

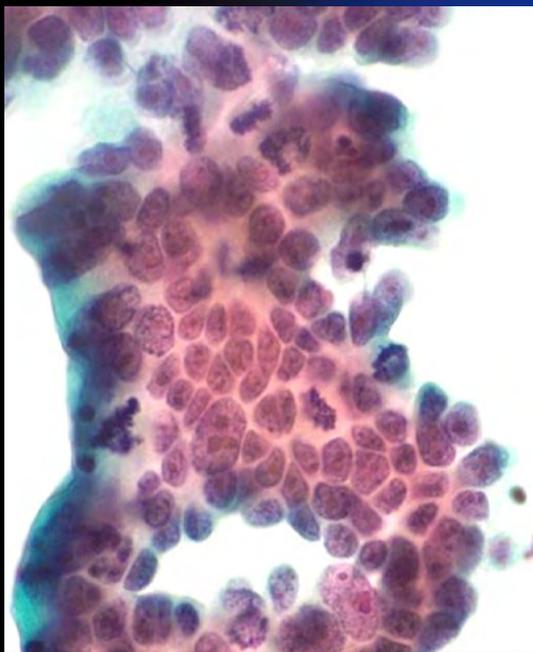
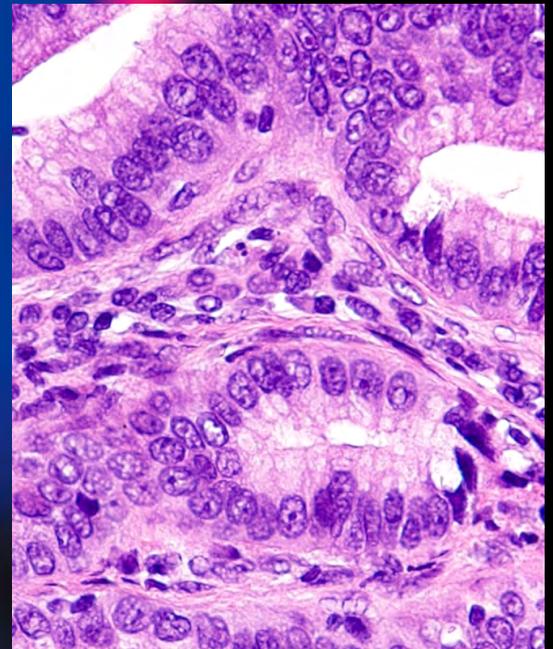
ONLINE ISSN 1882-7233
PRINT ISSN 0387-1193

日臨細胞誌
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第63卷 第3号 2024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.63 No. **3**
May 2024

目 次

巻頭言.....山口 倫

〈総 説〉
WHO Reporting System for Lung Cytopathology (第 1 版) について
——国際的な呼吸器細胞診判定基準の策定——
.....北里大学医学部呼吸器外科学 佐藤 之俊 (113)

〈原 著〉
細胞保存液として経口腸管洗浄液を用いた細胞学および遺伝子学的検討
.....JA 福島厚生連白河厚生総合病院病理診断科 松木 浩子・他 (119)

〈症 例〉
耳下腺部に発生した結節性筋膜炎の 1 例
.....聖隷浜松病院臨床検査部 加藤 好洋・他 (129)
後腹膜に発生した傍神経節腫 (paraganglioma) の 1 例
.....川崎市立多摩病院病理診断科 荻野 正宗・他 (134)
ポリープ状を呈した早期の子宮頸部胃型腺癌の 1 例
.....小田原市立病院臨床検査科 久保田一輝・他 (140)

投稿規定.....(145)
編集委員会.....(155)
日本臨床細胞学会雑誌投稿論文規定チェックリスト.....(157)

—————*—————

〈表紙写真〉

ポリープ状を呈した早期の子宮頸部胃型腺癌
(左：パパニコロウ染色, 右：H-E 染色) (久保田一輝・他, 左：Fig.1c, 141 頁, 右：Fig.2e, 142 頁)

CONTENTS

Editorial.....Rin Yamaguchi

Review Article

WHO Reporting System for Lung Cytopathology (1st Edition)

—Establishment of international criteria for lung cytopathology—

Yukitoshi Satoh (Dept. of Thoracic Surg., Kitasato Univ. School of Med., Kanagawa)(113)

Original Article

Cytological and genetic studies using oral bowel lavage solution as a cell preservation medium

Hiroko Matsuki, et al. (Dept. of Pathol., Shirakawa Kosei General Hosp., Fukushima Koseiren JA, Fukushima)(119)

Clinical Articles

Cytologic findings of nodular fasciitis in the parotid region—A case report—

Yoshihiro Kato et al. (Dept. of Lab. Med., Seirei Hamamatsu General Hosp., Shizuoka)(129)

A case of paraganglioma of the retroperitoneum

Masamune Ogino, et al. (Dept. of Diagnostic Pathol., Kawasaki Municipal Tama Hosp., Kanagawa)(134)

A case of endocervical gastric-type adenocarcinoma with a polypoid configuration presenting at an early stage

Kazuki Kubota, et al. (Dept. of Clin. Lab., Odawara Municipal Hosp., Kanagawa)(140)

Notice to contributors.....(145)

Cover Photo

Endocervical gastric-type adenocarcinoma with a polypoid configuration presenting at an early stage

(Left : Pap. stain, Right : H-E stain) (Kazuki Kubota, et al., Left : Fig. 1c, p141, Right : Fig. 2e, p142)



巻頭言

Rin Yamaguchi

山口 倫

長崎大学病院 病理診断科・病理部 教授

▶ 一步，前へ



この度、都築編集委員長より、巻頭言のご依頼を頂戴いたしました。まず最初に、日本臨床細胞学会公益社団法人化10周年のお祝いから述べたいと思います。心より喜び申し上げます。当会の一員として大変嬉しく、また誇らしく思います。

私自身は、昨年4月より久留米大学から長崎大学病院に赴任し、ちょうど1年ほどが経ったところです。大変恐縮ですが自己紹介も兼ねて、私の細胞診や細胞学会との関わりからお話しさせていただきます。私は病理医としての歩みを始めた頃、肝臓病理が専門の教室に属しておりましたので、当初肝臓病理と細胞診との関連性はさほど多くありませんでした。しかし、乳腺を専門とし始めた頃から細胞診に触れる機会が多くなり、乳腺細胞診のレジェンドでございます。現日本医科大学特任教授の土屋眞一先生との出会いから、細胞診や細胞学会との関わりが増えて参りました。特に2011、12年に乳腺穿刺吸引細胞診の精度に関するワーキンググループでは委員を拝命し、その成果を当会での発表や論文にまとめさせていただいたことは私にとっても大きな財産となりました。WG委員の皆様や御施設の協力のもと、このWGの成果は当時世界最大のサーベイとなり、それらをきっかけに細胞診および細胞学会と多く携わるようになり、会員の皆様との交流も徐々に活発化して参りました。現在は、皆様のご支援のもと、当会の理事、国際交流委員会委員長を務めさせていただいております。国際交流委員会では、ジョンズホプキンスとの合同ワークショップ、アジアグローバルフォーラム、韓国、タイ、カンボジア、オーストラリアなどとの交流や、国際交流に関わる海外情報の収集および本会からの発信などについて進めていく予定です。

さて私は、都築委員長の元、編集委員会の委員の一人でもあり、その立場としても述べさせていただきます。日本臨床細胞学会雑誌の投稿数は以前と比較すると減少しております。昨年、領域別では、私の専門でもあります乳腺領域や、泌尿器、造血器、内分泌、脳神経、体腔液などは投稿がありませんでした。例えば、乳腺領域では個別化医療のためサブタイプの必要性から組織診断が求められることや、細胞診が得意としていた子宮頸癌のスクリーニングも大きな変革が行われようとしていることなど、時代のニーズで各領域における臨床的対応の変化もありますが、細胞診が重要な領域も含まれており、この現状は少々寂しく感じております。学会でご講演いただいた内容を学会誌に投稿いただくなど対



策が講じられているところですが、学会で発表した内容、症例などは、せっかくそこまでまとめているものなので、是非とも論文としてご投稿していただくをお願いいたします。原著論文だけでなく症例報告も重要で、その貴重な一例、一例が積み重なり、いつしかまとめられ貴重なデータに繋がります。私ごとで恐縮ですが、所属した前施設では全く何もデータがないところから、経験した貴重な症例を、一例ごと論文化を心がけて、次第にまとまったデータが報告できるようになりました。個人的にはまだそれを続けておりますし、研究の一步としても、症例報告は侮るべからずと考えております。

さて、上述の子宮頸癌など近年の細胞診は、パラダイムシフトが起こっており、その対応が求められているように感じます。AIやゲノム時代に私自身もついていく必要がありますが、一方で従来の形態学との繋がりも大切にしたいと考える立場です。タイトルの「一步、前へ」は4月からの長崎大学病院の新体制によるスローガンを引用させていただきました。日本臨床細胞学会公益社団法人化10周年という節目の年でもあり、皆様と共に「一步、前へ」進んで参りたいと存じます。今後ともご指導、ご鞭撻を賜りますよう、よろしくお願ひ申し上げます。

総 説

WHO Reporting System for Lung Cytopathology (第1版) について

——国際的な呼吸器細胞診判定基準の策定——

佐藤 之俊

北里大学医学部呼吸器外科学

検査技術の進歩やがんゲノム診療時代を迎え、呼吸器細胞診の役割が大きく変化している。このような変化に対し、本邦では1978年から用いられてきた肺癌細胞診診断の3段階分類を見直す必要が生じたため、2017年に日本肺癌学会と日本臨床細胞学会が共同で「肺癌細胞診の診断判定基準の見直しに関する合同ワーキンググループ」を設立し、判定基準の再検討と新たな基準が提唱された。さらに、2020年からはWorld Health Organization (WHO), International Agency for Research on Cancer (IARC), International Academy of Cytology (IAC) が主体となって国際的呼吸器細胞診報告様式が検討され、2022年末にその成果がWHO Reporting System for Lung Cytopathologyとして上梓された。この報告様式の主たる特徴としては、①WHO組織分類との整合性をとっていること、②編集はStanding committee, Expert editorial board, Editors, Authors, Co-authorsから構成されていること、③Key diagnostic features, Risk of malignancy (ROM), 補助検査, 診断・治療における推奨を含むこと、そして、④判定カテゴリーごと、かつ、採取方法ごとにマネジメントを示していること、の4点が挙げられる。今後は、WHO呼吸器細胞診報告様式の目的は精度管理と実地臨床への応用であることを理解のうえで細胞診判定を行うことが要求される。それらに加えて、細胞診検体を用いた免疫細胞化学的染色や分子生物学的な検索などの補助検査を組み合わせることにより、細胞診を呼吸器疾患の診断・治療に役立てていくことが一層期待される。

Key words : Lung cancer, International, Reporting system, Cytopathology

I. はじめに

現在、本邦の呼吸器細胞診判定は肺癌取扱い規約に沿って行われる¹⁾。この細胞診判定は1978年に出版された肺癌取扱い規約から適用されているが、いまだにPapanicolaou

のクラス分類を用いる施設も存在しているのが現状である²⁾。この判定基準が1978年に策定されて35年以上を経た現在、呼吸器細胞診は超音波気管支鏡ガイド下肺生検(endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: EBUS-TBNA)などの開発によって扱う細胞診検体は変化し、さらに、がんゲノム診療時代を迎え、細胞診の結果が肺癌治療の選択根拠として重要視されるようになり、遺伝子検索の対象としても注目されるようになった³⁾。そこで、2017年に日本肺癌学会と日本臨床細胞学会が共同で「肺癌細胞診の診断判定基準の見直しに関する合同ワーキンググループ」を設立し、このグループによって新たな呼吸器細胞診判定基準が提唱された。

その後、上記グループの提唱した分類などをもとに、World Health Organization (WHO), International Agency

WHO Reporting System for Lung Cytopathology (1st Edition)

—Establishment of international criteria for lung cytopathology—

Yukitoshi SATOH, M. D., F. I. A. C.

Department of Thoracic Surgery, Kitasato University School of Medicine

論文別刷請求先 〒252-0374 相模原市南区北里1の15の1 北里大学医学部呼吸器外科学 佐藤之俊

2023年10月23日受付

2023年11月8日受理

for Research on Cancer (IARC), International Academy of Cytology (IAC) が主体となって呼吸器細胞診の国際的判定基準策定のプロジェクトが2020年から推進された。この国際的判定基準の要点は、診断カテゴリーの統一とカテゴリーごとの Risk of malignancy (ROM) や臨床的推奨を示すというものであり、その成果が WHO Reporting System for Lung Cytopathology (以下、WHO 呼吸器細胞診報告様式) として 2022 年末に上梓された⁴⁾。

そこで、本邦における呼吸器細胞診判定の歴史、WHO 組織分類第 5 版における細胞診検体の取扱い、そして、新たな国際的呼吸器細胞診報告様式について解説する。

II. 呼吸器細胞診判定と肺癌取扱い規約の歴史

本邦では、1978 年に「臨床・病理 肺癌取扱い規約 初版」が出版された²⁾。その序文には、「肺癌の研究、診療の各領域においてそれぞれ委員会が設定され、その後も審議を重ね、(中略)先に発表された各種分類や記載に関する取り決めを一括編集して、これを肺癌取扱い規約として出版(後略)」と記載されており、本邦の肺癌診療における一定の基準が正式に示されたといえる²⁾。そして、細胞診の項には、喀痰、気管支擦過、肺穿刺吸引による材料の処理、固定と染色などの技術面と、細胞型分類表に基づいた判定に対する細胞所見の具体的な解説と、それらの図譜が示された²⁾。この細胞診判定は、第一段階として検体の適不適を評価した後に、第二段階として 3 カテゴリーに分類し、さらに第三段階として推定組織型やコメントを記載するものである (Table 1)。判定の 3 カテゴリーは、陽性 (Positive)、疑陽性 (Suspicious)、陰性 (Negative) とされ、Papanicolaou のクラス分類は使用しないことと定められた。その理由は、まず、Papanicolaou のクラス分類には所見の定義がなく、癌に対してどれ程の距離にあるかを数字に示したに過ぎないため、観察者の主観的判断となり客観性が低く科学的ではないこと。さらに、国際細胞学会の機関誌 *Acta Cytologica* は、1968 年の投稿規定に「Papanicolaou 分類を用いた論文は受け付けない」と公示したこと。わが国では婦人科領域でこのクラス分類を改変した日母分類が用いられていたが、肺癌では細胞型分類表の所見に基づく細胞判定を具体的に伝えること、などの理由からクラス分類の使用を破棄した。

これに先立ち、全国的な取り組みとして第 8 回日本臨床細胞学会総会では「肺癌の細胞型分類と組織型」のシンポジウムが企画され、施設ごとにまちまちであった細胞型分類を統一する必要性と細胞型から組織型推測の可能性が議論された⁵⁾。そして、多くの施設で意見の一致が得られた

Table 1 Reporting System of Lung Cancer (Japan Lung Cancer Society 1978)

1st Step
Adequate or inadequate
2nd Step (three-tiered system)
Negative
Suspicious
Positive
3rd Step
Pathological classification if possible

角化型扁平上皮癌と小細胞型未分化癌に定型的な腺癌を加えた 3 つの細胞型とそれ以外はゴミ箱的な分類に区分すること、細胞型分類と組織型分類とは必ずしも一致しないため、まず細胞診の分類を作り修正を加えていくこと、との総括から、日本臨床細胞学会の呼吸器分野の専門家を集めた細胞診の研究班が組織され、日本肺癌学会の細胞診判定基準委員会 (委員長は服部正次先生) に引き継がれた。

III. WHO 組織分類における生検・細胞診検体の取扱い

2015 年には胸部腫瘍に関する WHO 組織分類第 4 版が出版され、この版から生検・細胞診検体の取扱いが記載された⁶⁾。この取扱いの要点は以下の 7 点である。

- ①非小細胞癌は分化が明確であれば腺癌、扁平上皮癌と推定組織型を記載する。
- ②非小細胞癌、特定不能 non-small cell carcinoma, not otherwise specified (NSCC-NOS) という推定組織型は必要最小限の使用とする。
- ③細胞診診断が光顕のみか特染や免染の併用に基づくものか記載する。
- ④非扁平上皮癌 non-squamous cell carcinoma (non-SQCC) という推定組織型は使用するべきではない。
- ⑤上皮内腺癌 adenocarcinoma *in situ* (AIS) と微小浸潤性腺癌 minimally invasive adenocarcinoma (MIA) という推定組織型は使用しない。
- ⑥大細胞癌、腺扁平上皮癌、肉腫様癌という推定組織型は使用しない。
- ⑦肉腫様成分がみられた場合は上記同様、非小細胞癌 (NSCC)、腺癌、あるいは扁平上皮癌等の分化を記載する。

これらの要点から判るように、この“生検・細胞診検体取扱い”は、生検と細胞診を同様に扱っているものであり、かつ、判定基準を示しているものではないので注意が必要である。なお、本邦の肺癌取扱い規約の細胞診の項は、こ

Table 2 Terminology in small biopsies, cytology specimens and resected specimens⁷⁾.

Morphology	Small biopsies/Cytology specimens	Resection specimens
Morphological squamous cell carcinoma patterns	Squamous cell carcinoma	Squamous cell carcinoma
Morphological adenocarcinoma patterns	Adenocarcinoma (list the patterns in the diagnosis)	Adenocarcinoma Predominant pattern : Lepidic, Acinar, Papillary, Solid, Micropapillary
	Adenocarcinoma with lepidic pattern (if pure, list the differential diagnosis on the right and add a comment that an invasive component cannot be excluded)	Minimally invasive adenocarcinoma, adenocarcinoma <i>in situ</i> , or an invasive adenocarcinoma with a lepidic component
	Invasive mucinous adenocarcinoma (list the patterns : use the term "mucinous adenocarcinoma with lepidic pattern" if pure lepidic pattern and mention the differential diagnosis listed on the right)	Invasive mucinous adenocarcinoma
	Adenocarcinoma with colloid features	Colloid adenocarcinoma
	Adenocarcinoma with fetal features	Fetal adenocarcinoma
	Adenocarcinoma with enteric features	Enteric adenocarcinoma
Morphological squamous cell patterns not present, but supported by stains (i. e. p40+)	Non-small cell carcinoma, favour squamous cell carcinoma	Squamous cell carcinoma (non-keratinizing pattern may be a component of the tumour)
Morphological adenocarcinoma patterns not present, but supported by special stains (i. e. TTF1+)	Non-small cell carcinoma, favour adenocarcinoma	Adenocarcinoma (solid pattern may be just one component of the tumour)
No clear adenocarcinoma, squamous, or neuroendocrine morphology or staining pattern	Non-small cell carcinoma NOS	Large cell carcinoma

の注意点を踏襲している¹⁾。

さらに、2021年にはWHO組織分類が改訂され第5版となった⁷⁾。その中に記載されている生検と細胞診検体の診断に関する注意点には第4版と大きな変更はなかった。すなわち、細胞診においては現行の肺癌取扱い規約第8版の運用が継続される。また、腺癌と扁平上皮癌の形態学的特徴については表が追加された (Table 2)。そのほか、細部での情報が更新されたが、主たる変更点としては、分子生物学を重視していること、腺癌のグレード分類を適用したこと、生検組織の診断名について網羅的に記載した章が設けられたこと、新たな疾患名を取り入れたこと (胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍や細気管支腺腫/ciliated mucinodular papillary tumor (線毛性粘液結節性乳頭状腫瘍) などである。この ciliated mucinodular papillary tumor は、肺末梢部に発生し線毛細胞と杯細胞が乳頭状増殖を示すまれな良性腫瘍で、*BRAF*, *EGFR*, *KRAS*, *HRAS* の変異や *ALK* 転位の報告がある。増大傾向を示すものは肺癌との鑑別が必要とされるが、線毛の存在を的確に判定できる細胞診は本症の診断に有用である⁸⁾。

IV. 国際的な呼吸器細胞診報告様式

国際的かつ標準化を目的とした細胞診報告様式として、子宮頸癌におけるベセスダシステム⁹⁾、唾液腺におけるミラノシステム¹⁰⁾、あるいは尿細胞診におけるパリシステム¹¹⁾などが策定され実地臨床への応用と普及が進む中、呼吸器細胞診においても国際的な判定基準を策定しようとするプロジェクトが2019年に始まった。このプロジェクトは、呼吸器細胞診の国際的判定基準がないことを長村義之先生 (当時国際細胞学会の理事長) が指摘し、当初国際細胞学会 (IAC) 主体で米国パパニコロウ学会や国際肺癌学会、日本臨床細胞学会などのメンバーが協力して始まった。その後、WHO, IARC が加わり、IAC と共同で WHO 呼吸器細胞診報告様式策定プロジェクトが進められることとなった (Fig. 1)。

この頃、すでに米国の Papanicolaou Society of Cytopathology からは6段階の判定基準が示されていたが、良性腫瘍と low grade cancer が同一カテゴリーに含まれていること、画像所見上病変が指摘される場合の判定基準であり、純粋な細胞学的所見での判定ではないこと、などといった問題点が指摘されていた¹²⁾。これに対し、上述の「肺癌細

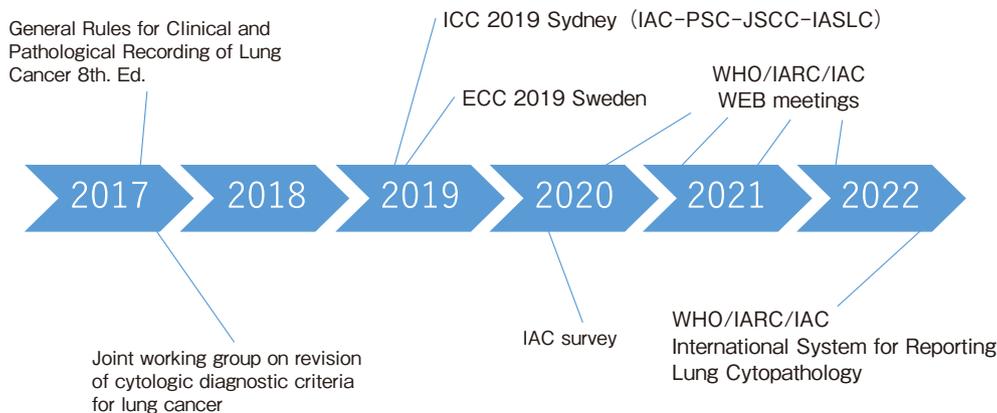


Fig. 1 Project to develop the WHO Reporting System for Lung Cytopathology.

ICC : International Congress of Cytology ; ECC : European Congress of Cytology ; IAC : International Academy of Cytology ; PSC : Papanicolaou Society of Cytopathology ; JSCC : Japanese Society of Clinical Cytology ; IASLC : International Association for the Study of Lung Cancer ; WHO : World Health Organization ; IARC : International Agency for Research on Cancer.

Table 3 Proposal of Reporting System of the Japan Lung Cancer Society and Japanese Society of Clinical Cytology¹⁰⁾.

Category	Definition
I Negative for malignancy	Absence of malignancy and any significant cellular atypia
II Atypical cells	Cytomorphologic aberrations that are greater than those of negative for malignancy category but less than those assignable to the suspicious for malignancy category
III Suspicious for malignancy	Cytomorphologic features that are suspicious but not diagnostic of carcinomas due to insufficient features characteristic of carcinomas and/or insufficient number of atypical cells to be diagnosed as malignancy
IV Malignancy	Cytomorphologic features those are unequivocally malignant

胞診の診断判定基準の見直しに関する合同ワーキンググループ」が提唱した呼吸器細胞診判定基準は、まず細胞診検体が診断に適切か評価した後に、陰性、異型細胞、悪性疑い、悪性の4つに分類するものである。その特徴は、従来の「疑陽性」をより臨床に即したカテゴリーとして明確化するために「異型細胞」は細胞異型を認めるが、悪性を疑うほど強くない。「悪性疑い」は悪性を疑うが、悪性と診断するほど細胞異型が強くない。あるいは、悪性を疑うが、出現する細胞がきわめて少ない、と定義した (Table 3)。この判定基準の有用性を確認する観察者間再現性試験を行い、その結果は臨床的応用に値するものとして評価された^{13,14)}。

国際的な呼吸器細胞診報告様式を決定するにあたり、IACではインターネットを用いた国際アンケートを実施した。その結果、日本から発信した前述の4段階の判定が広く支持され、第1段階に Insufficient/Inadequate/Non-diagnostic を加えた5段階の報告様式として進められることになった⁴⁾。

V. WHO 呼吸器細胞診報告様式の特徴

WHO呼吸器細胞診報告様式の主たる特徴は、①WHO組織分類との整合性をとっていること、②編集は Standing committee, Expert editorial board, Editors, Authors, Co-authors から構成されていること、③Key diagnostic features, risk of malignancy (ROM), 補助検査, 診断・治療における推奨を含むこと、そして、④判定カテゴリーごと、かつ、採取方法ごとにマネジメントを示していること、の4点で、さらに細胞診報告の標準的な様式が例示されている⁴⁾。

この編集にあたり、Expert editorial board として日本からは長村義之先生、廣島健三先生、佐藤之俊の3名が参加し、さらに執筆者として上記3名に加え、羽場礼次先生、河原邦光先生が加わった⁴⁾。そして、最終的な細胞診判定カテゴリーは、Insufficient/Inadequate/Non-diagnostic (不十分/不適正/診断不能), Benign (良性), Atypical (異型),

Table 4 Implied clinical managements for each category on FNAB⁴⁾.

Category	ROM	Clinical management
Insufficient/Inadequate/Non-diagnostic	43~53%	Correlate with CLIN-IMG-MICRO, ideally discuss at an MDT meeting, and perform repeat FNAB with or without CNB
Benign	19~64%	Correlate with CLIN-IMG-MICRO : if these confirm a benign diagnosis, then routine follow-up at 3-6 months : if no correlation, perform repeat FNAB with or without CNB
Atypical	46~55%	Correlate with CLIN-IMG-MICRO, and ideally discuss at an MDT meeting : if all show a benign diagnosis, then routine follow-up at 3-6 months : if no correlation, perform repeat FNAB with ROSE with or without CNB
Suspicious for malignancy	75~88%	Correlate with CLIN-IMG-MICRO, and ideally discuss at an MDT meeting : if all four support a diagnosis of malignancy, consider definitive treatment : if no correlation that lesion is malignant, perform repeat FNAB with ROSE with or without CNB
Malignant	87~100%	Correlate with CLIN-IMG-MICRO, and ideally discuss at an MDT meeting : if all four support a diagnosis of malignancy, provide definitive treatment : if no correlation that lesion is malignant, consider repeat FNAB with ROSE with or without CNB

Suspicious for malignancy (悪性疑い), Malignant (悪性) の 5 段階に決定し, それぞれの ROM (%) と推奨が記載されることになった (Table 4). 例えば EBUS などを含む fine-needle aspiration biopsy (FNAB) の ROM は Insufficient/Inadequate/Non-diagnostic から Malignant まで, それぞれ 43~53%, 19~64%, 46~55%, 75~88%, 87~100% である. さらに, 各カテゴリーの代表的な疾患等について図表を利用した解説が施されている.

各診断カテゴリーの定義は以下のとおりである. Insufficient/Inadequate/non-diagnostic (不十分/不適正/診断不能): 質, 量ともに診断に足る細胞検体ではない, Benign (良性): 明らかに良性の細胞所見, 特定の疾患や良性腫瘍の診断を問わない, Atypical (異型): 良性病変に多くみられる特徴と, 悪性病変の可能性を示唆する最小限の特徴を示すが, 良性または悪性の経過または病変を診断するには, 数も質も不十分である, Suspicious for malignancy (悪性疑い): 悪性腫瘍を示唆するいくつかの細胞所見を示すが, 明らかな悪性腫瘍としての診断を下すには数も質も不十分である, Malignant (悪性): 明らかな悪性所見を認める.

判定カテゴリーとマネジメントについては, 呼吸器細胞診は, 感染症や悪性腫瘍を示す症状や画像所見を有する患者の治療方針決定に重要な役割を担っているからであり, 多くの肺感染症では手術を必要としないこと, また, 肺癌患者の多くは外科的切除の適応を超えた進行病期の場合が多く細胞診による診断や治療方針決定が行われる機会が多いこと, などに基づいている. さらに, ゲノム診療時代を迎え, 細胞診検体や生検は, 通常の診断に加え, 免疫細胞化学的染色などの補助的技術と組み合わせて利用されたり, 分子マーカー研究などに利用されたりする³⁾.

したがって, 上記のマネジメントは, 正確な細胞診断のみならず, 細胞診材料の種類, 個々の検体の細胞量, 患者の状態や画像ならびに細菌学的所見などの臨床的要素とも関連しており, 細胞検査士や細胞診専門医は, rapid on-site cytologic evaluation (ROSE) の現場, 電話, あるいは多職種カンファレンスなどで, 臨床医とコミュニケーションをとることが, 個々の患者に対する最適かつ効果的なマネジメントの鍵になるといえる.

判定カテゴリーと推奨されるマネジメントの一例として Table 4 に FNAB における内容を示す. ここから判るのは, 各カテゴリーに対して, 画像を含めた臨床所見と培養所見, そして, 多職種による協議に基づく対応が求められることと, Insufficient/Inadequate/Non-diagnostic カテゴリーにおける ROM の値が高いという問題点が指摘できることである.

なお, この分類は WHO による国際的な呼吸器細胞診報告様式であるという特徴上, 対象となるのは世界中の国々であるが, 推奨内容の変更や対応不可は低・中所得国において最も顕著に起こりうると考えられる. ゆえに, 呼吸器細胞診報告様式の推奨事項を世界一律に強制することはしないと記載されている⁴⁾.

VI. ま と め

現在, 各種臓器あるいは腫瘍における細胞診診断の国際的統一化が進んでいるが, その中でも WHO 呼吸器細胞診報告様式の主たる目的は精度管理と実地臨床への応用であることを理解のうえで細胞診判定を行うことが要求される. それらに加えて, 細胞診検体を用いた免疫細胞化学的染色や分子生物学的な検索などの補助検査を組み合わせる

ことにより、細胞診を呼吸器疾患の診断・治療に役立てていくことが一層期待される。

筆者は、開示すべき利益相反はありません。

本論文の要旨は第64回日本臨床細胞学会総会（春期大会）（2023年6月、名古屋）の教育講演にて発表した。

Abstract

The role of respiratory cytology has changed rapidly with advances in technology and the advent of an era of cancer genome treatment. In response to these changes, the three-tiered classification of respiratory cytology that has been used since 1978 in Japan should be reviewed. New criteria were proposed by the joint working group. Furthermore, since 2020, the World Health Organization (WHO), the International Agency for Research on Cancer (IARC), and the International Academy of Cytology (IAC) have taken the lead in establishing an international respiratory reporting format named the WHO Reporting System for Lung Cytopathology. The WHO Reporting System for Lung Cytopathology was published at the end of 2022. The key points of this reporting system include: (1) consistency with the WHO tissue classification, (2) editing by a standing committee, an expert editorial board, editors, authors, and co-authors, (3) inclusion of key diagnostic features, risk of malignancy (ROM), ancillary tests, and other information, and (4) a list of the key diagnostic features, ROM, ancillary tests, and management recommendations for each diagnostic category. In the future, cytological diagnosis should be performed with the understanding that the purpose of the WHO Reporting System for Lung Cytopathology is for quality control and practical clinical application. In addition, cytology is expected to be further utilized for diagnosis and treatment of respiratory diseases by combining auxiliary tests such as immunocytochemical staining and molecular biological search using cytological specimens.

文 献

- 1) 日本肺癌学会, 編. 臨床・病理 肺癌取扱い規約 第8版. 金原出版, 東京, 2019.
- 2) 日本肺癌学会, 編. 臨床・病理 肺癌取扱い規約 第1版.

- 金原出版, 東京, 1978.
- 3) Morii, E., Hatanaka, Y., Motoi, N., et al. Guidelines for Handling of Cytological Specimens in Cancer Genomic Medicine. *Pathobiology* (online first) doi: 10.1159/000528346.
- 4) IAC-IARC-WHO joint editorial board. WHO Reporting System for Lung Cytopathology. 1st ed. International agency for research on cancer, Lyon, 2022.
- 5) 服部正次, 下里幸雄, 田嶋基男・ほか. 肺癌の細胞型分類の組織型. *日臨細胞会誌* 1967; 6: 58-64.
- 6) Travis, W. D., Brambilla, E., Burke, A. P., et al. WHO classification of tumours of lung, pleura, thymus & heart. 4th ed. International agency for research on cancer, Lyon, 2015.
- 7) WHO classification of tumours editorial board. WHO classification of tumours. 5th ed. Thoracic Tumours. International agency for research on cancer, Lyon, 2021.
- 8) Mikubo, M., Maruyama, R., Kakinuma, H., et al. Case of a ciliated muconodular papillary tumors of the lung: cytologic features and diagnostic pitfalls in intraoperative examinations. *Diagn Cytopathol* 2019; 47: 716-719.
- 9) Solomon, D., Davey, D., Kurman, R., et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287: 2114-2119.
- 10) Faquin, W. C., Rossi, E. D., eds. The Minan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology. Springer, Cham, 2018.
- 11) Eva, M. W., Daniel F. I. K., Dorothy L. R., eds. The Paris system for reporting urinary cytology. Springer, Cham, 2022.
- 12) Layfield, L. J., Baloch, Z., Elsheikh, T., et al. Standardized terminology and nomenclature for respiratory cytology: The Papanicolaou Society of Cytopathology guidelines. *Diagn Cytopathol* 2016; 44: 399-409.
- 13) Hiroshima, K., Yoshizawa, A., Takenaka, A., et al. Cytology reporting system for lung cancer from Japan Lung Cancer Society and Japanese Society of Clinical Cytology: An interobserver reproducibility study and risk of malignancy evaluation on cytology specimens. *Acta Cytol* 2020; 64: 452-462.
- 14) Yoshizawa, A., Hiroshima, K., Takenaka, A., et al. Cytology reporting system for lung cancer from the Japan Lung Cancer Society and the Japanese Society of Clinical Cytology: Extensive study containing more benign lesions. *Acta Cytol* 2022; 66: 124-133.

原 著

細胞保存液として経口腸管洗浄液を用いた細胞学的
および遺伝子学的検討

松木 浩子 二木 照美 野沢 佳弘

JA 福島厚生連白河厚生総合病院病理診断科

目的：経口腸管洗浄液（PEG 電解質製剤の『ムーベン®』）を細胞診検体の保存液として使用し、経時的に細胞形態、染色性、セルブロック標本による免疫組織化学の反応性、さらに、肺腺癌の *EGFR* 遺伝子変異解析の検討を行った。

方法：2014年1月～2022年12月までに提出された液状検体26例および肺腫瘍擦過洗浄液検体6例の症例を用いた。保存液を入れた検体を、4℃で24時間（h）、72h、7日間保存し、おのこの従来法で標本作製した。また、7日間の残検体でセルブロックを作製し、免疫染色と肺腺癌の *EGFR* 遺伝子変異解析を行った。

成績：採取直後の検体（以下、対照）と各保存液検体の細胞所見の比較で、変性なしが72hで56.3%と良好であったが、7日間では、12.5%と低下していた。セルブロックの免疫染色は対照とすべて一致した結果が得られ、さらに肺腺癌の *EGFR* 遺伝子変異解析も対照と一致した遺伝子変異が検出された。

結論：経口腸管洗浄液を用いた細胞保存は、安全で、4℃で保存することにより、従来法と同様の細胞所見や遺伝子検索が可能であることから、短期間の細胞保存液として有効であると考えられた。

Key words : Oral bowel lavage solution, Preservation solution, Cytology, Morphology, Genetic mutation analysis

I. 目 的

近年、細胞保存法には細胞の長期保存や遺伝子検索へ応用のできる液状化検体細胞診（liquid-based cytology : LBC）が普及しているが、細胞の見方が従来法とは多少異なることから、導入の際には一定のトレーニングが必要であると言われている¹⁾。

われわれは、手術室のホルマリン対策として固定前の手術材料の一時保存に経口腸管洗浄液（ニフレック® およびムーベン®）を使用していることから²⁾、今回、細胞診検体の保存液として、細胞の経時的変化および染色性、セルブロック標本による免疫組織化学染色（以下、免疫染色）、さらに、肺腺癌の *epidermal growth factor receptor*（以下、*EGFR*）遺伝子変異解析について検討したので報告する。

II. 対象および方法

1. 対象

2014年1月～2022年12月までに、当院で細胞所見と免疫染色および臨床所見で診断された胸水（12例）、腹水（5例）、心嚢液（1例）、尿（5例）、胆汁（3例）、肺腫瘍擦過洗浄液（6例）の計32例を用いた（Table 1）。

Cytological and genetic studies using oral bowel lavage solution as a cell preservation medium

Hiroko MATSUKI, C. T., I. A. C., Terumi FUTAKI, C. T., I. A. C., Yoshihiro NOZAWA, M. D.

Department of Pathology, Shirakawa Kosei General Hospital, Fukushima Koseiren JA

論文別刷請求先 〒961-0005 福島県白河市豊地上弥次郎2の1 JA 福島厚生連白河厚生総合病院病理診断科 松木浩子

2023年2月24日受付

2023年12月3日受理

Table 1 Number of samples

Type of specimen	Primary	Diagnosis	Number of samples
Pleural fluids	Pleura	Benign	3
	Lung	Adenocarcinoma	3
	Lung	Squamous cell carcinoma	1
	Ovary	Adenocarcinoma	2
	Breast	Scirrhus carcinoma	1
		Malignant lymphoma	1
Ascites fluids	Pleura	Mesothelioma	1
	Pancreas	Adenocarcinoma	1
	Ovary	Adenocarcinoma	2
	Breast	Lobular carcinoma	1
Pericardial fluids	Stomach	Adenocarcinoma	1
	Lung	Adenocarcinoma	1
Urine	Bladder	Benign	3
	Bladder	Urothelial carcinoma	2
Bile	Bile	Benign	1
	Bile	Adenocarcinoma	2
Lung tumor abrasion	Lung	Adenocarcinoma	4
	Lung	Small cell carcinoma	1
	Lung	Malignant lymphoma	1
Total			32

2. 検討方法

1) 保存液作製方法

保存液に用いた経口腸管洗浄液は、ポリエチレングリコール (polyethylene glycol: PEG) 電解質製剤の『ムーベン®』を大腸内視鏡検査に使用する用量で、濃縮液 1 本 500 ml を水道水で 4 倍に希釈し、全量 2 l の希釈液に調整後、4℃で保管し、使用した^{3,4)}。

2) 標本作製手順

(1) 検体準備

各症例の採取直後の検体 (以下、対照) を 3000 rpm/5 分で遠心後、上清を除去し、沈渣を 4 本のポリスピッツに等分した。おのおの、対照、24 時間 (以下、h)、72h、7 日間とし、対照以外の検体には保存液を約 10 ml ずつ分注、混和後、4℃で保存したものを保存検体とした。肺腫瘍擦過洗浄液は 72h、7 日間を保存検体とした。

(2) 塗抹標本作製法および染色法

対照は、従来法 (引きガラス法) で 95% エタノール湿固定標本と乾燥固定標本を作製した。体腔液検体は Papanicolaou (以下、Pap.) 染色 2 枚、PAS 反応、Alcian blue (以下、Alb) 染色、May-Giemsa (以下、MG) 染色を各 1 枚ずつの計 5 枚、尿検体は Pap. 染色 2 枚、MG 染色 1 枚の計 3 枚、胆汁は Pap. 染色 2 枚、PAS 反応 1 枚の計 3 枚、肺腫瘍擦過洗浄液は Pap. 染色 1 枚をおのおの作製した。同様に 24h、72h、7 日間の保存検体もおのおの塗抹標本を作製した。

(3) セルブロックの作製法

塗抹標本作製後の対照および各保存検体の残検体を、再度、3000 rpm/5 分で遠心後、試験管法^{5,6)}にて、沈渣に 10% 中性緩衝ホルマリンを静かに重層し、室温で 24 時間静置固定後、セルブロックを作製した。

(4) 遺伝子学的検討

肺腫瘍擦過洗浄液を用いて、対照と 72h、7 日間の保存検体を塗抹標本作製後、-80℃で凍結保存した残検体で肺腺癌の *EGFR* 遺伝子変異解析を検討した。

3) 検討内容

(1) 保存検体の細胞学的検討

32 例中 16 例 (胸水 5 例、腹水 3 例、心嚢液 1 例、尿 1 例、胆汁 1 例の計 11 例、肺腫瘍擦過洗浄液 5 例) について保存検体の塗抹標本の細胞学的検討を行った。Pap. 染色標本で、染色性、出現様式、細胞質辺縁、核の長径、核クロマチン、核小体、特殊染色 (PAS 反応、Alb 染色、MG 染色) の染色性の 7 項目についてスコア化した。対照と比較し変性や変化なしを score 0、変性や変化を認めたものを score 1 とした。変性や変化ありの所見については、Pap. 染色で染色性の濃淡や好酸性化を呈したものの、出現様式で集塊や散在性を呈したものの、細胞質辺縁で明瞭化または不明瞭化を呈したものの、核の長径は *t* 検定において有意差を認めたもの、核クロマチンは濃縮状や融解状などの変性を認めたもの、核小体は明瞭化または不明瞭化を呈したものの、特殊染色では染色性の増強や減弱、好酸性化を呈したもの

Table 2 Immunohistochemical reactivities of cell block specimens prepared after sample storage for 7 days

Type of specimen	Primary	Diagnosis	Primary antibody	clone	Stainability	
					control	7 Days
Pleural fluids	Lung	Adenocarcinoma	TTF-1	SPT24	3+	3+
			NapsinA	IP64	3+	3+
	Lung	Squamous cell carcinoma	p40	BC28	2+	2+
	Ovary	Adenocarcinoma	ER	SP1	3+	3+
	Breast	Scirrhous carcinoma	WT-1	WT49	3+	3+
			PAX8	BC12	3+	3+
			GATA3	L50-823	0	0
			Calretinin	SP13	3+	3+
	Pleura	Mesothelioma	D2-40	D2-40	3+	3+
			CD3	SP7	3+	3+
CD20			FB-1	3+	3+	
Ascites fluids	Stomach	Adenocarcinoma	MUC6	MRQ-18	3+	3+
			CK20	Ks20.8	3+	3+
	Pancreas	Adenocarcinoma	CK7	OV-TL 12/30	3+	3+
			CK20	Ks20.8	3+	3+

Intensity : 0-3+

とした。それぞれの score を加算し、total score (以下、TS) にて以下の通り 4 段階に判定した。判定は、変性なし (TS 0)、軽度変性 (TS 1~3)、中等度変性 (TS 4~5)、高度変性 (TS 6~7) とした。

(2) セルブロック標本を用いた HE 染色および免疫染色の検討

HE 染色および免疫染色は、32 例中 8 例 (胸水 6 例、腹水 1 例、肺腫瘍擦過洗浄液 1 例) の対照と 7 日間保存検体のセルブロック標本の染色性を比較検討した。免疫染色は、自動免疫染色装置 (ニチレイ社、ヒストステイナー AT) にて、一次抗体は Table 2 に示す 15 抗体について染色を行った。評価方法は対物レンズ 10 倍で容易に判定でき、均一性を呈するものを 3+, 対物レンズ 10 倍で容易に評価できるが、不均一性や中等度の染色性を認めるものを 2+, 対物レンズ 10 倍では判定困難で、対物レンズ 40 倍においてかすかな染色性を呈するものを 1+, 染色性が認められないものを 0 とした。

(3) 肺腺癌の EGFR 遺伝子変異解析の検討

遺伝子解析は、胸水セルブロック標本 2 例および肺腫瘍擦過洗浄液の新鮮凍結検体 5 例の計 7 例の検体で、肺腺癌 EGFR 遺伝子変異の有無および DNA 純度の A_{260}/A_{280} 比について、対照と 7 日間保存検体の比較を行った。EGFR 遺伝子変異検査は、測定方法により外部委託検査会社 (エスアールエル社 : SRL, ビー・エム・エル社 : BML, LSI メディエンス社 : LSI) に委託した。測定方法および使用機器については、胸水セルブロック標本 2 例は、PCR-Invadar Assay (マスターサイクラープロ 384 pro384 : BML), 新鮮凍結検体 1 例は、cobas v2.0 (コバス 4800 cobas Z480 :

SRL), 新鮮凍結検体 4 例は、PNA-LNA PCR Clamp (Light-Cycler 480 System II : LSI) で測定した。

なお、本研究は白河厚生総合病院倫理委員会の承認を得た [白倫 15-009, 白倫 19-008, 白倫 22-003]

III. 結 果

1. 保存液検体の細胞学的検討

16 例の細胞学的検討の結果を Table 3 に示す。24h では、変性なしは 72.7% (8/11 例)、軽度変性は 27.3% (3/11 例)、中等度および高度変性は認めなかった。72h では、変性なしは 56.3% (9/16 例)、軽度変性は 25% (4/16 例)、中等度変性は 18.8% (3/16 例) で、高度変性は認めなかった。7日間では、変性なしは 12.5% (2/16 例)、軽度変性は 56.3% (9/16 例)、中等度変性は 25% (4/16 例)、高度変性は 6.3% (1/16 例) であった (Fig. 1)。時間の経過とともに変性なしの割合は減少し、中等度や高度変性の割合が高くなっていった。主な変性所見は、細胞が収縮したことによる核の長径の縮小や核クロマチンに濃縮傾向を認めた。染色性は、Pap. 染色で 81.3% (13/16 例) が変化を認めず、良好な染色性を示したが、悪性リンパ腫、中皮腫、胃癌の 3 例は、時間の経過とともにオレンジ G 好性を認めた。また、悪性リンパ腫の MG 染色では好酸性化がみられた。PAS 反応や Alb 染色は 16 例すべてにおいて 7 日間でも染色性は良好であった (Fig. 2, 3)。

2. セルブロック標本を用いた HE 染色および免疫染色の検討

8 例のセルブロック標本の対照と 7 日間保存検体の比較

Table 3 Cytological examination of the preserved samples

Type of specimen	primary	Diagnosis	storage time	Pap. staining	appearance style	cytoplasm	nuclear major axis (μm)			chromatin	nucleolus	special staining	Total score	
							control	mean	score					
Pleural fluids	Lung	Adenocacinoma	24h	0	0	0		10.277	0	0	0	0	0	
			72h	0	0	0	10.339	9.577	1	0	0	0	1	
			7d	0	0	0		8.220	1	1	1	1	0	3
Pleural fluids	Ovary	Adenocacinoma	24h	0	0	0		11.038	0	0	0	0	0	
			72h	0	0	0	10.882	11.028	0	0	0	0	0	
			7d	0	0	0		9.624	1	0	0	0	0	1
Pleural fluids	Brest	Scirrhou carcinoma	24h	0	0	0		8.854	0	0	0	0	0	
			72h	0	0	0	8.944	9.179	0	0	0	0	0	
			7d	0	0	0		8.871	0	0	0	0	0	0
Pleural fluids		Malignant lymphoma	24h	0	0	0		8.435	0	0	0	1	1	
			72h	0	0	0	8.438	6.665	1	1	1	1	4	
			7d	1	0	1		4.714	1	1	1	1	1	6
Pleural fluids	Pleura	Mesothelioma	24h	0	0	0		9.126	0	0	0	0	0	
			72h	1	0	0	9.111	8.559	1	0	0	0	2	
			7d	1	0	0		7.534	1	1	0	1	4	
Ascites fluids	Stomach	Adenocacinoma	24h	0	0	0		9.576	1	0	0	0	1	
			72h	1	0	0	9.998	8.275	1	1	1	0	4	
			7d	1	0	0		7.281	1	1	1	0	4	
Ascites fluids	Ovary	Adenocacinoma	24h	0	0	0		11.366	0	0	0	0	0	
			72h	0	0	0	11.014	11.232	0	0	0	0	0	
			7d	0	0	0		10.408	1	1	0	0	2	
Ascites fluids	Pancreas	Adenocacinoma	24h	0	0	0		8.107	0	0	0	0	0	
			72h	0	0	0	8.487	7.973	1	1	0	0	2	
			7d	0	0	0		7.975	1	1	0	0	2	
Pericardial fluids	Lung	Adenocacinoma	24h	0	0	0		7.758	0	0	0	0	0	
			72h	0	0	0	7.950	7.719	0	0	0	0	0	
			7d	0	0	0		6.223	1	1	1	0	3	
Urine	Bladder	Urotherial carcinoma	24h	0	0	0		10.059	1	0	0	0	1	
			72h	0	0	1	10.989	8.426	1	1	1	0	4	
			7d	0	1	1		8.496	1	1	1	0	5	
Bile	Bile	Benign	24h	0	0	0		5.493	0	0	0	0	0	
			72h	0	0	0	5.668	5.420	0	0	0	0	0	
			7d	0	0	0		4.838	1	1	0	0	2	
Lung tumor abrasion	Lung	Adenocacinoma	72h	0	0	0		11.268	10.994	0	0	0	ND	0
			7d	0	0	0		10.663	1	0	0	0	ND	1
Lung tumor abrasion	Lung	Adenocacinoma	72h	0	0	0		8.667	8.890	0	0	0	ND	0
			7d	0	1	0		8.147	1	0	0	0	ND	2
Lung tumor abrasion	Lung	Adenocacinoma	72h	0	0	0		11.218	11.797	1	0	0	ND	1
			7d	0	0	0		10.957	0	0	0	0	ND	0
Lung tumor abrasion	Lung	Adenocacinoma	72h	0	0	0		8.115	8.108	0	0	0	ND	0
			7d	0	0	0		7.532	1	1	1	1	ND	3
Lung tumor abrasion	Lung	Small cell carcinoma	72h	0	0	0		8.913	8.840	0	0	0	ND	0
			7d	0	1	1		6.746	1	1	1	0	ND	4

score 0 : No denaturation ; score 1 : denatured ; score ND : not done

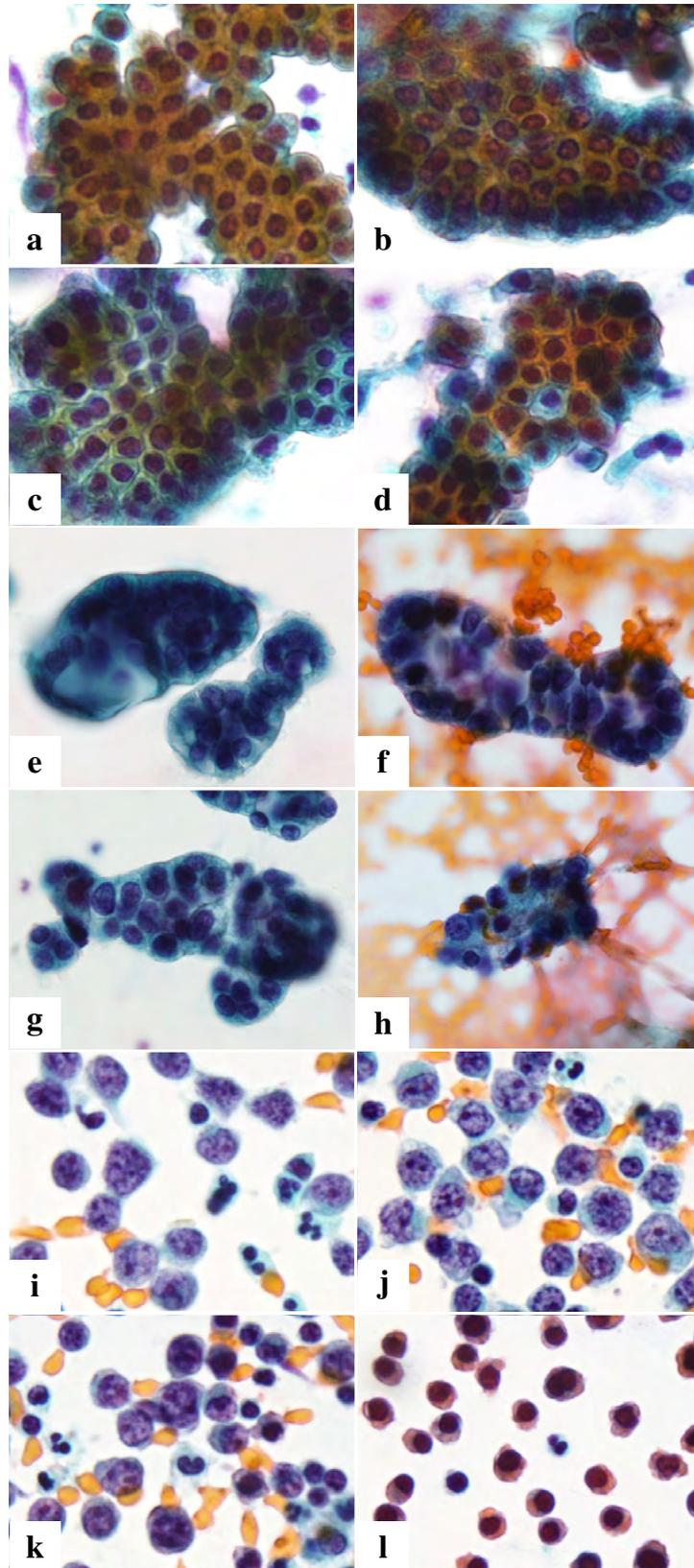


Fig. 1 Comparison of the cell morphologies over time in specimens stored in oral intestinal lavage solution.
 Bile duct, benign (a : control ; b : 24h, score 0 ; c : 72h, score 0 ; d : 7d, score 2 ; Pap. staining, $\times 100$).
 Pericardial fluid, lung adenocarcinoma (e : control ; f : 24h, score 0 ; g : 72h, score 0 ; h : 7d, score 3 ; Pap. staining, $\times 40$).
 Pleural fluid, malignant lymphoma (i : control ; j : 24h, score 1 ; k : 72h, score 4 ; l : 7d, score 6 ; Pap. staining, $\times 100$).

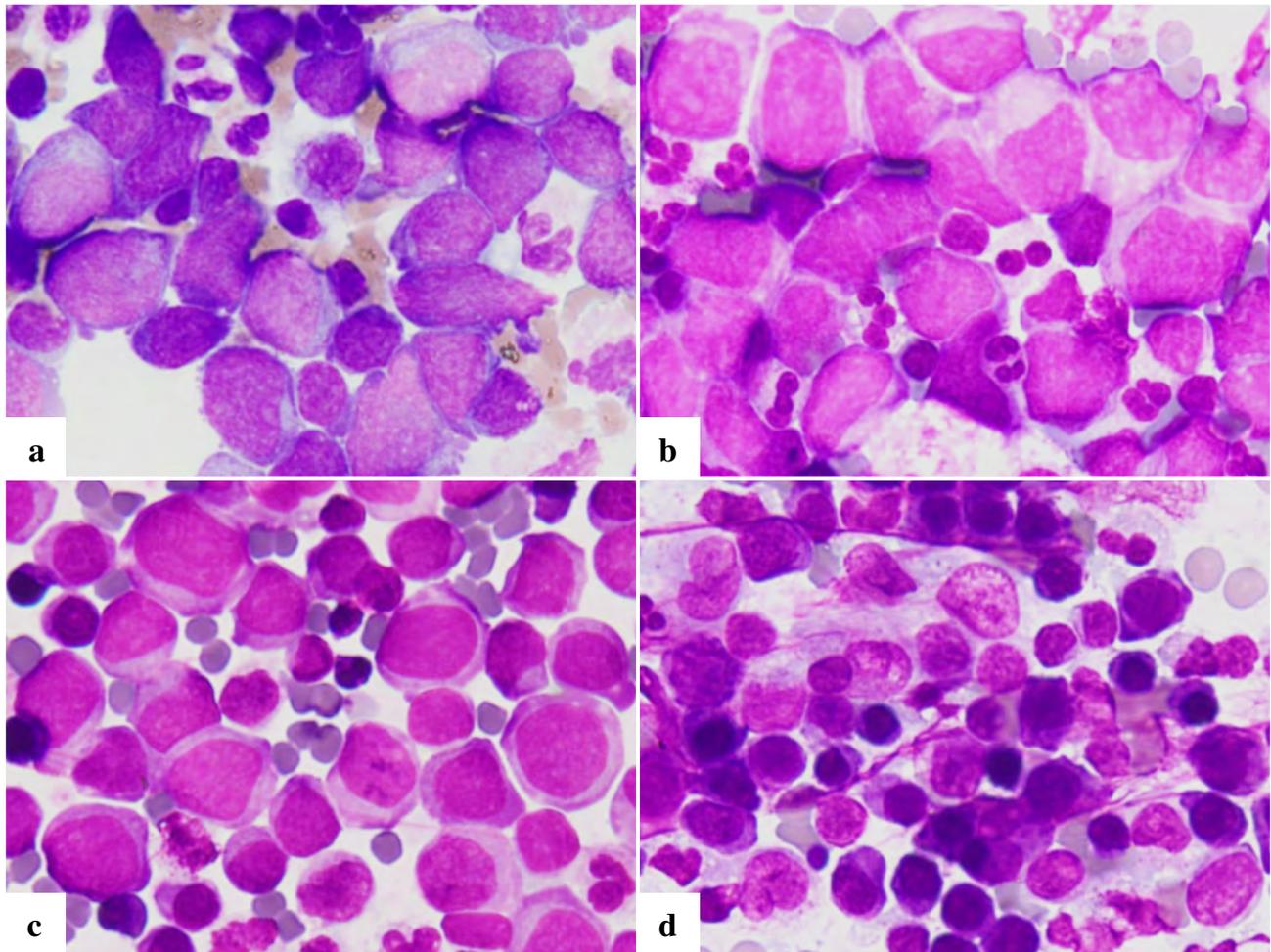


Fig. 2 Comparison of the results of Giemsa staining over time in the preserved fluid samples.
Pleural fluid, malignant lymphoma (a : control ; b : 24h ; c : 72h ; d : 7d ; Giemsa staining, $\times 100$).

で、7日間のHE染色は、細胞の形態的变化は認めなかったが、核は収縮し、核クロマチンはやや濃縮傾向を認めた。しかし、免疫染色では7日間においても染色性は良好で、腫瘍細胞の発現および非発現は対照とすべて一致し、非特異的反応も認めなかった (Table 2, Fig. 4)。

3. 肺腺癌のEGFR遺伝子変異解析の検討

胸水セルブロック標本2例のEGFR遺伝子変異解析は、PCR-Invader Assayで測定し、1例はE746-A750del type 1、もう1例はL858Rが対照と7日間保存検体で一致した遺伝子変異が検出された。肺腫瘍擦過洗浄液の新鮮凍結検体の対照では遺伝子変異は認めず、7日間保存検体も対照と一致して遺伝子変異は認めなかった。また、核酸品質評価方法の一つであるDNAの純度を示す A_{260}/A_{280} 比は、対照と7日間保存検体で、おのおの1.63~1.97と1.67~1.91と良好な結果を示した (Table 4)。

IV. 考 察

一般に細胞の一時保存には、生食水、YM式固定液、LBC法などが用いられている。生食水は細胞内に吸収されやすいことから細胞が膨化しやすいこと、YM式固定液では細胞が収縮し、小型化すること⁷⁻¹⁰⁾、LBC法は、水が主成分で約25%のエタノールが含まれているため、細胞が収縮し小型化するといわれており、従来法と細胞所見が異なるため十分なトレーニングを必要とすることなどが指摘されている¹¹⁻¹³⁾。

経口腸管洗浄液は、大腸内視鏡検査や大腸手術の前処置として、腸管内容物の排除に使用され、腸管の電解質とほぼ等しくなるように調整された等張液である。今回使用したムーベン®はニフレック® (味の素製薬) と同様の組成で、成分は、塩化ナトリウム、塩化カリウム、炭酸水素ナトリウム、無水硫酸ナトリウム、ポリエチレングリコール

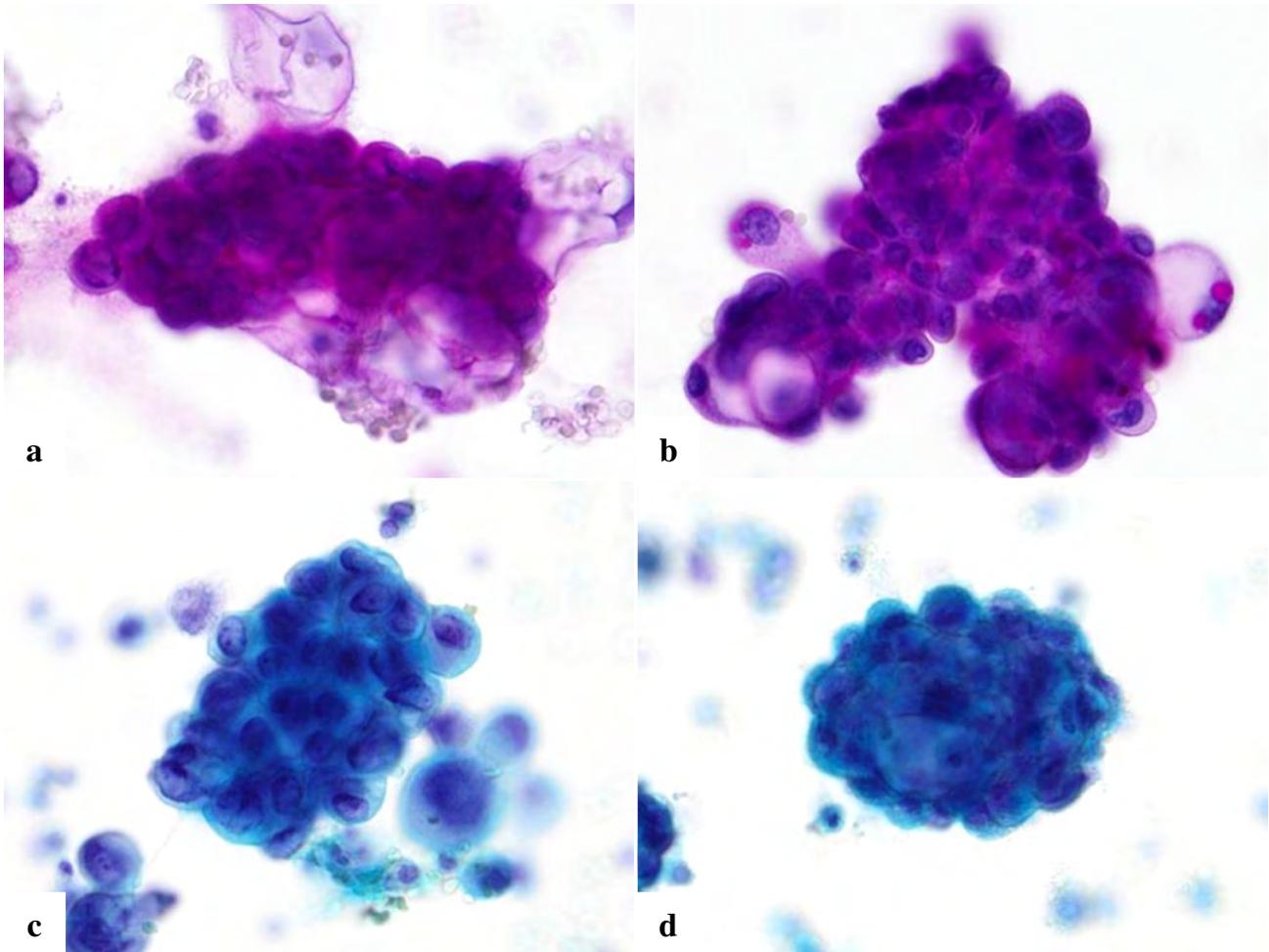


Fig. 3 Comparison of the results of staining using special stains between the controls and specimens stored for 7 days. Pleural fluid, serous carcinoma of the ovary (a : control ; b : 7d ; PAS reaction, $\times 40$) (c : control ; d : 7d ; Alcian Blue staining, $\times 40$).

(PEG) からなり、作用機序は腸管吸収の少ない SO_4^{2-} と水や電解質の移動が少ない非吸収性等張化剤の PEG により、腸管を損傷することなく、内容物を安全に排除できるといわれている^{14,15)}。また、PEG は市販されている細胞診用のコーティング固定液にも細胞の剥離・乾燥防止として含まれている。

今回、経口腸管洗浄液を用いた細胞保存の検討において、 4°C 24h の保存検体は変性なし判定を 72.7% (8/11 例) 認め、良好な結果であった。さらに 4°C 72h 保存検体の変性なし判定は 56.3% (9/16 例) で、軽度変性判定 25% (4/16 例) を含めると、81.3% は軽度変性にとどまっていた。 4°C 7 日間では多くの症例が細胞の収縮や核クロマチンなどに変性を認め、変性なし判定は 12.5% (2/16 例) と著しく低下しており、中等度～高度変性判定が 31.3% (5/16 例) と高くなっていた。これらのことから、経口腸管洗浄液による短期間の細胞保存は有効であるが、7 日間以上の長期保存には不向きと考えられた。しかし、セルブロックでの

HE 染色や免疫染色では 7 日間保存検体でも良好な染色性が得られたことから、セルブロックの免疫染色を利用した原発巣や組織型推定の一助になると考えられた。

近年、遺伝子変異解析において、ホルマリンによる過固定が核酸の断片化などの核酸品質に影響することが知られている^{16~19)}。経口腸管洗浄液に 7 日間保存後に作製したセルブロック標本の肺腺癌 *EGFR* 遺伝子変異解析では、採取直後の検体と一致した遺伝子変異が検出された。さらに、核酸品質評価の一つである DNA の純度を示す A_{260}/A_{280} 比は 1.7~1.9 程度が適正とされている²⁰⁾。今回の検討で、7 日間保存後のセルブロック標本および新鮮凍結検体で 1.67~1.91 と良好であったことから、経口腸管洗浄液による保存検体も遺伝子変異解析に応用可能であると考えられた。

さらに、細胞診標本の作製において、液状検体や擦過ブラシ、変性の早い胆汁などの沈渣に経口腸管洗浄液を入れ、 4°C に保存する方法は、検体処理に慣れていない他部門の技師が夜間や休日に検体が提出された場合でも、標準作

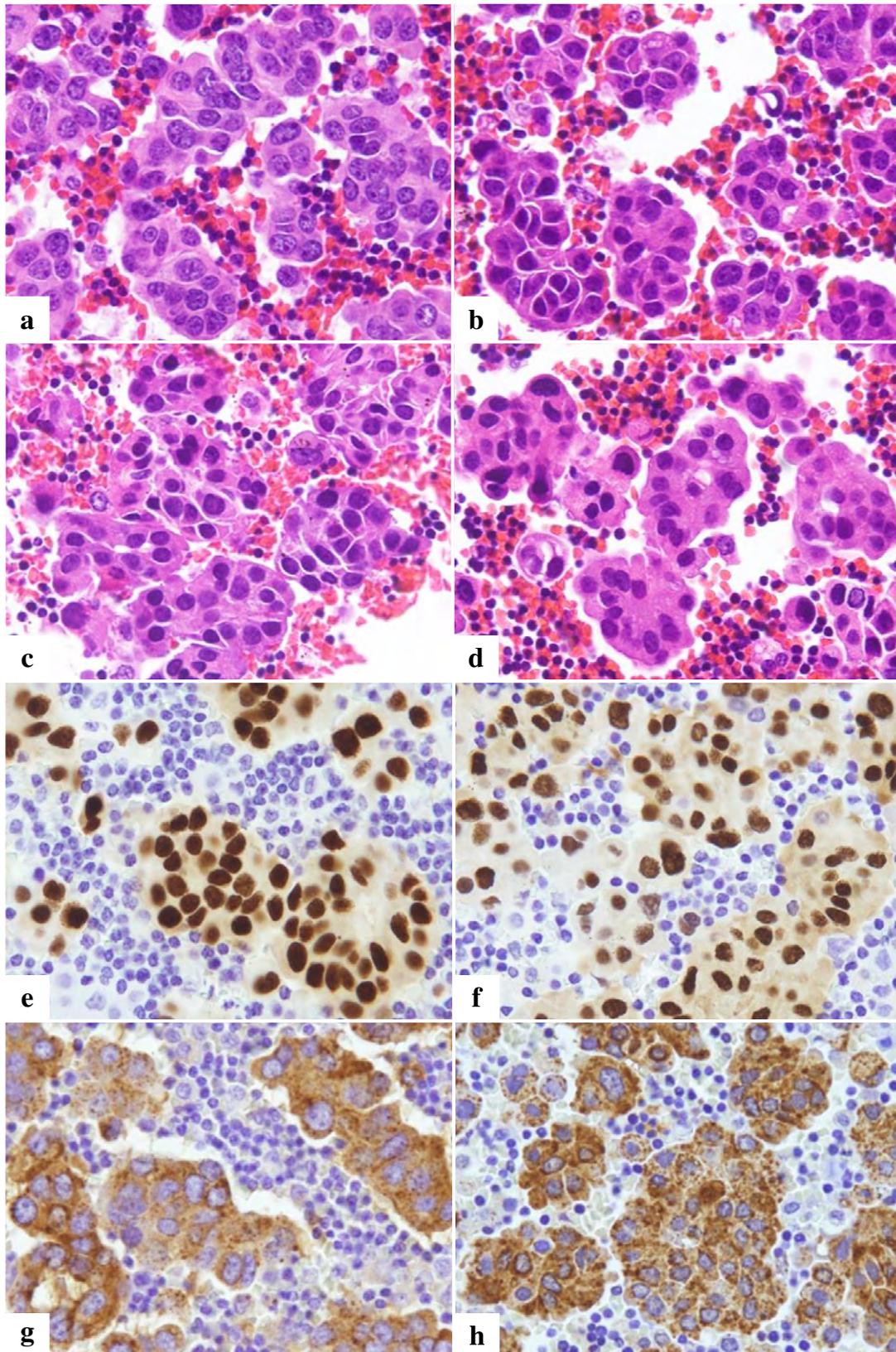


Fig. 4 Comparison of the cell morphologies and immunohistochemical staining results in cell blocks of stored fluid specimens fixed in 10% neutral buffered formalin for 24 hours.

Pleural fluid, lung adenocarcinoma (a : control ; b : 24h ; c : 72h ; d : 7d ; HE staining, $\times 20$) (e, f : TTF-1 ; e : control ; f : 7d ; $\times 20$) (g, h : Napsin A ; g : control ; h : 7d ; $\times 20$).

Table 4 Genetic analysis for *EGFR* mutations and purity of DNA in lung adenocarcinoma specimens

No.	Type of specimen	sample	<i>EGFR</i> mutations		A ₂₆₀ /A ₂₈₀	
			control	7 Days	control	7 Days
1	Pleural fluids	CB	E746-A750del type 1	E746-A750del type 1	1.94	1.91
2	Pleural fluids	CB	L858R	L858R	1.85	1.67
3	Lung tumor abrasion	FF	No genetic mutation	No genetic mutation	1.97	1.88
4	Lung tumor abrasion	FF	No genetic mutation	No genetic mutation	1.63	1.79
5	Lung tumor abrasion	FF	No genetic mutation	No genetic mutation	1.69	1.77
6	Lung tumor abrasion	FF	No genetic mutation	No genetic mutation	1.70	1.74
7	Lung tumor abrasion	FF	No genetic mutation	No genetic mutation	1.65	1.76

DNA : deoxyribonucleic acid ; CB : cell block ; FF : fresh frozen tissue

“No genetic mutation” denotes the absence of any mutations within detectable range.

製を行う必要がなく、保存液として有効と考えられた。

V. 結 語

経口腸管洗浄液は水で希釈する簡易さと、本来、経口摂取するものであることから安全に利用できる。今回の検討において、従来法と変わらない細胞所見が得られたが、長期保存には不向きと考えられた。しかし、セルブロックによる免疫染色や遺伝子変異解析が可能であったことから、経口腸管洗浄液は、短期間の細胞保存液として有効であると考えられる。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第 57 回日本臨床細胞学会秋期大会で発表した。

Abstract

Objective : The effects of using an oral intestinal lavage solution (“Muben[®],” a polyethylene glycol electrolyte solution) as a preservative for cytology specimens were examined. Preservation of the cell morphology and staining responses, as also the immunohistochemical reactivities of cell block specimens over time were examined ; in addition, the effects on identification of *EGFR* gene mutations were also analyzed in lung adenocarcinoma specimens.

Study Design : Liquid samples from 26 patients and brushings and washings from 6 patients with lung tumors submitted between January 2014 and December 2022 were used for this study. Specimens were stored at 4°C for 24h, 72h, or 7d, and each set of specimens was processed using the conventional methods. Cell blocks were prepared from the specimens after 7d of storage, and immunostaining analyses, as also *EGFR* gene mutation analysis in lung adenocarcinoma specimens were performed.

Results : Comparison of the cellular morphologies between the specimens examined immediately after collection (referred to as “controls”) and specimens examined after storage in the preservative medium for

each of the aforementioned periods indicated that while 56.3% of the specimens had still not degenerated after storage for 72h, only 12.5% had not yet degenerated after storage for 7d. Immunostaining of cell blocks yielded results consistent with those from the controls, and *EGFR* gene mutations detected in the lung adenocarcinoma specimens were also consistent between the cell blocks prepared from the stored specimens and the controls.

Conclusion : Cell preservation using an oral intestinal lavage solution is safe and allows examination of the cell morphologies and genotyping as in control specimens, when the specimens are stored at 4°C for a short term. Thus, the oral intestinal lavage solution appears to be an effective short-term cell preservative medium for cytology samples.

文 献

- 1) 松並平晋, 細根 勝. 細胞診検査を取り巻く環境変化—ベセスダシステムと液状化検体細胞診 (LBC) —. モダンメディア 2016 ; 62 : 20-24.
- 2) 松木浩子, 森合博一, 二木照美・ほか. 経口腸管洗浄液を用いた摘出臓器の一時保存法の検討. 福島医学雑誌 2016 ; 66 : 69-75.
- 3) 日本製薬株式会社 HP. ムーベン配合内用剤. [http://www.nihon-pharm.co.jp/medical/Muben/\(Tenbun\)muben530277_7990100A1114_1_03.pdf](http://www.nihon-pharm.co.jp/medical/Muben/(Tenbun)muben530277_7990100A1114_1_03.pdf) (2023.2.10)
- 4) 船橋奈津子, 大野陽一, 山下潤二・ほか. 香料および矯味剤を添加した経口腸管洗浄剤の検討 (2). 新薬と臨牀 2004 ; 53 (12) : 1516-1520.
- 5) 濱川真治, 柏崎好美, 櫻井 勉・ほか. クライオバイアルを用いた簡易セルブロック作製法. 病理技術 2006 ; 69 : 18-19.
- 6) 濱川真治, 近藤洋一, 倉品賢治・ほか. 試験管法を用いたセルブロックにおける垂直断面 (VSS) 観察と水平断面 (HCS) の腫瘍細胞分布と細胞量. 日臨細胞会誌 2022 ; 61 : 314-320.
- 7) 渡辺明朗. 特殊固定保存液の特徴と利用法. 田嶋基男, 編. 細胞診の基本上巻総論. 武藤化学, 東京, 1998. 29-32.
- 8) 小林康夫, 近藤明人, 柴田偉雄. 保存痰の処理方法. 臨床病理 1985 ; 61 : 43-50.
- 9) Yamagishi, K., Koketsu, H., Tajima, M., et al. A new method of

- preparing specimens for cytodagnosis of lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1985 ; 15 : 415-421.
- 10) 逸見正彦. 経口腸管洗浄液を用いた膀胱液・胆汁細胞診の検体処理法. *Medical technology* 2011 ; 39 : 84-85.
 - 11) Sweeney, B. J., Haq Z., Happel, J. F., et al. Comparison of the effectiveness of two liquid-based Papanicolaou systems in the handling of adverse limiting factors, such as excessive blood. *Cancer Cytopathology* 2006 ; 108 : 27-31.
 - 12) Kenyon, S., Sweeney, B. J., Happel J. F., et al. Comparison of BD SurePath and ThinPrep Pap systems in the processing of mucus-rich specimens. *Cancer Cytopathology* 2010 ; 118 : 244-249.
 - 13) 坂本穆彦. 子宮頸部細胞診ベセスダシステム運用の実際. 医学書院, 東京, 2010.
 - 14) Davis, G. R., Santa Ana, C. A., Morawski, S. G., et al. Development of a lavage solution associated with minimal water and electrolyte absorption or secretion. *Gastroenterology* 1980 ; 78 : 991-995.
 - 15) Davis, G. R., Santa Ana, C. A., Morawski, S. G., et al. Inhibition of water and electrolyte absorption by polyethyleneglycol (PEG). *Gastroenterology* 1980 ; 79 : 35-79.
 - 16) Sato, M., Kojima, M., Nagatsuma, A. K., et al. Optimal fixation for total preanalytic phase evaluation in pathology laboratories : a comprehensive study including immunohistochemistry, DNA, and mRNA assays. *Pathol Int* 2014 ; 64 : 209-216.
 - 17) Williams, C., Ponte'n, F., Moberg, C., et al. A high frequency of sequece alterations is due to formalin fixation of archival specimens. *Am J Pathol* 1999 ; 155 : 1467-1471.
 - 18) Do, H., Dobrovic, A. Sequence artifacts in DNA from formalin-fixed tissues : causes and strategies for minimization. *Clin Chem* 2015 ; 61 : 64-71.
 - 19) 日本病理学会. ゲノム研究用・診療用病理組織検体 取扱い規程. 羊土社, 東京, 2019.
 - 20) 燕 果歩, 畑中佳奈子, 畑中 豊. 分子病理学的検索のための核酸抽出. 西原広史, 編. 病理と臨床. 文光堂, 東京, 2022 ; 40 : 47-51.
-

症 例

耳下腺部に発生した結節性筋膜炎の1例

加藤 好洋¹⁾ 土戸 景子¹⁾ 山田 真人¹⁾ 赤澤 康弘¹⁾
 水野 章吾¹⁾ 大月 寛郎²⁾ 清水 進一²⁾ 小林 寛^{2,3)}
 聖隷浜松病院臨床検査部¹⁾, 同 病理診断科²⁾, 立川総合病院病理診断科³⁾

背景：結節性筋膜炎は線維芽細胞，筋線維芽細胞の増生からなる皮下の腫瘤性病変である。耳下腺部に発生した本腫瘍の1例を報告する。

症例：40歳代，男性。数ヵ月前より徐々に増大する左耳下部腫瘍を自覚した。穿刺吸引細胞診において，腫瘍細胞は紡錘形，類円形および多稜形など多彩な形態や大きさを示し，孤在性に多数認められ，豊富な細胞質や偏在核を有す細胞もみられた。悪性を示唆する核形不整や核クロマチンの増加はみられず，核小体は不明瞭であった。Giemsa染色において，異染性を示す粘液様基質が少量認められた。上皮様細胞集塊や軟骨様成分はみられないが，筋上皮細胞に類似する細胞や間質成分を認めることから多形腺腫を推定した。組織学的に，腫瘍は紡錘形細胞が主体の増殖を示し，一部に羽毛状形態を認めた。腫瘍細胞は α -SMAに陽性，サイトケラチン（AE1/AE3），S-100蛋白に陰性であった。以上の所見から結節性筋膜炎と診断した。

結論：耳下腺部腫瘍の穿刺吸引細胞診において，上皮様細胞集塊がみられず，多彩な形態を示す孤在性の細胞や粘液様基質を認める場合，結節性筋膜炎を考慮する必要がある。

Key words : Nodular fasciitis, Cytology, Parotid region, Case report

I. はじめに

唾液腺病変の穿刺吸引細胞診（fine needle aspiration cytology, 以下 FNAC）は広く質的評価のために用いられている。耳下腺の代表的腫瘍である多形腺腫（pleomorphic adenoma, 以下 PA）や筋上皮腫の細胞所見は詳細に検討されており，FNACでその推定や診断に苦慮することは少な

い^{1,2)}。しかし，耳下腺部にはこれらの腫瘍と類似の臨床所見や細胞像を示すような結節性筋膜炎（nodular fasciitis, 以下 NF）^{3~8)}，神経鞘腫⁹⁾が発生し，炎症性および反応性変化¹⁰⁾なども生じる。

NFは線維芽細胞や筋線維芽細胞の増生からなる皮下の腫瘤性病変で，耳下腺部の発生はまれである^{3~8,11)}。また，FNACではPAなどの耳下腺腫瘍や炎症性変化などとの鑑別が難しいことも指摘されている^{3~8)}。

術前のFNACでPAとの鑑別が困難であった耳下腺部NFの1例を経験したので，その細胞像および組織像を報告する。

II. 症 例

患 者：40歳代，男性。

主 訴：左耳下部の腫瘍。

既往歴：当該部位に炎症や外傷の既往なし。

現病歴：来院の数ヵ月前より徐々に増大する左耳下部腫瘍を自覚した。皮膚の熱感や発赤，局所の疼痛など異常所

Cytologic findings of nodular fasciitis in the parotid region—A case report—

Yoshihiro KATO¹⁾, C. T., J. S. C., Keiko TSUCHIDO¹⁾, C. T., I. A. C., Makoto YAMADA¹⁾, C. T., I. A. C., Yasuhiro AKAZAWA¹⁾, C. T., J. S. C., Shogo MIZUNO¹⁾, C. T., J. S. C., Yoshiro OTSUKI²⁾, M. D., Shin-ichi SHIMIZU²⁾, D. D. S., Hiroshi KOBAYASHI^{2,3)}, M. D.

¹⁾Department of Laboratory Medicine, ²⁾Department of Pathology, Seirei Hamamatsu General Hospital

³⁾Department of Pathology, Tachikawa General Hospital

論文別刷請求先 〒430-8558 浜松市中区住吉2の12の12 聖隷浜松病院臨床検査部 加藤好洋

2021年5月10日受付

2023年12月1日受理

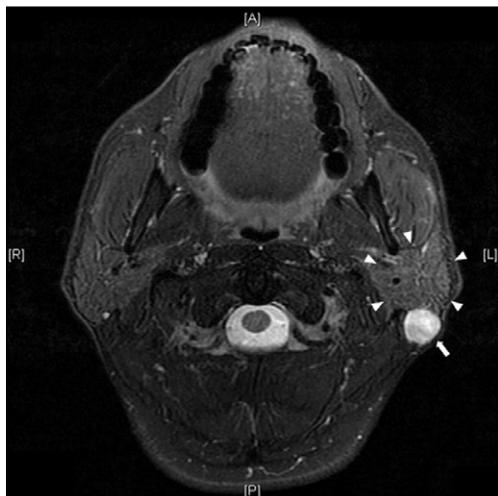


Fig. 1 Imaging findings. MRI (T2WI) showing a well-circumscribed nodular tumor in the left parotid region (arrow : tumor ; arrowheads : parotid gland).

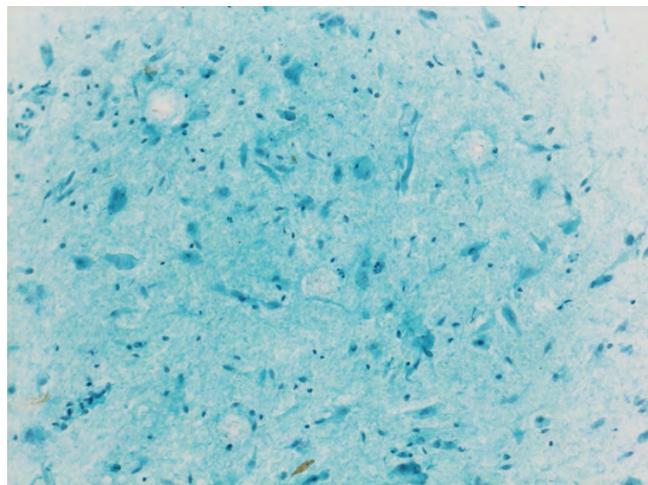


Fig. 2 Cytologic findings. Smear showing numerous single cells of various shapes and sizes and a few lymphoid cells (Papanicolaou staining, $\times 20$).

III. 細胞所見

腫瘍細胞は紡錘形、類円形、多稜形など多彩な形態や大きさを示し、孤在性に多数認められた。また、腫瘍細胞には豊富な細胞質を有し核偏在を示す形質細胞様細胞および2~3核程度の多核細胞もごく少数みられた。細胞質はライトグリーンに淡好染性で、細胞境界はやや不明瞭であった。核は類円形、楕円形および紡錘形で、核クロマチンは細顆粒状で均一であり、核小体は不明瞭であった。上皮様細胞集塊や軟骨様成分は認められなかった。核分裂像がごく少数散見されたが、悪性を示唆するような核所見は認められなかった。背景には少数の小リンパ球がみられた (Fig. 2, 3)。Giemsa 染色において異染性を示す粘液様基質が少量認められた (Fig. 4)。これらの細胞所見はPAと診断するには非典型的であったが、耳下腺部腫瘍であることからPAあるいは可能性は低い筋上皮腫は否定できず疑陽性と判定し、これら腫瘍を含む良性腫瘍を推定した。

IV. 病理組織学的所見

肉眼的に腫瘍は13×10 mm大の類円形、弾性軟の境界明瞭な腫瘍を形成し、断面はゼラチン様で出血や壊死はみられなかった (Fig. 5)。組織学的に腫瘍は耳下腺に接し、その境界部には小リンパ球の小集簇を含む薄い被膜様線維組織がみられた (Fig. 6)。腫瘍細胞は周囲結合織へごく軽度の進展を示したが、耳下腺への浸潤はなかった。腫瘍は紡錘形細胞が主体の不規則な束状増生を示し、軽度の大小不同を示す楕円形細胞や多稜形細胞も散見された。一部に

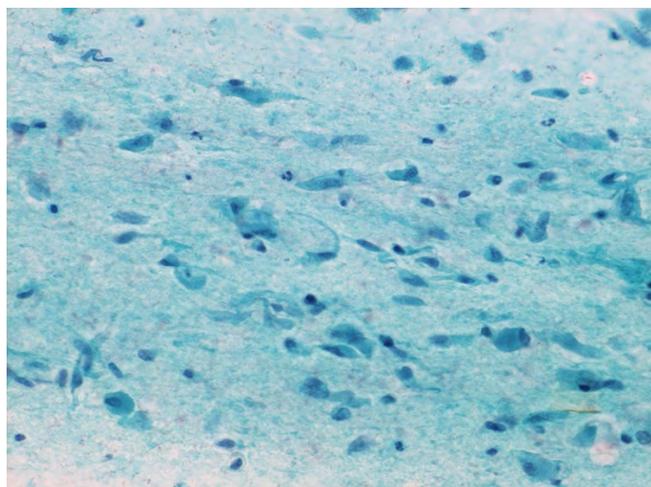


Fig. 3 Cytologic findings. Plump spindle-shaped cells and ovoid to polyhedral cells with ample cytoplasm and eccentric nuclei are also seen (Papanicolaou staining, $\times 40$).

見はなかった。エコー検査において腫瘍は均一な低エコーを示し、MRI (magnetic resonance imaging) ではT2強調画像で高信号を示す15 mm大の境界明瞭な腫瘍であった (Fig. 1)。

臨床的に耳下腺に発生したPAが疑われ、FNACおよび耳下腺浅葉を含む腫瘍摘出術が施行された。術後経過は順調で、局所再発は認められない。

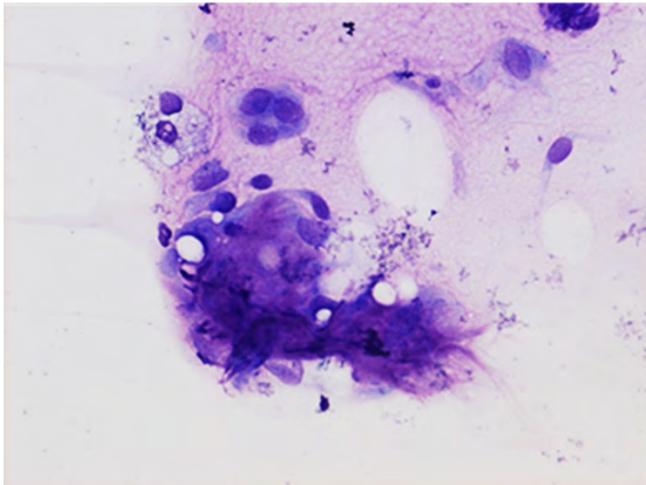


Fig. 4 Cytologic findings. Only a small amount of myxoid matrix showing metachromasia is identified : a multinucleated cell is also seen (Giemsa staining, $\times 40$).

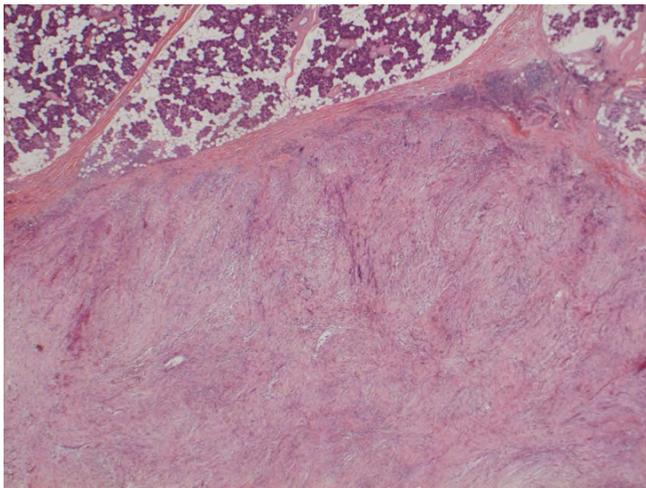


Fig. 6 Histologic findings. The tumor showing proliferation of spindle-shaped cells in irregular bundles. Thin fibrous tissue can be seen intervening between the parotid gland (top) and the tumor (bottom) (HE staining, $\times 2$).

は粘液様基質を伴う羽毛状形態, 赤血球の漏出および少数の小リンパ球も認められた (Fig. 7). 悪性を示唆するような密な細胞増生および核や核小体の異常所見はみられなかった. 核分裂像はごく少数みられたが, 異常分裂像は認められなかった.

免疫組織化学的に腫瘍細胞は α -smooth muscle actin (α -SMA) に陽性で (Fig. 8), サイトケラチン (AE1/AE3) および S-100 蛋白に陰性であった.

以上の組織学的および免疫組織化学的所見から NF と診断した.

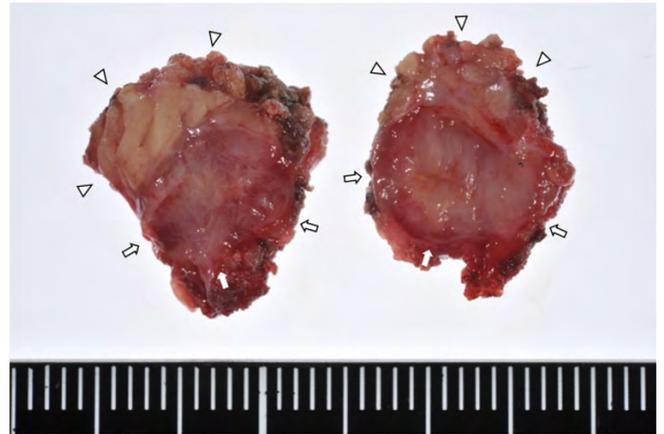


Fig. 5 Macroscopic findings. A nodular elastic-soft tumor contiguous with the parotid gland, with a gelatinous appearance on cut surface (arrows : tumor ; arrowheads : parotid gland).

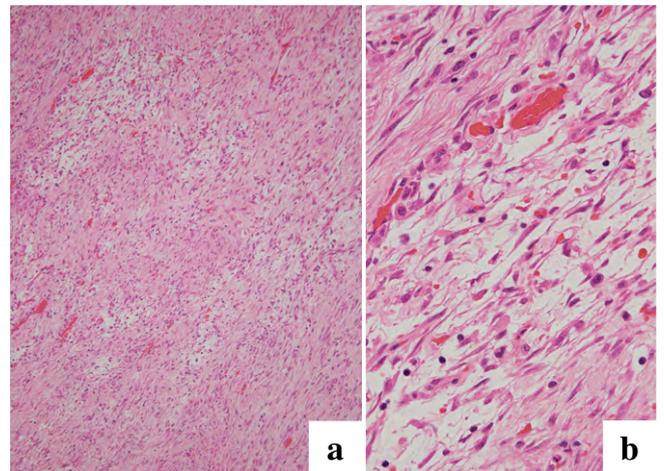


Fig. 7 Histologic findings. a : The tumor is mainly composed of spindle-shaped cells with a partly feathery appearance. A few lymphoid cells and extravasated red blood cells are also seen (HE staining, $\times 10$). b : Feathery appearance of the tumor cells on the higher magnification (HE staining, $\times 40$).

V. 考 察

耳下腺の代表的な筋上皮・基底細胞関連腫瘍である PA では, その細胞所見は詳細に検討されている. 筋上皮細胞, 導管上皮細胞などの上皮成分および粘液様基質や軟骨様成分など間質成分を認める場合, PA の診断は容易である. また, 筋上皮細胞の比較的単調な増生を認める場合には筋上皮腫の推定も可能である^{1,2)}. しかし, PA では筋上皮細胞の形態や間質成分の多少などから細胞像や組織像に多様性

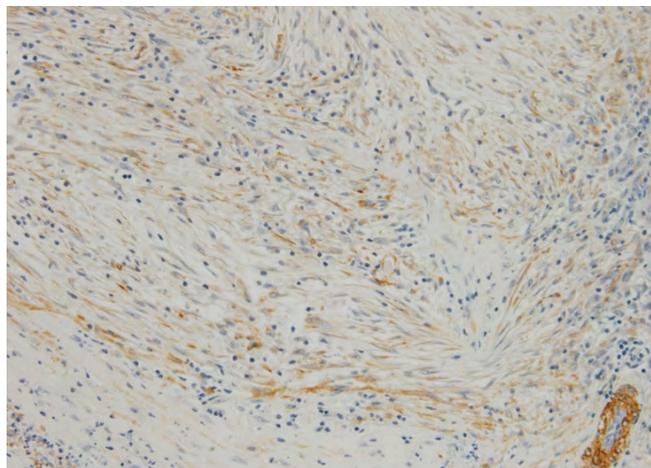


Fig. 8 Immunohistochemical findings. Most of the tumor cells showed positive immunostaining for α -SMA ($\times 20$).

が認められる。さらに、耳下腺部にはPAに類似の臨床所見や細胞像を示すことのあるNF³⁻⁸⁾や神経鞘腫⁹⁾などの軟部腫瘍が発生し、炎症性、反応性変化¹⁰⁾も生じる。耳下腺部の腫瘍性病変のFNACではPAとこれらの腫瘍や病変との鑑別が困難な場合もある³⁻¹⁰⁾。

NFは若年～中年成人の全身の皮下組織や筋膜部に発生し、数日から数週間～数ヵ月の経過で2～3 cm大の腫瘤を形成する。自然消退を示すこともあり反応性病変とされていたが、融合遺伝子MYH9-USP6が同定され、クロナールな遺伝子異常を認めることから腫瘍性変化と考えられるようになった¹¹⁾。四肢、体幹部とともに頭頸部はNFの好発部位の一つに挙げられるが、耳下腺部発生はまれである^{3-8,11)}。しかし、その臨床所見、組織像および細胞像は発生部位にかかわらずほぼ同様である^{3-8,11,12)}。組織学的に腫瘍は線維芽細胞、筋線維芽細胞の増生からなり、粘液様基質を伴う羽毛状形態、赤血球の漏出および散在性にリンパ球などを認める^{3-8,11,12)}。細胞像についてはDahlらが頭頸部を含む全身発生の13例について初めて報告した¹²⁾。耳下腺部NFの多くは症例報告であるが³⁻⁶⁾、多数例の報告もある^{7,8)}。いずれの報告でも多数の腫瘍細胞が孤在性および小集塊状に出現し、粘液様基質および小リンパ球などを認めるが、悪性を示唆するような異常所見や異常分裂像のない細胞所見を記載している^{3-6,8,12)}。

本例の組織学的検索では、腫瘍は耳下腺被膜部、筋膜を主座とし、その組織像および免疫組織化学的所見はNFに相当である。さらに、FNACの再検討でも小集塊状の細胞出現はないが、ほかはNFとして矛盾のない細胞像と考える。耳下腺部NFでは、FNACでNFと診断あるいはその可能性を推定した症例もあるが、spindle cell lesion, spindle cell neoplasiaなどの記述診断をした症例、さらに、本

例のようにPAと診断あるいはその可能性を推定した症例もある^{3-6,8)}。的確な診断に至らない原因として、NFには特異的な細胞所見がないこと、耳下腺部NFはまれで、細胞診断の経験や細胞像の知識に乏しく鑑別の対象に挙げられないこと、画像など臨床所見や細胞像がPAに類似していることなどが考えられる。

耳下腺部腫瘍のFNACで上皮様細胞集塊や軟骨様成分が認められない場合、PAや筋上皮腫の推定には腫瘍細胞の性状を確認する必要がある²⁾。本例の腫瘍細胞には筋上皮細胞に特徴的な細線維状あるいは硝子様の細胞質は認められず、PAや筋上皮腫は否定的である。まれな耳下腺部NFを推定するには、発生頻度が高く、類似の細胞像を示すことのあるPAや筋上皮腫などの耳下腺腫瘍を除外することも重要である。

神経鞘腫では特徴的な細胞所見として波状のうねった核を有し、細胞境界の不明瞭な紡錘形～短紡錘形の腫瘍細胞が集塊状に出現し、細胞集塊には核の柵状配列や細胞の疎密を認めることが挙げられる^{9,10)}。本例ではこれらの所見は認められず、神経鞘腫の可能性も否定できる。

NF、PAや筋上皮腫および神経鞘腫の鑑別には、免疫細胞あるいは免疫組織化学的検索も有用である。NFの腫瘍細胞は筋線維芽細胞の性状を示し、 α -SMAなど平滑筋マーカーに陽性で、筋上皮細胞やSchwann細胞への分化を示唆するサイトケラチンおよびS-100蛋白には陰性である^{2,6-8,11)}。細胞所見のみから病変の推定や診断が困難な場合、本例では施行していないが、細胞診標本を用いて免疫細胞化学的検索を行うことも必要と考える。

さらに、浅在性病変である線維腫症、良性平滑筋腫瘍および皮膚線維性組織球腫なども鑑別として挙げられる³⁻¹⁰⁾。線維腫症は硬く、境界不明瞭な病変で、FNACでは少数の紡錘形細胞を認めるのみで、粘液様基質はみられない。また、平滑筋腫瘍では重厚な細線維状細胞質、紡錘形～葉巻状の核を有す腫瘍細胞が小集塊状にみられる。皮膚線維性組織球腫では紡錘形細胞を含む多彩な細胞およびヘモジリンや脂質を貪食した組織球やTouton型巨細胞など出現する。いずれの腫瘍も本例とは臨床所見や細胞像が異なり、鑑別は可能である。また、本例の腫瘍細胞には悪性を示唆するような異常所見はみられず、肉腫の可能性も否定できる。

本例は既往歴、臨床所見からその可能性は低いが、線維芽細胞様や組織球様の細胞および少数の小リンパ球をみることから、炎症性、反応性変化¹⁰⁾との鑑別も必要である。耳下腺の慢性炎症、嚢胞性変化あるいは耳下腺領域の外傷に対する反応性変化などを示唆するような多数の炎症細胞、壊死物質、粘液を貪食した泡沫状組織球、血管内皮細

胞あるいは肉芽組織様の小組織片は認められない。また、耳下腺や周囲リンパ節の肉芽腫性炎の可能性を考える結合性を示す多数の類上皮組織球もみられない。以上の所見より、これらの変化も除外は可能である。

VI. 結 語

耳下腺部 NF は十分認識されておらず、その細胞像は特徴的所見に乏しい。耳下腺部腫瘍の FNAC で上皮様細胞集塊がみられず、多彩な形態を示す多数の孤在性の細胞や粘液様基質を認める場合、NF の可能性を考慮する必要がある。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Background : Nodular fasciitis (NF) is a subcutaneous tumor consisting of proliferating fibroblasts and myofibroblasts. We report a case of NF arising in the parotid region.

Case : A male patient in his forties presented to us with a history of having noticed a gradually enlarging tumor in the left subaural region for several months. Fine needle aspiration cytology (FNAC) revealed numerous single cells of various shapes and sizes. The nuclei were spindle-shaped to ovoid and showed no significant abnormalities. The nucleoli were indistinct. Only a small amount of myxoid matrix with metachromasia was identified on Giemsa staining. There were no cohesive cell clusters, ductal cells, or chondroid matrix. However, the plump spindle-shaped cells and occasional ovoid to polyhedral cells with ample cytoplasm and eccentric nuclei in a myxoid matrix appeared to be neoplastic myoepithelial cells, which although not typical, led to the suspicion of pleomorphic adenoma (PA). Histologically, the resected tumor was contiguous with the gland and showed proliferation of spindle-shaped cells in irregular fascicles with a partially feathery appearance. The tumor cells showed positive immunostaining for α -SMA, but negative staining for cytokeratin (AE1/AE3) and S-100 protein. Based on these findings, we made the final diagnosis of NF.

Conclusion : NF, which shows similar cytologic findings to PA, should be considered in the differential diagnosis in cases of parotid tumors in which FNAC reveals many non-cohesive pleomorphic cells.

文 献

- 1) 樋口佳代子, 黒川 聡, 楠木秀和. 多形腺腫の多様性と細胞学的鑑別診断. 日臨細胞会誌 2001 ; 40 : 384-390.
- 2) 三宅真司, 長尾俊孝, 清水 亨・ほか. 多形腺腫における腫瘍性筋上皮細胞の多彩性—組織像と細胞像の対比—. 日臨細胞会誌 2006 ; 45 : 36-42.
- 3) Abendroth, C. S., Frauenhoffer, E. E. Nodular fasciitis of the parotid gland. Report of a case with presentation in an unusual location and cytologic differential diagnosis. Acta Cytol 1995 ; 39 : 530-534.
- 4) Saad, R. S., Takei, H., Lipscomb, J., et al. Nodular fasciitis of parotid region : A pitfall in the diagnosis of pleomorphic adenomas on fine-needle aspiration cytology. Diagn Cytopathol 2005 ; 33 : 191-194.
- 5) Peng, W-X., Kudo, M., Yamamoto, T., et al. Nodular fasciitis in the parotid gland : A case report and review of the literature. Diagn Cytopathol 2013 ; 41 : 829-833.
- 6) Hwang, C. S., Lee, C. H., Kim, A., et al. Nodular fasciitis of the parotid gland, masquerading as pleomorphic adenoma. Korean J Pathol 2014 ; 48 : 366-370.
- 7) Gibson, T. C., Bishop, J. A., Thompson, L. D. R. Parotid gland nodular fasciitis : A clinicopathologic series of 12 cases with a review of 18 cases from the literature. Head and Neck Pathol 2015 ; 9 : 334-344.
- 8) Allison, D. B., VandenBussche, C. J., Rooper, L. M., et al. Nodular fasciitis of the parotid gland : A challenging diagnosis on FNA. Cancer Cytopathol 2018 ; 126 : 872-880.
- 9) Kapila, K., Mathur, S., Verma, K. Schwannomas. A pitfall in the diagnosis of pleomorphic adenomas on fine-needle aspiration cytology. Diagn Cytopathol 2002 ; 27 : 53-59.
- 10) Chhieng, D. C., Cohen, J-M., Cangiarella, J. F. Fine-needle aspiration of spindle cell and mesenchymal lesions of the salivary glands. Diagn Cytopathol 2000 ; 23 : 253-259.
- 11) Goldblum, J. R., Folpe, A. L., Weiss, S. W. Benign fibroblastic/myofibroblastic proliferations, including superficial fibromatoses. Enzinger and Weiss's Soft tissue tumors. Sixth edition. Elsevier Saunders, Philadelphia, 2014. 188-255.
- 12) Dahl, I., Åkerman, M. Nodular fasciitis. A correlative cytologic and histologic study of 13 cases. Acta Cytol 1981 ; 25 : 215-223.

症 例

後腹膜に発生した傍神経節腫 (paraganglioma) の1例

荻野 正宗 沖津 駿介 宇杉美由紀 早川 智絵
相田 芳夫

川崎市立多摩病院病理診断科

背景：傍神経節腫 (paraganglioma : PGL) は、頭蓋内、後腹膜大動脈周囲、膀胱等に発生するまれな神経内分泌腫瘍である。今回われわれは、後腹膜に発生した PGL の一例を経験したので報告する。

症例：40 歳代、女性。全身の筋痙攣と、血液検査でクレアチンキナーゼ値の異常上昇がみられ、当院紹介受診。腹部画像検査にて十二指腸周囲に腫瘤影が認められ、診断目的のため超音波内視鏡下穿刺吸引法が施行された。超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診では腫瘍細胞が結合性の緩い集塊状または散在性に出現していた。細胞質はレース状で境界不明瞭、N/C 比は低く核は類円形から楕円形で、核の大小不同を認めた。核クロマチンは細～粗顆粒状で、ときに巨大核が認められ、多彩性に富んだ細胞像を呈した。摘出された手術検体では好塩基性顆粒状細胞質を有する細胞が胞巣状をなし、その周囲を血管間質が取り囲む Zellballen 構造が認められた。免疫染色で chromogranin A 陽性、支持細胞が S-100 陽性で、以上より PGL と診断された。

結論：均質な所見を呈する腫瘍に比して多彩性に富んだ細胞像が認められた場合には PGL も考慮して推定すべきである。

Key words : Retroperitoneum, EUS-FNA, Paraganglioma, Cytology

I. はじめに

II. 症 例

傍神経節腫 (paraganglioma : PGL) は胎生期の神経堤由来の傍神経節細胞を起源とする腫瘍であり、1943 年に Goodof らによって初めて報告された¹⁾。後腹膜腫瘍における PGL の発生頻度は 1.8%~2.1%²⁾と、比較的まれである。今回われわれは後腹膜に発生した PGL の一例を経験したので、その穿刺吸引細胞像を中心に報告する。

患者：40 歳代、女性。

主 訴：全身の攣り。

既往歴：喘息、右乳腺線維腺腫。

家族歴：甲状腺疾患。

現病歴：全身の筋痙攣により近医を受診し、血液検査でクレアチンキナーゼ 683 IU/l (基準値：30~120 IU/l) と異常上昇がみられ、精査目的で当院紹介受診となった。CT (Fig. 1)、超音波検査にて十二指腸周囲に 40 mm 大の境界明瞭な腫瘤影が認められ、MRI では T2 強調画像で不均一な高信号を示していた。明らかな脂肪成分は含まず、拡散制限は不均一でかつ軽度であった。画像上では、リンパ節腫大、GIST、desmoid、神経原性腫瘍などが鑑別として挙げられ、診断目的のため超音波内視鏡下穿刺吸引法 (endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration : EUS-FNA) が施行された。組織診の結果より PGL が疑われたため、腫瘍摘出術が施行された。

A case of paraganglioma of the retroperitoneum

Masamune OGINO, C. T., J. S. C., Shunsuke OKITSU, C. T., J. S. C., Miyuki USUGI, C. T., J. S. C., Chie HAYAKAWA, C. T., J. S. C., Yoshio AIDA, M. D.

Department of Diagnostic Pathology, Kawasaki Municipal Tama Hospital

論文別刷請求先 〒214-8525 川崎市多摩区宿河原1の30の37 川崎市立多摩病院病理診断科 荻野正宗

2023年4月6日受付

2023年10月12日受理



Fig. 1 Preoperative CT images.
A mass, encircled in red, is observed
around the duodenum.

III. 細胞学的所見

超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診 (endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology : EUS-FNAC) では、比較的きれいな背景に、腫瘍細胞が結合性の緩い集塊から散在性に出現していた (Fig. 2a)。一部の集塊内には血管内皮細胞を伴っていた (Fig. 2b)。

腫瘍細胞は類円形から多角形で N/C 比が低く、細胞質は淡くレース状であった。核は偏在性で大小不同を伴い、類円形から楕円形であった (Fig. 2c)。一部に巨大核や紡錘形核を有する異型細胞が認められ、多彩な細胞像がみられた (Fig. 2d)。核クロマチンは細～粗顆粒状で 1～数個の核小体を認めた (Fig. 2e)。また、ごく少数の核内細胞質封入体が認められた (Fig. 2f)。

以上の所見より、神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine tumor : NET) や消化管間質腫瘍 (gastrointestinal stromal tumor : GIST) などが鑑別診断として挙げられたが、組織型の確定には至らなかった。

IV. 病理学的所見

摘出された腫瘍は最大径 40 mm の境界明瞭な充実性病変で、断面は褐色調を呈していた (Fig. 3)。腫瘍は厚い線維性被膜を有し、好塩基性顆粒状の豊富な細胞質を有する多角形細胞の増殖によって構成されていた。一部に、ヘモジデリン顆粒やメラニン顆粒を有する腫瘍細胞も認められた。また、腫瘍細胞が胞巣状をなし、その周囲を血管間質

が取り囲む Zellballen 構造がみられた (Fig. 4a)。個々の細胞は核異型や核の大小不同、巨大核など多彩な所見を呈する部分も認められた (Fig. 4b)。免疫組織化学染色では synaptophysin (Dako, DAK-SYNAP), chromogranin A (Leica, 5H7), CD56 (Dako, 123C3) が陽性で、S-100 (Dako, Polyclonal) は支持細胞が陽性、ki-67 (Dako, MIB-1) index は 1% 未満であった (Fig. 4c, d)。以上より、PGL と診断された。

V. 考 察

PGL の発生頻度は 100 万人に 2～8 人程度といわれており³⁾、その細胞像に関する報告は少ない。2017 年の内分泌腫瘍の WHO 分類により、副腎髄質から生じたものを褐色細胞腫 (pheochromocytoma : PCC)、副腎外から生じたものは PGL とされている⁴⁾。2014 年の米国内分泌学会のガイドラインにおいて、PPGL (pheochromocytoma/paraganglioma) の遺伝性の頻度は 33.8% (1250/3694) と報告されており⁵⁾、遺伝的な背景をもつ PPGL はまれな疾患ではない。本例では家族歴に甲状腺疾患が認められるものの、遺伝子検査は施行されておらず、遺伝性か散発性かは不明である。

PGL の細胞像はこれまであまり解析されていないが、捺印細胞診により得られた PGL についての報告は散見される。佐藤ら⁶⁾や畠ら⁷⁾は、①腫瘍細胞は結合性を有する集塊から散在性に出現している、②核は類円形で、ときに巨大核が認められる、③細胞は円形から多角形を呈し一部で紡錘形の細胞も混在する、④細胞質は豊富で、ライトグリーン好性、細顆粒状を呈する、などの所見を PGL および PCC の細胞学的特徴として報告している。EUS-FNA で得られた本例の細胞像でも同様の所見が多く認められた。さらに畠ら⁷⁾は PGL の細胞学的特徴の一つとして硝子滴、ヘモジデリン顆粒やメラニン顆粒様の物質がみられることを挙げているが、本例では認められなかった。組織診標本上ではヘモジデリン顆粒やメラニン顆粒を含有する細胞が認められたことから、EUS-FNA では腫瘍の一部のみを採取するため、採取する箇所によっては今回の細胞診標本のように反映されないこともある可能性等が考えられた。PPGL は、手術操作や EUS-FNA などの機械的刺激により多量のカテコラミンが放出されクレーゼを呈することがあり、急激な異常高血圧、心筋障害、不整脈、大量出血をきたす可能性があるとして⁸⁾。よって、後腹膜やその周囲の多血性腫瘍に対し EUS-FNA を施行する際は、施行前に尿中および血中カテコールアミン濃度や尿中メタネフリン分画を測定し、降圧剤投与による血圧のコントロールも検討

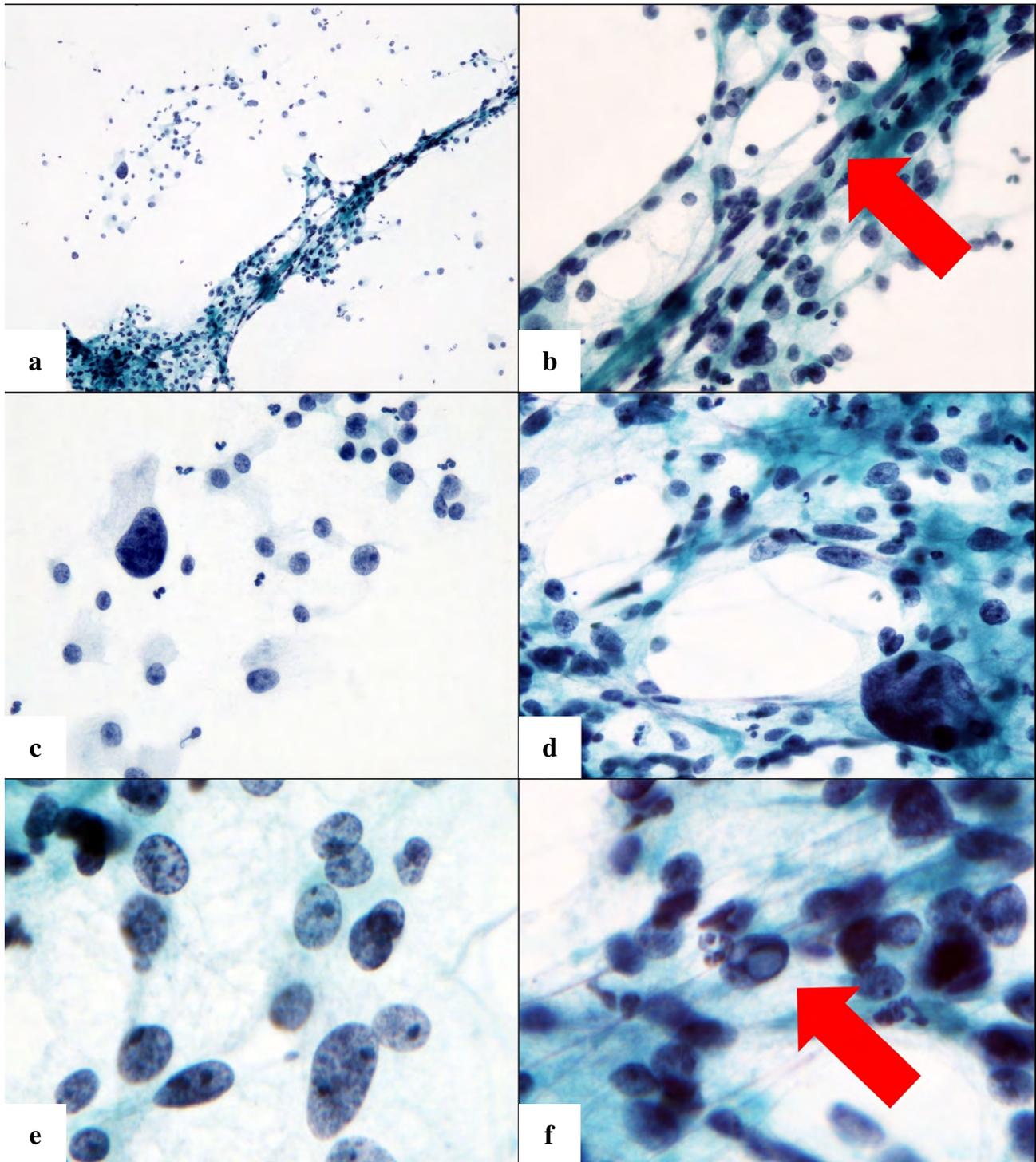


Fig. 2 EUS-FNA cytological findings.

a : Tumor cells are seen in clumps or scattered (Pap. staining, $\times 10$).

b : The tumor cells are accompanied by blood vessels, indicated by a red arrow (Pap. staining, $\times 40$).

c : The tumor cells have pale cytoplasm. The tumor cell nuclei are unevenly distributed and vary in size (Pap. staining, $\times 40$).

d : Tumor cells with large nuclei and spindle-shaped nuclei are seen (Pap. staining, $\times 40$).

e : Fine-to-coarse nuclear chromatin (Pap. staining, $\times 100$).

f : Very few intranuclear cytoplasmic inclusions are observed, indicated by a red arrow (Pap. staining, $\times 100$).

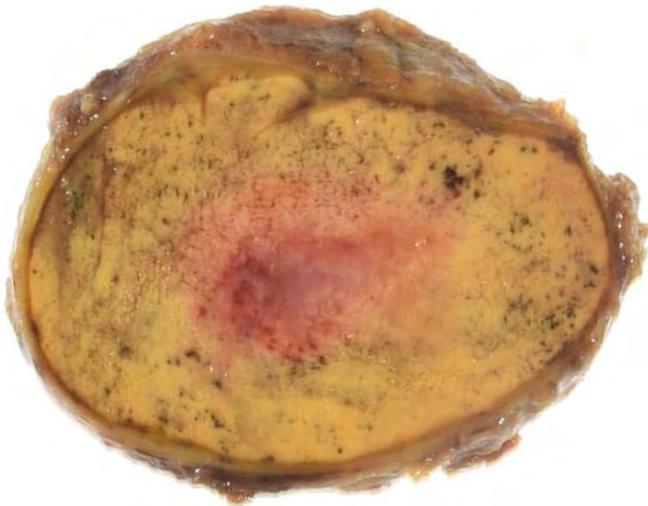


Fig. 3 Macroscopic findings of the resected tumor. The tumor is a solid tumor, and the cut-surface is brownish in color.

すべきだと考えた。また、腫瘍細胞集塊内には血管内皮細胞が認められた。田中ら^{9,10)}は、細胞診標本上でも、胞巣状の腫瘍細胞集塊の周囲を線維細胞が取り囲む Zellballen 細胞配列を認めたと報告している。本例では細胞診標本上で Zellballen 構造を認めることができなかったが、EUS-FNA では腫瘍の一部分のみを採取するために、捺印法に比して組織構造を反映しにくいと考えられた。よって、Zellballen 構造の一部を反映している可能性があるのではないかと考えられる血管内皮細胞と、淡明な細胞質で類円形核を有する腫瘍細胞がみられることは、PGL を推定するうえで重要な所見であると考えた。一方、核内細胞質封入体について水野ら¹¹⁾は、後腹膜原発 PGL において、核内細胞質封入体を有する大型核は PGL を考慮すべき重要な所見の一つと考えられると報告している。しかし、本例で核内細胞質封入体は少数しか認められず、PGL に特異性があるかは今後の検討が必要と考えた。

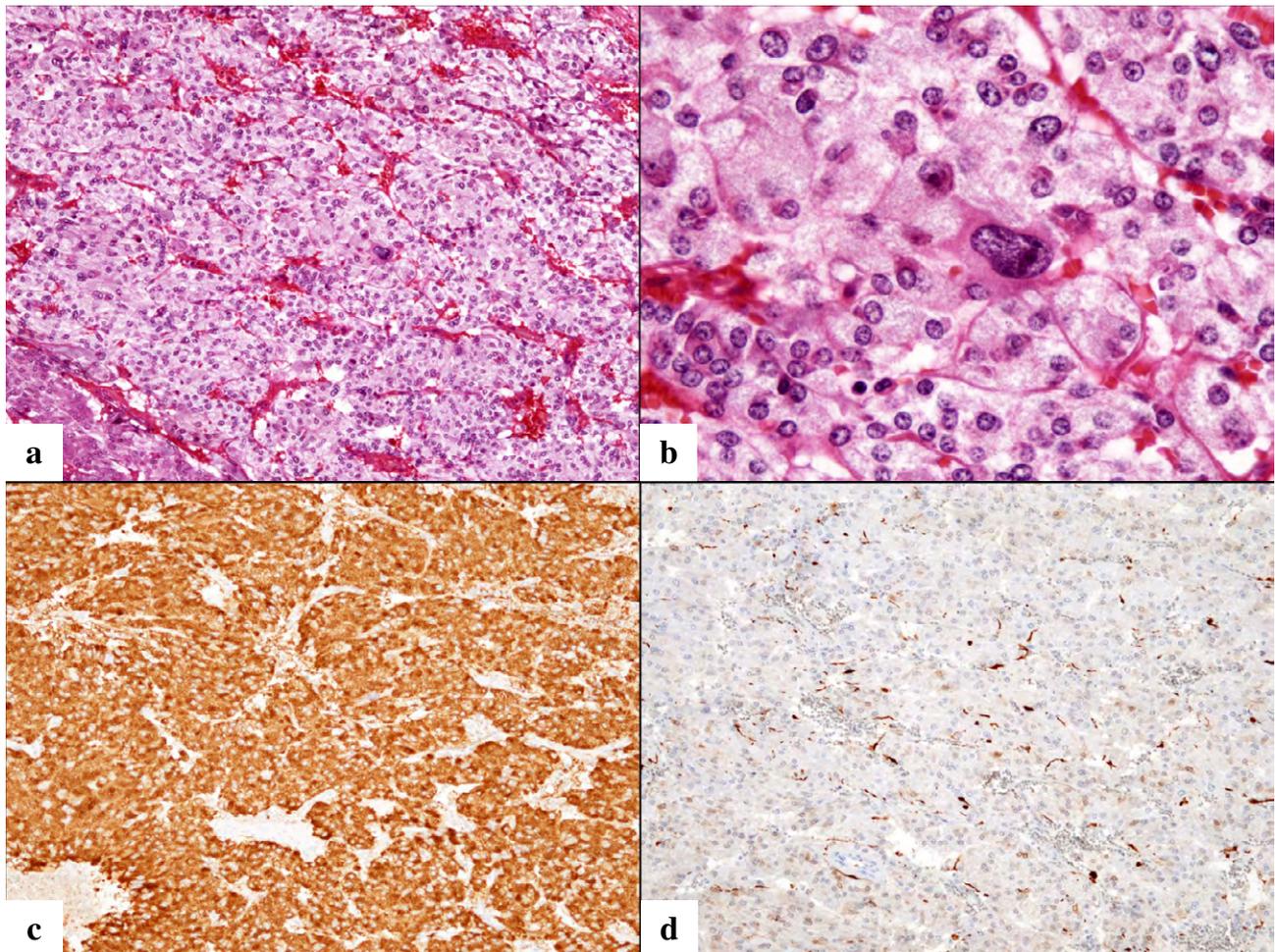


Fig. 4 Histopathological findings.
 a : The tumor cells are surrounded by vascular interstitium, suggestive of the Zellballen pattern (HE staining, $\times 10$).
 b : Tumor cells with basophilic granular cytoplasm. Some cells with large nuclei are seen (HE staining, $\times 40$).
 c : Tumor cells showing positive staining for chromogranin A (Chromogranin A staining, $\times 10$).
 d : Sustentacular cells showing positive staining for S-100 (S-100 staining, $\times 10$).

Table 1 Comparison of cellular findings with tumors that require differentiation.

	Morphology	Cytoplasm	Nucleus	Nuclear chromatin pattern	Immunohistochemistry
Paranglioma (PGL)	Loose Agglomerated, or scattered	Pale lacy Circular to poly-glional	Round-to-oval or spindle-shape Unevenly distributed nuclei Giant nuclei Intranuclear cytoplasmic inclusions	Fine-to-coarse granules	CGA (+), SYN (+), CD56 (+), S-100 (+) (sustentacular cells)
Neuroendocrine tumors (NET)	Loosely adhesive Rosette-like structures	Pale Indistinct borders Round shape	Round shape Unevenly distributed nuclei Uniform nuclei	Fine-to-coarse granules	CGA (+), SYN (+), CD56 (+), S-100 (-)
Gastrointestinal stromal tumors (GIST) ※ spindle-shaped cell type	High cell density Fascicular pattern	Stained light green Spindle-shaped	Oval-to-spindle-shape Nuclear twisting	Fine granules	CGA (-), S-100 (-), c-kit (+)
Gastrointestinal stromal tumors (GIST) ※ epithelioid-type	Sheet form Scattered	Pale lacy Round shape	Round-to-oval shape Uniform nuclei	Fine granules	CGA (-), S-100 (-), c-kit (+)

CGA, chromogranin A ; SYN, synaptophysin

後腹膜腫瘍に対してEUS-FNACを施行した場合、PGLと鑑別を要する腫瘍にNETやGIST等が挙げられる。PGLとNETは細胞学的に類似した所見を呈するため鑑別に苦慮するとの指摘がある¹²⁾が、PGLでは、集塊の形成や、巨大核、紡錘形核など多彩性に富んだ像を呈するのに対し、NETでは比較的均質な像を呈することから、腫瘍細胞の多彩性の違いが鑑別点の一つに挙げられるのではないかと考えられる。また、類円形細胞や紡錘形細胞の出現は類上皮型や混合型のGISTとの鑑別が難しく、PGLでみられる巨大核やごま塩状パターンの核クロマチン所見が重要な鑑別点になるのではないかと考えた (Table 1)。

免疫染色はPGLを診断する際に重要な所見となる。細胞診で鑑別を要する腫瘍として、前述のとおりNETやGIST等が挙げられる。NETはPGLと同様にchromogranin A陽性であるが、PGLの多くはcytokeratinAE1/3陰性、Vimentin陽性を示すのに対し、NETはそれぞれ反対の染色態度を示すとされている¹³⁾。また、PGLで認められる支持細胞が陽性を示し推定診断の一助になるとされるS-100¹⁴⁾も有用である。GISTに対しては、GISTで陽性を示すc-kitや、PGLが陽性となる神経内分泌マーカーを選択することも重要と考えられる。これらの免疫染色にはセルブロックを使用することも可能¹⁵⁾、EUS-FNA施行時に組織診検体が十分に採取されなかった場合の診断の一助になると考えられた。

2017年WHO腫瘍分類ではすべてのPPGLは転移の可能性のある悪性腫瘍と定義づけられ、組織学的に悪性と定義することはほぼ不可能とされている。その一方で、悪性の

経過をたどる可能性を示す組織学的な指標の一つにGAPP (grading system for adrenal pheochromocytoma and paraganglioma) が提唱されている。本例のGAPP scoringは2 or 3 (large and irregular cell nest : 1, vascular or capsular invasion : 1, catecholamine type : 0 or 1 (no tested))であり、これはwell- or moderately differentiated typeに相当する。よって本例は悪性の経過をたどる可能性が十分に考えられるが、細胞学的にその可能性を示唆する所見は認められず、細胞診で良悪の鑑別をすることは不可能だと考えられた。

今回われわれは後腹膜原発PGLを経験した。EUS-FNAで採取した本例のPGLでみられた細胞像では、①豊富な血管の出現、②淡い豊富な細胞質、③類円形核から紡錘形核、巨大核や奇怪な核など多彩性に富んだ核所見、④ごま塩状のクロマチンパターンなど、特徴的な所見がみられた。そのためこれらの所見を認めた場合、PGLを念頭に置いて検鏡することで、EUS-FNACにおいてもPGLの推定は可能ではないかと考えた。

後腹膜腫瘍の確定診断には免疫染色が重要であるが、本例のように多彩性に富んだ細胞像を呈した場合にはPGLも考慮して検鏡すべきであると考えられる。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第60回日本臨床細胞学会秋期大会 (2021年11月、鳥取) で報告した。

Abstract

Background : Paraganglioma (PGL) is a relatively rare neuroendocrine tumor that usually arises in the skull, peritoneal aorta, or urinary bladder. In this study, we report a case of PGL that was located in the retroperitoneum.

Case : A 40-year-old female patient was referred to our hospital with a history of muscle spasms throughout the body and abnormally elevated creatine kinase levels in the blood. Abdominal imaging revealed a mass around the duodenum, and endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology showed loose agglomerates of tumor cells. The cellular cytoplasm was lacy and pale and had unclear boundaries. The nuclear-cytoplasmic ratio was generally low, and the nuclei were round-to-oval shaped, varying in size. The nuclear chromatin varied from fine to coarse, and there were some cells with large nuclei. Histopathological examination of the excised surgical specimen showed alveolar-shaped cells with basophilic granular cytoplasm in a Zellballen pattern, surrounded by vascular stroma. Immunohistochemistry showed positive staining of the tumor cells for chromogranin A, and positive staining of the sustentacular cells for S-100. Based on these findings, we diagnosed the tumor as a PGL.

Conclusion : In the presence of a variegated cell cytology, the possibility of PGL should be borne in mind.

文 献

- 1) Goodof, I. I., Lischer, C. E., Louis, S., et al. Tumor of the carotid body and pancreas. *Arch Pathol* 1943 ; 35 : 906-911.
- 2) 横田太郎, 西中秀和, 大津香奈絵・ほか. 後腹膜パラガングリオーマの一例. *臨牀と研究* 2020 ; 97 : 117-121.
- 3) 関根匡成, 眞嶋浩聡. 非機能性膵神経内分泌腫瘍との鑑別が困難であった無症候性 paraganglioma の 1 例. *膵臓* 2019 ;

- 34 : 181-187.
- 4) 木村伯子. 褐色細胞腫, パラガングリオーマの診断と新 WHO 分類. *診断病理* 2019 ; 36 : 263-271.
- 5) Lenders, J. W., Duh, Q. Y., Eisenhofer, G., et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma : An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2014 ; 99 : 1915-1942.
- 6) 佐藤和歌子, 相田芳夫, 福島幸司・ほか. 膀胱に発生した傍神経節腫の 1 例. *日臨細胞会誌* 2003 ; 42 : 306-309.
- 7) 畠 榮, 大杉典子, 鐵原拓雄・ほか. 褐色細胞腫および傍神経節腫の塗抹細胞像. *日臨細胞会誌* 1995 ; 34 : 634-639.
- 8) 大沢玲於奈, 進藤浩子, 深澤光晴・ほか. 膵神経内分泌腫瘍のリンパ節転移と鑑別困難であった paraganglioma の 1 例. *日消誌* 2019 ; 116 : 80-87.
- 9) 田中正純, 田中美帆, 坂根潤一・ほか. 副腎および後腹膜原発 paraganglioma の 2 例. *日臨細胞会誌* 2014 ; 53 : 142-147.
- 10) 田中正純, 田中美帆, 坂根潤一・ほか. 腫瘍剖面捺印細胞診材料が診断に有用であった後腹膜原発 paraganglioma の 1 例. *日臨細胞広島会誌* 2012 ; 33 : 44-50.
- 11) 水野彩乃, 木下幸正, 木藤克己・ほか. 核内細胞質封入体を有する巨大核がみられた後腹膜傍神経節腫の 1 例. *日臨細胞会誌* 2020 ; 59 : 147-151.
- 12) 小橋優子, 松井淳一, 瀧川 穰・ほか. 膵十二指腸神経内分泌腫瘍のリンパ節転移と鑑別が困難であった膵頭部前方の傍神経節腫の 1 例. *膵臓* 2019 ; 34 : 214-221.
- 13) Gandhi, L., John, S., Jeffrey, L. Pancreatic paraganglioma diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration : A case report and review of literature. *World Journal of Gastroenterology* 2021 ; 27 : 6322-6331.
- 14) 清水智美, 有廣光司, 越智真悠・ほか. 後腹膜に発生した傍神経節腫の 1 例. *広島癌細胞誌* 2018 ; 39 : 31-36.
- 15) 河合穂高, 伏見聡一郎, 板倉淳哉・ほか. 超音波内視鏡下穿刺吸引術 (EUS-FNA) で得られた gangliocytic paraganglioma の細胞像の検討. *日臨細胞会誌* 2016 ; 55 : 376-381.

症 例

ポリープ状を呈した早期の子宮頸部胃型腺癌の1例

久保田一輝¹⁾ 磯崎 勝¹⁾ 宮崎小百合¹⁾ 涌井架奈子¹⁾
 本多 譲¹⁾ 高橋 信一¹⁾ 丸山 康世²⁾ 三富 弘之³⁾
 小田原市立病院臨床検査科¹⁾, 同 産婦人科²⁾, 同 病理診断科³⁾

背景：子宮頸部の胃型腺癌は進行例が多く、予後不良とされている。今回、われわれはポリープ状を呈した早期の頸管部胃型腺癌の1例を経験したので報告する。

症例：60歳代の女性。子宮頸部ポリープの細胞診で、明瞭な核小体をもつ核と淡明な広い細胞質を有する細胞のシート状集塊、核の大小不同や核分裂像が目立つ細胞密度の高い集塊、偏在核をもつ高円柱状細胞の柵状配列集塊がみられた。切除ポリープは組織学的に、円柱状の明調な細胞質と基底側に配列する核をもつ非常に高分化な胃型腺癌や顕著な核異型と泡沫状の細胞質を有する分化度の低い胃型腺癌に加え、一部に杯細胞を伴った腸型分化を示す部分もみられた。免疫染色ではMUC6, CK7, MUC5AC, CDX2陽性, MUC2, CK20一部陽性, estrogen receptor, WT-1, p53, p16陰性で, Ki67標識率は1~55%であった。追加施行された子宮頸部円錐切除や子宮全摘検体に癌の遺残はなく, FIGO I A期の診断で, 術後約5年経過したが再発や転移はない。

結論：子宮頸部の細胞診で本例のような細胞像を示す異型腺上皮細胞がみられた場合、胃型腺癌も考慮することが重要である。

Key words : Gastric-type adenocarcinoma, Cytology, Uterine cervix, Polyp, Case report

I. はじめに

2007年に子宮頸部の胃型腺癌の概念が提唱され¹⁾, その後、症例の蓄積により胃型腺癌の臨床病理学的特徴が明らかとなり、2022年改訂の子宮頸癌取扱い規約では、胃型

human papillomavirus (HPV) 非依存性腺癌として腺癌の1亜型に分類された。胃型腺癌は組織学的に淡明~弱好酸性で豊富な細胞質をもつ細胞境界が明瞭な粘液性癌と定義され¹⁾, 子宮頸部(粘液)腺癌の7~34%を占め^{1~3)}, 40~60歳代に好発し^{1,2~8)}, 子宮頸管の内腔に突出する例が少なく^{3,6)}, 他の頸部腺癌よりも大きく⁴⁾, 深部間質浸潤²⁾, 脈管侵襲^{2,5)}, リンパ節・卵巣・腹腔内転移^{4,5)}が高頻度で、進行例が多く^{2,3,5,7)}, 生存率も低い^{2,5)}。胃型腺癌の細胞診陰性例の頻度は40~50%^{2,6,7,9)}と細胞診における検出率が低く、HPV DNA検査も陰性が多いため、スクリーニング検査での拾い上げが難しく、進行例で発見されることが多い^{2,3,6,7,9,10)}。FIGO I期の通常型頸部腺癌の生存率96%に対し、胃型腺癌の生存率は62%と低いことから⁵⁾, より早期の発見が重要で、集団検診の細胞診で発見され、早期治療が行われたFIGO I期の胃型腺癌¹⁰⁾や上皮内に限局した早期の胃型腺癌¹¹⁾も報告されている。

今回われわれは、ポリープ状を呈した早期(FIGO I A期)の子宮頸部胃型腺癌の1例を経験したので、細胞診所見を

A case of endocervical gastric-type adenocarcinoma with a polypoid configuration presenting at an early stage

Kazuki KUBOTA¹⁾, M. T., C. T., I. A. C., Masaru ISOZAKI¹⁾, M. T., C. T., I. A. C., Sayuri MIYAZAKI¹⁾, M. T., C. T., I. A. C., Kanako WAKUI¹⁾, M. T., C. T., I. A. C., Yuzuru HONDA¹⁾, M. T., C. T., J. S. C., Shinichi TAKAHASHI¹⁾, M. T., C. T., J. S. C., Yasuyo MARUYAMA²⁾, M. D., Hiroyuki MITOMI³⁾, M. D.

¹⁾Department of Clinical Laboratory, ²⁾Department of Obstetrics and Gynecology, ³⁾Department of Diagnostic Pathology, Odawara Municipal Hospital

論文別刷請求先 〒250-8558 神奈川県小田原市久野46 小田原市立病院臨床検査科 磯崎 勝

2023年7月26日受付

2023年11月16日受理

中心に若干の文献的考察を加え報告する。

II. 症 例

患 者：60 歳代, 女性, 1 経妊, 1 経産。

現病歴：近医で右卵巣腫瘍を指摘され当院を受診し, 診察で子宮頸部に 20 mm 大のポリープを認めた。子宮頸部の液状化検体細胞診で異形腺上皮細胞, 生検組織診で腺癌と診断され, ポリープ捻除術が施行された。ポリープの組織診で胃型腺癌と診断後, 病期決定目的に子宮頸部円錐切除術, 根治手術目的に子宮全摘および両側付属器切除術 (右卵巣腫瘍は成熟嚢胞奇形腫) が施行されたが, いずれにも腺癌の遺残はなく (FIGO IA 期), 術後 5 年経過し再発や転移は認めない。

III. 細胞学的所見

液状化検体細胞診標本の細胞量は少なく, 背景に壊死や粘液はみられなかった。明瞭な核小体をもち, 微細顆粒状の核クロマチンパターンを示す腫大した核とやや淡明で, レース状の広い細胞質を有する腺上皮細胞の平面的な単層性のシート状集塊 (Fig. 1a, $\times 100$) や軽度の重積性を示す偏在性の核と高円柱状の腺上皮細胞の柵状配列集塊 (Fig. 1b, $\times 100$) がみられたが, 異型細胞集塊の量が少なく, 異型も軽度であった。また, 核の大小不同, 核形不整, 核分裂像が目立つ細胞密度の高い平面的な集塊もみられたが (Fig. 1c, $\times 100$), 術前の細胞診では異形腺上皮と判断し, 胃型腺癌の推定診断には至らなかった。

IV. 病理組織学的所見

子宮頸部ポリープは $16 \times 10 \times 4$ mm と $12 \times 10 \times 5$ mm 大に分割切除されていた。ルーペ像では大小の拡張腺管が密在しており (Fig. 2a, $\times 2$), 組織学的には円柱状の豊富な粘液を有する明調な細胞質と基底側に配列する円形核を有する核/細胞質比の低い腺癌成分 (Fig. 2b, $\times 20$, Fig. 2c, $\times 40$) や, 軽度の偽重層化を示す類円形の腫大した核と弱好酸性の円柱状細胞質をもつ異型の軽い腺癌成分 (Fig. 2d, $\times 20$, Fig. 2e, $\times 40$) に加え, 一部には核の大小不同と核形不整が顕著で, 細胞質は乏しく, 核/細胞質比が非常に高い高度異型の癌も認めた (Fig. 2g, $\times 40$)。以上より, 胃型腺癌の定義¹⁾を満たしており, 組織学的に胃型腺癌と診断した。一部の領域には杯細胞の介在を伴う偽重層化した楕円形～紡錘形の核を有し, 蒼白調～弱好酸性の高円柱状細胞より成るものもみられ (Fig. 2h, $\times 20$), 既報告^{4,5,9)}の腸型分化

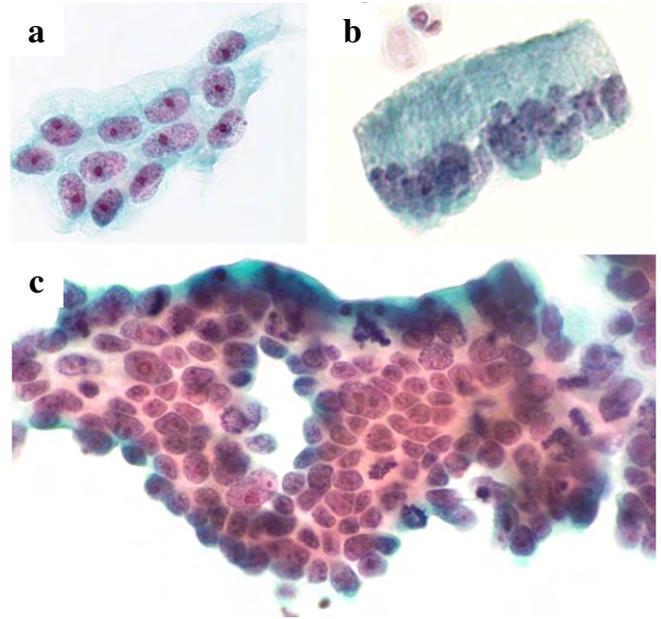


Fig. 1 a : Endocervical cells in monolayered and honeycomb sheets with well-defined cell borders and clear cytoplasm (Papanicolaou [Pap.] staining, original magnification $\times 100$).
b : Palisading strip of tall columnar cells with basally located and slightly enlarged nuclei (Pap. staining, $\times 100$).
c : Cluster of stratified cells with large and hyperchromatic nuclei, high nuclear-to-cytoplasmic ratio, and numerous mitotic figures (Pap. staining, $\times 100$).

を伴う胃型腺癌の所見に相当した。また, きわめて分化度の高い胃型腺癌 (最小偏倚腺癌に相当) と高度異型を示す胃型腺癌成分が混在しており, これまでの報告^{2,4~6)}に合致した。なお, 子宮頸部円錐切除および子宮全摘検体も含め, 胃型腺癌の前癌病変とされる分葉状頸管腺過形成の所見^{4,11)}に相当する拡張した導管を中心に境界明瞭な分葉構造を示す細胞異型のない小型粘液腺の増生病変は認めなかった。

V. 免疫組織化学的所見

胃型腺癌の診断に最も重要とされる MUC6 (MUC6/916) 染色^{1,4,6,7,9)}は腫瘍の 30% の領域に陽性 (Fig. 2f, $\times 20$) であった。胃型腺癌の MUC6 染色はびまん性よりも部分的陽性例が多く⁸⁾, 本例では軽度異型の胃型腺癌部では MUC6 染色陽性を示したが, 高度異型の胃型腺癌部は MUC6 染色陰性で, 胃型腺癌の分化度と MUC6 発現との関連を認めた。CK7 (OV-TL12/30), PAX8 (BC12), MUC5AC (CLH2) 染色はいずれも陽性で, 既報告の胃型腺癌の染色パターン (CK7 および MUC5AC 染色陽性率 100%^{3,4,6)}, PAX8 染色陽

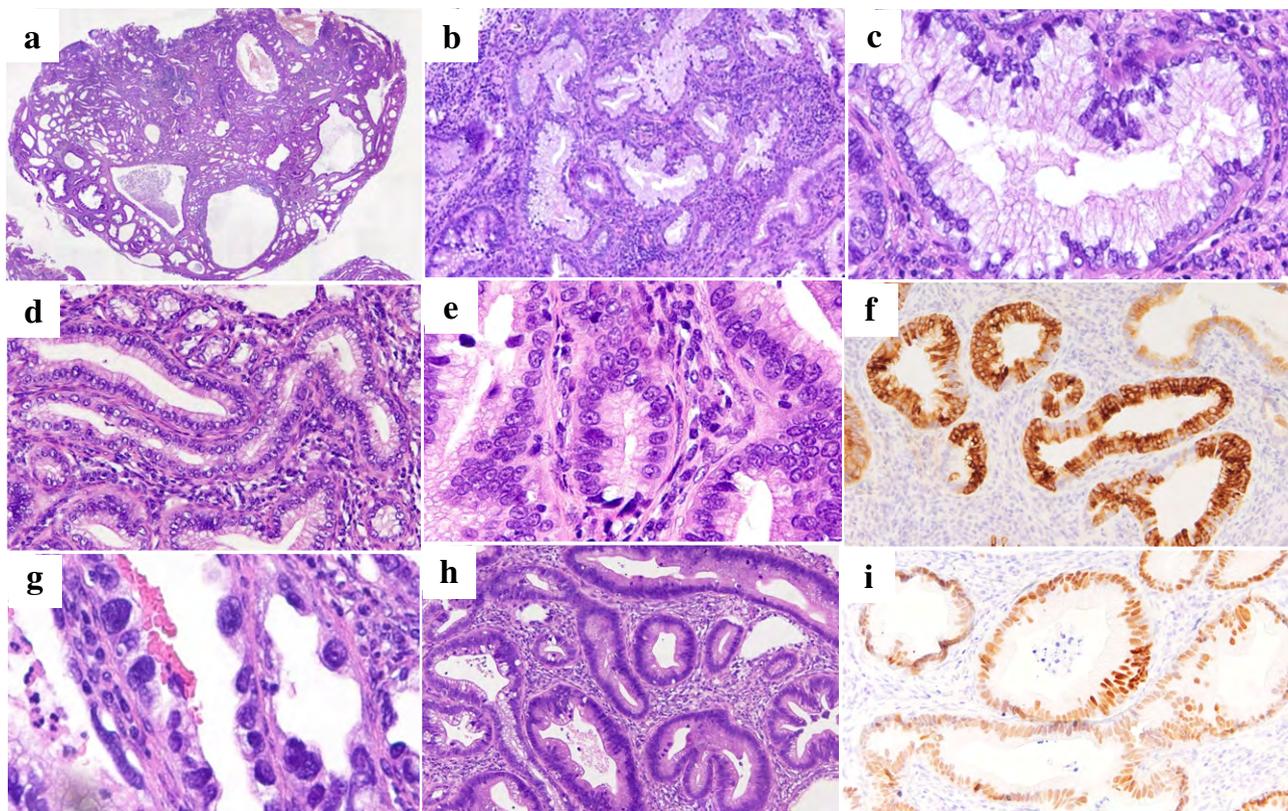


Fig. 2 a : Well-formed and partially cystic dilated glands proliferating in the resected endocervical polyp (Hematoxylin & Eosin [HE] staining, original magnification $\times 2$).
 b : Well-differentiated gastric-type adenocarcinoma showing slightly branching glands lined by columnar cells (HE staining, $\times 20$).
 c : Well-differentiated gastric-type adenocarcinoma showing mild cytologic atypia. Tumor cells having distinct cell borders with clear cytoplasm and basally located nuclei (HE staining, $\times 40$).
 d : Moderately differentiated gastric-type adenocarcinoma showing an elongated glandular architecture (HE staining, $\times 20$).
 e : Moderately differentiated gastric-type adenocarcinoma with columnar pale cells with pseudostratification of moderately enlarged nuclei (HE staining, $\times 40$).
 f : Gastric-type adenocarcinoma showing positive immunoreactivity for MUC6 (Immunoperoxidase staining, $\times 20$).
 g : Poorly differentiated gastric-type adenocarcinoma characterized by cells containing foamy cytoplasm and irregularly-sized hyperchromatic nuclei, indicative of severe cytologic atypia (HE staining, $\times 40$).
 h : Gastric-type adenocarcinoma showing partial intestinal differentiation. Basal nuclei showing limited stratification with eosinophilic cytoplasm and occasional goblet cells are seen (HE staining, $\times 20$).
 i : Neoplastic glands of gastric-type adenocarcinoma showing positive immunohistochemical staining for CDX2 (Immunoperoxidase staining, $\times 20$).

性率 64%⁶⁾と合致した。CEA (COL-1) と hepatocyte nuclear factor (HNF) 1 β (polyclonal) 染色はいずれも陽性を示した。胃型腺癌は CEA 染色 (陽性率 27~85%^{4,6~8)} および HNF1 β 染色 (陽性率 27%⁸⁾) 陽性に対し、明細胞癌は CEA 陰性 (陽性率 0%), HNF1 β 陽性 (陽性率 78%) で⁸⁾、明細胞癌は否定した。胃型腺癌の CDX2 染色陽性率は 20~25% で^{4,6)}、本例も CDX2 (DAK-CDX2) 染色陽性 (Fig. 2i, $\times 20$) で、腸上皮細胞に発現する MUC2 (CCP58) と CK20 (Ks20.8) も散在性に陽性を示し、癌の腸型分化を示唆した⁴⁾。類内膜癌、漿液性癌、中腎癌との鑑別のた

め、既報告⁸⁾に準じて行った estrogen receptor (SP1), Wilms tumor gene (WT)-1 (6F-H2), CD10 (56C6) 染色はいずれも陰性であった。

胃型腺癌の約 90% 以上は、p16 免疫染色陰性およびモザイク状陽性を示すハイリスク HPV と関連のない HPV 非依存性癌で^{1,2,4,6,8,9,11)}、本例も p16 染色陰性であった。本例では胃型腺癌の Ki67 (MIB-1) 標識率 (既報告 1~60%^{6,11)}) は低異型度の腺癌部は 1%、高異型度領域は 55% で、癌の異型度と細胞増殖活性との相関がみられた。胃型腺癌の p53 免疫染色で遺伝子変異と関連するびまん性陽性+完全

陰性の「mutation type」は 57~100%^{4,6~8)}に認められ、本例も p53 染色完全陰性の「mutation type」であった。

VI. 考 察

胃型腺癌の細胞診では 27~50%の症例で異型腺上皮と診断され^{6,7,9)}、細胞診の正診率は低く、特に最小偏倚腺癌相当の軽度異型の胃型腺癌の細胞診正診率が低い²⁾。本例も術前の細胞診では異形腺上皮細胞と診断したが、切除材料の組織学的所見を踏まえて再検討した結果、胃型腺癌として合致する細胞所見を抽出できた。

通常型頸部腺癌の細胞像との比較で胃型腺癌に有意に多い所見は、粘液性背景、大型の単層性・蜂巢状のシート状集塊、空胞状・泡沫状細胞質、黄金色の細胞質内粘液、細胞質内の好中球取り込み像、水疱状の核、明瞭な核小体³⁾、その他にレース状の細胞質を有する細胞の柵状配列集塊、細胞境界の明瞭な高円柱状細胞、くびれや核溝が目立つ微細顆粒状の核所見も報告されている^{6,9~11)}。

胃型腺癌の細胞所見の特徴の一つとされる黄金色の細胞質内粘液を含む細胞が目立たない症例も報告されている^{3,7,9,11)}。本例でもこのような特徴的な細胞質内粘液をもつ細胞はみられず、背景の粘液も観察されなかったが、小さい早期の胃型腺癌で、進行例⁶⁾に比べ、粘液産生が少なかったことや、液状化検体細胞診標本の作製過程で背景の粘液が除去された可能性もある。一方、本例の細胞像にみられた明瞭な核小体をもつ腫大核と淡明、レース状の広い細胞質を有する細胞の単層性のシート状集塊や偏在性の核と高円柱状細胞の柵状配列集塊は、組織学的所見における低異型度の胃型腺癌に合致し、最も重要な細胞所見と考えられた。また、高異型度の胃型腺癌成分に相当する細胞所見として、核の大小不同、核形不整、核分裂像が目立つ細胞密度の高い集塊を認めた。この高異型度の胃型腺癌の細胞像は通常型の頸部腺癌との鑑別を要したが、通常型の頸部腺癌で多くみられる立体的な細胞集塊³⁾ではなく、平面的な細胞集塊が特徴であった。

本例では胃型腺癌の前癌病変とされる分葉状頸管腺過形成の所見は認めなかったが、この前癌病変に類似した細胞像を呈する胃型腺癌との鑑別は、特に最小偏倚腺癌相当の軽度異型の胃型腺癌では難しいことがあり^{4,11)}、核腫大、核縁不整、粗大クロマチン、核分裂像などの細胞異型により鑑別する¹¹⁾。

VII. 結 語

子宮頸部ポリープ内に限局した I A 期の胃型腺癌の症例

を報告した。術後 5 年で再発や転移はないが、長期の経過観察が必要である。子宮頸部の細胞診で、本例のように黄金色の細胞内粘液のみられない例でも、泡沫状・レース状の境界明瞭な細胞質をもつ異形腺上皮細胞の蜂巢状・シート状、柵状集塊をみた場合、胃型腺癌を考慮することが重要である。また、細胞診の液状化検体のセルブロックを用いて、MUC6 などの免疫染色の併用により確定診断に至った症例も報告されており⁹⁾、特に最小偏倚腺癌相当の異型の軽い胃型腺癌の診断の遅れ²⁾による予後不良例が多い胃型腺癌の早期発見に液状化検体の免疫組織化学的な利用も考慮すべきである。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Background : Gastric-type adenocarcinomas of the uterine cervix are usually already advanced at presentation and carry a poor prognosis. Herein, we report a case of endocervical gastric-type adenocarcinoma with a polypoid configuration that was diagnosed in the early stage.

Case : A woman in her 60s was detected as having a uterine cervical polyp. Cytological examination of the polyp showed sheet-like clusters of cells containing abundant clear cytoplasm with distinct nucleoli within the nuclei. There were also cellular clusters showing anisonucleosis and prominent mitoses, as well as peripheral palisading strips of tall columnar cells with eccentric nuclei. Histopathological examination of cervical polypectomy specimens revealed features consistent with well-differentiated gastric-type adenocarcinoma, characterized by a proliferation of cells with clear cytoplasm and basally oriented nuclei. A poorly differentiated, gastric-type adenocarcinoma component characterized by foamy cytoplasm and marked nuclear atypia was also found. Goblet cells were present in a small area of the polyp, indicative of focal intestinal differentiation. Immunohistochemically, the tumor cells showed positive staining for MUC6, CK7, MUC5AC, CDX2, MUC2 and CK20 (the latter two were focally positive), but negative staining for estrogen receptor, WT-1, p53, and p16. The Ki67 labeling index ranged from 1% to 55%. No evidence of residual cancer was apparent in the specimens collected from additional cervical conization followed by total hysterectomy (final diagnosis as FIGO stage I A). There was no recurrence or metastasis of the cervical cancer until the 5-year follow-up after hysterectomy.

Conclusion : It is crucial to consider a diagnosis of gastric-type adenocarcinoma when atypical cervical cells are found in cervical cytological specimens, as in the present case.

文 献

- 1) Kojima, A., Mikami, Y., Sudo, T., et al. Gastric morphology and immunophenotype predict poor outcome in mucinous adeno-

- carcinoma of the uterine cervix. *Am J Surg Pathol* 2007 ; 31 : 664-672.
- 2) Chen, L., Niu, Y., Wan, X., et al. Clinicopathological features and outcomes in gastric-type of HPV-independent endocervical adenocarcinomas. *BMC Cancer* 2021 ; 21 : 1095.
 - 3) Kawakami, F., Mikami, Y., Sudo, T., et al. Cytologic features of gastric-type adenocarcinoma of the uterine cervix. *Diagn Cytopathol* 2015 ; 43 : 791-796.
 - 4) Radomska, A., Lee, D., Neufeld, H., et al. A retrospective study on incidence, diagnosis, and clinical outcome of gastric-type endocervical adenocarcinoma in a single institution. *Diagn Pathol* 2021 ; 16 : 68.
 - 5) Karamurzin, Y. S., Kiyokawa, T., Parkash, V., et al. Gastric-type endocervical adenocarcinoma : an aggressive tumor with unusual metastatic patterns and poor prognosis. *Am J Surg Pathol* 2015 ; 39 : 1449-1457.
 - 6) Lu, S., Shen, D., Zhao, Y., et al. Primary endocervical gastric-type adenocarcinoma : a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 23 cases. *Diagn Pathol* 2019 ; 14 : 72.
 - 7) Wei, M., Zhang, T., Zhu, Z., et al. Clinical diagnosis and treatment analysis of 16 cases of gastric-type endocervical adenocarcinoma. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2022 ; 49 : 176.
 - 8) Park, K. J., Kiyokawa, T., Soslow, R. A., et al. Unusual endocervical adenocarcinomas : an immunohistochemical analysis with molecular detection of human papillomavirus. *Am J Surg Pathol* 2011 ; 35 : 633-646.
 - 9) Greenland, N. Y., Wolsky, R. J., Darragh, T. M., et al. Gastric-type endocervical adenocarcinoma and cervical cytology : Experience at a general hospital and review of the literature. *Cytopathology* 2021 ; 32 : 75-83.
 - 10) 友野勝幸, 小島淳美, 香川昭博・ほか. 集団検診で発見された子宮頸部“胃型”粘液性腺癌の1例. *日臨細胞会誌* 2014 ; 53 : 104-108.
 - 11) Yuan, C. T., Lin, M. C., Kuo, K. T., et al. Gastric-type adenocarcinoma in situ of uterine cervix : cytological and histopathological features of two cases. *Virchows Arch* 2016 ; 469 : 351-356.

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, 令和 4 年 3 月 10 日一部改正, 令和 5 年 3 月 27 日一部改正)<https://www.mhlw.go.jp/content/001077424.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。
通常の診療以外の目的を有する場合は「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」の規定する「研究」に該当することから、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に基づき執筆者の属する施設での倫理委員会の承認番号を本文中に明記すること (承認番号: XXX などと記載)。9 例までのケース・シリーズの記述的研究は、原則として症例報告と同様に扱う。ただし、対象群と比較研究や通常の診療行為を超えるもの等は「研究」の範疇に含まれる。報告の内容によっては、対象患者の同意を得るもしくは倫理委員会の承認を受けてアウトの機会を提供するなどの対応が必要となる。
- 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、同住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⁾が是認している、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 Edi-

tors. 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 6月一部改定
 1994年 6月一部改定
 1997年 6月一部改定
 1999年 6月一部改定
 2009年 5月一部改定
 2009年 6月一部改定
 2009年 11月一部改定
 2010年 4月一部改定
 2010年 9月一部改定
 2011年 3月一部改定
 2011年 8月一部改定
 2012年 4月一部改定
 2014年 5月一部改定
 2018年 11月17日一部改定
 2019年 3月23日一部改定
 2019年 9月24日一部改定
 2020年 11月21日一部改定（二重投稿に関する規定追加、等）
 2021年 4月17日一部改定
 2022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/001077424.pdf>)

1962年本誌発刊
 2003年 7月30日日本規定制定
 2004年 12月28日全部改正
 2008年 7月31日全部改正
 2020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 (2023~2024 年度)

委員長: 都築豊徳					
担当理事: 大平達夫	下田将之	藤井多久磨			
委員: 安倍秀幸	石田和之	伊藤以知郎	稲葉真由美	岡田真也	河原明彦
	黒川哲司	近藤哲夫	品川明子	鈴木美那子	田中良太
	内藤嘉紀	中里宜正	中澤久美子	二村 梓	野村秀高
	則松良明	星 利良	前田ゆかり	前田宜延	三宅真司
	棟方 哲	山口 倫			
幹事: 石田克成	金山和樹	西川 武			
査読委員: 相島慎一	青木大輔	青木 弘	青木裕志	秋澤叔香	秋葉 純
	秋元太志	阿曾達也	阿部彰子	阿部英二	阿部直也
	安倍秀幸	荒木邦夫	有田茂実	有安早苗	飯田哲士
	碓 益代	池田勝秀	池田 聡	池田純一郎	池田真利子
	池畑浩一	石井脩平	石井真美	石岡伸一	石川 亮
	石田克成	市村友季	伊藤以知郎	伊東恭子	伊藤聡史
	伊藤崇彦	井上耕佑	井野元智恵	今井 裕	今野元博
	今村好章	岩瀬春子	岩田 卓	岩田英紘	岩本雅美
	上原 剛	碓井宏和	薄田勝男	白田実男	内田克典
	内山智子	宇月美和	梅澤 敬	浦野 誠	海野洋一
	蝦名康彦	小穴良保	大池信之	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	大澤幸希光
	大城由美	太田浩良	大塚重則	大沼一也	大橋瑠子
	大橋隆治	大森真紀子	小賀厚徳	緒方 衝	岡田真也
	岡 俊郎	岡本三四郎	岡山香里	奥川 馨	奥野高裕
	小椋聖子	尾崎 敬	小田瑞恵	尾田三世	小田義直
	小貫麻美子	小野瀬 亮	帯包妃代	小山徹也	甲斐敬太
	利部正裕	柿沼廣邦	垣花昌俊	笠井孝彦	風間暁男
	梶原直央	加勢宏明	片岡竜貴	片岡史夫	片山博徳
	加藤 拓	加藤久盛	門田球一	加戸伸明	金山和樹
	金子真弓	金田倫子	鹿股直樹	神尾多喜浩	川上 史
	川崎 隆	川瀬里衣子	川西なみ紀	河野哲也	河野裕夫
	河原明彦	河村憲一	神田浩明	菊池 朗	木佐貫篤
	岸野万伸	岸本浩次	木下勇一	木村文一	喜友名正也
	京 哲	清永加菜	金 美善	草苺宏有	草野弘宣
	工藤明子	久保勇記	熊木伸枝	久山佳代	栗田智子
	黒川哲司	小池勇輝	神田真規	孝橋賢一	古賀 裕
	小材和浩	小嶋基寛	小西晴久	小林裕明	小林博久
	小林佑介	小林陽一	小宮山慎一	小山芳徳	近藤英司
	近藤哲夫	今野 良	才荷 翼	齊藤英子	斉藤元章
	酒井康弘	坂谷暁夫	坂谷貴司	佐々木健司	佐々木伸也
	佐々木 優	佐々木素子	佐々木陽介	笹 秀典	佐藤 啓
	佐藤慎也	佐藤誠也	佐藤美紀子	佐藤康晴	塩沢英輔
	塩澤 哲	重田昌吾	品川明子	芝原一樹	島尻正平

島田宗昭	清水和彦	清水健	清水智美	清水禎彦	菅井有
須貝美佳	杉田好彦	杉原綾子	杉本澄美玲	杉山朋子	杉山裕子
助田葵	酒々井夏子	鈴木彩葉	鈴木直	鈴木正人	須藤一久
芹澤昭彦	仙谷和弘	園田顯三	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	高橋芳久
高原大志	高松潔	田口健一	田口雅子	竹井裕二	竹内康英
武田麻衣子	竹中将貴	竹原和宏	橘啓盛	立山義朗	龍見重信
楯真一	田中京子	田中真理	田中綾一	田中良太	棚田諭
田沼順一	田原紳一郎	玉手雅人	玉野裕子	千酌潤	千葉知宏
千代田達幸	塚本徹哉	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	寺本典弘	寺本瑞絵	田路英作
時田和也	徳永英樹	戸澤晃子	枋木直文	刀稱龜代志	富永英一郎
富安聡	外山志帆	豊島将文	内藤子来	内藤嘉紀	中尾佳史
中川篤	中黒匡人	中里宜正	中澤久美子	永沢崇幸	長嶋健
永瀬智	中谷久美	中塚伸一	仲正喜	仲村勝	中村豊
中山淳	中山富雄	中山宏文	永山元彦	南部雅美	西尾浩
西川武	錦見恭子	西阪隆	西村広健	西村由香里	西村庸子
西村理恵子	西森誠	西山憲一	西山純司	二村梓	丹羽憲司
布引治	野島聡	能登原憲司	野村秀高	野村弘行	野本靖史
則松良明	野呂瀬朋子	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	飛田陽	姫路由香里	平井秀明	平沢晃	平田哲士
平林健一	廣井禎之	廣瀬勝俊	福島裕子	福島万奈	福村由紀
福屋美奈子	藤井智美	藤田茂樹	藤田奈央	藤田大貴	伏見博彰
藤本翔大	藤本正数	藤山淳三	藤原寛行	二神真行	古田則行
古田玲子	古旗淳	星田義彦	星利良	堀江香代	堀由美子
前田純一	前田ゆかり	前田宜延	増田健太	町田知久	松井崇浩
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	松元隆
松山篤二	真里谷奨	丸川活司	丸田淳子	丸山康世	三浦弘守
三浦弘之	三浦理絵	水野美香	三田村卓	湊宏	南口早智子
南優子	三村明弘	宮岡雅	宮城淳	三宅真司	宮崎龍彦
宮嶋葉子	宮本朋幸	棟方哲	村上功	村田和也	村田晋一
村田哲也	村松俊成	最上多恵	元井亨	元井紀子	許田典男
森下由紀雄	森泰輔	守都敏晃	森康浩	森村豊	安岡弘直
安田政実	安永昌史	矢田直美	谷田部恭	柳井広之	柳川直樹
柳田絵美衣	矢納研二	矢野恵子	矢野博久	矢野光剛	矢幡秀昭
山口知彦	山崎奈緒子	山下享子	山田恭輔	山田範幸	山田麻里沙
山ノ井一裕	山本晃人	山元英崇	矢持淑子	横尾英明	横瀬智之
横山俊朗	吉岡治彦	吉澤明彦	吉田功	吉田勤	吉野潔
龍あゆみ	和田直樹	渡邊純	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/000909926.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									

二〇二四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 都 築 豊 徳

〒100-10061 東京都千代田区神田駿河台二丁目一
番一
発行所 公益社団法人 日本臨床細胞学会
駿河台サンライズビル三階
電話〇三(五七七)四六八〇 振替〇〇一〇一〇一三五五四五