

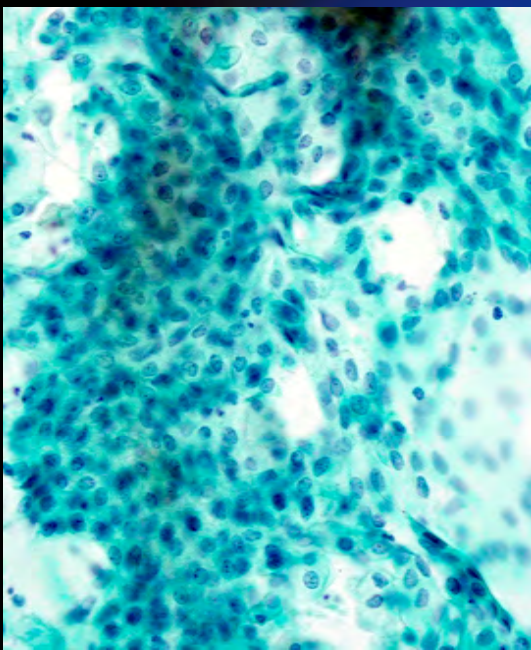
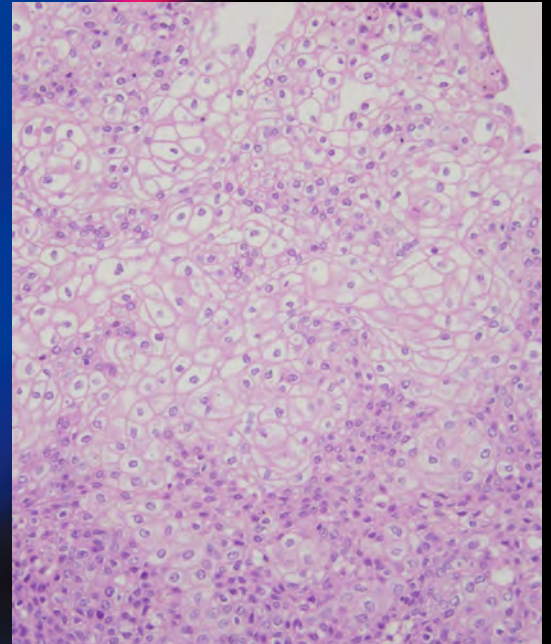
ONLINE ISSN 1882-7233
PRINT ISSN 0387-1193

日臨細胞誌
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第60卷 第4号 令和3年7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.60 No.

July 2021

4

目 次

卷頭言.....佐藤 之俊

〈原 著〉

乳腺の平坦型上皮異型 (flat epithelial atypia : FEA) の細胞学的所見
.....医療法人英仁会大阪プレストクリニック病理部 山本 愛奈・他 (205)

サイトリッチレッドを用いた LBC 検体の保存温度における核酸品質への影響
.....久留米大学病院病理診断科・病理部 安倍 秀幸・他 (212)

〈症 例〉

卵巣境界悪性ブレンナー腫瘍の 1 例
.....がん研究会がん研究所病理部 満下 淳地・他 (219)

髄膜に発生した孤立性線維性腫瘍の 1 例
.....公益財団法人甲南会甲南医療センター中央検査部 中西さおり・他 (224)

EUS-FNA で脾転移を指摘しえた Langerhans 細胞肉腫の 1 例
.....岐阜大学医学部附属病院病理部 佐々木健太・他 (229)

〈短 報〉

自然尿細胞診標本中に尿路上皮癌細胞と混入による腺癌細胞が認められた 1 例
.....名古屋掖済会病院病理診断科 大池 里枝・他 (235)

腎原発滑膜肉腫の 1 例
.....横浜市立大学附属市民総合医療センター病理診断科・病理部 菊地 美保・他 (238)

投稿規定.....(241)

編集委員会.....(251)

—————*—————

〈表紙写真〉

卵巣境界悪性ブレンナー腫瘍

(左 : パパニコロウ染色, 右 : H-E 染色) (満下淳地・他, 左 : Photo. 2a, 220 頁, 右 : Photo. 4c, 222 頁)

CONTENTS

Editorial.....Yukitoshi Satoh

Original Articles

Cytological findings of flat epithelial atypia of the breast

Aina Yamamoto, et al. (Dept. of Path., Osaka Breast Clinic, Osaka)(205)

Influence of the storage temperature on the nucleic acid quality in liquid-based cytology samples prepared using fixed in CytoRich Red

Hideyuki Abe, et al. (Dept. of Diag. Path., Kurume Univ. Hosp., Fukuoka)(212)

Clinical Articles

A case of borderline Brenner tumor of the ovary

Junji Mitsushita, et al. (Dept. of Path., the Cancer Inst. of the Japanese Foundation for Cancer Research (JFCR), Tokyo)(219)

A case of solitary fibrous tumor arising in the meninge

Saori Nakanishi, et al. (Dept. of Central Clin. Lab., Konan Med. Center, Konan Group, Public Interest Incorporated Foundation, Hyogo)(224)

A case of Langerhans cell sarcoma in which splenic metastasis was detected by EUS-FNA

Kenta Sasaki, et al. (Dept. of Path., Gifu Univ. Hosp., Gifu)(229)

Brief Notes

A case in which both urothelial carcinoma cells and contaminant adenocarcinoma cells were identified in a voided urine sample

Rie Oike, et al. (Div. of Diag. Path., Nagoya Ekisaikai Hosp., Aichi)(235)

A case of synovial sarcoma of the kidney

Miho Kikuchi, et al. (Div. of Diag. Path., Yokohama City Univ. Med. Center, Kanagawa)(238)

Notice to contributors.....(241)

Cover Photo

Borderline Brenner tumor of the ovary

(Left : Pap. stain, Right : H-E stain) (Junji Mitsushita, et al., Left : Photo. 2a, p220, Right : Photo. 4c, p222)



巻頭言

Yukitoshi Satoh

佐藤之俊

日本臨床細胞学会理事長
北里大学医学部呼吸器外科学

▶ 日本臨床細胞学会雑誌に期待すること



今回の日本臨床細胞学会雑誌第 60 巻第 4 号の発刊にあたり、自らが日本臨床細胞学会雑誌（以下、本雑誌と略す）の編集委員と編集委員長を経験した立場から、電子投稿と電子ジャーナル化に対する 4 点の感想を述べたい。

① 日本臨床細胞学会雑誌の電子化について

本雑誌は私が編集委員長を拝命していた際、2010 年（平成 22 年）4 月より J-STAGE（国立研究開発法人科学技術振興機構が運営する科学技術情報発信・流通総合システムという電子ジャーナルプラットフォーム）を利用した電子投稿に移行した。さらに、JST（国立研究開発法人科学技術振興機構）のアーカイブ事業（Journal@rchive）による学会誌アーカイブの PDF 化も行った。当時、学会雑誌の電子化は他学会に比較して決して遅くなく、いろいろな意味で重要な転機であった。このような学会雑誌の電子ジャーナル化は、1990 年頃に学会・出版社・大学の協同プロジェクトとして始動したことがきっかけで研究が進められた。そして、1990 年代後半には海外の大手出版社により本格的に提供が開始されたという歴史がある。電子ジャーナルは、日本から発表される科学技術（医療系に加えて人文科学・社会科学を含む）情報の迅速な流通と国際情報発信力の強化、そしてオープンアクセスの推進という大きな目的がある。こうした大きな流れの中で、本雑誌も電子化へと進んだ。

② 電子化の功罪

前述の J-STAGE では、日本国内の 1,500 を超える発行機関が、3,000 誌以上のジャーナルや会議録などの刊行物を公開している。当初、本雑誌の電子化は、出版経費削減と環境負荷の減少を主たる目的とし、その目的は早々と達成された。しかし、その一方で学会雑誌への投稿数が年々減少してしまい、投稿数回復対策に苦心しているという問題が生じたのも事実である。

本雑誌の編集委員会は、長い年月にわたり東京の学会事務局に編集委員が定期的集まり、熱い議論の上で論文採用の可否を決めるという流れが引き継がれてきた。そのため編集委員は事務局から比較的近い方をお願いしていた。しかし、編集作業の電子化により、全国で展開することが可能となり、全国の熱意ある評議員の方々に編集委員として加わっていただけたのは評価できると思う。ただし、対面で議論を重ねるという作業は、編集委員駆け出しの自分にとって全分野にわたる学びの機会であり、細胞診の深さや論文の構成などを諸先輩から教育して頂いた貴重な時間であった。電子化でこのような機会が失われ



たという指摘もある。その他、作業の電子化による査読期間の減少が期待された。しかし実際には、査読委員各自の作業によるところが大きく、郵送によるやり取りの期間が短縮されたという結果に過ぎなかった。今後は、アラート機能を充実させるなどの対策が必要であろう。

2019年終わりに始まった新型コロナウイルス感染の世界的な拡大の影響により、WEB会議やWEB学会、あるいは在宅勤務などデジタル技術を活用した新しい時代を迎えることになった。そして日本においても、いよいよ2021年9月にはデジタル庁という新しい行政機関がスタートする。このような急速な時代のうねりに対して、今後の本雑誌編集も改革を継続していく必要があると感じている。

③日本臨床細胞学会雑誌の原点

本雑誌アーカイブのPDF化を行った際、1962年第1巻に掲載された石川正臣先生による「発刊のことば」を拝読したことを昨日のこのように覚えている。先生曰く「思うに、本誌を成長発達させるためには、先ず本会を充実発展させることが必要であり、また本誌が充実した内容をもって定期的に刊行されて、はじめて本会を発展させることができるのである。しかし、それには大きな困難があることを覚悟しなければならない。(中略)本会の発達のために惜みなく力を注いでいただくようお願い申しあげる」。本雑誌の発刊からもうすぐ60年を迎えようとしているが、その根底には石川先生のお考えが脈々と流れていると思う。

この言葉に沿って本学会と本雑誌を振り返ってみたい。まず、本会を充実発展させるという点であるが、これまでの学会会員皆様のご尽力により、日本医学会への加盟や公益法人化を実現した。さらに、全会員数は13,000人(2021年2月現在)に達する勢いで、細胞診専門医および細胞診専門歯科医は3,155人、細胞検査士は7,795人を送り出した。このように、細胞診専門医・細胞診検査士の育成、細胞診ガイドラインの整備、各種研修会の開催など、医療と社会に対する貢献を続けている。したがって、学会の発展は順調に進んでいると思う。一方、学会雑誌が充実した内容をもって定期的に刊行される点はどうだろうか。内容の充実、定期的刊行に関しても、会員各位の熱意と探求心、それに加えた歴代の編集委員の努力によって維持されているのは明らかである。しかし、年間の投稿論文数は電子化後に徐々に減少し、2018年には50編となった。とくに、婦人科領域の減少が目立つ。この一因として、英文雑誌への投稿に振り替えているものも多いと推測されるが、本邦における今後の細胞診の発展と医療・社会への貢献に関して危機感を感じている。

④今後に期待すること

私が、2019年に日本臨床細胞学会理事長を拝命した際に、所信のひとつに「日本臨床細胞学会雑誌」を細胞診に関する情報を発信する重要なツールと再認識し、電子化後の学会雑誌の内容とあり方を見直し、診療、研究、教育面での支援を強化していくことを掲げた。その後の2年間で、矢納編集委員長のリーダーシップにより一定の成果が出つつある。そして、2021年6月からは新たな編集委員会による活動が開始する。矢納委員長には留任頂き、投稿論文数の増加、内容の更なる充実を推進し、本学会会員のみならず医療と社会に本雑誌が貢献することを大いに期待する。

最後に、日本臨床細胞学会に係るすべての方々に対し、自らのため、そして細胞診の進歩や社会への還元のために積極的に本雑誌へ研究成果を発表して頂き、細胞診断学の発展と次世代への継承を切望します。

原 著

乳腺の平坦型上皮異型 (flat epithelial atypia : FEA) の細胞学的所見

山本 愛奈¹⁾ 南雲サチ子¹⁾ 田畑 弥生¹⁾ 芦村 純一¹⁾
春日井 務¹⁾ 芝 英一²⁾

医療法人英仁会大阪プレストクリニック病理部¹⁾, 同 乳腺外科²⁾

目的: 穿刺吸引細胞診 (fine needle aspiration : FNA) 標本における平坦型上皮異型 (flat epithelial atypia : FEA) の細胞学的所見の検討を行った。

方法: 2019年に当クリニックにおいて乳腺 FNA が施行され、病理組織学的に FEA と診断された 5 例を対象とした。

成績: 細胞診判定は、鑑別困難が 3 例、悪性疑いが 2 例であった。細胞所見は、背景がきれいであった症例が 3 例、また石灰化が 3 例に認められた。上皮性の細胞集団では、単調な細胞集団を全例に認めた。また細胞質が円柱状で N/C 比の大きい細胞は、一列に並ぶ柵状配列を呈する集団が 3 例に、孤立散在性に出現する細胞が 4 例にみられた。

結論: 今回の検討から、FNA において FEA を考慮した診断および針生検を推奨することは可能であった。また今後、症例の蓄積により、推定組織型の一つとして FEA を挙げることは十分可能となってくると思われる。

Key words : Breast cancer, Aspiration cytology, Flat epithelial atypia, Morphology

I. はじめに

乳腺の平坦型上皮異型 (flat epithelial atypia : FEA) は、乳腺の TDLU (terminal duct lobular unit) に生じる増殖性病変で、単層あるいは数層の軽度異型を伴う細胞に置換された乳管内増殖病変と定義されている¹⁾。すなわち FEA は low-grade DCIS (ductal carcinoma *in situ*) の核と類似した

特徴をもつ、極性のない上皮細胞の平坦状病変とされている。また、本邦の乳癌取扱規約 (第 18 版) では、異型上皮内病変 (atypical intraepithelial lesion) に分類され、癌の基準は満たさないが上皮に異型を伴う病変の一つとして FEA を挙げ、浸潤性乳管癌発生のリスク病変や前癌病変としての意義が議論の対象となっている²⁾。特に近年、乳がん検診の普及やマンモグラフィの進歩により、石灰化病変の指摘とそれに伴う針生検 (core needle biopsy : CNB) の施行が進み、FEA が経験される機会が増えてきた。これにより乳癌関連の初期変化として認知されるようになってきている。

FEA は、これまでの報告では十分な臨床病理学的知見の蓄積がなく、さらに穿刺吸引細胞診 (fine needle aspiration : FNA) による報告は極めて少ない。今回、われわれは FNA における FEA 症例の細胞学的所見の検討を行ったので報告する。

Cytological findings of flat epithelial atypia of the breast

Aina YAMAMOTO¹⁾, C. T., Sachiko NAGUMO¹⁾, C. T., C. F. I. A. C., Yayoi TABATA¹⁾, C. T., Junichi ASHIMURA¹⁾, C. T., I. A. C., Tsutomu KASUGAI¹⁾, M. D., Eiichi SHIBA²⁾, M. D.

¹⁾Department of Pathology, ²⁾Department of Surgery, Osaka Breast Clinic

論文別刷請求先 〒 553-0007 大阪市福島区大開 1 の 13 の 8 医療法人英仁会大阪プレストクリニック病理部 山本愛奈

令和 2 年 8 月 11 日受付

令和 2 年 8 月 25 日受理

Table 1 Results of FEA aspiration cytology and histological diagnosis

Case	Age	Cytological diagnosis	Histological diagnosis		
			Biopsy pathology		Surgical pathology
			CNB	ST-VAB	
1	45	Indeterminate	—	—	FEA
2	50	Indeterminate	FEA	—	FEA with DCIS
3	46	Suspicious for malignancy	—	—	FEA
4	50	Suspicious for malignancy	FEA	—	DCIS
5	51	Indeterminate	—	FEA	—

CNB : core needle biopsy, ST-VAB : stereotactic vacuum-assisted breast biopsy

Table 2 Mammographic characteristics of FEA

Case	Breast composition	Findings	Calcification		Category
			Morphology	Distribution	
1	Extremely dense	FAD	—	—	3
2	Heterogeneously dense	Calcification	Indistinct	Grouped	3
3	Heterogeneously dense	Calcification	Amorphous and indistinct	Grouped	3
4	Heterogeneously dense	—	—	—	1
5	Heterogeneously dense	Calcification	Pleomorphic	Grouped	3

FAD : focal asymmetric density

II. 対象と方法

2019年に当クリニックにおいて乳腺FNAが施行された3008件のうち、針生検あるいは外科的切除生検で病理組織学的にFEAと診断された5例を対象とした。この5例の組織学的検査法の内訳は、CNB 2例、ステレオガイド下吸引組織生検 (stereotactic vacuum-assisted breast biopsy : ST-VAB) 1例、摘出生検 2例である。CNB 2例は後に外科的切除が施行され、1例はDCISが単独でみられ、1例はFEAにDCISが合併していた (Table 1)。ST-VABが施行された1例は、現在フォローアップ中である。病理組織標本はHE染色およびCytokeratin (CK) 5/6とCK 14の免疫組織化学染色を行った。FNA標本はNo. 22ゲージの穿刺吸引針を用い、通常の方法により採取した。採取細胞はスライドガラスに吹き付け塗抹後可及的すみやかに湿固定し、Papanicolaou染色を行った。FNAの細胞学的所見は、背景と集団および孤立散在性に出現する上皮細胞の性質などを観察し検討を行った。切除生検でDCISを認めた2例においては、DCISの細胞と対比し検討を行った。また、孤立散在性ないし疎な結合性を示す円柱状細胞において、10個未満を1+、10個以上30個未満を2+、30個以上を3+と定義し分類した。

III. 成績

1. FEAの臨床所見

症例は45~51歳の女性で、触診では硬結を1例に認めたが4例は非触知であった。

マンモグラフィでは、1例は非対称性乳腺組織 (focal asymmetric density : FAD) を指摘され、3例に集簇性の石灰化を認めた。これら4例はCategory (以下C) 分類³⁾でC3であった。しかし、1例は異常を指摘しえずC1であった (Table 2)。

超音波画像所見では、2例は腫瘤として描出され、3例は非腫瘍性病変であった。長径は5~24mmで、2例に血流を、3例に点状高エコーを認めた。また、血流と点状高エコーをともに認めた1例はCategory (以下C) 分類⁴⁾においてC4で、ほかの4例はC3であった (Table 3)。

2. FEAの病理組織学的所見

病理組織学的所見をTable 4に示す。拡張乳管を構成する上皮は2層~数層の楕円形ないし円形核であり、やや大きく緊満感のある核で、核の大きさや核形などの核異型は軽度なものから比較的強いものまでさまざまであった。また、核重積を伴う症例が多く、ほとんどが円柱状の形態を示していた (Photo. 1)。内腔に分泌型石灰沈着を認める症

Table 3 Ultrasonographic characteristics of FEA

Case	Opinion	Size	Vascularity	Echogenic foci	Category
1	Non-Mass	24 mm	+	-	3
2	Mass	5 mm	-	+	3
3	Mass	10 mm	-	+	3
4	Non-Mass	16 mm	-	-	3
5	Non-Mass	12 mm	+	+	4

Table 4 Histological characteristics of FEA

Case	Nuclear shape	Nuclear atypia	Overlapping	Columnar cells	Calcification	Decapitation secretion	Immunohistochemical staining	
							CK5/6	CK14
1		Moderate	+	+	-	+	-	-
2	Round	Moderate	+	+	+	-	-	-
3	or	Mild	+	-	-	+	-	-
4	elliptical	Mild	-	+	-	-	-	-
5		Moderate	+	+	+	+	-	-

例や、管腔面に断頭分泌像をみる症例も認めた。これらの上皮は全例でCK 5/6とCK 14が陰性であった(Photo. 2)。

3. FEAの穿刺吸引細胞診成績と細胞学的所見

5例の細胞診判定は、鑑別困難が3例、悪性疑いが2例であった(Table 1)。

細胞学的所見をTable 5に示す。背景所見は、きれいであったものは3例、上皮性粘液を1例に認め、多量の分泌物と泡沫細胞を認めたものが1例みられた。また、石灰化が3例に認められた(Photo. 3)。この石灰化は、好中球ほどの大きさからその10倍近い大きさのものまでさまざまであった。また、形状は円形や辺縁不整形など多様であった。2例は20個程度の石灰化が出現しており、1例は300個以上の石灰化を認めた。

上皮性の細胞集団では、単調な細胞集団(cluster of monotonous cells)を全例に認めた。この単調な細胞集団とは、N/C比が大きく大小不同がなく均等な核間距離と規則的な細胞配列を保つ細胞集団である(Photo. 4)。これらは2~3層の軽度な重積性を伴うものや、1層からなる平坦なシート状の細胞集団としてみられた。またN/C比の大きい円柱状細胞が疎な結合性および柵状配列を呈する小集団としてみられた(Photo. 5)。柵状配列を呈するものは3例、孤立散在性ないし疎な結合性に出現する細胞は3+が2例、1+が2例であった。これら上皮細胞の核はおおむね円形から類円形で、クロマチンは細顆粒状で増量し、緊満感(立体的な核)を呈していた。上皮性細胞集団の中には良性細胞集団(筋上皮細胞が混在した2相性細胞集団)を認める症例が1例みられた。

切除生検でDCISが存在していた2例は、1例を鑑別困難、1例は悪性疑いとした。これらのうち、鑑別困難とした1例はDCISと比べると核の緊満感の劣る単調な細胞集団が出現していた。また、円柱状細胞を散在性に多数認めた。悪性疑いとした1例は、柵状配列を呈する円柱状細胞が多数出現しており、組織と類似したDCISを疑う細胞はみられなかった。

すなわちFEAの細胞像は、双極裸核細胞の乏しいきれいな背景を有し、上皮細胞は単調な細胞集団の出現が認められた。柵状配列や孤立散在性ないし疎な結合性の円柱状細胞を散見することが多く、また石灰化を伴うことも所見の一つであった。

IV. 考 察

乳腺のFEAは、2012年のWHO分類第4版で初めて用いられた呼称であり、新たにCCLs(columnar cell change and columnar cell hyperplasia)の項に分類された⁵⁾。現在の2019年のWHO分類第5版では、良性上皮性増殖病変および前駆病変(benign epithelial proliferations and precursors)の項目が設けられ、乳腺のTDLUに生じるUDH(usual ductal hyperplasia)、CCLs, including FEA, ADH(atypical ductal hyperplasia)と分類されている¹⁾。CCLsは、円柱上皮細胞の増殖により拡張したTDLUにみられる変化で、1~2層までの円柱状細胞変化であるCCC(columnar cell change)と円柱細胞過形成(3層以上)であるCCH(columnar cell hyperplasia)に大別される。FEAは病理組織学的

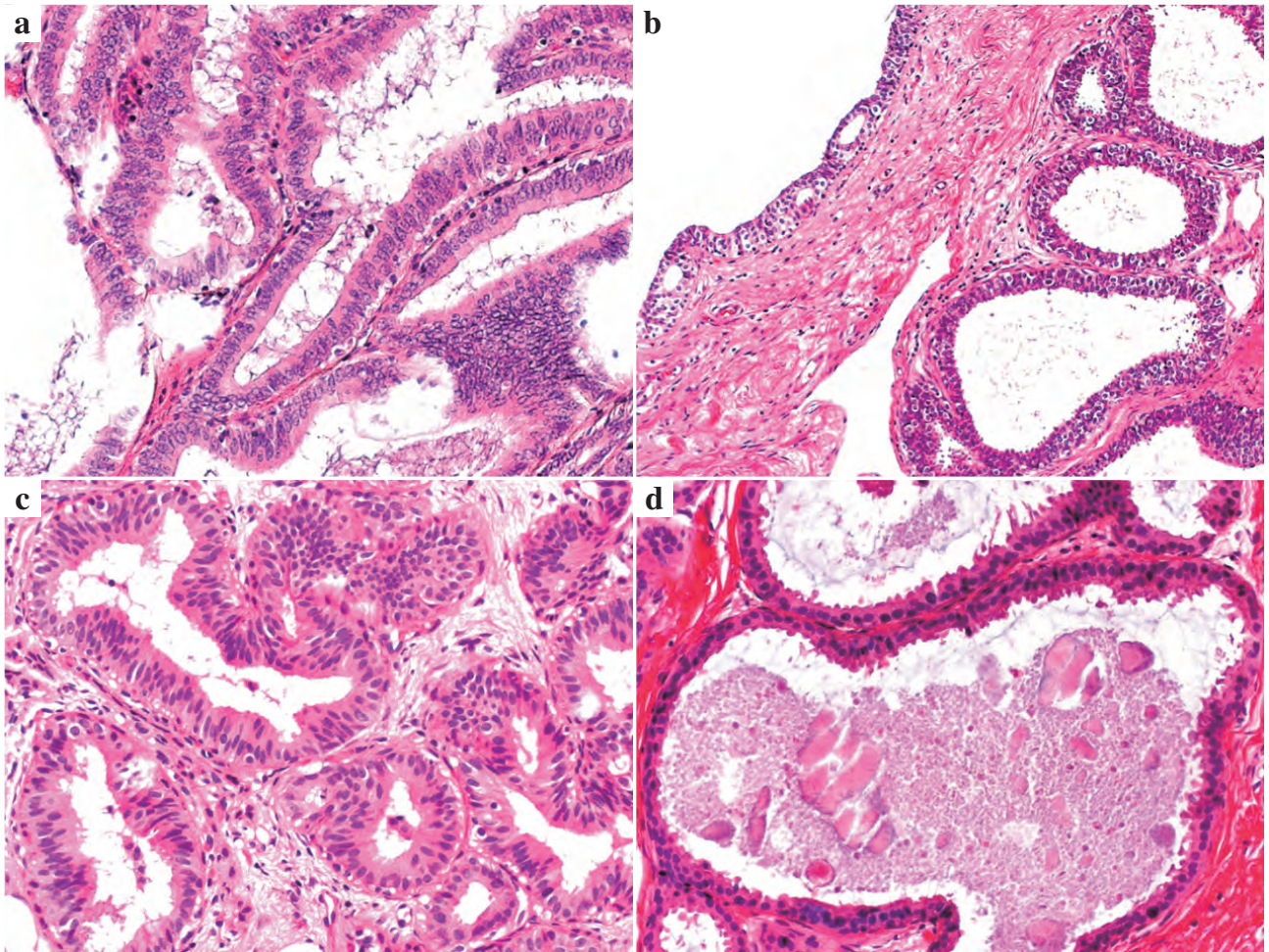


Photo. 1 Flat epithelial atypia (HE staining). a : Case 1, $\times 20$. b : Case 3, $\times 10$. c : Case 4, $\times 20$. d : Case 5, $\times 20$.
a-d : The dilated acinus is lined by 2 to several cell layers of columnar cells with nuclei that are round or elliptical in shape. d : Apical snouts and calcifications are present.

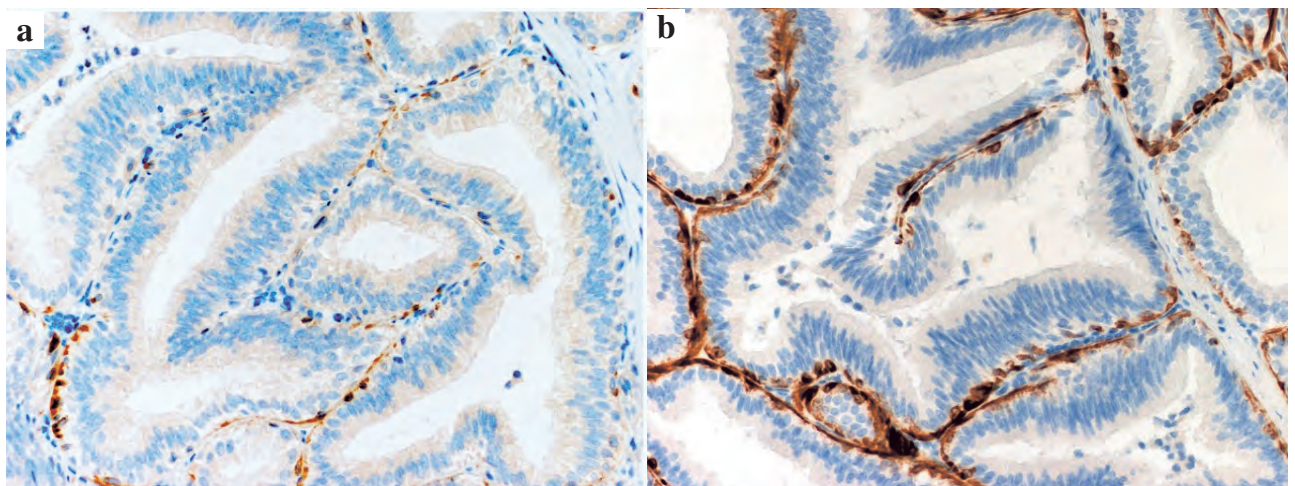


Photo. 2 a, b : Case 1. Immunostaining for high-molecular-weight cytokeratins, such as CK5/6 (a) and CK14 (b) shows negative (a, $\times 20$, b, $\times 20$).

Table 5 Cytological characteristics of FEA

Case	Cellular arrangement			Calcification	Background
	Cluster of monotonous cells	Columnar cells			
		Palisading	Scattered		
1	+	+	1+	-	Clear
2	+	+	3+	+	Clear
3	+	-	1+	+	Mucinous
4	+	+	3+	-	Clear
5	+	-	-	+	Unclear

Scattered columnar cells were classified as follows : 1+, <10 cells ; 2+, <30 cells ; 3+, ≥30 cells.

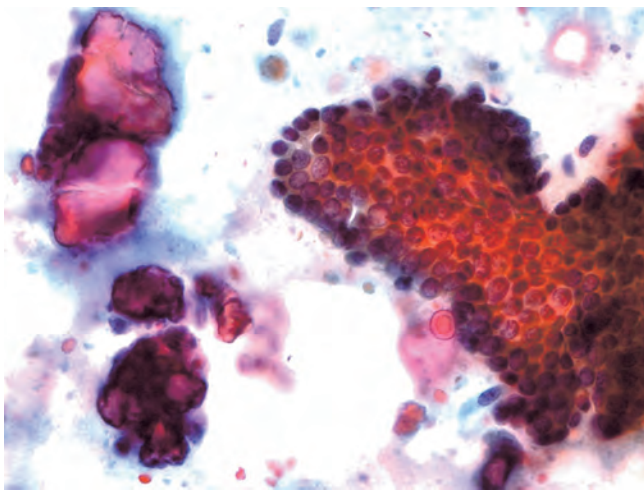


Photo. 3 Case 2. Cluster of monotonous cells and calcifications are seen (Pap. staining, ×40).

に、核は丸く均一、核小体は目立たない low-grade DCIS の核と類似する細胞が 1 層から数層の平坦に配列するとされている^{1,3)}。また病理組織学的に、FEA の核は CCC・CCH と比べて比較的丸い形態が多く、悪性を伴う FEA は悪性を伴わない症例に比べ核は丸いと報告されている⁶⁾。しばしば細胞質に断頭分泌を有するとされている^{1,7)}。われわれが経験した FEA 5 例の病理組織学的所見においても、拡張した乳管を構成する上皮は円柱状の形態で、2~数層の楕円形ないし円形核で構成され緊満感があり、特に DCIS を伴う症例においてはより丸い核を有していた。また、分泌型石灰沈着と断頭分泌が散見された。われわれが経験した FNA 症例においても組織と類似した円柱状の柵状配列集団を認めた (Photo. 5)。

FEA は単独で存在することはまれで、ADH や DCIS との合併が多いとされている^{8,9)}。われわれが経験した FEA においても外科的切除標本において DCIS を伴う症例が 2 例みられた。現在 FEA は過剰治療を避けるためさまざまな議

論がなされているが、針生検では主病変が採取されていない可能性を念頭におき、画像所見と併せた対応が求められる¹⁾。

CCLs と FEA の病変は、マンモグラフィの微小石灰化が発見の契機となる場合が多い^{1,10)}。われわれが経験した症例においては、3 例にマンモグラフィで集簇性の石灰化が検出され、FNA においても同症例に石灰化が採取されていた。このことから石灰化は FNA における重要な観察所見であり、石灰化の有無を臨床側に伝えることは、病変から採取されたか否かを裏付ける所見として重要である。

WHO 第 5 版において、FNA における 10 例の FEA 症例の報告を記載している¹¹⁾。これによると FEA の細胞学的所見は、核は腫大し細胞境界が明瞭な平面的シート状で、軽度から高度の異型を伴うが、乳頭状腫瘍や高分化腺癌の細胞学的特徴とも重なるとしている¹¹⁾。また、CCLs は FNA では確実に診断できるわけではないと述べている。われわれが経験した FEA 5 例の FNA の細胞学的所見では、背景はきれいであった症例が多く、上皮性の細胞集団では単調な細胞集団を全例に認めた。この単調な細胞集団とは核が円形から類円形、クロマチンは微細で増量し緊満感（立体的）を呈し、N/C 比が大きく大小不同がなく揃った核で構成され、均等な核間距離と規則的な細胞配列である。これらは 1~3 層程度の集団として出現することが特徴であった。この単調な細胞集団は DCIS においても特徴的な細胞学的所見の一つである。Low-grade DCIS は、組織学的に核配列の整った均一な核で構成される¹²⁾。FNA ではこの均一な細胞が採取されると、筋上皮細胞の欠如あるいは消失により単調な細胞集団として観察される。この単調な細胞集団が悪性を疑う重要な所見となり、FEA を推定するうえでも重要な細胞所見の一つであると考えられる。一方、平坦なシート状集団は乳頭状病変などの良性病変でも出現し診断に苦慮する場合があるが、N/C 比や核の緊満感に着目することで両者の鑑別が可能になりうると考えられる。また

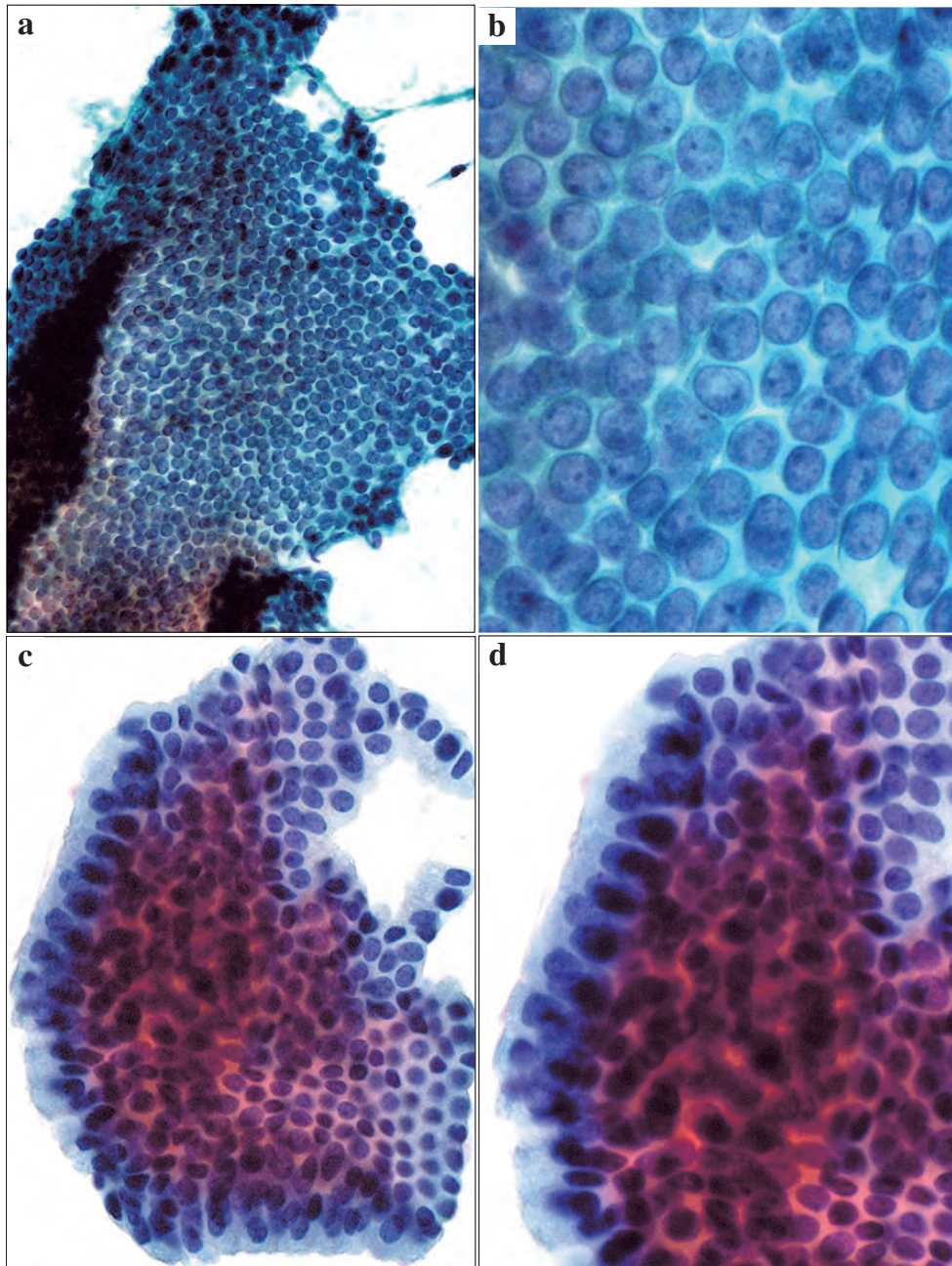


Photo. 4 Cluster of monotonous cells (Pap. staining).

a, b : Case 4. (a, $\times 20$, b, $\times 80$)

c, d : Case 3. (c, $\times 20$, d, $\times 80$)

FEAは、柵状配列や孤立散在性に出現するN/C比の大きい円柱状細胞を認めることも特徴であった。これは円柱状細胞から構築されるというFEAの組織学的所見をよく反映した所見と捉えることができる。

われわれが経験した5例の細胞診断は、2例を悪性疑いとし3例は悪性を否定できないため鑑別困難としたが、正常または良性と診断した例はなかった。FEAは前駆病変であるため臨床へ指摘することが重要だが、今回の検討から

FEAを推定できずとも針生検を推奨することは可能であった。加えて、今後、症例の蓄積により、推定組織型の一つとしてFEAを挙げることは十分可能となってくると思われる。

近年、乳癌の術前薬物療法の適応決定や内因性サブタイプを決定する目的で臨床的に悪性が疑われる場合には針生検が第一選択とされる。そのため乳腺FNAは減少傾向にあるが、検診の普及やマンモグラフィの進歩に応じた細胞

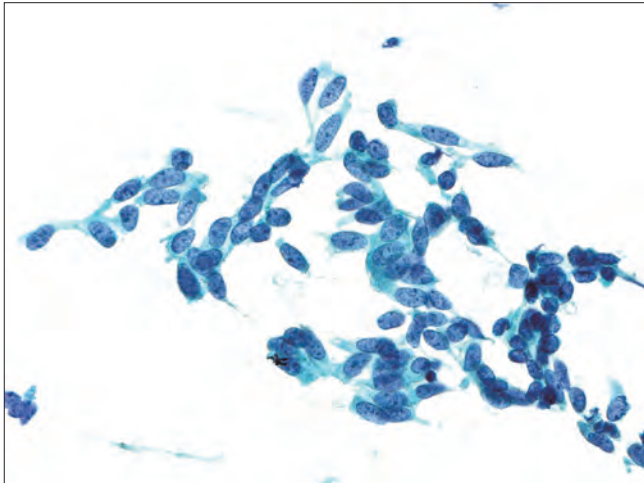


Photo. 5 Case 4. Columnar cells : cells arranged in palisades, with some scattered cells (Pap. staining, ×40).

診断が求められ, FEA を推定組織型の一つとして挙げることは, 画像および病理所見との対比の点からも肝要であると考えられる。

筆者らは, 開示すべき利益相反状態はありません。稿を終るにあたり, ご指導をいただきました大阪プレストクリニック医療技術部 藤井直子先生に深謝いたします。

Abstract

Objective : We studied the cytological characteristics of flat epithelial atypia (FEA) in fine needle aspiration cytology (FNAC).

Study Design : We selected 5 cases of FEA diagnosed at the Osaka Breast Clinic in 2019.

Results : The cytological diagnoses included 3 cases labeled as “indeterminate” and 2 cases labeled as “suspicious for malignancy.” We observed a clear cytological background in almost all the cases and calcified material in 3 cases. All cases showed clusters of monotonous cells. Columnar cells with large N/C ratios showed a palisading arrangement in 3 cases and were found as scattered cells in 4 cases.

Conclusion : Our observation showed that we could recommend

core needle biopsy for the diagnosis of FEA with FNA. We think that it will become possible to diagnose FEA by FNA through accumulation of more cases.

文 献

- 1) The WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO classification of breast tumours, 5th ed. Lyon : IARC Press ; 2019.
- 2) 日本乳癌学会, 編. 臨床・病理 乳癌取扱い規約, 第 18 版. 東京 : 金原出版 ; 2018.
- 3) (社) 日本医学放射線学会/(社) 日本放射線技術学会. マンモグラフィガイドライン, 第 3 版増補版. 東京 : 医学書院 ; 2014.
- 4) 日本乳腺甲状腺超音波医学会 : 乳房超音波診断ガイドライン, 改定第 3 版. 東京 : 南江堂 ; 2014.
- 5) Lakhani, S. R., Ellis, I. O., Schmitt, S. J., et al., eds. WHO Classification of Tumours of the Breast, 4th ed. Lyon : IARC Press ; 2012.
- 6) Yamashita, Y., Ichiara, S., Moritani, S., Han, S. Y., Yamaguchi, M. Does flat epithelial atypia have rounder nuclei than columnar cell change/hyperplasia? A morphometric approach to columnar cell lesions of the breast. *Virchows Arch* 2016 ; 468 : 663-673.
- 7) 山口 倫. 「乳癌サブタイプと乳腺病理」. 東京 : アトムス ; 2019. 92-93.
- 8) 小山徹也. 平坦型病変の良悪性鑑別. 森谷卓也, 津田 均, 編. 腫瘍病理鑑別診断アトラス乳癌 第 2 版. 東京 : 文光堂 ; 2016. 195-199.
- 9) 山口 倫. 森田 道, 山口美樹, 大塚弘子, 朔 周子, 田中真紀・ほか. Flat epithelial atypia (FEA) の診断とその取扱い. *日乳癌検診学会誌* 2015 ; 24 : 335-341.
- 10) 黒住昌史, 松本広志, 黒住 献, 久保和之, 戸塚勝理, 林 祐二. 検診で発見された境界病変の診断と治療 乳管内増殖病変としての UDH, ADH, low grade DCIS の病理学的鑑別の意義 (解説). *日本乳癌検診学会誌* 2015 ; 24 : 326-329.
- 11) Jensen, K. C., Kong, C. S. Cytologic diagnosis of columnar-cell lesions of the breast. *Diagn Cytopathol* 2007 ; 35 (2) : 73.
- 12) Pinder, S. E. Ductal carcinoma in situ (DCIS) : pathological features, differential diagnosis, prognostic factors and specimen evaluation. *Modern Pathology* 2010 ; 23 : S8-S13.

サイトリッチレッドを用いたLBC検体の保存温度における 核酸品質への影響

安倍 秀幸¹⁾ 河原 明彦¹⁾ 貞嶋 栄司²⁾ 村田 和也¹⁾
高瀬頼妃呼¹⁾ 牧野 諒央¹⁾ 吉田 友子¹⁾ 福満 千容¹⁾
篠田由佳子¹⁾ 内藤 嘉紀¹⁾ 秋葉 純¹⁾

久留米大学病院病理診断科・病理部¹⁾、地方独立行政法人佐賀県医療センター好生館ライフサイエンス研究所²⁾

目的：核酸解析は疾患の特徴や治療選択のための重要な診断手段である。本検討の目的はサイトリッチレッドを用いた細胞検体の保存状態における核酸品質に与える効果を調査することである。

方法：われわれは、DNA量やDNAの純度 (A_{260}/A_{280}) とDNA integrity number (DIN) 値における保存温度の効果について検討した。培養細胞 (PC9) および臨床検体 11 例をサイトリッチレッドで1晩固定した後、室温と低温 (4°C冷蔵) でそれぞれ10日間保存した。

成績：サイトリッチレッドで固定した培養細胞は、室温保存でDNA品質に影響を示し、10日間冷蔵保存された未固定およびサイトリッチレッド検体は、DNA品質に影響を示さなかった。臨床検体のDNA抽出量は、室温保存において減少し ($p < 0.001$)、低温保存はDNAの断片化を防ぎDIN値や純度 (A_{260}/A_{280}) のようなDNAの質を安定させた ($p < 0.001$)。

結論：保存温度は細胞検体の核酸品質に影響を与えるので、細胞検体は4°C冷蔵のような低温で保管すべきである。

Key words : Storage temperature, Liquid-based cytology, 4°C refrigeration, DNA quality and quantity, DNA integrity number

I. はじめに

細胞診断はパバニコロウ染色による形態観察のみならず、免疫細胞化学、fluorescence *in situ* hybridization や遺伝子変異のような分子病理学的解析に対応できるようになり、細胞診検体を用いた個別化治療への応用も可能になりつつある¹⁻³⁾。この発展には、セルブロック法の再認識や液状化検体細胞診 (liquid-based cytology : LBC) の導入などが大きな要因の一つでもある⁴⁻⁶⁾。遺伝子パネル検査は、ホルマリン固定パラフィン包埋 (formalin fixed paraffin embedded : FFPE) 組織検体のみならず、FFPE セルブロック検体も対象検体になるため^{7,8)}、これらの核酸品質を含めた精度管理は重要である。FFPE 組織の作製において、プレアナリシス段階が分子病理学的診断に影響を与えること

Influence of the storage temperature on the nucleic acid quality in liquid-based cytology samples prepared using fixed in CytoRich Red

Hideyuki ABE¹⁾, C. T., C. M. I. A. C., Akihiko KAWAHARA¹⁾, C. T., C. F. I. A. C., Eiji SADASHIMA²⁾, C. T., Kazuya MURATA¹⁾, C. T., I. A. C., Yorihiro TAKASE¹⁾, C. T., I. A. C., Ryo MAKINO¹⁾, C. T., J. S. C., Tomoko YOSHIDA¹⁾, C. T., I. A. C., Chihiro FUKUMITSU¹⁾, C. T., I. A. C., Yukako SHINODA¹⁾, C. T., J. S. C., Yoshiki NAITO¹⁾, M. D., Jun AKIBA¹⁾, M. D.

¹⁾Department of Diagnostic Pathology, Kurume University Hospital

²⁾Life Science Research Institute, Saga-ken Medical Center Koseikan

論文別刷請求先 〒 830-0011 福岡県久留米市旭町 67 久留米大学病院病理診断科・病理部 安倍秀幸

令和2年10月19日受付

令和2年10月26日受理

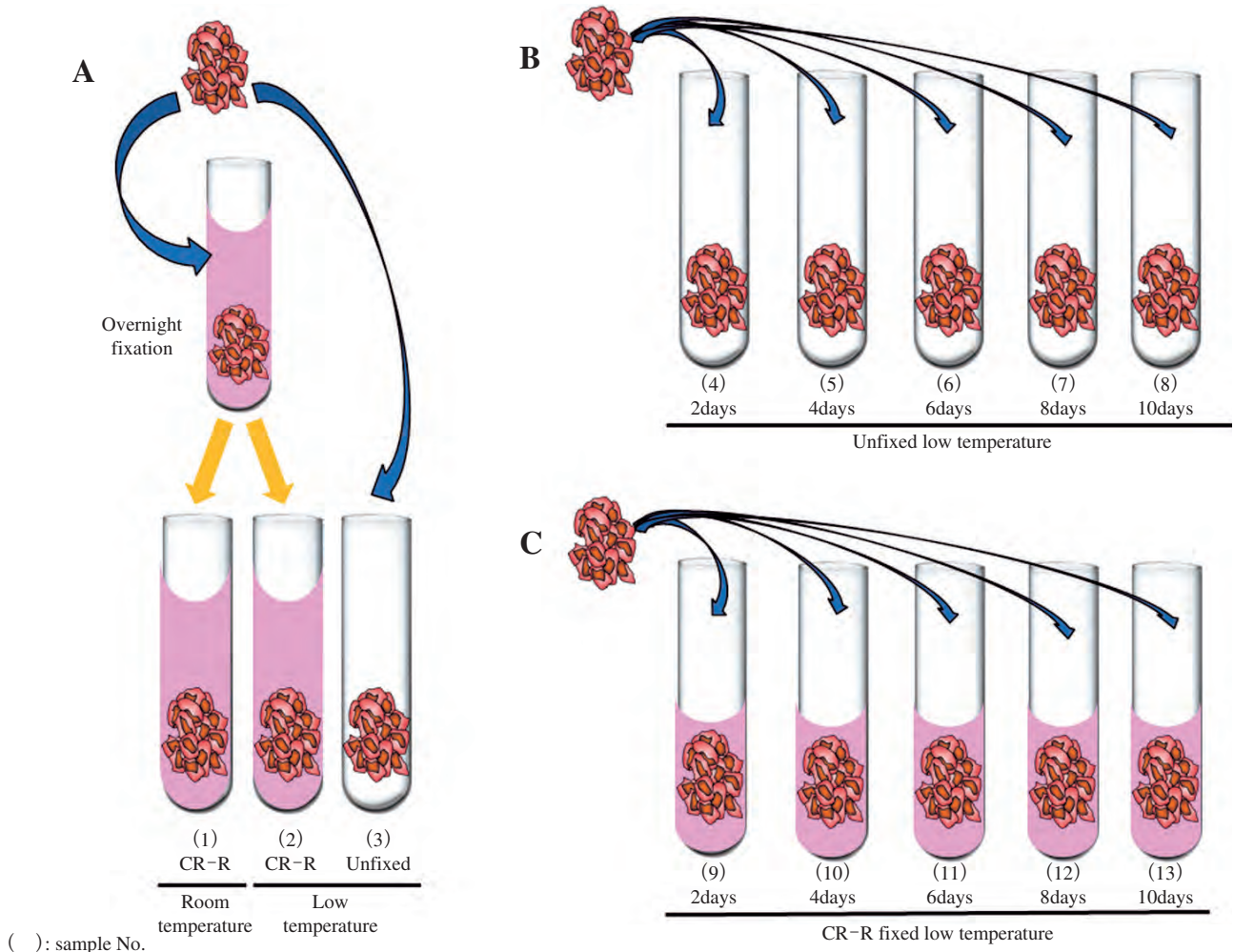


Fig. 1 A: PC9 cell lines were divided equally into 2 disposable tubes after overnight fixation in CytoRich Red (CR-R). The tubes were then stored for 10 days at room temperature (1) and at a low temperature 4°C (2), respectively. Tubes containing PC9 cell lines that had not been fixed in CytoRich Red (unfixed) were stored for 10 days at low temperature as a control samples (3). B, C: PC9 cells not fixed (unfixed: 4~8) and fixed (fixed: 9~13) in CytoRich Red were divided equally into five disposable tubes. All samples were stored at a low temperature 4°C for different periods of time (2 days, 4 days, 6 days, 8 days and 10 days).

が知られている⁹⁾。プレナリシス段階の工程には固定前プロセス・固定プロセス・固定後プロセスに分かれており、固定前プロセスである切除組織の取扱いにおいて、手術により切除された組織は、摘出後は速やかに冷蔵庫など4°C下で保管し、その後1時間以内に固定することが推奨されている⁹⁾。

LBC 検体は追加染色やセルブロック作製などの標本複製が容易であり、これらはLBC法の利点の一つとして知られている¹⁰⁾。通常、LBC 検体は標本作製後からセルブロック作製までの間、一時的にLBC 検体を保存しておかなければならないが、LBC 検体の保存方法と核酸品質の影響について十分に理解されておらず、この一時的な保存方法に関する検討はない。今回われわれは、サイトリッチレッドを用いたLBC 検体処理後からセルブロック作製までの検体

保存方法に着目し、室温あるいは低温保存が核酸品質に与える影響を比較検討したので報告する。

II. 対象および方法

LBC 保存液であるサイトリッチレッド（日本ベクトンデッキンソン株式会社）で培養細胞（PC9）を室温（25°C）で1晩固定し、LBC 保存液を均等にプラスチックスピッツ（日水製薬株式会社、アクリル樹脂製）容器へ分注した。LBC 保存液は室温と4°C冷蔵の低温でそれぞれ10日間保存後、DNAを抽出した。対照として、未固定の培養細胞（沈査のみ）を4°Cで10日間保存した（Fig. 1A）。また、未固定およびサイトリッチレッドで固定された培養細胞（PC9）は、均等に分注し、2日、4日、6日、8日および10日間低

温 (4°C) で保存後, すべての培養細胞から DNA を抽出し, 核酸品質の変化を比較検討した (Fig. 1B, C).

臨床検体において, 2020年5月から7月までの期間で細胞診断された胸水8例, 腹水2例, リンパ節穿刺1例の合計11例 (男性3例, 女性8例, 平均年齢58.5歳) を対象に, サイトリッチレッド保存における核酸品質を比較検討した. 臨床検体はサイトリッチレッド保存液で一晩室温 (25°C) 固定後, BD サイトリッチ™ 標本作製プロトコールに従い LBC 標本を作製した. 検体処理後, LBC 残検体は室温 (25°C) および低温 (4°C) でそれぞれ10日間保存し, すべての検体は DNA を抽出するまで -80°C で凍結保存した.

1. 核酸抽出法と評価法

凍結された検体は解凍後, 50 μ g の細胞沈査から DNA を抽出した. DNA 抽出キットは QIAamp DNA mini キット (株式会社 Qiagen) を用いてそれぞれの沈査から抽出した. 抽出方法は, 使用するキットのプロトコールに従い実施した. ただし, 前処理として 20 μ l の Proteinase K を添加後, 細胞を 56°C で1晩インキュベートし, 脱クロスリンク処理を行った. 抽出された DNA は, NanoDrop One (サーモフィッシャーサイエンティフィック株式会社) で DNA 量と純度 (A_{260}/A_{280}) を測定した. DNA の品質解析は, 全自動電気泳動システム TapeStation® (アジレント・テクノロジー株式会社) を用いて DNA Integrity Number (DIN) 値を測定した. DIN 値はゲノム DNA の分解度に応じて 1~10 (低品質~高品質) にスコア化された値である.

2. 統計学的解析

臨床検体を用いた保存方法の違いにおける DNA 量, 純度 (A_{260}/A_{280}) と DIN 値の関連性は, Wilcoxon signed rank test を用いて評価した. なお, 統計ソフトウェアは R version 4.0.2 を用い, $p < 0.05$ を統計学的に有意差ありとした.

本研究は当院倫理委員会の承認を受けて実施した (研究番号 20035).

III. 結 果

1. 培養細胞を用いた冷蔵保存における DNA 品質の安定性

Fig. 2 に室温と低温でそれぞれ10日間保存された培養細胞の DNA 量と純度 (A_{260}/A_{280}) を示し, Fig. 3A にこれらの電気泳動像と DIN 値を示す. LBC 保存液であるサイトリッチレッドおよび未固定の培養細胞から DNA を抽出することは可能であった. 低温保存した LBC 検体 (サンプル No. 2) の DNA 量 (481.0 $\text{ng}/\mu\text{l}$) は, 室温保存の LBC 検体 (サンプル No. 1) の DNA 量 (135.1 $\text{ng}/\mu\text{l}$) より多く抽出

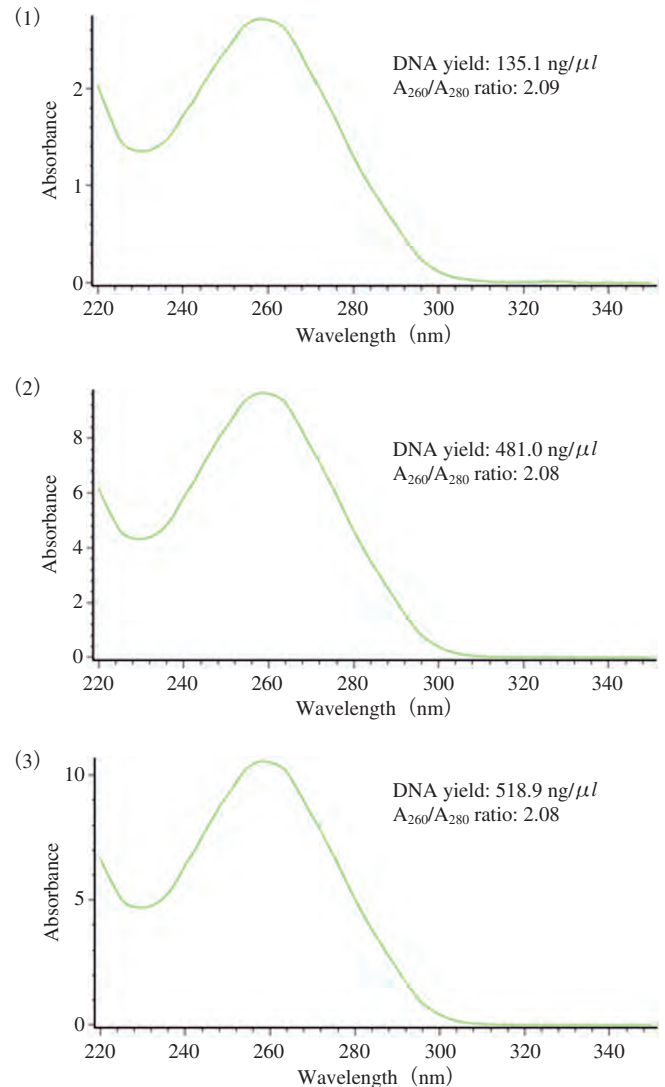


Fig. 2 Quantitative and qualitative analysis using NanoDropOne. Genomic DNA was successfully purified from PC9 cells fixed and not fixed in CytoRich Red. The amount of extracted DNA from the samples stored at room temperature (1) was lower as compared to that extracted from samples stored at a low temperature 4°C (2, 3).

され, 純度 (A_{260}/A_{280}) に顕著な違いはみられなかった. DNA の品質において, 低温保存した LBC 検体 (サンプル No. 2) と未固定細胞 (サンプル No. 3) の DIN 値は, 室温保存した検体 (サンプル No. 1) よりも高品質であった.

培養細胞検体の 4°C 保存は, 室温保存に比べ DNA への影響が少なかったことから, 次に保存日数における核酸品質の変化を検討した. 4°C 保存された未固定検体 (サンプル No. 4~8) の DIN 値は, 8.0 (2日間), 7.8 (4日間), 8.4 (6日間), 8.1 (8日間) および 7.4 (10日間) と劣化が少なく比較的安定した値を示した (Fig. 3B). 同様に, 4°C 保存された LBC 検体 (サンプル No. 9~13) の DIN 値は, 6.2

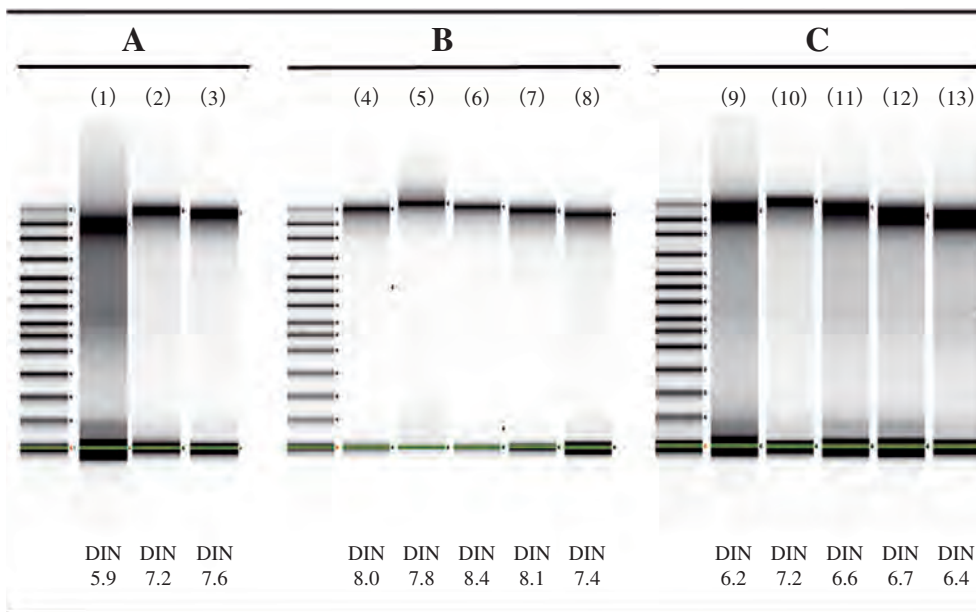


Fig. 3 Analysis of the DNA integrity number in PC9 cells stored at room temperature (1) and at a low temperature 4°C (2~13), using an Agilent 4200 TapeStation system.
 A : Storage at a low temperature 4°C (2, 3) protected against DNA degradation, as compared to storage at room temperature (1).
 B, C : No significant differences were found in the DIN in the PC9 cells stored at a low temperature 4°C up to 10 days (4~13).

Table 1 Comparison of the DNA yield and quality at different temperatures

No.	Materials	Age	Sex	Room temperature			Low temperature		
				DNA yield (ng/μl)	A 260/280 ratio	DIN	DNA yield (ng/μl)	A 260/280 ratio	DIN
1	Ascites	56	F	53.5	2.25	7.3	54.2	2.23	8.1
2	Lymph node	70	M	161.1	2.13	6.0	326.9	2.00	6.9
3	Ascites	51	F	284.4	2.13	5.3	455.9	1.96	6.7
4	Ascites	64	F	84.0	2.29	6.0	107.5	1.99	8.0
5	Pleural effusion	70	M	220.5	2.14	4.1	503.9	1.98	7.1
6	Pleural effusion	69	M	274.4	2.18	6.5	308.5	2.17	7.1
7	Ascites	57	F	488.6	2.13	6.2	1183.4	2.11	6.7
8	Ascites	43	F	236.7	2.27	6.5	258.1	2.20	7.6
9	Ascites	57	F	91.4	2.40	2.9	105.4	2.28	6.5
10	Ascites	50	F	261.9	2.14	6.8	486.5	2.05	7.3
11	Ascites	57	F	231.0	2.06	5.1	579.0	2.11	7.3

DIN : DNA integrity number

(2日間), 7.2 (4日間), 6.6 (6日間), 6.7 (8日間) および 6.4 (10日間) を示した (Fig. 3C). LBC 検体の DIN 値は未固定検体に比較するとやや低品質であったが, 10日間低温保存における DIN 値の変化は, 未固定および LBC 検体ともに安定していた.

2. LBC 検体の室温と低温保存における DNA の影響

Table 1 に室温と低温でそれぞれ 10日間保存された LBC 残検体 11 例の DNA 量, 純度 (A₂₆₀/A₂₈₀) と DIN 値を示す. 室温保存を行った LBC 検体の DNA 量と純度 (A₂₆₀/

A₂₈₀) の中央値は, 231.0 ng/μl, 2.14 であったのに対し, 低温保存では, 326.9 ng/μl, 2.11 であり, 室温と低温保存の DNA 量 (p<0.001) と純度 (A₂₆₀/A₂₈₀) (p=0.007) に違いを認めた (Fig. 4). DNA 品質において, 室温保存を行った LBC 検体の DIN 値の中央値は, 6.00 (最小 2.90~最大 7.30) であったのに対し, 低温保存では, 7.10 (最小 6.50~最大 8.10) であり, 室温と低温保存の DIN 値に違いを認めた (p<0.001) (Fig. 5).

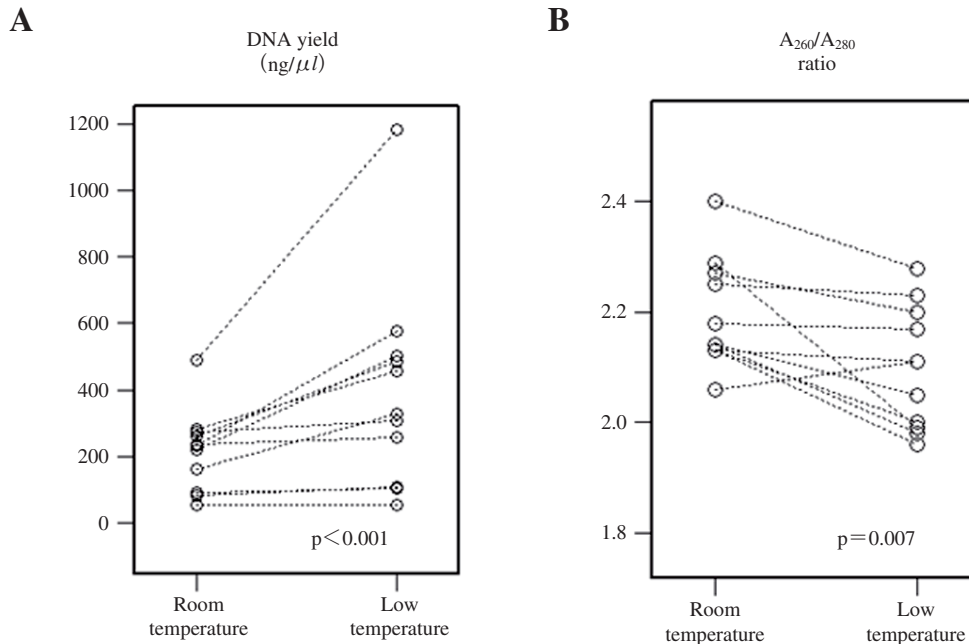


Fig. 4 A : Comparison of the DNA yield at room temperature and at a low temperature 4°C. The amount of DNA yield was significantly decreased in the clinical samples stored at room temperature as compared to that in the samples stored at a low temperature 4°C.
B : Comparison of the DNA quality between samples stored at room temperature and at a low temperature 4°C. The quality of the extracted DNA was evaluated at an absorbance ratio of 260 nm to 280 nm (A_{260}/A_{280}), using NanoDropOne.

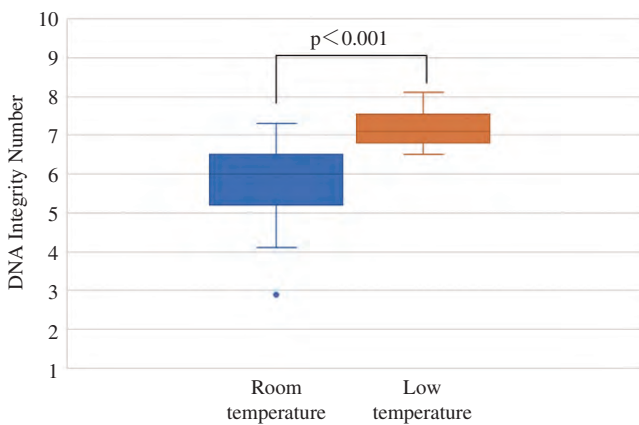


Fig. 5 Comparison of the DNA integrity number between samples stored at room temperature and those stored at a low temperature 4°C. Storage at room temperature led to a significant degradation of the nucleic acid quality.

IV. 考 察

患者治療においてがん遺伝子パネル検査への期待が高まる中、細胞診検体を用いたがん治療への役割や可能性について大きな期待が寄せられている¹¹⁾。セルブロックは免疫

染色や遺伝子検査を用いた分子病理学的検索や治療選択の解析など多くの利点を提供できる手法である⁴⁾。セルブロックを用いた遺伝子検査に関して、細胞検体処理からセルブロック作製の一連の工程における核酸品質への影響を理解しておく必要があるため、われわれはLBC検体処理後の保存方法に着目し、室温あるいは4°C低温保存がDNA品質に与える影響を調査した。その結果、低温保存したLBC検体は室温保存に比べDNA品質への影響は少なく、より多くのDNA量を抽出できた ($p < 0.001$)。従って、低温保存は検体処理後にセルブロックを作製するまでの最適な保存方法であることを明らかにした。

食品の冷蔵・冷凍保存は、酵素や微生物による分解や腐敗の抑制効果として古くから知られている。日本病理学会からゲノム診療用病理組織検体取扱い規程には、摘出臓器の冷蔵保存に関して、摘出臓器の固定がただちに施行できない場合は冷蔵庫に保管することが望ましいと記載されている⁹⁾。その理由として、低温4°C（冷蔵庫）では内因性核酸分解酵素の活性が低下し、DNAの断片化や蛋白分解のリスクが小さくなるからである。細胞検体の低温保存は、これと同様な効果が生じていると推察された。Akahaneらの報告では、サイトリッチレッドで固定後に4°Cで90日間保存した培養細胞の形態はよく保たれており、LBC残検体

はNGS解析のためのDNA材料として役立つと記載している¹²⁾。培養細胞(PC9)を用いた本検討においても、低温保存したLBC固定・未固定検体のDNA品質は保たれていたため、LBC残検体は室温保存するよりも低温で一時的に保存する方がDNA変質を抑えられると考える。

臨床検体でも同様に低温で保存したLBC残検体のDNA量、純度(A_{260}/A_{280})とDIN値のすべてにおいて室温保存した検体よりも高値を示した。臨床検体における核酸品質に関して、血液サンプルを用いた報告が多くなされている。Huangらは、15日間の保存した血液サンプルのDNA量は3.5日以降に減少がみられ、DNA量は時間依存的に減少傾向を示したと報告している¹³⁾。Nederhandらの報告では、室温、4℃および-20℃で保存した血液サンプルの核酸品質の比較において、低温保存した血液サンプルがDNA量と質ともに最も優れていたと記載しており、-20℃保存は数ヶ月間のような長期保存する血液サンプルの症例に限って選択すべきと記載している¹⁴⁾。一方、Ngらは、尿サンプルの核酸品質について報告しており、室温保存された検体は、4℃と-20℃で保存された検体に比べ、DNA量の減少や断片化を認めたと報告している¹⁵⁾。このように、さまざまな臨床検体においても低温保存における核酸品質へのプラス効果が示されているため、LBC検体を含めた細胞検体の一時的な保存方法を統一しながら、セルブロック作製の標準化を進めていく必要がある。Groelzら¹⁶⁾はFFPEの-20℃と-80℃長期保存において組織中のRNAは両者ともに安定していたと記載しているが、-20℃や-80℃のような凍結保存におけるLBC検体の形態変化や核酸品質への影響は未確認のため、長期保存を含め今後の検討課題である。

V. 結 語

LBC残検体および未固定検体の一時的な4℃低温保存は核酸品質の安定性に効果を示した。標本作製のさまざまな工程において核酸品質への影響を理解しながら、今後このような検討がますます必要になるだろう。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Objective : Nucleic acid analysis is an important diagnostic tool for the diagnosis of disease or determining treatment options. The aim of this study was to examine the effects of the cell sample storage temperature on the nucleic acid quality in liquid-based cytology samples pre-

pared using fixed in CytoRich Red.

Study Design : We investigated the effects of the storage temperature on the DNA yield and quality, as measured by the DNA integrity number (DIN) and purity (A_{260}/A_{280}). Culture cells (PC9) and clinical samples (n = 11) were fixed overnight in CytoRich Red and then stored for up to 10 days at room temperature or at 4°C in a refrigerator.

Results : The DNA quality of the PC9 cells fixed in CytoRich Red was adversely affected by storage at room temperature, but not by storage at 4°C for up to 10 days. In the clinical samples also, the amount of extracted DNA decreased with storage at room temperature ($p < 0.001$), whereas low temperature storage protected against DNA degradation in the samples, as assessed by measurement of the DIN and purity (A_{260}/A_{280}).

Conclusion : Since the storage temperature influences the nucleic acid quality of the samples, cytological samples should be stored under refrigeration at around 4°C.

文 献

- 1) Velizheva, N. P., Rechsteiner, M. P., Wong, C. E., Zhong, Q., Rössle, M., Bode, B., et al. Cytology smears as excellent starting material for next-generation sequencing-based molecular testing of patients with adenocarcinoma of the lung. *Cancer Cytopathol* 2017 ; 125 : 30-40.
- 2) Abe, H., Kawahara, A., Azuma, K., Murakami, Y., Takase, Y., Naito, Y., et al. Copy number gain in recurrent anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearrangement-lung adenocarcinoma in the pleural effusion. *Diagn Cytopathol* 2018 ; 46 : 744-747.
- 3) Kawahara, A., Abe, H., Murata, K., Ishii, H., Azuma, K., Takase, Y., et al. Screening system for epidermal growth factor receptor mutation detection in cytology cell-free DNA of cerebrospinal fluid based on assured sample quality. *Cytopathology* 2019 ; 30 : 144-149.
- 4) Nambirajan, A., Jain, D. Cell blocks in cytopathology : An update. *Cytopathology* 2018 ; 29 : 505-524.
- 5) Tanaka, R., Ohtsuka, K., Ogura, W., Arai, N., Yoshida, T., Nakazato, Y., et al. Subtyping and EGFR mutation testing from blocks of cytological materials, based on liquid-based cytology for lung cancer at bronchoscopic examinations. *Diagn Cytopathol* 2020 ; 48 : 516-523.
- 6) Abe, H., Takase, Y., Sadashima, E., Fukumitsu, C., Murata, K., Ito, T., et al. Insulinoma-associated protein 1 is a novel diagnostic marker of small cell lung cancer in bronchial brushing and cell block cytology from pleural effusions : Validity and reliability with cutoff value. *Cancer Cytopathol* 2019 ; 127 : 598-605.
- 7) Xie, F., Zheng, X., Mao, X., Zhao, R., Ye, J., Zhang, Y., et al. Next-generation sequencing for genotyping of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration samples in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2019 ; 108 : 219-226.
- 8) Zhang, Y., Li, J., Hua, P., Liu, N., Li, Q., Zhu, X., et al. Targeted next-generation sequencing in cytology specimens for molecu-

- lar profiling of lung adenocarcinoma. *Int J Clin Exp Pathol* 2018 ; 11 : 3647-3655.
- 9) 日本病理学会, 編. ゲノム診療用病理組織検体取り扱い規程 (初版). 東京 : 日本病理学会 ; 2018.
 - 10) Kawahara, A., Taira, T., Abe, H., Watari, K., Murakami, Y., Fukumitsu, C., et al. Fixation effect of SurePath preservative fluids using epidermal growth factor receptor mutation-specific antibodies for immunocytochemistry. *Cancer Cytopathol* 2014 ; 122 : 145-152.
 - 11) Nishino, M., Krane, J. F. Next-generation FNA : Expanding the role of cytology in cancer immunotherapy. *Cancer Cytopathol* 2020 ; 128 (11) : 780-781.
 - 12) Akahane, T., Yamaguchi, T., Kato, Y., Yokoyama, S., Hamada, T., Nishida, Y., et al. Comprehensive validation of liquid-based cytology specimens for next-generation sequencing in cancer genome analysis. *PLoS One* 2019 ; 14 : e0217724.
 - 13) Huang, L. H., Lin, P. H., Tsai, K. W., Wang, L. J., Huang, Y. H., Kuo, H. C., et al. The effects of storage temperature and duration of blood samples on DNA and RNA qualities. *PLoS One* 2017 ; 12 : e0184692.
 - 14) Nederhand, R. J., Droog, S., Kluft, C., Simoons, M. L., de Maat, M. P. Investigators of the EUROPA trial. Logistics and quality control for DNA sampling in large multicenter studies. *J Thromb Haemost* 2003 ; 1 : 987-991.
 - 15) Ng, H. H., Ang, H. C., Hoe, S. Y., Lim, M. L., Tai, H. E., Soh, R. C. H., et al. Simple DNA extraction of urine samples : Effects of storage temperature and storage time. *Forensic Sci Int* 2018 ; 287 : 36-39.
 - 16) Groelz, D., Viertler, C., Pabst, D., Dettmann, N., Zatloukal, K. Impact of storage conditions on the quality of nucleic acids in paraffin embedded tissues. *PLoS One* 2018 ; 13 : e0203608.
-

症 例

卵巣境界悪性ブレンナー腫瘍の1例

満下 淳地^{1,4)} 岡本三四郎²⁾ 小松 京子³⁾ 古田 則行³⁾
 竹島 信宏²⁾ 杉山 裕子^{2,3)} 竹内 賢吾¹⁾ 高澤 豊¹⁾

がん研究会がん研究所病理部¹⁾, がん研究会有明病院婦人科²⁾, 同 有明病院細胞診断部³⁾, 前橋赤十字病院産婦人科⁴⁾

背景：卵巣ブレンナー腫瘍は、良性、境界悪性、悪性が混在することが多いため、術中迅速組織診断だけでは全体像をつかむことが難しい。今回、左卵巣腫瘍に対し、術中迅速組織診断で境界悪性ブレンナー腫瘍と診断し、捺印細胞診で悪性所見を認めなかったことで術式決定できた症例を経験したので報告する。

症例：患者は51歳、女性である。腹部膨満感を自覚したため近医を受診し、当院を紹介された。Magnetic Resonance Imaging (MRI) で充実性部分を伴う左卵巣多房性腫瘍を認め、手術を実施した。左卵巣腫瘍に対する術中迅速組織診は境界悪性ブレンナー腫瘍であった。術中捺印細胞診では、核の軽度の大小不同、1~2個の明瞭な核小体、微細顆粒状の核クロマチン、核溝が観察された。悪性を示唆する細胞像は得られなかった。左卵巣境界悪性ブレンナー腫瘍と術中診断し、腹式単純子宮全摘術および両側付属器摘出術および大網部分切除術を実施した。左卵巣腫瘍の永久標本では境界悪性ブレンナー腫瘍部分と良性ブレンナー腫瘍部分を認めた。

結論：多彩な組織像をもつブレンナー腫瘍では、術中迅速組織診断に加え、術中捺印細胞診を行うことが術式決定のために有用である。

Key words : Ovary, Borderline Brenner tumor

I. はじめに

ブレンナー腫瘍は、全卵巣腫瘍の1.4-2.5%程度と比較的まれな上皮性腫瘍である^{1~4)}。良性、境界悪性、悪性に分

類される。境界悪性や悪性のブレンナー腫瘍は良性ブレンナー腫瘍部分を通常は併存する。このため、腫瘍の一部しか採取しない術中迅速組織診断で良性ブレンナー腫瘍や境界悪性ブレンナー腫瘍と診断されても、悪性を否定することは難しい。この点、術中捺印細胞診は、腫瘍の広い範囲から細胞を採取できるため、悪性の有無を判定しやすいと考えられる。今回われわれは、良性部分を伴った境界悪性ブレンナー腫瘍を経験し、術中捺印細胞診を行ったので報告する。

II. 症 例

患 者：51歳女性、0妊0産。

既往歴：子宮鏡下子宮筋腫核出術（33歳）、腹腔鏡下子宮筋腫核出術（36歳）

現病歴：腹部膨満感を自覚したため、近医を受診した。腹腔内に多房性腫瘍を認めたため、当院を紹介された。最近15年間は婦人科受診や検診は受けていなかった。

A case of borderline Brenner tumor of the ovary

Junji MITSUSHITA^{1,4)}, M. D., Sanshiro OKAMOTO²⁾, M. D., Kyoko KOMATSU³⁾, C. T., C. F. I. A. C., Noriyuki FURUTA³⁾, C. T., C. F. I. A. C., Nobuhiro TAKESHIMA²⁾, M. D., Yuko SUGIYAMA^{2,3)}, M. D., Kengo TAKEUCHI¹⁾, M. D., Yutaka TAKAZAWA¹⁾, M. D.

¹⁾Department of Pathology, the Cancer Institute of the Japanese Foundation for Cancer Research (JFCR)

²⁾Department of Gynecologic Oncology, ³⁾Clinicopathology Center, Cancer Institute Hospital of JFCR

⁴⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Maebashi Hospital

論文別刷請求先 〒135-8550 東京都江東区有明3の8の31 (臨海副都心) がん研究会がん研究所病理部 高澤 豊

令和2年4月24日受付

令和2年5月11日受理



Photo. 1 Magnetic Resonance Imaging, T2-weghted image. A huge polycystic ovarian tumor with a solid part (arrow) and uterine leiomyomas are seen. The ovarian tumor seems to be larger than the myomatous uterus in the section shown, but the actual size of the latter was larger.

画像診断：Magnetic Resonance Imaging (MRI) で径 4 cm の充実性部分を伴う 18×18×18 cm の卵巢多房性腫瘍を子宮の左頭側に認めた (Photo. 1)。境界は明瞭で、内部に多数の隔壁を認めた。内容物は T2 強調画像で多彩であった。充実性部分は T1 強調画像、T2 強調画像ともに低信号で、拡散制限は腎実質と同程度であった。Dynamic contrast study ではこの部分に緩徐で弱い増強効果を認めた。また、多発子宮筋腫を認め、子宮は全体で 20×20×20 cm と腫大していた。右卵巢には画像的な異常を認めなかった。MRI、Computed tomography (CT) とともにリンパ節腫大を認めなかった。以上の所見から、画像的には左卵巢粘液性腫瘍（および多発子宮筋腫）と診断した。左卵巢腫瘍は、悪性の可能性を否定できなかったため、術中迅速組織診を行って術中に術式を決定する方針となった。

手術：腹式単純子宮全摘術および両側付属器摘出術を実施した。術中、左卵巢腫瘍と多発子宮筋腫を認めた。右付属器には異常所見を認めなかった。左卵巢腫瘍に対する術中迅速組織診は境界悪性ブレンナー腫瘍であった。術中迅速腹水細胞診では atypical cells を認めたが、あきらかな腫瘍細胞を認めなかった。卵巢腫瘍に対し、術中捺印細胞診を採取したが、悪性細胞を認めなかった。卵巢境界悪性腫瘍、臨床進行期 IA 期とし、大網切除術を追加した。悪性所見は認められなかったため、リンパ節郭清は行わなかった。

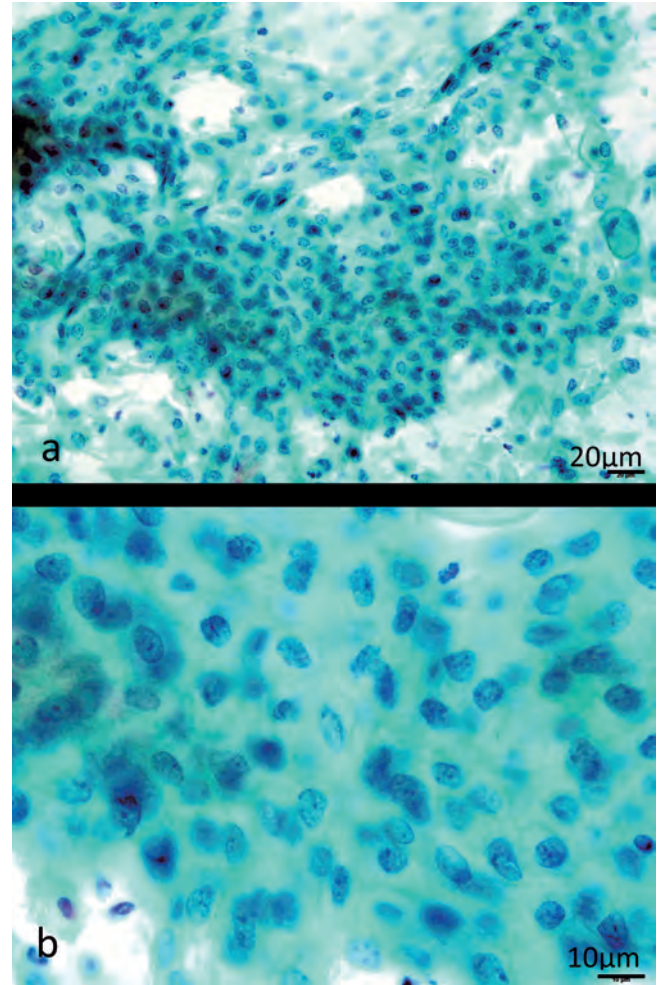


Photo. 2 Imprint cytology of the left ovarian tumor. a : Cells with relatively diffuse cytoplasm and oval nuclei seen in poorly overlapping cell clusters (Papanicolaou staining, ×40). b : The nuclei, of variable sizes, contain one or two nucleoli and fine granular chromatin (Papanicolaou staining, ×100). Some grooved “coffee bean” nuclei are seen.

術後経過：術後治療を行わず、術後 2 年 10 ヶ月経過した現在まで再発徴候を認めていない。

III. 細胞所見

術中捺印細胞診を左卵巢腫瘍の充実性部分 3 箇所から行い、計 12 枚の標本を作製した。いずれの標本でも以下の所見を認めた。細胞は重積性の乏しい集塊を構成し、類円形から楕円形核と比較的広い細胞質を有していた (Photo. 2a)。強拡大では、核には軽度の大小不同が認められ、1～2 個の明瞭な核小体が観察された (Photo. 2b)。核のクロマチンは微細顆粒状であった。多数の核溝もみられた (> 30/10HPF, Photo. 2b)。

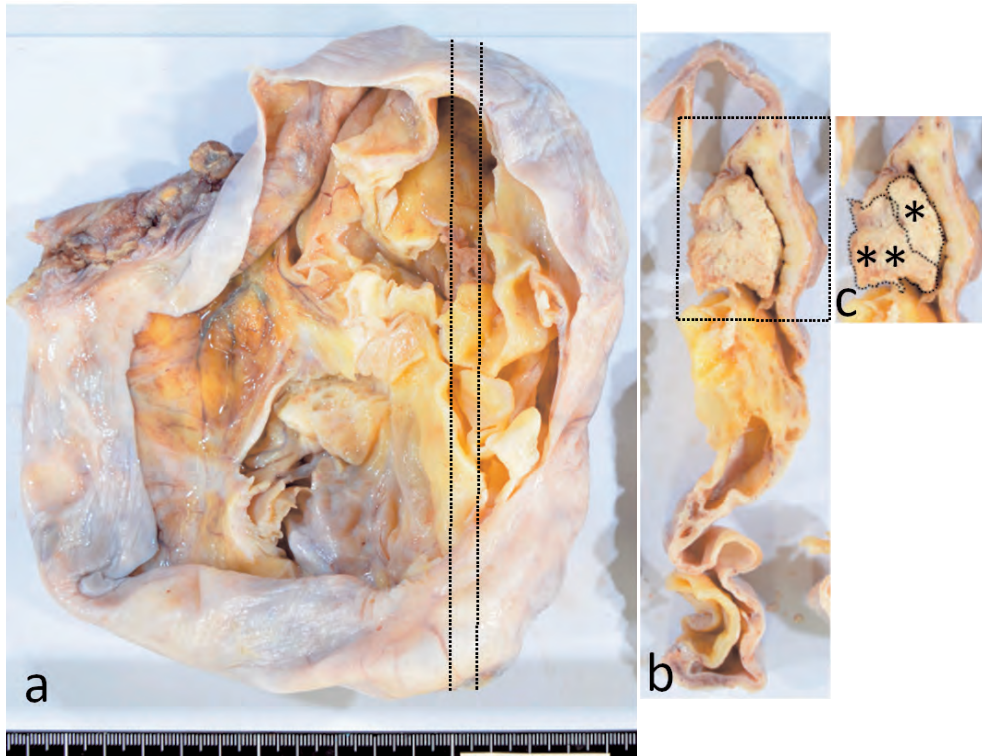


Photo. 3 Macroscopic findings of the left ovarian polycystic tumor. a : Cut section of the tumor. b : Section cut along the dotted line shown in (a). A solid part, 4 cm in diameter (dot square), is seen protruding into the cystic cavity. c : The solid part is histologically separated from the benign part (*) and borderline malignant part (**).
 Photo. 3 Macroscopic findings of the left ovarian polycystic tumor. a : Cut section of the tumor. b : Section cut along the dotted line shown in (a). A solid part, 4 cm in diameter (dot square), is seen protruding into the cystic cavity. c : The solid part is histologically separated from the benign part (*) and borderline malignant part (**).

IV. 肉眼および組織所見

左多嚢胞性卵巣腫瘍は18 cm大で、内部に4 cm大の充実部分を認めた (Photo. 3)。嚢胞壁を裏装する上皮は粘液性で異型を認めなかった。嚢胞壁の一部に、膠原線維性間質を背景として、異型の乏しい腫瘍細胞が充実性、一部管状をなして胞巣状に増生している良性ブレンナー腫瘍を認めた (Photo. 4a)。充実性結節部では、軽度の異型を示す移行上皮類似の上皮細胞が高度の多層性を示しつつ、細い血管性間質を軸として乳頭状に増殖していた (Photo. 4b, c)。ごく一部の細胞には核溝も認められた (Photo. 4d)。非浸潤性乳頭状尿管上皮癌に類似する成分であり、明らかなブレンナー腫瘍がみられたことから境界悪性ブレンナー腫瘍 (Borderline Brenner Tumor) と診断した。腹水細胞診でみられた atypical cells と境界悪性ブレンナー腫瘍とは関連がみられなかったため腹水細胞診は陰性とし、腫瘍は片側卵巣に局限していたため、pT1aNXMOとした。

V. 考 察

卵巣ブレンナー腫瘍は、膀胱の移行上皮類似の上皮が増

殖する腫瘍である。組織学的に、良性、境界悪性、悪性に分類される¹⁻⁴⁾。このうちほとんどが良性であり、境界悪性や悪性は珍しい¹⁻⁴⁾。良性ブレンナー腫瘍は、繊維性間質内に腫瘍細胞が nest として認められる¹⁾。境界悪性ブレンナー腫瘍は、腫瘍細胞が乳頭状に増殖するなどの構造異型がみられたり、わずかな核異型がみられたりするが、間質浸潤はみられない^{1,2)}。悪性ブレンナー腫瘍では核異型や間質浸潤を認める^{1,3)}。

ブレンナー腫瘍は粘液性腫瘍との関連が高い。ブレンナー腫瘍の16%に粘液性腫瘍の併存を、粘液性腫瘍の25%にブレンナー腫瘍の併存を認めるとの報告もある⁵⁾。しかし、ブレンナー腫瘍と併存する粘液性腫瘍の免疫染色パターンは異なる^{6,7)}とされている。どちらもミューラー管マーカーである PAX8 陰性であるが、ブレンナー腫瘍でのみ GATA3 がびまん性に陽性となる。移行上皮類似の細胞集塊である Walthard cell nest でも GATA3 陽性となるため、両者の関連を指摘する報告もある⁸⁾。

良性ブレンナー腫瘍、境界悪性ブレンナー腫瘍ともに、臨床的にはほぼ良性の転帰をとる²⁾。悪性ブレンナー腫瘍の50%以上は臨床進行期I期で、卵巣に局限しているかぎり予後良好であり、5年生存率は94.5%とされる³⁾。しかし、卵巣外に腫瘍が進展している場合の5年生存率は

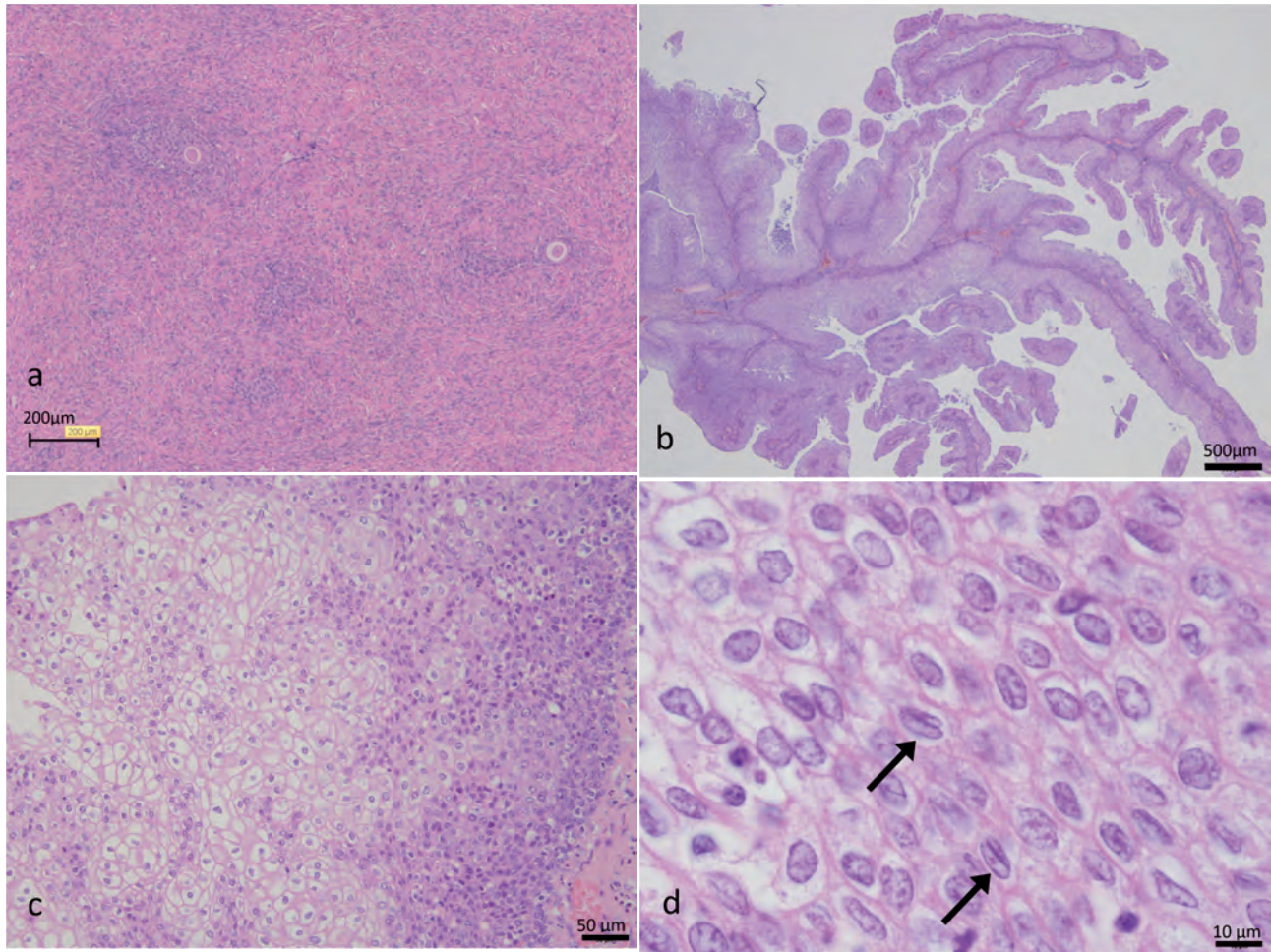


Photo. 4 Histological findings of the solid part of the left ovarian tumor. a : Benign Brenner tumor part (“*” part shown in the Photo. 3c). The cells, consisting of nests in the cyst wall stroma, are benign transitional cell-like cells (Hematoxylin-Eosin staining, $\times 5$). b-d : Borderline malignant Brenner tumor part (“**” part shown in the Photo. 3c). b : Epithelial cells showing papillary proliferation with a fibrovascular core (Hematoxylin-Eosin staining, $\times 4$). c : The proliferating tumor cells are transitional cell-like, slightly atypical, and show stratification (Hematoxylin-Eosin staining, $\times 40$). d : Some grooved “coffee bean” nuclei are seen (Hematoxylin-Eosin staining, $\times 100$, arrows).

51.3%である。

ブレンナー腫瘍を術前の画像診断で良性か、境界悪性か、悪性かを鑑別することは困難である³⁾。このため、ほぼ良性の転帰をとる良性/境界悪性ブレンナー腫瘍と、リンパ節郭清が行われる³⁾悪性ブレンナー腫瘍の鑑別は、術式選択のために手術中に行う必要がある。ところが、悪性ブレンナー腫瘍は、通常は良性/境界悪性ブレンナー腫瘍と併存する¹⁾ため、迅速組織診断だけでこれらを鑑別することは難しい場合がある。そこで、術中捺印細胞診の併用が有用との報告がある⁹⁾。捺印細胞診では、腫瘍の複数箇所から広く細胞を採取できるため、良性/境界悪性ブレンナー腫瘍細胞とともに悪性ブレンナー腫瘍細胞も比較的採取されやすい。

ブレンナー腫瘍の捺印細胞像は、尿路上皮類似の細胞にコーヒー豆様の核溝を認めるのが特徴である^{9~12)}。悪性ブ

レンナー腫瘍の捺印細胞診では、このような特徴的な細胞に混じって、核の大小不同や粗大顆粒状のクロマチンを認めるなど、悪性細胞の特徴を有する細胞が出現する (Table 1)。

さて、本例は、術前画像診断ではブレンナー腫瘍は疑われていなかったが、術中迅速組織診断で、境界悪性ブレンナー腫瘍と診断された。術中捺印細胞診では、ブレンナー腫瘍に特徴的な核溝をもつ細胞が採取されたが、悪性所見は認めなかったため、適切な術式選択の参考となった。術後の永久標本での病理学的診断では巨大な多嚢胞性腫瘍の一部に充実性部分を認めた。腫瘍の大部分である多嚢胞性部分は粘液性腺腫であり、充実性部分はそれとは組織型が異なるブレンナー腫瘍であった。粘液性腫瘍とブレンナー腫瘍が左卵巣に併存した症例と考えられる。ただし免疫染色は行っていないため両者の染色パターンが異なるかどうか

Table 1 Cytological characteristics of Brenner tumor

	Background	Nucleus	Nucleolus	Chromatin	Cell arrangement	Stromal cells	Mitosis
Benign/Borderline	Clean	Spherical or oval, grooves	Smaller	Finely granular	Sheet	Abundant	Variable
Malignant	Necrotic	Irregular, grooves	Larger	Coarsely granular	Loosely cohesive	Scant	Variable

Created with reference^{4,7,8)}

かは不明である。

良性, 境界悪性, 悪性が混在し, さらに粘液性腫瘍をはじめとする他の組織も併存する傾向のあるブレンナー腫瘍では, 迅速組織診断だけでは全体像がつかみにくく, 悪性部分を見逃す可能性がある。悪性ブレンナー腫瘍は確かにまれではあるが³⁾, 術中捺印細胞診を行ってその可能性を調べておくことは術式決定において有用であると考えられた。

VI. 結 語

多彩な組織像をもつブレンナー腫瘍では, 術中迅速組織診断に加え, 術中捺印細胞診を行うことが術式決定のために有用であることが示された。

筆者らは, 開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Background : Intraoperative diagnosis using frozen sections for Brenner tumor of the ovary is sometimes difficult, since the tumor often contains benign, borderline malignant, and malignant components at the same time. In this case report of borderline malignant Brenner tumor, we demonstrate the usefulness of imprint cytology in addition to the frozen section procedure, to distinguish malignant lesions from non-malignant lesions.

Case : A 51-year-old woman was referred to our hospital because of abdominal fullness. Magnetic resonance Imaging revealed a huge polycystic ovarian tumor with a solid part and uterine leiomyomas. Surgery was performed. Intraoperative histological diagnosis using frozen sections showed a borderline Brenner tumor. Additional intraoperative imprint cytological findings included cells that showed slight anisonucleosis, one or two nucleoli, fine granular chromatin, many nuclear grooves, and no malignant cells. Based on these intraoperative diagnoses, total abdominal hysterectomy, bilateral salpingo-oophorectomy and partial omentectomy were selected as the surgical procedures.

Conclusion : Intraoperative histological diagnosis using frozen section examination with imprint cytology for Brenner tumor, which has diverse histopathological features, is a useful option to determine the appropriate surgical procedures.

文 献

- 1) WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours of the Female Reproductive Organs. Lyon : IARC Press : 2014 : 35-37.
- 2) Zheng, R., Heller, D. S. Borderline Brenner Tumor : A Review of the Literature. Arch Pathol Lab Med 2019 ; 143 : 1278-1280.
- 3) Lang, S. M., Mills, A. M., Cantrell, L. A. Malignant Brenner tumor of the ovary : Review and case report. Gynecol Oncol Rep 2017 ; 22 : 26-31.
- 4) Borah, T., Mahanta, R. K., Bora, B. D., Saikia, S. Brenner tumor of ovary : An incidental finding. J Midlife Health 2011 ; 2 : 40-41.
- 5) Seidman, J. D., Khedmati, F. Exploring the histogenesis of ovarian mucinous and transitional cell (Brenner) neoplasms and their relationship with Walthard cell nests : a study of 120 tumors. Arch Pathol Lab Med 2008 ; 132 : 1753-1760.
- 6) Roma, A. A., Masand, R. P. Different staining patterns of ovarian Brenner tumor and the associated mucinous tumor. Ann Diagn Pathol 2015 ; 19 : 29-32.
- 7) Wang, Y., Wu, R. C., Shwartz, L. E., Haley, L., Lin, M. T., Shih, I. M., et al. Clonality analysis of combined Brenner and mucinous tumours of the ovary reveals their monoclonal origin. J Pathol 2015 ; 237 : 146-151.
- 8) Roma, A. A., Masand, R. P. Ovarian Brenner tumors and Walthard nests : a histologic and immunohistochemical study. Hum Pathol 2014 ; 45 : 2417-2422.
- 9) Minato, J., Tokunaga, H., Okamoto, S., Shibuya, Y., Niikura, H., Yaegashi, N. Is Imprint Cytology Useful to Diagnose Malignancy for Brenner Tumors? A Case Series at a Single Institute. Acta Cytol 2017 ; 61 : 153-159.
- 10) 大森真紀子, 近藤哲夫, 端 晶彦, 石井喜雄, 中澤久美子, 深澤宏子・ほか. 卵巣移行上皮腫瘍の細胞学的検討. 日臨細胞会誌 2014 ; 53 : 323-328.
- 11) 大下孝史, 永井宣隆, 上馬場是美, 阪田研一郎, 村上順子, 重政和志・ほか. 卵巣悪性ブレンナー腫瘍の1例. 日臨細胞会誌 1999 ; 38 : 602-607.
- 12) Singh, R. I., Rosen, L., Reddy, V. B., Bitterman, P., Stemm, M. H., Gattuso, P. Intraoperative imprint cytology of ovarian transitional cell (Brenner) tumors : a retrospective study. Diagn Cytopathol 2014 ; 42 : 660-663.

症 例

髄膜に発生した孤立性線維性腫瘍の1例

中西さおり¹⁾ 黒田 直人²⁾ 鷹井 敏子¹⁾ 小嶋 真理¹⁾
大野木美聡¹⁾

公益財団法人甲南会甲南医療センター中央検査部¹⁾, 同 病理診断科²⁾

背景：中枢神経系に発生する孤立性線維性腫瘍（SFT）はまれな間葉系腫瘍である。今回われわれは前頭部に発生したSFTの1例を経験したので報告する。

症例：45歳，女性，進行性のうつ症状で治療するも増悪がみられ当院に紹介となった。画像にて前頭部に75 mm大の不整形腫瘍を認めたため，髄膜腫を疑い開頭腫瘍摘出術を施行，術中迅速病理組織が提出された。病理組織標本の腫瘍細胞はN/C比の高い紡錘形細胞がシート状に増殖しており，太い膠原線維が介在していた。迅速捺印細胞診ではN/C比の高い裸核状の短紡錘形細胞が不規則に交錯し，ところどころに太い膠原線維を認めた。髄膜腫に典型的な渦巻き状構造の出現はなく，異型髄膜腫の像としても典型的ではなかった。その後，永久標本の免疫組織化学染色でCD34，STAT6に陽性を示し，SFTの確定診断となった。

結論：髄膜腫瘍で，裸核状の短紡錘形細胞の増殖がみられ，髄膜腫を示唆する所見がない場合にはSFTを念頭において細胞診断を心掛けるべきである。

Key words : Solitary fibrous tumor, Imprint cytology, Meninge

I. はじめに

孤立性線維性腫瘍（solitary fibrous tumor：以下，SFT）/血管周囲腫（hemangiopericytoma：以下，HPC）は全身の軟部組織に発生するまれな腫瘍である。中枢神経系に発生するSFT/HPCは，2016年にWHO脳腫瘍分類が改定され，両腫瘍が同一の遺伝子異常を有し，SFTとして一つの疾患単位として扱われることになった。組織学的にはSFTとHPCに分けられgrade 1はSFTに，grade 2~3はHPCに

相当する¹⁾。術前診断に関する報告例は少なく，そのためSFTの細胞像を経験する機会も少ない。また髄膜発生SFTの細胞所見に関する報告例は転移巣を含めても過去に3例のみである^{2~4)}。今回，われわれは術中迅速捺印細胞診の髄膜発生SFTのまれな細胞診所見を提示し，文献的考察を加え報告する。

II. 症 例

患 者：45歳，女性。

主 訴：うつ状態のため精神科を受診し内服治療を行っていた。初診より7ヵ月目には歩行不安定，食事摂取不良，傾眠傾向も増悪したため当院紹介となった。

画像所見：頭部単純CTで大脳鎌を超えて前頭部に広がる75×53×61 mmの不整形腫瘍を認め，内部に石灰化は認めなかった（Photo. 1A）。MRIでは右側に多房性嚢胞性変化と浮腫を認め，腫瘍に拡散制限はみられず，内部信号は不均一で，T1強調画像で皮質と同程度～やや低，FLAIR画像では皮質と同程度～やや高信号を示した（Photo. 1B）。造影増強効果は均一で，dural tail signは認めなかった（Photo.

A case of solitary fibrous tumor arising in the meninge

Saori NAKANISHI¹⁾, C. T., Naoto KURODA²⁾, M. D., F. I. A. C., Toshiko TAKAI¹⁾, C. T., Mari KOJIMA¹⁾, C. T., C. M. I. A. C., Misato OONO¹⁾, C. T.

¹⁾Department of Central Clinical Laboratory, ²⁾Department of Pathology, Konan Medical Center, Konan Group, Public Interest Incorporated Foundation

論文別刷請求先 〒658-0064 神戸市東灘区鴨子ヶ原1の5の16
公益財団法人甲南会甲南医療センター中央検査部 中西さおり

令和2年8月19日受付

令和2年9月23日受理

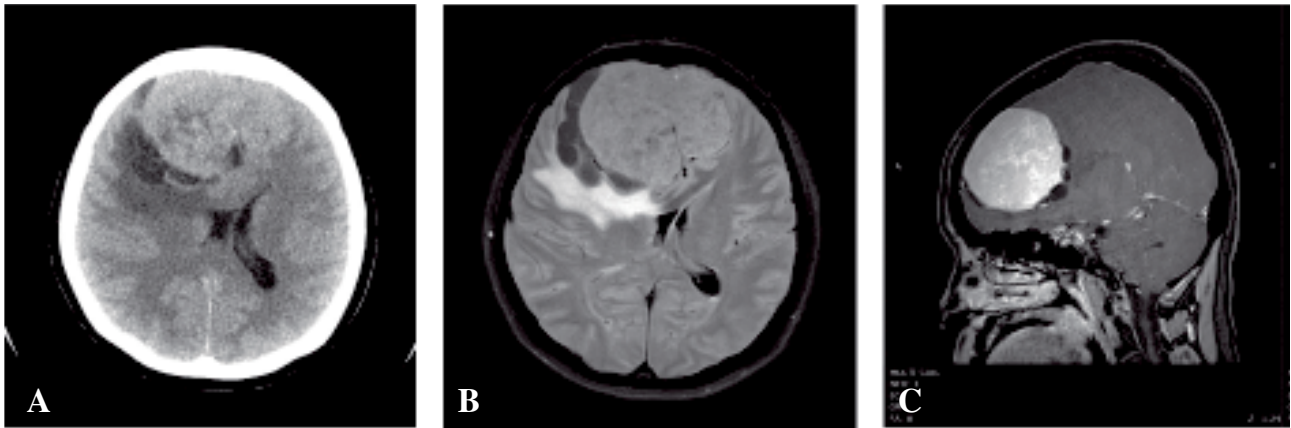


Photo. 1 Findings of computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI).
 A : A Plain CT revealed an iso- to high-density mass in the frontal region.
 B : A FLAIR MRI revealed multiple cystic lesion in around the tumor and mild peritumoral edema.
 C : Gd-enhanced T1-weighted sagittal image showed uniform contrast enhancement of the lesion.

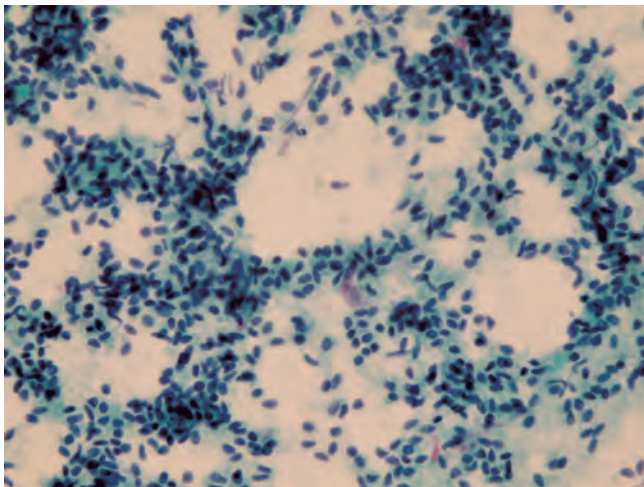


Photo. 2 Cytological findings. Loosely scattered oval and spindle-shaped cells are seen (Pap. staining, $\times 20$).

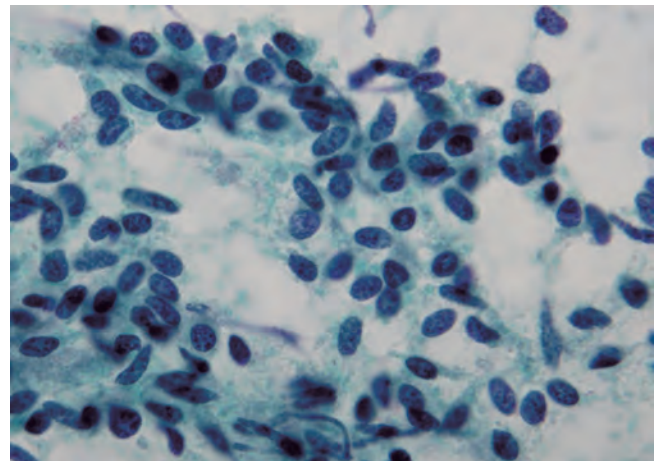


Photo. 3 Cytological findings. The tumor cells contain round to oval nuclei and fine granular chromatin. Nucleoli are generally indistinct (Pap. staining, $\times 100$).

1C). 前頭葉皮質が背側に圧排されていた。
 臨床的に髄膜腫を疑い、腫瘍摘出術が施行された。

III. 細胞学的所見

迅速捺印細胞診で多くの腫瘍細胞は、結合性が緩く不規則に交錯しており、部分的に細胞密度の増加を認めた。核は円形～楕円形であり核形不整はほとんどなく、クロマチンは均一に分布し微細から細顆粒状を呈していた。細胞質は不明瞭で、N/C 比は極めて高く、裸核様として出現する細胞が多くみられた。細胞核に核小体や核分裂像は認めなかった (Photo. 2, 3)。背景にはライトグリーン好性の太い膠原線維を少数認めた (Photo. 4) が、分岐状血管は認め

ず、壊死はなかった。神経鞘腫にみられる柵状配列などは認めず、髄膜腫にみられる核内偽封入体、核溝、渦巻き状構造や砂粒体も観察されなかった。

IV. 病理学的所見

術中に 2 回に分けて提出された組織はどちらも充実性部分から採取されており、組織はやや硬く白色を呈していた。術中迅速病理診断では N/C 比の高い類円形異型細胞ないし短紡錘形異型細胞が特定の配列をもたずシート状に増殖 (patternless) し、エオジンに濃染する太い膠原線維性間質とともに小血管が介在していた。壊死や石灰化、渦巻き状構造はみられず、SFT が疑われた。全摘出された腫瘍

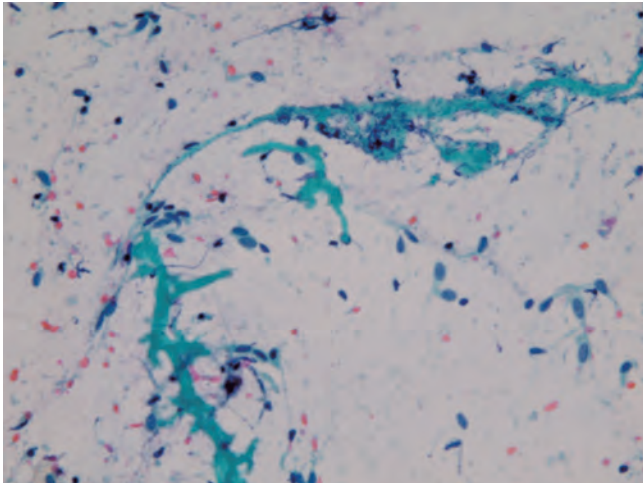


Photo. 4 Cytological findings. Thick collagen fibers are found in the background (Pap. staining, $\times 20$).

は、断片状の組織片として病理検査室に提出され、その組織のすべてを標本作製して検索した。腫瘍は多彩性がなく全体的に単調な組織構造を呈していた。嚢胞状病変や脳実質は認めず、術中迅速病理診断時の所見と相違なかった。腫瘍の細胞密度は高いが、核分裂像は強拡大 10 視野中に 2 個であった。腫瘍細胞が類円形～紡錘形で裸核様であること、豊富な膠原線維と小血管が介在することより SFT を推定した (Photo. 5A)。鑑別診断として、細胞密度の増加があり渦巻き状構造を欠いていることから異型髄膜腫を挙げた。免疫組織化学染色では腫瘍細胞は vimentin, CD34, Bcl-2 にびまん性に陽性となり、S-100, α SMA, EMA は陰性であった。以上の組織学的形態と免疫組織化学染色の結果から SFT を考え、確認のため抗 STAT6 抗体の免疫組織化学染色を行ったところ、細胞核に陽性であることより (Photo. 5B) SFT の確定診断となった。

V. 考 察

今回の迅速捺印細胞診標本では腫瘍細胞は裸核状の短紡錘形細胞の増殖からなり、髄膜腫に典型的な渦巻き状構造や砂粒体はなく、また線維性髄膜腫に特徴的な花むしろ状配列も認めなかった。壊死や小型細胞の増殖、核分裂像にも乏しく、異型髄膜腫としても典型像ではなかった。核の湾曲や柵状配列もみられず、神経鞘腫ともいえない所見であった。われわれが文献で検索するかぎり、裸核細胞は SFT で出現するとの報告があり⁵⁾、髄膜腫での報告はなく診断の手がかりになる可能性がある。髄膜腫は核内偽封入体、核溝、粗大クロマチン、砂粒体の出現をみることが本例の細胞所見との有用な鑑別点であった (Table 1)。また

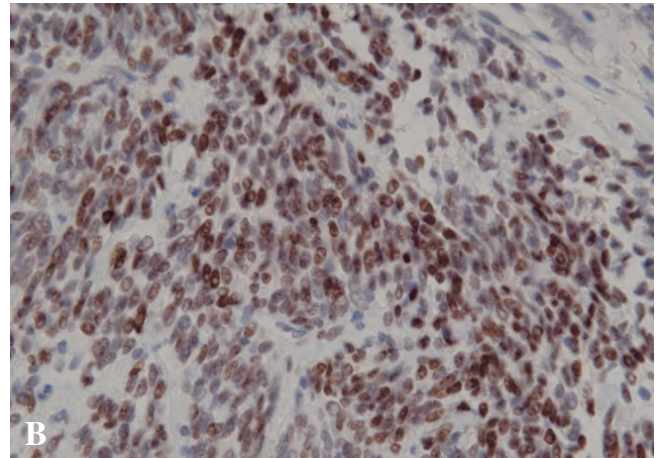
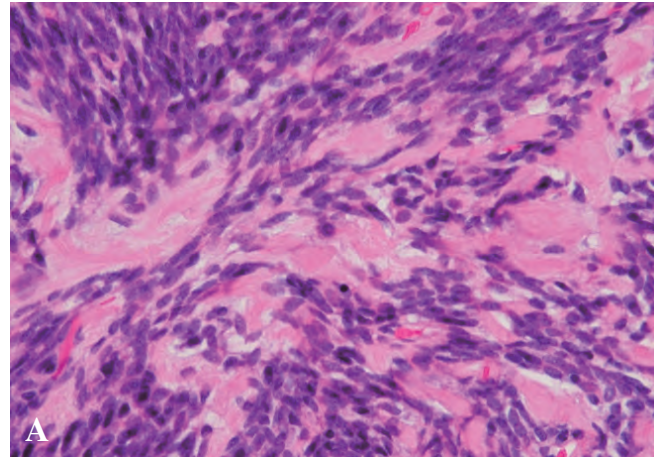


Photo. 5 Histological findings.

A : Permanent sections. Short spindle-shaped tumor cells proliferating without a clear growth pattern, with a significant amount of collagen fibers in the stroma (HE staining, $\times 40$).

B : Immunohistochemical staining. The tumor cells show diffuse positive nuclear staining for STAT6 (STAT6 staining, $\times 40$).

異型髄膜腫においては、髄膜腫の細胞所見に加えて小型細胞、壊死をみるのが鑑別に有用な細胞所見であった。短紡錘形細胞に顆粒状クロマチンを呈する場合には SFT を示唆する^{2,6)}。迅速捺印細胞診では新鮮な細胞を観察することができ、詳細な核所見を観察するのに適しており、本例でも顆粒状のクロマチンと裸核様細胞が観察された。永久標本で腫瘍細胞は類円形～短紡錘形を呈しており、髄膜腫の核所見の特徴を有していなかった。免疫組織化学染色では vimentin, CD34, Bcl-2 にびまん性に陽性であり、線維芽細胞様間葉系細胞の増生が示唆された。S-100, α SMA, EMA は陰性で、神経系腫瘍や筋原性腫瘍、髄膜腫は否定的であった。髄膜腫で EMA は通常陽性になり鑑別に有用であるが、陰性になることがある。また CD34 の陽性例も報告されており⁷⁾、診断には総合的な判断が求められる。

Table 1 Cytological findings of solitary fibrous tumor and atypical meningioma

Cytological findings	Atypical meningioma	Solitary fibrous tumor
cell shape	spindle-to short spindle-shaped cells	short spindle-shaped cells
nuclear shape	round	round to oval
nuclear chromatin	coarse	fine
nuclear pseudoinclusions	frequent	rare
naked nuclei	rare	frequent
necrosis	frequent	rare
small cells	frequent	rare
psammoma bodies	may be seen	absent

組織学的に SFT/HPC は線維芽細胞の不規則な増殖と豊富な膠原線維、鹿の角状の分枝状の血管に富むとされる。ただし本例では典型的な鹿の角状血管は認めなかった。迅速捺印細胞診では膠原線維は組織標本に比べると出現率が低く、SFT/HPC を念頭において注意深く鏡検しなければ、その特徴をとらえることができないものと思われる。迅速細胞診のみで診断することは難しいが、背景所見を含む十分な腫瘍細胞が塗抹されていれば組織診断結果との間に有意差はなく、迅速病理組織標本に併用することによって互いの結果を補完し、より高い診断精度を得ることができると⁸⁾。

SFT と HPC は別々の概念をもつ腫瘍と考えられていたが、両者はともに 12q13 染色体の逆位による *NAB2-STAT6* 融合遺伝子の形成があり、その結果、本来細胞質に存在する STAT6 蛋白が核内発現を示し、確定診断上重要な所見となっている。本例でも STAT6 が核に陽性所見を呈することにより、組織形態を裏付ける結果となった。穿刺吸引細胞診標本でも SFT 症例では STAT6 が核に陽性になるとの報告があり⁹⁾、細胞診標本でも確定診断を行える可能性がある。ポリクローナル抗体を使用した場合には髄膜腫で細胞質に陽性になることがあるが、核に陽性所見は示さない。核の陽性像を明確に把握する必要があり、できればモノクローナル抗体の使用が望ましい¹⁰⁾。

頭蓋内 SFT/HPC ではその発生部位から、髄膜腫や神経鞘腫と似た画像や組織像を呈することが多い。術中迅速病理診断で検索しうる組織は腫瘍の一部であり、必ずしも採取された部位がその腫瘍全体の性質を反映しているとは限らない。本例では一部の嚢胞性病変を除いては比較的均一な腫瘍であり、迅速病理診断時の 2 回の提出部位で明らかな違いはなく、組織像から SFT を疑うことは可能であった。

画像診断においても髄膜腫と SFT を鑑別できるとの報告もある¹¹⁾。脳腫瘍の術中迅速病理診断を行う際には、臨床および放射線科と術前画像情報を共有し、まれな疾患も念頭において形態観察することが大切である。

中枢神経系の SFT は再発、転移することが知られており、化学療法や放射線治療にも抵抗性であるとの共通認識があるが、最近では血管新生を阻害する分子標的療法が試みられているとの報告もあり¹²⁾、髄膜腫との鑑別を行うことは非常に重要である。術中迅速細胞診標本において髄膜腫や神経鞘腫に典型的な像がみられず、裸核状細胞がみられる場合には SFT を積極的に疑うべきである。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Background : Solitary fibrous tumors (SFTs)/hemangiopericytomas (HPC) are mesenchymal neoplasms that rarely arise from the central nervous system. In this article, we report a case of SFT arising from the frontal region.

Case : A 45-year-old Japanese woman was transferred to our hospital with progressively worsening depression that was refractory to therapy. Imaging analysis revealed an irregularly-shaped tumor measuring 75 mm in diameter on the frontal region. Meningioma was suspected and tumorectomy was performed. Frozen-section examination revealed patternless growth of short spindle-shaped cells with a high nuclear/cytoplasmic ratio with a large amount of collagen fibers in the stroma. Imprint cytology showed proliferation of short spindle-shaped cells and naked nuclei with collagen fibers. Whorl formation was absent and the findings were not typical of a meningioma. Immunohistochemical examination of the histological specimens showed positive staining of the tumor cells for CD34 and STAT6, and a final diagnosis of SFT/HPC was made.

Conclusion : Cytologists should consider the diagnosis of SFT/HPC when the no findings suggestive of a meningioma show short spindle-shaped neoplastic cells with naked nuclei.

文 献

- 1) Giannini, C., Rushing, E. J., Hainfellner, J. A., Bouvier, C., Fig-

- arella-Branger, D., von Deimling, A., et al. Solitary fibrous tumor/hemangiopericytoma. In : Louis, D. N., Ohgaki, H., Wiestler, O. D., Cavenee, W. K., eds. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Lyon : IARC Press : 2016. 249-254.
- 2) Kang, M., Kim, N. R., Chung, D. H., Yie, G. T. Frozen cytology of meningeal malignant solitary fibrous tumor/hemangiopericytoma. *J Pathol Transl Med* 2019 ; 53 : 192-197.
 - 3) Gill, S. S., Bharadwaj, R. Cytomorphologic findings of hemangiopericytoma of the meninges : a case report. *Indian J Pathol Microbiol* 2007 ; 50 : 422-425.
 - 4) Sandoh, K., Ishida, M., Okano, K., Ebisu, Y., Fukumoto, K., Saito, T., et al. Cytological characteristics of meningeal solitary fibrous tumor metastatic to the lung : a case report with immunocytochemical analysis. *Mol Clin Oncol* 2018 ; 9 : 17-20.
 - 5) Drachenberg, C. B., Bourquin, P. M., Cochran, L. M., Burke, K. C., Kumar, D., White, C. S., et al. Fine needle aspiration biopsy of solitary fibrous tumors. Report of two cases with histologic, immunohistochemical and ultrastructural correlation. *Acta Cytol* 1998 ; 42 : 1003-1010.
 - 6) Riazmontazer, N., Bedayat, G. Cytodiagnosis of meningioma with atypical cytologic features. *Acta Cytol* 1991 ; 35 : 501-504.
 - 7) Okada, T., Fujitsu, K., Ichikawa, T., Miyahara, K., Mukaihara, S., Tanino, S., et al. A strongly CD34-positive meningioma that was difficult to distinguish from a solitary fibrous tumor. *Ultrastruct Pathol* 2014 ; 38 : 290-294.
 - 8) Samal, S., Kalra, R., Sharma, J., Singh, I., Panda, D., Ralli, M. Comparison between crush/squash cytology and frozen section preparation in intraoperative diagnosis of central nervous system lesions. *Oncol J India* 2017 ; 1 : 25-30.
 - 9) Tani, E., Wejde, J., Åström, K., Wingmo, I.L., Larsson, O., Haglund, F. FNA cytology of solitary fibrous tumors and the diagnostic value of STAT6 immunocytochemistry. *Cancer Cytopathol* 2018 ; 126 : 36-43.
 - 10) Macagno, N., Figarella-Branger, D., Mokthari, K., Metellus, P., Jouvett, A., Vasiljevic, A., et al. Differential Diagnosis of Meningeal SFT-HPC and Meningioma : Which immunohistochemical Markers Should Be Used? *Am J Surg Pathol* 2016 ; 40 : 270-278.
 - 11) Ohba, S., Murayama, K., Nishiyama, Y., Adachi, K., Yamada, S., Abe, M., et al. Clinical and Radiographic Features for Differentiating Solitary Fibrous Tumor/Hemangiopericytoma From Meningioma. *World Neurosurg* 2019 ; 130 : e383-e392.
 - 12) Park, M. S., Araujo, D. M. New insights into the hemangiopericytoma/solitary fibrous tumor spectrum of tumors. *Curr Opin Oncol* 2009 ; 21 : 327-331.

症 例

EUS-FNA で脾転移を指摘しえた Langerhans 細胞肉腫の 1 例

佐々木健太 中川 篤 片桐 恭雄 岩田 明子
 水野 加織 安藤 咲恵 北野 素子 川村 勇人
 宮崎 龍彦

岐阜大学医学部附属病院病理部

背景：Langerhans 細胞肉腫（Langerhans cell sarcoma：LCS）は、明瞭な悪性の細胞形態と Langerhans 細胞類似の形質を示す高悪性度の極めてまれな腫瘍である。脾臓に転移がみられた LCS を経験したので報告する。

症例：70 歳代，男性。右肩腫瘤に対して切除術が行われ，LCS と診断された。1 年半後の CT で脾臓に腫瘤性病変を指摘され，超音波内視鏡下穿刺吸引術（endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration：EUS-FNA）を施行，LCS の転移と診断された。その後摘出術を施行した。細胞診では，ライトグリーンに好染し，豊富な細胞質をもつ異型細胞が，結合性に乏しく孤在性に多く出現していた。細胞質は多彩な形態を示していた。N/C 比が高く，核の大小不同，切れ込みやくびれなどの核形不整がみられ，多核の細胞も認められた。核クロマチンは微細に増量し，異常核分裂像を少数認めた。組織診では比較的大きさの揃った淡好酸性細胞の増殖が認められ，核のくびれや核溝などの核形不整が目立ち，核分裂像を多数認めた。免疫組織化学では CD1a，S100P が陽性，Langerin は一部陽性，Ki-67 陽性率は 60% 程度であった。以上より LCS の転移と診断した。

結論：日常業務では遭遇する機会が少なく，鑑別には苦慮すると思われる。詳細な形態学的観察や免疫組織化学染色などの施行が診断の一助となると考える。

Key words：Langerhans cell sarcoma, Cytology, Spleen, Langerin

I. はじめに

Langerhans 細胞由来の腫瘍は細胞異型と臨床的態度によって Langerhans 細胞組織球症（Langerhans cell histiocytosis：LCH）と Langerhans 細胞肉腫（Langerhans cell

sarcoma：LCS）に分けられる。LCS は、明瞭な悪性の細胞形態と Langerhans 細胞類似の形質を示す高悪性度の極めてまれな腫瘍である。皮膚や皮下の軟部組織が一般的な発生部位であり，リンパ節，肺，肝臓，脾臓，骨などへの多臓器転移を伴いやすい¹⁾。今回われわれは脾臓に転移がみられた LCS の 1 例を経験したので報告する。

II. 症 例

症 例：70 歳代，男性。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：右肩に腫瘤があり，しだいに増大してきたため，当院で切除術が施行され，LCS と診断された。術後は経過観察となっていたが，1 年半後の CT で脾臓に腫瘤性病変を指摘されたため，超音波内視鏡下穿刺吸引術（endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration：EUS-FNA）

A case of Langerhans cell sarcoma in which splenic metastasis was detected by EUS-FNA

Kenta SASAKI, C. T., Atsushi NAKAGAWA, C. T., Yasuo KATAGIRI, C. T., Akiko IWATA, C. T., Kaori MIZUNO, C. T., Sakie ANDO, C. T., Motoko KITANO, C. T., Yuto KAWAMURA, C. T., Tatsuhiiko MIYAZAKI, M. D.

Department of Pathology, Gifu University Hospital

論文別刷請求先 〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸 1 の 1 岐阜大学医学部附属病院病理部 佐々木健太

令和 2 年 12 月 10 日受付

令和 2 年 12 月 15 日受理

を施行した。EUS-FNAの細胞診および生検標本ではLCSの転移と診断された。その後脾臓摘出術が施行された。術後、急速に容体が悪化し約1ヵ月後に永眠された。

MRI所見：T2強調像において内部が不均一であった。境界不明瞭な低信号域が散見され、線維化、出血、凝固壊死の存在が疑われた (Photo. 1)。

III. 細胞学的所見

結合性はほとんど認められず、孤在性の出現が主体であった (Photo. 2a)。ライトグリーン好染の豊富な細胞質をもち、類円形～多辺形の多彩な形態を示していた。N/C比が高く、核は大小不同を伴っており、切れ込みやくびれな

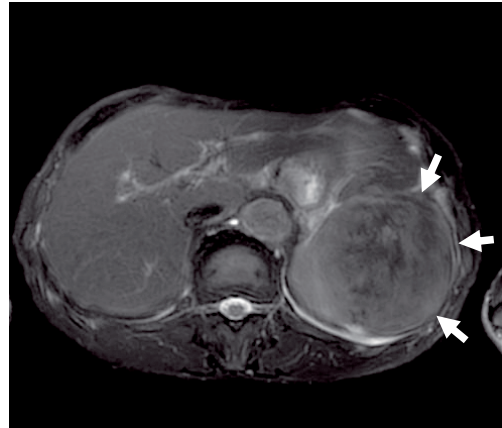


Photo. 1 MRI T2-EI showing a mass in the spleen measuring 77 mm in diameter.

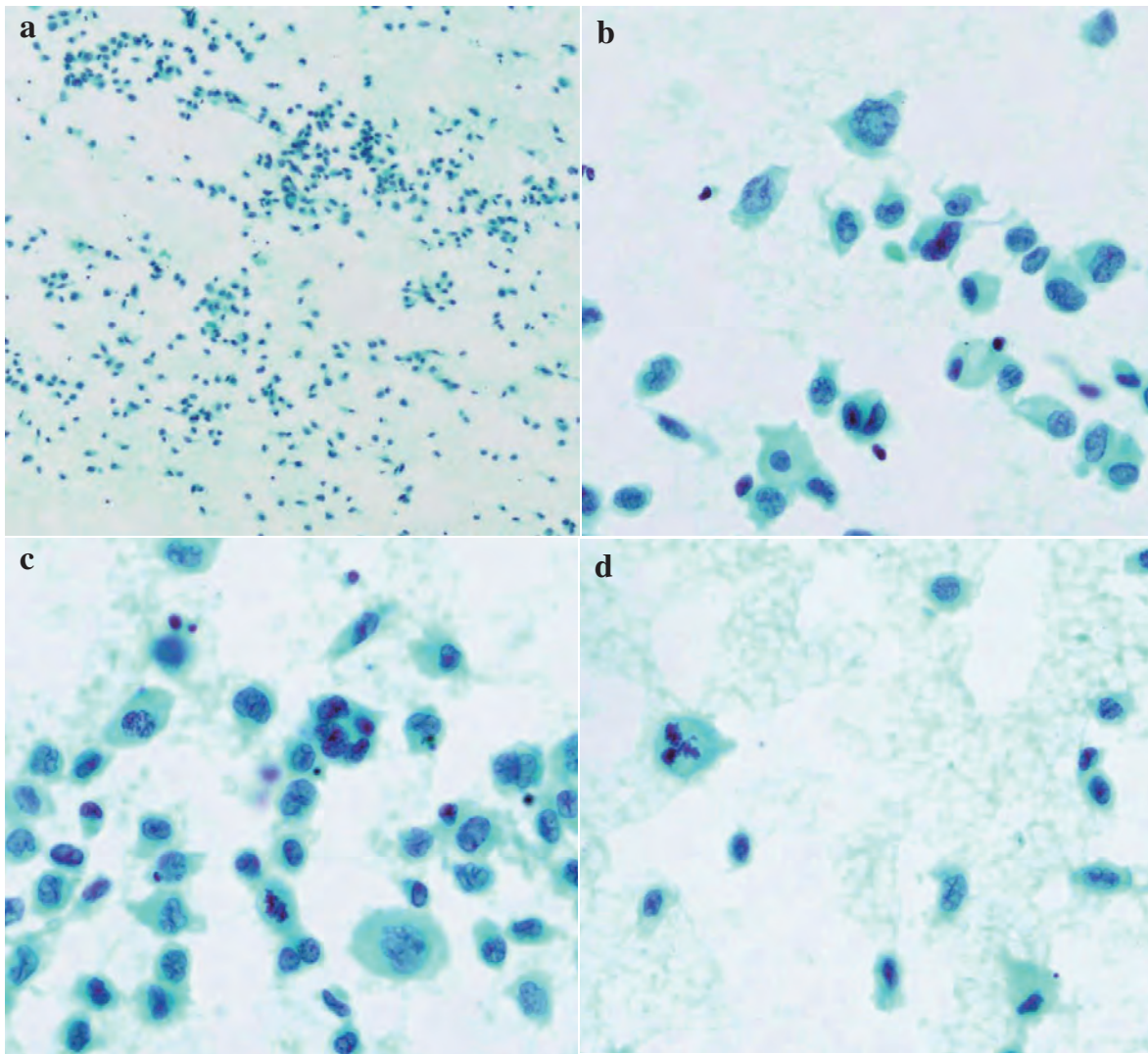


Photo. 2 Photomicrograph of a cytological specimen. There are few scanty adhesive clusters of atypical cells (a) (Pap. staining, $\times 10$). Most of the atypical cells are isolated cells. The N/C ratio was high : the nuclei were irregular in shape and showed irregularities of form like convolutions and grooves : there were also some multinuclear cells (b, c). Some atypical mitoses are seen (d) (Pap. staining, $\times 40$).

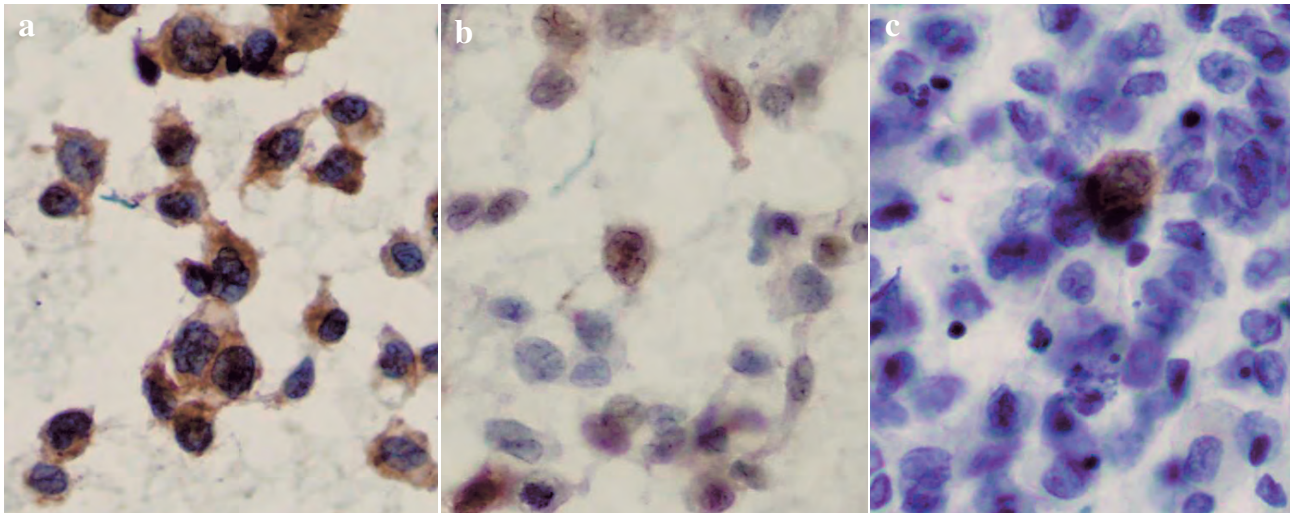


Photo. 3 Immunocytochemistry of the tumor cells. The tumor cells showed positive staining for CD1a (a) and S100P (b), also partially positive staining for Langerin (c) ($\times 40$).

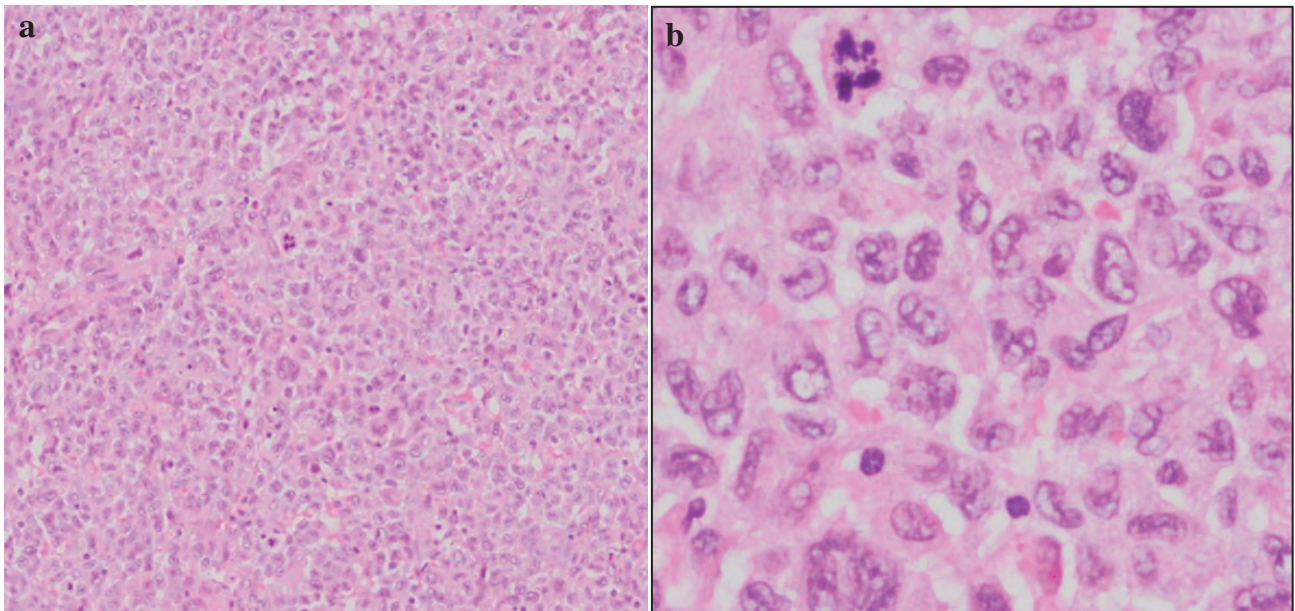


Photo. 4 Photomicrograph of the tumor tissue. Diffuse proliferation of highly atypical cells with nuclei with convolutions and grooves (a) ($\times 10$). Abundant atypical mitotic figures and apoptotic bodies, as well as multinucleated giant cells are seen (b) ($\times 40$) (HE staining).

どの核形不整がみられ、多核の細胞も認めた (Photo. 2b, c). 核クロマチンは微細に増量し、核小体は目立たなかった。核分裂像が比較的目立ち、異常核分裂像も少数ながら認めた (Photo. 2d).

検鏡した標本を用いて細胞転写法を行い、免疫細胞化学を施行したところ、腫瘍細胞は CD1a, S100P が陽性、Langerin が一部陽性を示し、LSC の組織推定を支持する所見となった (Photo. 3).

IV. 組織学的所見

脾臓内に比較的大きさの揃った淡好酸性細胞の増殖が認められ、うっ血や壊死も散見した。腫瘍細胞は核の切れ込みやくびれなどの高度な核形不整が目立ち、核分裂像やアポトーシス小体を多数認めた (Photo. 4a)。また多核細胞も多数散見された (Photo. 4b)。

背景には好酸球の浸潤は認められなかった。免疫組織化学では CD1a, S100P, Vimentin が陽性、Langerin が一部

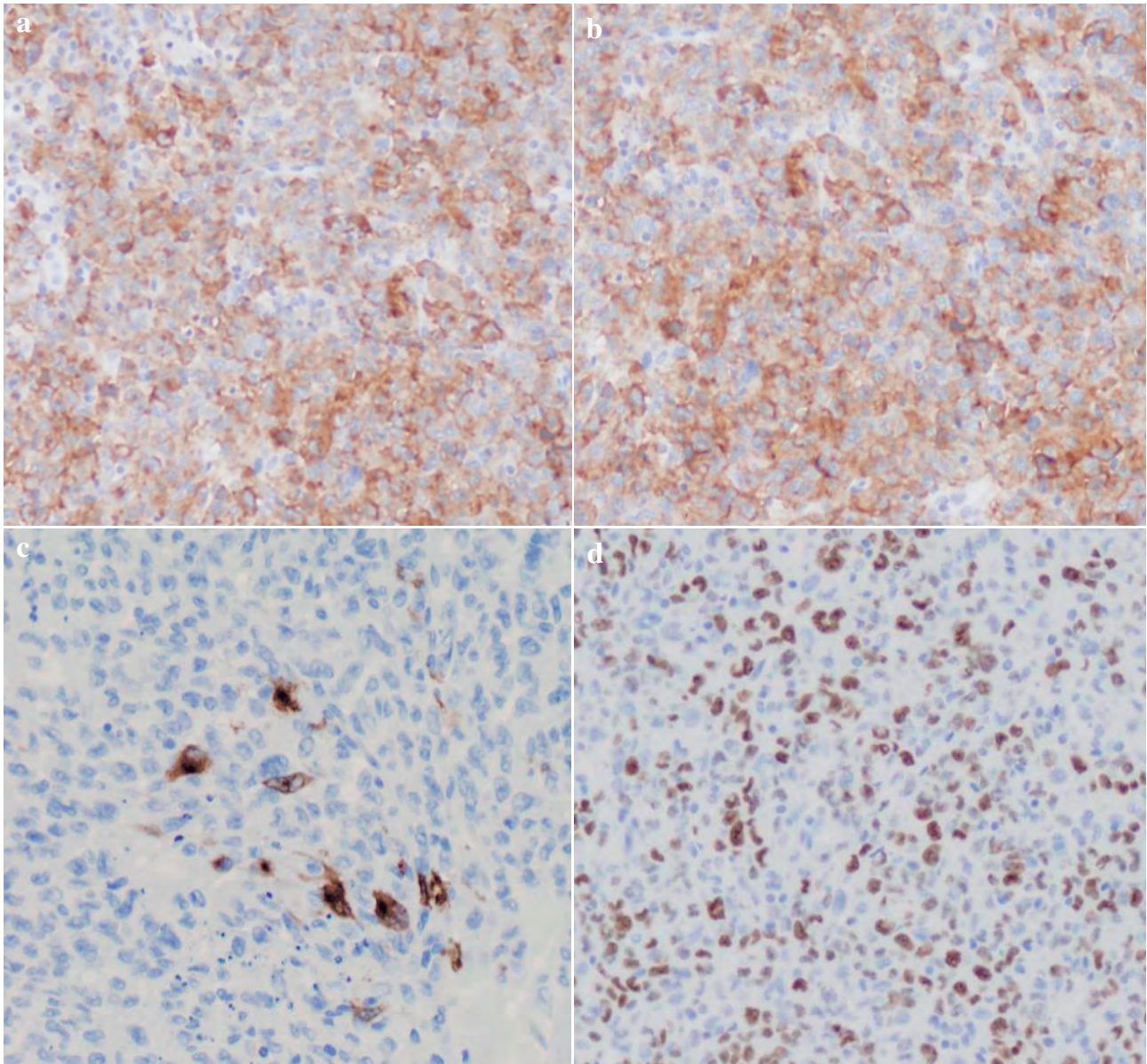


Photo. 5 Immunohistochemistry of the tumors. The tumor cells showed positive staining for CD1a (a) and S100P (b), and partially positive staining for Langerin (c). The Ki-67 labeling index was around 60% (d) ($\times 20$).

陽性, CK (AE1/AE3), CD68, LCA は陰性, Ki-67 陽性率は 60%程度であった (Photo. 5).

BRAF V600E の免疫組織化学を施行したが陰性であった。以上より, Langerhans 細胞の形態学的, 免疫組織化学的特徴を有し, 高度な細胞異型を示すことより LCS の転移と診断した。本例では死後生検が施行され, 肺と肝臓から組織が採取された。どちらも LCS の細胞が認められ, 多臓器への浸潤が疑われた。

V. 考 察

Langerhans細胞は皮膚と粘膜に局在し, 抗原の捕捉と提示を行う樹状細胞の一種である。LCSはLangerhans細胞由来の腫瘍性増殖で細胞学的に異型が強く明らかな悪性像をとるものとされている²⁾。LCSでは概して多臓器病変がみられ, 44%が進行した病期 (Stage III~IV) で発見される。リンパ節に局限するものは22%のみで, 肝脾腫が22%に, 汎血球減少が11%に認められる。発症年齢は10~72歳 (中央値: 41歳) と幅広く, ほとんどが成人に発生す

る³⁾。本例では脾臓, 肺, 肝臓への浸潤が認められた。

LCSの発生機序は *de novo* 発生, 先行するLCHの悪性化⁴⁾や他の造血器腫瘍からの分化転換⁵⁾などがあり, 低異型度濾胞性リンパ腫より形質転換した二次的なLCSに *KRAS* mutation が関連していることも報告されている⁶⁾。

組織学的, 細胞学的にLCSの細胞は異型が強く, 多様な形態を持つ。顆粒状や塊状のクロマチンをもち, 核小体は目立つ。いくつかの細胞にはLCHでみられるような複雑な核溝を示し, 診断の手がかりとなることもある。細胞質は豊富で, 少数の小空胞が認められることもある⁷⁾。核分裂像も高頻度で認められ(50個以上/10HPF), 時に少量の好酸球が混在を認められることがある^{5,8)}。また電子顕微鏡下においてはBirbeck顆粒が認められることが特徴的である。なお本例では電子顕微鏡検査は行っていない。

本例の細胞像において, 核小体はあまり目立たず, 細胞質に小空胞も認められなかったが, 細胞質は豊富で多彩な形態を示しており, 複雑な核溝や切れ込み, また異常核分裂像も認められ, LCSとしての特徴を示していたと思われる。また好酸球の混在は認められなかった。しかしながらLCSはホジキンリンパ腫, 未分化大細胞性リンパ腫, 組織球性肉腫や悪性黒色腫などの他の腫瘍と形態が類似しており⁷⁾, HE所見のみでは鑑別は困難であるため, 免疫組織化学的検索が必要となる。免疫組織化学染色では一般的にCD1a, S100P, Langerinが陽性を示すことが多く, Bリンパ球マーカー, CD4以外のTリンパ球マーカー, MPO, CD30, CD34, 濾胞樹状細胞マーカー(CD21, CD35)は陰性である⁸⁾。本例では免疫組織化学染色を施行し, CD1a, S100P, Vimentinが陽性, Langerinが一部陽性を示した。LangerinはLangerhans細胞におけるBirbeck顆粒の形成に関連するII型膜貫通蛋白質であり, Lauらによると検証したLCHの全17例に対してLangerinの発現を示し, LCHの診断において有用であることが報告されている⁹⁾。今回の症例ではLangerinは一部陽性であったがCD1a, S100Pなどのマーカーとの総合的な判断によりLCSと診断するにいたった。また細胞診標本から細胞転写法を用いて免疫細胞化学を施行したところ, CD1a, S100Pが陽性, Langerinが一部陽性を示し, 免疫組織化学と同様の染色態度を示しており, LCSの細胞像として矛盾しない結果であった。

現在, Langerhans細胞性腫瘍の悪性化にどのような特定分子が寄与しているかは依然として不明であるが, Xerriらの報告によると *CDKN2A/B* の欠失または *MAP2K1* と *NRAS* の同時変異がランゲルハンス細胞の悪性化にかかわっていることを示しており, 組織球性腫瘍の診断に有用であるとしている¹⁰⁾。

また *BRAF* V600E mutation はLCHの38~57%でみられることが報告されているが^{11,12)}, 二次的なLCSにおいても *BRAF* V600E mutation を示す症例も報告されている⁵⁾。今回 *BRAF* V600E の免疫組織化学染色を施行したが陰性であった。そのため今回 *BRAF* V600E の遺伝子検索は行っていない。

VI. 結 語

今回われわれはまれなLCSの症例を経験した。豊富で多彩な形態の細胞質や, 複雑な異型をもつ核所見などの形態学的特徴および免疫組織化学の染色態度より診断することが可能であった。細胞診において多彩な形態を示す高悪性度の細胞がみられた場合は, さまざまな腫瘍を鑑別する必要があるが, 免疫細胞化学の施行が組織型推定の一助となると考える。

筆者らに開示すべき利益相反はない。

本論文の要旨は第57回日本臨床細胞学会秋期大会(2018年11月, 神奈川)で発表した。

Abstract

Background : Langerhans cell sarcoma (LCS) is an extremely rare high-grade sarcoma composed of cells resembling Langerhans cells. Herein, we report a case of LCS with a splenic metastasis.

Case : A Japanese male patient in his 70s presented with a mass in his right shoulder. The tumor was resected and diagnosed by histopathology as a LCS. About 1.5 years later, enhanced CT revealed a mass in the spleen, which was diagnosed by ultrasound-guided fine needle aspiration cytology and biopsy as a metastasis from the LCS. Cytology showed a large number of isolated atypical cells of heterogeneous shapes, from round to polygonal, with abundant cytoplasm which showed faint light green staining. Multinucleated cells were also evident. The tumor cells showed a high N/C ratio; the nuclei varied in size and shape, with increase in fine granular chromatin and contained atypical mitoses. Histopathological examination revealed relatively uniform atypical cells with nuclei containing convolutions and grooves and numerous atypical mitoses. Immunohistochemistry revealed positive staining for CD1a and S100P, partially positive staining for Langerin, and a ki-67 labeling index of c.a. 60%.

Conclusion : Diagnosis of Langerhans cell sarcoma may be very difficult. Detailed morphologic observations and immunohistochemistry and/or immunocytochemistry for specific markers such as Langerin would be helpful for an accurate diagnosis.

文 献

- 1) 中村栄男, 大島孝一, 竹内賢吾, 田丸淳一, 中村直哉, 吉野正. リンパ腫アトラス 改定・改題 第5版. 東京: 文光堂: 2018: 304-307.
- 2) 大島孝一. マクロファージ, 樹状細胞, 組織球の腫瘍および増殖症. 医学のあゆみ 2016; 259: 566-573.
- 3) Swerdlow, S. H., Campo, E., Harris, N. L., Jaffe, E. S., Pileri, S. A., Stein, H., et al. WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC: 2017: 473.
- 4) Lee, L. S., Ko, G. H., Kim, H. C., Jeon, K. N., Lee, J. H. Langerhans cell sarcoma arising from Langerhans cell histiocytosis: A case report. J Korean Med Sci 2006; 21: 577-580.
- 5) Chen, W., Jaffe, R., Zhang, L., Hill, C., Block, A.M., Sait, S., et al. Langerhans Cell Sarcoma Arising from Chronic Lymphocytic Lymphoma/Small Lymphocytic Leukemia: Lineage Analysis and BRAF V600E Mutation Study. N Am J Med Sci 2013; 5: 386-391.
- 6) Choi, S. M., Andea, A. A., Wang, M., Behdad, A., Shao, L., Zhang, Y., et al. KRAS mutation in secondary malignant histiocytosis arising from low grade follicular lymphoma. Diagn Pathol 2018; 13: 78.
- 7) Iwasaki, K., Sakai, Y., Mori, M., Imamura, Y. Liquid-based cytology in the diagnosis of Langerhans cell sarcoma: A case report. Diagnostic Cytopathology 2018; 46: 782-785.
- 8) Pileri, S. A., Grogan, T. M., Harris, N. L., Banks, P., Campo, E., Chan, J.K., et al. Tumours of histiocytes and accessory dendritic cells: an immunohistochemical approach to classification from the International Lymphoma Study Group based on 61 cases. Histopathology 2002; 41: 1-29.
- 9) Lau, S. K., Chu, P. G., Weiss, L. M. Immunohistochemical Expression of Langerin in Langerhans Cell Histiocytosis and Non-Langerhans Cell Histiocytic Disorders. Am J Surg Pathol 2008; 32: 615-619.
- 10) Xerri, L., Adélaïde, J., Popovici, C., Garnier, S., Guille, A., Messem-Mancini, L., et al. CDKN2A/B Deletion and Double-hit Mutations of the MAPK Pathway Underlie the Aggressive Behavior of Langerhans Cell Tumors. Am J Surg Pathol 2018; 42: 150-159.
- 11) Badalian-Very, G., Vergilio, J. A., Degar, B. A., MacConaill, L. E., Brandner, B., Calicchio, M. L., et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. Blood 2010; 116: 1919-1923.
- 12) Sahm, F., Capper, D., Preusser, M., Meyer, J., Stenzinger, A., Lasitschka, F., et al. BRAFV600E mutant protein is expressed in cells of variable maturation in Langerhans cell histiocytosis. Blood 2012; 120: 28-34.

短 報

自然尿細胞診標本中に尿路上皮癌細胞と
混入による腺癌細胞が認められた 1 例

大池 里枝 田中 瑞穂 山田 知里 佐藤 朋子 佐竹 立成

名古屋掖済会病院病理診断科

I. はじめに

自然尿細胞診標本中には尿路に発生する腫瘍に由来する細胞以外に他臓器の腫瘍に由来する細胞が混入することがある¹⁾。今回、膀胱の尿路上皮癌に由来する細胞と混入による子宮頸部の腺癌細胞が同一標本に認められた症例を経験したので報告する。

II. 症 例

症例は 60 歳代、女性。腹部周辺の痛みを主訴に近医受診した。CT・エコー検査にて子宮頸癌が指摘され、当院紹介となった。内診にて子宮頸部背側に 44×32 mm の腫瘍を認め、子宮頸部組織生検・擦過細胞診が行われた。また、MRI にて膀胱内に腫瘍が指摘され、泌尿器科に紹介された。泌尿器科では、自然尿細胞診および膀胱鏡が行われ、自然尿細胞診で陽性判定となり、膀胱鏡では膀胱右側壁に有茎性乳頭状腫瘍を認めたため、TUR-BT (transurethral resection of the bladder tumor) が行われた。

III. 細胞所見

好中球やリンパ球が多数認められる中に、N/C 比大の小型異型細胞と、胞体にピンク色の粘液様所見を呈する異型細胞の 2 種類の異型細胞が出現していた。前者のクロマチンは微細顆粒状で軽度の増量を示し、核形不整が認められた。細胞質は均質であった。また、核の局在は中心～偏在性で一定しなかった (Photo. 1a)。後者は前者に比較して微細顆粒で密なクロマチンの増量を認め、重積性の強い集塊として出現していた (Photo. 1b)。これらの所見より、前者の異型細胞からは低異型度尿路上皮癌、後者の異型細胞からは腺癌の可能性が示唆された。

IV. 組織学的所見

TUR-BT で膀胱腫瘍から採取された組織には、軽度の核異型を有する尿路上皮細胞が間質の芯を伴って乳頭状に増殖する所見が認められた。なお、腫瘍は基底膜下へ浸潤しておらず、低異型度非浸潤性乳頭状尿路上皮癌と診断された (Photo. 2a)。

肉眼的に子宮広汎全摘術にて摘出された子宮の頸部後壁には隆起が観察された。組織学的に腫瘍は粘液を豊富に含んだ高円柱状の腫瘍細胞から構成されており、大小の腺腔を形成していた。HE 染色所見から、腺癌と診断した (Photo. 2b)。免疫染色にてこれらの腺癌細胞は p16、MUC6 陽性であったが、HIK1083、MUC2、CDX2、p53 陰性を示した。HE 染色像を含めて通常型内頸部腺癌や粘液性癌 (腸型) は否定された。また、HIK1083 は陰性で、HPV 検査が行われていなかったため、胃型の証明には至らなかった。これらの腺癌は頸部のすべての標本と体部の一部に認められた。子宮を越えた浸潤はみられなかった。

A case in which both urothelial carcinoma cells and contaminant adenocarcinoma cells were identified in a voided urine sample

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

Division of Diagnostic Pathology, Nagoya Ekisaikai Hospital
論文別刷請求先 〒454-8502 名古屋市市中川区松年町 4 の 66 名古屋掖済会病院病理診断科 大池里枝

令和 2 年 6 月 4 日受付

令和 2 年 7 月 27 日受理

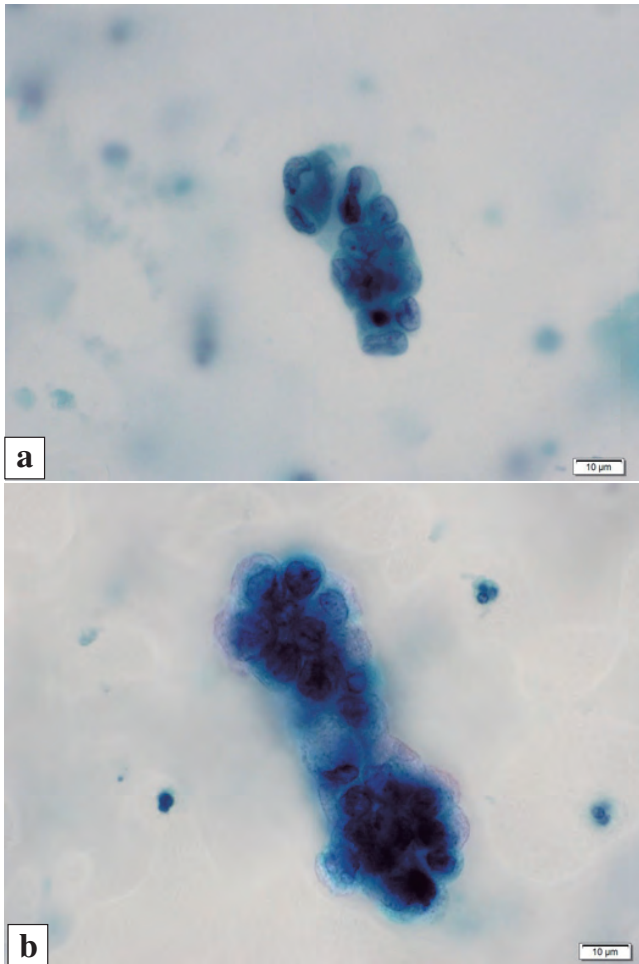


Photo. 1 Cytological features of the voided urine sample.
 a : Urothelial carcinoma cells showing a high N/C ratio, irregular nuclear margin and opaque cytoplasm.
 b : Adenocarcinoma cells showing peripherally located nuclei and mucinous-like pinkish cytoplasm.
 (a : Pap. staining, $\times 100$; b : Pap. staining, $\times 100$)

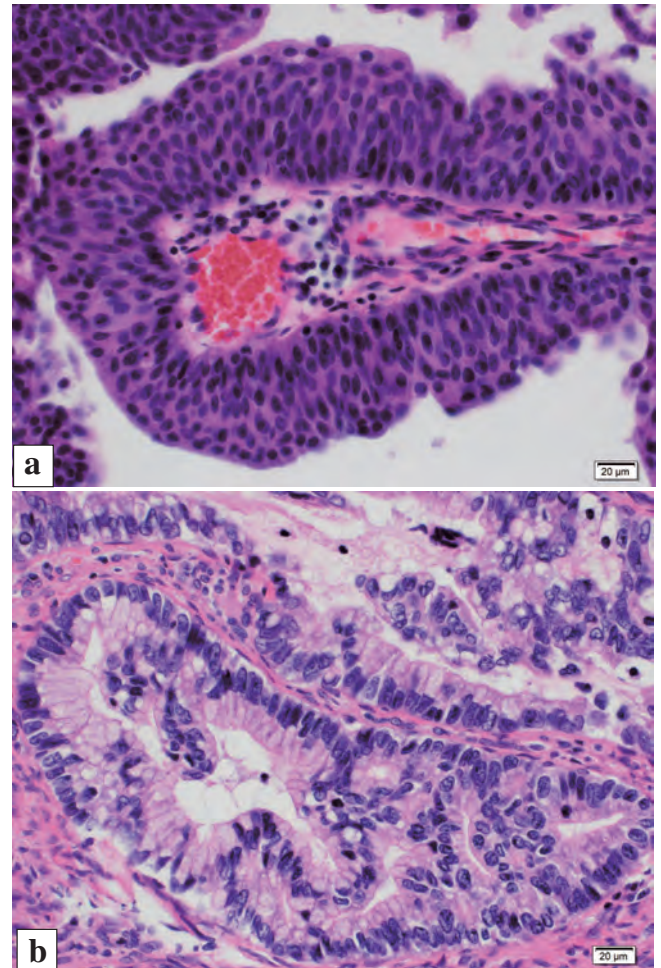


Photo. 2 Histological features of urothelial carcinoma and uterine cervical adenocarcinoma.
 a : Urothelial carcinoma cells showing mild atypia and forming a papillary pattern, with no evidence of invasion.
 b : Uterine cervical carcinoma cells showing glandular formation and mucin in the cytoplasm.
 (a : HE staining, $\times 10$; b : HE staining, $\times 10$)

V. 考 察

尿路以外に発生する癌細胞を自然尿標本中に認めることは比較的良好に経験され、特に子宮頸部の扁平上皮癌では38例中18例に²⁾、膀胱カテーテル尿標本も含めると2年間3812例の尿細胞診標本中の6例6検体に癌細胞が認められた³⁾との報告がある。この場合の機序として、癌が尿路に転移、浸潤することによる場合⁴⁾と、子宮頸部や体部由来の癌細胞が腔を経由して混入する場合があります、子宮頸部の扁平上皮癌¹⁾や子宮内膜癌⁵⁾などに由来する細胞の混入が報告されている。本例では、子宮頸部腺癌の膀胱などの尿路への浸潤は認められなかった。したがって、自然尿中に認められた腺癌細胞は、子宮頸部の腺癌細胞が腔を経由し

て尿中に混入したものと考えられる。本例では自然尿中に尿路上皮癌細胞と腺癌細胞が同一標本内に認められたが、尿路上皮癌細胞は低異型度であったので、尿路上皮癌の腺癌への分化は考えにくかった。しかし、尿路上皮癌と腺癌が独立発生した可能性は完全には否定できなかった。われわれが検索したかぎりでは、同一の自然尿細胞診標本中に膀胱原発の尿路上皮癌細胞と尿中に混入した腺癌細胞が認められたという症例はこれまでに報告されていない。自然尿細胞診標本中に形態の異なる癌細胞が認められた場合は、一方が混入である可能性も考慮することが必要と考えられた。

著者らは開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

We report a case of a 60-year-old woman who was admitted to our hospital with the chief complaint of abdominal pain. Both urothelial carcinoma and adenocarcinoma cells were identified in a cytological smear of a voided urine sample. The urothelial carcinoma cells showed an irregular nuclear margin and opaque cytoplasm. The urothelial carcinoma was eventually diagnosed as a non-invasive papillary urothelial carcinoma, low grade. The adenocarcinoma cells showed peripherally located nuclei and mucinous-like pinkish cytoplasm. The patient was diagnosed as having uterine cervical adenocarcinoma, which was resected, with no evidence of metastasis to the urinary bladder. Accordingly, the finding of adenocarcinoma cells in the voided urine was concluded as being a result of urinary contamination by vaginal secretions containing the cervical adenocarcinoma cells.

文 献

- 1) 夏目園子, 新福正人, 高橋真由美, 橋本政子, 佐竹立成, 西川英二・ほか. 自然尿中に混入した子宮頸部扁平上皮癌細胞の形態的特徴について. 日臨細胞会誌 1997 ; 36 : 589-592.
- 2) Gupta, P. K., Taft P. D. Urinary cytology in female genital cancer. *Am J Obst & Gynec* 1969 ; 104 : 1043-1046.
- 3) Hattori, M., Nishimura, Y., Toyonaga, M., Kakinuma, H., Matsumoto, K., Ohbu, M. Cytological significance of abnormal squamous cells in urinary cytology. *Diagnostic Cytopathology* 2011 ; 40 : 798-803.
- 4) 佐竹立成. 泌尿器の細胞診. 東京 : 武藤化学薬品 ; 1994. 50-54.
- 5) 寒野 徹, 伊藤将彰, 河瀬紀夫, 滝 洋二. 尿細胞診陽性の子宮体癌の 1 例. 泌尿紀要 2002 ; 48 : 479-481.

腎原発滑膜肉腫の1例

菊地 美保¹⁾ 腰高 典子¹⁾ 高瀬 章子¹⁾ 鷺見 公太²⁾
大谷 方子¹⁾ 稲山 嘉明¹⁾

横浜市立大学附属市民総合医療センター病理診断科・病理部¹⁾, 神奈川県立がんセンター病理診断科²⁾

I. はじめに

滑膜肉腫は、若年成人下肢の軟部組織に好発する¹⁾。まれに軟部組織以外から発生し、縦隔、後腹膜、肺などの報告がある²⁾。今回われわれは、腎原発滑膜肉腫の捺印細胞像を経験したので報告する。

II. 症 例

患 者：70歳代，女性。

主 訴：右側腹部鈍痛。

既往歴：白内障，骨粗鬆症，脂質異常症。

現病歴：間歇的な右側腹部鈍痛を訴え近医を受診。腹部CTで16.2×10.8×9.7 cm大，内部が不均一な右腎腫瘍が認められ，右腎癌および下大静脈血栓の診断で開放経腹の根治的右腎摘除術および下大静脈腫瘍血栓摘除術が施行された。

III. 腫瘍捺印細胞所見

赤血球を背景に，小型で単一な細胞が散在性～一部集塊状に多数出現していた。細胞集塊は，疎な結合性を示し，

細胞境界は不明瞭で辺縁部が毛羽立つような細胞のほつれ所見を認めた (Photo. 1a)。核は円形～楕円形で，薄い核縁と微細なクロマチン，1～2個の小型で明瞭な核小体を有していた。細胞質は均一で乏しく，輪郭の不明瞭な紡錘形の細胞が多かった (Photo. 1b)。一部では背景が淡いライトグリーンに染まり，細胞質に粘液変性を伴っていた。ギムザ標本では，繊細なクロマチン，小型だが明瞭な核小体が認められた。メタクロマジーが認められた (Photo. 1c)。

IV. 病理所見

右腎臓の大きさは22×10.5×10 cmで，腎臓の大半が腫瘍に置換されていた。剖面は淡黄色を呈し，大小の囊胞を認めた (Photo. 2a)。組織学的には，類円形～楕円形の核と狭い細胞質を持つN/C比の高い腫瘍細胞が瀰漫性，充実性に増殖し，紡錘形に移行していた (Photo. 2b)。核分裂像が多く認められた (Photo. 2c)。間質の一部は浮腫状 (Photo. 2d) で，壊死や出血を伴い，腎実質内に転移巣を多数認め，脈管侵襲も顕著であった。免疫染色はTLE-1, bcl-2, CD99, ビメンチンが陽性であった (Photo. 2e)。遺伝子解析では，RT-PCR法でSYT-SSXが増幅，シーケンス解析でSYTとSSX2の融合が確認された。以上より滑膜肉腫と診断された。

V. 考 察

広く「滑膜肉腫」の名称で分類されている本腫瘍は，上皮性分化を示す間葉系紡錘形細胞腫瘍を示し，発生学的には本来の滑膜組織に由来するものではなく，確定診断にはSYT-SSX融合遺伝子の証明が必要である^{1,2)}。滑膜肉腫は，軟部肉腫の5～10%を占める^{1,2)}。腎原発滑膜肉腫はまれな疾患であり，2000年にArganiら³⁾により初めて報告され，以降Chediakら²⁾の報告によると，2018年までに114例が

A case of synovial sarcoma of the kidney

Miho KIKUCHI¹⁾, C. T., I. A. C., Noriko KOSHITAKA¹⁾, C. T., I. A. C., Akiko TAKASE¹⁾, C. T., I. A. C., Kouta WASHIMI²⁾, M. D., Masako OTANI¹⁾, M. D., Yoshiaki INAYAMA¹⁾, M. D., F. I. A. C.

¹⁾Division of Diagnostic Pathology, Yokohama City University Medical Center

²⁾Department of Pathology, Kanagawa Cancer Center

論文別刷請求先 〒232-0024 横浜市南区浦舟町4の57 横浜市立大学附属市民総合医療センター病理診断科・病理部 菊地美保

令和2年8月17日受付

令和2年9月2日受理

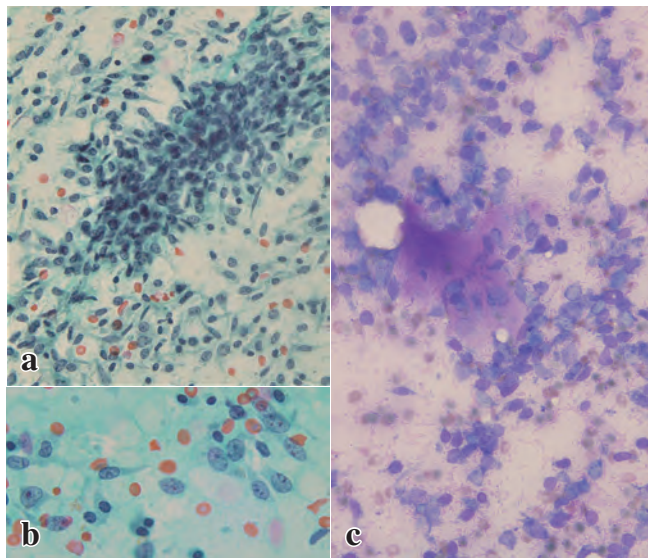


Photo. 1 Cytological findings of the imprint smear : Loosely cohesive clusters of tumor cells. Numerous small isolated monotonous cells were seen (Pap. staining, a : ×40). The tumor cells were spindle-shaped, with indistinct cell borders (Pap. staining, b : ×60). Metachromasia-like findings (Giemsa staining, c : ×40).

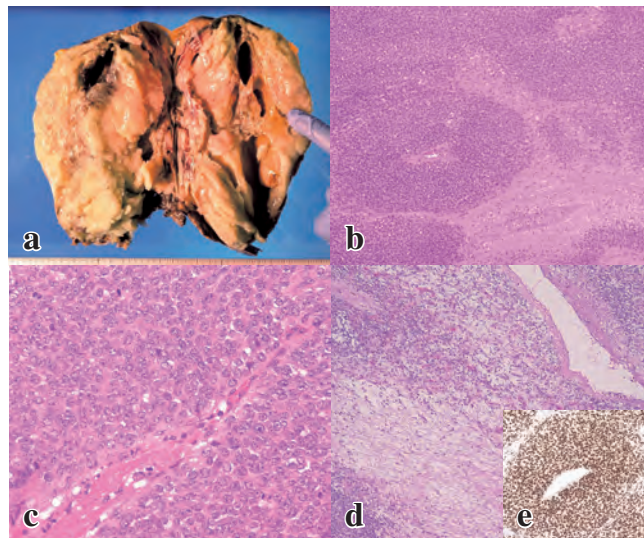


Photo. 2 Histopathological findings : Most of the right kidney was replaced by the tumor (macroscopic findings, a). The tumor cells proliferated diffusely (HE staining, b : ×10). The cells had round-to oval-shaped nuclei with scanty cytoplasm (HE staining, c : ×40). The tumor revealed histological evidence of degenerative change (HE staining, d : ×10). Immunohistochemistry showed positive staining for TLE-1 (ISH staining, e : ×10).

確認されたのみである。滑膜肉腫は二相型と单相（線維）型および低分化型に大別される¹⁾。腎原発滑膜肉腫の細胞像の報告は Vesoulis ら⁴⁾の1例報告の論文のみで、二相型の症例であった。本例は单相型で、免疫染色で上皮性マーカーはすべて陰性だった。捺印標本では、出現細胞の大半は紡錘形の単一細胞であったが、一部に滑膜肉腫の「変性をきたしやすく、様々な程度の変性所見がみられる」という特徴¹⁾を示唆する像がみられた。粘液変性様の所見が該当すると考える。

单相型滑膜肉腫との鑑別には、線維肉腫、子宮内膜間質肉腫等が挙げられる。鑑別は難しいが、单相型滑膜肉腫の細胞は、より多彩性に欠け、元井ら⁵⁾が報告した「極めて単調な印象」が特徴と考える。腎細胞癌で紡錘形細胞成分（類肉腫様変化）のみられる症例があるが、異型度の高い表現型とされ、核異型は高度、奇怪核を示す。細胞質も裸核状～広いものまで多彩な像を示し、单相型滑膜肉腫の所見とは異なる。滑膜肉腫は、まれではあるが、種々の臓器から発生し、再発・転移率も高いため、転移巣や体腔液などでも経験する可能性がある。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

We report a rare case of primary synovial sarcoma of the kidney. A woman in her 70 s, who presented with a history of right abdominal pain, was found, by abdominal CT, to have a tumor arising from the right kidney. Nephrectomy was performed. The histopathological diagnosis was synovial sarcoma. Imprint cytology of the tumor showed numerous small isolated atypical cells. The cells were monotonous and spindle-shaped, with indistinct cell borders. They had round- to oval-shaped nuclei, thin nuclear membranes, extremely fine granular nuclear chromatin, with the nuclei containing one or two small conspicuous nucleoli. The results of immunohistochemical analysis and DNA analysis of the tumor cells were consistent with the diagnosis of synovial sarcoma. Synovial sarcoma of the kidney is extremely rarely diagnosed by cytology.

文 献

- 1) 長谷川 匡, 小田義直, 編. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 軟部腫瘍. 東京: 文光堂; 2011. 116-125.
- 2) Chediak, A.E., Mukherji, D., Temraz, S., Nassif, S., Sinno, S., Mahfouz, R., et al. Primary synovial sarcoma of the kidney : a case report complete pathological response at a Lebanese ter-

- tiary care center. *BMC Urology* 2018 ; 18 : 40.
- 3) Argani, P., Faria, P. A., Epstein, J. I., Reuter, V. E., Perlman, E. J., Beckwith, J. B., et al. Primary renal synovial sarcoma : molecular and morphologic delineation of an entity previously included among embryonal sarcomas of the kidney. *Am J Surg Pathol* 2000 ; 24 : 1087-1096.
- 4) Vesoulis, Z., Rahmeh, T., Nelson, R., Clarke, R., Lu, Y., Dankoff, J. Fine needle aspiration biopsy of primary renal synovial sarcoma. *Acta Cytologica* 2003 ; 47 : 668-672.
- 5) 元井 亨, 石田 剛, 堀内 啓, 岡 輝明, 瀬田 章, 佐々木学・ほか. 滑膜肉腫の細胞学的検討. *日臨細胞会誌* 1997 ; 36 : 583-588.
-

公益社団法人日本臨床細胞学会雑誌投稿規定

1. 投稿資格

筆頭著者及び投稿者は日本臨床細胞学会会員に限る。なお、編集委員会で認められた場合に限り、筆頭著者及び投稿者が会員以外であることが容認される。

2. 掲載論文

- 1) 論文の種別は総説, 原著, 調査報告, 症例報告, 特集, 短報, 編集者への手紙 (Letter to the Editor), 読者の声である。(依頼原稿については後述)
- 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 (10章にて詳述)。
- 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) <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12600000-Seisakutoukatsukan/0000168764.pdf>) が遵守されていること。
※これらの指針は, 学会誌各年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, 内容要旨の公開は学会誌の発行の後に認められる。
- 5) 論文投稿に際し, 著者全員の利益相反自己申告書(様式2)を添付すること。なお, 書式は <http://www.jssc.or.jp/coi/> からダウンロードして用い, 署名欄には自署する。この様式2に記載した利益相反の内容は論文末尾, 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, 「筆者らに, 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) 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/jjssc/>

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。
- (3) 度量衡単位は cm, mm, μm , cm^2 , ml, l, g, mg など CGS 単位を用いる。
- (4) 外国人名, 適当な和名のない薬品名, 器具及び機械名, 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。大文字は固有名詞及びドイツ語の名詞の頭文字に限る。英文での投稿原稿の場合も和文の場合に準ずる。
- (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」(<http://jssc.or.jp/wp-content/uploads/2015/05/kaisetsu.pdf>) 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

本誌電子投稿サイトの指示に従う (<https://www.editorialmanager.com/jjssc/>)。

3) 電子ファイル

以下の電子ファイル形式を推奨する。

表題ページ, 本文, 図, 表の説明 (Figure legend),
参考文献: Word, RTF, TXT
図: TIFF, JPEG, PDF
表: Excel

なお, 図 (写真を含む) 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, 内容要旨, 索引用語 (key words), 本文, 利益相反状態の記載 (様式2の内容は論文末尾に添付する), 英文要旨, 文献, 図及び表の説明, 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枚目には内容要旨, 索引用語を記載する。本文は内容要旨とは別に始める。

(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

編集者への手紙：6名以内

総説：1名を原則とする

(3) 内容要旨

編集者への手紙を除いて500字以内（短報は300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

短報：原著または症例報告に準ずる

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) 本文及び枚数制限

a. 原著・総説・調査報告

本文、文献を含め10,000字以内（おおむねA4判20頁程度）とする。

表は、10枚以内とする。

図（写真を含む）の枚数に制限はないが、必要最小限の枚数とする。

b. 症例報告

本文、文献を含め6,000字以内（おおむねA4判12頁程度）とする。

表は、5枚以内とする。

図（写真を含む）に制限はないが、必要最小限の枚数とする。

c. 短報

文字数を3000字以内とする。

図は4枚以内、表は計1枚までとする。

d. 編集者への手紙

本誌に掲載された論文に関する手紙形式の短い論文（追加検討、著者への質問、論文に関連する問題提起など）を、編集者への手紙の形で受け付ける。見出し等の形式は定めない。図は2枚以内、引用文献は6編以内、著者は6名以内、要旨は不要、刷り上がりは概ね2ページ以内とする。

(6) 英文要旨

本文とは別紙に、表題の英訳及びローマ字つづりの著者名、所属の英文名、及び要旨内容を記す。

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. あるいは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。

要旨内容は英語で250語以内（ただし表題、著者名、所属名は除く）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：10編以内

編集者への手紙：6編以内

総説：特に編数の制限を定めない

b. 引用順に並べ、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3名まで表記し, 3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. (電子版のみ公開の時点及びdoiのみの文献では, doiでも良い)

【単行本の場合】

著者名, 表題, 出版社名, 出版社所在都市名, 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, 出版社名, 出版社所在都市名, 発行年, 頁-頁.

(8) 図(写真を含む)・表

- a. 図, 表及びそれらの説明(legend)に用いる文字は英文で作成する. 図, 表は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. 本文中には図, 表の挿入すべき位置を明示する.
- c. 顕微鏡写真には倍率を付する. 顕微鏡写真(細胞像, 組織像)の倍率は撮影時の対物レンズ倍率を用いるが, 写真へのスケールの挿入が好ましい. 顕微鏡写真については撮影時の倍率を表示するか, または写真にスケールを入れる.
- d. 他者の著作物の図表を論文中で使用する場合は, 著作権者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.

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(和文及び英文)及び特集の趣旨(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, 同居所の和文及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判縦にダブルスペースで和文論文について記載した各種論文の分量(おおむねのページ数)を目安とする.

和文要旨を付し, 図・表その他は和文の場合に準ずる.

8) 英文校正証明書

投稿時, 著者は和文論文の英語部分, 英文論文の全文について英文校正を終了し, 校正証明書の添付を要す.

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. 白黒写真製版代及びカラー写真, 邦文論文の英文校正料は学会負担とし, 別刷代については半額免除とする. 英文論文の場合は, 英文校正料は学会負担とし, 図版費を含めて掲載料を免除し, 別刷代の半額を免除する.

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. 依頼原稿の形式は, 原則として自由であるが, おおよそ総説または原著の形式とし, 編集の観点から編集委員会が形式の変更を執筆者に依頼する場合がある.

10. 二重投稿の取り扱いについて

二重投稿の定義に関しては, 日本臨床細胞学会としては

International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)¹⁾が提唱する基準を参考にし、査読の時点で違反が認められた場合、本誌への採用を行わない。また、既に掲載された論文が二重投稿であることが判明した場合は、その旨の警告を本誌及びホームページに掲載し公開する。具体的には、以下の場合を二重投稿と判断する。

1. 既に同一言語で他誌に発表されたか、あるいは他誌に投稿中の論文と内容が同じとみなされた場合
2. 本誌に投稿された論文の図表等の一部が既に他誌に発表されているにもかかわらず、既報の論文を引用していない場合
3. 言語を問わず、既報の論文を故意に引用していない場合
ただし、以下の場合は二重投稿とみなさない。
 - 1) 政府が命じた調査や、国民の健康衛生上早急に公表されねばならない情報で、公的機関や他の学協会から掲載を依頼され、編集委員会(委員長)が認めたもの
 - 2) 学会発表の抄録あるいはポスターとして発表されたもの(本文中にその旨を記入。例:本論文の要旨は第〇回〇〇学会にて発表した。)
 - 3) 極めて限定された読者を対象とした刊行物(例えば院内ニュースレターなど)に掲載された論文
 - 4) ICMJE¹⁾が認めている、いわゆる二次出版(secondary publication)にあたるもの。

なお、投稿者は以下の事項に留意する。

- ・著者は論文投稿に際し、論文の一部が他誌に掲載予定あるいは掲載されている場合は、そのコピーを投稿論文とともに提出し、査読を受けること。
- ・査読委員は査読に際して二重投稿と考えられる論文を発見した場合、速やかに編集委員会(委員長)に報告すること。
- ・本学会員は本誌への投稿のみならず、他誌に投稿される場合も、二重投稿にならないよう留意すること。

参考文献

1. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Overlapping Publications. <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf> (accessed on May 8, 2020)

11. 本規定の改定

投稿規定の改訂は、編集委員会にて決定し、本学会理事

会の承認を得る。

1992年(平成4年)	6月一部改定
1994年(平成6年)	6月一部改定
1997年(平成9年)	6月一部改定
1999年(平成11年)	6月一部改定
2009年(平成21年)	5月一部改定
2009年(平成21年)	6月一部改定
2009年(平成21年)	11月一部改定
2010年(平成22年)	4月一部改定
2010年(平成22年)	9月一部改定
2011年(平成23年)	3月一部改定
2011年(平成23年)	8月一部改定
2012年(平成24年)	4月一部改定
2014年(平成26年)	5月一部改定
2018年(平成30年)	11月17日一部改定
2019年(平成31年)	3月23日一部改定
2019年(令和元年)	9月24日一部改定
2020年(令和2年)	11月21日一部改定(二重投稿に関する規定追加, 等)
2021年(令和3年)	4月17日一部改定

添付1 Acta Cytologica への投稿について

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

添付2 以下の2項目は毎年の1号に掲載する。

- ・ヘルシンキ宣言
- ・人を対象とする医学系研究に関する倫理指針
URL (<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12600000-Seisakutoukatsukan/0000168764.pdf>)

1962年(昭和37年)	本誌発刊
2003年(平成15年)	7月30日日本規定制定
2004年(平成16年)	12月28日全部改正
2008年(平成20年)	7月31日全部改正
2020年(令和2年)	11月21日一部改定

NOTICE TO CONTRIBUTORS

1. Authorial responsibility :

The first author and the corresponding author of this journal must be members of the Japanese Society of Clinical Cytology. In case of editorial committee's permission, they can be non-members of the society.

2. Categories of articles :

1) The categories of articles which can be submitted in this journal are *review articles*, *original articles*, *investigation reports*, *case reports*, *special articles*, *brief notes*, *letter to the editor*, and *reader's voices* (*requested articles* will be mentioned later).

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, <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisaku-jouhou-10600000-Daijinkanboukouseikagakuka/000080278.pdf>), including privacy protection.

* These guidelines appear in the first issue in every year of this 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 a part of the initial manuscript submission process. The form should be downloaded from <http://www.jbcc.or.jp/coi/> and should be signed by each author. The corresponding author is responsible for obtaining completed forms from all authors of the manuscript. The form can be downloaded from <http://www.jbcc.or.jp/coi/>. The statement has to be listed at the end of the text.

3. Submission style :

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

4. Instructions for manuscripts :

1) Text and writing style

- (1) Manuscript is to be written in Japanese or English.
- (2) Manuscript written in English doesn't need a Japanese abstract.
- (3) Weights and measures are expressed in CGS units (cm, mm, μm , cm^2 , ml, l, g, mg, etc.).
- (4) Names of non-Japanese individuals, drugs, instruments / machines, or diseases that have no proper Japanese terms, academic expressions and scientific terms are to be written in the original language. Capital letters should be used only for proper nouns and the first letter of German nouns. English manuscripts should be prepared essentially in the same manner as Japanese manuscripts.
- (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 in accordance with the web site(<https://www.editorialmanager.com/jbcc/>).

3) Electronic files

The following electronic file formats are recommended. Word, RTF, and TXT are recommended for text, and legends : TIFF, JPEG, and PDF are recommended for Figures : Excel are recommended for Tables.

A minimum resolution of 300 dpi size is required for figures 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 statement, English abstract, references, legends, figures and tables. The pages of the manuscript should be numbered consecutively. Title page should contain 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

Letter to the Editor : 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, 300 characters for *brief notes*, and the headings should be comprised of the following. "*Letter to the Editor*" doesn't need an Abstract.

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

Case reports : Background, Case (s), Conclusion

Brief notes : similar to *original articles* or *case reports*

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 (approximately 20 pages of A4 size), including text and references.

Tables should not exceed 10.

Figures should not exceed minimal necessary number.

b. *Case reports* :

The manuscript should not exceed 6,000 characters (approximately 12 pages of A4 size), including text and references. Table should not exceed 5.

Figures should not exceed minimal necessary number.

c. *Brief notes* :

A brief note should not exceed 3,000 characters. No more than 4 figures and no more than one table can be included.

d. *Letter to the Editor*

A short letter-style note, which is concerned to a paper published on this journal, can be submitted as "*Letter to the Editor*" (additional report, question to the author, a comment on a published paper). Titles (study design, results, etc.) in the text are not designated. Two figures, 6 references, and 6 authors can be contained. Abstract is unnecessary. The amount should be approximately within 2 pages at publication style.

(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 physician

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

The text of the abstract should not exceed 250 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 10 titles

Letter to the Editor : no more than 6 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 3 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.(just after publication or for the journal which has only doi, 'no more than doi' is acceptable)

For books :

Name (s) of the author (s). Title. Name of the publisher, Place of publication, 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, name of the publisher, place of publication, the year of publication, and page numbers.

(8) Figures, tables

- a. Figure and table titles and their legends are to be written in English. Figures and tables are to be numbered thus : Figure 1, Table 1, etc. Provide simple titles and explanations in English.
- b. Clearly state where the 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 figure was taken will be used as the magnification for photomicrographs (figures of cells or tissues). Authors are recommended to use scale bars in the figure. For electron micrographs, the magnification at which the figure was taken should be stated or scales included in the figure.
- d. If figures and tables from another published 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.

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 of 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 the amount of the approximate numbers of A4 paper pages, which were mentioned for Japanese-written manuscript of each type. Figures, tables, etc. are to be prepared in the same manner as the Japanese manuscript.

8) *Certification of proofreading*

At submission, the authors should have the manuscript proofread by native English speaker, and should submit certificate of proofreading as a PDF file simultaneously.

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 figures, and for English proofreading. Half the charges for reprints of Japanese articles will be waived, and the publishing fees, including plate making charges, for English articles will be waived.

9. *Requested articles* :

Although the form of the requested article is at the author's own choice, it may be generally accepted near the style of *review articles* or *original articles*. In a case, editorial board may request the author for changing the style.

10. *Duplicate submission* :

If a given submission came to be a "duplicate submission", whose criteria we would like to concern proposed by "International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)¹⁾", it would be rejected at the time of its review. Or, in the case that a subscription revealed to be a "duplicate submission" after publication, this situation would be known publicly with caution on this journal and on our Society's web site. The editing committee would

recognize a submission as follows :

- 1) The submission which was thought to be similar to another one which has already been published in the same language, or which has the same contents as the other submitted elsewhere.
- 2) The figure or table, which has already published on another journal, without referring to the previous journal.
- 3) The submission doesn't refer to the previous manuscript regardless of the language it uses.

On the other hand, the following will not be recognized as a duplicate submission :

- 1) The researches or information 1) that was ordered by the government and should be made open immediately for public health and welfares, 2) that was recommended to be reprinted by public organization and another academic society, and 3) the editing committee (the chairperson) recognizes it.
- 2) The content which has already published in an academic meeting as a proceeding or a poster (the author should mention in the text of the manuscript, the name and number of academic meeting where that was opened.)
- 3) The manuscript printed or opened in the media which is distributed in a very restricted area (hospital newsletter, for example)
- 4) So called secondary publication which ICMJE¹⁾ acknowledges.

The author should pay attention to some points as follows :

- ✓ The author should submit concomitantly the copy of one's manuscript, which has already published or to be published in the future, at the submission to JJSCC to be reviewed.
- ✓ The reviewer should notify the duplicate submission to the editorial committee (chairperson) immediately after awareness of it.
- ✓ All the members of this association should avoid duplicate submission not only to JJSCC but also to other journals.

Reference :

1. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Bio-

medical Journals : Overlapping Publications. <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf> (accessed on May 8, 2020)

11. Revision of these rules :

The rules for submitting manuscripts may change. The change of the rules for submission is to be acknowledged by editorial committee. The change of economic issue such as submission fee or of ethical policy, which is considered to be important, should be accepted by the governing board of the society.

- (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 17th. 2018)
- (Partial revision May 23rd. 2019)
- (Partial revision September 24th. 2019)
- (Partial revision November 21st2020)
- (Partial revision April 17th. 2021)

Appendix 1. Submission of manuscripts to Acta Cytologica

Please go the new Acta Cytologica website (www.karger.com/acy) and read guidelines for manuscript submission. Submission of manuscripts to the Japanese Editorial Office for preparatory review has been abolished. Appendix 2. The following 2 items will appear in the first issue of every year.

—Declaration of Helsinki

—Ethical Guidelines for Medical and Health Research Involving Human Subjects

(<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10600000-Daijinkanboukouseikagakuka/0000080278.pdf>)

History of the Journal :

This Journal was established in 1962.

This rules for submission was enacted in July 30, 2003.

Major revision was made in December 28, 2004, and July 31, 2008.

Major revision in June 2020 was made concerning double submission, categories of submission, and their volume limitations.

November 21, 2020

日本臨床細胞学会編集委員会 (令和3年~4年)

委員長: 矢納 研二					
担当理事: 大平 達夫	三上 芳喜				
副委員長: 黒川 哲司	柳井 広之				
委員: 安倍 秀幸	伊藤以知郎	稲葉真由美	岡田 真也	河原明彦	近藤英司
品川 明子	田中良太	長尾俊孝	中里宜正	二村 梓	野村秀高
則松 良明	古田則行	星 利良	前田ゆかり	前田宜延	の田真紀
三宅 真司	棟方 哲	渡邊 純			
幹事: 石田克成	金山和樹	西川 武			
査読委員: 明石京子	明瀬光里	秋葉 純	秋元太志	安達聡介	阿部彰子
阿部英二	新井正秀	荒木邦夫	有田茂実	有安早苗	飯田哲士
五十嵐誠治	碓 益代	伊倉義弘	池田勝秀	池田 聡	池田純一郎
池田徳彦	池畑浩一	池本理恵	石井脩平	石井真美	石岡伸一
石川 亮	石田和之	板持広明	市村友季	伊東恭子	伊藤崇彦
稲垣 宏	稲山嘉明	井野元智恵	伊吹英美	今井 裕	今井律子
今野元博	今村好章	井村穰二	岩崎雅宏	岩瀬春子	岩田 卓
宇佐美知香	碓井宏和	白田実男	内田克典	内山智子	梅澤 敬
浦野 誠	卜部省悟	榎木英介	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	大久保陽一郎	大河戸光章
大崎博之	大島健司	大城 久	大谷 博	太田浩良	大塚重則
大沼利通	大橋瑠子	大橋隆治	大原 樹	大森真紀子	小賀厚徳
緒方 衝	岡 俊郎	岡部義信	岡本 聡	岡本三四郎	岡本吉明
岡山香里	奥川 馨	小椋聖子	刑部光正	尾崎 敬	尾田三世
小田義直	小貫麻美子	小野里香織	小野瀬 亮	小山田裕行	小山徹也
甲斐敬太	利部正裕	香川聖子	柿沼廣邦	垣花昌俊	覚野綾子
笠井孝彦	風間暁男	梶原直央	梶原 博	片岡竜貴	片岡史夫
片倉和哉	片山博徳	加藤 拓	加藤智美	加藤友康	加藤久盛
門田球一	加戸伸明	金尾祐之	金山清二	金子真弓	金子佳恵
鹿股直樹	神尾多喜浩	川上 史	川越俊典	川崎朋範	川瀬里衣子
川西なみ紀	河野光一郎	河野哲也	河野裕夫	河原邦光	河村憲一
川本雅司	神田浩明	菊池 朗	木佐貫 篤	岸野万伸	岸本浩次
北澤莊平	北澤理子	木下勇一	木村文一	喜友名正也	京 哲
清川貴子	清永加菜	草苺宏有	草野弘宣	工藤明子	久布白兼行
熊木伸枝	久山佳代	倉重真沙子	栗田智子	黒田敬史	黒田直人
黒田 一	小池淳樹	孝橋賢一	小材和浩	小塚祐司	小林裕明
小林博久	小林佑介	小林陽一	小松宏彰	小宮山慎一	小山芳徳
近藤哲夫	近内勝幸	今野 良	齊尾征直	才 荷 翼	齋藤生朗
酒井康弘	坂谷貴司	坂本直也	坂本 優	嵯峨 泰	佐川元保
桜井孝規	笹川寿之	佐々木 優	佐々木素子	佐々木陽介	笹 秀典
佐治晴哉	佐藤慎也	佐藤誠也	佐藤正和	佐藤康晴	佐藤由紀子
郷久晴朗	塩澤 哲	洪田秀美	澁谷 潔	島田宗昭	清水和彦
清水 健	清水道生	清水禎彦	下釜達朗	白波瀬浩幸	菅井 有
須貝美佳	杉田好彦	杉本澄美玲	杉山朋子	杉山裕子	酒々井夏子

鈴木 淳	鈴木 直	鈴木雅子	鈴木正人	関田信之	芹澤昭彦
仙谷和弘	園田 顯三	駄阿 勉	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	高橋恵美子	高橋 一彰
高橋美紀子	高橋芳久	高松 潔	田口健一	田口雅子	竹井裕二
竹島信宏	武田麻衣子	竹原和宏	田雑有紀	橘 啓盛	立山義朗
楯 玄秀	楯 真一	田中一朗	田中京子	田中尚武	田中綾一
棚田 諭	谷川輝美	田沼順一	田原紳一郎	玉手雅人	玉野裕子
筑後孝章	千酌 潤	千代田達幸	辻村 亨	津田 均	土田 秀
筒井英光	寺井義人	寺田倫子	寺戸信芳	寺畑信太郎	寺本典弘
寺本瑞絵	田路英作	徳田雄治	徳永英樹	戸澤晃子	栃木直文
富永英一郎	富安 聡	豊田進司	鳥居貴代	内藤子来	内藤嘉紀
中泉明彦	中尾佳史	中澤久美子	永沢崇幸	長嶋 健	中島正洋
永瀬 智	中塚伸一	仲村 勝	中山 淳	中山富雄	中山宏文
永山元彦	南部雅美	西尾 浩	錦見恭子	西野幸治	西村庸子
西村理恵子	西森 誠	西山憲一	丹羽憲司	布引 治	野島 聡
能登原憲司	野中道子	野村弘行	野本靖史	羽賀博典	橋口真理子
橋本大輝	長谷川清志	畑中一仁	秦 美暢	服部 学	羽原利幸
濱川真治	林 茂徳	林 真也	林 俊哲	原田憲一	坂東健次
阪埜浩司	東田太郎	東 美智代	樋口佳代子	飛田 陽	秀島克巳
姫路由香里	平井秀明	平沢 晃	平田哲士	平林健一	廣井禎之
福島裕子	福島万奈	福屋美奈子	藤井丈士	藤井智美	伏見博彰
藤山淳三	藤原寛行	二神真行	古田玲子	古旗 淳	星田義彦
細根 勝	堀江香代	堀 由美子	彭 為霞	前田純一	増田健太
増田しのぶ	町田知久	松井成明	松浦基樹	松坂恵介	松澤こず恵
松下倫子	松田育雄	松田勝也	松永 徹	松林 純	松本光司
松本慎二	松山篤二	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	南口早智子	南 優子	三村明弘
宮岡 雅	宮城 淳	三宅康之	宮崎龍彦	宮嶋葉子	宮本朋幸
村上 功	村田和也	村田晋一	村田哲也	最上多恵	元井 亨
元井紀子	許田典男	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	安永昌史	安原裕美子	矢田直美
谷田部 恭	柳川直樹	柳田 聡	柳谷典子	築詰伸太郎	矢野恵子
矢野博久	矢幡秀昭	山上 亘	山口知彦	山崎奈緒子	山下 博
山田恭輔	山田隆司	山田 隆	山田鉄也	山田範幸	山田麻里沙
山ノ井一裕	山本晃人	山元英崇	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 功	吉野 潔	米田 操
米山剛一	龍 あゆみ	梁 善光	和田直樹	渡辺寿美子	渡邊 みか
渡部 洋					

(50音順)

令和三年七月二十二日発行

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

〒100-1061 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 振替〇〇一〇一〇一三五五四五