

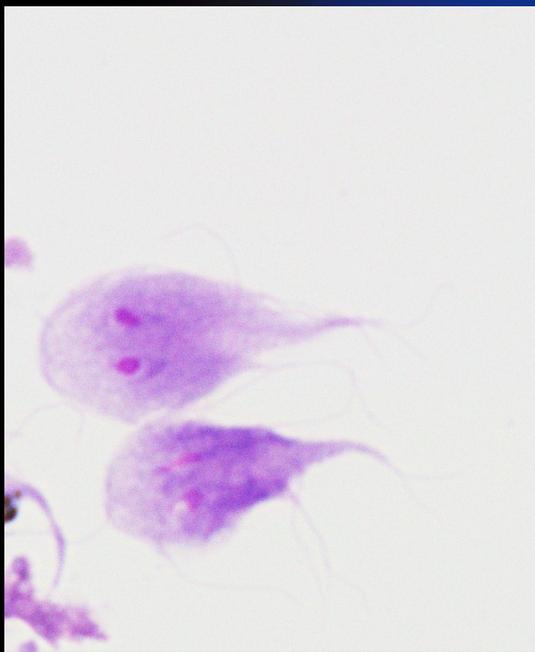
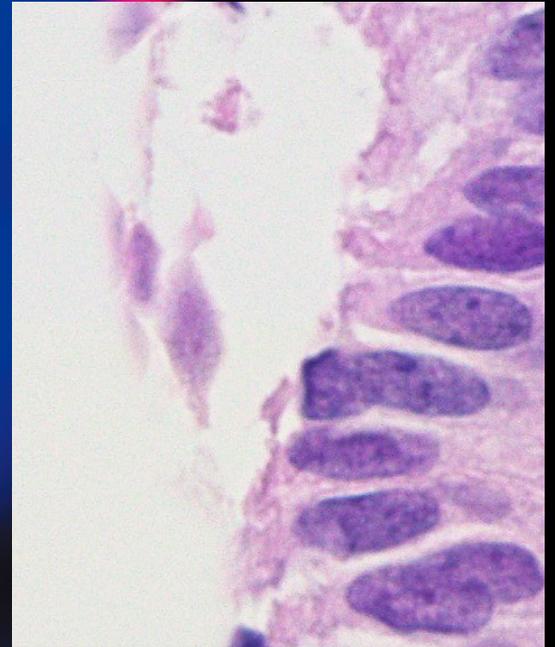
ONLINE ISSN 1882-7233
PRINT ISSN 0387-1193

日臨細胞誌
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第61卷 第3号 令和4年5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.61 No. **3**
May 2022

目 次

巻頭言.....三上 芳喜

〈症 例〉

唾液腺発生の筋上皮腫の 2 例
.....岐阜大学医学部附属病院病理部 水野 加織・他 (159)

胆汁細胞診で検出したランブル鞭毛虫の 1 例
.....順天堂大学医学部附属浦安病院病理診断科 片山ひかり・他 (165)

術中腹水および捺印細胞診が診断の一助となった進行子宮体部小細胞神経内分泌癌の 1 例
.....東京女子医科大学病理診断科 種田 積子・他 (172)

〈特 集〉 次世代の甲状腺細胞診

特集によせて
.....大森赤十字病院検査部 坂本 穆彦 (177)

甲状腺濾胞性病変の穿刺吸引細胞診——国際動向とわが国におけるとりくみ——
.....伊藤病院病理診断科 鳥屋 城男・他 (178)

甲状腺細胞診における濾胞性病変の鑑別診断と NIFTP の取り扱い
.....隈病院病理診断科 樋口観世子 (183)

甲状腺穿刺吸引細胞診標本における免疫細胞化学染色の有用性
.....隈病院病理診断科 鈴木 彩葉 (193)

AI を用いた甲状腺細胞診支援システムの開発と利用
.....隈病院病理診断科 廣川 満良・他 (200)

甲状腺腫瘍の組織分類と細胞診報告様式のあり方について
.....大森赤十字病院検査部 坂本 穆彦 (208)

投稿規定.....(213)

編集委員会.....(223)

日本臨床細胞学会雑誌投稿論文規定チェックリスト.....(225)

＊

〈表紙写真〉

胆汁細胞診で検出したランブル鞭毛虫

(左：ギムザ染色，右：H-E 染色) (片山ひかり・他，左：Fig. 4b, 168 頁，右：Fig. 3b, 167 頁)

CONTENTS

Editorial.....Yoshiki Mikami

Clinical Articles

Two cases of myoepithelial tumor arisen in salivary gland

Kaori Mizuno et al. (Dept. of Path., Gifu Univ. Hosp., Gifu)(159)

A case of *Giardia lamblia* identified in bile cytology

Hikari Katayama et al. (Dept. of Path., Juntendo Univ. Urayasu Hosp., Chiba)(165)

Advanced small cell neuroendocrine carcinoma of the uterus suspected from intraoperative cytology

—A case report—

Sekiko Taneda et al. (Dept. of Surg. Path., Tokyo Women's Med. Univ., Tokyo)(172)

Special Articles Next generation's cytopathology of the thyroid lesions

Fine needle aspiration cytology of thyroid follicular lesions—International trends and Japanese trials—

Kunio Toriya et al. (Dept. of Path., Ito Hosp., Tokyo)(178)

Differential diagnosis of follicular thyroid lesions and management of non-invasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features

Miyoko Higuchi (Dept. of Diag. Path. and Cytol., Kuma Hosp., Hyogo)(183)

Usefulness of immunocytochemistry in thyroid fine-needle aspiration cytology

Ayana Suzuki (Dept. of Diag. Path. and Cytol., Kuma Hosp., Hyogo)(193)

Development and utilization of AI for differential diagnosis in cytology of the thyroid (ADDICT)

Mitsuyoshi Hirokawa et al. (Dept. of Diag. Path. and Cytol., Kuma Hosp., Hyogo)(200)

Histological classification and reporting format for cytopathology of thyroid tumors as they ought to be

Atsuhiko Sakamoto (Dept. of Path. and Lab. Med., Omori Red Cross Hosp., Tokyo)(208)

Notice to contributors.....(213)

Cover Photo

Giardia lamblia identified in bile cytology

(Left : Giemsa stain, Right : H-E stain) (Hikari Katayama, et al., Left : Fig. 4b, p168, Right : Fig. 3b, p167)



巻頭言

Yoshiki Mikami

三上芳喜

熊本大学病院病理診断科

▶ 学会雑誌をめぐる議論



臨床細胞学会雑誌第61巻第3号をお届け致します。とはいえ、現在本学会雑誌は“手に取って”読む紙媒体ではなく、オンライン版となっています。海外に目を向けますとメジャーなジャーナルはほぼ全てオンラインジャーナル化されており、その流れは本邦にも及び、多くの学会雑誌がオンライン版となりつつあります。本学会雑誌はオンライン版となって既に久しくなり、会員の皆さま方にも定着してきたものと思われまます。オンライン版のメリットは何時でも何処でも、しかも過去にさかのぼって読みたい文献を閲覧可能であることで、タブレット端末の活用によりその利便性はさらに高まります。その一方で、本学会雑誌は投稿数の伸び悩みという問題を抱えており、特に原著論文が症例報告に対して少ないことから、その対策が議論されてきました。問題の背景には、紙媒体でなくなったことにより雑誌の存在が希薄となったこと、それに伴い投稿へのモチベーションが低下したこと、など様々な要因があると考えられます。さらに、近年は研究業績が重視される状況の中で、原著および症例報告ともに英文雑誌への投稿が優先される風潮があります。勿論、本邦からの海外への情報発信は強力に推進していくべきであることはいうまでもありません。しかし、本学会雑誌の存在意義が問われているのも事実です。

平易に読むことができ、かつ執筆・投稿が可能な和文誌は細胞診に従事する、あるいは興味がある医療関係者の情報共有のためのツールであり、これを維持していくことは本学会の責務であると私は考えています。もう一つ忘れてはならないことは、日本語論文を執筆することの教育効果です。症例報告にしても原著論文にしても、「書く」という作業は緻密で論理的な思考を涵養します。指導的立場にある細胞検査士、細胞診専門医の方々におかれては、次世代を担う若手の方々の教育・指導の一環として本学会雑誌を活用いただくことを期待しています。第61巻第3号では3編の症例報告と5編の甲状腺細胞診に関する特集論文が掲載されており、魅力ある内容となっています。現在、編集委員会および理事会において、春秋の学術集会のプログラムの中から魅力的なシンポジウム、ワークショップ、要望講演、教育講演などを選定し、演者の方々に論文化あるいは総説化を依頼して特集を組むなどして、本学会雑誌をより付加価値の高いものとするための議論を進めています。

本学会雑誌は多くの会員の皆さま方に支えられており、また会員のための貴重な情報源となっています。引き続きご支援を賜るようお願い申し上げます。

症 例

唾液腺発生の筋上皮腫の2例

水野 加織 中川 篤 片桐 恭雄 岩田 明子
 安藤 咲恵 北野 素子 佐々木健太 酒々井夏子
 宮崎 龍彦

岐阜大学医学部附属病院病理部

背景：筋上皮腫は構成成分の大部分が腫瘍性筋上皮細胞からなる良性腫瘍で、全唾液腺腫瘍の1%程度を占めるまれな組織型である。耳下腺と口蓋唾液腺に好発し、40~50歳代に多い。今回われわれは筋上皮腫の2例を経験したので報告する。

症例：症例1. 60歳代、男性。3年前に近医受診し左耳下部腫瘍を認め摘出。悪性是否定的と診断されたが、詳細は不明であった。その後、再び増大してきたため当院紹介受診しFNA施行。症例2. 20歳代、男性。右顎下部腫瘍に気づき近医受診。手術加療目的で当院紹介受診しFNA施行。症例1では比較的均一な細胞が主に集塊で認められ、核形は類円形から短紡錘形で、組織型として筋上皮腫や多形腺腫といった良性の筋上皮関連腫瘍が疑われた。症例2では核の大小不同のみられる細胞が主に集塊で認められ、比較的核異型が強く、一部には核内空胞もみられ、組織型として筋上皮腫や筋上皮癌あるいは多形腺腫といった筋上皮関連腫瘍が疑われた。

結論：筋上皮腫は多彩な細胞像を示すことを念頭におく必要がある。また、細胞採取量の少ない細胞診検体では多形腺腫との鑑別が困難な場合があり、組織型推定にあたっては慎重であるべきである。

Key words : Parotid gland, Aspiration, Myoepithelioma, Nuclear vacuoles, Case report

I. はじめに

筋上皮腫は1991年WHO分類では腺細胞への分化を伴わないとされていたが、多くの切片で検討すると少数の腺管形成がみられることもある¹⁾。そのため少数の腺管、粘液様や硝子様基質などの間質がみられても許容する立場にあるため、多形腺腫との区別が難しい場合も多い。発生頻度

は全唾液腺腫瘍の1%程度とまれで、耳下腺と口蓋腺に好発し、明らかな性差はなく、発症年齢は9~85歳(平均44歳)と幅広く²⁾、30歳代にピークがみられる。腫瘍の発育は緩徐で、腫瘍の全摘出により予後は良好であるが、長期に再発を繰り返す症例では悪性化を生じることがある³⁾。今回われわれは筋上皮腫の2例を経験したので報告する。

II. 症 例

症例1

患者：60歳代、男性。

主訴：左耳下部腫脹。

既往歴・家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：3年前に左耳下部に腫瘍を認め近医受診し摘出術施行。悪性是否定的と診断されたが、詳細は不明であった。その後、再び増大してきたため当院紹介受診。MRIにて40×23×45mm大の境界明瞭な多結節癒合状の腫瘍を

Two cases of myoepithelial tumor arisen in salivary gland

Kaori MIZUNO, C. T., I. A. C., Atsushi NAKAGAWA, C. T., I. A. C., Yasuo KATAGIRI, C. T., I. A. C., Akiko IWATA, C. T., J. S. C., Sakie ANDO, C. T., J. S. C., Motoko KITANO, C. T., J. S. C., Kenta SASAKI, C. T., I. A. C., Natsuko SUZUI, M. D., Tatsuhiko MIYAZAKI, M. D.

Department of Pathology, Gifu University Hospital

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

令和3年1月20日受付

令和3年11月1日受理

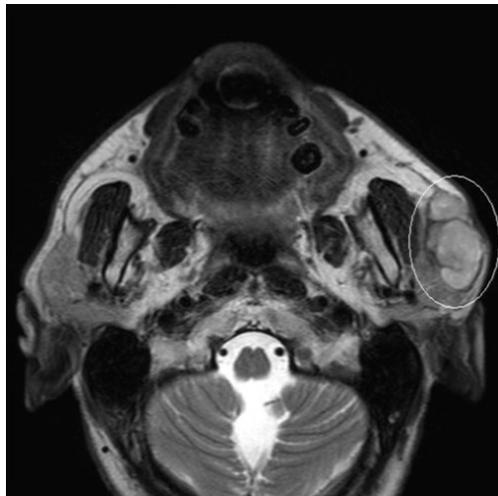


Photo. 1 Preoperative MRI in Case 1 showing a tumor measuring 40×23×45 mm in size located in the left subaural region.

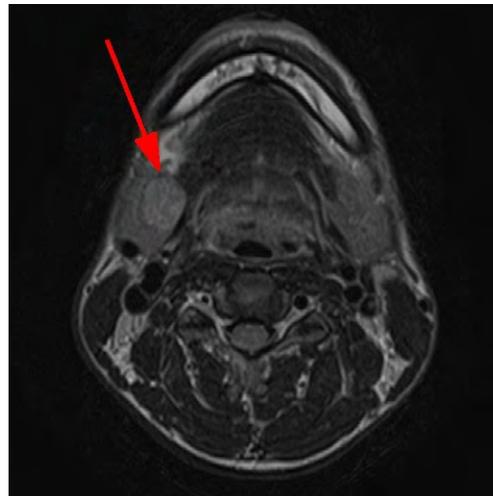


Photo. 2 Preoperative MRI in Case 2 showing a tumor measuring 19×15×20 mm in size located in the right submandibular region.

認め FNA 施行し、その後摘出術が施行された (Photo. 1).

症例 2

患者：20 歳代，男性。

主訴：右顎下部腫脹。

既往歴・家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：右顎下部腫瘍に気づき近医受診。MRI にて 19×15×20 mm 大の境界明瞭な腫瘍を認めた。手術加療目的で当院紹介受診し、FNA および摘出術が施行された (Photo. 2)。

III. 細胞学的所見

症例 1：比較的均一な細胞が主にシート状集塊で出現していた (Photo. 3a)。結合性は強く核形は類円形から短紡錘形で軽度な核クロマチンの増量のみられた (Photo. 3b)。また少数ではあるが核内空胞がみられ (Photo. 3b)、ギムザ染色ではメタクロマジーを呈する粘液様基質が認められた (Photo. 3c)。細胞判定は疑陽性として、組織型は筋上皮腫や多形腺腫といった良性の筋上皮関連腫瘍が疑われた。

症例 2：核の大小不同および核クロマチン増量のみられる細胞が軽度重積を伴って主に集塊で出現していた (Photo. 3d)。結合性は比較的強いが核異型が目立った (Photo. 3e)。また少数ではあるが核内空胞がみられ (Photo. 3e)、ギムザ染色ではメタクロマジーを呈する粘液様基質が認められた (Photo. 3f)。細胞判定は疑陽性として、組織型は筋上皮腫、あるいは筋上皮癌や多形腺腫といった筋上皮関連腫瘍が疑われたが、良悪性の推定は困難であった。

IV. 組織学的所見

症例 1：境界明瞭な分葉状白色充実性病変を認め、硝子様基質ないし粘液様基質を背景に、充実胞巣状あるいは網状に腫瘍細胞が増生していた。腫瘍細胞の形態は類円形から短紡錘形で、一部では淡明な胞体を有する明細胞もみられ、多彩な細胞像を示していた。微少浸潤傾向を完全には否定しえない部分があったが、境界明瞭な限局性病変で、細胞異型も目立たず、悪性を指摘できない所見であった (Photo. 4a-c)。

症例 2：境界明瞭な白色結節性病変を認め、充実胞巣状に増生する腫瘍細胞間には小血管とともに好酸性の硝子様基質が介在していた。一部では粘液浮腫状の基質を背景に筋上皮細胞が索状あるいは疎らに分布する小領域もみられた。腫瘍細胞の形態は上皮様、形質細胞様、もしくは紡錘形であった。腫瘍の切除縁への露出はみられず、悪性を示唆する所見は認めなかった (Photo. 4d-f)。

症例 1, 2 ともに明瞭な腺管構造や軟骨様基質は認めず、EVG 染色で明らかな脈管侵襲はみられなかった。免疫組織化学では S100 蛋白, cytokeratin7, vimentin が陽性を示し、MIB-1 index はいずれも約 1.5% であった (Photo. 5)。腫瘍成分に EMA 陽性の管腔形成を示す上皮は認めなかった。これらの所見から筋上皮腫と診断した。

V. 考察

筋上皮腫は構成成分の大部分が腫瘍性筋上皮細胞からな

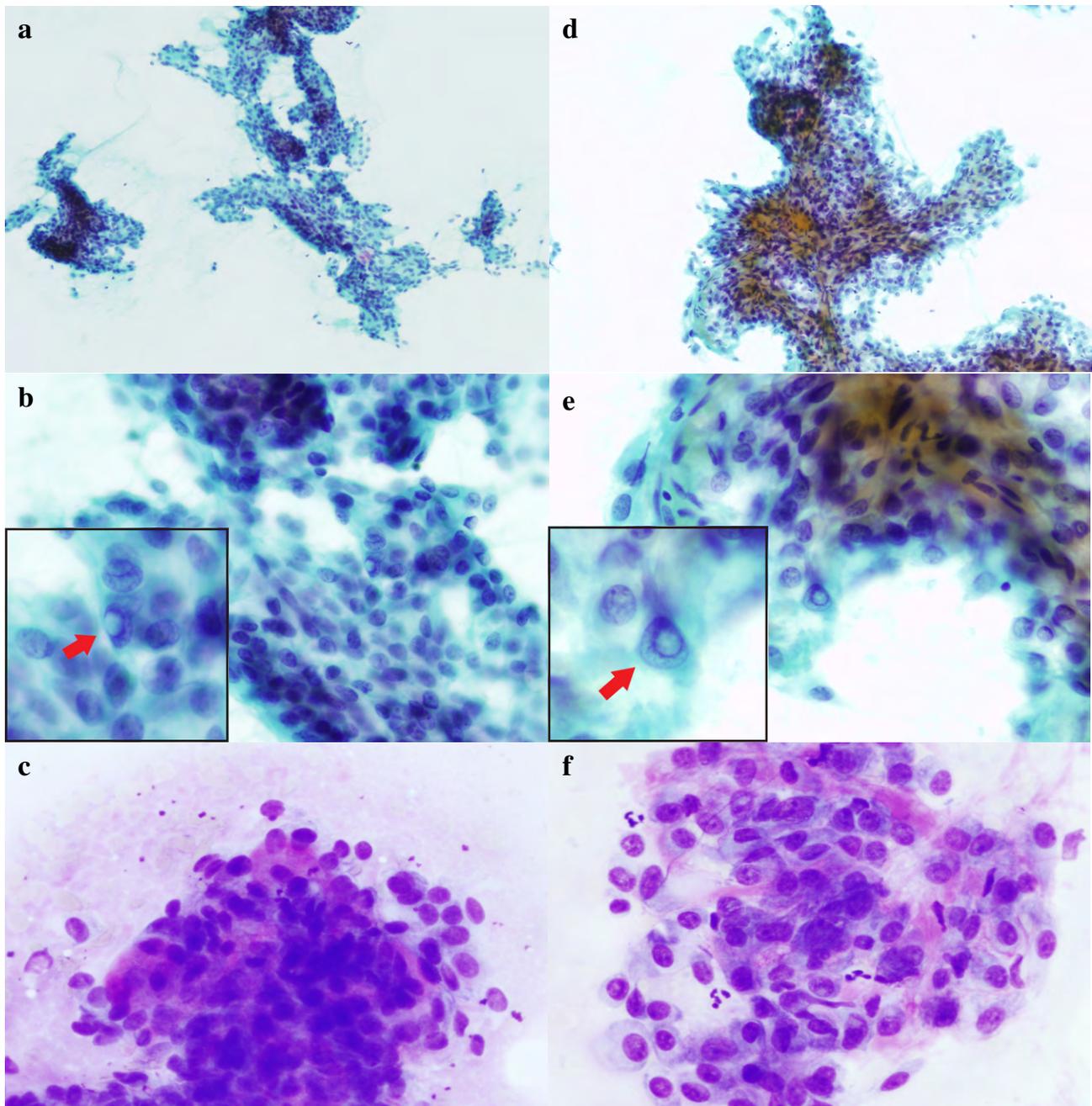


Photo. 3 a : Relatively uniform cells were recognized in clusters or in a sheet-like arrangement (Pap. staining, $\times 20$).
 b : Cells with tight intercellular adhesions containing ovoid to short spindle-shaped nuclei with increased nuclear chromatin, as well as mild nuclear vacuoles (arrow) (Pap. staining, $\times 40$, inset, $\times 100$).
 c, f : A hyaline substance showing metachromasia (Giemsa. staining, $\times 40$).
 d : The cells were of variable sizes, with increased nuclear chromatin (Pap. staining, $\times 20$).
 e : The intercellular adhesions were relatively tight, and the nuclei showed slight atypia as well as nuclear vacuoles (arrow) (Pap. staining, $\times 40$, inset, $\times 100$).
 (a-c : Case 1, d-f : Case 2)

り、少数の腺管形成細胞や粘液様、硝子様基質などの間質を含む場合も許容され、診断基準に幅があるが、明らかに真の腺腔形成がみられるものや、軟骨様成分を含むものは多形腺腫と診断される³⁾。

一般に薄い線維被膜で覆われているが、被膜内に小腫瘍細胞塊がみられることもある。小唾液腺発生例では多形腺腫と同様、被膜が明瞭でないこともある¹⁾。

筋上皮腫は増生パターンと腫瘍性筋上皮細胞の形態にさ

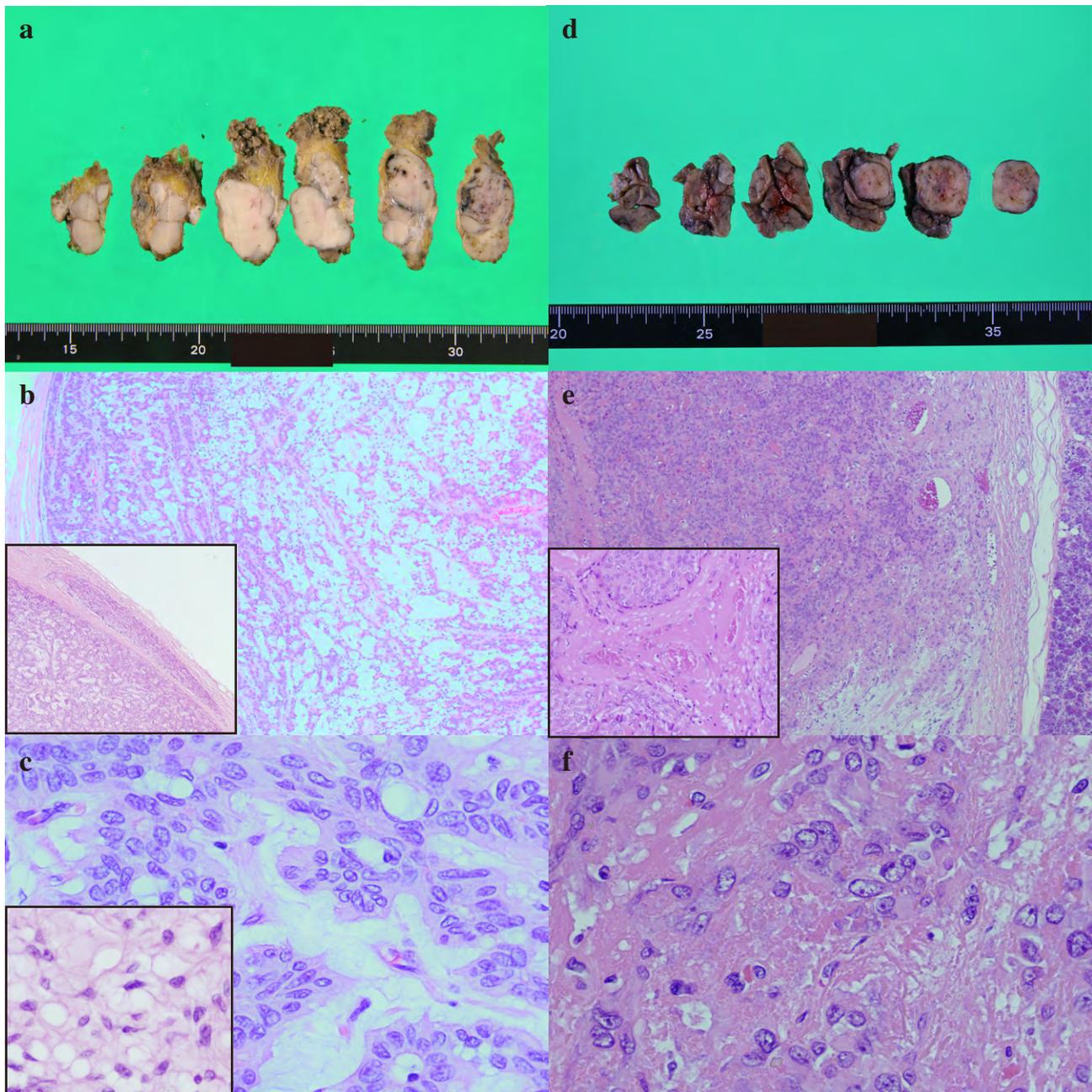


Photo. 4 a : Macroscopic findings of the resected tumor in Case 1. A lobulated white solid lesion was seen.
 b : Lesions were clearly demarcated and accompanied by hyaline substrate in background. A tumor nest was seen within the fibrous capsule in a small part (HE staining, $\times 2$, inset, $\times 20$).
 c : The cells were round to short spindle-shaped, and clear cells were also seen in some areas (HE staining, $\times 40$, inset, $\times 40$).
 d : Macroscopic findings of the resected tumor in Case 2. A white nodular lesion was observed.
 e : Lesions were clearly demarcated and composed of solid nests of cells in a hyaline matrix (HE staining, $\times 2$, inset, $\times 20$).
 f : The tumor cells were epithelioid, plasmacytoid, or spindle-shaped (HE staining, $\times 40$).
 (a-c : Case 1, d-f : Case 2)

まざまな組織像を示す。増生パターンは充実性、粘液様、索状、偽嚢胞、網状がみられ、充実性型が最も多い。腫瘍細胞は形態により、紡錘形、形質細胞様、上皮様、明細胞があり、まれであるが好酸性の胞体を有しミトコンドリア

が陽性になるオンコサイトがある。単一の腫瘍性筋上皮細胞からなることもあるが、いくつかの細胞形態が混在することが少なくない。紡錘形細胞は束状増殖がみられ、間葉系腫瘍に類似した像をとる。形質細胞様細胞は豊富な硝子

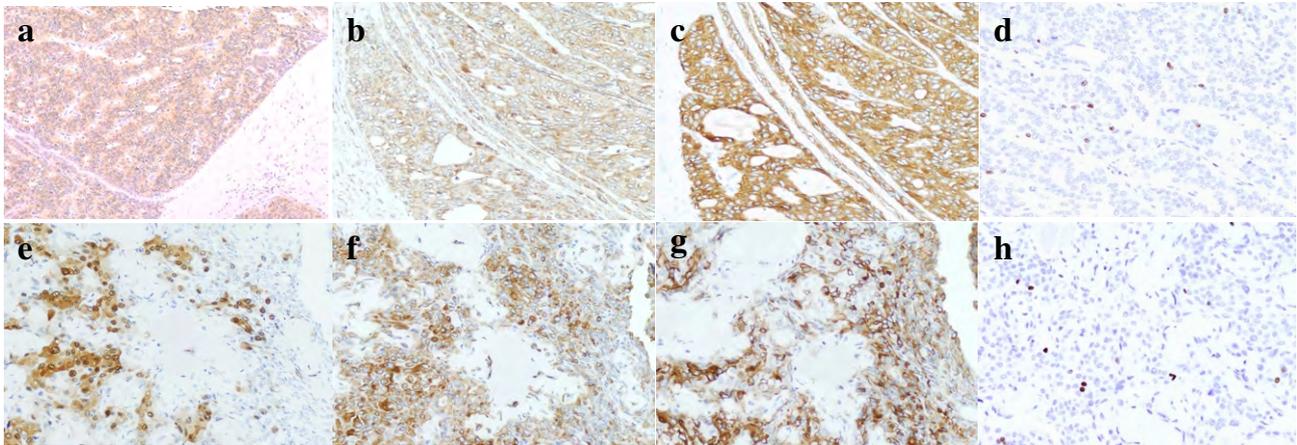


Photo. 5 a-d illustrate the findings in Case 1. e-h illustrate the findings in Case 2.

Immunohistochemistry revealed positive staining for S-100 (a, e), vimentin (b, f), cytokeratin 7 (c, g); the MIB-1 labeling index was approximately 1.5% (d, h) (Immunohistochemistry, $\times 10$).

様好酸性胞体を有し、好塩基性の偏在核を有する。上皮様細胞は類円形核で好酸性の胞体を有する類円形～多角形の細胞で、充実性胞巣や索状の増殖様式をとる。明細胞は粘液や脂肪ではなく豊富なグリコゲンを含む胞体を有する¹⁾。また、異型、核分裂像、壊死などは通常みられない⁴⁾。

筋上皮腫は上皮・筋組織の両者の性格を併せもつことで、細胞形態にバリエーションがあり、免疫染色性が異なるため、診断には筋上皮細胞マーカー以外にも補助的に多種の免疫染色を組み合わせる必要がある⁵⁾。免疫組織化学的には正常の筋上皮細胞と同様、上皮性マーカーである cytokeratin (特に CK7 と 14) を発現する。しかし、細胞形態により陽性となる頻度や染色強度はさまざま、紡錘形細胞では cytokeratin の発現が弱く、筋上皮系マーカーの発現は明瞭である場合が多い。それに対して、形質細胞様や上皮様細胞では cytokeratin の発現は明瞭で、筋上皮系マーカー陽性細胞は少数である。明細胞は、いずれの発現も弱い⁶⁾。筋上皮/基底細胞型マーカーである p63 もほとんどの症例で陽性となる。非特異的筋上皮マーカーである S100 蛋白, GFAP, vimentin が陽性となることが多いが、それぞれの染色の強弱は症例によって異なる⁴⁾。

症例 1, 2 ともに CK7, S100 蛋白, vimentin が陽性を示し、MIB-1 index は約 1.5% であった。本例 1 では、p63, GFAP は陰性となった。本例 2 では、p63, GFAP は一部陽性を示した。

筋上皮腫はときに細胞学的に多形腺腫との鑑別が難しく、組織型推定が困難な場合がある。細胞診検体では、組織検体と違って組織の一部が採取されてくるので、腫瘍の一部をみていることになる。よって、組織型を推定するのに情報量が少なく苦慮することがある。多形腺腫は筋上皮細胞や非上皮成分などの多彩な像を示すことが一般的であ

る。しかし、採取する場所によっては、非上皮成分が少数で、筋上皮細胞が主体でみられた場合、筋上皮腫との鑑別は困難である。筋上皮腫と多形腺腫の発生頻度を比較すると、全唾液腺腫瘍の中で筋上皮腫は 1% 程度とまれであるのに対して、多形腺腫は最も多くみられ、約 60% を占める⁷⁾。また、両者とも粘液様基質はメタクロマジーを呈するため、本例 1 では良性の筋上皮関連腫瘍とまでは推定できたが、多形腺腫の可能性もあったため、それ以上の推定は困難であった。また、筋上皮腫は、通常核異型が軽度なため、本例 2 のような核の大小不平等、核異型が目立つ場合、良悪性の推定が困難となる。さらに、腫瘍性筋上皮細胞は時折、核内空胞を有することがあり⁸⁾、今回の 2 例はともに核内空胞がみられ、それが推定の一助となり筋上皮関連腫瘍と推定しえた。

筋上皮腫は WHO 分類では第 2 版から記載された良性腫瘍であり、多形腺腫とは異なる疾患単位として、現在まで扱われているが、実際にはこの腫瘍を多形腺腫とまったく無関係な独立したものとみる病理医はほとんどいないと思われる。当初両者を区別する理由は臨床的挙動の差異があるためとされたが、今ではその差異については否定的な見解を示す報告もみられる⁹⁾。組織学的見地からも両者は非常に類似するものであり、これは構成細胞たる筋上皮系細胞の形態が共通で、これらが形成する組織構築にもほとんど差異がないことによる⁹⁾。

一方で、唾液腺分野ではミラノシステムによる新たな診断の枠組みが提案され、悪性の危険度に応じて 6 つの診断カテゴリーに分類されることになった。以前は唾液腺穿刺吸引細胞診の報告は一貫性に欠けていたが、標準的な報告様式を提供することにより、臨床医が有効に治療方針へと結び付けられるという利点があり、診療成績向上につなが

と思われる¹⁰⁾。本例1, 2をミラノシステムに当てはめると、判定はそれぞれ腫瘍、良性と腫瘍、良悪性不明な唾液腺腫瘍に分類される。症例1では再発がみられているが、Hellquistらのレビューでは良性腫瘍の中で多型腺腫は再発しやすく、筋上皮腫はまれにしか再発しないとされているが、初回切除が不完全だった場合も含め、そのまれな例に含まれるような再発例となる可能性はある。本例は後に前医での診断結果が筋上皮腫であったと判明し、まれな再発例に含まれると考える¹¹⁾。

唾液腺穿刺吸引細胞診は高い特異度をもって、非腫瘍性病変と腫瘍性病変、あるいは良性腫瘍と悪性腫瘍を区別することができる。一般的に最も頻度が高い多形腺腫は、穿刺吸引細胞診で高い特異度で診断可能である。しかし、筋上皮腫を含む他の一定の唾液腺上皮性腫瘍の特異的診断に関して穿刺吸引細胞診はあまり効果的ではない。このような限界の主な原因は、異なる組織型の唾液腺腫瘍の多くが細胞所見に類似性があり、多彩でときに同じ腫瘍内でも多様な形態を示すことがあるためと考えられる¹⁰⁾。筋上皮腫は観察者や診断者の解釈によるところが大きく、腺管の数の問題点だけでも最大断面の標本1切片で診断してよいような疾患ではなく、広い範囲を慎重に観察することが重要である。

唾液腺穿刺吸引細胞診標本において、純粋に細胞学的あるいは細胞構築的な特徴のみから良性腫瘍と低悪性度腫瘍を鑑別することは困難である。その結果、このような検体では、富細胞性の良性腫瘍から低悪性度腫瘍まで幅広い鑑別診断を含んだ「唾液腺腫瘍」あるいは「腫瘍性病変疑い」という表現がよく用いられる¹⁰⁾。筋上皮腫がそのような疾患である以上、細胞診検体では組織型推定が困難なことが多いことはもちろん、多彩な細胞像を示すことを念頭におき、広い視野でもって観察し、組織型推定は慎重に行わなければならない。

筆者らに、開示すべき利益相反状態はありません。

本症例の要旨は第55回日本臨床細胞学会秋期大会(2016年11月18, 19日, 大分)で発表した。

Abstract

Background : Myoepithelioma is a rare benign tumor composed of neoplastic myoepithelial cells, and accounts for approximately 1% of all salivary gland tumors. It arises in the parotid gland or palatal salivary glands, predominantly in the 5th decade of life. Herein, we report two cases of myoepithelioma.

Cases : Case 1 was a male patient in his 60's. A tumor in the left subaural region was resected and determined histopathologically as being

benign 3 years ago. The patient visited our hospital again when he noticed regrowth of the tumor. FNA of the tumor was performed. Case 2 was a male patient in his 20's. The patient had noticed a mass in the right submandibular region and visited our hospital for surgery : FNA was performed. The cytology in Case 1 revealed an agglomeration of comparatively uniform cells containing round to short fusiform nuclei with nuclear vacuoles, based on which we made the diagnosis of benign myoepithelial tumor. Cytology in Case 2 revealed cells, mainly in clusters, with heterogeneous atypical nuclei. Also, nuclear vacuoles were observed, the findings suggestive of a myoepithelial tumor.

Conclusions : We wish to underscore the need for recognizing that myoepitheliomas can show a variety of cellular features, and that differential diagnosis of myoepithelioma from pleomorphic adenoma is complicated ; therefore, cytologic estimation of myoepitheliomas should be carried out with caution.

文 献

- 1) 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. 128-131.
- 2) El-Naggar, A. K., Chan, J. K. C., Grandis, J. R., Takata, T., Slootweg, P. J. WHO Classification of Head and Neck Tumours 4th Edition. Lyon : IARC Press ; 2017. 186-187.
- 3) 日本臨床細胞学会, 編. 細胞診ガイドライン5 消化器 2015年度版 口腔/唾液腺/消化管/肝胆道系/膀胱. 東京 : 金原出版 ; 2015. 99.
- 4) 日本細胞診断学推進協会細胞検査士会. 実践甲状腺・唾液腺細胞診-Thyroid & Salivary gland-. 東京 : 武藤化学 ; 2012. 82-83.
- 5) 青笹克之, 長尾俊孝, 高田 隆. 癌診療指針のための病理診断プラクティス 唾液腺/口腔・歯原性腫瘍. 東京 : 中山書店. 2019. 149-153.
- 6) 日本唾液腺学会. 唾液腺腫瘍アトラス. 東京 : 金原出版 ; 2005. 51-56.
- 7) 水口國雄, 公益財団法人東京都保健医療公社東京都がん検診センター. スタンダード細胞診テキスト第4版. 東京 : 医歯薬出版 ; 2019. 158.
- 8) 太田秀一, 山本浩嗣, 福成信博, 亀山香織, 北村隆司. 頭頸部・口腔細胞診アトラス. 東京 : 医療科学社 ; 2009. 148-149.
- 9) 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 ; 2018. 52-53.
- 10) Faquin, W. C., Rossi, E. D., 樋口佳代子, 浦野 誠. 唾液腺細胞診ミラノシステム. 京都 : 金芳堂 ; 2019. ii, 1-4, 45.
- 11) Hellquist, H., Paiva-Correia, A., Vander Poorten, V., Quer, M., Hernandez-Prera, J. C., Andreasen, S., et al. Analysis of the Clinical Relevance of Histological Classification of Benign Epithelial Salivary Gland Tumours. Adv Ther 2019 ; 36 (8) : 1950-1974.

症 例

胆汁細胞診で検出したランブル鞭毛虫の1例

片山ひかり¹⁾ 中村 博¹⁾ 小関ほの香¹⁾ 坪内 優子¹⁾
 奥山 直子¹⁾ 飯田 俊^{1,2)} 佐伯 春美¹⁾ 橋爪 茜¹⁾
 泉 浩^{1,3)} 富田 茂樹¹⁾

順天堂大学医学部附属浦安病院病理診断科¹⁾, 東北大学大学院医学系研究科²⁾,
 順天堂大学医療科学部臨床検査学科³⁾

背景：ランブル鞭毛虫症（ジアルジア症）は、消化管・胆道系に寄生する原虫であるランブル鞭毛虫（*Giardia lamblia*）による感染症である。今回われわれは、内視鏡的逆行性胆管膵管造影（ERCP）で採取された胆汁細胞診において検出したランブル鞭毛虫について報告する。

症例：患者は90歳代、女性。胸のつかえ感・疼痛・食欲不振で当院を受診。腹部CT検査において胆管部に異常陰影を指摘され、ERCP目的で入院となった。十二指腸潰瘍と下血もみられ経過観察が続いたが、潰瘍治癒後にERCPを施行、胆汁・粘膜組織が採取された。胆汁細胞診ではGiemsa染色、風乾後メタノール固定PAS染色において左右対称位置に複数の鞭毛と2核を有する特徴的なランブル鞭毛虫の栄養型を明瞭に観察することができた。組織生検では、虫体の側面と思われる形態が多く、検出は非常に困難であった。

結論：本例は一般的に湿固定のため細胞が剥離しやすいとされるPapanicolaou染色では虫体がみられず、虫体の保持、観察にはGiemsa染色ならびに風乾後メタノール固定PAS染色が有用であり、容易に検出につなげることができた症例であった。

Key words : *Giardia lamblia*, Bile cytology, Parasite infection, Case report

I. はじめに

ランブル鞭毛虫症（ジアルジア症）は、原虫であるランブル鞭毛虫（*Giardia lamblia*）による感染症である。ラン

ブル鞭毛虫症は世界中に分布しており、特に熱帯や亜熱帯地域では、ありふれた感染症である。日本においては第二次世界大戦後の生活困窮期には住民の5~10%が感染していたが、衛生環境の改善に伴いランブル鞭毛虫の感染者数は低下している¹⁾。今回、内視鏡的逆行性胆管膵管造影（endoscopic retrograde cholangiopancreatography, 以下ERCP）にて採取された胆汁よりランブル鞭毛虫を検出した例を報告する。

II. 症 例

患 者：90歳代、女性。

主 訴：心窩部のつかえ感・疼痛、不快感、食欲不振。

既往歴：総胆管結石、認知症。

海外渡航歴：なし（過去3ヵ月）。

現病歴：心窩部のつかえ感・疼痛・不快感、食欲不振があり、胆管結石を患ったときと同じ症状のためすぐに当院

A case of *Giardia lamblia* identified in bile cytology

Hikari KATAYAMA¹⁾, C. T., J. S. C., Hiroshi NAKAMURA¹⁾, C. T., J. S. C., Honoka KOSEKI¹⁾, C. T., J. S. C., Yuko TSUBOUCHI¹⁾, C. T., J. S. C., Naoko OKUYAMA¹⁾, C. T., J. S. C., Shun IIDA^{1,2)}, M. D., Harumi SAEKI¹⁾, M. D., Akane HASHIZUME¹⁾, M. D., Hiroshi IZUMI^{1,3)}, M. D., Shigeki TOMITA¹⁾, M. D.

¹⁾Department of Pathology, Juntendo University Urayasu Hospital

²⁾Tohoku University Graduate School of Medicine

³⁾Department of Clinical Laboratory Technology, Faculty of Medical Science, Juntendo University

論文別刷請求先 〒279-0021 千葉県浦安市富岡2の1の1 順天堂大学医学部附属浦安病院病理診断科 富田茂樹

令和3年5月6日受付

令和3年11月2日受理

を受診した。CT検査において胆管拡張を指摘され、胆管癌が疑われた。ERCP施行・精査目的で入院となった。

入院時検査所見：CRP 0.9 mg/dl, CA19-9 193.2 U/ml

入院後経過：入院日当日、上部消化管内視鏡 (esophago-gastroduodenoscopy, 以下EGD)・ERCPの双方施行予定であったが、十二指腸球部前壁にA1 stage潰瘍 (Fig. 1)を認めたため、ERCP施行は延期となった。その後、下血を認め経過観察が続いたが、入院約2週間後にEGDを施行し、十二指腸潰瘍がA2 stageに治癒していることが確認され、ERCPを施行した。中部胆管～肝門部に胆道狭窄を認め (Fig. 2), 狭窄下端より組織生検を行った。胆汁も同時

に採取された。その後、持病の認知症と年齢を考慮し、積極的な治療が行われることなく退院され、経過観察となった。

III. 組織学的所見

胆管上皮の一部に核の腫大がみられたが、明らかな悪性所見は認めなかった。粘膜表面に少量の虫体を認めた。虫体は、側方面からみた三日月状や涙滴状の形態でやや不明瞭であったが、別視野には2核を有するランブル鞭毛虫の栄養型を認めた (Fig. 3)。

IV. 細胞学的所見

胆汁材料のGiemsa染色標本において、長径約15 μ mの洋梨型の構造物を複数認め、2核と左右対称位置に複数本の鞭毛を有する特徴的なランブル鞭毛虫の栄養型を認めた (Fig. 4 a-c)。PAS染色標本においても、核の染色は弱いながら2核と洋梨型を呈した栄養型虫体の集簇を認めた (Fig. 4 d)。また、どの標本上にも腫瘍性病変は認めなかった。Papanicolaou染色においては虫体を確認することはできなかった。

V. 考 察

ランブル鞭毛虫症 (ジアルジア症) は、熱帯や亜熱帯地域においてよくみられる感染症である。衛生状態の悪い地域に特に多いとされ、欧米では汚水の混入した水道水を介

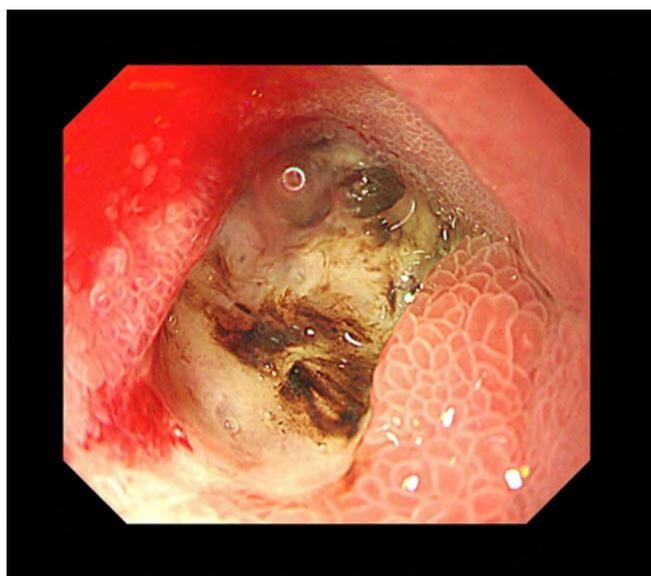


Fig. 1 EGD image. A duodenal ulcer (A1 stage) was observed.

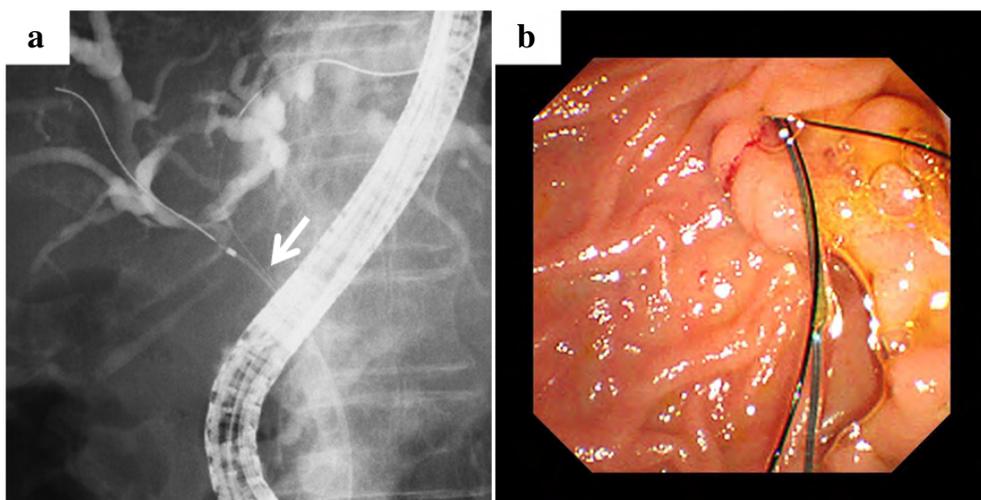


Fig. 2 a : ERCP revealed a stenotic lesion of the hilar bile duct.
b : Endoscopic findings. We conducted a biopsy at the site of the hilar bile duct stricture and collected specimens of bile juice for cytology.

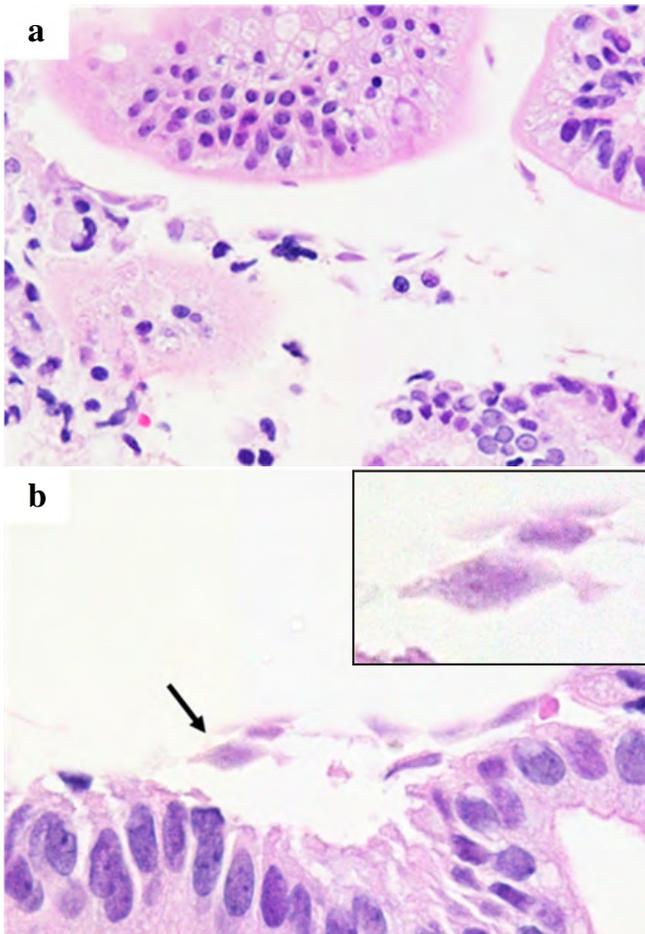


Fig. 3 a : Numerous teardrop-shaped objects were visualized on bile duct wall, but there was no evidence of malignancy (HE staining, $\times 40$).
 b : Another view of same specimen. The object in center (\rightarrow) has two nuclei (HE staining, $\times 60$) (inset : HE staining, $\times 100$).

した集団感染が過去に報告されている¹⁾。本邦においては海外の流行地で感染した輸入感染者としてみられることが多い²⁾。また、海外渡航歴のない症例も散見され、感染者の多くは無症候キャリアによるヒトからヒトへの感染とされている³⁾。ヒトへの感染要因としては、汚染された手や食器、生野菜、飲料水などを介し、経口的に感染する¹⁾。

本原虫は栄養型と嚢子の2形態をとる。栄養型は、2個の核、4対8本の鞭毛を有し、運動性がある。十二指腸や小腸、まれに胆道系の粘膜上皮に吸着し、寄生する。腸管を下降する過程で嚢子を形成し、便中に排出される。感染性を有するのは嚢子のほうであり、嚢子の抵抗力は強く、21°C水中で1ヵ月、8°Cで2~3ヵ月、-20°Cでも10時間生存する。感染力の失活には60°C以上の煮沸が有用であるとされている¹⁾。

本症の主症状は下痢で、水様性、脂肪性のものが多く、

黄白色を示す。肉眼的血便はみられないとされており、下痢以外には腹痛、排ガス亢進、悪心、食欲不振、易疲労感などがみられることがある²⁾。また、感染が胆道系に及び胆嚢炎様症状、肝機能異常値などを示すこともある。しかし、感染の程度はさまざまであり、少数寄生の場合の多くは無症状で糞便中に持続的に嚢子を排出するにとどまる¹⁾。本例では、患者の年齢と認知症を考慮し、積極的な治療が行われなかったため、主訴である心窩部の疼痛や食欲不振がランブル鞭毛虫によるものか把握することはできなかった。また、この患者は血便を途中確認したが、下痢症状はなく、十二指腸潰瘍によるものだと考えられる。

本症の診断には、栄養型または嚢子の検出が必要であるが、嚢子は便中にみられ、ヨード染色やホルマリンエーテル法、硫酸亜鉛遠心浮遊法などの集嚢子法が有用とされ、栄養型の診断には、十二指腸液や胆汁を採取し、Giemsa染色を用いて検出するのが一般的である。十二指腸粘膜からの生検組織の病理学的検索も有用である^{1,4)}。

わが国では感染症法により、ランブル鞭毛虫症は第五類感染症(全数把握疾患)に指定されており、診断後1週間以内の届け出が義務づけられている。2008年から2018年の国内の感染者数は、年間約70人前後である⁵⁾。国内の論文、症例報告数は医学中央雑誌およびCiNiiで「ランブル鞭毛虫症」、「ジアルジア症」をキーワードに検索しうる限りで、1960年から2019年の間に64例みられ、うち過去10年間の報告例をまとめた(Table 1)。多くは海外渡航歴がない、または不明の例(75%)や感染要因が把握できていない例(79%)である。年齢は幅広く、平均65歳(SD 17.8)、60歳以上が64%、最高齢は93歳であった。本例では、患者の年齢は報告されている中でも最高齢に近く、海外渡航歴も確認されず、感染経路は不明であった。

ランブル鞭毛虫の感染報告数は衛生環境の改善に伴って低下しているといわれているが、河野⁶⁾は経口腸管洗浄液を用いて後方的にランブル鞭毛虫の検索を行い、約3000人のうち12人が偽陰性(感染率0.4%)であったと報告している。一方米国では年間報告数が1万件を超えるとされ、国内で本原虫が診断に至っていない症例も多いと考えられる⁴⁾。また、国立感染症研究所の年齢階級別でみたジアルジア症の報告数をみると、全体数の大きな変動がないにもかかわらず、70歳以上の報告数は過去5年で増加傾向となっている⁵⁾。感染地域別集計では2014年から2019年の感染報告総数401件のうち国外感染報告数は136件(約34%)であるが、70歳以上においては5年間の総数が75件、うち国外感染数は4件(5%)と非常に少ない⁵⁾。過去の報告例(Table 1)において、70歳以上の感染者は海外渡航歴がなく井戸水や湧き水、牛糞を堆肥として栽培した野

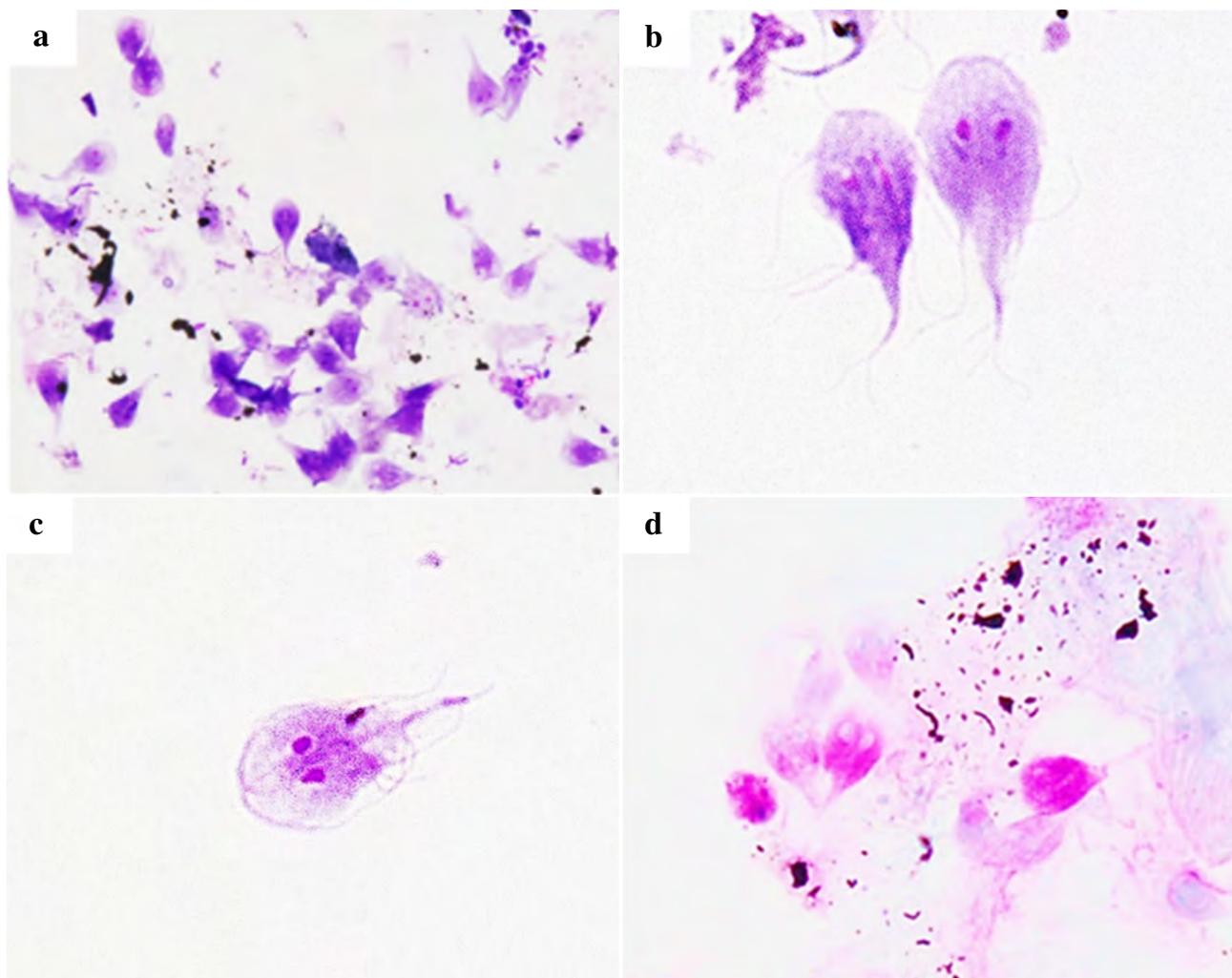


Fig. 4 a : Numerous pear-shaped cells are observed. Each cell has two nuclei, and the cells were recognized as trophozoites of *Giardia lamblia* (Giemsa staining, $\times 40$).
 b, c : Two nuclei and multiple flagella are visible (Giemsa staining, $\times 100$ oil).
 d : The nuclei show poor staining, but the cells can be recognized as trophozoites of *Giardia lamblia* based on the characteristic morphology (PAS staining, $\times 60$).

菜の摂取が原因である例もみられた。海外旅行者の増加に伴い、輸入感染症として注目されている本症であるが、本邦では海外渡航歴がない高齢者の感染報告も増えている。

ランブル鞭毛虫症は報告義務のある疾患であるため、検出することの意義は大きい。しかし、当院では細胞診検体から本原虫の検出は過去20年認めず、非常にまれな症例であった。海外においても臍腫瘤に対して超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診を行った結果、悪性所見はみられずランブル鞭毛虫を検出した例⁷⁾や、臍嚢胞病変において超音波ガイド下穿刺吸引細胞診を行い、嚢胞性病変と共存してランブル鞭毛虫を検出した例⁸⁾がある。本例では、一般的に細胞が剥離しやすいとされる Papanicolaou 染色においては虫体の検出に至らず、Giemsa 染色標本が診断の決め手になった。固定液の違いによるスライドガラス上の細胞保持率の

検討では、95%エタノールを用いた湿潤固定の場合、わずか31%しか保持されていないといわれている⁹⁾。Papanicolaou 染色を行う際に剥離が起きることを考慮し、標本を余分に作製しておくことや、液状検体用保存液を用いて胆汁を保管しておくなどが対処法として挙げられるが、いずれも剥離自体の防止にはつながらないため実用的ではない。当院では胆汁材料を含む液状検体について Papanicolaou 染色に加えて Giemsa 染色、PAS 染色標本を作製しており、PAS 染色については乾燥後、メタノール固定処理(1~2分)を行って染色を行うため剥離が少なく、Giemsa 染色とほぼ同等の細胞量を保持することが可能である。PAS 染色は湿潤固定が一般的であるが、乾燥固定標本でも染色は可能である。一般的に風乾後メタノール固定 PAS 染色では陽性所見は明瞭に観察されるが、核内構造が不明瞭になるため

Table 1-1 Cases of *Giardia lamblia* reported in the Japanese literature

Year	Author	Age (Yr)	Sex	Material	Staining	Chief complaints	Travel record	Factor	Past Medical History	Clinical diagnosis	Literature
2010	Suzuki et al.	88	F	Stool	—	Facial edema, Difficulty in swallowing, Shoetness of breath	—	—	—	Eosinophil leukemia	Parasitology International, 2010, 59, 487-489
2010	Yonemitsu et al.	72	F	Bile	—	Liver cyst	—	Spring water	—	Liver cyst	Clinical Parasitology 2010, 20, 93-95
2011	Nagamine et al.	72	M	Bile	—	Muscle pain in the limbs	None	Using cow dung as compost	Angina pectoris	Suspected gallbladder cancer	The Japanese Journal of Gastroenterology 2011, 108 (2), 275-279
2011	Shimada et al.	44	M	—	—	—	None	Unknown	AIDS	—	Jichi Medical University Journal 2011, 34, 141-148
2011	Yamaguchi et al.	71	M	Stool	—	Suspected as having <i>Schistosoma japonicum</i> infection	None	Unknown	—	Entamoeba histolytica, Giardiasis	Clinical Parasitology 2011, 21, 46-49
2011	Suzuki	88	F	Stool	—	Facial edema	—	Unknown	—	Eosinophil leukemia	Clinical Parasitology 2011, 21, 12-15
2011	Shirakawa et al.	61	M	Pancreatic cyst fluid	Giemsa	Epigastric pain	Korea (4 years ago)	Unknown	Cerebral bleeding, Acute alcohol-induced pancreatitis	Acute alcohol-induced pancreatitis	Endoscopia Digestiva, 2011, 23, 1436-1440
2011	Hirose et al.	78	M	Bile	Gram	Malaise, Slight fever	—	—	—	Acute abdominal	Takamatsu Municipal Hospital Journal, 26, 49-51
2012	Matsumura et al.	76	F	Stool	—	Loss of appetite, Walking difficulty, Back pain	—	—	—	Pyogenic spondylitis	Clinical Parasitology 2012, 23, 86-89
2013	Kudo et al.	60	F	Intestinal lavage fluid	Giemsa	Diarrhea	Southeast Asia (2011)	Local water	Apendicitis, Cholecystitis, Ovarian cystoma	Anaphylactic enteritis syndrome	Progress of Digestive Endoscopy 2013, 83 (1), 182-183
2013	Kawahara et al.	53	F	Pancreatic juice, Bile	—	Imaging abnormality	None	—	Thyroid adenoma	Gallbladder polyp	Journal of Japan Biliary Association 2013, 27 (2), 226-231
2013	Teraoka et al.	60 s	F	Stool	Gram	Diarrhea, Abdominal pain	None	—	—	Infectious gastroenteritis	Hiroshima Journal of Medical Laboratory Technology, 2013, 2, 22-25
2013	Matsumura et al.	34	M	Stool	—	Abdominal pain, Nausea	—	—	—	Constipation	Clinical Parasitology 2013, 24, 15-17
2015	Omura et al.	60 s	M	Pancreatic juice, Bile	Gram, Papanicolaou, Giemsa	Liver disorder of unknown origin	Guam	—	Myocardial infarction	Suspected pancreatic cancer	Hiroshima Journal of Medical Laboratory Technology 2015, 4, 38-42

Table 1-2 Cases of *Giardia lamblia* reported in the Japanese literature

Year	Author	Age (Yr)	Sex	Material	Staining	Chief complaints	Travel record	Factor	Past Medical History	Clinical diagnosis	Literature
2015	Kobayashi et al.	43	M	Irrigation water	Giemsa	Generalized malaise, Fever, Pain in the right rib I20	Pakistan	—	Liver disorder	Liver abscess	Gastroenterological Endoscopy 2015, 57 (2), 165-169
2015	Ogata et al.	79	M	Bile	—	Epigastric pain, Fever	None	—	—	Acute cholangitis	The Journal of the Japanese Society of Clinical Cytology, Kyusyu Branch, 2015, 46, 83-86
2015	Kadoya	44	M	Intestinal juice	—	Bloody stool	Thailand (a month ago)	—	—	Enteritis	The Ehime Journal of Medical Technology, 2015, 34, 81-84
〃	〃	35	M	Intestinal juice	—	Pain in the right rib cage, Fever	Singapore	—	Liver abscess	Diverticulitis, Cholecystitis	〃
2017	Kashima et al.	58	M	Stool	—	Watery stool, Lower abdominal pain	—	Raw meat	—	Infectious enteritis	Clinical Parasitology 2017, 28, 87-89
2017	Araki et al.	70	M	Biliary scraping preparation, biopsy	Giemsa, HE	Upper abdominal pain, Fever	—	—	—	Acute cholecystitis	Internal Medicine, 2017, 56, 1657-1662
2017	Miyajima et al.	72	F	Biopsy	HE	Bloody stool	—	—	—	Giardiasis	Journal of the Conference of Geriatric Gastroenterology, 2017, 19, 103-108
2018	Ishii et al.	89	F	—	—	Liver disorder	—	Well water	—	Acute cholangitis	Journal of Veterinary Medicine 71 (4), 269-271, 2018-04
〃	〃	93	F	—	—	—	—	Well water	—	Acute cholangitis	〃
2018	Kawai et al.	75	M	Pancreatic juice	—	Vomiting, Epigastric pain	—	—	—	Acute pancreatitis	Clinical Parasitology 2018, 29, 33-36
2019	Nakao et al.	50 s	M	Stool	Gram	Chronic diarrhea	30 years ago	—	—	Ulcerous cholanaitis	Medical Journal of Japanese Red Cross Wakayama Medical Center 2019, 36, 41-45
〃	〃	40 s	M	Stool	Gram	Anuria, Diarrhea	None	—	—	Acute kidney failure	〃
2019	Sakamoto et al.	40	M	Stool	—	Chronic diarrhea	—	—	—	AIDS	Clinical Parasitology 2019, 30, 31-33
2020	Present case	90 s	F	Bile	Giemsa, PAS	Epigastric pain, Anorexia	None	Unknown	Bile duct stone	Bile duct carcinoma	

細胞の詳細な観察には適していないとされる⁹⁾。しかし、今回のように乾燥後メタノール固定処理を行うことで、ランブル鞭毛虫の特徴的な形態は明瞭に認識することができた。胆汁材料に Giemsa 染色や風乾後メタノール固定 PAS 染色を行っていない施設も多いと思われるが、体腔液と同様な認識でこれらの染色標本作製することで、得られる情報は増えると考えられる。また、Varma らは、過去にランブル鞭毛虫が検出された 12 例の検体のうち、組織標本においても虫体を検出したものは 5 例であったと報告しており¹⁰⁾、組織標本では虫体を認識することが困難な場合が多く、詳細な細胞形態を観察できる細胞診の利用は消化器疾患のスクリーニングにおいてより有用であると思われる。

本例は、胆管癌が疑われたことで ERCP が行われ、ランブル鞭毛虫の検出に至ったが、このほかにも原因不明の胆嚢炎や腸炎など、特に高齢者の消化器疾患においてはランブル鞭毛虫の寄生虫感染も考慮して検索を行い、原因究明に努めるべきである。また、これらの診断をより確実にするために固定方法・染色方法を工夫、改善した細胞診の併用が望ましいと思われた。

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 59 回日本臨床細胞学会秋期大会にて発表した。

謝辞 本稿の執筆にあたりご協力いただいた当院消化器内科の教授長田太郎先生、大川博基先生に深謝いたします。

Abstract

Background : Giardiasis is an infection caused by the protozoan *Giardia lamblia*, which parasitizes the gastrointestinal and biliary systems. Herein, we report a case in which *Giardia lamblia* was detected in an endoscopically collected bile cytology specimen.

Case : The patient was a woman in her 90 s who visited our hospital with the chief complaints of chest tightness, pain, and loss of appetite. Abdominal computed tomography showed abnormal shadows in the bile duct. Duodenal ulcer and gastrointestinal bleeding were also seen. After the ulcer healed, we performed a biopsy at the site of the hilar bile duct stricture and collected specimens of bile. Bile cytology specimens stained with Giemsa and PAS clearly showed the characteristic tropho-

zoites of *Giardia lamblia*, with multiple flagella and 2 nuclei.

Conclusion : Giardiasis is not frequently reported in Japan. However, it should be noted that the number of infected elderly people in Japan who have never traveled abroad is increasing. In this case reported herein, the parasite was not observed in Papanicolaou-stained specimens, because the sample came off during staining. However, we routinely perform Giemsa staining and PAS staining after air-drying the specimens, which is associated with a lower likelihood of less cell detachment and higher likelihood of retention of the characteristic morphology. In order to avoid overlooking parasitic infections, it is desirable to use not only tissue biopsy but also cytology with well-designed sample processing.

文 献

- 1) 吉田幸雄, 有蘭直樹. 図説 人体寄生原虫学 (改訂 9 版). 南山堂, 東京, 2016, 46-49.
- 2) 大西健児. ランブル鞭毛虫症 (ジアルジア症). *G. I Research* 2006 ; 14 (4) : 15-18.
- 3) 月舘説子. 小児の感染症 [II] ⑩ランブル鞭毛虫症. *小児科臨床* 1999 ; 4 : 687-689.
- 4) 高橋索真, 稲葉友己, 安藤 翠・ほか. 感染性十二指腸炎 ランブル鞭毛虫症. *胃と腸* 2019 ; 54 : 1648-1651.
- 5) 国立感染症研究所. 発生動向調査年別報告数一覧. 全数把握一五類感染症 (全数). <https://www.niid.go.jp/niid/ja/> (2021.3.21)
- 6) 河野敦子. 経口腸管洗浄液を用いたランブル鞭毛虫感染率の検討. *日本消化器学会雑誌* 2008 ; 105 : 1605-1611.
- 7) Carter, J. E., Nelson, J. J., Eves, M., et al. *Giardia lamblia* Infection Diagnosed by Endoscopic Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration. *Diagnostic Cytopathology* 2007 ; 35 : 363-365.
- 8) Mitchell, M. C., Bradford, M. C., Kapur, U., et al. *Giardia lamblia* Trophozoites in an Ultrasound-Guided Fine-Needle Aspiration of Pancreatic Mucinous Neoplasm. *Diagnostic Cytopathology* 2010 ; 39 : 352-353.
- 9) 西 国広. 細胞診のすすめ方 (第 4 版). 松波硝子工業, 大阪, 2019, 10-21.
- 10) Varma, D., Jain, S., Khurana, N. Role of gastric brush cytology in the diagnosis of Giardiasis. *Journal of Cytology* 2008 ; 25 : 55-57.

術中腹水および捺印細胞診が診断の一助となった 進行子宮体部小細胞神経内分泌癌の1例

種田 積子¹⁾ 金室 俊子²⁾ 野並 裕司²⁾ 山本 智子¹⁾
田畑 務³⁾ 長嶋 洋治¹⁾

東京女子医科大学病理診断科¹⁾, 同 中央検査部²⁾, 同 産婦人科³⁾

背景：子宮体部原発の小細胞神経内分泌癌は、その悪性度の高さから早期の正確な診断が重要であり、細胞学的には細胞接着性や核所見が重要である。

症例：70歳、女性。画像診断で子宮体癌が疑われていたが、術前組織・細胞診断が行えず、術中迅速組織診断・細胞診断が行われた。腹膜播種の迅速組織診では悪性紡錘細胞腫瘍の所見を呈し肉腫も鑑別対象となったが、術中の腹水および後腹膜病変の捺印細胞診では、核のごま塩様クロマチン所見と細胞の相互接着性から上皮性腫瘍が疑われた。摘出材料の永久標本では免疫組織学的検討により、小細胞神経内分泌癌と診断された。

結論：小細胞神経内分泌癌では紡錘細胞腫瘍の形態を示すこともあり、凍結切片での診断が難渋する場合もあるが、細胞診標本での細胞観察が診断の一助になると考えられる。

Key words : Uterine corpus, Cytology, Small cell neuroendocrine carcinoma, Ascites, Malignant spindle cell tumor

I. 緒 言

子宮体部原発の小細胞神経内分泌癌 (small cell neuroendocrine carcinoma : SCNEC) は、子宮体癌全体の約 0.3% と非常にまれな疾患である¹⁾。その悪性度の高さと進行の早さから、早期の正確な診断が治療選択と予後改善に重要

である。今回、われわれは画像精査から子宮体癌が疑われ、術中腹水および捺印細胞診が診断の一助となった SCNEC の 1 例を経験したので報告する。

II. 症 例

症 例：70歳、女性。0妊0産。既往歴・家族歴ともに特記事項なし。

現病歴：血尿を主訴に近医泌尿器科を受診したところ、MRI 画像上、子宮底部に造影効果を伴い拡散強調画像で高信号を呈する 53×65 mm 大の充実性腫瘍と、S 状結腸漿膜表面に播種が疑われ、子宮体癌の疑いで当産婦人科に紹介となった。受診時の血液検査値では、CEA は基準値内で、NSE 184 ng/ml (正常値 16.3 以下) と CA125 54 U/ml (正常値 35 以下) が高値を示した。術前の子宮頸部細胞診は NILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy)、内膜細胞診と組織診は内子宮口が閉鎖していたため実施できなかったが、当院で施行された造影 CT 画像でも、子宮

Advanced small cell neuroendocrine carcinoma of the uterus suspected from intraoperative cytology—A case report—

Sekiko TANEDA¹⁾, M. D., Toshiko KANAMURO²⁾, C. T., J. S. C., Yuji NONAMI²⁾, C. T., J. S. C., Tomoko YAMAMOTO¹⁾, M. D., Tsutomu TABATA³⁾, M. D., Yoji NAGASHIMA¹⁾, M. D.

¹⁾Department of Surgical Pathology, ²⁾Department of Central Clinical Laboratory, ³⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Tokyo Women's Medical University

論文別刷請求先 〒162-0054 東京都新宿区河田町 8 の 1 東京女子医科大学病理診断科 種田積子

令和 3 年 7 月 29 日受付

令和 3 年 11 月 17 日受理



Fig. 1 Clinical imaging findings. Enhanced computed tomography confirmed a mass (arrow) on the right side of the uterine fundus with possible myometrial invasion. There was fluid accumulation within the uterine cavity.

底部寄り右側に筋層浸潤を疑う腫瘍と、腹膜播種が疑われた。子宮内腔には液体の貯留がみられた (Fig. 1)。単純子宮全摘術、両側付属器切除、大網部分切除、S 状結腸表面腹膜切除が施行された。開腹所見で、S 状結腸と大網に腹膜播種および少量の腹水が認められた。腹膜播種の術中迅速組織検体では、紡錘形細胞が密に増殖し、悪性の紡錘細胞腫瘍の所見を呈していた。一方で、術中腹水および腹膜播種の捺印細胞診では上皮性悪性腫瘍が疑われる所見であった。摘出材料において SCNEC と診断された。

手術時、肉眼的に明らかな遺残病変はなかったものの、術後 2 週間での血液検査では、CA125 39 U/ml, NSE 111 ng/ml と依然高値であり、エトポシド+シスプラチン療法が追加された。術後 5 週目には CA125 23 U/ml, NSE 14.5 ng/ml と著明に低下し、治療が奏功していると判断できたが、本人が best supportive care を希望し化学療法は終了となった。終了後 4 週目には CA125 29 U/ml, NSE も 406 ng/ml と高値を呈している。

III. 細胞所見

術中迅速診断時の腹膜播種の捺印細胞診では、血性背景に、細胞接着性が比較的保たれた紡錘形の細胞が孤立性あるいは不規則重積性の集塊を形成して認められた (Fig. 2a)。核クロマチンは細顆粒状、ごま塩状で均等分布していた (Fig. 2a inset)。腹水細胞診では、血性背景に、核腫大とクロマチン増量を示す N/C 比の高い小型細胞が集塊状あるいは一部緩い結合性の平面的な集塊で多数出現し、陽性 (positive) の診断であった (Fig. 2b)。N/C 比は高く、

核クロマチンは細顆粒状、ごま塩状に増量し (Fig. 2b inset)、核の相互圧排像もみられた。PAS 反応で細胞質内に粘液は認めなかった。

IV. 病理組織所見

腹膜播種の迅速組織検体では、紡錘形腫瘍細胞が密に増殖していた (Fig. 2c)。凝固壊死の存在と、分裂像が散見される点から悪性が示唆されたが、細胞の相互接着性や核所見の評価は凍結切片では判断が難しく (Fig. 2d)、悪性の紡錘細胞腫瘍で、その形態からは分化度の低い癌や平滑筋肉腫、子宮内膜間質肉腫などが鑑別に挙げられた。

手術検体では、子宮体部に 65×55×44 mm 大の病変がみられた (Fig. 3a)。腫瘍断面は灰白色充実性で、出血や壊死を伴い子宮筋層に浸潤していた (Fig. 3b)。嚢胞形成はなく、子宮頸部には明らかな腫瘍病変は認めなかった。組織学的には、病変では壊死や出血が目立ち、N/C の高い楕円形から細長い核を有する紡錘形の腫瘍細胞が充実性から策状に増殖していた (Fig. 3c)。核分裂像が多く (約 10 個</p>
</div>
<div data-bbox="660 726 781 740" data-label="Section-Header>
<h3>V. 考 察</h3>
</div>
<div data-bbox="518 762 926 928" data-label="Text>
<p>女性生殖器原発の神経内分泌癌は主に子宮頸部に観察され、子宮内膜は発生頻度が低い。子宮内膜の高悪性度神経内分泌癌は組織学的に、小細胞神経内分泌癌 (SCNEC) と大細胞神経内分泌癌 (large cell neuroendocrine carcinoma: LCNEC) に分類されるが、大半は SCNEC である²⁾。約 7 割が既に進行した FIGO ステージ (ステージ III および IV) で発見され、それらは全生存期間が有意に低い³⁾。また、本例のような他の組織型を含まない純型 SCNEC では、FIGO 病期が進行した症例 (ステージ III および IV) の割合

</div>

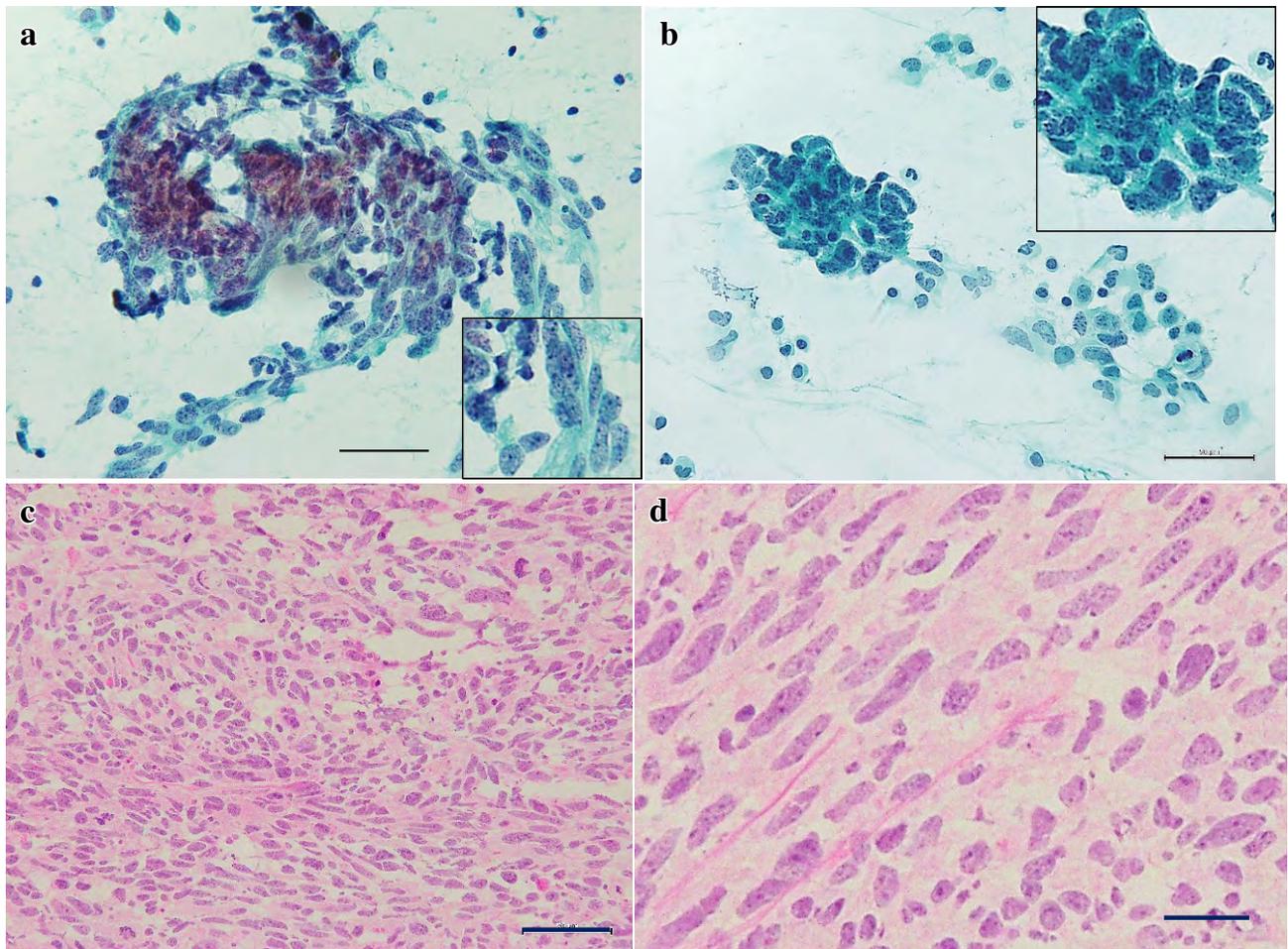


Fig. 2 Cytological (a, b) and histological findings (c, d) of the tumor cells.

(a) Stamp cytology for peritoneal dissemination demonstrated spindle-shaped cells in solitary or loosely arranged clusters, with preserved cell adhesion. Nuclei showed dense, fine granular chromatin (salt-and-pepper appearance; inset) (Papanicolaou staining; $\times 200$, inset, $\times 400$). (b) Ascitic fluid cytology revealed small cells with scant cytoplasm arranged singly as well as in clusters. The nuclei were hyperchromatic and oval, with finely granular chromatin (salt-and-pepper appearance; inset) (Papanicolaou staining; $\times 200$, inset, $\times 400$). Both scale bars represent $50 \mu\text{m}$. (c) HE staining of intraoperative frozen sections prepared from the peritoneal dissemination showed proliferation of spindle-shaped cells with scattered mitotic figures. (d) The salt-and-pepper appearance of the nuclear chromatin and cell-to-cell adhesion were not clearly observed in the specimen (HE staining). Scale bars represent $50 \mu\text{m}$ (c) and $10 \mu\text{m}$ (d).

が高く、混合タイプの症例に比べて有意に予後が悪く、手術での完全切除が重要な予後因子であると報告されている³⁾。

SCNECの診断において、細胞診は組織診と並び重要な位置を占めている。それはその細胞学的形態が、増加したごま塩様クロマチンを含むN/C比のきわめて高い楕円形ないし多角形の裸核状の核がみられ、その結合性はゆるいものの、配列の一部は核の相互圧排像を示すという、特徴的な所見を呈するためであり、本例でも診断の一助となった。捺印細胞診は、採取した病変部組織の断面をスライドガラスに押し付けて、貼り付いた細胞を観察する手法で、一般に、術前診断ができなかった場合、術中迅速診断とし

て行われることが多い。組織構築を反映した標本となるため、組織構造が推定でき、分化度評価を含めた組織診断的な評価が可能で、良悪の判定がしやすいとされるが、細胞結合性の強い腫瘍では、細胞がほとんど接着しない。一方で、細胞結合性の弱い腫瘍は集塊状に出現しやすく、細胞の核形不整や核クロマチンなどを含めて慎重に判断する必要がある⁴⁾。

本例は内子宮口が閉鎖していたため術前に内膜細胞・組織採取ができず、術中に提出された腹膜播種の迅速組織診と捺印細胞診および腹水細胞診が、本患者にとって最初の病理検体であった。術前内膜生検が困難であったことから、CEA, CA19-9, CA125のほかに、SCC, NSEの腫瘍

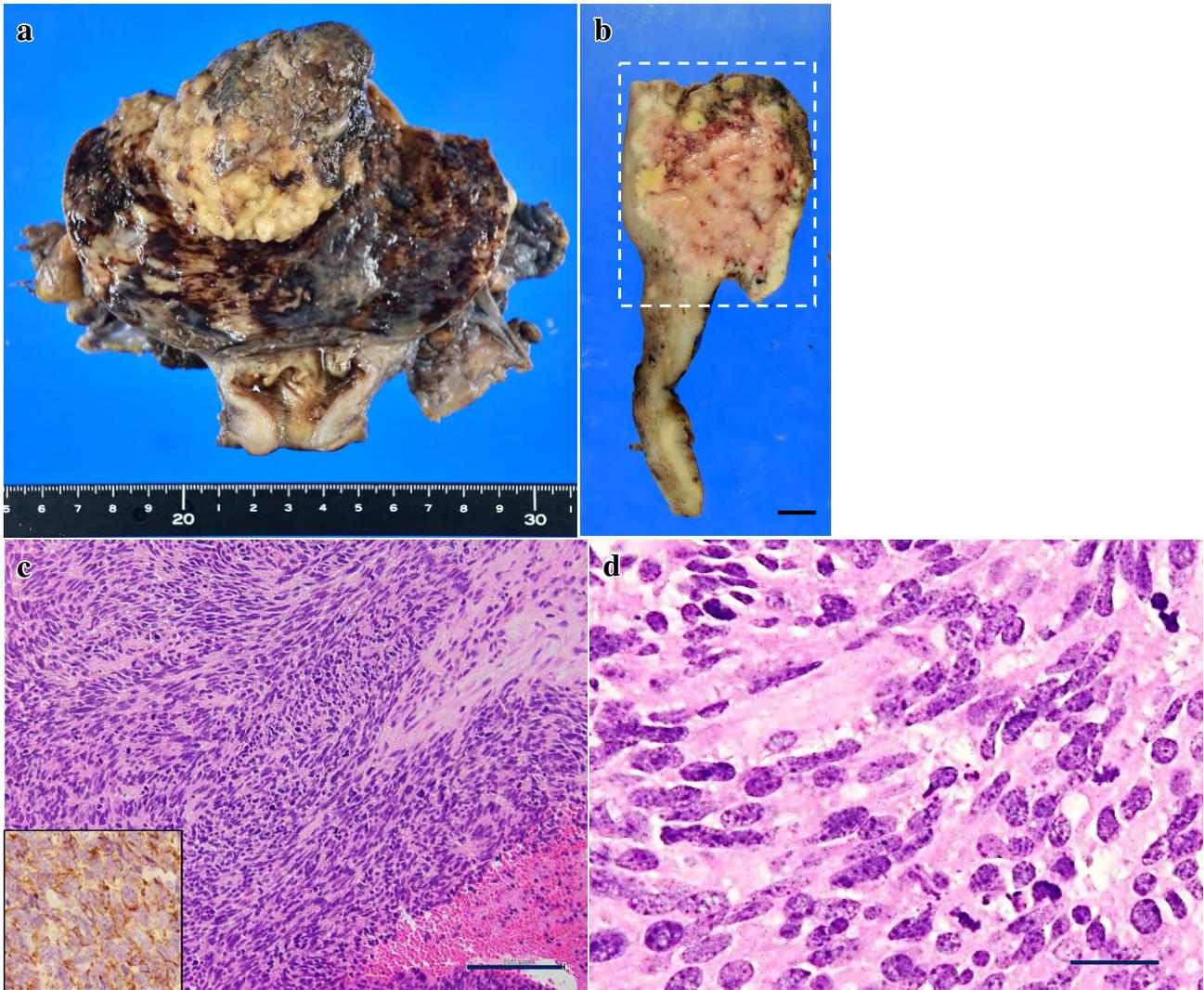


Fig. 3 Macroscopic (a, b) and microscopic features (c, d) of a tumor in the uterine corpus.

(a) The resected uterus had a large tumor with a pronounced necrotic tendency occupying the uterine cavity. (b) The cut-surface (vertical axis) is shown. The surface in the dotted rectangle indicates the tumor lesion. The tumor cells were found to infiltrate the muscle layer. No tumor lesions were found in the cervix. Scale bar represents 1 cm. (c) HE staining of the tumor lesion demonstrated small malignant cells arranged in diffuse sheets, with necrosis and hemorrhage. (Inset) These malignant cells showed positive immunohistochemical staining for chromogranin A ($\times 200$). (d) The tumor consisted of oval or spindle-shaped cells with a high nuclear/cytoplasmic ratio. The nuclei showed finely dispersed (salt-and-pepper appearance) chromatin. Nucleoli were inconspicuous or absent (HE staining). Scale bars represent 100 μm (c) and 10 μm (d).

マーカーの測定が行われ、NSE や CA125 の上昇もあり、臨床的には癌が疑われていた。迅速組織診断では悪性の紡錘細胞腫瘍の所見で、鑑別疾患として、NEC や分化の悪い腺癌あるいは扁平上皮癌に加え、平滑筋肉腫や子宮内膜間質肉腫などが挙げられた。このような幅広い鑑別疾患から SCNEC に絞りきれなかった理由として、迅速時の凍結切片では、密に増加している紡錘形腫瘍細胞の細胞相互の接着性の判定が難しく、また、ごま塩様構造などの核所見が検出しにくいことが考えられた。一方で、同時に提出された腫瘍の捺印細胞診と腹水細胞診では、両方で細胞相互の

接着性や核のごま塩様構造が認められた。それにもかかわらず SCNEC の確定に至らなかったのは、出現した細胞集塊において、子宮内膜間質肉腫や平滑筋肉腫、分化の悪い腺癌や扁平上皮癌など他の子宮体部原発腫瘍でみられる細胞学的な類似点があるためであった。検体採取方法によらず、癌では細胞結合性を示し、一般に、腺癌での細胞集塊は乳頭状ないし腺腔構造を伴い、腫瘍細胞の核は偏在傾向を示し、核小体を有する。扁平上皮癌では、比較的豊富な細胞質と細胞質境界を伴った流れ構築があり、角化を伴うこともある²⁾。いずれも分化が悪いと N/C 比の増大とともに

に細胞異型が強まり、これらの特徴が不明確となるため、鑑別が難しくなるが、SCNECのごま塩状の核所見は、鑑別に有用と思われる。また、典型的な平滑筋肉腫の捺印や穿刺吸引での細胞像は、葉巻型の核と豊富な細胞質を有する紡錘形の細胞である⁵⁾。低悪性度子宮内膜間質肉腫では、紡錘形細胞が中等度から顕著な細胞細胞密度を示し、核は円形から卵形で、微細なクロマチンをもつ⁶⁾。高悪性度子宮内膜間質肉腫では、わずかにささくれ立った薄い細胞質をもつ楕円形の細胞が小集塊、あるいは単細胞性に認められ、核には微細クロマチンと目立たない小さな核小体がある⁵⁾。いずれの肉腫も結合性に欠ける特徴がみられるが、本例では腹水、捺印細胞診ともに、細胞相互の接着性が保たれており、核所見を含めるとSCNECが推定可能と思われた。

ただし、細胞相互の接着性に関しては、肉腫由来細胞が体腔液中に存在する場合には、組織切片にみられる特徴的な外観を失い、転移性癌や中皮細胞を模倣した上皮性の形態をとる可能性が報告されている⁷⁻⁹⁾。この形態変化は、体腔液の浸透圧が自由に浮遊する腫瘍細胞にかかることが原因と考えられるため⁵⁾、体腔液中の肉腫の診断は必ずしも容易ではなく、注意が必要である。

神経内分泌性腫瘍は、形態上分化傾向に乏しく、核が円形から紡錘形まで比較的幅広い形態像をとるため、上皮性、非上皮性の判断が難しい場合もある¹⁰⁾。このため特に術中迅速診断時には、詳細な細胞所見が観察しにくい凍結切片に加え、捺印細胞診などを加えることで、核所見を含む細胞像の詳細な把握が可能となる。また、最終診断には免疫組織学的に神経内分泌マーカーなどの証明が必須になるため、迅速診断時の免疫染色は診断の精度を高めると考えられるが、時間や人員が限られた中で実施するのは必ずしも容易ではない。一方、生検や手術による組織検体が得られない場合には、細胞診検体のみでの診断をせざるをえない場合がある。このような場合には、前述のように核所見を含めた詳細な細胞像の知識と観察が必要である。さらに、可能であれば、細胞診検体での免疫染色を試みることも有用と考えられる。

術前の細胞・組織評価が行えず、腹水および捺印細胞診が診断の一助となり、子宮体部SCNECと診断された1例について、細胞学的特徴とともに考察した。SCNECと他の子宮体部原発腫瘍の細胞形態学的相違の理解に加え、体腔液中の肉腫細胞は上皮の特徴と凝集性を示す可能性があるため、より慎重な細胞観察を行うことが重要である。

筆者らは開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Background : We report a case of small cell neuroendocrine cell carcinoma (SCNEC) of the uterine corpus in which intraoperative cytology contributed to the diagnosis.

Case : Imaging findings suggested uterine cancer ; however, preoperative histological diagnosis could not be made because of cervical stenosis. Intraoperative frozen section diagnosis was malignant spindle-cell tumor, based on the cell shape and presence of mitotic figures, whereas intraoperative ascites and stamp cytology suggested neuroendocrine carcinoma, based on the salt-and-pepper pattern of the nuclear chromatin with cell-to-cell adhesion. On the basis of the histological and immunohistological findings, we made the final diagnosis of SCNEC.

Conclusion : Herein, we describe the cytologic features of SCNEC and its differential diagnosis.

文 献

- 1) 土田弘次, 山内盛正, 吉田桂子・ほか. 子宮体部原発の小細胞神経内分泌癌の一例. 滋賀医学検査 2017 ; 7 : 13-16.
- 2) Huntsman, D. G., Clement, P. B., Gilks, C. B., et al. Small-cell carcinoma of the endometrium. A clinicopathological study of sixteen cases. *Am J Surg Pathol* 1994 ; 18 : 364-375.
- 3) Matsumoto, H., Shimokawa, M., Nasu, K., et al. Clinicopathologic Features, Treatment, Prognosis and Prognostic Factors of Neuroendocrine Carcinoma of the Endometrium : A Retrospective Analysis of 42 Cases from the Kansai Clinical Oncology Group/Intergroup Study in Japan. *J Gynecol Oncol* 2019 ; 30 (6) : e103. doi : 10.3802/jgo.2019.30.e103.
- 4) 岡田信也. 臨床現場に役立つ呼吸器領域細胞診における重要ポイント. 昭和学会誌 2017 ; 77 : 8-15.
- 5) Ginter, P. S., Pirog, E. C., Hoda, R. S. High grade endometrial stromal sarcoma on ThinPrep. *Diagnostic Pathol* 2015 ; 43 : 756-762.
- 6) Policarpio-Nicolas, M. L., Cathro, H. P., Kerr, S. E., et al. Cytomorphologic features of low-grade endometrial stromal sarcoma. *Am J Clin Pathol* 2007 ; 128 : 265-271.
- 7) Chen, A. L., Janko, E., Pitman, M. B., et al. Clinical, cytologic, and immunohistochemical features of sarcomas involving body cavity fluids. *Cancer Cytopathol* 2019 ; 127 : 778-784.
- 8) Raymond, S. L. T., Au, K., Fu, R., et al. Metastatic genitourinary cancer diagnosed by body fluid cytology : clinicopathologic and cytomorphologic correlation. *J Am Soc Cytopathol* 2017 ; 6 : 45-58.
- 9) Lim, B. J., Choi, S. Y., Kang, D. Y., et al. Peritoneal Washing Cytology of Disseminated Low Grade Endometrial Stromal Sarcoma. *Acta Cytol* 2009 ; 53 : 587-590.
- 10) Hiroshima, K., Iyoda, A., Shida, T., et al. Distinction of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma from small cell lung carcinoma : a morphological, immunohistochemical, and molecular analysis. *Mod Pathol* 2006 ; 19 : 1358-1368.

〈特集〉 次世代の甲状腺細胞診

特集によせて

甲状腺細胞診は穿刺吸引細胞診の導入・普及とともにその有用性がさらに認識されるようになって久しい。今日では治療開始前や経過観察中に行われる穿刺吸引細胞診による判定内容は確定診断として扱われている。穿刺吸引細胞診検体がLBC検体として処理されれば展開は多岐になるであろうことは想像に難しくない。甲状腺細胞診のこれまでの経緯を踏まえつつ、いろいろな側面からの将来像を描くことが本特集の趣旨である。本特集の5編の論文は、第62回日本臨床細胞学会総会春期大会（2021年6月、幕張メッセ国際会議場+Web開催）にて、同タイトルのシンポジウムとして取りあげたものを中心にまとめた。なお、本企画は、前年の第61回同学会（2020年、Web開催）のシンポジウム「甲状腺細胞診—さらなる発展へ向けての展望—」とセットで構想したものである。その概要は、「日本臨床細胞学会雑誌」第60巻第3号に、〈特集〉として掲載されているのであわせて御覧いただければ幸いである。

坂本穆彦（大森赤十字病院検査部）

甲状腺濾胞性病変の穿刺吸引細胞診

——国際動向とわが国におけるとりくみ——

鳥屋 城男¹⁾ 加藤 良平¹⁾ 天野 高志²⁾ 藤澤 俊道²⁾

田村 恵²⁾ 伊藤 公一³⁾

伊藤病院病理診断科¹⁾, 同 臨床検査室²⁾, 同 外科³⁾

甲状腺細胞診報告様式としては、①パパニコロウ（クラス）分類、②パパニコロウ協会ガイドライン、③甲状腺結節取扱い診療ガイドライン、④甲状腺細胞診ベセスダシステム、⑤甲状腺癌取扱い規約などがある。われわれは1997年からパパニコロウ協会ガイドラインを改変した報告様式を用いてきた。その報告様式では、濾胞性腫瘍が疑われる“良悪判定困難”のカテゴリーを、さらに「favor benign：良性の可能性が高い」、 「borderline：良性・悪性の境界病変」、 「favor malignant：悪性の可能性が高い」の3つに細分類した。2006年と2018年に良悪判定困難とされ手術された症例（計387例）のうち、組織診断で濾胞癌と診断された割合は、favor benignがそれぞれ11%と22%、borderlineでは50%と26%、favor malignantでは50%と34%だった。この結果から、甲状腺穿刺吸引細胞診において、濾胞性（腫瘍）病変の良悪性に関する細胞形態学的な評価法の導入は確率論的には有用性があると思われる。種々の分子生物学的手法（免疫染色その他）や遺伝子検査などを積極的に併用することで精度を上げていくことが期待される。

Key words : Thyroid, Fine-needle aspiration, Reporting system, Follicular lesion, Review

I. はじめに

現在の甲状腺結節の術前診断では、超音波検査と穿刺吸引細胞診はゴールドスタンダードになっている。甲状腺における穿刺吸引細胞診が他臓器におけるものよりも有用である理由として、甲状腺の解剖学的位置によりエコー下穿刺が容易に行えること、さらに甲状腺癌の90%以上を占

める乳頭癌の診断が核所見のみに規定されていることなどが挙げられる。他方、濾胞性腫瘍の診断に関しては、腫瘍組織や細胞形態の異型性が乏しくても転移することが知られてきた。つまり、形態学的所見と臨床像に乖離がみられるのである。このことから、濾胞性腫瘍の良悪性診断が、腫瘍被膜部の浸潤像（血管浸潤像、被膜浸潤像）の有無によるとされているため、術前細胞診による悪性評価は困難であることが通説となっている。

本稿では、日本における甲状腺細胞診の報告様式の変遷を解説し、また濾胞性腫瘍診断における細胞診断の有用性についても触れていくこととする。濾胞性病変の細胞学的診断の可能性について解説していくこととする。

II. 甲状腺細胞診の報告様式

日本の甲状腺細胞診で用いられてきた報告様式を年度順に表にした（Table 1）。著者（鳥屋）が甲状腺穿刺吸引細胞診を始めたころは、まだ明確な判定基準がなく、婦人科

Fine needle aspiration cytology of thyroid follicular lesions

——International trends and Japanese trials——

Kunio TORIYA¹⁾, M. D., Ryohei KATO¹⁾, M. D., Takashi AMANO²⁾, M. T., Toshimichi FUJISAWA²⁾, C. T., J. S. C., Megumi TAMURA²⁾, C. T., J. S. C., Koichi ITO³⁾, M. D.

¹⁾Department of Pathology, ²⁾Department of Clinical Laboratory, ³⁾Department of Surgery, Ito Hospital

論文別刷請求先 〒150-8308 東京都渋谷区神宮前4の3の6 伊藤病院病理診断科 加藤良平
令和3年9月8日受付
令和4年1月6日受理

Table 1 Transition of reporting system for thyroid fine-needle aspiration cytology

Year	Reporting System for Cytology
1954	Papanicolaou classification
1996	Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology (GPSC)
1997	Modified GPSC system in Ito Hospital
2008	The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (BSRTC)
2013	The Guidelines of the Japan Thyroid Association 2013
2015	General Rules for the Description of Thyroid Cancer (7 th edition)

Table 2 Papanicolaou classification (1954)

Classification	Cytological Diagnosis
Class I	Absence of atypical cells or abnormal cells
Class II	Atypical cytology, but no evidence of malignancy
Class III	Cytology suggestive of, but not conclusive for malignancy
Class IV	Cytology strongly suggestive of malignancy
Class V	Cytology conclusive for malignancy

Table 3 Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology (GPSC), Modified GPSC system in Ito Hospital and the Guidelines of the Japan Thyroid Association 2013

Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology (GPSC)	Modified GPSC system in Ito Hospital	The Guidelines of the Japan Thyroid Association 2013
Adequate/Inadequate Specimen	Inadequate	Inadequate
Benign non-neoplastic lesion	Benign	Normal or benign
Cellular follicular lesion	Undetermined malignant potential	Undetermined malignant potential
1) Cellular follicular lesion	Favor benign	A group : Suspicious for follicular neoplasm
Favor hyperplastic	Borderline	A-1 : favor benign
2) Follicular neoplasm	Favor malignant	A-2 : borderline
Favor benign		A-3 : favor malignant
Favor malignant		B : Suspicious for non-follicular neoplasm
Hurthle cell neoplasm	Suspicious for malignancy	Suspicious for malignancy
Malignant	Malignant	Malignant

で用いられたパパニコロウ (クラス) 分類を用いていた (Table 2). このパパニコロウ (クラス) 分類は, 現在も臓器横断的 (種々の臓器) な細胞評価法として, 婦人科領域のみならず多くの臓器の細胞診断に使用されているが, 婦人科領域を含めて現在では推奨されていない. その後, 細胞診断学の進歩につれて, 精度や質が向上し, 細胞診でも異型性に対する良悪性の判定 (パパニコロウ (クラス) 分類) のみならず, 一歩進んで推定診断や悪性度まで言及できるようになった.

そんな時代背景の中で, 1996 年米国のパパニコロウ協会が, これまでない甲状腺細胞診に特化したパパニコロウ協会ガイドライン (Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology : 以下 GPSC) を発表した (Table 3)¹⁾. この GPSC の最も大きな特徴は, 濾胞性腫瘍と診断する際に

favor benign (良性の可能性が高い) と favor malignant (悪性の可能性が高い) のオプションが選択できることにしたことだろう. この GPSC が出版された 1 年後に, 著者 (鳥屋) は GPSC を改変した細胞診断報告様式を作成し (伊藤病院方式), これを基準とした穿刺吸引細胞診を行ってきた (Table 3)²⁾. すなわち, 伊藤病院における術前細胞診では, 「鑑別困難」のカテゴリーを favor benign (良性の可能性が高い), borderline (良性・悪性の境界病変), favor malignant (悪性の可能性が高い) に 3 つに細分類している. 2013 年に刊行された甲状腺結節取扱い診療ガイドライン (甲状腺学会編) では, 甲状腺結節に対する穿刺吸引細胞診の診断カテゴリーの作成が新たに行われた. この甲状腺結節取扱い診療ガイドラインは, GPSC を基本として, これに改変を加えたことである. 具体的には「鑑別困難」

Table 4 The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (BSRTC) and General Rules for the Description of Thyroid Cancer in Japan (7th edition)

The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (BSRTC)	General Rules for the Description of Thyroid Cancer (7 th edition)
Inadequate or unsatisfactory	Inadequate
	Cyst fluid
Benign	Benign
Atypia of undetermined significance (AUS) or follicular lesion of undetermined significance (FLUS)	Undetermined significance
Follicular neoplasia or suspicious for a follicular neoplasm	Follicular neoplasm
Suspicious for malignancy	Suspicious for malignancy
Malignant	Malignant

カテゴリーを、A群（濾胞性腫瘍が疑われる）とB群（濾胞性腫瘍以外が疑われる）の2群に分け、さらにA群は良性の可能性が高い（A-1群）、良性・悪性の境界病変（A-2群）、悪性の可能性が高い（A-3群）の3群に分けている（Table 3）³。

一方、2007年にメリーランド州ベセスダで、米国癌研究所が主催した「甲状腺穿刺吸引細胞診学術カンファレンス」が行われ、その成果をもとにして、2008年、甲状腺細胞診ベセスダシステム（The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: BSRTC）が発表された（Table 4）⁴。このBSRTCの重要な点は、これまでの鑑別困難を「意義不明」と「濾胞性腫瘍・濾胞性腫瘍疑い」の2つに分けたことで、特に「濾胞性腫瘍・濾胞性腫瘍疑い」のカテゴリーを独立させた意義は大きい、すなわち、治療法を選択（手術あるいは経過観察）がしやすくなったといえる。このBSRTC分類は米国で作成されたものであるが、国際的に標準となる分類とみなされ多くの国で採用されている。

本邦では、2005年に発刊された甲状腺癌取扱い規約第6版で、パパニコロウのクラス分類に代わる判定区分として、「正常あるいは良性」、「鑑別困難」、「悪性の疑い」、「悪性」という表記法が採用された。その後、甲状腺癌取扱い規約第7版（2015）では、前述のBSRTC分類を基本とした報告様式に改変することになった。なお、この甲状腺癌取扱い規約分類では、新たに「嚢胞」のカテゴリーが付加されている（Table 4）⁵。なお、甲状腺癌取扱い規約における細胞診報告様式は現在の第8版でも踏襲されている。

III. 甲状腺細胞診での濾胞性病変（腫瘍）の診断

消化管原発腫瘍の良悪性診断は、主として腫瘍組織の構造異型と細胞異型を評価することで行う（特に生検組織診断）。一方、内分泌臓器から発生する腫瘍（褐色細胞腫、消

化管や種々の臓器から発生する神経内分泌腫瘍など）では、腫瘍組織の異型性に乏しくても転移することが知られてきた。つまり、形態学的所見と臨床像に乖離がみられるのである。甲状腺の濾胞性腫瘍も他の内分泌腫瘍と同様で、構造異型や細胞異型で良悪性を判定することは困難とされ、悪性の診断は被膜浸潤像ないし血管浸潤像の有無に依存する。すなわち、術前の細胞診断が最も困難な分野ということが通説になっている。しかしながら、このような事実を理解したうえで、術前細胞診断での濾胞性病変の評価の有用性に言及したのが1996年のパパニコロウ協会ガイドライン（GPSC）分類であろう（Table 3）。GPSC分類ではcellular follicular lesion（富細胞性濾胞病変）を「cellular follicular lesion（富細胞性濾胞病変）」と「follicular neoplasm（濾胞性腫瘍）」に分け、前者は「favor hyperplastic（過形成の可能性が高い）」ないしは「adenomatous nodule（腺腫様結節）」のいずれかを選択する。一方、後者についてはオプションで「favor benign（良性の可能性が高い）」と「favor malignant（悪性の可能性が高い）」とに細分類することができる¹。言い換えれば、濾胞性腫瘍の良悪性に関する診断は難しいものの、悪性度の可能性については指摘できるという立場を表したものである。

本邦では、濾胞性病変に対する穿刺吸引細胞診の有用性に関する検討は、藤澤ら²、丸田ら⁶、前川ら⁷、谷口ら⁸、によって記載されている。いずれの検討でも、濾胞癌の中には術前細胞診断が可能であることが示唆されている。

IV. 伊藤病院での取り組み

伊藤病院ではGPSC分類の臨床的有用性に早くから着目し、良・悪判定困難のカテゴリーの中で、「favor benign（良性の可能性が高い）」、「borderline（良性・悪性境界病変）」、「favor malignant（悪性の可能性が高い）」に分けて記載す

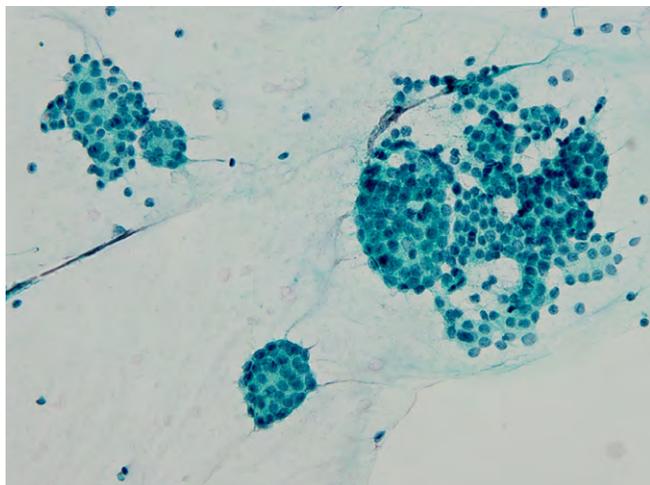


Fig. 1 Undetermined malignant potential : Favor benign
A cell cluster is composed of epithelial cells having hyperchromatic round nuclei. Cellular crowding and overlapping are conspicuous, and most of the follicular cells are larger than normal (Papanicolaou staining, ×200).

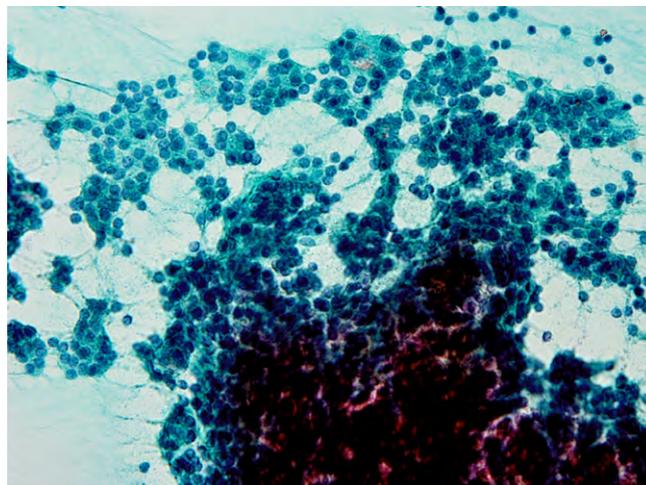


Fig. 2 Undetermined malignant potential : Favor malignant
A cell cluster is composed of epithelial cells having rather scant cytoplasm and round hyperchromatic nuclei. Cellular crowding and overlapping are conspicuous, and most of the follicular cells are usually larger than normal (Papanicolaou staining, ×200).

Table 5 Relationship between FNA cytology according to Modified GPSC system in Ito Hospital and histological diagnosis after operation in 2006 and 2018

2006			
Histologic Diagnosis after operation	Favor benign n = 54	Borderline n = 10	Favor malignant n = 20
Adenomatous goiter	17%	20%	15%
Follicular adenoma	67%	30%	25%
Follicular carcinoma	11%	50%	50%
Others	6%	0%	10%
2018			
Histologic Diagnosis after operation	Favor benign n = 87	Borderline n = 129	Favor malignant n = 87
Adenomatous goiter	30%	27%	16%
Follicular adenoma	47%	45%	41%
Follicular carcinoma	22%	26%	34%
Others	1%	1%	9%

ることとした (Fig. 1, 2). この報告様式を用いた伊藤病院における 2006 年と 2018 年における術前穿刺吸引細胞診と術後組織診断との関係を示した (Table 5). 2006 年に穿刺吸引細胞診で濾胞性腫瘍が推定されて手術された 84 例において, それぞれのカテゴリーで術後に悪性 (濾胞癌) と診断された症例の割合をみると, favor benign では 11%, borderline では 50%, favor malignant では 50%であった. 2018 年の 303 例での検討では, favor benign では 22%, borderline では 26%, favor malignant では 34%であった. この数字をみる限りでは, 2006 年に比べて 2018 年では,

favor malignant と細胞診断された症例で, 実際に濾胞癌だったものの割合が 50%から 34%に低下してしまった. 一方, 良性・悪性の境界病変である borderline における濾胞癌の割合は, 2006 年が 50%だったのに対して 2018 年では約半分 (26%) に低下し, favor benign では 11%から 22%に増加している. すなわち, 2006 年に比べて 2018 年では濾胞癌の診断率は, favor benign で増加し, borderline ないしは favor malignant では 2018 年では低下している. これが何によるものかは不明であるが, 細胞診従事者 (細胞検査士や細胞診断医) が一部異なること, 2006 年に比較して

2018年では、症例数が3倍近くに増えていて、症例数増加により診断率の低下などの可能性も考えられる。最終的には、borderlineとfavor malignantでは濾胞癌の診断率に各年であまり差がなく、それらに比べてfavor benignでは明らかに低値だったことは重要だと考える。

濾胞性病変に対する穿刺吸引細胞診の有用性に関する検討は、丸田ら⁶⁾、前川ら⁷⁾、谷口ら⁸⁾によっても記載されている。いずれの検討でも、甲状腺濾胞性腫瘍の術前細胞診における良悪性判定の困難性が指摘されているものの、ある程度の可能性について言及されている。

V. ま と め

著者(鳥屋)は、日本で最初に甲状腺穿刺吸引細胞診を導入し、これまで長きにわたり甲状腺の細胞診断に従事してきた。その間、細胞診断分類は何度か変遷し、今日ではいくつかの異なる報告様式が選択できるようになっている。その中で、ベセスダ分類にはほぼ準拠した「甲状腺癌取扱い規約の報告様式」が本流になりつつあるようだ。このベセスダ分類では、「濾胞性腫瘍」のカテゴリーを分離独立させたのが画期的な点だと思われる。しかしながら、悪性度評価については触れていない。本稿では、パパニコロウ協会ガイドラインを改変した報告様式による濾胞性腫瘍の悪性度評価の結果を検証し、その妥当性についての見解を述べてきた。将来的に、形態学的アプローチに加え、分子生物学的ないしは遺伝子診断などを組み合わせる多面的診断を取り入れることでその精度を上げることが期待される。

本論文に関して、開示すべき利益相反関連事項はない。

Abstract

At present, five different reporting systems for fine-needle aspiration (FNA) cytology are available in Japan: The "Papanicolaou (class) classification"; the "Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology" (GPSC); "The Guidelines of the Japan Thyroid Association"; "The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology

(BSRTC)"; and "General Rules for the Description of Thyroid Cancer". In 1997, we decided to employ a Modified GPSC system in Ito Hospital for thyroid FNA specimens, in which the "Uncertain malignant potential" category was subclassified into favor benign, borderline, and favor malignant. Postoperative histological examination in 2006 and 2018 revealed a 11% and 22% risk of malignancy in the favor benign category, 50% and 26% in the borderline category, and 50% and 34% in the favor malignant category, respectively. Our subclassification system may prove probabilistically useful, at least to some extent, for differentiating between benign and malignant follicular lesions in thyroid FNA specimens. The diagnostic accuracy could be enhanced by the addition of different approaches such as molecular and genomic examinations.

文 献

- 1) The Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force on Standards of Practice. Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology for the examination of fine-needle aspiration specimens from thyroid nodules. *Diagn Cytopathol* 1996; 15: 84-89.
- 2) 藤澤俊道, 森光理絵, 平木朋子・ほか. 甲状腺濾胞性腫瘍の診断基準と診断精度. *日臨細胞会誌* 2010; 49 (1): 42-47.
- 3) 日本甲状腺学会, 編. 甲状腺結節取扱い診療ガイドライン 2013. 南江堂, 東京, 2013.
- 4) Baloch, Z. W., LiVolsi, V. A., Asa, S. L, et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 2008; 36: 425-437.
- 5) 日本甲状腺外科学会, 編. 甲状腺癌取扱い規約 第7版. 金原出版, 東京, 2015.
- 6) 丸田淳子, 橋本裕信, 末久友梨・ほか. 甲状腺穿刺吸引細胞診—濾胞性腫瘍の取り扱い—. *日臨細胞会誌* 2010; 49 (1): 55-60.
- 7) 前川観世子, 廣川満良, 柳瀬友世里・ほか. 甲状腺濾胞性腫瘍の細胞診—診断の現状と細胞学的鑑別—. *日臨細胞会誌* 2010; 49 (1): 48-54.
- 8) 谷口恵美子, 高松順太, 圓井知江・ほか. 「良悪性鑑別困難」の細分類—腺腫様結節の細胞所見と濾胞性腫瘍の細胞所見—. *日臨細胞会誌* 2010; 49 (1): 61-66.

特集

甲状腺細胞診における濾胞性病変の鑑別診断と NIFTP の取り扱い

樋口観世子

隈病院病理診断科

甲状腺細胞診にて濾胞状パターンがみられる疾患として腺腫様結節、濾胞性腫瘍、濾胞型乳頭癌などがあり、それらの鑑別に苦慮する場合が少なくない。さらに近年では、被膜で囲まれ、被膜浸潤のない濾胞型乳頭癌と診断されていた腫瘍が、新たな疾患概念として乳頭癌様核所見を伴う非浸潤性濾胞型腫瘍 (non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features : NIFTP) と名称を変えたことにより、ベセスダシステムでは濾胞性腫瘍の診断基準に変更が加えられた。本稿では、濾胞状パターンを示す病変の理解と診断の向上を目的に、細胞学的鑑別診断、濾胞性腫瘍の細分類や NIFTP の診断への挑戦などを述べる。

Key words : Thyroid, Aspiration cytology, Follicular neoplasm, Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features : NIFTP

I. はじめに

甲状腺細胞診にて濾胞状パターンを示す病変として、腺腫様結節、濾胞性腫瘍、濾胞型乳頭癌が挙げられる。それぞれ定型的な症例では診断にさほど困らないが、現実的には鑑別に苦慮する場合が少なくない。また、濾胞性腫瘍は本来細胞診では区別できないとされている^{1,2)}ものの、濾胞腺腫と濾胞癌を形態的に区別しようとする試みが報告されているのも事実である^{3~6)}。近年では、被膜で囲まれ、被膜浸潤のない濾胞型乳頭癌と診断されていた腫瘍が、新たな疾患概念として乳頭癌様核所見を伴う非浸潤性濾胞型腫瘍 (non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features : NIFTP) と名称を変えたため⁷⁾、ベセ

ダシステムの診断基準に変更が加えられた²⁾。本稿では、濾胞状パターンを示す病変の理解と診断の向上を目的に、細胞学的鑑別診断、濾胞性腫瘍の細分類、NIFTP の取り扱いなどを述べる。

II. 腺腫様結節と濾胞性腫瘍

定型的な腺腫様結節では、①コロイドや泡沫細胞が豊富な背景、②小型から大型までさまざまな大きさの濾胞、③シート状・大型濾胞状集塊、④多彩な形態をした濾胞上皮、⑤傍空胞顆粒、などがみられる (Fig. 1)。一方、濾胞性腫瘍では、①出血性背景、②均一な小濾胞状集塊、③均一な細胞像などを特徴とする (Fig. 2)。日常業務では、これらの所見を総合的に判断しており、いずれかに判別できないことも少なくない。特に、腺腫様結節が富細胞性の場合、濾胞性腫瘍との区別はきわめて難しい。その際、あえてどちらかに決めるのではなく、「意義不明」として報告し、その後の臨床的対応を考慮したコメントを付記することが推奨される。当院では、細胞量が少なく、再検によって十分な細胞量が採取されれば鑑別が可能と判断した場合には、「再検を勧める」とコメントしている。一方、細胞量が多く、再検によって新たな所見が見込めないと判断した

Differential diagnosis of follicular thyroid lesions and management of non-invasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features

Miyoko HIGUCHI, C. T., I. A. C.

Department of Diagnostic Pathology and Cytology, Kuma Hospital

論文別刷請求先 〒 650-0011 神戸市中央区下山手通 8 の 2 の 35 隈病院病理診断科 樋口観世子

令和 3 年 8 月 2 日受付

令和 3 年 11 月 7 日受理

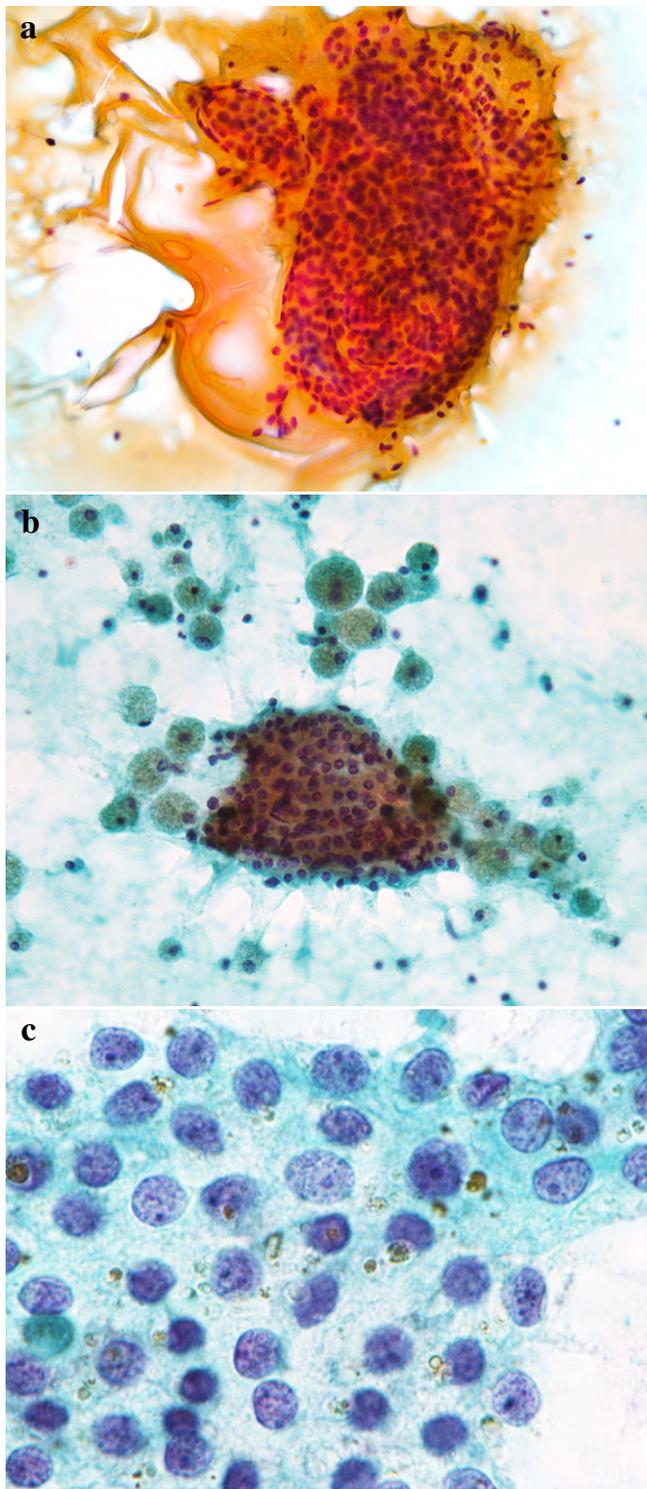


Fig. 1 Adenomatous nodule. Abundant colloid (a : Papanicolaou staining, $\times 20$) and foamy histiocytes (b : Papanicolaou staining, $\times 20$) are seen in the background. The follicular cells have paravacuolar granules in the cytoplasm (c : Papanicolaou staining, $\times 100$).

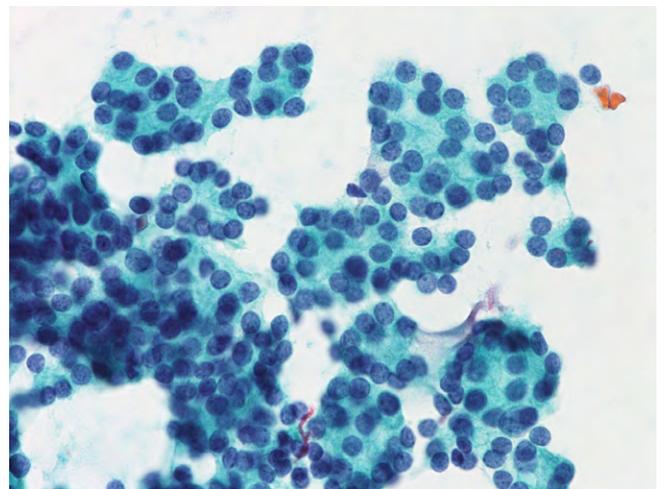


Fig. 2 Follicular neoplasm. Neither colloid nor foamy histiocytes are seen. Microfollucular clusters composed of monotonous follicular cells are seen (Papanicolaou staining, $\times 40$).

場合には、「腺腫様結節か濾胞性腫瘍かの区別が難しい症例であり、再検の意義は少ない」とコメントしている^{3,4)}。

III. 濾胞腺腫と濾胞癌

濾胞癌は被膜浸潤、血管浸潤、転移のいずれかが確認されることによって診断される。一方、それらのいずれもみられない場合に濾胞腺腫と診断される。したがって、細胞形態にて濾胞腺腫、濾胞癌を区別することはできないとされており、細胞診報告様式では濾胞腺腫と濾胞癌を包括した濾胞性腫瘍という診断カテゴリーが用いられている^{1,2)}。しかし、筆者らの経験では、日常業務にて濾胞癌が推定できる状況がまれにあるので、紹介する⁸⁾。

1. 衛星結節や突出部を有する小結節

主結節に接して、小さな衛星結節あるいは主結節から突出する小結節がある場合 (Fig. 3a, b), それぞれの結節を別個に穿刺する。そして、二カ所とも濾胞性腫瘍の細胞像を示し、かつ、細胞形態が類似していれば (Fig. 3c, d), 総合的に被膜浸潤を伴う濾胞癌が強く示唆される⁹⁾。

2. 低分化癌成分の混在

Nodule in nodule 状 (Fig. 4a, b), あるいは nodule from nodule 状の超音波所見を示す結節に対して、それぞれの部分を別々に穿刺した際、濾胞性腫瘍と低分化癌の細胞像が観察されることがある (Fig. 4c, d)。このような症例では濾胞性腫瘍を先行病変として低分化癌への移行がみられたと推定できる。

3. 転移巣の存在

骨や肺に濾胞癌の転移巣があり (Fig. 5a, b), その原発

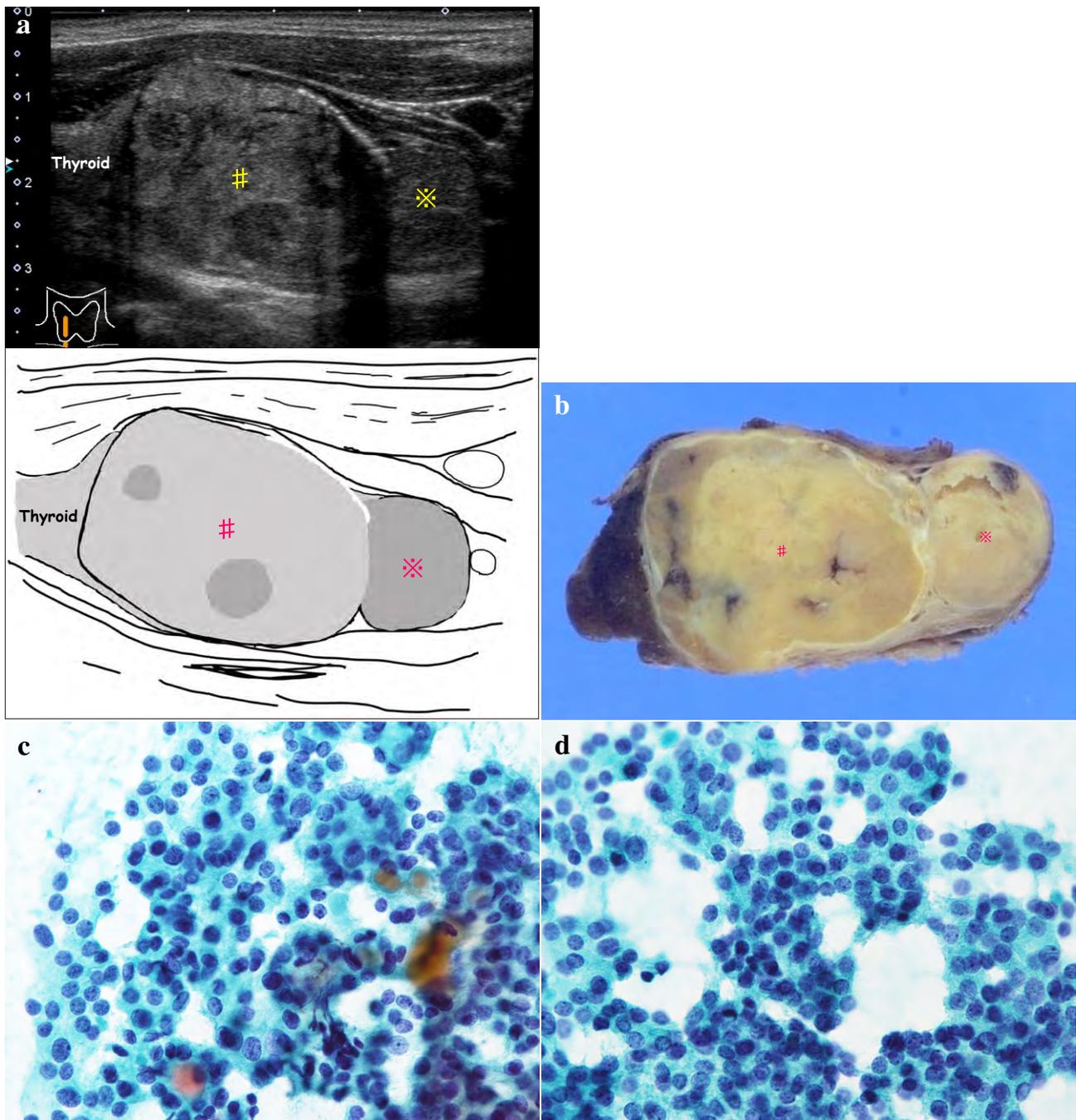


Fig. 3 Follicular carcinoma[#]) with satellite nodule[✖]) (a : ultrasound image, b : macroscopic findings). The cytological findings of both the aspirated specimens from the main (c : Papanicolaou staining, $\times 40$) and satellite nodules (d : Papanicolaou staining, $\times 40$) are similar, and are consistent with the features of a follicular neoplasm.

巣推定のために甲状腺細胞診が行われることがある (Fig. 5c)。その細胞所見が濾胞性腫瘍であり、転移巣の細胞像と類似している (Fig. 5d) なら、総合的に濾胞癌と判断される。微小癌でも転移することがあるため、小さくても原発巣である可能性がある¹⁰⁾。

IV. 濾胞癌を疑う細胞所見

細胞診で濾胞癌と診断することはできないが、濾胞癌を疑う細胞所見はいくつか報告されている。立体的小濾胞、太い索状集塊、豊富な細胞量、核クロマチンの増量、大型核、篩状配列、孤立散在性などが濾胞癌にみられやすい所

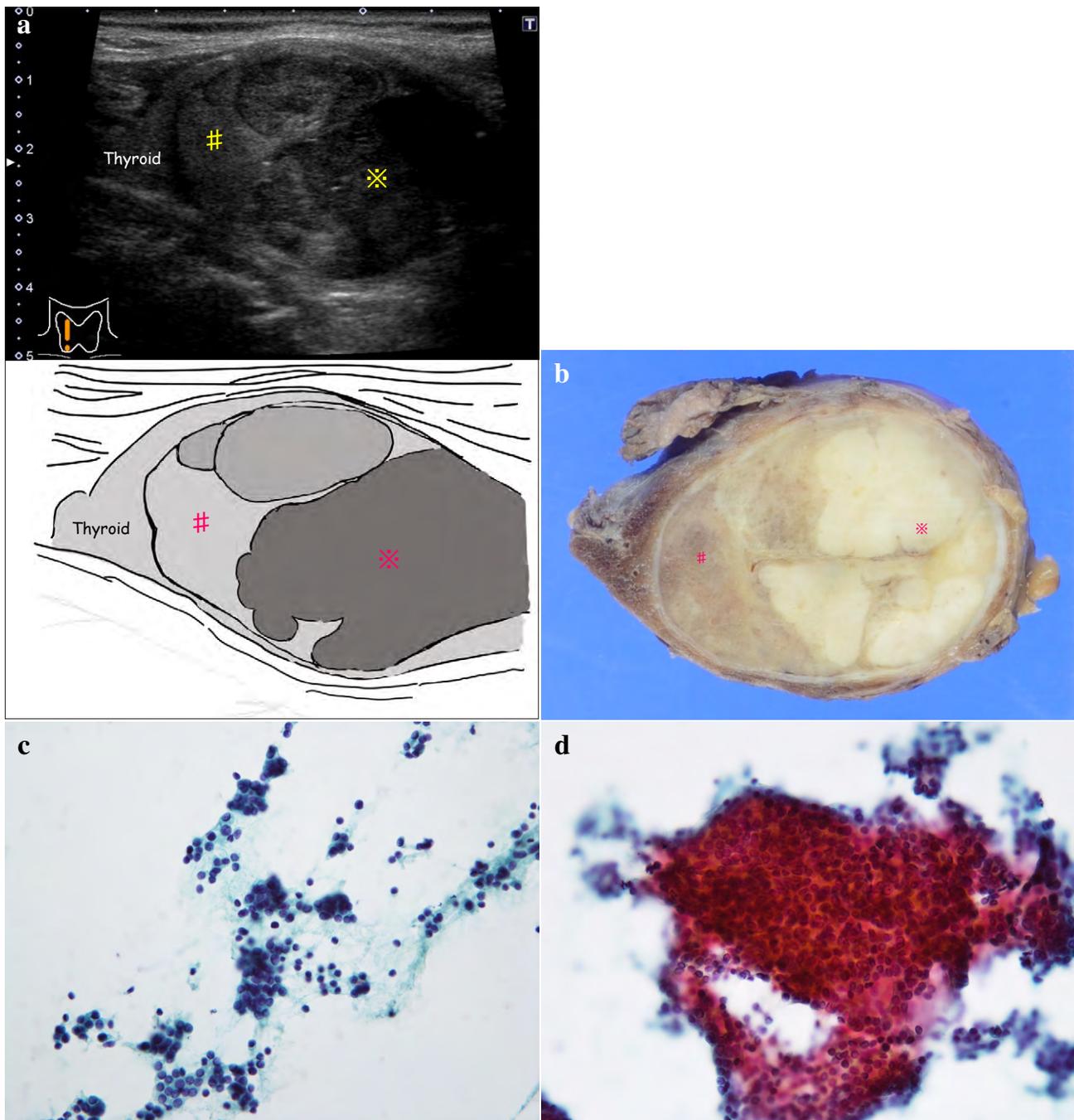


Fig. 4 Follicular carcinoma[#]) with a poorly differentiated component^{**}) (a : ultrasound image, b : macroscopic findings). The cytological findings of # and * are consistent with the features of a follicular neoplasm (c : Papanicolaou staining, $\times 20$) and poorly differentiated carcinoma (d : Papanicolaou staining, $\times 20$), respectively.

見であると述べられている^{11~15)}。筆者らは、濾胞癌の可能性が高い細胞所見として、①高い濾胞密度 (Fig. 6a), ②立体的小濾胞状集塊が集塊の50%以上 (Fig. 6b), ③索状集塊 (Fig. 6c), ④核の大きさが好中球の2倍以上 (Fig. 6d), ⑤過染性核クロマチン (Fig. 6e) の5つを挙げた⁴⁾。これらの各所見を1点としてその合計を算出した場合の濾胞癌の頻度は、0点15.1%, 1点32.0%, 2点60.9%, 3点42.9%,

4点62.5%, 5点100%であった。この結果から、2点以上は濾胞癌の可能性を考慮し、診断・治療目的の切除を推奨している (Fig. 7)。甲状腺結節取扱い診療ガイドライン2013の報告様式では、濾胞性腫瘍は三つのサブカテゴリー、つまり、良性の可能性が高い、良性・悪性の境界病変、悪性の可能性が高い、に分類されている¹⁶⁾。この報告様式は、甲状腺専門病院である隈病院³⁾や伊藤病院¹⁷⁾の

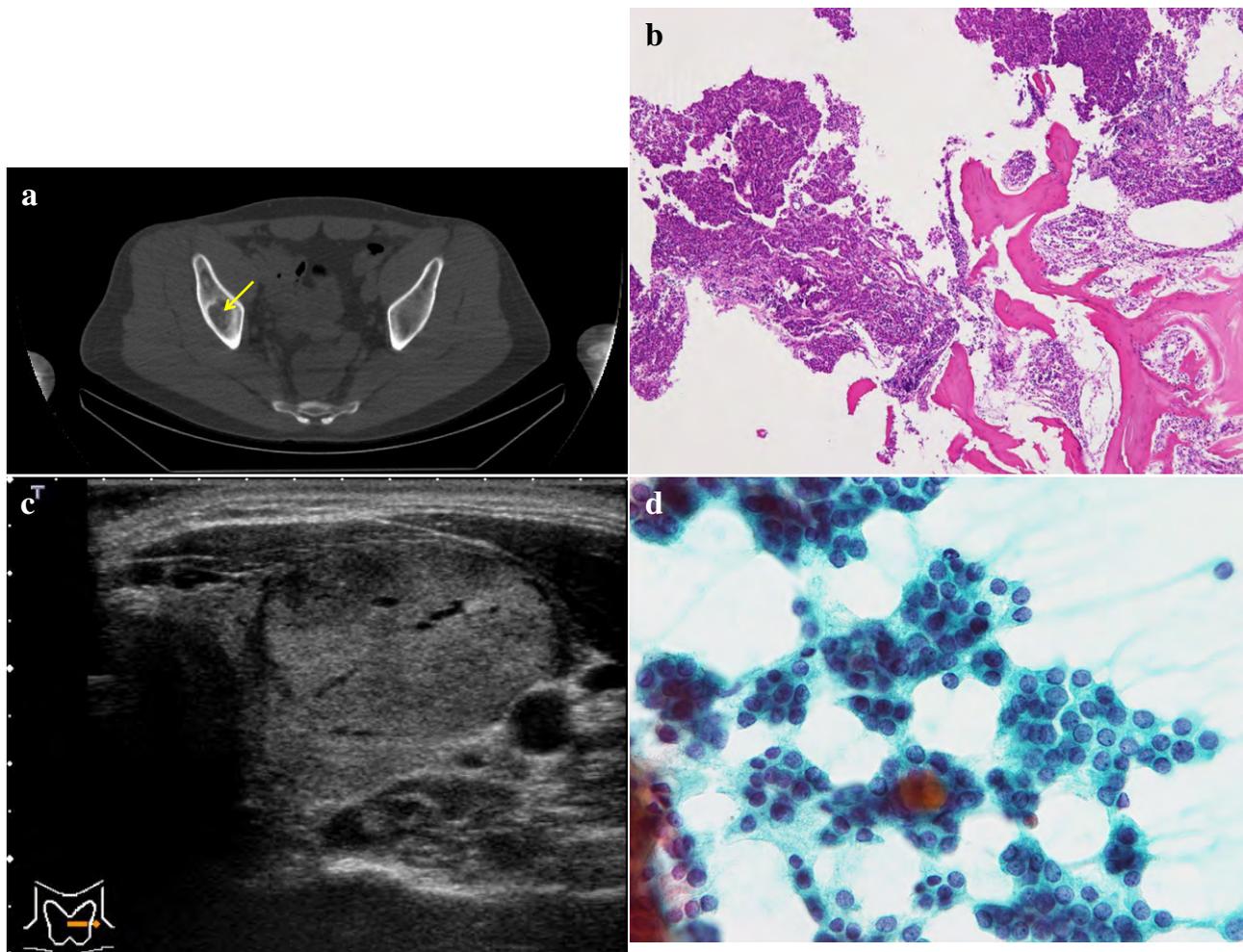


Fig. 5 Follicular carcinoma with bone metastasis. Biopsy of an osteolytic lesion (a ↑ : MRI showing the metastatic lesion) from the right iliac bone reveals features suggestive of a follicular carcinoma (b : H&E staining, ×4). Cytology from a nodule (c : ultrasound image) of the thyroid reveals features consistent with a follicular neoplasm (d : Papanicolaou staining, ×40).

データに基づいて作成されているが、甲状腺症例の少ない一般的な病院で、この亜分類を採用することは難しいかもしれない。

V. 濾胞性腫瘍と濾胞型乳頭癌の鑑別

濾胞性腫瘍と濾胞型乳頭癌の鑑別は、乳頭癌の核所見があるか、ないかで判断される。乳頭癌の核所見とは、すりガラス状核クロマチン、核の溝、核内細胞質封入体、分葉核、変形核、核重畳などで、これらの所見が明らかであれば乳頭癌とし (Fig. 8a)、それらの所見がなく、核は一様に丸く、クロマチンが顆粒状であれば濾胞性腫瘍とする (Fig. 8b)。ただ、組織学的に乳頭状増殖パターンが存在すれば、濾胞型乳頭癌にはならない⁷⁾ので、細胞診では濾胞型乳頭癌の診断はできないし、使うべきではない。また、乳頭癌の核所見が軽度である場合は、以下に述べる NIFTP の可能

性を考慮する。

VI. NIFTP の細胞診

1. NIFTP の疾患概念

NIFTP の疾患概念は、2017 年に改訂された WHO 分類第 4 版にはじめて採用された⁷⁾。以前は非浸潤性、被包型、濾胞型乳頭癌と診断されていたが、転移しないため、悪性とはせず、境界病変として再分類された。組織学的診断基準は、①被包性腫瘍あるいは境界明瞭な腫瘍、②濾胞状増殖パターン (乳頭状増殖は 1% 以下)、③充実性・索状・島状パターンが腫瘍の 30% 以下、④乳頭癌の核スコア 2~3、⑤被膜浸潤、リンパ管浸潤、血管浸潤、砂粒体、壊死、核分裂 (強拡大 10 視野中 3 個以上) などがなく、であり^{18,19)}、*RAS* 遺伝子変異を伴う腫瘍とされた²⁰⁾。その後、NIFTP 症例にて転移例や *BRAF* 遺伝子変異例が報告され、診断基準

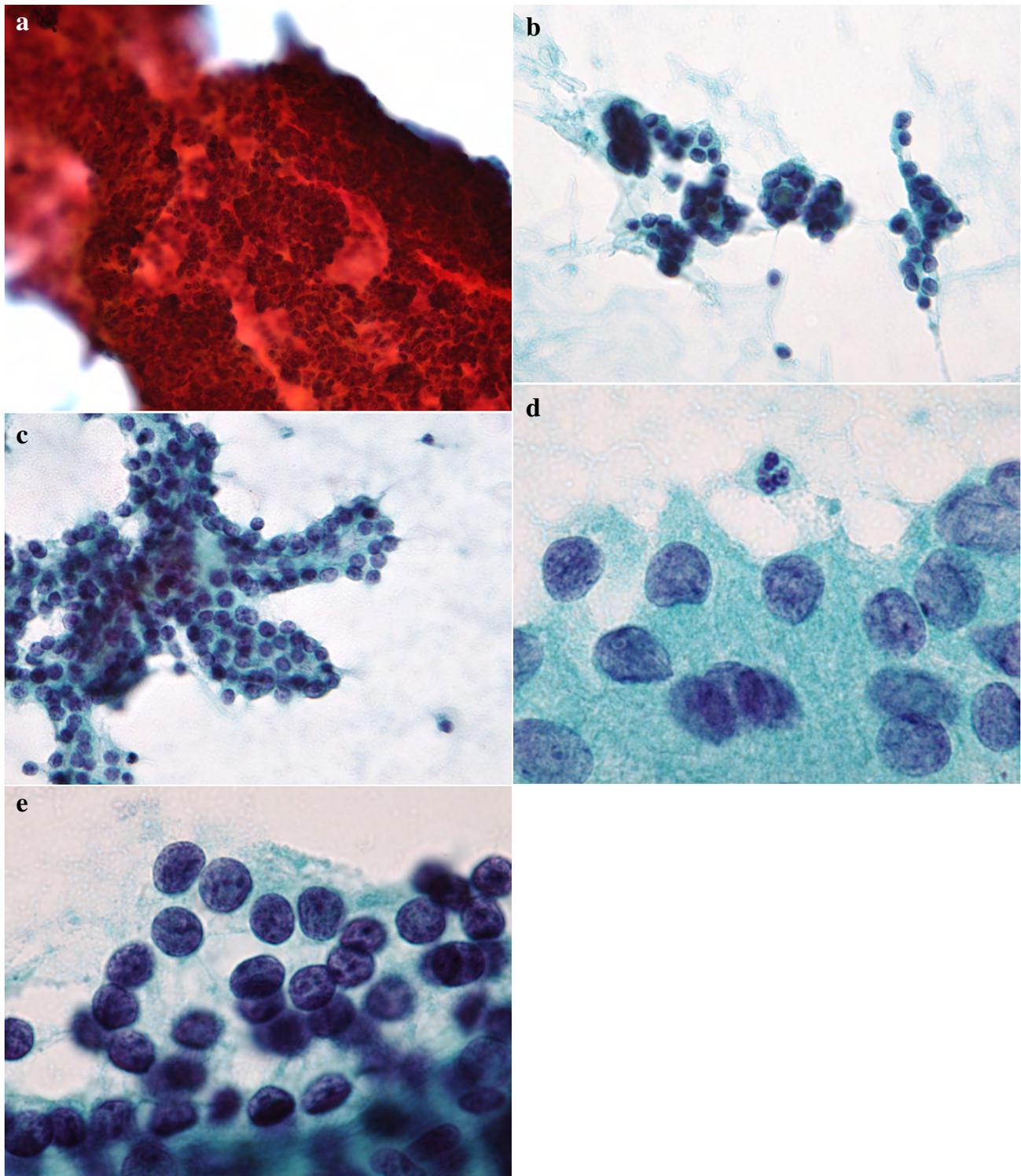


Fig. 6 Cytological findings suggestive of follicular carcinoma : Dense follicles (a : Papanicolaou staining, $\times 20$) ; three-dimensional microfollicle (b : Papanicolaou staining, $\times 40$) ; trabecular pattern (c : Papanicolaou staining, $\times 40$) ; enlarged nuclei (d : Papanicolaou staining, $\times 100$) ; hyperchromasia (e : Papanicolaou staining, $\times 100$).

に修正（真の乳頭状増殖はみられない，乳頭癌の核スコア3の場合は，さらに検索を行い，乳頭状増殖や被膜浸潤がないのを確認すること，すべての被膜が検索されること，

RAS 以外の遺伝子変異，たとえば *BRAF*^{V600E}，*RET/PTC*，*TERT* などは検出されない）がなされた²¹⁾。

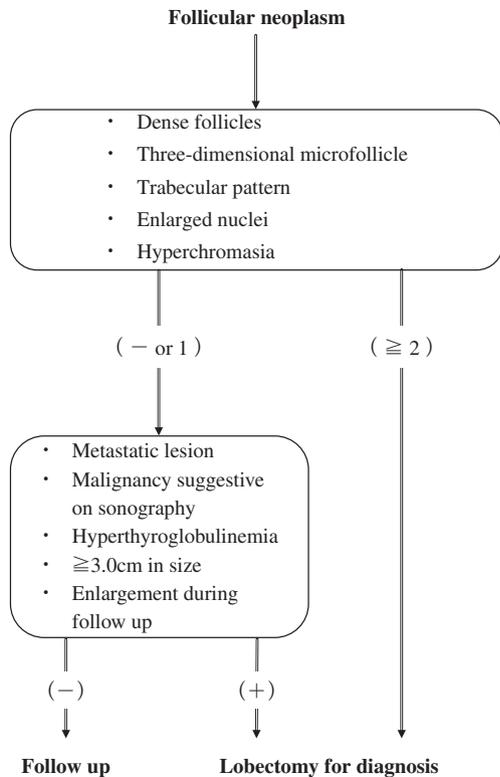


Fig. 7 Diagnostic algorithm for follicular neoplasms proposed by Higuchi et al.⁴⁾.

2. ベセスダシステムにおける診断基準の改訂

ベセスダシステム初版では、濾胞性腫瘍は乳頭癌の核所見を示さないとしていた²²⁾。ベセスダシステム第2版ではNIFTPの疾患概念を取り入れており、乳頭癌を疑う軽度な核所見を示す濾胞状病変は濾胞性腫瘍に分類することになった²⁾。一方、悪性・乳頭癌の診断カテゴリーは、核内細胞質封入体・真の乳頭状集塊・砂粒体などがみられる定型的な乳頭癌のみに限定された。つまり、NIFTPを悪性や悪性の疑いと診断しないように考慮した診断基準となっている。結果、NIFTPは、乳頭癌の核所見の程度により意義不明、濾胞性腫瘍、悪性の疑いなどに分類されることになる²⁾。

3. NIFTPの細胞所見

NIFTPは濾胞性腫瘍と濾胞状パターンを示す乳頭癌の中間的な細胞所見を示す。細胞量は豊富で、ロゼット様の小濾胞状パターンを示す合胞状の細胞集塊 (Fig. 9a) がみられる^{2,18,23,24)}。乳頭癌の核所見は軽微で、真の乳頭状配列、多核巨細胞、核内細胞質封入体、砂粒体、泡沫細胞などはみられないか、まれである。つまり、乳頭癌の核所見が全くなければ濾胞性腫瘍、明確ならば乳頭癌、その中間がNIFTPであり、その線引きはきわめて曖昧である。筆者らは濾胞腺腫とNIFTPの細胞像を比較し、核重畳 (Fig.

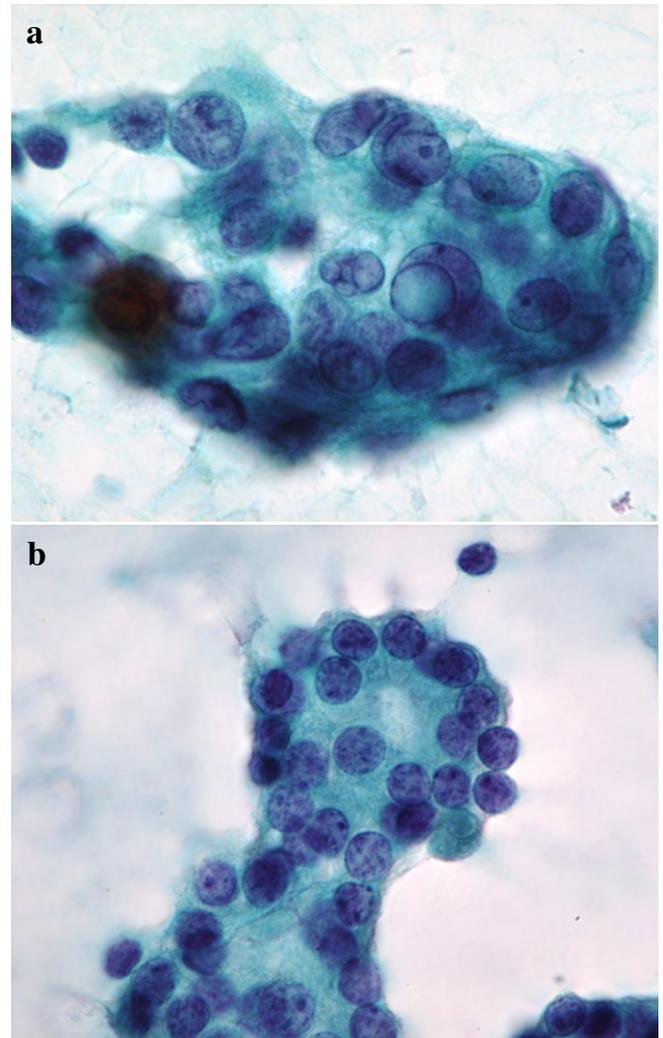


Fig. 8 The tumor cell nuclei in the papillary carcinoma with a follicular pattern are oval, lobulated, or irregular. The presence of intranuclear cytoplasmic inclusions is strongly indicative of a papillary carcinoma (a : Papanicolaou staining, ×100). The nuclei of the follicular neoplasm are round in shape (b : Papanicolaou staining, ×100).

9b), 核の溝 (Fig. 9c), ヘルメット状核 (Fig. 9d) などがNIFTPにおいて有意にみられることを明らかにした (Table 1)²⁵⁾。ヘルメット状核は小濾胞の内腔側における核の陥凹として観察され、その出現頻度は濾胞性腫瘍の6.2%、NIFTPの77.0%で、両者の鑑別に特に有用であると考えられた。

4. 細胞診におけるNIFTPのインパクト

欧米でのNIFTPの頻度は乳頭癌の20~25%と報告されている²⁾。それらの症例が悪性から除外されたため、当然悪性の危険度は全体的に低下することになった。ベセスダシステム第2版によれば、意義不明、濾胞性腫瘍、悪性の疑い、悪性の各カテゴリーの悪性の危険度は、それぞれ、

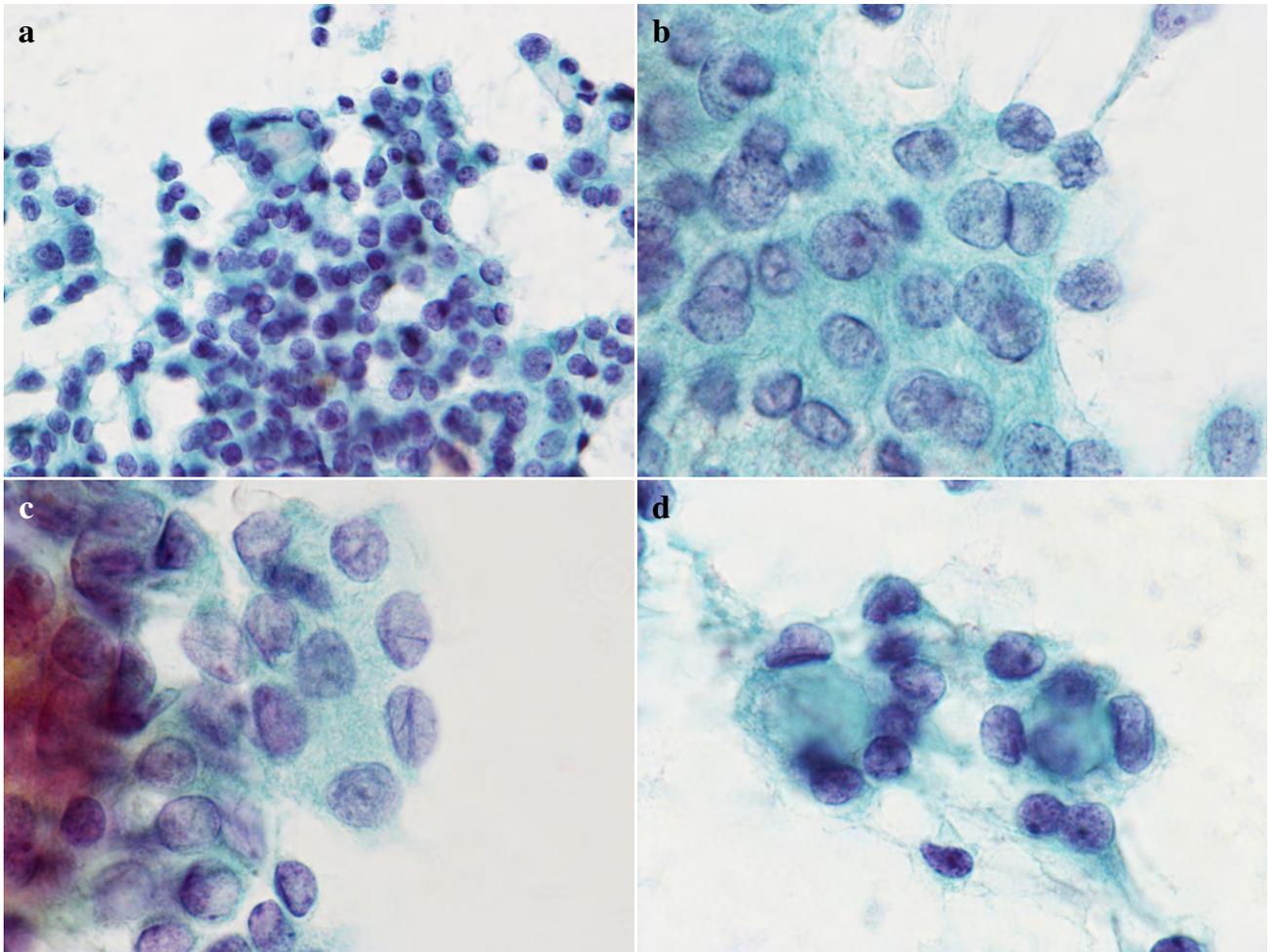


Fig. 9 Cytology of a non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) : Follicular arrangement (a : Papanicolaou staining, $\times 40$) ; nuclear overlapping (b : Papanicolaou staining, $\times 100$) ; nuclear groove (c : Papanicolaou staining, $\times 100$) ; helmet-like nuclei (d : Papanicolaou staining, $\times 100$).

Table 1 Cytological findings of follicular adenoma and non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP)

		Follicular adenoma	NIFTP*	p value
Follicular size	Small	28 (28.9%)	56 (56.0%)	$p < 0.01$
	Medium	47 (48.5%)	36 (36.0%)	$p = 0.0848$
	Large	22 (22.7%)	8 (8.0%)	$p < 0.01$
Follicular architecture	Flat	77 (79.4%)	45 (45.0%)	$p < 0.01$
	3-dimensional	20 (20.6%)	55 (55.0%)	$p < 0.01$
Helmet-like nuclei		6 (6.2%)	77 (77.0%)	$p < 0.01$
Nuclear overlapping		3 (3.1%)	76 (76.0%)	$p < 0.01$
Irregularly shaped nuclei		5 (5.2%)	77 (77.0%)	$p < 0.01$
Nuclear groove		4 (4.1%)	73 (73.0%)	$p < 0.01$
Nuclear chromatin	Fine granular	16 (16.5%)	71 (71.0%)	$p < 0.01$
Nuclear enlargement		41 (42.3%)	74 (74.0%)	$p < 0.01$
Anisonucleosis		6 (6.2%)	15 (15.0%)	$p = 0.0634$

*NIFTP : non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features
(adapted from Higuchi 2021²⁵)

10~30%から6~18%に, 25~40%から10~40%に, 50~75%から45~60%に, 97~99%から94~96%に低下した²⁶⁾。一方, アジアにおける NIFTP の頻度は乳頭癌の0.8%と低い²⁷⁾。当院の経験では NIFTP は乳頭癌の0.5%で, NIFTP の概念を細胞診に導入したとしても, 悪性の危険度への影響は1%以下にとどまり²³⁾。本邦における NIFTP の細胞診へのインパクトは低いと考えられる。

今まで, 欧米では NIFTP は意義不明, 濾胞性腫瘍, 悪性の疑いに分類されてきた²⁸⁾が, ベセスダシステム第2版の判定基準が普及すれば, 今後は濾胞性腫瘍と報告される症例が増えてくると予想される。一方, 本邦では NIFTP の多くは今まで組織学的に濾胞腺腫と診断されていた¹⁹⁾ことから, あえて NIFTP の疾患概念を想定しながら診断する必要はないのかもしれない。

VII. おわりに

濾胞状パターンを示す病変の細胞学的鑑別診断, 濾胞性腫瘍の細分類, 本邦における NIFTP の現状などを述べた。読者の甲状腺細胞診の日常業務に少しでも参考になれば幸いである。

筆者は, 開示すべき利益相反状態はありません。

なお, 本総説は第62回日本臨床細胞学会総会春期大会(2021年)のシンポジウム3「次世代の甲状腺細胞診」にて発表した内容である。

Abstract

Follicular thyroid lesions include adenomatous goiter, follicular neoplasms, and the follicular variant of papillary carcinoma. It is often difficult to differentiate among these lesions. Recently, a new disease entity, non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP), has been proposed for neoplasms that were previously diagnosed as non-invasive encapsulated follicular variant of papillary carcinoma. The Bethesda system has since changed the diagnostic criteria for follicular neoplasms. This article describes the cytological differential diagnosis among the various subtypes of follicular neoplasms and the challenges in the diagnosis of NIFTP, to improve the understanding and diagnosis of follicular lesions.

文 献

- 1) 日本内分泌外科学会・日本甲状腺病理学会, 編. 甲状腺癌取り扱い規約(第8版). 金原出版, 東京, 2019.
- 2) Ali, S. Z., Cibas, E. S. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria and Explanatory Notes (Second Edition). Springer, New York, 2018.

- 3) 前川観世子, 廣川満良, 柳瀬友佳里・ほか. 甲状腺濾胞性腫瘍の細胞診—診断の現状と細胞学的鑑別—. 日臨細胞会誌 2010; 49: 48-54.
- 4) 樋口観世子, 廣川満良, 佐々木栄司・ほか. 甲状腺細胞診濾胞性病変における診断アルゴリズムと新報告様式の提案. 日臨細胞会誌 2014; 53: 264-270.
- 5) Kakudo, K., Kameyama, K., Hirokawa, M., et al. Subclassification of follicular neoplasms recommended by the Japan thyroid association reporting system of thyroid cytology. Int J Endocrinol 2015; 2015: 938305. doi: 10.1155/2015/938305. Epub 2015 Feb 4.
- 6) Suzuki, A., Hirokawa, M., Higuchi, M., et al. Differentiating between benign follicular nodules and follicular neoplasms in thyroid liquid-based cytology preparations. Diagn Cytopathol 2016; 44: 659-664.
- 7) Lloyd, R. V., Osamura, R. Y., Klöpel, G., et al. WHO classification of Tumours of Endocrine Organs, 4th ed. IARC Press, Lyon, 2017.
- 8) 廣川満良, 鈴木彩葉, 樋口観世子・ほか. 術前細胞診で診断可能な濾胞癌とは? 内分泌甲状腺外会誌 2017; 34: 81-87.
- 9) Kobayashi, K., Hirokawa, M., Yabuta, T., et al. Tumor protrusion with intensive blood signals on ultrasonography is a strongly suggestive finding of follicular thyroid carcinoma. Med Ultrason 2016; 18: 25-29.
- 10) Kalra, R., Pawar, R., Hasija, S., et al. Frontal bone metastasis from an occult follicular thyroid carcinoma: Diagnosed by FNAC. J Cytol 2017; 34: 59-61.
- 11) Deshpande, V., Kapila, K., Sai, K. S., et al. Follicular neoplasms of the thyroid. Decision tree approach using morphologic and morphometric parameters. Acta Cytol 1997; 41: 369-376.
- 12) Nagashima, T., Suzuki, M., Oshida, M., et al. Morphometry in the cytologic evaluation of thyroid follicular lesions. Cancer 1998; 84: 115-118.
- 13) Kirillov, V., Emeliyanova, O. Differential diagnosis of follicular cancer and follicular adenoma using an expert system based on a set of qualitative signs of cell atypia. Anal Quant Cytol Histol 2011; 33: 253-264.
- 14) Maruta, J., Hashimoto, H., Suehisa, Y., et al. Improving the diagnostic accuracy of thyroid follicular neoplasms: cytological features in fine-needle aspiration cytology. Diagn Cytopathol 2011; 39: 28-34.
- 15) Kirillov, V., Emeliyanova, O. Differential diagnosis of follicular tumor by expert systems based on a set of quantitative features of thyrocyte nuclei and aggregates. Anal Quant Cytol Histol 2012; 34: 86-95.
- 16) 日本甲状腺学会, 編. 甲状腺結節取扱い診療ガイドライン 2013. 南江堂, 東京, 2013.
- 17) 藤澤俊道, 森光理絵, 平木朋子・ほか. 甲状腺濾胞性腫瘍の診断基準と診断精度, 伊藤病院での検討. 日臨細胞会誌 2010; 49: 42-47.
- 18) Hirokawa, M., Higuchi, M., Suzuki, A., et al. A. Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features: a

- single-institutional experience in Japan. *Endocr J* 2017 ; 64 : 1149-1155.
- 19) Hirokawa, M., Higuchi, M., Suzuki, A., et al. A. Prevalence and diagnostic significance of non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features among tumors previously diagnosed as follicular adenoma : a single-institutional study in Japan. *Endocr J* 2020 : 67 : 1071-1075.
- 20) Nikiforov, Y. E., Seethala, R. R., Tallini, G., et al. Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma : A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. *JAMA Oncol* 2016 : 2 : 1023-1029.
- 21) Alves, V. A. F., Kakudo, K., LiVolsi, V., et al. Non-invasive Follicular Thyroid Neoplasm With Papillary-Like Nuclear Features (NIFTP) : Achieving Better Agreement By Refining Diagnostic Criteria. *Clinics (Sao Paulo)* 2018 : 73 : e576.
- 22) Ali, S. Z., Cibas, E. S. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology : Definitions, Criteria and Explanatory Notes*. Springer, New York, 2010.
- 23) Higuchi, M., Hirokawa, M., Kanematsu, R., et al. Impact of the modification of the diagnostic criteria in the 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology : a report of a single institution in Japan. *Endocr J* 2018 ; 65 : 1193-1198.
- 24) Koshikawa, T., Fujita, N., Ueda, N., et al. Important cytological findings for distinction between follicular variant and conventional papillary thyroid carcinoma, including non-invasive follicular thyroid tumors with papillary-like nuclear features. *Endocr J* 2019 ; 66 : 475-483.
- 25) 樋口観世子, 廣川満良, 宮内 昭. 甲状腺細胞診における濾胞性腫瘍—NIFTPを中心に—. *日臨細胞会誌* 2021 ; 60 : Suppl. 1 : 113.
- 26) Cibas, E. S., Ali, S. Z. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*. *Thyroid* 2009 ; 19 : 1159-1165.
- 27) Bychkov, A., Hirokawa, M., Jung, C. K., et al. Low Rate of Non-invasive Follicular Thyroid Neoplasm with Papillary-Like Nuclear Features in Asian Practice. *Thyroid* 2017 ; 27 : 983-984.
- 28) Ibrahim, A. A., Wu, H. H., Am, J. Fine-Needle Aspiration Cytology of Non-invasive Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma Is Cytomorphologically Distinct From the Invasive Counterpart. *Clin Pathol* 2016 ; 146 : 373-377.

特集

甲状腺穿刺吸引細胞診標本における免疫細胞化学染色の有用性

鈴木 彩菜

隈病院病理診断科

甲状腺穿刺吸引細胞診は高精度な術前診断法だが、形態だけでは判断が難しい症例がしばしば存在し、そのうちのいくつかには免疫細胞化学染色 (immunocytochemistry : ICC) が有用である。

ICC の手順は基本的に免疫組織化学染色と同様だが、抗原賦活法は検討すべきである。判定時には細胞診標本の特性を理解した見方で観察し、特に顆粒状細胞質への非特異反応と正常濾胞上皮の存在は、誤判断に直結しやすいので注意が必要である。

ICC パネル用の標本作製には細胞転写法、liquid-based cytology (LBC) 法、セルブロック法などがある。LBC 法は容易かつ迅速に作製できるが、穿刺時に LBC 検体を用意する必要がある。

甲状腺細胞診における ICC の目的は、甲状腺腫瘍の確定診断と、甲状腺由来腫瘍と非甲状腺由来腫瘍の鑑別に大別される。前者には髄様癌、硝子化索状腫瘍、篩型乳頭癌が、後者には甲状腺内胸腺癌、甲状腺内副甲状腺腺腫、転移癌が含まれる。

ICC の効果的な活用により、甲状腺細胞診の診断精度はさらなる向上が期待される。特にその結果によって臨床的対応が異なる場合には、積極的に実施すべきである。

Key words : Thyroid, Cytology, Immunocytochemistry, Liquid-based cytology, Cell-transfer method

I. はじめに

甲状腺穿刺吸引細胞診は高精度な術前診断だが、形態だけでは鑑別が難しい症例がしばしば存在する。そのうちのいくつかには免疫細胞化学染色 (immunocytochemistry : ICC) が有用であり、甲状腺細胞診報告様式の世界標準であるベセスダシステムにおいても推奨されている¹⁾。本稿では、甲状腺細胞診における ICC の有用性とピットフォールについて解説する。

II. ICC における注意点

1. 染色時

ICC は基本的に免疫組織化学染色 (immunohistochemistry : IHC) と同様の手順で染色可能だが、抗原賦活処理は調整が必要である。蛋白架橋のために抗原がマスクされるホルマリン固定と異なり、細胞診標本で行われるアルコール固定は脱水凝固のために抗原性の保持が良好なので、一般的に抗原賦活処理は行われていない²⁾。ただし、当院ではすべての核内抗原と一部の細胞膜・細胞質抗原に対して弱い熱処理 (pH6・100°C・10分) を行っている³⁾。実際の症例で実施する前に、抗原賦活処理の有無を各施設で検討しておくべきである。

2. 観察時

ICC の染色性を評価する際には、細胞診標本の特性を理解した見方をする必要がある。細胞診標本では血液やコロイドなどの背景成分がサイログロブリン抗体に陽性を示す (Fig. 1a)。この場合、腫瘍細胞がサイログロブリン抗体に

Usefulness of immunocytochemistry in thyroid fine-needle aspiration cytology

Ayana SUZUKI, C. T., C. F. I. A. C.

Department of Diagnostic Pathology and Cytology, Kuma Hospital

論文別刷請求先 〒650-0011 神戸市中央区下山手通8の2の35

隈病院病理診断科 鈴木彩菜

令和3年7月29日受付

令和3年9月17日受理

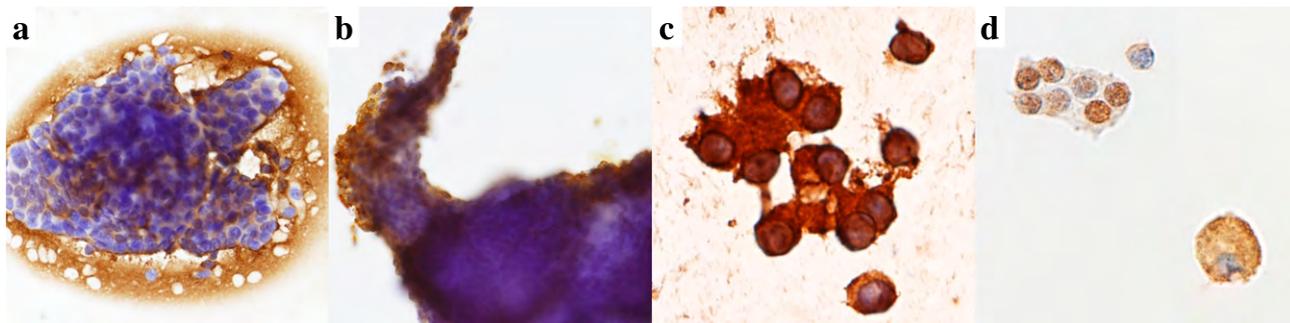


Fig. 1 a : Papillary carcinoma. The positive reaction of the background components makes it difficult to discriminate the positive reaction of the tumor cells (thyroglobulin, $\times 20$). b : Parathyroid adenoma. The antibodies do not penetrate the cluster, resulting in a false-negative result (chromogranin A, $\times 10$). c : Follicular adenoma. The nuclei in the strongly positive cytoplasm look as if they are positively stained (thyroglobulin, $\times 60$). d : Immunostaining for GATA-3 shows nuclear positivity in the parathyroid cells (left) and the cytoplasmic reactivity in the foamy histiocytes is a false positive result (right) (GATA-3, $\times 60$).

陽性でも、真の陽性かどうか判断できない。後述する liquid-based cytology (LBC) 標本では背景がクリーンになるので、判断に迷うことは少ない。

大型集塊では抗体が集塊内部まで浸透しないため、集塊の辺縁にある細胞のみ陽性を示し、中心部にある細胞は陰性を示す (Fig. 1b)。したがって、平面的な集塊や孤立散在性に出現している細胞を評価することが望ましい。

細胞診標本では細胞膜・細胞質を通して核を観察することになるので、細胞質に陽性局在を示す抗体の場合、核が陽性であるかのようにみえる (Fig. 1c)。同様に、細胞膜に陽性局在を示す抗体では細胞質辺縁も陽性的ようにみえる。つまり、用いた抗体の陽性局在部位を正しく理解して観察することが重要である。

泡沫細胞や好酸性細胞でみられる顆粒状細胞質では、抗体の非特異反応が起こりやすい (Fig. 1d)。核内抗原に対する抗体であれば偽陽性の判断は容易だが、細胞質内抗原に対する抗体では評価が難しくなる。多くの場合、真の陽性よりも弱い染色強度を示すので、病変の細胞が顆粒状細胞質を有しているのであれば、染色強度を陽性コントロールと比較して注意深く評価すべきである。

甲状腺穿刺吸引細胞診では、腫瘍細胞とともに周囲の正常濾胞上皮が採取されることがしばしばある。当然ながら、正常濾胞上皮は濾胞上皮由来を証明する抗体に陽性を示すので、正常濾胞上皮が混在していると、誤った結論にミスリードされてしまうかもしれない。陽性を示しているのが腫瘍細胞であるかどうか、細胞形態をよく観察することが大切である。

III. ICC パネル用の標本作製

より正確な評価を行うためには、複数の抗体を用いたパ

ネルでの ICC が望ましい。しかし、一つの病変に対して一枚の細胞診標本しか作製していないことは少なくない。そのような場合には、細胞転写法、LBC 法、セルブロック法などによって、標本枚数を増やすことが可能である。

1. 細胞転写法

細胞転写法は、カバーガラスを取り除いた細胞診標本に非水溶性封入剤を塗布・硬化させた後、細胞ごと剥離した非水溶性封入剤のシートを抗体の数だけ切り分けて、新しいスライドガラスに貼り付ける方法である⁴⁾ (Fig. 2a)。1枚の標本から数枚の標本作製可能だが、工程が煩雑で作製までに数日を要する。

2. LBC 法

LBC 法は吸引物を専用の保存固定液に回収後、特別な方法で専用スライドへ塗抹する方法で、検体から複数枚の標本作製が可能である⁵⁾ (Fig. 2b)。細胞転写法よりも作製が容易で、数分から 30 分程度で作製できる。しかし、穿刺時に LBC 検体を用意していなければ、細胞転写法で標本枚数を増やすしかない。

3. セルブロック法

セルブロック法にはさまざまな方法があるが、穿刺針を 10% 中性緩衝ホルマリンで洗浄し、組織ブロックを作製する方法が一般的である (Fig. 2c)。連続切片を用いることにより、同一細胞に対して形態診断と免疫染色を行うことが可能だが⁶⁾、LBC 同様、穿刺時に針洗浄を行う必要があり、標本作製に 2 日を要する。

IV. ICC が役立つ腫瘍

甲状腺穿刺吸引細胞診における ICC の目的は、ICC によって確定診断可能な甲状腺腫瘍の同定と、甲状腺由来腫瘍と非甲状腺由来腫瘍の鑑別に大別される。

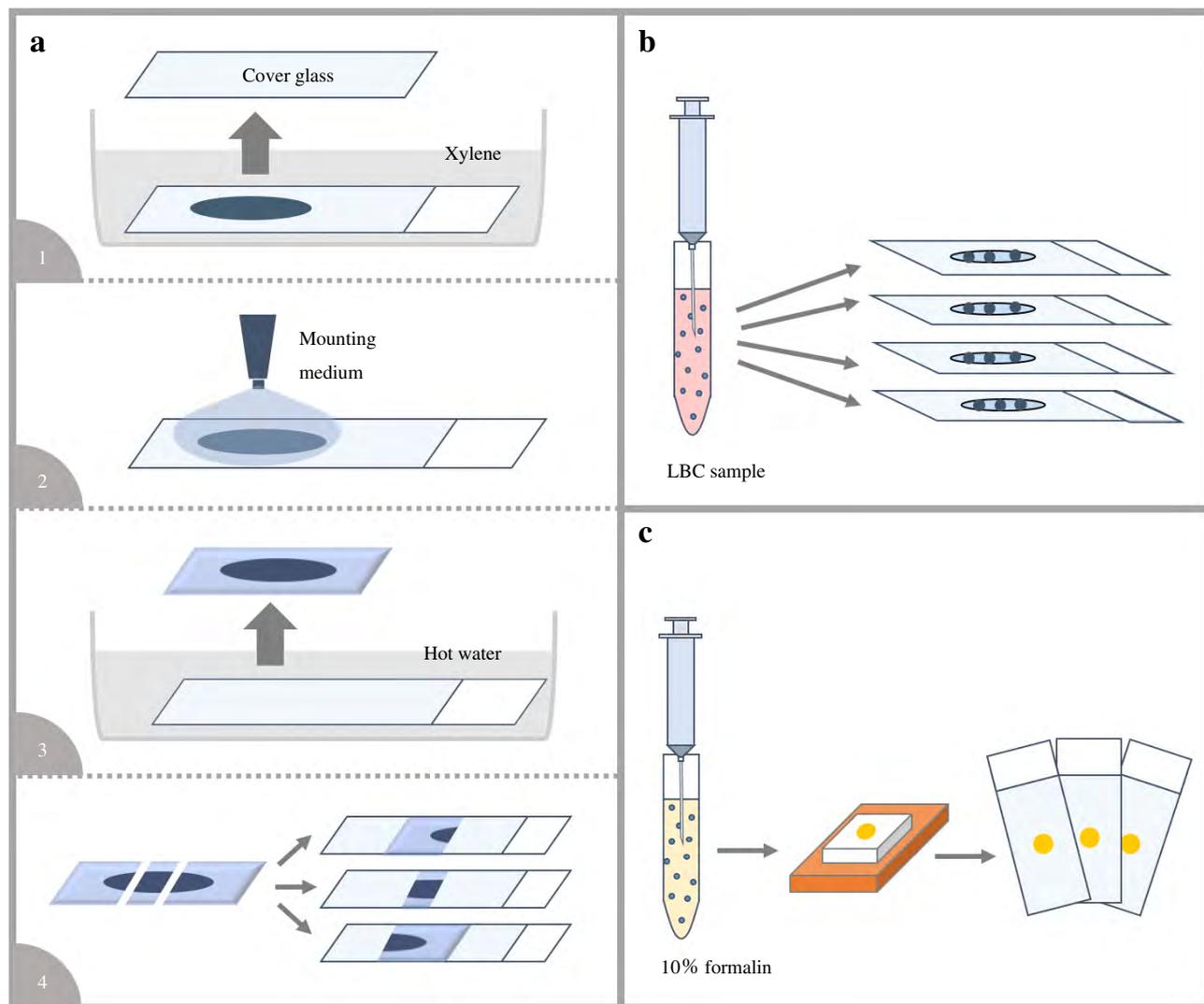


Fig. 2 Three methods employed for immunocytochemistry panels.

a : Cell-transfer method : 1) cover glass removal, 2) covering with mounting medium, 3) peeling the materials from the slide, 4) subdivision into several pieces and placement on separate slides. b : Liquid-based cytology (LBC) method : several specimens can be prepared from a single LBC sample. c : Cell block method. Histological specimens are prepared from the needle washout fluid fixed in 10% formalin.

Table 1 に甲状腺穿刺吸引細胞診で用いる代表的な免疫染色パネルを示す。濾胞上皮由来の病変は、PAX8 と TTF-1 が核に、サイログロブリンが細胞質に陽性を示す⁷⁾。その陽性率は腫瘍の分化度と相関があり、分化度の低下とともに、サイログロブリン、TTF-1、PAX8 の順に陰性化する⁸⁾。筆者らの検討では、未分化癌の陽性率は PAX8 が 75.0%、TTF-1 が 25.0% であった⁸⁾。したがって、濾胞上皮由来の証左に最も信頼性が高いのは PAX8 である。

1. ICC で断定可能な甲状腺腫瘍

1) 髄様癌

C 細胞由来の腫瘍である髄様癌は、多彩な形態を示すために細胞診で組織型の推定が困難なことが少なくない⁹⁾

(Fig. 3a)。また、髄様癌の 1/3 は遺伝性であり¹⁰⁾、*RET* 遺伝子変異が術前に遺伝子検査にて証明できれば、リンパ節転移のない単発性病変でも甲状腺全摘術が推奨されるので¹¹⁾、手術範囲の決定のためにも細胞診で髄様癌と断定することは重要である。髄様癌細胞に陽性を示す抗体にはカルシトニン、CEA、クロモグラニン A などがあるが、C 細胞由来であることを確認するカルシトニンの免疫染色が最も信頼性が高い (Fig. 3b)。筆者らの報告では、髄様癌におけるカルシトニンの免疫染色の感度は 92.4%、特異度は 100% であった¹²⁾。

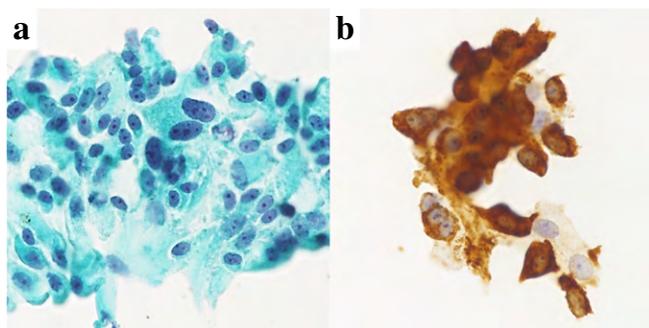
2) 硝子化索状腫瘍

硝子化索状腫瘍は核内細胞質封入体や核の溝が目立つこ

Table 1 Immunocytochemical panel in thyroid cytology.

Lesions	Positive	Negative
Follicular cell-derived lesion	PAX8, TTF-1, thyroglobulin	GATA-3, calcitonin
Medullary carcinoma	Calcitonin, CEA, chromogranin A, TTF-1	PAX8, thyroglobulin
Hyalinizing trabecular tumor	MIB-1 (cell membrane)	Cytokeratin19, HBME-1
Papillary carcinoma, cribriform variant	β -catenin (nuclei & cytoplasm), ER, PgR	Calcitonin, CEA
Intrathyroid thymic carcinoma	CD5, p63	PAX8, TTF-1, thyroglobulin
Intrathyroidal parathyroid adenoma	PTH, GATA-3, chromogranin A	PAX8, TTF-1, thyroglobulin
Metastatic lesions		
Renal cell carcinoma	CD10, PAX8, PAX2	TTF-1, thyroglobulin
Pulmonary adenocarcinoma	TTF-1	PAX8, thyroglobulin
Breast ductal carcinoma	GATA-3, ER, PgR, HER2	PAX8, TTF-1, thyroglobulin
Squamous cell carcinoma	Cytokeratin 34 β E12, p63, p40, CK5/6	PAX8

PAX8, paired box 8 ; TTF-1, thyroid transcription factor 1 ; ER, estrogen receptor ; PgR, progesterone receptor ; PTH, parathyroid hormone

**Fig. 3** Medullary carcinoma.

a : Oxyphilic cells with oval to short spindle-shaped nuclei arranged in poorly cohesive sheet-like clusters (Papanicolaou staining, $\times 20$). b : Immunostaining for calcitonin shows strong staining of the cytoplasm (calcitonin, $\times 40$).

とから、細胞診ではしばしば乳頭癌と間違われる¹³⁾(Fig. 4a, b). 両者の鑑別には、Ki-67のクローンの一つであるMIB-1を用いた免疫染色が役に立つ。MIB-1は細胞増殖関連抗原であり、通常核に陽性局在を示すが、硝子化索状腫瘍では細胞膜に陽性局在を示す¹⁴⁾(Fig. 4c). この特異的な異所性染色態度を示す腫瘍は、現時点で甲状腺では本腫瘍のみである。Takadaらによれば、本腫瘍の組織標本に対してMIB-1の免疫染色を行う場合は用手法での賦活が望ましい¹⁵⁾。しかし当院の経験上、細胞診標本に関しては自動染色装置による弱い熱処理(pH6・10分)で十分である。

3) 篩型乳頭癌

篩型乳頭癌は乳頭癌の一亜型で、篩状構造、ピオチン含有核、高円柱状細胞、顆粒状クロマチンパターン(Fig. 5a)などの細胞学的特徴を示し、髄様癌と紛らわしいことがある¹⁶⁾。約40%が遺伝性で¹⁷⁾、遺伝性の場合には発見時に単発で、リンパ節転移がなくても甲状腺全摘出術の適応となることから¹⁸⁾、術前に診断し、遺伝子検査を行うことが重

要である。通常型乳頭癌では、エストロゲンレセプター(estrogen receptor : ER)とプロゲステロンレセプター(progesterone receptor : PgR)は陰性、 β カテニンは細胞膜に陽性局在を示す。一方、篩型乳頭癌はER(Fig. 5b)やPgRが核に、 β カテニンが核と細胞質に陽性局在を示す(Fig. 5c)ことが特徴である¹⁶⁾。廣川の報告によれば、ERも β カテニンも、篩型乳頭癌の同定では感度100%、特異度100%であり、どちらも信頼性の高い抗体である¹⁹⁾。

2. 非甲状腺由来腫瘍の診断

1) 甲状腺内胸腺癌

甲状腺内胸腺癌は甲状腺内異所性胸腺から発生する悪性腫瘍で、背景にリンパ球が少ない場合には、細胞学的に甲状腺低分化癌との鑑別が困難である²⁰⁾(Fig. 6a)。CD5が腫瘍細胞の細胞膜に陽性であれば甲状腺内胸腺癌と診断できるが(Fig. 6b)、全例に陽性を示すわけではない²⁰⁾。CD5陰性の場合には、PAX8陰性であることが、低分化癌との鑑別に役立つ。その際、ポリクローナルのPAX8抗体を用いると偽陽性を示すことがあるので、モノクローナルのPAX8抗体を使用すべきである²¹⁾。しかしこの場合、陰性結果だけで判断することになり危険であるので、鑑別にp63を加えることを推奨する。筆者らの検討では、p63は甲状腺内胸腺癌の全例にびまん性かつ強陽性を示し、低分化癌では21.4%にしか染まらず、その染色態度は部分的かつ弱陽性であった²¹⁾。

2) 甲状腺内副甲状腺腺腫

副甲状腺腺腫は通常甲状腺の背側に発生するが、超音波で甲状腺内と判断されたり、まれではあるが実際に甲状腺内に発生したりする症例がある。その場合、甲状腺腫瘍として穿刺吸引細胞診が行われ、濾胞性腫瘍との鑑別を余儀なくされる²²⁾(Fig. 7a)。副甲状腺由来であればGATA-3とPTHが陽性だが、副甲状腺細胞は裸核になりやすいことか

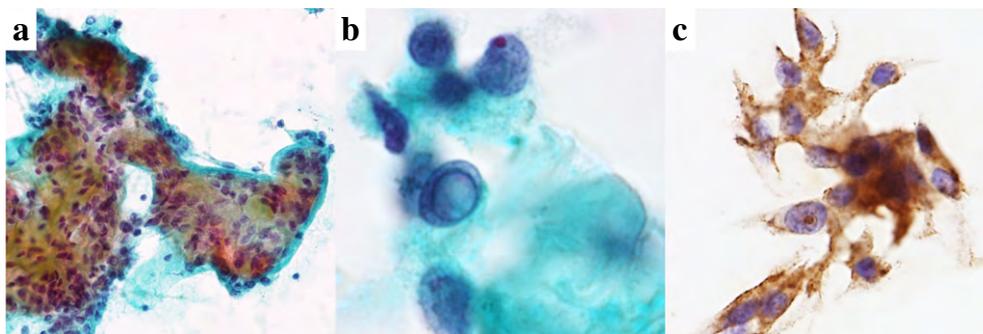


Fig. 4 Hyalinizing trabecular tumor.

a : Tumor cells surrounding hyaline material are seen (Papanicolaou staining, $\times 10$). b : Nucleus showing an intranuclear cytoplasmic inclusion (Papanicolaou staining, $\times 100$). c : Immunostaining for MIB-1 shows cell membrane positivity (MIB-1, $\times 60$).

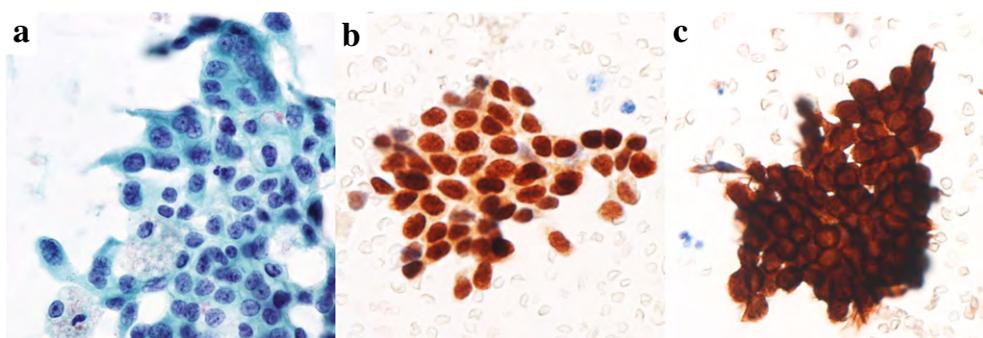


Fig. 5 Cribriform variant of papillary carcinoma.

a : Tall columnar carcinoma cells showing a granular chromatin pattern (Papanicolaou staining, $\times 40$). b : Immunostaining for estrogen receptor shows nuclear positivity (estrogen receptor, $\times 40$). c : Immunostaining for β -catenin shows nuclear and cytoplasmic positivity (β -catenin, $\times 40$).

ら、核に陽性局在を示す GATA-3 抗体を用いるべきである (Fig. 7b)。甲状腺病変と副甲状腺病変の ICC 結果を比較した Takada らの報告では、通常塗抹標本を用いた ICC において、GATA-3 と PTH の陽性率はそれぞれ 100% と 25.5% であった³⁾。ただし、細胞質の保存性が良い LBC 標本であれば、PTH の陽性率は高く、97.1% であったと報告している³⁾。クロモグラニン A も陽性を示すが、その場合、カルシトニンが陰性であることを確認すべきであり、有用性は低い。

3) 転移性腫瘍

他臓器癌がまれに甲状腺内へ転移することがあり、甲状腺原発腫瘍との鑑別が必要となる。例えば、淡明細胞型腎細胞癌の細胞像は濾胞性腫瘍、乳頭癌、低分化癌などとの鑑別が困難である²³⁾ (Fig. 8a)。さらに、甲状腺への転移が原発巣よりも先にみつかると²⁴⁾、腎摘出から数十年経って甲状腺にのみ転移巣が見つかる場合²⁵⁾、濾胞腺腫内に転移する場合などがあり²³⁾、臨床経過や超音波所見が参考にならないことがしばしばある。淡明細胞型腎細胞癌は

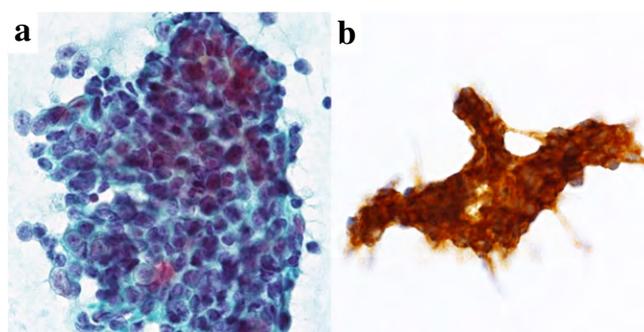


Fig. 6 Intrathyroid thymic carcinoma.

a : Tumor cells seen in solid clusters (Papanicolaou staining, $\times 20$). b : Immunostaining for CD5 shows cell membrane positivity (CD5, $\times 20$).

CD10 陽性、サイログロブリン陰性、TTF-1 陰性である^{7,26)} (Fig. 8b)。なお、PAX8 は腎細胞癌と濾胞上皮由来病変の両方に陽性を示すため、鑑別に用いることはできない。PAX2 は IHC では CD10 と同等に腎細胞癌マーカーとして知られている²⁷⁾。しかし ICC での報告はなく、当施設での

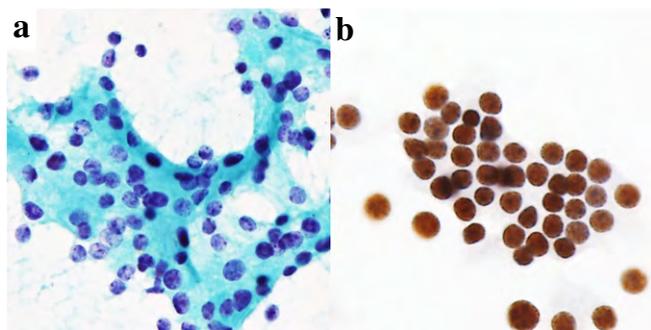


Fig. 7 Parathyroid adenoma.

a : Tumor cells arranged in a trabecular or microfollicular pattern (Papanicolaou staining, $\times 20$). b : Immunostaining for GATA-3 shows nuclear positivity (GATA-3, $\times 40$).

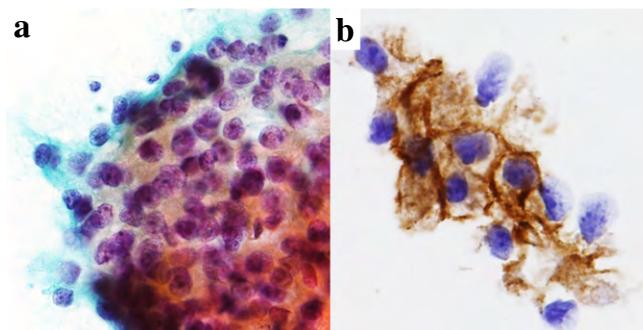


Fig. 8 Thyroid metastasis from renal cell carcinoma.

a : Tumor cells with relatively strong nuclear atypia arranged in a solid pattern (Papanicolaou staining, $\times 40$). b : Immunostaining for CD10 shows cell membrane positivity (CD10, $\times 100$).

経験もないので断定はできないが、鑑別に有用である可能性が示唆される。

肺腺癌のなかには甲状腺乳頭癌類似の組織像を呈するタイプがあるので、原発性肺腺癌と甲状腺乳頭癌の肺転移の鑑別には ICC が必要である²⁸⁾。肺腺癌も甲状腺癌も TTF-1 陽性なので、両者の鑑別は PAX8 にて行う。

乳癌と甲状腺癌の鑑別には GATA-3 や PAX8 が役立つ。乳癌は GATA-3 陽性、PAX8 陰性で、甲状腺癌は反対の染色態度を示す。乳癌の既往があり、原発巣の腫瘍が ER, PgR, HER2 などに陽性であることが判明している場合には、それらも有用なマーカーとなりうる。

扁平上皮癌には甲状腺原発と食道癌の直接浸潤、他臓器癌の転移の三パターンの可能性がある。筆者らの検討では、PAX8 は甲状腺原発扁平上皮癌の 90.9% に陽性を示し、他臓器原発扁平上皮癌では陰性なので、鑑別に有用である²⁹⁾。

V. おわりに

ICC を効果的に活用することで、甲状腺穿刺吸引細胞診の診断精度は格段に向上することが期待される。最近では、BRAF (VE1) 抗体を用いた ICC によって乳頭癌を同定する報告³⁰⁾も散見されるようになり、ICC の役割は遺伝子診断の領域にまで踏み込みつつある。

ICC が役立つ腫瘍には、術前診断によって手術の有無や術式が変わるものが含まれており、臨床医にとって有益な情報の提供につながるため、積極的に実施していただきたい。

利益相反の開示：開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Thyroid fine-needle aspiration (FNA) biopsy is a highly accurate preoperative diagnostic method; however, in some cases, morphological diagnosis is challenging, and in such cases, immunocytochemistry (ICC) could prove useful.

The procedure for ICC is similar to that for immunohistochemistry. However, antigen retrieval needs to be considered. To ensure accurate observations, it is necessary to understand the characteristics of cytological specimens. Particular attention should be paid to nonspecific reactions to granular cytoplasm and presence of normal follicular cells in ICC, as they can lead to misinterpretation.

There are three methods of preparing specimens for ICC panels: cell transfer, liquid-based cytology (LBC), and cell block preparation. The LBC method of specimen preparation is easy and fast. However, if the LBC samples are not prepared at the time of the FNA, the cell transfer method should be used.

The application of ICC to thyroid FNA can be divided into two categories: for identification of thyroid tumors that can be definitively diagnosed by ICC and for differential diagnosis between thyroid and non-thyroid tumors. The former includes medullary carcinomas, hyalinizing trabecular tumors, and cribriform variant of papillary carcinomas, whereas the latter includes intrathyroid thymic carcinomas, intrathyroidal parathyroid lesions, and metastatic carcinomas.

The effective use of ICC is expected to further improve the diagnostic accuracy of thyroid FNA. ICC should be performed proactively, especially if the clinical management depends on its result.

文献

- 1) Ali, S. Z., Cibas, E. S., eds. The Bethesda system for reporting thyroid Cytopathology, 2nd ed. Springer, Cham, 2017.
- 2) Denda, T., Kamoshida, S., Kawamura, J., et al. Rapid immunocytochemistry with simple heat-induced antigen retrieval tech-

- nique for improvement in the quality of cytological diagnosis. *J Histochem Cytochem* 2013 ; 61 : 920-930.
- 3) Takada, N., Hirokawa, M., Suzuki, A., et al. Diagnostic value of GATA-3 in cytological identification of parathyroid tissues. *Endocr J* 2016 ; 63 : 621-626.
 - 4) 広川満良, 有安早苗, 鐵原拓雄・ほか. マウントクイック封入剤を用いた細胞転写法の免疫細胞化学および電子顕微鏡的検索への応用. *日臨細胞会誌* 1995 ; 34 : 1236-1237.
 - 5) 鈴木彩葉, 廣川満良. 甲状腺細胞診における検体処理・標本作製のポイント. *メディカルテクノロジー* 2021 ; 49 : 780-784.
 - 6) 鈴木彩葉. 甲状腺腫瘍の臨床的対応を決めるために細胞診検体で行う遺伝子検査の実状・意義について教えてください. *検と技* 2020 ; 48 : 1338-1341.
 - 7) 鈴木彩葉, 廣川満良. 濾胞上皮由来腫瘍 vs 他臓器癌. 伊藤智雄, 編. *免疫染色究極マニュアル*. 金芳堂, 京都, 2019. 210-211.
 - 8) Suzuki, A., Hirokawa, M., Takada, N., et al. Diagnostic significance of PAX8 in thyroid squamous cell carcinoma. *Endocr J* 2015 ; 62 : 991-995.
 - 9) Zhu, Y., Wang, T. Medullary (C Cell) Thyroid carcinoma or oxyphilic follicular neoplasms. Kakudo, K., ed. *Thyroid FNA cytology differential diagnoses and pitfalls*, 2nd ed. Springer, Singapore, 2019. 303-310.
 - 10) Zhou, P., Liu, J., Cheng, S. W., et al. Hereditary medullary thyroid carcinoma : the management dilemma. *Fam Cancer* 2012 ; 11 : 157-165.
 - 11) 甲状腺腫瘍診療ガイドライン作成委員会. 甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2018. *内分泌甲状腺外会誌* 2018 ; 35 : Supplement 3.
 - 12) Suzuki, A., Hirokawa, M., Takada, N., et al. Fine-needle aspiration cytology for medullary thyroid carcinoma : a single institutional experience in Japan. *Endocr J* 2017 ; 64 : 1099-1104.
 - 13) Hirokawa, M., Suzuki, A., Takada, N. Hyalinizing trabecular tumor. Kakudo, K., ed. *Thyroid FNA cytology differential diagnoses and pitfalls*, 2nd ed. Springer, Singapore, 2019. 275-280.
 - 14) Hirokawa, M., Shimizu, M., Manabe, T., et al. Hyalinizing trabecular adenoma of thyroid : its unusual cytoplasmic immunopositivity for MIB-1. *Pathol Int* 1995 ; 45 : 399-401.
 - 15) Takada, N., Hirokawa, M., Ohbayashi, C., et al. Re-evaluation of MIB-1 immunostaining for diagnosing hyalinizing trabecular tumour of the thyroid : semi-automated techniques with manual antigen retrieval are more accurate than fully automated techniques. *Endocr J* 2018 ; 65 : 239-244.
 - 16) Suzuki, A., Hirokawa, M., Takada, N. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma. Kakudo, K., ed. *Thyroid FNA cytology differential diagnoses and pitfalls*, 2nd ed. Springer, Singapore, 2019. 229-235.
 - 17) Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C., et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer : the American thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016 ; 26 : 1-133.
 - 18) Ito, Y., Miyauchi, A., Ishikawa, H., et al. Our experience of treatment of cribriform morular variant of papillary thyroid carcinoma : difference in clinicopathological features of FAP-associated and sporadic patients. *Endocr J* 2011 ; 58 : 685-689.
 - 19) 廣川満良. 篩型乳頭癌の組織診と細胞診. *日臨細胞会誌* 2014 ; 53 : 521-527.
 - 20) Hirokawa, M., Suzuki, A., Miyauchi, A. Intrathyroid thymic carcinoma. Kakudo, K., ed. *Thyroid FNA cytology differential diagnoses and pitfalls*, 2nd ed. Springer, Singapore, 2019. 317-322.
 - 21) Suzuki, A., Hirokawa, M., Takada, N., et al. Utility of monoclonal PAX8 antibody for distinguishing intrathyroid thymic carcinoma from follicular cell-derived thyroid carcinoma. *Endocr J* 2018 ; 65 : 1171-1175.
 - 22) Higuchi, K., Takada, N. Parathyroid adenoma and its differential diagnoses. Kakudo, K., ed. *Thyroid FNA cytology differential diagnoses and pitfalls*, 2nd ed. Springer, Singapore, 2019. 323-330.
 - 23) Medas, F., Calò, P. G., Lai, M. L., et al. Renal cell carcinoma metastasis to thyroid tumor : a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2013 ; 7 : 265.
 - 24) Ramírez-Plaza, C. P., Domínguez-López, M. E., Blanco-Reinac, F. Thyroid metastasis as initial presentation of clear cell renal carcinoma. *Int J Surg Case Rep* 2015 ; 10 : 101-103.
 - 25) Valdez, C., Rezaei, M. K., Hendricks, F., et al. Metastatic renal cell carcinoma to the thyroid 23 years after nephrectomy. *Urol Case Rep* 2014 ; 2 : 129-130.
 - 26) Stasi, V. D., D'Antonio, A., Caleo, A., et al. Metastatic renal cell carcinoma to the thyroid gland 24 years after the primary tumour. *BMJ Case Rep* 2013 ; 2013 : bcr2012007569.
 - 27) Truong, L. D., Shen, S. S. Immunohistochemical diagnosis of renal neoplasms. *Arch Pathol Lab Med* 2011 ; 135 : 92-109.
 - 28) Zhu, Y. Z., Li, W. P., Wang, Z. Y., et al. Primary pulmonary adenocarcinoma mimicking papillary thyroid carcinoma. *J Cardiothor Surg* 2013 ; 8 : 131.
 - 29) Suzuki, A., Hirokawa, M., Takada, N., et al. Diagnostic significance of PAX8 in thyroid squamous cell carcinoma. *Endocr J* 2015 ; 62 : 991-995.
 - 30) Wobker, S. E., Kim, L. T., Hackman, T. G., et al. Use of BRAF v600e immunocytochemistry on FNA direct smears of papillary thyroid carcinoma. *Cancer Cytopathol* 2015 ; 123 : 531-539.

AI を用いた甲状腺細胞診支援システムの開発と利用

廣川 満良¹⁾ 新岡 宏彦²⁾ 鈴木 彩葉¹⁾ 安部 政俊²⁾
式見 彰浩³⁾ 長原 一²⁾ 宮内 昭⁴⁾

隈病院病理診断科¹⁾, 大阪大学データビリティフロンティア機構²⁾, 隈病院管理課³⁾, 同 外科⁴⁾

目的：AI を用いた甲状腺細胞診支援システムの開発とその利用について述べる。

方法：細胞画像 139695 枚のデータを資料として用いた。画像分類モデルとして事前学習済みの Efficient Net-B0 を使用し、データ拡張には水平反転と垂直反転、Cutmix, Augmix を用いた。5 分割交差検証でモデルの学習を行い、予測確率の平均値をテストデータの最終予測確率とした。

成績：良性病変の精度 (PR AUC = 0.99) が最も良く、低分化癌と髄様癌以外の腫瘍の PR AUC は 0.9 以上であった。濾胞腺腫と濾胞癌の正答率はそれぞれ 81%, 94% で、両者が区別された。t-SNE による特徴量の次元圧縮結果ではリンパ腫は三つ、未分化癌は二つのグループに分かれた。Grad-CAM の結果から、AI は腫瘍細胞の核に注目していることが判明した。意義不明例を予測させると、良性・悪性の判断においては 92.3% が的中してした。

結論：AI を用いた画像解析は意義不明や濾胞性腫瘍の補助診断法として期待できる。今後はインターネット上で甲状腺細胞診を行うプラットフォームを構築する予定である。

Key words : Thyroid, Deep learning, Artificial intelligence, Aspiration cytology, PR AUC

I. 目 的

現在、甲状腺細胞診の補助診断として、ベッドサイド迅速細胞診 (rapid on-site evaluation : ROSE)、液状化検体細胞診 (liquid-based cytology : LBC)、針洗浄液生化学検査、免疫細胞化学染色、フローサイトメトリーなどが本邦では行われている。補助診断の今後の方向としては、遺伝子検

査と人工知能 (artificial intelligence : AI) を用いた画像診断の二つが期待されている。前者は欧米では意義不明や濾胞性腫瘍と診断された結節に対してすでにオプションとして実用化されている¹⁾。一方、AI は近年の急速な進展により、以前は困難であった非構造化データの分析が可能になってきており、特に深層学習 (deep learning : DL) は画像の分析を得意とするアルゴリズムで、細胞診画像の識別に応用すればかなりの診断精度が期待できるはずであるが、実際の診療の場ではいまだ利用されていない。本稿ではわれわれが開発している AI を用いた甲状腺細胞診支援システム (AI differential diagnosis for cytology of the thyroid : ADDICT) (隈病院倫理委員会承認番号 20200409-1) の紹介と甲状腺細胞診への利用について述べることを目的とする。

II. 方 法

1. 学習用・検証用データの作成

当院で経験した甲状腺細胞診 359 結節 (通常型乳頭癌 86

Development and utilization of AI for differential diagnosis in cytology of the thyroid (ADDICT)

Mitsuyoshi HIROKAWA¹⁾, M. D., F. I. A. C., Hirohiko NIIOKA²⁾, Ph. D., Ayana SUZUKI¹⁾, C. T., C. F. I. A. C., Masatoshi ABE²⁾, Akihiro SHIKIMI³⁾, Hajime NAGAHARA²⁾, Ph. D., Akira MIYAUCHI⁴⁾, M. D.

¹⁾Department of Diagnostic Pathology and Cytology, Kuma Hospital

²⁾Institute for Dataability Science, Osaka University

³⁾Management Section, ⁴⁾Department of Surgery, Kuma Hospital

論文別刷請求先 〒 650-0011 神戸市中央区下山手通 8 の 2 の 35

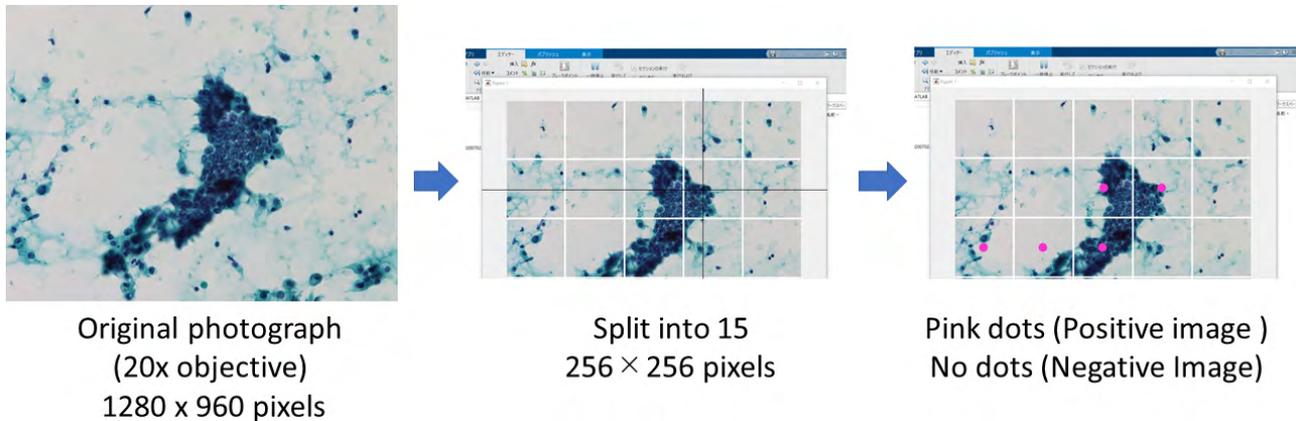
隈病院病理診断科 廣川満良

令和 3 年 8 月 4 日受付

令和 3 年 10 月 13 日受理

Table 1 Number of cases and photo data used for the image analyses

	Cases	Photo data	Positive cells	Positive photo data	Negative photo data
Papillary carcinoma	86	1450	Carcinoma cells	12684	8532
Follicular adenoma	20	467	Carcinoma cells	4412	2593
Follicular carcinoma	15	520	Carcinoma cells	5331	2468
Oxyphilic follicular tumor	20	877	Carcinoma cells	9015	4611
Poorly differentiated carcinoma	16	446	Carcinoma cells	4835	1855
Anaplastic carcinoma	21	978	Carcinoma cells	9896	4339
Medullary carcinoma	31	784	Carcinoma cells	8140	3300
Lymphoma	19	1003	Lymphoma cells	13468	1591
Benign lesion	131	2676		0	42625
Adenomatous goiter	102	2033	Follicular cells	0	29259
Chronic thyroiditis	21	514	Follicular cells	0	7695
Cyst fluid	8	129	Foamy cells	0	5671
Total	359	9201		67781	71914

**Fig. 1** Process of creating a photo patch dataset. (case of papillary carcinoma)

結節, 濾胞腺腫 20 結節, 濾胞癌 15 結節, 好酸性細胞型濾胞性腫瘍 20 結節, 低分化癌 16 結節, 未分化癌 21 結節, 髓様癌 31 結節, リンパ腫 19 結節 (びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 11 結節, 粘膜関連リンパ組織型節外性辺縁帯リンパ腫 8 結節), 腺腫様甲状腺腫 102 結節, 慢性甲状腺炎 21 結節, 嚢胞液 8 結節) の細胞診標本を対象にした (Table 1). 細胞診標本は 22 G の注射針を用いて甲状腺結節から細胞を採取し, 合わせ法で塗抹し, パパニコロウ染色したものであった²⁾. いずれも細胞像が定型的な症例を選択した. 濾胞腺腫と濾胞癌に関しては, 切除標本での組織学的診断に基づいて分類した. いずれも各病変に定型的である細胞像を 20 倍の対物レンズ, 1.0 倍の中間レンズを用いて, 顕微鏡用デジタルカメラ (Nikon DS-Fi2, DS-L3) で撮影した. 撮影画像は 1280 × 960 ピクセルで, その画像を 256 × 256 ピクセルのパッチ画像に 15 分割し, 目的とする細胞, 例えば腫瘍性病変なら腫瘍細胞, 良性病変なら濾胞上皮, 嚢胞液なら泡沫細胞が存在する画像を陽性データとし, そ

れらが無い画像を陰性データとした (Fig. 1). 良性病変については一群とし, 腫瘍性病変で陰性データとした画像は良性病変画像とみなして分析を行うことにした. 最終的に, 陽性画像データ 67781 枚, 陰性画像データ 71914 枚, 合計 139695 枚の画像データを本研究の資料として用いた.

2. 深層学習のモデル

画像分類モデルとして, ImageNet と JFT-300M データセットを noisy student³⁾ によって事前学習済みの EfficientNet-B0⁴⁾ を使用した. 予測クラスは, 乳頭癌陽性, 濾胞腺腫陽性, 濾胞癌陽性, 好酸性細胞型濾胞性腫瘍陽性, 低分化癌陽性, 未分化癌陽性, 髓様癌陽性, リンパ腫陽性, 陰性 (前記以外) の全 9 クラスとした. 画像のデータ拡張には水平反転と垂直反転, Cutmix (alpha=1)⁵⁾, さらに, 複数のデータ拡張手法を組み合わせた手法である Augmix (severity=3, mixture_width=3, mixture_depth=-1) を用いた (Fig. 2)⁶⁾. Optimizer は Adam (lr=1e-4) を使用し, Cosine scheduler (min_lr=1e-5) を設定した. 損失関数と

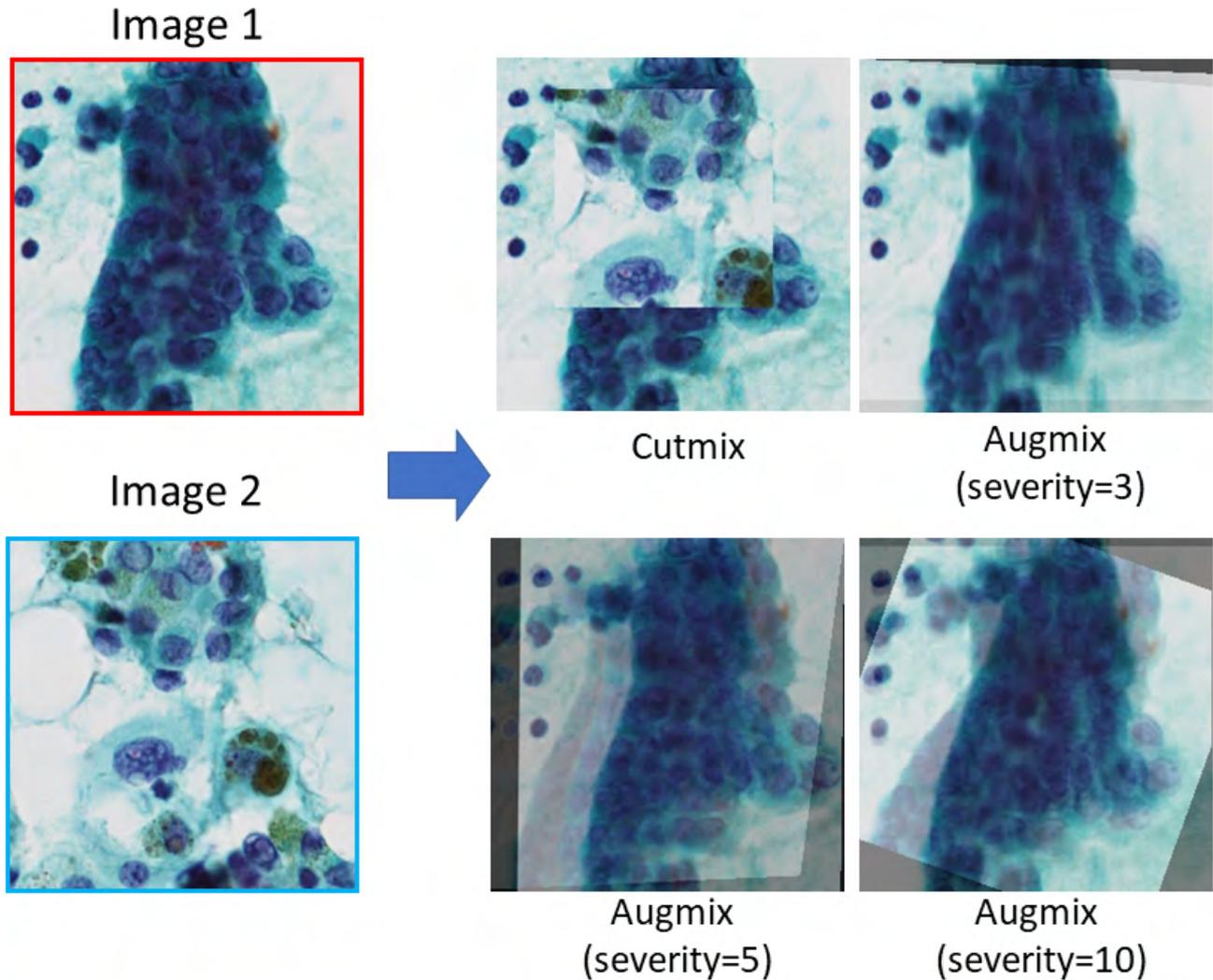


Fig. 2 Data augmentation used in this study (case of papillary carcinoma).

して交差エントロピー誤差を用いた。入力画像のサイズについては、 256×256 サイズから 400×400 サイズにリサイズした。全結合層の直前では Generalized Mean Pooling (GeM)⁷⁾を用いた。他に、label smoothing⁸⁾や focal loss⁹⁾も試したが効果はみられなかった。

3. 検証とテスト

全データの20%をテストデータとした。残りの80%のデータについて、各クラスのデータ数が同じになるようにランダムサンプリングによる画像複製を行い、データ数の最も多い陰性画像データの枚数に揃えた。このデータを5つに分割し、5分割交差検証を用いてモデルの学習を行った (Fig. 3)。同一結節は訓練、検証、テスト用データを横断しないようにした。各モデルにおいて学習は10 epoch ずつ行い、検証用データに対する PR AUC (area under the precision-recall curve) が最大になる時の重みを保存した。また、augmentation 手法について、Cutmix のみ 7 epoch 目

以降停止した。これは学習の途中で augmentation を弱めることで性能が上昇するという報告を採用したためである¹⁰⁾。5分割交差検証の結果として五つの学習済みモデルが得られるため、モデルのアンサンブルを行った。各モデルにテストデータを入力し、得られた予測確率の平均値をテストデータに対する最終予測確率とした。

4. 意義不明例に対する AI 予測

症例ごとに医師が「異型細胞あり」と判断した複数枚のパッチ画像を用意し、AI による予測を行った。各パッチ画像に付与されたクラス確率について、症例ごとにその平均確率を算出した。

III. 成績

1. 曲線下面積 (area under the curve : AUC)

今回用いた教師データでは圧倒的に良性の写真が多かつ

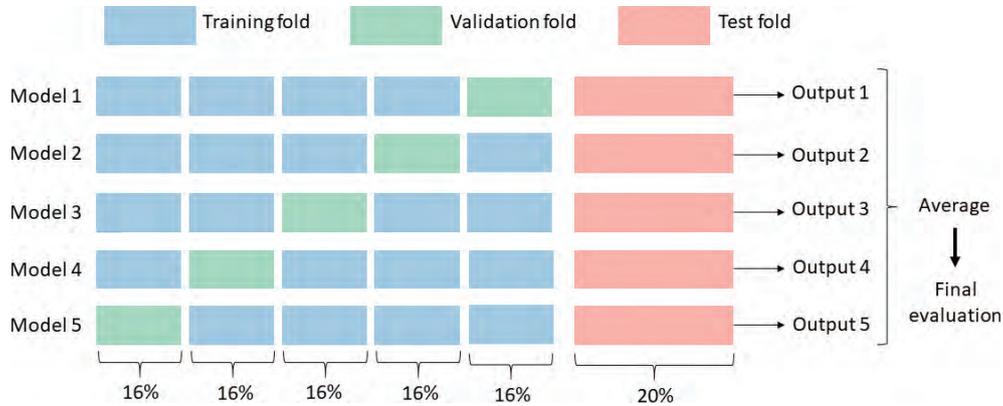


Fig. 3 5-fold cross-validation used in this study.

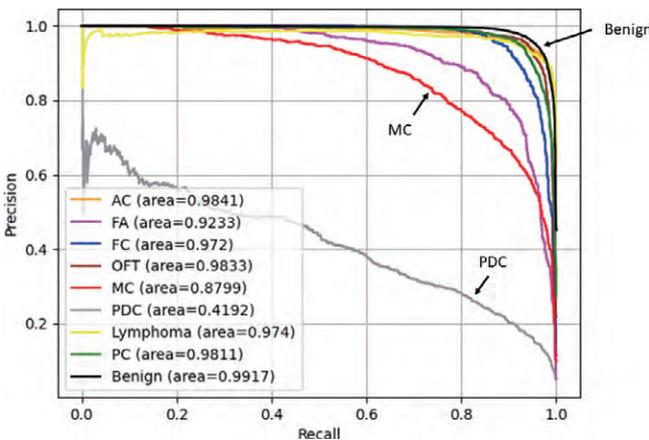


Fig. 4 Area under the precision-recall curve. AC : anaplastic carcinoma ; FA : follicular adenoma ; FC : follicular carcinoma ; OFT : oxyphilic follicular tumor ; MC : medullary carcinoma ; PDC : poorly differentiated carcinoma ; PC : papillary carcinoma

たため、受信者動作特性曲線 (receiver operating characteristic curve : ROC 曲線) を用いると、大多数の良性を良性と判断することによって精度が実際よりも高く評価されるため、再現度精度曲線 (precision-recall curve : PR 曲線) を用いた (Fig. 4)。良性病変の精度が最もよく、PR AUC = 0.99 であった。最も成績が悪かったのは低分化癌 (PR AUC = 0.42) で、その次は髄様癌 (PRAUC = 0.88) であった。それ以外の腫瘍の PRAUC は 0.9 以上であった。

2. 正規化された混同行列

低分化癌の正答率が 30% と最も低く、濾胞癌、髄様癌、乳頭癌などの区別が難しいことがわかった (Fig. 5)。腫瘍の中で良性と判断する率が最も高かったのは髄様癌 (11%) であった。濾胞腺腫と濾胞癌の正答率はそれぞれ 81%、94% で、両者が区別されていた。

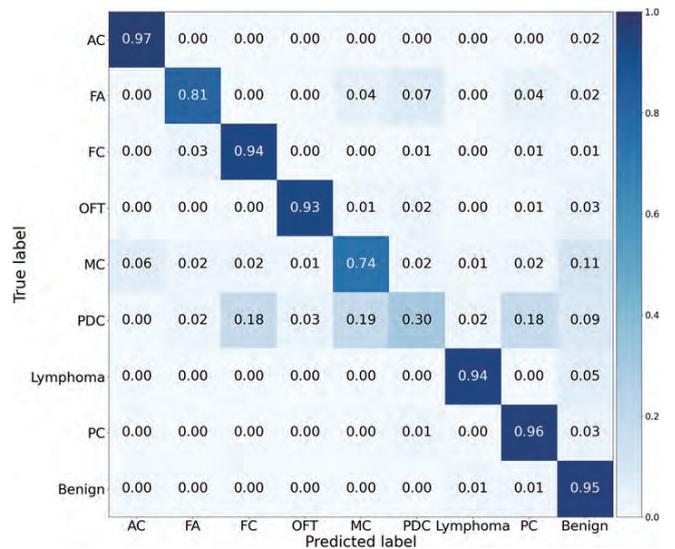


Fig. 5 Confusion matrix of thyroid lesions. The color in the plot corresponded to a column-normalized version of the confusion matrix. AC : anaplastic carcinoma ; FA : follicular adenoma ; FC : follicular carcinoma ; OFT : oxyphilic follicular tumor ; MC : medullary carcinoma ; PDC : poorly differentiated carcinoma ; PC : papillary carcinoma

3. t 分布型確率的近傍埋め込み法 (T-distributed Stochastic Neighbor Embedding : t-SNE) を用いたデータの二次元マッピング

画像を学習済み Efficient Net-B0 に入力することで得られる特徴量を、次元削減アルゴリズムの一つである t-SNE¹¹⁾ を用いて二次元まで圧縮した。その二次元マッピング結果を Fig. 6 に示す。濾胞腺腫と濾胞癌は完全に異なるグループとして表示された。髄様癌と良性病変は一部が重なっていた。リンパ腫は三つのグループに、未分化癌は二つのグループに分かれた。

IV. 考 察

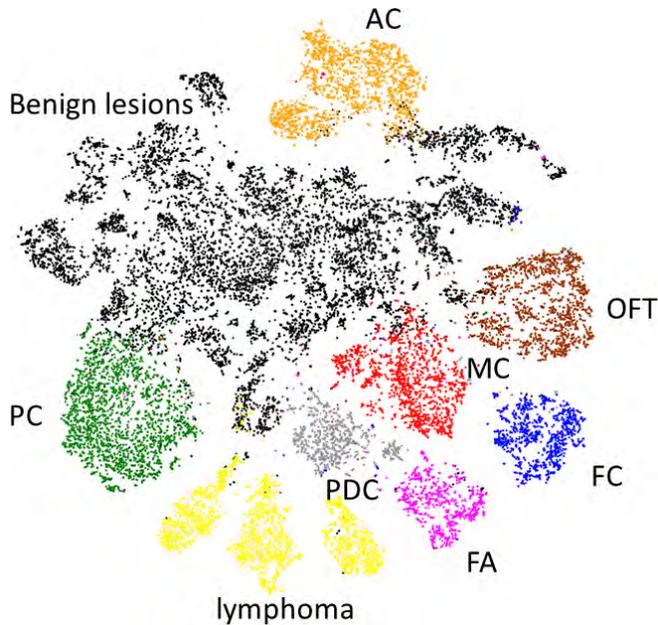


Fig. 6 Two-dimensional map of data using T-distributed Stochastic Neighbor Embedding. AC : anaplastic carcinoma ; FA : follicular adenoma ; FC : follicular carcinoma ; OFT : oxyphilic follicular tumor ; MC : medullary carcinoma ; PDC : poorly differentiated carcinoma ; PC : papillary carcinoma

4. 勾配加重クラス活性化マッピング

勾配加重クラス活性化マッピング手法 (Gradient-weighted Class Activation Mapping : Grad-CAM)¹²⁾を用いて、AIが注目した箇所を可視化した (Fig. 7)。赤味を帯びている部分がAIの注目箇所である。腫瘍性病変においては、AIは腫瘍細胞、特に核に注目して分析しているようであった。好酸性細胞型濾胞性腫瘍では間質成分である血管や結合組織にはまったく注目していなかった (Fig. 7c) し、リンパ腫では非腫瘍性の小型リンパ球をリンパ腫細胞ではないと判断していた (Fig. 7e)。良性病変では、濾胞上皮に加えて、背景にあるコロイドも良性病変の成分として認識していた。 (Fig. 7f)。

5. 意義不明例のAI予測結果

細胞診で意義不明として報告し、後に切除標本にて組織学的に診断が判明した13例のAI予測結果をTable 2に示す。13例中8例 (61.5%) では組織診断を正確に予測していた。良性・悪性の判断においては、12例 (92.3%) が的中していた。濾胞腺腫、濾胞癌の推定はいずれも正確であったが、乳頭癌においては5例中1例のみが的中し、3例は濾胞癌、1例は未分化癌と推測した。

AIが甲状腺細胞診標本の分析に初めて応用されたのは1996年で、Karakitsosらが核の大きさ、形、構造の特徴26項目を人工ニューラルネットワークで51例を解析し、その正診率は90.6%であった¹³⁾。2018年、Sanyalらはギムザ染色の乳頭癌186枚、良性病変184枚の画像を用いて分析し、感度90.48%、特異度83.33%、陰性的中率96.49%、正診率85.06%であったと報告した¹⁴⁾。Guanらは液状化検体細胞診材料の乳頭癌407枚、良性病変352枚の画像を用いて、感度98.55~100%、特異度86.44~94.91%であったと報告した¹⁵⁾。その後入力データとしてwhole slide image (WSIバーチャルスライド)を用いた解析も報告された^{16,17)}が、いずれも検討疾患は乳頭癌と良性病変が主体であった。

今回われわれが開発したADDICTの特徴の一つは、学習データとして写真画像を使用したことである。スクリーニングによる偽陰性の危険性を回避するためにはWSIが推奨されるかもしれない。しかし、剥離細胞診と異なり、穿刺吸引細胞診は病変部から直接細胞を採取することから、その危険性はきわめて少ないと判断し、写真画像を用いることにした。将来的に他施設の症例を判断する際には、データの作成や送信において写真画像のほうが簡便であることも要因であった。また、WSIには陰性と判断すべき細胞やコンタミネーションが多く、それらがAIの画像解析能の効率を下げる可能性もあると判断した。もう一つの特徴は対象疾患として8種類の腫瘍と良性病変の合計九つを用いたことである。既報告では、乳頭癌と良性病変、濾胞腺腫と濾胞癌、など判定疾患に限られており、実用的とはいえない。一方、当検討の解析対象は甲状腺腫瘍カバー率98%以上であり、実際の診療に利用することを目的としている。

われわれが開発したADDICTの精度は、低分化癌と髄様癌を除けば、いずれもPR AUC 0.92以上あり、好成績であった。最もPR AUCが高かったのは良性病変の0.99で、ADDICTで良性と判断された結節はほぼ信頼できると考えられた。一方、低分化癌はPR AUC 0.42、髄様癌はPR AUC 0.88で課題が残った。低分化癌は濾胞癌、髄様癌、乳頭癌との区別が、髄様癌は良性病変との区別が難しいことが判明した。ただ、この二つの腫瘍は甲状腺細胞診のエキスパートでも同様に診断が難しく、ADDICTの精度がヒトに劣るとは断言できない。今後、これらの症例のデータ数を増やせば正答率の改善が期待できると思われる。

今回の検討で興味深い発見が二つあった。一つは濾胞腺

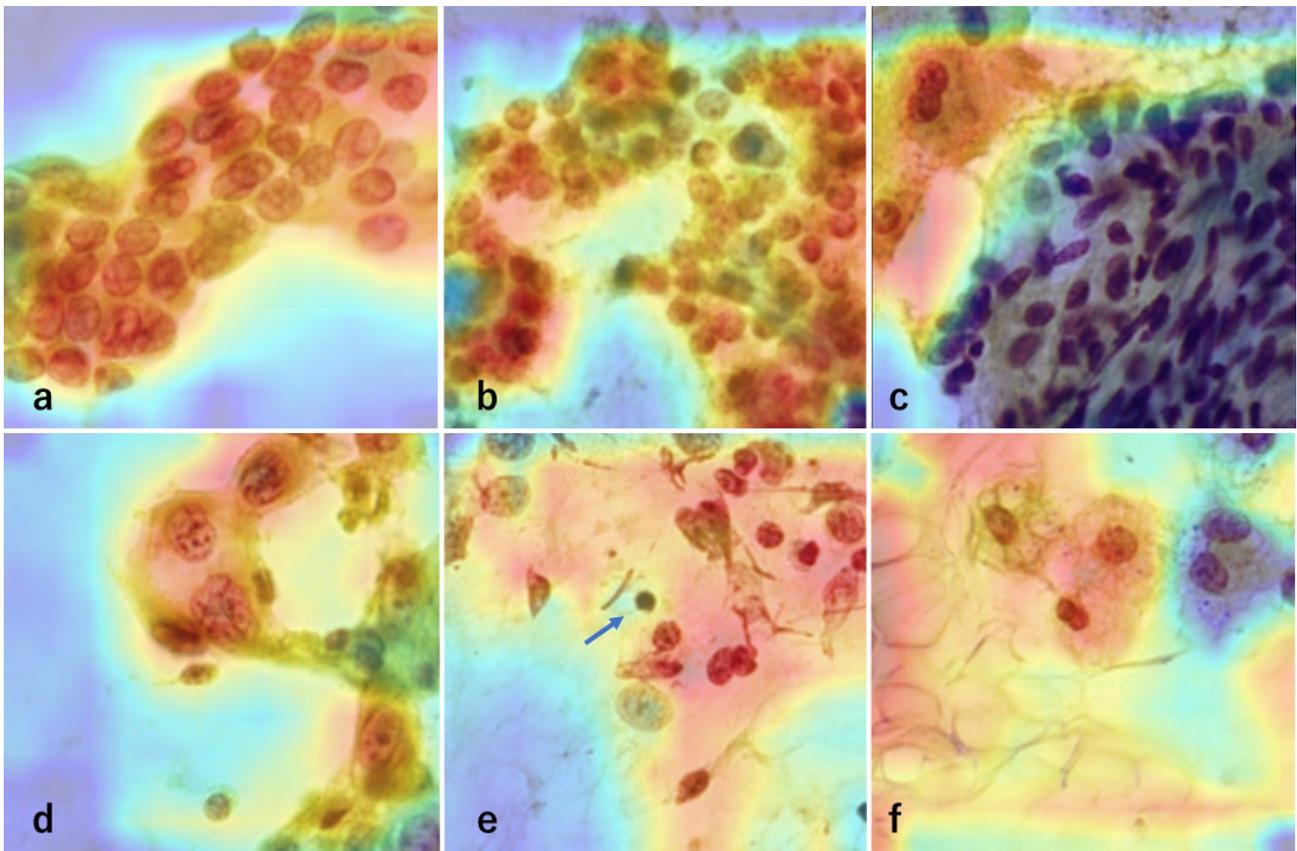


Fig. 7 Gradient-weighted class activation mapping. Warm and cold colors indicate areas of attention and non-attention, respectively. a : papillary carcinoma ; b : follicular carcinoma ; c : oxyphilic follicular tumor ; d : anaplastic carcinoma ; e : lymphoma (arrow : normal lymphocyte) ; f : adenomatous goiter

Table 2 AI Analysis for 13 nodules classified as “undetermined significance”

Case	Histological Diagnosis	AI analysis	
		First (Possibility)	Second (Possibility)
1	Follicular adenoma	Follicular adenoma (39.3%)	Oxyphilic follicular tumor (28.1%)
2	Follicular adenoma	Follicular adenoma (77.7%)	Medullary carcinoma (8.3%)
3	Follicular adenoma	Follicular adenoma (42.5%)	Follicular carcinoma (40.8%)
4	Oxyphilic follicular adenoma	Oxyphilic follicular tumor (93.2%)	Benign lesions (2.2%)
5	Follicular carcinoma	Follicular carcinoma (73.5%)	Follicular adenoma (8.7%)
6	Papillary carcinoma	Papillary carcinoma (48.5%)	Poorly differentiated carcinoma (22.3%)
7	Papillary carcinoma	Anaplastic carcinoma (44.9%)	Papillary carcinoma (31.5%)
8	Papillary carcinoma	Follicular carcinoma (83.6%)	Poorly differentiated carcinoma (14.5%)
9	Papillary carcinoma	Follicular carcinoma (82.5%)	Papillary carcinoma (10.8%)
10	Papillary carcinoma	Follicular carcinoma (60.4%)	Poorly differentiated carcinoma (18.7%)
11	Medullary carcinoma	Medullary carcinoma (76.3%)	Benign lesions (12.3%)
12	Lymphoma	Lymphoma (52.9%)	Benign lesions (37.7%)
13	Adenomatous goiter	Follicular carcinoma (65.5%)	Benign lesions (10.3%)

腫と濾胞癌の区別が可能だったことである。本来、両者は被膜浸潤、血管浸潤、転移のいずれかで鑑別されるため、細胞を観察する細胞診では鑑別することができないとされてきた。そのため、両者を含めて濾胞性腫瘍として報告し

ている。しかし、ADDICTでは濾胞腺腫、濾胞癌の正答率はそれぞれ 81%、94%で、二次元マッピングでも、両者は完全に異なるグループとして表示された。同様に、Savalaからもテストデータ9例全例をAIが濾胞癌と濾胞腺腫に正し

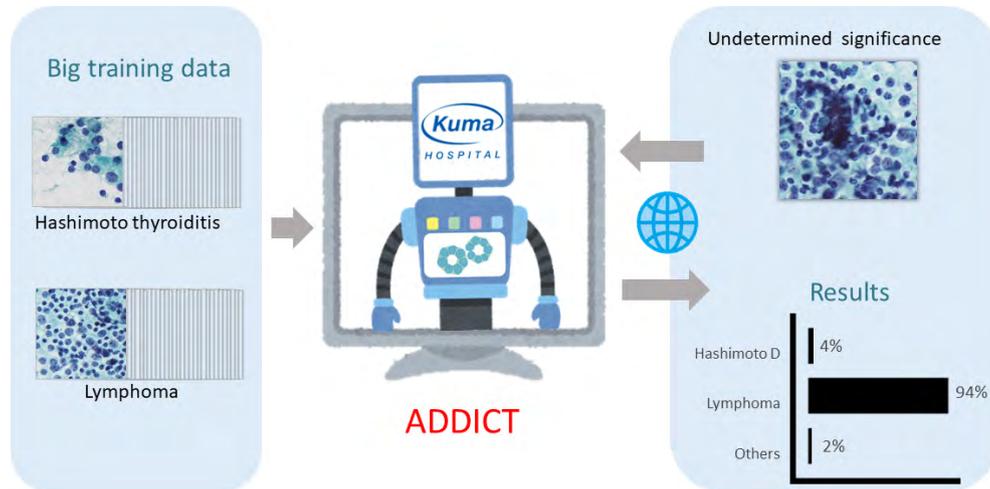


Fig. 8 Utilization of AI in the differential diagnosis of cytology of thyroid (ADDICT).

く分類したと報告している¹⁸⁾。これは甲状腺細胞診のブレイクスルーになる可能性を秘めている。AIの分析結果を細胞診標本の顕微鏡観察にフィードバックできれば、両者の鑑別が可能になるかもしれない。一方、乳頭癌の推定は芳しくなかった。今回われわれは学習用・訓練用データとして通常型の乳頭癌細胞を使用したため、非定型例、乳頭癌亜型、変性した乳頭癌細胞などの学習がなされていなかったことが原因と推測される。そのような細胞を今後学習データとして加えれば、乳頭癌の精度は向上するはずである。もう一つは、二次元マッピングにてリンパ腫は三つのグループに、未分化癌は二つのグループに分かれたことであった。甲状腺リンパ腫のほとんどはびまん性大細胞型リンパ腫とMALTリンパ腫であり、第三のグループがあったことは興味深い。この結果も今後検討していく必要があると思われる。

現在、欧米では意義不明や濾胞性腫瘍のカテゴリーに分類された結節の臨床的対応のオプションとして遺伝子検査があり、遺伝子変異があれば手術適応としている。その診断精度は感度89~94%、特異度68~85%、陽性的中率47~74%、陰性的中率94~97%と報告されており¹⁹⁾、陰性的中率が最も高い。AIを用いた画像解析の診断精度もほぼ同様^{14,20,21)}で、意義不明や濾胞性腫瘍の補助診断としての利用が期待できる。

今後の展望としてはADDICTの精度をさらに高めるつもりである。そのためには、単により多くの学習データを用意するだけでは不十分と考えている。各腫瘍の亜型、まれな組織型、非定型的な細胞所見を示す腫瘍、変性した細胞、染色性や塗抹法が異なる他施設の症例などを学習させ

ることにより、より精度の高いADDICTになるはずである。最終的には、インターネット上で甲状腺細胞診を行うプラットフォームを構築し、全世界からのコンサルテーションに対応していく予定である (Fig. 8)。

著者らには開示すべき利益相反状態はない。

Abstract

Objective : The purpose of this study is to introduce AI for differential diagnosis in cytology of the thyroid (ADDICT), which we are currently developing, and to describe thyroid cytology using AI.

Study Design : Data from 139695 microscopic images were used as the materials for this research. Pre-trained Efficient Net-B0 was used as the image classification model. The model was trained using our dataset through 5-fold cross-validation, and the average of the prediction probabilities was used as the final prediction probability for the test data.

Results : The highest accuracy was for benign lesions (PR AUC = 0.99), with PR AUC of 0.9 or higher for all tumors, except for poorly differentiated carcinoma (PR AUC = 0.42) and medullary carcinoma (PR AUC = 0.88). The accuracy rates for the diagnosis of follicular adenoma and follicular carcinoma were 81% and 94%, respectively. Follicular adenoma and follicular carcinoma were distinguished from one another using the results obtained by compression of the features using T-distributed Stochastic Neighbor Embedding (t-SNE); furthermore, lymphoma was divided into three groups, and anaplastic carcinoma was divided into two groups. Results of Grad-CAM demonstrated that AI focused on the nuclei of tumor cells. When “undetermined significance” nodules were predicted using AI, 92.3% of the predictions were correct in distinguishing benign from malignant nodules.

Conclusion : AI-based image analysis is expected to be an ancillary technique for nodules classified as “undetermined significance” and

“follicular neoplasm.” In the future, we plan to develop an online platform for thyroid cytology diagnosis and receive consultations from around the world.

文 献

- 1) Roth, M. Y., Witt, R. L., Steward, D. L. Molecular testing for thyroid nodules : Review and current state. *Cancer* 2018 ; 124 : 888-898.
- 2) Hirokawa, M., Suzuki, A., Miyauchi, A. Thyroid Fine-Needle Aspiration and Smearing Techniques. *VideoEndocrinology* 2018 ; 5 (2) : ve.2018.0119.
- 3) Xie, Q., Luong, M-T., Hovy, E., et al. Self-training with Noisy Student improves ImageNet classification. 2020 ; arXiv : 1911.04252.
- 4) Tan, M., Le, Q. V. EfficientNet : Rethinking model scaling for convolutional neural networks. 2019 ; arXiv : 1905.11946.
- 5) Yun, S., Han, D., Oh, S. J., et al. CutMix : Regularization Strategy to Train Strong Classifiers with Localizable Features. 2019 ; arXiv : 1905.04899.
- 6) Hendrycks, D., Mu, N., Cubuk, E. D., et al. AugMix : A Simple Data Processing Method to Improve Robustness and Uncertainty. 2019 ; arXiv : 1912.02781.
- 7) Gu, Y., Li, C., Xie, J. Attention-Aware Generalized Mean Pooling for Image Retrieval. 2018 ; arXiv : 1811.00202.
- 8) Müller, R., Kornblith, S., Hinton, G. When Does Label Smoothing Help? 2019 ; arXiv : 1906.02629.
- 9) Lin, T.-Y., Goyal, P., Girshick, R., et al. Focal Loss for Dense Object Detection. 2017 ; arXiv : 1708.02002.
- 10) He, Z., Xie, L., Chen, X., et al. Data Augmentation Revisited : Rethinking the Distribution Gap between Clean and Augmented Data. 2019 ; arXiv : 1909.09148.
- 11) Van der Maaten, L., Hinton, G. Visualizing data using t-SNE. *J Mach Learn Res* 2008 ; 9 : 2579-2605.
- 12) Selvaraju, R. R., Cogswell, M., Das, A., et al. Grad-CAM : Visual explanations from deep networks via gradient-based localization. In 2017 IEEE International Conference on Computer Vision (ICCV), 618-626. <https://doi.org/10.1109/ICCV.2017.74> (2017).
- 13) Karakitsos, P., Cochand-Priollet, B., Guillausseau, P.J., et al. Potential of the back propagation neural network in the morphologic examination of thyroid lesions. *Anal Quant Cytol Histol* 1996 ; 18 : 494-500.
- 14) Sanyal, P., Mukherjee, T., Barui, S., et al. Artificial Intelligence in Cytopathology : A Neural Network to Identify Papillary Carcinoma on Thyroid Fine-Needle Aspiration Cytology Smears. *J Pathol Inform* 2018 ; 9 : 43.
- 15) Guan, Q., Wang, Y., Ping, B., et al. Deep convolutional neural network VGG-16 model for differential diagnosing of papillary thyroid carcinomas in cytological images : a pilot study. *J Cancer* 2019 ; 10 : 4876-4882.
- 16) Elliott Range, D. D., Dov, D., Kovalsky, S. Z., et al. Application of a machine learning algorithm to predict malignancy in thyroid cytopathology. *Cancer Cytopathol* 2020 ; 128 : 287-295.
- 17) Dov, D., Kovalsky, S. Z., Assaad, S., et al. Weakly supervised instance learning for thyroid malignancy prediction from whole slide cytopathology images. *Med Image Anal* 2021 ; 67 : 101814. doi : 10.1016/j.media.2020.101814.
- 18) Savala, R., Dey, P., Gupta, N. Artificial neural network model to distinguish follicular adenoma from follicular carcinoma on fine needle aspiration of thyroid. *Diagn Cytopathol* 2018 ; 46 : 244-249.
- 19) Nishino, M., Krane, J. F. Role of Ancillary Techniques in Thyroid Cytology Specimens. *Acta Cytol* 2020 ; 64 (1-2) : 40-51.
- 20) Gopinath, B., Shanthi, N. Support vector machine based diagnostic system for thyroid cancer using statistical texture features. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013 ; 14 : 97-102.
- 21) Zhu, Y., Sang, Q., Jia, S., et al. Deep neural networks could differentiate Bethesda class III versus class IV/V/VI. *Ann Transl Med* 2019 ; 7 (11) : 231. doi : 10.21037/atm.2018.07.03

甲状腺腫瘍の組織分類と細胞診報告様式のあり方について

坂本 穆彦

大森赤十字病院検査部

甲状腺腫瘍の組織分類や細胞診報告様式に関しては「甲状腺癌取扱い規約」第8版(2019年)に標準的な基準が提示されている。「甲状腺細胞診報告様式ベセスダシステム」第2版(2017年)は、2017年に公表された「WHO 甲状腺腫瘍組織分類」に準拠しており、「WHO 分類」で新たに設けられた甲状腺腫瘍境界病変を含む記載が含まれている。「WHO 分類」、「ベセスダシステム」の相次ぐ改訂を受けて、わが国の関連学会内ではこれらへの対応につき種々の検討が行われた。その結果は「取扱い規約」第8版として刊行された。そこではいくつかの点でわが国独自の方針が示された。国際的な基準として提唱されていても、それがわが国の甲状腺疾患の診療に有益であるか否かという観点からの評価がなされた。改訂された「取扱い規約」では、境界病変は採用されなかった。細胞診報告様式では嚢胞のみの検体は「ベセスダシステム」とは異なり、適正検体として扱われる。このように甲状腺癌ではわが国の診療実態を考慮した規約が作成されている。この対応は「取扱い規約」としてあるべき姿と思われ、今後もこの方針が貫かれることが期待される。

Key words : Thyroid tumor, Histological classification, Reporting format for cytopathology, General Rules for the Description of Cancer

I. はじめに

甲状腺腫瘍の標準的な組織分類と、細胞診の報告様式に関しては、国内では「甲状腺癌取扱い規約」(以下:取扱い規約)が一般的に用いられている。第1版¹⁾(Fig. 1)は1977年に刊行された。現行の「取扱い規約」は第8版²⁾(2019年刊)である。

「取扱い規約」には腫瘍の組織分類と細胞診報告様式が記載されている。これらはそれぞれ国際的に広く配布している「WHO 甲状腺腫瘍組織分類」(WHO Histological Classification of Thyroid Tumours, 以下:WHO 分類)と、「甲

腺細胞診報告様式ベセスダシステム」(The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology, 以下:ベセスダシステム)におおむね準拠して作られている。

筆者はこれまでに、「取扱い規約」の作成委員・委員長、および「WHO 分類」作成委員を担当する機会を得た³⁾。これらの経験を参考にしながら、本稿では甲状腺腫瘍の組織分類および細胞診報告様式のあり方について論考する。具体的には、「取扱い規約」、「WHO 分類」、「ベセスダシステム」の歴史的な流れと現在の編集方針・編集内容を通覧し、今後の方向性について展望したい。

II. WHO 組織分類の経緯

「WHO 分類」は1974年に第1版⁴⁾が刊行された。作成委員として9カ国から13人が選ばれ、わが国からは日本病理学会推薦で矢川寛一教授(岩手医科大学)が参加した。第2版⁵⁾(1988年刊)では作成委員として筆者が招聘された。編集責任者のHedinger教授(チューリッヒ大学)からの直接の指名であった。その少し前に、甲状腺癌の新たな組織型として poorly differentiated carcinoma (低分化癌)を

Histological classification and reporting format for cytopathology of thyroid tumors as they ought to be

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

Department of Pathology and Laboratory Medicine, Omori Red Cross Hospital

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

令和3年6月29日受付

令和3年8月24日受理

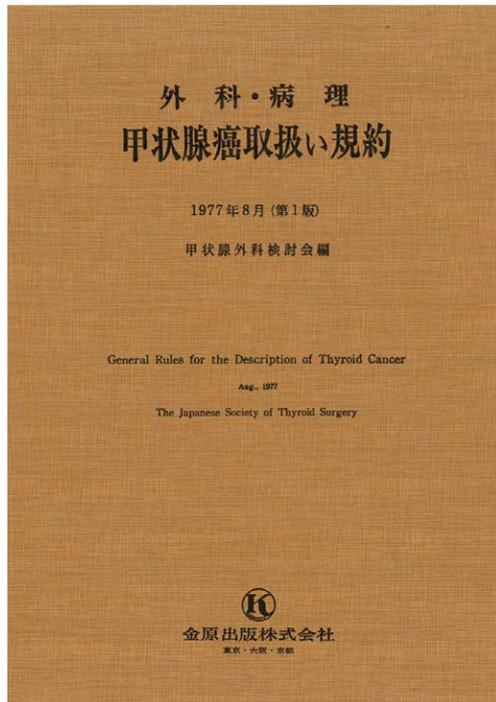


Fig. 1 The surface of General Rules for the Description of Thyroid Cancer. 1st Edition. This monograph was edited by The Japanese Society of Thyroid Surgery (currently, Japan Association of Endocrine Surgery) and published by Kanehara & Co., Ltd., Tokyo.

提唱⁶⁾したが、それを論じることも念頭におかれていた模様であった。この疾患と関連して、insular carcinoma を発表⁷⁾した Rosai 教授 (イェール大学) も招かれていた。第 2 版の委員会構成は 12 人 (9 カ国) であった。

第 2 版の作成会議では、冒頭、医療後進国も含め世界各地で利用可能な内容にすることが申し合わされ、H & E 染色標本のみで対応できることが基本とされた。その序文では、教科書を作ることが目的ではなく、統一した用語の適用を促進することを目指しており、したがって文献のリストアップは行わないと記された。実際には次のように述べられている。なお、下線は筆者による。

…not intended to serve as textbooks but rather to promote the adoption of a uniform terminology that will facilitate communication among cancer workers.

For this reason the literature references have intentionally been omitted…

なお、第 3 版⁸⁾では、モノグラフの編成は従来の臓器別から系統別になり、1 冊に複数の同系統の臓器腫瘍がまとめられることになった。甲状腺腫瘍は内分泌臓器腫瘍としてまとめられた。この変更とともに遺伝子レベルの研究成

果を含む解説が大幅に加えられ、多数の文献も巻末に示されるようになった。現行の第 4 版⁹⁾も同様で、序文からは分子・遺伝子レベルの知見と形態像の関係を重視していることがうかがえる。ここでも原文を引用しておく。下線は筆者による。

Various correlations between the molecular-genetic profile and the morphology of these tumours have documented, …

分子・遺伝子レベルの解析結果が病名に取り入れられる事例が WHO 腫瘍組織分類では広まる傾向にある。血液・リンパ組織¹⁰⁾、子宮体部の腫瘍¹¹⁾などはその例である。しかしながら、現行の甲状腺腫瘍では、H & E 標本で対応可能なものにとどめられている。

III. 甲状腺ベセスダシステム報告様式の基本的な方針

モノグラフとしての「ベセスダシステム」は第 1 版¹²⁾が 2010 年に、第 2 版¹³⁾が 2018 年に出版された。甲状腺細胞診報告様式である「ベセスダシステム」は、子宮頸部で旧来のスタイルを打破し、同じくベセスダシステムの名称で発表された子宮頸部細胞診報告様式¹⁴⁾の基本路線を踏襲している。すなわち、その主な特徴として、以下の二つが挙げられる。

1. 検体を鏡検し所見をとる前に、適正・不適に分け、適正標本のみを判定の対象にする。
2. 判定区分を臓器の特殊性を加味した内容にする。

このように、細胞診報告様式は子宮頸部ベセスダシステム誕生によって、パパニコロウ分類や 3 段階分類 (陽性・疑陽性・陰性) のように全身諸臓器の細胞診に適用できる汎用性のある分類とは別に、一つの臓器に限定した、臓器限定性細胞診報告様式ともいえる新しいスタイルのものが登場した。甲状腺ベセスダシステムはこの流れに沿って作られた。子宮頸部に次いで 2 番目のフォーマットにあたる。

WHO 分類改訂が行われると、それに連動して「ベセスダシステム」も改訂された。最近では 2017 年の WHO 組織分類改訂に合わせて「ベセスダシステム」も改訂され、2017 年に第 2 版¹³⁾がモノグラフとして出版された。「ベセスダシステム」の判定区分ごとに取り上げられている病態をみると、推定診断名としては WHO 組織分類をそのまま採用している。

Table 1 Borderline lesions of thyroid tumors newly proposed by WHO Histological Classification (2017)

- ・ Follicular tumor of uncertain malignant potential : FT-UMP
- ・ Well-differentiated tumor of uncertain malignant potential : WDT-UMP
- ・ Non-invasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features : NIFTP

Please note that these borderline lesions are not accepted by the General Rules for the Description of Thyroid Cancer, 8th edition (2019).

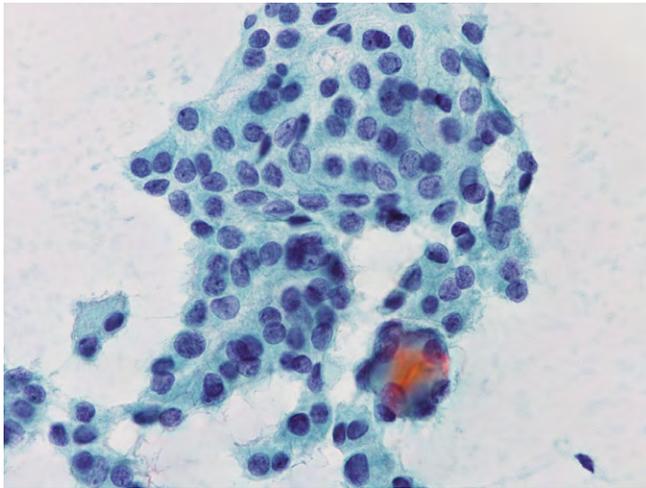


Fig. 2 Cytological features of "so-called" NIFTP. Irregularly shaped nuclei, presence of nuclear grooves, and the chromatin pattern of these atypical cells suggest the diagnosis of papillary carcinoma. It is impossible to make a cytodiagnosis of NIFTP (Pap. staining, $\times 40$).

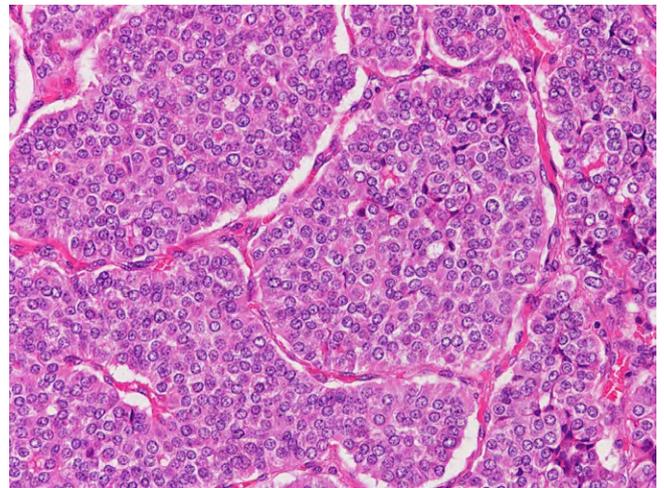


Fig. 3 Histology of poorly differentiated carcinoma of the thyroid. Solid and insular patterns are observed (H & E staining, $\times 20$).

IV. 「取扱い規約」の独自の立場と国際的諸分類の関係

「取扱い規約」は第1版¹⁾の序文によれば、UICC (Union Internationale Contre le Cancer : 国際対がん連合) の定めた TNM 分類 (TNM Classification : T=tumour 腫瘍, N=node リンパ節, M=metastasis 転移) をわが国の現状に合致させた修正を加え、あわせて病理組織分類の標準化を目指して刊行された。その序文では、次のように記されている。

・・・甲状腺癌の TNM 分類 (UICC) ではあき足らず、もっと詳しい臨床所見の記載と病理組織学的な分類の統一を図ることが必要となり・・・

「取扱い規約」ではいくつかの独自な取り組みがなされてきた。

臨床編ではまず JT (Japanese T) 分類が挙げられる。JT 分類は、UICC の定める T 分類における腫瘍径に同意できないという立場から設定された。リンパ節転移に関する N 分類にも JN (Japanese N) 分類が作られた。UICC の分類

も改訂されるが、その改訂により、日本独自の JT 分類、JN 分類との差異がなくなり、JT 分類・JN 分類は廃止された。現在では UICC にはない日本独自の Ex 分類のみが残っている。

組織分類では「WHO 分類」第4版⁹⁾で提起された境界病変 (Table 1) は、採用されていない。境界病変は米国では過剰手術を避けるためという面が強い。米国のガイドライン¹⁵⁾によれば、穿刺吸引細胞診で悪性と判断されると甲状腺全摘術と追加放射線療法が標準的治療として推奨される。他方、わが国では手術しないで経過観察にとどめる例もあるなど、甲状腺癌患者に対する治療法は多岐にわたっている。そのため、過剰手術は問題とはなっていない。わが国に境界病変を導入すると、臨床現場に困惑の生じることが避けがたく、境界病変を導入する利点はさきわめて乏しい (Fig. 2)。

それに加えて、細胞診では境界病変の判定は困難であり、治療開始に際しての不確定要因が増すことが危惧される。以上のような事情により、「取扱い規約」では境界病変を採用していない。

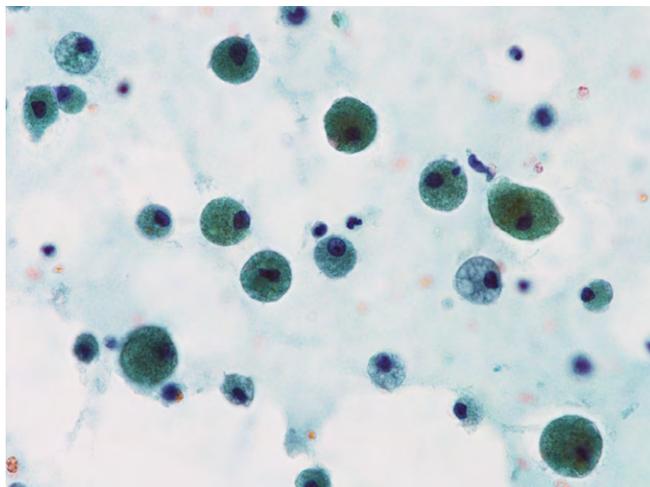


Fig. 4 Cytology of “Cyst fluid only” case. Abundant macrophages are seen, while no epithelial components are present (Pap. staining, $\times 40$).

低分化癌は⁵⁾(Fig. 3)は、「WHO 分類」で採用される以前は乳頭癌・濾胞癌の“付)組織学的分化度からみた分類”として取り上げられてきた。その定義には変遷が認められるが、現行の「WHO 分類」第 3 版⁸⁾の基準をそのまま適用すると、わが国の原発性甲状腺癌の 1%にも満たないことになり、「取扱い規約」第 8 版²⁾では「WHO 分類」の定義にも修正を加えている。

細胞診報告様式は「ベセスダシステム」に準拠しているが、その第 2 版¹³⁾が「WHO 分類」第 4 版⁹⁾の腫瘍組織分類をそのまま採用しているために境界病変に関する記述が増え、内容が複雑になっている。わが国では境界病変を採用していないため、この部分は「ベセスダシステム」とは異なる記述がなされている。

泡沫細胞のみがみられる嚢胞液は、わが国では適正検体と評価している^{16,17)}。不適正として扱う「ベセスダシステム」とは一線を画している (Fig. 4)。

「ベセスダシステム」ではこのほかに、悪性危険度と推奨する臨床的対応が記載されている。しかしながら、わが国と欧米では各腫瘍の頻度・切除の適応・社会的状況が異なるため、それらの基準をそのままわが国に当てはめるのは現時点では、困難であると判断された。そのため、「取扱い規約」の細胞診の項では、悪性の危険度と推奨する臨床的対応については言及されていない。

V. 今後の展望

近未来の腫瘍組織分類は、遺伝子レベルの知見との関連が強く意識されたものになるであろうことは、諸臓器における一般的傾向である。他分野と同様、甲状腺癌でも分子

レベル・遺伝子レベルの研究は進行している^{18,19)}。

現在、難治性甲状腺癌の治療については、手術・放射線治療以外の分子標的療法の試みが行われている²⁰⁾。これらの施行の中から有用な薬剤が開発されれば、甲状腺腫瘍の診断にコンパニオン診断も重要な役割が与えられる可能性がある。

細胞診の展開では liquid-based cytology (以下:LBC)の普及が大きな鍵になると思われる^{21,22)}。LBCの普及により、細胞診検体による免疫染色への応用や遺伝子解析への道が開かれる。

細胞診の将来像としては、以前より細胞診の自動化が指摘されてきた。標本作製とスクリーニング・判定に關してである。これらとは別のアプローチとしては、近年取り組みが進められている liquid biopsy の進展や、人工知能(artificial intelligence, 以下:AI)の導入の可能性についても注目しておく必要がある。

VI. まとめ

「取扱い規約」,「WHO 分類」,「ベセスダシステム」に基本的に求められているものは、医療現場での診療実態に適した基準の提示である。医療現場の実情は国ごとに、あるいは施設ごとに違いがある。この中で、「取扱い規約」は国際標準と国レベルの実情の違いをいかに調整して、わが国の医療に貢献するかが常に問われている。改訂された「取扱い規約」では、境界病変は採用されなかった。細胞診報告様式では嚢胞のみの検体は「ベセスダシステム」とは異なり、適正検体として扱われる。このように甲状腺癌ではわが国の診療実態を考慮した規約が作成されている。この対応は「取扱い規約」としてあるべき姿と思われ、今後もこの方針が貫かれることが期待される。

わが国の独自性を示す場合には、国際標準とされている基準との違いの翻訳が可能であると必要と思われるが、その作業は難しくはないであろう²³⁾。

なお、各種臓器の癌(腫瘍)取扱い規約は日本語で記載されているが、その英語版を作成している臓器は少ない。甲状腺領域の「取扱い規約」の英語版は刊行されたことはない。わが国の考え方を国際的に広めるためにも、またわが国のデータを英文発表する際にも英語版は必要と思われる。われわれはささやかな試みとして「取扱い規約」第 8 版の内容の概略と「WHO 分類」や「ベセスダシステム」との相違点をすでに英文論文にまとめた²⁴⁾。このような作業は、今後は「取扱い規約」作成委員会のルーチンの業務として位置づけられることを望んでいる。

筆者に開示すべき利益相反状態はありません。

本稿の主旨は第 62 回日本臨床細胞学会総会春期大会（令和 3 年 6 月 4 日～6 日 千葉および Web）でのシンポジウム「次世代の甲状腺細胞診」にて発表した。

謝辞：写真提供に御協力いただきました金原出版編集部・宇野和代様、隈病院・廣川満良先生に謝意を表します。

Abstract

“General Rules for the Description of Thyroid Cancer” have been published eight times for more than 40 years. The General Rules provide the standardized terminologies and definitions, serving as a useful guide for the diagnosis and treatment of thyroid tumors. These Rules are principally edited along the lines of the “WHO Histological Classification of Thyroid Tumours” and “The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology”. However, there are some differences between the Japanese General Rules and these internationally spread standards. We believe that the Japanese Rules describe the most useful procedures for diagnosis and treatment of thyroid tumor patients for daily medical practice in Japan.

文 献

- 1) 甲状腺外科検討会. 外科・病理 甲状腺癌取扱い規約 第 1 版. 金原出版, 東京, 1977.
- 2) 日本内分泌外科学会・日本甲状腺病理学会. 甲状腺癌取扱い規約 第 8 版. 金原出版, 東京, 2019.
- 3) 坂本穆彦. 細胞診報告様式の変遷と「癌取扱い規約」. 日臨細胞会誌 2020 ; 59 : 263-268.
- 4) Hedinger, Chr., Sobin, L. H. WHO International Histological Classification of Tumours. Histological Typing of Thyroid Tumours. WHO, Geneva, 1974.
- 5) Hedinger, Chr., Williams, E. D., Sobin, L. H. WHO International Histological Classification of Tumours. Histological Typing of Thyroid Tumours. 2nd Edition. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1988.
- 6) Sakamoto, A., Kasai, N., Sugano, H. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid. A clinicopathological entity for a high-risk group of papillary and follicular carcinomas. Cancer 1983 ; 52 : 1849-1855.
- 7) Carcangiu, M. L., Zampi, G., Rosai, J. Poorly differentiated (“insular”) thyroid carcinoma. An interpretation of Langhans’ “wuchernde Struma”. Am J Surg Pathol 1984 ; 8 : 655-668.
- 8) DeLellis, R. A., Lloyd, R. V., Heitz, P. U. WHO Classification of Endocrine Organs. IARC Press, Lyon, 2004.
- 9) Lloyd, R. V., Osamura, R. Y., Klöppel, G., et al. WHO Classification of Endocrine Organs. IARC Press, Lyon, 2017.
- 10) Swerdlow, S. H., Campo, E., Harris, N. L., et al. WHO Classifica-

tion of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th Edition. IARC Press, Lyon, 2017.

- 11) The WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours. 5th edition. Female Genital Tumours. IARC Press, Lyon, 2020.
- 12) Baloch, Z. W., LiVolsi, V. A., Asa, S. L., et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions : a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. Diagn Cytopathol 2008 ; 36 : 425-437.
- 13) Cibas, E. S., Ali, S. Z., The Bethesda System of Reporting Thyroid Cytopathology. Thyroid 2017 ; 27 : 1341-1346.
- 14) National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnosis. JAMA 1989 ; 262 : 931-934.
- 15) Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2016 ; 26 : 1-133.
- 16) Takada, N., Hirokawa, M., Suzuki, A., et al. Reappraisal of “cyst fluid only” on thyroid fine-needle aspiration cytology. Endocr J 2017 ; 64 : 759-765.
- 17) Kanematsu, R., Hirokawa, M., Higuchi, M., et al. Risk malignancy and clinical outcomes of cyst fluid only nodules in the thyroid based on ultrasound and aspiration cytology. Diagn Cytopathol 2020 ; 48 : 30-34.
- 18) Kando, T., Ezzat, S. Asa, S. L. Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. Nat Rev Cancer 2006 ; 6 : 292-306.
- 19) The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. Cell 2014 ; 159 : 676-690.
- 20) 松本咲耶, 清田尚臣. 甲状腺癌の分子標的治療の臨床. 日本臨牀 2020 ; 78 : 423-428.
- 21) 梅澤敬, 廣岡信, 梅森宮・ほか. 手術材料で診断された甲状腺乳頭癌 100 例を用いた liquid-based FNAC の有用性についての評価. 診断病理 2019 ; 36 : 278-283.
- 22) 山谷幸恵. 甲状腺領域における LBC 検体の有効活用. 日臨細胞会誌 2021 ; 60 : 164-170.
- 23) 坂本穆彦. 甲状腺細胞診報告様式ベセスダシステムの評価. 日臨細胞会誌 2021 ; 60 : 187-191.
- 24) Sakamoto, A., Hirokawa, M., Ito, M., et al. Introduction of histological classification and cytology reporting format of the Japanese General Rules for the Description of Thyroid Cancer with a special focus on the differences of the WHO Histological Classification and The Bethesda System of Thyroid Cytology. Endocr J 2021 ; 68 : 624-630.

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「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省、経済産業省 (令和 3 年 3 月 23 日) <https://www.mhlw.go.jp/content/000757566.pdf>) が遵守されていること。

※これらの指針は、学会誌各年 1 号に記載。

- 4) 論文の著作権は本学会に帰属し、著者は当学会による電子公開を承諾するものとする。セルフ・アーカイブ(自身のホームページ、所属機関のリポジトリなど)においては表題、所属、著者名、内容要旨の公開は学会誌の発行の後に認められる。
- 5) 論文投稿に際し、著者全員の利益相反自己申告書(様式 2)を添付すること。なお、書式は <http://www.jssc.or.jp/coi/> からダウンロードして用い、署名欄には自署する。この様式 2 に記載した利益相反の内容は論文末尾、文献の直前の場所に記される。規定された利益相反状態がない場合は、同部分に、「筆者らに、開示すべき利益相反状態はありません。」などの文言を入れる。

3. 投稿形式

- 1) 電子投稿とする。
- 2) 電子投稿の際には、以下のサイトからアクセスする。
<https://www.editorialmanager.com/jjssc/>

4. 執筆要項

- 1) 文章と文体

- (1) 用語は和文または英文とする。
- (2) 平仮名、常用漢字、現代仮名づかいを用いる。ただし、固有名詞や一般に用いられている学術用語はその限りではない。
- (3) 度量衡単位は cm, mm, μm , cm^2 , ml, l, g, mg など CGS 単位を用いる。
- (4) 外国人名、適当な和名のない薬品名、器具及び機械名、または疾患名、学術的表現、科学用語については原語を用いる。大文字は固有名詞及びドイツ語の名詞の頭文字に限る。英文での投稿原稿の場合も和文の場合に準ずる。
- (5) 医学用語は日本臨床細胞学会編集の「細胞診用語解説集」(<http://jssc.or.jp/wp-content/uploads/2015/05/kaisetsu.pdf>) に準拠すること。また、その略語を用いても良いが、はじめに完全な用語を書き、以下に略語を用いることを明らかにする。

2) 原稿の書き方

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

3) 電子ファイル

以下の電子ファイル形式を推奨する。

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

なお、図 (写真を含む) の解像度は、雑誌掲載サイズで 300dpi 以上が目安である。

4) 総説・原著・調査報告・症例報告・短報論文の様式

(1) 構成

タイトルページ、内容要旨、索引用語 (key words)、本文、利益相反状態の記載 (様式 2 の内容は論文末尾に添付する)、英文要旨、文献、図及び表の説明、図、表の順とする。原稿には通し頁番号をふる。タイトルページ (1 枚目) には、当該論文における修正稿回数 (初回、修正 1 など)、論文の種別 (原著、症例報告、短報など)、和文の表題 (50 字以内)、著者名、所属のほかに論文別刷請求先、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)¹⁾が提唱する基準を参考にし、査読の時点で違反が認められた場合、本誌への採用を行わない。また、既に掲載された論文が二重投稿であることが判明した場合は、その旨の警告を本誌及びホームページに掲載し公開する。具体的には、以下の場合を二重投稿と判断する。

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

なお、投稿者は以下の事項に留意する。

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

参考文献

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

11. 本規定の改定

投稿規定の改訂は、編集委員会にて決定し、本学会理事会の承認を得る。

1992年(平成4年)	6月一部改定
1994年(平成6年)	6月一部改定
1997年(平成9年)	6月一部改定
1999年(平成11年)	6月一部改定
2009年(平成21年)	5月一部改定
2009年(平成21年)	6月一部改定
2009年(平成21年)	11月一部改定
2010年(平成22年)	4月一部改定
2010年(平成22年)	9月一部改定
2011年(平成23年)	3月一部改定
2011年(平成23年)	8月一部改定
2012年(平成24年)	4月一部改定
2014年(平成26年)	5月一部改定
2018年(平成30年)	11月17日一部改定
2019年(平成31年)	3月23日一部改定
2019年(令和元年)	9月24日一部改定
2020年(令和2年)	11月21日一部改定(二重投稿に関する規定追加, 等)
2021年(令和3年)	4月17日一部改定
2022年(令和4年)	2月12日一部改定

添付1 Acta Cytologica への投稿について

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

添付2 以下の2項目は毎年の1号に掲載する。

- ・ヘルシンキ宣言
- ・人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 URL (<https://www.mhlw.go.jp/content/000757566.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 Biological Research Involving Human Subjects (Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Ministry of Health, Labour and Welfare, Ministry of Economy, Trade and Industry, Only Japanese text available), 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, μm , cm^2 , ml, l, g, mg, etc.).
- (4) Names of non-Japanese individuals, drugs, instruments / machines, or diseases that have no proper Japanese terms, academic expressions and scientific terms are to be written in the original language. Capital letters should be used only for proper nouns and the first letter of German nouns. English manuscripts should be prepared essentially in the same manner as Japanese manuscripts.
- (5) Medical terms should be in accordance with the "Saibou-shinn yougo kaisetsu-syu (Handbook of cytological terminology)" edited by the Japanese Society of Clinical Cytology. Abbreviations of medical terms may be used, but the terms should be spelled out in full at their first occurrence in the text and the use of abbreviations is to be mentioned.

2) Manuscript preparation

Manuscripts are to be prepared in accordance with the web site (<https://www.editorialmanager.com/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)¹⁾", it would be rejected at the time of its review. Or, in the case that a subscription revealed to be a "duplicate submission" after publication, this situation would be known publicly with caution on this journal and on our Society's web site. The editing committee would

recognize a submission as follows :

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

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

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

The author should pay attention to some points as follows :

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

Reference :

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

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

11. Revision of these rules :

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

- (Partial revision June 1992)
- (Partial revision June 1994)
- (Partial revision June 1997)
- (Partial revision June 1999)
- (Partial revision June 2009)
- (Partial revision November 2009)
- (Partial revision April 2010)
- (Partial revision September 2010)
- (Partial revision March 2011)
- (Partial revision April 2012)
- (Partial revision May 2014)
- (Partial revision November 2014)
- (Partial revision December 2014)
- (Partial revision March 2015)
- (Partial revision January 2017)
- (Partial revision November 17th. 2018)
- (Partial revision May 23rd. 2019)
- (Partial revision September 24th. 2019)
- (Partial revision November 21st2020)
- (Partial revision April 17th. 2021)
- (Partial revision February 12th. 2022)

Appendix 1. Submission of manuscripts to Acta Cytologica

Please go the new Acta Cytologica website (www.karger.com/acy) and read guidelines for manuscript submission. Submission of manuscripts to the Japanese Editorial Office for preparatory review has been abolished.

Appendix 2. The following 2 items will appear in the first issue of every year.

—Declaration of Helsinki

—Ethical Guidelines for Medical and Biological Research Involving Human Subjects(Only Japanese text available)

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)

日本臨床細胞学会雑誌投稿論文規定チェックリスト ver 1.2

2022 年 3 月 12 日

チェックポイント		
<共通項目>		
倫理規定の遵守	<input type="checkbox"/>	https://www.mhlw.go.jp/content/000757566.pdf
平仮名, 常用漢字, 現代仮名づかい	<input type="checkbox"/>	和文をこの範囲の文字で著す.
CGS 単位系の使用	<input type="checkbox"/>	cm, mm, μm, cm ² , ml, l, g, mg
医学用語	<input type="checkbox"/>	http://jscc.or.jp/wp-content/uploads/2015/05/kaisetsu.pdf
使用可能ファイル	<input type="checkbox"/>	本文, 図表の説明: Microsoft Word®, RTF, TXT, 図: TIFF, JPEG, PDF, 表: Excel
画像解像度	<input type="checkbox"/>	雑誌掲載サイズで 300 dpi 以上
索引用語	<input type="checkbox"/>	英語で 5 語以内 (原則として, 第 1 語: 対象, 第 2 語: 方法, 第 3 語以下: 内容を暗示する単語)
著者全員の利益相反自己申告書提出	<input type="checkbox"/>	http://www.jscc.or.jp/coi/
投稿論文の内容順	<input type="checkbox"/>	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, 英文要旨, 文献, 図及び表の説明, 図, 表, 利益相反自己申告書 (様式 2)
図, 表の説明を入れる位置	<input type="checkbox"/>	図, 表の上下左右ではなくテキストとして文献の後に入れる.

論文の種類は?	<input type="checkbox"/>	総説	原著	調査報告	症例報告	特集	短報	編集者への手紙	読者の声	依頼原稿	
著者数制限	<input type="checkbox"/>	原則 1 名	12 名以内	10 名以内	10 名以内	原著・総説に準じる	6 名以内	6 名以内	原則 1 名	原則として形式は自由	
和文の表題 (共通)	<input type="checkbox"/>	50 字以内									
内容要旨字数制限	<input type="checkbox"/>	500 字以内	500 字以内	500 字以内	500 字以内	同上	300 字以内	要旨不要	要旨不要	同上	
内容要旨内の小見出し	<input type="checkbox"/>	適宜設定	目的 方法 成績 結論	目的 方法 成績 結論	背景 症例 結論	同上	原著または 症例報告に 準ずる	形式は定めない	規定なし	規定はないが 概ね総説と同様	
本文の字数, 枚数制限	<input type="checkbox"/>	10,000 字以内 (概ね A4 判 20 ページ程度)	10,000 字以内 (概ね A4 判 20 ページ程度)	10,000 字以内 (概ね A4 判 20 ページ程度)	6,000 字以内 (概ね A4 判 12 ページ程度)	同上	3000 字以内	刷り上がり概ね 2 ページ以内	1,000 字以内 (A 4 判 2 ページ以内)	規定はないが 概ね総説と同様	
図 (写真を含む) の数の制限	<input type="checkbox"/>	制限なし 必要最小限 の枚数で	制限なし 必要最小限 の枚数で	制限なし 必要最小限 の枚数で	制限なし 必要最小限 の枚数で	同上	図は 4 枚以内	2 枚以内	用いることは できない	規定はないが 概ね総説と同様	
表の数の制限	<input type="checkbox"/>	10 枚以内	10 枚以内	10 枚以内	5 枚以内	同上	1 枚まで	規定なし	同上	規定はないが 概ね総説と同様	
英文要旨	<input type="checkbox"/>	250 語以内 (表題, 著者 名, 所属名 は除く)	250 語以内 (表題, 著者 名, 所属名 は除く)	250 語以内 (表題, 著者 名, 所属名 は除く)	250 語以内 (表題, 著者 名, 所属名 は除く)	同上	100 語以内 (表題, 著者 名, 所属名 は除く)	要旨不要 本文を和文また は英文で著す	要旨不要 本文を和文 または英文 で著す	規定はないが 書く場合には 概ね総説と同様	
英文要旨内の小見出し	<input type="checkbox"/>	内容に応じて 適宜設定	Objective Study Design Results Conclusion	Objective Study Design Results Conclusion	Background Case (s) Conclusion	同上	小見出しを つけずに 100 語以内	同上	同上	規定はないが 書く場合には 概ね総説と同様	
引用文献 (著者数筆頭 3 名まで記載)	<input type="checkbox"/>	制限なし	30 編以内	30 編以内	15 編以内	30 編以内	10 編以内	6 編以内	規定はない が編集者へ の手紙に準 ずる	規定はないが 書く場合には 概ね総説と同様	
称号, 資格略号 (共通)	<input type="checkbox"/>	投稿規定参照 (C.T.のみではなく, 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, 正確に記載する)									
引用順 (共通)	<input type="checkbox"/>	登場順に並べ本文中に肩書番号を付す									

令和四年五月二十二日発行

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
駿河台サンライズビル三階
発行所 公益社団法人 日本臨床細胞学会
電話〇三(五七七)四六八〇 振替〇〇一〇一〇一三三五四五