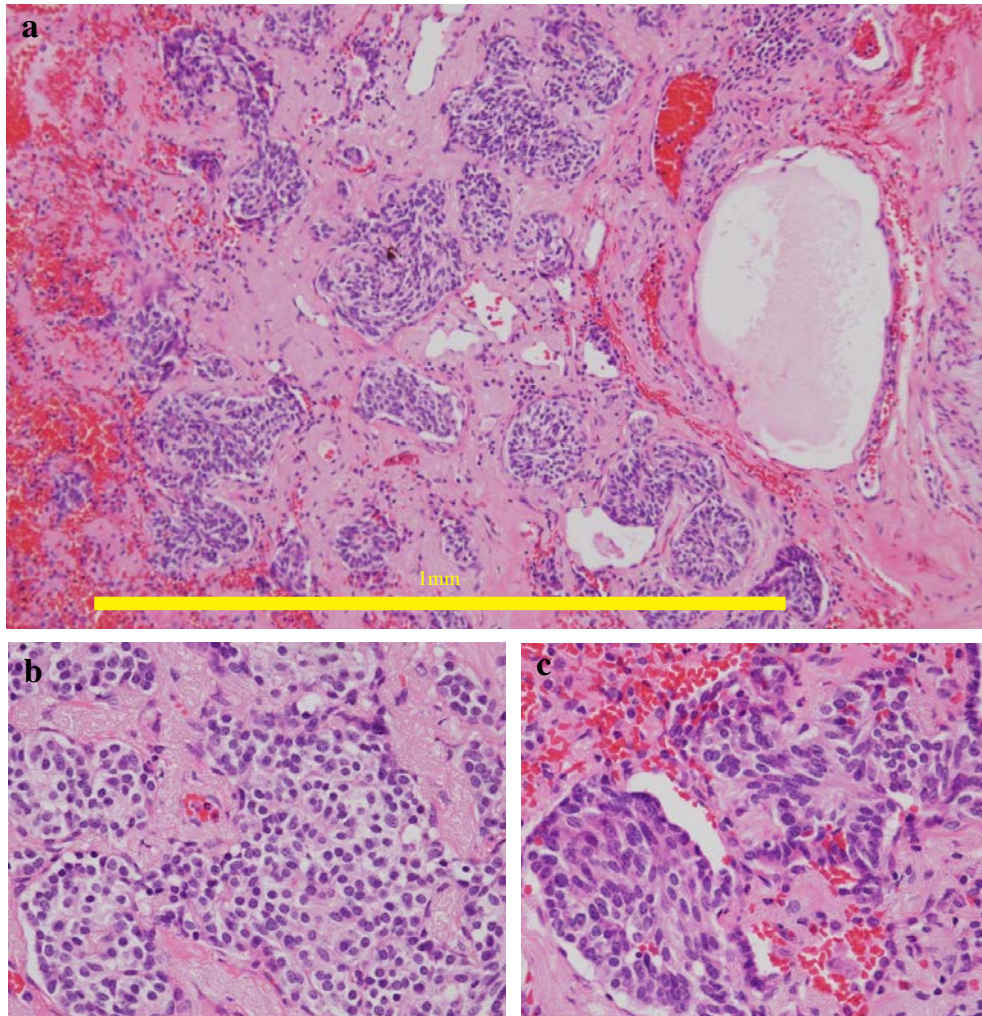
**Photo. 3** a : High-power view of the touch imprint cytology. The atypical cells have scanty, pale-staining cytoplasm, with the cytoplasm altogether absent in some of the single cells. Nuclear chromatin showing a fine-to-coarse granular pattern, known as the "salt-and-pepper" pattern (Papanicolaou's staining,  $\times 100$ ). b : Rosette-like arrangement of the cells indicated by the red dotted circle (Papanicolaou's staining,  $\times 100$ ).



**Photo. 4** a : The cut-surface of the resected lung showing a fibrous lesion with an undefined margin, that is whitish in color. b : Loupe image of a hematoxylin-eosin (HE)-stained section. The yellow dotted circle indicates the nodular lesion seen in the chest CT image shown in Photo. 1. Very small epithelial cell clusters, indicated by black circles, are recognized, which were less than 1 mm in diameter.

including of TC, SCC, or spindle-cell sarcoma of low-grade malignancy. The clinical managements differ entirely between PT and these three aforementioned neoplasms. Although the cell morphology of TC, in particular, mimics that of PT, the most important differential aspect of PT from TC is the macroscopic size of the lesion. Most PTs are less than 5 mm in diameter, while most TCs are over 5 mm in diameter<sup>6)</sup>. Nevertheless, cytological discrimination between PT and TC may be impossible (Table 1). In our case, the

cytological discrimination between PT and TC partly relied on the number of atypical cells observed in the smears ; however, this feature alone is not enough to distinguish PT from TC. In our case, the atypical cells had scanty cyto-

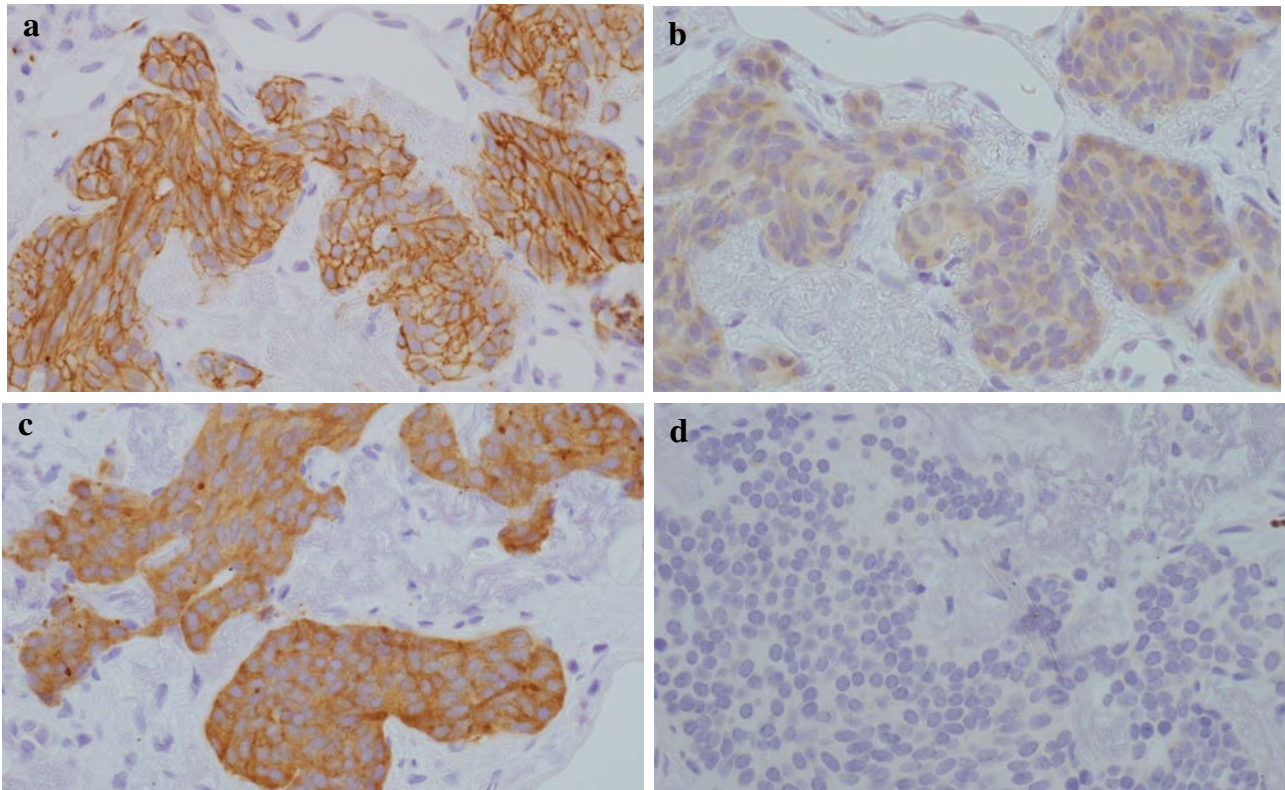


**Photo. 5** a : High-power view of one of the black circles shown in Photo. 4b (HE staining,  $\times 10$ ). b : Epithelial cell clusters composed of oval cells (HE staining,  $\times 40$ ). c : Epithelial cell clusters composed of spindle-shaped cells (HE staining,  $\times 40$ ).

plasm, and since most TCs have moderate to abundant cytoplasm, this was also a feature that aided in discriminating between the two conditions<sup>7)</sup>. Findings from imaging studies, such as the macroscopic size of the pulmonary lesion and the presence of bronchiectasis, are extremely useful for making a definite cytological diagnosis of PT. SCC shows characteristic nuclear molding with loose cell clusters in a necrotic background<sup>6)</sup>. As for spindle-cell sarcoma of low-grade malignancy, leiomyosarcoma could be considered as a possible example. Pulmonary leiomyosarcoma often has densely dispersed spindle-shaped cell clusters<sup>6)</sup> and shows positive immunostaining for SMA and desmin<sup>8)</sup>.

Furthermore, with respect to benign lesions, diffuse idiopathic neuroendocrine cell hyperplasia (DIPNECH) and

minute pulmonary meningotheelial-like nodules (MPMNs) should also be considered in the differential diagnosis. The morphologies of these lesions mimic the morphology of PT. However, DIPNECH is a proliferation of pulmonary neuroendocrine cells that is usually confined to the mucosa of the airways<sup>9)</sup>. In our case, the lesion was located in the alveolar region and not in the bronchial mucosa, which allowed DIPNECH to be excluded. Most MPMNs are randomly located within the alveolar septa, while PT typically occurs near small bronchioles<sup>10)</sup>. In addition, PT shows positive immunostaining for synaptophysin and chromogranin, whereas MPMNs are negative for neuroendocrine markers, which also helps discriminate between the lesions.



**Photo. 6** Immunohistochemistry of atypical cells. a : Positive staining for CD56 (×40). b : Positive staining for chromogranin A (×40). c : Positive staining for synaptophysin (×40). d : The Ki-67 index was <1% (×40).

**Table 1** Summary of the cytological findings of pulmonary tumorlet and typical carcinoid

	Our case	Sato et al. <sup>3)</sup>	Armbruster et al. <sup>4)</sup>	Characteristic of TC
Cell sampling method	Touch imprint	FNA	FNA and touch imprint	FNA and touch imprint
Smear background	Clear	Clear	Epithelioid granulomatous inflammation	Clear
Number of atypical cells on smear slides	Hypocellular	Not described	Markedly cellular	Not described
Clusters or single cells	Loose clusters and few single cells	Cohesive clusters and single cells	Loose clusters	Loosely cohesive and single cells
Cytoplasm	Scanty, pale-staining or partly cyanophilic	Scanty, cyanophilic	Foamy and cyanophilic	Moderate to abundant granular
Nuclei	Small, uniform, round or spindle-shaped	Spindle-shaped, round or ovoid	Round to oval	Round to oval
Nuclear chromatin	Finely to coarsely granular "salt-and-pepper"	Finely to coarsely granular	Finely granular or slightly condensed	"Salt-and-pepper"
Nuclear membrane	Thin and smooth	Thin, convoluted and/or partially grooved	Not described	Not described
Nucleoli	Small and inconspicuous	Small but prominent	Small and inconspicuous	Inconspicuous
Others	Rosette-like arrangement of the cells			Rosette-like arrangement of the cells

#### IV. Conclusion

In this case, the final diagnosis of PT could be established by histopathology and immunohistochemistry. The present lesion was cytologically similar to TC and it was difficult to discriminate it from TC based solely on the cytological findings. Detection of bronchiectasis in the background lung and hypocellularity of the cytological smear, in addition to an awareness of PT, is useful for the cytological diagnosis of PT.

The authors have no conflicts of interests to disclose.

#### 抄 録

背景：肺テューモレットは気管支上皮外の神経内分泌細胞の増殖性病変である。本疾患は、気管支拡張症などの病的肺で多くみられ、切除肺、剖検肺に偶然発見されることが多いが、細胞診標本に本疾患が疑われる所見が出現することは非常にまれである。

症例：70歳代、女性。血痰を主訴に当院を受診され、胸部CTにて右中葉結節影が認められた。肺癌が疑われたため右中葉切除術が施行され、切除肺断面の病変部より捺印細胞診が施行された。細胞学的所見は、背景は清明で、類円形～紡錘形の小型異型細胞の小集塊が散見された。細胞集塊における細胞間の結合性は低く、異型細胞はN/C比が非常に大きく、クロマチンは細顆粒状に軽度増量して認められ、核小体は目立たなかった。病理組織学的所見は、背景肺に気管支拡張症が認められ、末梢気道・小血管周囲には、均一な小型核と淡明な胞体を有した細胞が、線維性間質を伴って小集塊を形成して増殖して認められた。免疫組織化学的評価と併せ、最終的に肺テューモレットと診断した。

結論：肺テューモレットは、定型カルチノイド腫瘍と同様の形態を示し、細胞学的にこれらを鑑別することは困難である。その細胞診判断に際しては、背景肺の状態や出現細胞数などを踏まえた総合的な判断が必要である。

#### References

1) Koo, C. W., Baliff, J. P., Torigian, D. A., Litzky, L. A., Gefter,

- W. B., Akers, S. R. Spectrum of pulmonary neuroendocrine cell proliferation : diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia, tumorlet, and carcinoids. *American Journal of Roentgenology* 2010 ; 195 : 661-668.
- 2) Hammar, S. P. Neuroendocrine tumors. Tomashefski, J. F., Jr., eds. *Dail and Hammar's Pulmonary Pathology*. New York : Springer : 2008. 314.
- 3) Satoh, Y., Fujiyama, J., Ueno, M., Ishikawa, Y. High cellular atypia in a pulmonary tumorlet. Report of a case with cytological findings. *Acta Cytologica* 2000 ; 44 : 242-246.
- 4) Armbruster, C., Bernharbt, K., Setinek, U. Pulmonary Tumorlet. A Case Report of a Diagnostic Pitfall in Cytology. *Acta Cytologica* 2008 ; 52 : 223-227.
- 5) Aguayo, S. M., Miller, Y. E., Waldron, J. A. Jr., Bogin, R. M., Sunday, M. E., Staton, G. W. Jr., et al. Brief report : Idiopathic diffuse hyperplasia of pulmonary neuroendocrine cells and airway disease. *New England Journal of Medicine* 1992 ; 327 : 1285-1288.
- 6) Melamed, M. R. Tumors of the Lung. Koss' diagnostic cytology and its histopathologic bases. Koss, L. G., Melamed, M. R., eds. 5th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins : 2006. 655-659, 683-684, 687-688.
- 7) Laucirica, R. Neoplasms of the Lung. Ramzy, I., Mody, D. R., Laucirica, R., eds. *CLINICAL CYTOPATHOLOGY*. Third ed. New York : Mc Graw Hill Education ; 2018. 265-266.
- 8) Weissferdt, A. Immunohistology of pulmonary and pleural neoplasm. Dabbs, D. J., eds. *Diagnostic Immunohistochemistry*. 5th ed. Amsterdam : ELSEVIER ; 2018. 449.
- 9) Gosney, J. R. Preinvasive lesion. Diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia. Travis, W. D., eds. *WHO Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart*. Lyon : IARC ; 2015. 78-79.
- 10) Allen, T. C. Mesenchymal and miscellaneous neoplasm. Hasleton, P., eds. *SPENCER'S Pathology of the Lung*. Cambridge : CAMBRIDGE Medicine ; 2013. 1227-1229.

## 症 例

## 肺癌に合併した肺の血管周囲類上皮細胞腫瘍の 1 例

村上 拓也<sup>1)</sup> 有廣 光司<sup>1)</sup> 石田 克成<sup>1)</sup> 丸橋由加里<sup>1)</sup>  
金子 佳恵<sup>1)</sup> 尾田 三世<sup>1)</sup> 武島 幸男<sup>2)</sup> 城間 紀之<sup>1)</sup>

広島大学病院病理診断科<sup>1)</sup>

広島大学大学院医系科学研究科病理学研究室<sup>2)</sup>

背景：血管周囲類上皮細胞腫瘍 perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) は全身諸臓器に発生するまれな腫瘍である。今回肺癌に合併した PEComa の 1 例を報告する。

症例：60 歳代，女性。健康診断の胸部 X 線検査により両肺に多発性腫瘍を指摘された。穿刺吸引細胞診により右肺腫瘍は腺癌と推定されたが，術中迅速組織診で左肺腫瘍は肺癌が否定されたため部分切除された。左肺腫瘍の捺印細胞診では異型が乏しく境界不明瞭な異型細胞集塊を散在性に認めた。この異型細胞は淡明ないし好酸性の豊富な胞体を持ち，核クロマチンは微細顆粒状で，核小体は小型好酸性であった。一部の核には核内細胞質偽封入体を認めた。肉眼的に左肺下葉腫瘍は 1.0×1.0×0.7 cm 大で灰白色充実性であり，組織学的には充実性胞巣状を示す境界明瞭な腫瘍であった。組織化学的に腫瘍細胞は PAS 反応陽性，免疫組織化学的に腫瘍細胞の約 30% に HMB45 および MelanA の発現を示したため，PEComa (淡明細胞腫) と診断された。

結論：PEComa は偶然発見される例が多く，肺癌例では転移巣と過大評価しないことが肝要である。

**Key words** : Lung, Cytology, Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa), Clear cell tumor, Glycogen

## I. はじめに

血管周囲類上皮細胞腫瘍 perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) は全身諸臓器に発生するまれな腫瘍である。WHO 分類 (2015) によると PEComa は血管周囲類上

皮細胞腫瘍群，PEComatous tumors と分類され，リンパ脈管平滑筋腫症 lymphangioliomyomatosis (LAM)，良性血管周囲類上皮細胞腫瘍 (PEComa, benign)，悪性血管周囲類上皮細胞腫瘍 (PEComa, malignant) に細分類される。

良性血管周囲類上皮細胞腫瘍 (PEComa, benign) の中には淡明細胞腫 clear cell tumor (CCT) が含まれ，肺に発生し胞体に豊富なグリコーゲンを有する所見を特徴とする<sup>1)</sup>。

肺腺癌に合併した CCT を経験したので捺印細胞像および病理組織像を中心に報告する。

## II. 症 例

患 者：60 歳代，女性。

既往歴：脂質異常症。

現病歴：健康診断の胸部 X 線検査により両肺に多発性腫瘍を指摘され本学呼吸器外科を受診した。Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) 検査により右耳下腺腫瘍，甲状腺腫瘍，両肺の多発性腫瘍 (右上

A case of perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) with lung cancer

Takuya MURAKAMI<sup>1)</sup>, C. T., Koji ARIHIRO<sup>1)</sup>, M. D., Katsunari ISHIDA<sup>1)</sup>, C. T., Yukari MARUBASHI<sup>1)</sup>, C. T., Yoshie KANEKO<sup>1)</sup>, C. T., Miyo ODA<sup>1)</sup>, C. T., Yukio TAKESHIMA<sup>2)</sup>, M. D., Noriyuki SHIROMA<sup>1)</sup>, M. D.

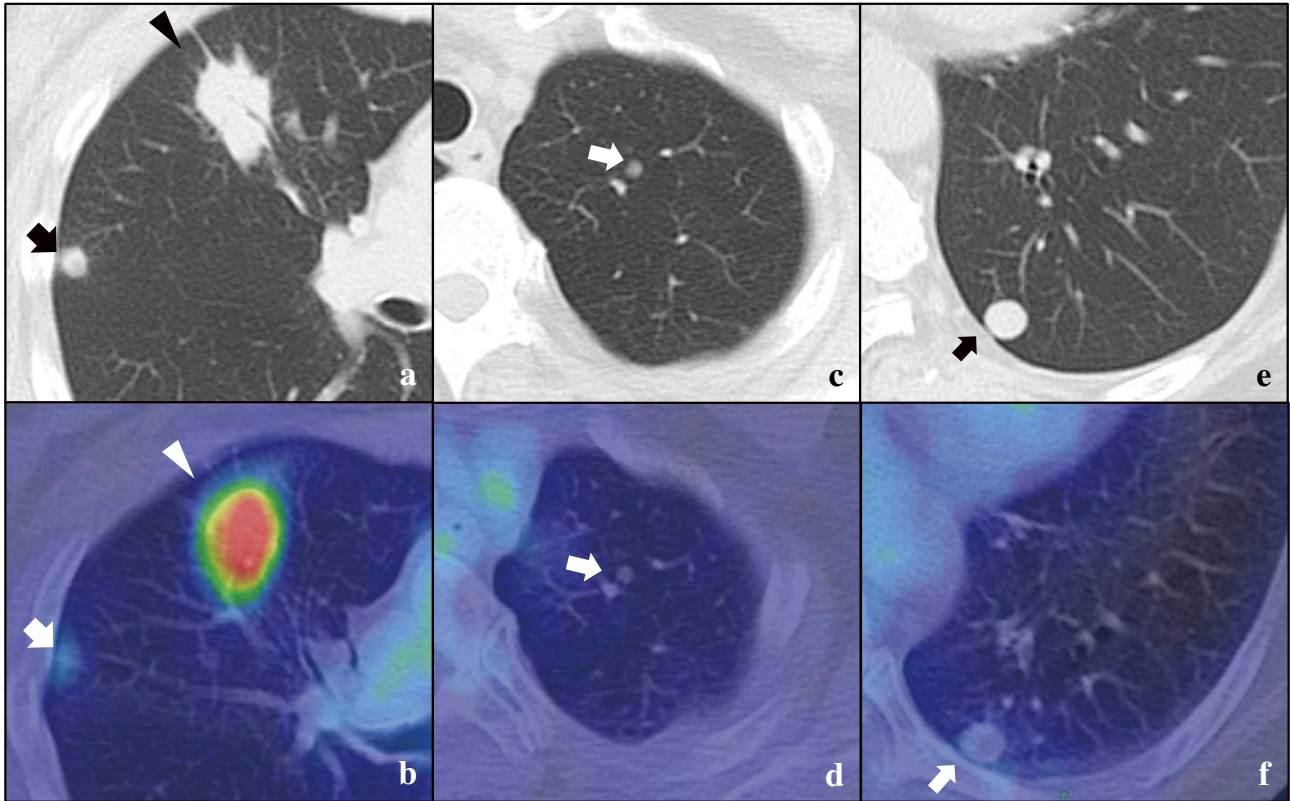
<sup>1)</sup>Department of Anatomical Pathology, Hiroshima University Hospital

<sup>2)</sup>Department of Pathology, Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima University

論文別刷請求先 〒734-8551 広島市南区霞 1 の 2 の 3 広島大学病院病理診断科 村上拓也

令和元年 7 月 13 日受付

令和元年 8 月 6 日受理



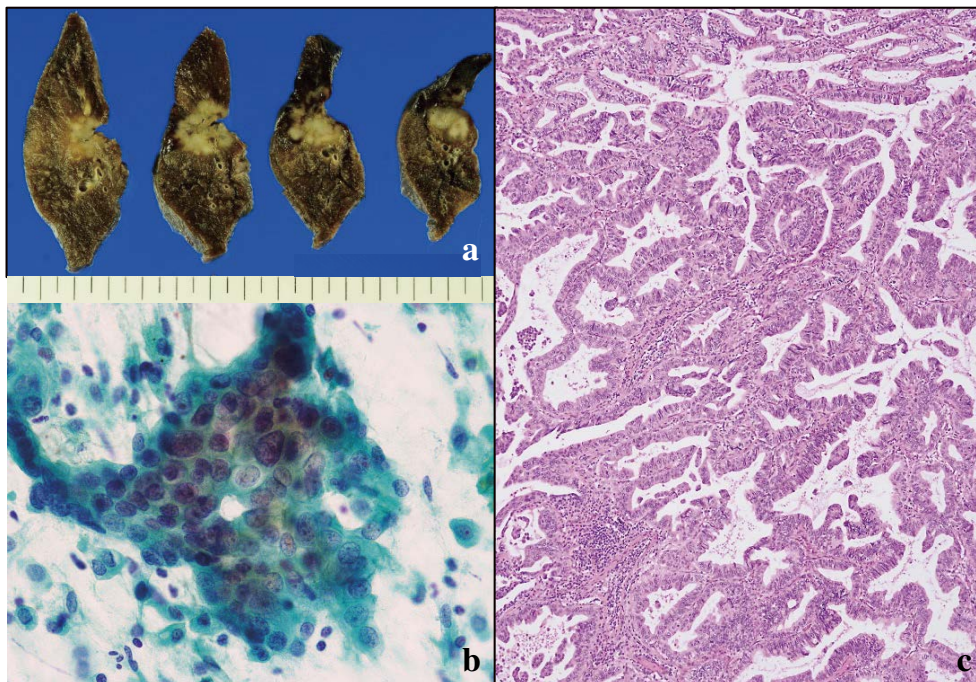
**Photo. 1** CT and PET-CT images of the pulmonary right upper lobe (a, b), left upper lobe (c, d), and left lower lobe (e, f)  
 a, b : The large tumor measuring  $2.8 \times 1.9$  cm in size (arrowhead) and small tumor measuring  $0.6 \times 0.6$  cm in size (arrow) are solid tumors with an SUVmax of 7.4.  
 c, d : Ground glass opacity (GGO) measuring less than  $0.6 \times 0.6$  cm in size (arrow), with an SUVmax of less than 1.7.  
 e, f : The tumor measuring  $1.0 \times 1.0$  cm in size (arrow) showing a solid pattern, with an SUVmax of less than 1.7.

葉：4個，右下葉：1個，左上葉：3個，左下葉：1個）を指摘され，穿刺吸引細胞診 fine-needle aspiration (FNA) により右耳下腺腫瘍は多形腺腫，甲状腺腫瘍は好酸性細胞腫を推定診断した．右肺上葉腫瘍は2 cm 大，PET-CT 検査で SUVmax7.4 の集積を示したため，気管支擦過細胞診が行われ，腺癌を推定した (Photo. 1a, b 矢頭)．一方，右肺下葉腫瘍と左肺上葉腫瘍はいずれも SUVmax1.7 以下，computed tomography (CT) 検査で  $0.6 \times 0.6$  cm 以下の小さく淡い腫瘍影を示したため，炎症性変化として経過観察された (Photo. 1c, d)．しかし，左肺下葉腫瘍は  $1.0 \times 1.0$  cm の辺縁明瞭な充実性腫瘍であったため，組織型の検索が行われた (Photo. 1e, f)．術中迅速組織診断の結果，左肺下葉腫瘍は肺癌が否定されたため，部分切除術を施行し，最終的に病理診断で CCT と診断された．その後，右肺上葉の切除が行われた．また，両肺腫瘍による身体症状や，子宮平滑筋に PEComa を示唆する所見はなかった．

### III. 右肺腫瘍の細胞診および病理所見

腫瘍は灰白色充実性で最大径 2 cm 大であった (Photo. 2a)．術中捺印細胞診で腫瘍細胞集塊は軽度の重積性および細胞配列の乱れを示した．腫瘍細胞は大型多角形で N/C 比の増大を示し，細胞境界は不明瞭であった．核は類円形で軽度の核形不整を呈し，軽度の核縁の肥厚や明瞭な核小体を伴い，核クロマチンは細顆粒状で増量を示したことから腺癌を推定した (Photo. 2b)．組織学的に右肺腫瘍は乳頭腺管構造もしくは微小乳頭状構造を示し浸潤性に増殖する腫瘍であり，腫瘍細胞は大型立方状ないし円柱状で乳頭型腺癌 (血管侵襲像 (-)，リンパ管侵襲像 (-)，胸膜浸潤 (+)) の像であった (Photo. 2c)．また，他の右肺上葉腫瘍も同一の組織像であったことから，右肺腺癌の同一肺葉内転移とした．以上より，TNM 分類 (8<sup>th</sup>) は pT3N0M0，pStage は II B 期と判定した．





**Photo. 2** Findings of the right lung tumor

a : Macroscopic findings of the tumor of the right lung : The tumor is approximately 2 cm in diameter, grayish-white, ill-defined, and solid.

b : Imprint cytology of the right upper lobe tumor (Pap. staining,  $\times 60$ ) : The tumor cells are arranged in a trabecular pattern : they have a high N/C ratio and the nuclei are hyperchromatic, with uneven distribution of finely granular chromatin : the nuclear membrane is irregular, and the nucleoli are prominent.

c : Histology of the right lung tumor (HE staining,  $\times 4$ ) : The tumor shows a papillotubular appearance, with invasion of the surrounding normal tissue.

#### IV. 左肺腫瘍の術中捺印細胞診所見

背景に多数の裸核細胞を伴い、結合性が弱く、細胞境界の不明瞭な小集塊を認めた (Photo. 3a)。腫瘍細胞集塊は細胞配列の乱れや核間距離の不均等を示し、集塊辺縁にほつれ像を伴った。腫瘍細胞は淡明ないし好酸性の豊富な胞体を持ち、核クロマチンは微細顆粒状を示した。また、一部の腫瘍細胞に核内細胞質偽封入体を認めた (Photo. 3b)。腫瘍細胞は Periodic acid Schiff (PAS) 反応陽性 (Photo. 3c)、ジアスターゼ消化後 PAS (D-PAS) 反応陰性 (Photo. 3d)、一部の腫瘍細胞はメラノサイトマーカーである Human Melanin Black 45 (HMB45) の発現を認めた (Photo. 3e)。

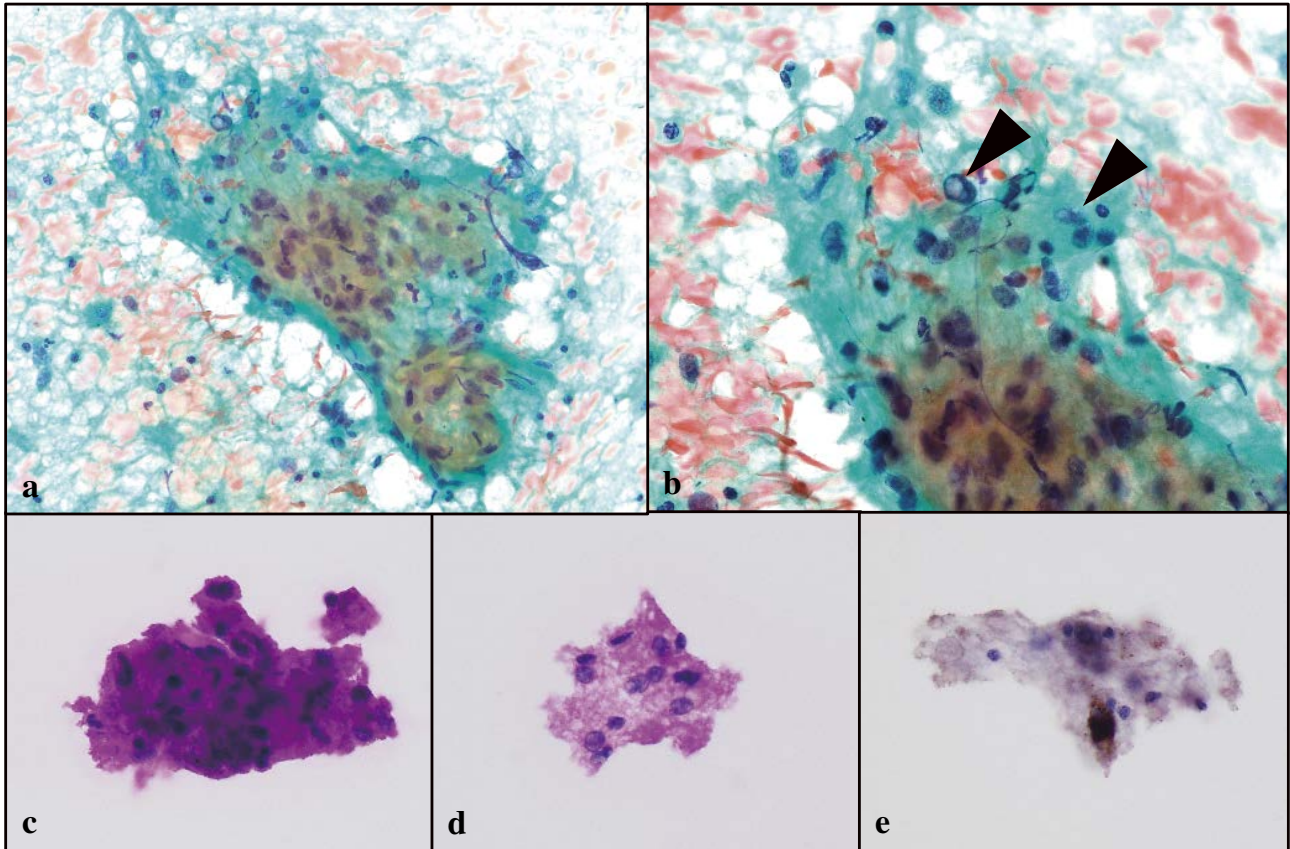
#### V. 左肺腫瘍の病理所見

摘出された左肺腫瘍は  $1.0 \times 1.0 \times 0.7$  cm 大、境界明瞭で断面は黄色調で壊死はなかった (Photo. 4a)。組織学的に腫瘍は充実性胞巣状を示し (Photo. 4b)、腫瘍細胞は大型で、

胞体は淡明ないし好酸性であり核内細胞質偽封入体を散在性に認めた。腫瘍間質には類洞様の薄い血管を伴った (Photo. 4c)。また、腫瘍細胞は PAS 反応陽性 (Photo. 4d)、D-PAS 反応陰性であった (Photo. 4e)。免疫組織化学的に腫瘍細胞の胞体に HMB45 と MelanA が発現し (Photo. 4f, g)、Ki-67 index は 1% と低く (Photo. 4h)、Transcription Factor E3 (TFE3) は陰性であった (Photo. 4i)。Caldesmon,  $\alpha$ -Smooth Muscle Actin ( $\alpha$ -SMA), Thyroid Transcription Factor-1 (TTF-1), p40, Cytokeratin AE1/AE3 および S-100 は陰性であった。以上の結果より CCT と診断した。

#### VI. 考 察

Wang らによる CCT56 例の検討では、臨床的に胸部 X 線検査所見から腫瘍は類円形の境界明瞭な充実性腫瘍で、石灰化や液体貯留はないと報告されている。腫瘍径は 0.1 cm から 12 cm とさまざまで、2.2 cm 以上では、胸痛や背部痛、咳嗽などの臨床症状が出現する頻度が高く切除の必要があると強調されている<sup>2)</sup>。本例は、既報告と同様の画像所見



**Photo. 3** Imprint cytology of the left lower lobe tumor

a, b : Pap. staining, a,  $\times 40$ , b,  $\times 60$  : The tumor cells are loose cohesive. They show abundant clear-to-granular eosinophilic cytoplasm, with fine granular nuclear chromatin and small nucleoli. Some atypical cells have intranuclear cytoplasmic inclusions (arrowheads).

c : PAS reaction,  $\times 60$  : The tumor cells show a positive PAS reaction.

d : D-PAS reaction,  $\times 60$  : The tumor cells are negative for D-PAS reaction.

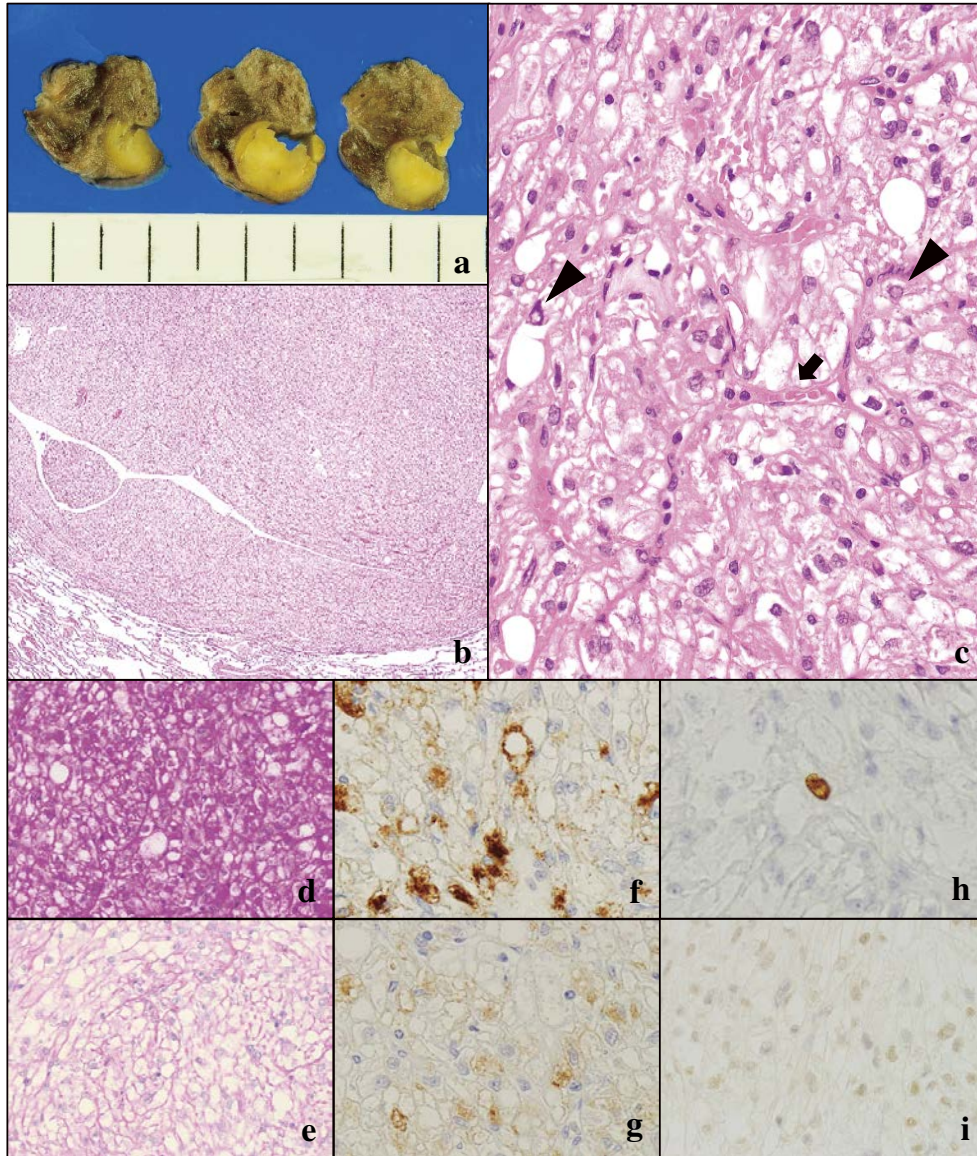
e : Immunocytochemistry,  $\times 60$  : Some tumor cells show positive staining for HMB45.

を示し、PET-CT検査においても集積は低かった。しかし、術前画像診断から、右肺腺癌の転移とCCTを含めた良性腫瘍を鑑別することは困難であった。ゆえに、良性腫瘍と転移性腫瘍の鑑別に苦慮する場合には、気管支鏡検査や術中迅速診断で良悪性の鑑別を行う必要がある。

CCTの組織学的特徴としてHMB45、S-100および $\alpha$ -SMAが陽性である一方で、Cytokeratinは陰性である<sup>1~5)</sup>。PEComaの一部ではMicrophthalmia Transcription Factor (MITF)ファミリーの一つであるTFE3の転座が認められ、通常のPEComaと比べ予後不良であることが報告されている。また、TFE3転座を有するPEComaでは免疫組織化学的にTFE3が陽性を示すが平滑筋マーカーは陰性である<sup>5,6)</sup>。本例は平滑筋マーカーおよびTFE3が陰性であった。この理由については不明であり、TFE3陰性が予後評価において予後良好の指標となるか、さらなる症例の蓄積が必要である。

肺PEComatous tumorsに合併した悪性腫瘍としては、甲状腺癌<sup>7,8)</sup>、乳癌<sup>9)</sup>、肺癌<sup>10~12)</sup>が報告されており、いずれもLAMとの合併例であった。本例のようにCCTに合併した悪性腫瘍の症例は筆者らが検索した中では報告がなく、きわめてまれである。本例のように肺悪性腫瘍とCCTが合併した場合に、CCTが十分な検索が行われず転移巣と判断されると過剰診断を招くことになるので慎重な対応が肝要であろう。

諸家による肺に発生したPEComaの細胞学的な特徴として、壊死はなく、異型細胞は多角形ないしは紡錘形の淡明ないし泡沫状の胞体を有する。核は小型の円形ないしは類円形で、異型に乏しく、核クロマチンは細顆粒状で、小型で単個の核小体と核内空泡を伴う。核内空泡は電子顕微鏡的に細胞質が核に複雑に陥入した核内細胞質偽封入体であったと報告されている。核内細胞質偽封入体は他臓器発生のPEComaにおいても認められることから、重要な細胞



**Photo. 4** Macroscopic findings (after fixation) and histology of the tumor of the left lower lobe

a : The tumor is yellow in color, well defined, and measured  $1.0 \times 1.0 \times 0.7$  cm in size ; the cut surface does not show necrosis.

b : The tumor is composed of solid well-defined nests of cells showing extension of the margin into the surrounding normal tissue (HE staining,  $\times 4$ ).

c : The tumor cells have abundant clear-to-eosinophilic cytoplasm and show some intranuclear cytoplasmic inclusions (arrowheads). The tumor stroma has thin-walled sinusoid-like blood vessels (arrow) (HE staining,  $\times 40$ ).

d : The tumor cells show a positive PAS reaction ( $\times 40$ ).

e : The tumor cells are negative for D-PAS reaction ( $\times 40$ ).

f : The cytoplasm of the tumor cells shows weakly or strongly positive staining for HMB45 ( $\times 60$ ).

g : The cytoplasm of the tumor cells shows weakly positive staining for MelanA ( $\times 60$ ).

h : The Ki-67 labeling index of the tumor cells is 1% ( $\times 60$ ).

i : The nuclei of the tumor cells show negative staining for TFE3 ( $\times 60$ ).

**Table 1** Cytological, histochemical and immunohistochemical characteristics of PEComas and other tumors

Disease	Cytological findings	PAS reaction	D-PAS reaction	IHC
Clear cell tumor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cells with bare nuclei in the background</li> <li>• intranuclear cytoplasmic inclusions</li> <li>• clear-to-granular eosinophilic cytoplasm</li> </ul>	(+) (glycogen)	(-)	HMB45 (+) MelanA (+) S-100 (30%+) Cytokeratin (-)
Granular cell tumor	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cells with bare nuclei in the background</li> <li>• eosinophilic cytoplasm</li> </ul>	(+)	(+)	HMB45 (-) MelanA (-) S-100 (+) Cytokeratin (-)
Alveolar soft part sarcoma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prominent nucleoli</li> <li>• uneven distribution of fine-to-coarse granular chromatin</li> <li>• high N/C ratio</li> <li>• clear cytoplasm</li> </ul>	(+) (crystal)	(+)	HMB45 (-) MelanA (-) S-100 (-) Cytokeratin (-)
Clear cell carcinoma of the ovarium	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prominent nucleoli</li> <li>• fine granular hyperchromasia</li> <li>• stromal hyalinization</li> <li>• hobnail cell</li> <li>• clear cytoplasm</li> </ul>	(+) (glycogen)	(-)	HMB45 (-) MelanA (-) S-100 (-) Cytokeratin (+)
Clear cell carcinoma of the kidney	<ul style="list-style-type: none"> <li>• prominent nucleoli</li> <li>• uneven distribution of fine-granular-chromatin</li> <li>• high N/C ratio</li> <li>• clear cytoplasm</li> </ul>	(+) (glycogen)	(-)	HMB45 (-) MelanA (-) S-100 (-) Cytokeratin (+)
Present case	<ul style="list-style-type: none"> <li>• cells with bare nuclei in the background</li> <li>• intranuclear cytoplasmic inclusions</li> <li>• clear-to-granular eosinophilic cytoplasm</li> </ul>	(+)	(-)	HMB45 (+) MelanA (+) S-100 (-) Cytokeratin (-)

IHC : Immunohistochemistry

所見の一つであると報告されている<sup>3,4)</sup>。本例においても既報告と同様の細胞所見を認め、特に核内細胞質偽封入体の出現はPEComaを推定するうえで特徴的な所見と考えた。

組織学的に淡明細胞の特徴を伴う肺腺癌とCCTは鑑別が困難な例があり、特に生検材料のような小さな組織では注意しなければならない<sup>2,4,13)</sup>。一方、このような生検および細胞診材料であっても、本例でみられたCCTの形態学的所見に加え、篩状構造を形成した大型細胞集塊を捉えることでCCTと推定可能である。さらに、残材料より作製したセルブロック標本を用いたHMB45免疫組織化学的染色がCCTの診断に有用であったと報告されている<sup>4)</sup>。よって、採取細胞量が多い場合は積極的にセルブロックを作製し、免疫組織化学的に評価を加えることで細胞診の診断精度を高めることが可能である。

形態学的にCCTと鑑別すべき疾患として顆粒細胞腫granular cell tumor (GCT)、胞巣状軟部肉腫alveolar soft part sarcoma (ASPS) および転移性の卵巣由来明細胞癌もしくは淡明細胞型腎細胞癌が挙げられる<sup>2,3,5,14)</sup>。鑑別の要点としてCCTに比べGCTは胞体が顆粒状であり、核内細

胞質偽封入体が少ないこと、ASPS、転移性の卵巣明細胞癌および淡明細胞型腎細胞癌は細胞境界が明瞭からやや不明瞭で核異型が強く、著明な核の大小不同を示すことが挙げられる<sup>14,15)</sup>。また、転移性の卵巣明細胞癌では、硝子様物質を伴いミラーボール状に出現する。しかし、形態学的な特徴のみで組織型を断定することは困難な場合が少なくなく、組織化学的および免疫組織化学的に評価する必要がある。上記4つの腫瘍はいずれもPAS反応陽性を示すが、CCTと転移性卵巣明細胞癌もしくは淡明細胞型腎細胞癌の胞体内にはグリコーゲンを豊富に含むためD-PAS反応は陰性を示す。一方でASPSは胞体内の針状結晶がジアスターゼで消化されずD-PAS反応は陽性である。また、GCTもD-PAS反応は陽性である。免疫組織化学的に、CCTはHMB45陽性、Cytokeratin陰性であるが、転移性卵巣明細胞癌もしくは淡明細胞型腎細胞癌はHMB45陰性、Cytokeratin陽性を示すことから鑑別可能である (Table 1)<sup>2,4,13~15)</sup>。

## VII. 結 語

肺腺癌に合併した CCT の 1 例を報告した。

CCT を含めた PEComa の発生頻度は低いものの、全身諸臓器に発生するため、細胞形態学的に淡明ないし好酸性の胞体を有し、核内細胞質偽封入体を認めた場合には PEComa を鑑別疾患に加え、慎重に診断を行う必要がある。今回の検討からセルブロックあるいは残材料を用いた組織化学的所見および免疫組織化学的所見を加えることで推定診断が可能と考えられた。

著者らに、開示すべき利益相反はありません。

謝 辞 本報告の組織所見は広島大学大学院医系科学研究科病理学研究室の神原貴大先生に、画像検査所見は広島大学病院呼吸器内科の荒木佑亮先生に御指導いただきました。深謝致します。

## Abstract

**Background** : Perivascular epithelioid cell tumors (PEComas) are rare neoplasms that can develop in any organ.

**Case** : A woman in her 60s underwent right upper lobectomy for four tumors in the right upper lobe, and also partial resection for a tumor in the left lower lobe. One of the four tumors in the right upper lobe was diagnosed by preoperative fine needle aspiration cytology as being an adenocarcinoma. The left lung lower lobe tumor was diagnosed intraoperatively, by frozen section examination and stamp cytology, as being "different from adenocarcinoma." Macroscopically, this latter tumor, measuring 1.0×1.0×0.7 cm in size, was a well-circumscribed solid tumor, with a grayish-white cut surface. Cytologic examination indicated some atypical cell clusters, with the cells containing ill-defined clear-to-granular eosinophilic cytoplasm, and nuclei with occasional intranuclear cytoplasmic inclusions, fine granular chromatin and small nucleoli. Histologically, the tumor was composed of solid and well-defined cell nests showing a positive Periodic acid Schiff (PAS) reaction, and positive immunohistochemical staining for Human Melanin Black 45 (HMB45) and Melan A in about 30% of the tumor cells. Therefore, this tumor was diagnosed as a PEComa (clear cell tumor).

**Conclusion** : The PEComa had been diagnosed as a tumor "different from adenocarcinoma" intraoperatively, so that misdiagnosis as a metastatic carcinoma was avoided. In such a case, it is important not to overestimate the condition as a more advanced stage of carcinoma.

## 文 献

1) Travis, W. D., Brambilla, E., Nicholson, A. G., Yatabe, Y., Austin, J. H., Beasley, M. B., et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors : impact of genetic, clinical and

radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol* 2015 ; 10 (9) : 1243-1260.

2) Wang, G.X., Zhang, D., Diao, X.W., Wen, L. Clear cell tumor of the lung : a case report and literature review. *World J Surg Oncol* 2013 ; 11 : 247.

3) 星 利良, 元井紀子, 吉田則行, 小松京子, 柳谷典子, 杉山裕子・ほか. 肺摘出材料の捺印細胞診にて推定しえた PEComa の 1 例. *日臨細胞会誌* 2014 ; 53 (5) : 371-376.

4) Edelweiss, M., Gupta, N., Resetskova, E. Preoperative diagnosis of clear cell "sugar" tumor of the lung by computed tomography-guided fine-needle biopsy and core-needle biopsy. *Ann Diagn Pathol* 2007 ; 11 (6) : 421-426.

5) Thway, K., Fisher, C. PEComa : morphology and genetics of a complex tumor family. *Ann Diagn Pathol* 2015 ; 19(5) : 359-368.

6) 伊藤寛朗, 渋谷信介, 柴山隆宏, 上野浩生, 竹内康英, 吉田健一・ほか. SFPQ-TFE3 融合遺伝子を検出した perivascular epithelioid cell tumor の 1 例. *診断病理* 2018 ; 35 (1) : 59-65.

7) Carazza, A., Roggeri, A., Zini, M., Rossi, G., Zucchi, L. Lymphangioleiomyomatosis associated with pulmonary metastasis from an occult papillary carcinoma of the thyroid : report of a case occurring in a patient without tuberous sclerosis. *Pathol Res Pract* 2002 ; 198 (12) : 825-828.

8) Cagnano, M., Benharroch, D., Geffen, D. B. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis. Report of a case with associated multiple soft-tissue tumors. *Arch Pathol Lab Med* 1991 ; 115 (12) : 1257-1259.

9) Nuñez, O., Román, A., Johnson, S.R., Inoue, Y., Hirose, M., Casanova, Á., et al. Study of breast cancer incidence in patients of lymphangioleiomyomatosis. *Breast Cancer Res Treat* 2016 ; 156 (1) : 195-201.

10) Carneiro, C., Gupta, N. Bronchoalveolar carcinoma associated with pulmonary lymphangioleiomyomatosis and tuberous sclerosis complex : case report. *Clin Imaging* 2011 ; 35(3) : 225-227.

11) Casola, M., Caulet, T., Pluot, M., Grimbert, D., Ferrand, O., Baehrel, J. Pulmonary lymphangioleiomyomatosis and bronchiolo-alveolar carcinoma. Apropos of a case. *Arch Anat Cytol Pathol* 1983 ; 31 (4) : 237-240.

12) Gorospe Sarasúa, L., Mercedes-Noboa, E., Olmedo-García., M.E. Lung cancer in a patient with lymphangioleiomyomatosis. *Arch Bronconeumol* 2017 ; 53 (6) : 342.

13) Kim, W. J., Kim, S. R., Choe, Y. H., Lee, K. Y., Park, S. J., Lee, H. B., et al. Clear cell "sugar" tumor of the lung : a well-enhanced mass with an early washout pattern on dynamic contrast-enhanced computed tomography. *J Korean Med Sci* 2008 ; 23 (6) : 1121-1124.

14) Vijayakumar, A. The diagnostic utility of intraoperative cytology in the management of ovarian tumours. *J Clin Diagn Res* 2013 ; 7 (6) : 1047-1050.

15) 戸田 環, 有広光司, 石田克成, 富園正朋, 乗船政幸, 梶岡みゆき・ほか. 妊娠経過中に多発性肺転移にて発見された下腿原発胞巣状軟部肉腫の 1 例. *日臨細胞会広島会誌* 2002 ; 23 : 31-34.

## 症 例

## 子宮体部原発扁平上皮癌の1例

立石 愛美<sup>1)</sup> 島津 宏樹<sup>1)</sup> 岩瀬 大輔<sup>1)</sup> 倉澤 佳奈<sup>1)</sup>  
 高城 理香<sup>1)</sup> 西尾 祥邦<sup>1)</sup> 佐々木志保<sup>1)</sup> 藤中 浩樹<sup>1)</sup>  
 隅蔵 智子<sup>2)</sup> 伏見 博彰<sup>1)</sup>

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪急性期・総合医療センター病理科<sup>1)</sup>, 同 産婦人科<sup>2)</sup>

背景：子宮体部原発扁平上皮癌はまれである。今回、われわれは子宮頸部細胞診にて子宮体部原発扁平上皮癌の症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症例：50歳代，女性，2経妊，2経産，47歳閉経。10年前より月経不順を自覚。他院の子宮頸部細胞診にて異常を指摘され，診断治療目的で当センター紹介受診。HPV-DNA検査は陰性であった。子宮頸部細胞診では atypical squamous cells cannot exclude high grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H) と判定し，内膜組織診では多くの異型扁平上皮細胞が乳頭状集塊形成性や散在性に観察され，高度異形成を伴う扁平上皮化生と判断した。診断を確定するために腹腔鏡下单純子宮全摘+両側付属器摘出術が施行され，子宮体部原発扁平上皮癌と最終診断された。この結果を踏まえ，頸部細胞診標本を再検討したところ，特徴的な以下の4所見が認められた：1) 扁平上皮系異型細胞，2) 異常角化細胞，3) 無核角化物，4) 紡錘形細胞。

結論：子宮頸部細胞診で上記の4所見がみられ，子宮頸部に病変を認めない場合は，子宮体部原発の扁平上皮癌を念頭にいった検索が必要である。

**Key Words** : Endometrium, Cytology, Squamous cell carcinoma, Case report

## I. はじめに

子宮体癌はその組織型の90%が腺癌であり，体部原発の扁平上皮癌は極めてまれである。臨床的には子宮留膿腫を合併している中年女性に多いとされている。また，HPV感染の関与も報告されている。今回われわれは子宮頸部細胞

Primary squamous cell carcinoma of the endometrium  
 Megumi TATEISHI<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Kohki SHIMAZU<sup>1)</sup>, M. D.,  
 Daisuke IWASE<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Kana KURASAWA<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Rika  
 TAKAGI<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Yoshikuni NISHIO<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Shihō  
 SASAKI<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Hiroki FUJINAKA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Tomoko  
 SUMIKURA<sup>2)</sup>, M. D., Hiroaki FUSHIMI<sup>1)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Department of Pathology, <sup>2)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka General Medical Center

論文刷請求先 〒558-8558 大阪市住吉区万代東3の1の56 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪急性期・総合医療センター病理科 立石愛美

令和元年10月9日受付

令和元年10月28日受理

診にて子宮体部原発扁平上皮癌の1例を経験したので，本邦の報告例と検討を行い，文献的考察を加えて報告する。

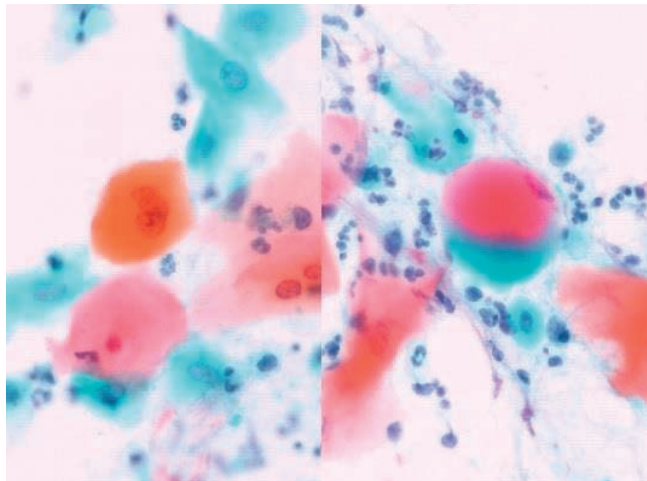
## II. 症 例

患者：50歳代，女性，2経妊，2経産，47歳閉経。

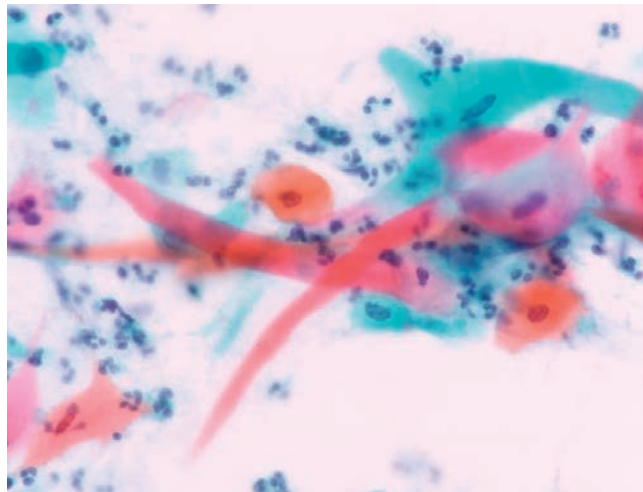
主訴：月経不順。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：10年前より月経不順を自覚していた。今回，他院の子宮頸部細胞診にて異常を指摘され，診断治療目的で当センターを紹介された。内診所見では，子宮頸部にびらん，頸管内の5~7時方向に腫瘤がみられた。経陰超音波所見では子宮内膜は1.6cmと肥厚していた。HPV-DNA検査(ハイブリッドキャプチャー法)は陰性であった。子宮頸部細胞診では atypical squamous cells cannot exclude high grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H)，内膜生検組織診では高度異形成を伴う扁平上皮化生と判断された。最終的に診断を確定するため，腹腔鏡下单純子宮全摘+両側



**Photo. 1** Cytological findings of the uterine cervical specimen : Atypical squamous cells dense cytoplasm and abnormal keratinization (Pap. staining,  $\times 40$ ).



**Photo. 2** Cytological findings of the uterine cervical cytology specimen : Anuclear cells and spindle-shaped cells (Pap. staining,  $\times 40$ ).

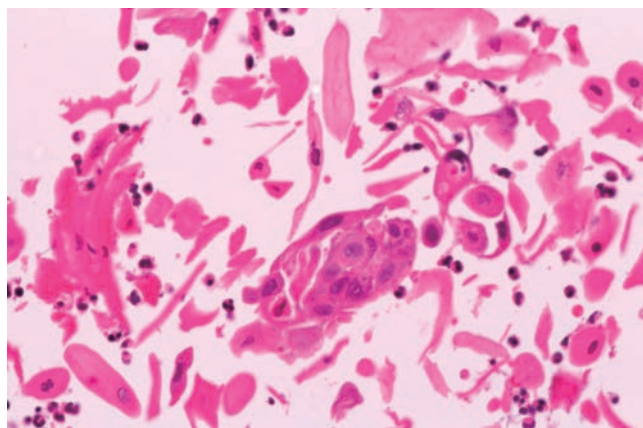
付属器摘出術が施行された。腹腔内細胞診は提出されなかった。病理診断にて子宮体部扁平上皮癌と診断された。進行期 stage I B 期 (FIGO 2008), pT1bN0M0 進行期 stage I B 期 (UICC 第7版) となり, 術後補助療法は TC 療法 (パクリタキセル+カルボプラチン)+放射線治療を行った。子宮体部扁平上皮癌は明確には分類されていないが, type II 体癌となり予後不良と判断された。

### III. 子宮頸部細胞診所見

軽度の炎症性背景の中に異型扁平上皮細胞が出現していた。これらには, 核形不整と軽度のクロマチン増量や異常角化したものが観察された (Photo. 1)。また, 少数の無核角化物や, 無核や有核の紡錘形 (ファイバー状) を呈したのもみられた (Photo. 2)。多彩な細胞像を示していたが, 全体的に核異型は軽度であったことから軽度異形成を考えた。しかし, 標本上には紡錘形異型細胞も認めたことから扁平上皮癌などの可能性も完全には否定できず, ASC-H と判定した。

### IV. 内膜生検組織診所見

標本内に腺組織はなく, 多くの異型扁平上皮細胞が乳頭状集塊や散在性に出現していた。乳頭状集塊の表層には角化し, 分化した扁平上皮細胞が観察され, 散在性に出現している箇所では角化した扁平上皮細胞や紡錘形細胞がみられた (Photo. 3)。



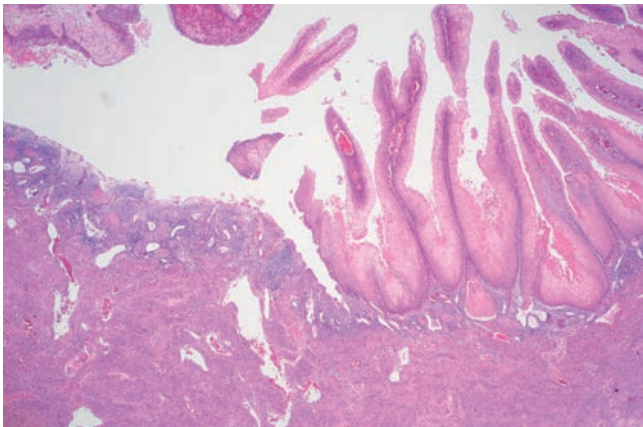
**Photo. 3** Histological findings of the endometrial biopsy : Spindle-shaped cells and abnormal keratinization (H-E staining,  $\times 40$ ).

### V. 摘出臓器の肉眼像および組織像

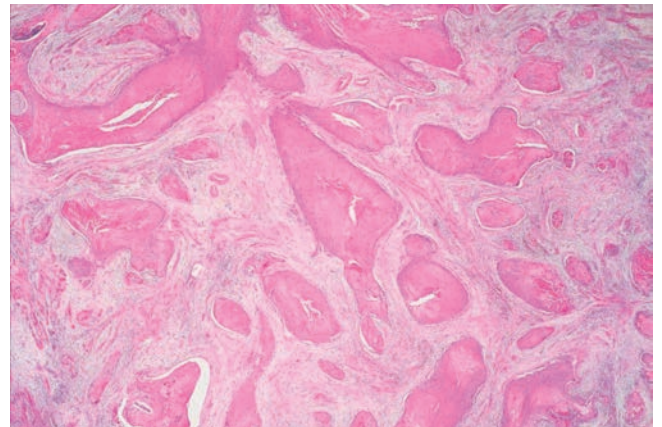
内膜は全体が肥厚しており, その下端において体部から頸部に落ち込んできた腫瘍がみられた。頸部に病変はみられなかった (Photo. 4)。この腫瘍が内診所見で頸管内の5~7時方向に確認された腫瘍だと思われた。組織学的には角化傾向を有する異型扁平上皮が細い線維血管性の間質を有しながら, 大部分は内膜組織の表層および全層を置換するように側方進展していた (Photo. 5)。構成細胞の異型には部位差があり, 軽度~高度であった。一部では desmoplastic reaction を伴いながら体部筋層内に浸潤していた (Photo. 6, 7)。病変下端の腫瘍部分は頸管内腔に向かって



**Photo. 4** Macroscopic findings of the uterus : The endometrium shows diffuse thickening, with a tumor protruding into the lumen.



**Photo. 5** Histological findings of the uterine body in the resected hysterectomy specimen : Boundary between the endometrium (left) and squamous cell carcinoma (right) (H-E staining,  $\times 2$ ).



**Photo. 6** Histological findings of the uterine body in the resected hysterectomy specimen : Squamous cell carcinoma with abnormal keratinization forming nests and invading the myometrium with desmoplastic reaction (H-E staining,  $\times 2$ ).

突出していたが、頸部上皮には連続していなかった。内膜組織を全割して組織学的に検索したが、残存する内膜腺上皮には異型を認めなかった。頸管腺の扁平上皮化生や頸部の異形成細胞などの明らかな悪性所見を認めなかった。以上より子宮体部原発の扁平上皮癌と診断した。

## VI. 考 察

子宮体部原発の扁平上皮癌は比較的まれ（体癌の0.2%）で、臨床的には子宮留膿腫を合併している中年女性に多いと報告されている<sup>1)</sup>。

子宮体部原発扁平上皮癌の組織学的診断基準は Fluh-

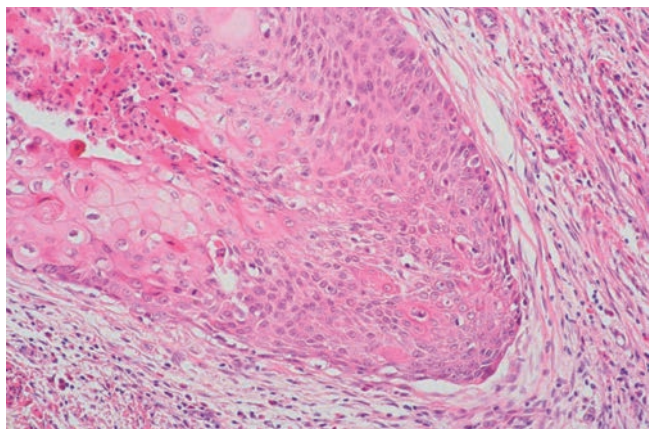
mann が 1) 子宮内膜腺癌がみられない, 2) 内膜扁平上皮癌と頸部扁平上皮との連続がみられない, 3) 頸部に原発する扁平上皮癌がみられないと提唱しており<sup>2)</sup>, 本例はこれら3項目を満たしていた。また Goodman<sup>3)</sup>らによると、子宮留膿腫や不正性器出血、帯下などの主訴があり、子宮頸部に異型扁平上皮細胞がみられた場合は、まず子宮頸部に病変がないかを調べる。ここに異常がみられない場合は内膜組織の採取を行い、扁平上皮系の細胞を認めたら子宮体部原発扁平上皮癌を念頭におき、子宮摘出を推奨している。

本例の発症年齢は50歳代で、不正性器出血の主訴があったが、子宮留膿腫は合併していなかった。



本腫瘍の組織発生機序は不明であるが、子宮内膜組織の扁平上皮化生細胞から発生する説<sup>4,5)</sup>、基底膜と内膜円柱上皮細胞の中にある多分化能をもつ予備細胞から発生する説<sup>6,7)</sup>、HPV 関与説<sup>7)</sup>などが考えられている。本例では HPV-DNA 検査は陰性であり、HPV 感染の関与は否定的である。

これまで報告されている子宮体部原発扁平上皮癌の報告



**Photo. 7** Histological findings of the uterine body in the resected hysterectomy specimen : Squamous cell carcinoma with mild to severe nuclear atypia (H-E staining, ×20).

のうち、子宮頸部細胞診の記載があったものは6例であり、それを Table 1<sup>8~12)</sup>にまとめた。6例の報告されている所見は「炎症性背景、扁平上皮系異型細胞、異常角化細胞、無核角化物、紡錘形細胞、細胞質がオレンジ G、エオジンやライトグリーン好染の細胞、肥厚した細胞質」である。これらの報告のうち本例の子宮頸部細胞診の所見と共通する所見は、扁平上皮系異型細胞、異常角化細胞、無核角化物、紡錘形細胞の4つであった。

本例では、術前に子宮体部原発扁平上皮癌と診断するだけの細胞所見および組織学的所見はみられなかった。しかし、子宮頸部に病変は認められず、子宮頸部細胞診にて前述の4つの所見がすべて認められたことから、子宮体部原発扁平上皮癌の可能性をも念頭においた検索が必要であったと考えられた。

## VII. 結 語

子宮頸部細胞診で扁平上皮系異型細胞、異常角化細胞、無核角化物、または紡錘形細胞がみられ、子宮頸部に病変を認めない場合は、子宮体部原発の扁平上皮癌を念頭にいられた検索が必要である。

**Table 1** Reports of primary squamous cell carcinoma of the endometrium

Year Authors	Uterine cervical cytology	
	Findings	Diagnosis
1991 Hirasawa et al. <sup>8)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Inflammatory background</li> <li>・ Spindle-shaped cells</li> <li>・ Cytoplasm : Light green, eosin or Orange G</li> </ul>	Moderate dysplasia
1996 Norimatsu et al. <sup>9)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Abnormal keratinizing cells</li> </ul>	Not mentioned
2008 Numata et al. <sup>10)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Atypical squamous cells</li> </ul>	Not mentioned
2013 Matsui et al. <sup>11)</sup>	(Case 1) <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Anuclear keratinizing cells</li> <li>・ Spindle-shaped cells</li> <li>・ Cytoplasm : Orange G or light green</li> <li>・ Thick cytoplasm</li> </ul> (Case 2) <ul style="list-style-type: none"> <li>・ Anuclear keratinizing cells</li> <li>・ Cytoplasm : Orange G or light green</li> </ul>	SCC  HSIL
2013 Katakura et al. <sup>12)</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Spindle-shaped cells</li> </ul>	Not mentioned
Our case	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ Anuclear keratinizing cells</li> <li>・ Atypical squamous cells</li> <li>・ Abnormal keratinizing cells</li> <li>・ Spindle-shaped cells</li> <li>・ Thick cytoplasm</li> </ul>	ASC-H

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 58 回日本臨床細胞学会総会春期大会（平成 29 年 5 月，大阪）で発表した。

### Abstract

**Background** : Primary squamous cell carcinoma of the endometrium is rare. Herein, we report a case of primary endometrial squamous cell carcinoma, with a review of the literature.

**Case** : The patient, a postmenopausal woman in her 50 s, presented with a history of menstrual disturbance. The findings of uterine cervical cytology were classified as ASC-H. Endometrial biopsy showed atypical squamous cells, either scattered or in a papillary pattern. Therefore, we diagnosed the lesion as squamous metaplasia with severe dysplasia. Laparoscopic hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy was performed to make a definitive diagnosis. The final histopathological diagnosis was squamous cell carcinoma of the endometrium. We reviewed the cervical cytology findings and considered that the following could have been considered as possible indicators of squamous cell carcinoma : 1) atypical squamous cells ; 2) abnormal keratinizing cells ; 3) anuclear keratinizing cells ; 4) spindle-shaped cells.

**Conclusion** : Detection of the four aforementioned findings in the uterine cytology of a patient without apparent uterine cervical lesions should suggest the possibility of primary squamous cell carcinoma of the endometrium.

### 文 献

- 1) 婦人科腫瘍委員会報告. 2017 年度子宮体部癌患者年報. 日産婦誌 2019 ; 71 (5) : 696-701.
- 2) Fluhmann, C. F. Squamous epithelium in the endometrium in benign and malignant conditions. Surg Gynecol Obstet 1928 ;

- 46 : 309-316.
- 3) Goodman, A., Zukerberg, L. R., Rice, L. W., Fuller, A. F., Young, R. H., Scully, R. E. Squamous cell carcinoma of the endometrium : a report of eight cases and review of the literature. Gynecol Oncol 1996 ; 61 : 51-60.
- 4) Seltzer, V., Kleine, M., Beckman, E. M. The occurrence of squamous mataplasia as a precursor of squamous cell carcinoma of the endometrium. Obstet Gynecol 1977 ; 49 : 234-237.
- 5) Baggisah, M. S., Woodruff, J. D. The occurrence of squamous epithelium in the endometrium. Obstet Gynecol 1967 ; 2 : 69-115.
- 6) White, A. J., Buchbaum, H. J., Macasaet, M. A. Primary squamous cell carcinoma of the endometrium. Obstet Gynecol 1973 ; 41 : 912-913.
- 7) Horn, L. C., Richter, C. E., Einenenkel, J., Tannapfel, A., Liebert, U. G., Leo, O. p16, p14, p53, cyclin D1, and steroid hormone receptor expression and human papillomaviruses analysis in primary squamous cell carcinoma of the endometrium. Ann Diagn Pathol 2006 ; 10 : 193-196.
- 8) 平沢 浩, 船橋正範, 黒田 誠, 溝口良順, 澤田富夫, 廣田 穰・ほか. 細胞診, 生検にて診断困難であった子宮体部高分化扁平上皮癌の 1 例. 日臨細胞会誌 1991 ; 30 (3) : 607-610.
- 9) 則松良明, 古谷満寿美, 香田浩美, 尾関祐里, 沖野 毅, 津嘉山朝達. 子宮体部扁平上皮癌の 1 例. 日臨細胞会誌 1996 ; 35 (6) : 604-608.
- 10) 沼田 彩, 今井 愛, 角田新平, 二井美津穂, 上坊敏子, 渡辺 純・ほか. 検診で発見された子宮内膜原発扁平上皮癌の 1 例. 日臨細胞会誌 2008 ; 47 (1) : 29-33.
- 11) 松井成明, 梶原 博, 塚田ひとみ, 伊藤 仁, 三上幹男, 中村直哉・ほか. 子宮体部原発純粋型扁平上皮癌の 2 例. 日臨細胞会誌 2013 ; 52 (4) : 371-377.
- 12) 片倉真輝帆, 添田 周, 田崎和洋, 古川茂宜, 渡辺尚文, 西山 浩・ほか. 子宮体部原発扁平上皮癌の 1 例. 日臨細胞会誌 2013 ; 52 (6) : 568-572.

## 症 例

## 高度なメラニン色素沈着を示した後腹膜原発の 血管周囲類上皮細胞腫瘍の1例

木下 史暁 杉谷 拓海 近藤 妙子 松岡 拓也  
中川 美弥 田上 圭二 神尾多喜浩

済生会熊本病院中央検査部病理

**背景：**高度なメラニン色素沈着を示した血管周囲類上皮細胞腫瘍は、pigmented perivascular epithelioid cell tumor (pigmented PEComa) として腎臓や肝臓などで報告されているが、非常にまれな腫瘍である。今回われわれは高度なメラニン色素沈着を示した後腹膜原発の血管周囲類上皮細胞腫瘍の1例を経験したので報告する。

**症例：**40歳代、女性。検診で肝腫瘍を疑われたが、MRIで後腹膜腫瘍疑いとなり、超音波内視鏡下穿刺吸引法による細胞診検体採取と生検が施行された。細胞診上、類円形、紡錘形など多彩な像を呈する腫瘍細胞が出現しており、顆粒状核クロマチンの増量と明瞭な核小体を認めた。細胞質に多数の褐色顆粒を有しており、メラニン顆粒と思われた。パラガングリオーマやPEComa、悪性黒色腫の転移が鑑別に挙げられた。組織学的に大小の毛細血管が増生し、著明なメラニン顆粒を有する腫瘍細胞が胞巣状に増殖していた。免疫染色では腫瘍細胞がHMB-45陽性、 $\alpha$ 平滑筋アクチンとS-100蛋白は陰性であった。細胞異型は目立ったが、核分裂像はみられず、MIB-1陽性細胞も1%未満であり、pigmented PEComaと診断された。

**結論：**PEComaの細胞学的特徴を認識し、細胞質にメラニン顆粒を有する腫瘍では鑑別診断として挙げるのが重要である。

**Key words :** Pigmented PEComa, Cytology, Retroperitoneum, Case report

### I. はじめに

血管周囲類上皮細胞腫瘍(PEComa; perivascular epithelioid cell tumor)は、骨軟部腫瘍WHO分類において「血管

壁と関連性を有し、メラニン細胞および平滑筋のマーカを発現する細胞からなる間葉系腫瘍」と定義される腫瘍群である<sup>1)</sup>。PEComaは種々の割合でメラニンを産生することが知られており、メラニン色素沈着が高度なPEComaはpigmented PEComaとして腎臓や肝臓などで報告されているが、非常にまれな腫瘍である<sup>2)</sup>。

今回われわれは、高度なメラニン色素沈着を示した後腹膜原発の血管周囲類上皮細胞腫瘍の1例を経験したので、細胞像を中心に報告する。

### II. 症 例

**患者：**40歳代、女性。

**現病歴：**検診の腹部エコーで肝S1あたりに35mm大の腫瘍性病変を指摘された。2年前の検診エコーでは、同部

A case of perivascular epithelioid cell tumor with marked melanin pigment deposition arising from the retroperitoneum

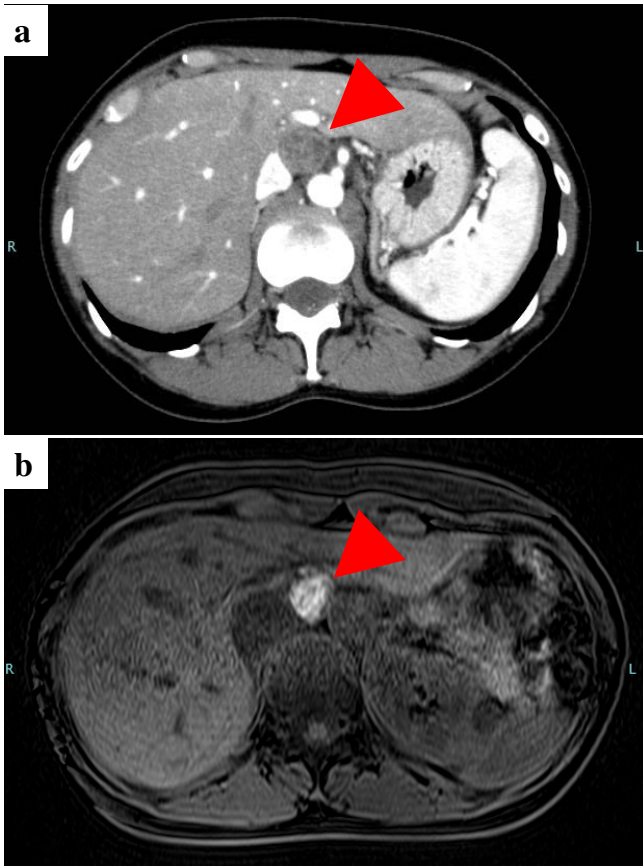
Fumiaki KINOSHITA, C. T., J. S. C., Takumi SUGITANI, C. T., J. S. C., Taeko KONDO, C. T., J. S. C., Takuya MATSUOKA, C. T., J. S. C., Miya NAKAGAWA, C. T., J. S. C., Keiji TANOUE, C. T., I. A. C., Takihiro KAMIO, M. D.

Department of Pathology, Saiseikai Kumamoto Hospital

論文別刷請求先 〒861-4193 熊本市南区近見5の3の1 済生会熊本病院中央検査部病理 木下史暁

令和元年12月13日受付

令和2年1月9日受理



**Photo. 1** CT (a), MRI (b)  
 a : A mass lesion measuring 25 mm in diameter is visualized, as if in the liver (arrowhead). b : The tumor is outside the liver (arrowhead).

位に病変はみられなかった。悪性腫瘍の可能性もあり、精密検査目的で当院へ紹介された。当院外来受診時の生化学検査では異常を認めなかった。画像検査では、パラガングリオーマや非典型的血管腫などの後腹膜腫瘍疑いとなり、確定診断のためにEUS-FNA (endoscopic ultrasound-fine needle aspiration) が施行された。EUS-FNAの細胞診や組織標本では、パラガングリオーマやPEComaが考えられ、4ヵ月後にやや増大傾向を示したので腫瘍摘出術が施行された。

### III. 画像所見

当院受診時の造影CTでは肝S1に約25 mm大の腫瘍がみられた。辺縁は整で、内部に高吸収域と低吸収域が混在した多彩な構造を示し出血成分や嚢胞成分が考えられ、肝内胆管癌が疑われた (Photo. 1a)。しかし、MRIでは腫瘍が肝外に存在しており、膈およびその他の腹部臓器との連続性も認めなかった。CTと同様に出血成分や嚢胞成分を認めたが、肝内胆管癌は否定的であった (Photo. 1b)。パ

ラガングリオーマや非典型的血管腫などの後腹膜腫瘍疑いとなった。

### IV. 穿刺吸引細胞像

穿刺吸引細胞診では、リンパ球・好中球を背景に核/細胞質比の高い細胞が孤立散在性または小集塊状に出現していた (Photo. 2a)。核は円形あるいは類円形、紡錘形など多彩な像を示し、顆粒状核クロマチンの増量と明瞭な核小体を認めた (Photo. 2b)。細胞質は乏しく、一部突起状を示していた。細胞質内や細胞外に多数の褐色顆粒がみられ (Photo. 2c)、ギムザ染色で青緑色を呈することからメラニン顆粒と思われた (Photo. 2d)。発生部位的にパラガングリオーマやPEComaが鑑別に挙げられたが、メラニン産生性の腫瘍であることから悪性黒色腫の転移も鑑別する必要があると思われた。

### V. EUS-FNAの肉眼所見と組織学的所見

パラフィンブロック作製時の肉眼的な色調は、褐色調から黒色調であった。また、未染色標本でも褐色顆粒が確認でき、メラニン顆粒と思われた。

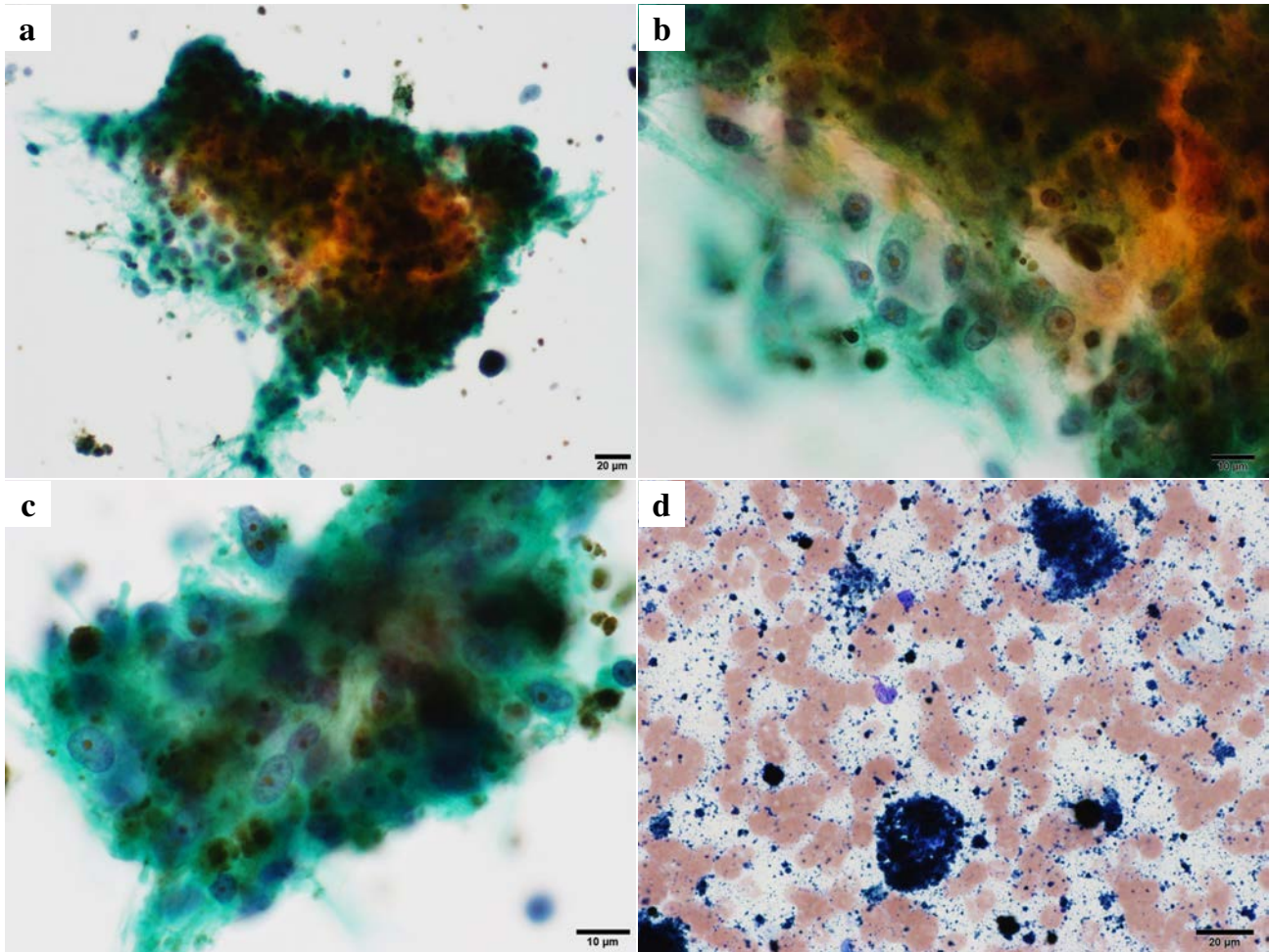
組織学的には、出血・フィブリン塊に混じり、著明なメラニン顆粒を有する腫瘍細胞が充実性に増殖していた (Photo. 3a)。腫瘍細胞は多角形あるいは紡錘形であり、腫大した核小体と核の大小不同を有していた (Photo. 3b)。免疫染色では腫瘍細胞がCD56強陽性、クロモグラニンAとシナプトフィジン陽性、HMB-45陽性、 $\alpha$ 平滑筋アクチンとCEA陰性であった。MIB-1陽性細胞は1%未満であった。免疫染色態度から、パラガングリオーマやPEComaが鑑別に挙げられた。クロモグラニンAなどの神経内分泌マーカーが陽性であり、 $\alpha$ 平滑筋アクチン陰性であったことからパラガングリオーマが第一に考えられたが、メラニン色素に対する偽陽性反応も否定できず確定診断にいたらなかった。

### VI. 手術標本の肉眼所見

腫瘍は40 mm大で、厚い線維性被膜に被包化されており、断面は黒色調であった (Photo. 4)。

### VII. 手術標本の組織学的所見

間質には大小の毛細血管が増生し、著明なメラニン顆粒を有する腫瘍細胞が大小の胞巣状集塊を形成しながら増殖しており、部分的に索状または孤立散在性に増殖していた

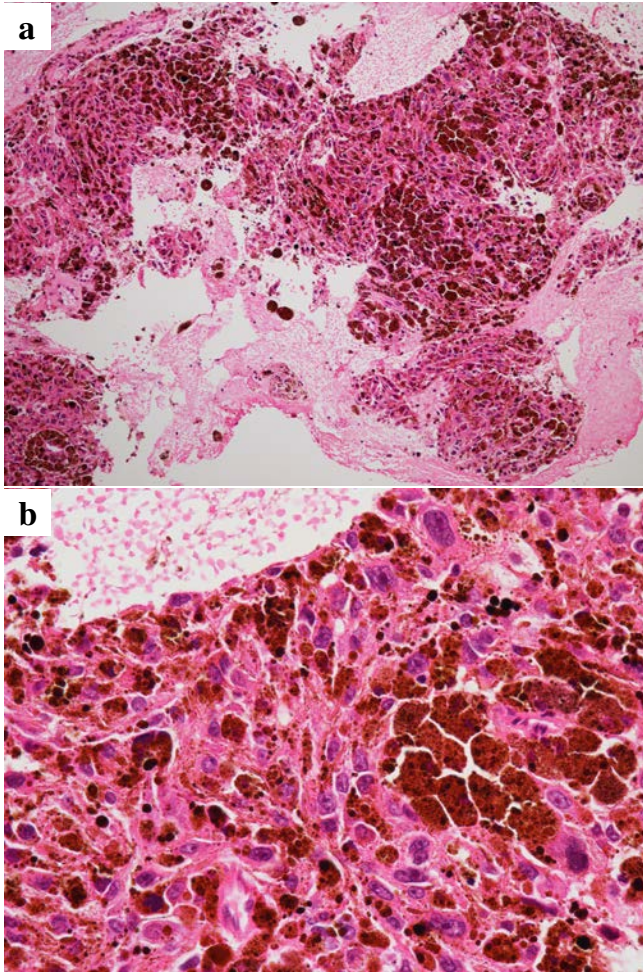


**Photo. 2** Fine-needle aspiration cytology (a : Papanicolaou staining,  $\times 20$ , b, c : Papanicolaou staining,  $\times 40$ , d : Giemsa staining,  $\times 40$ )  
 a, b : Round and spindle-shaped tumor cells are seen. The tumor cell nuclei have granular chromatin and prominent nucleoli.  
 c : Numerous melanin granules are found in the cytoplasm. d : The granules are determined as being composed of melanin based on the finding of metachromasia in sections stained with Giemsa stain.

(Photo. 5a). 腫瘍細胞は多角形あるいは紡錘形であり，明瞭な核小体と核の大小不同，核縁不整を有しており，ときに巨核細胞が散見された．細胞異型が目立つ割には，核分裂像を認めなかった (Photo. 5b)．多数の褐色顆粒は Fontana-Masson 染色に陽性であり，漂白法により消失したのでメラニン顆粒であることが確認された (Photo. 6)．免疫染色では腫瘍細胞が HMB-45 陽性 (Photo. 7a)， $\alpha$  平滑筋アクチンとクロモグラニン A (Photo. 7b)，シナプトフィジン，CD56，S-100 蛋白および CEA は陰性であった．MIB-1 陽性細胞は 1% 未満であった．クロモグラニン A などの神経内分泌マーカーが陰性であったことからパラガングリオーマは否定され，CEA 陰性，MIB-1 陽性細胞が 1% 未満であったことから悪性黒色腫の転移も否定的であった (Table 1)．以上の所見から，メラニン色素沈着が高度な pigmented PEComa と診断された．

## VIII. 考 察

PEComa は 1992 年に Bonetti らにより perivascular epithelioid cell (PEC) の概念が提唱され，2002 年の骨軟部腫瘍 WHO 分類に PEComa の名称が採用されたことで広く受容されるようになった<sup>3)</sup>．現在の骨軟部腫瘍 WHO 分類 (2013 年版) には，「血管壁と関連性を有し，メラニン細胞および平滑筋のマーカーを発現する細胞からなる間葉系腫瘍」と定義されている<sup>1)</sup>．PEComa 群には，腎や肝などの血管筋脂肪腫 (angiomylipoma ; AML)，肺の淡明細胞腫 (clear-cell sugar tumor ; CCST)，リンパ脈管筋腫症 (lymphangiomyomatosis ; LAM)，鎌状靱帯や円靱帯，腓に発生する clear cell myomelanocytic tumor などが含まれている．子宮，骨盤腔内や腹腔内などの軟部，消化管，骨な



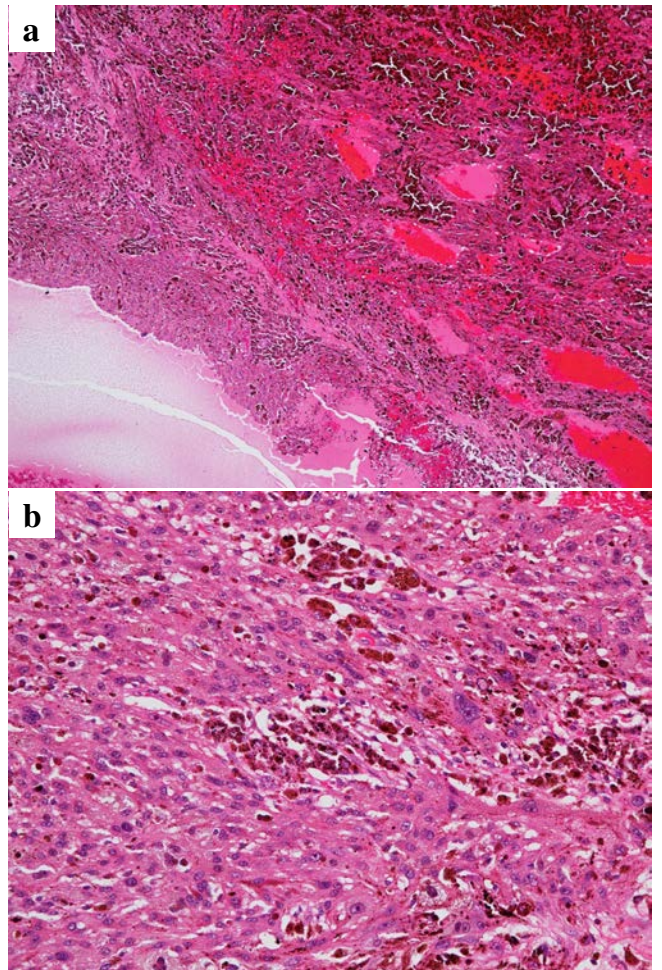
**Photo. 3** Histological findings (a : H & E staining,  $\times 4$ , b : H & E staining,  $\times 20$ )  
 a : Tumor cells with prominent melanin granules proliferating in a solid pattern. b : The tumor cells have nuclei of different sizes with prominent nucleoli.

ど全身のさまざまな部位に発生する<sup>4)</sup>。PEComaは種々の割合でメラニンを産生することが知られているが、そのほとんどが部分的に少量認める程度で、高度なメラニン色素沈着を認める症例は非常にまれである。メラニン色素沈着が特に高度な腫瘍は、pigmented PEComaやmelanotic PEComa<sup>5,6)</sup>などとして諸臓器で報告されている。

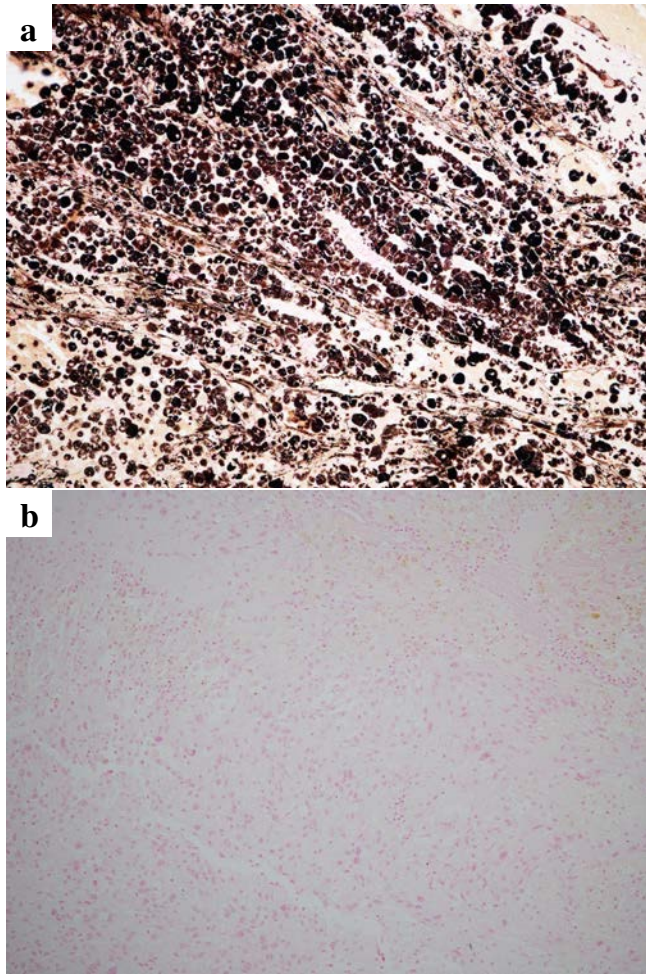
組織学的には、血管周囲に上皮様細胞が束状や胞巣状に増殖する。腫瘍細胞は比較的豊かな淡明あるいは顆粒状の細胞質を有し、紡錘型から類上皮型までさまざまな形態をとる<sup>3)</sup>。免疫染色では、HMB-45やmelan-Aなどのメラノサイト系マーカー、 $\alpha$ 平滑筋アクチンやデスミンなどの筋系マーカーに陽性を示す。メラノサイト系マーカーの発現率は、HMB-45が92~100%、melan-Aが72~88%、Mitf (microphthalmia transcription factor) が50%であり、同時に $\alpha$ 平滑筋アクチンが80~93%に陽性を示し、デスミンの



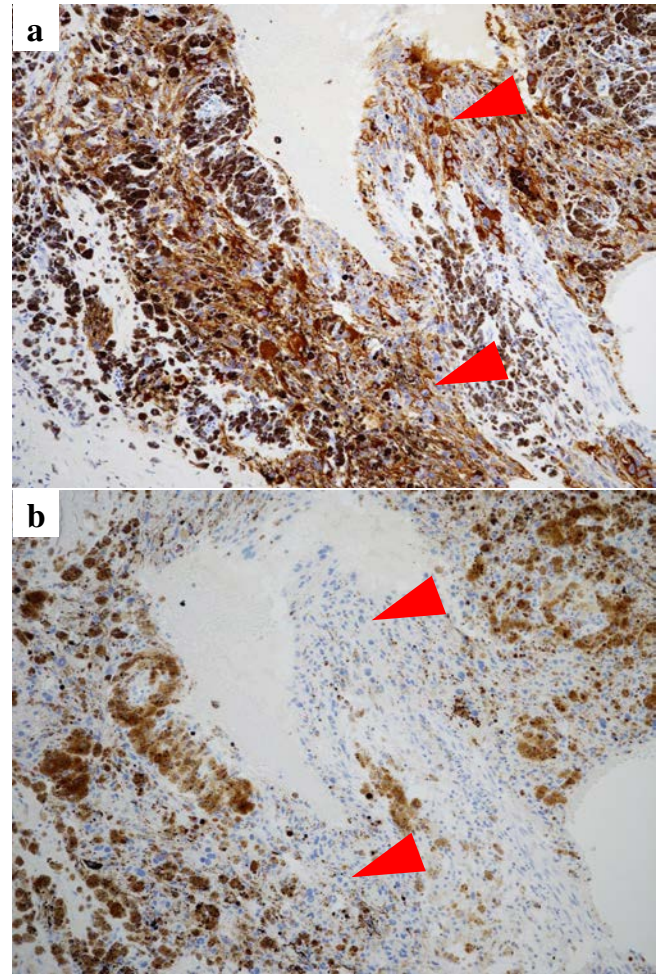
**Photo. 4** Macroscopic findings  
 A tumor measuring 40 mm in its largest diameter encapsulated in a thick fibrotic capsule is seen ; the cut surface of the tumor is blackish.



**Photo. 5** Histological findings (a : H & E staining,  $\times 4$ , b : H & E staining,  $\times 20$ )  
 a : Tumor cells with prominent melanin granules proliferating in an alveolar pattern, within a stroma containing proliferating large or small capillaries. b : Cellular atypia is prominent, but there are no mitoses.



**Photo. 6** Special staining (a : Fontana-Masson staining,  $\times 10$ , b : Bleaching method,  $\times 10$ )  
The brown granules show positive staining with Fontana-Masson stain, but the stainability of the cells was lost after bleaching.



**Photo. 7** Immunohistochemical staining (a, b,  $\times 20$ )  
a : The tumor cells show positive staining for HMB-45 (arrowheads). b : The tumor cells show negative staining for chromogranin A (arrowheads).

**Table 1** Immunohistochemical profiles in our case and the conditions considered in the differential diagnosis

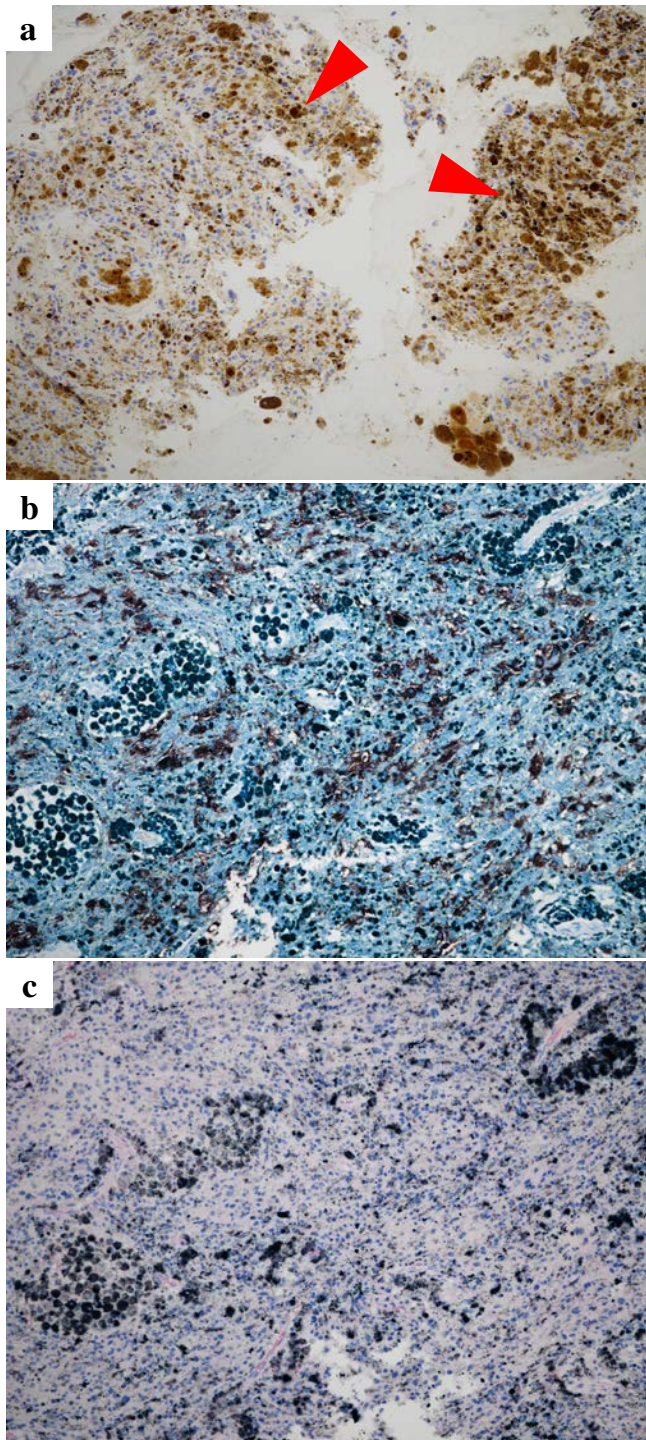
	our case	PEComa	paraganglioma	malignant melanoma
HMB-45	+	+	-	+
$\alpha$ SMA	-	$\pm$	-	-
chromogranin A	-	-	+	-
synaptophysin	-	-	+	-
S-100	-	$\pm$	-	+
CEA	-	-	-	+

Created a table based on references.

The Japanese urological association, The Japanese society of pathology. General rule for clinical and pathological studies on adrenal tumors. 2005. 72-73

The Japanese society of clinical cytology. JSCC atlas and guidelines for cytopathological diagnosis 2. 2015 ; 170

T. Tada. PEComa of soft tissue and extra-gastrointestinal stromal tumors. Pathology and clinical medicine 2012 ; 30 (3) : 266-267



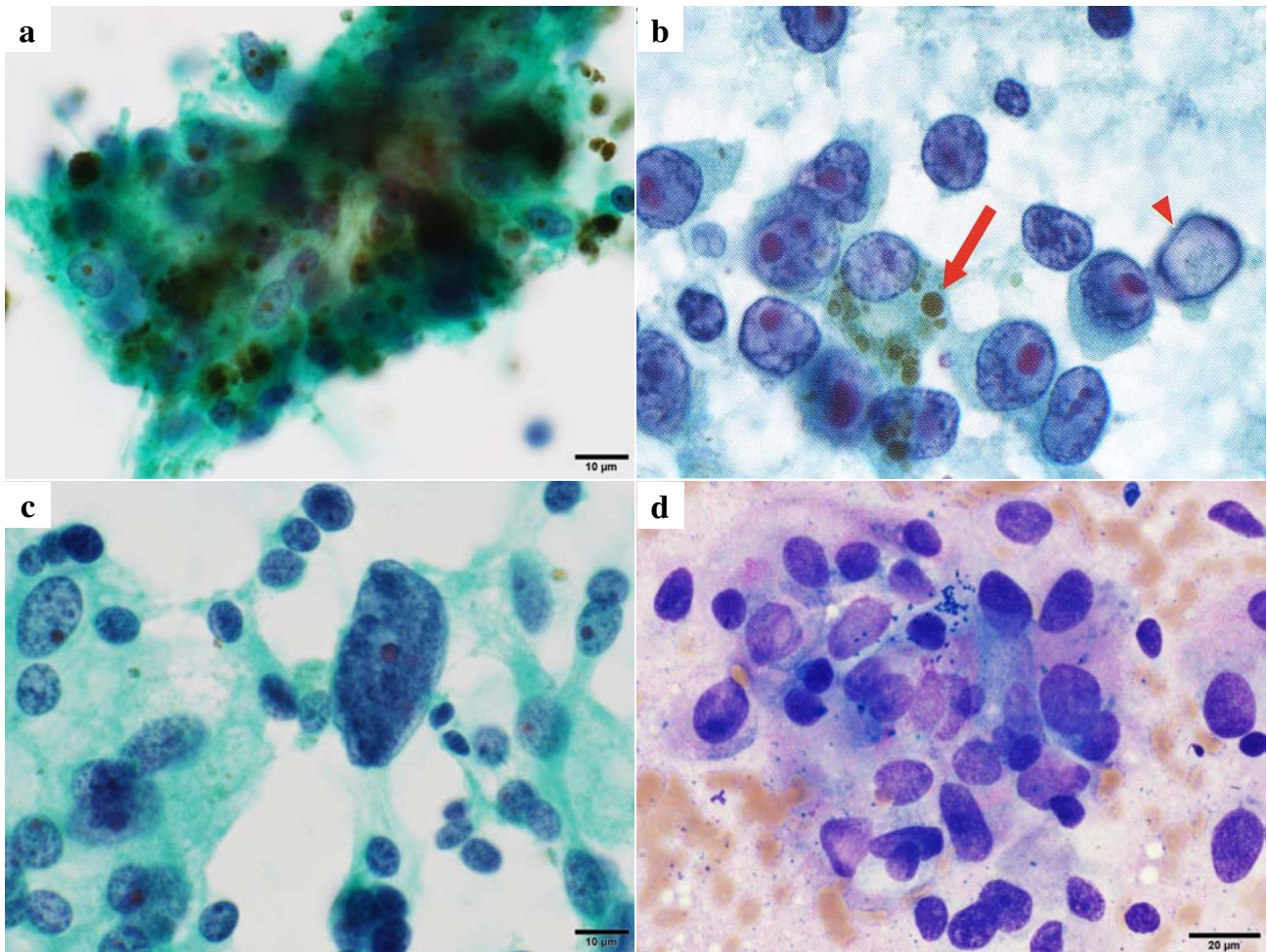
**Photo. 8** Immunohistochemical staining (a : Immunostaining,  $\times 20$ , b, c : Giemsa staining after immunostaining,  $\times 20$ )  
 a : The melanin pigment is mistaken for positive immunostaining for chromogranin A (arrowheads). b : Giemsa staining was performed after the immunostaining. The tumor cells show positive staining for HMB-45. c : Giemsa staining was performed after immunostaining. The tumor cells show negative staining for chromogranin A.

陽性率は36～100%とばらつきがみられる<sup>3,4)</sup>。S-100蛋白は約30%で陽性を示し、S-100蛋白陽性の症例では全例で平滑筋マーカーが陽性であったとする報告もある<sup>3)</sup>。自験例では、 $\alpha$ 平滑筋アクチンは陰性であり、デスミンでも再検討を行ったが陰性であった。野々村らは、“いわゆる平滑筋細胞 (PEC)”には紡錘型細胞、類上皮型細胞、多形型細胞、紡錘型細胞と類上皮型細胞の中間型細胞があり、多形型細胞(大型の奇怪な核や多核の異型細胞を有する細胞)、類上皮型細胞では $\alpha$ 平滑筋アクチンやデスミンの陽性率が低くなり、しばしば陰性になると報告している<sup>7)</sup>。また、自験例のようにメラニン色素沈着が高度な場合、通常の免疫染色では陽性反応もメラニン色素も褐色調を示すので判定が困難になり、鑑別に苦慮することが考えられる。自験例ではEUS-FNAの組織標本で、細胞質のメラニン沈着をクロモグラニンA (Photo. 8a) やシナプトフィジンの免疫染色で陽性と判断し、パラガングリオーマとの鑑別に苦慮している。このような場合、免疫染色後にギムザ染色を行うとメラニン色素が青緑色調に染色されるので判定が容易になる (Photo. 8b, c)。

PEComaの細胞学的特徴として、細胞質が淡明または泡沫状であること、大小不同に乏しい単調な腫瘍細胞が出現すること、類円形～短紡錘形の核と小さな核小体を有することなどが挙げられており、通常のPEComaでは細胞異型に乏しいと報告されている<sup>8,9)</sup>。

自験例のように後腹膜に発生し、メラニン色素沈着が高度な腫瘍の鑑別疾患としては、悪性黒色腫の転移、パラガングリオーマ、腎細胞癌の転移などが挙げられる。腎細胞癌には染色体転座によりメラニン産生能を有するXp11.2転座型腎細胞癌がまれに存在する<sup>10)</sup>。腎癌の既往がある場合や腎臓周囲に発生した場合、鑑別が必要となる。パラガングリオーマでも、メラニン色素沈着が高度な腫瘍が報告されており<sup>11)</sup>、鑑別疾患として重要である。自験例では腎癌の既往はなく、発生部位は肝臓周囲であったので、悪性黒色腫の転移やパラガングリオーマが鑑別に挙げられた (Photo. 9a, Table 1)。悪性黒色腫では、メラニン色素や核内細胞質偽封入体、巨大な核小体、核分裂像が診断基準として特徴的である (Photo. 9b)<sup>12)</sup>。自験例ではメラニン色素や明瞭な核小体を認めたが、核分裂像や核内細胞質偽封入体などはみられなかった。しかし、PEComaでも核内細胞質偽封入体を認めることがあり、メラニン産生性で細胞異型を認めた場合、細胞像のみでの診断は困難であると考えられる<sup>8,9)</sup>。免疫染色ではPEComaも悪性黒色腫もHMB-45やS-100蛋白が陽性となるが、悪性黒色腫ではCEAが陽性になると報告されており<sup>13)</sup>、鑑別に有用であると思われる。一方、パラガングリオーマでは多くの腫瘍細





**Photo. 9** Cytological findings (a, c : Papanicolaou staining,  $\times 40$ , b : Papanicolaou staining,  $\times 100$ , d : Giemsa staining,  $\times 40$ )

a : Cellular atypia in this case is more prominent than in a typical PEComa. The cell clusters show an epithelioid pattern. b : Malignant melanoma cells. Intranuclear cytoplasmic pseudoinclusions (arrowhead) and very prominent nucleoli are seen (reprinted from Reference 12, by courtesy of the publisher). c : Tumor cells of a paraganglioma proliferating in a scattered manner. The tumor cells showing a sesame-and-salt chromatin pattern, and nuclear polymorphism is seen. d : Cytoplasm of a paraganglioma showing a metachromatic pattern with Giemsa staining.

胞が散在性に出現するが<sup>14)</sup> (Photo. 9c), PEComa では上皮様の結合を示す集塊で出現することが多いとされている (Photo. 9a)。また, PEComa の核クロマチンは細顆粒状であるのに対して (Photo. 9a), パラガングリオーマでは神経内分泌腫瘍に特徴的なごま塩状のクロマチンパターンを示し, 巨核細胞や多核細胞などが多く出現し, 核の多形性を認める (Photo. 9c)。さらにパラガングリオーマでは, ギムザ染色で細胞質が好酸性や好塩基性に染まり異染性を示すので, 鑑別に有用であるといえる (Photo. 9d)。

PEComa の多くは良性であるが, 悪性の経過をたどる症例も報告されている<sup>9)</sup>。Bleeker らは AML や LAM, CCST を除外した軟部 PEComa の生物学的態度を “benign”, “uncertain malignant behavior”, “malignant” に分類し, 悪性高リスク因子として以下の項目を提唱している<sup>15)</sup>。①腫

瘍径 5 cm 以上, ②浸潤性増殖, ③高度な核異型や細胞密度, ④核分裂像 50 高倍率視野あたり 1 個以上, ⑤壊死, ⑥脈管浸潤の 6 項目である。“benign” は腫瘍径が 5 cm 未満で該当項目が 2 項目以下であるもの, “uncertain malignant behavior” は腫瘍径が 5 cm 以上だがほかの項目を満たさない, または核の多形性/多核巨細胞のみで良悪性の判断が困難であるものとする。“malignant” は 2 項目以上を満たすものである。自験例では核分裂像や壊死はみられず, 腫瘍径も約 4 cm であったが, 一般的な PEComa よりも核の多形性が目立ったので, “uncertain malignant behavior” に相当すると思われる。現在, 術後 1 年半経過しているが, 再発や遠隔転移などを認めていない。今後は 1 年おきに経過観察が続けられていく方針であるが, 厳重に注意する必要がある。

## IX. おわりに

## 文 献

今回われわれは、高度なメラニン色素沈着を示した後腹膜原発の血管周囲類上皮細胞腫瘍の1例を経験した。PEComaはさまざまな臓器に発生し、自験例のように穿刺吸引細胞診などで鑑別の対象となる場合もある。自験例は一般的なPEComaよりも細胞異型が強く、高度なメラニン色素沈着も認めたので、悪性黒色腫やパラガングリオーマとの鑑別に苦慮した。しかし、メラニン産生の量にかかわらず、メラニン産生性の腫瘍であることが、PEComaを推定する一助になる可能性があると考えた。PEComaの細胞学的特徴を認識し、細胞質にメラニン顆粒を有する腫瘍では鑑別診断としてPEComaを挙げるのが重要である。

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60回日本臨床細胞学会春期大会（東京）で報告した。

## Abstract

**Background** : Pigmented perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) with marked melanin pigment deposition is a very rare tumor, that has been reported to arise mainly in the kidney and liver. We report a case of PEComa showing marked melanin pigment deposition arising from the retroperitoneum.

**Case** : A female patient in her 40s was detected, during a medical checkup, as having a liver tumor. However, MRI revealed a retroperitoneal tumor. EUS-FNA was performed for cytological and histological diagnosis, which revealed round and spindle-shaped tumor cells. The tumor cell nuclei had granular chromatin and prominent nucleoli ; in addition, numerous brown granules were seen in the cytoplasm of the tumor cells, which were considered as being melanin granules.

Paranglioma, PEComa and metastatic melanoma were considered in the differential diagnosis. Histologically, the tumor cells containing prominent melanin granules proliferated in an alveolar pattern, within a stroma containing proliferating large or small capillaries. Cellular atypia was prominent, but there were no mitoses. Immunohistochemically, the tumor cells showed positive staining for HMB-45, and negative staining for  $\alpha$ -smooth muscle actin and S-100 protein. MIB-1-positive cells comprised less than 1% of the total cell population. The tumor was diagnosed as a pigmented PEComa.

**Conclusion** : It is important to recognize the cytological features of PEComa. The possibility of PEComa should be borne in mind in the differential diagnosis of tumors containing melanin granules in the cytoplasm.

- 1) Fletcher, C. D. M., Bridge, J. A., Hogendoorn, P., Mertens, F. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4th ed. Lyon : IARC Press : 2013. 230-231.
- 2) Du, H., Zhou, J., Xu, L., Yang, C., Zhang, L., Liang, C. Pigmented perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) arising from kidney. *Medicine (Baltimore)* 2016 ; 95 (44) : e5248.
- 3) 多田豊曠. 軟部PEComaとGIST(胃腸管外GIST). *病理と臨* 2012 ; 30 (3) : 265-273.
- 4) Schoolmeester, J. K., Howitt, B. E., Hirsch, M. S., Dal, C. P., Quade, B. J., Nucci, M. R. Perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the gynecologic tract : clinicopathologic and immunohistochemical characterization of 16 cases. *Am J Surg Pathol* 2014 ; 38 (2) : 176-188.
- 5) McGregor, S. M., Alikhan, M. B., John, R. A., Kotler, H., Bridge, J. A., Mujacic, I., et al. Melanotic PEComa of the Sinonasal Mucosa With NONO-TFE3 Fusion : An Elusive Mimic of Sinonasal Melanoma. *Am J Surg Pathol* 2017 ; 41 (5) : 717-722.
- 6) Rasalkar, D. D., Chu, W. C., Chan, A. W., Cheng, F. W., Li, C. K. Malignant pigmented clear cell epithelioid cell tumor (PEComa) in an adolescent boy with wide-spread metastases : a rare entity in this age group. *Pediatr Radiol* 2011 ; 41 (12) : 1587-1590.
- 7) 野々村昭孝, 榎本泰典, 武田麻衣子, 笹井孝彦, 中峯寛和. 肝臓原発の血管筋脂肪腫・PEComaの病理. *診断病理* 2008 ; 25 : 155-170.
- 8) 星 利良, 元井紀子, 古田則行, 小松京子, 榎谷典子, 杉山裕子・ほか. 肺摘出材料の捺印細胞診にて推定しえたPEComaの1例. *日臨細胞会誌* 2014 ; 53 (5) : 371-376.
- 9) 狩森基更, 大石彩子, 清水隆之, 寺元加奈, 古本あゆみ. 後腹膜に発生した malignant PEComa の1例. *日臨細胞会誌* 2013 ; 52 (5) : 448-453.
- 10) Meyer, P. N., Clark, J. I., Flanagan, R. C., Picken, M. M. Xp11.2 translocation renal cell carcinoma with very aggressive course in five adults. *Am J Clin Pathol* 2007 ; 128 : 70-79.
- 11) Ling, Z., Jie, L., Honglei, Z., Jiping, D. Pigmented paraganglioma of the kidney. *Diagnostic Pathology* 2012 ; 7 : 77.
- 12) 公益社団法人 日本臨床細胞学会, 編. *細胞診ガイドライン2* 乳腺・皮膚・軟部骨. 東京 : 金原出版 ; 2015. 193.
- 13) 向井 清, 真鍋俊明, 深山正久, 編. *外科病理学*. 東京 : 文光堂 ; 2006. 82.
- 14) 中川美弥, 吉村美香, 松岡拓也, 田上圭二, 上川健太郎, 神尾多喜浩・ほか. 後腹膜に発生した paraganglioma の1例. *日臨細胞会九州会誌* 2010 ; 41 : 113-118.
- 15) Bleeker, J. S., Quevedo, J. F., Folpe, A. L. "Malignant" perivascular epithelioid cell neoplasm : risk stratification and treatment strategies. *Sarcoma* 2012 ; 541626.

## 症 例

## 子宮内膜細胞診が診断の契機となった卵巣悪性腫瘍の2例

前花 知果<sup>1)</sup> 山田 有紀<sup>2)</sup> 杉本澄美玲<sup>3)</sup> 内山 智子<sup>3)</sup>川口 龍二<sup>2)</sup> 大林 千穂<sup>3)</sup> 小林 浩<sup>2)</sup>奈良県総合医療センター産婦人科<sup>1)</sup>,奈良県立医科大学産科婦人科学教室<sup>2)</sup>, 同 病理診断学講座<sup>3)</sup>

背景：子宮内膜細胞診は子宮体癌のスクリーニングとして行われている検査である。卵巣癌の有用なスクリーニング法は確立されていないが、子宮内膜細胞診で卵巣由来の腫瘍細胞を指摘される例がみられる。

症例：症例1：58歳，女性。子宮内膜細胞診が悪性であり子宮体癌の疑いで当科を受診した。組織診や画像検査で悪性を疑う所見はなかったが細胞診の結果との乖離があり，手術を施行した。最終診断は左卵巣漿液性境界悪性腫瘍であった。症例2：51歳，女性。持続する咳嗽と動悸を主訴に前医を受診し，画像と生検結果より悪性胸膜中皮腫の診断で加療を受けた。組織診の再検討で婦人科腫瘍が疑われ当科へ紹介となった。子宮内膜細胞診が悪性であり，手術を施行した。肉眼的には病変を指摘できなかったが，病理検査で左の卵管采と両側卵巣表面に腫瘍細胞を認め，卵巣高異型度漿液性癌 Stage IVB と診断した。

結論：画像検査で診断にいたらなかったものの子宮内膜細胞診が診断の契機となった卵巣悪性腫瘍の2例を経験した。細胞診で腫瘍性背景を伴わない集塊状の腫瘍細胞を認めた場合は，子宮外病変の可能性も念頭において治療にあたるべきである。

**Key words** : Ovarian cancer, Endometrial cytology, Early detection, Screening, Cell cluster

## I. 緒 言

婦人科領域において，細胞診は子宮頸癌や子宮体癌の早期診断法として欠かせない存在となっている。中でも子宮内膜細胞診は子宮体癌のスクリーニング法として広く行われている検査の一つである。一方，卵巣癌にはスクリー

ングに有用とされる検査がなく，早期発見が難しい。近年，子宮体癌のスクリーニング目的に施行した子宮内膜細胞診が，卵巣腫瘍の診断の契機となった症例報告が複数みられる。今回われわれは，子宮内膜細胞診が診断の契機となった卵巣腫瘍の2例を経験したため，その細胞学的特徴を踏まえて報告する。

## II. 症 例

症例1：58歳の女性，妊娠出産歴は2妊2産，既往歴は右卵巣子宮内膜症性嚢胞と子宮筋腫，脂質異常症である。特に自覚症状はないが，前医で行った子宮内膜細胞診で悪性（adenocarcinoma）の結果であったため，子宮体癌の疑いで当科を紹介受診した。経膈超音波検査では子宮内膜の肥厚はなく，子宮前壁に径3cm大の子宮筋腫，右付属器に径3cm大の内部が平滑な嚢胞性腫瘍を認めた。同日施行した血清腫瘍マーカーは，CA125，CA19-9，CEAのいずれも正常範囲であった。前医で行った子宮内膜細胞診の直接

Two cases of ovarian cancer detected by endometrial cytology

Tomoka MAEHANA<sup>1)</sup>, M. D., Yuki YAMADA<sup>2)</sup>, M. D., Sumire SUGIMOTO<sup>3)</sup>, M. D., Tomoko UCHIYAMA<sup>3)</sup>, M. D., Ryuji KAWAGUCHI<sup>2)</sup>, M. D., Chiho OHBAYASHI<sup>3)</sup>, M. D., Hiroshi KOBAYASHI<sup>2)</sup>, M. D.

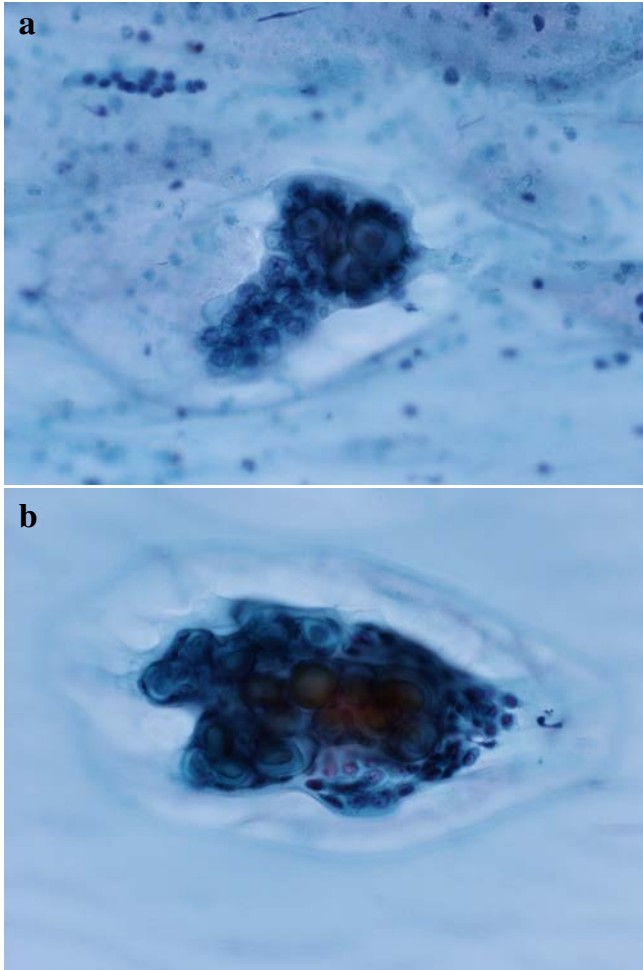
<sup>1)</sup>Department of Obstetrics & Gynecology, Nara Prefecture General Medical Center

<sup>2)</sup>Department of Obstetrics & Gynecology, <sup>3)</sup>Department of Diagnostic Pathology, Nara Medical University

論文別刷請求先 〒630-8581 奈良県奈良市七条西町2の897の5 奈良県総合医療センター産婦人科 前花知果

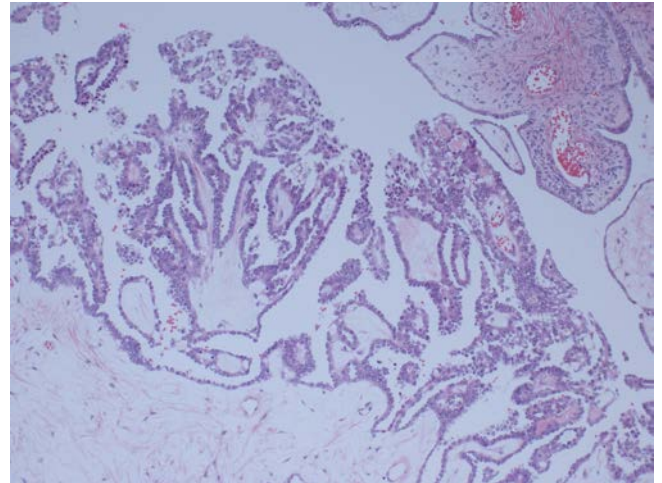
令和2年1月30日受付

令和2年3月2日受理



**Photo. 1** a, b : Cytological findings of the endometrial smear in case 1 (Pap. staining,  $\times 40$ ).  
Some spherical and small papillary clusters were observed, which included psammoma bodies in a mucus-like background. The nuclei were enlarged with prominent nucleoli, and the nuclear chromatin was granular and hyperchromatic.

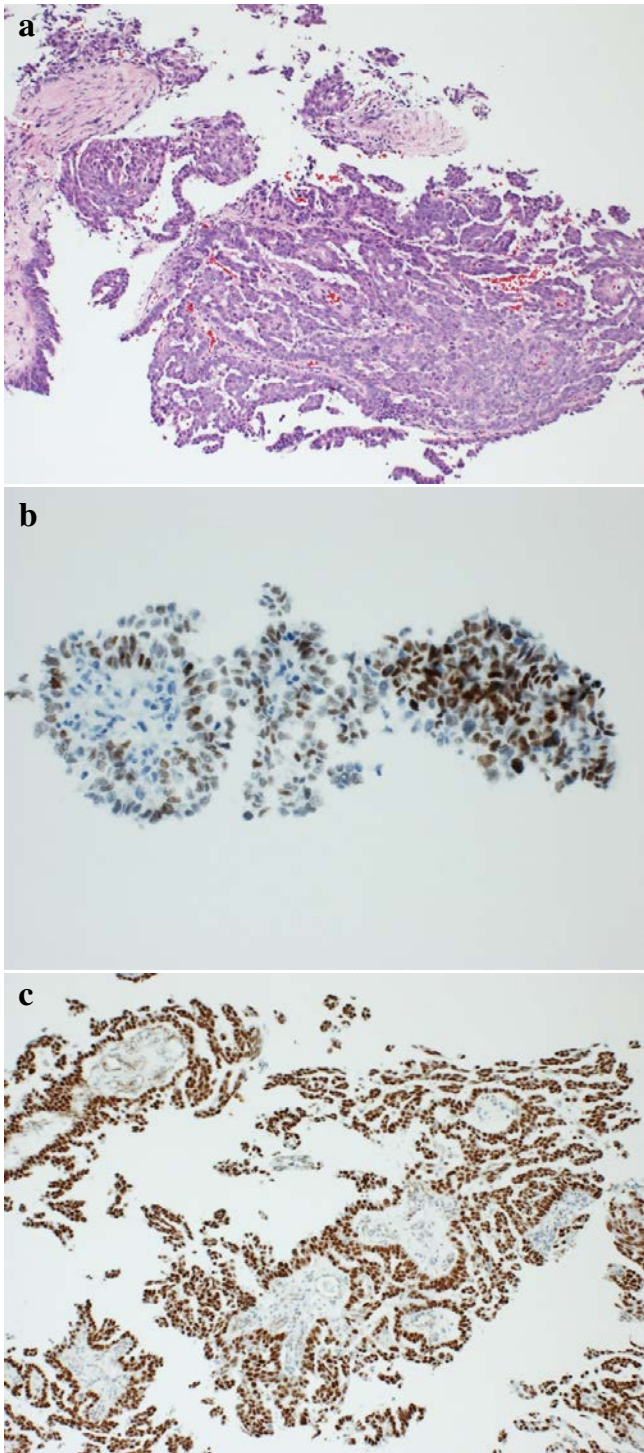
塗抹標本では、粘液様物質を背景に小～中型集塊の異型細胞を認めた。集塊は球状や小乳頭状様であり、内部に石灰化物質が目立った。細胞質は泡沫状にライトグリーンに淡染し、核は腫大や不整を呈し、クロマチンは微細～細顆粒状に増量しており好酸性の腫大した核小体を有していた。内部に石灰化を有する球状集塊や hobnail 様の小型集塊を認めたため子宮外病変の可能性を指摘された (Photo. 1)。子宮内膜組織診を施行したが悪性所見はなく、胸腹部 CT と骨盤部 MRI 画像上も、超音波検査で指摘しえた子宮筋腫と右付属器の嚢胞性腫瘍以外には特記所見を認めなかった。しかし、画像診断と子宮内膜細胞診の結果に乖離があるため、診断目的に全腹腔鏡下子宮全摘術と両側付属器摘出術を施行した。腹腔内を観察すると、子宮は鶯卵大で小



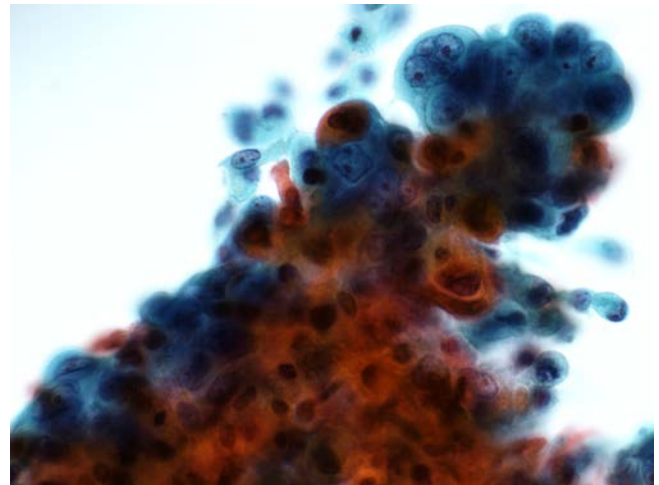
**Photo. 2** Histological findings of the left ovary (Hematoxylin and Eosin staining,  $\times 10$ ).  
Atypical cells were found in the fallopian tube epithelium, showing papillary proliferation with hierarchical branching, within an edematous stroma.

筋腫を認めた。右卵巢は径 3 cm 大の子宮内膜症性嚢胞を認め卵巢窩や子宮後壁に癒着していた。左卵巢は正常大であったが表面に小嚢胞の集簇と一部乳頭状小腫瘤の集簇を認めた。手術時に腹水はほぼ認めなかった。術後病理診断では、腹腔洗浄細胞診にて異型細胞が検出された。また、摘出された左卵巢には核異型が軽度～中等度の好酸性細胞質を有する立方状、円柱状の卵管上皮類似の異型細胞を認めた。異型細胞は浮腫状間質を軸として乳頭状に増殖し、砂粒体を伴う階層状分岐を繰り返していた (Photo. 2)。一部に高度な核異型を有し、小胞巢状あるいは腺腔形成性に間質との間に裂隙を形成し、5 mm に満たない間質浸潤様の所見を認めた。なお免疫染色は Estrogen receptor (ER) (+), p53 (wild type), Wilm's tumor-1 (WT1) 遺伝子 (+) であり、病理所見より卵巢漿液性境界悪性腫瘍と診断された。また子宮内膜に悪性所見はなく、右付属器腫瘍は子宮内膜症性嚢胞であった。後日、卵巢境界悪性腫瘍の Staging 目的に開腹下の大網切除術を施行したが、大網に腫瘍細胞は認めなかった。腹水や播種は認めなかったが、この時の腹腔洗浄細胞診においても異型細胞が検出された。以上より Stage I C3 (pT1c3NXM0) の診断となった。術後は化学療法を行わずに経過観察を行う方針となった。現在、術後 2 年 2 ヶ月であるが、再発なく経過している。

症例 2 : 51 歳の女性、妊娠出産歴は 3 妊 3 産、既往歴は子宮筋腫と 2 度の自然気胸である。家族歴は母方祖父に胃癌があった。1 年前より咳嗽と動悸を認め、前医を受診した。胸部 CT で多量の胸水と胸腔内長径 7 cm と横隔膜直下 3.5 cm 大の不整形腫瘤を認めた。また、他院にて胸腔内



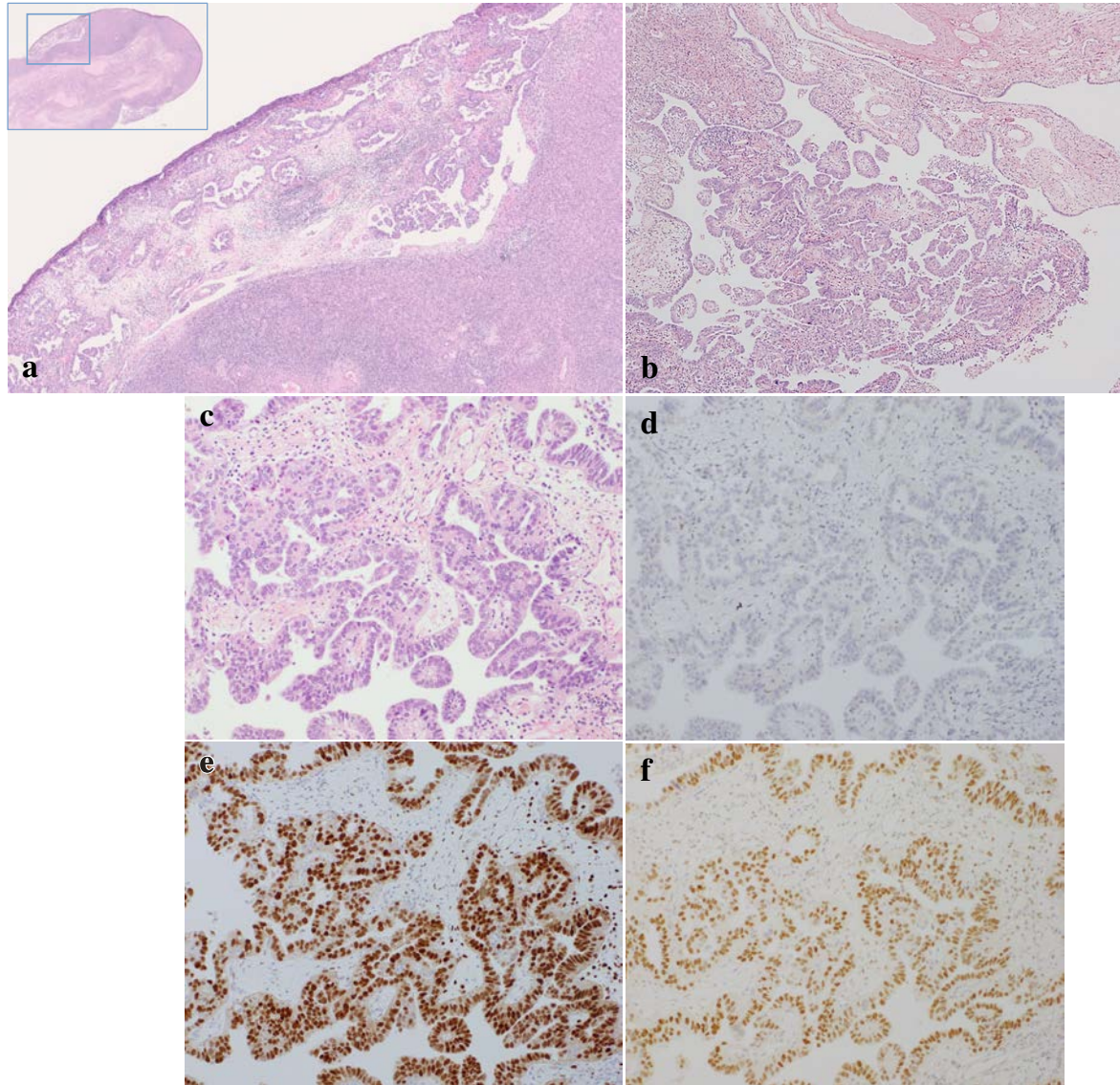
**Photo. 3** Histological findings on needle biopsy of the intrathoracic tumor in case 2. Proliferating atypical cuboidal or columnar cells with nuclear atypia, with a papillary architecture and gland formation (a, Hematoxylin and Eosin staining,  $\times 4$ ). The tumor cells showed positive staining for ER (b,  $\times 10$ ) and WT1 (c,  $\times 4$ ).



**Photo. 4** Cytological findings of the endometrial smear in case 2 (Pap. staining,  $\times 40$ ).

More than three layers of irregularly shaped clusters were observed in the atrophic endometrium, with irregularly shaped nuclei containing hypertrophic nucleoli.

の腫瘍の針生検で悪性胸膜中皮腫と診断され加療を受けた (Photo. 3)。胸膜癒着術と cisplatin + pemetrexed 療法を 5 コース行い、部分寛解までいった。しかし公的機関への届け出の際に悪性中皮腫を否定され、組織検査の再検討で行った追加免疫染色にて ER (+) であり、婦人科悪性腫瘍疑いで当科へ紹介となった。当科での初診時の経膈超音波検査では子宮内膜の肥厚や両側付属器の腫大、腹水貯留は認めなかった。同日採取した血清腫瘍マーカーは、CA125、CA19-9、CEA のいずれも正常範囲であった。子宮頸部細胞診は (negative for intraepithelial lesion or malignancy, 以下, NILM)、子宮内膜細胞診は悪性の疑い (suspicious of adenocarcinoma) で萎縮内膜を背景に 3 層以上の重積性を示す不整形突出集塊を認め、偏在性の不整な核や核クロマチンの増量と肥大した核小体を認めた (Photo. 4)。背景には異型のみられない内膜細胞も多数出現していたことから、子宮外病変の可能性が疑われた。腹部 CT では横隔膜下に 27 mm の腫瘍を認めたが、そのほかに異常所見は認めなかった。また骨盤部 MRI では子宮や両側付属器を含め、骨盤内に明らかな病変を指摘できず、画像検査による原発臓器の特定は困難であった。しかし、子宮内膜細胞診にて異型細胞が出現したことから、婦人科臓器由来悪性腫瘍の可能性が否定できず、精査目的に腹式単純子宮全摘術、両側付属器摘出術、大網切除術を施行した。画像で指摘された横隔膜下腫瘍は切除しなかった。手術時、腹水はなく、肉眼的には子宮と両側付属器、骨盤腹膜には病変を認めなかった。横隔膜下には母指頭大の腫瘍を触知した。腹腔洗



**Photo. 5** Histological findings of the left fallopian tube (b-f) (Hematoxylin and Eosin staining, b,  $\times 4$  and c,  $\times 10$ ) and right ovary (a) (Hematoxylin and Eosin staining,  $\times 1.25$ ,  $\times 4$ ).

Atypical cells of cuboidal or columnar shape in a papillary architecture were observed in the left fallopian tube and right ovary. Immunohistochemistry for p53 (d,  $\times 10$ ), ER (e,  $\times 10$ ), and WT1 (f,  $\times 10$ ) of the left fallopian tube. Tumor cells showed positive staining for ER and WT1 and null-type for p53.

浄細胞診は悪性であった。摘出標本の病理組織学的検査では、子宮と両側付属器に肉眼的には病変は指摘できず、検体を全割して検討した。組織学的には、左卵管采・左右卵巣表層にそれぞれ3~5mm程度の病変が認められた。核腫大した立方状や円柱状の異型細胞が、乳頭状・管状に増生しており、一部では、間質浸潤を認めた。核異型は中等度~高度で大型核小体を有し、多核の細胞も散見した。砂粒体も認め、卵巣高異型度漿液性癌 (high-grade serous carcinoma, 以下, HGSC) と考えられた (Photo. 5a, b)。免疫染色では ER(+), Progesterone receptor (PgR) (-), p16 (+), WT1 (+), p53 (null type), PAX8 (+) であっ

た (Photo. 5c-f)。子宮内膜、頸部および大網には腫瘍は認めなかった。胸膜病変があるため、本例の最終診断は HGSC Stage IVB (pT3cNXM1) となった。術後は Paclitaxel + Carboplatin 療法を 6 コース施行したが、効果判定として施行した CT では Stable disease であった。最終治療から 5 ヶ月後に右横隔膜下腫瘍が再燃した。その後 Irinotecan 単剤療法を 3 コース施行したが、横隔膜下腫瘍の増大を認めたため Gemcitabine 単剤療法に変更し、15 コース行った。その後化学療法の休薬を希望され経過をみていたが、術後から 2 年 11 ヶ月で原病死となった。

### III. 考 察

日本での卵巣癌による死亡は例年5000人近くに及び、部位別がん死亡率の上位を占める。これは卵巣癌を初期段階で発見する方法が確立されておらず、進行癌で診断されることが多いためと考えられる。卵巣癌に対するスクリーニングの方法は世界的にも模索されており<sup>1-3)</sup>、今までも大規模無作為化比較試験が行われている。PLCO試験<sup>1)</sup>やUKCTOCS試験<sup>2)</sup>では血清CA125値や経膈エコーによるスクリーニングは卵巣癌による死亡率を下げるという有意な結果は見出されなかった。現時点では有用な卵巣癌のスクリーニング方法が確立されていないのが現状である。卵巣癌に対し、子宮内膜細胞診を行った場合に悪性と診断される確率は13.6%~41.9%との報告がある<sup>4,5)</sup>。この症例数の中には子宮内膜に腫瘍が到達しているものなど、かなり進行した症例も含まれるため、卵巣癌のスクリーニングとして子宮内膜細胞診を行うことは推奨されない。

子宮頸部細胞診で腫瘍細胞を検出した卵巣癌の症例の報告は、1949年にFrechらが報告したのが最初であり、それ以降同様の報告が数多くなされている<sup>6)</sup>。子宮内膜細胞診において悪性所見が疑われた場合に、子宮体癌であるか卵巣癌であるかの鑑別は必ずしも容易ではない。卵巣癌では、壊死性物質などの腫瘍性背景を伴わずに小型集塊状になった異型細胞が出現することが特徴的であり<sup>4,7)</sup>、子宮内膜への転移のない場合にこの傾向が顕著であると報告されている<sup>8)</sup>。卵巣癌の腫瘍細胞集塊は数個~数十個の細胞で構成され、集塊辺縁は平滑であることが多い<sup>4)</sup>。一方で子宮体癌の細胞集塊は、辺縁が鋭的であり、細胞集塊の長径が卵巣癌と比較して大きく、この点が子宮体癌と卵巣癌の鑑別に有用である<sup>7)</sup>。これは卵巣癌の腫瘍細胞集塊は径1mm程度の卵管を通れるサイズである必要があるため、子宮体癌の細胞集塊より小さくなるためと考えられる。

また卵巣腫瘍細胞が子宮内腔に出現する機序として、尿管内に浸潤した卵巣腫瘍細胞が子宮に転移巣を形成する場合と、腹腔内に遊離した腫瘍細胞が腹水を介して卵管から子宮内膜へ到達する経路が考えられている<sup>6)</sup>。腹水を介して子宮内膜へ到達することを考慮すると、腹水量が子宮内膜細胞診における異型細胞の検出に関わることが予測される。実際に手術時の腹水が500ml以上の場合に検出頻度が増加するという報告<sup>7)</sup>や、腹水の存在の有無だけでも差がでるとの報告もあり<sup>5)</sup>、腹水が存在する場合には、ない場合よりも3倍の頻度で異型細胞がみられるとの報告もある<sup>4,8)</sup>。今回の2例では両者とも手術時に腹水はほぼ認めなかったが、腹腔洗浄細胞診は悪性の結果であった。

子宮頸部細胞診で異型細胞を認める頻度は、早期の卵巣癌では低く、進行卵巣癌で高いと報告されている<sup>9)</sup>が、子宮内膜細胞診の異型細胞を認める頻度は、臨床進行期と関連がないと報告されている<sup>5)</sup>。

また子宮内膜細胞診で腫瘍細胞が検出される頻度は、漿液性癌で高いという報告<sup>5,8)</sup>が多く、これは漿液性癌では比較的容易に腫瘍組織からの細胞剥離が起こるためと考えられている<sup>10)</sup>。漿液性癌の中でも、HGSCで子宮内膜細胞診が悪性と診断されることが多く、これはHGSCが卵管から発生することに起因すると考えられる<sup>11)</sup>。

症例2は、7cm大の胸腔内腫瘍および胸水貯留にて発症した卵巣漿液性癌という稀少症例であり、同様の症例報告はこれまでに数例にとどまる<sup>12)</sup>。針生検の段階では骨盤内の腫瘍や腹水貯留はなく、HGSCの胸壁/横隔膜転移の可能性を考慮することが困難であったと思われる。

悪性胸膜中皮腫のうち、上皮型中皮腫の組織構築は多彩で、腺管乳頭状・微小乳頭状・充実性などの構造を取り、立方体・多角形の上皮様形態を示し、核異型の程度もさまざまである。これらの点で卵巣あるいは腹膜原発のHGSCと類似しうる。また、免疫染色においては中皮腫の陽性マーカーのうちWT1やcalretininはHGSCでもそれぞれ約80~90%<sup>13)</sup>、12.5%~40%<sup>14,15)</sup>の割合で陽性となるため、PAX8やERを追加染色して鑑別する必要がある。

### IV. 結 語

今回、画像検査で診断にいたらなかったものの、子宮内膜細胞診が悪性となったことを契機に診断しえた卵巣悪性腫瘍の2例を経験した。子宮内膜細胞診を卵巣癌のスクリーニングに使用するには、感度・特異度が低く現実的ではないが、子宮内膜細胞診で腫瘍性背景を伴わない集塊状の腫瘍細胞を認めた場合には、子宮外病変の可能性も念頭において精査や治療にあたるべきである。

筆者らは今回の症例報告に関連して、開示すべき利益相反状態はありません。

### Abstract

**Background** : Endometrial smear cytology is currently one of the most common methods used to detect endometrial cancer. While no conclusive method has been established yet to detect ovarian cancer, ovarian cancer can sometimes be incidentally detected through endometrial cancer screening.

**Cases** : Case 1 : A 58-year-old female presented with cytologic abnormalities detected during endometrial cancer screening. The endome-

trial biopsy results were negative, and computerized tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) findings were unremarkable. An exploratory laparoscopic surgery was performed owing to inconsistencies between the cytology and imaging findings. The final diagnosis was serous borderline tumor of the left ovary. Case 2 : A 51-year-old woman consulted her doctor with a 1-year history of persistent cough and palpitations. She was diagnosed as having pleural mesothelioma from the imaging findings and tumor biopsy. After completion of chemotherapy, gynecological cancer was suspected. An exploratory laparotomy was performed, and she was diagnosed as having high grade serous carcinoma of the left ovary.

**Conclusion** : We diagnosed two cases of ovarian cancer by endometrial cytology, despite the lack of remarkable CT or MRI findings. Extruterine tumors should be suspected if aggregates of tumor cells are found to coexist with normal atrophic endometrial cells on endometrial cytology.

## 文 献

- 1) Buys, S. S., Partridge, E., Black, A., Johnson, C. C., Lamerato, L., Isaacs, C., et al. Effect of screening on ovarian cancer mortality The Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2011 ; 305 (22) : 2295-2303.
- 2) Jacobs, I. J., Menon, U., Ryan, A., Gentry-Maharaj, A., Burnell, M., Kalsi, J. K., et al. Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS) : a randomized controlled trial. *Lancet* 2016 ; 387 (10022) : 945-956.
- 3) Smith, R. A., Andrews, K. S., Brooks, D., Fedewa, S. A., Manasaram-Baptiste, D., Saslow, D., et al. Cancer screening in the United States, 2017 : A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* 2017 ; 67 (2) : 100-121.
- 4) 越野立夫, 佐々木茂, 中井章人, 横田明重, 三田俊二, 大屋敦子・ほか. 子宮内膜細胞診が陽性であった normal sized ovarian carcinoma 症例. *J Nippon Med Sch* 2001 ; 68 (2) : 198-201.
- 5) 笹川 基, 西野幸治, 本間 滋, 児玉省二, 高橋 威. 卵巣癌の診断における子宮細胞診の意義. *日臨細胞会誌* 2003 ; 42 (1) : 1-4.
- 6) 神田雄司, 佐藤智子, 田中 恵, 高階俊光, 工藤隆一. 腔頸管細胞診, 子宮内膜細胞診で Psammoma body が認められた卵巣癌の 2 例. *日臨細胞会誌* 1986 ; 25 (6) : 1113-1118.
- 7) 塚 貴司, 木下勇一, 螺良愛郎. 子宮内膜細胞診に癌細胞が出現した卵巣癌症例の解析. *日臨細胞会誌* 2013 ; 52 (2) : 96-100.
- 8) 大野光春, 山本裕之, 神田雄司, 佐藤智子, 田中 恵, 津村真利・ほか. 卵巣癌の腔頸管細胞診ならびに子宮内膜細胞診について. *日臨細胞会誌* 1986 ; 25 (1) : 87-93.
- 9) Jobo, T., Arai, M., Iwaya, H., Kato, Y., Ohno, E., Kuramoto, H. Usefulness of endometrial aspiration cytology for the ovarian carcinoma. *Acta Cytol* 1999 ; 43 (2) : 104-109.
- 10) 高野忠夫, 佐藤信二, 榎本明美, 吉田祐司, 永瀬 智, 今野良・ほか. 子宮頸部細胞診にみられた卵巣癌の細胞像について. *日臨細胞会誌* 1998 ; 37 (2) : 168-174.
- 11) Otsuka, I., Kameda, S., Hoshi, K. Early detection of ovarian and fallopian tube cancer by examination of cytological samples from the endometrial cavity. *Br J Cancer* 2013 ; 109 (3) : 603-609.
- 12) Moran, C. A., Suster, S., Silva, E. G. Low-grade serous carcinoma of the ovary metastatic to the anterior mediastinum simulating multilocular thymic cysts. *Am J Surg Pathol* 2005 ; 29 (4) : 496-499.
- 13) Karamurzin, Y., Leitao, M. M. Jr, Soslow, R. A. Clinicopathologic analysis of low-stage sporadic ovarian carcinomas : A reappraisal. *Am J Surg Pathol* 2013 ; 37 (3) : 356-367.
- 14) Comin, C. E., Saieva, C., Messerini, L. h-caldesmon, calretinin, estrogen receptor, and Ber-EP4 : A useful combination of immunohistochemical markers for differentiating epithelioid peritoneal mesothelioma from serous papillary carcinoma of the ovary. *Am J Surg Pathol* 2007 ; 31 (8) : 1139-1148.
- 15) Takeshima, Y., Amatya, V. J., Kushitani, K., Inai, K. A useful antibody panel for differential diagnosis between peritoneal mesothelioma and ovarian serous carcinoma in Japanese cases. *Am J Clin Pathol* 2008 ; 130 (5) : 7771-7779.



## 症 例

## 細胞質内空胞がみられた顎下腺原発扁平上皮癌の細胞学的所見

古清水千咲<sup>1)</sup> 大兼政良育<sup>1)</sup> 寺内 利恵<sup>1)</sup> 中野万里子<sup>1)</sup>  
 山下 学<sup>1)</sup> 水谷 謙一<sup>1,2)</sup> 塩谷 晃広<sup>1,2)</sup> 黒瀬 望<sup>1,2)</sup>  
 山田 壮亮<sup>1,2)</sup>

金沢医科大学病院病理部<sup>1)</sup>, 金沢医科大学臨床病理学<sup>2)</sup>

**背景:** 唾液腺原発の扁平上皮癌はきわめてまれで, 予後は非常に悪い. 今回われわれは, 粘表皮癌との鑑別に苦慮した, 細胞質内空胞の形成を伴う, 右顎下腺原発の扁平上皮癌の1例を経験したので, 細胞学的所見を中心に報告する.

**症例:** 65歳, 男性. 1ヵ月前から右顎下部の腫脹を自覚し当院を受診した. 穿刺吸引細胞診にて, ライトグリーン濃染性の細胞質を有した細胞と, オレンジG好性の細胞質をもつ角化細胞がみられ, 扁平上皮癌と診断されたが, 細胞質内空胞を有する細胞が少数認められ, 粘表皮癌との鑑別に苦慮した. 組織学的に腫瘍は, 中~低分化型扁平上皮癌で, 粘液産生像はなかった. 戻し電顕にて, 拡張した小胞体が観察され, 細胞質内空胞との関連性が示唆された.

**結論:** 扁平上皮癌細胞では, 時に細胞質内空胞がみられる場合がある. 粘液産生細胞と見誤らないことが肝要である.

**Key words :** Submandibular gland, Squamous cell carcinoma, Aspiration cytology, Intracytoplasmic vacuole

## I. はじめに

唾液腺原発の扁平上皮癌はきわめてまれであり, 発生頻度は全唾液腺腫瘍の0.9~4.7%とされる<sup>1)</sup>. 通常60歳代の男性に好発する. 多くは耳下腺原発とされるが, 顎下腺原発の報告<sup>1)</sup>もある. 通常, 腫瘍は急速に増大し, リンパ節

転移や遠隔転移を高率に認める. 予後は非常に悪く, 5年生存率は25%程度とされる<sup>2)</sup>. 診断には他の臓器からの転移性扁平上皮癌や, 高悪性度粘表皮癌といった唾液腺由来の悪性腫瘍との鑑別が必要となる<sup>3)</sup>. 特に細胞質内空胞がみられる顎下腺扁平上皮癌では, 粘表皮癌との鑑別が問題となる<sup>4)</sup>. 今回われわれは, 右顎下腺原発の扁平上皮癌の1例を経験したので, 細胞学的所見を中心に報告する.

## II. 症 例

65歳, 男性. 既往歴にI型糖尿病, 糖尿病性網膜症, 糖尿病性腎症, 閉塞性動脈硬化症, 高血圧がある. 1ヵ月前から右顎下部の腫脹を自覚した. これまでに頭頸部領域の疾患を指摘されたことはなく, 顎下部の腫脹を自覚したこともなかった.

腫れの改善がなく, 疼痛が持続するため当院を受診し, 触診にて右顎下部に可動性不良な硬結を指摘された. 病変直上の皮膚には異常を認めなかった. MRIにて右顎下部腹側にT1強調画像で低信号(Photo. 1a), T2強調画像でやや

Cytopathological findings of primary squamous cell carcinoma of the submandibular gland with intracytoplasmic vacuoles

Chisa KOSHIMIZU<sup>1)</sup>, M. T. Yoshiiku OKANEMASA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Toshie TERAUCHI<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Mariko NAKANO<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Manabu YAMASHITA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Kenichi MIZUTANI<sup>1,2)</sup>, M. D., Akihiro SHIOYA<sup>1,2)</sup>, M. D., Nozomu KUROSE<sup>1,2)</sup>, M. D., Sohsuke YAMADA<sup>1,2)</sup>, M. D.

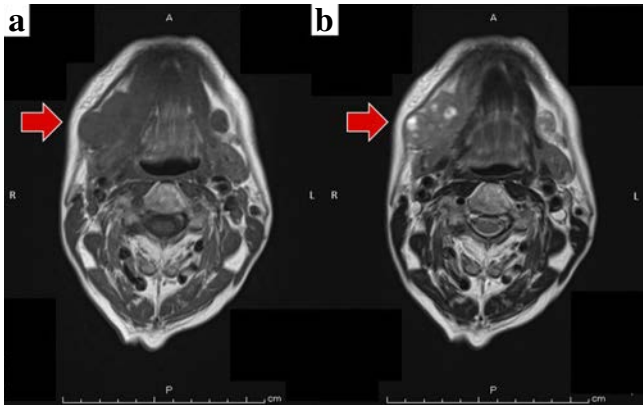
<sup>1)</sup>Department of Pathology, Kanazawa Medical University Hospital

<sup>2)</sup>Department of Laboratory and Medicine, Kanazawa Medical University

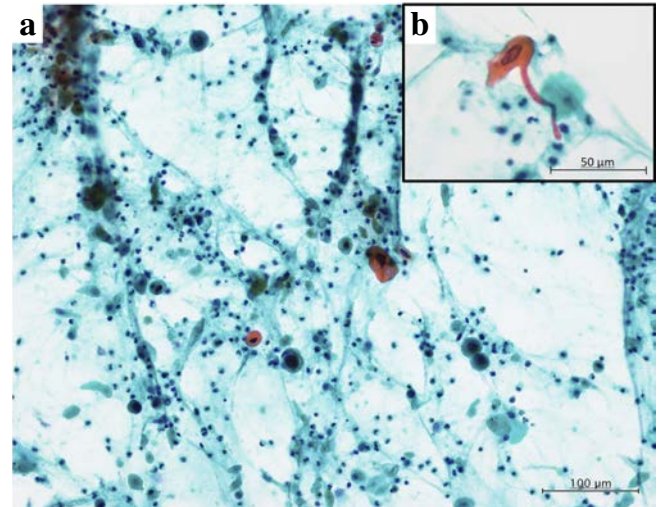
論文別刷請求先 〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学1の1 金沢医科大学病院病理部 古清水千咲

令和2年2月26日受付

令和2年5月11日受理



**Photo. 1** MRI scan of the neck. A 50 mm lobulated tumor is seen on the right side of the mandible. The mass was visualized as a low-signal intensity on T1-weighted MRI (a) and as a focal high-signal intensity on T2-weighted MRI (b) (arrows).

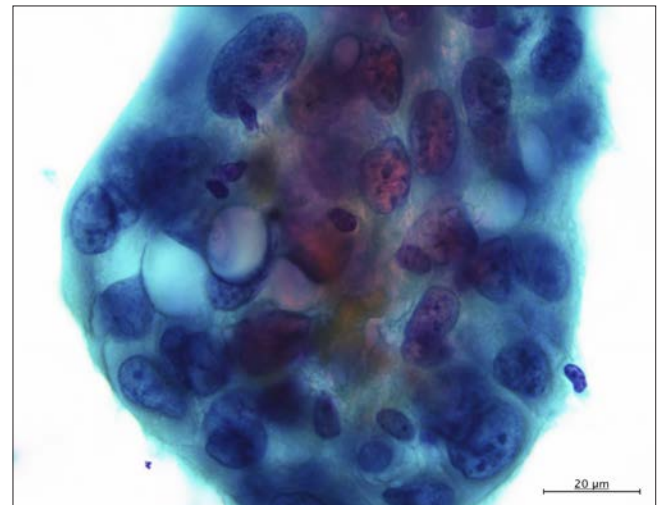


**Photo. 2** Findings of fine needle aspiration cytology of the lesion in the right submandibular gland. a : Solitary atypical cells are seen in a background of inflammation and necrosis. Bar = 100  $\mu$ m (Papanicolaou staining ;  $\times 20$ ). b : Keratinized atypical cells with pyknotic nuclei and some orange G-philic cytoplasm are seen. Bar = 50  $\mu$ m (Papanicolaou staining ;  $\times 40$ ).

高信号を呈する最大径 50 mm 大の分葉状腫瘤を認めた。T2 強調画像で病変内部に嚢胞変性もしくは粘液の貯留を疑う高信号域がみられたことから、粘表皮癌が疑われた (Photo. 1b)。PET-CT では右顎下部腹側に異常集積がみられたが、他の部位に明らかな集積はなく、転移性腫瘍は否定された。右顎下腺腫瘤に対し穿刺吸引細胞診が実施され、扁平上皮癌細胞 (陽性) と診断された。1 ヶ月後、右顎下腺切除術と頸部リンパ節郭清術が施行された。術後 1 ヶ月で、右顎下部皮膚に転移が認められ、電子線照射 (45 Gy)、カルボプラチン・パクリタキセル療法が施行されたが改善はなかった。術後 4 ヶ月が経過し、現在、分子標的治療薬 (ニボルマブ) による治療が行われている。

### III. 細胞学的所見

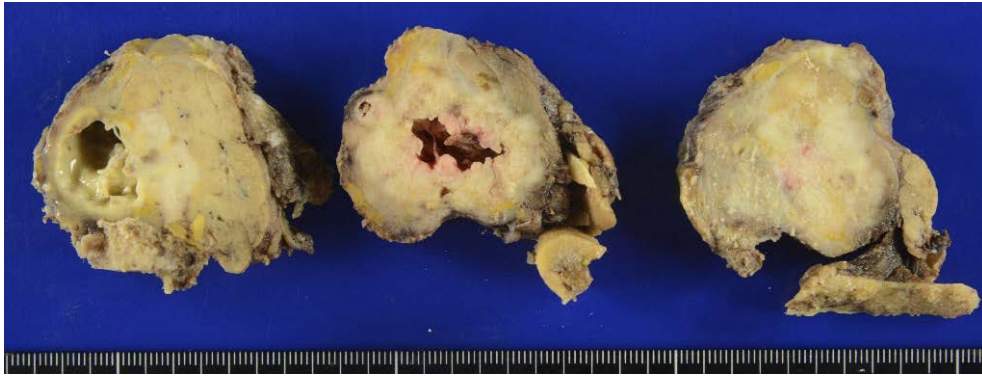
右顎下腺の穿刺吸引細胞診の弱拡大では、壊死物や炎症細胞を背景に、重積性のある小集塊を形成する中～大型の異型細胞が少数認められたが、孤在性細胞も散見された。異型細胞の核細胞質比は高く、核は細胞質の中心に局在し、核腫大や核形不整を伴い、クロマチンの増量がみられた (Photo. 2a)。ライトグリーン濃染性の細胞質を有した細胞が大多数を占めていたが、核が濃縮しオレンジ G 好性の細胞質をもつ角化細胞もわずかにみられた (Photo. 2b)。粘液細胞を示唆する、明るい泡沫状の細胞質を有する細胞はみられなかったが、透明感のある細胞質内空胞を有する細胞が少数みられた (Photo. 3)。



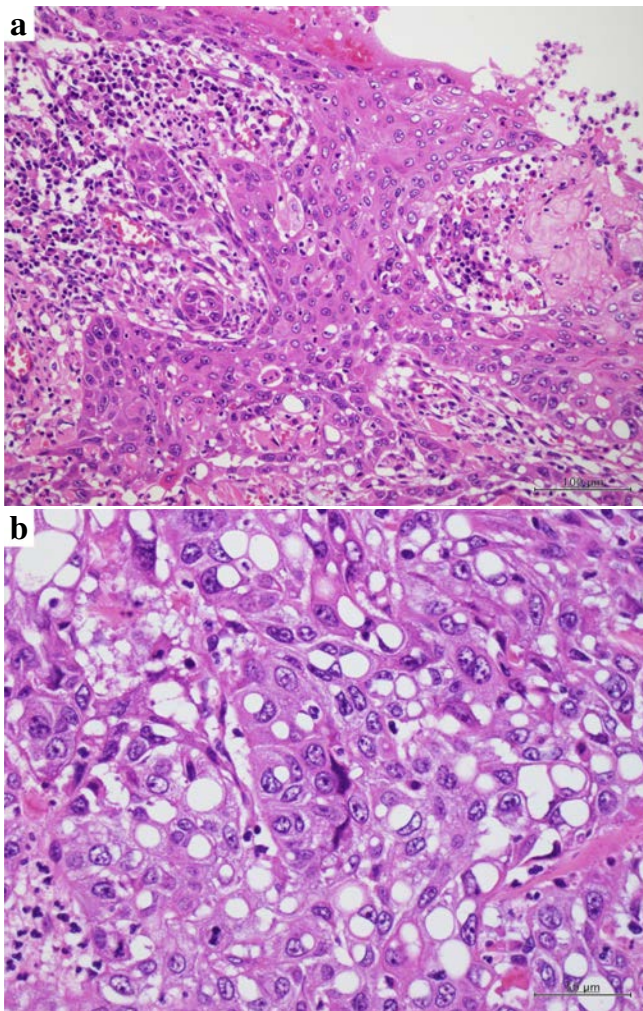
**Photo. 3** Findings of fine needle aspiration cytology of the lesion in the right submandibular gland. A cluster of atypical cells with intracytoplasmic vacuoles is seen. Bar = 20  $\mu$ m (Papanicolaou staining ;  $\times 100$ ).

### IV. 組織学的所見

摘出された右顎下腺は、 $99 \times 48 \times 40$  mm、92.1 g で、顎下腺を部分的に置換する境界不明瞭な灰白色の充実性腫瘍 ( $70 \times 39 \times 34$  mm) を認めた。腫瘍中心部には径 20 mm 大の壊死性空洞がみられた (Photo. 4)。組織学的に腫瘍は、



**Photo. 4** Macroscopic appearance of the surgical specimen. A solid and whitish-gray tumor with a central necrotic cavity is seen in the right submandibular gland.

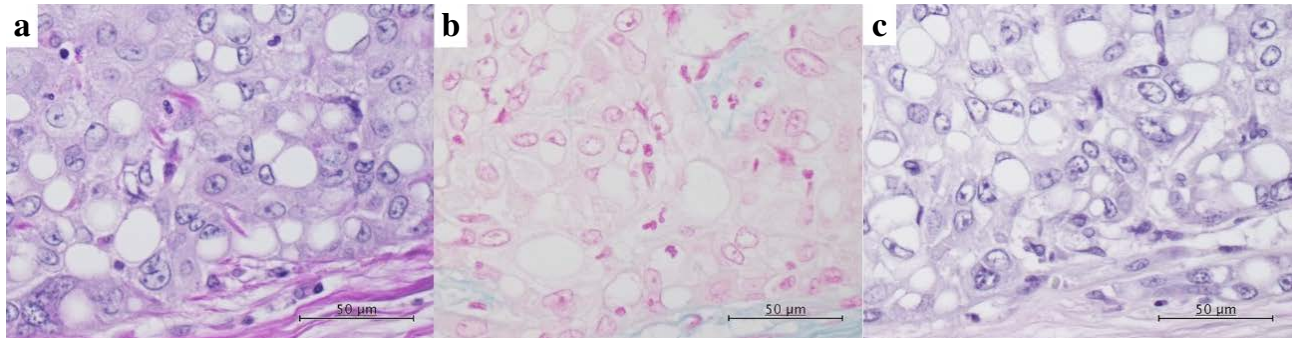


**Photo. 5** Microscopic findings of the surgical specimen. The tumor shows an invasive growth pattern (a) and marked intracytoplasmic vacuolation (b). Bar = 100  $\mu\text{m}$  (H & E staining;  $\times 20$ ) (a). Bar = 50  $\mu\text{m}$  (H & E staining;  $\times 40$ ) (b).

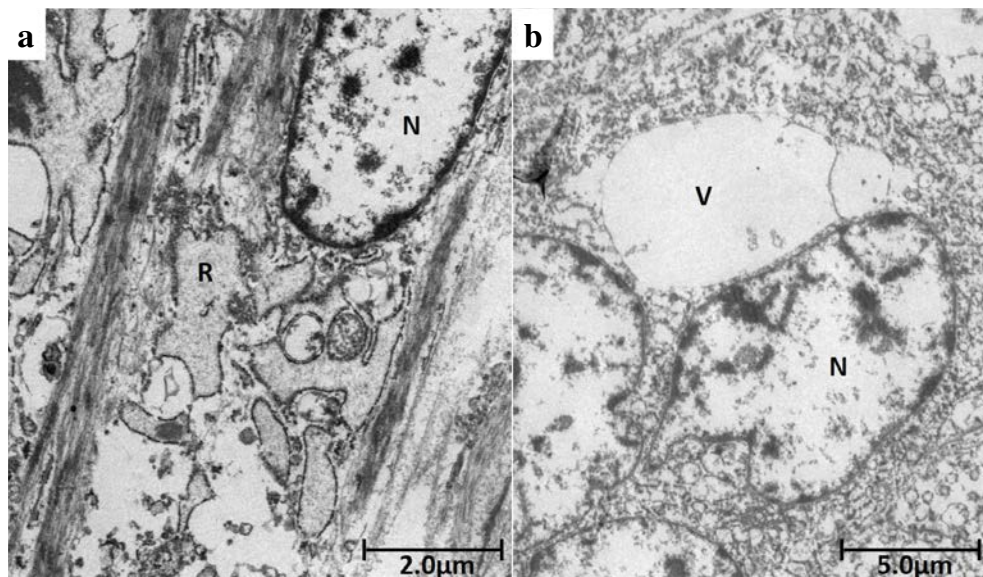
角化傾向に乏しい中～低分化型扁平上皮癌で、大小さまざまな腫瘍胞巣が浸潤性に増殖していた。腫瘍組織の多くは顎下腺組織内に局在しており、顎下腺周囲の骨格筋、脂肪組織、リンパ節に直接浸潤していた。腫瘍胞巣間には細胞間橋がみられ、少数の角化細胞が散見された。腫瘍細胞は好酸性・多稜形の細胞質と類円形核、明瞭な核小体を有していた(Photo. 5a)。腫瘍内部には硝子化した結節はなく多形腺腫由来癌を示唆する像はなかった。また、腫瘍近傍の導管上皮において、扁平上皮化生や扁平上皮内癌の像も認められなかった。粘表皮癌を示唆する扁平上皮細胞、中間細胞、粘液細胞は認められなかったが、細胞質内空胞を有した細胞がみられた(Photo. 5b)。PAS染色、アルシアンブルー染色、ムチカルミン染色のいずれにおいても粘液は証明されなかった(Photo. 6)。免疫組織化学的に腫瘍細胞は、p40、p63、CK5/6が陽性で、 $\alpha\text{SMA}$ 、S-100蛋白、androgen receptor、HER2が陰性となり、扁平上皮癌を支持する染色結果であった。p16とHPVは陰性で、ヒトパピローマウイルスの感染を示唆する所見はなかった。郭清された頸部リンパ節に転移があり、節外浸潤も認められた。最終的に、右顎下腺原発の扁平上皮癌(Stage IVB)と診断した。

## V. 電子顕微鏡的所見

ホルマリン固定組織を用いた戻し電顕では、腫瘍細胞の核周囲に、扁平上皮細胞への分化を示すトノフィラメントが観察された。粗面小胞体の発達がみられたが、一部の小胞体は不整な拡張を示していた(Photo. 7a)。細胞質内には長径8  $\mu\text{m}$ の類円形の空胞がわずかに観察された(Photo. 7b)。空胞内には微絨毛の発達はなく、腺上皮細胞への分化を示す所見はなかった。ライソゾームや脂質の貯留も認められなかった。



**Photo. 6** Microscopic findings of the surgical specimen. Use of special stains for mucin showed negative results for intracytoplasmic mucin. Bar = 50  $\mu\text{m}$  (Periodic acid Schiff staining ;  $\times 40$ ) (a). Bar = 50  $\mu\text{m}$  (Alcian blue staining ;  $\times 40$ ) (b). Bar = 50  $\mu\text{m}$  (Mucicarmine staining ;  $\times 40$ ) (c).



**Photo. 7** Electron-microscopic findings in a formalin-fixed tissue specimen. a : Dilated endoplasmic reticula (R) are seen around the nuclei (N). Bar = 2.0  $\mu\text{m}$ . b : Intracytoplasmic vacuoles (V) are seen around the nuclei (N). Bar = 5.0  $\mu\text{m}$ .

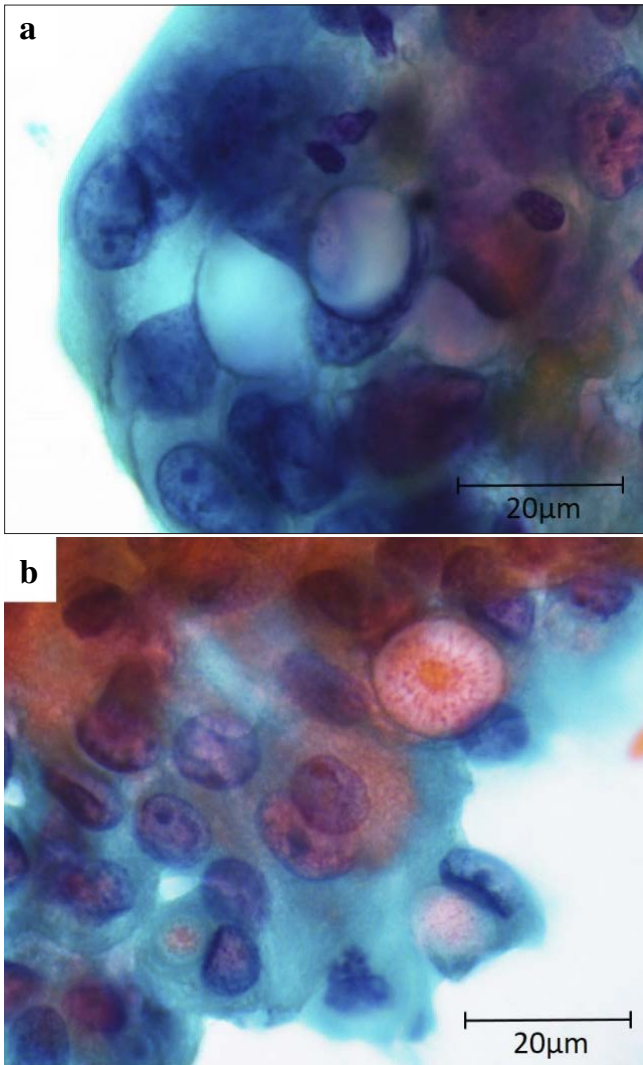
## VI. 考 察

顎下腺原発の扁平上皮癌は極めてまれであり、今回われわれが渉猟したかぎり、同腫瘍の細胞学的所見を論じた報告例は本邦で1例のみであった<sup>5)</sup>。

組織学的に、大唾液腺原発の扁平上皮癌は、高～中分化型が多く、吻合状、索状、島状配列を示しながら、唾液腺実質を破壊的に浸潤・増殖する。癌真珠の形成や孤在角化、細胞間橋の形成を認めるが、角化傾向に乏しい低分化型や紡錘形型の扁平上皮癌が発生することもある<sup>6)</sup>。アルシアンブルー・PAS染色やムチカルミン染色にて粘液の貯留は証明されない<sup>7)</sup>。細胞学的には、壊死性背景に異型扁

平上皮細胞や濃縮核をもつ角化細胞が散在性に認められ、fiber cellが散見される<sup>5)</sup>。本例で認められた細胞所見と類似していると考えられた。

さらに本例は、細胞質内に空胞を有していたため、粘表皮癌との鑑別に苦慮した1例でもあった。唾液腺原発の粘表皮癌は、粘液細胞、中間細胞および扁平上皮細胞の3種類が種々の割合で混じり合い、胞巣状、嚢胞状、充実性に増殖する。細胞学的に粘液細胞は、結合性の緩い集塊として出現し、偏在性核と淡明な泡沫状の細胞質を有する。粘液細胞の細胞質内にはパパニコロウ染色で桃色調を示し、PAS染色、アルシアンブルー染色、ムチカルミン染色陽性の粘液が証明される。通常、角化細胞を認めることは少ない<sup>8,9)</sup>。



**Photo. 8** Comparison of the intracytoplasmic vacuoles and mucous cells of mucoepidermoid carcinoma. a : Intracytoplasmic vacuoles in this case. There was no evidence of mucin. Bar = 20  $\mu\text{m}$  (Papanicolaou staining ;  $\times 100$ ). b : Mucous cells of mucoepidermoid carcinoma containing mucin. Bar = 20  $\mu\text{m}$  (Papanicolaou staining ;  $\times 100$ ).

本例の細胞質内空胞とかつて経験した粘表皮癌の粘液産生細胞を比較した結果、前者の細胞質内空胞は透明感があり、粘液を含むような染色像はみられなかったが (Photo. 8a)、後者は粘液の貯留を示唆する淡明な細胞質を有し、パニコロウ染色で桃色調を示す粘液が観察された (Photo. 8b)。扁平上皮癌と粘表皮癌を鑑別するうえで、粘液産生細胞の有無を評価することは極めて重要であると思われた。

細胞質内空胞の形成を伴う扁平上皮癌は、われわれが検索したかぎり、皮膚 (2例)<sup>10,11)</sup>、子宮頸部 (1例)<sup>12)</sup>、顎下腺 (1例)<sup>4)</sup>が報告されている。

McKinley ら<sup>10)</sup>は、頸部の皮膚に発生した印環細胞様形

態を示す扁平上皮癌の電子顕微鏡的な検討において、拡張した小胞体の存在を報告している。森脇ら<sup>13)</sup>は、小胞体由来の空胞は変性過程の細胞に出現し、変性空胞の大部分がこれに相当すると論じている。さらに、紫外線照射<sup>11)</sup>やヒトパピローマウイルスの感染<sup>12)</sup>が扁平上皮癌の空胞化を引き起こす原因であると論じた報告もあるが、本例ではそれらの因果関係は指摘できず、否定的と考えられる。印環細胞様形態を示す扁平上皮癌は急速に増大し<sup>10,11)</sup>、診断時、既に進行期であることが多く<sup>2)</sup>、予後不良因子となる可能性がある。本例も、拡張した小胞体が観察され、細胞質内空胞との関連性が示唆された。術後1ヵ月で再発し、治療抵抗性であるため、慎重な経過観察が望まれる。

細胞質内空胞がみられた顎下腺原発扁平上皮癌の細胞学的所見を述べ、粘表皮癌との細胞像の違いにつき報告した。扁平上皮癌に細胞質内空胞がみられた場合は、粘液産生細胞と見誤らないよう留意することが肝要である。細胞質内空胞の形成に小胞体の拡張が関与している可能性が考えられたが、臨床病理学的な検討がまだ十分になされておらず、今後さらなる症例の蓄積が必要と思われた。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

## Abstract

**Background :** Primary squamous cell carcinoma of the salivary gland is extremely rare and is known to be associated with a very poor prognosis. Herein, we report the cytological features of a diagnostically difficult case of primary salivary gland squamous cell carcinoma with intracytoplasmic vacuoles, which resembled a mucoepidermoid carcinoma.

**Case :** A 65-year-old man presented to a physician with a swelling on the right mandible, which he had first noticed about a month earlier. Fine needle aspiration cytology revealed orange G-philic keratinized cells and strongly light green-stained cells in Papanicolaou stain, based on which the lesion was diagnosed as a squamous cell carcinoma. However, it was difficult to distinguish it from mucoepidermoid carcinoma because the tumor cells contained intracytoplasmic vacuoles. Histological examination showed moderately to poorly differentiated squamous cell carcinoma without any evidence of mucus production. Electron-microscopic examination of a formalin-fixed tissue specimen revealed dilated endoplasmic reticula, suggestive of intracytoplasmic vacuoles.

**Conclusion :** It is important to distinguish squamous cell carcinoma with intracytoplasmic vacuoles from mucoepidermoid carcinoma.

## 文 献

- 1) Manvikar, V., Ramulu, S., Ravishanker, S. T., Chakravarthy, C.

- Squamous cell carcinoma of submandibular salivary gland : A rare case report. *J Oral Maxillofac Pathol* 2014 ; 18 (2) : 299-302.
- 2) Shemen, L. J., Huvos, A. G., Spiro, R. H. Squamous cell carcinoma of salivary gland origin. *Head and Neck Surg* 1987 ; 9 : 235-240.
  - 3) 大月直樹, 平井千保子, 伊藤智雄, 丹生健一. 唾液腺の扁平上皮癌. *JOHNS* 2012 ; 28 (8) : 1217-1221.
  - 4) 島尾義也, 堀之内道子, 東美智代, 地村友宏, 永野広海, 谷本昭英. 顎下腺に発生した扁平上皮癌の1例. *診断病理* 2019 ; 36 (4) : 320-323.
  - 5) 中林 洋, 高成秀樹, 矢谷隆一, 坂倉康夫, 野田雅俊, 白石泰三・ほか. 大唾液腺腫瘍の細胞診. *日臨細胞会誌* 1988 ; 27 (6) : 875-881.
  - 6) Ellis, G.L., Auclair, P.L. Tumors of Salivary Glands. Atlas of Tumor Pathology, 4th Series, Fascicle 9. Washington DC : Armed Forces Institute of Pathology ; 2008. 289-295.
  - 7) 森永正二郎, 高田 隆, 長尾俊孝. 腫瘍病理鑑別診断アトラス頭頸部腫瘍 I 唾液腺腫瘍. 東京 : 文光堂 ; 2015. 105-107.
  - 8) 古谷純朗. 細胞診ガイドライン5 消化器 2015年版. 東京 : 金原出版 ; 2015. 101-102.
  - 9) 大田秀一, 山本浩嗣, 福成信博, 亀山香織, 北村隆司. 頭頸部・口腔細胞診アトラス. 東京 : 医療科学社 ; 2009. 124-127.
  - 10) McKinley, E., Valles, R., Bang, R., Bocklage, T. Signet-ring squamous cell carcinoma : a case report. *J Cutan Pathol* 1998 ; 25 : 176-181.
  - 11) Lawal, A. O., Adisa, A. O., Olajide, M. A., Olusanya, A. A. Clear cell variant of squamous cell carcinoma of skin : A report of a case. *J Oral Maxillofac Pathol* 2013 ; 17 (1) : 110-112.
  - 12) Kupryjańczyk, J., Kujawa, M. Signet-ring cells in squamous cell carcinoma of the cervix and in non-neoplastic ectocervical epithelium. *International Journal of Gynecologic Cancer* 1992 ; 2 : 152-156.
  - 13) 森脇昭介, 山内政之, 宇佐美孝子, 山本陽子, 村上和重, 香川 久. 細胞質内の空胞について. *日臨細胞会誌* 1980 ; 19 (4) : 499-505.

## 症 例

## 胃神経鞘腫の2例

## —GIST, 平滑筋腫との細胞像の比較検討—

奥山 力也<sup>1)</sup> 和泉 智子<sup>1)</sup> 佐藤 和美<sup>1)</sup> 荒井 政和<sup>1)</sup>  
 香田 弘知<sup>2)</sup> 増田 芳雄<sup>2)</sup> 橋本 浩次<sup>2)</sup> 森川 鉄平<sup>2)</sup>  
 堀内 啓<sup>1,2)</sup>

NTT 東日本関東病院臨床検査部<sup>1)</sup>, 同 病理診断科<sup>2)</sup>

背景：胃神経鞘腫は全胃腫瘍の0.2%を占める粘膜下腫瘍で、GIST (gastrointestinal stromal tumor) や平滑筋腫との臨床的な鑑別診断が困難である。われわれはEUS-FNA (endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration) を施行した2例の胃神経鞘腫をもとに、細胞学的な特徴や他の胃粘膜下腫瘍との鑑別点について報告する。

症例：50歳代と70歳代の女性。ともに15 mm 大の胃粘膜下腫瘍を経過観察し、増大傾向を示したためEUS-FNAが施行され、細胞診とセルブロック標本による組織診を行った。細胞診ではリンパ球に富む背景の中に紡錘形細胞集塊を認めた。組織診では淡好酸性の胞体を有する紡錘形細胞が増生していた。免疫組織化学でS-100が陽性であり、胃神経鞘腫と診断された。手術検体でも同様の組織像で、神経鞘腫と確定された。

結論：細胞診のみでは胃神経鞘腫の確定診断は難しいものの、腫瘍細胞の核が楕円形で細胞束が短く、集塊からの核突出および背景に核線を伴う多数のリンパ球の出現を指摘することで、EUS-FNA材料による組織型推定が可能である。

**Key words** : Schwannoma, EUS-FNA, GIST, Leiomyoma, Cytology

## I. はじめに

胃神経鞘腫は比較的まれで、全胃腫瘍の0.2%である<sup>1)</sup>。牧野らは自験例を含む本邦287例をまとめて報告し、平均

年齢59.0歳、男女比2:3であった<sup>2)</sup>。胃神経鞘腫の組織学的特徴として、紡錘形細胞の境界明瞭な結節状の増生巣の周囲にlymphoid cuffがみられ、また軟部組織の神経鞘腫の特徴である核の柵状配列や血管の硝子化、被包化はまれにしかみられないと報告されている<sup>3)</sup>。紡錘形細胞はGIST (gastrointestinal stromal tumor) や平滑筋腫の腫瘍細胞に類似しており、病理学的に鑑別が必要になる。一方、臨床的にも胃のGISTや平滑筋腫および神経鞘腫はいずれも粘膜下腫瘍の形態を示し鑑別が難しい。われわれは胃神経鞘腫を2例経験し、1例は細胞診でGIST、1例は胃神経鞘腫と推定していた。そこで胃神経鞘腫のEUS-FNA (endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration) 法での細胞学的特徴を検討し、GIST、平滑筋腫の細胞像と比較したので報告する。

Two cases of gastric schwannoma-comparison of cytology with GIST and leiomyoma

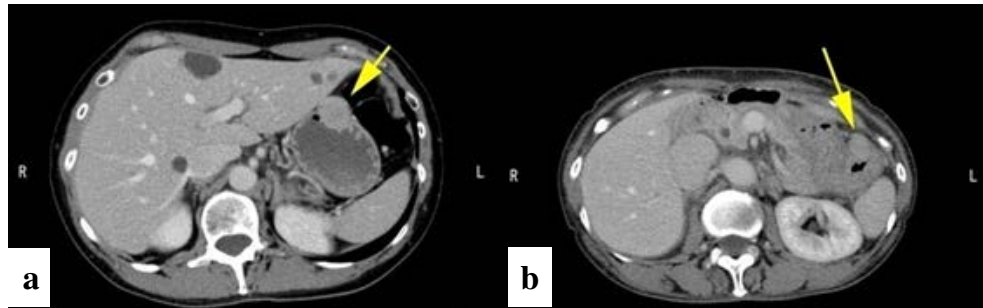
Rikiya OKUYAMA<sup>1)</sup>, C. T., Tomoko IZUMI<sup>1)</sup>, C. T., Kazumi SATO<sup>1)</sup>, C. T., Masakazu ARAI<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Hiroto KODA<sup>2)</sup>, M. D., Yoshio MASUDA<sup>2)</sup>, M. D., Hirotsugu HASHIMOTO<sup>2)</sup>, M. D., Teppei MORIKAWA<sup>2)</sup>, M. D., Hajime HORIUCHI<sup>1,2)</sup>, M. D., F. I. A. C.

<sup>1)</sup>Department of Clinical Laboratory, <sup>2)</sup>Department of Pathology, NTT Medical Center Tokyo

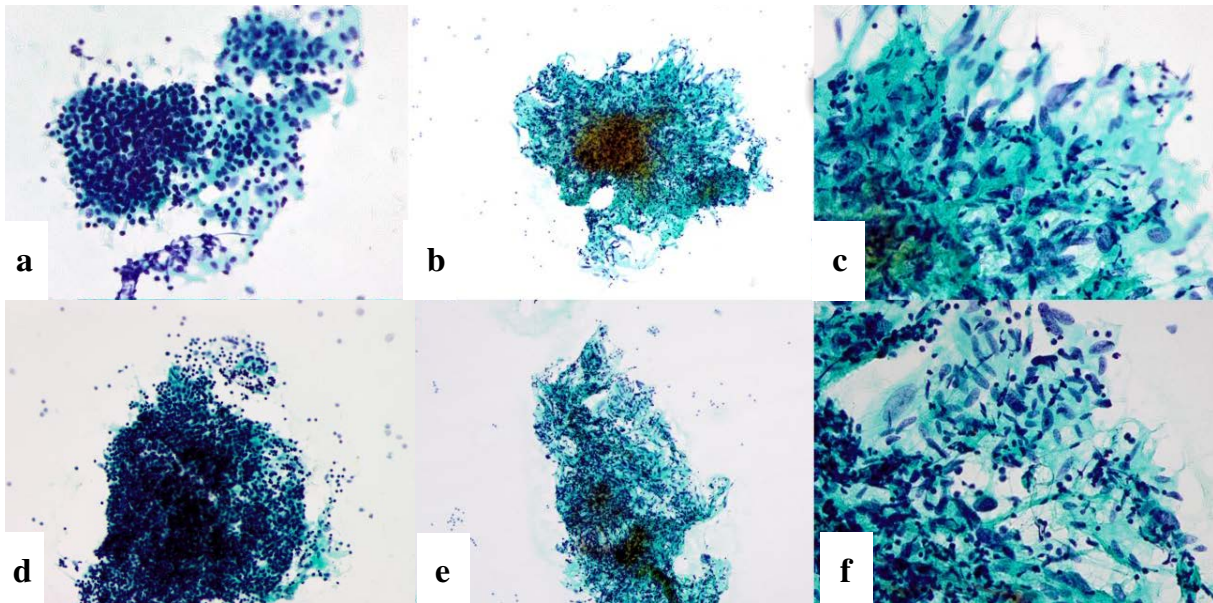
論文別刷請求先 〒141-8625 東京都品川区東五反田5の9の22 NTT 東日本関東病院臨床検査部 奥山力也

令和2年3月18日受付

令和2年5月7日受理



**Photo. 1** Computed-tomographic images of the two cases (a : case 1, b : case 2). A gastric submucosal tumor measuring 20 mm in diameter is found in both cases (arrows).



**Photo. 2** Cytological findings of EUS-FNA (Papanicolaou staining). In both cases, spindle cell clusters are seen along with lymphocytic aggregates (a : case 1,  $\times 40$ ; d : case 2,  $\times 20$ ). The spindle cell clusters are less cohesive (b : case 1,  $\times 10$ ; c : case 1,  $\times 40$ ; e : case 2,  $\times 10$ ; f : case 2,  $\times 40$ ).

## II. 症 例

### 症例 1

患者：50歳代，女性．心窩部痛を主訴に他院受診．  
既往歴：乳癌（8年前）．

現病歴および経過：8年前他院で心窩部痛の精査目的で上部消化管内視鏡を施行し，胃体部前壁に15 mm大の粘膜下腫瘍を指摘された．経過観察中，20 mm大に増大したため，精査目的で当院を受診した．上腹部造影CTで胃体部上部小弯側に20 mm大の胃粘膜と非連続的な腫瘤性病変を認めた（Photo. 1a）．EUS-FNAが施行され，細胞診ではGISTを推定したが，セルブロック法による組織診で神経鞘腫と診断された．腹腔鏡・内視鏡併用腫瘍局所切除術

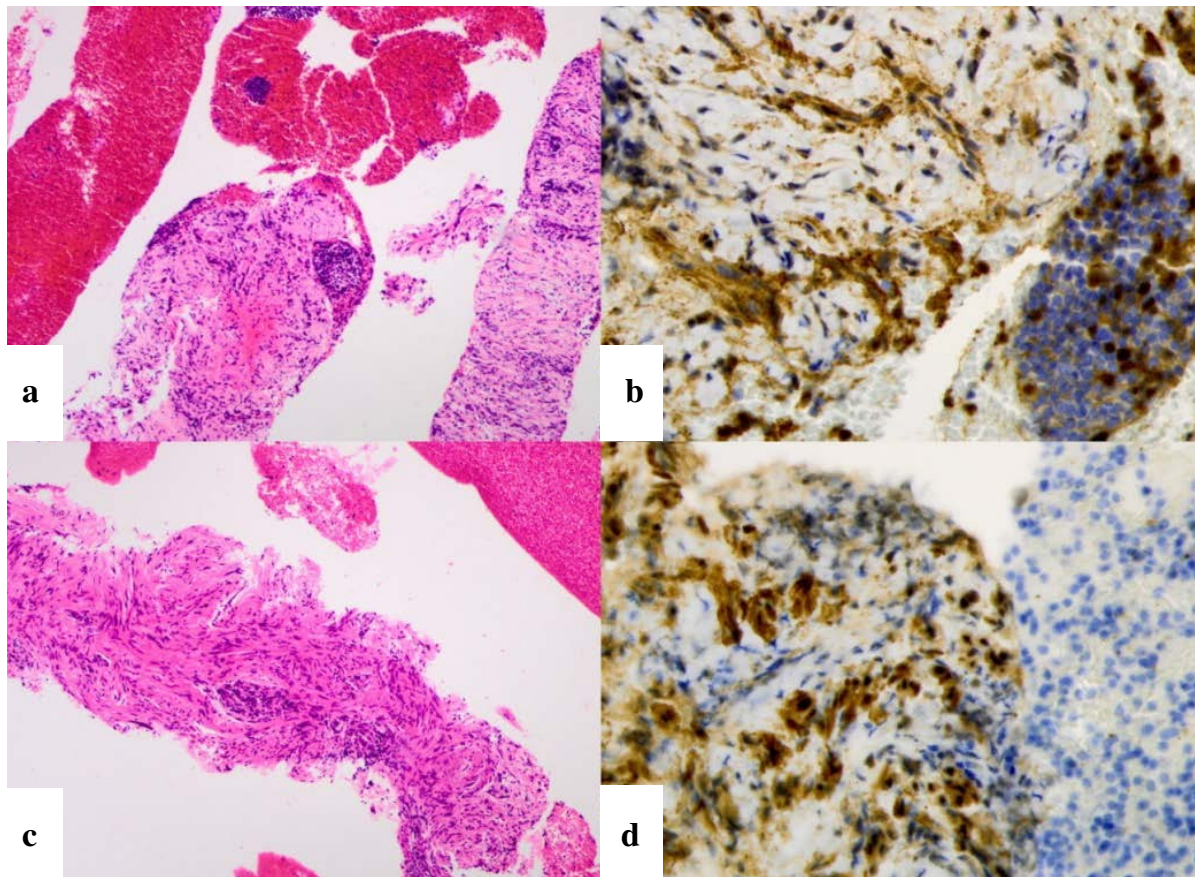
（laparoscopy and endoscopy cooperative surgery：以下LECS）が施行され，得られた検体で組織学的に神経鞘腫と確定された．

### 症例 2

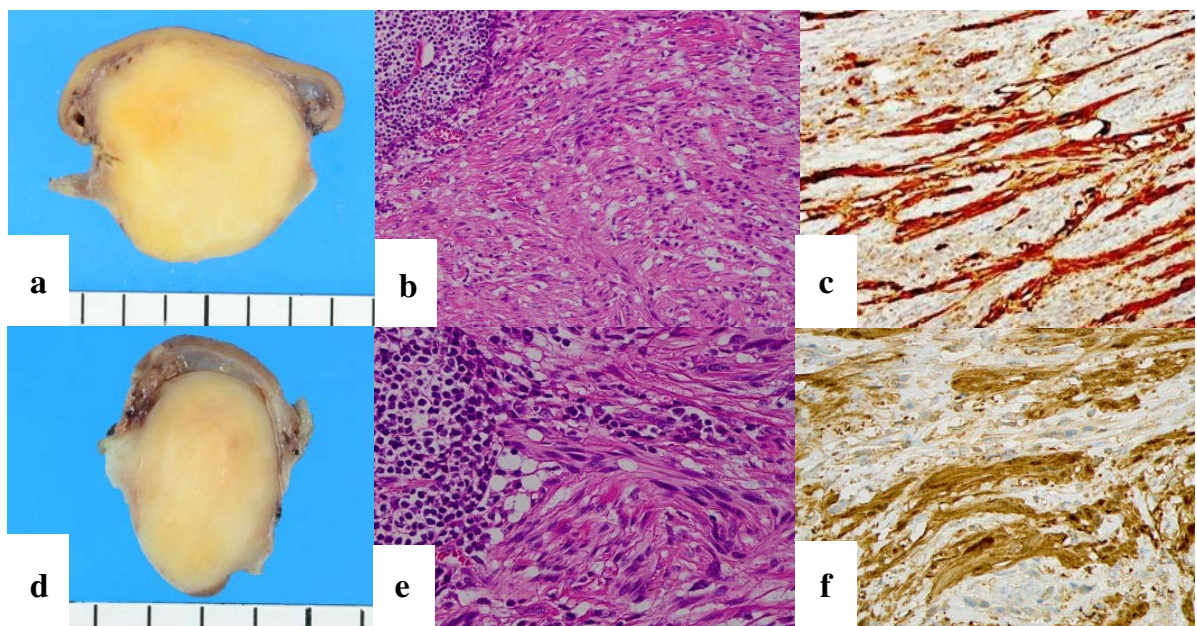
患者：70歳代，女性．

現病歴および経過：12年前，前医で胃体下部前壁に15 mm大の胃粘膜下腫瘍を指摘され，経過観察を行っていた．20 mm大に増大傾向を示し，EUS-FNA施行のため当院を受診した．上腹部造影CTで胃体部大弯側粘膜下に境界明瞭な30 $\times$ 24 mmの腫瘤を認め，神経鞘腫，GIST，平滑筋腫が疑われた（Photo. 1b）．EUS-FNAが施行され，細胞診では神経鞘腫を考え，セルブロック法による組織診で神経鞘腫と診断した．LECSが施行され，得られた検体で組織学的に神経鞘腫と確定された．





**Photo. 3** Histological findings of the cell block specimens. Spindle-shaped tumor cells with lymphoid follicles are seen (HE staining ; a : case 1,  $\times 10$  ; c : case 2,  $\times 10$ ). Immunohistochemically, the spindle cells are positive for S-100 (b : case 1,  $\times 40$  ; d : case 2,  $\times 40$ ).



**Photo. 4** Pathological findings of the resected specimens. Macroscopically, the tumors are well-circumscribed (a : case 1 ; d : case 2). Histologically, tumor cells arranged in fascicles are seen with lymphoid follicles (HE staining ; b : case 1,  $\times 40$  ; e : case 2,  $\times 40$ ). The tumor cells showing positive immunohistochemical staining for S-100 (c : case 1,  $\times 40$  ; f : case 2,  $\times 40$ ).

**Table 1** Comparison case of GIST and leiomyoma of the stomach

Case	Age (y)	Sex	Cytology	Pathology
1	77	M	GIST	GIST
2	54	M	Spindle cell tumor.	Leiomyoma
3	69	F	Spindle cell tumor	GIST
4	79	M	GIST	GIST
5	40	M	Spindle cell tumor	GIST
6	39	M	Spindle cell tumor	Leiomyoma
7	48	F	GIST	GIST
8	47	F	Spindle cell tumor	GIST
9	70	F	GIST	GIST
10	40	F	GIST	GIST
11	61	M	Spindle cell tumor	GIST
12	76	M	Spindle cell tumor	GIST
13	71	F	Spindle cell tumor	GIST
14	67	F	Spindle cell tumor	GIST
15	68	M	Spindle cell lesion	GIST
16	44	M	Spindle cell tumor	Leiomyoma
17	64	F	Spindle cell tumor	GIST
18	39	M	Spindle cell lesion	Leiomyoma
19	72	M	Spindle cell tumor	Leiomyoma
20	65	M	GIST	GIST
21	52	F	Spindle cell tumor	GIST
22	76	F	GIST	Leiomyoma
23	79	M	Spindle cell lesion	Leiomyoma
24	43	M	Spindle cell lesion	Leiomyoma
25	79	F	Spindle cell tumor	GIST
26	55	F	Spindle cell tumor	GIST
27	78	M	Spindle cell tumor	Leiomyoma
28	46	F	Spindle cell tumor	Leiomyoma
29	77	M	GIST	GIST
30	54	M	Spindle cell tumor	GIST

### III. 細胞所見

症例 1, 2 ともに EUS-FNA により採取された検体で、パニコロウ染色標本を作製した。症例 1, 2 とも同様の所見で、背景にリンパ球が多く、リンパ濾胞と思われる密なリンパ球の集塊が散見される中に (Photo. 2a, d), 散在性あるいは小集塊状に腫瘍細胞がみられ、その集塊内にもリンパ球が介在していた。集塊を構成している細胞は紡錘形で不規則な核間距離や重積性を示し、細胞束は短く、集塊辺縁から細胞が突出していた。核は楕円形から紡錘形であり、大小不同や核形不整を認めた (Photo. 2b, c, e, f)。核の柵状配列はみられなかった。

### IV. セルブロック法による組織所見

EUS-FNA の検体からセルブロックを作製し組織診を

行った。症例 1 では好酸性の紡錘形腫瘍細胞が増生していた。核分裂像は目立たず、リンパ濾胞が散見された (Photo. 3a)。症例 2 では好酸性の胞体をもつ紡錘形腫瘍細胞が採取された。紡錘形細胞は束をなし、錯綜配列を呈した。核分裂像は乏しかった (Photo. 3c)。免疫組織化学で症例 1, 2 の腫瘍細胞は S-100 (+), c-kit (-),  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) (-) であり、胃神経鞘腫と診断された (Photo. 3b, d)。

### V. 手術材料の病理組織所見

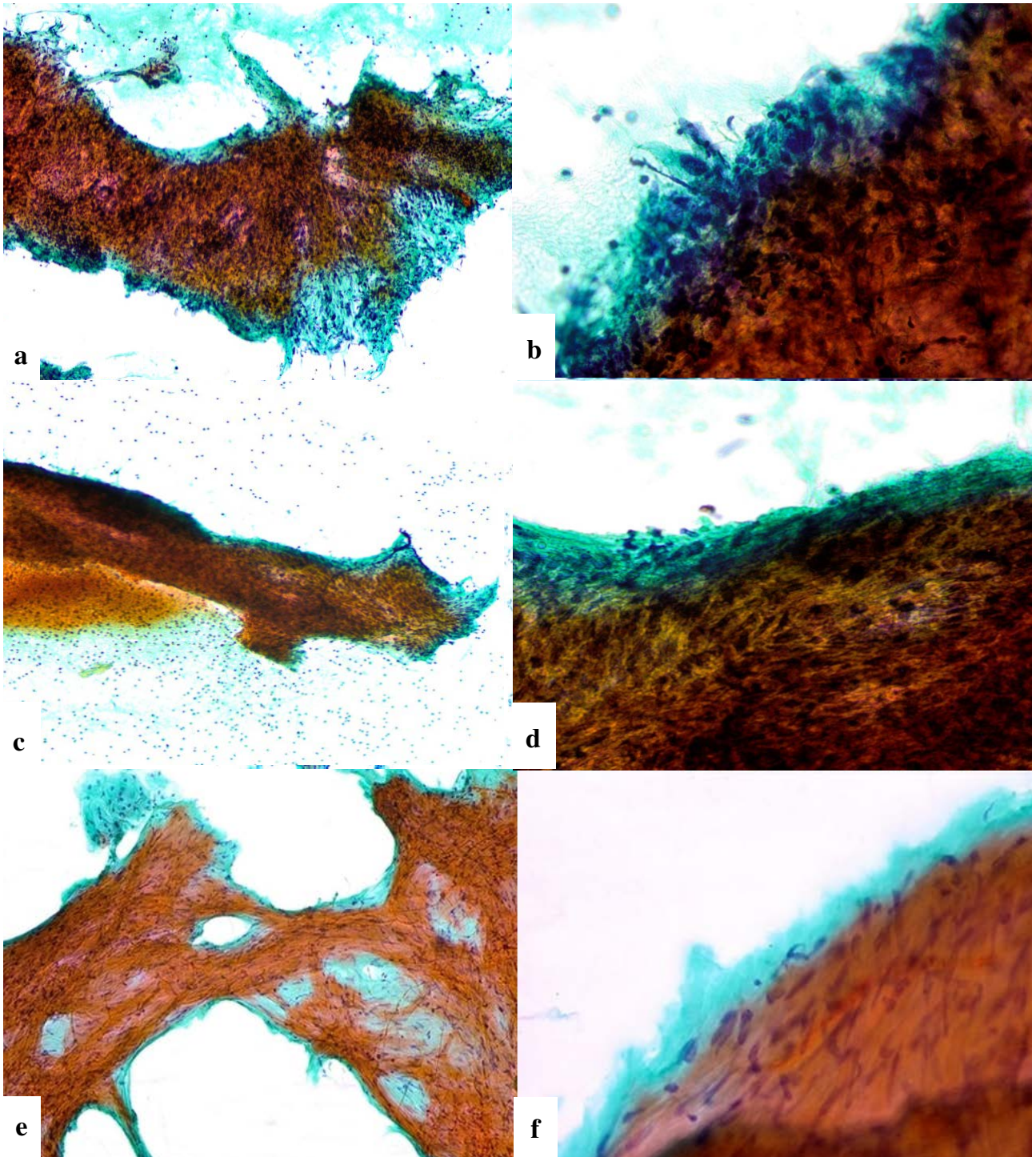
症例 1 の手術材料は 26×25×24 mm 大で、症例 2 では 21×19×13 mm 大で黄色調を帯びる充実性結節がみられた (Photo. 4a, d)。組織学的には、両者とも境界明瞭な腫瘍で、壊死はなく、紡錘形細胞が錯綜配列を示し、あるいは特定の配列をなさずに増生していた。リンパ球や形質細胞の浸潤が目立ち、胚中心を伴うリンパ濾胞の形成が腫瘍の辺縁部および腫瘍内に認められた (Photo. 4b, e)。免疫組織化学では症例 1, 2 とも腫瘍細胞は S-100 (+), c-kit (-), DOG-1 (-), Desmin (-), CD34 (-) であり、胃神経鞘腫と確定した (Photo. 4c, f)。

### VI. 平滑筋腫, GIST との細胞像の比較

胃の神経鞘腫, GIST, 平滑筋腫はいずれも紡錘形細胞からなる間葉系腫瘍で、粘膜下腫瘍の発育形態を示す<sup>4)</sup>。画像診断での鑑別は困難であり、EUS-FNA で採取された検体を用いて診断ができれば、臨床的にきわめて有用である。一方、これらの胃粘膜下腫瘍は紡錘形の腫瘍細胞より構成されるという類似点があるため、細胞学的鑑別診断も容易ではない。われわれは 2 例の自験例から胃神経鞘腫の細胞像の特徴を抽出し、当院での GIST 20 例と平滑筋腫 10 例 (Table 1) との細胞学的鑑別点について検討した。

胃神経鞘腫の細胞像は背景にリンパ球が多く、それ由来と思われる核線も散見されるのが特徴である。集塊の細胞束は短く、不規則な配列をしている (Photo. 5a)。集塊を構成している細胞の密度は平滑筋腫と比較して高い。集塊辺縁からは細胞の突出がみられる (Photo. 5b)。核は類円形から紡錘形で、ねじれや曲がり認めないものが多い。

GIST の細胞像は一般的に大小の集塊や孤立散在性に腫瘍細胞が出現し、多くが紡錘形を呈し、中には異型核を示す多形細胞も混在している<sup>5,6)</sup>。構成する細胞の密度は平滑筋腫と比較してより高いが、神経鞘腫とは明確な差がない。集塊の細胞束は短いものから長いものまで認められ、さまざまである (Photo. 5c)。集塊辺縁からの細胞の突出はな



**Photo. 5** Cytological differences among schwannoma, GIST and leiomyoma (Papanicolaou staining). The length of the cell fascicles is relatively short in schwannoma (a,  $\times 10$ ), relatively very long in leiomyoma (e,  $\times 10$ ), and variable in GIST (c,  $\times 10$ ). Cellular protrusions from the margin of the clusters are prominent in schwannoma (b,  $\times 40$ ), but not seen in GIST (d,  $\times 40$ ) and leiomyoma (f,  $\times 60$ ).

Table 2 Cytological differential diagnosis of gastric submucosal spindle cell tumors

	Schwannoma	GIST	Leiomyoma
Background			
Lymphocytes (lymphoid follicles)	++	-	-
Crushed nuclei	+	-	-
Clusters			
Cellularity	high	high	low
Cell fascicles	short	short to long	long
Cellular protrusions	+	-	-
Nucleus			
Shape	oval to spindle-shaped	spindle-shaped	spindle-shaped
Twists/Bends	-	++	+
Immunohistochemistry	positive for S-100	positive for c-kit and DOG-1	positive for Desmin and $\alpha$ -SMA

いが、集塊辺縁のきわめて近傍まで核が存在する (Photo. 5d)。核は紡錘形で棍棒状、「く」の字状の曲がり混在している<sup>7)</sup>。

胃平滑筋腫は紡錘形細胞で構成されている<sup>8)</sup>。集塊の細胞束が長く規則的である (Photo. 5e)。集塊を構成する細胞の密度は GIST や胃神経鞘腫と比し低い傾向がある<sup>9,10)</sup>。核は大きく類円形や紡錘形、棍棒状、「く」の字状核も混在し、大小不同が著明である<sup>7)</sup>。集塊辺縁からの細胞の突出はなく、ライトグリーン淡染性の細胞質のみがみられる (Photo. 5f)。

これらの検討結果より、背景のリンパ球、集塊の細胞密度、細胞束の長さ、集塊辺縁からの細胞の突出、核の曲がりの所見が胃神経鞘腫と GIST、平滑筋腫の細胞学的鑑別に有用であった (Table 2)。なお、集塊辺縁部での細胞の突出の有無を観察する際、集塊が穿刺針によってちぎられた末端部では細胞の突出が強くみられるため、EUS-FNA の針の形を保った中間部をみる必要があった。この点は GIST で特に注意すべきであった。

## VII. 考 察

一般的に消化管に発生する神経鞘腫はまれで、消化管の中では胃に好発する。胃の神経鞘腫は Daimaru らによって最初に報告され<sup>11)</sup>、Auerbach 神経叢や Meissner 神経叢に由来すると考えられている<sup>12)</sup>。胃神経鞘腫は粘膜下腫瘍の形態を示し、成長が遅く無症候性であることが多い。組織学的特徴として紡錘形細胞の増生よりなり、腫瘍周囲に lymphoid cuff がみられることが報告されている<sup>3)</sup>。他の臓器の神経鞘腫でみられる核の柵状配列は、胃神経鞘腫では認めないか、不明瞭なことが多い<sup>3)</sup>。

胃神経鞘腫の細胞学的な特徴として、背景にリンパ球が

多数みられることが知られている<sup>13)</sup>。出現している細胞集塊にはリンパ球の浸潤を伴い、緩く結合した微細な好酸性細胞質をもつ紡錘形細胞からなる。核は主に楕円形から紡錘形で、クロマチンは細網状で、核小体は目立たず、滑らかな核膜を有している。壊死や核分裂像は確認されない。セルブロック法を用いて細胞像をみると、リンパ球の集簇と紡錘形細胞の増生がみられる。紡錘形細胞は好酸性細胞質、不明瞭な細胞境界、楕円形から紡錘形の核をもつ。浸潤するリンパ球は小型で、免疫組織学的に CD3 陽性の T cell と CD20 陽性の B cell が混在し、反応性と考えられている<sup>5,6,13)</sup>。

われわれが経験した神経鞘腫と GIST、平滑筋腫の EUS-FNA 検体での細胞所見を比較した結果、「背景のリンパ球」「集塊の細胞密度」「細胞束の長さ」「集塊辺縁からの細胞の突出」「核の曲がり」が、これらの腫瘍を細胞診的に鑑別する重要な手がかりと考えられた。背景にリンパ球や核線が目立つことは、胃神経鞘腫の細胞像の重要な特徴であり、組織学的な特徴である lymphoid cuff を反映した所見と考えられる。集塊の細胞密度については、平滑筋腫では腫瘍細胞が帯状の幅の広い細胞質をもっているため細胞密度が低いが、GIST と神経鞘腫では細胞質が細長く繊細なため、細胞密度が高くなるものと推測された。細胞束の長さに関しては、平滑筋腫では fascicular pattern が組織学的にも特徴であり、そのため、細胞診でも集塊の細胞束が GIST や神経鞘腫より長くなると考えられた。

これらの所見に加えてセルブロックでの免疫組織学的な染色を加えることで、胃神経鞘腫と他の胃粘膜下腫瘍との鑑別が確実になると考えられた。免疫組織化学では、有用なマーカーとして S-100、c-kit、DOG-1、Desmin、 $\alpha$ -SMA などがある。神経鞘腫では S-100 が陽性、GIST は c-kit、DOG-1 陽性、平滑筋腫では Desmin、 $\alpha$ -SMA が陽性に染ま

ることが多い<sup>3)</sup>。われわれの経験した2例ともS-100蛋白がびまん性強陽性であり、c-kit, DOG-1, Desminは陰性で鑑別に有用であった。今回経験した2例とも、細胞診のパパニコロウ染色のみで確定診断は難しかったが、セルブロック標本による免疫組織化学を併用することで確定診断が可能であった。胃粘膜下腫瘍のEUS-FNA法では、細胞学的な詳細な観察に加え、セルブロック標本を作製して免疫組織化学を併用することが診断確定に重要である。

### VIII. 結 語

胃神経鞘腫とGIST, 平滑筋腫の細胞学的鑑別には、背景のリンパ球, 集塊の細胞密度, 細胞束の長さ, 集塊辺縁の細胞の突出像, 核の曲がりに着目することが重要である。これらの所見に加え、セルブロック標本での免疫組織化学を併用することで、EUS-FNAによって胃神経鞘腫の確定診断が可能である。

開示すべきCOIはありません。

本論文の要旨は第60回日本臨床細胞学会総会春期大会(2019年6月, 東京)で発表しました。

### Abstract

**Background** : Gastric schwannoma is a rare submucosal tumor, accounting for 0.2% of all gastric tumors, and it is difficult to clinically differentiate this tumor from GIST (gastrointestinal stromal tumor) and leiomyoma. We encountered two cases of gastric schwannoma with in which we performed endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA). Herein we report the cytological features of gastric schwannoma and the differential diagnosis of this tumor from other gastric submucosal tumors.

**Cases** : Two women, one in her 50 s and the other in her 70 s, were diagnosed as having gastric submucosal tumors, measuring 15 mm in diameter. In both cases, the tumors increased in size during follow-up. Therefore, EUS-FNA was performed, and in both cases, cytological and histological examinations using cell block specimens revealed spindle cells with pale eosinophilic cytoplasm, and a positive result of immunohistochemistry for S-100. Therefore, the tumors in both cases were diagnosed as gastric schwannomas. The resected surgical specimens showed similar histological findings, confirming the diagnosis of gastric schwannoma.

**Conclusion** : Although it is difficult to confirm the diagnosis of gastric schwannoma by cytology alone, we consider that the elliptical tumor cell nuclei, short cell bundles, cellular protrusions from clusters, and presence of numerous lymphocytes and crushed nuclei in the background are suggestive of gastric schwannoma, and that therefore, it might be possible to surmise the histological type by EUS-FNA.

### 文 献

- 1) Singh, A., Mittal, A., Garg, B., Sood, N. Schwannoma of the stomach : a case report. J Med Case Rep 2016 ; 10 : 4.
- 2) 牧野知紀, 平尾素宏, 藤谷和正, 辻仲利政, 高田賀章, 真能正幸. 胃神経鞘腫の1例—自験例を含む本邦報告287例の検討. 日本臨床外科会誌 2004 ; 65 : 1813-1817.
- 3) Voltaggio, L., Murray, R., Lasota, J., Miettinen, M. Gastric schwannoma : a clinicopathologic study of 51 cases and critical review of the literature. Hum Pathol 2012 ; 43 : 650-659.
- 4) Sunkara, T., Then, E. O., Reddy, M., Gaduputi, V. Gastric schwannoma—a rare benign mimic of gastrointestinal stromal tumor. Oxf Med Case Reports 2018 ; 3 : omy002.
- 5) Seidal, T., Edvardsson, H. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumor by fine-needle aspiration biopsy. Diagn Cytopathol 2000 ; 12 : 397-401.
- 6) Boggino, H. E., Fernandez, M. P., Logrono, R. Cytopathology of gastrointestinal stromal tumor : Diagnostic role of aspiration cytology, core biopsy and immunochemistry. Diagn Cytopathol 2000 ; 23 : 156-160.
- 7) 南雲サチ子. 非上皮性腫瘍. 松浦成昭, 編. 実践細胞診テキスト. 初版. 大阪 : 大阪大学出版 ; 2016. 192.
- 8) 内藤善哉. 消化管各論. 日臨細胞学会, 編. 細胞診ガイドライン5 消化器. 初版. 東京 : 金原出版 ; 2015. 175.
- 9) 廣田誠一, 梶本仙子. 消化管非上皮性腫瘍の病理診断. 病理と臨 2011 ; 9 : 978-984.
- 10) 大谷友彦. 共焦点内視鏡による消化管粘膜下腫瘍の生体内病理観察. 上原記念生命科学財団研究報告集 2016 ; 30 : 1-5.
- 11) Daimaru, Y., Kido, H., Hashimoto, H., Enjoji, M. Benign schwannoma of the gastrointestinal tract : A clinicopathologic and immunohistochemical study. Hum Pathol 1988 ; 19 (3) : 257-264.
- 12) Kawamoto, Y., Ome, Y., Okabe, M., Kawamoto, K., Park, T., Ito, T. Two cases of schwannoma of the colon. J of Jpn College of Surg 2016 ; 41 (1) : 82-88.
- 13) Rodriguez, E., Tellschow, S., Steinberg, D. M., Montgomery, E. Cytologic findings of gastric schwannoma : A case report. Diagn Cytopathol 2014 ; 42 : 177-180.

## 術後5年強を経て髄膜癌腫症で再発した乳腺浸潤性小葉癌の1例

芦田 拓未 澤田 吉人 濱砂 優加 中園 裕一  
吉河 康二

独立行政法人国立病院機構別府医療センター臨床検査部・病理診断科

## I. はじめに

髄膜癌腫症 (leptomeningeal carcinomatosis, 以下, LC) は癌細胞が髄膜に播種した状態であり, 比較的まれな癌の転移病変で, 乳癌での頻度は1~5%程度である<sup>1)</sup>. 今回, 乳腺浸潤性小葉癌術後5年7ヵ月でLCとして再発した1例を報告するとともに, 髄液細胞診における問題点を考察する.

## II. 症 例

70歳代, 女性. 既往歴として死亡の5年10ヵ月前に乳腺浸潤性小葉癌に対して胸筋温存乳房切除術が行われている (pT2, N3, M0). また, 死亡の1年3ヵ月前に視神経周囲炎に対しての入院・加療歴がある. 死亡の4.5ヵ月前, 頭痛, 嘔吐, 意識消失発作を認めたため精査・加療目的で再入院となった. 入院後, 計5回髄液細胞診が行われた. 1~3回目の髄液細胞診では, 異型に乏しい少数の細胞を認めたが良性と判定し, 4回目には当該細胞の数が増加したため鑑別困難とした. この際, 乳癌の既往があるとの情報を得た. 5回目の髄液細胞診において後述の結果を得たため浸潤性小葉癌によるLCと診断した. その後のMRI検査

では, LCに矛盾しない頸椎や腰椎で脊髄を取り囲むような異常増強が認められた. 緩和ケアのため他院に転院後17日目に死亡した.

## III. 細胞所見

本例の異常細胞は, 偏在する円形核と弱好酸性顆粒状胞体をもち, 緩い結合性を示す細胞で, 細胞質内小腺腔 (intracytoplasmic lumina, 以下, ICL) がみられた (Photo 1). 5回目の髄液細胞診において免疫染色を施行したところ, ER (+), GCDPF-15 (+), GATA3 (+), E-cadherin (-) であった (Photo 2).

## IV. 考 察

乳癌におけるLCでは, 組織型として浸潤性小葉癌が最も頻度が高い<sup>1)</sup>. 欧米における剖検例の検討では, LCは小葉癌の14%にみられるのに対して, 乳管癌では1%しかみられないとされている<sup>2)</sup>.

髄液中にまれに少数出現する良性細胞として, 脳室上衣細胞と脈絡叢細胞が記載されており, これらの細胞はいずれも小さな核と顆粒状胞体をもつ立方状細胞で, シート状で出現するとされている<sup>3)</sup>. 一方, 古典型浸潤性小葉癌の細胞は小型の円形核と多少の細胞質をもち, 微細なクロマチンを呈するといわれているが<sup>3)</sup>, 細胞像のみでこの良悪性を鑑別することはほぼ困難と思われる.

本例において確定診断にいたった経緯を分析すると, (1) 細胞異型には乏しいものの髄液穿刺を繰り返すたびに見慣れない細胞が次第に増加し, 髄液中にまれに出現する良性細胞とは考えにくいという判断にいたったこと, (2) 異型細胞に乳癌でしばしば認められるICLが存在したこと, (3) 4回目の髄液細胞診において電子カルテの閲覧により過去に乳癌の既往があることに気づいたこと, の3点

Cancer cells found in the cerebrospinal fluid more than 5 years after mastectomy for invasive lobular carcinoma of the breast

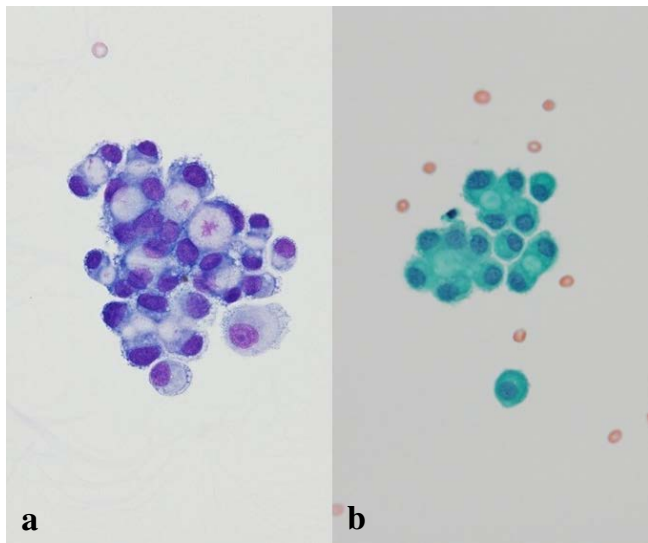
Takumi ASHIDA, C. T., J. S. C., Yoshito SAWADA, C. T., J. S. C., Yuka HAMASUNA, C. T., J. S. C., Yuichi NAKAZONO, M. D., Yasuji YOSHIKAWA, M. D.

Departments of Laboratory Medicine and Pathology, Beppu Medical Center

論文別刷請求先 〒874-0011 大分県別府市大字内竈1473 独立行政法人国立病院機構別府医療センター病理診断科 吉河康二

令和2年2月5日受付

令和2年5月14日受理



**Photo. 1** Liquid-based cytology of cerebrospinal fluid showing loosely cohesive clusters of cells with round, peripherally located nuclei and finely granular cytoplasm. Intracytoplasmic lumina are seen in both Giemsa (a) and Papanicolaou (b) stains ( $\times 40$ ).

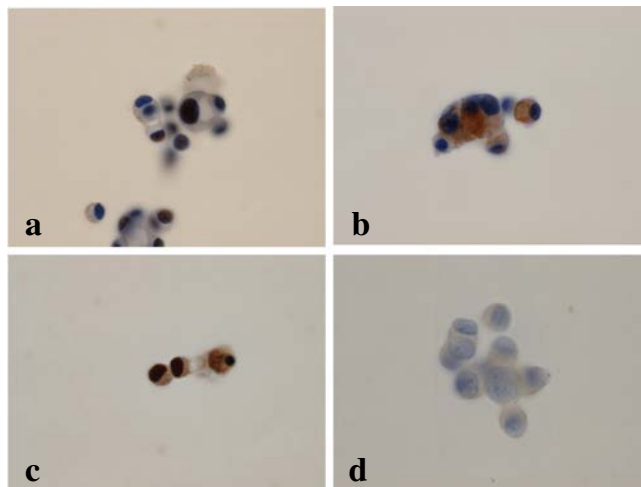
が背景にあり, 免疫染色にてターゲットとする浸潤性小葉癌の細胞にほぼ特異的な結果を得たことである。

筆者らは, 開示すべき利益相反状態はありません。

謝辞: 臨床情報を提供していただいた脳神経内科 馬場俊和先生, 乳腺外科 田中仁寛先生に深謝します。

### Abstract

Cytological examination of the cerebrospinal fluid (CSF) in a woman in her 70 s with a clinical diagnosis of right optic perineuritis showed loosely-cohesive clusters of small cells with round nuclei and mildly acidophilic cytoplasm. The abnormal cells were small in number in the first sample, but gradually increased in number in succeeding specimens. Incidentally obtaining the patient's past history of left mastec-



**Photo. 2** Immunohistochemistry of the tumor cells showing positive staining for estrogen receptor (a), GCDFFP-15 (b) and GATA-3 (c), and negative staining for e-cadherin (d) ( $\times 100$ ).

tomy for invasive lobular carcinoma 5 years 7 months earlier, we performed an immunohistochemical analysis of the cells at the fifth lumbar puncture specimen. It showed positive staining for estrogen receptor, GCDFFP-15 and GATA-3 and negative staining for e-cadherin. Based on the findings, we made the final diagnosis of metastatic meningeal carcinomatosis from invasive lobular carcinoma of the left breast.

### 文 献

- 1) 佐々木靖博, 鎌田収一, 作左部大, 澤田俊哉, 大内慎一郎, 小棚木均. 再発乳癌治療中に下肢麻痺を呈した乳癌髄膜癌腫症の 1 例. 日臨外会誌 2007; 68 (4): 835-838.
- 2) Franzoi, M. A., Hortobagyi, G. N. Leptomeningeal carcinomatosis in patients with breast cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2019; 135: 85-94.
- 3) Mody, D., Thrall, M. J., Krishnamurthy, S. *Diagnostic Pathology: Cytopathology* 2nd ed. Philadelphia: ELSEVIER; 2018.

# 液状化検体法で経験した emperipolesis が顕著にみられた Rosai-Dorfman 病の 1 例

能勢英理子<sup>1)</sup> 松倉 圭太<sup>1)</sup> 荒井 博<sup>1)</sup> 権藤 俊一<sup>2)</sup>

藤沢市民病院臨床検査室<sup>1)</sup>, 同 病理診断科<sup>2)</sup>

## I. はじめに

Rosai-Dorfman disease(以下: RD 病)は, 1969 年に sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy として報告された非常にまれな組織球性病変とされている<sup>1)</sup>. 今回, われわれは, liquid-based cytology (以下: LBC) で RD 病と診断しえた症例を経験したので報告する.

## II. 症 例

60 歳, 男性. 2019 年 2 月に右顎下部腫瘍を自覚し, 近医を受診し, 精査加療目的のため当院血液内科に紹介された. CT 検査にて頸部と腋窩に多発するリンパ節腫大がみられ, 前胸部と腹部に皮下結節がみられた. 臨床的に悪性リンパ腫が疑われ, 頸部リンパ節の穿刺吸引細胞診が施行された.

## III. 細胞所見

リンパ球と形質細胞を背景に, 大型で淡明な細胞質を有した組織球が多数認められた(Photo. 1a). 背景のリンパ球は, 核形がやや不整な小型リンパ球と, 核が腫大したやや大型のリンパ球で構成されていた. 組織球はかなり大きく, 大きいものは, 径が 135  $\mu\text{m}$  であった. 組織球の核は, 楕円形から類円形で, 1~2 個の核小体が見られ, ほぼすべての組織球で, 細胞質に多数の血球が取り込まれた像が認めら

れた(Photo. 1b). 組織球によっては, およそ 50 個の血球を取り込んでいた. 取り込まれた血球はリンパ球が最も多く, 次に形質細胞で, 好中球も取り込まれていた. 診断の際には, 多くの組織球を貪食組織球と判定し, 背景のリンパ球にやや核形不整がみられたため, 悪性リンパ腫も否定できないと考え, リンパ節の切除生検が必要であると報告した.

## IV. 組織所見

右頸部リンパ節が生検された. リンパ節は被膜が肥厚し, 拡張したリンパ洞には泡沫状の豊富な細胞質を有した大型組織球が充満していた. 組織球の核は 1~2 個で, クロマチンの増量や異型性はほとんどみられなかった. 組織球の細胞質内にはリンパ球や形質細胞が変性を受けずに存在する emperipolesis が多数認められ(Photo. 2a), この組織球は, 免疫染色で, S-100 蛋白(Photo. 2b)と CD68 が陽性であった. 以上より, RD 病と診断された.

## V. 考 察

RD 病は, 1969 年に sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy として, Rosai と Dorfman により報告された原因不明の非腫瘍性組織球増殖性疾患である<sup>1)</sup>. 本疾患の特徴的な組織学的・細胞学的所見としては, 被膜の肥厚, 多くの組織球浸潤により拡張したリンパ洞, 組織球の細胞質に emperipolesis と呼ばれるリンパ球の取り込み像, 免疫染色にて組織球は S-100 蛋白陽性などがある. この中で emperipolesis と呼ばれる現象は, 「細胞内外をうろつく」という意味で, 飲み込まれた細胞は, 宿主細胞の細胞膜に囲まれている. これにより, 飲み込まれた細胞は消化・破壊されずに, 生きたままの状態となると考えられている<sup>2,3)</sup>. 本例において, 貪食組織球と判断した細胞を見直すと, 組織球の細胞質に取り込まれたリンパ球や形質細胞の多くは変性せずに存在し, 周囲に明瞭な halo がみられるも

A case of Rosai-Dorfman disease with many emperipolesis experienced by liquid-based cytology

Eriko NOSE<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Keita MATSUKURA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Hiroshi ARAI<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Toshikazu GONDO<sup>2)</sup>, M. D.

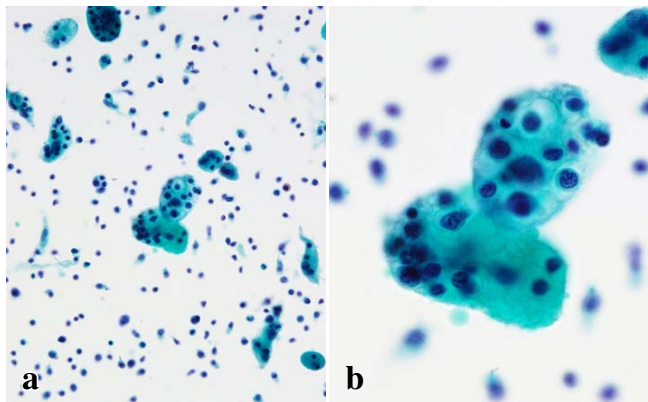
<sup>1)</sup>Department of Clinical Laboratory, <sup>2)</sup>Department of Pathology, Fujisawa City Hospital

論文別刷請求先 〒 251-8550 神奈川県藤沢市藤沢 2 の 6 の 1 藤沢市民病院臨床検査室 能勢英理子

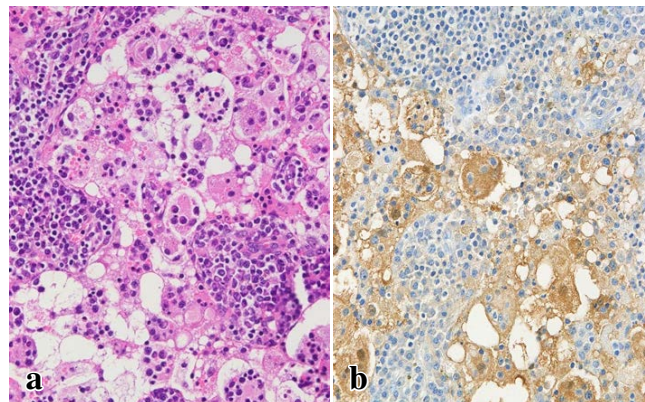
令和 2 年 4 月 2 日受付

令和 2 年 4 月 16 日受理





**Photo. 1** Cytological findings of fine-needle aspiration (FNA) biopsy. a : Cellular smear showing numerous histiocytes with pale cytoplasm, along with reactive lymphoid cells and plasma cells in the background (Pap. staining,  $\times 40$ ). b : Two large histiocytes showing emperipolesis. The phagocytosed lymphocytes and plasma cells are surrounded by a "halo" (Pap. staining,  $\times 100$ ).



**Photo. 2** Biopsy of a cervical lymph node. a : Many large histiocytes with phagocytosed lymphocytes and plasma cells can be visualized in the dilated sinuses (HE staining,  $\times 40$ ). b : The histiocytes showed positive immunostaining for S-100 protein (Immunohistochemical staining,  $\times 40$ ).

のもあり, 典型的な emperipolesis の形態像を呈していた。自施設では LBC (BD SurePath 法) を使用しており, 個々の細胞や細胞集塊の立体構造が保持される。そのため, 従来法と比べて, 細胞質に取り込まれた多数の血球や, 血球周囲の halo を鮮明に観察することができた。RD 病は, 臨床的に悪性リンパ腫が疑われることが多いが, 穿刺吸引細胞診で特徴的な像を示すため, RD 病と診断できると報告されている<sup>4,5)</sup>。RD 病の治療は, 限局性病変に対しては, 外科的切除や放射線治療, 全身性病変に対してはステロイド治療や化学療法を行うとされているが, 無治療にて自然寛解を認める例もある。本例の患者は, 現在症状はなく, 無治療で経過観察となっている。

開示すべき利益相反はありません。

謝辞 組織診断を行っていただいた, 牟田敏子先生, 長峯理子先生, 大島孝一先生(久留米大学医学部病理学講座)に感謝いたします。

### Abstract

Rosai-Dorfman disease is a rare benign disease characterized by proliferation of histiocytes in the lymph nodes. We report a case of Rosai-

Dorfman disease in a 60-year-old man who presented with multiple cervical and axillary lymphadenopathy and an abdominal mass. Liquid-based cytology of aspirated material revealed many large histiocytes with emperipolesis. The diagnosis of Rosai-Dorfman disease was established on the basis of the cytological and histopathological features.

### 文 献

- 1) Rosai, J., Dorfman, R. F. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. *Arch Pathol* 1969 ; 87 : 63-70.
- 2) 佐藤康晴, 吉野 正. Rosai-Dorfman 病. 森 茂郎, 監修. リンパ腫アトラス改訂・改題 第4版. 東京: 文光堂; 2014. 296-299.
- 3) 清水道生, 小川史洋, 三橋智子. 知っている役立つ外科病理の診断クルー foamy histiocytes with lymphocyte emperipolesis in Rosai-Dorfman disease. *病理と臨床* 2004 ; 22 : 520-521.
- 4) 高橋雅之, 齋藤昌宏, 高橋さつき, 佐々木久幸, 鶴澤奈美子. 頸部リンパ節に発生した Rosai-Dorfman disease の一例. *日臨細胞会秋田会誌* 2007 ; 13 : 26-29.
- 5) Kushwaha, R., Ahluwalia, C., Sipayya, V. Dignosis of sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman Disease) by fine needle aspiration cytology. *J Cytol* 2009 ; 26 (2) : 83-85.

## 日本臨床細胞学会雑誌 第59巻 (2020年) 総目次

### 総 説

- 細胞診報告様式の変遷と「癌取扱い規約」……………坂本 穆彦 263

### 原 著

- 胆管擦過細胞診における5-アミノレブリン酸蛍光染色を用いた光力学的診断併用の有用性……………三村 明弘・他 1  
 ティッシュペーパーを使用した迅速・簡便な集細胞法（セルブロック法）とその応用に関する  
 基礎的研究……………坂牧久仁子・他 83  
 早期子宮体癌における腹腔細胞診に関する検討……………西村 庸子・他 125  
 細胞診・HPV検診（併用検診）とHPV陽性後に細胞診（pHPV）を行った症例の細胞診異常の  
 分布と頻度……………土佐 文大・他 129  
 超音波内視鏡下穿刺吸引法（EUS-FNA）の採取圧の違いによる膀胱癌細胞像の比較検討……………浜島 裕理・他 165  
 深層学習（deep learning）を用いた人工知能構築に要する子宮頸部細胞取得倍率についての検討……………森 正樹・他 174  
 細胞保存液「セルバース」を使用した血性検体でのLBC標本作製の試み……………則松 良明・他 209

### 症 例

- 膀胱癌との鑑別が問題となった慢性膀胱炎の1例……………佐々木健司・他 7  
 HIV関連Burkitt lymphomaの1例——剖検時に採取された脳脊髄液の細胞像——……………本山 高啓・他 92  
 臨床的に顎下腺腫瘍が疑われた粘液線維肉腫の1例……………神田 真規・他 99  
 睪に発生した退形成癌の2例……………近藤 妙子・他 103  
 顎下腺にみられた細管状腺腫の1例……………阪田 幸範・他 135  
 剖検時腹水細胞診が確定診断の一助となったadult granulosa cell tumorの1例……………宮川 京大・他 141  
 核内細胞質封入体を有する巨大核がみられた後腹膜傍神経節腫の1例……………水野 彩乃・他 147  
 子宮内膜細胞診陽性のみを呈した腹膜漿液性癌の1例……………黒須 博之・他 181  
 成人に発生した腎ラブドイド腫瘍の1例……………荒川 文子・他 186  
 胸壁軟部組織に発生した脊索腫の1例……………久和 美咲・他 192  
 気管支内腔に発生し術前細胞診断に苦慮した肺低悪性度粘表皮癌の1例……………前本 直子・他 217  
 子宮頸部に扁平上皮病変と腺系病変が共存した子宮頸部上皮性腫瘍の3例……………坂元 崇洋・他 224  
 筋上皮癌を癌腫成分とする多形腺腫由来癌の1例……………立花 幸・他 230  
 臀部嚢胞内容液の細胞診を契機として肺癌と診断された1例……………掘井 吉人・他 237  
 胸膜に発生した類上皮血管内皮腫の1例……………津田陽二郎・他 243  
 多発リンパ節転移を認めた著明な扁平上皮分化を伴う子宮体部類内膜癌の1例……………谷川 輝美・他 269  
 Extremely rare findings of touch imprint cytology for diagnosing in a case of pulmonary tumorlet  
 associated with bronchiectasis——A case report and literature review——……………Kyoko Kisa, et al. 273  
 肺癌に合併した肺の血管周囲類上皮細胞腫瘍の1例……………村上 拓也・他 279  
 子宮体部原発扁平上皮癌の1例……………立石 愛美・他 286  
 高度なメラニン色素沈着を示した後腹膜原発の血管周囲類上皮細胞腫瘍の1例……………木下 史暁・他 291  
 子宮内膜細胞診が診断の契機となった卵巣悪性腫瘍の2例……………前花 知果・他 299  
 細胞質内空胞がみられた顎下腺原発扁平上皮癌の細胞学的所見……………古清水千咲・他 305  
 胃神経鞘腫の2例——GIST, 平滑筋腫との細胞像の比較検討——……………奥山 力也・他 311

## 特 集

## 本邦における「唾液腺細胞診ミラノシステム」の実際の運用と問題点

特集によせて	樋口佳代子・他	12
唾液腺細胞診ミラノシステムの概要の解説	樋口佳代子・他	13
唾液腺穿刺吸引細胞診の国際報告様式ミラノシステムの実際の運用における有用性	加藤 拓・他	18
唾液腺領域の穿刺吸引細胞診におけるミラノシステムを用いた後方視的な検討	秋葉 純・他	24
当施設におけるミラノシステムを用いた唾液腺細胞診の検討とその有用性	浦野 誠・他	30
唾液腺細胞診断におけるミラノシステムの有用性——当院における前向き検証——	野上美和子・他	38

## 短 報

気管支に発生した inflammatory myofibroblastic tumor の 1 例	田上 圭二・他	112
術中迅速細胞診が有用であった中枢神経系原発悪性リンパ腫の 1 例	若林 僚・他	114
甲状腺穿刺検体中に出現した骨髄巨核球	大島 康裕・他	152
捺印標本で腫瘍細胞とともに Charcot-Leyden 結晶を認めた未分化大細胞型リンパ腫の 1 例	佐々木健司・他	154
胸水乾燥塗抹標本中に HHV-8 DNA の存在を確認しえた原発性滲出液リンパ腫の 1 例	内田 浩紀・他	197
マイクロチューブを利用した細胞浮遊状態での免疫細胞化学染色法の検討	石田 誠実・他	248
肝転移巣で混合腺神経内分泌癌が示唆された腓腫瘍の 1 例	下田 翼・他	251
術後 5 年強を経て髄膜癌腫症で再発した乳腺浸潤性小葉癌の 1 例	芦田 拓未・他	318
液状化検体法で経験した emperipolesis が顕著にみられた Rosai-Dorfman 病の 1 例	能勢英理子・他	320

# The Journal of the Japanese Society of Clinical Cytology Vol.59 (2020)

## Index of Contents

### Review Article

- The vicissitudes of the reporting systems for cytodiagnosis and “General Rules for the Description of Cancer”  
 ..... Atsuhiko Sakamoto 263

### Original Articles

- Utility of photodynamic diagnosis using 5-aminolevulinic acid fluorescent staining in  
 biliary tract cytology ..... Akihiro Mimura, et al. 1
- Novel cell clots (tissue) capture technique using tissue paper (TxT technique) for  
 the new era of cytopathology ..... Kuniko Sakamaki, et al. 83
- A study of positive peritoneal cytology in patients with early-stage endometrial cancer ..... Yoko Nishimura, et al. 125
- Comparison of primary HPV screening and the combination of cytology and an HPV test in  
 a gynecologic cancer clinic ..... Yoshihiro Tosa, et al. 129
- Cytological changes in pancreatic cancer cells caused by the sampling pressure in  
 endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration ..... Yuri Hamashima, et al. 165
- Effect of microscopic magnification on the establishment of an artificial intelligence for  
 cervical cells using deep learning ..... Masaki Mori, et al. 174
- Trial of an LBC processing method of a bloody sample using CelVerse™ as the cell preservative solution  
 ..... Yoshiaki Norimatsu, et al. 209

### Clinical Articles

- A case of chronic pancreatitis caused by differential diagnosis of pancreatic cancer ..... Kenji Sasaki, et al. 7
- A case of HIV-associated Burkitt lymphoma diagnosed via cytology of cerebrospinal fluid collected at  
 autopsy ..... Takahiro Motoyama, et al. 92
- A case of myxofibrosarcoma suspected of submandibular gland tumor ..... Masanori Koda, et al. 99
- Two cases of anaplastic carcinoma of the pancreas ..... Taeko Kondo, et al. 103
- A case report of canalicular adenoma in the submandibular gland ..... Yukinori Sakata, et al. 135
- An autopsy case of a late recurrent, molecularly proven adult granulosa cell tumor of the ovary  
 —Diagnostic utility of cytomorphological examination— ..... Keita Miyakawa, et al. 141
- A case of paraganglioma of the retroperitoneum with intranuclear cytoplasmic inclusions in  
 the giant tumor cells ..... Ayano Mizuno, et al. 147
- A case of serous peritoneal cancer who presented with abnormal endometrial cytology ..... Hiroyuki Kurosu, et al. 181
- A case report of a rhabdoid tumor of the kidney in an adult ..... Ayako Arakawa, et al. 186
- A case of soft tissue chordoma of the chest wall ..... Misaaki Hisawa, et al. 192
- A case of mucoepidermoid carcinoma of the lung arising in a bronchial lumen that was difficult to  
 diagnose by preoperative cytological examination ..... Naoko Maemoto, et al. 217
- Three cases of coexisting glandular and squamous lesions of the uterine cervix ..... Takahiro Sakamoto, et al. 224
- A case of myoepithelial carcinoma ex pleomorphic adenoma of the parotid gland ..... Sachi Tachibana, et al. 230
- A case of lung cancer diagnosed by cytological examination of a fluid specimen obtained from  
 a lesion on the buttock ..... Yoshihito Horii, et al. 237
- A case of pleural epithelioid hemangioendothelioma ..... Yojiro Tsuda, et al. 243
- A case of endometrioid carcinoma with marked squamous differentiation and  
 multiple lymph node metastases ..... Terumi Tanigawa, et al. 269

Extremely rare findings of touch imprint cytology for diagnosing in a case of pulmonary tumorlet associated with bronchiectasis—A case report and literature review— .....	Kyoko Kisa, et al.	273
A case of perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) with lung cancer .....	Takuya Murakami, et al.	279
Primary squamous cell carcinoma of the endometrium .....	Megumi Tateishi, et al.	286
A case of perivascular epithelioid cell tumor with marked melanin pigment deposition arising from the retroperitoneum .....	Fumiaki Kinoshita, et al.	291
Two cases of ovarian cancer detected by endometrial cytology .....	Tomoka Maehana, et al.	299
Cytopathological findings of primary squamous cell carcinoma of the submandibular gland with intracytoplasmic vacuoles .....	Chisa Koshimizu, et al.	305
Two cases of gastric schwannoma-comparison of cytology with GIST and leiomyoma .....	Rikiya Okuyama, et al.	311

## Special Articles

### The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology

#### —Practical approach and problems in Japanese institutions—

Introduction of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology (MSRSGC) .....	Kayoko Higuchi, et al.	13
Usefulness in application of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology .....	Taku Kato, et al.	18
A retrospective analysis of fine needle aspiration findings in the salivary gland region using the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology .....	Jun Akiba, et al.	24
Application and Utility of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology in our institution .....	Makoto Urano, et al.	30
Diagnostic utility of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology—A prospective study— .....	Miwako Nogami, et al.	38

## Brief Notes

A case of an inflammatory myofibroblastic tumor arising from the bronchus .....	Keiji Tanoue, et al.	112
A case of primary central nervous system lymphoma in which intraoperative rapid cytology was useful for its histological the diagnosis .....	Ryo Wakabayashi, et al.	114
Megakaryocytes detected in fine-needle aspiration cytology of the thyroid—A potential diagnostic pitfall— .....	Yasuhiro Oshima, et al.	152
A case of anaplastic large cell lymphoma with Charcot-Leyden crystals with tumor cells in an imprint specimen .....	Kenji Sasaki, et al.	154
A case of primary effusion lymphoma with the presence of human herpesvirus-8 DNA in a pleural effusion smear .....	Hiroki Uchida, et al.	197
Investigation of immunocytochemical staining method in cell suspension state using microtube .....	Masanori Ishida, et al.	248
A case of pancreatic mixed adenoneuroendocrine carcinoma and liver metastasis .....	Tsubasa Shimoda, et al.	251
Cancer cells found in the cerebrospinal fluid more than 5 years after mastectomy for invasive lobular carcinoma of the breast .....	Takumi Ashida, et al.	318
A case of Rosai-Dorfman disease with many emperipolesis experienced by liquid-based cytology .....	Eriko Nose, et al.	320

## 日本臨床細胞学会雑誌 第59巻 (2020年) 索引用語

	Page [No.]
5-aminolevulinic acid	1[1]
<b>A</b>	
Adenocarcinoma <i>in situ</i>	224[5]
Adult	186[4]
Adult granulosa cell tumor	141[3]
Anaplastic carcinoma	103[2]
Artificial intelligence (AI)	174[4]
Ascites	141[3]
Aspiration	24[1], 135[3]
Aspiration cytology	18[1], 99[2], 305[6]
<b>B</b>	
Bile duct brush cytology	1[1]
Bloody sample	209[5]
Brachyury	192[4]
Bronchial brushing cytology	217[5]
Burkitt lymphoma	92[2]
Buttock cyst	237[5]
<b>C</b>	
CAMTA1	243[5]
Canalicular adenoma	135[3]
Carcinoma ex pleomorphic adenoma	230[5]
Case report	7[1], 92[2], 99[2], 103[2], 135[3], 141[3], 181[4], 186[4], 192[4], 217[5], 224[5], 286[6], 291[6]
Cell block	83[2], 243[5]
Cell capture technique	83[2]
Cell cluster	299[6]
CelVerse™ as cell preservative solution	209[5]
Cervical cancer screening	129[3]
Cervical intraepithelial neoplasia	224[5]
Chronic pancreatitis	7[1]
Clear cell tumor	279[6]
Clinical management	30[1]
Coexisting of squamous and glandular abnormalities	224[5]
Combination	129[3]
Cytology	38[1], 92[2], 103[2], 129[3], 141[3], 147[3], 165[4], 174[4], 192[4], 224[5], 237[5], 243[5], 279[6], 286[6], 291[6], 311[6]
Cytopathology	263[6]
<b>D</b>	
Deep learning	174[4]
Diagnostic category	263[6]
Differential diagnosis	7[1], 99[2]
<b>E</b>	
Early detection	299[6]
Early endometrial cancer	125[3]
Endometrial cytology	181[4], 299[6]
Endometrioid carcinoma with squamous differentiation	269[6]
Endometrium	286[6]
Endoscopic retrograde cholangiopancreatography	1[1]
Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology	7[1]
Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration	165[4]
Epithelioid hemangioendothelioma	243[5]
EUS-FNA	311[6]
Extra-axial chordoma	192[4]
<b>F</b>	
Faster R-CNN	174[4]
Fine needle aspiration cytology	30[1], 230[5]
<b>G</b>	
General Rules for the Description of Cancer	263[6]
GIST	311[6]
Glycogen	279[6]
<b>H</b>	
High magnification images	174[4]
High-grade serous carcinoma	181[4]

HIV-associated lymphoma ······92[2]  
 HPV test ······129[3]

**I**

Immunostaining ······83[2]  
 Intracytoplasmic vacuole ······305[6]  
 Intranuclear cytoplasmic inclusion ······147[3]

**K**

Kidney ······186[4]

**L**

Large cell carcinoma ······237[5]  
 Late recurrence ······141[3]  
 LBC processing method ······209[5]  
 Leiomyoma ······311[6]  
 Lung ······279[6]  
 Lung cancer ······237[5]  
 Lymph node metastases ······269[6]

**M**

Malignant rhabdoid tumor ······186[4]  
 Milan System ······18[1], 38[1]  
 Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology  
 ······24[1]  
 Mucoepidermoid carcinoma ······217[5]  
 Myoepithelial carcinoma ······230[5]  
 Myxofibrosarcoma ······99[2]

**N**

Non-suction ······165[4]

**O**

Oral palate ······230[5]  
 Ovarian cancer ······299[6]

**P**

Pancreas ······103[2]  
 Pancreatic cancer ······7[1], 165[4]

Paraganglioma ······147[3]  
 PD-L1 ······237[5]  
 Peritoneal cytology ······125[3]  
 Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) ······279[6]  
 Photodynamic diagnosis ······1[1]  
 Physaliphorous cell ······192[4]  
 Pigmented PEComa ······291[6]  
 Pleura ······243[5]  
 Primary HPV ······129[3]  
 Prospective study ······38[1]  
 Pulmonary tumorlet ······273[6]

**R**

Reporting System ······236[6]  
 Reporting system for cytopathology ······13[1]  
 Retroperitoneum ······147[3], 291[6]  
 Retrospective study ······125[3]  
 Risk of malignancy ······18[1], 30[1]

**S**

Salivary gland ······13[1], 18[1], 24[1], 30[1], 38[1]  
 Salivary gland-type tumor ······217[5]  
 Schwannoma ······311[6]  
 Screening ······299[6]  
 Squamous cell carcinoma ······269[6], 286[6], 305[6]  
 Submandibular gland ······135[3], 305[6]  
 Suction ······165[4]

**T**

Terminologies and definitions ······263[6]  
 The Milan System ······13[1]  
 The Milan System for Reporting Salivary Gland  
 Cytopathology ······30[1]  
 Touch imprint cytology ······273[6]  
 TxT technique ······83[2]

**U**

Uterine corpus cancer ······269[6]

**Z**

Zellballen ······147[3]

## 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。ただし、画像診断、治療などに直接関わった医師(2名以内)はこの限りではない。

## 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。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://jscc.or.jp/coi/> 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/jscc/>

## 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, 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: 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)	(平成31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](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  
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. However, except for whom (within 2 authors) involved in the diagnosis, treatment, and so on.

### 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. 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://jscc.or.jp/coi/>) 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,  $\mu\text{m}$ ,  $\text{cm}^2$ , 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 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 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)

(Partial revision November 2018)

(Partial revision May 2019)

#### 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 (令和元年~3年)

委員長: 矢納 研二					
担当理事: 大平 達夫	竹島 信宏	三上 芳喜			
(副委員長): 黒川 哲司	柳井 広之				
委員: 伊藤以知郎	河原 明彦	九島 巳樹	近藤 英司	品川 明子	田中 良太
長尾 俊孝	二村 梓	野村 秀高	則松 良明	廣川 満良	古田 則行
前田 宜延	的田 眞紀	棟方 哲			
幹事: 安倍 秀幸	谷口 智子	西川 武			
査読委員: 青木 裕志	明石 京子	明瀬 光里	秋葉 純	浅見 志帆	阿部 仁
阿部 彰子	阿部 英二	安倍 秀幸	新井 正秀	荒木 邦夫	有田 茂実
有廣 光司	有安 早苗	五十嵐 誠治	伊倉 義弘	池上 雅博	池田 聡
池田 純一郎	池田 徳彦	池畑 浩一	池本 理恵	伊古田 勇人	石井 真美
石岡 伸一	石川 雄一	石田 和之	出馬 晋二	磯西 成治	井谷 嘉男
市村 友季	伊東 恭子	伊藤 崇彦	伊藤 雅文	稲垣 宏	稲山 嘉明
井野 元智恵	今井 裕	今井 律子	今野 元博	今村 好章	井村 穰二
入江 準二	岩崎 雅宏	岩瀬 春子	岩田 卓	岩屋 啓一	上田 和
宇佐 美知香	碓井 宏和	白田 実男	内田 克典	内山 智子	宇津木 久仁子
梅澤 敬	浦野 誠	卜部 理恵	卜部 省悟	江口 正信	蝦名 康彦
遠藤 浩之	小穴 良保	及川 洋恵	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	大城 久	太田 善夫
大谷 博	大塚 重則	大沼 利通	大野 喜作	大橋 隆治	大原 樹
大森 真紀子	岡 輝明	小賀 厚德	岡田 真也	緒方 衝	岡 俊郎
岡部 義信	岡本 聡	岡本 三四郎	岡本 吉明	小倉 豪	小椋 聖子
刑部 光正	尾崎 敬	尾崎 聡	小田 義直	小野里 香織	小野 瀬亮
尾松 公平	小山 徹也	甲斐 敬太	利部 正裕	垣花 昌俊	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
片岡 史夫	片山 博徳	香月 奈穂美	加戸 伸明	加藤 拓	加藤 一喜
加藤 智美	加藤 友康	門田 球一	金尾 祐之	金山 清二	金山 和樹
金子 千之	鹿股 直樹	神尾 多喜浩	鴨井 青龍	川崎 隆	川崎 朋範
川瀬 里衣子	川名 敬	河野 光一郎	河野 哲也	河原 邦光	河村 憲一
川村 直樹	神田 浩明	菊池 朗	木佐 貫篤	岸野 万伸	鬼島 宏
岸本 浩次	北澤 理子	北澤 莊平	木下 勇一	木村 文一	喜友 名正也
清川 貴子	草苧 宏有	草野 弘宣	久慈 志保	串田 吉生	工藤 明子
久布 白兼行	熊木 伸枝	久山 佳代	黒瀬 圭輔	黒田 敬史	黒田 直人
黒田 一	孝橋 賢一	小材 和浩	小島 淳美	小塚 祐司	小林 佑介
小林 裕明	小林 博久	小林 陽一	小宮 山慎一	小山 芳徳	近藤 哲夫
近内 勝幸	齋藤 生朗	嵯峨 泰	坂谷 貴司	坂本 優	佐川 元保
桜井 孝規	佐々木 陽介	佐々木 素子	笹野 公伸	佐治 晴哉	佐藤 誠也
佐藤 正和	佐藤 美紀子	佐藤 慎也	佐藤 康晴	佐藤 由紀子	郷久 晴朗
澤田 達男	塩澤 哲	澁木 康雄	澁田 秀美	澁谷 潔	澁谷 信介
島田 宗昭	島田 啓司	清水 和彦	清水 健	清水 道生	清水 禎彦
下釜 達朗	白石 泰三	菅井 有	須貝 美佳	杉田 好彦	杉山 裕子

酒々井夏子	鈴木雅子	鈴木 淳	鈴木 直	鈴木正人	鈴木美和
関田信之	芹澤昭彦	園田 顯三	駄阿 勉	多比良朋希	高倉 聡
高瀬頼妃呼	高田恭臣	高野忠夫	高野浩邦	高野政志	高橋 顕雅
高橋芳久	高橋恵美子	鷹橋浩幸	高松 潔	田口雅子	田口健一
竹井裕二	武田麻衣子	竹原和宏	田尻 琢磨	橘 啓盛	楯 真一
田中京子	田中綾一	田中一朗	田中尚武	田中浩彦	棚田 諭
谷川輝美	谷口智子	谷山清己	田沼順一	田原紳一郎	玉手雅人
田丸淳一	千酌 潤	塚田ひとみ	辻村 亨	津田 均	土田 秀
筒井英光	角田 肇	寺井義人	寺田倫子	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	栃木直文	富永英一郎	豊田進司	鳥居貴代	内藤子来
内藤嘉紀	永井雄一郎	中泉明彦	中尾佳史	長阪一憲	長坂徹郎
中里宜正	中澤久美子	長嶋 健	永瀬 智	中塚伸一	仲村 勝
中山富雄	中山宏文	中山 淳	南部雅美	新倉 仁	西川 鑑
西川 武	錦見恭子	西田直代	西野幸治	西村理恵子	西森 誠
西山憲一	布引 治	野澤真由	能登原憲司	野中道子	野村弘行
野本靖史	橋口真理子	長谷川清志	秦 美暢	畑中一仁	服部 学
馬場洋一郎	羽原利幸	濱川真治	林 茂徳	林 真也	林 俊哲
原由紀子	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	飛田 陽	秀島克巳	平沢 晃	平田哲士	平林健一
廣井禎之	廣島健三	廣田誠一	福島万奈	福島裕子	福屋美奈子
藤井丈士	藤田茂樹	伏見博彰	藤山淳三	藤原寛行	二神真行
古田玲子	古旗 淳	星 利良	星田義彦	細根 勝	堀江香代
堀由美子	彭 為霞	前田純一	前田ゆかり	増田健太	増田しのぶ
町田知久	松井成明	松浦基樹	松澤こず恵	松下 宏	松田育雄
松田勝也	松永 徹	松林 純	松本光司	松本慎二	松元 隆
松山篤二	丸 喜明	丸川活司	丸田淳子	三浦弘守	三浦弘之
水野美香	三橋 暁	湊 宏	南 優子	南口早智子	三村明弘
宮井由美	宮城 淳	三宅真司	三宅康之	宮崎龍彦	宮嶋葉子
宮本朋幸	村田晋一	村田哲也	望月紀英	元井 亨	物部泰昌
森定 徹	森下由紀雄	森 康浩	森村 豊	八重樫伸生	安岡弘直
安田政実	矢田直美	柳田 聡	矢野恵子	矢野博久	山上 亘
山口知彦	山口 浩	山口 倫	山崎奈緒子	山下 博	山田隆司
山田 隆	山田麻里沙	山田恭輔	山田鉄也	山田範幸	山元英崇
山本晃人	矢持淑子	横井豊治	横尾英明	横瀬智之	横山俊朗
吉岡治彦	吉田 勤	吉田浩一	吉野 潔	吉見直己	米田 操
米山剛一	梁 善光	和田直樹	渡部 洋	渡邊 純	渡辺寿美子
渡 邊 み か					

(50音順)





令和二年十一月二十二日発行

編集兼  
発行人

公益社団法人  
日本臨床細胞学会  
代表者 矢納研二

〒100-1062 東京都千代田区神田駿河台二丁目一  
番一  
駿河台サンライズビル三階  
公益社団法人 日本臨床細胞学会  
発行所  
電話〇三(五七七)四六八〇 振替〇〇一一〇一〇一三五五四五