

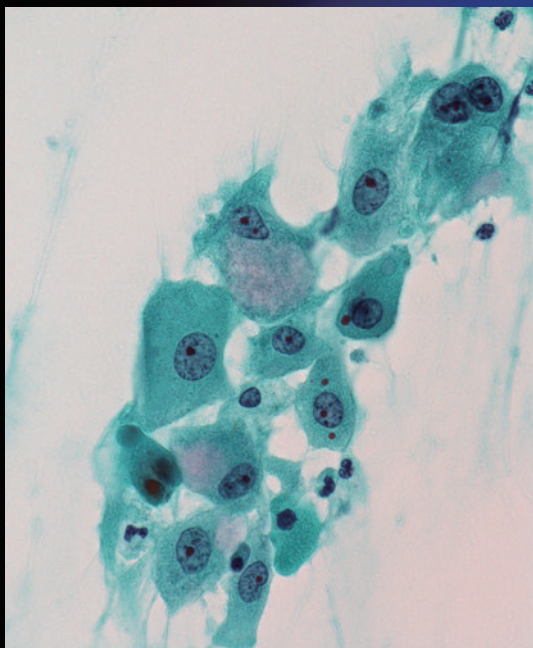
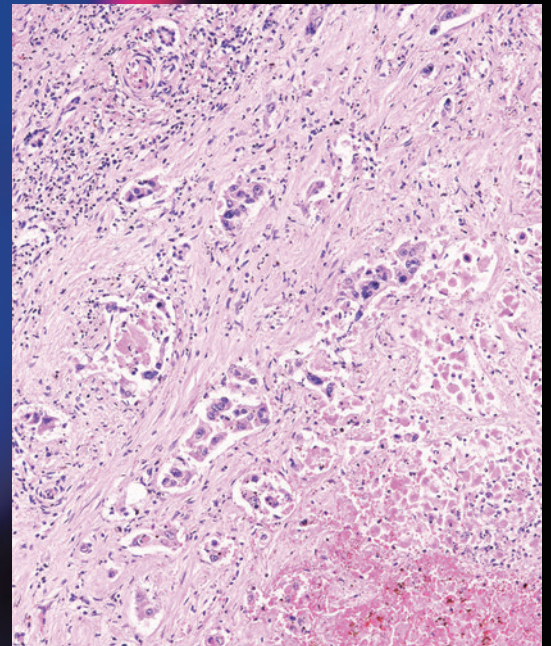
ONLINE ISSN 1882-7233  
PRINT ISSN 0387-1193

日臨細胞誌  
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第60卷 第6号 令和3年11月

# 日本臨床細胞学会雑誌

THE JOURNAL  
OF THE JAPANESE  
SOCIETY OF CLINICAL  
CYTOLOGY



公益社団法人  
日本臨床細胞学会

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

Vol.60 No. **6**  
Nov. 2021



目 次

巻頭言	田畑 務
〈原 著〉	
異型腺細胞 (AGC) の取り扱い——高度病変の潜在性 (第 2 報) ——	防衛医科大学校産科婦人科 笹 秀典・他 (311)
〈症 例〉	
右耳下腺の分泌癌の 1 例	広島大学病院病理診断科 新原 菜香・他 (317)
乳頭癌と合併した甲状腺内胸腺癌の 1 例	福井大学医学部附属病院病理診断科/病理部 伊藤 知美・他 (324)
髄液細胞診が有用であった胃癌による髄膜癌腫症の 2 例	町田慶泉病院外科 秋丸 琥甫・他 (331)
生検後原発巣が自然退縮した舌原発メルケル細胞癌のリンパ節転移巣の細胞所見	JCHO 大阪みなと中央病院病理診断科 三宅 智也・他 (337)
右尿管原発肉腫様型浸潤性尿路上皮癌の 1 例	福井大学医学部附属病院病理診断科/病理部 八田 聡美・他 (344)
転移巣からの穿刺吸引細胞診にて診断を推定しえた肝 fibrolamellar carcinoma の 1 例	JA 愛知厚生連安城更生病院臨床検査室 大島 康裕・他 (353)
耳下腺に発生した類上皮型神経鞘腫の 1 例	東京医科大学病院病理診断科 軽部 晃平・他 (359)
総目次	(365)
索引用語	(369)
投稿規定	(371)
編集委員会	(381)

\*

〈表紙写真〉

肝 fibrolamellar carcinoma

(左：パパニコロウ染色, 右：H-E 染色) (大島 康裕・他, 左：Fig. 1b, 355 頁, 右：Fig. 2b, 356 頁)

## CONTENTS

Editorial.....Tsutomu Tabata

### *Original Article*

Management of patients with atypical glandular cell cytology at our hospital—2nd report—  
Hidenori Sasa, et al. (Dept. of Obst. and Gynecol., National Defense Med. College, Saitama) .....(311)

### *Clinical Articles*

A case of secretory carcinoma of the right parotid gland  
Nanaka Niihara, et al. (Dept. of Anatomical Path., Hiroshima Univ. Hosp., Hiroshima) .....(317)

A case of intrathyroid thymic carcinoma accompanied by associated with papillary carcinoma  
Tomomi Ito, et al. (Div. of Diag. Path./Surg. Path., Univ. of Fukui Hosp., Fukui) .....(324)

Two cases of meningeal carcinomatosis secondary to gastric carcinoma in which cerebrospinal  
fluid cytology proved useful for the diagnosis  
Koho Akimaru, et al. (Dept. of Surg., Machida Keisen Hosp., Tokyo) .....(331)

Cytopathological findings of primary Merkel cell carcinoma of the lymph node metastases arising from  
the tongue with spontaneous regression  
Tomoya Miyake, et al. (Dept. of Path., JCHO Osaka Bay Central Hosp., Osaka) .....(337)

A case of sarcomatoid urothelial carcinoma of the right ureter  
Satomi Hatta, et al. (Div. of Diag. Path./Surg. Path., Univ. of Fukui Hosp., Fukui) .....(344)

Utility of fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of fibrolamellar carcinoma with distant metastases  
—A case report—  
Yasuhiro Oshima, et al. (Dept. of Clin. Lab., Anjo Kosei Hosp., Aichi) .....(353)

A case of epithelioid schwannoma arising from the parotid gland  
Kohei Karube, et al. (Dept. of Path., Tokyo Med. Univ. Hosp., Tokyo) .....(359)

Index of Contents.....(365)

Index of Key words.....(369)

Notice to contributors.....(371)

### *Cover Photo*

Fibrolamellar carcinoma of the liver  
(Left : Pap. stain, Right : H-E stain) (Yasuhiro Oshima, et al., Left : Fig. 1b, p355, Right : Fig. 2b, p356)



## 巻頭言

Tsutomu Tabata

# 田畑 務

東京女子医科大学産婦人科

### ▶ 日本臨床細胞学会のこれから



この度、編集委員長の矢納研二先生より、巻頭言の依頼を頂戴しました。内容としましては、「日本臨床細胞学会の今後の方針やありよう」について言及するようにとのことでした。甚だ僣越ながら、思うところを書かせて頂きます。

今年の夏、緊急事態宣言下の東京で、2度目となるオリンピックが開催されました。開会式が行われた国立競技場の上空には壮大な花火が打ち上げられ、ドローンによる幻想的な地球が浮かび上がり、その模様を仕事場の東京女子医科大学病院の窓から眺めることができました。しかし、コロナ禍での開催のため、ほとんどの競技が無観客での開催となりました。これほどまでに開催が問題となり、物議を醸した大会は他にありません。今回の東京オリンピックに対する評価は歴史と共に変わっていくものと思われま

す。日本臨床細胞学会におきましても、コロナ禍の1年半、試行錯誤を繰り返してきました。日々の生活の中で、まず、最も大きく変わったことは、人が集まるとはいけないということであり、ほとんどの学術集会はWeb開催となりました。学術集会の主な目的は、学術的な成果を発表し講演を拝聴して勉強することにあります。そして、もう一つの目的は、学会場で人が集い意見を交換することにより親睦を図ることであり、そこで、新しい発想や研究が生まれることもあります。そのため、学術集会長は、何とかして現地開催できないものかと模索されてきました。しかし、残念ながら、完璧にコロナ感染を予防して人が集うことは難しく、Web配信とならざるを得ませんでした。配信はリアルタイムな配信だけでなく、オンデマンド配信も行われ、2020年、2021年の日本臨床細胞学会学術集会の参加者は、例年より多くの方にご参加いただきました。これは、自宅で学会に参加できるため、時間的・経済的な利点が多く、また、オンデマンドでいつでも参加できるという利便性も加味され、参加者増につながったと思われます。確かに、オンデマンド配信はいつでも拝聴でき教育効果は高いと思われます。しかし、リアルタイムのWeb配信では、質疑応答はチャットやQ&Aを使うため、あまり活発には行われず一方通行な点は否めません。また、会場での雰囲気や聴衆の反応がわからず、これまで我々が経験したことがないような難しさが加わりました。改めて、学会場での臨場感ある発表の利点を感じた次第です。これからの学術集会は、Web配信をうまく利用し、会場での発表とオンデマンド配信のハ



イブリッド方式となっていくのだろうと推察しています。

学会運営に関しましても、大きな変革がもたらされました。まず、会議はほとんどWeb会議となりました。最初は操作に戸惑い、なかなか円滑に運びませんでした。最近では、スムーズな会議が開催されるようになりました。このWeb会議は利点も多く、全国から一か所に集うことなく、Web上で集まることが可能です。そのため、委員の旅費・宿泊費などはかなりのコストダウンとなり、私は今年度より計理委員長を拝命しておりますが、安定した財政管理ができ安心しております。しかし、これまでの集会型の会議では、参加された先生方と踏み込んだ議論ができ、親睦も図れ、非常に大切であったと思います。今後は、時間ならびに経費の節約からWeb会議が主流を占めるものと思われませんが、やはり、重要な会議は集会型にならざるを得ないと思います。

今後、細胞診断学に関しては、作成された細胞診スライドを高解像度のデジタルデータに変換するバーチャルスライドシステムの導入が加速するものと思われます。バーチャルスライドは、保存データ量、費用など問題もありますが、近年、急速に広まりました。液状細胞診は、本システムの運用を促進するものと思われます。本学会では、バーチャルスライドを用いた研修会や学術集会、さらには細胞検査士ならびに細胞診専門医の試験への応用もいずれは可能になるだろうと推察します。そして、スライドガラスのバーチャル化の先には、AIを利用した細胞診断学というのが見えてきます。いずれは、細胞診断だけではなく、病理診断、画像診断をAIが行い、治療方針もAIが決める時代が来るかもしれません。しかし、コンピューターでは困難で人間にしかできないことが沢山あります。来るAI時代に備え、細胞検査士や細胞診専門医がどのようにAI診断を利用していくのかを今から模索しておかなければなりません。

2021年10月現在、コロナ感染の第5波が収まりつつあります。しかし、第6波も懸念され、今後も人々が一同に会することは難しいのは間違いありません。日本臨床細胞学会におきましては、細胞診断学のバーチャル化が進み、Web会議などで時間的節約もなされ、細胞診断学の分野が今までよりも速いスピードで進んでいくものと思われます。しかし、いくらバーチャル化が進み、Web会議が主流となり、学術集会もオンデマンドで行われ二日酔いになることがなくなったとしても、人と人が直接会わなくても全てが完結できるはずがありません。我々は、今回のコロナ禍を経験し、人と人のつながりがどれだけ大切かを改めて知ることができました。日本臨床細胞学会は、細胞に魅せられた様々な職種が集い、本学会を作り上げてきました。今後は、Web会議などをツールとしてうまく利用し、学会のオンデマンド配信などを教育に役立てていかなければなりません。その上で、必要な場合にはface to faceで集まり、意見を交換する場を設ける、その見極めが重要となってまいります。コロナ禍で学んだことを活かし、日本臨床細胞学会がさらに発展することを願っております。

## 原 著

## 異型腺細胞 (AGC) の取り扱い

## ——高度病変の潜在性 (第2報) ——

笹 秀典<sup>1)</sup> 松浦 寛子<sup>1)</sup> 高崎 和樹<sup>1)</sup> 中山 美咲<sup>2)</sup>島崎 英幸<sup>2)</sup> 高野 政志<sup>1)</sup>防衛医科大学校産科婦人科<sup>1)</sup>, 防衛医科大学校病院検査部<sup>2)</sup>

目的：異型腺細胞 (AGC) は、上皮内腺癌 (AIS) や浸潤腺癌の可能性を視野に入れた区分であるが、判定基準が曖昧で臨床的取り扱いが難しい場合がある。当院の AGC 症例の検討から高度病変の潜在性について検討した。

方法：2009~2019 年の 11 年間に AGC で紹介された 66 例 (平均年齢 44.2 歳) を対象とした。細胞診と組織診の結果やその後の経過を後方視的に検討した。

成績：66 例中、細胞診再検で AGC の判定は 27 例、AIS 3 例、HSIL 8 例、AGC+HSIL 11 例、ASC-H 以上の判定は 52 例 (79%) であった。コルポスコープ下生検では CIN2 や AIS 以上の高度病変は 30 例 (45%) にみられたが、細胞診より有意に低率であった。円錐切除は 40 例に行い、高度病変は 36 例 (90%) であった。細胞診が ASC-H 以上であった 52 例中、生検が陰性または生検なしの 17 例のうち 10 例に円錐切除施行し、腺癌 1 例、AIS 3 例、CIN3 4 例の計 8 例に高度病変が存在した。扁平上皮病変と腺系病変の併存は 7 例 (17.5%) にみられた。ヒト乳頭腫ウイルス (HPV) 検査は 27 例に行い 13 例が陽性でうち 9 例が高度病変であった。

結論：AGC 例では、生検では腺系異常組織の検出が困難な場合が多く、CIN2 や AIS 以上の高度病変が潜在する割合が 66 例中 37 例 (56.1%) であった。HPV 陽性率は低い陽性であれば、より積極的に円錐切除を考慮すべきと考えられた。

**Key words** : Atypical glandular cells, Uterine cervical cytology, Conization, Adenocarcinoma

## I. はじめに

Management of patients with atypical glandular cell cytology at our hospital——2nd report——

Hidenori SASA<sup>1)</sup>, M. D., F. I. A. C., Hiroko MATSUURA<sup>1)</sup>, M. D., Kazuki TAKASAKI<sup>1)</sup>, M. D., Misaki NAKAYAMA<sup>2)</sup>, C. T., I. A. C., Hideyuki SHIMAZAKI<sup>2)</sup>, M. D., Masashi TAKANO<sup>1)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, National Defense Medical College

<sup>2)</sup>Department of Laboratory Medicine, National Defense Medical College Hospital

論文別刷請求先 〒359-8513 埼玉県所沢市並木3の2 防衛医科大学校産科婦人科 笹 秀典

令和2年5月19日受付

令和2年7月15日受理

子宮頸部腺癌の発生頻度は1970年代から徐々に上昇しており<sup>1-3)</sup>、特に35歳以下の若年層における腺癌の発生頻度が過去四半世紀で上昇傾向といわれている<sup>4)</sup>。しかし、その前駆病変である異型腺上皮や上皮内腺癌 (adenocarcinoma *in situ* : AIS) の細胞診や組織診による検出率が低いことが指摘されている<sup>5)</sup>。異型腺細胞 (atypical glandular cells : AGC) は、AIS や浸潤腺癌の可能性を視野に入れた区分であるが、判定基準が曖昧で臨床的取り扱いが難しい場合がある。日本産科婦人科学会の産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編2020年版では、「AGCの判定後は、二次

施設においてコルポスコピー・生検を含む精密検査を実施する。AGCのうち異型内膜細胞では内膜組織診を行う。異型内膜細胞以外のものでも35歳以上か内膜病変のリスクがあるものには内膜組織診を行う」とある<sup>6)</sup>。

AGC症例の取り扱いに関する前回の報告では、生検では病変の検出に限界があり円錐切除を積極的に行うべきと述べた<sup>7)</sup>。今回は、症例を追加し、ヒト乳頭腫ウイルス(Human papillomavirus: HPV)検査結果を加味した後方視的検討から、高度病変の潜在性について詳細な検討を加えた。

## II. 方 法

2009年から2019年の11年間に、ベセスダシステムで診断された子宮頸部細胞診AGCで当科に紹介された66例(平均年齢44.2歳)を対象とした。子宮内膜病変の症例は、内膜細胞診や内膜組織診を行って除外した。細胞診、組織診、その後の経過などを後方視的に検討した。すべての症例で、サーベックスブラシ<sup>®</sup>またはエンドサーベックスブラシ<sup>®</sup>(医学生物学研究所)を用いて手技を統一した直接塗抹法の細胞診およびコルポスコピー、生検を施行した。今回の検討では、細胞診はASC-H(atypical squamous cells cannot exclude HSIL)以上の判定であったものを、組織診ではcervical intraepithelial neoplasia(CIN)2以上(扁平上皮系)、AIS以上(腺系)のものをpositive、高度病変とした。細胞診でnegative for intraepithelial lesions or malignancy(NILM)、組織診でcervicitisの結果は陰性とした。HPV検査が導入されていなかった時期の症例は39例であった。2014年以降は、HPV検査(ジェノタイプ判定)を、Cobas4800システムHPV<sup>®</sup>(ロシュ・ダイアグノスティックス社)を使用して27例(41%)に行った。この検査法では、16型、18型およびその他12種類のハイリスク型(31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68型)DNAの検出が可能である。AGCの判定はnot otherwise specified(NOS)、とfavor neoplasia(FN)に分けられるが、2つに分類していない紹介元の施設が多いため、今回は分類せずに検討を行った。統計学的手法はカイ二乗検定を用いた。

## III. 成 績

66例中、細胞診再検でAGCと判定されたのは、27例、AISは3例、high grade squamous intraepithelial lesion(HSIL)は8例、AGC+HSILは11例、ASC-H3例、low grade squamous intraepithelial lesion(LSIL)3例、NILM

11例で、ASC-H以上の判定(positive)は52例(79%)であった。コルポスコープ下生検では、AGC27例中腺癌4例、AIS1例、腺異形成2例、CIN2/3は7例、CIN12例、陰性11例であった。AGC+HSIL11例中、CIN2/3は6例、AIS+CIN32例、陰性3例;HSIL8例中CIN2/3は6例、CIN1は1例であった。AIS3例中AIS1例と陰性2例、ASC-H3例中、腺扁平上皮癌とCIN3、CIN1が各1例、NILM11例はAISとCIN2、CIN1が各1例であった。生検ではCIN2やAIS以上の高度病変は30例(45%)にみられた(Table 1, Fig. 1)。

円錐切除はAGC27例中18例に行い、腺癌4例、AIS4例、CIN3は6例、微小浸潤癌2例、分葉状頸管腺過形成(lobular endocervical glandular hyperplasia: LEGH)と陰性が各1例であった。AGC+HSIL11例中10例に円錐切除を行い、腺癌3例、AISとAIS+CIN3各1例、CIN3は5例;HSIL8例中円錐切除は5例で、AIS+CIN32例、腺癌とCIN3各1例、陰性1例であった。ASC-Hは2例に円錐切除を行い、生検と同じ腺扁平上皮癌とCIN3が各1例、NILM11例は、2例に円錐切除を行いAISとAIS+CIN3各1例であった(Fig. 1)。結果的に、66例中40例に円錐切除を行い、CIN2やAIS以上の高度病変は36例(90%)にみられた。HPVジェノタイプ判定は、検査した27例中13例(48.1%)が陽性であり、うち9例(69%)が高度病変であった。HPV18型陽性5例の円錐切除後の組織診断は、4例が腺癌かAIS、1例がCIN3であった。HPV陰性14例のうち高度病変は3例(21%)のみであった(Table 1, Fig. 1,  $p < 0.05$ )。HPV検査を行わなかった39例は23例(59%)が高度病変であった。

AGC66例中、コルポスコープ下生検が陰性であったのは26例(39.4%)であり、生検と円錐切除との組織診の一致は40例中18例(45%)であった(Table 1)。細胞診のみ陽性、生検陰性または生検なしで診断的円錐切除を行った10例は、AISが3例、CIN3が4例、腺癌1例、陰性2例であった。この円錐切除の組織診陰性だった2例は、その後の細胞診は陰性であった。扁平上皮病変と腺系病変の併存は円錐切除を行った7例(17.5%)にみられた。細胞診組織診ともに陰性であったが、経過観察中に卵巣癌が判明した症例があった。最終的に、CIN2やAIS以上の高度病変が潜在した割合が66例中37例(56.1%)であった(Table 1, Fig. 1)。

## IV. 考 察

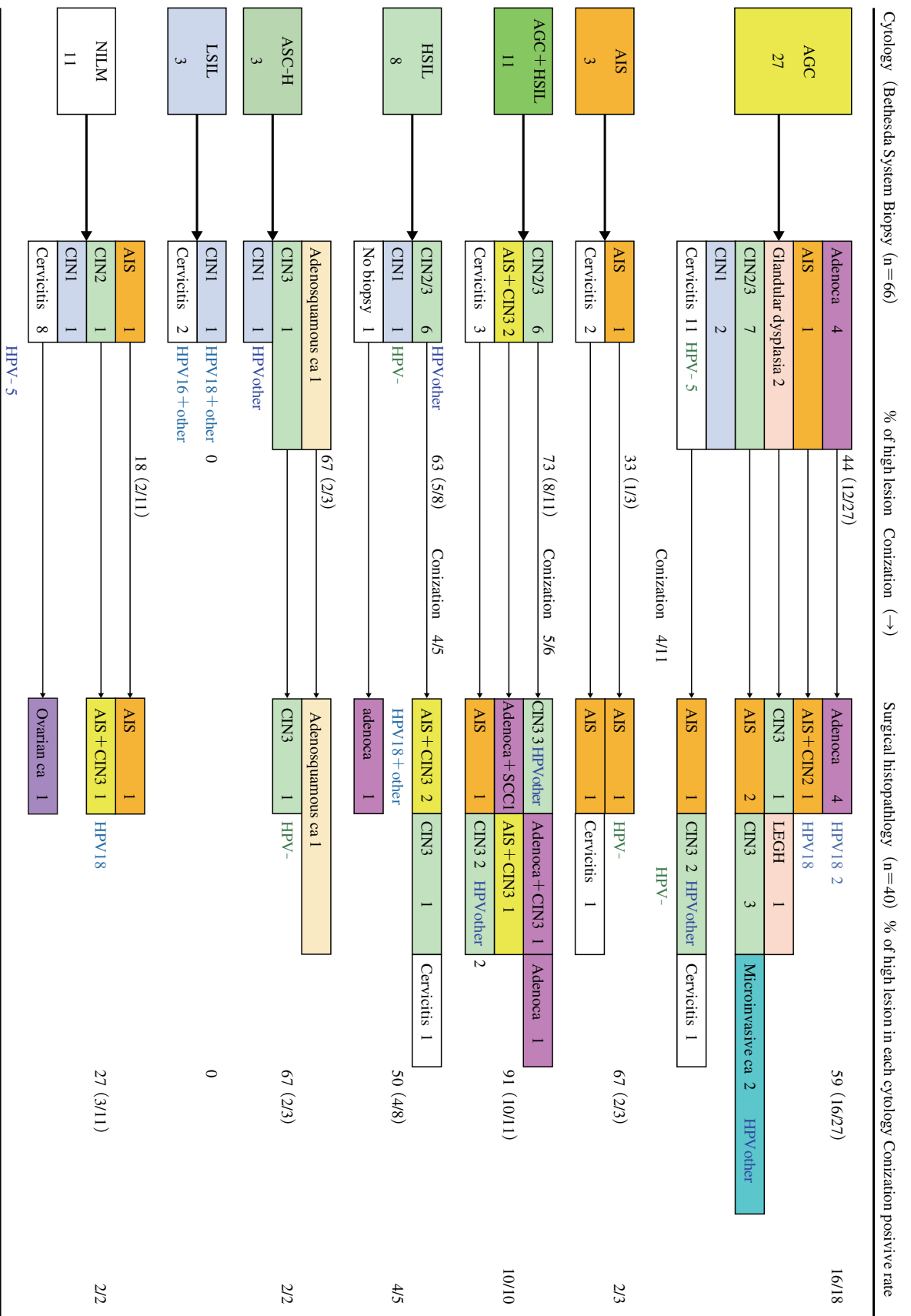
子宮頸部腺癌は、罹患数の増加、細胞診によるAISおよび前癌病変の低い検出率、放射線に対する低感受性などが



**Table 1** Result of Pap test and biopsy performed under colposcopic guidance, and surgical histopathology in the 66 patients referred for further evaluation of AGC on uterine cytology

Age	Cytology (Bethesda System)	Biopsy (n = 66)	Surgical histopathology (n = 40)	HPV type (n = 27)
36	AGC	Adenoca	Adenoca	18
42	AGC	Adenoca	Adenoca	18
53	AGC	Adenoca	Adenoca IB1	
66	AGC	Adenoca	Adenoca	
43	AGC	AIS	AIS	
47	AGC	Glandular dysplasia	LEGH	
42	AGC	Glandular dysplasia	CIN3	Negative
43	AGC	CIN3	Microinvasive ca	
47	AGC	CIN3	AIS	
32	AGC	CIN2	AIS + CIN2	18
58	AGC	CIN3	CIN3	
49	AGC	CIN3	CIN3	
45	AGC	CIN3	Microinvasive ca	Other
23	AGC	CIN3	CIN3	
32	AGC	CIN1		
51	AGC	CIN1		
49	AGC	Cervicitis	AIS	
34	AGC	Cervicitis	CIN3	Negative
28	AGC	Cervicitis	CIN3	Other
52	AGC	Cervicitis	Cervicitis	
44	AGC	Cervicitis		
54	AGC	Cervicitis		
43	AGC	Cervicitis		Negative
46	AGC	Cervicitis		Negative
47	AGC	Cervicitis		Negative
70	AGC	Cervicitis		Negative
62	AGC	Cervicitis		
37	AIS	AIS	AIS	Negative
42	AIS	Cervicitis	AIS	
44	AIS	Cervicitis	Cervicitis	
62	AGC + HSIL	CIN2	CIN3	Other
40	AGC + HSIL	CIN3	AdenosquamousIB1	
40	AGC + HSIL	CIN3	Adenoca + CIN3	
64	AGC + HSIL	CIN3	CIN2	
47	AGC + HSIL	CIN3	CIN3	
28	AGC + HSIL	CIN3		
32	AGC + HSIL	AIS + CIN3	Adenoca + SCC	
41	AGC + HSIL	AIS + CIN3	AIS + CIN3	
36	AGC + HSIL	Cervicitis	AIS	
39	AGC + HSIL	Cervicitis	CIN3	Other
39	AGC + HSIL	Cervicitis	CIN3	
28	HSIL	CIN3	CIN3	
41	HSIL	CIN3	AIS + CIN3	18, other
32	HSIL	CIN3	AIS + CIN3	
30	HSIL	CIN3	Cervicitis	
45	HSIL	CIN2		Other
29	HSIL	CIN2		
49	HSIL	CIN1		Negative
47	HSIL	No biopsy	Adenoca IB1	
42	ASC-H	Adenosquamous ca	AdenosquamousIB1	
51	ASC-H	CIN3	CIN3	Negative
45	ASC-H	CIN1	CIN1	Other
46	LSIL	CIN1		18, other
54	LSIL	Cervicitis		
34	LSIL	Cervicitis		16, other
39	NILM	AIS	AIS	
38	NILM	CIN2	AIS + CIN3	18
50	NILM	CIN1		Negative
39	NILM	Cervicitis		
63	NILM	Cervicitis		
49	NILM	Cervicitis		
43	NILM	Cervicitis		Negative
57	NILM	Cervicitis	Ovarian ca.	Negative
51	NILM	Cervicitis		Negative
56	NILM	Cervicitis		
32	NILM	Cervicitis		Negative

AGC : atypical glandular cells, AIS : adenocarcinoma *in situ*, HSIL : high grade squamous intraepithelial lesion, LSIL : low grade squamous intraepithelial lesion, NILM : negative for intraepithelial lesions or malignancy, CIN : cervical intraepithelial neoplasia, LEGH : lobular endocervical glandular hyperplasia, SCC : squamous cell carcinoma, other high-risk HPV 12 types : 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68



**Fig. 1** Results of Pap test, biopsy performed under colposcopic guidance, and surgical histopathology in the 66 patients referred for further evaluation of AGC on uterine cytology.

The results of human papillomavirus genotyping has been added.

AGC : atypical glandular cells, AIS : adenocarcinoma *in situ*, HSIL : high grade squamous intraepithelial lesion, LSIL : low grade squamous intraepithelial lesion, NILM : negative for intraepithelial lesions or malignancy, CIN : cervical intraepithelial neoplasia, LEIGH : lobular endocervical glandular hyperplasia, SCC : squamous cell carcinoma, other high-risk HPV 12 types : 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68

指摘されている<sup>8)</sup>。今回の検討でも、術前の細胞診や生検と円錐切除の組織診断が一致したのは半数程度で、他の報告と同等であった<sup>9,10)</sup>。また、AISと診断されたものの24~75%に扁平上皮系のCINの共存がみられることが報告されている<sup>8)</sup>。今回の円錐切除術後の組織診断で扁平上皮病変と腺系病変の併存は、40例中7例(17.5%)にみられ、扁平上皮系の異常を認めた場合でも腺系上皮の異常も潜在する可能性に留意する必要があると思われた。CIN2やAIS以上の高度病変は66例中37例(56.1%)に認められ、AGC例では潜在病変の頻度が決して低くないことは他の報告(40%台)と同等であった<sup>11,12)</sup>。今回検査した中ではHPV陽性率は約半数であったが、他の報告のAGC例のHPV陽性率(28%~56%)と同程度であり、高度扁平上皮病変のHPV陽性率(90%以上)と比較すると低かった<sup>13-16)</sup>。HPV陰性例、特に高齢者では、細胞診判定がAGCであった症例に、子宮体部のみならず卵管や卵巣、他の部位由来の腺癌が判明することがある<sup>17)</sup>。今回も卵巣癌が1例あったが、子宮以外の悪性腫瘍も念頭におくことが重要である。

AGCには今回の検討のように多岐にわたる高度病変が含まれている可能性が高く、AGC診断後に漫然と子宮頸部細胞診とHPV検査を繰り返すことは病変検出の感度が低く推奨されない<sup>18)</sup>。今回は5年以上経過観察して円錐切除になった症例が5例あり、経過観察する場合は慎重に行うことが必要と考えられる。

AGCで精査により明らかな病変が明確ではない場合、積極的に診断的切除術を考慮すべきともいわれている<sup>18)</sup>。今回、positiveとなった割合は、細胞診79%、生検45%、円錐切除90%であり、高度病変の検出率は細胞診より生検のほうが低かった。また、細胞診のみ陽性で診断的円錐切除を行った10例中3例がAIS、CIN3が4例、1例浸潤腺癌であった。以上の結果から生検が陰性でも細胞診の結果を基に円錐切除を行うことが必要と考えられる。また、AGCが継続する場合、子宮頸部腺異形成ではHPV陽性例が極めて低いことから、HPV陽性であればAIS以上を推定し、円錐切除術を考慮するべきであるという報告もある<sup>19)</sup>。HPV検査をした27例中、高度病変は陽性の13例では9例(69%)、陰性14例では3例(21%)であり、HPV陽性例は有意に高度病変が多く、HPV検査を行ったことが有用であった。前述の報告のように子宮頸部腺系病変の検出率は低く、今回の結果のように術前診断の感度は50%程度であるため、AGC例に対しては診断的円錐切除を行うべきと考えられる。AGC判定例におけるコルポスコプ所見は一般に乏しく、HPV陽性率も低い、将来的に円錐切除前の診断精度を上げる方法も待たれるところである。ASCCP(American Society for Colposcopy and Cervical Pathology)

の2019年の指針では、AGCの場合はHPV検査の結果にかかわらず、コルポスコプ検査と頸管内搔爬に加えて、35歳以上の婦人には子宮内膜生検も行うとある。また、AGC-FN例は浸潤癌の所見がなければ診断的円錐切除を勧めている<sup>20)</sup>。現在のところAGCの臨床的取り扱い、ASCCPの指針や日本産科婦人科学会の産婦人科診療ガイドラインに従うのが妥当と思われる。

## V. 結 語

AGC例では、生検は腺系異常組織の検出が困難な場合が多く、HPV陽性率は低いものの、HPV陽性例はCIN2やAIS以上の高度病変が低からず潜在する。したがって慎重な対応が必要と考えられ、生検が陰性でもHPV検査の結果で陽性ならば、円錐切除をより積極的に考慮すべきであると考えられた。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

謝辞：細胞診の評価に際し指導をいただいた防衛医科大学校病院検査部の三鍋慎也、高橋宏美の両氏に深謝致します。

## Abstract

**Objective** : It is difficult to manage patients with atypical glandular cell (AGC) cytology, as the diagnostic criteria for suspected adenocarcinoma *in situ* (AIS) or invasive adenocarcinoma in the presence of AGC may be unclear. We report the management of patients with AGC cytology at our hospital.

**Methods** : Data of a total 66 patients (mean age : 44.2 years old) referred for AGC cytology over the past 11 years were retrospectively analyzed. The results of cytology and biopsy performed under colposcopic guidance were compared with the clinical course and histological diagnosis in the patients with AGC cytology.

**Results** : The results of repeat cytology in the 66 patients revealed AGC in 27 cases, AIS in 3 cases, high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) in 8 cases, and AGC + HSIL in the Bethesda system in 11 cases. The biopsies performed under colposcopic guidance revealed a total of 30 cases (45%) with high lesions (i.e. cervical intraepithelial lesion 2+ or AIS), which was significantly lower than the number yielded by cytology. Conization was performed in 40 patients, and histopathologic examination revealed high lesions in 36 of the 40 patients. Seven patients (17.5%) had squamous and glandular lesions. Seven patients showed positive cytology, negative biopsy and positive conization histology. Human papillomavirus (HPV) genotype was examined in 27 patients and 13 were found to be positive for high-risk genotypes.

**Conclusion** : Since more than half of the patients with AGC cytology showed latent malignant lesions, diagnostic conization could be considered, especially in cases positive for high-risk HPV genotypes.

## 文 献

- 1) Sasieni, P., Adams, J. Changing rates of adenocarcinoma and adenocarcinoma of the cervix in England. *Lancet* 2001 ; 357 : 1490-1493.
- 2) Visioli, C. B., Zappa, M., Ciatto, S., Iossa, A., Crocetti, E. Increasing trends of cervical adenocarcinoma incidence in Central Italy despite Extensive Screening Programme, 1985-2000. *Cancer Detect Prev* 2004 ; 28 : 461-464.
- 3) Bray, F., Carstensen, B., Møller, H., Zappa, M., Zakeli, M. P., Lawrence, G., et al. Incidence trends of adenocarcinoma of the cervix in 13 European countries. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 ; 14 : 2191-2199.
- 4) Yagi, A., Ueda, Y., Kakuda, M., Tanaka, Y., Ikeda, S., Matsuzaki, S., et al. Epidemiologic and Clinical Analysis of Cervical Cancer Using Data from the Population-Based Osaka Cancer Registry. *Cancer Res* 2019 ; 79 : 1252-1259.
- 5) 植田政嗣, 田路英作, 布引 治, 鳥居貴代, 岡田良明, 野田定. 外来診療マニュアル. 婦人科・腫瘍 頸部細胞診異常. 産婦人科の実際 2010 ; 59 : 1725-1731.
- 6) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会. CQ202 : 子宮頸部細胞診後に精密検査としてのコルポスコピー・生検を行う場合は? 日本産科婦人科学会, 編. 産婦人科診療ガイドライン 婦人科外来編 2020. 東京 : 日本産科婦人科学会 ; 2020. 33-35.
- 7) 笹 秀典, 渋谷剛志, 松浦寛子, 宮本守員, 後藤友子, 高野政志・ほか. 異型腺細胞 (AGC) の取り扱い—当院における AGC 症例の検討から. 埼玉県医学会雑誌 2015 ; 50 : 267-271.
- 8) 岩坂 剛. 子宮頸がんの予防戦略 ワクチンと検診 : 子宮頸がん検診普及をめざして 子宮頸部腺がん検診の注意点. 臨床婦人科産科 2010 ; 64 : 310-313.
- 9) Kietpeerakool, C., Srisomboon, J., Prompittayarat, W., Kanjanavaha, P., Peuwsai, R., Dheerakul, C. Can adenocarcinoma in situ of the uterine cervix be predicted before cervical conization? *Asian Pac J of Cancer Prev* 2006 ; 7 : 522-524.
- 10) Kahramanoglu, I., Demirkiran, F., Turan, H., Bese, T., Yilmaz, N., Ilvan, S., et al. The use of colposcopic punch biopsy in the management of abnormal cervical cytology : a 5-year retrospective audit. *J Obstet Gynaecol* 2019 ; 39 : 110-114.
- 11) 杉本澄美玲, 若狭朋子, 浦 雅彦, 福森恭代, 森 真俊, 太田善夫・ほか. Atypical glandular cells の病理組織学的転帰と臨床意義. 日臨細胞会誌 2018 ; 57 : 245-250.
- 12) 豊田進司, 石田英和, 辻野秀夫, 岡田 博, 竹田善紀, 石橋理子・ほか. 子宮頸部細胞診における異型腺細胞 (AGC) の臨床病理学的検討. 奈良県総合医療センター医学雑誌 2018 ; 22 : 13-16.
- 13) Norman, I., Hjerpe, A., Dillner, J. Risk of high-grade lesions after atypical glandular cells in cervical screening : a population-based cohort study. *BMJ Open* 2017 ; 12 : e017070.
- 14) Patadjji, S., Li, Z., Pradhan, D., Zhao, C. Significance of high-risk HPV detection in women with atypical glandular cells on Pap testing : Analysis of 1857 cases from an academic institution. *Cancer Cytopathol* 2017 ; 125 : 205-211.
- 15) 上地秀昭. 子宮頸部上皮内腫瘍・頸がんの円錐切除外科断端陰性例における Human Papillomavirus 検査の有用性. *Dokkyo J Med Sci* 2011 ; 38 : 25-31.
- 16) 前濱俊之. 子宮頸部病変の診断における細胞診と HPV 検査の検討. 日本感染症学会誌 2011 ; 22 : 118-123.
- 17) Zhao, C., Florea, A., Onisko, A., Austin, R. M. Histologic follow-up results in 662 patients with Pap test findings of atypical glandular cells : Results from a large academic women's hospital laboratory employing sensitive screening methods. *Gynecol Oncol* 2009 ; 114 : 383-389.
- 18) 坂部慶子, 市川亮子, 河合智之, 野田佳照, 伊藤真友子, 木下孝一・ほか. 子宮頸部細胞診 AGC の後方視的検討. 東海産科婦人科学会雑誌 2013 ; 9 : 183-188.
- 19) 前濱俊之, 呉地 剛, 館石敦子, 伊禮 彩, 矢部香織, 宮里碧沙. 異型腺細胞が契機となり子宮頸部上皮内腺癌と診断し得た 1 例. 日本臨床細胞学会九州連合会雑誌 2013 ; 44 : 79-82.
- 20) Perkins, R. B., Guido, R. S., Castle, P. E., Chelmow, D., Einstein, M. H., Garcia, F., et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *Low Genit Tract Dis* 2020 ; 24 : 102-131.

## 症 例

## 右耳下腺の分泌癌の1例

新原 菜香<sup>1)</sup> 内島由加里<sup>1)</sup> 尾田 三世<sup>1)</sup> 石田 克成<sup>1)</sup>  
 清水 智美<sup>1)</sup> 椋 清美<sup>2)</sup> 關 義長<sup>1,3)</sup> 有廣 光司<sup>1)</sup>

広島大学病院病理診断科<sup>1)</sup>, 山陽女子短期大学臨床検査学科<sup>2)</sup>, 広島生活習慣病・がん健診センター大野婦人科<sup>3)</sup>

背景：分泌癌は唾液腺癌の約10%を占める，低悪性度の腫瘍である。

症例：40歳代，男性で，約3年前より右耳前部に腫瘤が出現した。MRI検査では右耳下腺に最大径4cm大の多房性腫瘤を指摘された。腫瘤の穿刺吸引細胞診パパニコロウ染色標本では，背景に粘液，出血およびヘモジデリンを貪食した泡沫状組織球を認めた。これらに混在し微小濾胞状や乳頭状，小型のシート状集塊を認めた。それらの細胞では核は中型で偏在し，明瞭な核小体と核クロマチンの軽度増量を伴った。ギムザ染色標本では一部の腫瘍細胞の胞体には異染性を示す分泌物を認めた。組織学的に腫瘤は嚢胞内に小型類円形腺管，胞巣状ないし乳頭状に増殖する腫瘍であった。免疫組織化学的に腫瘍細胞はVimentin, GATA3, S-100, Mammaglobin, CK7が陽性であり，分泌癌と診断された。サンガー法によるダイレクトシーケンス解析でETV6-NTRK3融合遺伝子が検出された。

結論：唾液腺腫瘍の細胞診では，乳頭状および微小濾胞状腫瘍の場合は，推定診断の一つとして分泌癌を挙げるのが重要である。

**Key words** : Salivary gland, Fine-needle aspiration cytology, Secretory carcinoma, ETV6-NTRK3 fusion gene

## I. 背 景

分泌癌 (secretory carcinoma : SC) は唾液腺癌の約10%を占める，低悪性度の腫瘍である。発生の性差はわずかに男性に多く，40歳代に好発し，まれに若年にも発生する。

発生部位については，耳下腺発生が最も多く，次いで顎下腺，小唾液腺の順である<sup>1-5)</sup>。

組織学的には，乳腺の分泌癌に類似し，乳腺の分泌癌で見られるETV6-NTRK3融合遺伝子を有することが特徴である<sup>1)</sup>。本融合遺伝子は急性骨髄性白血病<sup>6)</sup>や先天性線維肉腫<sup>7)</sup>においても認められることが報告されている。

唾液腺の分泌癌は，2010年にSkálováらにより乳腺相類似分泌癌 (mammary analogue secretory carcinoma : MASC) として報告され<sup>1)</sup>，2017年のWHO分類で分泌癌 (SC) と改名された。

本稿では細胞診断で組織型の推定が困難であった，耳下腺に発生した分泌癌の症例を経験したので報告する。

## II. 症 例

患 者：40歳代，男性。  
 既往歴：特記事項なし。  
 現病歴：3年前から右顎関節部の腫脹を自覚しており，

A case of secretory carcinoma of the right parotid gland  
 Nanaka NIIHARA<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Yukari UCHIHATA<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C.,  
 Miyo ODA<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Katsunari ISHIDA<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Tomomi  
 SHIMIZU<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Kiyomi HANDO<sup>2)</sup>, C. T., J. S. C., Yoshinaga  
 SEKI<sup>1,3)</sup>, M. D., Koji ARIHIRO<sup>1)</sup>, M. D.

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

<sup>2)</sup>Department of Clinical Laboratory Examination, Sanyo Woman's College

<sup>3)</sup>Department of Gynecology, Hiroshima Lifestyle Disease · Cancer Medical Examination Center Ohno

論文別刷請求先 〒734-8551 広島市南区霞1の2の3 広島大学病院病理診断科 新原菜香  
 令和2年10月23日受付  
 令和2年11月6日受理

膨隆が増大したとと圧迫感を自覚し、本学耳鼻科を受診した。

画像検査：右耳下腺部に、T2強調のMRI検査では最大径4 cm大の多房性腫瘤を指摘され、超音波検査では嚢胞内に乳頭状病変を認めた (Photo. 1)。

### III. 穿刺吸引細胞診所見

背景に出血、ヘモジデリンを貪食した泡沫状組織球を認め (Photo. 2A, B)、これらは腫瘍内嚢胞部分から採取されたものと考えられた。微小濾胞状や乳頭状、小型のシート状集塊を認めた (Photo. 2C, D)。腫瘍細胞は中等大、立方状で、核は類円形、核の腫大、核クロマチンの軽度増量、核小体の出現を呈した。ギムザ染色標本では、一部の腫瘍細胞の胞体は異染性を呈した (Photo. 3)。以上の所見より、嚢胞内乳頭状腫瘍の可能性が高く、嚢胞内乳頭腫や低悪性度粘表皮癌、嚢胞腺癌を鑑別疾患として挙げた。

以上より、右耳下腺腫瘍疑いの診断の下、右耳下腺腫瘍摘出術が施行された。

### IV. 病理組織学的所見

腫瘤は5×3.7×2.5 cm大、境界明瞭で、断面は灰白色充実性で、一部に嚢胞変性を認めた (Photo. 4)。内部に褐色粘稠な内容を伴った。

腫瘍は大小の乳頭状に増殖し、内部に篩状構造を示し (Photo. 5)、小型腺管の密在あるいは癒合像を呈した。腫瘍細胞は多角形から一部扁平状で、胞体は好酸性を示した (Photo. 6)。また、腫瘍腺管内にPAS反応陽性の分泌物を伴った (Photo. 7A)。

免疫組織化学的に腫瘍細胞は、Mammaglobin (++)、S-100蛋白 (+) focal, CK7 (++)、DOG1 (+) focal, GATA3 (+)、Vimentin (+) で、CK14, CK5/6,  $\alpha$ -SMA, p63は陰性を示し、分泌癌と診断された (Photo. 7B-D)。

*ETV6-NTRK3* 融合遺伝子の可能性を考え、パラフィン包埋切片を用いてサンガー法によるダイレクトシーケンス解析を行った結果、*ETV6-NTRK3* 融合遺伝子が検出された (Fig. 1)。

### V. 考 察

分泌癌は旧来、唾液腺の腺房細胞癌と診断されていた症例のうち、乳腺の分泌癌と形態が類似し、さらにt(12;15)(p13;q25)の染色体転座に伴う*ETV6-NTRK3*融合遺伝子を示す症例群として、新たに分類された腫瘍である<sup>1)</sup>。

したがって、疾患概念が提唱されるまで、腺房細胞癌や低悪性度嚢胞腺癌と診断されていた可能性が高い。症例により細胞像が多彩であるため、唾液腺腫瘍分子生物学的解析により、診断が確定されることが多い<sup>1-5)</sup>。

分泌癌は低悪性度の腫瘍であり、局所再発の頻度は18.8~42.9%、リンパ節転移の頻度は6.3~14.3%、他臓器へ転移する頻度は7.1~20.0%<sup>1-5)</sup>、5年生存率は85%以上であり<sup>8)</sup>、予後良好な例がほとんどであるが、肉腫様変化をきたし、局所再発や、多発肺転移、脳転移、骨転移、皮膚転移が出現し、術後15ヵ月後に死亡した、予後不良な症例も報告されている<sup>9)</sup>。本例では経過観察良好で、再発、転移はない。

組織学的に、微小嚢胞状、管腔状、乳頭状を示し、管腔内や腫瘍細胞の胞体にPAS反応陽性の分泌物を伴うことが特徴である。免疫組織化学的にはS-100蛋白、Mammaglobin, STAT5a, Vimentinが陽性であり<sup>1-5)</sup>、本例でもS-100蛋白、Mammaglobin, Vimentinが陽性を示した。また、DOG1は腺房細胞癌でびまん性に強陽性を示し、分泌癌と低悪性度導管癌で腫瘍細胞に局限して弱陽性を示す報告があるが<sup>5)</sup>、今回の症例でもDOG1は腫瘍細胞に局限して陽性を示した。

細胞学的には、背景にヘモジデリンを貪食した組織球や粘液物質を認め、細胞集塊は平面的あるいは乳頭状、濾胞状を示し、核は円形から類円形、核クロマチンは細顆粒状、胞体は広く、しばしば空胞化を示す。またギムザ染色により胞体や背景の粘液が異染性を示す<sup>1-5)</sup>。

本例では、背景に粘液を認めず、ヘモジデリンを貪食した組織球は少数であった。腫瘍細胞はシート状集塊がほとんどで、微小濾胞状の集塊は少数であった。核も円形から類円形で、胞体はギムザ染色では空胞が目立ち、一部では強い異染性を示した。しかし、穿刺吸引にて採取された細胞数が少量であったため、免疫染色を用いて検討することが困難であった。したがって、穿刺吸引による細胞採取量が多ければ、液状化検体から作製した標本の免疫染色により、推定診断の中に分泌癌を加えることができたかもしれない。

鑑別すべき疾患としては嚢胞腺腫 (嚢胞腺癌)、低悪性度粘表皮癌の他に、腺房細胞癌、多形腺腫が挙げられる (Table 1, 2)。嚢胞腺腫 (嚢胞腺癌) では背景に泡沫細胞を認め、主に円柱上皮様腫瘍細胞が出現する点で鑑別可能である。低悪性度粘表皮癌では産生粘液に異染性は乏しく、また扁平上皮へ分化した細胞を認め、p63が陽性となる点で鑑別する。腺房細胞癌では背景に粘液が目立たず、漿液性腺房細胞への分化を示す腫瘍細胞では胞体にチモゲン顆粒を認め、lactferrin,  $\alpha$ -1-antitrypsinが陽性、Mam-

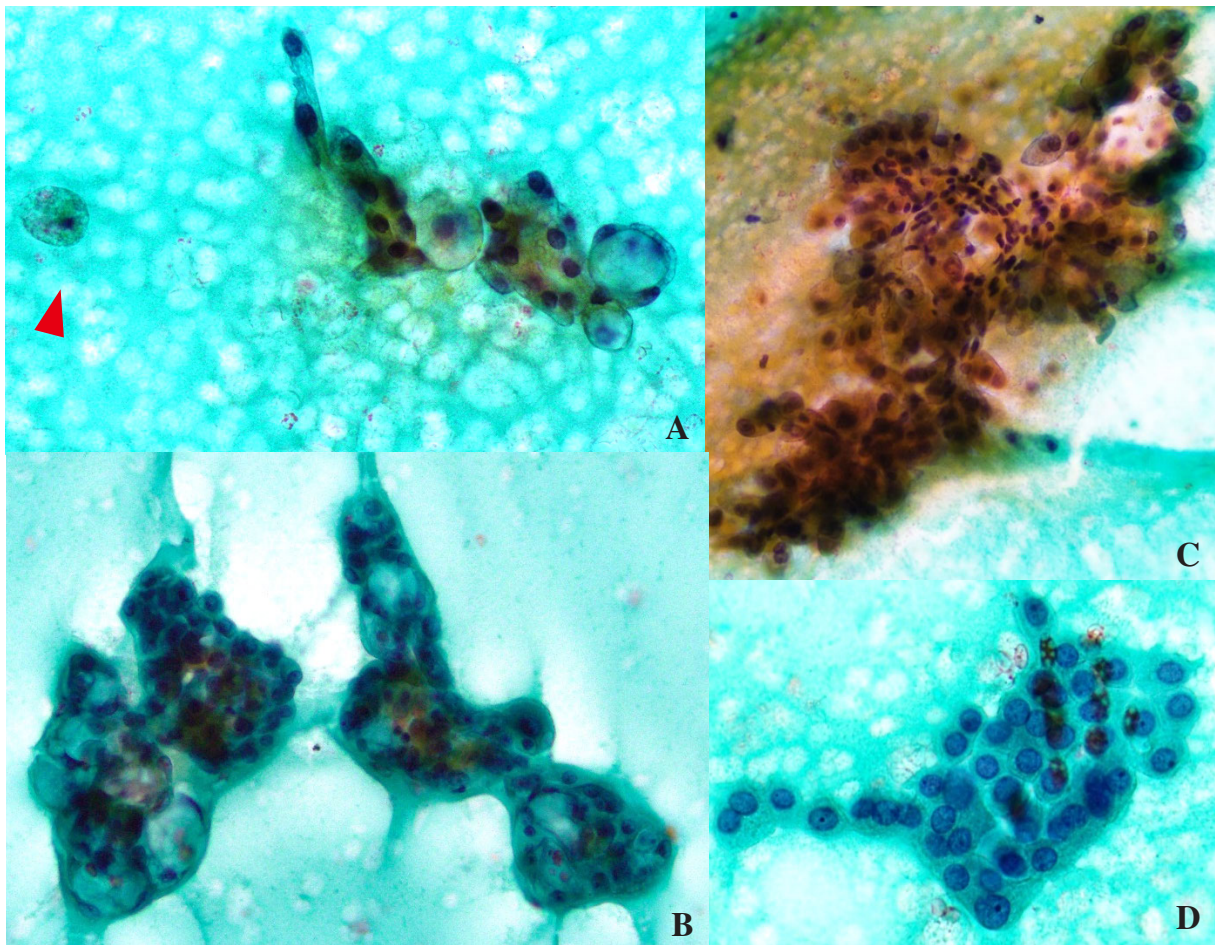


**Photo. 1** Imaging of the right parotid gland.

A : T2-weighted coronal MRI. The tumor in the right parotid gland appears as an oval-shaped, well-defined, hyperintense lesion with heterogeneous signal intensity within the lesion (arrow).

B : Contrast-enhanced CT, axial image. A well-defined low-density tumor is noted in the right parotid gland (arrow).

C : Ultrasonography image. A well-delineated, mixed lower-echogenic and hypoechoic tumor with a hypoechoic cavity is noted.

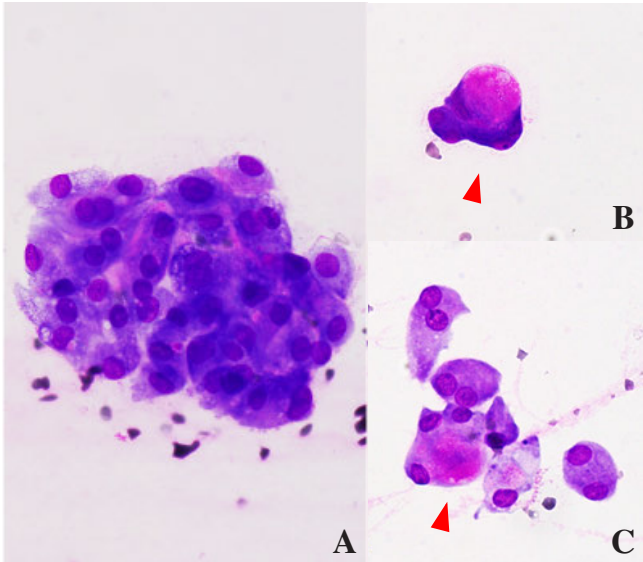


**Photo. 2** Tumor cytology.

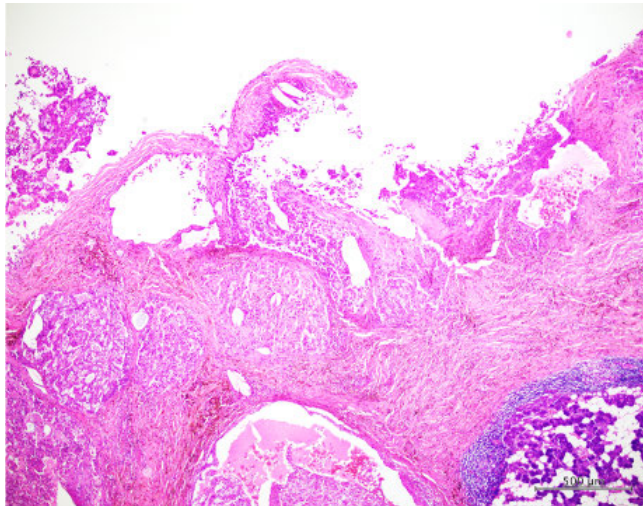
A, B : A small follicular cell cluster is noted. Most tumor cells have uniform and round nuclei, but some cells show macrovacuoles in the cytoplasm and eccentric nuclei. There are some hemosiderin-laden histiocytes in the background (arrow) (A, Pap. staining,  $\times 60$ , B, Pap. staining,  $\times 40$ ).

C : A papillary cell cluster is noted (Pap. staining,  $\times 40$ ).

D : A flat cell cluster is observed. The tumor cells are well-defined and uniform (Pap. staining,  $\times 60$ ).



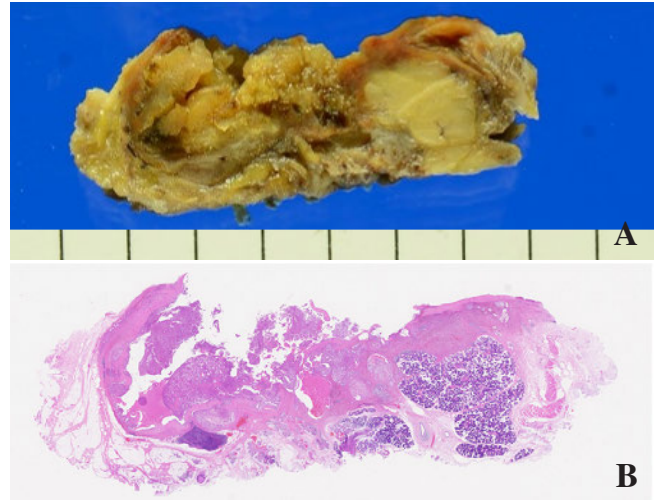
**Photo. 3** Tumor cytology (Giemsa staining,  $\times 40$ ).  
 A : Eosinophilic secretory material seen in the cytoplasm of the tumor cells.  
 B : Secretory material showing focal areas of metachromasia (arrow).  
 C : Secretory material showing focal areas of metachromasia (arrow).



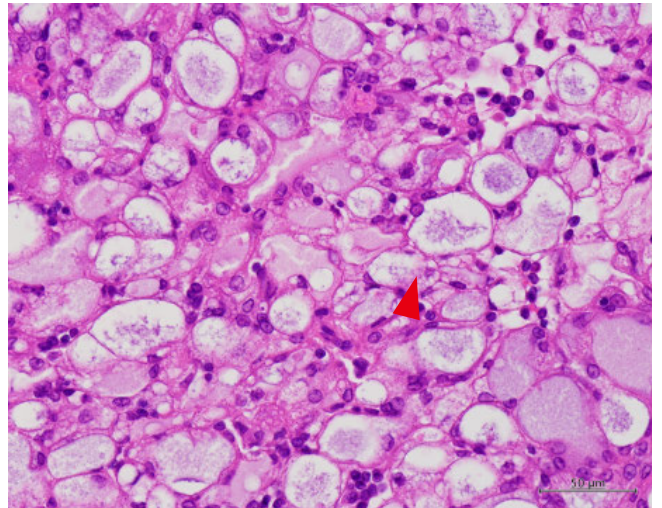
**Photo. 5** Tumor histology. The tumor shows large and small papillary outgrowths (H & E staining,  $\times 4$ ).

maglobin は陰性である点で除外される。多形腺腫では背景の線維状粘液とともに多様な筋上皮細胞を認め、 $\alpha$ -SMA, p63 が陽性である点で鑑別できる<sup>10-12</sup>。

分泌癌の治療は、他の耳下腺腫瘍と同様に外科的切除が第一選択であるが、乳腺における分泌癌の *in vitro* 研究では、IGF-1 阻害剤が *ETV6-NTRK3* 転座の発癌を阻止する可能性があることが示されたため、今後、唾液腺における分



**Photo. 4** Tumor pathology.  
 A : Macroscopic findings of the tumor. The tumor is grayish-white in color, and shows a papillary appearance on the cut surface.  
 B : Tumor histology. The tumor shows a papillary and solid architecture with areas of cyst formation (H & E staining, whole-slide image,  $\times 1$ ).



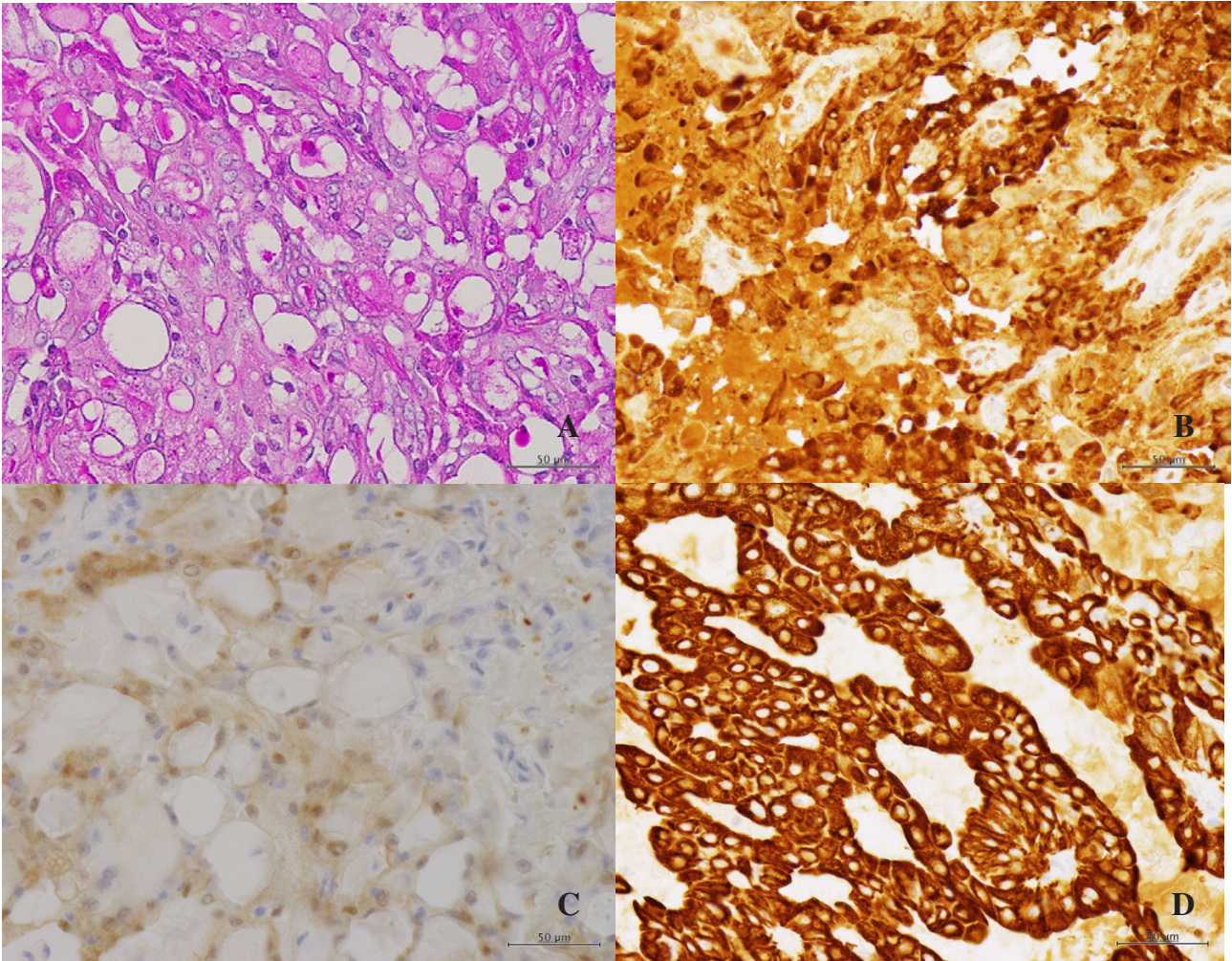
**Photo. 6** Tumor histology. Small fused ducts are seen within the tumor. The cytoplasm of the tumor cells is eosinophilic, and basophilic materials are observed in the lumen of the tubules (arrow) (H & E staining,  $\times 10$ ).

泌癌においても IGF-1 阻害剤が治療薬になる可能性がある<sup>13</sup>。

## VI. 結 語

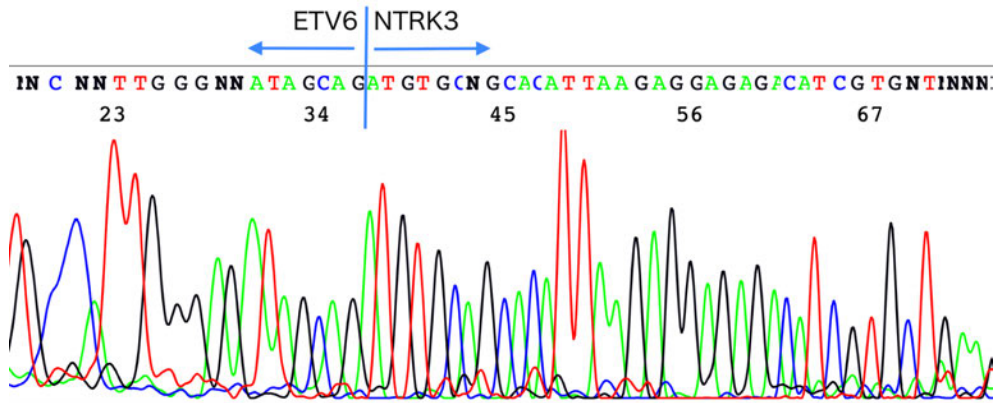
細胞診では組織型推定が困難であった分泌癌の 1 例を報告した。乳頭状および微小濾胞状の細胞集塊が認められる





**Photo. 7** Tumor histology.

- A : The secreted material shows a positive PAS reaction (PAS reaction, × 10).
- B : The tumor cells show positive staining for Mammaglobin (Immunohistochemical staining, × 10).
- C : The tumor cells show positive staining for S-100 (Immunohistochemical staining, × 10).
- D : The tumor cells show positive staining for CK7 (Immunohistochemical staining, × 10).



**Fig. 1** Direct sequencing analysis using the Sanger method revealed presence of the *ETV6-NTRK3* fusion gene transcript within the tumor cells.

**Table 1** Immunohistochemical findings of various salivary gland tumors

	Secretory carcinoma	Cystadenoma (Cystadenocarcinoma)	Low-grade mucoepidermoid carcinoma	Acinic cell carcinoma	Pleomorphic adenoma
Mammaglobin	+	-	-	-	-
GATA3	+	-	-	-	-
S-100 protein	+	±	±	±	+
DOG1	+	-	-	++	-
p63	-	+	+	-	+

**Table 2** Cytological findings of various salivary gland tumors

	Secretory carcinoma	Cystadenoma (Cystadenocarcinoma)	Low-grade mucoepidermoid carcinoma	Acinic cell carcinoma	Pleomorphic adenoma
Background	Hemosiderin-laden histiocytes Mucinous material	Histiocytes Mucinous material	Mucinous material Histiocytes	Histiocytes	Fibrillary mucin
Tumor cell arrangement	Microcystic Papillary Follicular Sheets Isolated cells	Papillary Follicular Cribriform	Sheets Goblet cell clusters	Solid Follicular Papillary-cystic Microcystic	Tubular Sheets Isolated cells
Tumor cell type and appearance	Vacuolated cells Bland-looking cuboidal cells Plasmacytoid cells Signet cells with mucin	Mucus-producing cells Non-mucus-producing cells Cuboidal cells Columnar cells	Mucous cells Intermediate cells Epidermoid cells	Serous acinar cells Intercalated duct cells Clear cells Vacuolated cells Non-specific glandular cells	Ductal epithelial cells Plasmacytoid myoepithelial cells Spindle-shaped myoepithelial cells Chondroid cells Squamous metaplastic cells
Metachromasia on Giemsa	+	-	-	- Zymogen granules are metachromatic	+
PAS reaction	+	+	+	+	+

場合は、推定診断の一つとして分泌癌を念頭におくことが重要である。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第34回日本臨床細胞学会中国四国連合会総会・学術集会（2019年8月、山口）にて発表した。

### Abstract

**Background** : Secretory carcinomas are low-grade tumors that account for 10% of all salivary gland tumors.

**Case** : A man in his 40s presented to us with a swelling in the region anterior to his right ear that he had first noticed approximately three years ago. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed a multilocular mass measuring approximately 4 cm in diameter. Fine-needle aspiration

cytology revealed tumor cells arranged in a microfollicular papillary pattern or in flat sheets, and mucin, hemorrhage, and hemosiderin-laden foamy histiocytes in the background. The nuclei were medium-sized and eccentric, containing prominent nucleoli and slightly increased chromatin. Metachromatic secretory material was observed in the cytoplasm of some tumor cells. Histologically, the tumor, contained within a cyst, showed small circular ducts and an alveolar, papillary architecture of the tumor cells. Immunohistochemically, the tumor cells were positive for Vimentin, GATA3, S-100, Mammaglobin, and CK7; based on the findings, the tumor was diagnosed as a secretory carcinoma. The *ETV6-NTRK3* fusion gene was detected in the tumor cells by direct sequence analysis using the Sanger method.

**Conclusion** : In patients with salivary gland tumors in whom cytology specimens reveal tumor cells arranged in a papillary and/or microfollicular pattern, secretory carcinoma should be considered as the most a highly likely diagnosis.

## 文 献

- 1) Skálová, A., Vanecek, T., Sima, R., Laco, J., Weinreb, I., Perez-Ordóñez, B., et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV6-NTRK3 fusion gene : a hitherto undescribed salivary gland tumor entity. *Am J Surg Pathol* 2010 ; 34 : 599-608.
- 2) Higuchi, K., Urano, M., Takahashi, R., Oshiro, H., Matsubayashi, J., Nagai, T., et al. Cytological features of mammary analogue secretory carcinoma of salivary gland : fine-needle aspiration of seven cases. *Diagn Cytopathol* 2014 ; 42 : 846-855.
- 3) Cai, Y., Cai, F., Qiao, H., Wang, Z. The significance of the morphological and immunological characteristics in the diagnosis of parotid mammary analogue secretory carcinoma : five case reports and a review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2019 ; 12 : 2233-2240.
- 4) Chiosea, S. I., Griffith, C., Assaad, A., Seethala, R. R. Clinicopathological characterization of mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands. *Histopathology* 2012 ; 61 : 387-394.
- 5) Todd, M. S., Andra, O. K., Claudia, V., Qiuying, S., Qian, D., Randall, P. O., et al. Mammary analog secretory carcinoma, low-grade salivary duct carcinoma, and mimickers : a comparative study. *Mod Pathol* 2015 ; 8 : 1084-1100.
- 6) Roberts, K. G., Janke, L. J., Zhao, Y., Set, A., Ma, J., Finkelstein, D., et al. ETV6-NTRK3 induces aggressive acute lymphoblastic leukemia highly sensitive to selective TRK inhibition. *Blood* 2018 ; 132 : 861-865.
- 7) Tognon, C., Knezevich, S. R., Huntsman, D., Roskelley, C. D., Melnyk, N., Mathers, J. A., et al. Expression of the ETV6-NTRK3 gene fusion as a primary event in human secretory breast carcinoma. *Cancer cell* 2002 ; 2 : 367-376.
- 8) 日本頭頸部癌学会, 編. 日本頭頸部癌診療ガイドライン 2018 年版. 東京 : 金原出版 ; 2017. 71.
- 9) 能田拓也, 山田健太郎, 山本純平, 三輪高喜, 堤内俊喜, 下出祐造・ほか. 肉腫様変化をきたした乳腺類似分泌癌の 1 例. *日臨細胞会誌* 2015 ; 28 : 137-141.
- 10) 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, 87-92, 101, 102, 115, 116.
- 11) 原田博史, 久山佳代, 加藤 拓, 河原明彦. 頭頸部・口腔細胞診アトラス. 東京 : 医療科学社 ; 2009. 138.
- 12) 森永正二郎, 高田 隆, 長尾俊孝. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 頭頸部腫瘍 I 唾液腺腫瘍. 東京 : 文光堂 ; 2015. 18-31, 62-64, 119-127.
- 13) Tognon, C. E., Somasiri, A. M., Evdokimova, V. E., Trigo, G., Uy, E. E., Melnyk, N., et al. ETV6-NTRK3-mediated breast epithelial cell transformation is blocked by targeting the IGF1R signaling pathway. *Cancer Res* 2011 ; 71 : 1060-1070.

## 症 例

## 乳頭癌と合併した甲状腺内胸腺癌の1例

伊藤 知美 古市 和美 森 正樹 八田 聡美  
 米元 菜採 山口 愛奈 樋口 翔平 今村 好章

福井大学医学部附属病院病理診断科/病理部

**背景：**甲状腺内胸腺癌 intrathyroid thymic carcinoma (以下 ITTC) は甲状腺悪性腫瘍の 0.083% とまれな腫瘍である。今回われわれは甲状腺左葉下極に発生し、乳頭癌 papillary carcinoma (以下 PC) と合併した ITTC の 1 例を経験したため報告する。

**症例：**60 歳代、男性。嚥下困難を主訴に前医を受診。甲状腺左葉上極と下極に 2 個の腫瘤を指摘されたため、手術目的に当院紹介受診となった。Calcitonin と CEA が高値であり、髄様癌疑いで甲状腺全摘出術が施行された。術中に迅速組織検査が行われ、腫瘍断面からの捺印細胞診も同時に行った。

下極の腫瘤の前医穿刺吸引細胞診および術中捺印細胞診においては、炎症性背景に重積した大型集塊や核小体の目立つ異型細胞が多数みられた。免疫細胞化学的染色では CK5/6, CD5, c-kit, p63 が陽性、thyroglobulin, TTF-1, PAX8, calcitonin は陰性であった。切除材料では、リンパ形質細胞を背景に腫瘍細胞の島状配列がみられ、一部で扁平上皮への分化を示した。免疫組織化学的染色結果は上記とほぼ同様であり、ITTC と診断した。上極の腫瘤は PC であった。なお、背景の甲状腺組織には反応性 C 細胞過形成を認めた。

**結論：**ITTC と PC が甲状腺両葉に発生した報告はあるが、本例のように同一葉内に発生した例はない。

**Key words :** Intrathyroid thymic carcinoma, Cytology, Papillary carcinoma, C-cell hyperplasia, Case report

## I. はじめに

甲状腺内胸腺癌 intrathyroid thymic carcinoma (以下：ITTC) はまれな腫瘍であり、術前診断が困難であるとされている<sup>1)</sup>。今回われわれは甲状腺左葉下極に発生し、乳頭癌 papillary carcinoma (以下：PC) と近接して存在してい

A case of intrathyroid thymic carcinoma accompanied by associated with papillary carcinoma

Tomomi ITO, M. D., Kazumi FURUICHI, C. T., I. A. C., Masaki MORI, C. T., I. A. C., Satomi HATTA, M. D., Natsumi YONEMOTO, M. D., Aina YAMAGUCHI, M. D., Shohei HIGUCHI, M. D., Yoshiaki IMAMURA, M. D., F. I. A. C.

Division of Diagnostic Pathology/Surgical Pathology, University of Fukui Hospital

論文刷請求先 〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月 23 の 3 福井大学医学部附属病院病理診断科/病理部 伊藤知美

令和 2 年 11 月 18 日受付

令和 3 年 2 月 11 日受理

た ITTC の 1 例を経験したため、それらの細胞所見・病理所見について文献的考察を含めて報告する。

## II. 症 例

**患 者：**60 歳代、男性。

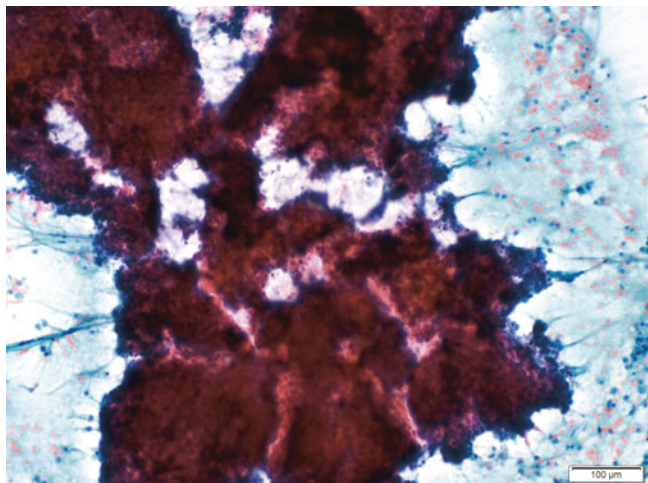
**主 訴：**嚥下困難。

**既往歴・家族歴：**特記すべき事項なし。

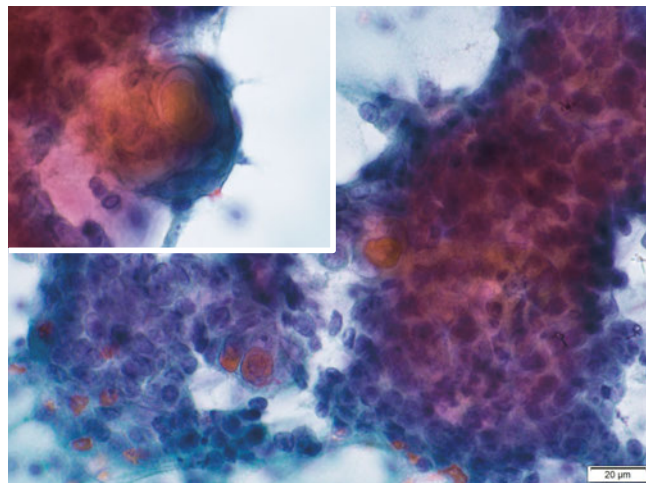
**現病歴：**約 2 ヶ月前より嚥下困難が出現し、徐々に増悪したため前医を受診。頸部超音波検査と CT 検査で甲状腺左葉上極と下極にそれぞれ一つずつ腫瘤(以下：上極腫瘤、下極腫瘤)を指摘された。前医で穿刺吸引細胞診 (fine needle aspiration cytology : FNA) が施行された後、手術目的に当院耳鼻科紹介受診となった。

前医超音波検査では、上極腫瘤は 25×21×14 mm 大、内部不均一で辺縁は低エコーであった。下極腫瘤は 40 mm 大の低エコー病変で、微小石灰化を伴っていた。

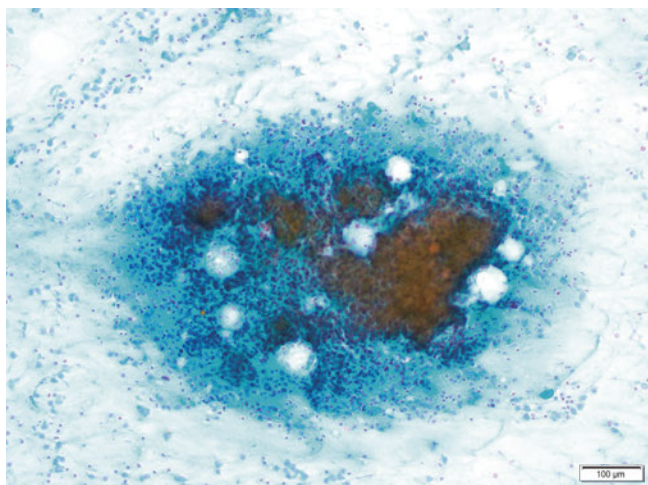
当院での CT では上極腫瘤は指摘困難であった。下極腫



**Photo. 1** FNA cytological findings of the mass in the lower pole of the left lobe of the thyroid gland showing large clusters of cells in an inflammatory cell background (Papanicolaou staining,  $\times 10$ ).



**Photo. 2** FNA cytological findings of the mass in the lower pole of the left lobe of the thyroid gland showing atypical cell clusters. Inset indicating a Hassall's body-like structure (Papanicolaou staining,  $\times 40$ , inset, Papanicolaou staining,  $\times 60$ ).



**Photo. 3** Findings of imprint cytology of the mass in the lower pole of the left lobe of the thyroid gland showing irregular large cell clusters in an inflammatory background. Some isolated atypical cells are also seen (Papanicolaou staining,  $\times 10$ ).

瘤は 45 mm 大で上縦隔にまで進展していた。造影効果は軽度で、気管圧排像がみられた。PET-CT では下極腫瘍のみに集積亢進を認めた。

入院時検査所見では calcitonin が 2.67 pg/ml (基準値 2.15 pg/ml 以下), CEA が 14.2 ng/ml (基準値 5.0 ng/ml 以下) と高値であったが、カルシウム負荷試験は施行されなかった。SCC 0.7 ng/ml, TSH 1.757  $\mu$ IU/ml, FT3 2.68 ng/ml, FT4 0.96 pg/dl, およびサイログロブリン 15.00 ng/ml は正常範囲内であった。

Calcitonin と CEA が高値であったことから、髄様癌疑いの臨床診断で甲状腺全摘出術が施行された。術中に下極腫瘍の迅速組織検査が行われ、腫瘍面からの捺印細胞診も同時に施行された。

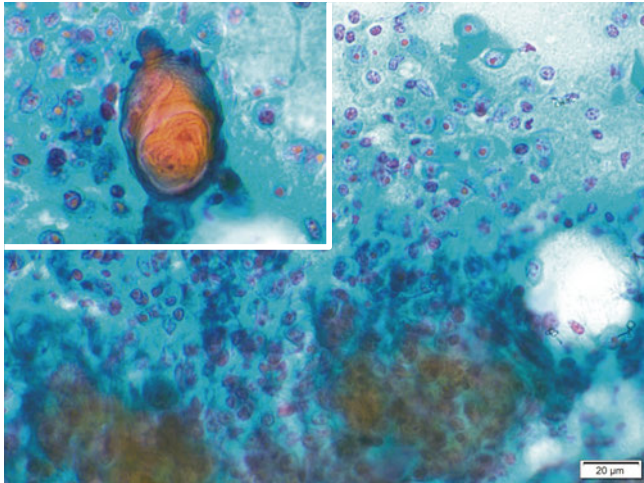
術後、calcitonin は検出範囲以下 ( $< 0.50$  pg/ml) となり、CEA も 5.8 ng/ml と基準値近くまで低下した。

### III. 細胞所見

【前医上極腫瘍 FNA】ほとんどが赤血球でコロイドは認めず。一箇所至上皮細胞集塊がみられ、軽度の重積を認めた。核は円形～楕円形でクロマチンは微細顆粒状に増加し、すりガラス状であった。PC が疑われたが、核溝や核内封入体は認めず、異型細胞が少数のみであったことから断定は困難であった。

【前医下極腫瘍 FNA】コロイドのみられないリンパ球主体の炎症性背景に、異型細胞の大型分葉状集塊を多数認めた (Photo. 1)。集塊には重積がみられ、N/C 比が高く、核は類円形～紡錘形で核形不整が目立つ異型細胞が主体であったが、一部で OG 好染の Hassall's 小体様角化が混在していた (Photo. 2)。細胞境界は不明瞭であった。

【下極腫瘍術中迅速捺印細胞診】コロイドが認められないリンパ球主体の炎症性背景に異型細胞の大型集塊を認め、集塊には重積がみられた (Photo. 3)。結合性が低下した細胞集塊も混在していた。細胞境界は不明瞭で、N/C 比が高く、核は類円形～紡錘形で核形不整が目立ち、大型核小体を 1 個認めた (Photo. 4)。細胞質内小腺腔 (intracytoplasmic

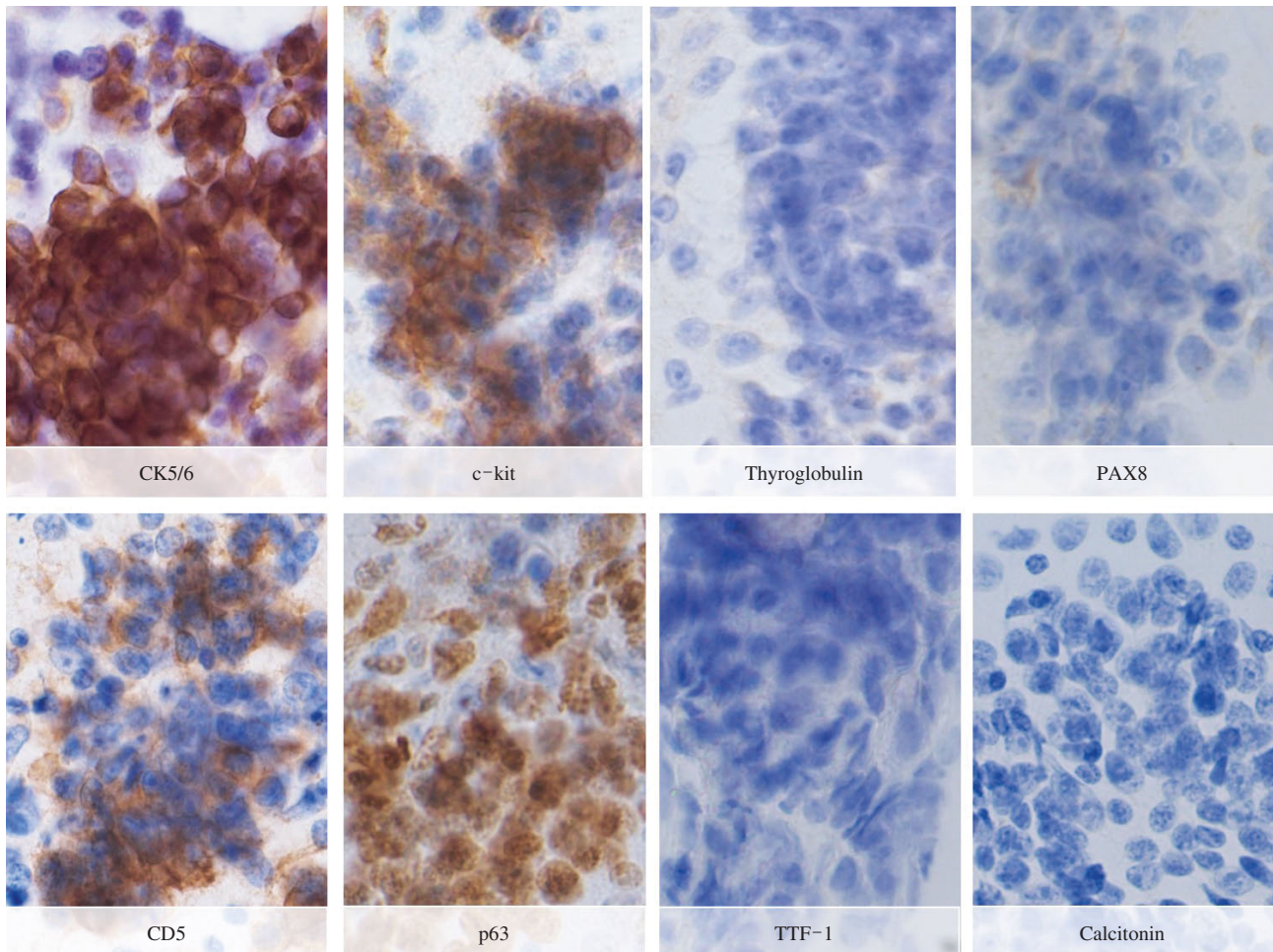


**Photo. 4** Findings of imprint cytology of the mass in the lower pole of the left lobe of the thyroid gland showing many atypical cell clusters with distinct nucleoli. Inset indicating a Hassall's body-like structure (Papanicolaou staining,  $\times 40$ , inset, Papanicolaou staining,  $\times 60$ ).

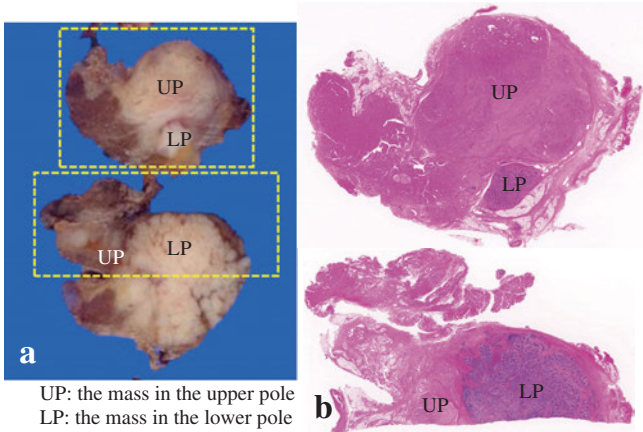
lumina : ICL) はなく、一部では OG 好染の Hassall's 小体様角化を認めた (Photo. 4 inset). 術中迅速診断では、一部に扁平上皮への分化を伴う低分化な癌と報告し、詳細については手術標本で検討する方針となった. 術中迅速診断報告後に免疫細胞化学を追加したところ、CK5/6, CD5, c-kit および p63 が種々の程度に陽性であったが、thyroglobulin, TTF-1, PAX8 および calcitonin は陰性であり (Photo. 5), ITTC の可能性が示唆された.

#### IV. 病理所見

左葉上極腫瘍と下極腫瘍は肉眼的に近接していた (Photo. 6a) が、ルーベ像では離れて存在していた (Photo. 6b). 組織学的には前者は濾胞構造が主体の PC であり、甲状腺内に限局していた (Photo. 7). 免疫組織化学では thyroglobulin, TTF-1 および PAX8 が陽性であったが、CD5,

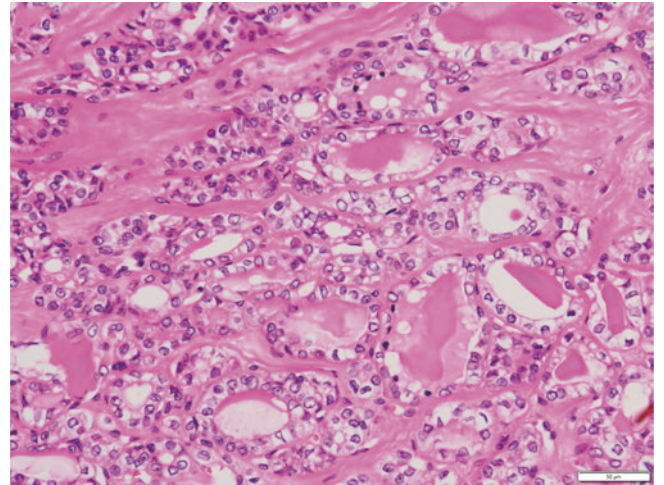


**Photo. 5** Immunocytochemistry performed on an imprint cytology specimen from the mass in the lower pole of the left lobe of the thyroid gland. The tumor cells showed positive staining for CK5/6, CD5, c-kit, and p63, but negative staining for thyroglobulin, TTF-1, PAX8, and calcitonin ( $\times 40$ ).



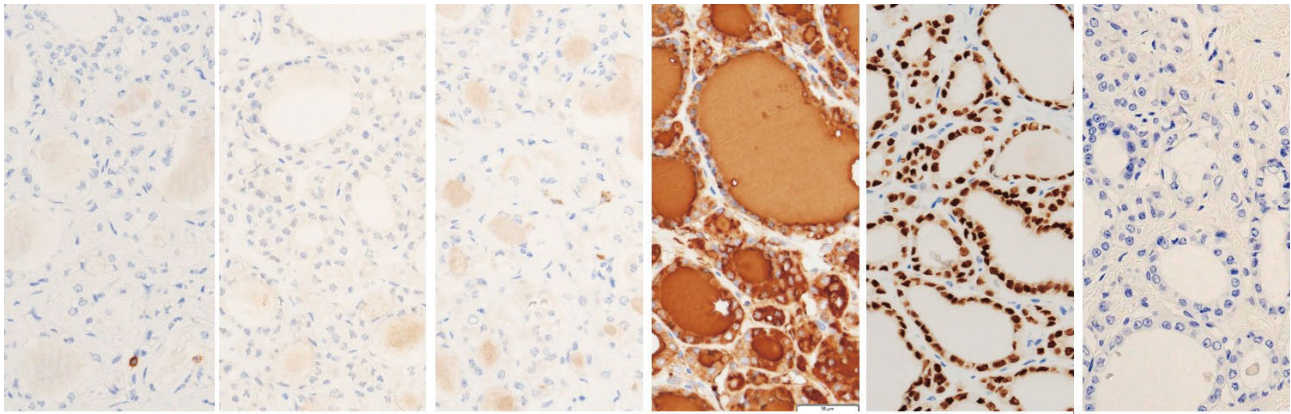
UP: the mass in the upper pole  
LP: the mass in the lower pole

**Photo. 6** Macroscopic findings of UP and LP of the left lobe of the thyroid gland, which were located in close proximity to each other (a). However, they were found to be separate tumors (b) (HE staining, loupe image).



**Photo. 7** Microscopic findings of the mass in the upper pole of the left lobe of the thyroid gland showing follicular structures composed of cells containing ground-glass nuclei, suggestive of PC (HE staining,  $\times 40$ ).

The mass in the upper pole (PC)



CD5

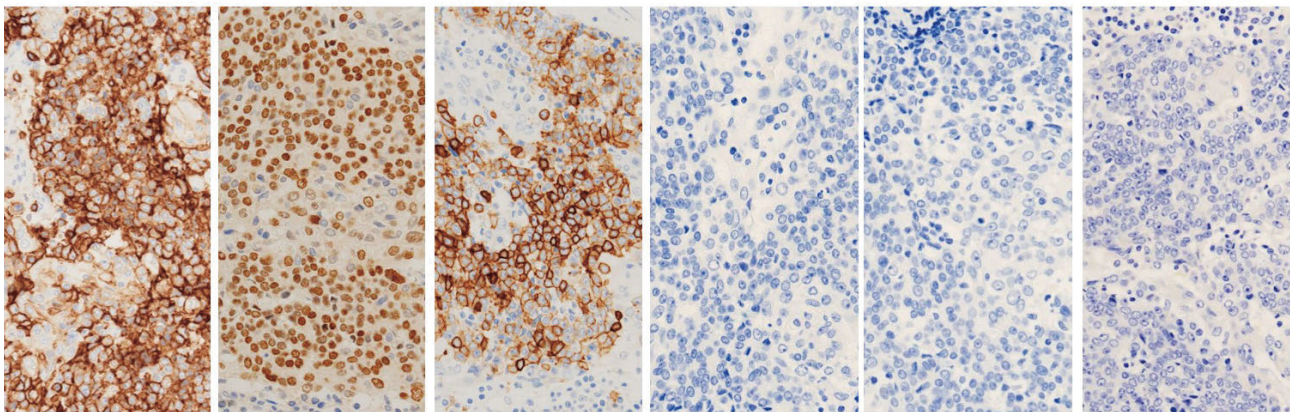
p63

c-kit

Thyroglobulin

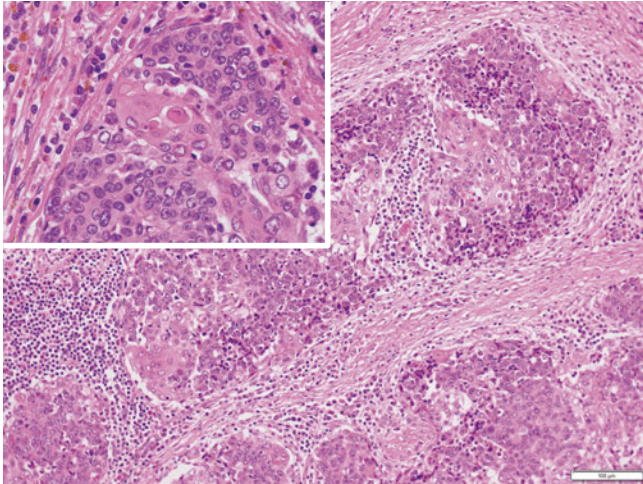
TTF-1

Calcitonin

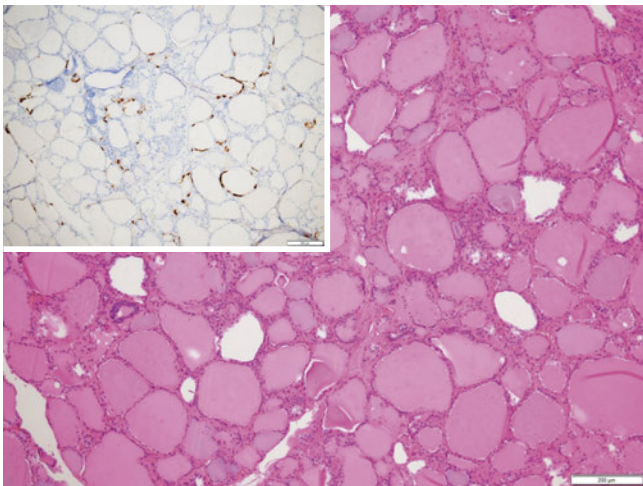


The mass in the lower pole (ITTC)

**Photo. 8** Immunohistochemical findings of the masses in the upper pole and lower pole of the left lobe of the thyroid gland. In the former, the tumor cells showed positive staining for thyroglobulin and TTF-1, but negative staining for CD5, p63, c-kit, and calcitonin ( $\times 40$ ). On the other hand, in the latter, the cells showed positive staining for CD5, p63, and c-kit, but negative staining for thyroglobulin, TTF-1, and calcitonin ( $\times 40$ ).



**Photo. 9** Microscopic findings of the mass in the lower pole of the left lobe of the thyroid gland showing atypical cells in an insular growth pattern, with squamous differentiation. Lymphoplasmacytic infiltration was found within the tumor nests, with an abundant fibrous stroma (HE staining,  $\times 20$ ). Inset showing squamous differentiation (HE staining,  $\times 40$ ).



**Photo. 10** Microscopic findings of the background thyroid tissue. HE staining showing almost normal follicular structures (HE staining,  $\times 4$ ). However, many calcitonin-positive cells are scattered (inset, immunostaining for calcitonin,  $\times 4$ ).

p63, c-kit および calcitonin は陰性であった (Photo. 8 上段)。また, p53 は陰性で, MIB-1 index は約 3% であった。

後者は腫瘍細胞の島状構造からなり, 部分的に扁平上皮への分化がみられた。また, 間質には緻密な線維結合組織がみられ, 腫瘍胞巣内外には著明なリンパ球・形質細胞浸潤を伴っていた (Photo. 9)。免疫組織化学では CD5, p63, c-kit が陽性であったが, thyroglobulin, TTF-1, PAX-8 およ

**Table 1** Summary of the results of immunostaining

	Imprint cytology		Histology	
	ITTC	PC	ITTC	
CK19	ND	±	+	
34 $\beta$ E12	ND	±	±	
CEA	ND	-	±	
CK5/6	+	-	+	
CD5	+	-	+	
p63	+	-	+	
c-kit	+	-	+	
bcl-2	ND	+	+	
Calcitonin	-	-	-	
Thyroglobulin	-	+	-	
TTF-1	-	+	-	
PAX8	-	+	-	
p53	ND	-	+	
MIB-1 index	ND	3%	10%	

ND : not done

び calcitonin は陰性であった (Photo. 8 下段)。p53 は陽性で, MIB-1 index は約 10% であった。以上の所見より後者の腫瘍は ITTC と診断した。捺印細胞診標本および切除材料の組織標本で行った免疫染色の結果を Table 1 に示す。

なお, 背景の甲状腺組織内に免疫組織化学で calcitonin 陽性細胞の増生を認め, 反応性 C 細胞過形成の合併と判断した (Photo. 10)。

本例は ITTC の切除断端が陽性であったことから, 術後放射線療法とカルボプラチンによる化学療法が施行された。現時点で術後 2 年 7 ヶ月が経過しているが, 再発・転移の徴候はない。

## V. 考 察

ITTC は異所性の胸腺組織または鰓嚢残遺由来とされる悪性腫瘍であり, 甲状腺下極に好発するまれな腫瘍である<sup>1)</sup>。胸腺様分化を示す癌 carcinoma showing thymus-like differentiation (CASTLE), 甲状腺内胸腺腫 intrathyroidal epithelial thymoma (ITET) とも呼ばれ, 頻度は日本人の甲状腺悪性腫瘍の 0.083% と非常に低い<sup>2)</sup>。中国および日本からの症例報告が多く, 中年者に好発し, わずかに女性に多いとされている。発見時にリンパ節転移をきたしている症例が多いが, 5 年生存率は 90%, 10 年生存率は 82% と予後は良好である<sup>3)</sup>。

組織学的には, 腫瘍細胞は核小体の目立つ大型核を有する多角形あるいは紡錘形細胞で, 島状構造を示し, 腫瘍胞巣内外に著明なリンパ球・形質細胞浸潤が観察されるのが特徴である。Hassall's 小体様の角化が認められることもあ



**Table 2** Summary of the cytological findings of ITTC. Comparison between two cases reported in the literature and our present case.

	Hirokawa, M., et al. <sup>4)</sup>	Ren, W.H., et al. <sup>6)</sup>	Present Case	
			FNA	Imprint Cytology
Background	Lymphocytic	Lymphocytic	Lymphocytic	Lymphocytic
Arrangement	Hypercellularity	Three-dimensional fragments	Hypercellularity	Hypercellularity
	Large cell clusters not arranged in a papillary or follicular pattern	Incohesive clusters	Large cell clusters not arranged in a papillary or follicular pattern	Large cell clusters, mixed with incohesive clusters
Cytoplasm	Round or spindle-shaped cells with distinct cell borders	Basaloid structures	Round or spindle-shaped cells with unclear cell border	Round or spindle-shaped cells with unclear cell border
	A few keratinized cells and intracytoplasmic lumina (ICL)	Squamous differentiation	A few keratinized cells (Hassall's body-like structure)	A few keratinized cells (Hassall's body-like structure)
Nucleoli	Distinct	Distinct	Indistinct	Distinct

り、免疫組織化学では CD5 が腫瘍細胞に陽性となる (感度 82%, 特異度 100%)<sup>3)</sup>。本例ではこれらの病理学的所見がすべて認められた。

細胞診では通常、乳頭状構造や濾胞構造がみられない上皮細胞集塊が採取され、集塊内に Hassall's 小体様の少数の角化細胞やリンパ球浸潤が認められる<sup>4)</sup>。腫瘍細胞は N/C 比が高く、類円形から楕円形の核には小胞状～細粒状のクロマチンが含まれている。症例によっては腫瘍細胞に核溝や核内封入体を認める場合もあり、その場合は PC も鑑別に挙がる<sup>5,6)</sup>。組織標本で ITTC と診断された症例の細胞診標本で、ICL が認められたという報告もあるが、意義は不明である<sup>4)</sup>。本例の細胞診検体では、N/C 比が高く、核形不整が目立つ類円形～紡錘形核を有する異型細胞の大型集塊を多数認めた。集塊には重積がみられ、一部に OG 好染の Hassall's 小体様角化を認めたことから、過去の症例報告とおおむね合致すると考える (Table 2)<sup>4,6)</sup>。

ITTC は発生頻度が低いこともあり、細胞診で悪性と診断されるも組織型の推定が困難な場合が少なくはない。低分化癌、髄様癌、扁平上皮癌、あるいは転移性腺癌との鑑別が問題となることが多く、特に低分化癌と術前診断される頻度が高い<sup>4)</sup>。低分化癌の診断は、WHO 分類第 4 版で導入されたトリノ提案によると、①濾胞細胞由来の悪性腫瘍、②充実性 (solid)、索状 (trabecular)、島状 (insular) の増殖パターン (STI パターン) の存在、③PC の核所見が広範に認められないことを満たし、さらに、④脳回状核、壊死、強拡大 10 視野あたり三つ以上の核分裂像のうち少なくとも一つが存在することが診断基準となっている<sup>7)</sup>。

ITTC でも PC の核所見がない腫瘍細胞の充実性集塊が認められることがあるが、前述のとおり異所性の胸腺組織または鰓嚢残遺由来の腫瘍である点、また低分化癌は通常角化傾向を示さない点から、Hassall's 小体様角化を認めた場合

は鑑別可能と考える。また、髄様癌と術前診断された症例では、採取された細胞量が少なく、小さな集塊が観察されていたことから鑑別診断に挙がったと推測される<sup>4)</sup>。N/C 比が低く、核に粗大顆粒状の特徴的なクロマチンが認められ、さらに背景にライトグリーン好染のアミロイド物質を観察できれば髄様癌の診断は容易であるため、採取量が不十分な場合は他の組織型の可能性についても記載し、必要に応じて再検も考慮すべきと考える。

液状化細胞診 (liquid-based cytology : LBC) の普及により、免疫細胞化学的染色が簡便に行うことができるようになったため、診断に難渋した際には CD5 や c-kit, p63 などの免疫細胞化学を追加することにより、他の癌腫との鑑別が可能となる。加えて、発生部位などの臨床情報を勘案することも重要であると考えられる。特に、転移性腺癌との鑑別は術前の全身検索と詳細な既往歴聴取が重要であり、必要に応じて免疫細胞化学を追加することでより診断に近づくとと思われる。本例では過去の報告と同様の細胞所見・免疫染色態度を示していたことから、ITTC の診断の一助となった。

これまでに右葉上極に PC、左葉下極に ITTC の重複癌と診断された症例報告が 1 例あった<sup>8)</sup>が、本例のように同一葉内での重複癌は、われわれの検索したかぎりにおいて過去に報告はなかった。

ITTC では再発する場合は局所再発が一般的ではあるが、遠隔転移の報告もいくつか存在する<sup>3,9)</sup>。また、FNA 後の皮膚に針路に一致する腫瘍の播種が認められた症例の報告<sup>10)</sup>もあり、慎重な経過観察が必要である。

本例の副所見として認められた C 細胞過形成とは、甲状腺の C 細胞の腫瘍性または反応性の増生であり、対物 10 倍で 50 個以上の calcitonin 陽性細胞の存在が診断基準となっている<sup>11)</sup>。腫瘍性 C 細胞過形成は、家族性髄様癌

(familial medullary thyroid carcinoma) や多発性内分泌腫瘍症 2A・2B 型 (multiple endocrine neoplasia type 2A・2B : MEN2A・2B 型) と関連し, 反応性 C 細胞過形成は, 炎症性・代謝性・腫瘍性甲状腺疾患に関連するとされている。本例では標本内に髄様癌を認めず, また, RET 遺伝子変異の検索は行っていないものの, MIBG シンチグラフィーで副腎への集積亢進はなく, 尿中および血中副腎ホルモン値も正常値であったことから, MEN2A・2B 型に関連したもののより, 腫瘍関連の反応性 C 細胞過形成の可能性を疑う。なお, 本例では術後, 血中の calcitonin 値は基準値以下に正常化している。

## VI. 結 語

ITTC は極めてまれな甲状腺癌であるが, 本腫瘍の存在を念頭におき, 臨床情報を加味して適切な免疫細胞化学を追加することで, 細胞診でも診断可能と考える。

著者らは, 開示すべき利益相反状態はありません。

## Abstract

**Background** : Intrathyroid thymic carcinoma (ITTC) is a rare tumor. We report a case of ITTC accompanied by associated with papillary carcinoma (PC).

**Case** : The patient, a man in his 60s, presented with the chief complaint of dysphagia to a neighborhood hospital, where examination revealed two nodules in the left lobe of the thyroid gland. He was referred to our hospital for surgical treatment and we performed total thyroidectomy. Intraoperative frozen section diagnosis and imprint cytology were performed for the mass in the lower pole of the left lobe of the thyroid gland.

Cytologically, there were large aggregates of atypical cells with prominent nucleoli in an inflammatory background. Immunocytochemically, the tumor cells showed positive staining for CK5/6, CD5, c-kit, and p63, but negative staining for thyroglobulin, TTF-1, PAX8, and calcitonin. Histologically, the mass in the lower pole of the left lobe of the thyroid gland consisted of large polygonal cells in an insular growth pattern, showing occasional squamous differentiation, accompanied by inflammatory cell infiltration of the tumor nests. Because the immunohistochemical findings were almost the same as those of the imprint cytology, the lesion was diagnosed as an ITTC. The mass in the upper pole of the left lobe of the thyroid gland was a PC.

**Conclusion** : Cases of ITTC and PC occurring in the two lobes of the thyroid gland have been reported. However, there are no previous reports of the two tumors occurring in the same lobe of the thyroid gland.

## 文 献

- 1) Liu, Z., Teng, X. Y., Sun, D. X., Xu, W. X., Sun, S. L. Clinical analysis of thyroid carcinoma showing thymus-like differentiation : Report of 8 cases. *Int Surg* 2013 ; 98 : 95-100.
- 2) Kakudo, K., Bai, Y., Ozaki, T., Homma, K., Ito, Y., Miyauchi, A. Intrathyroid epithelial thymoma (ITET) and carcinoma showing thymus-like differentiation (CASTLE) : CD5-positive neoplasms mimicking squamous cell carcinoma of the thyroid. *Histol Histopathol* 2013 ; 28 : 543-556.
- 3) Ito, Y., Miyauchi, A., Nakamura, Y., Miya, A., Kobayashi, K., Kakudo, K. Clinicopathologic significance of intrathyroidal epithelial thymoma/carcinoma showing thymus-like differentiation : A collaborative study with member Institutes of the Japanese Society of Thyroid Surgery. *Am J Clin Pathol* 2007 ; 127 : 230-236.
- 4) Hirokawa, M., Kuma, S., Miyauchi, A. Cytological findings of intrathyroidal epithelial thymoma/carcinoma showing thymus-like differentiation : A study of eight cases. *Diagn Cytopathol* 2012 ; 40 : E16-20.
- 5) Youens, K. E., Bean, S. M., Dodd, L. G., Jones, C. K. Thyroid carcinoma showing thymus-like differentiation (CASTLE) : Case report with cytomorphology and review of the literature. *Diagn Cytopathol* 2011 ; 39 : 204-209.
- 6) Ren, W. H., Dong, K., Huang, X. Z., Zhu, Y. L. Intrathyroidal thymic carcinoma exhibiting neuroendocrine differentiation : Case report with cytomorphology, immunocytochemistry, and review of the literature focusing on cytology. *Diagn Cytopathol* 2019 ; 47 : 1197-1202.
- 7) Volante, M., Collini, P., Nikiforov, Y. E., Sakamoto, A., Kakudo, K., Katoh, R., et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma : The Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *American Journal of Surgical Pathology* 2007 ; 31 : 1256-1264.
- 8) Watanabe, I., Tezuka, F., Yamaguchi, M., Sagawa, J., Kaise, N. Thymic carcinoma of the thyroid. *Pathol Int* 1996 ; 46 : 450-456.
- 9) Roka, S., Kornek, G., Schuller, J., Ortmann, E., Feichtinger, J., Armbruster, C. Carcinoma showing thymic-like elements—a rare malignancy of the thyroid gland. *Br J Surg* 2004 ; 91 : 142-145.
- 10) Cappelli, C., Tironi, A., Marchetti, G. P., Pilora, I., De Martino, E., Delbarba, A., et al. Aggressive thyroid carcinoma showing thymic-like differentiation (CASTLE) : case report and review of the literature. *Endocr J* 2008 ; 55 : 685-690.
- 11) Albores-Saavedra, J., Krueger, J. E. C-Cell hyperplasia and medullary thyroid microcarcinoma. *Endocr Pathol* 2001 ; 12 : 365-377.

## 症 例

## 髄液細胞診が有用であった胃癌による髄膜癌腫症の2例

秋丸 琥甫<sup>1)</sup> 玉川 英史<sup>1)</sup> 小竹 晃生<sup>2)</sup> 松本 光司<sup>3)</sup>町田慶泉病院外科<sup>1)</sup>, 昭和大学藤が丘病院放射線診断科<sup>2)</sup>, 海老名総合病院病理診断科<sup>3)</sup>

背景：固形癌に由来する髄膜癌腫症（以下：MC）の原因として消化器癌は比較的まれである。今回、臨床的に髄膜炎を疑い髄液細胞診を施行することによりMCを推定しえた胃癌2例を経験したので報告する。

症例：症例1は60歳代、男性。進行胃癌の診断にて胃切除術および術後化学療法が追加されたが、7ヵ月後に脊椎骨転移が認められ頭痛と歩行障害が出現し、髄膜炎の併発を疑い髄液細胞診が行われた。腺癌を疑わせる異型細胞を認めMCが推定されたが、8日後に全身状態悪化により死亡した。症例2は80歳代、男性で早期胃癌の診断にて胃切除術が施行されたが、3年後に残胃に早期癌が出現し内視鏡切除が行われた。6ヵ月後に自宅で転倒し全身脱力状態となり入院、1週間後に昏睡状態となり髄膜炎が疑われ髄液細胞診が行われた。印環細胞様の異型細胞が認められ、MCが推定されたが、全身状態の悪化により10日後に死亡した。

結論：胃癌に由来するMCはまれであるが、低分化腺癌や印環細胞癌症例は進行例、早期例とも出現する可能性があり、術後に髄膜刺激症状が認められた場合は、本症を考慮した髄液細胞診を行うことにより、早期に診断することが重要と考えられた。

**Key words** : Meningeal carcinomatosis, Cytology, Gastric cancer

## I. はじめに

癌細胞の髄膜への伸展は、1870年にスイスの病理医Eberth<sup>1)</sup>が肺癌症例の剖検から確認し、1902年にSiefert<sup>2)</sup>によって臨床状態を説明すべく髄膜癌腫症（meningeal carcinomatosis：以下、MCと略す）と称するように提案された。固形癌に由来するMCは転移性脳腫瘍の1~5%に認められるといわれ、原発巣は乳癌、肺癌、悪性黒色腫につ

いで消化器癌の頻度が高いとされている<sup>3)</sup>。脳脊髄に明確な腫瘍を形成する例は画像による診断が比較的容易であるが、腫瘍形成が明らかでない症例に関しては、診断に際し髄液細胞診検査が有用である<sup>4-6)</sup>。MCの原発巣として消化器癌は乳癌、肺癌、悪性黒色腫に比べてまれとされており<sup>4,7)</sup>、今回われわれは既往に胃癌手術を有する2例（進行癌および早期癌症例）において、髄膜炎症状から髄液細胞診を施行し、出現細胞と既往手術材料の組織像を合わせることでMCと診断した症例を2例経験したので報告する。

## II. 症 例

症例1：60歳代、男性。  
主 訴：頭痛、歩行障害。  
既往歴：高血圧、心筋梗塞。  
家族歴：父親が進行胃癌。

臨床経過：2016年4月に幽門狭窄症状にて精査を行い、進行胃癌の診断の下に幽門側胃切術およびリンパ節郭清術を施行した。術前に血中CEA値が74 ng/mlであったが、

Two cases of meningeal carcinomatosis secondary to gastric carcinoma in which cerebrospinal fluid cytology proved useful for the diagnosis

Koho AKIMARU<sup>1)</sup>, M. D., Eiji TAMAGAWA<sup>1)</sup>, M. D., Akio KOTAKE<sup>2)</sup>, M. D., Koshi MATSUMOTO<sup>3)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Department of Surgery, Machida Keisen Hospital

<sup>2)</sup>Department of Radiology, Showa University Fujigaoka Hospital

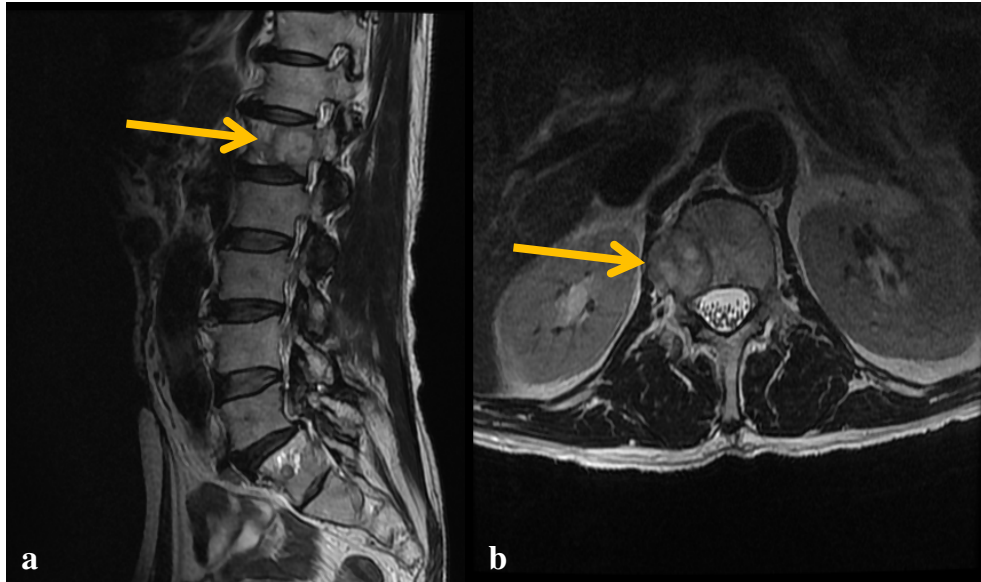
<sup>3)</sup>Division of Anatomical Pathology, Ebina General Hospital

論文別刷請求先 〒216-0004 川崎市宮前区鷺沼4の9の2

秋丸琥甫

令和2年11月30日受付

令和2年12月20日受理



**Photo. 1** MRI of the spine (Case 1) : The right half of the first lumbar vertebral body is occupied by a round expansive lesion (arrows) that was suspected as a metastasis (a : sagittal plane, b : horizontal plane).

術後も 40.9 ng/ml と高値であり，化学療法（TS-1 配合カプセル 20 mg×6 カプセル/日が1クール4投2休で5クール）が追加され，CEA 値は 3.6 ng/ml まで低下した．しかし，同年12月初旬より項部痛と頭痛が出現し，さらに聴力の低下および腰痛と下肢の脱力による歩行困難が認められたため入院となった．画像検査にて，頭部 MRI に異常は認められず，胸腹部 MRI にて第1腰椎に膨張性の発育を示す転移を疑わせる結節が認められた（Photo. 1）．また，症状より髄膜炎または MC が疑われたことから髄液細胞診が行われ，異型細胞の出現より MC が推定された．本人および家族ともに在宅療養を希望したため診断3日後に退院し，輸液と疼痛のコントロールが行われたが，全身状態が急激に悪化し5日後に死亡した．

症例 2 : 80 歳代，男性．

主 訴 : 全身脱力，左肩痛．

既往歴 : 高血圧，糖尿病，脳梗塞，肺梗塞，蝸壺心筋症，膀胱癌．

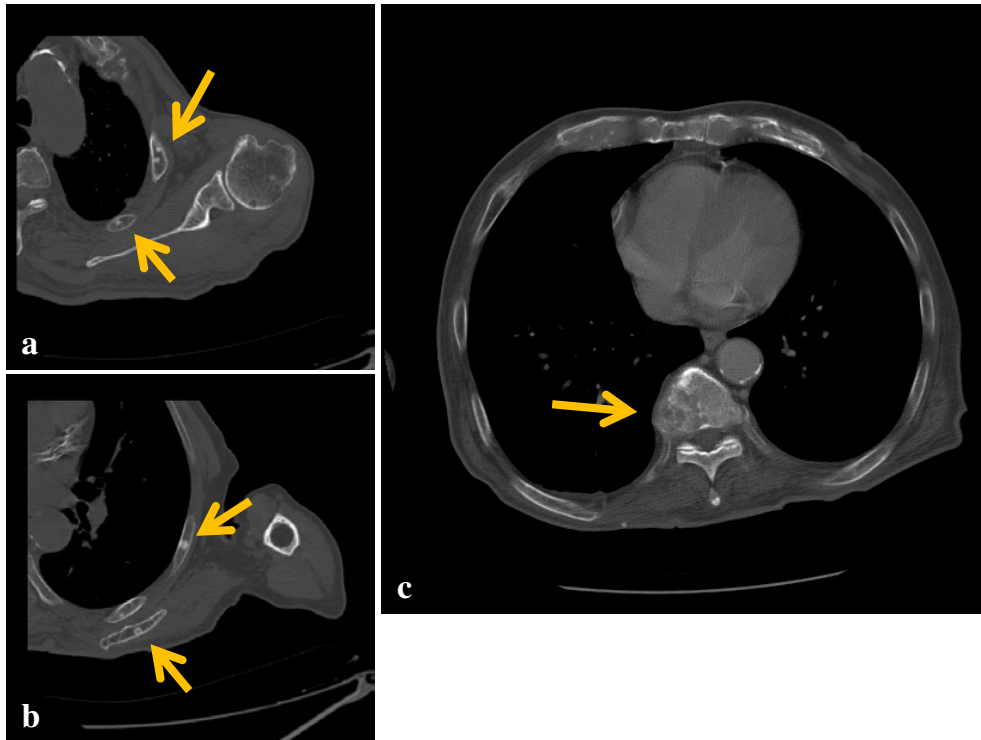
臨床経過 : 80 歳時に生検にて胃癌と診断され，幽門側胃切除術およびリンパ節郭清術を施行し，病理検査にて早期胃癌と診断された．約1年後に膀胱癌の診断を受け内視鏡により経尿道的な腫瘍切除術が施行された（non-invasive papillary urothelial carcinoma, low grade : G2, pTa）．胃切除術後3年を経過し残胃にⅡb 病変を認め，生検にて印環細胞癌と診断され，内視鏡的粘膜下層剥離術（endoscopic submucosal dissection : 以下，ESD と略す）を施行した．癌は大部分が粘膜固有層に局限していたが，一部で粘膜筋

板直下にリンパ管侵襲が認められた．高齢であることが考慮され，追加治療を行わず経過観察となった．ESD 施行6ヵ月後に風呂場で転倒した後，全身脱力状態で緊急入院となった．血液検査にて腫瘍マーカーは CA19-9 が 1270.5 U/ml，CYFRA 21-1 が 79.4 ng/ml と高値で，BNP は 37.9 pg/ml であった．画像検査では，CT にて肺・縦隔および肝胆膵に腫瘍性の病変を認めなかったが，左肩甲骨，肋骨，椎骨および骨盤に多数の転移を疑わせる結節が確認された（Photo. 2）．頭部 MRI にて脳に比較的明瞭な萎縮が認められたが，出血や明確な腫瘍性病変を疑わせる所見はみられなかった．入院7日目に嘔吐，翌日に昏睡状態さらに呼吸状態の著しい悪化により人工呼吸器管理となった．髄膜炎が疑われたため髄液細胞診が行われ，印環細胞様の異型細胞を認め MC が推定されたが，明確な治療は行われず急な症状悪化により発症から10日目に死亡した．

### III. 細胞学的所見

症例 1 : やや乾燥を伴った標本であったが，核腫大，核クロマチン増量および核偏在を示す異型細胞が孤立散在性から小集塊で認められた．好中球，好酸球およびリンパ球といった髄膜炎を示唆する炎症細胞はほとんどみられず，悪性と診断し腺癌の可能性が推定された（Photo. 3）．

症例 2 : 核腫大，核クロマチン増量および核偏在傾向を示す印環細胞様の異型細胞が孤立散在性および小型～中等大の集塊で認められた．髄膜炎を示唆する炎症細胞はほと



**Photo. 2** CT of the chest (Case 2): Multiple bone metastases (arrows) in the ribs (a), scapulae (b), and thoracic vertebrae (c).

んどみられずリンパ球と組織球がわずかに認められるのみで、悪性と考えられ胃癌に由来する印環細胞癌の可能性が推定された (Photo. 4).

#### IV. 病理学的所見

いずれも剖検が行われず組織学的な確定診断を行うことができなかったが、MCの由来が推定される既往胃病変の組織所見はそれぞれ以下のごとくであった。

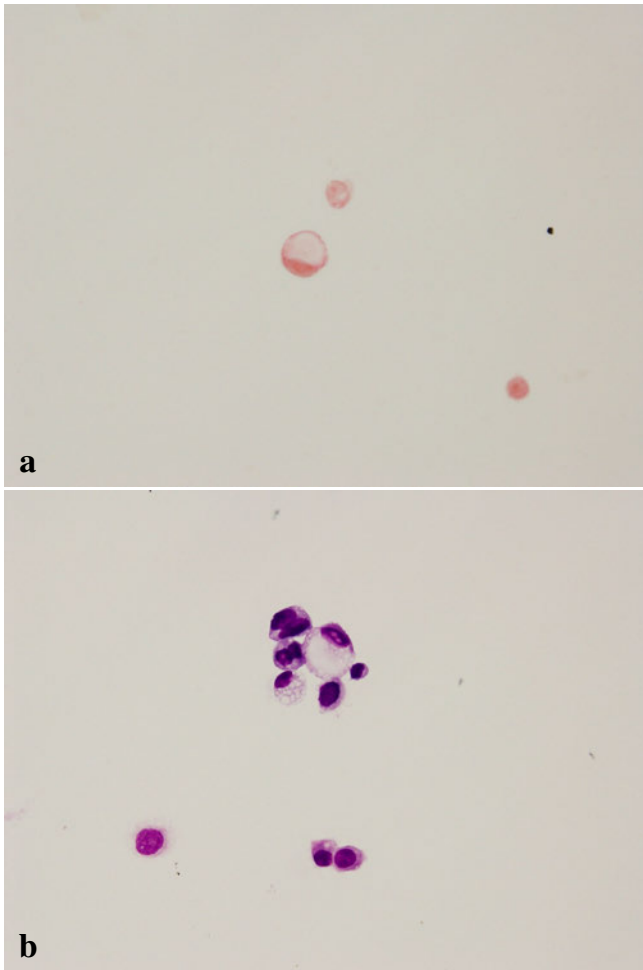
症例1：肉眼的に胃の中部から下部の小弯に78×64 mm大の3型病変が認められ、組織学的には低分化腺癌を示し、部分的に印環細胞癌を伴っていた。規約に準ずるとpT4b (十二指腸), por2>sig, N3a, INFc, Ly1c, V1c, pN3a, HX, P1, MX, pPM0, pDM0, pStage IVであった (Photo. 5)。

症例2：第一回目手術時には、肉眼的に下部大弯に5×5 mm大の表在型隆起性病変 (0-I) を認め、組織学的には低分化腺癌を主体とし、印環細胞癌と中分化腺癌を伴っていた。規約に準ずるとpT1a(M), por>sig>tub2, N0(0/4), Ly0, V0, cM0, pPM0, pDM0, pStage IAであった。3年後に残胃にみられた病変は15×22 mm大の表面平坦型 (0-IIb) で、組織学的に印環細胞癌が主として粘膜固有層に限局しているが、一部で粘膜筋板直下のリンパ管に侵襲像

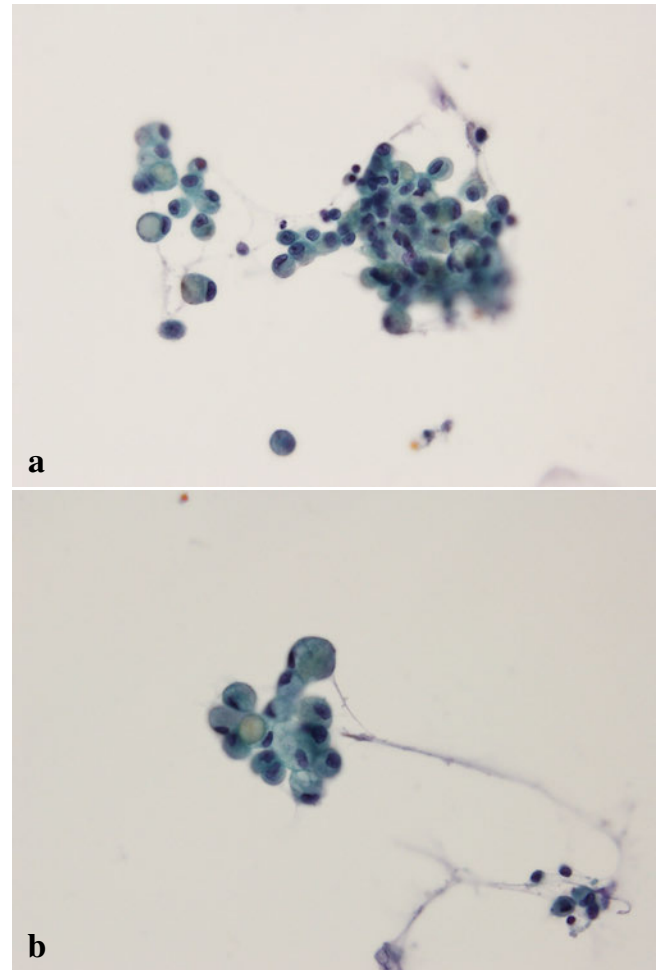
が認められた (リンパ管マーカー：D2-40にて確認)。規約に準ずるとpT1b1 (SM：0.2 mm), Ly1, V0, pHM0, pVM0, pStage IBであった (Photo. 6)。

#### V. 考 察

MCは比較的まれな病態であるが、その原因としては白血球細胞やリンパ腫細胞の浸潤および固形癌の転移があげられ<sup>5)</sup>、固形癌に由来する例は乳癌、肺癌、悪性黒色腫について消化器癌の頻度が高いとされている<sup>3)</sup>。一方、2003年に行われたわが国の疫学調査における転移性脳腫瘍の全国集計報告<sup>8)</sup>では胃癌が最も多く、肺癌、乳癌がこれに続く。また、202例の本邦報告MCの検討<sup>9)</sup>における内訳でも胃癌が第一位を占めている。胃に由来する転移性脳腫瘍症例の大部分が進行癌で、90%以上に髄膜以外の転移病巣を併存しており、このうち0.17~0.19%にMCが認められる<sup>7,10)</sup>。症例1はリンパ管および静脈侵襲を高度に伴い、他臓器への浸潤とリンパ節転移が認められたが、症例2の残胃に出現した癌は大部分が粘膜内に存在し、脈管侵襲は粘膜筋板直下の一部のリンパ管に腫瘍細胞の小胞巣が確認されるのみであった。早期胃癌におけるMCの発症は非常にまれで、9例の報告が認められるが、そのうち2例に粘膜内癌がみられる<sup>11,12)</sup>。また、MCを併発する胃癌の組織型



**Photo. 3** Cytological findings of the CSF of Case 1 : A few signet ring cells were observed (a : Papanicolaou staining,  $\times 400$ ). Tumor cell clusters mainly composed of signet ring cells were observed (b : Giemsa staining,  $\times 400$ ).



**Photo. 4** Cytological findings of the CSF of Case 2 : Tumor cell clusters mainly composed of signet ring cells were observed (a : Papanicolaou staining,  $\times 400$ ). Numerous tumor cell clusters containing signet ring cells were observed (b : Papanicolaou staining,  $\times 400$ ).

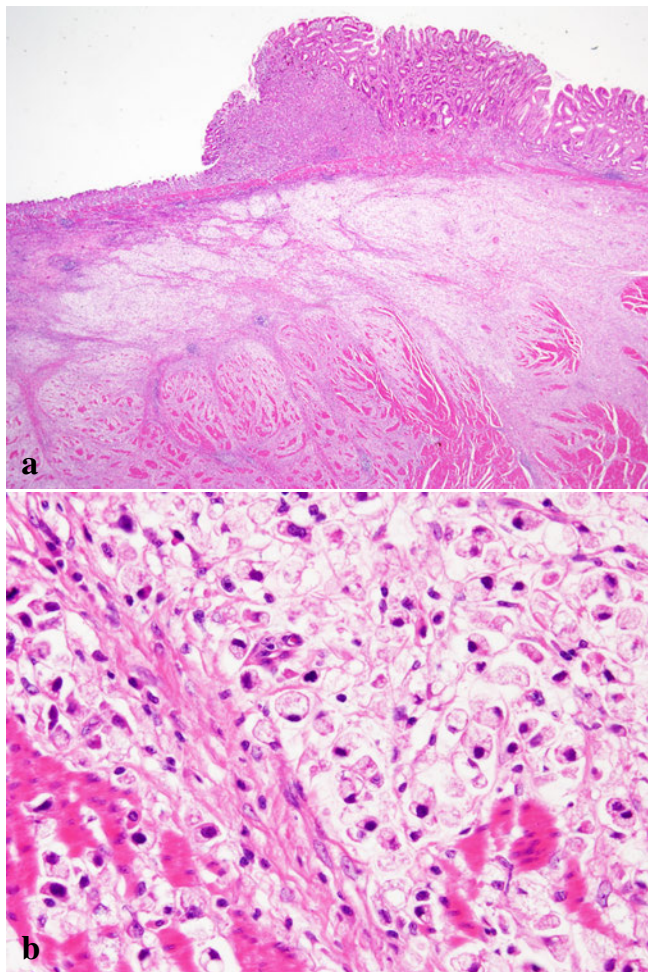
は大部分が低分化型腺癌を示しており、なかでも印環細胞癌が多いとされている<sup>6,10,11</sup>。症例 1, 2 ともに切除標本の病理診断は低分化型腺癌あるいは印環細胞癌で、髄液細胞診でも類似した印環細胞様の形態を示す異型細胞が認められた。

MC は臨床的に頭痛、嘔気・嘔吐、項部硬直といった髄膜炎症状や脳神経症状<sup>9</sup>で疑われ、CT・MRI などの画像検査および髄液細胞診による悪性細胞の確認により確定診断に近づくことができる。

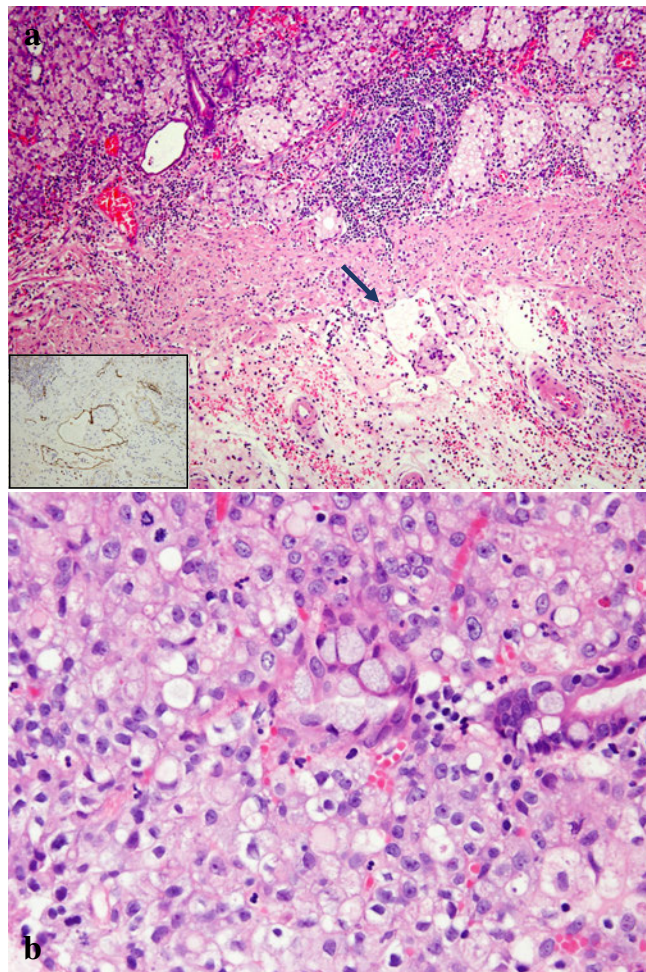
症例 1 は進行胃癌術後の状態で、脳神経症状と髄膜刺激症状および椎骨の膨張性発育を示す転移巣から髄膜炎あるいは MC を疑い髄液細胞診を施行した。一方、早期胃癌術後である症例 2 は、全身の脱力と嘔吐および急激な昏睡、呼吸不全から髄膜炎が疑われ髄液細胞診が施行された。当初、椎骨を含めた多発骨転移および腫瘍マーカー (CA19-9

および CYFRA 21-1) の高値から胃癌以外の原発巣を疑ったが、画像所見から膀胱癌や肺癌は否定的であった。なお、CA19-9 産生を示す胃癌の報告例<sup>13</sup>が散見されるが、Gwak<sup>14</sup>は血中 CYFRA 21-1 が胃癌、特に印環細胞癌において有用なマーカーであると述べている。

髄膜腔への転移経路としては、血行性、リンパ行性、直接浸潤、神経周囲腔伸展などが挙げられ<sup>3,4,11,12</sup>、中洲<sup>15</sup>はくも膜下腔への癌細胞の侵入経路を二つの微小形態として定義し、腫瘍結節としてくも膜下腔の組織に存在するタイプと組織には付着しない浮遊癌細胞が脳脊髄液の中に広範に分布するタイプを述べ、これらの併発例も多いとしている。症例 1 では椎骨に転移を疑わせる病巣がみられ、この部位からの直接浸潤が考えられ、症例 2 は左肩甲骨、肋骨、椎骨および骨盤に小結節性の多発骨転移を示唆する病巣が認められたことから、腫瘍細胞が経リンパ行性に髄膜腔へ



**Photo. 5** Histological findings of Case 1 : Irregular infiltration of the muscularis propria by tumor cells was observed (a : Hematoxylin-Eosin staining,  $\times 12.5$ ). Numerous tumor cell clusters mainly composed of signet ring cells were observed (b : Hematoxylin-Eosin staining,  $\times 400$ ).



**Photo. 6** Histological findings of Case 2 : Tumor cell proliferation was observed mostly in the lamina propria (a : Hematoxylin-Eosin staining,  $\times 100$ ). Submucosal lymphatic invasion was found in only a part (arrow and inset : D2-40 staining,  $\times 100$ ). Numerous tumor cell clusters mainly composed of signet ring cells were observed (b : Hematoxylin-Eosin staining,  $\times 400$ ).

伸展,あるいは椎骨静脈叢を介して髄膜腔へ伸展したと考えられた。また,胸椎転移の一つがやや大きな結節を形成しており,直接浸潤の可能性も否定はできなかった。なお症例2における早期の骨および骨髄転移および髄膜癌腫症は,ESD施行時に既に存在していた可能性を否定できず,浮遊癌細胞がリンパ行性あるいはリンパ路から静脈角を経由し血行性に脳脊髄の中に伸展した可能性を否定できない。伊藤ら<sup>11)</sup>は粘膜内癌でMC発症例に対してFDG-PET検査を施行後,傍脊椎軟部組織の集積部位の針生検で腺癌と診断し転移経路を推察しており,経路検索において有用な検査法の一つと考えられる。

MCの予後は抗癌剤や放射線治療を施行されても,一時的に効果はあるが一般的に予後不良であり<sup>3,4)</sup>,胃癌を原発

とする場合はさらに不良とされている<sup>8)</sup>。

MCを診断する際に補助診断として髄液細胞診は非常に有用であるが,必ずしも十分な採取量を得られるとは限らず,偽陰性を防ぐために5ml以上の髄液採取と,可能な際には脊椎穿刺を繰り返すことで,感度を上げ診断力を上げることができる<sup>3-6)</sup>とされている。また,より正確な評価に到達するために粘液染色と免疫組織化学的染色を行うことは有用と考えられる<sup>6,13)</sup>。

## VI. 結 語

胃癌における低分化腺癌や印環細胞癌症例では,時に比較的早期であっても遠隔転移を示すことがあるが,癌細胞

が脳脊髄あるいは髄膜腔に伸展した場合に、画像で捉えられにくく、髄膜炎を疑わせる症状が出現しているにもかかわらず、軽症例では見過ごされる可能性がある。胃癌のみならず他の固形癌でも低分化癌が背景に存在する場合は、髄膜炎症状が認められた際に髄液細胞診を行うことが、MCの早期診断に有用であると考えられる。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

謝辞：稿を終えるに当たり、本例の脊椎穿刺髄液採取をして頂いた中西 泉医師（町田慶泉病院理事長）と本例の手術と術後管理にご尽力頂いた島尾一也医師（町田慶泉病院外科）に深甚なる謝意を表します。

### Abstract

**Background** : Gastrointestinal tract cancer is a rare cause, among solid tumors, of meningeal carcinomatosis (MC). We report two cases of gastric cancer, in which meningitis was suspected symptomatically, and the diagnosis of MC was confirmed by cerebrospinal fluid (CSF) cytology.

**Cases** : Case 1 was a man in his 60s who underwent gastrectomy followed by chemotherapy for advanced gastric cancer. He complained of headache and gait disturbance 7 months later, and was diagnosed with vertebral metastasis. Suspecting of meningitis, cytology of the CSF revealed atypical cells suggestive of adenocarcinoma. Case 2 was a man in his 80s who underwent gastrectomy for early gastric cancer, but was diagnosed 3 years later with another early cancer involving the remnant, which was resected endoscopically. Six months thereafter, he was hospitalized for generalized weakness, became comatose about a week after admission, and was suspected as having meningitis. Cytology of the CSF disclosed signet ring cell like atypical cells.

**Conclusion** : Gastric cancer rarely causes MC, but MC can occur in advanced or early stages of poorly differentiated adenocarcinoma and signet ring cell carcinoma. In gastric carcinoma patients with signs of meningeal irritation after surgery, CSF cytology is useful for early diagnosis of MC.

### 文 献

1) Eberth, C. J. Zur Entwicklung des Epithelioms (Cholesteatom) der Pia und der Lunge. Arch Pathol Anat Physiol Klin

- Med 1870 ; 49 : 51-63.
- 2) Siefert, E. Über die multiple Karzinomatose des Zentralnervensystem. Münch Med Woch 1902 ; 49 : 826-828.
- 3) Wasserstrom, W. R., Glass, J. P., Posner, J. B. Diagnosis and treatment of leptomeningeal metastases from solid tumors : experience with 90 patients. Cancer 1982 ; 49 : 759-772.
- 4) Pavlidis, N. The diagnostic and therapeutic management of leptomeningeal carcinomatosis. Ann Oncol 2004 ; 15 : 285-291.
- 5) Suresh, P. K., Kini, J. R., Basavaiah, S. H., Kini, H., Khadikar, U. N., Chakraborti, S. Neoplastic meningitis : A study from a tertiary care hospital from coastal India. J Cytol 2018 ; 35 : 255-259.
- 6) 岩 信造, 増田一吉, 由谷親夫, 今北正美, 植田初江, 徳田良三・ほか. 髄膜転移を来した胃癌の髄液細胞診の3例. 日臨細胞会誌 1985 ; 24 : 178-182.
- 7) Giglio, P., Weinberg, J. S., Forman, A. D., Wolff, R., Groves, M. D. Neoplastic meningitis in patients with adenocarcinoma of the gastrointestinal tract. Cancer 2005 ; 103 : 2355-2362.
- 8) 野村和弘. 転移性脳腫瘍の疫学. Jpn J Neurosurg (Tokyo) 2003 ; 12 : 323-329.
- 9) 大村健二, 金平永二, 佐々木正寿, 疋島 寛, 橋爪泰夫, 林外史英・ほか. 胃癌原発の髄膜癌腫症の1例—本邦報告例(202例)の検討— 外科診療 1988 ; 30 : 1578-1581.
- 10) Lee, J. L., Kang, Y. K., Kim, T. W., Chang, H. M., Lee, G. W., Ryu, M. H., et al. Leptomeningeal carcinomatosis in gastric cancer. J Neuro-Oncol 2004 ; 66 : 167-174.
- 11) 伊藤勝彦, 石井隆之, 大多和哲, 清水善明, 近藤英介, 西谷慶・ほか. 胃粘膜癌による髄膜癌腫症の1例. 日消外会誌 2011 ; 44 : 1528-1534.
- 12) Murakami, Y., Kobayashi, T., Naruse, Y., Watanabe, F., Ishino, A., Kanai, R., et al. Exclusive cerebellar and leptomeningeal metastases from early gastric cancer 14 months after proximal gastrectomy : an autopsy case report. Case Rep J 2019 ; 6 : 65-70.
- 13) 佐伯逸子, 元井 信, 山内政之, 亀井孝子, 万代光一, 中西慶喜. 髄膜癌腫症をきたした噴門部早期胃癌の1剖検例. 日臨細胞会誌 1990 ; 29 : 43-47.
- 14) Gwak, H. K., Lee, J. H., Park, S. G. Preliminary evaluation of clinical utility of CYFRA21-1, CA72-4, NSE, CA19-9 and CEA in stomach cancer. Asian Pac J Cancer Prev 2014 ; 15 : 4933-4938.
- 15) 中洲庸子. 固形癌からの髄膜癌腫瘍：分子標的治療時代の臨床. Neuro-Oncology の進歩 2018 ; 25 (1) : 10-22.



## 症 例

生検後原発巣が自然退縮した舌原発メルケル細胞癌の  
リンパ節転移巣の細胞所見三宅 智也<sup>1)</sup> 福島 好美<sup>1)</sup> 松岡 裕大<sup>2)</sup> 和田 剛信<sup>2)</sup>  
堤 寛<sup>3)</sup> 由谷 親夫<sup>1)</sup>JCHO 大阪みなと中央病院病理診断科<sup>1)</sup>, 同 口腔外科<sup>2)</sup>, つつみ病理診断科クリニック<sup>3)</sup>

背景：メルケル細胞癌（Merkel cell carcinoma, 以下 MCC）は皮膚における神経内分泌腫瘍の一つである。今回、舌に発生し原発部の自然退縮を認めた MCC を経験したので報告する。

症例：40 歳代、男性。右側舌縁部に硬結節を自覚し当院に紹介された。しかし受診時は消失しその後潰瘍を伴い硬結節が再燃、舌生検にて異型細胞が観察された。それらは神経内分泌系マーカーに陽性を示し神経内分泌腫瘍と診断された。その後右側舌切除術・頸部リンパ節郭清がなされ、リンパ節にて捺印細胞診を行った。壊死性背景、N/C 比の高い小型類円形から紡錘形異型細胞が上皮様集塊を形成し、裸核様細胞も多く散見された。クロマチンはゴマ塩状であった。舌においては確認されず自然退縮が考えられた。原発部の自然退縮を示した MCC と診断がなされ、現在まで再発を認めない。

結論：MCC は時に自然退縮をする場合がある。転移性小細胞癌や神経内分泌腫瘍の転移、悪性リンパ腫との類似点も多く、形態的鑑別は困難であり免疫染色や電子顕微鏡学的検査にて総合的に判断する必要がある。

**Key words** : Tongue, Merkel cell carcinoma, Cytology, Spontaneously regression, Electron microscopy

## I. はじめに

メルケル細胞は鋭敏な知覚を有する表皮や口唇・口蓋に豊富に存在し、少数ながら舌・頬粘膜にも存在する<sup>1)</sup>。メルケル細胞癌（Merkel cell carcinoma, 以下 MCC）とは

Cytopathological findings of primary Merkel cell carcinoma of the lymph node metastases arising from the tongue with spontaneous regression

Tomoya MIYAKE<sup>1)</sup>, M. T., C. T., J. S. C., Yoshimi FUKUSHIMA<sup>1)</sup>, M. T., C. T., J. S. C., Yudai MATSUOKA<sup>2)</sup>, D. D. S., Takenobu WADA<sup>2)</sup>, D. D. S., Yutaka TSUTSUMI<sup>3)</sup>, M. D., Chikao YUTANI<sup>1)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Department of Pathology, <sup>2)</sup>Department of Oral Surgery, JCHO Osaka Bay Central Hospital

<sup>3)</sup>Tsutsumi Department of Surgical Pathology Clinic

論文別刷請求先 〒552-0003 大阪市港区磯路1の7の1 JCHO 大阪みなと中央病院病理診断科 三宅智也

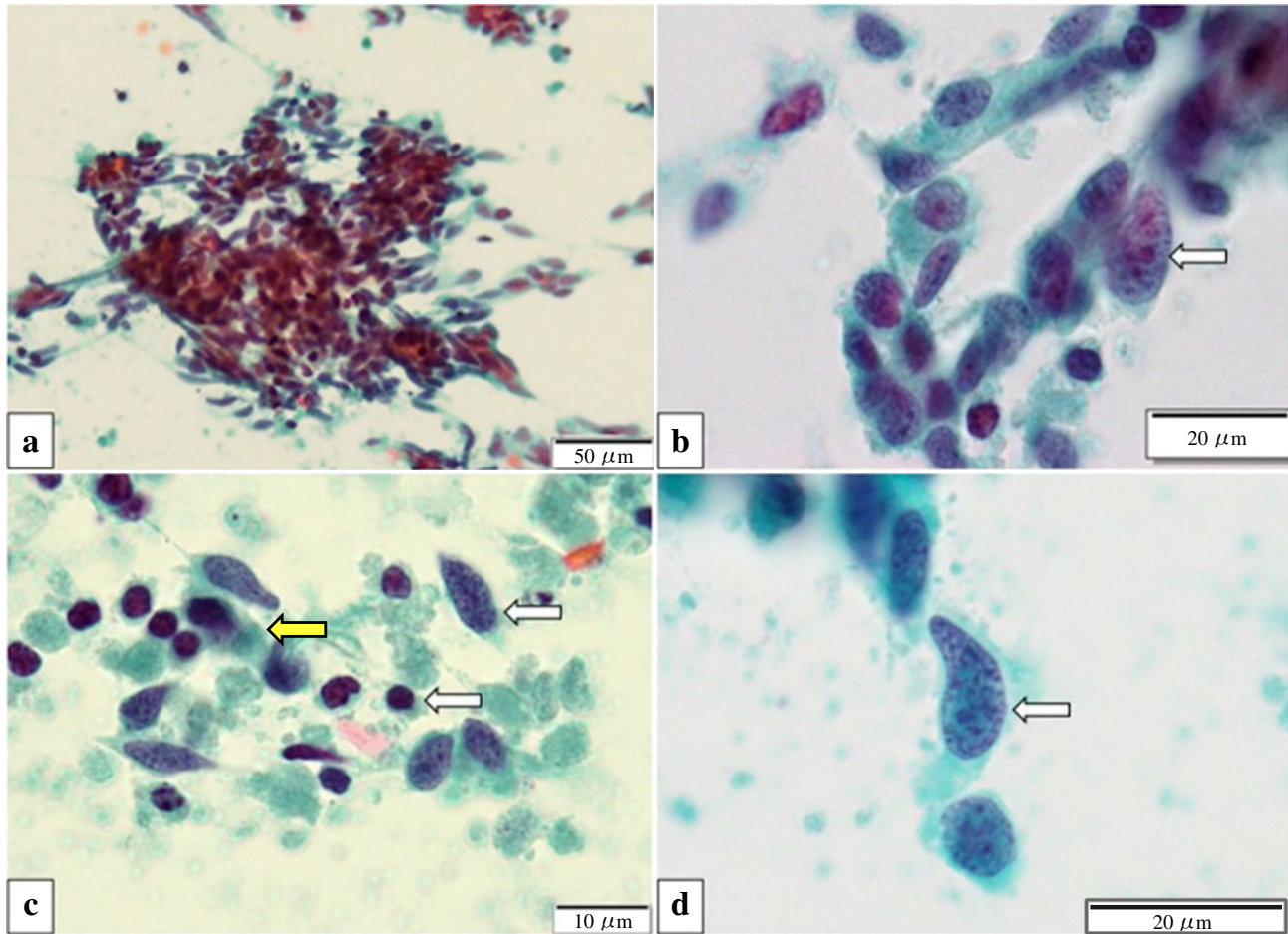
令和3年1月25日受付

令和3年1月25日受理

1972年 Toker<sup>2)</sup>によって提唱された神経内分泌腫瘍の一つである。一般的に MCC は顔面や頭部、頸部などの日光(紫外線)曝露部に好発する腫瘍であり、近年は Merkel cell polyoma virus (以下 MCPyV) の関与が考えられている<sup>3)</sup>。MCC の起源となる細胞については現在も議論中であり<sup>4)</sup>、いまだ解明はされていない。口腔領域における MCC は非常にまれであり<sup>5)</sup>、時に自然退縮を示すと報告されている<sup>6)</sup>。今回、われわれは舌縁部に発生し、リンパ節に転移しながら原発部の腫瘍細胞の自然退縮を認めた MCC を経験した。日光曝露のない舌 MCC および自然退縮を示すものは極めてまれであり、形態学的にその他の腫瘍との鑑別が困難であったため、文献的な考察も含め、特徴的な所見の検討を行った。

## II. 症 例

症 例：40 歳代、男性。



**Photo. 1** Cytological features of the cervical lymph node.

- a : Tumor cells arranged in a trabecular pattern with some epithelial arrangement in a necrotic background (Pap. Staining,  $\times 40$ ).
- b : The cytoplasm is light green in color and the cytoplasmic boundaries are unclear. The nucleoli in the large cells are clear and tinged light green (white arrow) (Pap. Staining,  $\times 100$ ).
- c : Small round cells are seen with slightly larger spindle-shaped cells (white arrows). The tumor cells have light green cytoplasmic inclusions (yellow arrow) (Pap. Staining,  $\times 100$ ).
- d : The tumor cells have finely stippled chromatin (salt and pepper) (white arrow) (Pap. Staining,  $\times 100$ ).

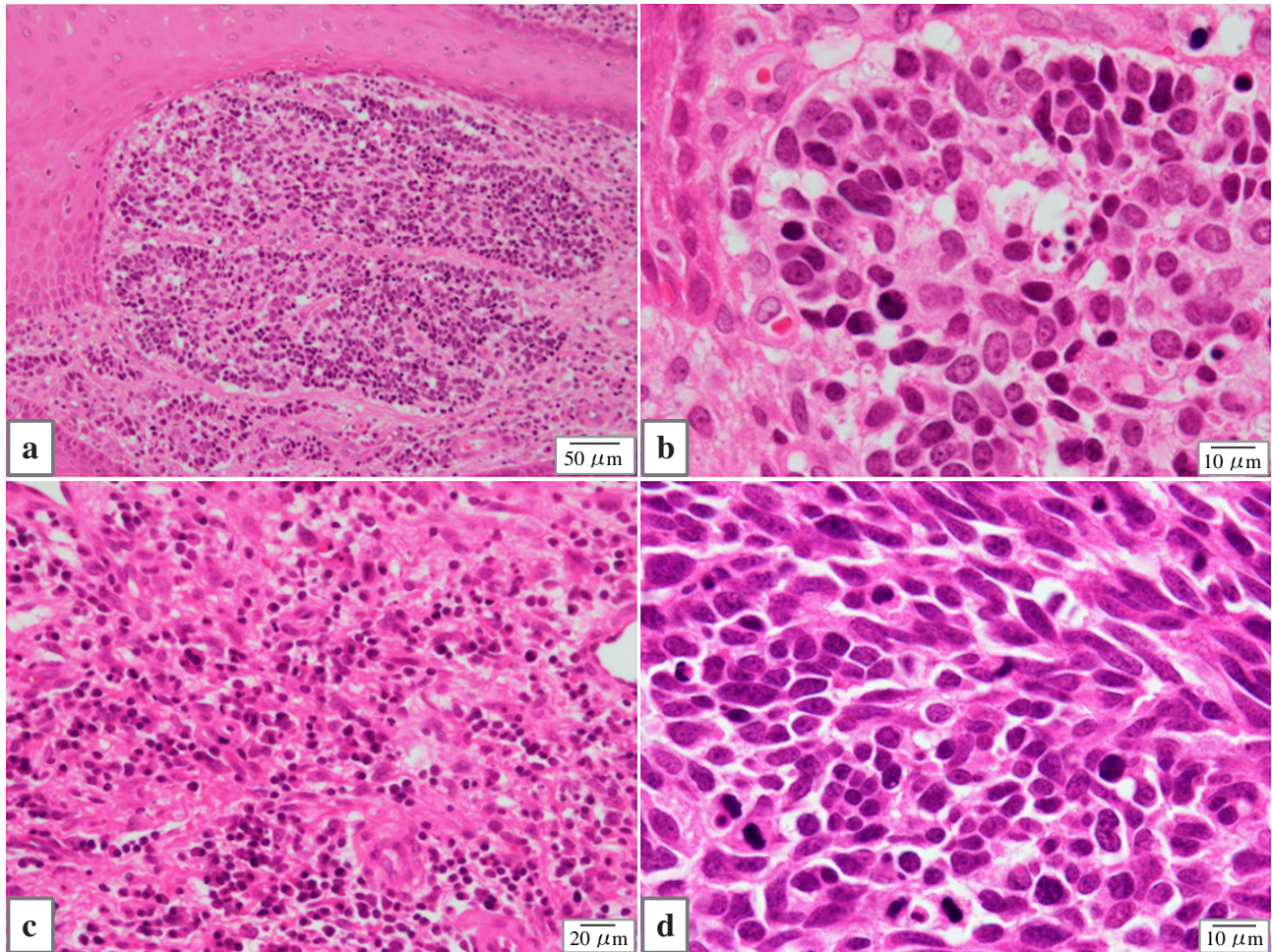
家族歴・既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：2019年10月右側舌縁部に硬結節を自覚し近医を受診。11月に当院に紹介がなされた。しかし指摘された硬結節部分は退縮しており明らかな病変を認めなかった。2020年3月に再燃し、10月と同部位に潰瘍形成を伴う硬結節が確認され悪性が疑われた。硬結節部は径17mm、造影CT画像にて深さは4~10mm程度、右頸部リンパ節にも30mm大の腫瘍が確認された。転移あるいは小唾液腺腫瘍が疑われた。この時点での clinical tumor-nodes-metastasis classification (cTNM分類)はcT2N2bM0と考えられ、舌硬結節部において径5mm深さ5mmの生検が施行された。病理組織学的診断は神経内分泌腫瘍であり、生検断端部分にも腫瘍細胞が確認された。生検から1週後も腫瘍を考え

る硬結節を認め、右側舌切除術・頸部リンパ節郭清が施行された。

### III. 研究材料と方法

捺印標本を用いてエタノール固定を行い、Papanicolaou染色(以下Pap.染色)、細胞免疫染色はchromogranin A (clone: DAK-A3)<sup>a)</sup>、CD56 (clone: 123C3)<sup>a)</sup>、synaptophysin (clone: DAK-SYNAP)<sup>a)</sup>、cytokeratin 20 (clone: Ks20.8) (以下CK20)<sup>a)</sup>、cytokeratin AE1/AE3 (clone: AE1/AE3) (以下CKAE1/3)<sup>a)</sup>、TTF-1 (clone: 8G7G3/1)<sup>a)</sup>、leukocyte common antigen (clone: 2B11+PD7/26) (以下LCA)<sup>a)</sup>を実施した。



**Photo. 2** Histopathological findings of the tongue biopsy, resected specimen of the tongue, and cervical lymph node (HE staining).  
 a, b : In the tongue biopsy, atypical round to spindle-shaped cells were observed just below the squamous epithelium (HE staining ; a,  $\times 20$  ; b,  $\times 100$ ).  
 c : In the resected tongue specimen, no atypical cells, but only regenerative tissues and inflammatory cells, such as lymphocytes, were found (HE staining,  $\times 40$ ).  
 d : In the cervical lymph node removed by surgery, atypical cells similar to those observed in the tongue biopsy were observed (HE staining,  $\times 100$ ).

a) Agilent Technologies Japan (Dako), United States, Dallas

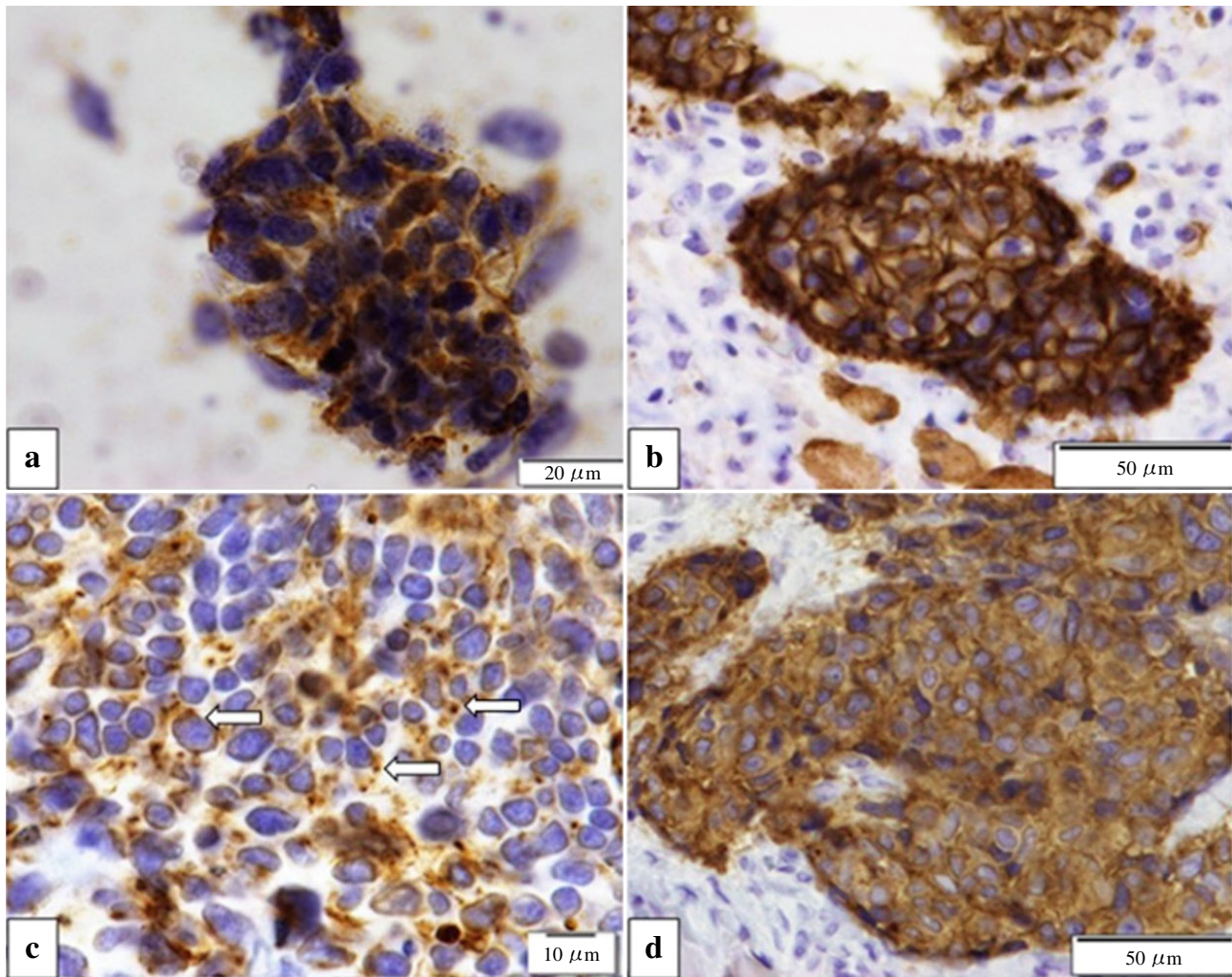
組織標本では hematoxylin & eosin 染色 (以下 HE 染色)・免疫組織化学染色 (immunohistochemical stain, 以下 IHC) および細胞診にて行った免疫染色の項目も同様に実施し, Polyomavirus (clone : CM2B4)<sup>b)</sup> 免疫染色を追加し行った.

b) Santa Cruz, Tokyo.

電子顕微鏡学的検索のため, 2.5% グルタルアルデヒド固定し, 後固定として 2% オスミウムを用いた. 酢酸ウランとクエン酸鉛の二重電子染色後, 日立透過型電子顕微鏡 H7650, 80kV にて観察した.

#### IV. 細胞所見

舌本体には明らかな異型細胞は認められず, リンパ球を主体とする炎症細胞のみであった. リンパ節では壊死性背景, 核径 5~10  $\mu\text{m}$ , 平均 6.6  $\mu\text{m}$  の小型類円形から紡錘形異型細胞が上皮様集塊を形成し, 一部では索状構造が確認された. 細胞質は境界不明瞭でライトグリーン淡染, 裸核状の細胞も散見された. N/C 比は高く核縁は平滑で, クロマチンは融解状, 微細顆粒状から細顆粒状で一部 salt and pepper 状であった. 核小体は腫瘍細胞の核径 5~6  $\mu\text{m}$  程度のもは明瞭ではなく, 核径 7  $\mu\text{m}$  以上のもは 1~2 個観察された. 核分裂像は標本上観察されなかった (Photo. 1).



**Photo. 3** Immunocytochemistry and immunohistochemistry of the tongue biopsy and lymph node specimens.

a : Immunocytochemistry showed positive staining of the tumor cells for CK20 (a, CK20,  $\times 100$ ).

b-d : Immunohistochemistry showed positive staining of the tumor cells for CD56, CK20, synaptophysin. Immunohistochemical staining for cytokeratin 20 showed a paranuclear dot-like pattern of staining (white arrows) in the tumor cells (b, CD56,  $\times 40$  ; c, CK20,  $\times 100$  ; d, synaptophysin,  $\times 40$ ).

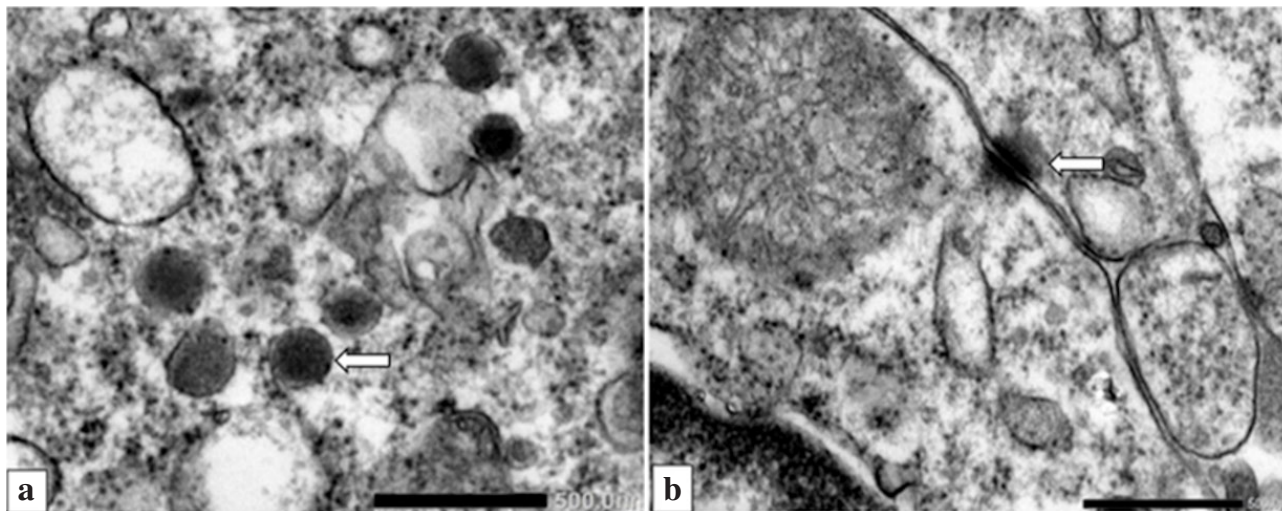
**Table 1** Immunohistochemical findings

Antibodies for	
CK AE1/3	+
LCA	-
Synaptophysin	+
CD 56	+
Chromogranin A	-
CK 20	+
TTF-1	-
Ki-67	80%
Polyomavirus	-

また一部の細胞はライトグリーン好性の細胞質内封入体が確認された (Photo. 1c). IHC では synaptophysin, CD 56, CK 20 が陽性を示した一方, LCA, chromogranin A, TTF-1 は陰性であった.

## V. 組織所見

生検時の組織では円形から紡錘形腫瘍細胞が舌扁平上皮直下から筋層にかけて確認された. 腫瘍細胞は扁平上皮基底細胞と明らかな連続性は確認されなかった. 腫瘍細胞は N/C 比が高く濃染した核を伴い, 単一形態を示した. また IHC において synaptophysin (+), CD 56 (+), chromogranin A (-) で神経内分泌腫瘍と診断された. 手術時の



**Photo. 4** Electron-microscopic findings.

a : Relatively few cored neuroendocrine granules (white arrow) were dispersed or focally clustered in the periphery of the cytoplasm. The granules range in size from 170 to 410 nm (mean 250 nm) (scale bar, 500 nm).

b : Desmosomal junctions (white arrow) were focally observed (scale bar 500 nm).

舌本体の生検部分には明らかな異型細胞は確認されず、リンパ球を主体とした炎症細胞のみであった。同部位での synaptophysin 染色も陰性を示した。また、郭清リンパ節には生検時認められた所見と同様の腫瘍細胞が確認された (Photo. 2)。これらの IHC では CK AE 1/3, synaptophysin, CD 56, CK 20 が陽性で、CK 20 は一部ドット状に陽性を示した (Photo. 3)。LCA, chromogranin A, TTF-1, Polyomavirus は舌生検・転移リンパ節ともに陰性であった (Table 1)。

## VI. 電子顕微鏡学的所見

電子顕微鏡学的検査では 170~410 nm (平均 250 nm) の神経内分泌顆粒が確認され、デスモゾーム接合部が限局的に認められた。細胞質は比較的乏しく、粗面小胞体とミトコンドリアが散見された。中間系フィラメント (糸状のもの含む) は観察されなかった (Photo. 4)。細胞学的所見、組織学的所見、電子顕微鏡学的所見、そして自然退縮を示したという特徴より MCC と診断がなされた。術後、化学療法を行い 12 ヶ月が経過したが再発は認めない。

## VII. 考 察

本例の報告において、主な論点は以下の3点である。(1) 日光曝露のない舌においても MCC が発生した。(2) 生検後に原発と考えられる部位の腫瘍細胞が自然退縮した。(3) 細胞形態学的な診断は可能であるか。これらを中心に

考察を加える。

(1) MCC の原因として、①紫外線曝露、②免疫機能低下、③MCPyV が考えられている<sup>3)</sup>。しかしながら、紫外線曝露を伴わない口腔内病変も報告されており、Islam ら<sup>5)</sup>は口腔領域における MCC を文献を含め、26 例報告している。そのうち舌からの MCC は 2 例であった。本例では免疫機能正常、MCPyV は陰性であり、さらに紫外線の曝露も考えられない。口腔領域での MCC の原因としての MCPyV の関与を疑問視する報告<sup>7)</sup>、皮膚病変を伴わないリンパ節での MCC では MCPyV の検出が有意に低いという報告<sup>8)</sup>、MCPyV 陰性例では形態学的に紡錘形核が有意に多かったとする報告<sup>9)</sup>がある。本例においても原発は皮膚 (舌) 病変であり細胞形態学的に紡錘形細胞が多く確認されたため MCPyV が検出されなかった可能性も考えられる。

(2) MCC は時に生検後に自然退縮することが知られている<sup>10)</sup>。本例においても生検時には扁平上皮直下、断端に腫瘍細胞が確認され、生検後も硬結節を認めたが、手術後の舌摘出検体に腫瘍細胞は観察されなかった。生検で切除された可能性は極めて低く自然退縮したと考えられる。自然退縮を起こす要因として、腫瘍細胞周辺に炎症性細胞浸潤が強度の症例では、腫瘍免疫の関与で腫瘍細胞が変性壊死し自然退縮する説が挙げられるが詳細は不明である<sup>10)</sup>。本例においても生検後の再生扁平上皮直下にリンパ球が多数出現しており、免疫機能が活性化し退縮を示したことが考えられる。

(3) 時に原発部の自然退縮を示した MCC がリンパ節に転移し、細胞診において診断に苦慮する場合は報告されて

いる<sup>11)</sup>。診断に苦慮する理由として本例のように MCC は多彩な形態を示すことがあり、核形は類円から紡錘、細胞質は狭小から裸核状で孤立散在や索状の上皮様結合を示す出現形態、クロマチンは融解状や salt and pepper 状で観察されることが考えられる。多様な形態をとる要因として扁平上皮化生、腺、肉腫、間葉系への分化を示すための報告がある<sup>12)</sup>。

鑑別診断として、肺小細胞癌の転移、神経内分泌腫瘍の転移、悪性リンパ腫、肉腫、悪性黒色腫等が挙げられる。このうち肺小細胞癌の転移、神経内分泌腫瘍の転移、悪性リンパ腫との鑑別がしばしば課題となる。特に神経内分泌腫瘍の転移、肺小細胞との共通点は多く、形態のみで診断を得ることは困難である。しかしこれらの腫瘍では CK 20 陽性部と一致する細胞質内封入体は確認されず、有用な鑑別所見と考えられるのではないだろうか。また MCC で観察された楕円形の細胞での融解状クロマチンと明瞭な核小体は一つの鑑別点となりうるのではないだろうか。悪性リンパ腫との鑑別は上皮様結合、細胞質の豊富さ、salt and pepper 状のクロマチンパターンが鑑別点と考える。リンパ節腫瘍の疑いで上記の所見が得られれば MCC の可能性を考慮すべきである。MCC の可能性があれば免疫染色にて神経内分泌系マーカーを行い、LCA にて悪性リンパ腫との鑑別、CK 20, TTF-1 にて肺小細胞癌との鑑別が必須である。

### VIII. 結 語

MCC は時に日光曝露のない扁平上皮領域に発生する場がある。また生検後の免疫反応によって自然退縮することもある。細胞形態学的鑑別は幅広い形態をとるため困難である場合が多いが、上皮様結合、細胞質内封入体、核のクロマチンパターンを見逃さないことが重要であると考えられる。有用な病理学的検査として免疫染色 CK 20, synaptophysin, chromogranin A, CD 56, TTF-1 そして Polyomavirus 検出を行い、電子顕微鏡学的検査で神経内分泌顆粒・デスモゾーム接合部・中間型フィラメントを確認することで診断を得られると考えられる。

COI の開示：本論文に関して開示すべき COI 関係にある企業等はありません。

### Abstract

**Background** : Merkel cell carcinoma (MCC) in the oral region is very rare and has been reported to show spontaneous regression. We report

a case of MCC that was detected at the lingual margin, which disappeared spontaneously from the primary site.

**Case** : A man in his 40s visited clinic complaining of a swelling on the right lingual margin. The tumor disappeared by 2 weeks, however, it recurred and biopsy of the recurrent tumor revealed atypical cells below the squamous epithelium. Immunohistochemistry revealed positive staining for neuroendocrine markers and the tumor was diagnosed as a neuroendocrine tumor, and resection of the right side of the tongue was performed with cervical lymph node dissection. Atypical cells were found in the lymph nodes, but no atypical cells were found in the resected tongue specimen, suggesting spontaneous regression of the primary tongue tumor. The diagnosis of MCC was made based on the findings of immunohistochemistry and electron microscopy, and the spontaneous regression. Chemotherapy and radiation therapy were administered, and no recurrence has been observed until the time of writing.

**Conclusion** : Since the differential diagnosis of the lymph node findings, it is necessary to make a comprehensive judgment by immunohistochemistry and electron microscopy.

### 文 献

- 1) Lacour, J. P., Dubois, D., Pisani, A., Ortonne, J. P. Anatomical mapping of Merkel cell in normal human adult epidermis. *Brit J Dermatol* 1991 ; 125 : 535-542.
- 2) Toker, C. Trabecular carcinoma of the skin. *Arch Dermatol* 1972 ; 105 : 107-110.
- 3) Pietropaolo, V., Prezioso, C., Moens, U. Merkel cell polyomavirus and Merkel cell carcinoma. *Cancers (Basel)* 2020 ; 12 (7) : 1774.
- 4) Kervarrec, T., Aljundi, M., Appenzeller, S., Samimi, M., Maubec, M., Cribier, B., et al. Polyomavirus-Positive Merkel Cell Carcinoma Derived from a Trichoblastoma Suggests an Epithelial Origin of this Merkel Cell Carcinoma. *J Invest Dermatol* 2020 ; 140 (5) : 976-985.
- 5) Islam, M. N., Chehal, H., Smith, M. H., Islam, S., Bhattacharyya, I. Merkel Cell Carcinoma of the Buccal Mucosa and Lower Lip. *Head Neck Pathol* 2018 ; 12 : 279-285.
- 6) Walsh, M. N. Complete spontaneous regression of Merkel cell carcinoma (1986-2016) : a 30 year perspective. *J Cutan Pathol* 2016 ; 43 (12) : 1150-1154.
- 7) Tanio, S., Matsushita, M., Kuwamoto, S., Horie, Y., Kodani, I., Murakami, I., et al. Low prevalence of Merkel cell polyomavirus with low viral loads in oral and maxillofacial tumors or tumor-like lesions from immunocompetent patients : Absence of Merkel cell polyomavirus-associated neoplasms. *Mol Clin Oncol* 2015 ; 3 (6) : 1301-1306.
- 8) Pan, Z., Chen, Y.Y., Wu, X., Trisal, V., Wilczynski, S.P., Weiss, L.M., et al. Merkel cell carcinoma of lymph node with unknown primary has a significantly lower association with Merkel cell polyomavirus than its cutaneous counterpart. *Mod Pathol*

- 2014 ; 27 (9) : 1182-1192.
- 9) Kervarrec, T., Tallet, A., Miquelstorena-Standley, E., Houben, R., Schrama, D., Gambichler, T., et al. Morphologic and immunophenotypical features distinguishing Merkel cell polyomavirus-positive and negative Merkel cell carcinoma. *Mod Pathol* 2019 ; 32 (11) : 1605-1616.
- 10) 萩山幸子, 藤井初美, 森 聖, 大橋 勝, 近藤 隆, 千原太・ほか. 生検後部分退縮を示したメルケル細胞癌の一例. *日皮誌* 1996 ; 106 : 1097-1102.
- 11) 甘利保子, 大谷方子, 高瀬章子, 菊地美保, 富岡理恵, 腰高典子・ほか. 耳下腺内リンパ節に発見された皮膚病変を伴わないメルケル細胞癌の 1 例. *J Jpn Soc Clin Cytol* 2015 ; 55 (4) : 256-262.
- 12) Ogawa, T., Donizy, P., Wu, C.L., Cornejo, K.M., Ryś, J., Hoang, M.P. Morphologic Diversity of Merkel Cell Carcinoma. *Am J Dermatopathol* 2020 ; 42 (9) : 629-640.
-

## 症 例

## 右尿管原発肉腫様型浸潤性尿路上皮癌の1例

八田 聡美 古市 和美 森 正樹 米元 菜採  
伊藤 知美 山口 愛奈 樋口 翔平 今村 好章

福井大学医学部附属病院病理診断科/病理部

**背景：**肉腫様型浸潤性尿路上皮癌は膀胱癌の0.6%を占めるとされているが、尿管癌ではさらにまれである。今回、術前尿細胞診で肉腫成分が出現していた右尿管原発肉腫様型浸潤性尿路上皮癌について報告する。

**症例：**67歳、男性。肉眼的血尿を主訴に近医を受診したところ、CTで右尿管に結節影を指摘され、精査加療目的に当院受診となった。尿細胞診で集塊状あるいは孤在性の異型細胞を認め、陽性と判定されたため、右腎尿管摘出術が施行された。手術材料では尿路上皮癌成分とともに肉腫様成分を認め、右尿管原発肉腫様型浸潤性尿路上皮癌と診断された。細胞診における集塊状・孤在性異型細胞および組織診における尿路上皮癌成分と肉腫様成分のいずれも免疫染色でGATA3とp63が陽性であった。

**結論：**肉腫様型浸潤性尿路上皮癌は尿路上皮癌の中でも予後不良な一群であり、正確な病理診断が求められる。尿細胞診で異型の強い孤在性の細胞を多数認めた際にはGATA3とp63の染色を行い、肉腫様型浸潤性尿路上皮癌の可能性を考えることが肝要である。

**Key words :** Ureter, Urine cytology, Sarcomatoid urothelial carcinoma, Case report

## I. はじめに

肉腫様型浸潤性尿路上皮癌は尿路上皮癌のまれな特殊型であり、膀胱原発例では膀胱全摘術後の5年生存率は約20%、平均生存期間は14ヵ月と極めて予後不良であることが知られている<sup>1)</sup>。今回、術前尿細胞診で肉腫成分が出現していた右尿管原発肉腫様型浸潤性尿路上皮癌の1例を経験したので報告する。

A case of sarcomatoid urothelial carcinoma of the right ureter  
Satomi HATTA, M. D., Kazumi FURUICHI, C. T., I. A. C., Masaki MORI, C. T., I. A. C., Natsumi YONEMOTO, M. D., Tomomi ITO, M. D., Aina YAMAGUCHI, M. D., Shohei HIGUCHI, M. D., Yoshiaki IMAMURA, M. D., F. I. A. C.

Division of Diagnostic Pathology/Surgical Pathology, University of Fukui Hospital

論文刷請求先 〒910-1104 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月23の3 福井大学医学部附属病院病理診断科/病理部 八田聡美

令和3年3月11日受付

令和3年3月27日受理

## II. 症 例

**症 例：**67歳、男性。

**主 訴：**肉眼的血尿。

**家族歴：**特記事項なし。

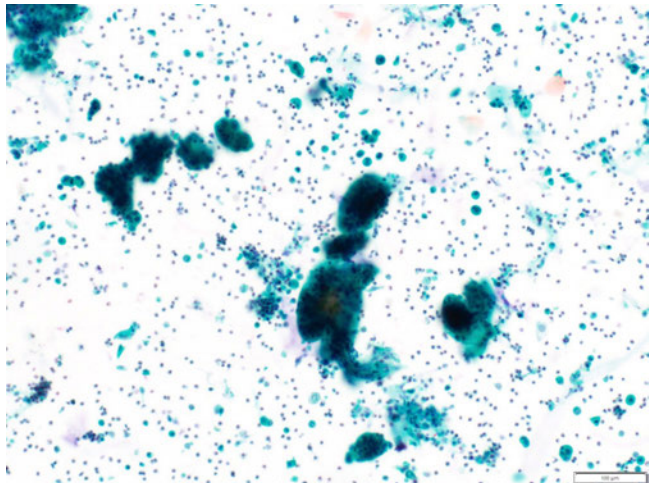
**既往歴：**2型糖尿病。

**現病歴：**肉眼的血尿を主訴に近医を受診したところ、CTで右尿管に結節影を指摘されたため、精査加療目的に当院紹介受診となった。尿沈渣で血尿および膿尿を認め、右分腎尿細胞診では陽性と判定された。右尿管癌の疑いで右腎尿管摘出術が施行された。

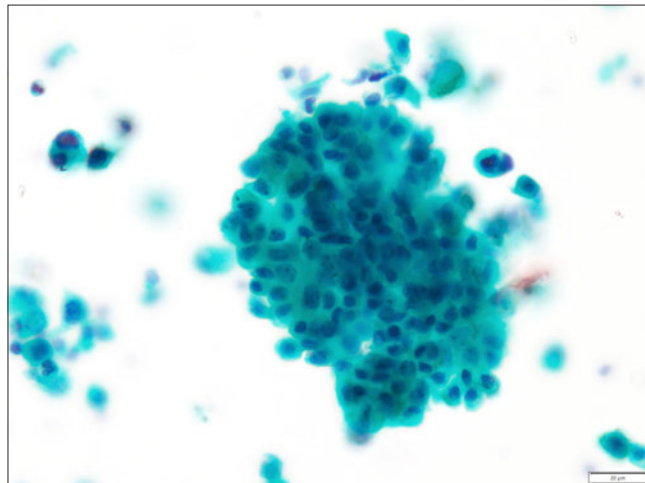
## III. 右分腎尿細胞所見

高度の炎症性背景に、不規則に重積するクロマチンの増加した変性異型細胞が集塊状に認められ、その周囲には孤在性に存在する異型細胞がみられた (Photo. 1, 2)。集塊状に存在する異型細胞はN/C比が高く、核の若干の大小不同や核形不整を示すものの、比較的単調な細胞集団であ

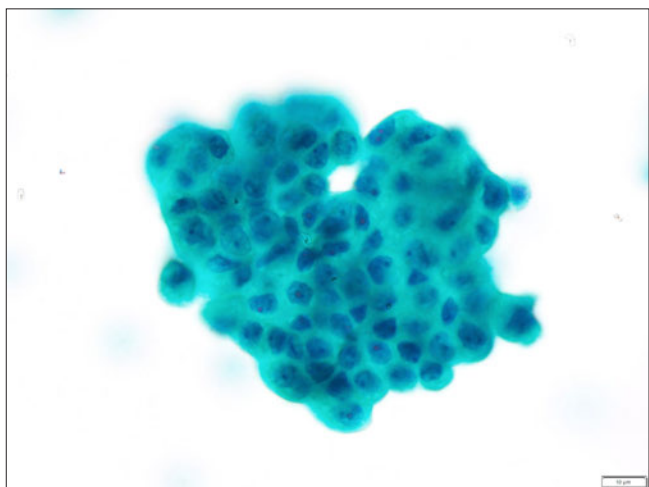




**Photo. 1** Findings of right upper tract urinary cytology (Papanicolaou staining,  $\times 10$ ). There are many atypical cells, both dispersed singly and forming aggregates, in an inflammatory background.



**Photo. 2** Findings of right upper tract urinary cytology (Papanicolaou staining,  $\times 40$ ). Note a large cluster and some isolated atypical cells.



**Photo. 3** Findings of right upper tract urinary cytology (Papanicolaou staining,  $\times 60$ ). The tumor cells of the large cluster showing a high in N/C ratio, irregular nuclear shapes, and pleomorphism.

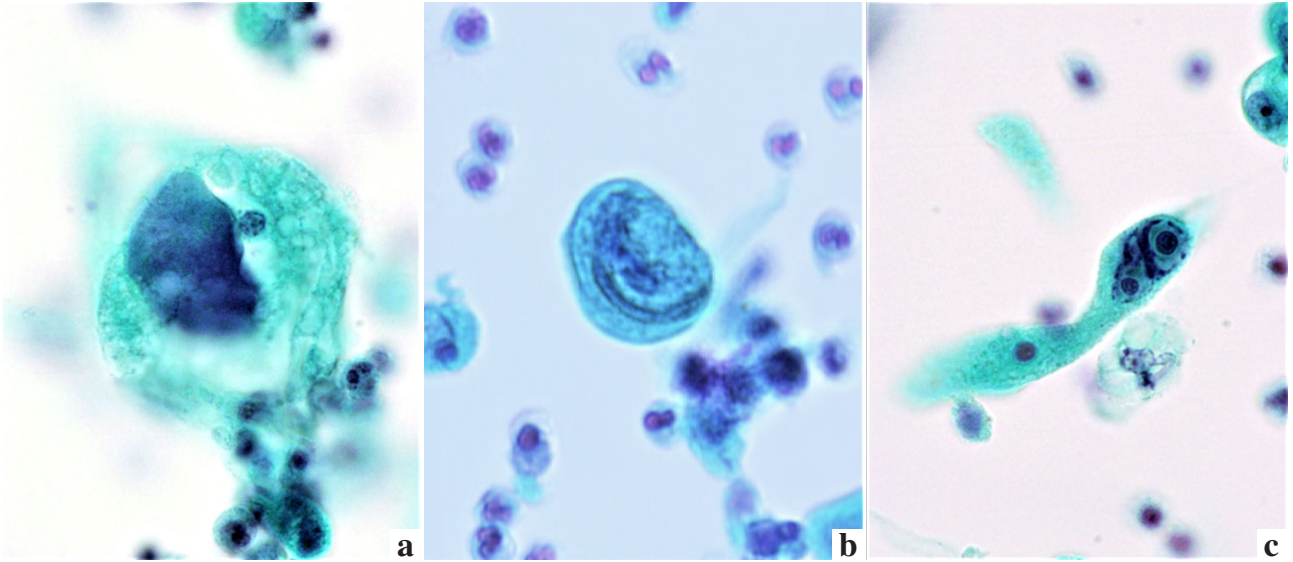
り、核は類円形で核縁は不規則に肥厚を示していた (Photo. 3)。孤在性の異型細胞は類円形～紡錘形の多様な細胞形態をとり、大型細胞を混じていた。大型細胞は核の多形性が著しく、核縁は菲薄であった (Photo. 4a)。また、三日月形の核を有し、大型の核小体が見られる異型細胞 (Photo. 4b) や、ともに大型の核小体を有する二核の紡錘形細胞 (Photo. 4c) がみられた。免疫細胞化学的染色では集塊状の異型細胞および孤在性に存在する異型細胞のどちらにも GATA3 (Photo. 5a, b) と p63 (Photo. 5c, d) が核に陽性を示したが、集塊状の異型細胞核より孤在性の異型細胞核のほうがどちらの免疫染色においても大型で多形性

が顕著であった (Photo. 5)。

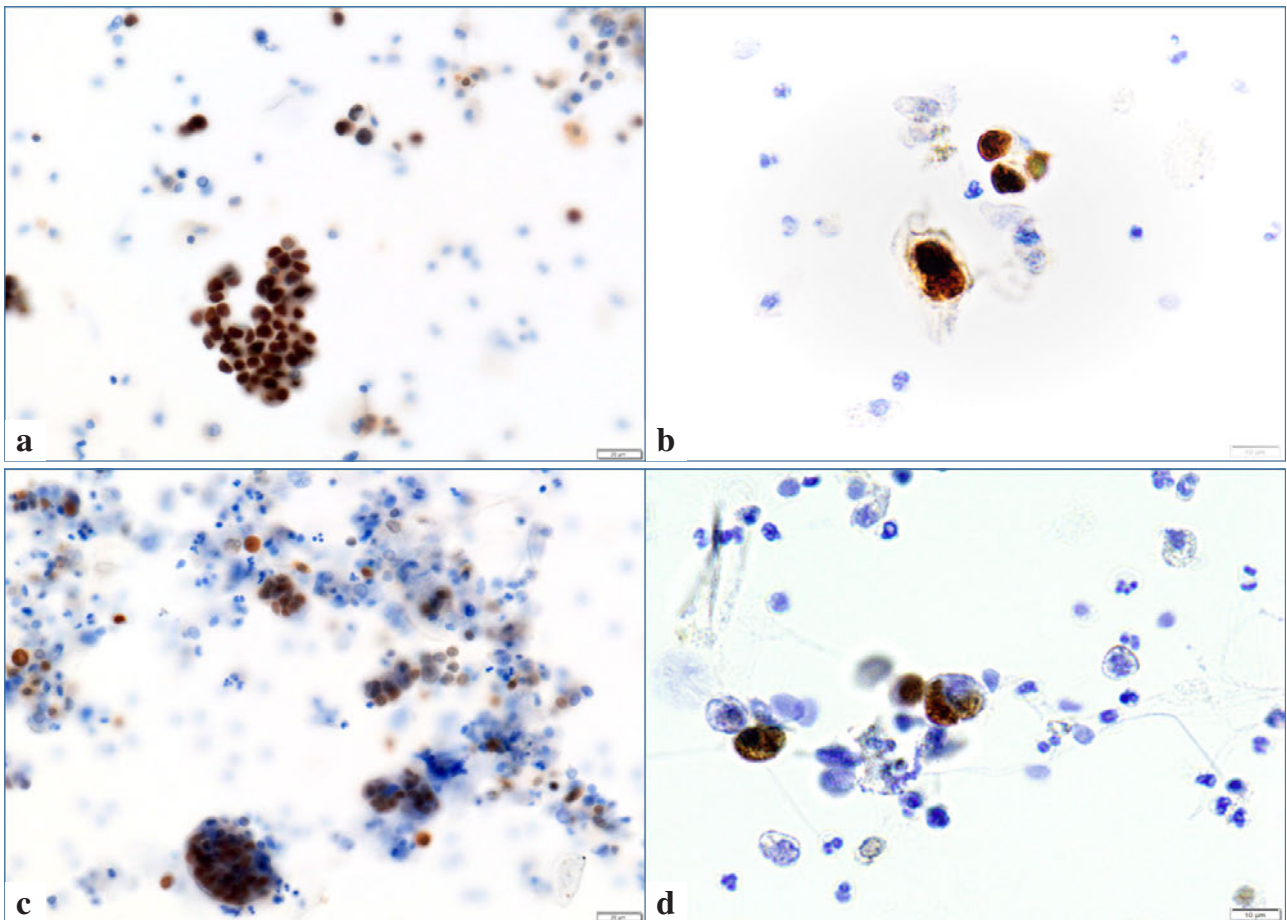
#### IV. 病理所見

肉眼所見：右中部尿管に乳頭状に突出する全周性の最大径 30 mm 大の結節を認めた (Photo. 6a)。断面では白色充実性の境界不明瞭な病変で、表面には潰瘍を認めた (Photo. 6b)。

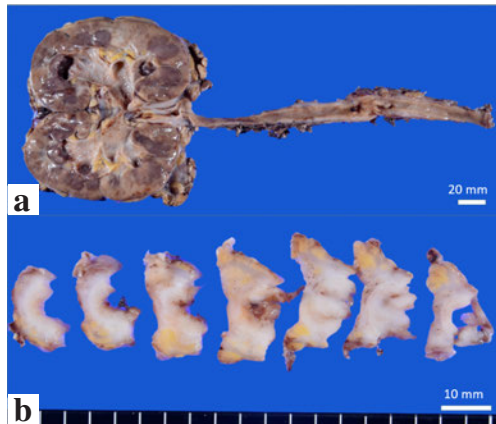
組織所見：粘膜面は大部分がびらん状で、ごく一部に上皮内癌成分 (Photo. 7a) および浸潤性尿路上皮癌成分 (Photo. 7b) を認めた。上皮内癌成分の直下には、類円形細胞・紡錘形細胞からなる肉腫様成分が広範に浸潤性に増生していた (Photo. 7a)。また、浸潤部の一部では尿路上皮癌成分と肉腫様成分が混在していた (Photo. 7b)。深部では肉腫様成分のみを認めた (Photo. 7c)。肉腫様成分では核の大小不同が目立ったが、異所性成分は明らかではなかった。免疫組織化学的染色では尿路上皮癌成分と肉腫様成分のどちらも GATA3 (Photo. 8a)、p63 (Photo. 8b) および EMA (Photo. 8c) が陽性であり、どちらにも p53 の過剰発現 (Photo. 8d) が認められた。Ki-67 labeling index は前者では約 60%、後者では約 40%であった。CK AE1/AE3 (Photo. 8e)、CK 34 $\beta$ E12、CK7 および CK20 は尿路上皮癌成分のみに陽性を示し、vimentin (Photo. 8f) は肉腫様成分のみに陽性であった。いずれの組織にも筋系マーカー ( $\alpha$ -SMA, desmin, HHF-35) や神経系マーカー (S-100 蛋白, SOX10) 等は陰性であった。免疫組織化学的染色結果を Table 1 に示す。以上の所見より、異所性成分を伴わない肉腫様型浸潤性尿路上皮癌と最終診断した。



**Photo. 4** a-c : Findings of right upper tract urinary cytology (Papanicolaou staining,  $\times 100$ ). Isolated tumor cells of various sizes and shapes are seen. a : This tumor cell has a huge bizarre nucleus ; b : this tumor cell has a crescent-shaped nucleus with a prominent nucleolus ; c : this spindle-shaped tumor cell has two nuclei with prominent nucleoli.



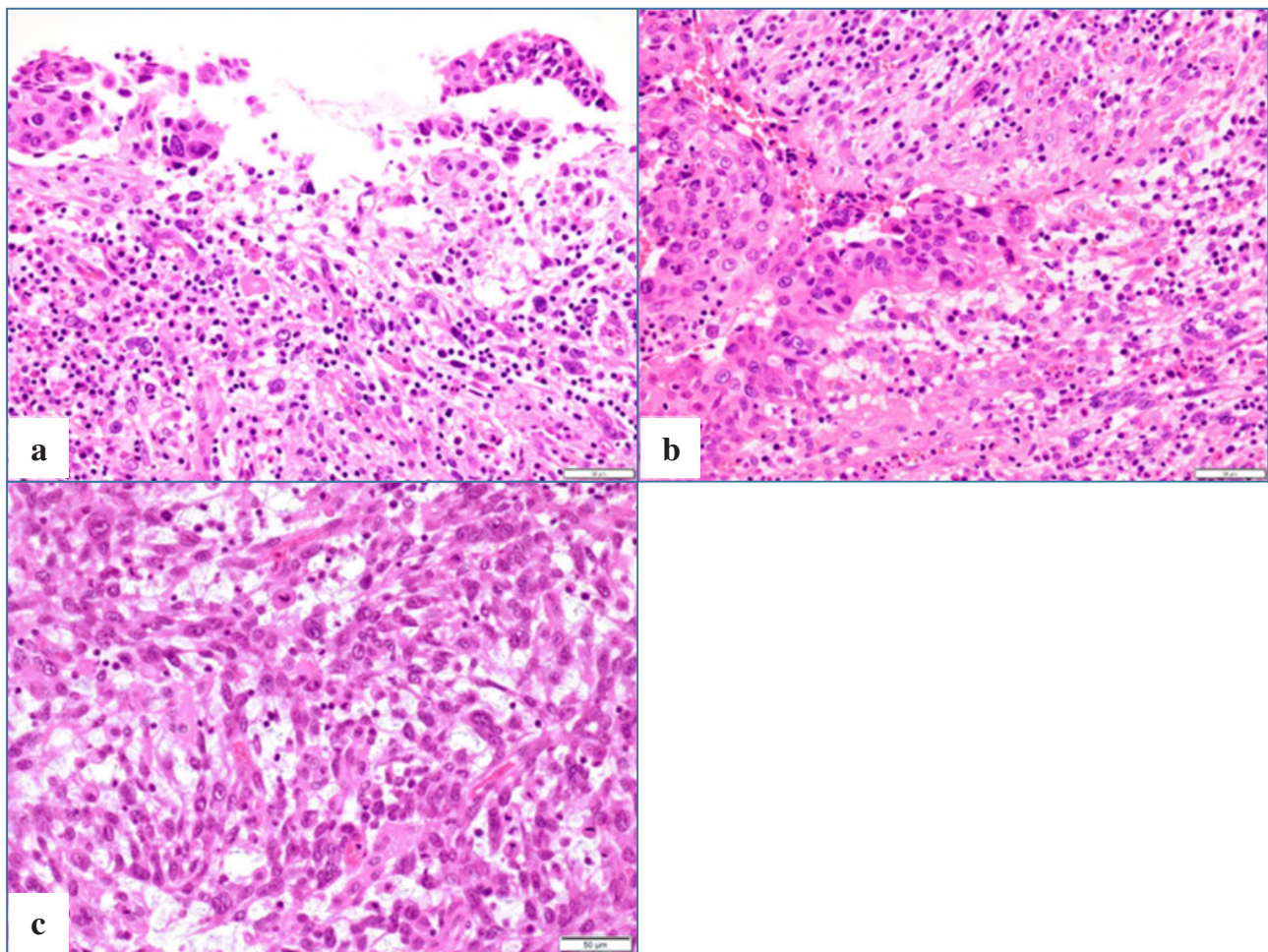
**Photo. 5** Immunocytochemically, both the aggregated tumor cells and the tumor cells dispersed singly showed positive staining for GATA3 and p63. a : GATA3,  $\times 40$  ; b : GATA 3,  $\times 60$  ; c : p63,  $\times 40$  ; d : p63,  $\times 60$ .



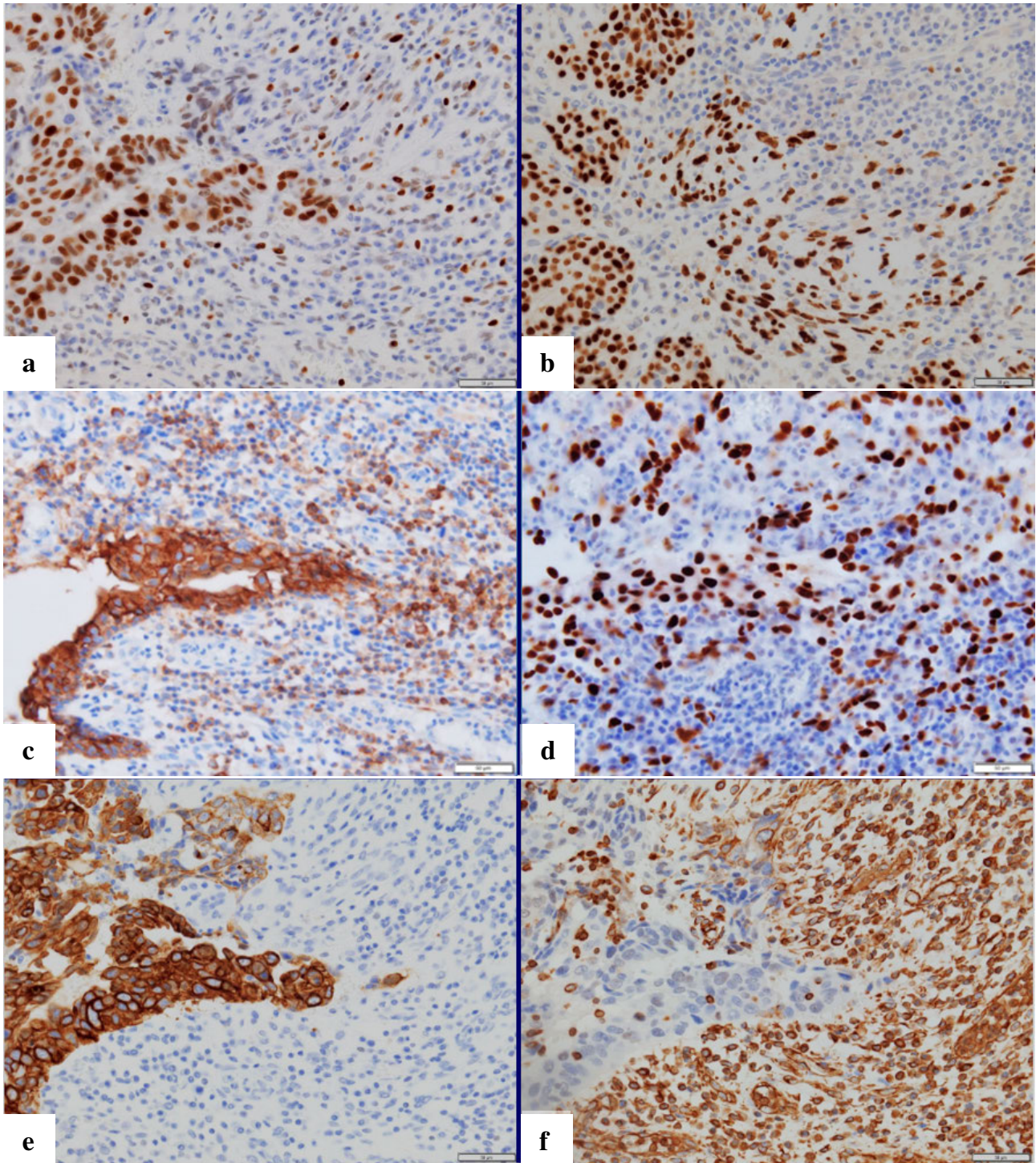
**Photo. 6** a : Macroscopic findings of the right ureteral tumor. The specimen shows a polypoid nodule, measuring about 3 cm in diameter. b : The cut-surface of the right ureteral tumor is solid and whitish in color, with ulceration.

## V. 考 察

肉腫様型浸潤性尿路上皮癌は膀胱癌の0.6%しかないまれな特殊型であり、年齢分布は58~90歳(平均66歳)で男女比は3:1、典型的な症状は肉眼的血尿とされている<sup>1)</sup>。尿管原発の肉腫様型浸潤性尿路上皮癌は症例報告が散見されるのみで正確な頻度は不明であるが、これまでに29例のみ報告されており、30例目となる本例を含めた症例の一覧をTable 2に示す<sup>2~6)</sup>。肉眼のおよび顕微鏡的血尿を呈する症例は30例中17例(10例は血尿なし、3例は記載なし)と過半数に及ぶが、尿細胞診に関する言及は8例のみで、術前に肉腫様成分の存在が指摘できた症例はない。佐々木らは、尿管原発肉腫様型浸潤性尿路上皮癌の手術材料での確定診断後、術前の自然尿および膀胱カテーテル尿細胞診標本を見直したところ、通常の尿路上皮癌の集塊の



**Photo. 7** Microscopic findings of the right ureteral tumor (HE staining,  $\times 20$ ). a : The surface is occupied by a urothelial carcinoma *in situ* lesion with erosion. A sarcomatoid component consisting of round cells and spindle-shaped cells is found in the subepithelium. b : A mixture of urothelial carcinoma and sarcomatoid components is detected in the deep invasive lesion. c : Sarcomatoid component in the deep invasive lesion.



**Photo. 8** Immunohistochemical findings of the right ureteral tumor ( $\times 20$ ).

a : GATA3, b : p63, c : EMA, d : p53, e : CK AE1/AE3, f : vimentin. Both the urothelial carcinoma and sarcomatoid components showed positive staining for GATA3, p63, EMA, and p53. Only the urothelial carcinoma component showed positive staining for CK AE1/AE3, and only the sarcomatoid component showed positive staining for vimentin.

**Table 1** Summary of the results of immunohistochemical analysis of the right ureteral tumor

	Urothelial carcinoma component	Sarcomatoid urothelial carcinoma component
CK AE1/AE3	+	-
EMA	+	+ focal
CK 34 $\beta$ E12	+	-
CK7	+	-
CK20	+ focal	-
p63	+	+ focal
GATA3	+	+ focal
Vimentin	-	+
$\alpha$ -SMA	-	-
S-100	-	-
SOX10	-	-
Desmin	-	-
HHF35	-	-
CD34	-	-
p53	+	+
Ki-67 labeling index	60%	40%

ほかに大型で類円形の偏在する核を有する形態不整な細胞を散在性に認め、後方視的に肉腫様成分の存在が示唆されたと報告している<sup>3)</sup>。膀胱原発肉腫様型浸潤性尿路上皮癌に関しては、藤本らは膀胱癌肉腫（低分化尿路上皮癌と一部に横紋筋肉腫成分を伴う肉腫様型浸潤性尿路上皮癌）の術前自然尿細胞診で大型の紡錘形または不整形のクロマチン過剰の異型細胞を認め、確定診断後にそれらが肉腫様成分であったことを認識できたと報告している<sup>7)</sup>。これら以外では、肉腫様型浸潤性尿路上皮癌の細胞像を詳述した報告はなく、特に免疫細胞化学的染色結果に関して報告するのは本例が最初である。本例でみられた肉腫様細胞の癌細胞との鑑別点となる特徴としては、紡錘形や大型の細胞形態を示し、核の大小不同および多形性が顕著であり、時に大型の核小体を有することが挙げられる。組織学的に肉腫様型浸潤性尿路上皮癌と鑑別すべき疾患としては post-operative spindle cell nodule, urothelial carcinoma with pseudosarcomatous stroma, inflammatory myofibroblastic tumor, および原発性肉腫が挙げられる<sup>1)</sup>。Post-operative spindle cell nodule と inflammatory myofibroblastic tumor はどちらもいわゆる「炎症性筋線維芽細胞性腫瘍」と総称される疾患であるが、増殖している筋線維芽細胞に核異型が目立たないことが特徴である。原発性肉腫では尿路上皮癌成分はみられない。Urothelial carcinoma with pseudosarcomatous stroma でみられる紡錘形細胞は好酸性の細胞質と多形性を伴う濃縮核を有し、異型がみられるものの核分裂

像はなく、癌細胞と紡錘形細胞の間で移行像はないとされている<sup>8)</sup>。以上のことより細胞診では肉腫様型浸潤性尿路上皮癌は炎症性筋線維芽細胞性腫瘍とは核異型がある点、原発性肉腫とは尿路上皮癌成分を認める点で鑑別が可能である。一方、urothelial carcinoma with pseudosarcomatous stroma の紡錘形細胞には核異型がみられるため細胞診のみでの肉腫様型浸潤性尿路上皮癌との鑑別は困難であると考えられる。

肉腫様型浸潤性尿路上皮癌の免疫組織化学に関しては、肉腫様成分に cytokeratin や EMA が陽性となることから、肉腫様細胞は尿路上皮癌細胞と共通の起源を有すると考えられている<sup>1)</sup>。Sung らは膀胱原発の肉腫様型浸潤性尿路上皮癌 8 例で X 染色体不活性化の loss of heterozygosity (LOH) パターンが尿路上皮癌成分と肉腫様成分で一致したことより、両者が同一起源であると報告している<sup>9)</sup>。本例では CK AE1/AE3, CK7, CK20 は肉腫様成分には陰性であったが、EMA は部分的に陽性であった。さらにいわゆる肉腫様癌のうち尿路上皮癌の肉腫様変化であることを推定するには GATA3 および p63 の陽性像を確認することが有用と考えられている<sup>1)</sup>。

Takemura らの尿管原発症例の報告をはじめ、膀胱や腎盂を含めた肉腫様型浸潤性尿路上皮癌に対して GATA3 および p63 の免疫組織化学の報告をまとめると、GATA3 は 56 例中 27 例 (48%)、p63 は 62 例中 39 例 (63%) で陽性を示し、原発不明の肉腫様癌の原発巣推定の一助となると結論付けられている (Table 3)<sup>5,10-12)</sup>。本例の術前右分腎尿細胞診では孤在性の異型細胞が散在性に認められ、それらは集塊状の細胞と同等ないしはより高度な細胞異型を有していた。また、組織所見では、腫瘍表面は一部でびらん状であり、肉腫様成分が表層に露出していた。以上のことより細胞所見でみられた孤在性の異型細胞は肉腫様成分由来の細胞であったと考えられる。また、本例では GATA3 および p63 の免疫組織化学で尿路上皮癌成分に加え肉腫様成分の一部でも陽性を示し、免疫細胞化学でも集塊状・孤在性どちらの異型細胞も陽性となったことから、両者の細胞が同一由来であり、GATA3 および p63 も肉腫様型浸潤性尿路上皮癌に対する有用なマーカーであると考えられる。尿細胞診で孤在性の異型細胞を確認した際に、それらの細胞が GATA3, p63 に陽性であれば肉腫様型浸潤性尿路上皮癌の可能性を疑う根拠になりうると思われる。

## VI. 結 語

細胞診標本で肉腫様成分を確認することができた右尿管原発肉腫様型浸潤性尿路上皮癌の 1 例について報告した。

**Table 2** Reported cases of sarcomatoid urothelial carcinoma of the ureter

No.	Age	Sex	Hematuria	Histology	Cytology	Author (year)	Ref.
1	71	M	NA	Papillary carcinoma, spindle cell tumor, chondrosarcoma	NA	Renner (1931)	2
2	66	M	+	Malignant epithelial and stromal elements	NA	McDade et al. (1974)	2
3	66	M	-	Squamous cell carcinoma, spindle-cell tumor, chondrosarcoma	NA	Yano et al. (1984)	2
4	75	F	-	Urothelial carcinoma, chondrosarcoma	NA	Byard et al. (1987)	2
5	68	M	+ (single episode)	Anaplastic urothelial carcinoma with pleomorphic spindle component	NA	Fleming et al. (1987)	2
6	78	M	+	Urothelial carcinoma, malignant fibrous histiocytoma	Transitional cell carcinoma, non-papillary type, Grade 3	Sasaki et al. (1991)	3
7	69	M	+	Urothelial carcinoma, squamous cell carcinoma, spindle cell tumor, chondrosarcoma	NA	Fukuda et al. (1991)	2
8	60	M	+	Small cell carcinoma, urothelial carcinoma, squamous cell carcinoma, adenocarcinoma, leiomyosarcoma, chondrosarcoma	NA	Tsutsumi et al. (1993)	2
9	73	M	NA	Undifferentiated carcinoma, blastomatous cells, chondrosarcoma	NA	Ishikura et al. (1994)	2
10	80	M	-	Squamous cell carcinoma, MFH-like spindle-cell tumor	NA	Murata et al. (1994)	2
11	62	M	+	Urothelial carcinoma, squamous cell carcinoma, MFH-like sarcoma	NA	Murata et al. (1994)	2
12	74	M	-	Urothelial carcinoma, osteosarcoma, spindle-cell tumor, myxoid areas	Unhelpful	Burt et al. (1995)	2
13	60	F	-	Sarcomatoid carcinoma	NA	Nagayoshi et al. (1997)	2
14	67	F	+	Urothelial carcinoma, squamous cell carcinoma, chondrosarcoma and undifferentiated carcinoma	Negative, class I	Ichiyanagi et al. (1998)	2
15	89	M	+	Carcinosarcoma	Urothelial carcinoma, class IV	Kakoi et al. (2002)	2
16	68	F	+	Carcinosarcoma	NA	Perimenis et al. (2003)	2
17	58	F	+	Urothelial carcinoma, osteosarcoma, chondrosarcoma	NA	Johnin et al. (2003)	2
18	90	F	-	Sarcomatoid carcinoma	NA	Lee et al. (2004)	2
19	82	F	-	Sarcomatoid carcinoma	NA	Petsch et al. (2004)	2
20	81	F	+	Urothelial carcinoma, squamous cell carcinoma, mesenchymal chondrosarcoma	NA	Darko et al. (2006)	2
21	NA	NA	NA	Sarcomatoid carcinoma	NA	Busby et al. (2006)	2
22	63	M	+	Basaloid squamous cell carcinoma, spindle cell tumor, chondrosarcoma	NA	Maeda et al. (2007)	2
23	83	M	+	Sarcomatoid carcinoma with poor differentiated transitional cell carcinoma, chondrosarcoma	NA	Völker et al. (2008)	2
24	67	F	-	Conventional urothelial carcinoma, spindle cell tumor, rhabdomyosarcoma, undifferentiated sarcoma	NA	Völker et al. (2008)	2
25	63	M	-	Urothelial carcinoma <i>in situ</i> with pleomorphic spindle cells and atypical chondrocytes	NA	Nicolas et al. (2014)	2
26	72	M	+	Sarcomatoid urothelial carcinoma with chondrosarcomatous differentiation	NA	Lu et al. (2017)	2
27	82	F	-	Sarcomatoid urothelial carcinoma	Negative (no urothelial carcinoma, no squamous cell carcinoma or small cell carcinoma)	Wang et al. (2018)	4
28	81	F	+	High-grade UC with papillary and alveolar structures, embryonal rhabdomyosarcoma	High-grade UC cells	Takemura et al. (2019)	5
29	72	M	+	Poorly differentiated high-grade urothelial carcinoma, sarcomatoid variant, chondrosarcoma, osteosarcoma, and concurrent divergent squamous differentiation	Atypical cells	Attia et al. (2020)	6
30	67	M	+	Sarcomatoid urothelial carcinoma	Urothelial carcinoma, positive	This case	

Ref. : Reference, F : Female, M : Male, NA : Not available

**Table 3** Results of immunohistochemical analysis for GATA3 and p63 of sarcomatoid urothelial carcinoma of the urinary tract

Location	Number	GATA3	p63	Author (year)	Ref.
Left ureter	1	1/1 (100%)	1/1 (100%)	Takemura et al. (2019)	5
Urinary bladder	17	3/10 (30%)* <sup>2</sup>	11/16 (69%)* <sup>2</sup>	Paner et al. (2014)	10
Urinary bladder	28	16/28 (57%)	20/28 (71%)	Sanfrancesco et al. (2016)	11
Upper urinary tract* <sup>1</sup>	17	7/17 (41%)	7/17 (41%)	Wang et al. (2017)	12
Total	63	27/56 (48%)	39/62 (63%)		

Number : case number, Ref. : Reference

\*<sup>1</sup>Upper urinary tract contains renal pelvis and/or upper ureter.

\*<sup>2</sup>Although total case number is 17, there are cases which were not stained.

肉腫様型浸潤性尿路上皮癌の頻度は低いものの、予後不良であることから、膀胱癌では即時膀胱全摘や術前化学療法が推奨されている<sup>13)</sup>。そのためには早急に正確な診断が必要となる。尿細胞診で高度の異型を伴う細胞を孤立性に認められた際には、肉腫様型尿路上皮癌の可能性を考え、cytokeratin や GATA3, p63 の免疫細胞化学を行うことが重要であると考えられる。

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 65 回日本病理学会秋期特別総会（つくば）で発表した。

## Abstract

**Background** : Sarcomatoid urothelial carcinoma arising from the urinary tract, especially the ureter, is very rare. We report the cytological and histological features of a case of sarcomatoid urothelial carcinoma of the right ureter, with a review of the literature.

**Case** : A 67-year-old man presented to his physician with gross hematuria. Abdominal CT revealed a nodular shadow in the right ureter. Right upper tract urinary cytology revealed many atypical cells, both dispersed singly as well as in aggregates. Right nephroureterectomy was performed, and histopathology of the resected specimen showed invasive urothelial carcinoma with a sarcomatoid component. Immunostaining of the cytologic and histologic specimens for GATA3 and p63 showed positive staining for both. Based on the findings, we made the final diagnosis of sarcomatoid urothelial carcinoma of the right ureter.

**Conclusion** : Sarcomatoid urothelial carcinoma is a group of urothelial carcinomas with a poor prognosis, that require rapid and accurate histopathological diagnosis. When a large number of isolated or aggregated atypical cells are found on urinary cytology, it is important to consider the possibility of sarcomatoid urothelial carcinoma and perform confirmatory immunohistochemistry for GATA3 and p63.

## 文 献

- 1) Grignon, D. J., Al-Ahmadie, H., Algaba, F., Amin, M. B., Comperat, E., Dyrskjot, L., et al. Infiltration urothelial carcinoma. Sarcomatoid urothelial carcinoma. In : Moch, H., Humphrey, P. A., Ulbright, T. M., Reuter, V. E., eds. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon : IARC Press ; 2016. 92.
- 2) Lu, W., Wang, Y., Li, Y., Cao, Y., Han, H., Zhou, F. Sarcomatoid urothelial carcinoma with chondrosarcomatous differentiation of the ureter : a case report and review of the literature. *Oncology Letters* 2017 ; 13 : 1331-1337.
- 3) 佐々木なおみ, 光畑直喜. 尿管原発癌肉腫の 1 例. *日臨細胞会誌* 1991 ; 30 : 766-770.
- 4) Wang, Y., Liu, H., Wang, P. Primary sarcomatoid urothelial carcinoma of the ureter : a case report and review of the literature. *World J Surg Oncol* 2018 ; 16 : 1-4.
- 5) Takemura, K., Motoi, T., Tonooka, A., Funata, N., Nakanishi, Y., Kataoka, M., et al. Multifocal synchronous upper urinary tract carcinosarcoma (sarcomatoid carcinoma) with rhabdomyoblastic differentiation. *Int J Surg Pathol* 2019 ; 27 : 547-552.
- 6) Attia, A., Siriwardana, A., Desai, D. Sarcomatoid urothelial carcinoma of the ureter with heterologous elements of chondrosarcoma and osteosarcoma, and concurrent divergent squamous differentiation : A rare case report. *Urol Case Rep* 2020 34 : 101484. doi : 10.1016/j.eucr.2020.101484.
- 7) 藤本恭士, 岡本重豊, 永田幹男, 蛇沢 晶, 斎木茂樹, 伊藤定子・ほか. 膀胱癌肉腫の 1 例. *日臨細胞会誌* 1989 ; 28 : 930-936.
- 8) Amin, M. B. Histological variants of urothelial carcinoma : diagnostic, therapeutic and prognostic implications. *Mod Pathol* 2009 ; 22 (Suppl 2) : S96-S118.
- 9) Sung, M. T., Wang, M., MacLennan, G. T., Eble, J. N., Tan, P. H., Lopez, A. B., et al. Histogenesis of sarcomatoid urothelial carcinoma of the urinary bladder : evidence for a common clonal origin with divergent differentiation. *J Pathol* 2007 ; 211 : 420-430.

- 10) Paner, G. P., Annaiah, C., Gulmann, C., Rao, P., Ro, J. Y., Hansel, D. E., et al. Immunohistochemical evaluation of novel and traditional markers associated with urothelial differentiation in a spectrum of variants of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Hum Pathol* 2014 ; 45 : 1473-1482.
  - 11) Sanfrancesco, J., McKenney, J. K., Leiovo, M. Z., Gupta, S., Elson, P., Hansel, D. E. Sarcomatoid urothelial carcinoma of the bladder : analysis of 28 cases with emphasis on clinicopathologic features and markers of epithelial-to-mesenchymal transition. *Arch Pathol Lab Med* 2016 ; 140 : 543-551.
  - 12) Wang, X., Lopez, B. A., Osunkoya, A. O., Wang, M., Zhang, S., Davidson, D. D., et al. TERT promoter mutation status in sarcomatoid urothelial carcinomas of the upper urinary tract. *Future Oncol* 2017 ; 13 : 705-714.
  - 13) 松山豪泰, 中川昌之, 猪口淳一, 都築豊徳, 藤本清秀, 藤井靖久・ほか. 希少癌. 日本泌尿器科学会 膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版. 東京 : 医学図書出版 ; 2019. 133-135.
-



## 症 例

## 転移巣からの穿刺吸引細胞診にて診断を推定しえた 肝 fibrolamellar carcinoma の 1 例

大島 康裕<sup>1)</sup> 山本 宗平<sup>2)</sup> 杉山 宗平<sup>1)</sup> 牧 明日加<sup>1)</sup>  
酒井 優<sup>2)</sup>

JA 愛知厚生連安城更生病院臨床検査室<sup>1)</sup>, 同 病理診断科<sup>2)</sup>

背景：肝 fibrolamellar carcinoma (FLC) は、本邦では極めてまれな肝原発悪性腫瘍であり、細胞像に関する報告は少ない。今回われわれは、急激な経過を辿った FLC 症例を経験し、その経過中に施行された頸部リンパ節穿刺吸引検体にて FLC の転移を推定しうる細胞所見を観察しえたので報告する。

症例：37 歳、女性、遷延する咳嗽を主訴に当院を受診した。CT にて最大 7.5 cm までの多発肝腫瘍と頸胸部多発リンパ節腫大が指摘された。頸部リンパ節からの穿刺吸引細胞診の結果に基づいて治療が計画されたが、呼吸循環動態の急激な悪化により受診後 20 日で死亡した。頸部リンパ節穿刺検体では、核小体明瞭な腫大核と豊富な好酸性顆粒状胞体を有する大型多角形細胞が細胞接着に乏しい集塊として認められた。胞体内には pale body が散見され、一部胆汁産生や胞体内腺腔が認められた。免疫染色では Arginase-1, CK7, CD68 に陽性を示した。血清肝炎ウイルスマーカーはすべて陰性であり、肝 FLC の転移が強く示唆された。病理解剖にて肝 FLC の全身転移と肺の癌性リンパ管症が確認された。

結論：FLC を特徴づける細胞像は、転移巣の穿刺吸引検体においても保持されており、臨床背景と免疫染色を合わせることで、その診断推定は十分に可能と考えられた。

**Key words** : Liver, Fine-needle aspiration cytology, Fibrolamellar carcinoma, Lymphadenopathy, Metastasis

### I. はじめに

肝 fibrolamellar carcinoma (FLC) は、病理組織学的に、好酸性胞体を有する肝細胞に類似した腫瘍細胞の増殖と、

腫瘍胞巣の周囲に形成される層状の線維化によって定義づけられる、肝細胞癌のまれな特殊型とされ、肝硬変のない若年成人に多く発生する。欧米においては肝細胞癌の約 1% でみられるが、本邦においては極めてまれな腫瘍として認識されており、細胞所見に関する報告はいまだ少ない<sup>1)</sup>。今回われわれは、リンパ節を含む全身転移、殊に肺の癌性リンパ管症によって急激な経過をたどった FLC 症例を経験し、その経過中に施行された転移リンパ節からの穿刺吸引検体にて、FLC の診断推定が可能な種々の細胞所見を観察することができたので報告する。

### II. 症 例

37 歳、女性、特記すべき既往歴・家族歴はない。1 ヶ月間持続する咳嗽と寝汗、および体重減少があり近医を受診

Utility of fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of fibrolamellar carcinoma with distant metastases—A case report—

Yasuhiro OSHIMA<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Sohei YAMAMOTO<sup>2)</sup>, M. D., Sohei SUGIYAMA<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Asuka MAKI<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Yu SAKAI<sup>2)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Department of Clinical Laboratory, <sup>2)</sup>Department of Diagnostic Pathology, Anjo Kosei Hospital

論文別刷請求先 〒446-0026 愛知県安城市安城町東広畔 28 JA 愛知厚生連安城更生病院臨床検査室 大島康裕

令和 3 年 4 月 2 日受付

令和 3 年 4 月 23 日受理

した。胸部X線検査にて両肺野に透過性低下を認め、精査目的にて当院を紹介受診した。体温：37.4℃、脈拍：122回/分、血圧：106/81 mmHg、SpO<sub>2</sub>：91% (room air) であり、頸部と両側腋窩のリンパ節が触知された。血液検査ではAST、ALT、GTP、T-Bill、TP、Albは正常値であったが、ALP：681 U/l、LD：645 U/lと高値を示した。腫瘍マーカーは、PIVKA-II：50 mAU/ml (<28 mAU/ml)、CEA：14030.4 ng/ml (<5 ng/ml)、CA19-9：5235 U/ml (<37 U/ml)と高値を示したが、AFP：3 ng/ml (<10 ng/ml)は正常範囲内であった。肝炎ウイルス関連検査 (HBs抗原、HBs抗体、HBc抗体、HCV抗体) はいずれも陰性であった。腹部CT検査では、肝両葉に最大径7.5 cmまでの多発腫瘍、肝門部リンパ節の腫大が認められた。肝では、造影早期相から後期相にて腫瘍辺縁部が優位に造影され、腫瘍内部は造影不良を示していた。胸部CTでは、両側肺の全域、特に左上葉優位に、癌性リンパ管症を示唆する小葉間隔壁肥厚やすりガラス病変が認められ、造影CTでは右肺動脈内に血栓の存在が示唆された。また、頸胸部に多発性のリンパ節腫大が認められた。若年症例、肝炎ウイルスマーカー陰性、腫瘍マーカー上昇パターン (CEA・CA19-9・PIVKA II高値、AFP陰性) から通常型肝細胞癌以外の悪性肝腫瘍が考慮され、腫大した頸部表在リンパ節から穿刺吸引細胞診が施行された。以下に記載する細胞所見に基づいて化学療法が計画されたが、患者の呼吸・循環動態が急速に悪化し、当院受診後20日目に死亡、翌日病理解剖が行われた。

### III. 頸部リンパ節穿刺吸引細胞診所見

Papanicolaou染色標本にて、多数の好中球を伴う壊死性背景に、径40~70 μmの大型多角形細胞が孤在性あるいは結合性の緩い小集塊として多数認められた (Fig. 1a)。大型多角形細胞は、核縁に沿った粗顆粒状ないし顆粒状クロマチンパターンを呈する類円形腫大核と、豊富な好酸性顆粒状胞体を有していた。核はおおむね中心性を示し、二核あるいは多核化を呈するものも認められた。N/C比は0.28から0.46 (平均0.39) であり、好酸性の大型核小体が認められた。また細胞質内に、好酸性の小型球状硝子体 (hyaline body) を有するもの、淡明な封入体様構造 (pale body) を有するもの、その他胞体内粘液あるいは胆汁を有する細胞も散見された (Fig. 1b, c)。細胞転写法を用いた免疫染色にて、Arginase-1 (clone: 66129-1-Ig, Proteintech)、CK7 (clone: OV-12/30, ニチレイ)、CD68 (clone: PG-M1, ニチレイ) に陽性を示した (Fig. 1d-f)。以上、患者背景 (若年、肝炎ウイルスマーカー陰性) を踏まえ、FLCの転移が

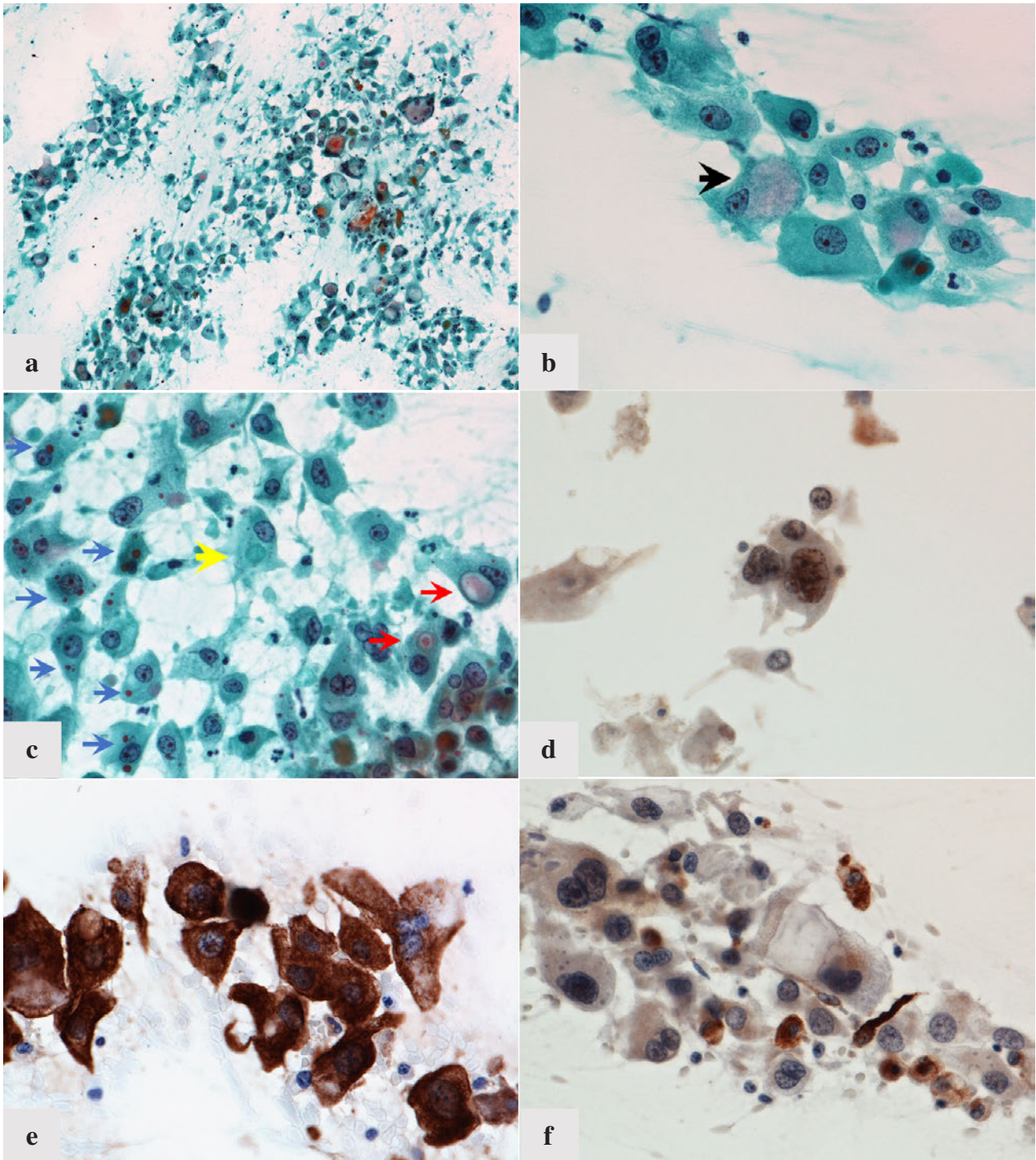
強く示唆された。

### IV. 病理解剖所見

肝両葉にわたって境界不明瞭な最大径7.5 cmまでの白色充実性腫瘍が複数認められた。一部の腫瘍内部は壊死変性に陥っていたが、線維性中心瘢痕や石灰化は明らかでなかった (Fig. 2a)。組織学的に、好酸性胞体を有する腫瘍細胞が、腫瘍胞巣周囲を囲む層状の線維化を伴いつつ、索状から小塊状に増殖する像が認められ、腫瘍細胞の胞体内にはpale bodyや粘液、胆汁が散見された (Fig. 2b-d)。また、わずかながら腺腔様の配列を呈する腫瘍塊もみられた。免疫組織化学的に腫瘍細胞はArginase-1、CK7、CD68に陽性を示した (Fig. 2e-g)。背景 (非腫瘍部) 肝組織に明らかな線維化や脂肪滴沈着はみられなかったが、門脈塞栓が広範囲・著明に認められ、しばしば楔状の肝梗塞を形成していた (Fig. 2a)。両側肺、心臓、甲状腺、左副腎、骨 (椎体)、頸胸部リンパ節および腹部 (肝門部) リンパ節に転移が認められた。肺では左右いずれも、著明な血管侵襲と高度の癌性リンパ管症を呈しており、当該患者の最終病態に関連したものと推測された。

### V. 考 察

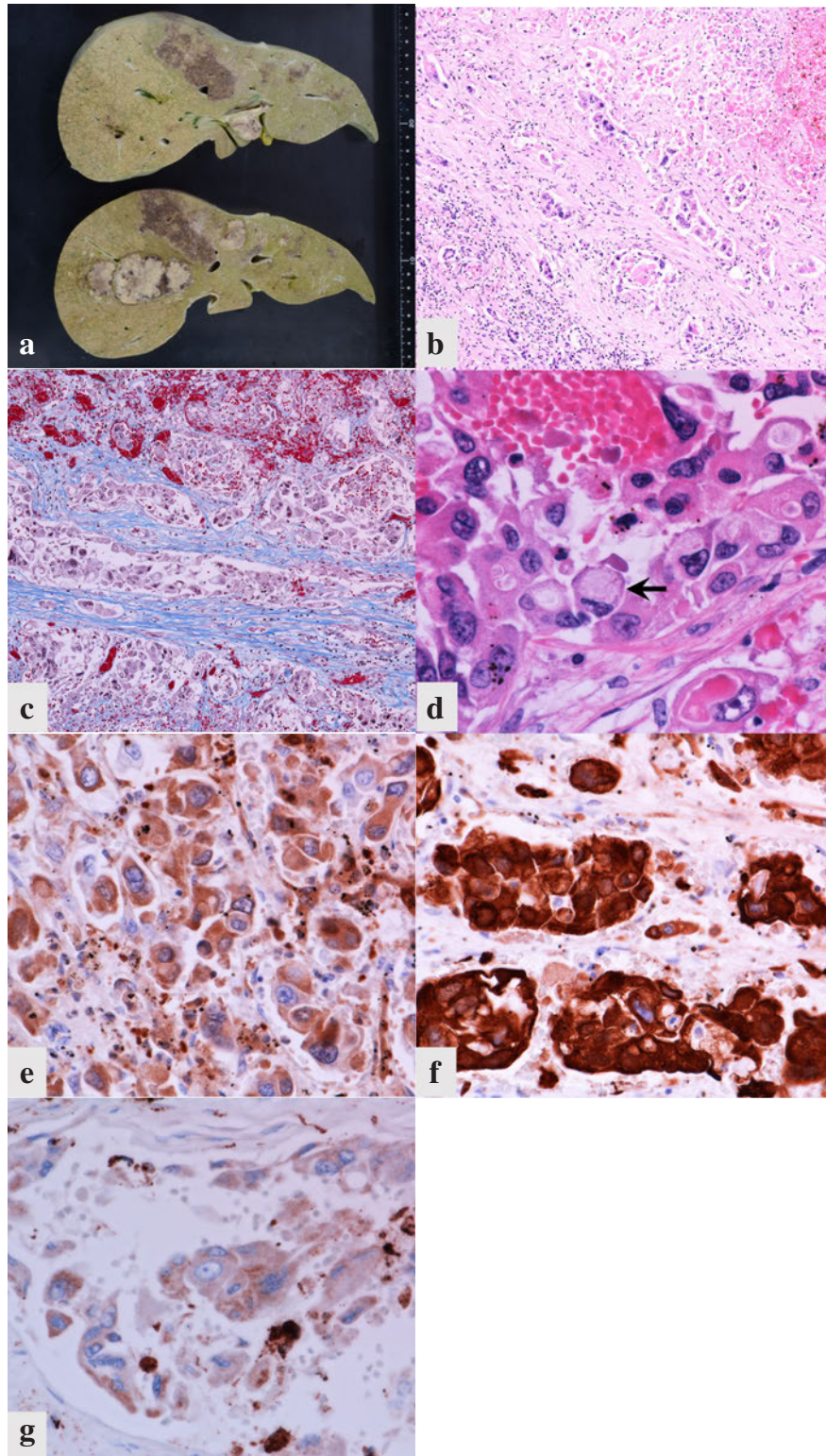
FLCはEdmondson<sup>2)</sup>が1956年に初めて報告した腫瘍であり、Craigら<sup>3)</sup>が1980年にその臨床病理学的特徴をまとめたことで知られる。一般的に病初期における症状は乏しく、また慢性肝炎や肝硬変を伴わない若年者に好発するため発見が遅れ、初回診断時には10 cmを超える巨大な腫瘍を形成していることが多い。欧米では従来、FLCは通常型肝細胞癌と比較して予後の良い腫瘍と考えられてきた。しかしながら、その予後の差は、FLC症例において年齢や肝予備能から外科的切除の適応となる割合が比較的高かったことと関連していたことが次第にわかり、現在では、非硬変肝に生じた通常型肝細胞癌症例とFLC症例との比較では予後に大きな差がないとされている<sup>4,5)</sup>。本提示症例では、受診当初から頸部リンパ節を含む多臓器への転移が認められ、肺転移に伴う呼吸器症状を呈していた。入院後もなく施行された表在 (頸部) リンパ節からの穿刺吸引細胞診によってFLCの診断が推定されたが、癌性リンパ管症による急速な病態の憎悪が認められ、治療介入することができないまま死にいたった。癌性リンパ管症は胃癌、肺癌などの腺癌で比較的多くみられる病態であるが<sup>6)</sup>、われわれが文献を検索した範囲にて、FLCに起因した癌性リンパ管症の報告例は認められなかった。



**Fig. 1** Fine-needle aspiration cytology of a specimen obtained from a cervical lymph node.

(a) Cytologic smear showing dispersed single cells and clusters of cells within a necrotic background (Papanicolaou staining,  $\times 10$ ). (b) Large and polygonal tumor cells with abundant eosinophilic granular cytoplasm, centrally located large nuclei, and prominent large nucleoli. Some cells showed pale bodies, which were round to oval, lightly eosinophilic, or clear cytoplasmic structures (black arrow) (Papanicolaou staining,  $\times 40$ ). (c) Some cells showed intracytoplasmic bile, seen as coarse granules staining green or yellow (yellow arrow), hyaline bodies, seen as smooth, red, and large cytoplasmic globules, (blue arrows), and intracytoplasmic lumina containing mucin (red arrows) (Papanicolaou staining,  $\times 40$ ).

Immunocytochemistry showed positive staining of the tumor cells for arginase-1 (d), CK7 (e), CD68 (f) ( $\times 40$ ). The tumor cells showed less pronounced immunoreactivity for CD68 than histiocytes.



**Fig. 2** (a) Gross image of the liver showing multiple, lobulated tumors with a maximum diameter of 7.5 cm. (b) Histology of the liver tumors. (c) Irregular nests and cords of malignant hepatocytes with intervening dense parallel strands of fibrosis (b : Hematoxylin and eosin [H & E] staining,  $\times 10$  ; c : Masson's trichrome staining,  $\times 10$ ). (d) Tumor cells consisting of abundant cytoplasm and oval nuclei with prominent nucleoli, with some cells containing intracytoplasmic pale bodies (black arrow) (H & E staining,  $\times 40$ ). Immunocytochemistry shows strong diffuse cytoplasmic staining for both arginase-1 (e) and CK7 (f) ( $\times 40$ ) : (g) weak granular cytoplasmic staining is seen for CD68 ( $\times 40$ ).

FLCは、患者の臨床背景および画像所見いずれの観点からも、限局性結節性過形成、肝細胞腺腫、肝細胞癌との鑑別が問題となるため、確定診断には病理学的検索が必須となる<sup>5)</sup>。しかしながらその病理組織像においても、硬化型肝細胞癌や低分化型胆管細胞癌の部分像に類似しうばかりでなく、通常型肝細胞癌との鑑別さえ問題となる場合もあり、殊に針生検などの小さな検体では専門家同士でも診断一致率が低いことが報告されている<sup>4,7)</sup>。したがって、FLCの確定診断には、その典型的な組織・細胞所見を見出すとともに免疫染色の施行が重要と考えられている。FLCでは、肝細胞マーカー(HepPar-1, Arginase-1)に陽性像を示すとともに、肝細胞癌の多くで陰性を示すCK7や、組織球マーカーであるCD68をほとんどの症例で発現することが知られている。通常型肝細胞癌においても、まれながら局所的なCK7陽性像あるいはCD68陽性像を示すことが報告されているが、CK7およびCD68の共発現は肝原発腫瘍においてFLCに特異的と考えられており、FLCの診断に際しては肝細胞マーカーとともにCK7とCD68の共発現を確認することが重要である<sup>4,5,8)</sup>。細胞診領域では、FLCを特徴付ける種々の所見や、通常型肝細胞癌との鑑別における細胞径・N/C比計測の有用性が欧米から報告されているが、やはり細胞像のみから他腫瘍と正確に鑑別することは困難なことが多いとされている<sup>9)</sup>。本例で実施された転移巣からの穿刺吸引細胞診では、後方視的にみるとFLCを特徴づける細胞形態がよく保持されていたと考えられるが、当初はN/C比計測を含む細胞所見のみから肝細胞癌や胆管細胞癌と正確に鑑別することが困難であった。また、その細胞所見からは、高異型度の神経内分泌腫瘍、あるいは悪性黒色腫やパラガングリオーマなどの非上皮系腫瘍の転移も鑑別として挙げられた。しかしながら、患者の臨床背景と、免疫染色結果(Arginase-1, CK7, CD68に共陽性)を合わせることで、FLCの診断を推定しえた。

FLCは、その腫瘍細胞形態が非腫瘍性肝細胞あるいは通常型肝細胞癌に類似していることから、現在まで肝細胞癌の特殊型として位置づけられてきた。しかしながらFLCにおいては、通常型肝細胞癌で高頻度にみられる*TP53*および*CTNNB1*変異などの分子・遺伝子異常はほとんど認められない<sup>4)</sup>。一方、2014年に、*DNAJB1-PRKACA*融合遺伝子がFLC症例の95%の症例でみられることが報告された<sup>10)</sup>。*DNAJB1-PRKACA*融合遺伝子の発現は、肝腫瘍ではFLCに特異的であり、またドライバー遺伝子として機能していると考えられており、診断面のみならず、将来的な治療標的としても期待されている。さらに近年、FLC patient-derived xenograft (PDX)由来の腫瘍細胞が、肝細胞・胆管細胞・膵内分泌細胞の3方向へ分化しうる能力を持ち合

わせるヒト胆管系幹細胞(biliary tree stem cells)と類似した遺伝子プロファイルを示すことが報告された<sup>11)</sup>。これらのことから最近では、FLCは、臨床病理学的観点のみならず分子遺伝子異常の観点からも、肝細胞癌の一亜型ではなく、腺癌(胆管細胞癌)に近い形質を有する独立した肝上皮系腫瘍とみなされつつあり<sup>4,5)</sup>、われわれが文献検索した範囲では、血清CEAあるいはCA19-9が高値を示したFLC症例の報告はみられなかったものの、免疫組織化学的にCEAおよびCA19-9に陽性像を示すFLC症例は少数報告が認められた<sup>12)</sup>。本例でみられた血清CEA・CA19-9の高値や、一部の腫瘍細胞にみられた粘液産生像、あるいは癌性リンパ管症は、腺癌としての腫瘍形質を反映している可能性が示唆された。

FLCに対する放射線療法や化学療法の有用性に関してはいまだ確立されたものはなく、現在コンセンサスの得られている治療法は外科的切除のみであり、「病変の完全切除」が最も重要な予後因子とされている<sup>4,5)</sup>。一方で、FLC症例の半数以上(50~70%)では初回診断時すでに肝門部などの局所リンパ節転移がみられ、また、20~30%の症例では遠隔転移が見つかることが報告されている<sup>13)</sup>。しかしながら、局所リンパ節転移を有するFLC症例においても、肝切除とともに十分なリンパ節郭清を施行することにより、比較的良好的な予後が得られることがわかっており、術前にFLCの診断を確定しておくことが望ましい根拠となっている<sup>4,5)</sup>。さらに、すでに肺などへの遠隔転移を呈する症例や原発巣切除後に再発したFLC症例においても、転移巣或いは再発巣の積極的な外科的切除により、5年生存率70%、10年生存率50%を得られたとの報告もあり<sup>4,14,15)</sup>、転移・再発巣からの検体採取による診断確定が極めて重要と考えられる。FLCの診療における腫瘍病型診断と病期決定に際し、免疫染色を組み合わせた穿刺吸引細胞診の有用性が期待される。

## VI. 結 語

FLCを特徴づける細胞所見は遠隔転移巣からの穿刺吸引検体においても保持されていた。年齢、肝炎マーカー陰性等の臨床的背景を考慮し、免疫染色を加えることで、転移巣からの穿刺吸引検体においても、その診断推定は十分に可能であると考えられる。

筆者らに、開示すべき利益相反状態はありません。

## Abstract

**Background** : Fibrolamellar carcinoma (FLC) is a rare variant of hepatocellular carcinoma that predominantly affects relatively young persons with no underlying liver disease.

**Case** : Herein, we present the case of a 37-year-old woman, who was diagnosed as having a rapidly evolving FLC. On admission, she was diagnosed as having multiple liver tumors, with multiple lymph node metastases. Tests for both hepatitis B antigens and hepatitis C antibodies were negative, and the serum  $\alpha$ -fetoprotein level was within normal limits. A tentative diagnosis of FLC was made based on the findings of fine-needle aspiration cytology (FNAC) of material obtained from an enlarged cervical lymph node. The tumor cells were large, discohesive, and polygonal in shape, with abundant granular cytoplasm. We also noted some neoplastic cells containing "pale bodies." On immunocytochemical analysis, the neoplastic cells showed strongly positive staining for arginase-1 and cytokeratin 7, and less pronounced staining for CD68. The patient died 20 days after admission, and an autopsy examination confirmed the diagnosis of FLC with general metastases and pulmonary lymphangitis carcinomatosa.

**Conclusion** : Although the diagnosis of FLC can pose challenges, recognition of the specific morphological and immunohistochemical features of FLC, even by FNAC of material obtained from a metastatic site, can facilitate diagnosis.

## 文 献

- 1) Burt, A. D., Ferrell, L. D., Hübscher, S. G. MacSween's Pathology of the Liver, Seventh Edition. Elsevier, Philadelphia, 2018.
- 2) Edmondson, H. A. Differential diagnosis of tumors and tumor-like lesions of liver in infancy and childhood. *AMA J Dis Child* 1956 ; 91 : 168-186.
- 3) Craig, J. R., Peters, R. L., Edmondson, H. A., Omata, M. Fibrolamellar carcinoma of the liver : a tumor of adolescents and young adults with distinctive clinico-pathologic features. *Cancer*

- 1980 ; 46 : 372-379.
- 4) Torbenson, M. Fibrolamellar carcinoma : 2012 update. *Scientifica (Cairo)* 2012 ; 2012 : 743790.
- 5) Graham, R. P. Fibrolamellar Carcinoma : What is new and why it matters. *Surg Pathol Clin* 2018 ; 11 : 377-387.
- 6) Klimek, M. Pulmonary lymphangitis carcinomatosa : systematic review and meta-analysis of case reports, 1970-2018. *Postgrad Med* 2019 ; 131 : 309-318.
- 7) Graham, R. P., Yeh, M. M., Lam-Himlin, D., et al. Molecular testing for the clinical diagnosis of fibrolamellar carcinoma. *Mod Pathol* 2018 ; 31 : 141-149.
- 8) Ross, H. M., Daniel, H. D., Vivekanandan, P., et al. Fibrolamellar carcinomas are positive for CD68. *Mod Pathol* 2011 ; 24 : 390-395.
- 9) Pérez-Guillermo, M., Masgrau, N. A., García-Solano, J., et al. Cytologic aspect of fibrolamellar hepatocellular carcinoma in fine-needle aspirates. *Diagn Cytopathol* 1999 ; 21 : 180-187.
- 10) Honeyman, J. N., Simon, E. P., Robine, N., et al. Detection of a recurrent DNAJB1-PRKACA chimeric transcript in fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Science* 2014 ; 343 : 1010-1014.
- 11) Oikawa, T., Wauthier, E., Dinh, T. A., et al. Model of fibrolamellar hepatocellular carcinomas reveals striking enrichment in cancer stem cells. *Nat Commun* 2015 ; 6 : 8070.
- 12) Ward, S. C., Huang, J., Tickoo, S. K., et al. Fibrolamellar carcinoma of the liver exhibits immunohistochemical evidence of both hepatocyte and bile duct differentiation. *Mod Pathol* 2010 ; 23 : 1180-1190.
- 13) Graham, R. P., Torbenson, M. S. Fibrolamellar carcinoma : A histologically unique tumor with unique molecular findings. *Semin Diagn Pathol* 2017 ; 34 : 146-152.
- 14) Kaseb, A. O., Shama, M., Sahin, I. H., et al. Prognostic indicators and treatment outcome in 94 cases of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2013 ; 85 : 197-203.
- 15) Pinna, A. D., Iwatsuki, S., Lee, R. G., et al. Treatment of fibrolamellar hepatoma with subtotal hepatectomy or transplantation. *Hepatology* 1997 ; 26 : 877-883.

## 症 例

## 耳下腺に発生した類上皮型神経鞘腫の1例

軽部 晃平<sup>1)</sup> 平井 秀明<sup>1,2)</sup> 本多 将吾<sup>1,2)</sup> 田崎晃一郎<sup>1,2)</sup>  
三宅 真司<sup>1)</sup> 長尾 俊孝<sup>1,2)</sup>

東京医科大学病院病理診断科<sup>1)</sup>, 東京医科大学人体病理学分野<sup>2)</sup>

背景：類上皮型神経鞘腫は神経鞘腫の特殊な組織型であり、その唾液腺発生は極めてまれである。今回、耳下腺に発生した類上皮型神経鞘腫の1例を報告する。

症例：50歳代、男性。1年前より左耳下腺腫脹を認め、穿刺吸引細胞診にて多形腺腫や筋上皮腫が疑われたため、左耳下腺浅葉切除術が施行された。腫瘍捺印細胞診では、異型性に乏しい類円形～紡錘形核、細顆粒状のクロマチン、小型明瞭な核小体、および淡明～顆粒状の細胞質を有する腫瘍細胞が流れ様に配列する比較的結合性の保たれた集塊として出現していた。組織学的に、腫瘍は境界明瞭で、類円形～紡錘形細胞の索状、小胞巣状、孤立性、シート状構造を示す増殖からなり、粘液腫様や線維性の間質を伴っていた。壊死や核分裂像はみられなかった。免疫組織化学的に、腫瘍細胞はS-100蛋白陽性、上皮・筋上皮マーカーは陰性、Ki-67標識率は1%未満であった。以上の所見から、類上皮型神経鞘腫と診断された。

結論：唾液腺腫瘍の細胞診で異型性に乏しい類円形～紡錘形細胞からなる比較的結合性の保たれた集塊がみられたときには、多形腺腫や筋上皮腫以外にもまれながら類上皮型神経鞘腫を念頭においた推定診断が必要と考えられた。

**Key words** : Parotid gland, Cytology, Epithelioid schwannoma, Case report

## I. はじめに

類上皮型神経鞘腫 (epithelioid schwannoma) は神経鞘腫の特殊でまれな組織型である。本腫瘍は臨床的に、男女比2:3とわずかに女性に多くみられる<sup>1)</sup>。発生部位としては四肢、背部、頭頸部と広範囲にわたるが、四肢での発生が最も多いとされ<sup>1)</sup>、その唾液腺発生例の報告は極めて少ない<sup>2)</sup>。また、本腫瘍は類上皮細胞と紡錘形細胞から構成

されるため、頭頸部発生においては多形腺腫や筋上皮腫のみならず、筋上皮癌や悪性黒色腫などの悪性腫瘍との鑑別を要するため、良・悪性を含めた診断がときに困難である<sup>2,3)</sup>。

今回われわれは、耳下腺に原発した類上皮型神経鞘腫の1例を経験したので、その細胞所見を中心に報告する。

## II. 症 例

患 者：50歳代、男性。

主 訴：左耳下腺腫脹、疼痛なし、顔面神経麻痺なし。  
既往歴：特記事項なし。

現病歴：1年前より家族から左耳下腺腫脹を指摘されていたが、痛みがなかったため放置していた。前医の画像診断で左耳下腺には3 cm大の腫瘍性病変を指摘された。穿刺吸引細胞診にて多形腺腫や筋上皮腫が疑われたが、典型像とは異なっており、良悪性の判定を含め、診断の確定にはいたらなかった。その後、当院へ紹介となり、CT検査

A case of epithelioid schwannoma arising from the parotid gland  
Kohei KARUBE<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Hideaki HIRAI<sup>1,2)</sup>, M. D., Shogo HONDA<sup>1,2)</sup>, M. D., Koichiro TASAKI<sup>1,2)</sup>, M. D., Shinji MIYAKE<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Toshitaka NAGAO<sup>1,2)</sup>, M. D.

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

<sup>2)</sup>Department of Human Pathology, Tokyo Medical University

論文別刷請求先 〒160-0023 東京都新宿区西新宿6の7の1 東京医科大学病院病理診断科 長尾俊孝

令和3年4月19日受付

令和3年4月21日受理

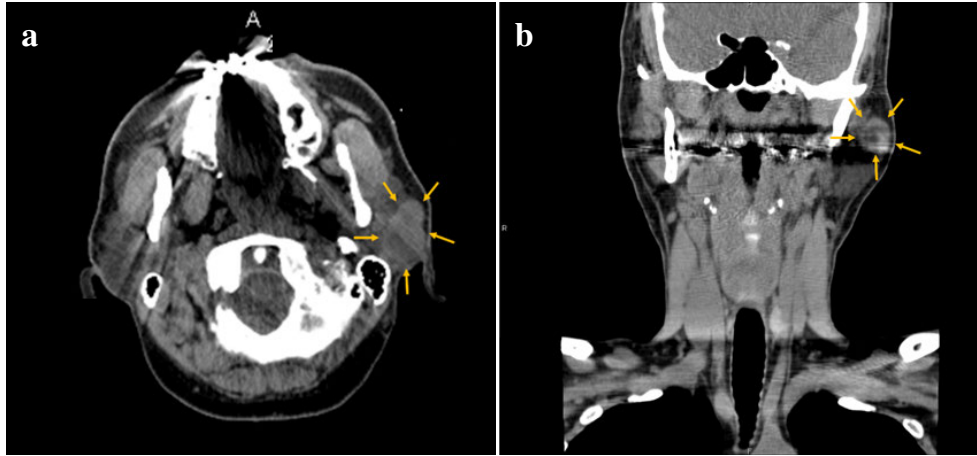


Fig. 1 a, b : Head and neck CT images : A well-demarcated, solid and lobulated mass in the left parotid gland area.

を行ったところ、左耳下腺に分葉状の腫瘍が認められたが、周囲浸潤像や頸部リンパ節の腫大は明らかでなかった (Fig. 1). 左耳下腺腫瘍に対し浅葉切除術が施行された。術後の十分な経過は追えていない。

### III. 細胞診所見

腫瘍摘出検体の捺印細胞診では、腫瘍細胞が大小の比較的結合性の保たれた集塊を形成し、多数出現していた (Fig. 2a)。また、一部の集塊では流れ様配列を示していた。腫瘍細胞の核は類円形～紡錘形であり、核クロマチンは細顆粒状を示し、明瞭な小型核小体が認められた (Fig. 2b)。腫瘍細胞の細胞質は豊富で、ライトグリーンに淡染し、顆粒状ないしは泡沫状を呈していた。腫瘍細胞間の境界は不明瞭であった。腫瘍細胞は概して均一で多形性に乏しかったが、大型の不整形核や核内細胞質偽封入体が少数ながら散見された (Fig. 2c, d)。壊死物質や核分裂像は確認されなかった。背景の一部では Giemsa 染色で異染性を示し、アルシアンブルー染色で陽性となる間質性粘液が、腫瘍細胞を取り囲み、細胞間を分岐していくように認められた (Fig. 2e, f)。

### IV. 肉眼像および組織診所見

摘出された左耳下腺は 4.5×3.5×2.2 cm 大で、内部に境界明瞭な灰白色の結節性腫瘍 (3.5×2.2×1.8 cm) が認められた (Fig. 3a)。組織学的に、腫瘍は線維性被膜に包まれており (Fig. 3b)、索状、小胞巣状、孤立性、シート状構造を示して増殖していた。粘液腫様もしくは線維性の間質を伴っていた。腫瘍中心部では、粘液腫様背景に、腫瘍細胞

が孤立性もしくは小胞巣状に認められた (Fig. 3c)。一方、腫瘍辺縁部では、豊富な線維性間質がみられた (Fig. 3d)。腫瘍細胞の核は一部偏在性で、小～中型の類円形あるいは紡錘形を呈し、クロマチンパターンは微細顆粒状であった。腫瘍細胞の細胞質は、淡好酸性、泡沫状、または空胞状を示していた。腫瘍細胞には、しばしば核形不整がみられたが核分裂像は目立たず、Ki-67 標識率は 1% 未満と低かった。脈管侵襲や被膜外への浸潤は認めず、同時に提出されたリンパ節 1 個に腫瘍の転移はなかった。

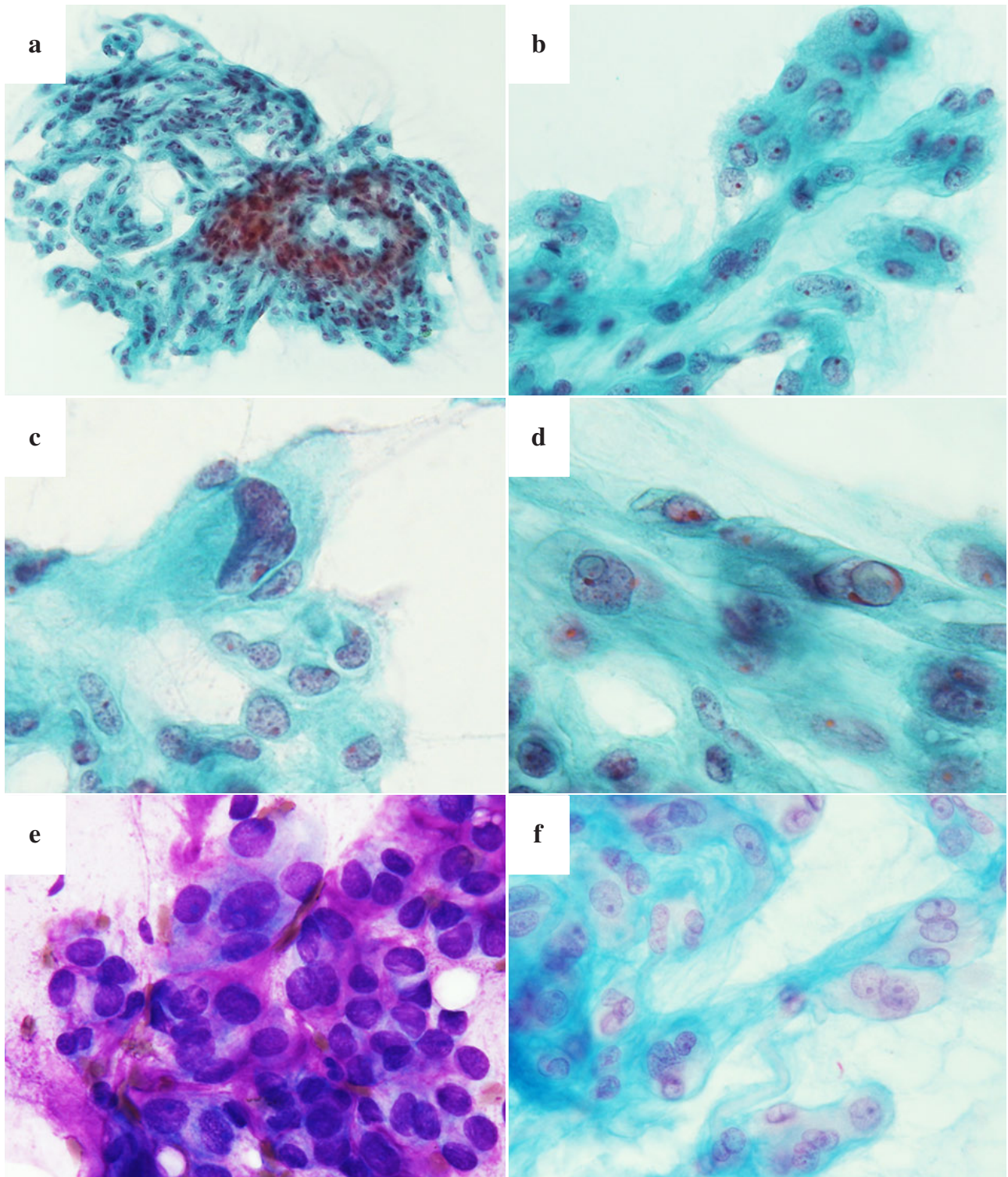
免疫組織化学的には、腫瘍細胞は S-100 蛋白 (Fig. 3e)、CD34, SOX10, INI-1 に陽性で、type IV collagen 陽性物質が腫瘍細胞の周囲でみられた (Fig. 3f)。一方、pan-cytokeratin (CK) (AE1/AE3), low-molecular weight CK (CAM5.2), EMA, p40, p63,  $\alpha$ -SMA, calponin, neurofilament, STAT6, Melan A, HMB45, p53 は陰性であった。

以上より、腫瘍細胞の上皮細胞や筋上皮細胞への分化は明らかでなく、最終的に、良性の類上皮型神経鞘腫と診断された。

### V. 考 察

神経鞘腫は腫瘍のすべて、あるいはほとんどがシュワン細胞への分化を伴う良性の神経鞘腫瘍である<sup>4)</sup>。これまで、神経鞘腫には組織学的に種々の特殊型が存在することが知られており、現在の WHO 分類では通常型神経鞘腫の他に、変性 (陳旧) 型、富細胞型、嚢状型、類上皮型、粘液腫型の 5 つの主要亜型に分類されている<sup>4)</sup>。類上皮型神経鞘腫は、その中でも 1998 年に Kindblom らによって提唱された神経鞘腫の一組織亜型である<sup>3)</sup>。頭頸部領域に発生する神経鞘腫では、術前に放散痛を伴い、術後顔面神経麻痺や顔





**Fig. 2** Imprint cytology of the left parotid tumor

a : Pap. staining,  $\times 20$  : The tumor cells are seen in stream-like cell clusters.

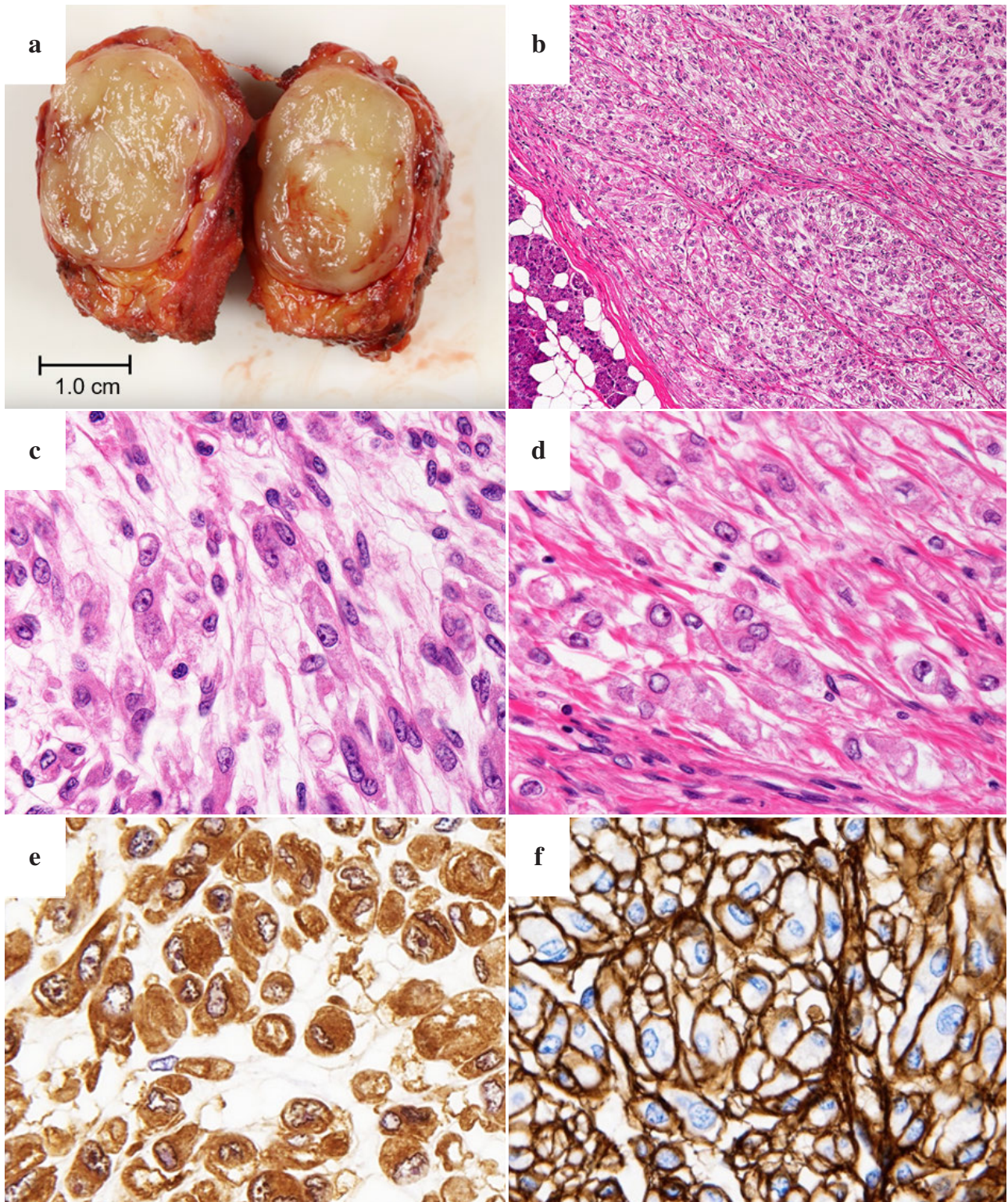
b : Pap. staining,  $\times 40$  : The tumor cells showing formation of syncytial clusters, and having round- to spindle-shaped nuclei with small, but distinct nucleoli.

c : Pap. staining,  $\times 60$  : Tumor cells containing bizarre nuclei.

d : Pap. staining,  $\times 60$  : Occasional tumor cells containing crisp intranuclear inclusions.

e : Giemsa staining,  $\times 40$  : Interstitial-derived mucous-like substance is found in the background and around the tumor cells.

f : Alcian-blue staining,  $\times 40$  : Interstitial-derived mucous-like substance showing positive Alcian-blue staining.



**Fig. 3** Macroscopic findings and histology of the left parotid tumor

a : Cut-surface of the tumor showing a well-defined, grayish white mass, measuring 35 × 22 × 18 mm in size. Bar : 1.0 cm.

b : HE staining, × 4 : Encapsulated tumor in the parotid gland.

c : HE staining, × 40 : Spindle-shaped tumor cells within a myxomatous background.

d : HE staining, × 40 : Epithelioid cells with eosinophilic cytoplasm forming cord-like structures with a fibrous stroma. A few tumor cells have cytoplasmic vacuoles.

e : Immunohistochemical staining, × 40 : Tumor cells showing positive staining for S-100 protein.

f : Immunohistochemical staining, × 40 : Type IV collagen positive substance surrounding the tumor cells.

面運動障害を引き起こすことがあるとされているが<sup>5)</sup>、類上皮型神経鞘腫では大多数が無痛性腫瘤として切除されている<sup>1)</sup>。本腫瘍の発生は、通常型神経鞘腫と同様に全身で見られるが、本例のように、唾液腺原発例は筆者らが検索したかぎり本邦ではまだ報告されておらず、海外の報告を含めても一例のみであった<sup>2)</sup>。

類上皮型神経鞘腫の細胞学的特徴として、類円形～紡錘形核を有する上皮様細胞、ライトグリーンに淡染性を示す細胞質、微細顆粒状のクロマチンパターン、核小体が小型ないし不明瞭であること、などの所見が挙げられる<sup>2,6,7)</sup>。さらに、腫瘍細胞が形質細胞様の形態を示す例や核内細胞質偽封入体を伴う症例も存在する<sup>2)</sup>。本例でもこれらに類似する所見が認められたが、形質細胞様の形態を示す像は確認できなかった。また、悪性型である悪性末梢神経鞘腫瘍例では、N/C 比は増大傾向にあり、ときに核の大小不同を示すとの報告がある<sup>6,7)</sup>。本例にみられた腫瘍細胞の多くは、N/C 比が低く、核は小型で均一であった。一方、通常型神経鞘腫では、細胞学的に紡錘形核を有する腫瘍細胞が強い極性を示す束状や渦状の流れ様配列を伴う集塊を形成する。さらに、核の柵状配列や Verocay body がみられ、クロマチンパターンは細顆粒状ないし濃染傾向で、核小体は目立たないことが多い<sup>8,9)</sup>。しかし、本例では、集塊の一部で流れ様配列を示すものの、極性は明らかでなく、柵状配列や Verocay body はみられなかった。本例の腫瘍細胞は類円形核が主体で、濃染核は少なく、微細顆粒状のクロマチンパターンに小型で明瞭な核小体を認めた点も通常型神経鞘腫とは異なっていた。

本例の細胞所見から、唾液腺に発生しうる腫瘍である多形腺腫、筋上皮腫、筋上皮癌、孤立性線維性腫瘍、および悪性黒色腫が鑑別疾患として考えられた。多形腺腫では、本腫瘍と同様に、類円形～紡錘形核を有する腫瘍細胞の増生からなり、ときに奇怪な大型細胞の出現がみられる<sup>10)</sup>。しかし、本例では、比較的均一な腫瘍細胞が出現し、多形腺腫に認められるような腺管上皮と筋上皮との二相性は確認されなかった。筋上皮腫や筋上皮癌は、淡明な細胞質や類円形～紡錘形核を有する均一な腫瘍細胞からなり、ときに核内細胞質偽封入体を見ることがある<sup>10,11)</sup>。筋上皮腫では、出現細胞の核は小型均一であることが多く、本例でみられたような不整形核や核小体明瞭化などの所見に乏しい。筋上皮癌でも明瞭な核小体が見られるが、個々の腫瘍細胞の核は粗造なクロマチンパターンや大小不同を示し、壊死性背景や核分裂像などの悪性所見がしばしば確認される。また、筋上皮腫や筋上皮癌では、ときに集塊辺縁部に孤立性の腫瘍細胞を認めるのに対し、本例では孤立性に出現する細胞をほとんど認めなかった。しかしながら、筋上

皮腫や筋上皮癌では、類上皮細胞型を含む多彩な細胞像を示すため<sup>10)</sup>、ときに細胞形態のみでの鑑別は困難であると考えられる。また、本例で確認された Giemsa 染色に異染性を示し、アルシアンブルー染色で陽性となる間質性粘液は、多形腺腫や筋上皮腫でも認められるため<sup>10)</sup>、本例との鑑別をより困難にしていると考えられる。孤立性線維性腫瘍は、短紡錘形ないし紡錘形細胞の増生からなる腫瘍で、本例でみられたような類上皮細胞の出現に乏しいため、否定的であった。また、悪性黒色腫では、ときに本腫瘍と同様に、類上皮細胞形態をとり、核内細胞質偽封入体や明瞭な核小体などの所見がみられることがあるが、通常その最大の特徴であるメラニン顆粒が確認される。

類上皮型神経鞘腫は、組織学的に多分葉性に増生し、類上皮細胞が孤立性に、または粘液様、あるいは硝子化した間質内に胞巣を形成する<sup>4)</sup>。また、腫瘍細胞の特徴として、細胞質は好酸性で、核は円形で均一、核小体は不明瞭あるいは小型で、ときに核内細胞質偽封入体を伴うことが挙げられる。本例においてもこれらに矛盾しない所見が認められた。一方で、本腫瘍では、従来の紡錘形細胞からなる通常型の神経鞘腫の特徴である Antoni A, B 型の組織像や血管の硝子化が観察されることがある<sup>4)</sup>。実際に、耳下腺内に発生した類上皮型神経鞘腫の例においてもこれらの所見が確認されたとの報告がある<sup>2)</sup>。本例では、これらの通常型神経鞘腫に特徴的な所見に乏しかったため、形態学的に腫瘍細胞の由来を推定することが困難であった。

免疫組織化学的に、類上皮型神経鞘腫は S-100 蛋白、vimentin, SOX10 が強陽性となり<sup>1,2,6,7,12)</sup>、type IV collagen が腫瘍細胞を取り囲むように陽性となる像がシュワン細胞への分化を支持する所見であると報告されている<sup>1)</sup>。本例でも既報告と同様の所見を示し、腫瘍がシュワン細胞に由来するものであると考えられた。一方、本例との鑑別診断として挙げられる多形腺腫、筋上皮腫、および筋上皮癌では、ときに S-100 蛋白、vimentin, SOX10 に対し陽性を示すが<sup>2)</sup>、p63,  $\alpha$ -SMA, calponin などの筋上皮マーカーに対して特異的に陽性となる<sup>10)</sup>。また、孤立性線維性腫瘍では S-100 蛋白に陰性を示し、CD34 や STAT6 が特異的に陽性となるとされており<sup>13)</sup>、本例の所見とは異なっていた。その他、S-100 蛋白や SOX10 に陽性を示す腫瘍である悪性黒色腫では Melan A や HMB45 に陽性となり、メラノサイトへの分化がみられるため本例は否定的であった。類上皮型神経鞘腫の一部の症例は SMARCB1/INI1 遺伝子欠損症に関連し、約 40% の症例で SMARCB1/INI1 の発現が喪失すると報告されているが<sup>14)</sup>、本例では免疫組織化学的に INI-1 陽性であった。

## VI. 結 語

耳下腺に発生した類上皮型神経鞘腫の1例を報告した。

今回の検討により、唾液腺腫瘍の細胞診で異型に乏しい類円形～紡錘形細胞からなる比較的結合性の保たれた集塊がみられたときには、唾液腺固有の腫瘍である多形腺腫、筋上皮腫、および筋上皮癌や、軟部腫瘍である通常型神経鞘腫、孤立性線維性腫瘍、悪性黒色腫など、さまざまな腫瘍が鑑別疾患として挙げられるが、それら以外にもまれながら類上皮型神経鞘腫も発生することを念頭にいた細胞診断が必要であると考えられた。

利益相反の開示：筆者らに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59回日本臨床細胞学会秋期大会で発表した。

謝辞 本症例の病理診断についてご指導いただきました産業医科大学第1病理学の久岡正典先生に深謝いたします。

## Abstract

**Background** : Epithelioid schwannoma is a peculiar histological subtype of schwannoma, and its occurrence in the salivary gland is extremely rare. Herein, we report a case of epithelioid schwannoma arising from the parotid gland.

**Case** : A 50-year-old man presented with a 1-year history of a left parotid gland swelling. Pleomorphic adenoma and myoepithelial tumors were suspected from the findings of fine-needle aspiration cytology (FNAC) of the lesion. Therefore, a left superficial parotidectomy was performed, and imprint cytology of the operated specimen revealed tumor cells with round- to spindle-shaped nuclei containing fine-granular chromatin and small, but conspicuous nucleoli, and clear-to-granular cytoplasm, forming syncytial cell clusters. Histologically, the well-defined tumor was composed of round- to spindle-shaped cells scattered in isolation, in small nests, or in cord-like or sheet-like arrangement, within a myxomatous and fibrous stroma. No necrosis or mitoses were evident. Immunohistochemically, tumor cells showed positive staining for S-100 protein, but negative staining for epithelial and myoepithelial markers. The Ki-67 labeling index was less than 1%. Finally, the tumor was diagnosed as an epithelioid schwannoma.

**Conclusion** : When syncytial cell clusters consisting of bland round to spindle-shaped cells are observed in FNAC of salivary gland tumors,

the possibility of epithelioid schwannoma should be borne in mind in the differential diagnosis.

## 文 献

- 1) 長尾祐一, 安達耕一, 今村宏太郎・ほか. 腫瘍内血腫を伴った類上皮型神経鞘腫の1例. 診断病理 2010 ; 27 (4) : 298-301.
- 2) Ciau, N., Eisele, D. W., van Zante, A. Epithelioid schwannoma of the facial nerve masquerading as pleomorphic adenoma : a case report. Diagn Cytopathol 2014 ; 42 (1) : 58-62.
- 3) Kindblom, L. G., Meis-Kindblom, J. M., Havel, G., et al. Benign epithelioid schwannoma. Am J Surg Pathol 1998 ; 22 : 762-770.
- 4) The WHO Classification of Tumors Editorial Board. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 5th ed. IARC Press, Lyon, 2020, 230.
- 5) 茂木雅臣, 山本 裕, 高倉真由佳・ほか. 当科における手術加療を行った顔面神経鞘腫例の検討. Facial Nerv Res 2020 ; 39 : 119-120.
- 6) 伊東忠一郎, 円谷一雄, 若林 大・ほか. 後腹膜 malignant epithelioid schwannoma の一症例. 日臨細胞会誌 1991 ; 30 (2) : 338.
- 7) 甘糟 仁, 武田鉄太郎, 松田 堯・ほか. malignant epithelioid schwannoma の1例. 日臨細胞会誌 1984 ; 23 (4) : 807.
- 8) 加納考城, 岩田幸蔵, 久野 臨・ほか. 超音波内視鏡下穿刺吸引法による神経鞘腫2例の細胞学的検討. 日臨細胞会誌 2019 ; 58 (2) : 648.
- 9) 田中可奈子, 佐藤香織, 西島良美・ほか. 神経鞘腫の細胞像 Antoni A型, Antoni B型における肉眼的・組織学的所見との比較・検討. 日臨細胞会誌 2012 ; 51 (5) : 333-340.
- 10) 公益法人社団 日本臨床細胞学会, 編. 細胞診ガイドライン5 口腔・唾液腺・消化管・肝胆道系・膀胱. 金原出版, 東京, 2015, 95-96, 99, 108.
- 11) Handa, U., Dhingra, N., Chopra, R., et al. Pleomorphic adenoma : Cytopathologic variation and potential diagnostic pitfalls. Diagn Cytopathol 2009 ; 37 : 11-15.
- 12) 大草康弘, 杉山悦朗, 田中 信・ほか. 良性類上皮型神経鞘腫. 皮膚臨床 1993 ; 35 (13) : 1973-1976.
- 13) El-Naggar, A. K., Chan, J. K. C., Grandis, J. R., et al., eds. WHO Classification of Tumors of Head and Neck. 4th ed. IARC Press, Lyon, 2017, 45.
- 14) Jo, V. Y., Fletcher, C. D. M. SMARCB1/INI1 Loss in Epithelioid Schwannoma : A Clinicopathologic and Immunohistochemical Study of 65 Cases. Am J Surg Pathol 2017 ; 41 (8) : 1013-1022.

## 日本臨床細胞学会雑誌 第 60 卷 (2021 年) 総目次

## 依頼原稿

液状化細胞診検体を用いたコンパニオン診断の試み

——精密医療 Precision Medicine における細胞診断の役割—— ..... 田中 良太 75

## 原 著

甲状腺穿刺吸引細胞診における液状化検体細胞診 ThinPrep® の有用性について ..... 青木 弘・他 1

口腔細胞診における深層型扁平上皮細胞の細胞学的検討 ..... 末光 正昌・他 8

アルギン酸ナトリウム FFPE セルブロック法における核酸品質と蛋白発現

——ホルマリン固定プロセスの違い—— ..... 村田 和也・他 15

癌性腹膜炎, 腹水貯留症例における腹水セルブロック法による治療方針決定について ..... 小西 祥朝・他 86

子宮頸がん集団検診における AGC (atypical glandular cells) 症例の追跡結果 ..... 森村 豊・他 94

液状化検体細胞診を用いたセルブロック法の核酸品質の解析と保管への影響 ..... 安倍 秀幸・他 102

オンサイト迅速細胞診における湿固定簡易ギムザ染色の有用性 ..... 糸山 雅子・他 141

乳腺の平坦型上皮異型 (flat epithelial atypia: FEA) の細胞学的所見 ..... 山本 愛奈・他 205

サイトリッチレッドを用いた LBC 検体の保存温度における核酸品質への影響 ..... 安倍 秀幸・他 212

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・他 253

異型腺細胞 (AGC) の取り扱い——高度病変の潜在性 (第 2 報) —— ..... 笹 秀典・他 311

## 症 例

画像上乳癌が疑われた乳房結核の 1 例 ..... 貝田 芽衣・他 22

内膜細胞診で胞状奇胎を推定しえた 1 例 ..... 河嶋 友美・他 28

口蓋に発生した腺様嚢胞癌の口腔内擦過液状化検体細胞診の 1 例 ..... 牧野 諒央・他 33

多彩な像を示した乳腺化生癌の穿刺吸引細胞診の 1 例 ..... 青木 章乃・他 110

子宮内膜細胞診が契機となり腹腔鏡下手術で診断しえた右卵巢微小漿液性境界悪性腫瘍の 1 例 ..... 長尾 瑞歩・他 117

尿細胞診に胃型腺癌が出現した OHVIRA 症候群の 1 例 ..... 中澤久美子・他 122

術後に形成された空洞に再発をきたした乳頭状腎細胞癌の 1 例 ..... 橋本 哲也・他 150

卵巢境界悪性ブレンナー腫瘍の 1 例 ..... 満下 淳地・他 219

髄膜に発生した孤立性線維性腫瘍の 1 例 ..... 中西さおり・他 224

EUS-FNA で脾転移を指摘しえた Langerhans 細胞肉腫の 1 例 ..... 佐々木健太・他 229

外陰部基底細胞癌の 1 例 ..... 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 ..... 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 ..... 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 ..... 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 ..... 水口 聖哉・他 284

肝原発血管筋脂肪腫の 2 例 ..... 本間 聖也・他 289

右耳下腺の分泌癌の 1 例 ..... 新原 菜香・他 317

乳頭癌と合併した甲状腺内胸腺腫の 1 例 ..... 伊藤 知美・他 324

髄液細胞診が有用であった胃癌による髄膜癌腫症の 2 例 ..... 秋丸 琥甫・他 331

生検後原発巣が自然退縮した舌原発メルケル細胞癌のリンパ節転移巣の細胞所見 ..... 三宅 智也・他 337

右尿管原発肉腫様型浸潤性尿路上皮癌の 1 例 ..... 八田 聡美・他 344

転移巣からの穿刺吸引細胞診にて診断を推定しえた肝 fibrolamellar carcinoma の 1 例 ..... 大島 康裕・他 353

耳下腺に発生した類上皮型神経鞘腫の 1 例 ..... 軽部 晃平・他 359

## 特 集

## 甲状腺細胞診——さらなる発展へ向けての展望——

特集によせて	坂本 穆彦・他	156
甲状腺細胞診における穿刺法・塗抹法のコツ	廣川 満良	157
甲状腺領域における LBC 検体の有効活用	山谷 幸恵	164
甲状腺乳頭癌亜型の細胞像とその推定意義	樋口観世子	171
甲状腺腫瘍におけるゲノム異常と展望	近藤 哲夫	182
甲状腺細胞診報告様式ベセスダシステムの評価	坂本 穆彦	187

## 短 報

自然尿細胞診標本中に尿路上皮癌細胞と混入による腺癌細胞が認められた 1 例	大池 里枝・他	235
腎原発滑膜肉腫の 1 例	菊地 美保・他	238
X 染色体分析を実施した高齢男性乳癌の 1 例	山口 直則・他	295

# The Journal of the Japanese Society of Clinical Cytology Vol.60 (2021)

## Index of Contents

### Requested Article

- Value of Liquid-based cytology for Companion Diagnostics and Roles of Cytologic Diagnostics on Precision Medicine  
 ..... Ryota Tanaka 75

### Original Articles

- Benefits of ThinPrep® for thyroid fine needle aspiration cytology ..... Hiroshi Aoki, et al. 1
- Cytological investigation of deep-layer squamous cells in oral cytology ..... Masaaki Suemitsu, et al. 8
- Nucleic acid quality and protein expression in sodium alginate FFPE cell blocks prepared under different  
 formalin fixing conditions ..... Kazuya Murata, et al. 15
- The cell block method is useful for predicting the primary site of cancer in cases of peritonitis carcinomatosa  
 ..... Yoshitomo Konishi, et al. 86
- Follow-up results in patients with atypical glandular cells detected on uterine cervical cancer screening  
 ..... Yutaka Morimura, et al. 94
- Nucleic acid quality in sodium alginate cell blocks prepared from liquid-based cytology specimens  
 ..... Hideyuki Abe, et al. 102
- Usefulness of simple Giemsa staining with wet fixation in rapid on-site cytology ..... Masako Itoyama, et al. 141
- Cytological findings of flat epithelial atypia of the breast ..... Aina Yamamoto, et al. 205
- Influence of the storage temperature on the nucleic acid quality in liquid-based cytology samples prepared  
 using fixed in CytoRich Red ..... Hideyuki Abe, et al. 212
- Comparison between the conventional reporting format and the Osaki Study Group reporting format for endometrial  
 cytology ..... Kosei Shirahama, et al. 253
- Management of patients with atypical glandular cell cytology at our hospital  
 —2nd report— ..... Hidenori Sasa, et al. 311

### Clinical Articles

- A case of breast tuberculosis suspected cancer by imaging findings ..... Mei Kaita, et al. 22
- A case of hydatidiform mole suggested by endometrial cytology ..... Tomomi Kawashima, et al. 28
- Liquid-based cytology of oral brushings in a case of adenoid cystic carcinoma arising from the palate  
 —A case report— ..... Ryo Makino, et al. 33
- Fine-needle aspiration cytology evaluation of metaplastic breast carcinoma showing histological diversity  
 —A case report— ..... Ayano Aoki, et al. 110
- A case of ovarian serous borderline tumor diagnosed by endometrial cytology and treated by  
 laparoscopic salpingo-oophorectomy ..... Mizuho Nagao, et al. 117
- Urinary cytologic findings of gastric-type adenocarcinoma in a case of OHVIRA syndrome .. Kumiko Nakazawa, et al. 122
- Papillary renal cell carcinoma with retroperitoneal recurrence and peritoneal dissemination  
 —A with the report of the cytological findings— ..... Tetsuya Hashimoto, et al. 150
- A case of borderline Brenner tumor of the ovary ..... Junji Mitsushita, et al. 219
- A case of solitary fibrous tumor arising in the meninge ..... Saori Nakanishi, et al. 224
- A case of Langerhans cell sarcoma in which splenic metastasis was detected by EUS-FNA ..... Kenta Sasaki, et al. 229
- A case of vulvar basal cell carcinoma ..... Eriko Shibuya, et al. 260
- A case report of granular cell tumor of the axillary subcutaneous tissue difficult to differentiate from  
 metastatic breast cancer ..... Yumi Tsubata, et al. 266

The cytological features of low-grade fibromyxoid sarcoma as a hybrid tumor with sclerosing epithelioid fibrosarcoma	· Akiko Yoshida, et al.	272
A case of pleomorphic adenoma of the submandibular gland with infarct-like necrosis	· Yuka Tsuruno, et al.	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.	284
Angiomyolipoma of the liver—Report of two cases—	· Seiya Homma, et al.	289
A case of secretory carcinoma of the right parotid gland	· Nanaka Niihara, et al.	317
A case of intrathyroid thymic carcinoma accompanied by associated with papillary carcinoma	· Tomomi Ito, et al.	324
Two cases of meningeal carcinomatosis secondary to gastric carcinoma in which cerebrospinal fluid cytology proved useful for the diagnosis	· Koho Akimaru, et al.	331
Cytopathological findings of primary Merkel cell carcinoma of the lymph node metastases arising from the tongue with spontaneous regression	· Tomoya Miyake, et al.	337
A case of sarcomatoid urothelial carcinoma of the right ureter	· Satomi Hatta, et al.	344
Utility of fine-needle aspiration cytology in the diagnosis of fibrolamellar carcinoma with distant metastases—A case report—	· Yasuhiro Oshima, et al.	353
A case of epithelioid schwannoma arising from the parotid gland	· Kohei Karube, et al.	359

### Special Articles

#### Prospective views for aiming at progress in thyroid cytology

Thyroid fine needle aspiration cytology—The aspiration and smearing technique—	· Mitsuyoshi Hirokawa	157
Effective utilization of liquid-based cytology for thyroid lesions	· Yukie Yamaya	164
Variants of Papillary Thyroid Carcinoma—Cytological features and diagnostic significance—	· Miyoko Higuchi	171
Genomic alteration in thyroid tumors	· Tetsuo Kondo	182
An evaluation of The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology	· Atsuhiko Sakamoto	187

### Brief Notes

A case in which both urothelial carcinoma cells and contaminant adenocarcinoma cells were identified in a voided urine sample	· Rie Oike, et al.	235
A case of synovial sarcoma of the kidney	· Miho Kikuchi, et al.	238
Case of an elderly male breast cancer patient in whom X chromosome was analyzed	· Tadanori Yamaguchi, et al.	295



## 日本臨床細胞学会雑誌 第60卷 (2021年) 索引用語

	Page [No.]
4°C refrigeration	212[4]
10% neutral buffered formalin	15[1]
<b>A</b>	
Adenocarcinoma	122[2], 311[6]
Adenoid cystic carcinoma	33[1]
Angiomyolipoma	289[5]
Ascites	86[2], 284[5]
Aspiration cytology	205[4], 266[5]
Atypical glandular cells	94[2], 311[6]
Axillary region	266[5]
<b>B</b>	
Basal cell carcinoma	260[5]
Borderline Brenner tumor	219[4]
Breast	110[2], 266[5]
Breast cancer	22[1], 205[4]
Breast tuberculosis	22[1]
<b>C</b>	
C-cell hyperplasia	324[6]
Cancer Genome	182[3]
Carcinoma of unknown primary	86[2]
Case report	22[1], 28[1], 33[1], 110[2], 122[2], 150[3], 260[5], 272[5], 279[5], 289[5], 324[6], 344[6], 359[6]
Cell block	15[1], 75[2], 86[2], 102[2]
Cervical and endometrial lesion	94[2]
Companion diagnostics	75[2]
Complete hydatidiform mole	28[1]
Conization	311[6]
Cytology	28[1], 117[2], 150[3], 171[3], 182[3], 187[3], 229[4], 260[5], 279[5], 284[5], 324[6], 331[6], 337[6], 359[6]
<b>D</b>	
Deep-layer squamous cell	8[1]
DNA integrity number	212[4]
DNA quality	15[1], 102[2]
DNA quality and quantity	212[4]
<b>E</b>	
Electron microscopy	337[6]
Endometrial cytology	253[5]
Endometrium	28[1]
Epithelioid schwannoma	359[6]
<i>ETV6-NTRK3</i> fusion gene	317[6]
<b>F</b>	
Fibrolamellar carcinoma	353[6]
Fine needle aspiration cytology	1[1], 22[1], 157[3], 289[5]
Fine-needle aspiration cytology	110[2], 317[6], 353[6]
Flat epithelial atypia	205[4]
<b>G</b>	
Gastric cancer	331[6]
Gastric metastasis	284[5]
Gastric-type	122[2]
General Rules for the Description of Thyroid Cancer	187[3]
Genetic abnormalities	182[3]
Giemsa	141[3]
Giemsa stain	272[5]
Granular cell tumor	266[5]
<b>H</b>	
Histological results	94[2]
<b>I</b>	
Image analysis	8[1]
Immunocytochemistry	164[3]
Imprint cytology	224[4]
Intrathyroid thymic carcinoma	324[6]
Invasive lobular carcinoma	284[5]

- L**
- Langerhans cell sarcoma ..... 229[4]  
 Langerin ..... 229[4]  
 Liquid-based cytology ..... 1[1], 33[1], 75[2],  
 102[2], 157[3], 164[3], 212[4], 253[5]  
 Liver ..... 289[5], 353[6]  
 Low-grade fibromyxoid sarcoma ..... 272[5]  
 Lymphadenopathy ..... 353[6]
- M**
- Meninge ..... 224[4]  
 Meningeal carcinomatosis ..... 331[6]  
 Merkel cell carcinoma ..... 337[6]  
 Metaplastic carcinoma ..... 110[2]  
 Metastasis ..... 353[6]  
 Morphology ..... 1[1], 8[1], 205[4]  
 MUC4 ..... 272[5]  
 MYB ..... 33[1]
- N**
- Necrosis ..... 279[5]  
 Next generation sequencer ..... 75[2]
- O**
- OHVIRA syndrome ..... 122[2]  
 Oral exfoliative cytology ..... 8[1]  
 Osaki Study Group reporting system ..... 253[5]  
 Ovary ..... 117[2], 219[4]
- P**
- Palate ..... 33[1]  
 Papillary carcinoma ..... 171[3], 324[6]  
 Papillary renal cell carcinoma ..... 150[3]  
 Parotid gland ..... 359[6]  
 PC9 cell line ..... 15[1]  
 Peritonitis Carcinomatosa ..... 86[2]  
 Pleomorphic adenoma ..... 279[5]  
 Precision medicine ..... 75[2]  
 Press & release method ..... 157[3]  
 Psammoma body ..... 117[2]
- R**
- Rapid on-site cytologic evaluation ..... 141[3]  
 Recurrence in the postoperative cavity ..... 150[3]  
 Reporting system ..... 187[3]
- S**
- Salivary gland ..... 317[6]  
 Sarcomatoid urothelial carcinoma ..... 344[6]  
 Scratched cytology ..... 272[5]  
 Secretory carcinoma ..... 317[6]  
 Serous borderline tumor ..... 117[2]  
 Signet ring cell ..... 284[5]  
 Sodium alginate ..... 15[1], 102[2]  
 Solitary fibrous tumor ..... 224[4]  
 Spleen ..... 229[4]  
 Spontaneously regression ..... 337[6]  
 Storage temperature ..... 212[4]  
 Submandibular gland ..... 279[5]
- T**
- The Bethesda System ..... 187[3]  
 Thyroid ..... 1[1], 157[3], 164[3], 171[3], 182[3], 187[3]  
 Tongue ..... 337[6]  
 Trophoblasts ..... 28[1]
- U**
- Unsatisfactory rate ..... 1[1]  
 Ureter ..... 344[6]  
 Urine cytology ..... 122[2], 344[6]  
 Uterine cervical cytology ..... 94[2], 311[6]
- V**
- Variant ..... 171[3]  
 Vulva ..... 260[5]
- W**
- Wet fixation ..... 141[3]

## 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,  $\mu\text{m}$ ,  $\text{cm}^2$ , ml, l, g, mg など CGS 単位を用いる。
- (4) 外国人名, 適当な和名のない薬品名, 器具及び機械名, 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, 所属のほかに論文別刷請求先, 著作権の移譲と早期公開に対する同意を明記する。

2枚目には内容要旨, 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)<sup>1)</sup>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) ICMJE<sup>1)</sup>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](http://www.karger.com/acy) に明記されていますのでこれに従って下さい。従来は国内での査読を行っていましたが、直接投稿していただくことになりました。

#### 添付2 以下の2項目は毎年の1号に掲載する。

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

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

## NOTICE TO CONTRIBUTORS

### 1. Authorial responsibility :

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

### 2. Categories of articles :

- 1) The categories of articles which can be submitted in this journal are *review articles*, *original articles*, *investigation reports*, *case reports*, *special articles*, *brief notes*, *letter to the editor*, and *reader's voices* (*requested articles* will be mentioned later).
- 2) The submitted articles should contribute to the advancement of clinical cytology and must be submitted exclusively to this journal.
- 3) Authors must observe the Declaration of Helsinki (recommendations for physicians conducting biomedical studies in humans) and the Ethical Guidelines for Medical and Health Research Involving Human Subjects (Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Ministry of Health, Labour and Welfare, March, 2015, <https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisaku-jouhou-10600000-Daijinkanboukouseikagakuka/000080278.pdf>), including privacy protection.  
\* These guidelines appear in the first issue in every year of this journal.
- 4) Copyright for articles published in this journal will be transferred to the Japanese Society of Clinical Cytology, and the authors must agree that the articles will be published electronically by the Society. The authors are permitted to post the title, affiliations, authors' names and the abstract of their article on a personal website or an institutional repository, after publication.
- 5) All authors will be required to complete a conflict of interest disclosure form as a part of the initial manuscript submission process. The form should be downloaded from <http://www.jscc.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.jscc.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/jjscc/>)

### 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,  $\mu\text{m}$ ,  $\text{cm}^2$ , ml, l, g, mg, etc.).
- (4) Names of non-Japanese individuals, drugs, instruments / machines, or diseases that have no proper Japanese terms, academic expressions and scientific terms are to be written in the original language. 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/jjscc/>).

#### 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)<sup>1)</sup>", 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 ICMJE<sup>1)</sup> 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 17<sup>th</sup>. 2018)
- (Partial revision May 23<sup>rd</sup>. 2019)
- (Partial revision September 24<sup>th</sup>. 2019)
- (Partial revision November 21<sup>st</sup>2020)
- (Partial revision April 17<sup>th</sup>. 2021)

## Appendix 1. Submission of manuscripts to Acta Cytologica

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

—Declaration of Helsinki

—Ethical Guidelines for Medical and Health Research Involving Human Subjects

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

*History of the Journal :*

This Journal was established in 1962.

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

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

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

November 21, 2020

## 日本臨床細胞学会編集委員会 (令和3年~4年)

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

鈴木 淳	鈴木 直	鈴木雅子	鈴木正人	関田信之	芹澤昭彦
仙谷和弘	園田 顯三	駄阿 勉	高倉 聡	高瀬頼妃呼	高田恭臣
高野忠夫	高野浩邦	高野政志	高橋 顕雅	高橋恵美子	高橋 一彰
高橋美紀子	高橋芳久	高松 潔	田口健一	田口雅子	竹井裕二
竹島信宏	武田麻衣子	竹原和宏	田雑有紀	橘 啓盛	立山義朗
楯 玄秀	楯 真一	田中一朗	田中京子	田中尚武	田中綾一
棚田 諭	谷川輝美	田沼順一	田原紳一郎	玉手雅人	玉野裕子
筑後孝章	千酌 潤	千代田達幸	辻村 亨	津田 均	土田 秀
筒井英光	寺井義人	寺田倫子	寺戸信芳	寺畑信太郎	寺本典弘
寺本瑞絵	田路英作	徳田雄治	徳永英樹	戸澤晃子	栃木直文
富永英一郎	富安 聡	豊田進司	鳥居貴代	内藤子来	内藤嘉紀
中泉明彦	中尾佳史	中澤久美子	永沢崇幸	長嶋 健	中島正洋
永瀬 智	中塚伸一	仲村 勝	中山 淳	中山富雄	中山宏文
永山元彦	南部雅美	西尾 浩	錦見恭子	西野幸治	西村庸子
西村理恵子	西森 誠	西山憲一	丹羽憲司	布引 治	野島 聡
能登原憲司	野中道子	野村弘行	野本靖史	羽賀博典	橋口真理子
橋本大輝	長谷川清志	畑中一仁	秦 美暢	服部 学	羽原利幸
濱川真治	林 茂徳	林 真也	林 俊哲	原田憲一	坂東健次
阪埜浩司	東田太郎	東 美智代	樋口佳代子	飛田 陽	秀島克巳
姫路由香里	平井秀明	平沢 晃	平田哲士	平林健一	廣井禎之
福島裕子	福島万奈	福屋美奈子	藤井丈士	藤井智美	伏見博彰
藤山淳三	藤原寛行	二神真行	古田玲子	古旗 淳	星田義彦
細根 勝	堀江香代	堀 由美子	彭 為霞	前田純一	増田健太
増田しのぶ	町田知久	松井成明	松浦基樹	松坂恵介	松澤こず恵
松下倫子	松田育雄	松田勝也	松永 徹	松林 純	松本光司
松本慎二	松山篤二	丸川活司	丸田淳子	三浦弘守	三浦弘之
水野美香	三橋 暁	湊 宏	南口早智子	南 優子	三村明弘
宮岡 雅	宮城 淳	三宅康之	宮崎龍彦	宮嶋葉子	宮本朋幸
村上 功	村田和也	村田晋一	村田哲也	最上多恵	元井 亨
元井紀子	許田典男	森定 徹	森下由紀雄	森 康浩	森村 豊
八重樫伸生	安岡弘直	安田政実	安永昌史	安原裕美子	矢田直美
谷田部 恭	柳川直樹	柳田 聡	柳谷典子	築詰伸太郎	矢野恵子
矢野博久	矢幡秀昭	山上 亘	山口知彦	山崎奈緒子	山下 博
山田恭輔	山田隆司	山田 隆	山田鉄也	山田範幸	山田麻里沙
山ノ井一裕	山本晃人	山元英崇	横井豊治	横尾英明	横瀬智之
横山俊朗	吉岡治彦	吉田 勤	吉田 功	吉野 潔	米田 操
米山剛一	龍 あゆみ	梁 善光	和田直樹	渡辺寿美子	渡邊 みか
渡部 洋					

(50音順)



令和三年十一月二十二日発行

編集兼  
発行人

公益社団法人  
日本臨床細胞学会  
代表者 矢納 研二

〒100-1061 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