

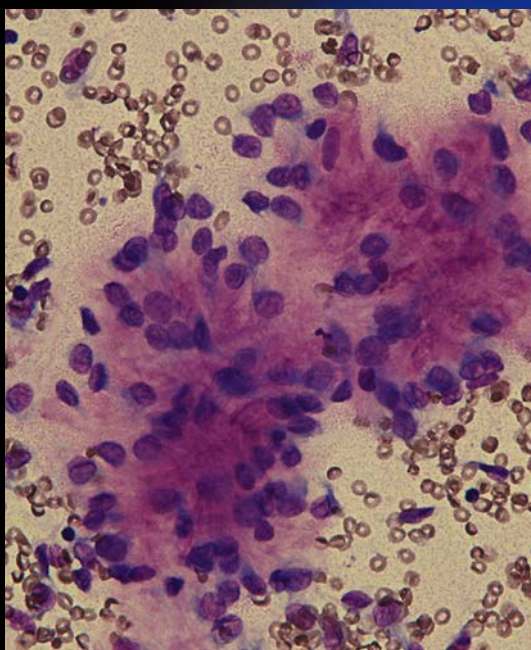
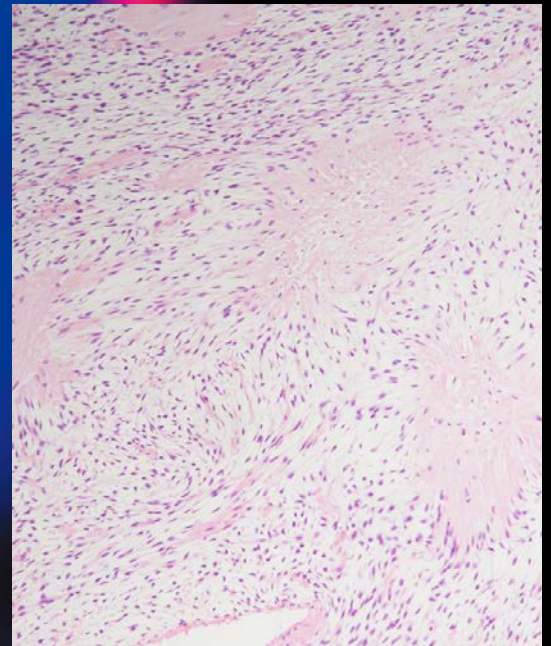
ONLINE ISSN 1882-7233
PRINT ISSN 0387-1193

日臨細胞誌
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第60卷 第5号 令和3年9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. **5**
Sept. 2021

目 次

卷頭言.....進 伸幸

〈原 著〉

子宮内膜細胞診における Osaki Study Group (OSG) 式判定の有用性
.....宮崎大学医学部附属病院病理部 白濱 幸生・他 (253)

〈症 例〉

外陰部基底細胞癌の 1 例
.....杏林大学医学部産科婦人科学 渋谷英里子・他 (260)

転移性乳癌との鑑別に苦慮した、腋窩部の皮下組織に発生した顆粒細胞腫の 1 例
.....金沢医科大学病院病理部 津幡 裕美・他 (266)

硬化性類上皮線維肉腫との hybrid 腫瘍であった低悪性度線維粘液性肉腫の細胞像
.....独立行政法人地域医療機能推進機構滋賀病院検査部 吉田 章子・他 (272)

梗塞様壊死を伴った顎下腺多形腺腫の 1 例
.....社会医療法人雪の聖母会聖マリア病院病理細胞診 鶴野 由華・他 (279)

術中腹水中に印環細胞が出現し、胃癌との鑑別が困難であった浸潤性小葉癌大網転移の 1 例
.....石川県立中央病院医療技術部検査室 水口 聖哉・他 (284)

肝原発血管筋脂肪腫の 2 例
.....大森赤十字病院検査部 本間 聖也・他 (289)

〈短 報〉

X 染色体分析を実施した高齢男性乳癌の 1 例
.....綾部市立病院医療技術部臨床検査科病理 山口 直則・他 (295)

投稿規定.....(298)

編集委員会.....(308)

＊

〈表紙写真〉

膠原線維ロゼット

(左：ギムザ染色，右：H-E 染色) (吉田章子・他，左：Photo. 8b，右：Photo. 8a，274 頁)

CONTENTS

Editorial.....Nobuyuki Susumu

Original Article

Comparison between the conventional reporting format and the Osaki Study Group reporting format for endometrial cytology
Kosei Shirahama, et al. (Dept. of Diag. Path., Miyazaki Univ. Hosp., Faculty of Med., Univ. of Miyazaki, Miyazaki)(253)

Clinical Articles

A case of vulvar basal cell carcinoma

Eriko Shibuya, et al. (Dept. of Obst. and Gynecol., Kyorin Univ. School of Med., Tokyo)(260)

A case report of granular cell tumor of the axillary subcutaneous tissue difficult to differentiate from
metastatic breast cancer

Yumi Tsubata, et al. (Dept. of Path., Kanazawa Med. Univ. Hosp., Ishikawa)(266)

The cytological features of low-grade fibromyxoid sarcoma as a hybrid tumor with sclerosing epithelioid fibrosarcoma

Akiko Yoshida, et al. (Dept. of Clin. Lab., Japan Community Health Care Org. Shiga Hosp., Shiga)(272)

A case of pleomorphic adenoma of the submandibular gland with infarct-like necrosis

Yuka Tsuruno, et al. (Dept. of Path. and Cytol., St. Mary's Hosp., Fukuoka)(279)

A case of metastatic invasive lobular carcinoma of the greater omentum with signet ring cells in the ascitic fluid,
which was difficult to distinguish from gastric cancer

Seiya Mizuguchi, et al. (Dept. of Clin. Lab., Ishikawa Pref. Central Hosp., Ishikawa)(284)

Angiomyolipoma of the liver——Report of two cases——

Seiya Homma, et al. (Dept. of Path. and Lab. Med., Omori Red Cross Hosp., Tokyo)(289)

Brief Note

Case of an elderly male breast cancer patient in whom X chromosome was analyzed

Tadanori Yamaguchi, et al. (Dept. of Cytopathology, Ayabe City Hosp., Kyoto)(295)

Notice to contributors.....(298)

Cover Photo

Collagenous rosette formation

(Left : Giemsa stain, Right : H-E stain) (Akiko Yoshida, et al., Left : Photo. 8b, Right : Photo. 8a, p274)



巻頭言

Nobuyuki Susumu

進伸幸

日本臨床細胞学会理事（総務委員会担当，臨床試験ワーキンググループ担当）

国際医療福祉大学医学部産婦人科 国際医療福祉大学成田病院産婦人科

▶ 日本臨床細胞学会総務担当として思う事



このたび、日本臨床細胞学会雑誌第 60 巻第 5 号に寄せるにあたり、私個人としては総務委員会担当が加わったことが最近大きく変化したことであり、また昨年 2 月以降、世界中の歴史の残る大きな変化をもたらした新型コロナウイルス感染について産婦人科医として感じる事が多く、これらについて触れたいと思います。

2021 年 6 月より、佐藤之俊理事長より総務委員会委員長を拝命し、慣れぬ仕事が始まりました。毎日事務局からのメールを何度も確認するのが日課となりました。佐藤理事長より、一日に何度もメールを確認して、緊急の用件の場合は、即座に対応するように仰せつかり、緊張の日々が続いております。佐藤理事長、前任の森井英一前委員長（現副理事長）、事務局の方々、総務委員会で長年活躍されている山下 博委員にご指導いただきつつ、対応させていただいています。総務委員会の主な仕事は、言うまでもなく、学会全体を通じた運営、各委員会・ワーキンググループと執行部との連絡や、会員管理、各種学会との連絡、などです。理事会の議事進行役、各委員会・ワーキンググループからの協議事項や報告事項を基にした理事会資料の作成、理事会議事録の作成、常務理事会の資料作成、総務委員会内の情報処理委員会との連携、事務局の労務管理、事務局業務の把握・指導、関連団体からの連絡事項の処理（会員への情報伝達、あるいは担当委員会との業務依頼や連携など）、も含まれます。このたび総務委員会で引き継いだ審議中の事案には、事務局業務の効率化（電子化、リモートワーク対応の促進）が含まれます。特に、業務内容の電子化を図ることで、① コロナ禍での感染対策として、郵便物を減らすことで事務局での感染機会の軽減、② Web に関する契約業者と調整してアンケートフォームをより広く利用して、単純入力作業の省略、郵送物受け取り作業の軽減、郵便物管理スペースの削減を行い、事務局業務のリモートワーク化を促進する、③ 残業時間短縮による事務局人件費の削減、④ 郵送物内容の電子化によりデータ管理の正確性、迅速性の向上、⑤ 地域支部の学会との連携・情報のやりとりも効率化、などが期待できると考えられます。具体的には、細胞検査士 WS1 受講受付、細胞診断学セミナー受講受付、細胞検査士教育セミナー受講受付、細胞検査士 WS2 受講受付などはすでに業務電子化がスタートしており、今後、細胞診専門医委員会、細胞診検査士委員会、情報処理委員会（総務内）、施設認定制度委員会（細胞診専門医内）、細胞検査士資格更新審査委員会



(細胞検査士内)、地域連絡委員会(渉外・広報内)と共同して審議を進めていき、様々な申請、更新作業の効率化を検討して、会員の手間や労力を軽減して会員の利便性向上につなげていきたいと考えております。また各種委員会、ワーキンググループなどの会議ではWeb会議化できるところはWeb化を進めることで、各委員会・ワーキンググループ内での仕事の迅速化、常務理事会・理事会への報告・審議事項の余裕を持った情報提供、学術集会時の会議部屋確保の負担軽減、なども期待できる可能性があります。関連各所の先生方と十分討議した上で、拙速な改革にならぬよう関係各部署と丁寧に連携して検討を進めていきたいと存じます。

私は1990年代半ばに国立がんセンター中央病院(現国立がん研究センター中央病院)病理部に所属して病理診断、細胞診業務に2年強携わり、その後は慶應義塾大学医学部産婦人科にて組織診と細胞診に20年近く携わってきており、専門は婦人科腫瘍、婦人科病理ですが、日ごろは周産期、生殖、女性医学の業務もそれなりに担当しております。1年半以上に及ぶコロナ禍の時代で、一番ショックであったのは、コロナ禍の影響のため不妊治療患者や妊婦が減少している中、つい最近のCOVID-19陽性の妊婦の受け入れ先が見つからず、自宅で早産に至り、新生児が死亡してしまったというニュースでした。とうとうここまで来たかと、間近に迫りくる危険性に慄きました。私は所属が千葉県であり、直接の連絡はありませんでしたが、好むと好まざるとにかかわらず現場にいたことになります。テレビでは周産期と感染の両方の専門家が揃った病院の整備が必要と報道されていますが、正しくは、周産期と感染とNICU(新生児集中治療室)の3つの専門スタッフが必要になります。ただでさえ、周産期とNICU体制が整った病院は限られている上に、中等症・重症の感染症患者を受け入れられる余力のある病院はさらに限られてしまいます。強い人流抑制策、酸素ステーションの整備や病院間の受け入れ患者分担、自宅待機患者の病態把握を行う人員の整備、今までCOVID-19陽性患者の診療に関わってこなかった医療機関のCOVID-19医療への参加、さらには今後新たな強力な変異株の出現に備えた国内ワクチン製造の促進や3回目のワクチンブースター接種の促進、小学生以下へのワクチン接種の安全性評価の早期確認など、医療関係者はそれぞれ自分の持ち場でできることを行っていく気構えが必要と痛感されます。学術集会も、2020年春期、秋期、2021年春期において、コロナ禍の波を大きくかぶりましたが、各学術集会大会長・担当校・関連各所の皆様のご努力により、Web開催またはハイブリッド開催にて開催されました。その生みの苦しみの中からWeb視聴のメリットも確認され始めましたが、直接会場で十分な質疑応答や、医師や検査士、また病理診断や細胞診に関わる企業の方々の方が好意を深め情報交換を広く行えるような、また市民公開講座も可能となるような時代環境に早く戻ることを切に望む次第です。

原 著

子宮内膜細胞診における Osaki Study Group (OSG) 式判定の有用性

白濱 幸生^{1,2)} 佐藤勇一郎¹⁾ 清山 和昭²⁾ 野口 裕史¹⁾
林 透³⁾ 肥後 貴史⁴⁾

宮崎大学医学部附属病院病理部¹⁾, 社会医療法人同心会古賀総合病院検査技術部²⁾,
さがら病院宮崎病理診断科³⁾, 社会医療法人同心会古賀総合病院産婦人科⁴⁾

目的：子宮内膜細胞診における Osaki Study Group 式判定 (OSG 式) の有用性を検証するため, また従来様式 (従来式) と OSG 式を比較検討した。

方法：液状化検体細胞診 (SurePath 法) で作成し, 組織診断が確定した子宮内膜細胞診標本 221 例を用いた。従来式で報告した 100 例と, OSG 式で報告した 121 例において, 組織学的に異型増殖症以上を陽性とし, その診断率を比較した。次に従来式で過去に報告した 100 例を OSG 式で再評価した。さらに従来式と OSG 式での細胞診報告後に生検が施行された割合 (生検率) を比較した。

成績：OSG 式は従来式と比べ, 感度 (97.1% vs. 63.3%, $p < 0.01$), 陰性的中率 (98.6% vs. 85.1, $p < 0.01$) が有意に高かった。過去の従来式報告症例を OSG 式で再評価したところ, 感度と陰性的中率は有意に上昇し, 診断精度の向上がみられた。また OSG 式で陰性, ATEC-US と報告した症例では, 従来式で陰性または疑陽性と報告した症例よりも有意に生検率が低かった。

結論：OSG 式では従来式に比べ診断率が向上し, 組織診断の必要性の判断にも有用と考えられた。

Key words : Endometrial cytology, Liquid-based cytology, Osaki Study Group reporting system

I. はじめに

子宮内膜細胞診は, 子宮体癌の早期発見のスクリーニングとして使用され, 内膜組織検査の必要性を判断するためにも重要である。しかし標本の作製方法や, 子宮体癌取扱

い規約第 3 版に記載されている判定方式 (以下: 従来式)¹⁾ には, ばらつきがあり診断の精度も不十分であった²⁾。矢納らは, 液状化検体標本を利用し, 標準化と診断精度向上を目指した Osaki Study Group 式内膜細胞診判定様式 (以下: OSG 式)^{3,4)} を提唱した。

これまで, 従来式と OSG 式を比較した報告はなく, その診断精度や, 内膜生検の判定に有用であるかは不明であった。今回われわれは, 子宮内膜細胞診において OSG 式が有用であるかを検討する目的で, 従来式と OSG 式での診断精度を比較し, さらに報告後にどれくらいの割合で組織生検がされたか (生検率) を比較検討した。

II. 対象および方法

2008~2018 年までに子宮内膜吸引方式で細胞採取し, かつ BD シュアパス™法で作製された子宮内膜細胞診 955 例中, 組織診断された 221 例の生検/搔爬術 134 例, 手術 87 例を対象とした。標本は, BD シュアパス™法の用手法で

Comparison between the conventional reporting format and the Osaki Study Group reporting format for endometrial cytology

Kosei SHIRAHAMA^{1,2)}, C. T., J. S. C., Yuichiro SATO¹⁾, M. D., Kazuaki KIYOYAMA²⁾, C. T., I. A. C., Hiroshi NOGUCHI¹⁾, C. T., I. A. C., Tohru HAYASHI³⁾, M. D., F. I. A. C., Takashi HIGO⁴⁾, M. D.

¹⁾Department of Diagnostic Pathology, Miyazaki University Hospital, Faculty of Medicine, University of Miyazaki

²⁾Department of Laboratory Medicine, Koga General Hospital

³⁾Department of Diagnostic Pathology, Sagara Hospital Miyazaki

⁴⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Koga General Hospital

論文別刷請求先 〒 889-1692 宮崎県宮崎市清武町木原 5200 宮崎大学医学部附属病院病理部 白濱幸生

令和 2 年 3 月 30 日受付

令和 2 年 6 月 1 日受理

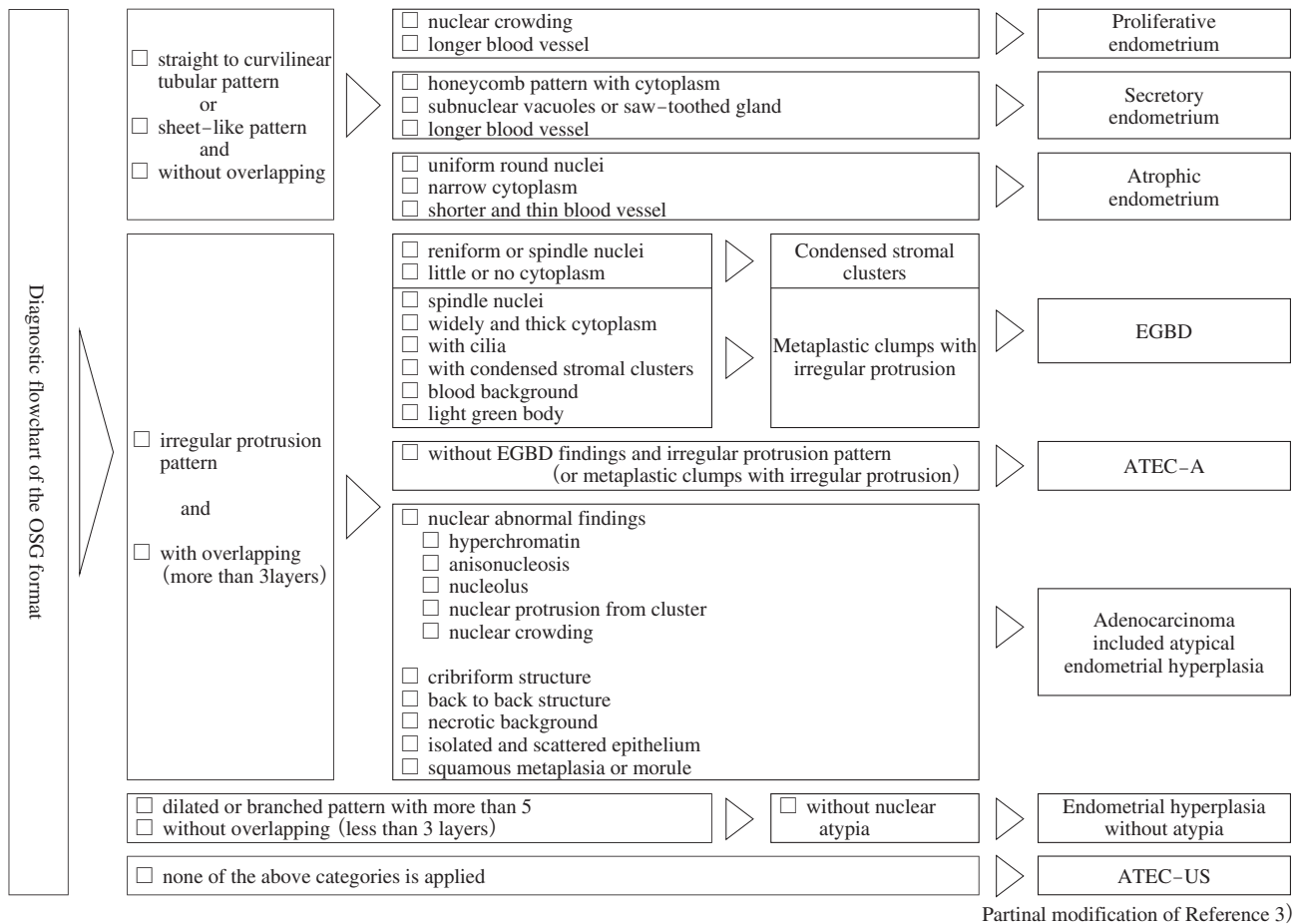


Fig. 1 Diagnostic flowchart of the OSG format.

1枚作製し、後固定は行わずにPap染色されたものを用いた。2008～2012年までの期間に従来式で報告した100例と、2013～2018年の期間にOSG式で報告した121例を比較検討した。

従来式の判定は、子宮体癌取扱い規約第3版¹⁾に従い陰性、疑陽性、陽性の3段階分類を用いて評価した。従来式の判定基準は小田らの検討⁵⁾から、集塊周囲に間質細胞の付着がないものを異常集塊と定義し、異常集塊または細胞異型を認めるものを疑陽性と判定した。また疑陽性判定に壊死や篩状構造の所見が加わることで陽性と判定し、異常を認めないものや細胞集塊に間質細胞が付着するものは陰性と判定した。OSG式は、陰性、Atypical endometrial cells, of undetermined significance (以下: ATEC-US), Atypical endometrial cells, cannot exclude atypical endometrial hyperplasia or more (以下: ATEC-A), 子宮内膜増殖症, 異型増殖症, 陽性の6段階分類で評価した(Fig. 1)^{3,4)}。第1ステップで細胞集塊形状が整か否か(Photo. 1)、かつ核重積が3層以上か否かを判断し(Photo. 2)、第2ステップで種々の病態で観察される細胞学的特徴を考慮し、第3ステップの

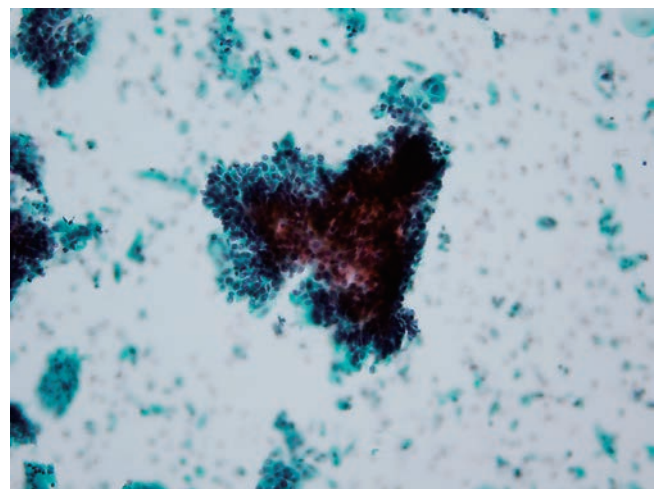


Photo. 1 A case of endometrioid adenocarcinoma grade 1 (Papanicolaou staining, ×20). The cell clusters showed overlapping structure and protrudes from the cell clump.

各区分へ判定される。ATECの判定区分は、「種々の原因で、①正常とは判断できない核所見を認め、②核重積は3層未満を示す」ものをATEC-USと判定した(Photo. 3)。

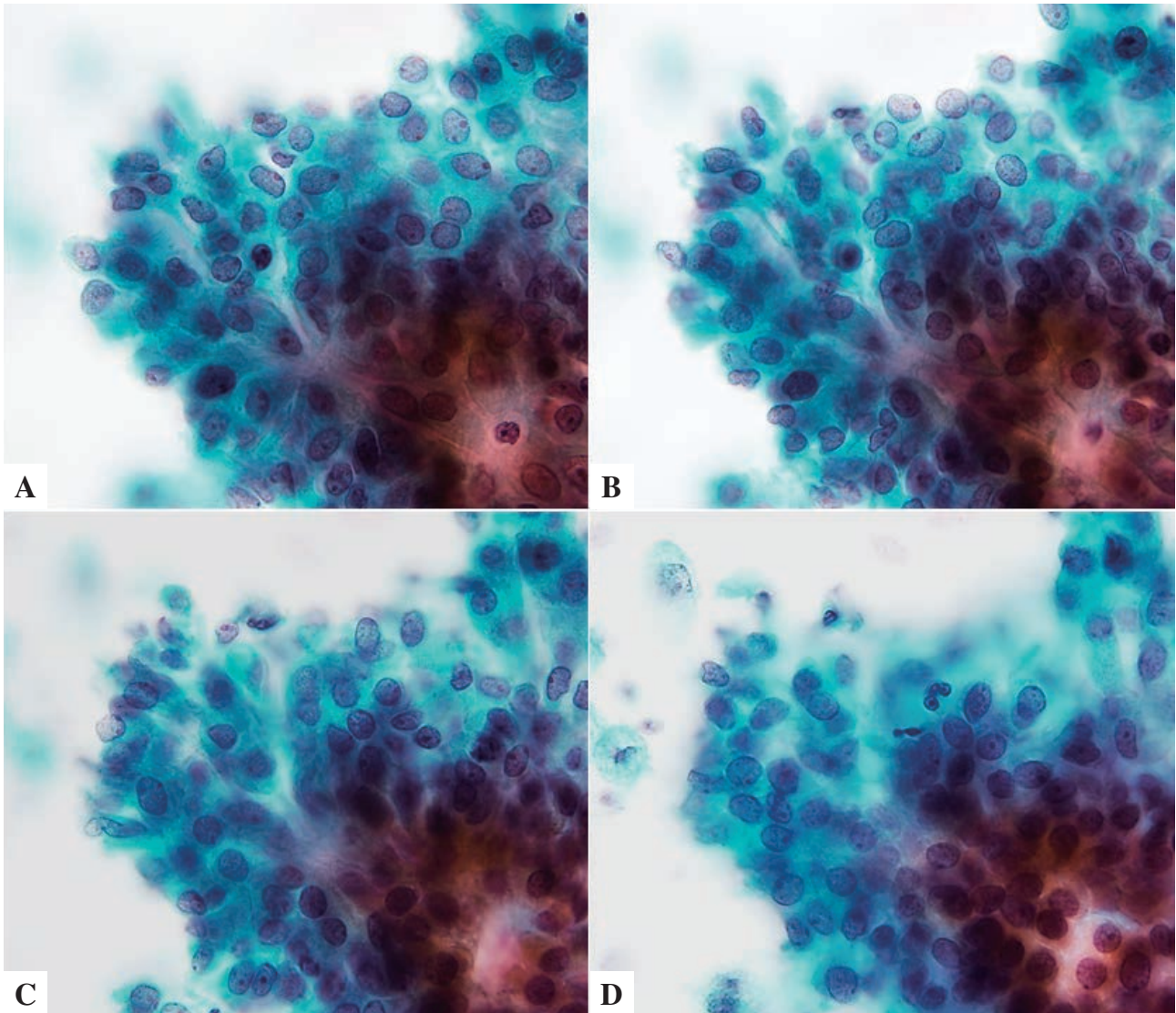


Photo. 2 Expansion of Photo. 1 (A-D : Papanicolaou staining, $\times 100$). This clusters had more than five layers of nuclear overlapping.

上皮細胞あるいは化生細胞を含む不整形突集塊において、①3層以上の核重積性であり、②細胞異型に乏しく、③腺間質破綻の所見を認めない場合を ATEC-A と判定した (Photo. 4)。内膜細胞診判定は細胞検査士 2 名で行い、従来式で疑陽性以上あるいは OSG 式で ATEC-US 以上であった症例は細胞診専門医が診断した。

1. 従来式と OSG 式の組織診との比較

従来式 100 例と OSG 式 121 例を比較し、組織診断から良性か異型増殖症以上に分けた。さらに異型増殖症以上と診断された症例を組織別に分類して、従来式と OSG 式各判定における分布状況を検討した。

2. 従来式と OSG 式の細胞診判定の比較

従来式と OSG 式の各判定の頻度を求め比較した。

3. 従来式と OSG 式の診断精度の比較

従来式と OSG 式の異型増殖症以上に対する感度と特異度、陽性的中率、陰性的中率を求めて比較した。従来式は疑陽性以上を陽性、OSG 式では ATEC-A の定義が「異型増殖症以上を除外できない」^{3,6)}とされることから ATEC-A 以上を陽性とした。OSG 式の ATEC-US は、陰性でも疑陽性でもない独立した概念であることから、診断成績からは除外した。

4. 従来式を再評価した細胞診の診断精度

過去に従来式で判定した 100 例を OSG 式で再評価し、異型増殖症以上に対して感度、特異度が向上するかを検討した。

5. 従来式と OSG 式の生検率の比較

細胞診判定された 955 例について、細胞診判定後 3 ヶ月

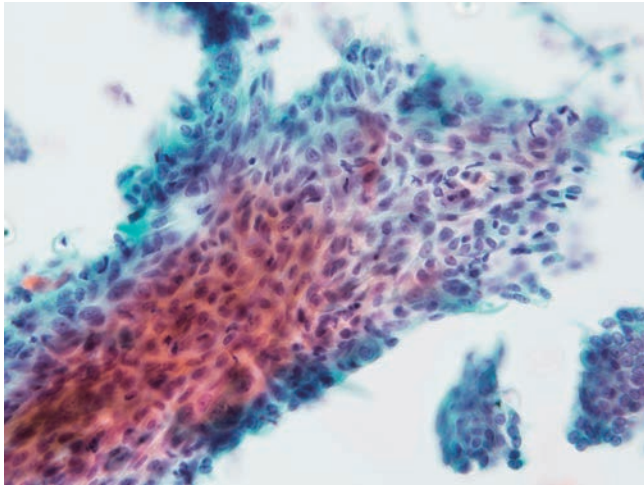


Photo. 3 A case of ATEC-US (Papanicolaou staining, ×40). The cell clusters showed irregular protrusions from the edges of the cell clumps, but there were only two.

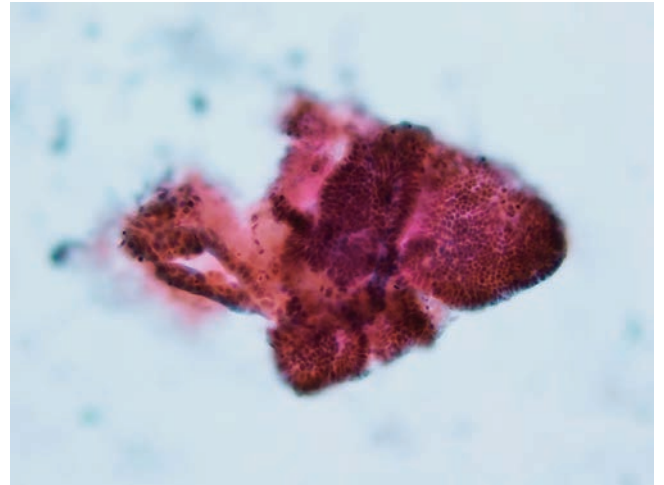


Photo. 4 A case of ATEC-A (Papanicolaou staining, ×20). The cell clusters demonstrated an protrudes, without irregular nuclear arrangement or nuclear atypia.

Table 1 Comparison between classification of the findings according to the conventional reporting format and the histologic diagnosis.

Histopathologic diagnosis		Cytological results		
		Negative	Suspicious	Positive
Benign	n = 70 (70%)	63/70 (90%)	7/70 (10%)	
AEH or more	n = 30 (30%)	11/30 (37%)	10/30 (33%)	9/30 (30%)
AEH	5/30 (17%)	3/5 (60%)	2/5 (40%)	
EC	18/30 (60%)	6/18 (33%)	6/18 (33%)	6/18 (33%)
SC	2/30 (7%)			2/2 (100%)
Others	5/30 (17%)	2/5 (40%)	2/5 (40%)	1/5 (20%)

AEH : Atypical endometrial hyperplasia, EC : Endometrioid carcinoma,
SC : Serous carcinoma

以内に生検あるいは掻爬術が施行されたものを生検率として求めた。また陰性時の生検については、細胞診判定が陰性であっても临床上、悪性を否定できずに生検された症例を抽出し、ポリープや子宮筋腫疑いで生検された症例は除外した。従来式と OSG 式を各判定別に生検率を算出して比較し、従来式の疑陽性、OSG 式の ATEC については組織別に分類した。

6. 統計学的解析

統計学的有意差の比較検討は、Fisher's exact test を用いて評価した。統計解析はフリー統計ソフト EZR⁷⁾ を使用し、統計学的評価は p 値が 0.05 未満の場合を有意差ありと判断した。

III. 結 果

1. 従来式と OSG 式の組織診との比較

組織診断で従来式の異型増殖症以上の割合は 30 例

(30%) であり、その内訳は異型増殖症 5 例 (17%)、類内膜癌 18 例 (60%)、漿液性癌 2 例 (7%)、Others 5 例 (17%) であった (Table 1)。OSG 式では異型増殖症以上が 36 例 (30%) で、その内訳は異型増殖症 5 例 (14%)、類内膜癌 23 例 (64%)、漿液性癌 7 例 (19%)、Others 1 例 (3%) であった (Table 2)。従来式と OSG 式で異型増殖症以上の比率に差はなく、最も頻度が高いものが類内膜癌であった。

2. 従来式と OSG 式の細胞診判定の比較

従来式で判定した症例では陰性 74 例 (74%)、疑陽性 17 例 (17%)、陽性 9 例 (9%) であった (Table 3)。OSG 式では陰性 73 例 (60%)、ATEC 24 例 (20%)、陽性 24 例 (20%) で、OSG 式では従来式と比べ陰性と判定した症例が有意に低く、陽性と判定した症例が有意に多かった。従来式で疑陽性以上、OSG 式で ATEC 以上の症例数の比率には違いはみられなかった。

Table 2 Comparison between classification of the findings according to the Osaki Study Group reporting format and the histologic diagnosis.

Histopathologic diagnosis		Cytological results			
		Negative	ATEC-US	ATEC-A	Malignancy
Benign	n = 85 (70%)	72/85 (85%)	7/85 (8%)	6/85 (7%)	
AEH or more	n = 36 (30%)	1/36 (3%)	2/36 (5%)	9/36 (25%)	24/36 (67%)
AEH	5/36 (14%)		1/ 5 (20%)	4/ 5 (80%)	
EC	23/36 (64%)	1/23 (4%)	1/23 (4%)	5/23 (22%)	16/23 (70%)
SC	7/36 (19%)				7/ 7 (100%)
Others	1/36 (3%)				1/ 1 (100%)

AEH : Atypical endometrial hyperplasia, EC : Endometrioid carcinoma, SC : Serous carcinoma, ATEC-US : Atypical endometrial cells, of undetermined significance, ATEC-A : Atypical endometrial cells, cannot exclude atypical endometrial hyperplasia or more

Table 3 Comparison of the results of endometrial cytology between the CRF and OSGF.

	CRF (n = 100)	OSGF (n = 121)	p value (Fisher's exact test)
Negative	74 (74%)	73 (60%)	<0.05
Suspicious/ATEC	17 (17%)	24 (20%)	0.40
Positive	9 (9%)	24 (20%)	<0.05
Suspicious or more/ ATEC-A or more	26 (26%)	39 (32%)	0.37

CRF : Conventional reporting format, OSGF : Osaki Study Group reporting format, ATEC : Atypical endometrial cells, ATEC-A : Atypical endometrial cells, cannot exclude atypical endometrial hyperplasia or more

3. 従来式と OSG 式の診断精度の比較

OSG 式は、従来式よりも感度 (97.1% vs. 63.3%, $p < 0.01$) と陰性的中率 (98.6% vs. 85.1%, $p < 0.01$) が有意に高かった (Table 4). OSG 式の特異度と陽性的中率は従来式よりも高かったが、有意差はみられなかった。

4. 従来式で評価していた症例の OSG 式での再評価

過去に従来式で判定した症例を OSG 式で再評価すると、従来法で過小評価した症例は類内膜癌が最も多く、OSG 式で再評価することで改善された。その結果、診断精度は感度 (96.3% vs. 63.3%, $p < 0.01$) と陰性的中率 (98.4% vs. 85.1%, $p < 0.01$) が有意に高かった。特異度と陽性的中率はいずれも上昇したが、有意差は認められなかった (Table 5)。

5. 従来式と OSG 式の生検率の比較

全体での従来式と OSG 式での生検率は、12.6%と 9.5%で、OSG 式のほうがやや低い傾向にあったが有意差はなかった。判定別では、陰性と判定した症例においては、OSG 式のほうが従来式より生検率が有意に低かった (Table 6)。従来式で疑陽性、OSG 式で ATEC-US、ATEC-A と比較したところ、ATEC-US では有意に生検率は低かつ

Table 4 Comparison of the diagnostic accuracy according to the CRF and OSGF.

	CRF (n = 100)	OSGF (n = 112)	p value (Fisher's exact test)
Sensitivity	63.3	97.1	<0.01
Specificity	90.0	92.3	0.77
Positive predictive value	73.1	84.6	0.34
Negative predictive value	85.1	98.6	<0.01

CRF : Conventional reporting format, OSGF : Osaki Study Group reporting format

Table 5 Comparison of the diagnostic accuracy between the CRF and Re-OSGF.

	CRF (n = 100)	Re-OSGF (n = 91)	p value (Fisher's exact test)
Sensitivity	63.3	96.3	<0.01
Specificity	90.0	95.3	0.33
Positive predictive value	73.1	89.7	0.16
Negative predictive value	85.1	98.4	<0.01

CRF : Conventional reporting format, Re-OSGF : Reclassification according to the Osaki Study Group reporting format

た。陽性と判定した症例では、従来式と OSG 式では有意差はなかった。従来式で疑陽性、OSG 式で ATEC-US、ATEC-A を組織学的に比較すると、疑陽性と ATEC-US は良性が多く、ATEC-A は異型増殖症以上が多かった (Table 7)。

IV. 考 察

OSG 式の診断精度は従来式よりも上昇し、さらに不要な生検を減らすことが可能であると考えられた。

2008 年日本臨床細胞学会雑誌の特集号で、杉山ら⁸⁾は細胞診での検出率について 85%、上坊⁹⁾は 95.7%であり、組

Table 6 Comparison of the biopsy rate after CRF and OSGF.

	CRF	OSGF	CRF		OSGF		CRF	OSGF	CRF	OSGF
	Negative		Suspicious	ATEC-US	ATEC-A	Positive		Total		
n	413	424	29	35	17	10	27	452	503	
Number of biopsies	26	8	23	12	14	8	14	57	48	
Biopsy rate (%)	6.3	1.9	79.3	34.3	82.4	80.0	51.9	12.6	9.5	
p value	<0.01		<0.01			0.15		0.15		
			1.00							

CRF : Conventional reporting format, OSGF : Osaki Study Group reporting format, ATEC-US : Atypical endometrial cells, of undetermined significance, ATEC-A : Atypical endometrial cells, cannot exclude atypical endometrial hyperplasia or more

Table 7 Histological diagnosis of “suspicious” as per the CRF and ATEC-US/ATEC-A as per OSGF.

	CRF	OSGF		
	Suspicious (n = 23)	ATEC-US (n = 12)	ATEC-A (n = 14)	
endometrial polyp	3 (13%)	1 (8%)		Benign
No malignancy	10 (43%)	9 (75%)	5 (36%)	
Total	13 (57%)	10 (83%)	5 (36%)	
Endometrial carcinoma G1	6 (26%)	1 (8%)	6 (43%)	Atypical endometrial hyperplasia or more
Atypical endometrial hyperplasia	2 (9%)	1 (8%)	3 (21%)	
Neuroendocrine carcinoma	1 (4%)			
Metastatic carcinoma	1 (4%)			
Total	10 (43%)	2 (17%)	9 (64%)	

CRF : Conventional reporting format, OSGF : Osaki Study Group reporting format, ATEC-US : Atypical endometrial cells, of undetermined significance, ATEC-A : Atypical endometrial cells, cannot exclude atypical endometrial hyperplasia or more

織診断等と同等またはそれより高いと報告している。しかし同特集号で小田ら⁵⁾は、疑陽性例の正診率は約 50%であり必ずしも良好とはいえないとしている。Yanoh ら¹⁰⁾は、13 の多施設共同研究班で OSG 式の基盤となる“子宮内膜細胞診システム”で内膜細胞診を検討し、感度は 79.0%、特異度は 99.7%としている。この診断方式では液状化検体細胞診や判定方法は採用されていない。Kipp ら¹¹⁾は、米国での液状化検体内膜細胞診を検討し、感度 67%、特異度 96%と報告し、われわれの検討でも従来式の特異度は 90.0%と比較的高いが、感度は 63.3%と同様に低い傾向にあった。

OSG 式で診断率が向上した理由として、異型増殖症以上の悪性病変を、従来式では陰性とした過小評価の症例や、疑陽性で過大評価していた症例が減少したためと考えられる。増殖症や子宮内膜癌は子宮内腔側や腺腔内に発育し、そこから採取された細胞集塊の周囲に間質細胞の付着はないと考えられている⁵⁾。このことから当施設では集塊周囲に間質細胞の付着があると判断された場合や、異常集塊の出現率が少なく検出できなかった場合は陰性と判定してきた。また従来式で疑陽性と判定してきた症例の中で、ホルモン環境や医原性などの要因でみられる変化が多く含まれ

てきた。OSG 式では、3 層以上で不整形突出の病変を検出し、ATEC-A 以上と判定することができ、良性反応と考えられる変化を ATEC-US と判定することができた。診断率向上は、期間の異なる症例において観察され、過去に従来式で判定した症例の再評価においても、感度の有意な上昇がみられた (Table 4, Table 5)。矢納ら¹²⁾も過小もしくは過大評価された症例を“子宮内膜細胞診システム”で再検討したところ、診断率の向上がみられたと報告している。

子宮内膜早期病変のスクリーニングにおいて、増殖症以上の病変が疑われる場合は組織診断による確定が求められる。そのため内膜細胞診において、組織生検が必要であるかどうかの判断は重要である。従来式と OSG 式で生検率を比較すると、従来式 12.6%から OSG 式 9.5%と生検率が 3.1%減少していた。従来式では陰性と判定した場合、異型増殖症以上の感度が 63.3%と低く、過小評価することもあり、臨床医も細胞診のみでは経過観察が困難であった。これに対し、OSG 式では感度が 97.1%で陰性的中率は 98.6%と高く、陰性と判定された場合の多くは組織学的にも良性であった。従来式で疑陽性とされた症例の 79.3%が生検されているが、ATEC-US と ATEC-A に分類することにより、ATEC-US 症例での不要な生検も減少しているものと思わ

れた。原田ら⁶⁾も同様に OSG 式判定と組織診断を比較し、ATEC-US の約 80% が良性であったと報告している。Shinagawa ら¹³⁾は、疑陽性と判定された 58 例を OSG 式で再評価し、さらに組織診断と比較している。彼らの報告でも ATEC-A と判定された 20% が良性なのに対し、ATEC-US の約 80% が良性であり、さらに 3 ヶ月後の細胞診再評価では 90% 以上が陰性と判定されていた。これらのことから、OSG 式で ATEC-US と判定された症例は、細胞診での経過観察が推奨され、不必要な組織生検を減らすことにより、患者負担を軽減できると考えられる。今回われわれの検討では、OSG 式で陽性と報告された場合の生検率は 51.9% と低かったが、生検されなかった理由として、細胞診報告後の他院への転院や、生検せずに手術や化学療法が行われたことが主な理由であった。

V. ま と め

子宮内膜細胞診報告様式の従来式と OSG 式の比較検討を行った。OSG 式は判定様式がわかりやすく、ATEC-US と ATEC-A のカテゴリー分類を設定することで、従来式よりも診断精度が向上した。また不必要な生検数を減らすことができた。今回の検討では症例数が少ないため、今後は症例数を重ね、さらなる検討が重要であると考えられた。

著者らは開示すべき利益相反はありません。

本論文の主旨は第 35 回日本臨床細胞学会九州連合会学会にて報告した。

Abstract

Objective : Endometrial cytology is an important tool for the diagnosis of endometrial malignancies. The Osaki Study Group reporting format (OSGF) is a new reporting format for endometrial cytology, and its usefulness over the conventional reporting format (CRF) remain unknown. We compared the CRF and OSGF in terms of their diagnostic accuracy for endometrial malignancies.

Study Design : We examined 100 cases of liquid-based cytology (Sure Path) according to the CRF and 121 liquid-based cytology specimens according to the OSGF, and compared the diagnostic accuracy between the two reporting systems. Next, we reclassified the CRF cases according to the OSGF, and compared the diagnostic accuracies of the two formats for the same samples. In addition, we compared the biopsy rate that followed the cytology findings reported according to the CRF and OSGF.

Results : The diagnostic sensitivity (97.1% vs. 63.3%, $p < 0.01$) and specificity (98.6% vs. 85.1%, $p < 0.01$) were higher for OSGF than for CRF. The diagnostic sensitivity in the cases reported by the CRF

improved when the findings were reclassified according to the OSGF. The post-report biopsy rate was significantly lower in the OSGF group than in the CRF group ($p < 0.01$).

Conclusion : The OSGF is a more useful format for the diagnosis of endometrial malignancies than the CRF used in conventional clinical practice.

文 献

- 1) 日本産婦人科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会, 編. 子宮体癌取扱い規約 (第 3 版). 東京: 金原出版; 2012.
- 2) 矢納研二. 子宮内膜細胞診の意義と未来に向けた展望. 日臨細胞九州会誌 2013; 44: 7-12.
- 3) Yanoh, K., Norimatsu, Y., Munakata, S., Yamamoto, T., Nakamura, Y., Murata, T., et al. Evaluation of endometrial cytology prepared with the Becton Dickinson SurePath™ method: A pilot study by the Osaki Study Group. Acta Cytol 2014; 58: 153-161.
- 4) 矢納研二. 診断用語と報告様式の概略. 平井康夫, 総編. 則松良明, 矢納研二, 編. 記述式内膜細胞診報告様式に基づく子宮内膜細胞診アトラス. 東京: 医学書院; 2015. 1-7.
- 5) 小田瑞恵, 石井保吉, 峯岸千佳子, 中島弘一, 大村峯夫, 佐々木寛・ほか. 子宮体癌検診の現状と問題点. 日臨細胞会誌 2008; 47: 317-323.
- 6) 原田美香, 則松良明, 香田浩美, 内野かおり. 液状化検体細胞診を用いた子宮内膜細胞診における OSG 式判定の検討. 医学検査 2016; 65: 513-519.
- 7) Kanda, Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. Bone Marrow Transplantation 2013; 45: 452-458.
- 8) 杉山裕子, 池畑浩一, 紀美和, 釘宮剛城, 竹島信宏, 平井康夫・ほか. 細胞診と組織診からみた子宮体癌の診断. 日臨細胞会誌 2008; 47: 324-329.
- 9) 上坊敏子. 子宮体癌の診断における内膜細胞診と組織診. 日臨細胞会誌 2008; 47: 330-336.
- 10) Yanoh, K., Hirai, Y., Sakamoto, A., Aoki, D., Moriya, T., Hiura, M., et al. New Terminology for Intrauterine Endometrial Samples: A Group Study by the Japanese Society of Clinical Cytology. Acta Cytol 2012; 56: 233-241.
- 11) Kipp, B. R., Medeiros, F., Campion, M. B., Distad, T. J., Peterson, L. M., Keeney, G. L., et al. Direct uterine sampling with the Tao brush sampler using a liquid-based preparation method for the detection of endometrial cancer and atypical hyperplasia: a feasibility study. Cancer 2008; 114: 228-235.
- 12) 矢納研二, 村田哲也, 上森昭, 中村豊, 山脇孝晴, 北島修生・ほか. 過大・過小評価された子宮内膜細胞診の再評価. 日臨細胞会誌 2008; 47: 311-316.
- 13) Shinagawa, A., Kurokawa, T., Yamamoto, M., Onuma, T., Tsuyoshi, H., Chino, Y., et al. Evaluation of the benefit and use of the new terminology in endometrial cytology reporting system. Diagn Cytopathol 2018; 46: 314-319.

症 例

外陰部基底細胞癌の1例

渋谷英里子¹⁾ 百村 麻衣¹⁾ 西ヶ谷順子¹⁾ 松本 浩範¹⁾
 坂本 憲彦²⁾ 岸本 浩次²⁾ 下山田博明³⁾ 柴原 純二³⁾
 小林 陽一¹⁾

杏林大学医学部産科婦人科学¹⁾, 杏林大学医学部附属病院病院病理部²⁾, 杏林大学医学部病理学³⁾

背景：基底細胞癌は頻度の高い皮膚癌であるが、非露光部の外陰部の基底細胞癌はまれである。今回、皮膚科にて部分生検し基底細胞癌と診断され、当院にて治療をした外陰部基底細胞癌の症例を経験したため、細胞診所見を含め報告する。

症例：82歳、女性、外陰部腫瘤病変を自覚し、皮膚科でのダーモスコピーと生検により基底細胞癌と診断された。手術のため当科受診し、同部位より擦過細胞診を施行した。細胞所見は炎症性細胞を背景とし、異型細胞が集簇または重積する集塊状に出現していた。異型細胞の集塊には、組織所見を反映した柵状配列がみられた。

結論：基底細胞癌は転移することはまれで、部分生検によって予後を悪化させる危険性はないとされている。ダーモスコピー所見や臨床所見から確定診断ができない場合、生検により病理学的診断をすることが推奨される。一方、黒褐色調病変の鑑別となる悪性黒色腫は、生検の施行において慎重な判断が必要となる。基底細胞癌の診断において、臨床的に強く疑われる場合には、擦過細胞診は感度・特異度の高い検査であるとされている。両者の鑑別のために、臨床所見とともに擦過細胞診が安全かつ有用な診断手段である可能性が示唆された。

Key words : Vulva, Basal cell carcinoma, Cytology, Case report

I. はじめに

基底細胞癌は顔面や頭部など露光部を中心に出現する皮

膚悪性腫瘍であり、そのため外陰部などの非露光部の発生は非常にまれである。基底細胞癌は基底細胞に類似した細胞からなる皮膚腫瘍で、局所浸潤性を示すが、遠隔転移はまれである。今回われわれは外陰部基底細胞癌の症例を経験したので、その特徴的な細胞所見と組織所見を中心に報告する。

II. 症 例

症 例：82歳、女性。妊娠出産歴は不明。

主 訴：外陰部腫瘍感。

現病歴：1~2年前より右大腿内側に皮疹があり、外陰部腫瘤病変を自覚したため前医皮膚科を受診した。病変は外陰部両側にわたり、直径4~5cmで黒色から赤色調の濃淡があり、不整形に隆起していた(Photo. 1)。大腿部の皮疹は湿疹であり、臀部にも褥瘡を認めた。外陰部悪性黒色腫

A case of vulvar basal cell carcinoma

Eriko SHIBUYA¹⁾, M. D., Mai MOMOMURA¹⁾, M. D., Yoshiko NISHI-GAYA¹⁾, M. D., Hironori MATSUMOTO¹⁾, M. D., Norihiko SAKAMOTO²⁾, C. T., J. S. C., Kouji KISHIMOTO²⁾, C. T., J. S. C., Hiroaki SHIMOYAMADA³⁾, M. D., Junji SHIBAHARA³⁾, M. D., Yoichi KOBAYASHI¹⁾, M. D.

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Kyorin University School of Medicine

²⁾Department of Diagnostic Pathology, Kyorin University Hospital

³⁾Department of Pathology, Kyorin University School of Medicine

論文別刷請求先 〒181-8611 東京都三鷹市新川6の20の2 杏林大学医学部産科婦人科学 渋谷英里子

令和元年12月13日受付

令和2年1月1日受理



Photo. 1 Gross appearance of the vulvar lesion.

が疑われ、当院皮膚科を紹介受診した。ダーモスコピーでは青灰色調でピロード状の、潰瘍形成を伴う病変であり (Photo. 2), 基底細胞癌が疑われ、生検により基底細胞癌と診断された。手術施行のため当科を受診し、擦過細胞診を施行した。全身検索にて遠隔転移を認めなかったことから、外陰局所切除術を施行した。病理組織診断は基底細胞癌であり、pT1bNXM0, 手術進行期 I B 期の診断となった。その後は外来にて定期的に経過観察とし、術後 3 年 10 ヶ月経過したが再発徴候は認められなかった。

III. 擦過細胞診所見

外陰部の擦過細胞診では、炎症性細胞を背景とし、N/C 比の高い異型細胞が集簇または重積する集塊状に出現していた。集塊内には柵状配列を呈する部分が認められた。異型細胞の細胞質は厚く、核の腫大を認め、核形不整、核クロマチンが増量しており、明瞭な核小体を認めた。メラニン顆粒は明瞭なものはみられなかった (Photo. 3)。

IV. 病理組織所見

外陰部の局所切除術で摘出した検体は 68×42×8 mm 大であり、肉眼的に 48×29 mm 大の周囲との境界が不明瞭な局面を認めた。数 mm 大の白色調の領域と褐色調の領域が混在していた (Photo. 4)。その領域には、組織学的に腫大した核を有する異型細胞が、充実胞巣状に増生していた。メラニン顆粒が豊富に認められ、胞巣の辺縁では核の柵状配列がみられた。胞巣は表皮基底層から連続して存在し、胞巣と正常組織間に裂隙形成がみられた。異型細胞は既存

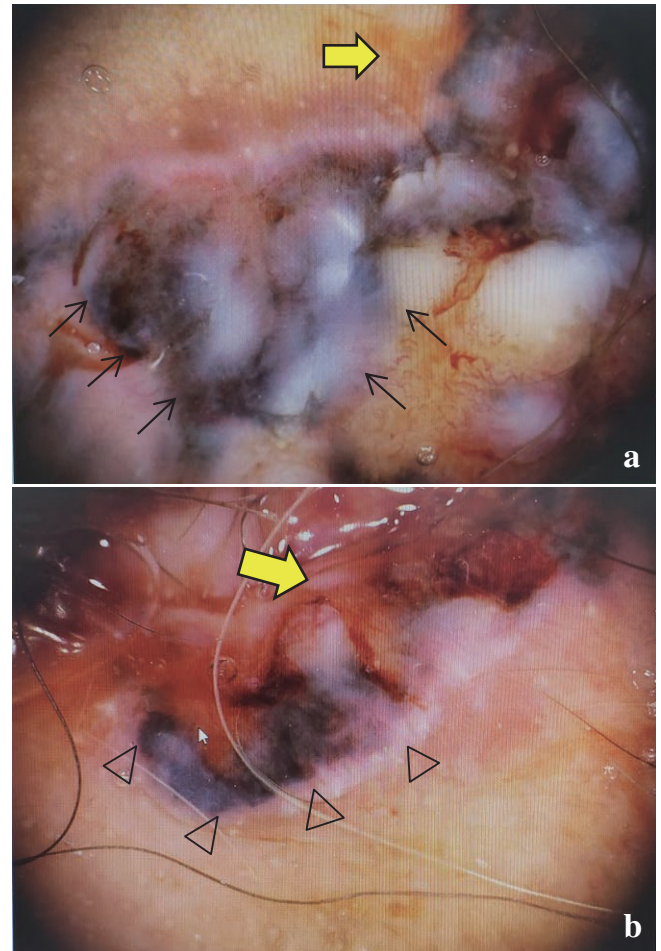


Photo. 2 a, b : Dermoscopic findings ; arborizing vessels (⇒), ulceration (▽), blue-gray ovoid nests (→).

の皮膚付属器を置換し、皮下脂肪織近傍まで達していた (Photo. 5)。皮膚悪性腫瘍ガイドラインで、基底細胞癌の外科的切除手術は肉眼的の辺縁から 4 mm 離して切除することが推奨されているが、手術では腫瘍から 5 mm 外側に切除辺縁を設けた。病理学的診断において、病巣の切除断端からの露出は認めず、側方切除断端から病巣までの最短距離は 3 mm、深部切除断端から病巣までの最短距離は 1 mm であった。

V. 考 察

外陰癌は扁平上皮癌が最も多く、外陰部基底細胞癌は全外陰悪性腫瘍中の 2~3% を占め、比較的発育が穏やかな腫瘍である¹⁾。基底細胞癌は基底細胞に類似した細胞からなる皮膚腫瘍で、有毛部の露光部に好発する。外陰部の基底細胞癌は多くの場合無症状であるが、掻痒感や疼痛、外陰部腫瘍感を主訴に来院することもある。しかしこれらは非特異的な症状であり、診断が遅れる可能性が考えられる。

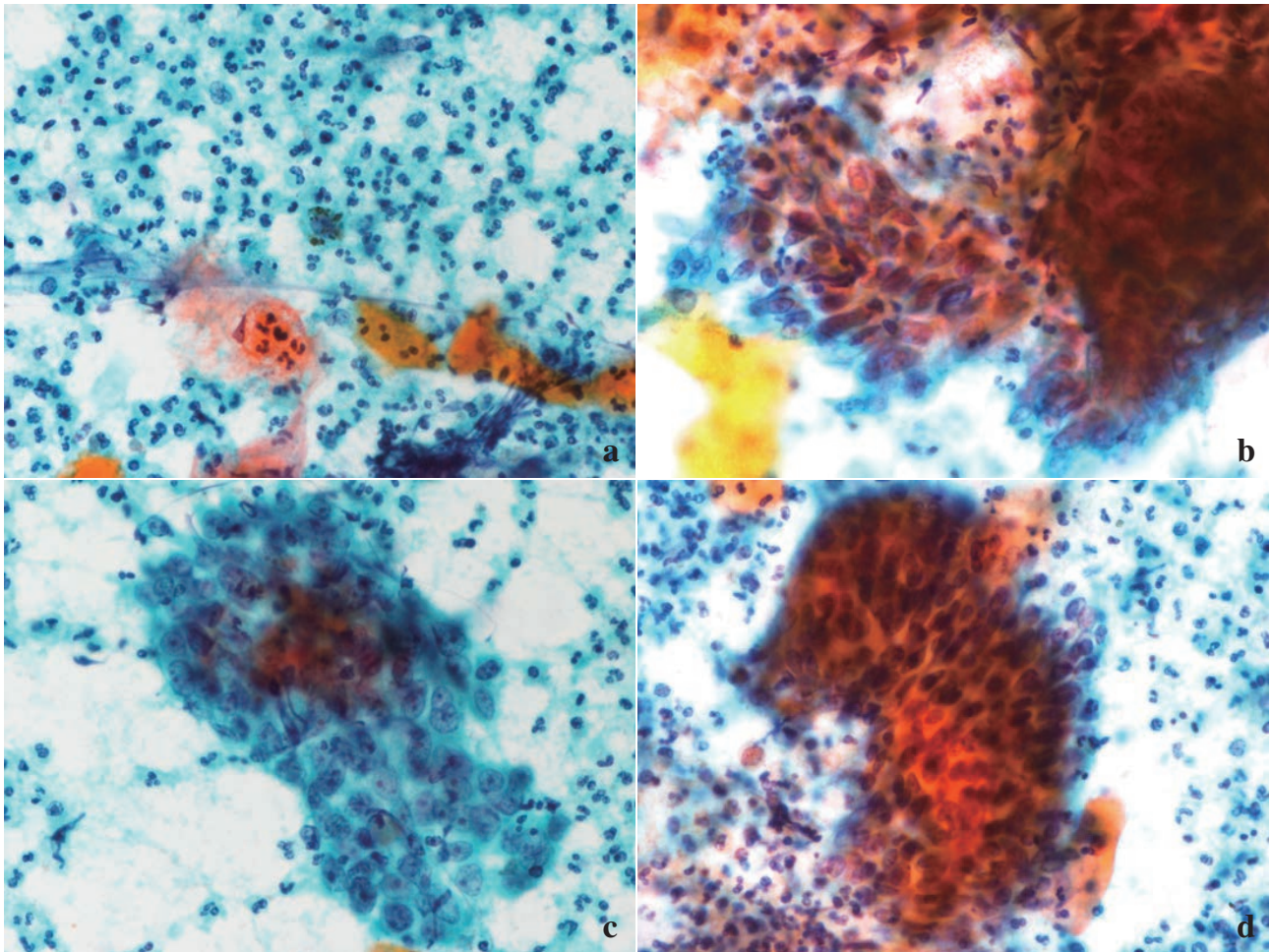


Photo. 3 Smear of vulvar scrapings (a-d : Pap. Staining, $\times 60$). A cell cluster with peripheral palisading is observed in an inflammatory background.

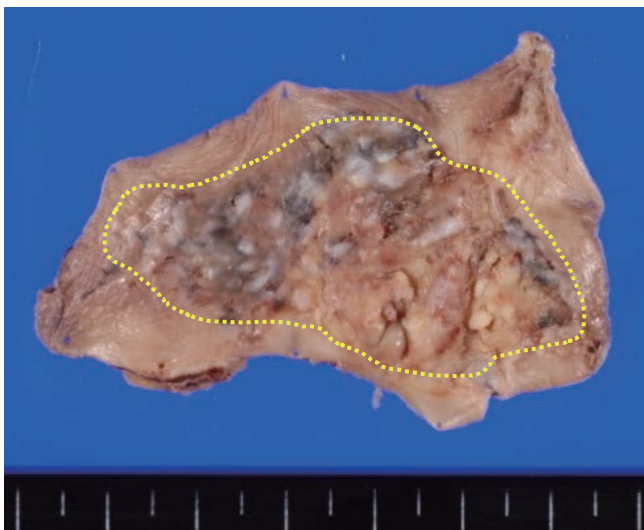


Photo. 4 Macroscopic view of the vulvar tumor.

基底細胞癌は遠隔転移はまれであるが、局所破壊性があるため手術が治療の中心となる。

白人に多くみられるが、本邦においても高齢化に伴い増加傾向である。日本人の基底細胞癌は黒色結節であることが多い²⁾。黒褐色調を呈する悪性病変では、悪性黒色腫が鑑別に挙げられる。診断には非侵襲的検査としてダーモスコピーが用いられるが、的確な診断には経験が必要とされる検査法であるため、皮膚科専門医の診察を要する。ダーモスコピーは、褐色～黒色調の色素性病変の、メラノサイト系病変について、良性・悪性を判断する際に有用である³⁾。基底細胞癌は、ダーモスコピー所見 (Table 1) や臨床所見から確定診断ができない場合、生検を行い病理学的に診断を確定することが推奨されている。病理組織検査での裂隙形成や核の異形成が、他の色素性母斑との鑑別診断となりうる^{4,5)}。基底細胞癌は転移することはまれであるため、部分生検によって予後を悪化させる危険性はないとされてい

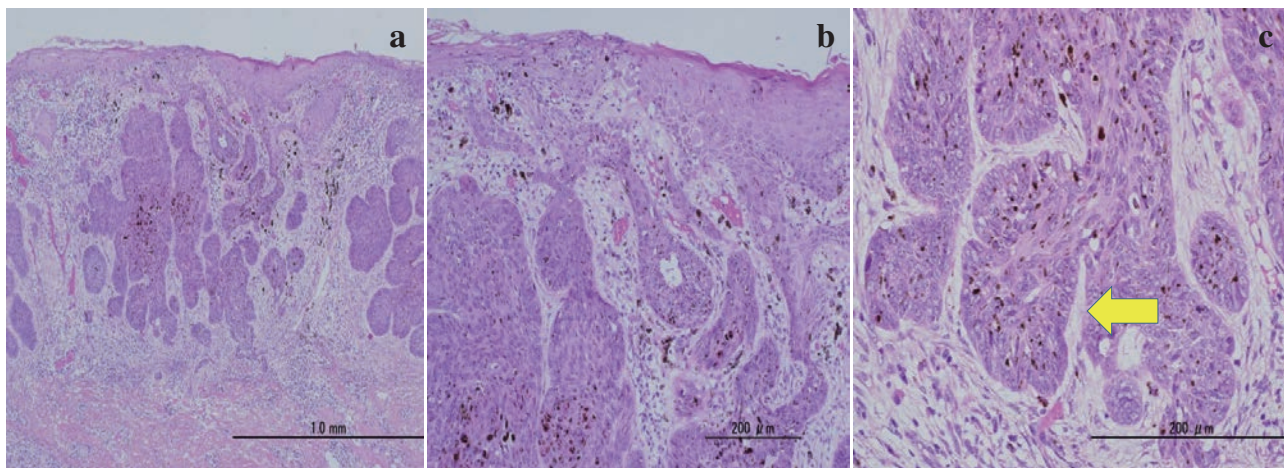


Photo. 5 Pathologic findings of the vulvar tumor (a-c : HE staining).
Multilobular tumor, composed of basaloid cells, containing many melanocytes, arising from the epidermis. There is peripheral palisading and a fissure between normal stroma and the tumor nodule (⇒).

Table 1 Dermoscopic diagnosis

Dermoscopic features	
Pigment network positive	Melanocytic tumor (malignant melanoma, pigmented nevus)
Pigment network negative	Associated with the presence of any one of the following features →basal cell carcinoma
	①ulceration
	②large blue-gray ovoid nests
	③multiple blue-gray globules
	④multiple leaf-like areas
	⑤spoke wheel areas
	⑥arborizing vessels
	(Guideline for Skin Cancer)

る。

また一方で悪性黒色腫の部分生検は、腫瘍の播種をきたす可能性があり禁忌とされていたが、近年の報告では部分生検で患者の予後に明らかな悪影響を及ぼすことはなく、また部分生検と全切除生検が再発や転移に影響を及ぼさないことがいわれている⁶⁻¹⁰⁾。ただし悪性黒色腫を疑って生検を行う場合は、診断がつき次第速やかに拡大切除ができる体制で計画すべきであるとされている。生検は侵襲的な検査であるため、実施について十分検討しなければならない。

外陰癌の診断においては腫瘍の大きさや部位、色調の変化や潰瘍の有無などの視診が重要となる。婦人科診察時には、擦過細胞診も併用することで、より正確な臨床情報を得ることができると考えられる。基底細胞癌の擦過細胞診では、比較的小型な細胞からなる細胞集塊がみられ、組織像を反映した柵状配列がみられることが特徴的である¹¹⁾。一方、悪性黒色腫の擦過細胞診では細胞の大小不同、クロマチン濃染がみられ、集塊または孤立散在性に異型細胞が

みられる。細胞質にメラニン顆粒が出現することがあり、診断に有用な所見となる¹²⁾(Photo. 6)。悪性黒色腫の病変はしばしば潰瘍を形成するため、その場合はスタンプスミアによる細胞診も非常に有用であるとされている。

それぞれの特徴的な臨床症状や擦過細胞診所見を用いることで、非侵襲的検査で早期に診断ができる可能性が考えられる。

本例は皮膚科での診察により基底細胞癌の診断がなされており、当科での擦過細胞診においても同様の所見を得た。擦過細胞診では、細胞集塊には組織所見を反映した柵状配列がみられ、その特徴から基底細胞癌を推定することができた。

基底細胞癌の診断においては、擦過細胞診単独での有用性は明らかでないが、臨床的に基底細胞癌が強く疑われる場合には、感度・特異度の高い検査であるとされている¹³⁾。組織生検と同等の情報を得られるわけではないが、擦過細胞診は非侵襲的で簡便な検査であり、診断の一助となりうる。外陰部の病変では婦人科が初診となるケースも

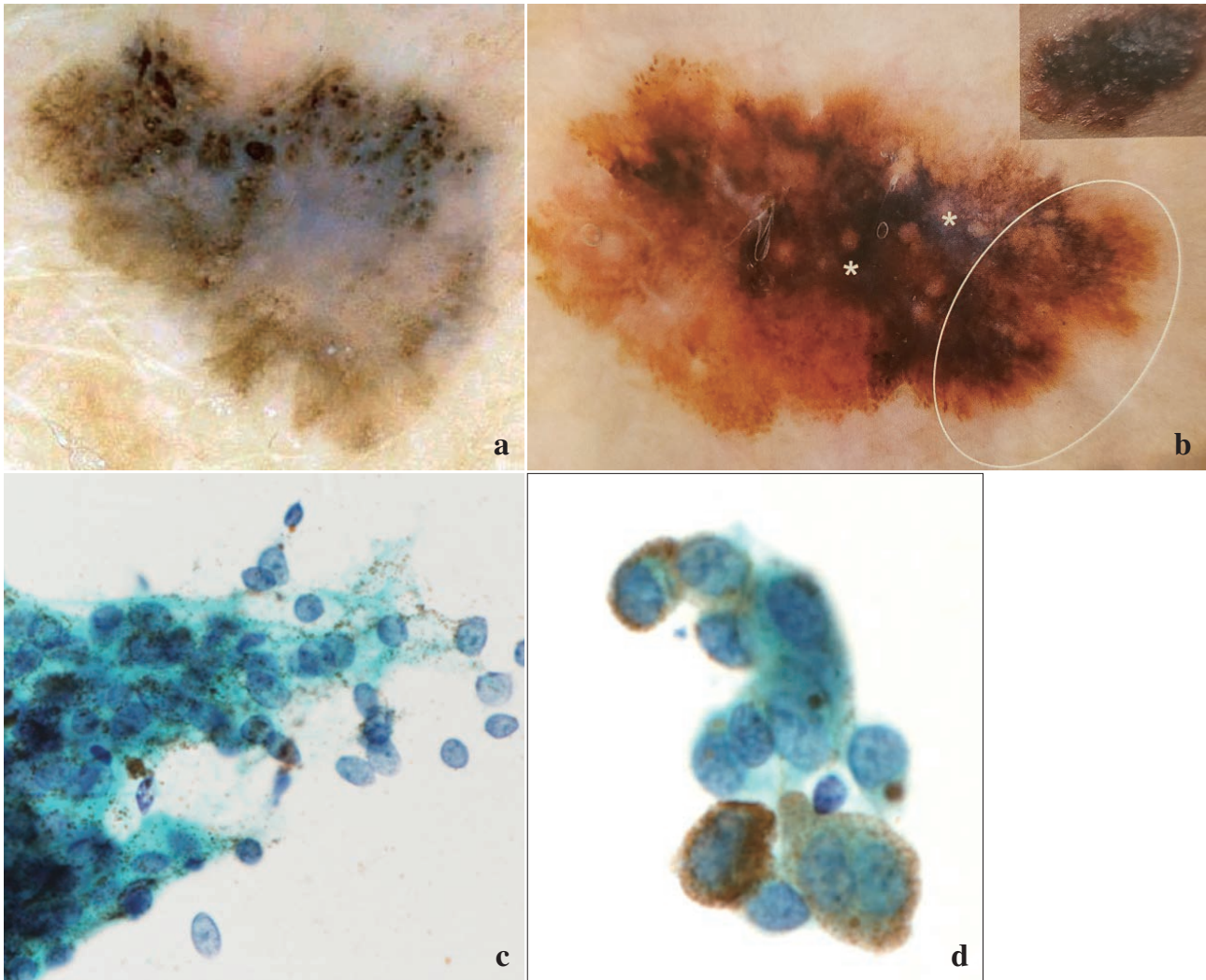


Photo. 6 a, b : Dermoscopic findings of malignant melanoma¹²⁾ : a) Black-brown-gray-colored irregular dots and globules. b) Diffuse blue-white structures (*), atypical pigment network (circle).
c, d : Smear of vulvar scrapings in a case of malignant melanoma in our institution (Pap staining, $\times 60$). The malignant cells contain coarse granules and melanin in the cytoplasm.

多いため、臨床所見と擦過細胞診を併用することでより多くの情報が得られることが期待される。診察・検査結果をもとに、ダーモスコピーや生検などのさらなる検査を皮膚科医に依頼することが重要である。外陰部基底細胞癌において、臨床的に疑わしい症例に対して、外陰擦過細胞診は補助的検査として有用であり、迅速な診断に役立つと考えられる。

著者らは開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第56回日本臨床細胞学会秋期大会(2017年11月、福岡市)において報告した。

Abstract

Background : Basal cell carcinoma (BCC) is a malignant skin tumor that rarely metastasizes. Herein, we report a case of BCC of the vulva, especially focusing on the cytological findings.

Case : An 82-year-old female patient presented to our hospital with a painless ulcerated lesion in the vulval area measuring approximately 5 cm in size. Biopsy and cytological examination revealed the characteristic features of BCC. Local excision of the lesion was performed. In the cytological examination performed prior to the operation, pleomorphism with cellular atypia and peripheral palisading were observed ; these findings were similar to the findings in sections prepared from the resected specimen.

Conclusion : In this case, we examined the correlation between the cytological and pathological characteristics. Although the usefulness of cytology for the diagnosis is unknown, when there is strong clinical suspicion of BCC, cytological examination is useful to confirm the diagnosis. Thus, cytological analysis is useful not only to diagnose BCC, but also to distinguish it from other forms of malignant melanoma.

文 献

- 1) de Giorgi, V., Salvini, C., Massi, D., Raspollini, M. R., Carri, P. Vulvar basal cell carcinoma : retrospective study and review of literature. *Gynecol Oncol* 2005 ; 97 : 192-194.
- 2) 門野岳史. メラノーマ・皮膚癌Ⅱ. 有棘細胞癌と基底細胞癌—病態と診断・治療の最新情報—. *癌と化学療法* 2016 ; 43 (4) : 425-428.
- 3) 安田 浩, 西尾大介. 皮膚腫瘍—悪性, 良性の鑑別—. *形成外科* 2015 ; 58 (1) : 13-22.
- 4) 笹井 取. 皮膚癌の診断に関する基本. *Skin Surgery* 2018 ; 27 (1) : 6-16.
- 5) Sexton, M., Jones, D. B., Maloney, M. E. Histologic pattern analysis of basal cell carcinoma. Study of a series of 1039 consecutive neoplasms. *J Am Acad Dermatol* 1990 ; 23 : 1118-1126.
- 6) 中村泰大, 浅井 純, 井垣 浩, 猪爪隆史, 並川健二郎, 林 礼人・ほか. 日本皮膚科学会ガイドライン皮膚悪性腫瘍ガイドライン第3版 メラノーマ診療ガイドライン 2019. *日本皮膚科学会雑誌* 2019 ; 129 (9) : 1759-1843.
- 7) Mills, J. K., White, I., Diggs, B., Fortino, J., Vetto, J. T. Effect of biopsy type on outcomes in the treatment of primary cutaneous melanoma. *Am J Surg* 2013 ; 205 : 585-590.
- 8) Martin, R. C. 2nd, Scoggins, C. R., Ross, M. I., Reintgen, D. S., Noyes, R. D., Edwards, M. J., et al. Is incisional biopsy of melanoma harmful? *Am J Surg* 2005 ; 190 : 913-917.
- 9) 原野尚美, 岡本愛光. 外陰がん (悪性黒色腫) の診断と治療. *産婦人科の実際* 2019 ; 68 (9) : 1137-1143.
- 10) Bong, J. L., Herd, R. M., Hunter, J. A. Incisional biopsy and melanoma prognosis. *J Am Acad Dermatol* 2002 ; 46 : 690-694.
- 11) Wozniak-Rito, A., Zalaudek, I., Rudnicka, L. Dermoscopy of basal cell carcinoma. *Clin Exp Dermatol* 2018 ; 43 (3) : 241-247.
- 12) Soyer, H. P., Argenziano, G., Hofmann-Wellenhof, R., Zalaudek, I. *Dermoscopy The Essentials third edition*. Philadelphia : Elsevier ; 2019.
- 13) Ferrante di Ruffano, L., Dinnes, J., Chuchu, N., Bayliss, S. E., Takwoingi, Y., Davenport, C., et al. Exfoliative cytology for diagnosing basal cell carcinoma and other skin cancers in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 ; 12 (12) : CD013187. doi : 10.1002/14651858.CD013187

症 例

転移性乳癌との鑑別に苦慮した、 腋窩部の皮下組織に発生した顆粒細胞腫の1例

津幡 裕美¹⁾ 竹中美千穂¹⁾ 中野万里子¹⁾ 熊谷 泉那^{1,3)}
 寺内 利恵¹⁾ 山下 学¹⁾ 塩谷 晃広^{1,2)} 黒瀬 望^{1,2)}
 山田 壮亮^{1,2)} 野口 美樹⁴⁾

金沢医科大学病院病理部¹⁾、金沢医科大学臨床病理学²⁾、同 病理学Ⅱ³⁾、金沢医科大学病院乳腺・内分泌外科⁴⁾

背景：顆粒細胞腫は Schwann 細胞由来と考えられている、比較的まれな良性軟部腫瘍で、全身諸臓器に発生する。今回われわれは、転移性乳癌との鑑別が困難であった腋窩部皮下に発生した顆粒細胞腫の1例を経験したので報告する。

症例：52歳、女性。47歳時に右外上部（C区域）に発生した浸潤性乳管癌（硬性型）に対し乳房部分切除術とセンチネルリンパ節生検、術後放射線療法・内分泌療法を受けた。5年後、右腋窩部に径1.0cm大の腫瘤が出現し、乳癌のリンパ節再発が疑われた。穿刺吸引細胞診にて、粗大で豊富な細胞質内顆粒を有した紡錘形細胞が、少数出現していた。アポクリン化生細胞、アポクリン癌との鑑別が困難であったが、針生検で、皮下組織の顆粒細胞腫と最終診断された。

結論：大型で顆粒状の細胞質が特徴的な顆粒細胞腫は、全身どの臓器にも発生しうることから、鑑別診断の一つとして知っておくべきである。本例は、外科的手技や放射線照射に伴う外傷が顆粒細胞腫の発症に関与した可能性もある。

Key words : Granular cell tumor, Aspiration cytology, Breast, Axillary region

I. はじめに

顆粒細胞腫は比較的まれな良性軟部腫瘍で、40~60歳の女性に好発する。全身あらゆる臓器に発生するが、通常、頭頸部領域、体幹部や四肢の皮膚・皮下組織、消化管、女性生殖器が好発部位である¹⁾。発生機序は不明であるが、Schwann 細胞由来が考えられている。腫瘍細胞は充実性、小胞巣状・索状に配列し、大型の細胞質と好酸性の豊富な細胞質内顆粒を有している。

また、顆粒細胞腫の5~8%は乳腺に発生するとされ、痛みのない円形腫瘤として触知されるが、臨床的、放射線学的に乳癌との鑑別が困難である²⁾。さらに、腋窩部に発生した顆粒細胞腫は極めてまれであり、ときに乳癌との鑑別が困難となる^{1,3,4)}。

今回、われわれは転移性乳癌との鑑別が困難であった腋

A case report of granular cell tumor of the axillary subcutaneous tissue difficult to differentiate from metastatic breast cancer

Yumi TSUBATA¹⁾, C. T., I. A. C., Michiho TAKENAKA¹⁾, C. T., I. A. C., Mariko NAKANO¹⁾, C. T., I. A. C., Motona KUMAGAI^{1,3)}, M. D., Toshie TERAUCHI¹⁾, C. T., I. A. C., Manabu YAMASHITA¹⁾, C. T., I. A. C., Akihiro SHIOYA^{1,2)}, M. D., Nozomu KUROSE^{1,2)}, M. D., Sohsuke YAMADA^{1,2)}, M. D., Miki NOGUCHI⁴⁾, M. D.

¹⁾Department of Pathology, Kanazawa Medical University Hospital

²⁾Department of Laboratory and Medicine, ³⁾Department of Pathology II, Kanazawa Medical University

⁴⁾Department of Breast and Endocrine Surgery, Kanazawa Medical University Hospital

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

令和2年2月14日受付

令和2年3月4日受理

窩部の皮下組織に発生した顆粒細胞腫の1例を経験したので、その穿刺吸引細胞像を中心に、文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

52歳, 女性. 家族歴に特記事項はない. 47歳時に右乳房のしこりを自覚し, 前医を受診した. 右外上部 (C区域) に1.9×1.6 cm大の可動性良好な腫瘤を触知し, マンモグラフィーにて右Uにスピキュラを伴う高濃度腫瘍が認めら

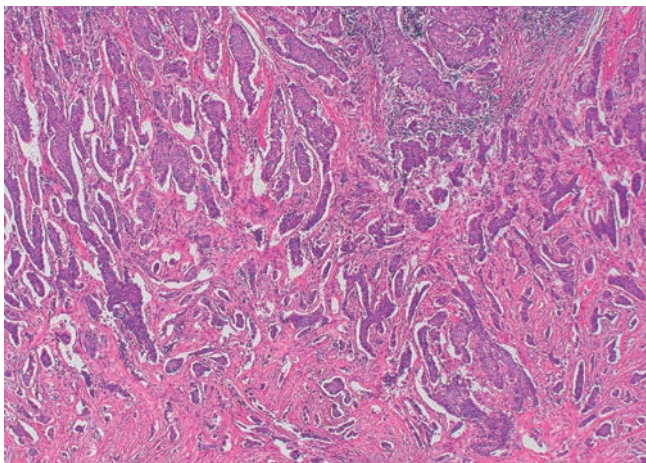


Photo. 1 Histopathological findings of the previously diagnosed invasive ductal carcinoma of the right breast. H & E-stained section under low-power magnification showing a scirrhous pattern of the tumor, with no evidence of any apocrine carcinoma-like components (H & E staining, ×4).

れ, カテゴリー5と判定された. 生検で浸潤性乳管癌 (硬性型) と診断された. MRIとPET-CTが施行され, 乳管内進展の可能性は低く, 明らかな遠隔転移なしと判断された. 当院での治療を希望され, 右乳房部分切除術および右腋窩部センチネルリンパ節生検が施行された. 永久標本で乳腺断端は陰性で, リンパ節転移はなかった. 組織学的に腫瘍は, 浸潤性乳管癌 (硬性型) の像を示し, 軽度のリンパ管侵襲, 末梢神経侵襲を認めたが, 静脈侵襲はなかった. アポクリン癌様成分の混在は認められなかった (Photo. 1). 免疫組織化学的に, ER (Score 3b), PgR (Score 3b), HER2スコア (1+), Ki-67 (MIB-1) の標識率は19.7% (ホットスポット 197/1000個)であった. TNM進行度分類 (UICC第8版: 乳癌取り扱い規約ではpTMN分類が採用されていないため) はStage IAであった. 術後, 右温存乳房に放射線治療 (50 Gy) と内分泌療法 (ゾラデックス®

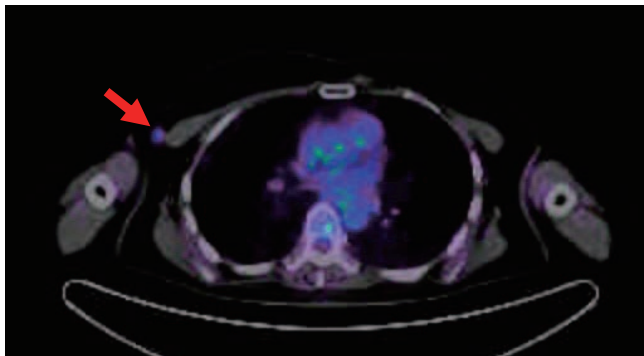


Photo. 2 Fluorodeoxyglucose (FDG) PET-CT image findings. FDG PET-CT showing asymmetric accumulation in the right axillary region (arrow).

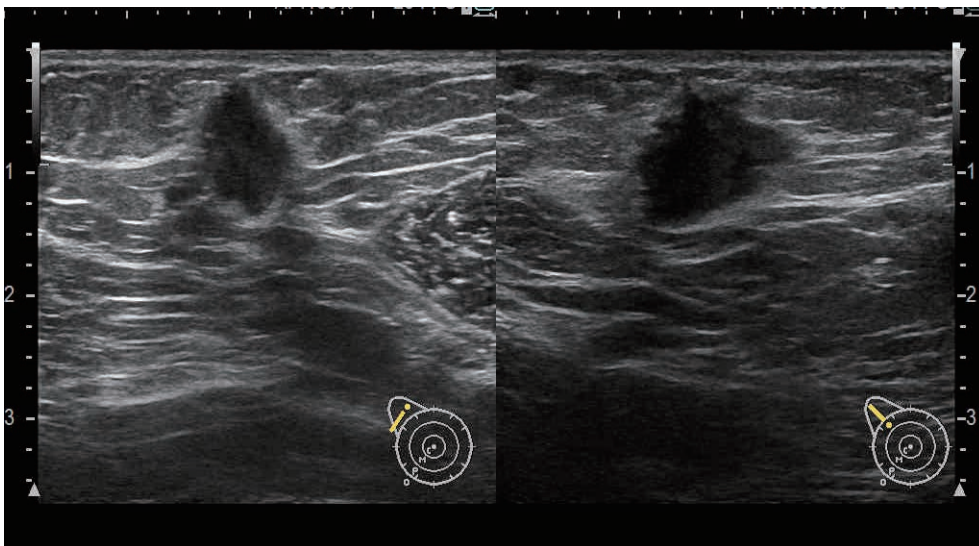


Photo. 3 Ultrasound (US) findings. US image showing an irregular-shaped tumor lesion close to the epidermis, with possible skin invasion.

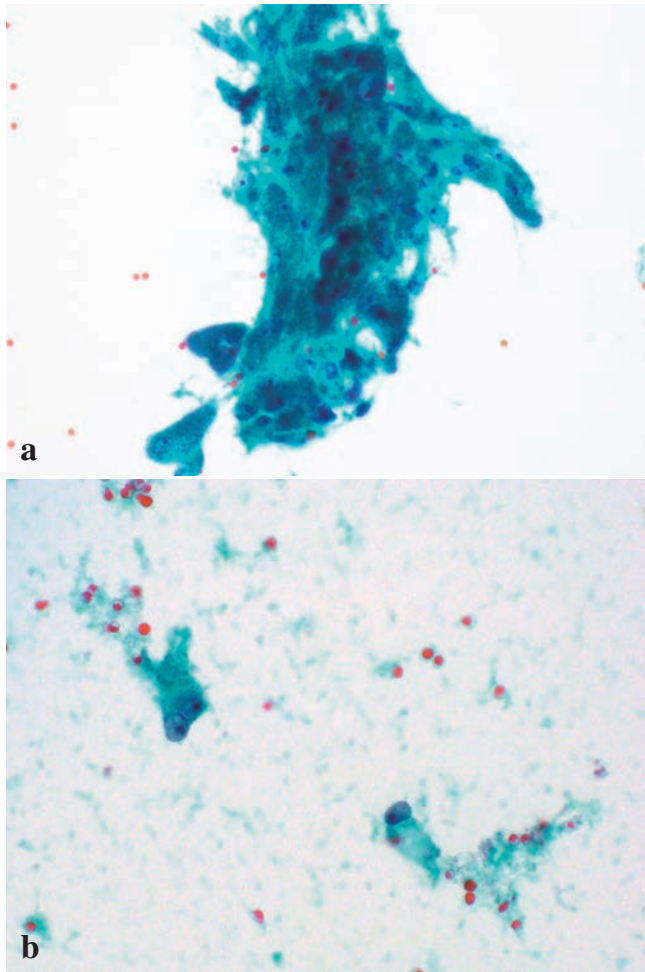


Photo. 4 Aspiration cytology of the right axillary region.
a : Tumor cells containing coarse and abundant cytoplasmic granules with round nuclei and prominent nucleoli. b : The background showing extracellular granular materials (Papanicolaou staining, $\times 40$).

3年+ノルバデックス®5年)が施行された。

術後5年の定期検査で、右腋窩部皮下に最大径1.0 cm大の不整形腫瘤を認め、乳癌の腋窩リンパ節再発が疑われた(Photo. 2, 3)。画像は再発を疑う所見であり、通常の乳癌と同様の針生検が必要と考え、同部位より、穿刺吸引細胞診と針生検が施行された。

III. 細胞学的所見

腋窩リンパ節より穿刺吸引細胞診がなされたが、背景にはリンパ球が少なく、採取部位は不明であった。血性背景に、ライトグリーンに好染する粗大で豊富な細胞質内顆粒を有した紡錘形細胞が、上皮様に配列していたが、出現細胞は少数であった。部分的に孤在性、小集塊状配列を示す

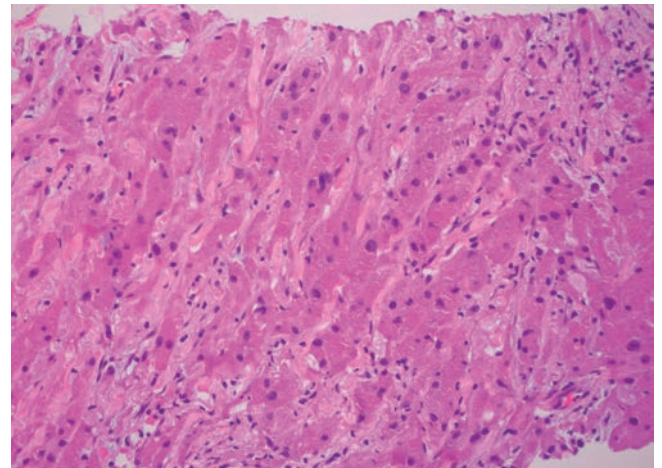


Photo. 5 Histopathological findings of the tumor in the right axillary region. H & E-stained section under high-power magnification showing proliferating tumor cells with abundant eosinophilic cytoplasmic granules, mainly in the trabecular structures (H & E staining, $\times 20$).

細胞も認められた。細胞境界は不明瞭で核は偏在し、核の飛び出し像も観察された。核は類円形で軽度腫大し、明瞭な核小体を有していたが、クロマチンの増量に乏しかった(Photo. 4a)。細胞外には遊離したライトグリーンに好染する顆粒が多数みられた(Photo. 4b)。

アポクリン化生細胞やアポクリン癌細胞を疑ったが、良悪性の判定に苦慮し、「鑑別困難」と報告した。

IV. 組織学的所見

針生検では豊富な好酸性の細胞質内顆粒を有する細胞が充実性、索状に増生していた(Photo. 5)。細胞質は円形、または紡錘形で、細胞の中心部には核小体の目立つ類円形核がみられたが、比較的均一で、核細胞質比は低く、クロマチンの増量、核分裂像は目立たなかった。腫瘍細胞間には硝子化間質や脂肪細胞の介在、軽度のリンパ球浸潤を伴っていたが、リンパ節構造は含まれていなかった。免疫組織学的に腫瘍細胞はS-100蛋白が陽性で(Photo. 6)、Ki-67(MIB-1)の標識率は3%であった。ER、PgR、GCDPF-15、AE1/3はすべて陰性であった。既往の浸潤性乳管癌の組織像と大きく異なっていたことから乳癌の転移は完全に否定され、顆粒細胞腫と診断された。

右腋窩部腫瘤摘出術が施行された。穿刺吸引細胞診で転移を疑う所見があり、針生検では顆粒細胞腫と診断されたが、確定診断には切除生検が必要であった。皮膚に近いため直上の皮膚も合併切除した。皮下組織間に、 12×9 mm大の境界明瞭な白色腫瘤が認められた(Photo. 7)。組織学的

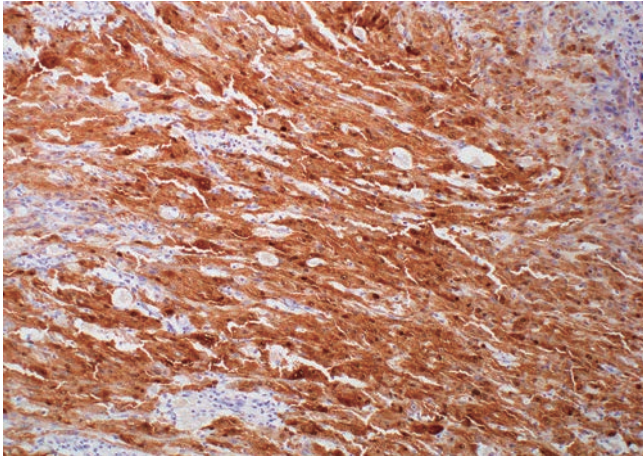


Photo. 6 Immunohistochemical staining for S-100. Immunohistochemistry showing strongly positive staining for S-100 in the granular tumor cells (S-100 protein, $\times 10$).

に、針生検と同様の顆粒細胞腫が認められた。腫瘍細胞は皮下脂肪織内でスピキュラ様の線維化を伴いながら、浸潤性に増生していたが、核異型はみられず、核分裂像の増加、出血・壊死はなかった。腫瘍中心部では、末梢神経が貫通しており、末梢神経束内に顆粒細胞が認められた (Photo. 8)。皮下腫瘍周囲には副乳を示唆する異所性乳腺組織はなかった。また、腫瘍近傍の末梢神経に、外傷を思わせる組織変化が観察され、間質粘液の貯留を伴う腫大した末梢神経がみられた。乳癌術後6年が経過したが、乳癌および、顆粒細胞腫の再発・転移は認められていない。

V. 考 察

本例は、右乳癌術後5年目に、右腋窩部腫瘍が出現し、臨床的に転移性乳癌が疑われ、穿刺吸引細胞診にて、アポクリン化生細胞、アポクリン癌細胞との鑑別が問題となった顆粒細胞腫の1例である。

乳房や腋窩部皮下に発生する顆粒細胞腫はまれであり、臨床的、放射線学的に乳癌と酷似する。しかしながら、顆粒細胞腫の細胞形態像は特徴的であり、全身に発生することを念頭におきながら、腋窩の穿刺吸引細胞診においてアポクリン様異型細胞がみられた場合は、乳癌の転移、腋窩部乳腺・副乳のアポクリン化生・癌、腋窩部皮膚のアポクリン腺腫瘍、および顆粒細胞腫を鑑別診断に含めることが重要である。過剰な外科的治療を避けるために、細胞診の果たす役割は極めて大きいと思われる。本例の乳癌組織にはアポクリン癌様の成分はみられなかったところから、乳癌の転移は否定的であった。顆粒細胞腫とアポクリン化生、癌との鑑別点は、アポクリン化生細胞は結合性が強い

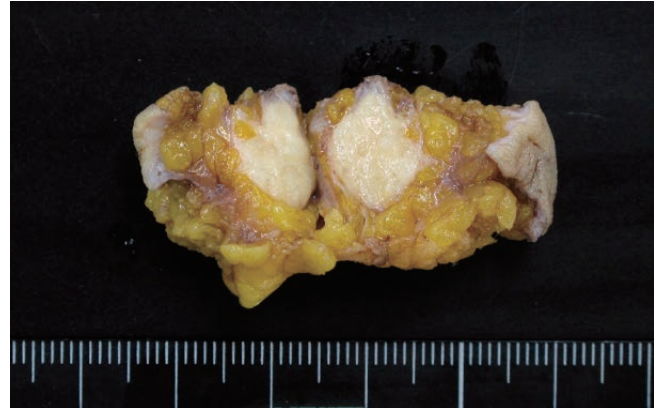


Photo. 7 Cut-surface of the right axillary nodule. Gross findings showing a well-demarcated whitish tumor measuring 1.0 cm in size in the adipose tissue.

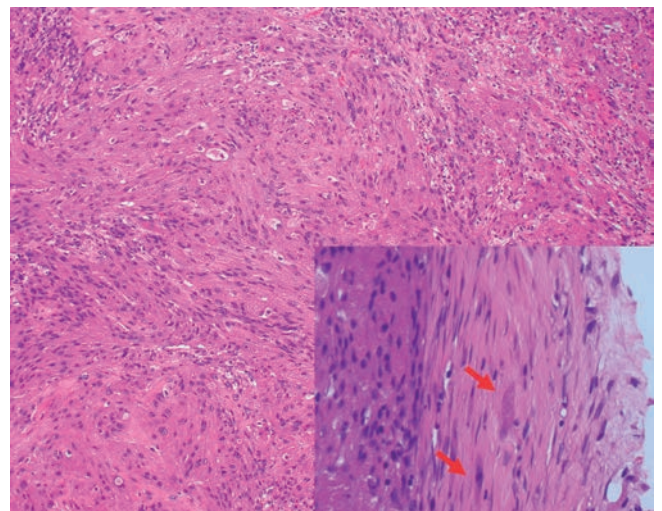


Photo. 8 Histopathological findings of the right axillary nodule. H & E-stained section under low-power magnification showing a focus of the right axillary granular cell tumor (H & E staining, $\times 10$). Inset: H & E-stained section under high-power magnification showing a small number of granular tumor cells even in peripheral nerve bundles (arrows) (H & E staining, $\times 40$).

シート状配列で出現することが多く、細胞質境界は明瞭で、細胞質内に繊細な小顆粒がみられる。核細胞質比は低く、クロマチンの増量に乏しい円形核と明瞭な核小体が認められる⁵⁾。自験例のアポクリン化生細胞との比較において、顆粒細胞腫は、細胞質内顆粒の密度がより高く、粗大であった。

アポクリン癌細胞も、細胞質内に豊富なアポクリン顆粒を有するが、核は円形～類円形で大小不同が著明であり、クロマチンの増量と大型で明瞭な核小体がみられる⁵⁾。自験例のアポクリン癌細胞は、壊死性背景に、重積性集塊で多数出現しており、顆粒細胞腫と比べて細胞異型が顕著で

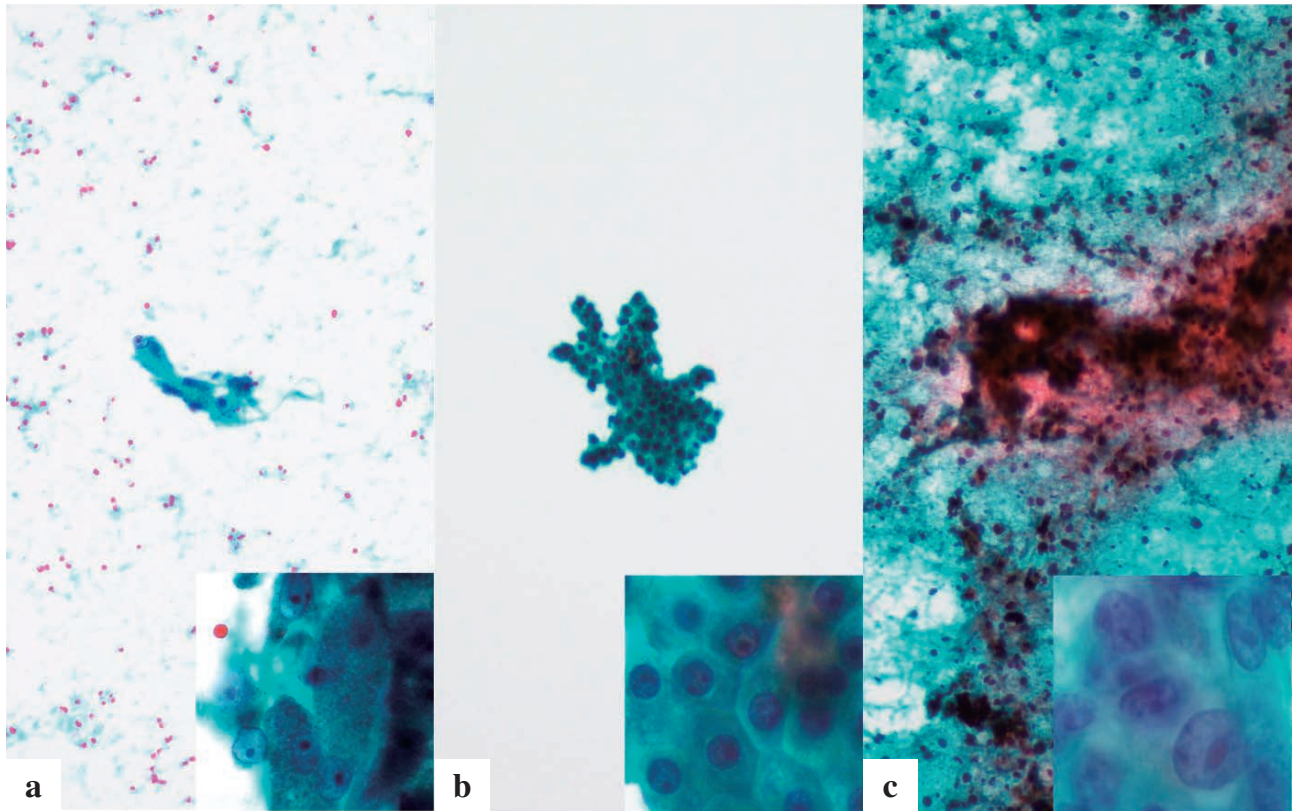


Photo. 9 Characteristic cytological images of granular cell tumor (a), apocrine metaplasia (b), and apocrine carcinoma (c) of the breast (Papanicolaou Staining, $\times 20$). Inset : (Papanicolaou Staining, $\times 40$).

Table 1 Characteristic cytological findings of granular cell tumor (a), apocrine metaplasia (b), and apocrine carcinoma (c) of the breast, focusing on clues helpful in the differential diagnosis.

	granular cell tumor (a)	apocrine metaplasia (b)	apocrine carcinoma (c)
Background	granular materials	clear	necrotizing
Clusters	variable	tightly packed, sheet-like	three-dimensional, loose and scattered
Size	mild anisocytosis	small, uniform	anisocytosis
Nucleo-cytoplasmic ratio	low	low	high
Cell boundaries	indistinct	distinct	indistinct
Cytoplasm	abundant granular	profound fine granular	abundant, foamy eosinophilic fine granular
Nuclei	central to uneven distribution mild anisokaryosis	center	central to uneven distribution enlarged, sever anisokaryosis
Nucleoli	tiny	tiny to enlarged	enlarged
Chromatin pattern	fine granular	fine granular	coarse granular

あった (Photo. 9, Table 1). 顆粒細胞腫の細胞像は特徴的であり、この腫瘍の存在を認識しておけば、穿刺吸引細胞診での組織型の推定は可能であると思われるが、本例では臨床像と併せて困難であった。

乳癌の術後、顆粒細胞腫が発生した症例は、われわれが検索したかぎり、伊藤ら⁶⁾が報告した1例のみである。伊藤らの症例は、左乳癌術後、左乳房下縁に搔痒と発赤、圧

痛を伴う最大径 1.6 cm 大の皮疹・皮下硬結が出現し、炎症性乳癌型の再発性乳癌が疑われるも、病理組織学的に顆粒細胞腫と診断された1例であった。

本例は、乳癌と顆粒細胞腫が異時性、偶発性に発生した可能性を完全には否定できないが、術操作や放射線療法といった腋窩部局所に対する侵襲によって、顆粒細胞腫が発生した可能性も考慮されるべきである。

Rosso ら⁷⁾は、乳房切除術後の術後瘢痕内の末梢神経内に、顆粒細胞腫と外傷性神経腫双方の病理組織像が出現した症例を報告している。さらに、Bandyopadhyay ら⁸⁾はワクチン接種後の瘢痕部に発生した顆粒細胞腫の1例を報告し、Namkoong ら⁹⁾は手術瘢痕部に発生した顆粒細胞腫の1例を報告していることから、顆粒細胞腫の発生に外科的侵襲が関与している可能性が考えられる。

本例の右乳房に発生した浸潤性乳管癌は、末梢神経侵襲をきたしており、術後、放射線照射がなされている。さらに、右腋窩部の皮下組織には外傷を思わせる腫大した末梢神経束がみられている。また、右腋窩部にみられた顆粒細胞腫の腫瘍中心部には巻き込まれた末梢神経束が認められ、神経束内部に顆粒細胞腫細胞が増生していたことから、顆粒細胞腫の発生に外科的手技や放射線照射が関与している可能性が考えられた。今後さらなる症例の集積が必要であると思われる。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は2019年6月に行われた第60回日本臨床細胞学会総会(東京)で発表した。

Abstract

Background : Granular cell tumors are relatively rare tumors originating from Schwann cells that can occur anywhere in the body. Herein, we report a case of granular cell tumor arising in the axillary region, which was difficult to distinguish from metastatic breast cancer.

Case : A 47-year-old woman underwent partial mastectomy, sentinel lymph node biopsy, and radiation therapy for right upper outer quadrant breast cancer. After 5 years, she presented with a subcutaneous mass in the right axilla with a maximum diameter of 1.0 cm, and lymph node recurrence was suspected. Fine-needle aspiration cytology revealed a small number of spindle-shaped cells with coarse and abundant cytoplasmic granules. These cells were difficult to differentiate

from apocrine metaplastic cells or apocrine carcinoma cells, but the tumor was eventually diagnosed as a granular cell tumor by core needle biopsy.

Conclusion : Granular cell tumors, composed of cells containing abundant and granular cytoplasm, should be considered in the differential diagnosis of breast tumors, because they can arise in any organ of the body. Trauma associated with the surgery and radiation therapy may have contributed to the development of granular cell tumor in our patient.

文 献

- 1) Pohlodek, K., Jáni, P., Mečiarová, I. Granular cell tumor in axillary region : A rare entity. *Mol Clin Oncol* 2018 ; 8 : 579-581.
- 2) Pergel, A., Yucel, A. F., Karaca, A. S., Aydin, I., Sahin, D. A., Demirbag, N. A therapeutic and diagnostic dilemma : granular cell tumor of the breast. *Case Rep Med* 2011 ; 2011 : 972168.
- 3) Patel, A., Lefemine, V., Yousuf, S. M., Abou-Samra, W. Granular cell tumour of the pectoral muscle mimicking breast cancer. *Cases J* 2008 ; 1 : 142.
- 4) Aoyama, K., Kamio, T., Hirano, A., Seshimo, A., Kameoka, S. Granular cell tumors : A report of six cases. *World J Surg Oncol* 2012 ; 10 : 204.
- 5) 西 国広. 基礎から学ぶ細胞診のすすめ方. 東京 : 近代出版 ; 2012. 133-151.
- 6) 伊藤有亜, 下田由莉江, 早川 順, 下山田博明, 柴原純二, 大山 学. 再発乳癌と鑑別を要した顆粒細胞腫の1例. *臨床皮膚科* 2019 ; 73 : 319-323.
- 7) Rosso, R., Scelsi, M., Carnevali, L. Granular cell traumatic neuroma : a lesion occurring in mastectomy scars. *Arch Pathol Lab Med* 2000 ; 124 : 709-711.
- 8) Bandyopadhyay, D., Sen, S., Bandyopadhyay, J. P. Granular cell tumor on vaccination scar in a young girl. *Indian J Dermatol* 2006 ; 51 : 196-197.
- 9) Namkoong, S., Kim, J. Y., Gye, J., Chung, J., Hong, S. P., Kim, M. H., et al. Large dermal non neural granular cell tumor on the surgical wound site. *Ann Dermatol* 2011 ; 23 : S147-150.

症 例

硬化性類上皮線維肉腫との hybrid 腫瘍であった 低悪性度線維粘液性肉腫の細胞像

吉田 章子¹⁾ 馬野 真次¹⁾ 竹村しづき^{1,2)} 森谷 鈴子³⁾
九嶋 亮治³⁾

独立行政法人地域医療機能推進機構滋賀病院検査部¹⁾, 社会医療法人誠光会草津総合病院病理診断科²⁾
滋賀医科大学医学部附属病院病理診断科³⁾

背景：硬化性類上皮線維肉腫（SEF）と低悪性度線維粘液性肉腫（LGFMS）の hybrid 腫瘍を経験した。

症例：50 歳代，男性。右腋窩に自覚していた腫瘤が増大傾向を示したため当院を紹介受診，腫瘤摘出術が施行された。切除標本断面の擦過細胞診では Giemsa 染色で異染性を示す粘液様物質を背景に，紡錘形・類円形核の異型細胞が粘液様無構造物質を取り囲むように出現していた。集塊内の細胞密度は高くなく，核分裂像も認められなかった。特徴的な細胞所見を捉えられず組織型の推定にはいたらなかったが，良性あるいは低悪性度の間葉系腫瘍を考えた。組織診では異型の乏しい核と微細な長い好酸性線維性細胞質をもつ長紡錘形細胞が束状に増殖し，それらは粗密配列を示していた。また，硬化した膠原線維を背景に類円形細胞が上皮様に増殖する領域もみられた。免疫組織化学染色は MUC4 陽性で，“hybrid” SEF/LGFMS と診断された。

結論：LGFMS の細胞像の報告例は少ないが，本例では組織像を反映した細胞像が得られた。また Giemsa 染色での観察が優れており，軟部腫瘍においても Giemsa 染色を併用することは有用であると考えられる。

Key words : Low-grade fibromyxoid sarcoma, Scratched cytology, Giemsa stain, MUC4, Case report

I. はじめに

硬化性類上皮線維肉腫 sclerosing epithelioid fibrosar-

The cytological features of low-grade fibromyxoid sarcoma as a hybrid tumor with sclerosing epithelioid fibrosarcoma

Akiko YOSHIDA¹⁾, C. T., I. A. C., Shinji UMANO¹⁾, C. T., I. A. C., Shizuki TAKEMURA^{1,2)}, M. D., Suzuko MORITANI³⁾, M. D., Ryoji KUSHIMA³⁾, M. D.

¹⁾Department of Clinical Laboratory, Japan Community Health Care Organization Shiga Hospital

²⁾Department of Diagnostic Pathology, Kusatsu General Hospital

³⁾Department of Diagnostic Pathology, Shiga University of Medical Science Hospital

論文別刷請求先 〒 520-0846 滋賀県大津市富士見台 16 の 1 独立行政法人地域医療機能推進機構滋賀病院検査部 吉田章子

令和 2 年 4 月 20 日受付

令和 2 年 5 月 21 日受理

coma（以下：SEF）は 1995 年に Meis-Kindblom らにより¹⁾，また低異型度線維粘液性肉腫 low-grade fibromyxoid sarcoma（以下：LGFMS）は 1987 年に Evans により初めて報告された（LGFMS は Evans 腫瘍とも呼ばれる）線維肉腫のまれな亜型であるが²⁾，両者は分子遺伝学的に近縁関係にあることが示唆されており^{3,4)}，一塊として摘出された標本がそれらの hybrid 腫瘍であることはまれでない。

SEF, LGFMS ともに細胞像の報告例は少ない。今回 “hybrid” SEF/LGFMS を経験し，LGFMS の細胞像を得たので報告する。

II. 症 例

50 歳代，男性。数年前より右腋窩に腫瘤を自覚するも放置していたが，増大傾向がみられたため当院を紹介受診された。来院時には約 14 cm，石様硬の腫瘤を触知した。超

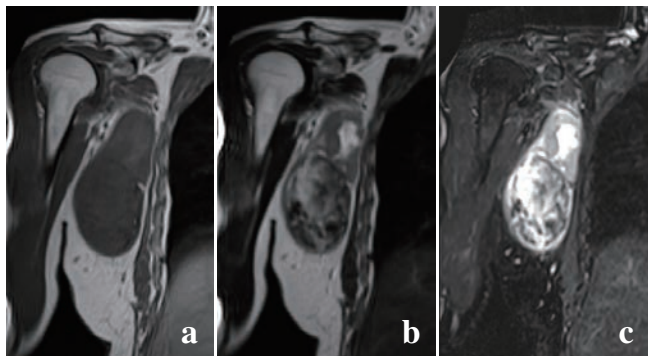


Photo. 1 Axillary MRI : T2-weighted image showing the tumor a heterogeneous low to high intensity.
(a) T1-weighted image, (b) T2-weighted image, (c) contrast enhanced T1-fat suppression image.

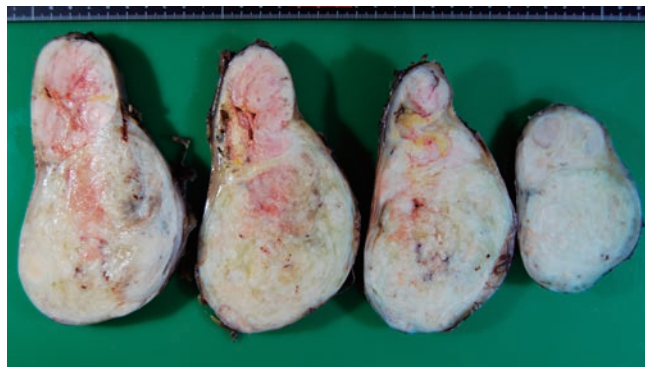


Photo. 2 Macroscopic findings : Two nodules are seen. The greater, caudal part of the tumor was hard, while the smaller, cranial part was slightly soft.

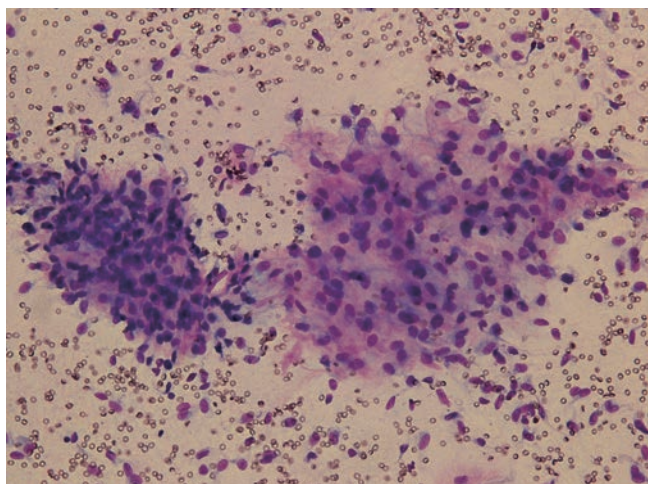


Photo. 3 Cytological findings : Metachromasia on Giemsa staining, representing mesenchymal mucin (×20).

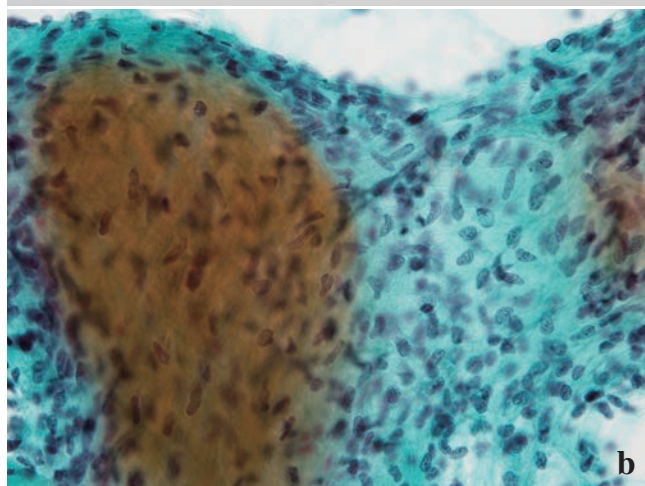
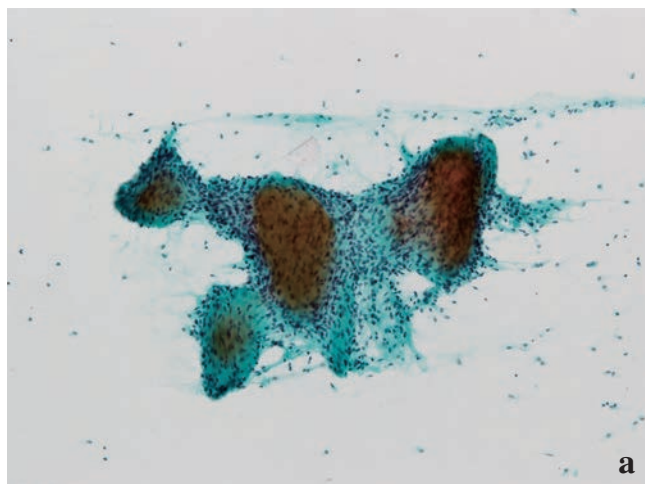


Photo. 4 Cytological findings : Tumor cells with oval- to spindle-shaped nuclei seen around a myxoid structureless substance on Pap. staining (a : ×10, b : ×40).

音波検査, CT, MRI (Photo. 1) の画像診断で慢性拡張性血腫や軟部肉腫が疑われ, 腫瘍摘出術が施行された. 切除標本は肉眼的に 15.5×12.5×8.0 cm の歪なダルマ状の腫瘍で被膜に覆われていた. ホルマリン固定後の断面はおおむね充実性で淡黄白色を呈し, 2つの結節で形成されていた (Photo. 2). 出血を伴い, 淡黄白色の領域はモザイク状であった. 尾側の大結節は硬い一方, 頭側の小結節はやや柔らかく嚢胞状変化もみられた. 切除標本断面 (大結節) の捺印細胞診を行うも細胞採取量が少なく, スライドガラスの縁で擦りとり擦過細胞診を実施した. 細胞診では組織型の推定にはいたらなかったが, 組織診で免疫組織化学染色を追加した結果, 診断が確定した. 術後経過は良好で6日後に退院, その後は転院先で経過観察されていたが約7ヵ月後に再発した. 画像上, 多発肺転移, 右腋窩局所再発と診断され, MAID 療法, 放射線療法などが実施された. 現

時点では右腋窩に疼痛があるもののADLは自立しており, 倦怠感はなく栄養状態も良好である.

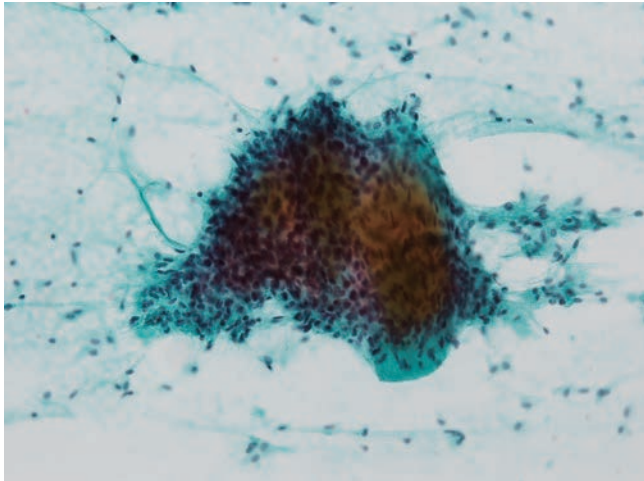


Photo. 5 Cytological findings : Clusters showing high (left side) and low (right side) cellularity (Pap. staining, $\times 20$).

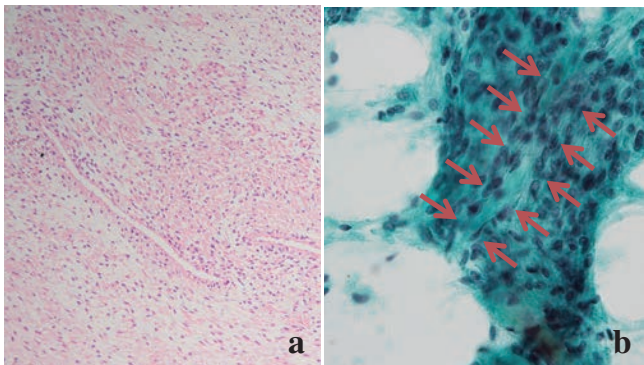


Photo. 7 Arcade of small vessels.
(a) HE staining, $\times 10$, (b) Pap. staining, $\times 40$.

III. 細胞所見

Giemsa 染色で異染性を示す粘液様物質を背景に、Papanicolaou (以下: Pap.) 染色ではライトグリーンに淡染する細胞質と紡錘形・類円形核を有する異型細胞が、粘液様無構造物質を取り囲むように出現していた。背景にも同様の細胞が散在性にみられた (Photo. 3, 4a)。集塊内の細胞密度は高くなく、個々の細胞異型も乏しい印象であった (Photo. 4b)。また同一集塊内で細胞密度の異なる集塊もみられたが、細胞密度の高い部分でも核分裂像は明らかでなかった (Photo. 5)。間葉系腫瘍を考へるも特徴的な所見は捉えられず、組織型の推定にはいたらなかった。個々の細胞異型が弱く、核分裂像も明らかでないことから疑陽性 (suspicious) と判定し、良性または低悪性度腫瘍を考へた。

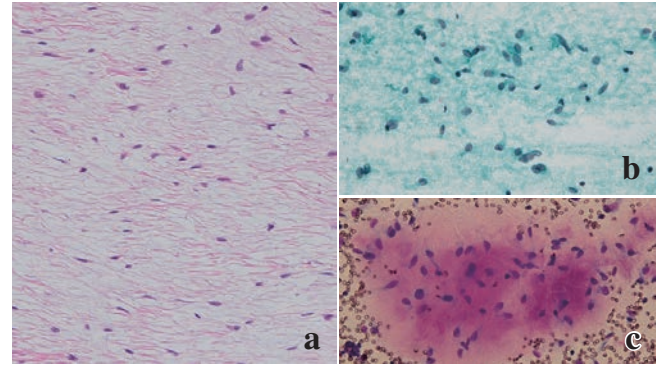


Photo. 6 Hypocellular myxoid zone.
(a) HE staining, $\times 20$, (b) Pap. staining, $\times 40$, (c) Giemsa staining, $\times 40$.

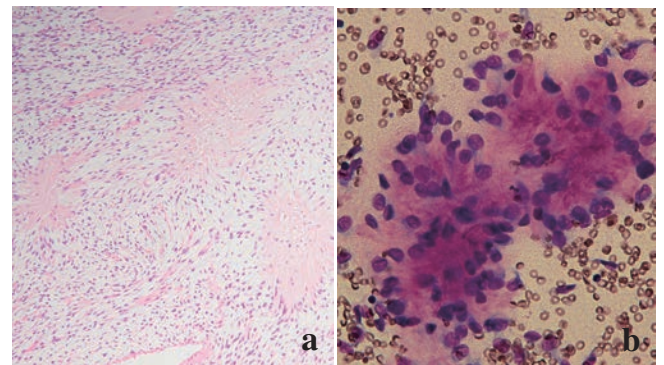


Photo. 8 Collagenous rosette formation.
(a) HE staining, $\times 10$, (b) Giemsa staining, $\times 40$.

IV. 組織所見

尾側の大結節では、横紋筋に接するように境界明瞭な病変を認めたと、周囲組織への浸潤と捉えることのできるような箇所もみられた。腫瘍内部は異型の乏しい核と微細な長い好酸性線維性細胞質をもつ長紡錘形細胞が束状に増殖しており、それらは粗密配列を示していた。また、やや myxoid な変化を伴って微細な線維様胞体を有する紡錘形細胞が疎に増殖していた (Photo. 6a)。細胞密度が比較的高い領域では血管が目立ち、アーケード状に細い血管の分布もみられた (Photo. 7a)。さらに、膠原線維周囲に紡錘形細胞がロゼット状に配列していた (Photo. 8a)。血管周囲の collagenous な変化と紡錘形細胞のロゼット様配列がみられ、紡錘形細胞が比較的高密度に storiform pattern を呈して増殖していた (Photo. 9a)。一方、頭側の小結節では、丸みを帯びた核や多角形の核、好酸性胞体を有する細胞が増殖しており、増殖細胞間には硝子化基質がみられた (Photo. 10)。また構成細胞は同様だが、肺胞様に配列する

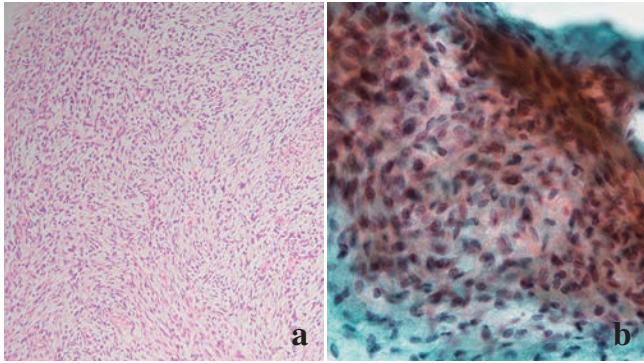


Photo. 9 Storiform pattern.
(a) HE staining, ×10, (b) Pap. staining, ×40.

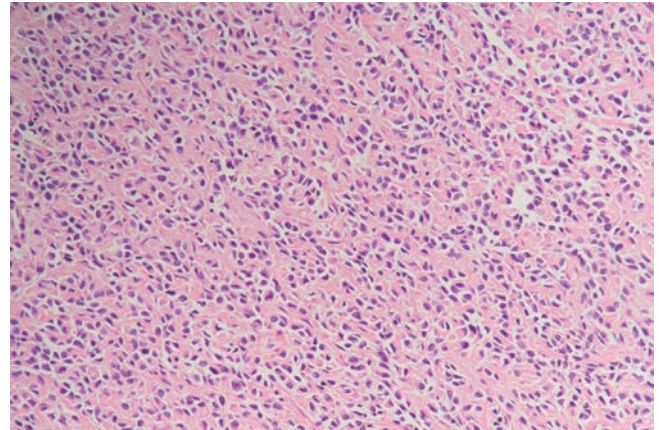


Photo. 10 Histological findings of SEF: The tumor cells contained eosinophilic cytoplasm and oval to polygonal nuclei. Furthermore, a hyalinized matrix was observed in the background (HE staining, ×10).

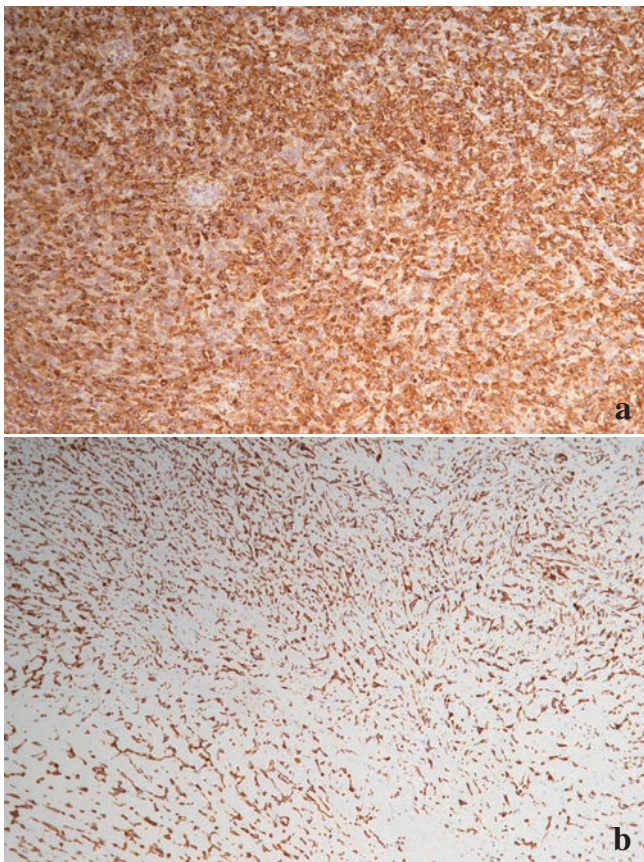


Photo. 11 Immunohistochemical findings: Both types of tumor cells showed positive staining for MUC4.
(a) SEF, ×10, (b) LGFMS, ×10.

領域もみられた。不整で地図状の壊死巣が散見され、凝固壊死もきたしていた。以上の所見より肉腫様癌、悪性末梢神経鞘腫瘍、横紋筋肉腫などが鑑別に挙げられ、CK (AE1/AE3), S-100, α SMA, desmin, EMA, Myogenin の免疫組織化学染色を行ったがいずれも陰性であった。MUC4 が大結節、小結節ともびまん性に陽性となり (Photo. 11), 最

最終的に “hybrid” sclerosing epithelioid fibrosarcoma/low-grade fibromyxoid sarcoma と診断された。MUC4 は、LGFMS の 100%, SEF の 70% 程度に過剰発現が報告され^{5,6)}、以前は両者ともびまん性に陽性となるのは vimentin のみとされていたが⁷⁾、現在では MUC4 が感度・特異度ともに高いマーカーとして用いられ診断的意義を有している。また、診断時には行わなかったが、今回の検討に際し分子遺伝学的にも精査した。SEF (小結節) 成分を主とした切片において RT-PCR および direct sequence 法により解析が行われた結果、2 種類の *FUS-CREB3L2* 融合遺伝子が検出された (Fig. 1)。

V. 考 察

組織診断が確定したところで再検鏡すると、初回のスクリーニング時に捉えられた細胞像 (Photo. 4a) 以外に LGFMS の特徴とされる所見をいくつか確認することができた。なお、SEF と診断された頭側の小結節については今回細胞診を行っておらず、細胞像を得ることはできていない。肉眼所見のやや異なる 2 つの結節からなる腫瘍であったにもかかわらず、一連の病変と考え 1 ヲ所のみ細胞診を行ったことは、軟部腫瘍であったことも鑑みると複数箇所からの採取が必要であったと反省すべき点である。次回からの教訓にしたい。

組織診でみられた LGFMS の特徴的所見のうち、今回の細胞診では、①膠原線維を取り囲む紡錘形細胞のロゼット状配列 (Photo. 8b)、②myxoid な変化を伴って微細な線維様胞体を有する紡錘形細胞が疎に増殖していた領域 (Photo. 6b, c)、③アーケード状の細い血管 (Photo. 7b)、

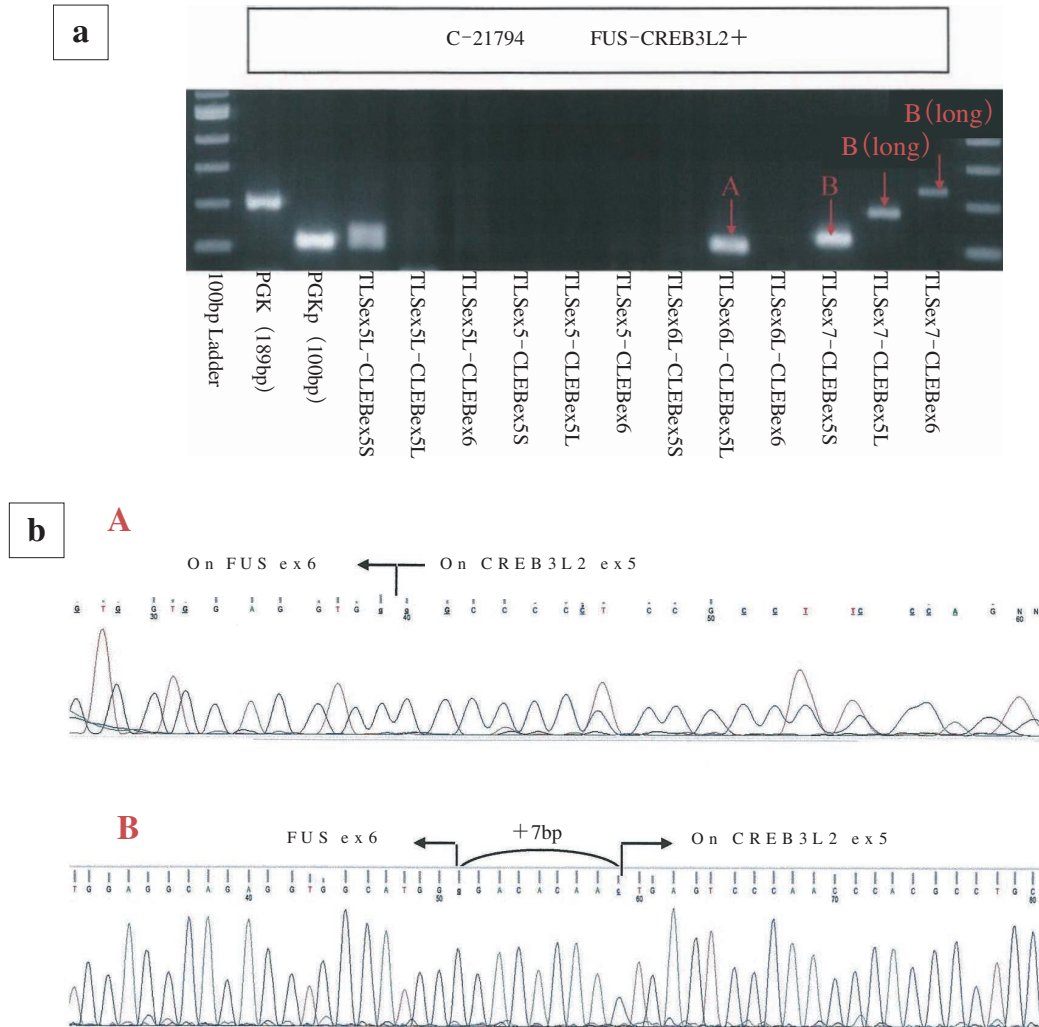


Fig. 1 Molecular features : Two types of *FUS-CREB3L2* fusion genes (A and B) were detected by RT-PCR (a) and direct sequencing (b) ; both were performed in sections of the small nodule (mainly SEF) from the cranial side prepared from the same paraffin block.

④紡錘形細胞の storiform pattern (Photo. 9b) の 4 所見を新たに確認した。①では Giemsa 染色においてロゼット様構造が非常に明瞭であった。②についても Pap. 染色では微細な細胞質が背景と同じライトグリーンに淡染するため形態はやや不明瞭であったが、Giemsa 染色においては背景が metachromasia により赤紫色を呈するため、細胞質の青紫色とコントラストが付き非常に観察しやすかった。また細胞質の形態が把握できたことで、組織所見で“myxoid な変化”と捉えられた領域では核の位置が紡錘形細胞質の中央ではなく偏在していることも判明した。この細胞所見より、紡錘形細胞からなる間葉系腫瘍あるいは肉腫様形態を示す上皮性腫瘍のうち、核が中央に位置したり偏在する横紋筋肉腫、悪性線維性組織球腫、滑膜肉腫、無色素性悪性黒色腫、肉腫様癌などの鑑別は困難であるものの、中心に位置する平滑筋肉腫、線維肉腫、悪性末梢神経鞘腫瘍な

どは推定病変から除外できる可能性があると思われる。一方③では Pap. 染色で集塊内を詳細に観察することで細い血管と思われる構造物を認めた。また④の storiform pattern は、細胞診ガイドライン 2015 年版にも掲載されている細胞像だが、これも細胞の重積をみる構造であるため観察には Pap. 染色のほうがより適していた。当院では日常的に体腔液、頭頸部の FNA、リンパ節生検や腫瘍切除標本の捺印細胞診時に Giemsa 染色を併用している。今回は臨床診断が未確定で、腫瘍の大きさからは考えにくかったものの、悪性リンパ腫などの血液疾患の可能性も考えて行った。当初補助的に行ったものであったが、LGFMS の細胞像の観察としては非常に優れていた。また、これまでの報告で Pap. 染色と Giemsa 染色を同時に行い、その細胞像を比較検討したものは検索しえたかぎりではなかった。今回の検討で軟部腫瘍における Giemsa 染色の有用性を実感し

た。

軟部腫瘍は好発年齢と発生部位が重要であるとされている。LGFMS は若年成人 (20~30 歳代) の大腿、臀部などの筋肉内、SEF はあらゆる年齢層に生じるが LGFMS よりやや高い 40 歳代に多く四肢の筋肉内が好発部位である⁸⁾。本例は 50 歳代の腋窩皮下腫瘍であり、年齢としてはやや高く、発生部位も浅部であったが LGFMS は 50 歳代以降や皮下発生の特長も少数報告されている⁸⁾。

予後について、SEF は 50% 程度が再発し、43~86% で肺、胸膜、骨、脳への遠隔転移を生じ、25~57% は原病死にいたると報告されている^{1,9)}。また LGFMS は手術後長期間経過して再発や転移する例があるとされている¹⁰⁾。生物学的悪性度は“pure”SEF が“pure”LGFMS に比べて高く、“hybrid”SEF/LGFMS は両者の中間的な悪性度ではないかと考えられている⁸⁾。本例では再発後の組織採取はされていないため推察ではあるが、経過からは SEF が再発に関与したのではないかと考える。いずれにしても長期予後の悪い腫瘍である。

LGFMS は当院では初めて経験したが、報告数がまだ少ないだけで実際にはもう少し多いのかもしれない。ただ多くの場合、まず生検もしくは FNA が行われると思われる。FNA では腫瘍の性質上、今回ほどの細胞採取量は得られない可能性がある。一部の所見のみで組織型の推定はしがたいが、組織学的には特徴的な所見が多い腫瘍であり、Giemsa 染色を併用することで細胞診においても判断材料を増やすことができると思われる。しかし後方視的にも細胞像は悪性と言いつける要素に乏しく他の粘液性腫瘍との鑑別も難しいため、細胞診の報告では LGFMS の可能性を示唆する程度に留めるべきであると考え。組織型推定に難渋することの多い軟部腫瘍の細胞診においては、実施することの意義が問われることもあるかもしれない。しかし、組織診断が確定するまでにできることはあり、細胞診は迅速性や簡便性以外でも臨床に貢献できると思われる。本例においては組織診ではあまり行われない Giemsa 染色により細胞診独自の所見が明らかとなった。細胞診報告としては十分でなかったかもしれないが、一定の役割は果たせたと考えている。細胞診でより明瞭となる所見を得ることもあり、どのような領域においても積極的に行うことが求められる。

VI. 結 語

SEF と LGFMS の hybrid 腫瘍を経験し、LGFMS の細胞像を得た。LGFMS の細胞像の報告例は少ないが、組織像の特徴的な所見を反映していると思われ、本疾患に対する

知識があれば、確定はできないまでも鑑別診断として推定病変の一つに挙げることは可能であったかもしれない。また、特に細胞質や背景の粘液様物質 (metachromasia) の観察においては Giemsa 染色が優れており、軟部腫瘍においても Giemsa 染色を併用する有用性は高いと考える。今回の検討から少なくとも組織所見で“myxoid な変化”と捉えられた領域では核が偏在していることが明らかになった。間葉系腫瘍における核の位置については成書でもあまり言及されておらず、今後の症例の蓄積により、細胞診独自の所見の一つとなりうることを期待される。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本例の要旨は第 58 回日本臨床細胞学会総会 (春期大会, 大阪) にて発表した。

謝辞 今回の検討に際し日本病理学会コンサルテーションシステムを通じ、ご意見いただき、また *FUS-CREB3L2* 融合遺伝子の検出および解析結果についてご教授いただきました九州大学形態機能病理学 小田義直先生、孝橋賢一先生に深謝致します。また、症例提示を快くご丁寧いただきました愛知がんセンター中央病院 (前 JCHO 滋賀病院外科) 安 炳九先生に厚く御礼申し上げます。

Abstract

Background : We encountered a case of low-grade fibromyxoid sarcoma (LGFMS) as a hybrid tumor with sclerosing epithelioid fibrosarcoma (SEF).

Case : A man in his 50 s presented to us with an axillary mass, which was removed by operation. The cytological features were as follows : atypical cells with spindle- or oval-shaped nuclei were found in a myxoid background that showed metachromasia on Giemsa staining. The cellularity of the clusters was not very high, and mitotic figures were unclear. We suspected that the mass was a benign, or at most low-grade malignant, mesenchymal tumor, but were unable to list possible histological types in the differential diagnosis. Finally, on histopathology, the tumor showed two histological types, both of which showed positive immunohistochemical staining for MUC4. The cytological features that we observed in this case were consistent with the diagnosis of LGFMS.

Conclusion : The histological features were reflected in the cytological findings of this case. Giemsa staining was helpful for the diagnosis of this condition. Thus, Giemsa staining, in addition to Papanicolaou staining, is useful for delineating the cytological features of soft tissue tumors.

文 献

- 1) Meis-Kindblom, J. M., Kindblom, L. G., Enzinger, F. M. Sclerosing epithelioid fibrosarcoma. A variant of fibrosarcoma simulating carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1995 ; 19 : 979-993.
- 2) Evans, H. L. Low-grade fibromyxoid sarcoma. A report of two

- metastasizing neoplasms having a deceptively benign appearance. *Am J Clin Pathol* 1987 ; 88 : 615-619.
- 3) Guillou, L., Benhattar, J., Gengler, C., Gallagher, G., Rnchére-Vince, D., Collin, F., et al. Translocation-positive low-grade fibromyxoid sarcoma : clinicopathologic and molecular analysis of a series expanding the morphologic spectrum and suggesting potential relationship to sclerosing epithelioid fibrosarcoma : a study from the French Sarcoma Group. *Am J Surg Pathol* 2007 ; 31 : 1387-1402.
 - 4) Fletcher, C. D. M., Bridge, J. A., Hogendoorn, P. C. W., et al., eds. *WHO Classification of Tumors of Soft Tissue and Bone*, 4th ed. Lyon : IARC Press : 2013. 95-98.
 - 5) Doyle, L. A., Möller, E., Dal Cin, P., Fletcher, C. D., Mertens, F., Hornick, J. L. MUC4 is a highly sensitive and specific marker for low-grade fibromyxoid sarcoma. *Am J Surg Pathol* 2011 : 35 : 733-741.
 - 6) Doyle, L. A., Wang, W. L., Dal Cin, P., Lopez-Terrada, D., Mertens, F., Lazar, A. J., et al. MUC4 is s sensitive and extremely useful marker for sclerosing epithelioid fibrosarcoma : association with FUS gene rearrangement. *Am J Surg Pathol* 2012 ; 36 : 1444-1451.
 - 7) 日本整形学会 骨・軟部腫瘍委員会, 編. 整形外科・病理悪性軟部腫瘍取扱い規約 第3版. 東京: 金原出版: 2002. 116-119.
 - 8) 松山篤二, 久岡正典. 低悪性度線維粘液性腫瘍と硬化性類上皮線維肉腫. *病理と臨* 2016 ; 34 (6) : 590-594.
 - 9) Antonescu, C. R., Rosenblum, M. K., Pereira, P., Nascimento, A. G., Woodruff, J. M. Sclerosing epithelioid fibrosarcoma : a study of 16 cases and confirmation of a clinicopathologically distinct tumor. *Am J Surg Pathol* 2001 ; 25 : 699-709.
 - 10) Evans, H. L. Low-grade fibromyxoid sarcoma : a clinicopathologic study of 33 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 2011 ; 35 : 1450-1462.
-

症 例

梗塞様壊死を伴った顎下腺多形腺腫の1例

鶴野 由華¹⁾ 木村 芳三²⁾ 塚本 孝久¹⁾ 長山 大輔¹⁾
 大田 桂子¹⁾ 塩賀 太郎²⁾ 杉田 保雄³⁾ 檜垣 浩一²⁾

社会医療法人雪の聖母会聖マリア病院病理細胞診¹⁾, 同 病理診断科²⁾, 同 脳神経センター脳神経病理³⁾

背景：壊死を伴う唾液腺多形腺腫はまれであり，細胞診にて悪性腫瘍と誤診されやすい腫瘍の一つである。今回われわれは梗塞様壊死を伴った顎下腺多形腺腫の1例を経験したので，その細胞像を中心に文献的考察を加え報告する。

症例：40歳代，男性。左顎下部のしこりを触知し，徐々に増大，圧痛を認めた。超音波検査にて悪性が疑われ，続いて穿刺吸引細胞診（FNA）が施行された。FNAでは多量の壊死物質や炎症細胞とともに，多数の大型異型細胞や裸核細胞，多核細胞が出現し，明らかな粘液腫様間質は認められず，悪性腫瘍も否定できなかった。治療と診断の目的で左顎下腺全摘出術が施行された。腫瘍は約13mm大で，腫瘍中心部に広範な凝固壊死と膿瘍形成を認め，周囲に硝子様変性を示す器質化巣や線維性結合組織が認められた。辺縁の一部に上皮様ないし筋上皮様細胞が索状，小胞巣状，腺管状などを呈し増殖しており，梗塞様の著明な壊死および器質化巣を伴った多形腺腫と診断した。

結論：本例は，壊死物質や反応性異型を伴う多数の組織球や線維芽細胞が出現し，悪性腫瘍を否定できなかった。梗塞性変化による細胞像を理解し，慎重に良・悪性の診断を行う必要があると考える。

Key words : Pleomorphic adenoma, Cytology, Necrosis, Submandibular gland, Case report

I. はじめに

多形腺腫は全唾液腺腫瘍の中で最も頻度が高い良性腫瘍である¹⁾。その細胞像は多彩であり，管腔上皮細胞や粘液腫瘍間質とともに，さまざまな形態を示す腫瘍性筋上皮細胞が種々の割合で見られる²⁾。また，多形腺腫はまれに梗

塞を思わせる広範な壊死を伴うこともあり²⁾，そのような梗塞性変化を伴った多形腺腫の細胞像は悪性腫瘍と誤診されやすい。今回われわれは，梗塞様壊死を伴った顎下腺多形腺腫の1例を経験したので，その細胞像を中心に文献的考察を加え報告する。

II. 症 例

患 者：40歳代，男性。

主 訴：圧痛を伴う左顎下部腫瘍。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

現病歴：数年前に左顎下部にしこりを触知し，徐々に増大し圧痛を認めるようになった。近医を受診し，精査目的に当院の耳鼻咽喉科に紹介受診となった。当院で画像検査および細胞診検査を施行後，左顎下腺全摘出術が施行された。

画像診断：超音波検査にて，左顎下腺に境界一部不明瞭な低エコー腫瘍を認めた。内部は不均一で石灰化を疑う点状高エコーを認め，悪性腫瘍を否定できなかった(Photo. 1)。

A case of pleomorphic adenoma of the submandibular gland with infarct-like necrosis

Yuka TSURUNO¹⁾, C. T., J. S. C., Yoshizo KIMURA²⁾, M. D., Takahisa TSUKAMOTO¹⁾, C. T., I. A. C., Daisuke NAGAYAMA¹⁾, C. T., I. A. C., Keiko OTA¹⁾, C. T., I. A. C., Taro SHIOGA²⁾, M. D., Yasuo SUGITA³⁾, M. D., Koichi HIGAKI²⁾, M. D.

¹⁾Department of Pathology and Cytology, ²⁾Department of Diagnostic Pathology, ³⁾Neurology Center Neuropathology, St. Mary's Hospital

論文別刷請求先 〒830-8543 福岡県久留米市津福本町422

社会医療法人雪の聖母会聖マリア病院病理細胞診 鶴野由華

令和2年7月21日受付

令和2年8月13日受理

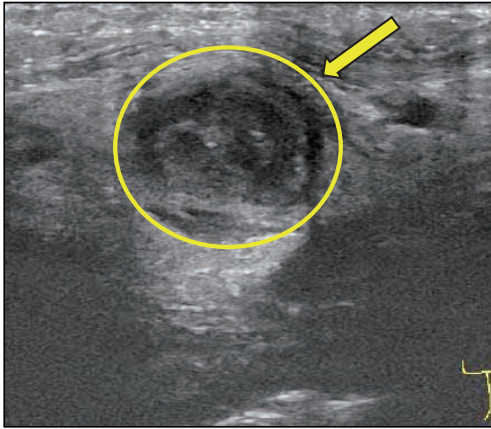


Photo. 1 Ultrasonography
A hypoechoic mass with an irregular margin (arrow and circle) is observed in the left submandibular gland.

III. 穿刺吸引細胞所見

多量の壊死物質やリンパ球主体の炎症細胞とともに、核異型の強い、一部にいびつな形状を呈する大型細胞を孤立性に多数認めた (Photo. 2a, b). 細胞質は辺縁不明瞭で、核クロマチンは微細顆粒状、核小体を1~数個認めた (Photo. 2c). また、変性し核融解した細胞や裸核細胞、多核細胞も多く認めた. May-Giemsa 染色でも、同様に大型異型細胞を認めたが、変性が強く核クロマチン構造は不明瞭であった (Photo. 2d). また、明らかな粘液腫様間質を伴う異染性は認めなかった. 以上の所見より、壊死物質と大型異型細胞の存在から、組織型は不明確ながら悪性腫瘍を否定できず、悪性疑いと診断し、臨床医に病理組織学的

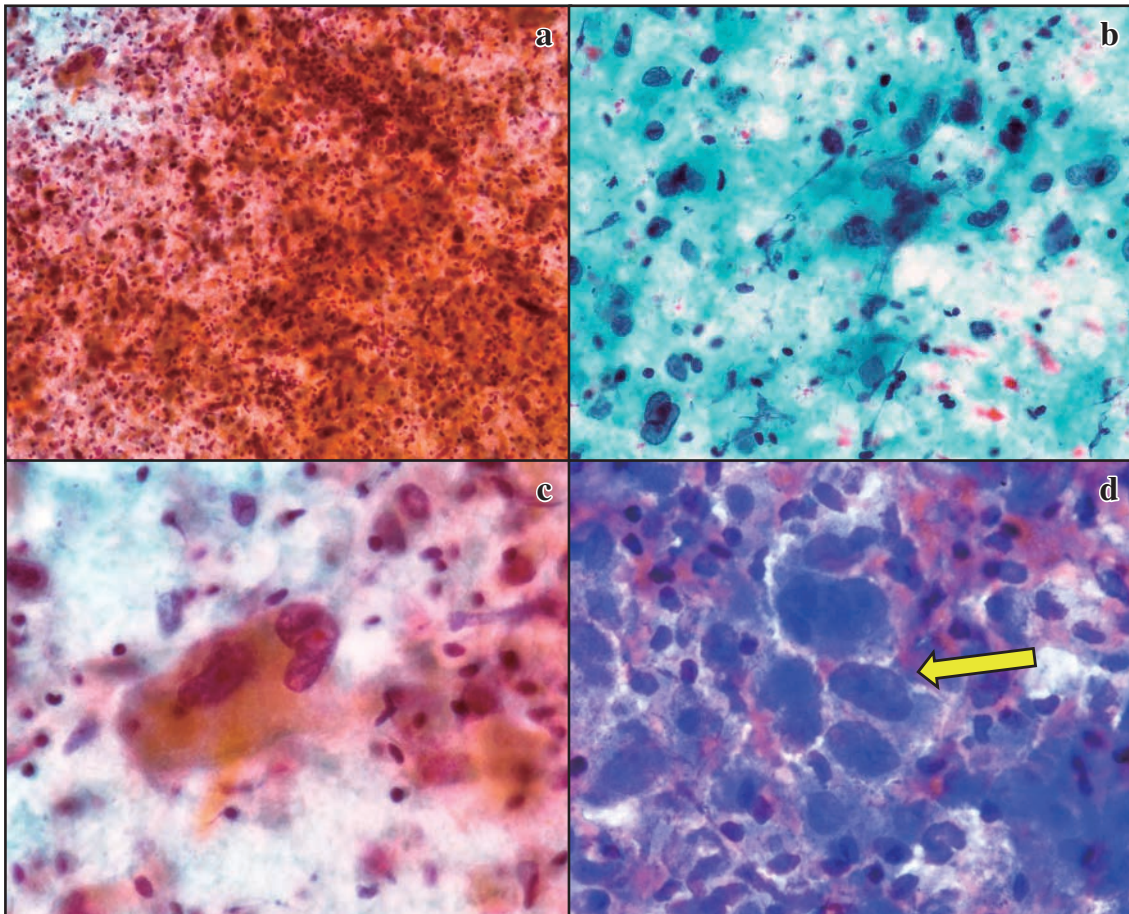


Photo. 2 Cytological findings
a, b : Numerous large atypical cells dispersed singly are observed. A large amount of necrosis and inflammatory cells are seen in the background (a : Pap. staining, $\times 10$; b : Pap. staining, $\times 20$).
c : Large cells showing unclear cytoplasmic borders, marked nuclear atypia, fine nuclear chromatin, and prominent nucleoli (Pap. staining, $\times 40$).
d : The large atypical cells show marked degeneration and the nuclear chromatin is unclear (arrow) (M. G. staining, $\times 40$).

検索を勧めた。

IV. 病理組織所見

摘出された腫瘍は径13×10 mm大で、剖面は白色～黄色充実性であった (Photo. 3)。組織像では、腫瘍中心部に広範な凝固壊死と膿瘍形成を認め、周囲に硝子様変性を示す

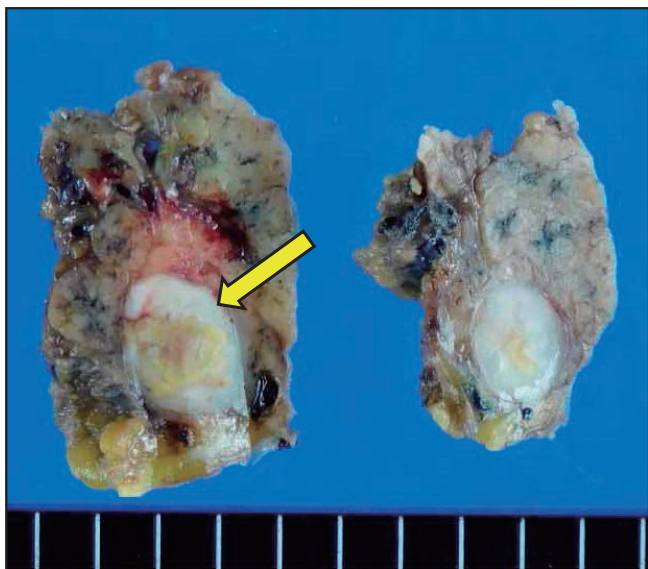


Photo. 3 Macroscopic findings
Cut-section of the tumor showing a white to yellow solid tumor with clear margins (arrow).

器質化巣や線維性結合組織が認められた (Photo. 4a)。粘液基質は確認できなかったが、辺縁の一部に上皮様ないし筋上皮様細胞からなる索状、小胞巣状、腺管状の構造がみられた (Photo. 4b, c)。線維性結合組織には、CD68 陽性を示す大型の組織球や線維芽細胞、多核細胞を認め (Photo. 5)、それらの細胞が、細胞診でみられた異型細胞と考えられた。腫瘍瘢痕化領域の最外層の一部に2相性を保った腺管の内層細胞が異型を呈しており、多形腺腫由来上皮内癌との鑑別のため免疫組織化学的染色を施行した。異型を呈する腺管の内層細胞は、Androgen receptor 70%, p53 80%の割合で軽度～中等度陽性であったが、HER2は陰性であった。また、多形腺腫由来癌ではMIB-1標識率は10%以上認められるが³⁾、本例のMIB-1標識率は5%であり、反応性異型と考えられた。以上より梗塞様の著明な壊死および器質化巣を伴った多形腺腫と診断した。

V. 考 察

多形腺腫は唾液腺腫瘍の中で最も高頻度に見られる良性腫瘍であり¹⁾、顎下腺腫瘍全体では約60%以上を多形腺腫が占める⁴⁻⁶⁾。

典型的な多形腺腫では、管腔上皮細胞と腫瘍性筋上皮細胞が形成する2相性腺管と、腺管周囲から間質内へと増殖する腫瘍性筋上皮細胞および線維性あるいは粘液腫様間質が混在する²⁾。腫瘍内で多彩性を認めるため、穿刺吸引細胞診では穿刺部位により細胞所見が異なる可能性がある。

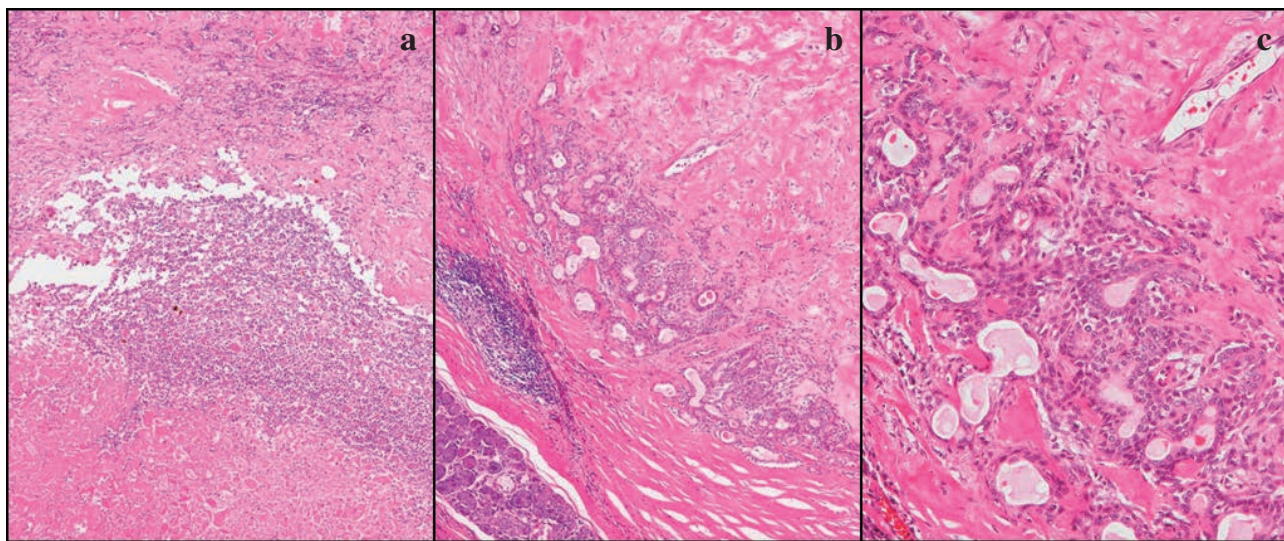


Photo. 4 Microscopic findings
a : Extensive coagulative necrosis and abscess formation are observed at the center of the tumor. Organization and fibrous connective tissue are seen around the tumor (HE staining, ×4).
b, c : The periphery of the tumor showing structures composed of epithelial and myoepithelial cells, exhibiting cord-like, nest-like, glandular or tubular arrangement (b : HE staining, ×4 ; c : HE staining, ×10).

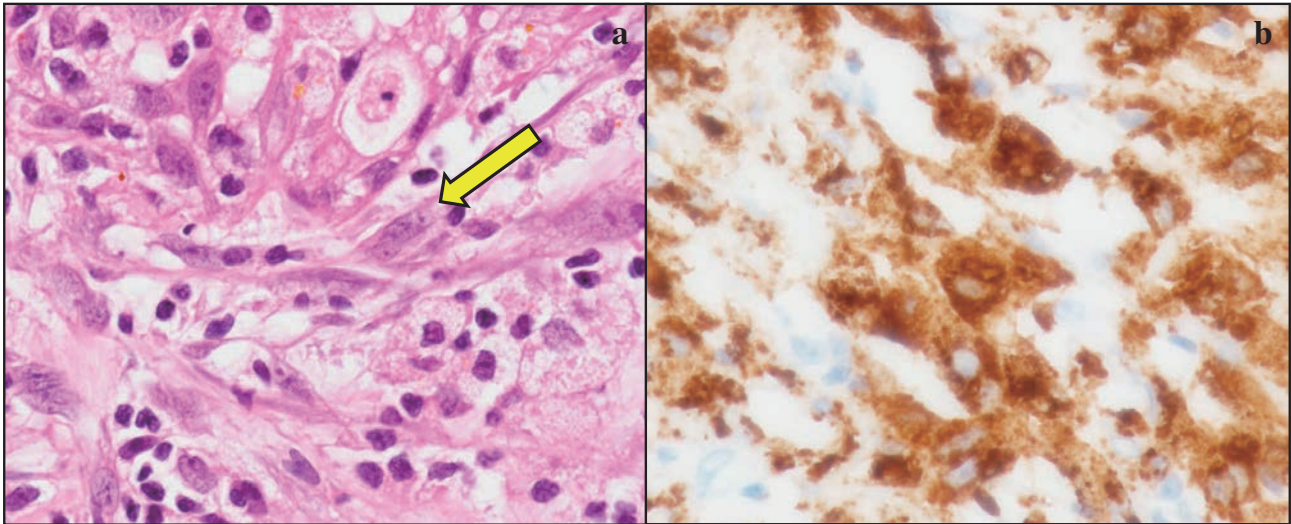


Photo. 5 Microscopic findings

a : The histiocyte cells (arrow) in the area of xanthogranulomatous change (HE staining, $\times 40$).

b : The histiocyte cells in the area of xanthogranulomatous change are positive for CD68 (Immunohistochemical staining, $\times 40$).

しかしながら、壊死を伴った多形腺腫はまれであり、穿刺吸引細胞診が契機となり壊死が発生した症例を除くと、大唾液腺においてはわれわれが医学中央雑誌やJ-STAGE、Pubmedにて検索した範囲では9例のみであった⁷⁻¹⁵⁾。9例のうち腫瘍切除直前に穿刺吸引細胞診が施行された5例^{7,8,12,13,15)}はいずれも、壊死の出現により悪性腫瘍を否定できなかったと報告している。また、壊死のほかに悪性を疑った細胞所見として、石原ら¹⁵⁾は核分裂像の目立つ紡錘形細胞の出現、Layfieldら⁷⁾やBehzatogluら¹²⁾は、異型扁平上皮細胞の出現を報告しているが、本例では核分裂像の目立つ紡錘形細胞や異型扁平上皮細胞の出現は認められなかった。本例の細胞像で、悪性腫瘍を否定できなかった所見として、①多量の壊死の出現、②壊死や炎症産物に混在した異型の強い大型細胞の出現、③通常多形腺腫で認められる管腔上皮細胞と腫瘍性筋上皮細胞集塊や粘液腫様間質を認めなかったことなどが挙げられる。

多形腺腫やワルチン腫瘍のほか、種々の唾液腺腫瘍には、まれに梗塞様の広範な壊死を伴うことがある²⁾。多くの場合は穿刺吸引細胞診の影響と考えられているが、さらにまれには穿刺の影響ではなく、自発的な変化としてそのような像を生じることがある²⁾。先に挙げた9例は過去に穿刺や生検の既往歴はなく、壊死の発生原因が不明であったと報告している⁷⁻¹⁵⁾。本例も、当院での穿刺吸引細胞診施行前に穿刺や生検の既往歴はなく、外科的侵襲などによる壊死は考えにくい。壊死の発生原因として、Chenら¹¹⁾やBehzatogluら¹²⁾は腫瘍による血流の制限、外傷や薬による血管狭窄、血栓に伴う血管病変などのいくつかの原因を報

告している。しかしながら、本例は壊死の発生原因となるような外傷歴や薬剤使用歴、治療歴は明らかでなく、壊死の原因は特定できなかった。

本腫瘍の病理組織像を検討すると、大部分は壊死、膿瘍、器質化巣からなり、多形腺腫成分は辺縁の一部にみられるのみであった。また、粘液腫様間質は認めなかった。そのため、穿刺吸引の際に、通常多形腺腫にみられる管腔上皮細胞や腫瘍性筋上皮細胞集塊などは採取されておらず、粘液腫様間質に伴う異染性も認めなかったことが、診断をさらに困難にしたと考える。

また、細胞診にみられた大型異型細胞については、組織像から腫瘍中心部の黄色肉芽腫様の領域に含まれる組織球や線維芽細胞と考えられた。細胞診断の際に、いびつな核や裸核、多核などさまざまな形状を呈する細胞を組織球や線維芽細胞と推定することができず、上皮性腫瘍細胞もしくは非上皮性腫瘍細胞と認識したものと考える。

本例は、梗塞性変化の二次的な変化として組織球や線維芽細胞に反応性異型が認められた。細胞診において、壊死や異型細胞の存在は悪性を示唆する所見であるが、梗塞性変化による場合があることを念頭におき、慎重な判断が必要であると考ええる。

VI. 結 語

本例は、穿刺吸引細胞診にて壊死物質や反応性異型を伴う多数の組織球や線維芽細胞が出現し、悪性腫瘍を否定できなかった。梗塞性変化による細胞像を理解し、慎重に

良・悪性の診断を行う必要があると考える。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第58回日本臨床細胞学会秋期大会において発表した(2019年11月)。

謝辞 症例検討に際し、ご指導いただきました地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター病理・細胞診断科 原田博史先生に深謝いたします。

Abstract

Background : Pleomorphic adenoma of the salivary gland associated with necrosis is rare. Findings of fine-needle aspiration (FNA) cytology in one such case is reported.

Case : A male patient in his 40's presented with the complaints of swelling and pain in the left submandibular gland. Findings of ultrasonography were suggestive of malignancy. FNA showed numerous large cells with nuclear atypia, naked nuclei and multinucleated cells in the background of a large amount of necrosis and inflammation. However, no myxomatous stroma was found. Therefore, malignancy could not be ruled out. Extensive coagulative necrosis and abscess formation were observed at the center of the tumor. In addition, organization and fibrous connective tissue were seen around the tumor. In a part of the margin of the tumor, structures composed of epithelial or myoepithelial cells were observed which showed cord-like, nest-like, glandular or tubular arrangement. Based on the findings, the tumor was diagnosed as a pleomorphic adenoma with a large area of infarct-like necrosis.

Conclusion : In this case, the possibility of malignant tumor could not be ruled out because of the presence of necrosis, and histiocytes/fibroblasts with reactive atypia. Cytologists should be aware of the cytological findings associated with infarct-like changes of a tumor and exercise adequate caution while diagnosing a tumor as benign or malignant.

文 献

- 1) 原田博史, 久山佳代, 加藤 拓, 河原明彦. 唾液腺病変の病理組織と細胞診. 太田秀一, 監修. 山本浩嗣, 福成信博, 亀山香織, 北村隆司, 編. 頭頸部・口腔細胞診アトラス. 東京: 医療科学社; 2009. 104.
- 2) 原田博史, 河原明彦. 唾液腺腫瘍の組織診・細胞診 コンサルテーション症例に学ぶ実践的診断法. 東京: メジカルビュー社; 2018. 42-43, 53, 55.
- 3) 山元英崇. 多形腺腫由来癌. 森永正二郎, 高田 隆, 長尾俊孝, 編. 腫瘍病理鑑別アトラス頭頸部腫瘍 I 唾液腺腫瘍. 東京: 文光堂; 2015. 100.
- 4) 井上庸夫, 江口智徳, 山口晋太郎, 徳丸晶子, 大出茂典, 渡辺建介. 大唾液腺腫瘍 198 例の臨床検討. 耳鼻臨床 2008; 101: 107-113.
- 5) 小野智裕, 嶋根俊和, 江川峻哉, 森 智昭, 三邊武幸. 当科における顎下腺腫瘍の検討. 耳鼻展望 2010; 53: 121-125.
- 6) 松吉秀武, 蓑田涼生, 湯本英二. 顎下腺腫瘍についての臨床像および診断・治療に関する検討. 頭頸部外科 2006; 16: 69-76.
- 7) Layfield, L. J., Reznicek, M., Lowe, M., Bottles, K. Spontaneous infarction of a parotid gland pleomorphic adenoma: report of a case with cytologic and radiographic overlap with a primary salivary gland malignancy. Acta Cytol 1992; 36: 381-386.
- 8) Allen, C. M., Damm, D., Neville, B., Robu, B., Page, D., Dwight, R. W. Necrosis in benign salivary neoplasms: not necessarily a sign of malignant transformation. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1994; 78: 455-461.
- 9) 伊藤慈秀, 清水道生. 高度の壊死を伴った良性多形腺腫の 1 例. 岡山外科病理雑誌 1995; 32: 64-65.
- 10) 山内友江, 亀山香織, 草刈 悟, 阿部 仁, 内田光子, 小川都・ほか. 広範な凝固壊死を伴った耳下腺多形腺腫の 1 例. 日臨細胞会誌 1999; 38: 89-92.
- 11) Chen, Y. K., Lin, C. C., Lai, S., Chen, C. H., Wang, W. C., Lin, Y. R., et al. Pleomorphic adenoma with extensive necrosis: Report of two cases. Oral Dis 2004; 10: 54-59.
- 12) Behzatoglu, K., Bahadir, B., Huq, G. E., Kaplan, H. H. Spontaneous infarction of a pleomorphic adenoma in parotid gland: diagnostic problems and review. Diagn Cytopathol 2005; 32: 367-369.
- 13) Fulciniti, F., Losito, N. S., Botti, G., Manola, M., Lonna, F. Spontaneous infarction of pleomorphic adenoma: report of a case simulating malignancy on fine-needle cytology sample. Diagn Cytopathol 2010; 38: 430-434.
- 14) 荘司洋文, 柳下秀郎, 藤野能成, 柳下寿郎, 白川正順, 足立雅利. 広範な変性壊死を伴った顎下腺多形腺腫の 1 例. 日本口腔外科学会雑誌 2010; 56: 256-260.
- 15) 石原光浩, 本田由美, 徳永英博, 田上さやか, 下田 環, 猪山賢一. 壊死を伴った耳下腺多形腺腫の 1 例. 日臨細胞会誌 2012; 51: 360-363.

症 例

術中腹水中に印環細胞が出現し，胃癌との鑑別が困難であった
浸潤性小葉癌大網転移の1例

水口 聖哉¹⁾ 湊 宏²⁾ 黒川 綾子¹⁾ 大西 博人¹⁾
 新谷 慶幸¹⁾ 吉谷 久子¹⁾ ニッ谷千鶴²⁾ 片柳 和義²⁾
 車谷 宏²⁾

石川県立中央病院医療技術部検査室¹⁾，同 病理診断科²⁾

背景：浸潤性小葉癌は細胞質内に粘液を有し，印環細胞の像を呈することがあり，その転移は胃癌との鑑別が問題となることがある。今回われわれは，腹水中に印環細胞が出現した浸潤性小葉癌の1例を報告する。

症例：50歳代，女性。4年前に他院にて乳癌の手術歴あり。腹部膨満感を主訴として当院を受診し，内視鏡および腹部CTにより4型胃癌，腹水貯留，癌性腹膜炎が疑われた。審査腹腔鏡が施行され，術中に腹水と大網が採取された。腹水細胞診では，単一を主体とする粘液空胞を有する印環細胞が散見された。異型細胞は線状配列を示し，N/C比が高く小型均一であった。ライトグリーン好性の細胞質を有し，微細クロマチン増量，腫大した核小体を有し，低分化腺癌と診断された。大網にも低分化腺癌の転移を認め，免疫染色ではestrogen receptor (ER)とGATA binding protein 3 (GATA-3)が陽性で，epithelial-cadherin (E-cadherin)は陰性であった。他院の乳癌手術標本は大網の組織像と類似しており，浸潤性小葉癌の転移と診断された。

結論：腹水細胞診において，出現細胞に線状配列がみられたり，多形性に乏しく，小型で単空胞細胞が主体であったりした場合には，浸潤性小葉癌の転移の可能性を考え，臨床所見を確認する契機になりうるものと考えられる。

Key words : Invasive lobular carcinoma, Cytology, Ascites, Gastric metastasis, Signet ring cell

I. はじめに

浸潤性小葉癌は全乳癌の5~15%を占め¹⁾，浸潤性乳管癌と比較して骨，婦人科臓器，腹膜，後腹膜，消化管に転移しやすい傾向にある²⁾。腹腔内の転移巣では時に印環細胞の像を示し，胃癌との鑑別が問題となることがある。腹水中に出現した浸潤性小葉癌の細胞形態学的な検討を含んだ報告は少なく，反応性中皮細胞との鑑別に関する報告はみられたが³⁾，胃癌との鑑別についての報告はわれわれが調べたかぎりみられなかった。今回われわれは，腹水中に印環細胞が出現し，胃癌との鑑別が困難であった浸潤性小葉癌の1例に関して，細胞形態学的な鑑別点を中心に文献的考察を加えて報告する。

A case of metastatic invasive lobular carcinoma of the greater omentum with signet ring cells in the ascitic fluid, which was difficult to distinguish from gastric cancer

Seiya MIZUGUCHI¹⁾, C. T., J. S. C., Hiroshi MINATO²⁾, M. D., Ayako KUROKAWA¹⁾, C. T., J. S. C., Hiroto ONISHI¹⁾, C. T., J. S. C., Yoshiyuki SHINYA¹⁾, C. T., J. S. C., Hisako YOSHITANI¹⁾, C. T., J. S. C., Chizuru FUTATSUYA²⁾, M. D., Kazuyoshi KATAYANAGI²⁾, M. D., Hiroshi KURUMAYA²⁾, M. D.

¹⁾Department of Clinical Laboratory, ²⁾Department of Diagnostic Pathology, Ishikawa Prefectural Central Hospital

論文別刷請求先 〒920-8530 石川県金沢市鞍月東2の1 石川県立中央病院医療技術部検査室 水口聖哉

令和2年11月11日受理

令和2年12月18日受理

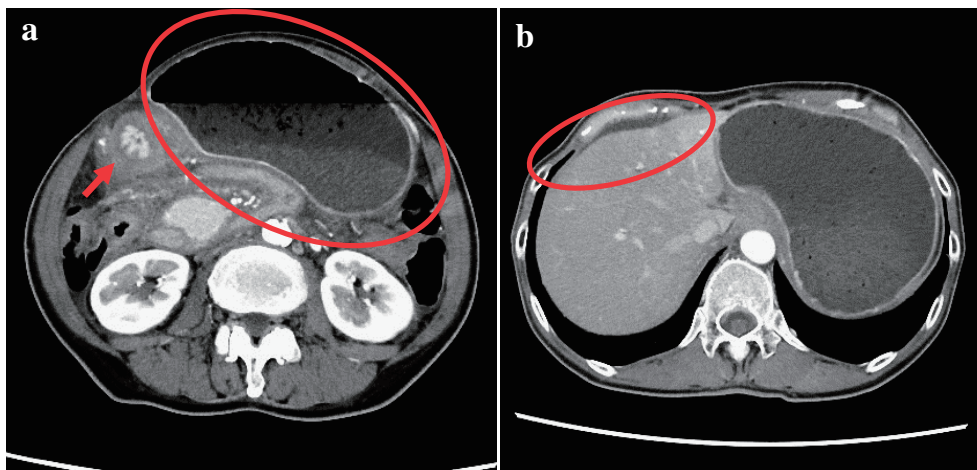


Photo. 1 Abdominal CT findings
 a : Abdominal CT showing marked gastric dilatation (circle) and thickening of the wall of the gastric antrum (arrow). b : Abdominal CT showing ascites (circle).

II. 症 例

50歳代, 女性, 4年前に他院にて乳癌の手術歴あり. 腹部膨満感を主訴に当院を受診した. 腹部CTにて胃の著明な拡張, 胃前庭部から体部小弯側に粘膜下を中心とした壁肥厚 (Photo. 1a), 腹水貯留 (Photo. 1b) を指摘された. FDG-PETでは, 胃前庭部にやや不均一な軽度の集積を認めたが, 他臓器への異常集積はみられなかった. 内視鏡検査では, 胃前庭部全周の壁肥厚と伸展不良, 幽門輪の狭窄を認め, 4型胃癌が疑われた. 画像的, 内視鏡的に, 胃に腫瘍が存在することは明らかであったが, 粘膜下を進展する腫瘍であり, 胃生検やendoscopic mucosal resection (EMR)を施行したが, 検体内に癌の所見は認められなかった. 審査腹腔鏡により腹水と大網が採取され, とともに低分化腺癌と術中迅速診断された. その後, 化学療法やホルモン療法が施行され, 8ヵ月後現在, 経過観察中である.

III. 細胞学的所見

術中腹水細胞診では, 組織球やリンパ球などの炎症細胞を背景に, 孤在性から小集塊状に異型細胞を認めた. 異型細胞はN/C比が高く, 小型均一であった. 粘液により核が圧排された印環細胞様の異型細胞が散見された (Photo. 2a). 一部に線状配列を示唆する像がみられ, ライトグリーン好性の細胞質を有し, 微細クロマチン増量, 腫大した核小体を有していた (Photo. 2b). 以上の所見より, 低分化腺癌と診断された.

IV. 組織学的所見

大網は, 腹水細胞診と同様に低分化腺癌と診断された. 組織学的に, 異型細胞は線状配列を示し, 原発性胃癌と比較して小型均一な細胞増殖であった (Photo. 3) ことから既往歴を確認した. 4年前に他院にて乳癌の手術歴があったことが確認され, 大網腫瘍の免疫染色と手術標本の取り寄せを行った. 免疫染色では, estrogen receptor (ER) と GATA binding protein 3 (GATA-3) が陽性で, epithelial-cadherin (E-cadherin) は陰性であった. 他院の乳癌手術標本では, 線状, 孤立性に増殖する腺癌を認め, 大網の組織像と類似していた. 以上の所見を踏まえて, 大網にみられた腺癌は浸潤性小葉癌の転移と診断された.

V. 腹水における胃癌由来細胞との細胞学的比較検討

Clinton らが行った組織形態学的な検討⁴⁾を参考に, ①線状配列の有無, ②核の多形性の有無, ③核の長径, ④空胞を有する細胞における多空胞細胞の割合について, 本例 (invasive lobular carcinoma : ILC) と当院にて胃原発低分化腺癌 (poorly differentiated gastric adenocarcinoma : PDGA) と診断された3例の腹水細胞診検体においてそれぞれ比較検討を行った. その結果を Table 1 に示す.

①線状配列に関しては, ILCで散見されたが, PDGAの3例では認められなかった. ②核の多形性は, 大型核で多核や核のくびれなどの強い核異型を伴うものと定義して検討を行った (Photo. 4). その結果, ILCにおいて腫瘍細胞は比較的均一な類円形核で多形性はみられなかったが,

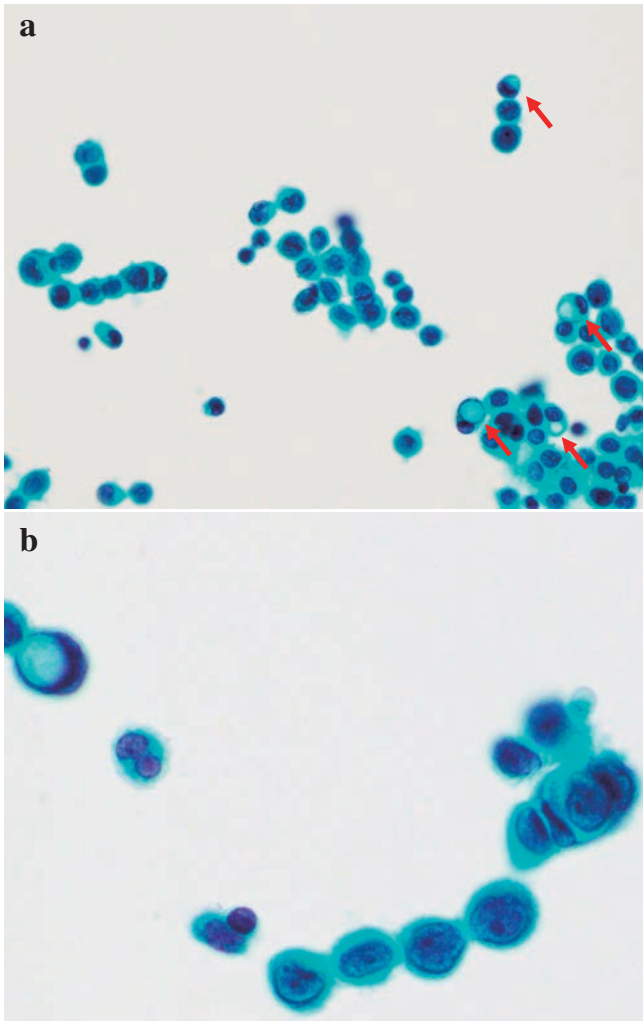


Photo. 2 Cytologic findings of the intraoperative ascites
 a : Atypical cells showing a high N/C ratio, and small and uniform nuclei. Signet ring cells with intracytoplasmic mucin are observed (arrows) (Papanicolaou staining, $\times 40$). b : Atypical cells showing linear arrays or "indian-files", with increased fine chromatin and distinct nucleoli (Papanicolaou staining, $\times 100$).

PDGAの3例ではいずれも多形性がみられた。③核の長径は、各症例500個の腫瘍細胞の核長径を計測し、中央値、標準偏差、最小値、最大値を算出した。計測には cellSens software (Olympus, Tokyo) を用いた。Table 1 に示したように、ILCのほうが長径は小さく、PDGA各3例との間には有意差がみられた (Mann-Whitney の U 検定, $p < 0.001$)。標準偏差や最小値-最大値の幅も ILC のほうが小さかった。④空胞を有する細胞における多空胞細胞の割合は、それぞれの症例で空胞を有する細胞を200細胞カウントし、1個のみの空胞がみられる単一空胞細胞と複数の空胞を有する多空胞細胞 (Photo. 5) の個数をそれぞれカ

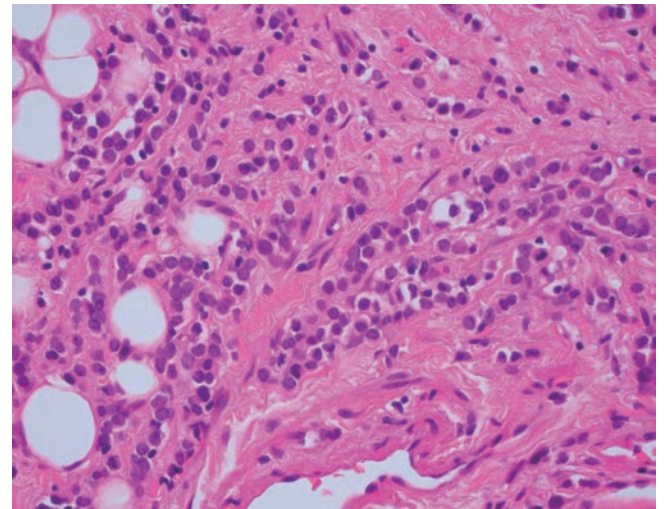


Photo. 3 Histologic findings of the greater omentum
 Tumor cells showing linear arrays in the fibrous stroma. The tumor cells have small and uniform nuclei (HE staining, $\times 40$).

ウントした。その結果、ILCのほうがPDGAと比較して多空胞細胞の割合は少なく、PDGA各3例との間には有意差が認められた (カイ二乗検定, $p < 0.001$) (Table 1)。

VI. 考 察

ILCの胃転移は、臨床的、画像的、病理学的に原発性胃癌との鑑別が困難なことがあり⁵⁾、本例においても、両者を鑑別しうる特異的な臨床症状や画像所見はみられなかった。また、腫瘍が粘膜下に局限していたため、生検やEMRでは腫瘍が採取されなかったが、臨床経過、画像所見、内視鏡所見、既往の乳癌の手術標本や免疫染色を含めた大網の組織学的所見などを総合的に踏まえて、高い可能性で浸潤性小葉癌が胃へ転移していたと考えられた。

乳癌の胃転移症例では、初回の胃生検の約半数で腫瘍細胞が確認されなかったと報告されている⁵⁾。仮に十分な腫瘍細胞が採取されていても原発性胃癌と形態学的に類似する症例も存在し、生検では誤って胃癌と診断されることもありうる。

ILCは浸潤性乳管癌と比較して消化管への転移の割合が多いことが知られており、乳癌胃転移の中でILCが占める割合は、70~97%と報告されている^{6,7)}。女性の腹水中に出現した悪性腫瘍の由来はミューラー管由来臓器(56%)、乳腺(16%)、消化管(9%)の順に多く、乳癌のうちILC成分が認められた症例が約45%(13/29)との報告がある⁸⁾。

胃転移を伴うILC症例において、多少にかかわらず胃生検に印環細胞を認めた症例は約92%であったという報告

Table 1 Cytomorphological comparison between invasive lobular carcinoma and poorly differentiated gastric adenocarcinomas

	ILC	PDGA		
		Case 1	Case 2	Case 3
Single-file linear cord pattern	+	-	-	-
Nuclear pleomorphism	-	+	+	+
Median of nuclear size (μm)	8.15	10.05	10.39	11.62
(SD, Min-Max)	(1.19, 5.21-12.90)	(1.28, 7.02-16.16)	(1.79, 6.49-22.35)	(2.62, 6.12-25.34)
p		<0.001	<0.001	<0.001
Signet ring-like cells				
Univacuolated cells (n)	191	153	109	166
Multivacuolated cells (n)	9	47	91	34
p		<0.001	<0.001	<0.001

ILC : invasive lobular carcinoma ; PDGA : poorly differentiated gastric adenocarcinoma ; SD : standard deviation ; Min : minimum value ; Max : maximum value

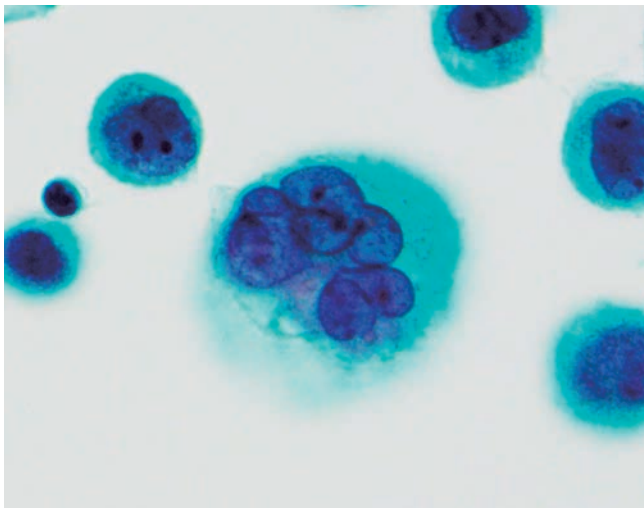


Photo. 4 Ascites in poorly differentiated gastric adenocarcinoma showing pleomorphic cells with multinucleated and cleaved nuclei (Papanicolaou staining, $\times 100$).

がある⁹⁾。印環細胞が出現する腫瘍は、消化管由来のことが多いが、乳腺、肺、睪、胆管、ミューラー管由来臓器のこともある¹⁰⁾ので、腹水中に印環細胞が出現した際は、消化管以外の原発の可能性も念頭におくべきである。

ILC の胃転移症例における胃癌との病理学的鑑別において、免疫組織化学的な検討が有用である。胃、小腸、大腸を含む消化管検体における検討では、転移性 ILC 28 例において ER が 81%、GATA-3 が 85% の症例で陽性を示したと報告されている⁴⁾。一方で、PDGA について各 44 例、32 例で同様の検討を行った報告では、両者ともすべての症例で ER と GATA-3 は陰性を示した^{4,10)}。腹水細胞診についても両者の鑑別にはセルブロックなどによる免疫染色が有用であると考えられるが、細胞量が少なく追加の検討ができない際には、細胞形態学的な鑑別が必要となる。Clinton らの

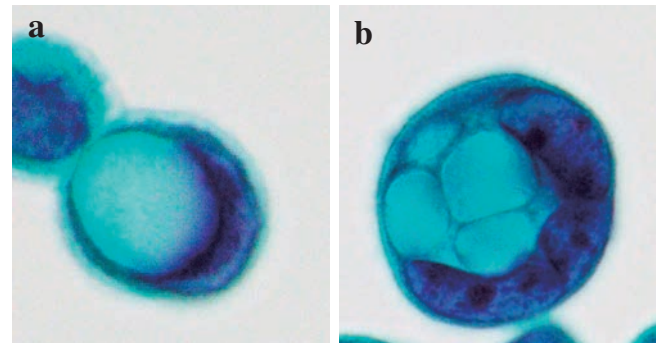


Photo. 5 Vacuoles seen in the signet ring-like cells
a : Univacuolated cells seen in invasive lobular carcinoma (Papanicolaou staining, $\times 100$). b : Multivacuolated cells seen in poorly differentiated gastric adenocarcinoma (Papanicolaou staining, $\times 100$).

組織検体を用いた検討⁴⁾では、われわれが参考にした検討項目のほかに、腫瘍細胞の浸潤部位や組織構築などの細胞診検体による評価が難しい項目でも比較検討を行っており、転移性 ILC では粘膜固有層浅層への浸潤や線状配列が多くみられる一方で、胃原発低分化腺癌では粘膜全層への浸潤や胞巣状やシート状、もしくは吻合状に出現することが多いことなどを報告している。細胞学的な検討においては、転移性 ILC では核の多形性や腫大のない均質な腫瘍細胞がみられることが特徴的であり、PDGA では腫大した核や多空胞を伴う多形性細胞の出現が特徴的であると報告している⁴⁾。われわれは腹水中の ILC および PDGA の細胞像を比較し、細胞形態学的な鑑別点について検討を行った。その結果、ILC は PDGA よりも小型核を有していることが示された。われわれが調べたかぎり、細胞診による ILC と PDGA の核の大きさの比較について述べられている報告はない。組織学的に転移性 ILC と PDGA の核の大きさを比較した検討では、腫瘍細胞の核がリンパ球の核の 4 倍より大

きい症例と4倍以下の症例で分けたところ、転移性 ILC ではリンパ球の核の4倍以下の症例が96% (27/28) を占めたのに対して、PDGAでは30% (13/44) であり、ILCはPDGAよりも核が小さい傾向にあると報告されており⁴⁾、今回の検討でも同様な結果が得られた。また、ILCは組織学的に線状配列を示すことがよく知られているが、腹水細胞診においても線状配列の有無がPDGAとの鑑別に有用であると考えられた。さらに、ILCはPDGAに比べて多形性に乏しく、比較的均一な細胞であることも有用な鑑別点であった。Clintonら⁴⁾の報告では、ILCの胃転移症例で見られる印環細胞の中に多空胞細胞は認められなかったと報告しているが、われわれの検討では腹水中のILCで見られた空胞を有する細胞中の4.5%が多空胞細胞であった。一方で、PDGAでは空胞を有する細胞中の多空胞細胞が平均29%を占め、多空胞細胞の割合が両者を鑑別する上で重要な所見になりうると考えられた。

ILCが胃に転移した際の治療は、外科的切除よりも化学療法やホルモン療法が推奨されている⁵⁾。一般的に予後は不良であるが、化学療法やホルモン療法が30~50%の患者に緩和効果があったとの報告がある⁵⁾。腹水中のILCを正しく診断することで、患者への適切な治療に寄与できると考えられる。

本例のように胃に腫瘍がみられ、腹水中に印環細胞様細胞が出現しても胃癌以外の可能性もある。出現細胞に線状配列を伴い、多形性に乏しく、小型で単空胞細胞が主体の場合にはILCの転移の可能性がある。これらの所見に注目することで、ILCの転移を正しく診断する契機になりうるものと考えられた。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Background : Invasive lobular carcinoma sometimes presents cytologically with cells containing intracytoplasmic mucin and having signet ring cell-like features. Metastases from invasive lobular carcinoma may be difficult to distinguish from primary gastric carcinoma. We report a case of invasive lobular carcinoma in which ascitic fluid showed cells with signet ring cell-like features.

Case : A woman in her 50s, who had undergone surgery for breast cancer at another hospital 4 years earlier, presented to our hospital with a history of abdominal distension. Based on the findings of endoscopy and abdominal CT, the patient was suspected as having type 4 advanced gastric cancer, ascites and carcinomatous peritonitis. Cytologic examination of the ascitic fluid revealed scattered univacuolated signet ring-like cells containing mucin. The atypical cells were small and monomorphic in shape, and showed a high N/C ratio with uniform linear arrays.

The cells had thick light-green cytoplasm, increased fine chromatin, and distinct nucleoli, and the diagnosis of poorly differentiated adenocarcinoma was made. The patient was finally diagnosed as having metastasis from lobular carcinoma of the breast to the greater omentum and stomach.

Conclusion : The presence or absence of linear arrays of tumor cells and nuclear pleomorphism, nuclear size, and the ratio of multivacuolated cells among signet ring-like cells in the ascitic fluid are considered to be useful to distinguish invasive lobular carcinoma from poorly differentiated gastric adenocarcinoma.

文 献

- 1) Li, C. I., Anderson, B. O., Porter, P., Holt, S. K., Daling, J. R., Moe, R. E. Changing incidence rate of invasive lobular carcinoma among older women. *Cancer* 2000 ; 88 : 2561-2569.
- 2) Arrangoiz, R., Papavasiliou, P., Dushkin, H., Farma, J. M. Case report and literature review : Metastatic lobular carcinoma of the breast an unusual presentation. *Int J Surg Case Rep* 2011 ; 2 : 301-305.
- 3) 上垣外明子, 櫻井博文, 森 篤, 保坂典子. 反応性中皮細胞との鑑別が困難であった腹水中に出現した浸潤性小葉癌の1例. *日臨細胞会誌* 2002 ; 41 : 457-458.
- 4) Clinton, L. K., Plesec, T., Goldblum, J. R., Hajifathalian, K., Downs-Kelly, E., Patil, D. T. Specific histopathologic features aid in distinguishing diffuse-type gastric adenocarcinoma from metastatic lobular breast carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2020 ; 44 : 77-86.
- 5) Birla, R., Dinu, D., Iosif, C., Constantinoiu, S. Gastric metastasis of invasive lobular breast carcinoma, a current diagnostic and treatment challenge – a review. *Chirurgia* 2019 ; 114 : 571-578.
- 6) Taal, B. G., Peterse, H., Boot, H. Clinical presentation, endoscopic features, and treatment of gastric metastases from breast carcinoma. *Cancer* 2000 ; 89 : 2214-2221.
- 7) Almubarak, M. M., Laé, M., Cacheux, W., Cremoux, P., Pierga, J., Reyat, F., et al. Gastric metastasis of breast cancer : A single centre retrospective study. *Dig Liver Dis* 2011 ; 43 : 823-827.
- 8) Dermawan, J. K. T., Policarpio-Nicolas, M. L. Malignancies in pleural, peritoneal, and pericardial effusions : a 17-year single-institution review from 30085 specimens. *Arch Pathol Lab Med* 2020 ; 144 (9) : 1086-1091. DOI : 10.5858/arpa.2019-0429-OA
- 9) Koyama, T., Sekine, S., Taniguchi, H., Tsuda, H., Ikegami, M., Hano, H., et al. Hepatocyte nuclear factor 4A expression discriminates gastric involvement by metastatic breast carcinomas from primary gastric adenocarcinomas. *Hum Pathol* 2011 ; 42 : 1777-1784.
- 10) Hui, Y., Wang, Y., Nam, G., Fanion, J., Sturtevant, A., Lombardo, K. A., et al. Differentiating breast carcinoma with signet-ring features from gastrointestinal signet-ring carcinoma : assessment of immunohistochemical markers. *Hum Pathol* 2018 ; 77 : 11-19.

症 例

肝原発血管筋脂肪腫の2例

本間 聖也¹⁾ 九十九葉子¹⁾ 梅澤 敬³⁾ 大内 和真¹⁾日下部民美¹⁾ 及川 実夏¹⁾ 山崎 悦夫²⁾ 坂本 穆彦¹⁾大森赤十字病院検査部¹⁾, 同 放射線科²⁾, 横浜市立みなと赤十字病院病理診断科³⁾

背景：血管筋脂肪腫（angiomyolipoma：AML）は血管，平滑筋および脂肪細胞の3成分からなる良性腫瘍で，主に腎臓に好発する．本論文では，発生のまれな肝臓原発血管筋脂肪腫の2例における細胞学的所見を中心に報告する．

症例：（症例1）40歳代，女性．穿刺吸引細胞診（fine needle aspiration cytology，以下：FNAC）所見では裸核様，奇怪な核をもち，核小体の明瞭な大型異型細胞と血管様構造を示す紡錘形細胞が散見され，悪性腫瘍との鑑別が困難であった．組織学的には大型異型核をもつ巨細胞と脂肪細胞で構成される腫瘍であった．（症例2）60歳代，女性．FNAC所見では明瞭な核小体をもつ大型異型細胞，脂肪細胞および紡錘形細胞が混在して出現していた．組織学的にも脂肪細胞や血管および多形性に富む大型細胞からなる病変を認めた．2例でみられた大型異型細胞は，免疫染色にて α -SMA，Desmin陽性であり，平滑筋由来が示唆された．加えてメラノサイトマーカーであるHMB45にも陽性を示し，AMLと診断された．

結論：AMLは悪性との鑑別を要する良性腫瘍である．肝腫瘍のFNACで本例にみられたような大型異型細胞と多彩な細胞所見を認めた場合には，AMLの可能性を否定できない．肝臓細胞診のピットフォールの一つとして認識していくべきであろう．

Key words : Angiomyolipoma, Fine needle aspiration cytology, Liver, Case report

I. はじめに

血管筋脂肪腫 angiomyolipoma (AML) は平滑筋，血管および脂肪細胞由来の3つの成分が種々の割合で混在する良性間葉系腫瘍であり，肝臓での発生は極めてまれであ

る^{1,2)}．CTやMRIでは多血性の肝細胞癌との鑑別を要し，病理組織学および細胞診においても多形性をもった平滑筋細胞が出現するため，悪性腫瘍との鑑別に難渋することがある．本論文では，近年われわれの経験した肝臓原発のAML2例について細胞学的所見を中心に報告する．

II. 症 例

症例1

患者：40歳代，女性．

既往歴：特記すべき事項なし．

現病歴：人間ドックで肝腫瘍を指摘され当院受診．血液検査で異常はなく，HBs抗原，HCV抗体はともに陰性であり，腫瘍マーカー（CEA，CA19-9，AFP，PIVKA-II）も基準値内であった．CT検査にて肝S4領域に32mm大の境界明瞭な腫瘍を認めた．MRIでは内部に脂肪成分が確認され，腫瘍内に肝静脈に連続する脈管を認めた（Photo. 1a, b）

Angiomyolipoma of the liver—Report of two cases—

Seiya HOMMA¹⁾, C. T., J. S. C., Yoko TSUKUMO¹⁾, C. T., I. A. C., Takashi UMEZAWA³⁾, C. T., C. M. I. A. C., Kazuma OUCHI¹⁾, C. T., I. A. C., Hitomi KUSAKABE¹⁾, C. T., I. A. C., Mika OIKAWA¹⁾, C. T., I. A. C., Etsuo YAMAZAKI²⁾, M. D., Atsuhiko SAKAMOTO¹⁾, M. D., F. I. A. C.

¹⁾Department of Pathology and Laboratory Medicine, ²⁾Department of Radiology, Omori Red Cross Hospital

³⁾Department of Pathology, Yokohama City Minato Red Cross Hospital

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

令和3年1月25日受付

令和3年1月28日受理

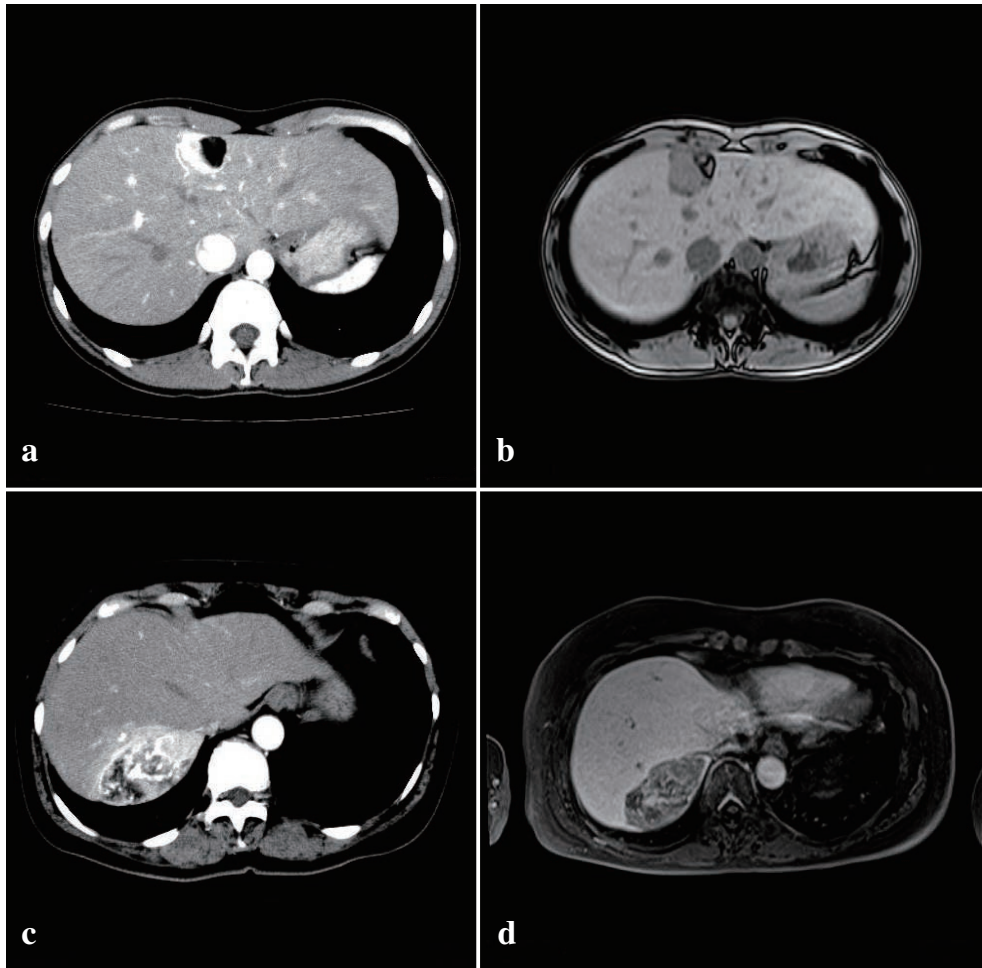


Photo. 1 Radiographic images of the liver tumor

a : (Case 1) arterial-phase CT. Hypervascular mass with hypovascular areas.

b : (Case 1) T1W1 out-of-phase image. Lesion with a low-intensity rim, containing fat.

c : (Case 2) arterial-phase CT. Non-homogeneous mass lesion.

d : (Case 2) fat-suppressed T1W1 arterial-phase image. Fat is visualized as a low intensity.

ことから、AMLを疑い、超音波ガイド下針生検および穿刺吸引細胞診（fine needle aspiration cytology：FNAC）が施行された。

細胞学的所見：小型リンパ球を背景に、少数の紡錘形細胞と、裸核様あるいはライトグリーン好性や顆粒状で淡く不明瞭な細胞質をもつ大型異型細胞を認めた。核は大小不同があり、切れ込みなど著明な異型を示し、クロマチンは細顆粒状であった（Photo. 2）。明瞭な核小体を1～数个認め核内空胞も観察された（Photo. 2 inset）。細胞の結合性は弱く、上皮性結合は明らかではなかった。大部分が散在性に出現しており、肉腫と考えられた。

組織学的所見：病変は大型でくびれなどの異型をもった核を有する巨細胞と脂肪細胞で構成されており、標本上に血管は認められなかった（Photo. 3a）。この巨細胞は、淡明あるいは好酸性で豊富な細胞質を有し、著明な核小体ある

いは核内封入体が確認された（Photo. 3b）。また、免疫染色にて α -SMA、Desminに陽性を示し、平滑筋由来細胞であることが示唆され、HMB45も陽性を示したためAMLと診断された。

臨床経過：現在、4年経過しているが腫瘍の増大は確認されていない。

症例2

患者：60歳代、女性。

既往歴：特記すべき事項なし。

現病歴：足のしびれを訴え近医を受診。CT検査にて肝腫瘍を認め当院受診。血液検査で異常はなく、HBs抗原、HCV抗体ともに陰性であり、腫瘍マーカー（CEA、CA19-9、AFP、PIVKA-II）も基準値範囲内であった。CT検査にて肝S7領域に68mm大の腫瘍を認めた。MRIにて腫瘍内部に豊富な血流や脂肪成分を確認し（Photo. 1c, d）、AMLが

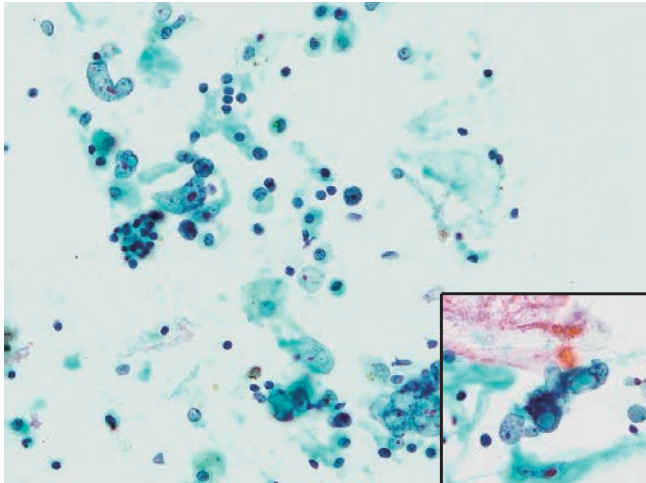


Photo. 2 Cytological features of the liver by fine needle aspiration cytology (FNAC) (Case 1)
Scattered atypical cells with clear nuclei. Numerous lymphocytes seen in the background (Pap. staining, $\times 40$).
Inset : Some of the atypical cells show intranuclear vacuoles (Pap. staining, $\times 60$).

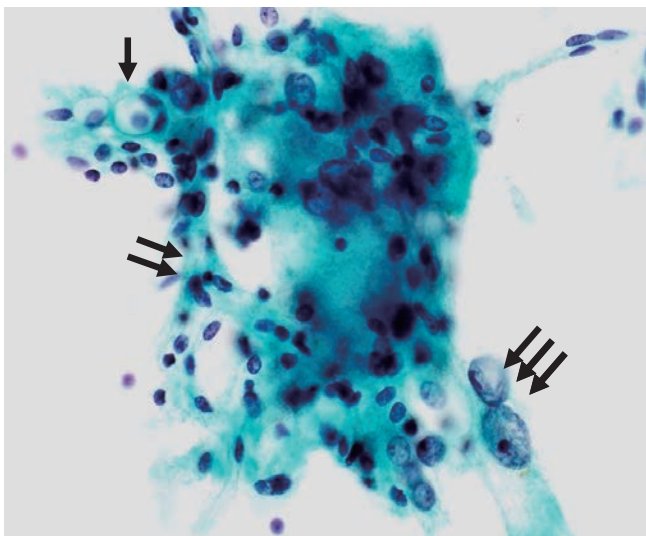


Photo. 4 Cytological features of the liver by fine needle aspiration cytology (FNAC) (Case 2)
Mature fat cells (\uparrow), endothelial cells ($\uparrow\uparrow$) and atypical cells ($\uparrow\uparrow\uparrow$) are seen. Large naked cells with prominent nucleoli are seen (Pap. staining, $\times 60$).

疑われ、超音波ガイド下針生検およびFNACが施行された。

細胞学的所見：脂肪細胞、紡錘形細胞および大型の異型細胞が混在した集塊を認めた。大型異型細胞は裸核様でクロマチンは細顆粒状、明瞭な核小体を認めた。紡錘形細胞は血管様構造を示し、その中に脂肪細胞、大型異型細胞が密に混在していた (Photo. 4)。

組織学的所見：脂肪細胞や血管に混在して好酸性で豊富

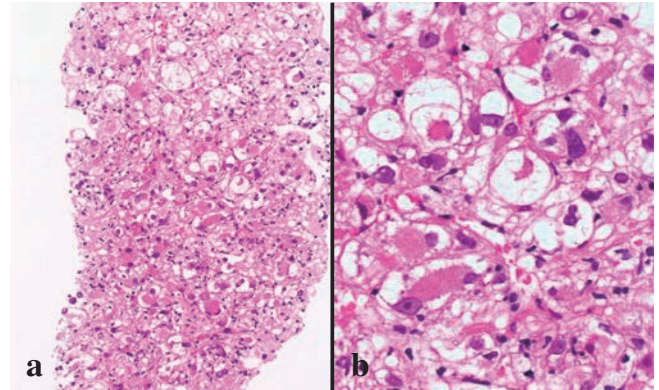


Photo. 3 Histological features of the tumor in the liver (Case 1)
a : Histology of the hepatic tumor. The tumor consists of mature fat cells and giant atypical cells. Blood vessels are not seen this specimen (HE. staining, $\times 40$).
b : The giant atypical cells contain eosinophilic cytoplasm and show marked nuclear atypia (HE. staining, $\times 60$).

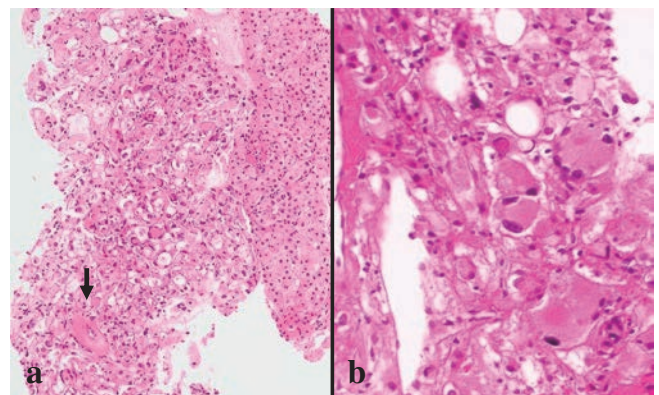


Photo. 5 Histological features of the tumor in the liver (Case 2)
a : Normal hepatocytes and tumor cells are seen. The tumor consists of mature fat cells, thickened blood vessels (\uparrow), and giant atypical cells (HE. staining, $\times 10$).
b : The giant cells have an eosinophilic cytoplasm, multiple nuclei, and intranuclear vacuoles (HE. staining, $\times 60$).

な細胞質を有し、腫大した核小体や核内空胞を認める大型異型細胞が出現していた (Photo. 5)。この大型異型細胞は免疫染色にて α -SMA、Desmin が陽性を示し、平滑筋由来細胞であると判断された。また、HMB45 も陽性であることから AML と診断された (Photo. 6)。

臨床経過：経過観察となり、現在までの 5 年間に腫瘍の増大は指摘されていない。

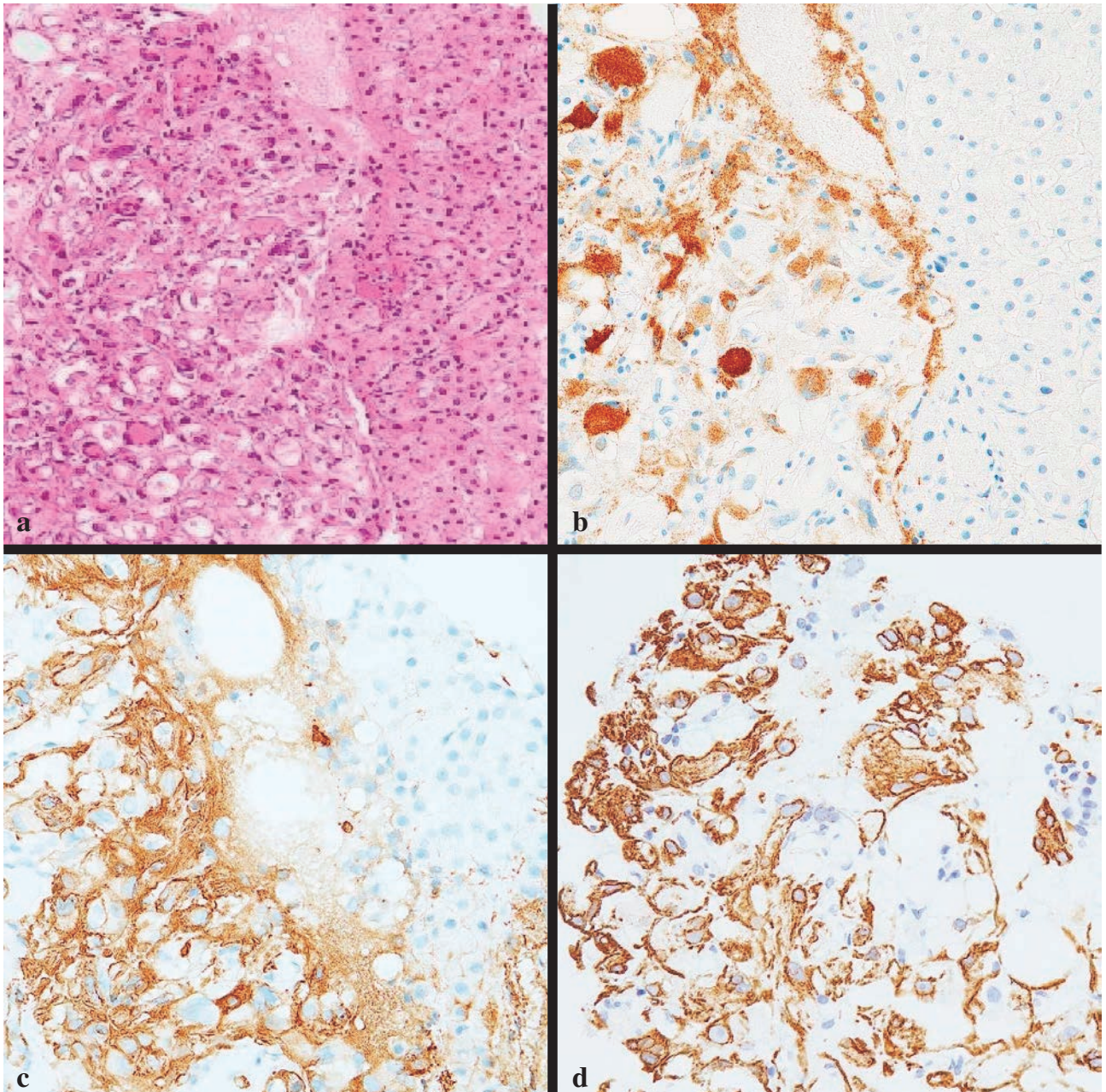


Photo. 6 Results of Immunohistochemical staining of the tumor (Case 2)

a : Histology of the tumor (HE. staining, $\times 60$).

b : The cytoplasm showing positive staining for HMB45 on immunohistochemistry ($\times 60$).

c : The cytoplasm showing positive staining for α -SMA on immunohistochemistry ($\times 60$).

d : The cytoplasm showing positive staining for Desmin on immunohistochemistry ($\times 60$).

III. 考 察

AMLは腎臓に好発する非上皮性の良性腫瘍であり、肝臓でもまれに発生する^{1,2)}。AMLは多分化能を有する perivascular epithelioid cell (PEC) と名付けられた血管周囲の類上皮細胞に由来するとされている。以前は過誤腫である

と考えられていたが、Flemmingら³⁾がアンドロゲン受容体遺伝子を用いたクローン解析 (HUMARA法) による検討を行い、モノクローナル性が証明され腫瘍であることが明らかになった。

腎臓に発生するAMLは約半数が *TSC1*, *TSC2* 遺伝子変異を伴う結節性硬化症に合併するが、肝臓での結節性硬化症の合併率はわずか2~7%と低率⁴⁾であり、肝AMLの遺

伝子異常については現在明らかとなっていない。

発生は女性に多く、自覚症状はなく健診で偶然発見されることが多い²⁾。悪性の経過をたどるものはごくわずかで、医学中央雑誌刊行会(以下: 医中誌)で検索しうるかぎり、本邦では腫瘍破裂により腹腔内出血をきたした 2 例の報告があるのみである^{5,6)}。そのため積極的な外科的切除よりも経過観察が推奨される⁷⁾。

画像所見では多彩な像を呈し、MRI の T1 強調像 Out of Phase での信号低下による脂肪成分の同定や、ダイナミック CT 動脈相での早期濃染により豊富な血管成分を認めると報告されている⁸⁾。しかし、これらの所見は脂肪化を伴った肝細胞癌にも認められるため、鑑別に難渋するケースがあり、生検組織診による病理組織学的診断が不可欠である。

肝 AML は組織学的に血管、脂肪細胞、平滑筋の 3 成分からなり、その割合は症例によって乖離があるため多彩な組織像を示す。各成分が 20% 以上存在するものを通常型、ある 1 つの成分が 80% 以上あるものを、その成分の名前から血管腫型、脂肪腫型および筋腫型などに分類される⁹⁾。また特徴的な HMB45 陽性の異型をもった平滑筋細胞が束状や結節状などのさまざまな増殖形態を示し出現することが知られている²⁾。なお、今回の 2 例では確認できなかったが、肝 AML の半数以上に髄外造血がみられるとされ、赤芽球や幼若な顆粒球が出現していたとの報告がある^{1,10,11)}。横山ら¹⁾は髄外造血の機序は不明だが、胎生期の造血器官である肝臓の潜在能によると考察している。

本疾患の細胞像に関する論文は、医中誌および Pubmed で検索すると、1988 年の堀部ら¹⁰⁾の報告をはじめ、これまでに 6 編のみである^{1,10-14)}。細胞所見は組織像と同様に、血管、脂肪細胞および異型をもった平滑筋細胞が認められ、その割合は報告によりさまざまである。

今回経験した症例 1 は、異型をもった平滑筋細胞が中心で、紡錘形細胞が少数出現しており、明らかな脂肪細胞や血管成分を欠いていた。そのため、異型平滑筋細胞を過剰評価し、低分化型肝細胞癌や肉腫との鑑別が困難であった。

症例 2 の FNAC では 3 成分が確認できた。紡錘形細胞に絡むように異型平滑筋細胞や脂肪細胞が集塊を形成し出現していた。このような所見から、細胞診においても AML を鑑別に挙げるのが可能であり、過大な判定を防ぐことができると思われる。

鑑別として、低分化肝細胞癌が挙げられる。低分化肝細胞癌は N/C が増大し、核形不整の著明な腫瘍細胞が散在性に増殖した像を呈する。AML は血管や脂肪、平滑筋細胞が出現するため、細胞像の多彩さが鑑別点に挙げられるが、FNAC では症例 1 のような採取成分に偏りがある症例が少

なくない。その場合、低分化肝細胞癌と AML の異型をもった平滑筋細胞を鑑別するのは困難である。そこで、免疫染色により上皮性マーカーや Arginase 1 などの肝細胞マーカー、および HMB45 などのメラノサイトマーカーを用いた鑑別が有用であると考えられる。

野々村²⁾らは、平滑筋細胞を、紡錘型細胞、類上皮型細胞、紡錘型と類上皮型細胞の中間型細胞、多形型細胞の 4 種類に分類できると述べている。その中でも類上皮型の平滑筋細胞は多角形で好酸性の顆粒を伴う細胞質を有し、シート状に増生することが多いことから、肝細胞癌との鑑別が問題になる。今回経験した 2 例の細胞診標本に出現していた平滑筋細胞は、裸核状あるいは顆粒状で境界不明瞭な細胞質をもち、大型で奇怪な核、微細顆粒状のクロマチン、明瞭な核小体および核内封入体を認めるなど、多形型細胞に分類される異型細胞であったと推察される。

早川ら¹³⁾は、細胞診標本にて HMB45 免疫染色を施行することで、組織標本と同様に平滑筋由来の異型細胞の細胞質に顆粒状の陽性像が得られることから、判定がより容易になると述べており、可能であれば複数枚の標本作製が望まれる。また、症例 1 では背景に小型リンパ球が認められた。野々村ら²⁾は組織学的にリンパ球浸潤をきたすことも本疾患の特徴の一つと述べており、細胞診においても肝 AML を疑う手がかりになりうる。

肝 AML は多彩な細胞像を呈し、FNAC では平滑筋由来の大型異型細胞のみに着目すると、誤診を招く危険性がある。Zhou ら¹⁵⁾は AML の細胞診所見に精通することは重要としながらも、巨大な腫瘍径、腎外発生、画像診断での異常な所見、豊富な上皮様細胞および細胞診上での異型細胞の出現などの特徴をもつ AML の FNA 検体での診断は困難であり、免疫染色を用いた診断を行うべきであると報告している。すなわち、肝細胞癌や肉腫などの悪性腫瘍を疑う大型異型細胞がみられた場合、背景のリンパ球、血管、脂肪細胞の多彩な細胞所見に着目し AML の可能性を認識しておく必要があるとともに、判定が困難な症例では免疫染色を用いた診断が推奨される。

本報告は日本赤十字社 大森赤十字病院の倫理委員会の承諾を得ている(承認番号 20-15 番)。

筆者らは開示すべき利益相反状態にありません。

本論文の要旨は第 61 回日本臨床細胞学会総会春期大会(Web 開催)で発表した。

Abstract

Background: Angiomyolipoma (AML) is a benign tumor consisting

of three components, namely, blood vessels, smooth muscles, and adipocytes, that rarely arises in the liver. Two cases of AML of the liver are reported, with a special focus on the cytological features.

Case 5 : Case 1 : A woman in her forties. Fine needle aspiration cytology (FNAC) revealed giant atypical cells with naked nuclei, in bizarre shapes, containing clear nuclei. Spindle-shaped cells formed blood vessel-like structures. Based on these findings, malignancy could not be excluded. Case 2 : A woman in her sixties. FNAC revealed three components : giant atypical cells with clear nuclei, adipocytes, and spindle cells. Histologically, we recognized adipocytes, blood vessels, and a variety of giant atypical cells.

Conclusion : AML is a benign tumor composed of giant atypical cells. Caution should be exercised against misdiagnosing it as a malignant tumor. The giant atypical cells show a variety of characteristic cytological features. In case these findings were seen, AML cannot be excluded. This is one of the pitfalls of liver cytology.

文 献

- 1) 横山繁生, 林田蓉子, 長浜純二, 岡田和也, 多田 出, 小林迪夫・ほか. 肝血管筋脂肪腫 (Hepatic Angiomyolipoma) の2例. 日臨細胞会誌 1989 ; 28 : 963-969.
- 2) 野々村昭孝, 榎本泰典, 武田麻衣子, 笠井孝彦, 中峰寛和. 肝臓原発の血管筋脂肪腫・PEComa の病理. 診断病理 2008 ; 25 : 155-169.
- 3) Flemming, P., Lehman, U., Becker, T., Klempnauer, J., Kreipe, H. Common and epithelioid variants of hepatic angiomyolipoma exhibit clonal growth and share a distinctive immunophenotype. *Hepatology* 2000 ; 32 : 213-217.
- 4) 石丸知宏, 重松宏尚, 河野 聡, 丸山俊博. 結節性硬化症に併発し急速な増大を認めた肝血管筋脂肪腫の1例. 臨と研 2009 ; 86 : 1673-1674.
- 5) 栗根雅章, 内藤雅人, 松末 智, 本庄 原, 小橋陽一郎, 前田浩昌. 腫瘍破裂による腹腔内出血で発症した肝血管筋脂肪腫の1例. 日消外会誌 2010 ; 43 : 724-729.
- 6) Aoki, H., Arata, T., Morihiro, T., Kanaya, M., Takeda, S., Sui, K., et al. Spontaneous rupture of a hepatic angiomyolipoma : Report of a case. *Clin J Gastroenterol* 2014 ; 7 : 429-433.
- 7) 白戸美穂, 西野隆義, 中尾絵美子, 白戸 泉, 光永 篤, 土谷飛鳥・ほか. 画像検査では診断がつかず, 超音波ガイド下腫瘍生検により診断し得た肝血管筋脂肪腫の1例. 肝臓 2010 ; 11 : 637-644.
- 8) 赤木元紀, 中村優子, 成田圭吾, 粟井和夫, 相方 弘, 茶山影一・ほか. 画像診断と病理 肝血管筋脂肪腫. 画像診断 2020 ; 10 : 6-7.
- 9) 野々村昭孝, 笠井孝彦. 肝血管筋脂肪腫—臨床病理学的立場から. *Liver Cancer* 2006 ; 12 : 99-109.
- 10) 堀部良宗, 笠原正男, 細田洋一郎, 平野 剛, 是松元子, 川村貞夫・ほか. 肝血管筋脂肪腫の1例—捺印細胞所見について—. 日臨細胞会誌 1988 ; 27 : 994-1000.
- 11) Xie, L., Jessurun, J., Manivel, J. C., Pambuccian, S. E. Hepatic epithelioid angiomyolipoma with trabecular growth pattern : a mimic of hepatocellular carcinoma on fine needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol* 2012 ; 7 : 639-650.
- 12) 花牟禮富美雄, 寺澤孝一, 植村勝男, 佐藤信也, 鍋島一樹. 肝血管筋脂肪腫の1例. 日臨細胞会誌 1998 ; 37 : 263-264.
- 13) 早川智絵, 小池淳樹, 星川咲子, 相田芳夫, 高木正之. 肝血管筋脂肪腫の1例. 日臨細胞会誌 2009 ; 48 : 22-26.
- 14) Villari, D., Grosso, M., Vitarelli, E., Tuccari, G., Barresi, G. Nuclear pseudoinclusions in fine-needle aspiration cytology of hepatic angiomyolipoma : case report. *Diagn Cytopathol* 2000 ; 6 : 390-393.
- 15) Zhou, H., Guo, M., Gong, Y. Challenge of FNA Diagnosis of Angiomyolipoma : A study of 33 Cases. *Cancer Cytopathol* 2017 ; 125 : 257-266.

短 報

X 染色体分析を実施した高齢男性乳癌の 1 例

山口 直則¹⁾ 松居 由香¹⁾ 藤原 郁也²⁾ 岸本 光夫³⁾綾部市立病院医療技術部臨床検査科病理¹⁾, 同 乳腺外科²⁾, 京都市立病院病理診断科³⁾

I. はじめに

男性乳癌 (male breast cancer : MBC) は全乳癌中の 0.5% 程度であり¹⁾, 極めてまれであるが, 近年わずかに増加傾向にある。浸潤性微小乳頭癌 (invasive micropapillary carcinoma : IMPC) は, 全乳癌中の 1~6% であり, 通常型浸潤性乳管癌に比してリンパ節転移の頻度が有意に高いものの, ステージを考慮すると予後に有意差はみられない²⁾。男性乳癌の発生においては, 男性乳腺上皮の腫瘍性形質転換において X 染色体数増加が重要な役割や関連性を示し, 診断的な補助所見としても重要なツールとなりうることを実証できた 1 例を経験したので報告する。

II. 症 例

患者 : 80 歳代, 男性。

現病歴 : 右乳腺の腫瘍を自覚し近医を受診, 右乳頭下に腫瘍を認め, 針生検で悪性と診断されたため, 治療的に当院紹介となった。超音波にて約 15 mm の楕円形低エコー性の腫瘍がみられ, 境界は明瞭, 後方エコーは増強していた。CT では, 右乳頭下に限局性充実性腫瘍がみられた。センチネルリンパ節生検にて転移が確認された。摘出標本から穿刺吸引細胞診が施行された。

Case of an elderly male breast cancer patient in whom X chromosome was analyzed

Tadanori YAMAGUCHI¹⁾, C. T., C. M. I. A. C., Yuka MATSUI¹⁾, C. T., J. S. C., Ikuya FUJIWARA²⁾, M. D., Mitsuo KISHIMOTO³⁾, M. D.

¹⁾Department of Cytopathology, ²⁾Department of Breast Surgery, Ayabe City Hospital

³⁾Department of Diagnostic Pathology, Kyoto City Hospital

論文別刷請求先 〒 623-0011 京都府綾部市青野町大塚 20 の 1 綾部市立病院医療技術部臨床検査科病理 山口直則

令和 3 年 2 月 24 日受付

令和 3 年 3 月 2 日受理

III. 細胞学的所見

偽乳頭状や球状を呈する結合性の強固な立体的細胞集塊を形成して異型細胞が観察された。いわゆる inside-out pattern 配列がみられた。集塊辺縁は平滑で, 細胞質に縁取られており, 一部が毛羽立ち状, あるいは微絨毛様の所見を呈していた (Photo. 1a)。異型細胞は類円形から楕円形の小型ないし中型の異型核を有し, クロマチンの増加を伴っていた (Photo. 1b)。集塊辺縁部は分泌縁に沿って免疫細胞化学的に epithelial membrane antigen (EMA) が線状の陽性を示した (Photo. 1c)。以上の所見より, IMPC の存在を推定した。

IV. 摘出材料と組織学的所見

腫瘍は乳腺中央部・乳輪下に存在し, 灰白色, やや分葉傾向を示した。比較的境界明瞭な充実性腫瘍を形成していた (Photo. 2a)。腫瘍は, 真皮乳輪へ浸潤し, リンパ管内浸潤像もみられた。本腫瘍は浸潤性乳管癌 (腺管形成型と硬性型) が 1/3, IMPC が 2/3 程度を占める併存例であり, 混合型に分類された (Photo. 2b)。壊死はみられなかった。腫瘍細胞は線維血管性軸のない集塊を形成し, 極性が逆転した, inside-out pattern を呈していた。胞巣辺縁部の分泌縁が外側を向くことで, 鋸歯状の外縁を呈し, 毛羽立ったように見え, 免疫組織化学的に EMA と MUC 1 が線状に陽性を示した。Estrogen receptor (ER) と progesterone receptor (PgR) はスコア 3b, HER2 はスコア 0, MIB-1 の labeling index は 11% であった。Androgen receptor (AR) と GATA3 が陽性, 一方で paired box 8 (PAX8), thyroid transcription factor-1 (TTF-1), prostate specific antigen (PSA), NKX3.1 は陰性であり乳腺原発として矛盾しなかった。また, Qprobe-PCR 法を用いた *PIK3CA* 変異解析では exon20 H1047R, exon9 E542K, exon9 E545K のいずれ

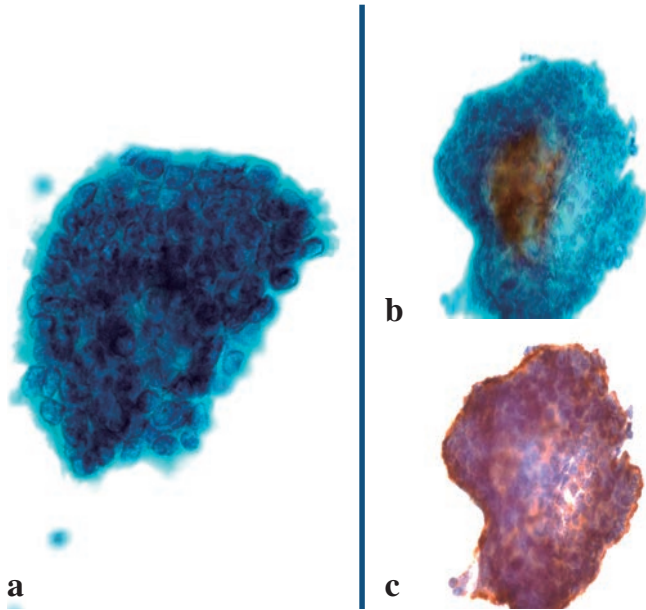


Photo. 1 a : An IMPC cluster showing a papillary or spherical growth pattern. The cytoplasmic margin is partially fluffy or shows a microvilli-like pattern (Papanicolaou staining, $\times 60$). b : Cytological findings. The polarity is reversed and the cytoarchitecture shows an inside-out pattern (Papanicolaou staining, $\times 40$). c : The margins of the IMPC cell clusters show positive linear immunohistochemical staining along the secretory margin for epithelial membrane antigen (EMA) (Cell transferred specimen, $\times 40$).

れにおいても変異は検出されなかった。10%中性緩衝ホルマリン固定パラフィン包埋薄切切片を用いて FISH 法を実施した。Y 染色体プローブ (DYZ3) ならびに X 染色体プローブ (DXZ1) (Vysis ; Abbott Laboratories) を使用した。腫瘍細胞 200 個をカウントし、X 染色体数増加を評価した。なお、20%をカットオフとした。結果、32%の腫瘍細胞に X 染色体数増加が観察された (Photo. 2c)。

V. 考 察

MBC の組織ならびに細胞学的形態所見は女性乳癌と概して差異はみられない¹⁾。また細胞学的鑑別診断においても同様である。MBC は全乳癌中の 0.5%程度、IMPC は全乳癌の 1~6%であり、本例は極めてまれである²⁾。平均発症年齢は女性乳癌より 5~10 歳高齢で、近年増加傾向にある。乳腺中央部に発生する傾向にあり、女性乳癌と比べ、ホルモン受容体の陽性率が高いものの、予後には差はない²⁾とされ、*PIK3CA* 変異は luminal B type と類似している¹⁾。病因については不明な点が多いが、性ホルモン、遺伝子や環境要因などによりホルモンバランスの不均衡を生

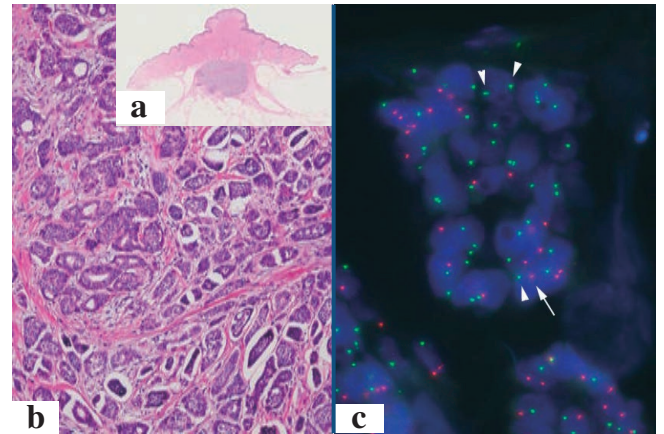


Photo. 2 a : In a loupe magnification, the tumor shows the features of a lobulated solid mass. b : Histologically, the features of invasive ductal carcinoma seen in the upper left area change abruptly to those of invasive micropapillary carcinoma in the lower right area (H & E staining, $\times 10$). c : FISH analysis using a thin paraffin-embedded section fixed in 10% neutral phosphate-buffered formalin revealed an increase in the number of X chromosomes in 32% of the tumor cells (Arrow indicates the DYZ3 Y centromere probe, i.e., red signal. Arrowheads indicate the DXZ1 X centromere probe, i.e., green signal.) (FISH, $\times 800$).

じ、アンドロゲンに対するエストロゲン比の増大を伴うことで乳管上皮の増殖をきたすことが原因の一つと考えられている¹⁾。また、染色体解析において、しばしば X 染色体数の増加や異数性を示すことが指摘されている³⁾。Di Oto ら⁴⁾の報告では、X 染色体数の増加は、浸潤性乳管癌の 74.7%、非浸潤性乳管癌の 20.6%、癌関連女性化乳房で 14.6%であった。一方、腫瘍のない女性化乳房では増加はみられなかったとされている。これらのことから、X 染色体数の増加が男性乳腺上皮の腫瘍化に深く関与していると結論づけられている。本例においても、32%の腫瘍細胞に X 染色体数増加が確認できた。また、MBC のほとんどが AR の過剰発現を示し⁵⁾、本例も同様に発現がみられた。AR 遺伝子は X 染色体上にマッピングされており、AR 遺伝子の増加や蛋白の過剰発現と X 染色体数増加が連動している可能性が示唆されている⁴⁾。

最後に、FISH 法を用いた X 染色体分析は細胞診検体でも十分に可能である。特に 95%エタノール固定標本は核酸や遺伝子の保存性に優れており、高品質な検体である点、whole 核で判断できることからシグナルが観察しやすい点などが、組織標本と比べメリットとして挙げられる。一方、LBC 標本においては安定した結果が得られにくい傾向にある。

高齢男性乳腺に発生した IMPC の 1 例について、X 染色

体数分析を実施して報告した。比較的まれな形態学的診断に、染色体分析検索を加えることで男性乳癌の病因解析の糸口となりうると思われた。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は、第 56 回日本臨床細胞学会秋期大会（2017 年 11 月、福岡市）において報告した。

Abstract

Herein, we report the case of an elderly male patient who was diagnosed as having invasive micropapillary carcinoma (IMPC) of the breast, focusing on the findings of cytology and X-chromosome analysis. The patient presented with a localized solid nodule in the right subareolar region. Cytology revealed cell clusters showing an inside-out pattern in a clean background. The margins of the cell clusters were partially fluffy or showed a microvilli-like pattern. Histologically, the tumor was a combination of invasive ductal carcinoma and IMPC. FISH assay revealed an increase in the number of X chromosomes in 32% of the tumor cells.

文 献

- 1) Foschini, M. P., Fox, S. B., Shaaban, A. M. WHO classification of tumours of the male breast. In : Lokuhetty, D., White, V. A., Watanabe, R., Cree, I. A., eds. WHO Classification of Tumours of the Breast, 5th ed. Lyon : IARC Press ; 2018. 250-259.
- 2) 森谷卓也, 津田 均. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 乳癌第 2 版. 東京 : 文光堂 ; 2016. 167-170.
- 3) Di Oto, E., Monti, V., Zucchi, M. C., Musette, R., Virga, Z., Foschini, M. P. X chromosome gain in male breast cancer. *Hum Pathol* 2015 ; 46 : 1908-1912.
- 4) Di Oto, E., Biserni, G. B., Varga, Z., Morandi, L., Cucchi, M. C., Masetti, R., et al. X chromosome gain is related to increased androgen receptor expression in male breast cancer. *Virchows Arch* 2018 ; 473 : 155-163.
- 5) Kornegoor, R., van Diest, P. J., Buerger, H., Korsching, E. Tracing differences between male and female breast cancer : both diseases own a different biology. *Histopathology* 2015 ; 67 : 888-897.

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/0000080278.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 顕三	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)

令和三年九月二十二日発行

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
発行所 公益社団法人日本臨床細胞学会
駿河台サンライズビル三階
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