

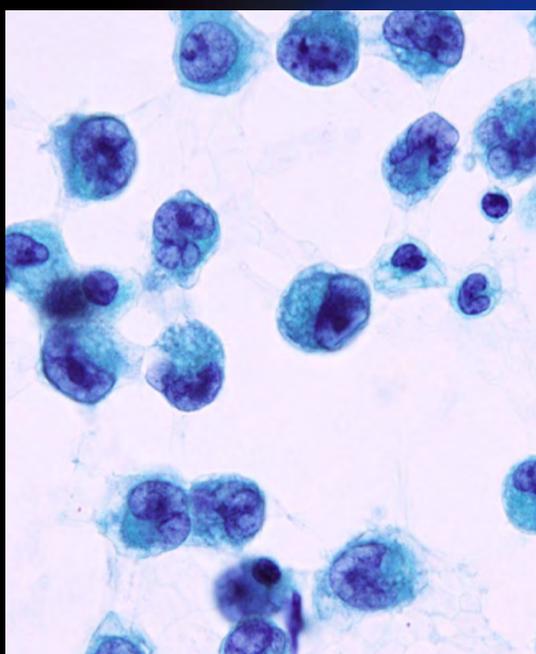
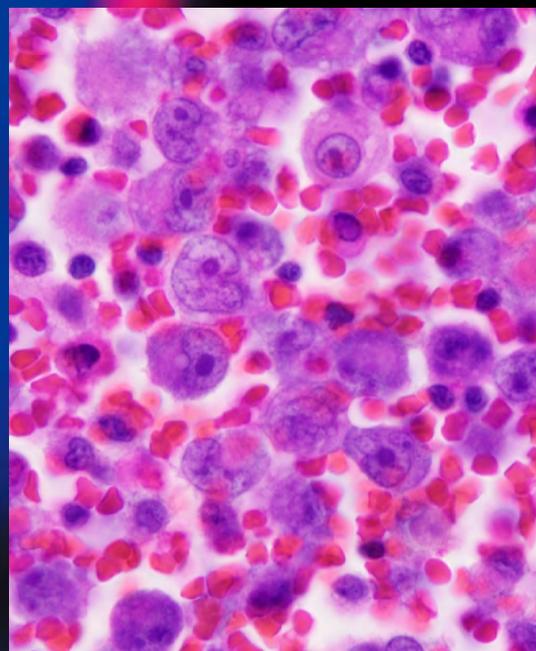
ONLINE ISSN 1882-7233  
PRINT ISSN 0387-1193

日臨細胞誌  
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第63卷 第6号 2024年11月

# 日本臨床細胞学会雑誌

THE JOURNAL  
OF THE JAPANESE  
SOCIETY OF CLINICAL  
CYTOLOGY



公益社団法人  
日本臨床細胞学会

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

Vol.63 No. **6**  
Nov. 2024



目 次

巻頭言.....伊藤 仁

〈総 説〉

基礎から学ぶ唾液腺細胞診  
.....久留米大学病院病理診断科・病理部 河原 明彦 (277)

〈原 著〉

TBB と EBUS-TBNA における ROSE の有用性および異型細胞所見について  
.....宮崎大学医学部附属病院病理部 白濱 幸生・他 (285)

URO17® bladder cancer test を用いた尿路上皮癌の検出について  
——オートスマア標本での検討——  
.....新潟県立がんセンター新潟病院病理部 川崎 隆・他 (295)

日本肺癌学会・日本臨床細胞学会が提唱した新呼吸器細胞診報告様式の  
異型細胞に含まれる反応性異型細胞  
.....大阪はびきの医療センター病理診断科 河原 邦光・他 (306)

〈症 例〉

胸水穿刺液セルブロックで診断した胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍の 1 例  
.....八尾徳洲会総合病院臨床検査科 室木 魁人・他 (315)

総目次.....(321)

索引用語.....(325)

投稿規定.....(328)

編集委員会.....(338)

日本臨床細胞学会雑誌投稿論文規定チェックリスト.....(340)

＊

〈表紙写真〉

胸水穿刺液セルブロックで診断した胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍

(左：パパニコロウ染色，右：H-E 染色) (室木魁人・他，左：Fig. 3a，右：Fig. 3b，ともに 317 頁)

## CONTENTS

Editorial.....Hitoshi Itoh

### *Review Article*

Learning salivary gland cytology from the basics

Akihiko Kawahara (Dept. of Diagnostic Pathol., Kurume Univ. Hosp., Fukuoka) .....(277)

### *Original Articles*

Validation of the usefulness of rapid on-site evaluation of cytology during transbronchial and endobronchial ultrasound-guided transbronchial biopsy and detailed examination in cases with atypical cells

Kosei Shirahama, et al. (Dept. of Pathol., Miyazaki Univ. Hosp., Faculty of Med., Univ. of Miyazaki, Miyazaki) .....(285)

Cytological auto-smear preparation for the URO17<sup>®</sup> bladder cancer test and detection of urothelial carcinoma

Takashi Kawasaki, et al. (Dept. of Pathol., Niigata Cancer Center Hosp., Niigata) .....(295)

Reactive atypical cells in the “atypical cells” category—Evaluating the new respiratory cytology reporting system by the Japanese Society of Lung Cancer and the Japanese Society of Clinical Cytology—

Kunimitsu Kawahara, et al. (Dept. of Pathol., Osaka Habikino Med. Center, Osaka) .....(306)

### *Clinical Article*

A case of thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumor diagnosed by pleural fluid cytology alone

Kaito Muroki, et al. (Dept. of Clin. Lab., Yao Tokushukai General Hosp., Osaka) .....(315)

Index of Contents.....(321)

Index of Key words.....(325)

Notice to contributors.....(328)

### *Cover Photo*

Thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumor diagnosed by pleural fluid cytology alone

(Left : Pap. stain, Right : H-E stain) (Kaito Muroki, et al., Left : Fig. 3a, Right : Fig. 3b, p317)



## 巻頭言

Hitoshi Itoh

# 伊藤 仁

東海大学医学部附属病院病理検査技術科

### ▶ 細胞検査士試験のこれからを考える



東海大学医学部附属病院病理検査技術科の伊藤 仁です。日本臨床細胞学会では、倫理委員会委員長と細胞検査士委員会担当理事を拝命しております。また、私は細胞検査士資格認定試験に長年関わらせていただいておりますので、本稿では、現在、大きな転換期を迎えている顕微鏡を用いた二次試験について述べさせていただきたいと思います。

バーチャル技術の発達と普及が大きな要因の一つではありますが、ここまでに至る背景、経緯について記憶をたどりしたいと思います。

2017年頃だったと記憶しておりますが、顕微鏡貸借料の大幅な値上がり(前年の2倍以上)があり、顕微鏡を用いた試験形式に暗雲が立ちこめ始めました。追い打ちをかけるように、コロナ禍に入り、ソーシャルディスタンスの確保のため、広い試験会場を確保する必要性が生じ、これまで使用してきた試験会場の大学では対応不能となり、一般のホールや会議室を借りることを余儀なくされました。言うまでもなく、会場料はこれまでとはけた違いの高額となり、経費増加に拍車がかかりました。また、ホールや会議室などの一般の施設では、検体の塗抹、固定の手技試験を行えるはずがなく、手技試験を廃止せざるを得ないことになりました。さらに3年前、大手顕微鏡業者が翌年には顕微鏡貸出業から撤退するという情報が入ったことで、顕微鏡を用いた二次試験からの脱却を考える直接的なきっかけになりました。ご存じのように、細胞検査士資格認定二次試験は、顕微鏡大手2社の貸出顕微鏡を約130台使用して行っております。したがって、どちらか一方でも貸出し業から撤退した場合、即座に現行の試験方法では実施が不可能になります。まさに現行の試験形式の生命線といえます。幸いにも、今のところ、貸出し業から撤退するという情報は現実化してはおりません。しかしながら、今後、容易に起こりえることであり、現行の顕微鏡を用いた試験制度の見直しをせざるを得ない状況にあるのが現実で、現在、日本臨床細胞学会内に「細胞検査士認定試験のあり方に関するワーキンググループ」が立ち上がり、検討が始まったところです。

試験方法の変更については、1次試験のスライドを投影する試験から印刷物による細胞像試験への変更や、二次試験における一時は廃止した手技実技試験の復活など、これまでも時代とともに流動的に変化してきました。コロナ禍で中止した手技試験についても、上述のワーキンググループで何らかの形で実技を担保することが必要ではないかと議論され



てはありますが、会場の制約や受験者数などを勘案すると、廃止する方向性で検討することになると思います。また、細胞検査士試験当初から脈々と引き継がれてきた、顕微鏡を使用した試験の変更という、かつてないほどの大きな転換期を迎えました。細胞検査士試験の根幹をなし、質を担保する顕微鏡を使用した試験がなくなる可能性という未曾有の時代に突入しようとしております。実際、細胞診専門医試験は数年前からすでにバーチャル形式で実施されており、細胞検査士試験においても2025年のIAC試験は、バーチャル形式で実施することが決定しております。しかしながら、両試験ともに比較的狭い一定の枠内をみて診断する、いわゆる同定試験に近い内容であり、バーチャル試験に置き換えても、それほど大きな差がないとも言えます。それに比べ、顕微鏡でスライドガラス上の細胞をすべてみて、癌細胞や異型細胞をピックアップするスクリーニング試験をバーチャル形式に変更するのは、無理があるように思います。現在の状況や時代の流れからもバーチャルによる二次試験はやむを得ないと思うものの、やはりスクリーニング技術の低下は避けられないのが現実と思います。とくに、細胞検査士養成校や大学の細胞検査士養成コースでは、試験に合格させる必然性があるため、バーチャルとなった場合、顕微鏡実習を主体とした教育から、バーチャルスライドを中心とした教育方法へとシフトする可能性があり、顕微鏡を用いた実践から遠ざかり、ますますスクリーニング実技の低下が危惧されます。

少々話はそれますが、たとえば、すべての細胞診検体がLBC法に変更されるならば、バーチャル試験でも良いかもしれません。あるいは、受験者が養成校や大学の養成コースに限られているならば、自動車教習所のような形式で、スクリーニング実技は養成校や大学の養成コースなどで担保し、試験は筆記やバーチャル試験で実施するような方法で可能かもしれませんが、働きながら資格を取得する技師も数多くいる本試験ではそれも現実的ではないと思います。

いずれにしろ、今のところ、打つ手がないのが現状です。しかしながら、近い将来、顕微鏡を用いた試験から他の方法へ舵を切らなければならないのは明らかで、少なくともいつでも変更できるよう準備をしておく必要があります。現場でのスクリーニング実践にできる限り影響を及ぼさないような試験方法について、多くの方々の知恵を結集して良い方法を見出し、将来の細胞検査士試験制度の構築に力を注いでいきたいと考えています。

## 総 説

## 基礎から学ぶ唾液腺細胞診

河原 明彦

久留米大学病院病理診断科・病理部

頭頸部細胞診は、唾液腺病変をはじめとしてリンパ節や甲状腺の病変、あるいは鼻腔などから発生する腫瘍が対象となり、主に穿刺吸引細胞診を用いて診断を行う検査である。頭頸部細胞診は原発性腫瘍のみならず、転移性腫瘍あるいは炎症性・感染性を含めた疾患に遭遇することがあるため、観察者には幅広い知識と経験が求められる。唾液腺の腫瘍性病変は、多形腺腫やワルチン腫瘍をはじめとして、粘表皮癌や腺様嚢胞癌など数多くの組織型が分類されている。発生頻度が高い腫瘍の特徴は確実に把握しておく必要があると同時に、穿刺吸引細胞診における唾液腺病変の診断の限界についても理解しておくことも大切である。実際の細胞診断では、パパニコロウ染色を中心とした形態観察に加え、メイ・グリュンワルド・ギムザ (MGG) 染色による異染色性所見を観察することが基本となる。MGG 染色の長所はリンパ腫などの血液系疾患および非腫瘍性病変の推定診断に役立つため、乾燥標本作製しておくことよい。悪性腫瘍の中には異型に乏しく一般的な悪性判定所見では、「悪性」と診断できない症例がある。したがって、唾液腺腫瘍の診断方法は、パパニコロウ染色で個々の細胞異型の観察にとどまらず、出現細胞の分化方向を推察しながら、MGG 染色を用いた粘液や細胞外間質をみていくことが肝要である。

**Key words** : Head and neck cytology, Fine needle aspiration cytology, Salivary gland tumors, Papanicolaou staining, May-Grünwald-Giemsa

## I. はじめに

頭頸部細胞診は、唾液腺病変をはじめとしてリンパ節や顔面の病変あるいは鼻腔などから発生する腫瘍を対象とする<sup>1)</sup>。頭頸部細胞診の役割は主に穿刺吸引細胞診を用いて幅広い領域の診断を行い、患者へ最適な医療を提供することである。しかしながら、唾液腺の悪性腫瘍の中には異型に乏しく一般的な悪性判定所見 (核/細胞質比、核の大きさ、核不整や核クロマチン染色性) では、「悪性」と診断できない症例がある。すなわち、細胞診で重視されている悪

性所見を単純に評価するだけでは唾液腺腫瘍の良・悪性判断は困難であることを理解しておく必要がある。今日までに経験した症例や蓄積された情報を踏まえて報告する。

## II. 唾液腺の解剖

唾液腺は唾液を分泌する腺であり、大唾液腺 (耳下腺・顎下腺・舌下腺) と小唾液腺 (口腔内全体に分布する頬腺、口唇腺、舌口蓋腺、舌腺) に分類されている。また、副耳下腺が頬の部分に存在する。耳下腺は漿液性細胞、舌下腺はほぼ粘液性細胞からなり、顎下腺は漿液性細胞と粘液性細胞の混合性からなる<sup>2)</sup>。

唾液腺の小葉・導管構造は腺房、介在部導管、線条部導管、および排泄導管から構成され<sup>3)</sup> (Fig. 1)、穿刺吸引細胞診ではこれら実質の細胞とともに脂肪細胞が混在する細胞所見を示す。筋上皮細胞は、腺房細胞あるいは導管上皮細胞と基底膜との間に位置し、唾液腺のほかにも汗腺、乳腺、涙腺、気管支腺、食道腺でも認められる。筋上皮細胞に豊

Learning salivary gland cytology from the basics

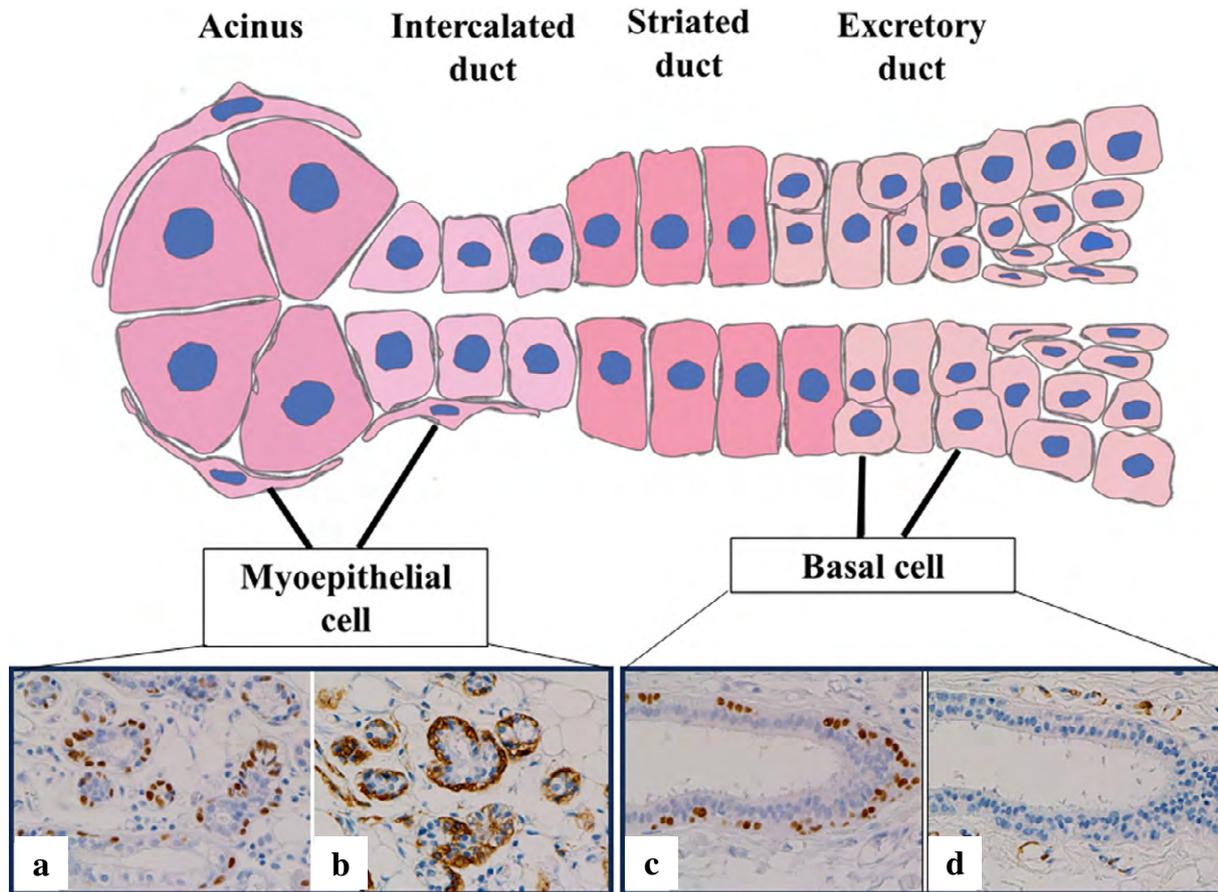
Akihiko KAWAHARA, C. T., C. F. I. A. C.

Department of Diagnostic Pathology, Kurume University Hospital

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

2024年1月26日受付

2024年4月10日受理



**Fig. 1** Lobular and ductal structures of the salivary glands.

The salivary glands consist of acinar, intercalated, striated, and excretory ductal cells (reproduced with modification from the schematic of the basic salivary gland unit in Atlas of tumor pathology : tumors of salivary glands, Armed Forces Institute of Pathology). On immunohistochemistry, myoepithelial cells exhibit positive staining for p63 (a) and  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ SMA) (b). Basal cells show positive staining for p63 (c) and negative staining for  $\alpha$ SMA (d).

(a, c : p63 immunostaining,  $\times 40$  ; b, d :  $\alpha$ SMA immunostaining,  $\times 40$ )

富に存在する  $\alpha$  平滑筋アクチン ( $\alpha$ -smooth muscle actin :  $\alpha$ SMA) が収縮することにより、外分泌腺の分泌物放出が促進する。また、創傷治癒過程において、筋上皮細胞は代償的に増殖し、腺組織の再生にも関与する。免疫組織化学的に、筋上皮細胞は p63 陽性、 $\alpha$ SMA 陽性である。基底細胞は、筋上皮細胞から連続して主に線条部導管や排泄導管に存在し、p63 陽性、 $\alpha$ SMA 陰性を示す。

### III. 唾液腺腫瘍の基本的な考え方

腫瘍性筋上皮細胞は、上皮様 (epithelioid)、基底細胞様 (basaloid)、形質細胞様 (plasmacytoid)、星芒状 (stellate)、紡錘形 (spindle)、淡明細胞 (clear) など多彩な細胞形態を呈する<sup>2)</sup>。代表的な腫瘍性筋上皮細胞の形態は紡錘形と形質細胞様である。淡明細胞は、細胞診標本では裸核化して出現することがあり、その場合には腫瘍性筋上皮細胞と

の認識がしがたい。

唾液腺腫瘍には、病理組織学的に二相性分化を示す腫瘍と単一性分化を示す腫瘍がある。二相性分化を示す腫瘍では、導管上皮細胞と筋上皮細胞の2種類が認められ、その代表的な組織型には多形腺腫、基底細胞系腫瘍、腺様嚢胞癌、上皮筋上皮癌がある。一方、単一性分化を示す腫瘍には、筋上皮細胞のみからなるものと導管上皮細胞のみからなるものがある。前者は筋上皮腫と筋上皮癌が、後者は唾液腺導管癌、粘表皮癌、腺房細胞癌、分泌癌がそれぞれを代表とする組織型として挙げられる<sup>4)</sup>。

### IV. 唾液腺病変の統計学的背景

統計学的に、唾液腺病変には原発性腫瘍のみならず、非腫瘍性病変 (31%) や転移性腫瘍 (18%) も少なからず認められる<sup>5)</sup>。唾液腺に発生する腫瘍性病変のうち、良性腫

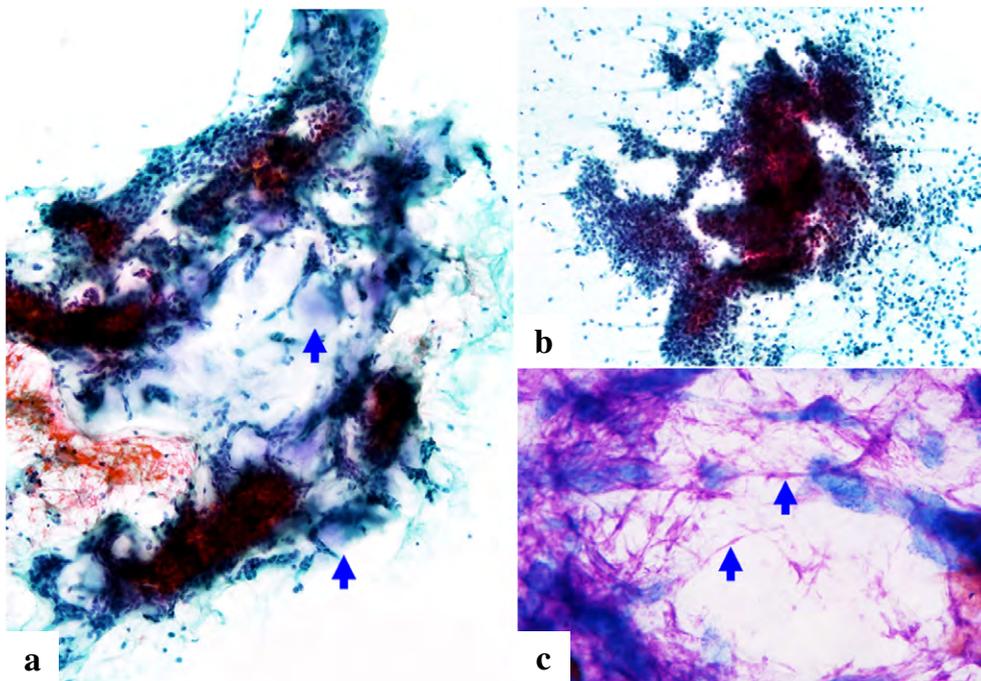


Fig. 2 Cytological findings of pleomorphic adenomas.

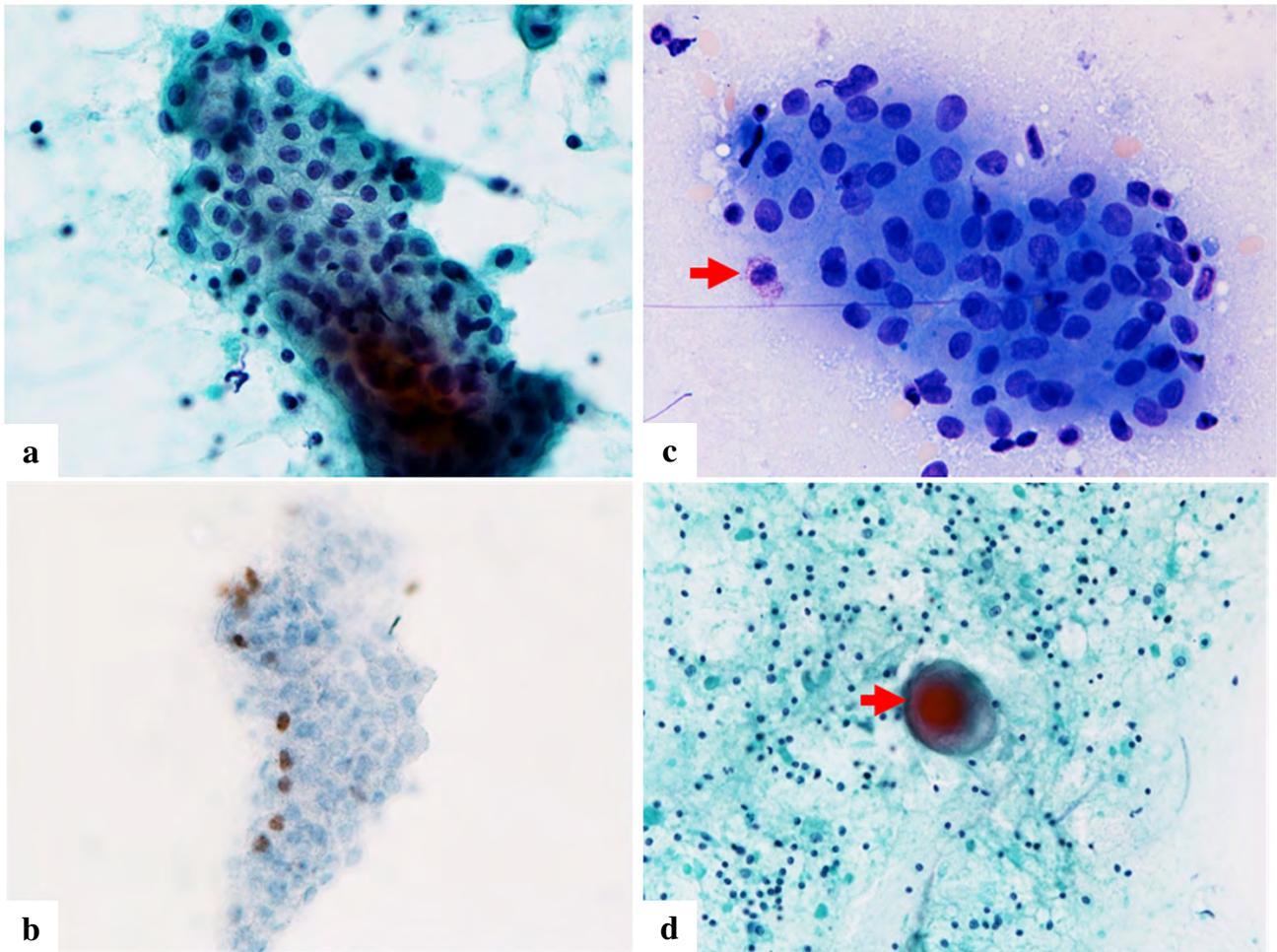
On cytological examination, pleomorphic adenomas show a mixture of epithelial-like clusters and myxoid stromal components (arrows) (a). Pleomorphic adenomas composed of isolated or clustered neoplastic myoepithelial cells (b). The myxoid stromal components exhibit distinctive metachromasia of fine fibrous material on May-Grünwald-Giemsa staining (arrows) (c).  
(a, b : Papanicolaou staining,  $\times 10$  ; c : May-Grünwald-Giemsa staining,  $\times 40$ )

瘍が全体の約 7 割を占める。良性腫瘍では、多形腺腫が全体の約 7 割と最も頻度が高く、次いでワルチン腫瘍が多い。一方、悪性腫瘍では粘表皮癌 (25%) と腺様嚢胞癌 (21%) が代表的である。細胞診断を行う際には、これらの統計学的背景を念頭におく必要がある。好発部位と組織型との関係では、ワルチン腫瘍とオンコサイトーマはもっぱら耳下腺に発生する。粘表皮癌の約半数は耳下腺症例であるが、約 3 割は小唾液腺から発生する。腺様嚢胞癌は耳下腺や顎下腺のほかにも小唾液腺や舌下腺からの発生例も多いのが特徴である。唾液腺導管癌は、その約 7 割が耳下腺から発生し、残りの多くは顎下腺にみられる。好発年齢や性と組織型との関係においては、高齢の男性に多く発生する腫瘍としては、ワルチン腫瘍と唾液腺導管癌が挙げられる。また、ワルチン腫瘍は喫煙と関連があるとされ、そのことは診断の一助になる<sup>6)</sup>。小児にも発生する唾液腺腫瘍としては、多形腺腫、粘表皮癌、および分泌癌を念頭におく必要がある<sup>7)</sup>。

#### V. 基底膜様物質とメイ・グリュンワルド・ギムザ (May-Grünwald-Giemsa : MGG) 染色

基底膜は上皮細胞の基底部分を裏打ちしているシート状の構造物で、細胞外基質として細胞と周囲の間質を隔てている。基底膜の主要な構成成分は IV 型コラーゲンであり<sup>8)</sup>、PAS 反応で赤く染まりジアスターゼに抵抗性を示す。唾液腺腫瘍における基底膜様物質は、HE 染色標本では好酸性の硝子化物質や好塩基性の粘液様物質として認められる<sup>9)</sup>。

唾液腺腫瘍の細胞診検体において、基底膜様物質は MGG 染色にて鮮赤色に異染性 (メタクロマジー) を呈し、この色彩・形状・局在で評価可能となるため<sup>10)</sup>、パパニコロウ染色と MGG 染色の併用が推奨されている。なお、異染性とは組織内の間質成分等に結合した色素が色素本来の色調とは別の色調に変化することである。具体的には、アズール色素により酸性ムコ多糖であるコンドロイチン硫酸を含む細胞外基質や間質性粘液様基質等が赤～赤紫色に染まる<sup>11)</sup>。MGG 染色における異染性は基底膜様物質のほかにも粘液腫様間質にも認められるため、筋上皮・基底細胞関連腫瘍の組織型推定に役立つ。



**Fig. 3** Cytological findings of Warthin tumors.

Clusters of oncocytic cells with granular cytoplasm showing affinity for light-green phlic staining appear against a background of lymphocytes (a). P63-positive basal cells (b) and mast cells (c) are often observed within the clusters of oncocytic cells (arrow). Warthin tumors with expanded cysts may exhibit various background features, including starch-like bodies (arrow) (d). (a, d : Papanicolaou staining, a,  $\times 40$ , d,  $\times 20$  ; b : p63 immunostaining,  $\times 40$  ; c : May-Grünwald-Giemsa staining,  $\times 40$ )

## VI. 代表的な唾液腺腫瘍に特徴的な細胞所見

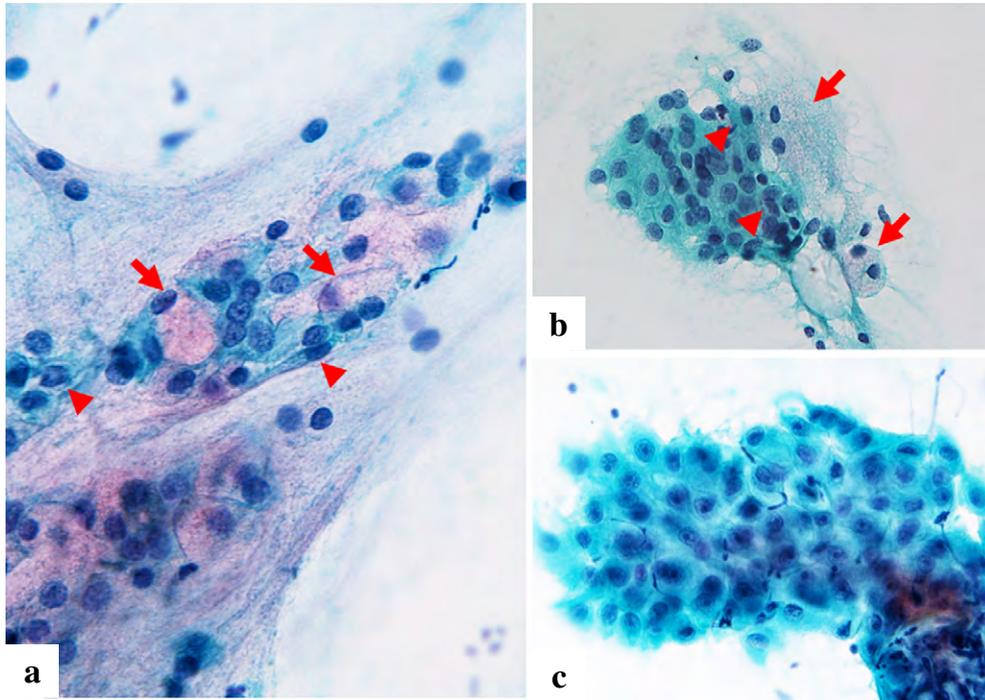
### 1. 多形腺腫 (pleomorphic adenoma)

多形腺腫は最も頻度の高い唾液腺良性腫瘍であり，導管上皮細胞と腫瘍性筋上皮細胞の二相性腺管形成と粘液腫様の基底膜様物質や軟骨様基質からなる腫瘍である<sup>3)</sup>。多形腺腫の細胞像としては，上皮様集塊と粘液腫様間質が混在した所見が典型的である (Fig. 2)。上皮様集塊内には管腔を形成する導管上皮細胞がみられることがある。多形腺腫の特徴は，集塊から連続性に腫瘍性筋上皮細胞が“ばらけ”て出現し，緩やかな結合性を示すことである。粘液腫様間質はMGG染色で鮮やかな異染性を呈し，毛羽立ち像や細線維状として認められ，これらの所見が組織型推定には重要である。そのほかにも，扁平上皮化生細胞，粘液化生細胞，

アポクリン化生細胞，軟骨細胞，チロシン結晶などがみられることがある。

### 2. ワルチン腫瘍 (Warthin tumor)

ワルチン腫瘍は多形腺腫に次いで発生頻度の高い唾液腺良性腫瘍であり，好酸性細胞 (オンコサイト) の乳頭状増生と胚中心形成を伴うリンパ間質からなる<sup>3)</sup>。ワルチン腫瘍の細胞診検体では，リンパ球を背景にライトグリーン好性の顆粒状細胞質を有する好酸性細胞が集塊で出現する (Fig. 3)。好酸性細胞の集塊内には，しばしばp63陽性の基底細胞や肥満細胞が混在している。ワルチン腫瘍における肥満細胞は好酸性細胞の集塊内あるいはその付近にみられる。また，嚢胞形成が目立つワルチン腫瘍では，成熟・幼若リンパ球や組織球が混じる背景に加え，変性し無核化した好酸性細胞，扁平上皮化生細胞，粘液化生細胞，類でんぷん小体などがさまざま認められることがある。



**Fig. 4** Cytological findings of mucoepidermoid carcinoma.

This case of low-grade malignancy (a) shows clusters of mucous cells (arrows) and intermediate cells (arrowheads). This case of intermediate grade malignancy (b) exhibits clusters composed of mucous cells (arrows) and intermediate cells (arrowheads), as well as squamous cells. This case of high-grade malignancy (c) shows clusters consisting solely of squamous cells against a necrotic background.

(a-c : Papanicolaou staining,  $\times 40$ )

### 3. 基底細胞腺腫 (basal cell adenoma)

基底細胞腺腫は耳下腺に好発する腫瘍である。本腫瘍は境界明瞭な充実性あるいは嚢胞状腫瘍を形成する。また、 $\beta$ -カテニンの核発現が多くの症例で認められる<sup>12)</sup>。本腫瘍の組織像は、内層の好酸性胞体を有する導管上皮と外層の腫瘍性筋上皮細胞（類基底細胞）からなる二相性がみられる。基底細胞腺腫の細胞像は、結合性の強い重積性を伴う大型集塊が出現し、集塊辺縁あるいは集塊内に基底膜様物質を伴うことがある<sup>13)</sup>。個々の細胞は小型で異型性に乏しく、核分裂像はみられない。

### 4. 粘表皮癌 (mucoepidermoid carcinoma)

粘表皮癌は最も頻度が高い唾液腺悪性腫瘍であり、粘液細胞、扁平上皮細胞（類表皮細胞）、および中間細胞からなる<sup>3)</sup> (Fig. 4)。低悪性度例では粘液細胞と中間細胞からなる集塊が主体で、中間悪性度例ではそれに加えて集塊内には扁平上皮細胞が混じる。低悪性度および中間悪性度例では、通常粘液性の背景を伴う。粘液細胞は杯細胞の形状を呈する。中間細胞は基底細胞とより大型の扁平上皮細胞との中間的な形状と大きさを示し、細胞診では粘液細胞の付近にみられることが多い。扁平上皮細胞（類表皮細胞）で

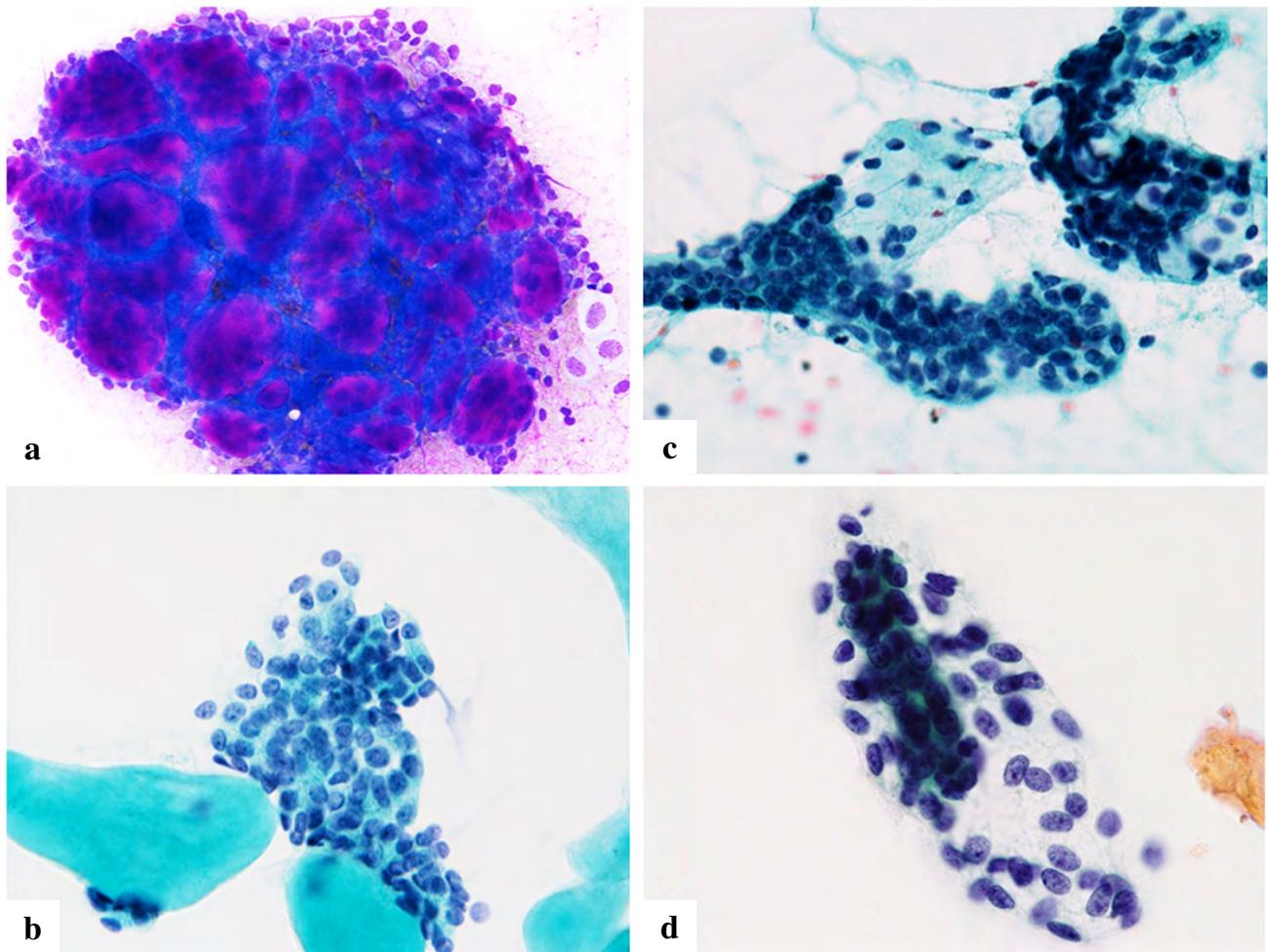
は、豊富で重厚な細胞質所見をみる。高悪性度例では壊死性の背景に扁平上皮細胞のみからなる集塊がみられるため、しばしば粘表皮癌との推定診断が困難である。

### 5. 腺様嚢胞癌 (adenoid cystic carcinoma)

腺様嚢胞癌は粘表皮癌に次いで発生頻度の高い唾液腺悪性腫瘍であり、導管上皮細胞と腫瘍性筋上皮細胞（類基底細胞）の二相性分化を示し、基底膜様物質を入れた偽嚢胞からなる篩状構造が特徴的である<sup>3)</sup>。細胞診上、腺様嚢胞癌の篩状集塊では、大小の粘液球や球状硝子体が認められる (Fig. 5)。これら粘液様や硝子様の基底膜様物質は、パパニコロウ染色で透明からライトグリーン好性までさまざまな染色性を呈する。また、導管上皮細胞と腫瘍性筋上皮細胞の二相性配列は、特に液状化検体細胞診で明瞭にみられる。腺様嚢胞癌の診断に有用な細胞所見として、①円形～類円形の球状硝子体、②細長い管状構造、③細胞成分の乏しい結合織の断片、④指のような丸い構造、の4つが知られている<sup>14)</sup>。

### 6. 腺房細胞癌 (acinic cell carcinoma)

腺房細胞癌は漿液性腺房細胞への分化を示す唾液腺低悪性腫瘍であり、漿液性腺房細胞のほかにも介在部導管型



**Fig. 5** Cytological findings in adenoid cystic carcinoma.

Hyaline globules showing vivid metachromasia on May-Grünwald-Giemsa staining are observed (a). Basal membrane-like material shows an affinity for light-green philic staining (b). A biphasic arrangement of adenoid cystic carcinoma cells is observed (c). On liquid-based cytology, a biphasic arrangement of ductal epithelial and neoplastic myoepithelial cells is observed (d).

(a : May-Grünwald-Giemsa staining,  $\times 20$  ; b, c : Papanicolaou staining,  $\times 40$  ; d : Papanicolaou staining of liquid-based cytology,  $\times 40$ )

細胞が混在することがある<sup>3)</sup>。本腫瘍細胞には、その細胞質内にジアスターゼ消化PAS反応に抵抗性を示すチモゲン顆粒を含有する。腺房細胞癌では細胞診上、腫瘍細胞の核は小型で核異型に乏しいため、正常腺房細胞との鑑別が必要である (Fig. 6)。正常腺房細胞は導管上皮細胞や脂肪細胞を伴いながら出現することが多く、核密度の増加はみられない。また、MGG染色において正常腺房細胞は好塩基性の細胞質染色性を示しやすい。一方、腺房細胞癌では不規則な集塊を形成し、核密度の増加を認める。腺房細胞癌のMGG染色所見は好酸性の細胞質染色性を示しやすく、しばしば細胞質内に空胞所見を認める。

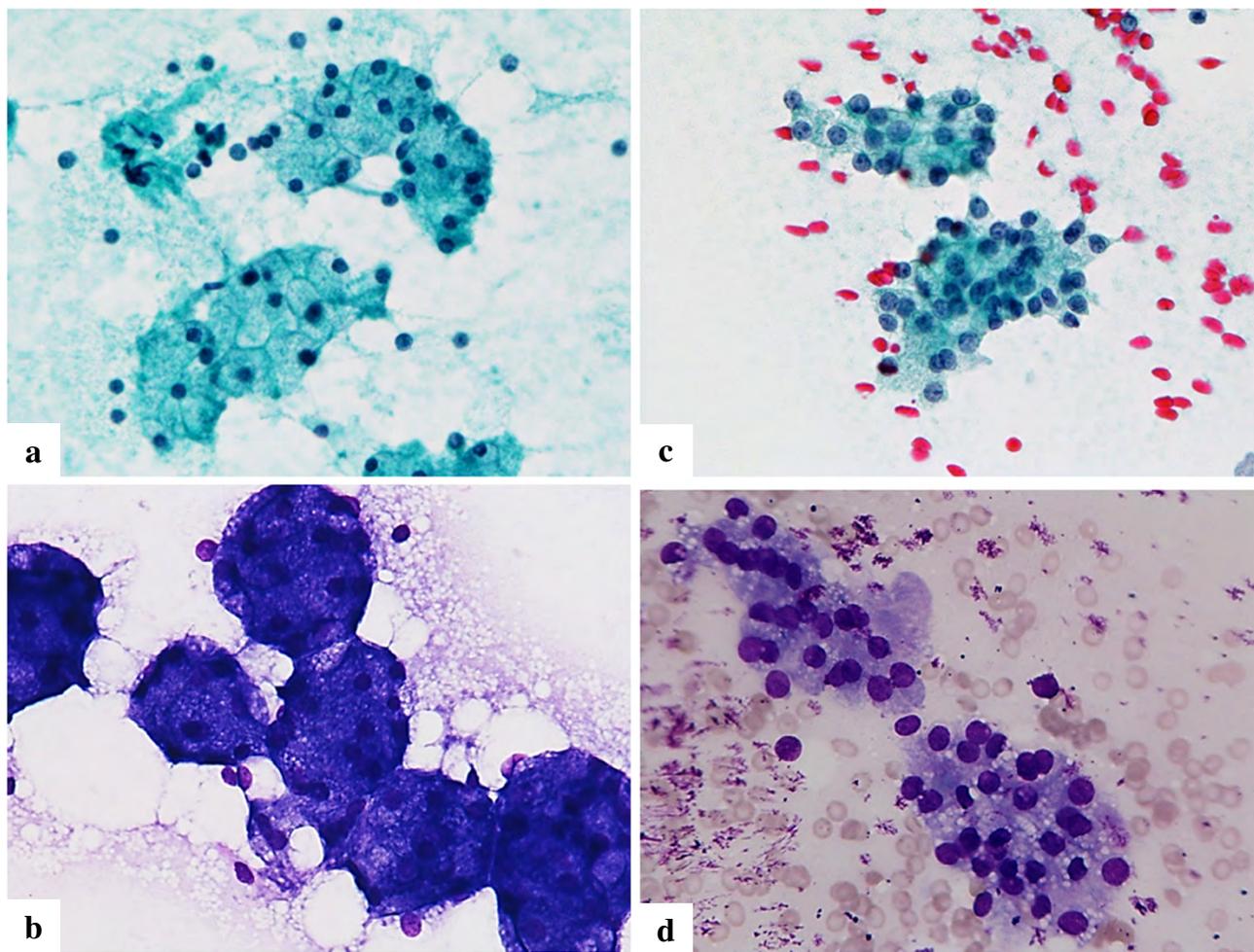
#### 7. 唾液腺導管癌 (salivary duct carcinoma)

唾液腺導管癌は高悪性の癌腫であり、高齢男性の耳下腺に好発する。面皰型壊死を伴い、好酸性胞体を有する異型

細胞が管状あるいは篩状を示しながら浸潤性に増殖する。また、アンドロゲン受容体やHER2に陽性を示す<sup>15)</sup>。唾液腺導管癌の細胞像は、壊死を背景に結合性を示すシート状集塊あるいは孤在性に出現し、核異型が容易に観察できる。個々の腫瘍細胞は好酸性の多稜形細胞質を有し、顆粒状クロマチン、小型核小体を有する。

## VII. ま と め

唾液腺腫瘍の大半は良性腫瘍であるため、細胞診では良性腫瘍を確実に診断することが重要である。唾液腺腫瘍は組織型が異なっても個々の細胞形態や細胞外基質の異染性などの細胞所見が類似するので、鑑別所見を整理しておくことが肝要である。パパニコロウ染色のみで診断する



**Fig. 6** Comparison of cytological findings between normal acinar cells and acinar cell carcinoma cells. Normal acinar cells on Papanicolaou staining (a) show no increase in nuclear density, in contrast to the case of acinar cell carcinoma (b). On May-Grünwald-Giemsa staining, normal acinar cells (c) exhibit basophilic cytoplasm, while acinar cell carcinoma cells (d) show eosinophilic cytoplasm with vacuolar features.  
(a, b : Papanicolaou staining,  $\times 40$  ; c, d : May-Grünwald-Giemsa staining,  $\times 40$ )

ことが難しい症例に遭遇することがあるので、唾液腺腫瘍の診断の質を向上させるには、MGGの併用が必要である。

## Abstract

謝辞 今回、本学会雑誌の都築豊徳編集委員長から第64回日本臨床細胞学会総会(春期大会)における教育講演の内容を本誌に記録として残したい旨のご提案を受け、総説原稿という形式で執筆することになりました。本学会の皆様へ情報共有できる機会をいただき、第64回日本臨床細胞学会総会(春期大会)会長の藤井多久磨先生、前編集委員長の矢納研二先生、現編集委員長の都築豊徳先生をはじめ編集委員会の先生方、学会員の皆様へ心より感謝申し上げます。

筆者は開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の主旨は第64回日本臨床細胞学会総会(春期大会)教育講演(オンデマンド配信のみ)にて発表した。

Head and neck cytology is primarily performed on fine-needle aspiration cytology (FNAC) specimens, most frequently obtained from lesions of the salivary glands, lymph nodes, thyroid, and tumors originating from the nasal cavity. The practice of head and neck cytology demands extensive knowledge and experience from the observer, as it deals not only with primary tumors but also metastatic tumors, and inflammatory and infectious diseases. Tumor lesions in the salivary glands are categorized into various histological types, including pleomorphic adenoma, Warthin tumor, and malignant entities, such as mucoepidermoid carcinoma and adenoid cystic carcinoma. It is crucial to comprehend the characteristics of frequently occurring tumors while being mindful of the limitations of making a diagnosis of salivary gland lesions through FNAC. Cytological diagnosis involves morphological observations, primarily using Papanicolaou (Pap.) staining, and metachromatic findings

are examined using May-Grünwald-Giemsa (MGG) staining. The advantage of MGG staining lies in its usefulness for diagnosing hematological disorders, such as lymphomas and non-neoplastic lesions. Consequently, dry specimens are prepared for MGG staining. Some malignant tumors may lack significant atypia, and conventional malignancy criteria might not suffice for a definitive diagnosis. Therefore, the diagnostic approach for salivary gland tumors involves observing individual cell atypia and inferring the direction of cellular differentiation using Pap. staining. In addition, the observation of mucin and extracellular stroma using MGG staining is crucial.

## 文 献

- 1) Tandon, S., Shahab, R., Benton, J. I., et al. Fine-needle aspiration cytology in a regional head and neck cancer center : comparison with a systematic review and meta-analysis. *Head Neck* 2008 ; 30 : 1246-1252.
- 2) 日本唾液腺学会, 編. 唾液腺腫瘍アトラス. 金原出版, 東京, 2005.
- 3) Ellis, G. L., Auclair, P. L. Atlas of tumor pathology : tumors of salivary glands. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC, 2008, 1.
- 4) 長尾俊孝. 唾液腺. 深山正久, 森永正二郎, 編. 外科病理学 < I > 第 5 版. 東京, 文光堂, 2020, 171-217.
- 5) McKenzie, J., Lockyer, J., Singh, T., et al. Salivary gland tumours : an epidemiological review of non-neoplastic and neoplastic pathology. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2023 ; 61 : 12-18.
- 6) 熊谷天斗, 河原明彦, 安倍秀幸・ほか. 粘液化生を伴うワルチン腫瘍の 1 例. *日臨細胞会誌* 2023 ; 62 : 209-213.
- 7) Cai, X. J., Tang, Z. N., Liu, Y. P., et al. Head and neck carcinoma in children : a clinicopathological study of 42 cases. *J Dent Sci* 2023 ; 18 : 1486-1492.
- 8) 杉山 彰, 岡田宗善, 大谷紘資・ほか. IV 型コラーゲン分解産物の臨床応用に向けた基礎研究の展開. *日薬理誌* 2021 ; 156 : 282-287.
- 9) 原田博史, 河原明彦, 編. 唾液腺腫瘍の組織診・細胞診. 東京, メジカルビュー社, 2018, 65.
- 10) Kawahara, A., Harada, H., Kage, M., et al. Extracellular material in adenoid cystic carcinoma of the salivary glands : a comparative cytological study with other salivary myoepithelial tumors. *Diagn Cytopathol* 2004 ; 31 : 14-18.
- 11) 元井 信, 島 榮, 上村 渉・ほか. 細胞診断マニュアル. 細胞像の見方と診断へのアプローチ. 篠原出版新社, 東京, 2014, 15.
- 12) Kawahara, A., Harada, H., Abe, H., et al. Nuclear beta-catenin expression in basal cell adenomas of salivary gland. *J Oral Pathol Med* 2011 ; 40 : 460-466.
- 13) Kawahara, A., Harada, H., Akiba, J., et al. Fine-needle aspiration cytology of basal cell adenoma of the parotid gland : characteristic cytological features and diagnostic pitfalls. *Diagn Cytopathol* 2007 ; 35 : 85-90.
- 14) Klijanienko, J., Vielh, P. Fine-needle sampling of salivary gland lesions. III. Cytologic and histologic correlation of 75 cases of adenoid cystic carcinoma : review and experience at the Institut Curie with emphasis on cytologic pitfalls. *Diagn Cytopathol* 1997 ; 17 : 36-41.
- 15) Nakaguro, M., Tada, Y., Faquin, W. C., et al. Salivary duct carcinoma : Updates in histology, cytology, molecular biology, and treatment. *Cancer Cytopathol* 2020 ; 128 : 693-703.

## 原 著

TBB と EBUS-TBNA における ROSE の有用性および  
異型細胞所見について

白濱 幸生<sup>1)</sup> 野口 裕史<sup>1)</sup> 徳満 貴子<sup>1)</sup> 森田 勝代<sup>1)</sup>  
峰松 映子<sup>1)</sup> 黒木 栄輝<sup>1)</sup> 黒木奈瑞菜<sup>1)</sup> 齋藤 嬉和<sup>1)</sup>  
盛口 清香<sup>1,2)</sup> 佐藤勇一郎<sup>3)</sup>

宮崎大学医学部附属病院病理部<sup>1)</sup>, 同 病理診断科<sup>2)</sup>, 宮崎大学医学部病理学講座腫瘍形態学分野<sup>3)</sup>

目的：迅速細胞診 (rapid on-site cytology evaluation : ROSE) の有用性と異型細胞の細胞所見について検討した。

方法：経気管支生検と超音波気管支鏡ガイド下針生検に ROSE が施行され、組織診断が確定した 254 例を用いた。ROSE と細胞診最終報告 (final cytology report : FCR) で、悪性疑い以上の組織診断一致率と判定別の悪性危険度を検討した。異型細胞は良性群と悪性群に分類し、背景、出現パターン、大型孤立性細胞の有無、細胞質の所見を比較した。さらに悪性群で有意差のあった壊死と大型孤立性細胞を、悪性を疑う所見として再評価した。

成績：ROSE は FCR と比べ感度と特異度に差はなく良好だったが、悪性危険度は異型細胞で 18/28 (64.3%) と高い傾向にあった。異型細胞の悪性群は壊死と大型孤立性細胞が有意に多く、化生性細胞質は良性群で有意に多かった。再評価では感度が FCR と同程度に上昇し、異型細胞の悪性危険度は 6/14 (42.9%) と改善された。

結論：ROSE の診断精度は高く、壊死と大型孤立性細胞の所見で再評価することで悪性危険度は改善し、診断精度は向上する。

**Key words** : Lung cancer, Rapid on-site cytology evaluation, Atypical cells, Diagnosis accuracy, Risk of malignancy

## I. はじめに

迅速細胞診 (rapid on-site cytology evaluation : ROSE) は、検体が採取される場所で顕微鏡下に癌細胞の有無を判

断する検査法であり、主に腭臓や肺、縦隔、腫大リンパ節の領域で実施されている。ROSE で正確な判断をすることは、適切な病理組織検体の採取につながり、病理診断の精度向上や治療法の選択に反映される<sup>1,2)</sup>。当院の呼吸器細胞診において ROSE は、経気管支生検 (transbronchial

Validation of the usefulness of rapid on-site evaluation of cytology during transbronchial and endobronchial ultrasound-guided transbronchial biopsy and detailed examination in cases with atypical cells

Kosei SHIRAHAMA<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Hiroshi NOGUCHI<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Takako TOKUMITSU<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Katsuyo MORITA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Eiko MINEMATSU<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Eiteru KUROKI<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Nazuna KUROKI<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Kiwa SAITO<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Sayaka MORIGUCHI<sup>1,2)</sup>, M. D., Yuichiro SATO<sup>3)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Department of Pathology, <sup>2)</sup>Department of Diagnostic Pathology,

Miyazaki University Hospital, Faculty of Medicine, University of Miyazaki

<sup>3)</sup>Department of Pathology, Section of Oncopathology and Morphological Pathology, Faculty of Medicine, University of Miyazaki

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

2023 年 7 月 4 日受付

2024 年 4 月 10 日受理

**Table 1** Categories and definitions of the JLCS-JSCC system (Partial modification of Reference<sup>7)</sup>)

Step	Diagnostic category	Definition
First step	Adequate	Adequate for cytological evaluation
	Inadequate	Inadequate for cytological evaluation
Second step (if adequate in the first step)	NM	Absence of malignancy and significant cellular atypia
	ACs	Cytomorphological aberrations that are greater than those of the NM category but less than those assignable to the SM category
	SM	Cytomorphological features that are suspicious for but not diagnostic of malignancy due to insufficient features characteristic of carcinomas and/or an insufficient number of ACs to categorize as ML
	ML	Cytomorphological features that are unequivocally malignant
Third step		(Pathological classification is made if possible)

JLCS : Japan Lung Cancer Society, JSCC : Japanese Society of Clinical Cytology, NM : negative for malignancy, ACs : atypical cells, SM : suspicious for malignancy, ML : malignancy. \*The JLCS and JSCC reporting system for lung carcinoma

biopsy : TBB) や超音波気管支鏡ガイド下針生検 (endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration : EBUS-TBNA) で実施されている。

これまで TBB や EBUS-TBNA に ROSE を用いた有用性は報告されているが<sup>3,4)</sup>、詳細な細胞像について検討した報告は少ない<sup>5)</sup>。近年では、日本肺癌学会 (Japan Lung Cancer Society : JLCS) と日本臨床細胞学会 (Japanese Society of Clinical Cytology : JSCC) から呼吸器領域で統一した肺癌における新しい細胞診報告システム (JLCS-JSCC システム) が日本独自のシステムとして報告され<sup>6,7)</sup>、さらに JLCS-JSCC システムが反映された WHO 報告システム (World Health Organization Reporting System : WHO システム) が公開されている<sup>8)</sup>。JLCS-JSCC システムにおいて、異型細胞は経過観察、悪性疑いではさらなる追加検査が推奨されているが、客観的な細胞像の基準は定められていない<sup>7)</sup>。また異型細胞には、癌との鑑別が難しい反応性異型細胞があり、さらに反応性異型細胞の中で過剰判定されることがある<sup>9)</sup>。

今回われわれは、TBB と EBUS-TBNA における ROSE の診断精度と悪性危険度の検証を行い、さらに判定区分の異型細胞について細胞像の検討を行ったので報告する。

## II. 対象および方法

2019年1月～2021年12月までに TBB および EBUS-TBNA が実施された症例は 438 例であり、その中で ROSE と病理組織検査が同時に実施された症例は 257 例であった。対象は 257 例のうち、組織診断で不適正とされた 3 例 (血液成分のみの症例、細胞採取量が少ない症例、目的の細胞が採取されていない症例) を除外した 254 例を用いた。ROSE の標本作製は、TBB および EBUS-TBNA の補助者が

スライドガラスに捺印もしくは合わせ法で乾燥標本を 2 枚作製した後、細胞検査士が標本 1 枚を再加水後に迅速 Papanicolaou 染色、もう 1 枚を Diff-Quik 染色で標本作製し、その場で鏡検して判定を行った。ROSE は、経験年数 3 年以上の細胞検査士 6 名が交代制で担当した。ROSE 後の標本は、病理部へ持ち帰り Papanicolaou 染色と May-Giemsa 染色の再染色後、細胞検査士と細胞診専門医 3 名以上で再判定を行い最終細胞診報告 (final cytology report : FCR) とした。これまで当院の ROSE は、細胞診判定をリンパ節穿刺吸引細胞診の報告様式<sup>10)</sup>を参考に、悪性細胞を認めないものを陰性、細胞学的に良・悪性の判定が困難な症例を鑑別困難、悪性と思われる細胞が少数、または悪性とする所見が不十分な症例を悪性疑い、明らかな悪性細胞を認める場合を悪性と、4 段階方式で判定していた。JLCS-JSCC システムが報告されてからは、2021 年 4 月より ROSE の細胞診判定を JLCS-JSCC システムに変更し、細胞異型や悪性腫瘍を認めないものを陰性、陰性よりは細胞異型が強く、悪性疑いよりは弱い細胞形態異常を異型細胞、悪性とするには細胞形態学的に不十分/または異型細胞の数が少なく悪性の診断につながらない場合を悪性疑い、明らかに悪性である細胞学的特徴を有するものを悪性と、JLCS-JSCC システムに従い判定した<sup>7,8)</sup> (Table 1)。なお、2019 年 1 月～2021 年 3 月までの JLCS-JSCC システム変更前の ROSE で、鑑別困難と判定された症例は、異型細胞と判定を置き換えて検討に用いた。

### 1. ROSE と FCR の比較

組織診断と比較して、ROSE および FCR で悪性疑い以上と判定した症例に対する感度、特異度、陽性的中率 (positive predictive value : PPV)、陰性的中率 (negative predictive value : NPV) を求めて比較した。

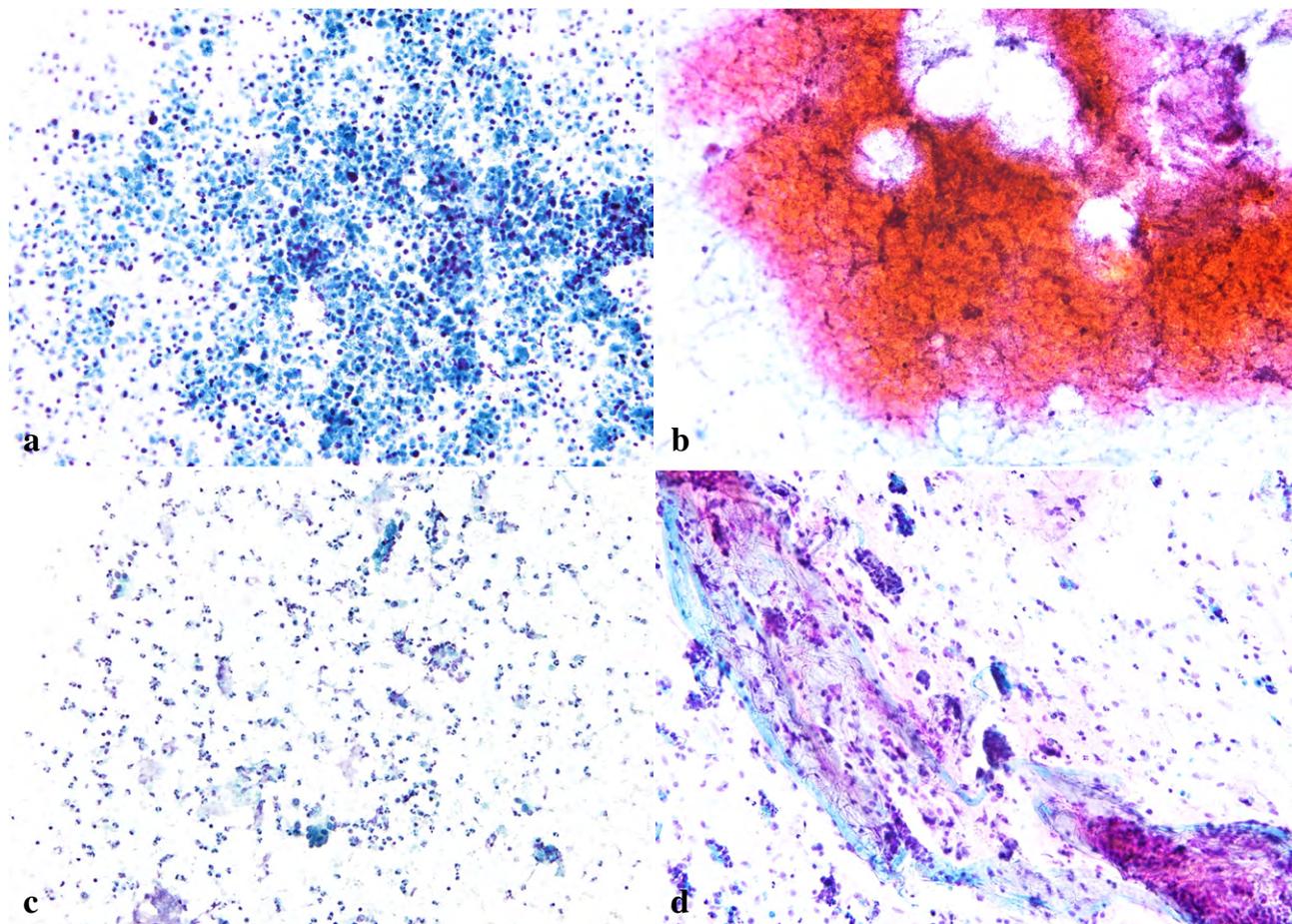


Fig. 1 Classification of the background in ROSE (a-d, Pap. staining,  $\times 20$ ).  
a : Necrotic, b : Bloody, c : inflammatory, d : Mucous.

## 2. 各判定別の悪性危険度

ROSE の各判定カテゴリーで、組織学的に悪性であった悪性の比率を算出し悪性危険度 (risk of malignancy : ROM) とした。

## 3. 異型細胞の細胞形態

ROSE で異型細胞と判定された症例を組織診断から良性群と悪性群に分類し、それぞれの背景と異型細胞の出現パターン、細胞形態について比較した。背景は壊死性、出血性、炎症性、粘液性に分け (Fig. 1), 異型細胞の出現パターンは孤在性、小集塊、集塊に分類し、集塊については配列を調べた (Fig. 2)。細胞形態は大型孤立性細胞の有無と (Fig. 3), 異型細胞の細胞質の所見を化生、粘液性、泡沫状に分類して調べた (Fig. 4)。集塊に関しては、小集塊を 30 細胞未満、集塊を 30 細胞以上で構成されるものとした。大型孤立性細胞は、細胞の大きさが小型成熟リンパ球の 3 倍を超え、孤在性に出現するものと定義した<sup>11)</sup>。

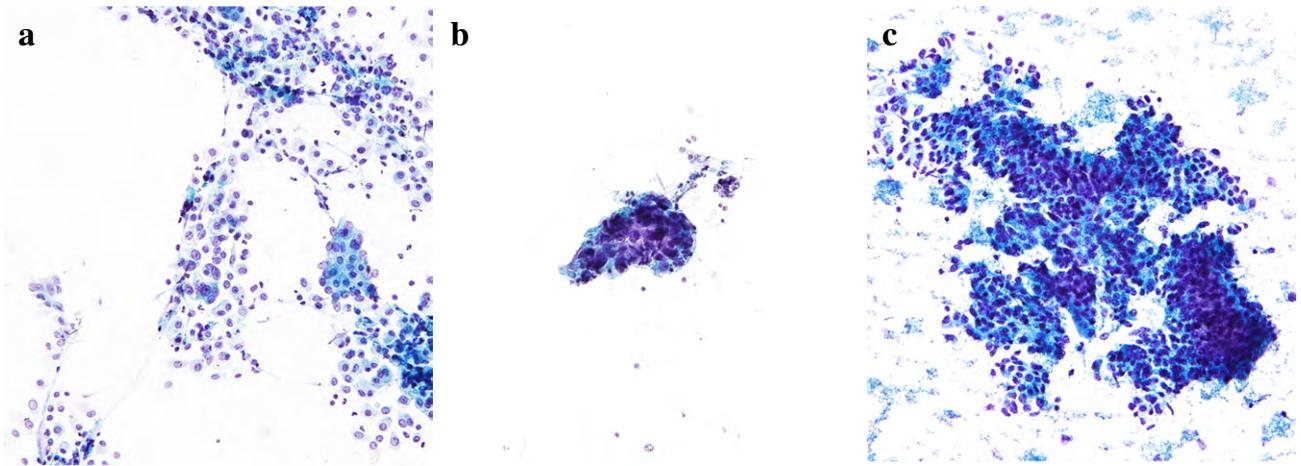
## 4. 異型細胞の悪性群で有意に多かった所見に対する診断精度の再評価

異型細胞の悪性群で、細胞形態から導き出された有意差のあった所見を基に評価を行った。異型細胞の悪性群で、有意に多かった所見を認めた症例を悪性疑いと定義し、悪性疑い以上に対する感度、特異度、PPV、NPV を求め再評価とした。ROSE と再評価の診断精度を比較し、さらに再評価の判定カテゴリーで、異型細胞と悪性疑いの ROM を求めて ROSE と比較した。

## 5. 統計学的解析

統計学的有意差の比較検討は、Fisher's exact test を用いて評価した。統計解析はフリー統計ソフト EZR<sup>12)</sup> を使用し、統計学的評価は P 値が 0.05 未満の場合を有意差ありと判断した。

本研究は宮崎大学医学部附属病院の倫理委員会の承認を得て行われた (承認番号 0-1241)。

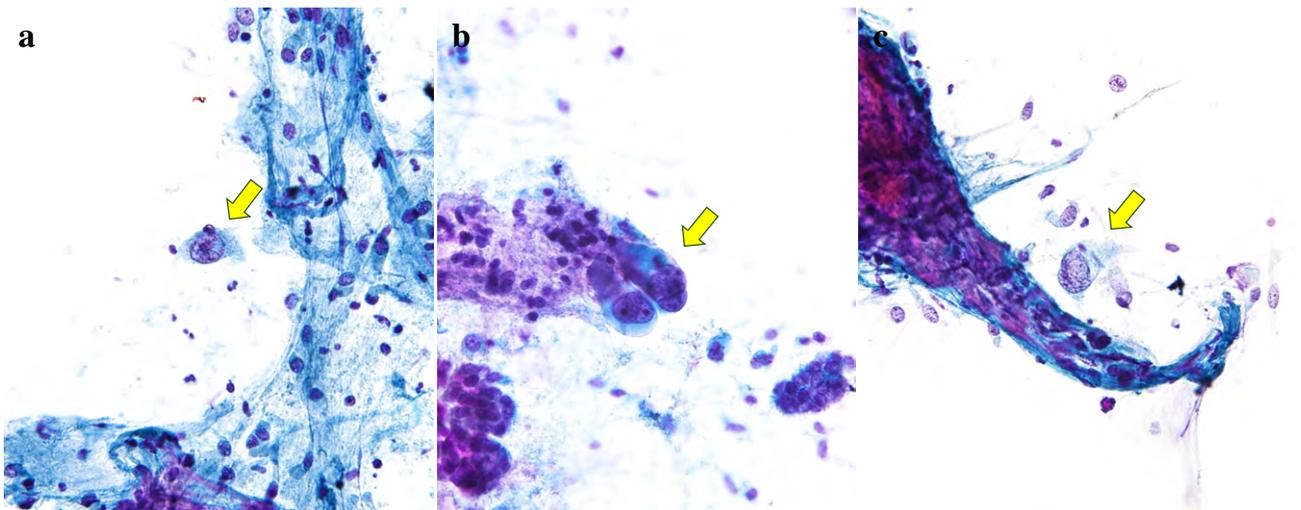


**Fig. 2** Patterns of arrangement of the cells (a-c, Pap. staining,  $\times 20$ ).

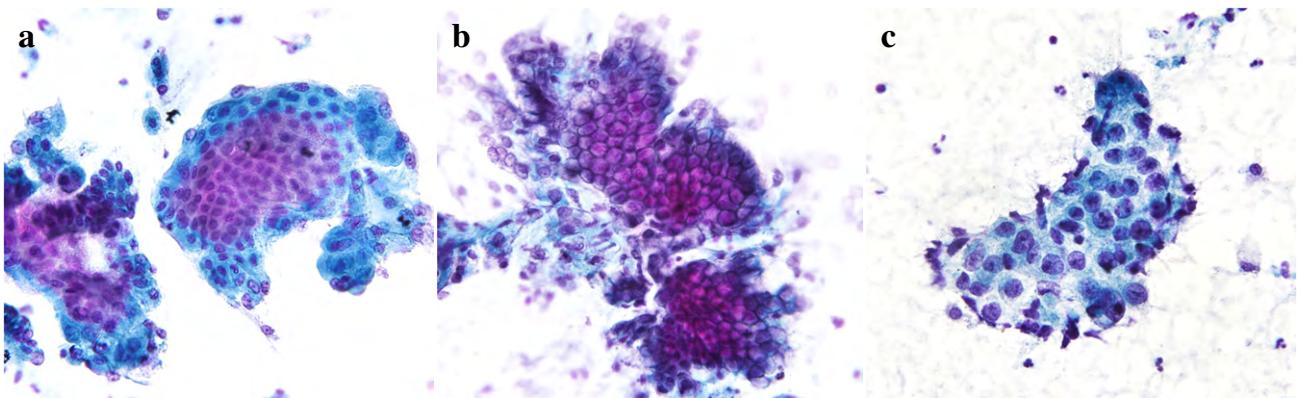
a : Solitary indicates atypical cells without cell adhesion.

b : Microclusters are clumps of atypical cells composed of  $\leq 30$  cells.

c : Clusters are clumps of atypical cells composed of  $\geq 30$  cells.



**Fig. 3** Large solitary cells are isolated atypical cells more than three times the size of small mature lymphocytes and lack cell adhesion (a-c, Pap. staining,  $\times 40$ ).



**Fig. 4** Cytoplasmic properties of atypical cells (a-c, Pap. staining,  $\times 40$ ).

a : Metaplastic cytoplasm, b : Mucoid cytoplasm, c : Foamy cytoplasm.

### III. 結 果

ROSE が施行された症例は平均年齢 68.8 歳, 性別は男性 172 例 (67.7%), 女性 82 例 (32.3%), 喫煙指数の平均は 769.8 であった (Table 2). 細胞採取方法は TBB で 119 例 (46.9%), EBUS-TBNA で 135 例 (53.1%) であり, EBUS-TBNA が TBB よりもやや多かった. また, 採取部位は TBB で末梢が 105 例 (88.2%) と多く, EBUS-TBNA では #4 が 63 回 (46.7%), #7 が 58 回 (43.0%) と同程度であった.

**Table 2** Patient Characteristics

Characteristics	All patients	Total, n (%)
Total, n	254	
Age (years)		
Median (range)	68.8 (14-86)	
Gender, n (%)		
Male	172 (67.7)	
Female	82 (32.3)	
Smoking index		
Median (range)	769.8 (0-2940)	
Site of transbronchial biopsy, n (%)		
Peripheral	105 (88.2)	119 (46.9)
Central	14 (11.8)	
Location of EBUS-TBNA, n (%)		
#2	1 (0.7)	
#4	63 (46.7)	
#7	58 (43.0)	135 (53.1)
#11	5 (3.7)	
Central parenchyma	8 (5.9)	
Final diagnosis, n (%)		
Adenocarcinoma	117 (46.1)	
Squamous cell carcinoma	43 (16.9)	
Small cell carcinoma	29 (11.4)	
Non- small cell carcinoma	5 (2.0)	
LCNEC	4 (1.6)	
Other malignancy	2 (0.8)	
Benign lesion	54 (21.3)	

EBUS-TBNA : endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration, LCNEC : large-cell neuroendocrine carcinoma

組織診断の内訳は腺癌 117 例 (46.1%), 扁平上皮癌 43 例 (16.9%), 小細胞癌 29 例 (11.4%), 非小細胞癌 5 例 (2.0%), 大細胞神経内分泌癌 4 例 (1.6%), その他 2 例 (0.8%) であり, 腺癌が最も多かった.

ROSE は陰性 45 例 (17.7%), 異型細胞 28 例 (11.0%), 悪性疑い 4 例 (1.6%), 悪性 177 例 (69.7%) であった (Table 3). FCR は陰性 43 例 (16.9%), 異型細胞 19 例 (7.5%), 悪性疑い 1 例 (0.4%), 悪性 191 例 (75.2%) であった. ROSE から FCR で悪性と再評価された症例は, 陰性 2 例 (14.3%), 異型細胞 9 例 (64.3%), 悪性疑い 3 例 (21.4%) であった. また, JLCS-JSCC システム変更前の ROSE で報告した陰性は 31 例 (19.5%), 鑑別困難は 19 例 (11.9%) であり, JLCS-JSCC システムで報告した陰性は 14 例 (14.7%), 異型細胞は 9 例 (9.5%) であった. JLCS-JSCC システム変更前の ROSE と JLCS-JSCC システムでの報告において, 大きな差は認めないことから, 報告様式の違いに影響はないものと判断した. ROSE の中で JLCS-JSCC システムによる報告は, 対象 254 例中 69 例 (27.2%) であった.

#### 1. ROSE と FCR の診断精度の比較

ROSE と FCR を比較すると感度はそれぞれ 85.5% と 92.0% (P=0.06) で, 特異度は 81.5% と 87.0% (P=0.60) であり, 差は認めなかった (Table 4). また, PPV と NPV でも有意差は認めなかったが, NPV については ROSE (60.3%) よりも FCR (74.6%) で高い傾向がみられた. ま

**Table 3** Comparison of the results of lung cytology between ROSE and FCR

	ROSE	FCR
Negative for malignancy	45 (17.7%)	43 (16.9%)
Atypical cells	28 (11.0%)	19 (7.5%)
Suspicious for malignancy	4 (1.6%)	1 (0.4%)
Malignancy	177 (69.7%)	191 (75.2%)
Total	254	254

ROSE : rapid on-site cytology evaluation, FCR : final cytology report

**Table 4** Comparison of the diagnostic accuracy between ROSE and FCR

	ROSE (N = 254), %	FCR (N = 254), %	P value (Fisher's exact test)
Sensitivity	85.5	92.0	0.06
Specificity	81.5	87.0	0.60
Positive predictive value	94.5	96.3	0.46
Negative predictive value	60.3	74.6	0.10

ROSE : rapid on-site cytology evaluation, FCR : final cytology report

**Table 5** Comparison of the ROM between ROSE in the current study and previous reports

	ROM of ROSE in this study, %	ROM of the JLCS-JSCC system from a report by Hiroshima et al., % <sup>6)</sup>	ROM of the JLCS-JSCC system from a report by Yoshizawa et al., % <sup>7)</sup>	ROM of the EBUS-FNA from a report by, Layfield et al., % <sup>15)</sup>
Negative for malignancy	24.4	19.3 (14.3-28.2)	17.7 (13.6-27.5)	24
Atypical cells	64.3	45.6 (18.8-62.5)	42.8 (21.1-62.5)	54
Suspicious for malignancy	75.0	74.4 (54.5-90.0)	67.1 (50.0-80.0)	82
Malignancy	94.9	88.1 (77.5-100)	91.4 (80.9-96.8)	87
Number	254	90	167	155

ROM : risk of malignancy, ROSE : rapid on-site cytology evaluation, JLCS : Japan Lung Cancer Society, JSCC : Japanese Society of Clinical Cytology, EBUS-FNA : endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration

**Table 6** Comparison of the cytological findings between "benign" and "malignant" groups in cases with atypical cells

	Cytologic diagnosis		P value (Fisher's exact test)	Total N = 28
	Benign N = 10	Malignant N = 18		
Collection method				
TBB	6 (60%)	14 (78%)	0.40	20 (71%)
EBUS-TBNA	4 (40%)	4 (22%)	0.67	8 (29%)
Background				
Necrotic	1 (10%)	9 (50%)	<0.05	10 (36%)
Bloody	3 (30%)	8 (44%)	0.69	11 (39%)
Inflammatory	6 (60%)	4 (22%)	0.10	10 (36%)
Mucous	1 (10%)	2 (11%)	1.00	3 (11%)
Appearance pattern				
Isolation	3 (30%)	7 (39%)	0.70	10 (36%)
Microclusters	4 (40%)	5 (28%)	0.68	9 (32%)
Clusters	3 (30%)	6 (33%)	1.00	9 (32%)
Sheet-like arrangement	3/3 (100%)			
Honeycomb arrangement		2/6 (33%)		
Papillary arrangement		2/6 (33%)		
Streaming arrangement		2/6 (33%)		
Solitary large cells	1 (10%)	11 (61%)	<0.05	12 (46%)
Properties of the cytoplasm				
Metaplastic cytoplasm	6 (60%)	2 (11%)	<0.05	8 (29%)
Foamy cytoplasm	2 (20%)	5 (28%)	1.00	7 (25%)
Mucoid cytoplasm	0	4 (22%)	0.27	4 (14%)

TBB : transbronchial biopsy, EBUS-TBNA : endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration

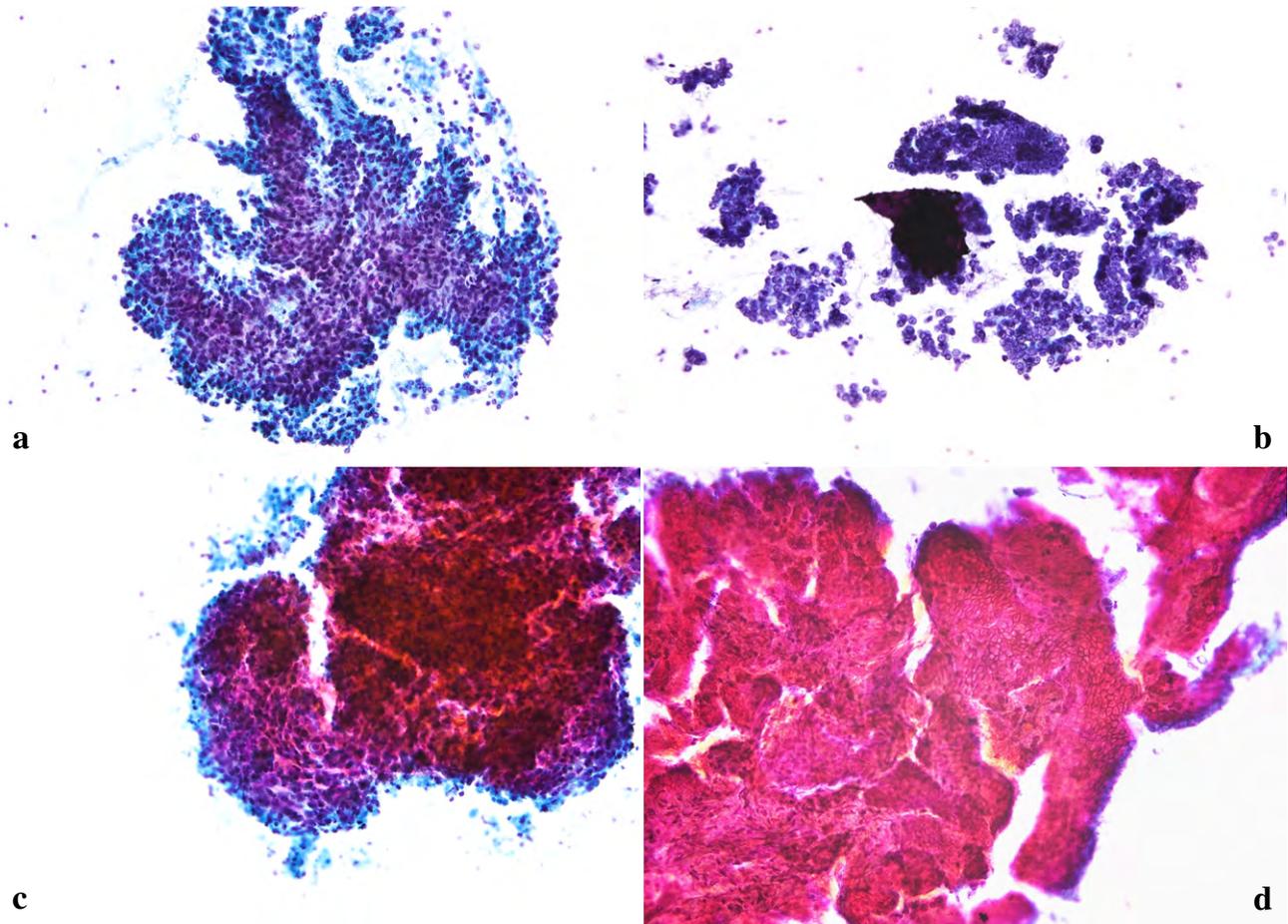
た TBB と EBUS-TBNA を採取方法別に ROSE の診断精度を比較したところ、感度、特異度、PPV、NPV に差を認めなかった。

## 2. 各判定別の悪性危険度

ROSE の各判定カテゴリー別の ROM は、陰性 11/45 (24.4%)、異型細胞 18/28 (64.3%)、悪性疑い 3/4 (75.0%)、悪性 168/177 (94.9%) であり、陰性から悪性になるに従い ROM は上昇していたが、異型細胞と悪性疑いの ROM の差は少なかった (Table 5)。

## 3. 異型細胞の細胞形態

異型細胞 28 例を組織学的に良性群と悪性群に分類すると、良性群 10 例 (36%)、悪性群 18 例 (64%) であり、良性群と悪性群の細胞採取法において、TBB と EBUS-TBNA に差は認めなかった (Table 6)。良性群と悪性群の細胞所見を比較すると、背景は壊死性背景が良性群よりも悪性群で有意に多く、また大型孤立性細胞の出現数も悪性群で有意に多かった。細胞質の所見は、炎症に関連した化生性の細胞質が悪性群よりも良性群で有意に多かった。出現パ



**Fig. 5** Atypical cells appearing in clusters and exhibiting the characteristic arrangements seen in adenocarcinoma and squamous cell carcinoma, with a low cell density, uniformly sized nuclei, and weak nuclear overlapping (a-d : Pap. staining,  $\times 20$ ).  
a, b : Papillary arrangement, c : Streaming arrangement, d : Honeycomb arrangement.

ターンに有意差はなく、集塊の配列は良性でシート状配列だったのに対して、悪性群では集塊密度が低いものの、腺癌と扁平上皮癌に特徴的な乳頭状、流れ様、蜂巢状配列がみられた (Fig. 5).

#### 4. 異型細胞の悪性所見を用いた診断精度の再評価

異型細胞の細胞形態の比較検討から、悪性群に多く認められた壊死背景と大型孤立性細胞出現の2つの所見は、悪性を疑うべき所見として、異型細胞でこれらの所見を認めた場合は悪性疑いと判定しなおして再評価とした。ROSEと再評価の比較において感度、特異度、PPV、NPVに差は認めなかったが、感度はROSE 85.5%から再評価 91.5%と上昇傾向にあり、改善がみられた ( $P=0.08$ ) (Table 7)。診断精度としては、再評価で感度とNPVが改善されたことで癌の検出率は上がり、FCRと同等の診断精度を示した。さらに再評価のROMは、異型細胞 18/28 (64.3%) から 6/14 (42.9%) と低下がみられ、悪性疑いは 3/4 (75.0%) から 15/18 (83.3%) へ上昇した。異型細胞の症例数は減少し、ROMはHiroshimaら<sup>6)</sup>やYoshizawaら<sup>7)</sup>の報告と同程

度に改善された (Table 5)。

## IV. 考 察

われわれの検討において、TBBとEBUS-TBNAにROSEを用いた診断精度は感度 85.5%、特異度 81.5%であり、迅速報告であるROSEの診断精度は高かった。TBBにROSEを用いた診断精度について、Wangら<sup>4)</sup>は感度 90.0%、特異度 89.5%、EBUS-TBNAについてはLiangら<sup>3)</sup>が感度 97.4%、特異度 96.9%と報告し、TBBとEBUS-TBNAそれぞれにROSEを用いた有用性を報告している。われわれの成績は、これまでの報告とほぼ同様であったが<sup>5)</sup>、TBB、EBUS-TBNA単独の成績と比べやや低い傾向にあった。

ROSEの目的は癌細胞採取の有無であり、ROSEの感度とPPVは高い精度で癌の検出は良好であった。しかしNPVについては60.3%とやや低く、陰性と報告した場合に過少評価することがあった。理由としては、細胞採取時のサンプリングエラーと、ROSEで異型細胞と判断していた

**Table 7** Comparison of the diagnostic accuracy and ROM of ROSE before and after re-evaluation

	ROSE (n = 254), %	Re-evaluation (n = 254), %	P value (Fisher's exact test)
Diagnostic accuracy			
Sensitivity	85.5	91.5	0.08
Specificity	81.5	77.8	0.81
Positive predictive value	94.5	93.8	0.83
Negative predictive value	60.3	71.2	0.20
ROM			
Atypical cells	64.3 (18/28)	42.9 (6/14)	0.58
Suspicious for malignancy	75.0 (3/4)	83.3 (15/18)	1.00

ROSE : rapid on-site cytology evaluation, ROM : risk of malignancy

ことが偽陰性の要因であった。ROSE で異型細胞と判定されていたものは、FCR で 9 例 (64.3%) が悪性と再評価されていた。これらの症例は小集塊であった 4 例 (44.4%) と、細胞密度が低く細胞異型も弱い集塊 4 例 (44.4%) が ROSE で過少評価されていたが、FCR では配列不整の所見から悪性と再評価されていた。異型細胞が FCR で悪性と再評価され、NPV が改善されることから異型細胞は、偽陰性要因の一つであった。さらに感度は高く悪性の検出はできていることから、残りの偽陰性の原因としては、採取法によるサンプリングエラーが考えられた。サンプリングエラーについては、偽陰性で最も多い要因の一つとされ、Saad ら<sup>13)</sup>は偽陰性要因の大部分は、解釈上の誤りよりもサンプリングに起因すると述べている。また、Nakajima ら<sup>14)</sup>も 965 個のリンパ節に対する EBUS-TBNA の評価を行い、ROSE は悪性診断には適しているが、陰性とされた場合の即時診断には注意が必要と報告している。これらのことから、ROSE で悪性と報告された場合には高い信頼性があるが、臨床診断と乖離する症例においては、安易に腫瘍細胞陰性と報告するよりも、可能なかぎり追加採取を推奨することで、サンプリングエラーによる偽陰性は減少できるものと考えられた。

偽陰性要因の一つである異型細胞の取り扱いについて、JLCS-JSCC システムでは良性病変のほとんどが陰性または異型細胞に分類されることから、異型細胞を陰性として取り扱っている。しかし、われわれの検討において異型細胞の中には、悪性症例が 64.3% と含まれる割合が高い傾向にあった。また、悪性疑いに含まれる悪性症例は 75.0% であり、異型細胞と悪性疑いで ROM の差は少なかった。Layfield ら<sup>15)</sup>は、異型細胞と悪性疑いの ROM は大幅に異なり (54% 対 82%)、異型細胞の ROM は良性の 2 倍になると報告している。また Hiroshima ら<sup>6)</sup>と Yoshizawa ら<sup>7)</sup>は、異型細胞の ROM をそれぞれ 45.6%、42.8% と示しており、異型細

胞に含まれる悪性症例の割合を半分以下と報告している。これらの結果から、われわれの異型細胞の分類には、悪性疑いまたは悪性にすべき細胞が含まれていることが考えられた。

異型細胞を組織学的に良性群と悪性群に分類して細胞像を詳細に調べると、壊死背景と大型孤立性細胞の所見は悪性群で有意に多い所見であった。壊死と大型孤立性細胞の所見を基に再評価することで、診断精度は最終報告の FCR と同等の診断精度まで改善され、さらに異型細胞に含まれる悪性症例の割合は 64.3% から 42.9% と低下がみられ、改善された。これらのことから、2つの所見は悪性疑いとすべき所見であると考えられた。2つの所見は ROSE でも確認されたが、悪性群で異型細胞とされた理由として、腫瘍細胞の出現が少ないことが考えられた。大型孤立性細胞が少ない症例 8 例 (66.7%)、壊死が多く腫瘍細胞が少ない症例 3 例 (25.0%) は、いずれも標本上の腫瘍細胞が 10 個未満の出現であった。また、壊死と大型孤立性細胞は良性群でも 1 例ずつ確認され、壊死は結核症例で核濃縮細胞を認め、大型孤立性細胞は標本上に一つの細胞のみであり、その後の再検査で腺癌が確認された。一方で、異型細胞群の過大評価の問題があるが、われわれの検討では異型細胞を陰性に含めて評価していることから、偽陽性率は低かった。さらに偽陽性としやすい炎症に伴う反応性変化は、化生細胞として評価され異型細胞に分類されていた。Alsharif ら<sup>16)</sup>は、化生細胞を正しい診断へ導くために、炎症性背景、悪性細胞の欠如、真菌の存在を述べ、われわれは炎症性背景から化生細胞の多くを異型細胞としていた。しかし、化生細胞の中には扁平上皮癌が 2 例含まれ、2 例は強い炎症で細胞質の肥厚と核異型を認めるも、壊死の欠如から異型細胞と分類されていた。また異型細胞には、化生細胞以外にも癌との鑑別を必要とする反応性異型細胞の問題がある。河原<sup>9)</sup>は反応性異型細胞について、過大評価

の原因を、細胞個々の所見よりも構造所見によるものが多くと報告している。異型細胞には集塊で出現する症例も多く、今後は反応性異型細胞の構造異型を含め、偽陽性率についての検討が必要と思われた。

今回の検討で偽陰性の要因は、サンプリングエラーと悪性症例を異型細胞と過小評価していたことにあった。WHO システム<sup>8)</sup>では、ROSE を利用することにより不適正標本を減少させ、診断率の向上に寄与するとされる。また異型細胞については、詳細な所見を検討することで、異型細胞と診断していた症例を悪性疑いにすることが可能ではないかと推察された。今後は、サンプリングエラーを減らすために臨床医とのコミュニケーションおよび信頼性の獲得を重要課題として、異型細胞については、症例数を増やして追加検討していくことが必要と考えられた。

## V. ま と め

TBB と EBUS-TBNA における ROSE の有用性および異型細胞所見について検討を行った。

ROSE と FCR の比較において差は認めず、迅速報告である ROSE の診断精度は良好であった。さらに異型細胞に含まれていた壊死背景と大型孤立性細胞の所見は、診断精度の向上および異型細胞の ROM を低下させることから、悪性疑いとすべき所見であると考えられた。

著者らは開示すべき利益相反はありません。

本論文の主旨は第 61 回日本臨床細胞学会秋期大会にて報告した。

謝辞 本論文の作成に際し、ご指導いただきました当内科学講座 呼吸器・膠原病・感染症・脳神経内科学分野 宮崎泰可先生と小田康晴先生に深謝いたします。

## Abstract

**Objective** : To determine the usefulness of rapid on-site cytology evaluation (ROSE) and perform a detailed evaluation of cases with atypical cells.

**Study Design** : The study was conducted in 254 subjects who underwent ROSE during transbronchial biopsy (TBB) or endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA), with the diagnoses eventually confirmed by histopathology.

The diagnostic accuracy was determined from the concordance rate of histological diagnosis in cases categorized as “suspicious for malignancy” and compared between ROSE and the final cytology report (FCR). The malignancy rate for each ROSE assessment was determined. Next, detailed examination of the findings in cases with atypical cells, including the background, pattern of arrangement of the cells, presence/absence of large solitary cells, and cytoplasmic findings was conducted and compared between the “benign” and “malignant” groups.

Furthermore, the diagnostic accuracy of ROSE was re-evaluated by adding significant findings in cases with atypical cells to the “malignant” group.

**Results** : The diagnostic accuracy of ROSE was high ; however, the malignancy rate associated with the finding of atypical cells tended to be as high as 64.3% (18/28). The atypical cells in the “malignant” group exhibited significant necrosis and large solitary cells, and re-evaluation of ROSE taking these two findings into account enhanced its sensitivity to the same level as that of FCR and reduced the malignancy rate to 42.9% (6/14) for atypical cells.

**Conclusion** : The diagnostic accuracy of ROSE was similar to that of FCR. Presence of a necrotic background and large solitary cells could improve the diagnostic accuracy in cases with atypical cells.

## 文 献

- Shikano, K., Ishiwata, T., Saegusa, F., et al. Feasibility and accuracy of rapid on-site evaluation of touch imprint cytology during transbronchial biopsy. *J Thorac Dis* 2020 ; 12 : 3057-3064.
- Botticella, M. A., De Summa, S., Cisternino, L., et al. The role of rapid on site evaluation on touch imprint cytology and brushing during conventional bronchoscopy. *Diagn Cytopathol* 2021 ; 49 : 832-837.
- Liang, L., Duan, H., Zhu, H., et al. Value of transbronchial needle aspiration combined with a rapid on-site evaluation of cytology in the diagnosis of pulmonary lesions. *Front Med* 2022 ; <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.922239>
- Wang, J., Zhao, Y., Chen, Q., et al. Diagnostic value of rapid on-site evaluation during transbronchial biopsy for peripheral lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2019 ; 19 : 501-505.
- 金井一修, 赤松弘朗, 田中彩加・ほか. 気管支鏡検査における迅速細胞診 (ROSE) の精度管理に関する検討. *気管支学* 2016 ; 38 : 490-493.
- Hiroshima, K., Yoshizawa, A., Takenaka, A., et al. Cytology reporting system for lung cancer from the 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.
- Yoshizawa, A., Hiroshima, K., Takenaka, A., et al. Cytology Reporting System for Lung Cancer Society and Japanese Society of Clinical Cytology : An Extensive Study Containing More Benign Lesions. *Acta Cytol* 2022 ; 66 : 124-133.
- Schmitt, F. C., Bubendorf, F., Canberk, S., et al. The World Health Organization Reporting System for Lung Cytology. *Acta Cytol* 2023 ; 67 : 80-91.
- 河原邦光. 細胞診の新報告様式～atypical cells～. *肺癌* 2022 ; 62 : 943-945.
- 日本臨床細胞学会, 編. 細胞診ガイドライン 4. 呼吸器・胸腺・体腔液・リンパ節. 金原出版, 東京, 2015, 200-202.
- Kakinuma, H., Mikami, T., Iwabuchi, K., et al. Diagnostic findings of bronchial brush cytology for pulmonary large cell neuro-

- endocrine carcinomas : comparison with poorly differentiated adenocarcinomas, squamous cell carcinomas, and small cell carcinomas. *Cancer Cytopathol* 2003 ; 99 : 247-254.
- 12) Kanda, Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. *Bone Marrow Transplant* 2013 ; 45 : 452-458.
- 13) Saad, R. S., Silverman, J. F. Respiratory cytology : differential diagnosis and pitfalls. *Diagn Cytopathol* 2010 ; 38 : 297-307.
- 14) Nakajima, T, Yasufuku, K., Saegusa, F., et al. Rapid on-Site cytologic evaluation during endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for nodal staging in patients with lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2013 ; 95 : 1695-1699.
- 15) Layfield, L. J., Dodd, L., Witt, B. Malignancy risk for the categories : Non-diagnostic, benign, atypical, suspicious, and malignant used in the categorization of endobronchial ultrasound guided-fine needle aspirates of pulmonary nodules. *Diagn Cytopathol* 2015 ; 43 : 892-896.
- 16) Alsharif, M., Andrade, R. S., Groth, S. S., et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial fine-needle aspiration : the University of Minnesota experience, with emphasis on usefulness, adequacy assessment, and diagnostic difficulties. *Am J Clin Pathol* 2008 ; 130 : 434-443.
-

## 原 著

URO17<sup>®</sup> bladder cancer test を用いた尿路上皮癌の検出について

## ——オートスミア標本での検討——

川崎 隆<sup>1,2)</sup> 北澤 綾<sup>1)</sup> 齋藤美沙紀<sup>1)</sup> 弦巻 順子<sup>1)</sup>  
 佐藤 由美<sup>1)</sup> 木下 律子<sup>1)</sup> 西村 広栄<sup>1)</sup> 桜井 友子<sup>1)</sup>  
 三尾 圭司<sup>2)</sup> 西田 浩彰<sup>2)</sup> 渡邊 玄<sup>2)</sup>  
 新潟県立がんセンター新潟病院病理部<sup>1)</sup>, 同 病理診断科<sup>2)</sup>

目的：The URO17<sup>®</sup> bladder cancer test (URO17 test) は、免疫染色で尿中の keratin 17 (K17) 陽性の尿路上皮癌細胞を検出する新しい検査法である。今回、尿細胞診と URO17 test の精度の比較を行った。

方法：自然尿細胞診が行われ、1年以内に臨床・病理学的に良悪が確定した176例を対象とした。塗抹標本はオートスミア法で作製し、マウス抗ヒトK17抗体であるURO17<sup>®</sup>抗体を持って免疫染色を行った。細胞質に強陽性の細胞20個以上をURO17 test陽性と判定した。

成績：悪性101例中98例が尿路上皮癌(UC)であった。UCの検出感度、特異度は、尿細胞診が63.3%、82.1%、URO17 testは83.3%、76.9%であった。UC細胞の出現数、UCのK17低発現や反応性尿路上皮のK17発現がURO17 testの精度に影響した。低異型度UCの検出については、URO17 testの感度は77.8%と尿細胞診の33.3%を上回る結果であった。

結論：URO17 testは、既存の設備を利用して行える検査法であるが、液状化細胞診の手法でより高い精度が得られる可能性がある。

**Key words** : Auto-smear urinary cytology specimen, URO17<sup>®</sup> bladder cancer test, Keratin 17, Urothelial carcinoma, The 2015 Japan Reporting System for Urinary Cytology

## I. はじめに

Keratin 17 または cytokeratin 17 (K17) は、細胞骨格を

Cytological auto-smear preparation for the URO17<sup>®</sup> bladder cancer test and detection of urothelial carcinoma

Takashi KAWASAKI<sup>1,2)</sup>, M. D., Aya KITAZAWA<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Misaki SAITO<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Junko TSURUMAKI<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Yumi SATO<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Noriko KINOSHITA<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Koei NISHIMURA<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Tomoko SAKURAI<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Keiji MIO<sup>2)</sup>, M. D., Hiroaki NISHIDA<sup>2)</sup>, M. D., Gen WATANABE<sup>2)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Department of Pathology, <sup>2)</sup>Department of Diagnostic Pathology, Niigata Cancer Center Hospital

論文別刷請求先 〒951-8566 新潟市中央区川岸町2の15の3 新潟県立がんセンター新潟病院病理部 川崎 隆

2023年12月19日受付

2024年5月21日受理

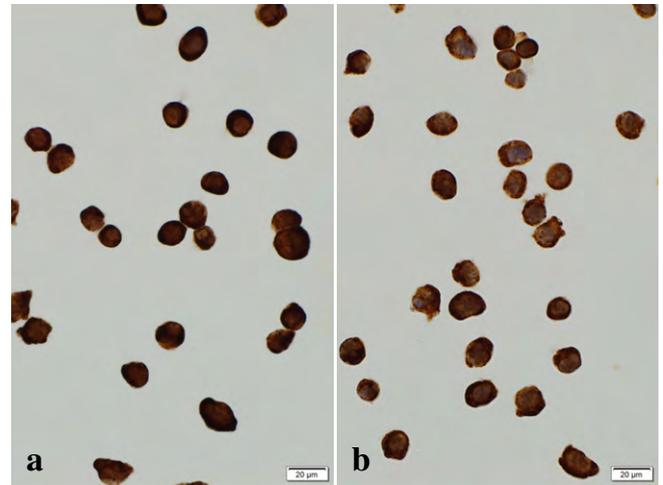
構成するフィラメントのうち、type I 酸性中間径フィラメントに分類されるタンパク質である<sup>1)</sup>。K17は胚子期に外胚葉にある毛髪、皮膚腺、歯や表皮の前駆細胞に発現し形態形成に関わり<sup>1,2)</sup>、生後は重層上皮の基底細胞や外分泌腺の筋上皮細胞、毛包細胞に発現する<sup>3)</sup>。K17の働きの一つとしてCDKインヒビターであるp27の分解と細胞周期の促進があり、癌の発生や進行に関与すると考えられている<sup>4)</sup>。悪性腫瘍におけるK17発現は、頭頸部領域の扁平上皮癌、乳癌、胃癌、胆嚢癌、膵癌、子宮頸癌、子宮体癌、卵巣癌などにみられ、いずれも予後不良因子となっている<sup>1)</sup>。頭頸部<sup>5)</sup>や子宮頸部<sup>6)</sup>の扁平上皮癌、特にその前癌病変では、K17発現の亢進があることから免疫組織化学染色(免疫染色)での確認が病理診断に有用である。

K17は正常尿路上皮の場合基底細胞に局在するが<sup>3,7,8)</sup>、膀胱癌では全層に発現を認めることが多く<sup>7,8)</sup>、悪性度との関



**Fig. 1** URO17<sup>®</sup> bladder cancer kit.

This kit contains 1 vial of URO17<sup>®</sup> antibodies and 5 control slides. Each slide contains one positive and one negative control cell line. The term URO17<sup>™</sup> has been changed to URO17<sup>®</sup>.



**Fig. 2** Immunostaining of keratin 17 in the control slide of the URO17 test.

Strong cytoplasmic staining (2+ intensity) is observed with each URO17<sup>®</sup> antibody dilution.

a : 1 : 31 dilution ; b : 1 : 200 dilution (×40 each)

連が示唆されている<sup>8,9)</sup>。膀胱癌のK17の発現は、正常尿路上皮の2.5~8倍高く、癌腫の中でその差が最も大きくなっている<sup>7)</sup>。このような膀胱癌の特性を生かして免疫染色でK17陽性の尿路上皮癌細胞を検出するURO17<sup>®</sup> bladder cancer test (URO17 test) (KDX Diagnostics Inc., Los Gatos, CA)がある。米国では、2019年以降 Laboratory developed testとして使用されており、尿細胞診に代わる検査法として注目されている<sup>10)</sup>。これまでの報告では、尿路上皮癌(UC, urothelial carcinoma)の検出感度、特異度ともに90%以上で、低異型度尿路上皮癌(LGUC, low-grade urothelial carcinoma)にも高い陽性率を示している<sup>7,11,12)</sup>。UCの検査では、特異度の高い尿細胞診が一般的であるが、感度は30~70%で特にLGUCで低下することが知られている<sup>13)</sup>。今回、国内で未発売のURO17 testを使用する機会を得たので、使用経験と尿細胞診との比較検討について報告する。

## II. 方 法

2020年6月~2023年2月に当院泌尿器科で尿細胞診を行い臨床的、病理組織学的に良悪が確定した176例を対象とした。細胞診判定の有効期間は1年とした<sup>14)</sup>。自然尿検体からオートスメア法による遠心直接塗抹標本を2枚作製し、1枚はPapanicolaou染色用、もう1枚はURO17 test用とした。また、細胞診判定は、泌尿器細胞診報告様式2015<sup>15)</sup>に基づいて行った。

URO17 testは、マウス抗ヒトK17抗体であるURO17<sup>®</sup>抗体(K17抗体)とコントロールスライド5枚から構成され

**Table 1** Summary of URO17<sup>®</sup> antibody dilutions and cell preservation solution

	URO17 <sup>®</sup> antibody			
	1 : 31		1 : 200	
	New	F/u	New	F/u
2% PEG/50% EtOH	92	25	85*	5
PreservCyt	ND	ND	15	8

Fifty-four cases consisting of 50 new cases and 4 follow-up cases overlapped in each dilution ; \*URO17<sup>®</sup> antibody dilution, 1 : 100 in 8 cases.

るキットである (Fig. 1)。コントロールスライドには、陰性と陽性コントロール用の細胞が塗抹されている。免疫染色は添付のプロトコルを一部変更して行った。抗体の推奨希釈倍率1 : 31は細胞質が濃く染まるため、希釈倍率1 : 100と1 : 200を試し、いずれも染色強度が保たれていることから1 : 200での検討も行った (Fig. 2, Table 1)。染色の判定は、プロトコルに従い細胞質に強く染色される細胞を(2+)とした (Fig. 2)。また、細胞質に弱く染色される細胞は(1+)、染色されない細胞は0とした。URO17 testの判定はプロトコルでは、(2+)の細胞5個以上 : 陽性、1~4個 : 境界域、0個 : 陰性だが、20個以上を陽性とする報告<sup>7,11)</sup>もあることから、(2+)の細胞20個以上 : 陽性、1~19個 : 境界域、0個 : 陰性としての検討も行った。以下URO17 [5] (カットオフ値5個)、URO17 [20] (カットオフ値20個)と記載する。判定は著者が行ったが、観察者間での判定の一致性について一部の標本を用いて検討を行った。

**Table 2** Patient characteristics

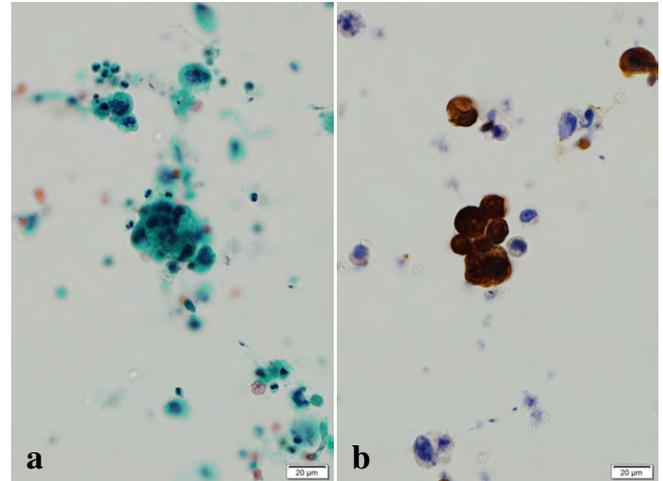
Age at urinary cytology, mean (median)	72 (74)
Sex, No. (%)	
Male	135 (76.7)
Female	41 (23.3)
Clinical indication, No. (%)	
Bladder cancer	62 (35.2)
Hematuria	48 (27.3)
Follow-up for recurrence	34 (19.3)
Upper urinary tract tumor	16 (9.1)
Others	16 (9.1)
Final diagnosis of tumors, No. (%)	
HGUC	64 (63.4)
LGUC	18 (17.8)
Unclassified*	16 (15.8)
Others**	3 (3)

\*Unclassified : clinically positive for urothelial carcinoma without histological diagnosis ; \*\*Others : namely, 1 case each of prostate cancer, small cell carcinoma, and malignant lymphoma.

自然尿の処理は以下の工程①～④で行った。①尿を 50 ml の遠沈管に入れ 2000 rpm, 3 分遠心し, 上清を除去。②沈渣に自家製サコマノ液 (50%エタノール, 2%ポリエチレングリコール) (サコマノ液), または Thin Prep® Pap Test PreservCyt® Solution (PreservCyt) (Hologic, Inc, Marlborough, MA) を 15 ml 加え混和し 30 分静置 (Table 1)。③チャンバーホルダーを 2 つ用意し, それぞれ濾紙を使用しないでコーティングスライドガラス (マスコートスライドガラスピンク 20) (Matsunami Glass Ind., Ltd., Osaka, Japan) をセット。チャンバーに混和した液を 6 ml ずつ分注し, Cyto-Tek® 2500 (Sakura Finetek Japan, Tokyo, Japan) で, 1500 rpm, 5 分遠心塗抹。混和した液の残りは染色が終了するまで室温で保管。④塗抹されたスライドガラスは, 自然乾燥後 95%エタノールで 30 分固定。

Papanicolaou 染色は従来法で行った。免疫染色は, 自動免疫染色装置 BOND-III (Leica Biosystems, Nussloch, Germany) を用いて①～⑤のように行った。①内在性ペルオキシダーゼ不活化, ②K17 抗体を 10 分反応, ③ウサギ抗マウス抗体と抗ウサギ Poly-HRP 抗体を 4 分反応, ④Mixed DAB refine を 10 分反応, ⑤ヘマトキシリン染色。その後脱水・透徹後封入し観察した。①, ③～⑤は, BOND Polymer Refine detection (Catalog No : DS9800, Leica Biosystems) で行った。

UC の検出感度・特異度は, 臨床的, 病理組織学的診断を最終診断として, 尿細胞診は悪性と悪性疑いを真陽性, 陰性を真陰性, URO17 test は陽性を真陽性, 境界域と陰性を真陰性として算出した。また, 尿路結石症については,



**Fig. 3** Cytological features and keratin 17 staining of urothelial carcinoma cells.

Many high-grade urothelial carcinoma cells showed strong staining (2+ intensity) in the URO17 test.

a : Papanicolaou staining ; b : K17 immunostaining (1 : 200 dilution) (×40 each)

尿中出现細胞の K17 発現の有無を検討した。UC 症例では, 尿細胞診後に行われた経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT, transurethral resection of bladder tumor) の組織材料 (ホルマリン固定パラフィン包埋切片) を用いて UC の K17 発現を検討した。免疫染色は脱パラフィンと抗原賦活化 (pH9) を行った後, CK17 抗体 (clone E3, Dako, Santa Clara, CA) を希釈倍率 1 : 100 として前出の K17 抗体と同様の方法で免疫染色を行った。組織染色用の K17 抗体が十分量確保できないため CK17 抗体を用いたが, 事前に行った 6 例における UC 組織内発現率 (組織内 K17) の比較では両者に大きな違いはなかった。組織内 K17 は, 50%以上 (≥50), 10%以上 50%未満 (10~50), 10%未満 (<10) に分けて評価した。

### III. 結 果

#### 1. 対象の内訳

対象となった 176 例 (全 176 例) の男女比は 135 : 41 で, 平均年齢 72.0 歳 (中央値 74 歳) であった (Table 2)。142 例は UC の既往歴がない新規受診 (新 142 例) で, 主訴は膀胱腫瘍 (または疑い) が 62 例, 血尿 48 例 (肉眼的 31 例, 顕微鏡的 17 例), 上部尿路腫瘍 (または疑い) が 16 例, 水腎症 4 例, 尿中異型細胞 3 例, 尿細胞診異常 3 例, その他 6 例であった。当院は完全紹介制であるため主訴が膀胱腫瘍や上部尿路腫瘍となることが多くなっている。残りの 34 例は UC の治療後経過観察中 (既 34 例) で, 治療の内訳は TUR-BT が 17 例, TUR-BT とウシ型弱毒結核菌

**Table 3** Summary of the results of urinary cytology and the URO17 test

Urinary cytology Diagnosis	Total	URO17 [5]			URO17 [20]			Clinicopathological diagnosis	
		(+)	(-)*	NS	(+)	(-)*	NS	UC (+)	UC (-)
Total (N)	176	125	49	2	98	76	2	98	78
Malignant	55	50	4	1	47	7	1	50	5
Suspicious	14	13	1	0	12	2	0	12	2
Atypical	29	24	4	1	20	8	1	22	7
Negative	78	38	40	0	19	59	0	14	64

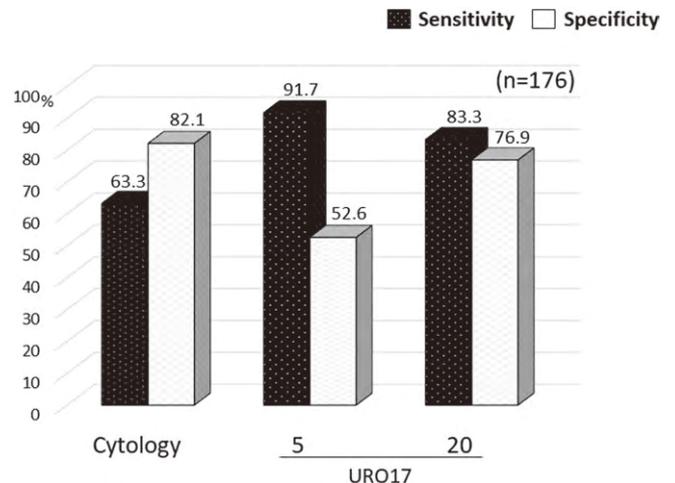
URO17 [5] : A cutoff value of  $\geq 5$  strongly stained cells ; URO17 [20] : A cutoff value of  $\geq 20$  strongly stained cells.

\* (-) : negative or equivocal

(BCG, bacille de Calmette et Guérin) 療法 11 例, 腎尿管全摘 4 例, 腎盂尿管全摘+TURBT 1 例, 膀胱全摘+回腸導管 1 例であった. 176 例の臨床・病理学的な最終診断は, 悪性 101 例, 良性 75 例であった. 悪性は高異型度尿路上皮癌 (HGUC, high-grade urothelial carcinoma) が 64 例, LGUC 18 例, 異型度未確定 16 例で, 前立腺癌, 小細胞癌, 悪性リンパ腫が各 1 例であった. 小細胞癌と悪性リンパ腫は尿細胞診で組織型の推定は可能であった. また, 良性では, 10 例に尿路結石症を認めた.

## 2. URO17 test の結果

Fig. 3 は, HGUC 症例の尿細胞診 (a) と URO17 test (b) の細胞像で, K17 に (2+) となる細胞を多数認めた. 全 176 例の尿細胞診の結果は, 悪性 55 例, 悪性疑い 14 例, 異型細胞 29 例, 陰性 78 例であった (Table 3). URO17 test の判定は, URO17 [5] が, 陽性 125 例, 境界域 26 例, 陰性 23 例, 非特異的反応 (NS) 2 例で, URO17 [20] は, 陽性 98 例, 境界域 53 例で, 陰性 23 例, NS 2 例であった. NS は 2 例ともにシュウ酸アンモニウムによる溶血操作が不十分な塗抹標本であった. UC 検出感度・特異度は, 尿細胞診が 63.3%, 82.1% で, URO17 [5] は, 91.7%, 52.6%, URO17 [20] は, 83.3%, 76.9% であった (Fig. 4). 新 142 例の細胞診は, 悪性 47 例, 悪性疑い 13 例, 異型細胞 25 例, 陰性 57 例であった. URO17 [5] は, 陽性 104 例, 境界域 19 例, 陰性 18 例, NS 1 例, URO17 [20] は, 陽性 83 例, 境界域 40 例, 陰性 18 例, NS 1 例であった. UC 検出感度・特異度は, 尿細胞診が 64.0%, 82.1% で, URO17 [5] は, 91.8%, 53.6%, URO17 [20] は, 82.4%, 76.8% であった (Fig. 5). 既 34 例の細胞診は, 悪性 8 例, 悪性疑い 1 例, 異型細胞 4 例, 陰性 21 例であった. URO17 [5] は, 陽性 21 例, 境界域 7 例, 陰性 5 例, NS 1 例, URO17 [20] は, 陽性 15 例, 境界域 13 例, 陰性 5 例, NS 1 例であった. UC 検出感度・特異度は, 尿細胞診が 58.3%, 81.8% で, URO17 [5] は 90.9%, 50.0%, URO17 [20] は 90.9%, 77.3% であった (Fig. 5). 尿路結石症の 10 例はいずれも新規受診であった. 尿細胞診は, 異型細胞 2 例, 陰



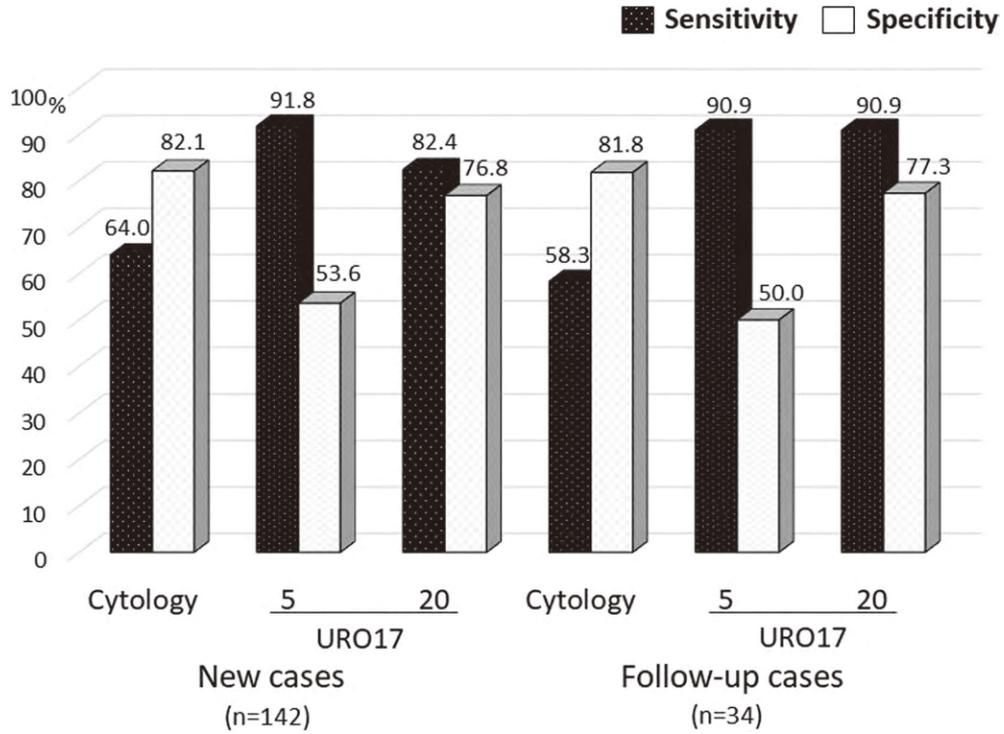
**Fig. 4** Comparative accuracy between urinary cytology and the URO17 test for urothelial carcinoma screening. 5 : A cutoff value of  $\geq 5$  strongly stained cells ; 20 : A cutoff value of  $\geq 20$  strongly stained cells

性 8 例で, URO17 [5] は陽性 5 例, 境界域 3 例, 陰性 2 例, URO17 [20] は陽性 3 例, 境界域 5 例, 陰性 2 例であった. Fig. 6 は尿管結石症の症例で, 尿中に変性した尿路上皮細胞を認め, K17 に (2+) となる細胞を多数認める.

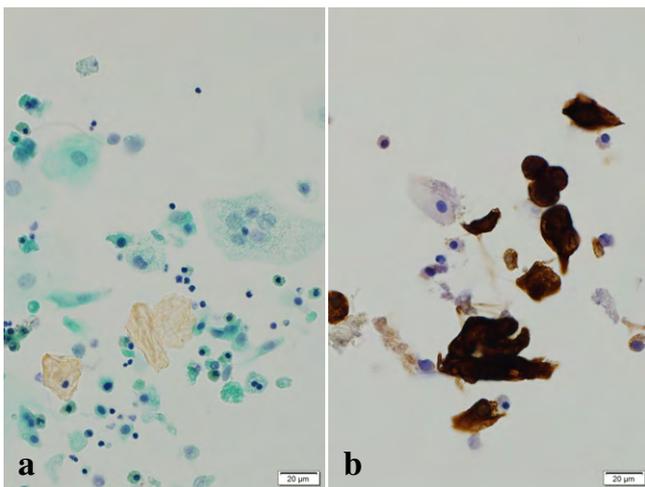
URO17 [5] の特異度は, 全 176 例, 新 142 例, 既 34 例のいずれも 50% 台と低いため, 以下の検討は URO17 [20] のみで行った.

## 3. UC の検出感度・特異度に影響する因子

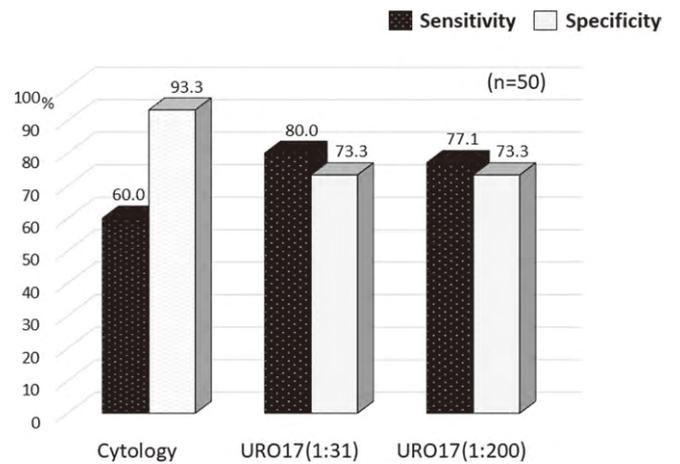
K17 抗体の希釈倍率 1 : 31 と 1 : 200 について UC 検出感度・特異度の比較を行った. サコマノ液で細胞の処理を行った新規の 50 例では, 塗抹標本を 1 枚多く作製し, 両方の希釈倍率で染色を行った (Table 1). この 50 例における UC の検出感度・特異度は, 尿細胞診が 60%, 93.3% で, URO17 [20] の 1 : 31 希釈が 80.0%, 73.3%, 1 : 200 希釈が 77.1%, 73.3% であった (Fig. 7). サコマノ液で細胞の処理を行った残りの新規症例の内訳は, 1 : 31 希釈が 42 例, 1 : 100 希釈が 8 例, 1 : 200 希釈が 27 例であった. 1 :



**Fig. 5** Sensitivity and specificity of the URO17 test in new and follow-up cases.  
 5 : A cutoff value of  $\geq 5$  strongly stained cells : 20 : A cutoff value of  $\geq 20$  strongly stained cells



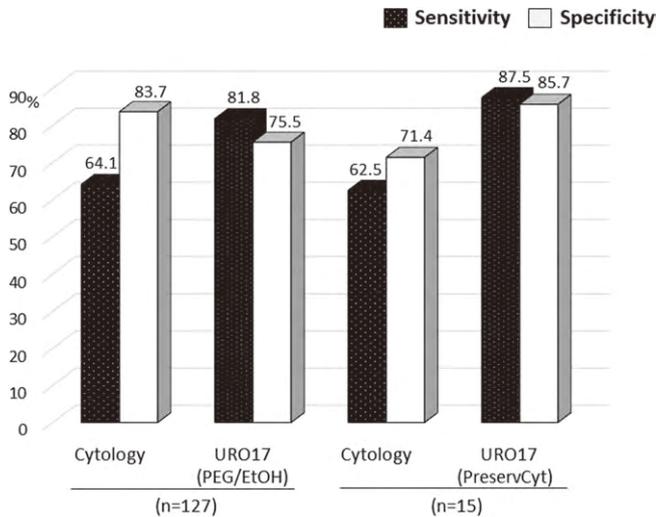
**Fig. 6** Keratin 17 expression in a case of ureteral stone.  
 Many detached degenerative cells showed strong staining (2+ intensity) in the URO17 test.  
 a : Papanicolaou staining ; b : K17 immunostaining (1 : 31 dilution) ( $\times 40$  each)



**Fig. 7** Sensitivity and specificity of the URO17 test using 2 different K17 antibody dilutions with a cutoff value of  $\geq 20$  strongly stained cells.

31 希釈 42 例の UC 検出感度・特異度は、尿細胞診が 50.0%、65.0%で、URO17 [20] が 71.4%、75.0%であった。1:100 と 1:200 希釈の計 35 例の UC 検出感度・特異度は、尿細胞診 85.7%、100%、URO17 [20] は 100%、78.6%であった。前者は検討初期、後者は検討中期の結果で、尿細胞診の精度も異なっていた。

細胞処理液は新 142 例中 127 例がサコマノ液、15 例が PreservCyt を用いており、両者の比較を行った。UC 検出



**Fig. 8** Sensitivity and specificity of the URO17 test using 2 different cell preservation solutions with a cutoff value of  $\geq 20$  strongly stained cells.  
PEG/EtOH: 2% polyethylene glycol and 50% ethanol.

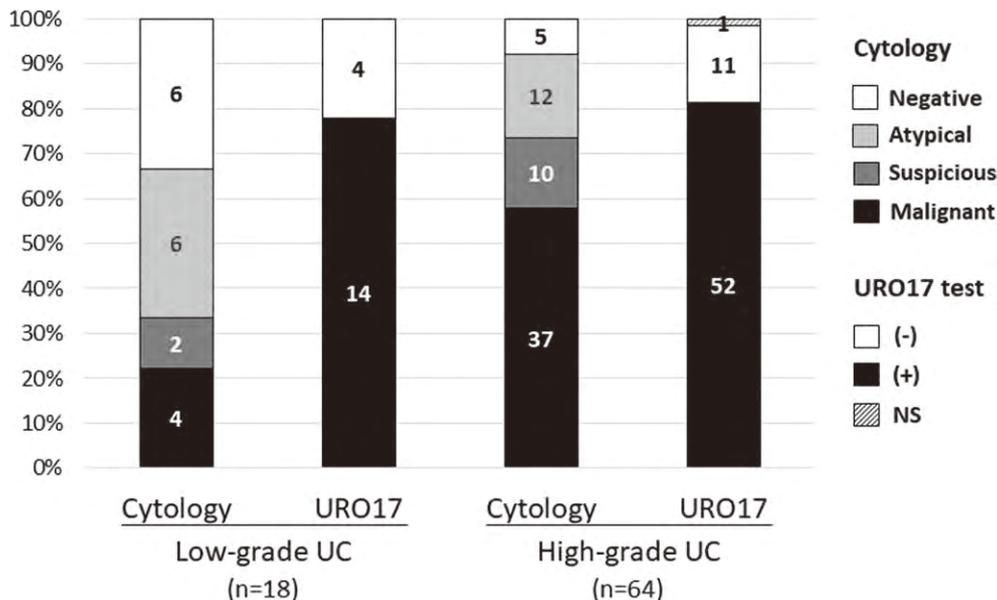
感度・特異度は、サコマノ液は尿細胞診が 64.1%、83.7%で、URO17 [20] が 81.8%、75.5%であった (Fig. 8).

PreservCyt は尿細胞診が 62.5%、71.4%で、URO17 [20] が 87.5%、85.7%であった。PreservCyt は症例数が少ないが、尿細胞診と比較して検出感度だけでなく、特異度も高い結果であった。

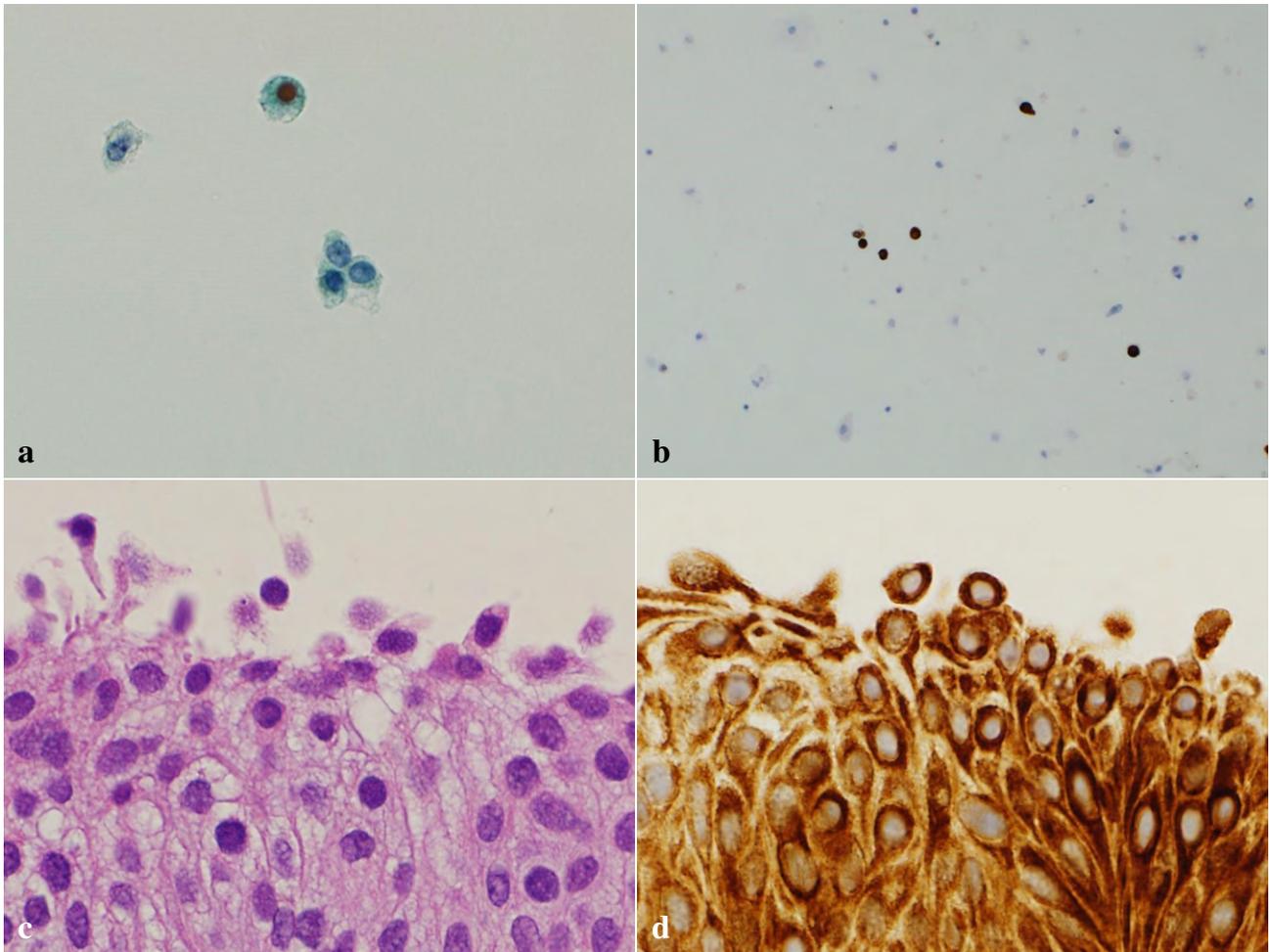
#### 4. LGUC の検出について

全 176 例で UC と診断されたのは 98 例で、組織学的に異型度が確定したのは 82 例であった。LGUC の 18 例では、6 例 (33.3%) が尿細胞診で悪性または悪性疑いで、URO17 [20] は陽性 14 例 (77.8%) であった (Fig. 9)。HGUC の 64 例では、47 例 (73.4%) が尿細胞診で悪性または悪性疑いで、URO17 [20] は陽性 52 例 (82.5%) であった。

URO17 [20] 陽性の LGUC 14 例における組織内 K17 は、 $\geq 50$  が 6 例 (42.9%)、10~50 が 6 例 (42.9%)、 $< 10$  が 2 例 (14.2%) で、8 例は尿細胞診が異型細胞または陰性であった (Fig. 10)。同様に境界域の LGUC 4 例では、 $\geq 50$  が 3 例 (75.0%)、 $< 10$  が 1 例 (25.0%) であり、尿細胞診はいずれも異型細胞または陰性で UC 細胞と考えられる細胞は少数であった (Fig. 11)。URO17 [20] 陽性の HGUC 52 例における組織内 K17 は、 $\geq 50$  が 23 例 (44.2%)、10~50 が 26 例 (50.0%)、 $< 10$  が 3 例 (5.8%) で、9 例は尿細胞診が異型細胞または陰性であった。同様に境界域の HGUC 11 例では、 $\geq 50$  が 1 例 (9.1%)、10~50 が 6 例 (54.5%)、 $< 10$  が 4 例 (36.4%) であった。このうち 6 例は UC 細胞少数で 1 例が  $< 10$ 、5 例は UC 細胞多数で 3 例が  $< 10$  であっ



**Fig. 9** Comparison of urinary cytology and the URO17 test for detecting low- and high-grade urothelial carcinoma with a cutoff value of  $\geq 20$  strongly stained cells.  
NS: non-specific staining.



**Fig. 10** A case of low-grade urothelial carcinoma with numerous keratin 17-expressing cells.

A number of cells cytologically diagnosed as “Negative” showed strong keratin 17 expression, and tissue immunohistochemistry also showed a high expression rate of keratin 17.

a : Papanicolaou staining ( $\times 40$ ) ; b : K17 immunostaining (1 : 200 dilution) ( $\times 10$ ) ; c : H & E staining ( $\times 40$ ) ; d : CK17 immunostaining of tumor tissue ( $\times 40$ )

た (Fig. 12). URO17 test は尿細胞診で異型細胞または陰性の 17 例において UC を検出できたが, 出現細胞少数の 10 例や K17 低発現の HGUC 3 例は境界域の判定であった。

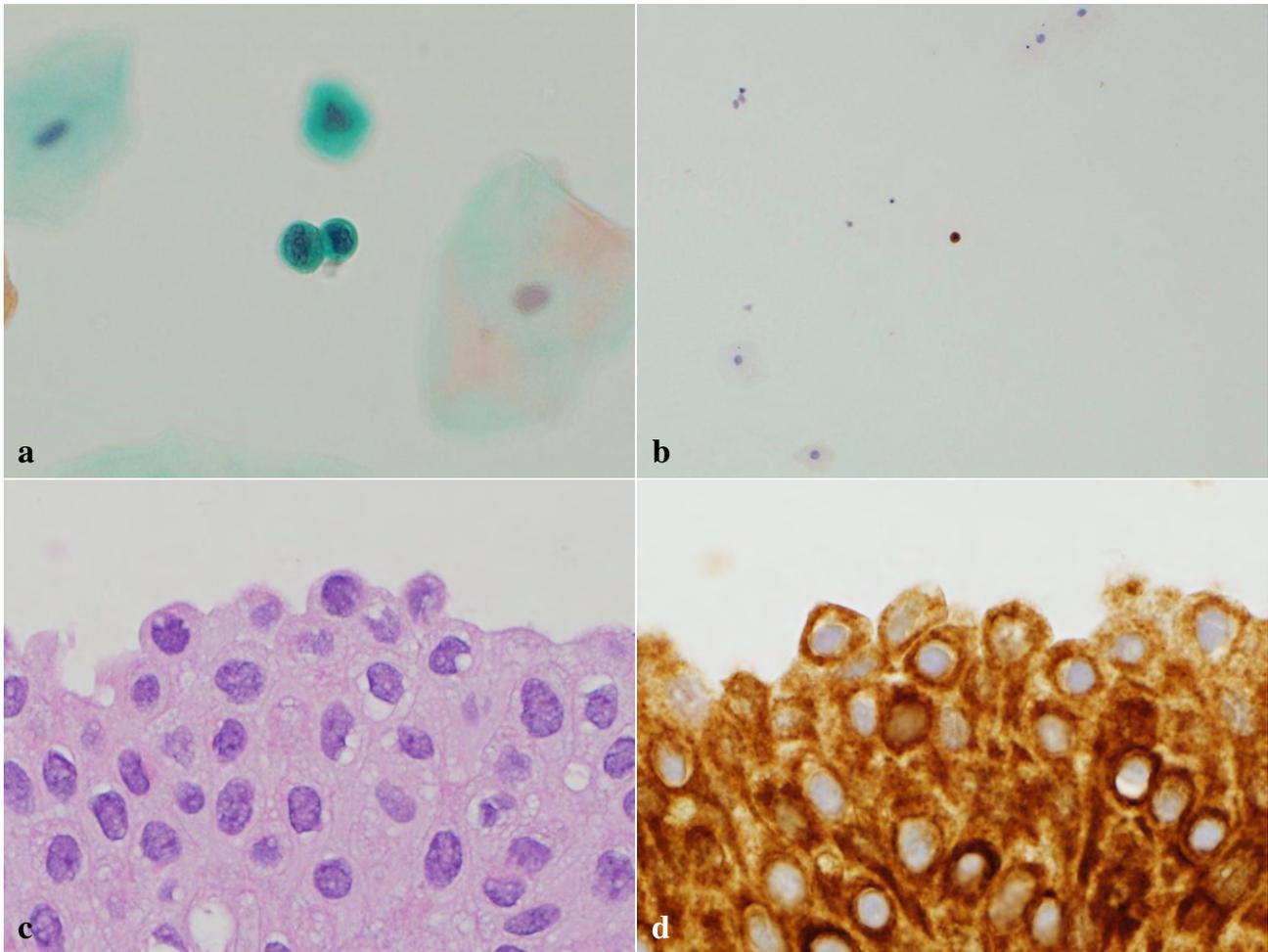
#### 5. URO17 test の判定

観察間の判定の一致性については, K17 抗体の希釈倍率 1 : 200 で作製した標本を用いて, 細胞診専門医である著者と他の細胞診専門医 (G. W.) との判定比較を行った。対象 20 例中 1 例で (2+) 細胞が 0 または 1 個で URO17 test の判定が陰性と境界域に分かれた。その他の症例でも (2+) 細胞の判定に多少の違いはあったが, URO17 test の判定に影響しなかった。細胞の染色強度の判定は, (1+) と (2+) の中間的な染色性や細胞質が部分的に (2+) の場合に一致しなかった。Fig. 13 は K17 に陽性を示す細胞で, (a) は (2+), (b) は (1+) で, (c) は中間的な染色性, (d) は細胞質が部分的に (2+) である。

## IV. 考 察

URO17 test における全 176 例の UC 検出感度 (URO17 [20]) は 83.3% と細胞診より 20% 高いが, 特異度は 76.9% で 5.2% 低い結果であった。URO17 test について Babu ら (2019)<sup>7)</sup> は新規 112 例で感度 100%, 特異度 96%, Vasdev ら (2021 年)<sup>11)</sup> は血尿の新規 71 例で感度 100%, 特異度 92.6% と報告している。今回, 新 142 例の感度は 82.4%, 特異度は 76.8% と, これらの結果を下回った。また, UC 治療後の経過観察においては Babu ら (2021 年)<sup>12)</sup> は 62 例で感度 91.0%, 特異度 100% と報告しているが, 今回, 既 34 例は感度 90.9%, 特異度 77.3% であった。

病理組織学的に UC が確定した 82 例で免疫染色を行うと, LGUC は組織内 K17 が  $\geq 50$  の 3 例で UC 細胞が少なく



**Fig. 11** A case of low-grade urothelial carcinoma with a few keratin 17-expressing cells.

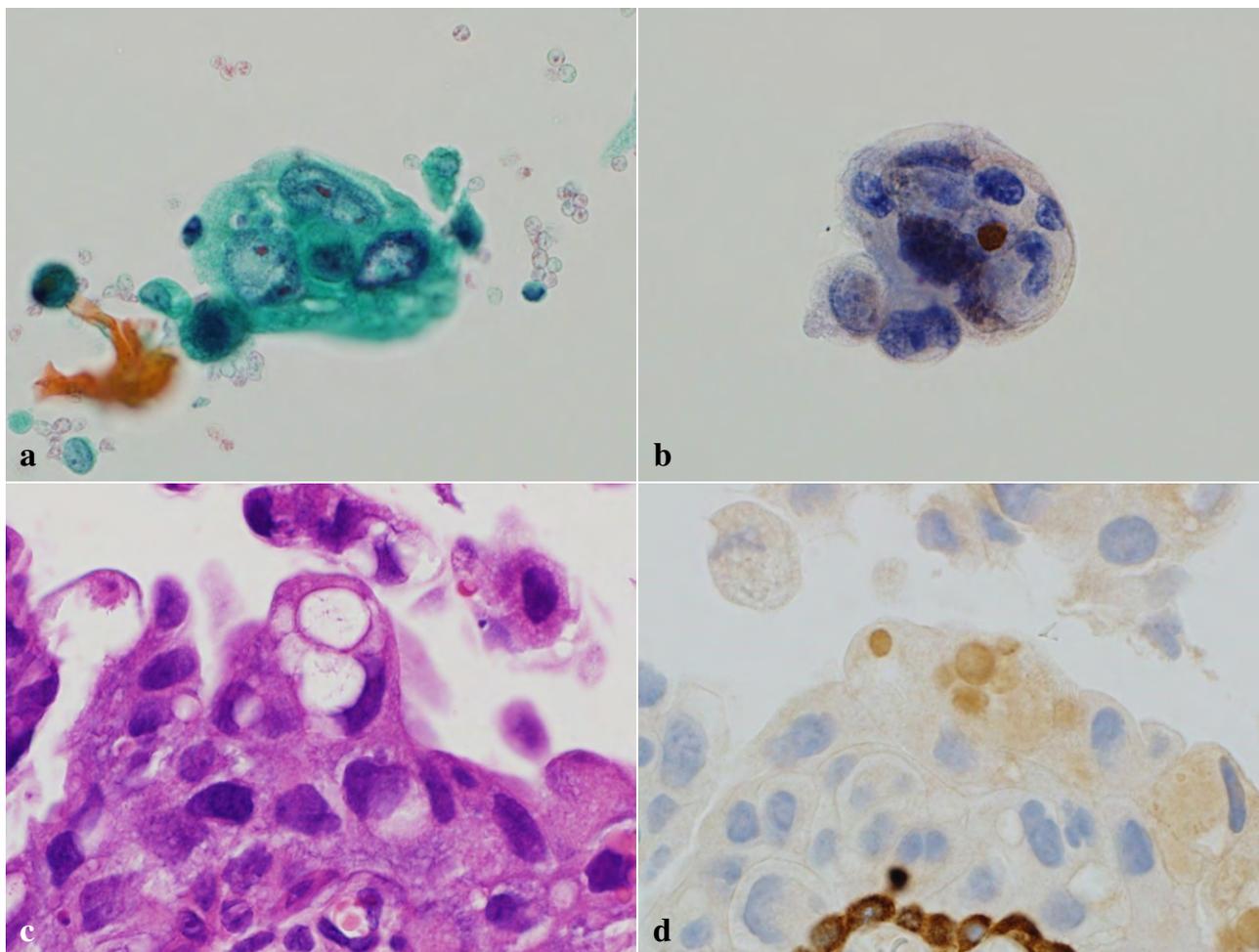
While a few cells cytologically diagnosed as “Atypical cells” showed strong keratin 17 expression, tissue immunohistochemistry showed a high expression rate of keratin 17.

a : Papanicolaou staining (×40) ; b : K17 immunostaining (1 : 200 dilution) (×10) ; c : H & E staining (×40) ; d : CK17 immunostaining (×40)

URO17 [20] が境界域であった。一方、HGUC は<10 の 3 例で UC 細胞多数にもかかわらず URO17 [20] では境界域であった。これらの症例では、UC 細胞の出現数や UC の K17 発現が URO17 test の感度に影響したと考えられる。既 34 例を UC 治療後 1 年以内の 14 例に絞ると特異度が 60.0% と大きく低下した(データ非提示)。K17 は組織損傷や炎症反応などのストレスにより発現が増加することが知られている<sup>1,2,16,17</sup>。UC 治療により K17 を発現した反応性細胞が URO17 test の特異度を低下させたと考えられる<sup>18</sup>。尿路結石症の 10 例中 8 例で URO17 test が陽性または境界域であり、結石により尿路上皮が損傷し K17 が発現したと考えられる。

URO17 test のカットオフ値についてこれまでの報告では、(2+) 細胞 5 個<sup>12)</sup>と 20 個<sup>7,11)</sup>がある。今回の検討において (2+) 細胞 5 個を URO17 test 陽性とする全 176 例

の特異度が 52.6% と極端に低い値となった。追加で行った検討で (2+) 細胞の平均出現数は、健常者 13 例 (平均年齢 47 歳) が 3.2 個であったのに対して、血尿で新規受診し最終的に UC や尿路結石症がなかった 21 例 (平均年齢 66.5 歳) は 13.3 個 ( $p < 0.05$ ) であった (データ非提示)。血尿の患者は病変が明らかでなくても尿路上皮に何らかの損傷があり、(2+) 細胞が増加する可能性が示唆された。以上の結果から URO17 test のカットオフ値は (2+) 細胞 20 個が妥当であった。当初 K17 抗体の希釈倍率はキットの推奨倍率である 1 : 31 で行ったが、(2+) の細胞は細胞質が濃く染色されるため核の判別ができず、ゴミなどの物質との見分けがつきにくいという問題があった。検討中期から希釈倍率を 1 : 200 に変更したところ、感度・特異度とも影響はなく、核と細胞質の見分けがつきやすくなった。細胞の処理についてこれまでの報告では、PreservCyt を用いて、



**Fig. 12** A case of high-grade urothelial carcinoma with many keratin 17 non-expressing cells.

Many cells cytologically diagnosed as “Malignant” showed no expression of keratin 17, and tissue immunohistochemistry also showed a low expression rate of keratin 17.

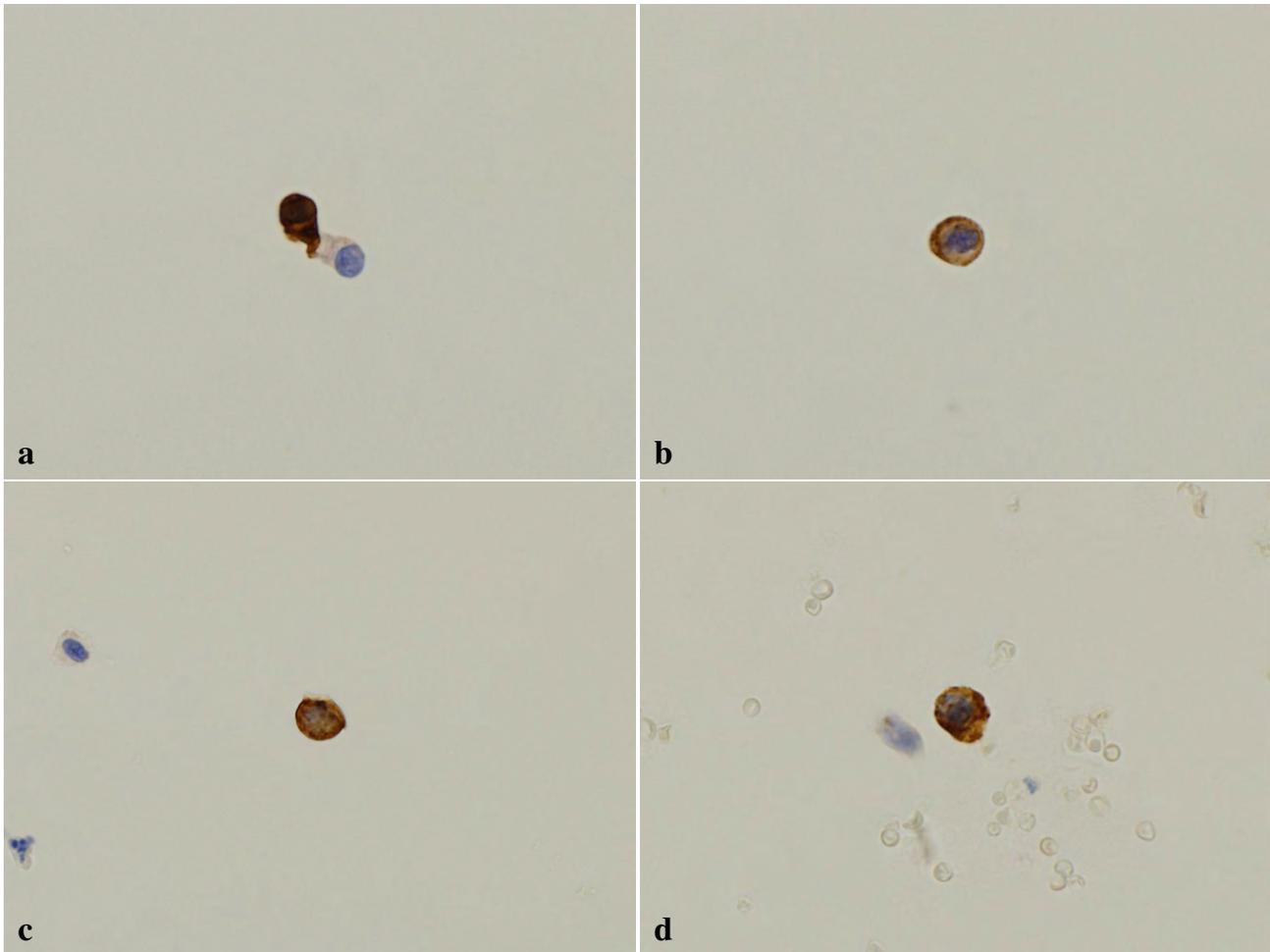
a : Papanicolaou staining ; b : K17 immunostaining (1 : 200 dilution) ; c : H & E staining ; d : CK17 immunostaining ( $\times 40$  each)

ThinPrep2000 processor で塗抹標本を作製している<sup>7,11,12</sup>。今回の検討では、PreservCyt で細胞処理を行った症例は少ないが、尿細胞診と比較して感度・特異度ともに高い結果であった。液状検体細胞診の手法を用いた検体処理が URO17 test に適している可能性があり、今後の検討が必要である。

尿路上皮癌の診断や経過観察に用いられる検査には、NMP22 や BTA などの尿中分子マーカーを検出する方法や FISH (fluorescence *in situ* hybridization) 法を用いて遺伝子異常を検出する UroVysion<sup>®</sup> などが<sup>7,10-13,19</sup>。いずれの検査法も尿細胞診より感度が高く特異度が低いとされる<sup>7,10,12,13</sup>。NMP22 や BTA は血尿や炎症による偽陽性が比較的多く<sup>7,19</sup>、UroVysion<sup>®</sup> は LGUC の検出感度が低く<sup>7,12</sup>、保険適用上の制約が多いことが知られている<sup>19</sup>。今回の検討で URO17 test は、尿細胞診と比較して特異度は低かった

が、LGUC の検出感度は尿細胞診の 33.3% を大きく上回る 77.8% であった。尿細胞診で異型細胞または陰性の 8 例が URO17 test 陽性となったのが要因であった (Fig. 10)。Babu ら (2021 年)<sup>12</sup> の示した LGUC の検出感度は、尿細胞診が 16% で、URO17 test が 84% であった。

URO17 test では、染色強度 (2+) の細胞を精確に判定することが求められる。今回行った観察者間の比較では、K17 染色の濃淡や不均質性により (1+) と (2+) の判定に多少の違いがみられた。(2+) の細胞数がカットオフ値前後の場合、染色強度の判定が URO17 test の判定を左右することから、十分な目合わせが必要であると考えられた。また、URO17 test の精度においては染色に関わる手技も重要である。尿細胞診を行う際に塗抹標本を 1 枚多く作製するだけであるが、一連の流れに慣れた検討中期以降で安定した染色結果が得られた。最後になるが、URO17 test の使



**Fig. 13** Staining intensity pattern of keratin 17 in the urothelial cells.

The staining intensity was determined as a (2+) and b (1+), but there was a discrepancy between the two cytopathologists in c and d. K17 immunostaining (1 : 200 dilution each) ( $\times 40$  each).

用法は、尿細胞診との併用を手始めとし、実績を積み上げたのち単独使用に移行するのが現実的である。腎盂・尿管洗浄細胞診は尿細胞診以上に難易度の高い細胞診で、集塊状に細胞が出現することが多く、良悪の鑑別が困難なことも少なくない。URO17 test の応用が期待されるが、K17 陽性細胞の出現様式やカットオフ値などが今後必要な検討事項である。

利益相反状態の開示

川崎 隆

その他（研究試薬の供与）：URO17 test の供与（KDx Diagnostics Inc. (KDx)）

その他（企業と研究者の仲介）：著者と KDx との仲介（サナメディ株式会社（旧日本医療機器開発機構））

他の著者らは、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、米子）、第 20 回泌尿器細胞診（別府）カンファレンス学術集会

（2022 年 2 月、別府）、第 63 回日本臨床細胞学会総会（春期大会）（2022 年 6 月、東京）、第 61 回日本臨床細胞学会秋期大会（2022 年 11 月、仙台）で発表した内容に追加の検討を加えたものである。

謝辞 研究を進めるにあたり貴重なご助言や協力をいただいたサナメディ株式会社と KDx の皆様、また、協力いただいた当院泌尿器科医、共著者以外の病理部のスタッフに深謝いたします。

### Abstract

**Objective** : The URO17<sup>®</sup> Bladder Cancer Kit (URO17 test) is a new immunocytochemistry-based test used to detect keratin 17 (K17)-positive urothelial carcinoma (UC) cells in urinary cytology specimens. We used the URO17 test to evaluate auto-smear urine specimens.

**Study Design** : A total of 176 patients who underwent urinary cytology examination and received clinicopathological diagnoses within one year were enrolled in this study. Auto-smear specimens were stained using the URO17<sup>®</sup> antibody (mouse anti-human K17). Detection of more than 20 strongly stained cells was considered as representing a

positive result in the URO17 test.

**Results** : Clinicopathologically, 101 cases were diagnosed as having malignancy, of which 98 were cases of UC. The sensitivity and specificity of urinary cytology for detecting UC were 63.3% and 82.1%, and those of the URO17 test were 83.3% and 76.9%, respectively. Presence of only a few UC cells and/or low expression of K17 in some cases of UC, or high expression of K17 in some non-neoplastic urothelial cells influenced the accuracy of the URO17 test. In regard to low-grade UC, the URO17 test was positive in 14 of the 18 patients (77.8%), whereas urinary cytology indicated malignancy or suspicion of malignancy in only 6 of the 18 patients (33.3%).

**Conclusions** : The same samples were used for the URO17 test, a simple immunocytochemical assay for keratin 17, as for the urinary cytology. However, higher-quality urine specimens (e.g., liquid-based cytology specimens) may improve the accuracy of the URO17 test.

## 文 献

- 1) Baraks, G., Tseng, R., Pan, C. H., et al. Dissecting the oncogenic roles of keratin 17 in the hallmarks of cancer. *Cancer Res* 2022 ; 82 : 1159-1166.
- 2) McGowan, K. M., Coulombe, P. A. Onset of keratin 17 expression coincides with the definition of major epithelial lineages during skin development. *J Cell Biol* 1998 ; 143 : 469-486.
- 3) Troyanovsky, S. M., Guelstein, V. I., Tchipysheva, T. A., et al. Patterns of expression of keratin 17 in human epithelia : dependency on cell position. *J Cell Sci* 1989 ; 93 : 419-426.
- 4) Escobar-Hoyos, L. F., Shah, R., Roa-Peña, L., et al. Keratin-17 promotes p27<sup>KIP1</sup> nuclear export and degradation and offers potential prognostic utility. *Cancer Res* 2015 ; 75 : 3650-3662.
- 5) Kitamura, R., Toyoshima, T., Tanaka, H., et al. Association of cytokeratin 17 expression with differentiation in oral squamous cell carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012 ; 138 : 1299-1310.
- 6) Escobar-Hoyos, L. F., Yang, J., Zhu, J., et al. Keratin 17 in pre-malignant and malignant squamous lesions of the cervix : proteomic discovery and immunohistochemical validation as a diagnostic and prognostic biomarker. *Mod Pathol* 2014 ; 27 : 621-630.
- 7) Babu, S., Mockler, D. C., Roa-Peña, L., et al. Keratin 17 is a sensitive and specific biomarker of urothelial neoplasia. *Mod Pathol* 2019 ; 32 : 717-724.
- 8) Guelstein, V. I., Tchipysheva, T. A., Ermilova, V. D., et al. Immunohistochemical localization of cytokeratin 17 in transitional cell carcinoma of the human urinary tract. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1993 ; 64 : 1-5.
- 9) 横野秀樹, 今井忠朗, 本告 匡. 膀胱移行上皮癌におけるサイトケラチン 17 発現の意義. *日臨細胞会誌* 1999 ; 38 (Suppl 2) : 571.
- 10) Ng, K., Vinnakota, K., Sharma, A., et al. Urinary biomarkers to mitigate diagnostic delay in bladder cancer during the COVID-19 era. *Nat Rev Urol* 2021 ; 18 : 185-187.
- 11) Vasdev, N., Hampson, A., Agarwal, S., et al. The role of URO17<sup>TM</sup> biomarker to enhance diagnosis of urothelial cancer in new hematuria patients—First European data. *BJUI Compass* 2021 ; 2 : 46-52.
- 12) Babu, S., Kim, N. W., Wu, M., et al. Keratin 17 is a novel cytologic biomarker for urothelial carcinoma diagnosis. *Am J Clin Pathol* 2021 ; 156 : 926-933.
- 13) 日本泌尿器科学会. 膀胱癌診療ガイドライン 2019 年版. 医学図書出版, 東京, 2019, 122-123.
- 14) Brimo, F., Vollmer, R. T., Case, B., et al. Accuracy of urine cytology and the significance of an atypical category. *Am J Clin Pathol* 2009 ; 132 : 785-793.
- 15) 日本臨床細胞学会. 泌尿器細胞診報告様式 2015. <https://cdn.jscu.or.jp/wp-content/themes/jscu/zassi/hinyoukisaiboushinhoukoku.pdf>, 2016, 3-9. (最終閲覧日 2023. 12. 12)
- 16) Zhang, X., Yin, M., Zhang, L. J. Keratin 6, 16 and 17-critical barrier alarmin molecules in skin wounds and psoriasis. *Cells* 2019 ; 8 : 807. doi : 10.3390/cells8080807.
- 17) 稲木勝英, 高橋廣臣. 難治性口腔・咽頭潰瘍の病理組織学的検討 : 第 4 報. *口咽科* 2000 ; 12 : 395-401.
- 18) Ibrahim, M., Rabinowitz, J., Hilbert, R., et al. The role of URO17<sup>®</sup> in diagnosis and follow up of bladder cancer patients. *BMC Urol* 2024 ; 24 : 34. doi : 10.1286/s12894-024-01426-7.
- 19) 三宅牧人, 大園誠一郎. 膀胱癌診療の現状 : 新しい尿中細胞染色体異常検出検査への期待. *モダンメディア* 2019 ; 65 : 140-145.

## 日本肺癌学会・日本臨床細胞学会が提唱した 新呼吸器細胞診報告様式の異型細胞に含まれる反応性異型細胞

河原 邦光<sup>1)</sup> 廣島 健三<sup>2)</sup> 吉澤 明彦<sup>3)</sup> 南 優子<sup>4)</sup>  
羽場 礼次<sup>5)</sup> 竹中 明美<sup>6)</sup> 柿沼 廣邦<sup>7)</sup> 三宅 真司<sup>8)</sup>  
澁木 康雄<sup>9)</sup> 佐藤 之俊<sup>10)</sup>

大阪はびきの医療センター病理診断科<sup>1)</sup>, 東京女子医科大学八千代医療センター病理診断科<sup>2)</sup>,  
奈良県立医科大学病理診断学<sup>3)</sup>, 国立病院機構茨城東病院胸部・療育医療センター病理診断科<sup>4)</sup>,  
香川大学医学部附属病院病理診断科・病理部<sup>5)</sup>, 国立病院機構大阪医療センター臨床検査科・病理診断科<sup>6)</sup>,  
熊本大学病院病理部<sup>7)</sup>, 東京医科大学病院病理診断科<sup>8)</sup>, 国立がん研究センター中央病院臨床検査科/病理診断科<sup>9)</sup>,  
北里大学医学部呼吸器外科<sup>10)</sup>

目的：日本肺癌学会・日本臨床細胞学会の新呼吸器細胞診報告様式の異型細胞にみられた反応性異型細胞の特徴を明らかにする。

方法：非喀痰・非良性腫瘍症例 28 枚に出現した反応性異型細胞の種類を判定した。この際、気管支上皮細胞を、通常は線毛を有する大型細胞の A 型と線毛を有さない小型細胞の B 型に分けて判定した。さらに 7 人中 4 人以上の観察者が悪性疑い/悪性とした過剰診断 (OD) 12 例の背景、標本上の出現細胞数、異型細胞数、集塊の大きさ、集塊の重積性、N/C 比、核の大小不同、線毛、核形、核縁、核クロマチン、核小体、細胞質を検討した。

成績：杯細胞、A 型および B 型気管支上皮細胞、II 型肺胞上皮細胞、肺胞マクロファージ、扁平上皮細胞がみられ、気管支上皮細胞は 64% を占め B 型が多かった。気管支上皮細胞がみられた OD 症例では標本上の出現細胞数、異型細胞数、大型集塊が非 OD 症例に比し多かった。

結論：反応性異型細胞は 6 種あり、気管支上皮細胞が優勢であった。気管支上皮細胞の診断には B 型の認識と過剰診断をきたす 3 つの細胞所見への留意が必要である。

**Key words** : Respiratory cytology, Reporting system, Atypical cells, Reactive atypical cell

Reactive atypical cells in the "atypical cells" category—Evaluating the new respiratory cytology reporting system by the Japanese Society of Lung Cancer and the Japanese Society of Clinical Cytology—

Kunimitsu KAWAHARA<sup>1)</sup>, M. D., M. I. A. C., Kenzo HIROSHIMA<sup>2)</sup>, M. D., Akihiko YOSHIZAWA<sup>3)</sup>, M. D., Yuko MINAMI<sup>4)</sup>, M. D., Reiji HABA<sup>5)</sup>, M. D., M. I. A. C., Akemi TAKENAKA<sup>6)</sup>, C. T., I. A. C., Hirokuni KAKINUMA<sup>7)</sup>, C. T., I. A. C., Shinji MIYAKE<sup>8)</sup>, C. T., C. M. I. A. C., Yasuo SHIBUKI<sup>9)</sup>, C. T., C. M. I. A. C., Yukitoshi SATOH<sup>10)</sup>, M. D., F. I. A. C.

<sup>1)</sup>Department of Pathology, Osaka Habikino Medical Center

<sup>2)</sup>Department of Pathology, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center

<sup>3)</sup>Department of Diagnostic Pathology, Nara Medical University

<sup>4)</sup>Department of Diagnostic Pathology, National Hospital Organization Ibarakihigashi National Hospital, The Center of Chest Diseases and

Severe Motor & Intellectual Disabilities

<sup>5)</sup>Department of Diagnostic Pathology, Kagawa University Hospital

<sup>6)</sup>Department of Central Laboratory and Surgical Pathology, National Hospital Organization Osaka National Hospital

<sup>7)</sup>Department of Pathology, Kumamoto University Hospital

<sup>8)</sup>Department of Diagnostic Pathology Division, Tokyo Medical University Hospital

<sup>9)</sup>Department of Diagnostic Pathology, National Cancer Center Hospital

<sup>10)</sup>Department of Thoracic Surgery, Kitasato University School of Medicine

論文別刷請求先 〒650-0017 神戸市中央区楠町7の5の1 神戸大学大学院医学研究科地域連携病理学 河原邦光

2024年4月5日受付

2024年5月24日受理

## I. はじめに

本邦の呼吸器細胞診の報告様式は陰性、疑陽性、陽性の 3 カテゴリーである<sup>1)</sup>。しかし、疑陽性に、癌との鑑別の難しい異型を伴った反応性細胞 (reactive atypical cell : RAC) が出現する場合と、悪性を疑うが標本に含まれる細胞数が少なく陽性とできない場合が含まれる点が問題であった。この状況に日本肺癌学会と日本臨床細胞学会は、2017 年に「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」(合同 WG) を設立し、従来の報告様式に変えて、“negative for malignancy” (NM), “atypical cells” (ACs), “suspicious for malignancy” (SM), “malignancy” (ML) の 4 カテゴリーの報告様式を提唱しその有用性について報告し<sup>2,3)</sup> (Table 1), 2022 年に発行された WHO の呼吸器細胞診報告様式において合同 WG の主張が全面的に反映された形となった<sup>4)</sup>。本研究では、合同 WG の報告様式の ACs カテゴリーの中の RAC の細胞所見についてまとめ、過剰診断となりうる所見について検討した。

## II. 対象および方法

### 1. 合同 WG の研究活動の概要

2015 年 1 月～2016 年 12 月までに、合同 WG 委員の所属する 8 医療施設において実施された喀痰細胞診、ならびに経気管支鏡的細胞診のパパニコロウ染色標本 259 枚 (259 例) の細胞診標本を対象とした。それらの標本に、各医療施設が、現行の 3 カテゴリー<sup>1)</sup>、合同 WG の 4 カテゴリー<sup>2,3)</sup>、2016 年に Papanicolaou Society of Cytopathology (PSC) が提唱した 6 カテゴリー<sup>5)</sup>の報告様式を用いた判定を行い、その結果と採取法・臨床病理学的情報 (臨床情報) を本研究の管理を行う細胞検査士 (管理細胞検査士 : AT) に郵送した。その後、症例の無作為・匿名化後に、8 医療施設に所属する 7 観察者 (細胞診専門医あるいは細胞検査士) (観察者 A～G) に、臨床情報を知らせない形で各症例につき標本 1 枚のみが郵送された。7 観察者は全標本を先述の 3 種の報告様式に準じて判定し、結果を管理細胞検査士 (AT) に郵送し、その結果から合同 WG の報告様式の有用性を検討した<sup>2,3)</sup>。研究全体の詳細は、Hiroshima ら<sup>2)</sup>、Yoshizawa ら<sup>3)</sup>の論文に記載がある。

### 2. ACs 28 例の選択と細胞学的検討方法について

ACs 症例は 259 枚のうち 50 枚を占めた。50 枚のうち、乾燥が高度で RAC の詳細の判読が困難であった 3 枚、検体を提出した医療施設以外の 6 観察者が NM とした 8 枚、細胞診専門医 (KK) と管理細胞検査士 (AT) が臨床情報を

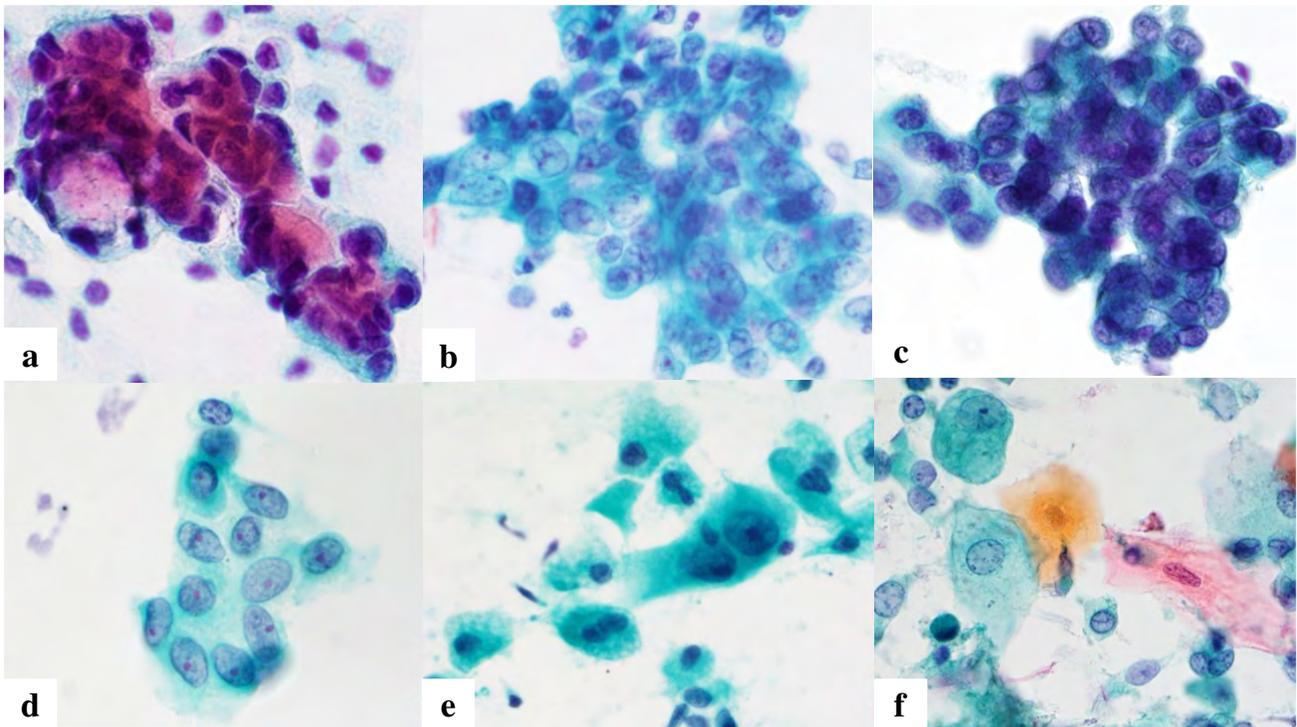
もとに SM/ML と判定した 2 枚、良性腫瘍 3 枚、喀痰 6 枚の総計 22 枚を検討対象外とし、28 枚の RAC 症例を対象とした。細胞診専門医 (KK) と管理細胞検査士 (AT) が、臨床情報をふまえて、これらの RAC を、Saad らの総説<sup>6)</sup>を参考に反応性異型細胞の種類を判定した。なお、気管支上皮については A 型と B 型に分けて判定した。A 型気管支上皮細胞 (type A bronchial epithelial cell : ABEC) は、比較的規則的なシートを形成した集塊として出現する気管支上皮細胞であり、均一な細胞から構成され、細胞の腫大、核の多形性と腫大、豊富な細胞質、明瞭な核小体、平滑な核縁を認め、粗剛な核クロマチンを認め、通常は線毛を有する細胞とした (Fig. 1b, Table 2)。B 型気管支上皮細胞 (type B bronchial epithelial cell : BBEC) は、N/C 大の小型気管支上皮がシート状あるいは重積性集塊として出現し、細顆粒状の核クロマチンの増量と規則的で均一な核小体を認める線毛を有しない細胞とした (Fig. 1c, Table 2)。また、7 観察者中 4 人以上の観察者が SM/ML と過剰診断した ACs 症例を overdiagnosis (OD) 症例とし、OD をきたす可能性がある細胞所見を検討した。細胞所見は 1. 背景 (清明、炎症、粘液、壊死、血液)、2. 標本上の出現細胞数 (多数、少数)、3. 異型細胞数 (多数、少数)、4. 集塊の大きさ (大、中、小)、5. 集塊の重積性 (重積、平面)、6. 線毛 (あり、なし)、7. N/C 比 (大、小)、8. 核の大小不同 (あり、なし)、9. 核形 (円形、円形～卵円形)、10. 核縁 (平滑、薄)、11. 核クロマチンのパターン (細、やや粗、粗)、12. 核クロマチンの均一性 (均一、不均一)、13. 核小体 (小型/多発、小型/1 個、明瞭/1 個、明瞭/多発、不明瞭)、14. 細胞質の性状 (薄い、明瞭) の 14 種の所見を検討した。1, 2 は背景、3～5 は RAC の集塊の構造、6～14 は RAC の細胞に関する所見である。集塊の大きさは、大は 100 個以上、中は 100～20 個、小は 20 個以下の RAC から構成された集塊とした。集塊の重積性は、不規則な重積、重積、やや重積が認められる RAC 集塊も重積とした。平面は、通常の平面に加えて、細胞が不規則な配列を示す平面も含めた。核の大小不同は、RAC 集塊の中で小型核と大型核の長径に 2 倍以上の差がある核が数個以上みられたものとした。28 枚のうち、A・B 型気管支上皮細胞の出現した OD 8 例と OD をきたさなかった 10 例 (非 OD 症例) について、先述した 6, 7, 11, 12 の細胞所見を除く 10 種の細胞所見を検討し、OD 症例と非 OD 症例で異なる所見を検討し、OD・非 OD 症例の間で、 $\chi^2$ 検定で統計的に有意差のある細胞所見を検討した。

### 3. ACs 28 枚の臨床病理学的背景 (Table 3)

年齢は 52～84 歳 (中央値 69.4 歳) で、男性 18 名、女性 10 名であった。細胞採取法は気管支擦過が 19 枚 (67.9%)

**Table 1** Categories and definitions of the proposed pulmonary cytology reporting system by the working group

Step	Diagnostic category	Definition
First step	Adequate	Adequate for cytological evaluation
	Inadequate	Inadequate for cytological evaluation
Second step	(If adequate in the first step)	
	Negative for malignancy	Absence of features of malignancy and any significant cellular atypia
	Atypical cells	Cytomorphological aberrations that are greater than those in the negative for malignancy category but less than those needed for categorization into the suspicious for malignancy category
	Suspicious for malignancy	Cytomorphological features that are suspicious but not diagnostic for carcinoma due to insufficient features for categorization as carcinoma and/or insufficient number of atypical cells for categorization as malignancy
	Malignancy	Cytomorphological features that are unequivocally malignant
Third step	(Pathological classification is made if possible)	

**Fig. 1** Six types of reactive atypical cells appearing in the atypical cell category.

a : Goblet cells (Papanicolaou staining,  $\times 100$ ).

b : Type A bronchial epithelial cells (Papanicolaou staining,  $\times 100$ ). They are large bronchial epithelial cells with abundant cytoplasm that occur in regular sheets and typically possess cilia.

c : Type B bronchial epithelial cells (Papanicolaou staining,  $\times 100$ ). They are uniform and small bronchial epithelial cells that occur in aggregates and typically do not possess cilia.

d : Type II alveolar epithelial cells (Papanicolaou staining,  $\times 100$ ).

e : Alveolar macrophages (Papanicolaou staining,  $\times 100$ ).

f : Squamous epithelial cells (Papanicolaou staining,  $\times 100$ ).

と最多で、気管支洗浄/気管支肺胞洗浄 5 枚 (17.9%), 生検鉗子/腫瘍捺印 3 枚 (10.7%), 鉗子洗浄 1 枚 (3.6%) であった。臨床病理学的診断は、間質性肺炎 9 枚 (32.1%), 肺癌 4 枚 (14.3%), 非特異性炎症 4 枚 (14.3%), 陰性 2 枚

(7.1%), 好酸球性肺炎 2 枚 (7.1%), 無気肺 2 枚 (7.1%), 肉芽腫 1 枚 (3.6%), 感染症 1 枚 (3.6%), 膠原病 1 枚 (3.6%), 放射線性肺臓炎 1 枚 (3.6%), 塵肺 1 枚 (3.6%) であった。なお、肺癌 4 枚の標本上には悪性細胞は認めら

**Table 2** Cellular morphological characteristics of the six types of reactive atypical cells

Cell type	Cell morphology
Goblet cells	A three-dimensional cellular cluster composed of numerous goblet cells and a small number of ciliated columnar epithelial cells.
Type A Bronchial epithelial cells	Relatively regular sheets of bronchial epithelial cells composed of uniform cells of large size showing nuclear pleomorphism and enlargement, abundant cytoplasm, distinct nucleoli, smooth nuclear membranes, and coarse nuclear chromatin, typically possessing cilia.
Type B Bronchial epithelial cells	Small bronchial epithelial cells with a high N/C ratio forming sheets or cohesive clusters, characterized by fine granular nuclear chromatin and regular, uniform nucleoli, typically without cilia.
Type II pneumocytes	Isolated cells or cellular clusters composed of type II pneumocytes with a large N/C ratio, irregular nuclear margins, coarse chromatin, distinct nucleoli, and foamy cytoplasm.
Alveolar macrophages	Isolated cells or aggregates of round alveolar macrophages with lightly stained irregular nuclei and abundant foamy cytoplasm.
Squamous cells	Squamous epithelial cells with keratinized cytoplasm or abundant cytoplasm and small round nuclei.

れなかった。

### III. 結 果

#### 1. ACs 28 枚に出現した RAC (Fig. 1, Table 2, 3)

出現した RAC として、杯細胞, ABEC, BBEC, II 型肺胞上皮細胞, 肺胞マクロファージ, 扁平上皮細胞の 6 種の細胞が確認できた (Fig. 1, Table 2). その頻度は、杯細胞は 28 枚中 2 枚 (7.1%), ABEC 6 枚 (21.4%), BBEC 12 枚 (42.9%), II 型肺胞上皮細胞 3 枚 (10.7%), 肺胞マクロファージ 3 枚 (10.7%), 扁平上皮細胞 2 枚 (7.1%) であった (Table 3). 気管支上皮細胞は 64% を占め B 型が優勢であった (Table 3).

#### 2. OD 症例 12 枚についての反応性異型細胞 (Table 3)

OD 症例は、杯細胞 1 枚 (8.3%) (Fig. 2), ABEC 4 枚 (33.3%) (Fig. 3a, b), BBEC 4 枚 (33.3%) (Fig. 3c, d), II 型肺胞上皮細胞 2 枚 (16.7%) (Fig. 4a, b), 肺胞マクロファージ 1 枚 (8.3%) (Fig. 4c, d) であり、扁平上皮細胞はみられなかった。気管支上皮細胞が優位で 67% を占めた。臨床病理診断が肺癌の 4 枚は、いずれも非 OD 症例であった。

#### 3. 気管支上皮細胞由来の RAC において OD をきたす可能性のある細胞所見 (Table 4)

ACs 症例 28 枚には A・B 型気管支上皮細胞が 18 枚に出現し、OD 症例は 8 枚、非 OD 症例は 10 枚であった。細胞所見では、標本上の出現細胞数の多い症例は、OD 症例では 8 枚中 6 枚 (75%) にみられ、非 OD 症例は 10 枚中 4 枚 (40%) であり、OD 症例に多かった。異型細胞数の多い症例は、OD 症例は 8 枚中 6 枚 (75%) であり、非 OD 症例は 10 枚中 3 枚 (30%) であり、OD 症例に多かった。集塊の大きさは、OD 症例は大型が 8 枚中 4 枚 (50%) と最多であったが、非 OD 症例は 10 枚中 3 枚 (30%) であり、非

OD 症例では中型が 6 枚 (60%) と最多であった。背景、集塊の重積性、核の大小不同、核形、核縁、核小体、細胞質の性状については明らかな差はなかった。OD 症例と非 OD 症例の間には統計的に有意差のある所見はなかった。

### IV. 考 察

現行の呼吸器細胞診報告様式<sup>1)</sup>の「疑陽性」には、RAC が出現する場合と、悪性が疑われるものの標本に含まれる細胞数が少なく「陽性」の断定ができない場合が含まれている。しかし、両者は、細胞診後のフォローアップや再検査の必要性が全く異なり、区別が必要である。このため、本邦の細胞診検査室では、現行の報告様式に加えて、独自の分類を報告している場合があり、細胞診報告様式の見直しと統一化が求められてきた<sup>2)</sup>。また各臓器の国際的な細胞診報告様式の策定が進んでいる背景もあった。このような状況の下に合同 WG は、現状に合った形に報告様式を変更するために、4 カテゴリーの報告様式の有用性を報告してきた<sup>2,3)</sup>。一方、国際的には、PSC が 1999 年に 5 カテゴリーの報告様式を<sup>7)</sup>、2016 年には 6 カテゴリーの報告様式を提唱<sup>5)</sup>するなどの動きはあったが普及しなかった。特に後者では、“nondiagnostic”のクライテリアが不十分であったことや、“neoplastic, benign neoplasm, low-grade carcinoma”の risk of malignancy (ROM) が算出されず、マネージメントの推奨ができなかった<sup>8)</sup>などの問題があった。これに対して、合同 WG では、各カテゴリーの ROM と推奨マネージメントが明示できた<sup>3)</sup>点は特記すべき成果である。

なお、WHO の呼吸器細胞診報告様式<sup>4)</sup>に、合同 WG の報告様式<sup>2,3)</sup>の主張が反映されたことは先述したが、前者の atypical のカテゴリー (atypical) と、後者の ACs の定義の間には明らかな差異は認められないものの、良性腫瘍の判

**Table 3** Judgment results of seven observers (labelled A through G), types of reactive atypical cells, clinicopathological diagnoses, and cell sampling methods.

Case No.	Age	Sex	Judgment results of the observers							Type of reactive atypical cells	Clinicopathological diagnoses	Cell sampling
			A	B	C	D	E	F	G			
1	78	M	2	4	1	2	2	3	1	II P	organizing pneumonia	BAL
2	84	M	1	3	1	2	1	2	2	ABEC	pneumoconiosis	BB
3*	74	M	1	3	1	4	1	3	3	ABEC	rheumatoid lung	FW
4	75	F	3	4	1	2	2	1	1	AM	squamous cell carcinoma	BB
5	74	M	1	1	1	2	1	1	2	BBEC	eosinophilic pneumonia	BB
6	52	M	4	4	1	2	1	1	1	SC	acute interstitial pneumonia	BB
7	71	F	1	2	2	2	2	2	3	BBEC	interstitial pneumonia	BB
8	67	F	2	4	2	2	4	2	2	AM	nonspecific interstitial pneumonia	BB
9	68	F	3	1	1	1	2	1	2	BBEC	atelectasis & obstructive pneumonia	BB
10	69	F	2	2	2	3	3	1	1	ABEC	radiation pneumonitis	BB
11*	72	M	3	4	2	4	3	1	1	BBEC	eosinophilic pneumonia	BB
12*	69	M	4	4	2	4	3	4	1	ABEC	hypersensitivity pneumonitis	BB
13*	60	F	4	3	2	4	3	4	3	GC	nontuberculous mycobacteriosis	BB
14*	72	M	3	3	1	2	3	4	2	ABEC	acute pneumonia	BB
15*	79	F	4	4	1	2	4	2	3	ABEC	acute interstitial pneumonia	BB
16	61	M	2	1	2	2	3	1	2	BBEC	organizing pneumonia	BB
17*	65	M	4	4	2	3	4	3	4	II P	organizing pneumonia	BB
18	67	M	2	1	1	4	2	2	4	BBEC	no malignancy	BL
19	75	M	1	3	2	2	3	3	2	SC	no neoplasia	BFI
20*	66	M	4	4	3	2	2	3	2	BBEC	rounded atelectasis	BB
21	67	M	1	2	2	1	1	2	1	GC	adenocarcinoma	BL
22	75	F	4	1	2	2	2	2	2	BBEC	fibrosis & chronic inflammation	BB
23*	81	M	3	3	1	2	3	3	1	BBEC	necrosis	BB
24*	69	M	4	1	3	2	4	3	2	BBEC	inflammatory change	BB
25	68	M	4	2	1	2	2	3	2	BBEC	squamous cell carcinoma	BL
26*	60	F	4	4	2	3	3	2	3	AM	organizing pneumonia	BFI
27	58	F	2	2	1	1	1	2	3	BBEC	squamous cell carcinoma	BL
28*	67	M	2	4	2	3	2	4	4	II P	interstitial pneumonia	TI

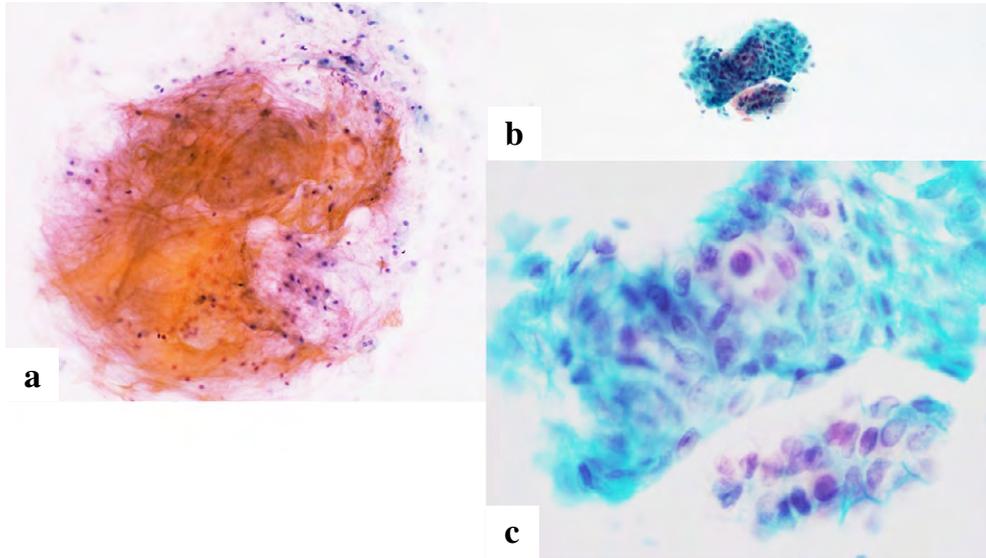
Twelve cases marked with an asterisk were overdiagnosed.

The judgment results were categorized as 1 : negative for malignancy ; 2 : atypical cells ; 3 : suspicious for malignancy ; 4 : malignancy. GC : goblet cells ; ABEC : type A bronchial epithelial cells ; BBEC : type B bronchial epithelial cells ; II P : type II pneumocytes ; AM : alveolar macrophages ; SC : squamous cells ; BAL : bronchioloalveolar lavage ; BB : bronchial brushing ; FW : forceps washing ; BL : bronchial lavage ; BFI : biopsy forceps imprint ; TI : tumor imprint

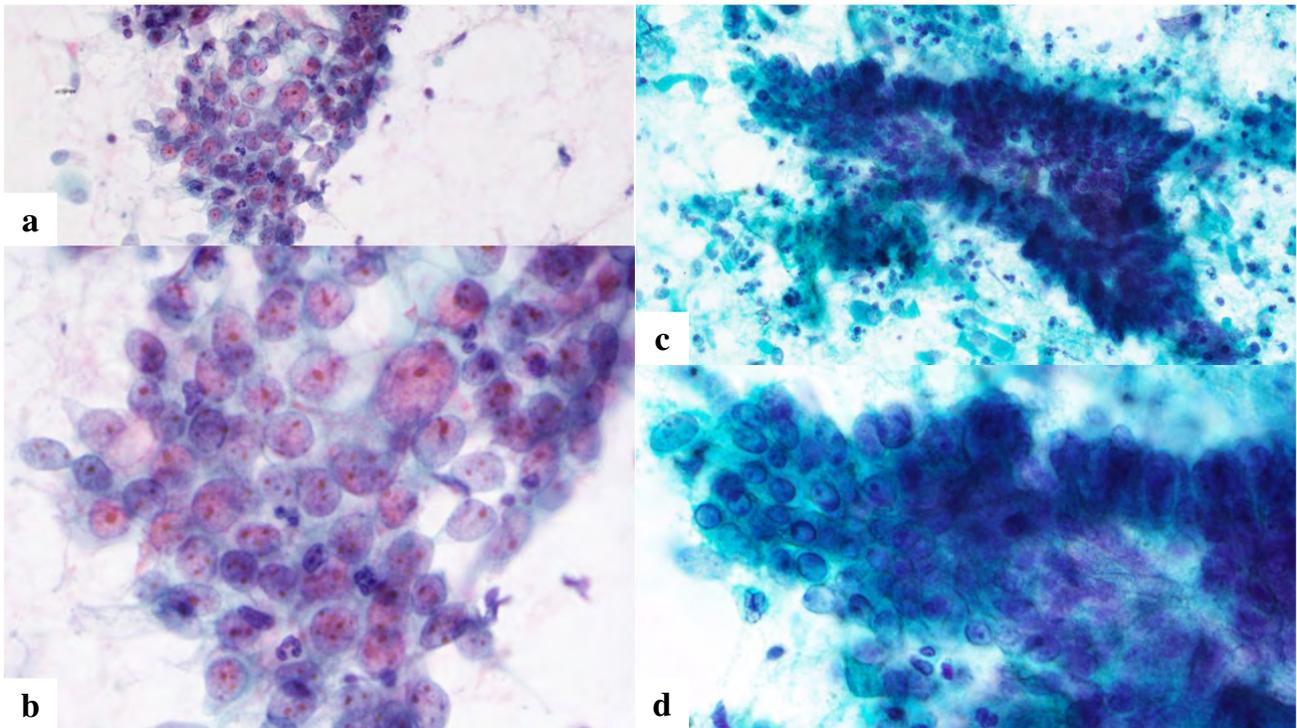
定に差が生じる可能性が考えられた。合同WGの報告様式<sup>2,3)</sup>では、良性腫瘍はACsではなくNMと判定することとされ、WHOの呼吸器細胞診報告様式<sup>4)</sup>においてもBenignと判定されているが、ACs症例には、最終的には扁平上皮乳頭腫2枚、硬化性肺胞上皮腫1枚が含まれる結果となった(データは未呈示)。一方、WHOの呼吸器細胞診報告様式<sup>4)</sup>では、atypicalの章において、定義とは別に記載された細胞形態学的所見として、1. 異型気管支上皮細胞やその他の異型上皮細胞、2. 扁平上皮化生やその他の化生変化、3. 細胞が低密度のため出現細胞数がわずかな症例、4. 壊死やケラチンの破片などの腫瘍を示唆する背景がみられる症例、5. 紡錘細胞病変の5種の所見が記載されている<sup>4)</sup>が、ACs症例に含まれた良性腫瘍3枚は、これら5種

の所見のいずれにも該当しておらず、WHOの呼吸器細胞診報告様式<sup>4)</sup>におけるこれらの記載は、atypicalからの良性腫瘍の除外に有用と考えられた。

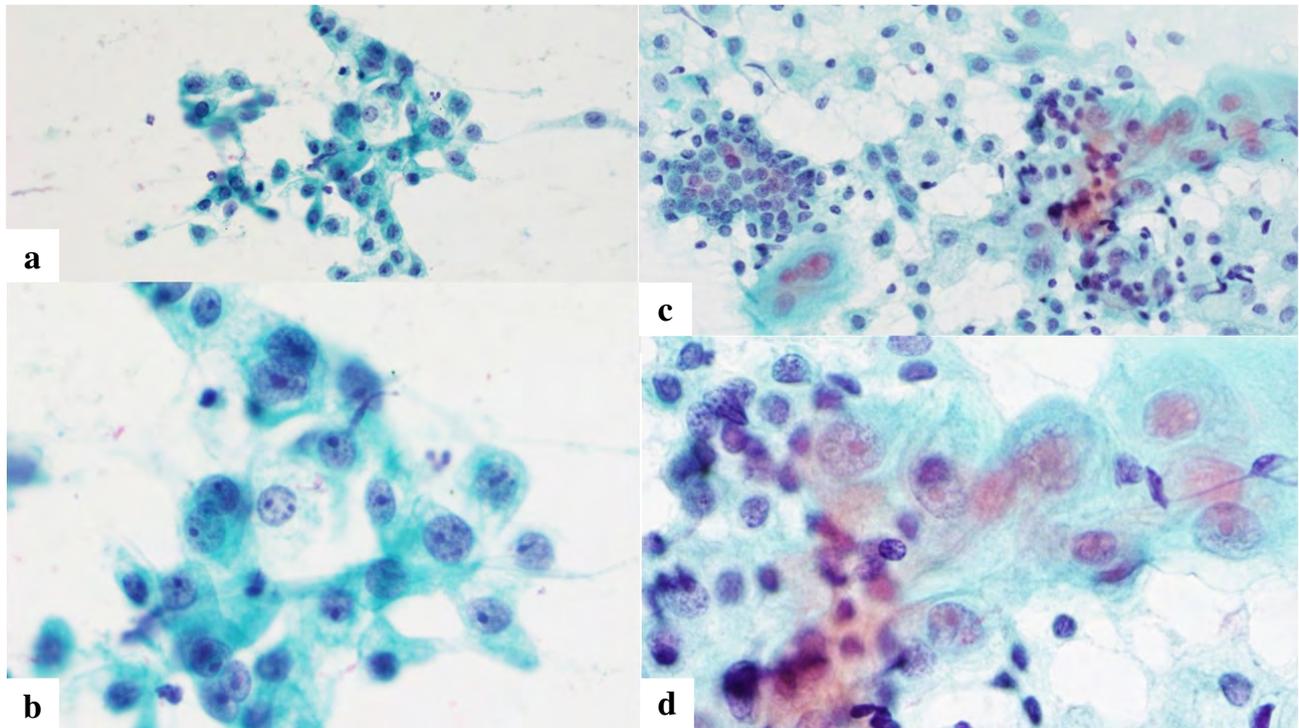
RACに相当する細胞として、Ramzyらは、杯細胞増生、反応性気管支上皮、反応性終末細気管支あるいは反応性肺胞上皮、予備細胞増生、扁平上皮化生、マクロファージを挙げ<sup>9)</sup>、Cibasらは、反応性重層扁平上皮、反応性気管支上皮、気管支予備細胞増生、修復細胞、II型肺胞上皮過形成を挙げている<sup>10)</sup>。Saadらは、偽陽性をきたすピットフォール(false positive pitfall)として、反応性II型肺胞上皮細胞とマクロファージ、反応性気管支呼吸上皮細胞、予備細胞増生、扁平上皮化生、反応性中皮細胞を挙げている<sup>6)</sup>。ACs 28枚には、Ramzyらが挙げた細胞の大部分が6種の細胞



**Fig. 2** a : Papanicolaou staining,  $\times 10$ . Abundant mucus observed in case 13 (overdiagnosed).  
 b : Papanicolaou staining,  $\times 20$ . Three-dimensional structure consisting of goblet cells in case 13.  
 c : Papanicolaou staining,  $\times 100$ . Aggregates of goblet cells lacking cilia, characterized by cytoplasmic mucus and irregular nuclei in case 13.



**Fig. 3** a : Papanicolaou staining,  $\times 40$ . Relatively regular sheets consisting of Type A bronchial epithelial cells in case 12 (overdiagnosed).  
 b : Papanicolaou staining,  $\times 100$ . Type A bronchial epithelial cells in case 12 displaying cellular enlargement, an abundance of indistinct cytoplasm, prominent nucleoli, and smooth nuclear contours.  
 c : Papanicolaou staining,  $\times 40$ . Densely packed clusters consisting of Type B bronchial epithelial cells in a necrotic background in case 24 (overdiagnosed).  
 d : Papanicolaou staining,  $\times 100$ . Type B bronchial epithelial cells in case 24, small bronchial epithelial cells, characterized by high nucleus-to-cytoplasm ratios, fine granular nuclear chromatin and regular, homogeneous nucleoli, without cilia.



**Fig. 4** a : Papanicolaou staining,  $\times 40$ . Type II pneumocytes arranged in a linear pattern in case 17 (overdiagnosed).  
 b : Papanicolaou staining,  $\times 100$ . Type II pneumocytes displaying irregular nuclear borders, coarse chromatin, prominent nucleoli, and foamy cytoplasm in case 17.  
 c : Papanicolaou staining,  $\times 40$ . Clusters resembling epithelioid cells consisting of alveolar macrophages in case 26 (overdiagnosed).  
 d : Papanicolaou staining,  $\times 100$ . The alveolar macrophages characterized by lightly stained, irregular nuclei and abundant foamy cytoplasm in case 26.

(Table 2) に含まれていたが、予備細胞増生のみが含まれていなかった。この点については、われわれは、悪性細胞との鑑別が問題となる RAC として、反応性気管支上皮、反応性 II 型肺胞上皮、扁平上皮化生の三者を特に重視しているが、予備細胞増生の OD は熟練した細胞診専門医や細胞検査士では少ないと考えている。また、Cibas らが挙げた修復細胞が含まれていないが、気管支上皮細胞由来の RAC は、修復細胞様配列を示すことが報告されており<sup>10)</sup>、修復細胞とされてきた症例の一部には ABEC が含まれていた可能性を否定できないと考えている。Saad らの挙げた反応性中皮細胞は、経皮的肺生検は対象外であったこともあり含まれていない。そして、ACs 全体では (Table 3)、BBEC が 43%、ABEC が 21% と気管支上皮細胞が約 2/3 を占め、気管支上皮細胞の出現頻度が高く、その中で BBEC が優位であることが本研究で判明した。

気管支上皮細胞由来の RAC については、Ramzy ら<sup>9)</sup> は、前者はシート状に出現し、核の腫大、大型の核小体が認められることを記載しており、Cibas ら<sup>10)</sup> は線毛を有することや核クロマチンが粗剛であることを記載している。

さらに、Saad ら<sup>6)</sup> は、乳頭状重積性細胞集塊として出現し、細胞は大型で、多辺形で、厚い胞体を有し、核クロマチンは粗剛で、1~複数の大型の核小体を認め、核膜は平滑で均一であることを報告している。これら 3 者の細胞学的特徴はいずれも ABEC に相当する (Table 2)。われわれが検索した範囲においても、気管支上皮細胞由来の RAC については、核の腫大が目立つが核の特徴は通常は良性を示すことや<sup>11)</sup>、核が修復時に通常の 6 倍まで拡大することがある<sup>12)</sup> などの大型細胞を前提とした記載が多い。さらに、Layfield らは、気管支上皮細胞では、細胞と核の両方が腫大し、結果として比較的正常な N/C 比を示し、N/C 比が 0.8 を超すことはまれである<sup>13)</sup> と報告している。しかし、今回新たに記載した BBEC は小型細胞であり、BBEC 12 枚中 7 枚 (58%) の N/C 比は 0.8 を超えており (データは未呈示)、典型的な気管支上皮細胞とされてきた ABEC とは明らかに異なる。このような小型で N/C 比の高い気管支上皮細胞の存在について言及した報告はなく、BBEC を新たに報告したことは、RAC を理解するうえで重要な一歩であったと考えている。

しかしながら、ABEC と BBEC は、病理組織像ではいず

**Table 4** Comparison of the cytological findings in 8 cases that were overdiagnosed and 10 cases that were not overdiagnosed as atypical bronchial epithelial cells

	Type of bronchial epithelial cells	Background	Total cell count on the smears		Number of atypical cells			Cluster size	Cluster aggregation	Variation in nuclear size			Nuclear shape	Nuclear margin	Nucleoli	Cytoplasm												
			M	F	M	L	M			S	(+)	(-)				R	RO	D & Mu	Si	thin	distinct							
OD case 8 (n=8)	ABEC	inflammation	3	M 6	M 6	L 4	aggregated	8	(+) 6	R	5	smooth	6	D & Mu	1	thin	5											
	BBEC	necrosis	2	F 2	F 2	M 3												flat	0	(-) 2	RO	3	thin	2	D & Si	2	distinct	3
		blood	1			S 1																						
		mucus	1																									
	clear	1																										
Non-OD case (n=10)	ABEC	inflammation	7	M 4	M 3	L 3	aggregated	8	(+) 6	R	8	smooth	6	D & Mu	1	thin	9											
	BBEC	blood	1	F 6	F 7	M 6												flat	2	(-) 4	RO	2	thin	4	D & Si	0	distinct	1
		clear	2			S 1																						

ABEC : type A bronchial epithelial cells ; BBEC : type B bronchial epithelial cells ; M : many ; F : few ; L : large ; M : medium ; S : small ; (+) : present ; (-) : absent ; R : round ; RO : round to oval ; D : distinct ; Mu : multiple ; Si : single ; In : indistinct

れも気管支上皮増生と認識され、病理組織学的には両者は区別されていない。そして、それが細胞診断における両者の認識を難しくしている。さらに、ABECとII型肺胞上皮細胞との鑑別については、病理組織学的にはII型肺胞上皮細胞はII型肺胞上皮増生に該当するため、免疫組織化学などによってその病理組織学的診断は容易であり、ABECとの病理組織学的鑑別は可能である。しかし、細胞診断においては、ABECとの鑑別の困難な症例にしばしば遭遇する。このように、ABEC、BBEC、II型肺胞上皮の細胞診断学的鑑別には限界があり、今後新しい報告様式の精度を担保しつつ導入していくためには、共著者(YM)を中心に日本臨床細胞学会において過去数年にわたって実施してきた Reproducibility and Replicability study (<https://jscc.or.jp/news/cat01/kokyuukiboshu/>、ホームページには現在は未掲載)のような細胞検査士や細胞診専門医への教育システムが必要と考えられる。

OD 症例 (Table 3) のうち、気管支上皮細胞は、ABEC、BBEC がともに 33% で、66% を占めた。ACs 症例の 64% を占めた気管支上皮が、OD 症例においても 66% と最多となった点は、RAC を理解していくうえで重要な結果と考えられた。さらに、標本上の出現細胞の多い症例、異型細胞の多く出現した症例、大型集塊の出現した症例が明らかに気管支上皮細胞由来の RAC の OD 症例に多くみられ、背景や集塊構造に関する所見が OD の原因となる可能性を示していた (Table 4)。ただし、これら 10 種の細胞所見では、OD 症例と非 OD 症例の間に、統計的有意差は認められなかった。

症例 13 (Fig. 2) と症例 17 (Fig. 4a, b) は、提出医療施設以外の全観察者が OD と判定した最も判断の難しい症例

であったが、出現細胞が RAC 中で最多であった気管支上皮細胞ではなく、杯細胞と II 型肺胞上皮細胞であった点は興味深い。症例 13 については、粘液が大量にみられ、杯細胞が浸潤性粘液性腺癌と誤認された症例であったが、retrospective には、核縁の不均等な肥厚・切れ込み・皺などはなく、明瞭な核小体もみられなかった点で、腺癌の否定は可能であったと考えている。ただし、本例は、臨床的には非結核性抗酸菌症であり、提出医療施設にとっては OD とされる状況は想定外であった症例であり、臨床情報の重要性が示唆された症例であった。

症例 17 は、索状配列を示した II 型肺胞上皮が腺癌と誤認された症例であり、retrospective にもその鑑別は難しいが、臨床情報は器質化肺炎であり、この情報が判定時に知らされていれば、OD を ACs に下方修正できたと考えている。

## V. ま と め

ACs に出現した RAC を最終的に 6 種に分類した。ACs 症例、OD 症例において気管支上皮細胞は優勢であり、前者では B 型が優勢であった。気管支上皮細胞由来の RAC がみられた OD 症例と非 OD 症例の細胞所見の検討では、背景、標本上の出現細胞数、集塊の大きさに差を認めたが、統計的有意差は得られなかった。OD をきたす細胞所見については今後の症例の集積が必要である。また、RAC の判断には、細胞像の把握だけでなく、臨床情報の把握は必須と考えられる。

本論文内容に関する全著者の利益相反状態はない。

本研究は大阪はびきの医療センター倫理委員会の承認を得て実施した(承認番号:0922-3)。

本研究における細胞の判定にご協力いただいた大阪はびきの医療センター病理診断科 梶尾健太先生, 香川大学医学部附属病院病理部 清永加菜先生, 大阪刀根山医療センター臨床検査科 長友 萌先生, 大阪国際がんセンター臨床検査科 西村早菜子先生, 大阪医療センター臨床検査科・病理診断科 眞能正幸先生, 東京医科大学医学部医学科人体病理学分野 長尾俊孝先生ならびに松林 純先生, 埼玉県立がんセンター病理診断科 元井紀子先生, 八尾徳洲会総合病院病理診断科 中塚伸一先生, 北里大学医学部新世紀医療開発センター横断的医療領域開発部門分子病理学 吉田 功先生に深謝いたします。

また WG 事業にご協力いただいた日本肺癌学会と日本臨床細胞学会に深謝致します。

## Abstract

**Objective** : To clarify the characteristics of reactive atypical cells (RACs) observed in 28 cases classified into the “atypical cells” (ACs) category of the new respiratory cytology reporting system of the Japan Lung Cancer Society and the Japanese Society of Clinical Cytology.

**Study Design** : Among sputum and transbronchial cytology specimens, 28 cases of ACs in non-sputum specimens and non-benign tumor cases were examined. The types of RACs were determined and bronchial epithelial cells (BECs) were classified as Type A (large cells with cilia) or Type B (small cells without cilia). Furthermore, the cytological findings of 12 cases diagnosed by four or more of the seven observers as suspicious for malignancy/malignancy (overdiagnosed cases) were further examined. The following were examined : background, cell count on the smears, count of atypical cells, cluster size, cluster aggregation, nuclear-cytoplasmic ratio, variation in nuclear size, cilia, nuclear chromatin, nuclear shape, nuclear margin, nucleoli, and cytoplasm.

**Results** : The RACs included goblet cells, type A BECs, type B BECs, type II alveolar epithelial cells, alveolar macrophages, and squamous epithelial cells. Type A and type B BECs accounted for 64% of the total number of ACs, with type B cells being predominant. Cases in which BECs were overdiagnosed showed higher numbers of cells on the smears, atypical cells, and large clusters than not overdiagnosed.

**Conclusion** : RACs observed in the ACs were shown to be of six types. BECs were predominant among the RACs. When diagnosing BECs, attention should be paid to findings that are prone to lead to overdiagnosis, as well as to recognizing type B cells.

## 文 献

- 1) 日本肺癌学会, 編. 臨床・病理肺癌取扱い規約. 第8版補訂

版. 金原出版, 東京, 2021, 130-148.

- 2) Hiroshima, K., Yoshizawa, A., Takenaka, A., et al. Cytology Reporting System for Lung Cancer from the 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.
- 3) 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 : An Extensive Study Containing More Benign Lesions. *Acta Cytol* 2022 ; 66 : 124-133.
- 4) IAC-IARC-WHO Joint Editorial BOARD. WHO Reporting System for Lung Cytopathology 1st edition. International Agency for Research on Cancer, WHO press, Geneva, 2022.
- 5) 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.
- 6) Saad, R.S., Silverman, J.F. Respiratory cytology : differential diagnosis and pitfalls. *Diagn Cytopathol* 2010 ; 38 : 297-307.
- 7) Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force on Standard of Practice. Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology for the examination of cytologic specimens obtained from the respiratory tract. Papanicolaou Society of Cytopathology Task Force on Standards of Practice. *Diagn Cytopathol* 1999 ; 21 : 61-69.
- 8) Canberk, S., Tischler, V., Engels, M. Current Topics and Practical Considerations of Cytology Practice in Lung Cancer : Reflexions from the Lung Symposium at the 42nd European Congress of Cytology, Malmö, 2019. *Acta Cytol* 2020 ; 64 : 463-470.
- 9) Ramzy, I., Mody, D.R., Laucirica, R. Clinical cytopathology : Fundamental principles and practice, 3rd ed. McGraw-Hill Education, New York, 2018, 215-245.
- 10) Cibas, E.S., Ducatman, B.S. Cytology : Diagnostic Principles and Clinical Correlates, 5th ed. Elsevier, Philadelphia, 2021, 63-65.
- 11) Naryshkin, S., Bedrossian, C.W. Selected mimics of malignancy in sputum and bronchoscopic cytology specimens. *Diagn Cytopathol* 1995 ; 13 : 443-447.
- 12) Naryshkin, S., Young, N.A. Respiratory cytology : a review of non-neoplastic mimics of malignancy. *Review Diagn Cytopathol* 1993 ; 9 : 89-97.
- 13) Layfield, L.J., Baloch, Z. Atypia in pulmonary cytology : morphologic spectrum and causes. *Diagn Cytopathol* 2022 ; 50 : 164-171.

## 症 例

胸水穿刺液セルブロックで診断した  
胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍の 1 例

室木 魁人<sup>1,2)</sup> 坪佐 朱莉<sup>1,2)</sup> 西川 裕子<sup>1,2)</sup> 岩崎 由恵<sup>1,2)</sup>  
南部 尚子<sup>2)</sup> 久保 勇記<sup>2)</sup> 本間圭一郎<sup>4)</sup> 瓜生 恭章<sup>3)</sup>  
寺田 信行<sup>2)</sup> 中塚 伸一<sup>2)</sup>

八尾徳洲会総合病院臨床検査科<sup>1)</sup>, 同 病理診断科<sup>2)</sup>, 同 呼吸器内科<sup>3)</sup>  
大阪国際がんセンター病理・細胞診断科<sup>4)</sup>

背景：胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍は重喫煙歴の成人男性に好発するまれな腫瘍であり、胸郭内に大きな腫瘍を形成する。われわれは胸水穿刺液セルブロックを用いて診断した本腫瘍の一例を報告する。

症例：重喫煙歴を有する 80 歳代、男性。CT で左肺門から縦隔にかけて広がる巨大腫瘍および胸水貯留を指摘され、左胸水穿刺を施行した。細胞診では細胞結合性に乏しい腫瘍細胞が孤立散在性に、または細胞結合性の弱い集塊を形成して出現していた。細胞診、セルブロック HE 標本ではラプトイド細胞が認められた。免疫細胞化学染色では、腫瘍細胞は cytokeratin AE1/AE3, TTF-1, claudin-4, E-cadherin 陰性であった。SMARCA4, SMARCA2 の発現は消失し、SMARCB1 は保たれていた。幹細胞マーカーの CD34 はびまん性に、SOX2 は部分的に、SALL4 は散在性に陽性であった。以上より、本腫瘍を胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍と診断した。

結論：胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍は高悪性度であり、受診時にすでに全身状態が悪いことも多い。組織検体の採取が困難であっても、胸水穿刺液のみで本腫瘍を診断できる可能性を示した。

**Key words** : Pleural effusion, Aspiration, Cell block, Thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumor, Rhabdoid cell

## I. 背 景

A case of thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumor diagnosed by pleural fluid cytology alone

Kaito MUROKI<sup>1,2)</sup>, C. T., J. S. C., Akari TSUBOSA<sup>1,2)</sup>, C. T., J. S. C., Yuko NISHIKAWA<sup>1,2)</sup>, C. T., J. S. C., Yoshie IWASAKI<sup>1,2)</sup>, C. T., I. A. C., Naoko NAMBU<sup>2)</sup>, M. D., Yuki KUBO<sup>2)</sup>, M. D., Keiichiro HONMA<sup>4)</sup>, M. D., Kiyooki URYU<sup>3)</sup>, M. D., Nobuyuki TERADA<sup>2)</sup>, M. D., Shin-ichi NAKATSUKA<sup>2)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Department of Clinical Laboratory, <sup>2)</sup>Department of Pathology, <sup>3)</sup>Department of Respiratory Medicine, Yao Tokushukai General Hospital

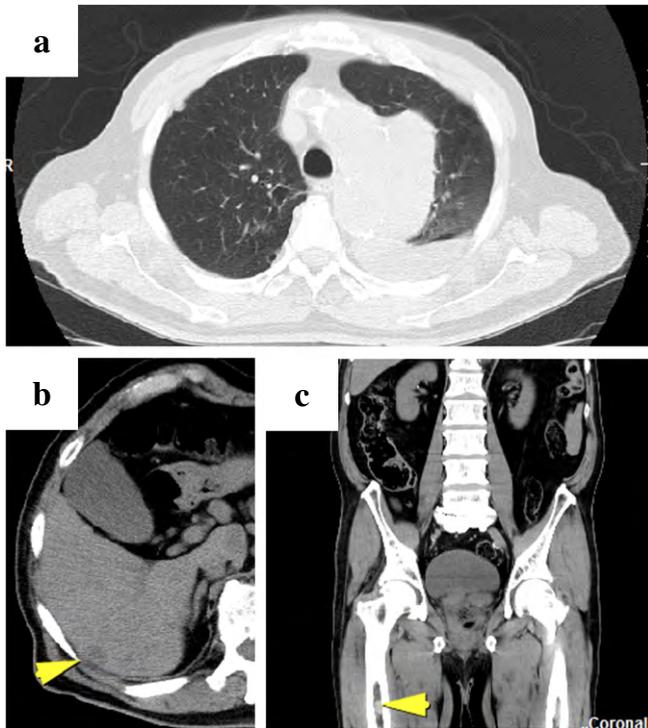
<sup>4)</sup>Department of Diagnostic Pathology and Cytology, Osaka International Cancer Institute

論文別刷請求先 〒 581-0011 大阪府八尾市若草町 1 の 17 八尾徳洲会総合病院臨床検査科 室木魁人

2024 年 3 月 13 日受付

2024 年 5 月 28 日受理

二本鎖 DNA は細胞核内でクロマチン構造を形成して格納されており、これらは 8 量体のヒストン蛋白に巻きついてヌクレオソームを構成して連なり、折り畳まれてクロマチンが構成されている。したがって、遺伝子の転写、複製、修復が行われるためにはクロマチン構造変換 (chromatin remodeling) が必要となる<sup>1,2)</sup>。このクロマチン構造変換に関わる蛋白として 4 種のクロマチン構造変換蛋白複合体が知られており<sup>1)</sup>、その 1 つである SWI/SNF 複合体 [BRG1/BRM-associated factor (BAF) 複合体] は、ATP 加水分解触媒構成蛋白として SMARCA4 (BRG1) または SMARCA2 (BRM) を共通してもつ。近年、クロマチン構造変換複合



**Fig. 1** CT image.

a : A large tumor extending from the left pulmonary hilus to the mediastinum, along with left pleural effusion. b : Several small nodules in the liver (arrowhead). c : A tumor in the right femur (arrowhead).

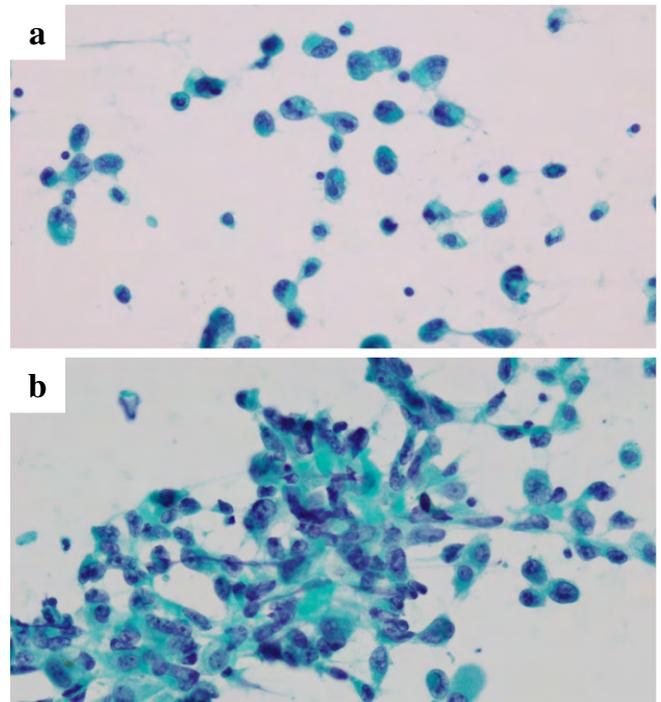
体の構成蛋白の遺伝子変異が種々の癌で検出され、腫瘍発生との関連が注目されている。

胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍 (thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumor : SMARCA4-UT) は WHO 分類第 5 版で導入された疾患概念で、SMARCA4 発現消失などの特異な臨床病理学的特徴を示す胸部腫瘍として記載されている<sup>3-5)</sup>。幅広い年齢の成人に発生するが、圧倒的に男性優位に発生し、ほとんどの患者が重喫煙歴を有する。組織学的には細胞結合性の乏しい低分化な腫瘍細胞からなり、ときに好酸性封入体をもったラブドイド細胞が出現する。本腫瘍はきわめて悪性度の高い、予後不良な疾患であり、発見時にすでにリンパ節ほか全身臓器に転移している場合もある。今回、われわれは、組織検体が採取されなかったにもかかわらず、胸腔穿刺により得られた胸水セルブロックを用いて SMARCA4-UT と診断した 1 例を報告する。

## II. 症 例

患者：80 歳代、男性。

主訴：腰痛、食欲不振。



**Fig. 2** Pleural fluid cytology.

a : Isolated tumor cells exhibiting invaginated and eccentrically located nuclei (Papanicolaou staining,  $\times 40$ ). b : Tumor cells forming weakly cohesive clusters (Papanicolaou staining,  $\times 40$ ).

既往歴：2 型糖尿病、腎不全、高カルシウム血症。

家族歴：特記すべき事項なし。

喫煙歴：2 箱/日  $\times$  50 年。

現病歴：腰痛、食欲不振を主訴に受診。CT で左肺門部から縦隔にかけて広がる腫瘤影と左胸水を認めた (Fig. 1a)。肝臓、大腿骨にも転移を疑う結節影を認めた (Fig. 1b, c)。肺癌を疑い入院、第 6 病日に左胸水穿刺を施行した。ThinPrep<sup>®</sup> 法液状胸水細胞診での判定は悪性であったが、組織型の特定には至らなかった。組織型の特定のためセルブロックを作製し、免疫細胞化学染色による検討を行った。セルブロックは、パラフィンで先端を封入したエッペンドルフチップに穿刺液を注入し、遠心、上清除去後、10% 緩衝ホルマリン液を重層して固定し、パラフィンに包埋して作製した (エッペンドルフチップ法)。血清腫瘍マーカーは CEA 2.9 ng/ml (基準値  $< 5.0$ )、CA19-9 22.7 U/ml ( $< 37.0$ )、NSE 372 ng/ml ( $< 12$ )、SCC 抗原 2.2 ng/ml ( $< 1.5$ )、sIL-2R 797 U/ml (122~496) であった。全身状態不良のため、化学療法等の腫瘍に対する治療は行わず、第 19 病日に全身状態が悪化し、死亡した。家族の意向により、剖検は行われなかった。

細胞学的所見：ThinPrep<sup>®</sup> 法液状細胞診の Papanicolaou 染色標本では、背景に壊死はみられず、異型細胞が孤立散

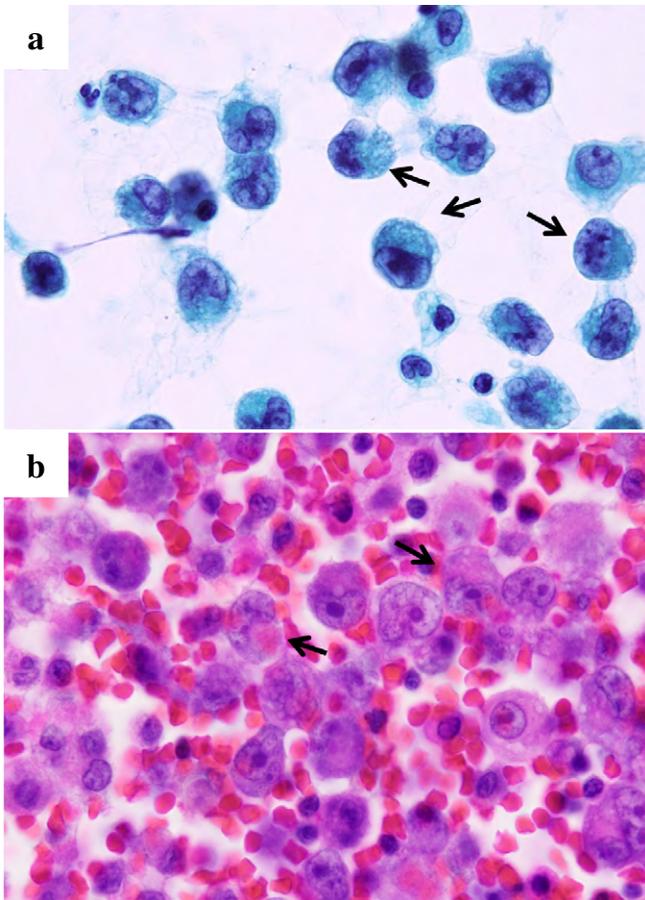


Fig. 3 Rhabdoid tumor cells.

a : Rhabdoid tumor cells (arrows) in the pleural fluid cytology smear (Papanicolaou staining,  $\times 100$ ). These cells have eccentrically located nuclei and their cytoplasm is stained densely with light green stain. b : Rhabdoid tumor cells (arrows) in a cell block specimen (Hematoxylin & eosin staining,  $\times 100$ ). The cells contain an eosinophilic inclusion in the cytoplasm.

在性もしくは数十個の細胞集塊を形成して出現していた (Fig. 2a). 集塊は結合性の低い異型細胞で構成され, 同細胞は明瞭な核小体と高度核異型, 核の偏在を示していた (Fig. 2b). 一方, 孤立散在性の異型細胞は核縁嵌入, 核偏在を示し, 細胞質がライトグリーンに濃染するラブドイド細胞も認められた (Fig. 3a). Giemsa 染色では異型細胞の細胞質に多数の小空胞が認められた. PAS 染色は陰性であった. 細胞診で悪性と判断したが, 組織型の特定に至らなかったため, 胸水穿刺液を用いてセルブロックを作製し, 免疫細胞化学染色による検討を実施した.

セルブロック Hematoxylin and eosin (HE) 染色所見 : 大型核と好酸性の豊富な細胞質をもつ, 細胞結合性の乏しい腫瘍細胞が認められた. 核小体は明瞭であった. 細胞質に好酸性封入体様構造を伴うラブドイド細胞も認められた

(Fig. 3b).

セルブロック免疫細胞化学染色結果 (Fig. 4) : cytokeratin AE1/AE3 (-), claudin-4 (-), E-cadherin (-), vimentin (+, diffuse),  $\beta$ -catenin (一部の腫瘍細胞で+, cytoplasmic), TTF-1 (-), PAX8 (-), SMARCA4 (-, lossあり), SMARCA2 (-, lossあり), SMARCB1 (+, lossなし), CD34 (+, diffuse), SOX2 (+, partial), SALL4 (+, sparse), synaptophysin (+), chromogranin A (-), CD56 (-), LCA (-), CD3 (-), CD20 (-), CD79a (-), CD30 (+, few).

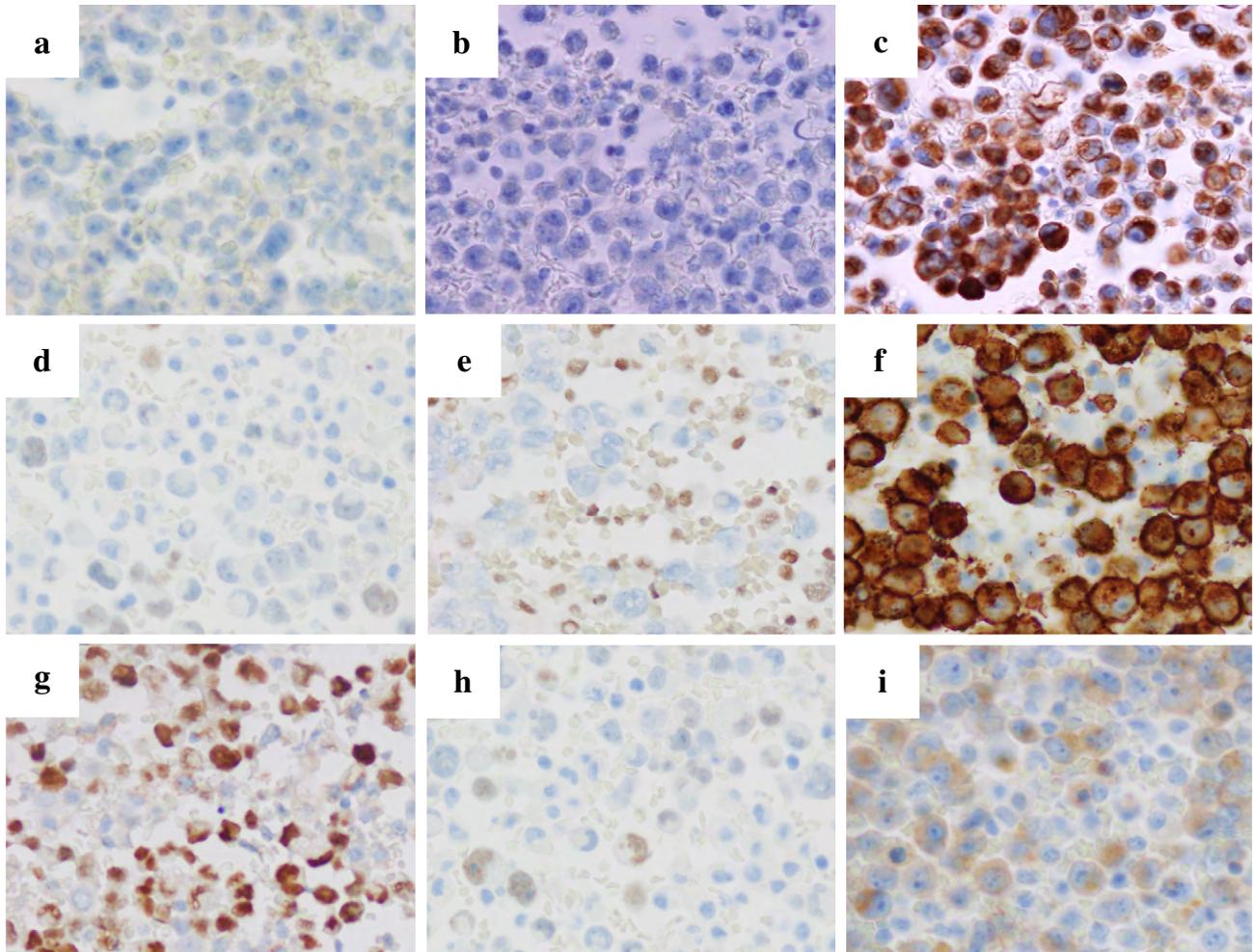
最終診断 : SMARCA4-UT.

### III. 考 察

本例は, 重喫煙歴のある成人男性に発生した肺門部から縦隔にかけて広がる巨大腫瘍であり, 腫瘍細胞は上皮性マーカー (cytokeratin AE1/AE3, E-cadherin, claudin-4) 陰性で, 細胞結合性に乏しかった. ラブドイド細胞も認められたことから, SMARCA4-UT を念頭において鑑別診断を進め, 幹細胞マーカー (CD34, SOX2, SALL4) 陽性, SMARCA4 および SMARCA2 の発現喪失を確認した. 以上より, SMARCA4-UT の診断基準<sup>3-5)</sup>を満たし, SMARCA4-UT の診断に至った. 本例は神経内分泌マーカーの synaptophysin も陽性であったが, SMARCA4-UT における synaptophysin の発現は既報にも記載があり<sup>3,5)</sup>, この点は矛盾しない.

SMARCA4-UT は壊死傾向の強い腫瘍であり, 文献的には細胞診で壊死性背景を認めることが多い<sup>3,6)</sup>. 本例では検体が胸水細胞診であり, しかも ThinPrep<sup>®</sup> 法液状細胞診を使用したため, 壊死物質が認められなかったと考えられる. Early<sup>ら</sup><sup>7)</sup>, Minoshima<sup>ら</sup><sup>8)</sup>も胸水穿刺細胞診による SMARCA4-UT の症例を提示しているが, 壊死性背景についての記載はない.

肺の非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer : NSCLC) の約 4~10% は, SMARCA4 の発現消失を示すことが知られている<sup>5,9-12)</sup>. SMARCA4 欠損 NSCLC を SMARCA4-UT と鑑別する意義として, 予後の違いが挙げられる. SMARCA4-UT は SMARCA4 欠損 NSCLC と比較して, より大型の腫瘍を形成し, 予後不良である. IV 期の SMARCA4-UT 22 例と SMARCA4 欠損 NSCLC 45 例を比較した Rekhtman<sup>ら</sup>の検討では, 生存期間の中央値がそれぞれ 5.2 ヶ月, 20.7 ヶ月であった<sup>5)</sup>. 両疾患とも tumor mutation burden の高いものでは免疫チェックポイント阻害剤が有効であった症例報告があるが, いずれも標準的な治療は定まっておらず, 両者の鑑別は現時点では必ずしも治療の層別化にはつ



**Fig. 4** Results of immunocytochemical staining for claudin-4, E-cadherin, vimentin, SMARCA4, SMARCA2, CD34, SOX2, SALL4, and synaptophysin ( $\times 40$ ).

The tumor cells showed negative staining for claudin-4 (a), and E-cadherin (b), and diffusely positive staining for vimentin (c). Expression of SMARCA4 (d) and SMARCA2 (e) is lost. The tumor cells also showed diffuse, partial, and sparsely positive staining for CD34 (f), SOX2 (g), and SALL4 (h), respectively. The tumor cells also showed expression synaptophysin (i).

ながらない。組織学的には SMARCA4 欠損 NSCLC は腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌の像をとる。腺癌では乳頭状増生、腺形成が認められるものもあるが、低分化な充実型腺癌が多い。SMARCA4-UT の細胞診では、細胞結合性の乏しい細胞が孤立散在性または結合性の弱い集塊を形成して出現するが、SMARCA4 欠損 NSCLC でも頻度は少ないが同様の細胞診像を示すことがある<sup>6)</sup>。また、SMARCA4-UT に特徴的とされているラブドイド細胞は、細胞診標本上では認められない場合もある<sup>6)</sup>。したがって、胸水のみで SMARCA4-UT を診断する場合、SMARCA4 欠損 NSCLC との鑑別には、免疫染色による十分な検討が必要となる。Rekhtman ら<sup>5)</sup>は、SMARCA4-UT の場合、SMARCA2 の完全欠損、claudin-4 非発現がおおの 80%、100% の症例で認められたが、SMARCA4 欠損 NSCLC の場合は SMARCA2

の完全欠損、claudin-4 非発現は認められなかったと報告している。また、Jiang ら<sup>4)</sup>は文献によるメタ解析で、SMARCA4-UT において SMARCA2 欠損、claudin-4 非発現が認められる率はおおの 94%、92% であったと報告している。Nambirajan ら<sup>11)</sup>も自験例と文献を合わせた解析で、claudin-4 の発現は SMARCA4-UT、SMARCA4 欠損 NSCLC でおおの 0%、100% であったと報告している。なお、SMARCA4 欠損 NSCLC では、頻度は低いが幹細胞マーカーである CD34、SALL4、SOX2 の発現が認められることがあり<sup>9,11,12)</sup>、synaptophysin の発現も認められることがある<sup>9)</sup>。したがって、これらのマーカー単独での鑑別は望ましくない。また、cytokeratin AE1/AE3 も、SMARCA4 欠損 NSCLC で陽性を示す<sup>9,12)</sup>が、SMARCA4-UT でも部分的に陽性となることがある<sup>3,4)</sup>。以上より、SMARCA2 と claudin-4

を合わせた免疫染色の結果が SMARCA4-UT, SMARCA4 欠損 NSCLC の鑑別に非常に有用であると考えられる<sup>4,5)</sup>。

本例では組織検体が得られず、胸水穿刺液のみを用いてセルブロックを併用して SMARCA4-UT の診断を行った。Early<sup>ら</sup><sup>7)</sup>, Minoshima<sup>ら</sup><sup>8)</sup> も、胸水のみを用いて SMARCA4-UT を診断した症例を報告している。Early<sup>ら</sup><sup>7)</sup> の症例では SMARCA2 の免疫染色は行っておらず、claudin-4 は少数の細胞で弱い陽性を示す一方で、ラプドイド細胞では陰性であったと報告されている。Minoshima<sup>ら</sup><sup>8)</sup> の症例では SMARCA2 の発現が保持され、claudin-4 が陽性であったと報告されているが、SMARCA4 欠損 NSCLC を慎重に鑑別すべき症例と考えられる。

SMARCA4-UT は、多くの場合肺から縦隔を主座とするが、明らかに肺に起源があると推定できるものもある<sup>3,5)</sup>。また、約 5% の症例で一部に NSCLC の成分が認められる<sup>3,5)</sup>。さらに NSCLC でみられる喫煙に関連した遺伝子変化が認められること<sup>3-5)</sup>などから、大部分の SMARCA4-UT は、肺の上皮細胞起源であると推定されている。Rekhtman<sup>ら</sup>の仮説<sup>5)</sup>では、NSCLC において SMARCA4 発現が消失した結果、NSCLC の上皮・間葉転換が誘導され、その腫瘍の一部に SMARCA2 発現消失が付加することで転換誘導がさらに進み、最終的に NSCLC 成分をもつ SMARCA4-UT となるシナリオを考えている。一方で、腫瘍化の初期段階で SMARCA4, SMARCA2 の消失が同時に発生すれば、NSCLC 成分をもたない SMARCA4-UT となるとしている。なお、一部の SMARCA4-UT において SMARCA2 の発現が保たれているが、これには他の上皮・間葉転換誘導遺伝子異常が関与していると彼らは想定している。同様に、Matsubara<sup>ら</sup><sup>13)</sup> は、原発性肺腺癌の中で SMARCA4 および SMARCA2 の発現消失と組織形態、E-cadherin 発現、TTF-1 発現との関連を検討し、Rekhtman<sup>ら</sup><sup>5)</sup>と同様に、SMARCA4 発現消失とそれに続く SMARCA2 発現消失により、上皮・間葉転換が促進され、癌が高度に未分化となるとの仮説を述べている。彼らの仮説から考えると、SMARCA4-UT を SMARCA4, SMARCA2 発現消失により高度な上皮・間葉転換が誘導された肉腫様肺癌の一亜型として捉えることができる。本例でも上皮細胞接着蛋白の E-cadherin, claudin-4 は陰性、 $\beta$ -catenin は一部の腫瘍細胞でのみ陽性、間葉細胞マーカーの vimentin はびまん性に陽性を示し、上皮・間葉転換としても矛盾はしない免疫細胞化学染色の結果であった。ただし、組織検体が得られておらず、上皮成分の存在は確認できなかったため、真の肉腫である可能性は排除できない。

本報告では、胸水穿刺液のみでもセルブロックを利用することで SMARCA4-UT を診断できることを示した。

SMARCA4-UT は非常に高悪性度腫瘍であり、受診時に腫瘍が大きく、広範に転移をしている場合も多い。全身状態が悪く、組織検体が採取できない場合であっても、胸水がある場合には穿刺を行い、細胞診、セルブロックを用いた免疫細胞化学染色による検討を行うことによって、SMARCA4-UT の診断が可能であることを示した。

#### IV. 結 語

胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍は高悪性度であり、受診時にすでに全身状態が悪いことも多い。組織検体の採取が困難であっても、胸水穿刺液のみで本腫瘍を診断できる可能性を示した。

筆者らに開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は、第 64 回日本臨床細胞学会総会（春期大会）にて発表した。

#### Abstract

**Background** : Thoracic SMARCA4-undifferentiated tumors are rare neoplasms that predominantly occur in adult males with a history of heavy smoking. These tumors manifest as large masses in the chest. Herein, we report a case in which the diagnosis was successfully made by pleural fluid cytology alone.

**Case** : An elderly man in his 80's with a history of heavy smoking presented with a large tumor extending from the left pulmonary hilus to the mediastinum, along with left pleural effusion, as observed on chest CT. Cytological specimens and cell blocks were prepared from the pleural fluid. The cytological specimens revealed tumor cells that were isolated or in weakly cohesive clusters. The cytological specimen and cell block specimens stained with hematoxylin and eosin showed the presence of rhabdoid cells. Immunocytochemical staining demonstrated negative staining of the tumor cells for cytokeratin AE1/AE3, TTF-1, claudin-4, and E-cadherin in tumor cells. Expression of SMARCA4 and SMARCA2 were lost, while that of SMARCB1 was preserved. The tumor cells showed diffusely positive staining for CD34, and partial and sparsely positive staining for SOX2 and SALL4, respectively. Based on these findings, we established the diagnosis of thoracic SMARCA4-undifferentiated tumor.

**Conclusion** : Thoracic SMARCA4-undifferentiated tumors are highly aggressive. We demonstrated that these tumors can be diagnosed by pleural fluid cytology alone, which is especially useful, since it might be difficult to obtain tissue specimens from patients with this tumor.

#### 文 献

- 1) 桑原康通, 細井 創, 奥田 司. クロマチンリモデリングの

- 異常と腫瘍発生. 京府医大誌 2015 ; 124 : 825-838.
- 2) Mittal, P., Roberts, C. W. M. The SWI/SNF complex in cancer-biology, biomarkers and therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2020 ; 17 : 435-448.
  - 3) Yoshida, A., Boland, J. M., Jain, D., et al. Thoracic SMARCA4-deficient tumor. *The WHO Classification of Tumours, Thoracic Tumors*, 5th ed. IARC, Lyon, 2021. 111-114.
  - 4) Jiang, J., Chen, Z., Gong, J., et al. Thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumor. *Discov Oncol* 2023 ; 14 : 51.
  - 5) Rekhtman, N., Montecalvo, J., Chang, J. C., et al. SMARCA4-deficient thoracic sarcomatoid tumors represent primary smoking-related undifferentiated carcinomas rather than primary thoracic sarcomas. *J Thorac Oncol* 2020 ; 15 : 231-247.
  - 6) Kezlarian, B., Montecalvo, J., Bodd, F. M., et al. Diagnosis of thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumor in cytology. *Cancer Cytopathol* 2023 ; 131 : 526-534.
  - 7) Early, C. A., Wangsiricharoen, S., Jones, R. M., et al. Review of SMARCA4 (BRG1)-deficient carcinomas following a malignant pleural effusion specimen confounded by reduced claudin-4 expression. *J Am Soc Cytopathol* 2021 ; 10 : 197-207.
  - 8) Minoshima, A., Sugita, S., Segawa, K., et al. Usefulness of cell block examination for the cytological diagnosis of thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumor : A case report. *Diagn Cytopathol* 2023 ; 51 : E149-E154.
  - 9) Mao, R., Liu, M., Shu, X., et al. Expanding the immunophenotype spectrum of SMARCA4-deficient non-small cell lung carcinomas : A case series with neuroendocrine markers expression. *Int J Surg Pathol* 2022 ; 30 : 251-259.
  - 10) Herpel, E., Rieker, R. J., Dienemann, H., et al. SMARCA4 and SMARCA2 in non-small cell lung cancer : immunohistochemical survey of 316 consecutive specimens. *Ann Diagn Pathol* 2017 ; 26 : 47-51.
  - 11) Nambirajan, A., Singh, V., Bhardwaj, N. B., et al. SMARCA4/BRG1-deficient non-small cell lung carcinomas : A case series and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2021 ; 145 : 90-98.
  - 12) Sun, T., Gilani, S. M., Podany, P., et al. Cytomorphologic features of SMARCA4-deficient non-small cell lung carcinoma and correlation with immunohistochemical and molecular features. *Cancer Cytopathol* 2022 ; 130 : 620-629.
  - 13) Matsubara, D., Kishaba, Y., Ishikawa, S., et al. Lung cancer with loss of BRG1/BRM, shows epithelial mesenchymal transition phenotype and distinct histologic and genetic features. *Cancer Sci* 2013 ; 104 : 266-273.

## 日本臨床細胞学会雑誌 第 63 卷 (2024 年) 総目次

### 総 説

- グローバルヘルスと病理診断・細胞診——子宮頸がん検診と診断を軸に—— …… 藤田 則子 73
- 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 113
- 基礎から学ぶ唾液腺細胞診 …… 河原 明彦 277

### 原 著

- 液状化検体細胞診における ThinPrep® 法での悪性細胞検出細胞数の検討 …… 岩下 玄基・他 1
- 気管支鏡検査における迅速細胞診 (ROSE) の現状と課題——アンケート調査から—— …… 森 智紀・他 79
- 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 …… 松木 浩子・他 119
- トリプルネガティブ乳癌に対する術前化学療法の治療効果とリンパ節転移細胞の細胞学的所見 …… 山本 愛奈・他 159
- 超音波内視鏡下穿刺吸引法施行時のオンサイト迅速細胞診における  
メンブレンフィルター法の有用性 …… 小原 勇貴・他 167
- TBB と EBUS-TBNA における ROSE の有用性および異型細胞所見について …… 白濱 幸生・他 285
- URO17® bladder cancer test を用いた尿路上皮癌の検出について  
——オートスメア標本での検討—— …… 川崎 隆・他 295
- 日本肺癌学会・日本臨床細胞学会が提唱した新呼吸器細胞診報告様式の  
異型細胞に含まれる反応性異型細胞 …… 河原 邦光・他 306

### 調査報告

- 学術研究の活性化を目的とした細胞検査士の学術研究への意識調査 …… 森 康浩・他 221

### 症 例

- 腺扁平上皮癌 (いわゆるすりガラス細胞癌) と小細胞癌が共存した子宮頸癌の 1 例 …… 吉田由紀子・他 7
- 子宮体部に発生した奇怪核を伴う平滑筋腫の 1 例 …… 今村 彰吾・他 13
- 異染色性粘液様物質を認めた類上皮血管内皮腫の 1 例 …… 野口 裕史・他 19
- 子宮頸部細胞診が ASC-H であった子宮頸癌合併妊娠の 2 例 …… 松永 梨沙・他 85
- 癌性腹膜炎を契機に診断された乳腺浸潤性小葉癌  
——腹水塗抹標本の細胞転写法による検討が有用であった 1 例—— …… 佐藤 瑠璃・他 91
- 耳下腺部に発生した結節性筋膜炎の 1 例 …… 加藤 好洋・他 129
- 後腹膜に発生した傍神経節腫 (paraganglioma) の 1 例 …… 萩野 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 …… 久保田一輝・他 140
- 左外踝に発生した high-grade myxofibrosarcoma の 1 例 …… 三輪 詩佳・他 177
- 胸水中に多数の砂粒体を有する腫瘍細胞集塊が認められた悪性中皮腫の 1 例 …… 山田 貴之・他 185
- 右上唇部に発生した唾液腺分泌癌の 1 例 …… 梅澤由美恵・他 194
- 術中腹水細胞診および捺印細胞診の併用で推定しえた,  
扁平上皮分化をもつ卵巣漿液性境界悪性腫瘍の 1 例 …… 矢野 亮・他 200
- 乳腺穿刺吸引細胞診に出現した非浸潤性小葉癌の 1 例 …… 越智早也佳・他 235
- 進行癌の状態で見・治療に至った耳下腺分泌癌の 1 例 …… 戸澤 直登・他 241
- Fluid overload-associated large B-cell lymphoma の 2 例 …… 中屋 佳子・他 249
- 傍精巣に発生した胎児型横紋筋肉腫の 1 例 …… 木下 裕也・他 257
- 胸水穿刺液セルブロックで診断した胸部 SMARCA4 欠損未分化腫瘍の 1 例 …… 室木 魁人・他 315

## 短 報

$\alpha$ -アミラーゼ結晶を認めた耳下腺結節の1例	内田 準・他	25
ERCPによる胆管ブラシ擦過が有用であった原発性硬化性胆管炎（PSC）の1例	伊佐山絹代・他	28
細胞診断に苦慮した唾液腺分泌癌の2例	大塚 光一・他	97

# The Journal of the Japanese Society of Clinical Cytology Vol.63 (2024)

## Index of Contents

### Review Articles

Global health and cytopathology with a focus on cervical cancer screening	Noriko Fujita	73
WHO Reporting System for Lung Cytopathology (1st Edition)		
—Establishment of international criteria for lung cytopathology—	Yukitoshi Satoh	113
Learning salivary gland cytology from the basics	Akihiko Kawahara	277

### Original Articles

Examination of the number of malignant cells detected in liquid-based cytology using ThinPrep®	Genki Iwashita, et al.	1
Current status and issues associated with rapid on site cytologic evaluation (ROSE) during bronchoscopy—Data from a questionnaire survey—	Toshinori Mori, et al.	79
Cytological and genetic studies using oral bowel lavage solution as a cell preservation medium	Hiroko Matsuki, et al.	119
Pathological response to neoadjuvant chemotherapy for triple negative breast cancer and the cytological findings of metastatic cells in the lymph node	Aina Yamamoto, et al.	159
Utility of the membrane filter method for rapid on-site cytologic evaluation during endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration	Yuki Obara, et al.	167
Validation of the usefulness of rapid on-site evaluation of cytology during transbronchial and endobronchial ultrasound-guided transbronchial biopsy and detailed examination in cases with atypical cells	Kosei Shirahama, et al.	285
Cytological auto-smear preparation for the URO17® bladder cancer test and detection of urothelial carcinoma	Takashi Kawasaki, et al.	295
Reactive atypical cells in the “atypical cells” category—Evaluating the new respiratory cytology reporting system by the Japanese Society of Lung Cancer and the Japanese Society of Clinical Cytology—	Kunimitsu Kawahara, et al.	306

### Investigation Report

A survey on attitudes toward academic research activities of cytotechnologists in Japan	Michihiro Mori, et al.	221
-----------------------------------------------------------------------------------------	------------------------	-----

### Clinical Articles

A case of adenosquamous carcinoma, so-called glassy cell carcinoma, coexisting with small cell carcinoma of the uterine cervix	Yukiko Yoshida, et al.	7
A case of uterine leiomyoma with bizarre nuclei	Shogo Imamura, et al.	13
Epithelioid hemangioendothelioma with metachromatic mucous-like material	Hiroshi Noguchi, et al.	19
Two cases of cervical cancer in pregnant women diagnosed as ASC-H by cytology	Risa Matsunaga, et al.	85
A case of invasive lobular carcinoma of the right breast—Usefulness of the cell transfer technique for examining specimens of the malignant ascites fluid—	Ruri Sato, et al.	91
Cytologic findings of nodular fasciitis in the parotid region—A case report—	Yoshihiro Kato et al.	129
A case of paraganglioma of the retroperitoneum	Masamune Ogino, et al.	134
A case of endocervical gastric-type adenocarcinoma with a polypoid configuration presenting at an early stage	Kazuki Kubota, et al.	140
High-grade myxofibrosarcoma of the left ankle—A case report—	Utaka Miwa, et al.	177

A case of malignant mesothelioma with numerous psammoma bodies in the pleural effusion .....	Takayuki Yamada, et al.	185
A case of salivary gland secretory carcinoma in the right upper lip .....	Yumie Umezawa, et al.	194
A case of seromucinous borderline tumor with squamous differentiation suspected intraoperatively by a combination of ascitic fluid and imprint cytology .....	Ryo Yano, et al.	200
A case of lobular carcinoma <i>in situ</i> in a fine needle aspiration cytology specimen .....	Sayaka Ochi, et al.	235
A case of parotid gland secretory carcinoma detected and treated in the state of advanced cancer .....	Naoto Tozawa, et al.	241
Two cases of fluid overload-associated large B-cell lymphoma .....	Yoshiko Nakaya, et al.	249
A case of embryonal rhabdomyosarcoma arising in the paratesticular testis .....	Yuya Kishita, et al.	257
A case of thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumor diagnosed by pleural fluid cytology alone .....	Kaito Muroki, et al.	315

### Brief Notes

A case of a parotid gland nodule with $\alpha$ -amylase crystalloids .....	Jun Uchida, et al.	25
A case of primary sclerosing cholangitis in which the critical diagnostic role of bile duct brush cytology obtained by ERCP was revealed .....	Kinuyo Isayama, et al.	28
Two cases of secretory carcinoma of the salivary gland in which the diagnosis proved difficult .....	Koichi Otsuka, et al.	97

## 日本臨床細胞学会雑誌 第 63 卷 (2024 年) 索引用語

	Page [No.]	
<b>A</b>		Cytopathology ..... 113 [3]
Academic research ..... 221 [5]		Cytotechnologists ..... 221 [5]
Adenosquamous carcinoma ..... 7 [1]		<b>D</b>
Amylase crystalloids ..... 25 [1]		Diagnosis accuracy ..... 285 [6]
Ascites ..... 91 [2]		<b>E</b>
Ascitic cytology ..... 200 [4]		E-cadherin ..... 235 [5]
Aspiration ..... 185 [4], 315 [6]		Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration ..... 167 [4]
Atypical cells ..... 285 [6], 306 [6]		Epithelioid hemangioendothelioma ..... 19 [1]
Atypical squamous cells cannot exclude HSIL ..... 85 [2]		EUS-FNA ..... 134 [3]
Auto-smear urinary cytology specimen ..... 295 [6]		<b>F</b>
<b>B</b>		Fine needle aspiration cytology ..... 25 [1], 97 [2], 241 [5], 277 [6]
Bile juice ..... 28 [1]		Fluid overload-associated large B cell lymphoma ..... 249 [5]
Bizarre nuclei ..... 13 [1]		<b>G</b>
Breast ..... 235 [5]		Gastric submucosal tumor ..... 167 [4]
Breast cancer ..... 159 [4]		Gastric-type adenocarcinoma ..... 140 [3]
Bronchoscopy ..... 79 [2]		Genetic mutation analysis ..... 119 [3]
Brushing cytology by ERCP ..... 28 [1]		<b>H</b>
<b>C</b>		Head and neck cytology ..... 277 [6]
Case report ..... 7 [1], 28 [1], 91 [2], 97 [2], 129 [3], 140 [3], 194 [4], 235 [5], 249 [5], 257 [5]		HPV test ..... 73 [2]
Cell block ..... 315 [6]		<b>I</b>
Cell transfer technique ..... 91 [2]		Immunohistochemistry ..... 185 [4]
Cervical cancer ..... 85 [2]		Imprint cytology ..... 177 [4], 200 [4]
Cervical cancer screening ..... 73 [2]		International ..... 113 [3]
Cervical cytology ..... 85 [2]		
Curvilinear vessels ..... 177 [4]		
Cytology ..... 7 [1], 13 [1], 19 [1], 73 [2], 119 [3], 129 [3], 134 [3], 140 [3], 159 [4], 194 [4], 235 [5], 249 [5], 257 [5]		

Invasive lobular carcinoma .....91[2]

## K

Keratin 17 .....295[6]

## L

LBC .....1[1]

Leiomyoma .....13[1]

Lobular carcinoma *in situ* .....235[5]

Lung .....19[1]

Lung cancer .....113[3], 285[6]

## M

Malignant cells .....1[1]

Malignant mesothelioma .....185[4]

May-Grünwald-Giemsa .....277[6]

Membrane filter method .....167[4]

Metachromasia mucous-like material .....19[1]

Metastasis .....159[4]

Morphology .....119[3]

Mucinous metaplasia .....28[1]

Multinucleated cells .....177[4]

Myxofibrosarcoma .....177[4]

## N

Neoadjuvant chemotherapy .....159[4]

Nodular fasciitis .....129[3]

Number of detections .....1[1]

## O

Oral bowel lavage solution .....119[3]

## P

Pancreatic cancer .....167[4]

Papanicolaou staining .....277[6]

Paraganglioma .....134[3]

Paratestis .....257[5]

Parotid gland .....25[1]

Parotid region .....129[3]

Pleural effusion .....185[4], 315[6]

Pleural metastasis .....241[5]

Polyp .....140[3]

Pregnancy .....85[2]

Preservation solution .....119[3]

Primary sclerosing cholangitis .....28[1]

Psammoma body .....185[4]

## Q

Questionnaire survey .....79[2]

## R

Rapid on-site cytologic evaluation .....167[4]

Rapid on-site cytology evaluation .....285[6]

Reactive atypical cell .....306[6]

Reporting system .....113[3], 306[6]

Respiratory cytology .....306[6]

Retroperitoneum .....134[3]

Review .....25[1]

Rhabdoid cell .....315[6]

Rhabdomyosarcoma .....257[5]

Risk of malignancy .....285[6]

ROSE .....79[2]

## S

Salivary gland .....97[2], 194[4], 241[5]

Salivary gland tumors .....277[6]

Secretory carcinoma .....97[2], 194[4], 241[5]

Seromucinous borderline tumor .....200[4]

Small cell carcinoma .....7[1]

Squamous cell differentiation .....200[4]

Survey on cytotechnologist' attitude .....221[5]

<b>T</b>		<b>U</b>	
The 2015 Japan Reporting System for Urinary Cytology .....	295[6]	URO17® bladder cancer test .....	295[6]
ThinPrep® .....	1[1]	Urothelial carcinoma .....	295[6]
Thoracic SMARCA4-deficient undifferentiated tumor .....	315[6]	Uterine .....	13[1]
Triple negative .....	159[4]	Uterine cervix .....	7[1], 140[3]

## 公益社団法人日本臨床細胞学会雑誌投稿規定

### 1. 投稿資格

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

### 2. 掲載論文

- 1) 論文の種別は総説、原著、調査報告、症例報告、特集、短報、編集者への手紙 (Letter to the Editor)、読者の声である。(依頼原稿については後述)
- 2) 投稿論文は臨床細胞学の進歩に寄与しうるもので、他誌に発表されていないものに限る (10章にて詳述)。
- 3) 論文作成に際しては、プライバシー保護の観点も含め、ヘルシンキ宣言 (ヒトにおける biomedical 研究に携わる医師のための勧告) ならびに「人を対象とする生命科学・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.jbcc.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/jbcc/>

### 4. 執筆要項

- 1) 文章と文体
  - (1) 用語は和文または英文とする。
  - (2) 平仮名、常用漢字、現代仮名づかいを用いる。ただし、固有名詞や一般に用いられている学術用語はその限りではない。
  - (3) 度量衡単位は cm, mm,  $\mu\text{m}$ ,  $\text{cm}^2$ , ml, l, g, mg など CGS 単位を用いる。
  - (4) 外国人名、適当な和名のない薬品名、器具及び機械名、または疾患名、学術的表現、科学用語については原語を用いる。大文字は固有名詞及びドイツ語の名詞の頭文字に限る。英文での投稿原稿の場合も和文の場合に準ずる。
  - (5) 医学用語は日本臨床細胞学会編集の「細胞診用語解説集」(<http://jbcc.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/jbcc/>)。
- 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)<sup>1)</sup>が提唱する基準を参考にし、査読の時点で違反が認められた場合、本誌への採用を行わない。また、既に掲載された論文が二重投稿であることが判明した場合は、その旨の警告を本誌及びホームページに掲載し公開する。具体的には、以下の場合を二重投稿と判断する。

1. 既に同一言語で他誌に発表されたか、あるいは他誌に投稿中の論文と内容が同じとみなされた場合
2. 本誌に投稿された論文の図表等の一部が既に他誌に発表されているにもかかわらず、既報の論文を引用していない場合
3. 言語を問わず、既報の論文を故意に引用していない場合  
ただし、以下の場合は二重投稿とみなさない。
  - 1) 政府が命じた調査や、国民の健康衛生上早急に公表されねばならない情報で、公的機関や他の学協会から掲載を依頼され、編集委員会（委員長）が認めたもの
  - 2) 学会発表の抄録あるいはポスターとして発表されたもの（本文中にその旨を記入。例：本論文の要旨は第〇回〇〇学会にて発表した。）
  - 3) 極めて限定された読者を対象とした刊行物（例えば院内ニュースレターなど）に掲載された論文
  - 4) ICMJE<sup>1)</sup>が是認している、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](http://www.karger.com/acy) に明記されていますのでこれに従って下さい。従来は国内での査読を行っていましたが、直接投稿していただくことになりました。

添付2 以下の2項目は毎年の1号に掲載する。

- ・ヘルシンキ宣言
- ・人を対象とする生命科学・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,  $\mu\text{m}$ ,  $\text{cm}^2$ , ml, l, g, mg, etc.).
- (4) Names of non-Japanese individuals, drugs, instruments / machines, or diseases that have no proper Japanese terms, academic expressions and scientific terms are to be written in the original language. Capital letters should be used only for proper nouns and the first letter of German nouns. English manuscripts should be prepared essentially in the same manner as Japanese manuscripts.
- (5) Medical terms should be in accordance with the "Saibou-shinn yougo kaisetsu-syu (Handbook of cytological terminology)" edited by the Japanese Society of Clinical Cytology. Abbreviations of medical terms may be used, but the terms should be spelled out in full at their first occurrence in the text and the use of abbreviations is to be mentioned.

#### 2) Manuscript preparation

Manuscripts are to be prepared in accordance with the web site (<https://www.editorialmanager.com/jjscc/>).

#### 3) Electronic files

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

A minimum resolution of 300 dpi size is required for figures for publication.

#### 4) Style of *review articles*, *original articles*, *investigation reports*, *case reports* and *brief notes*.

- (1) Manuscript format

The parts of the manuscript are to be presented in the following order : Title page, abstract, key words, text, conflict of interest disclosure statement, English abstract, references, legends, figures and tables. The pages of the manuscript should be numbered consecutively. Title page should contain the number of revisions (initial submission, first revision, etc.), the category of paper (*original article, case report, brief note*, etc.), Japanese title (not exceeding 50 characters), name (s) of author (s), authors' affiliations, address for reprint requests, and agreement of copyright transfer and early publication must be clearly written on the title page (the first page).

The abstract and key words are to be written on the second page. There should be a separation between the abstract and the start of the text.

## (2) Authors

Authors will be limited to persons directly involved in the research. The number of authors is to be as follows, and other persons involved should be mentioned in the *Acknowledgments* section at the end of the paper.

*Original articles* : no more than 12

*Investigation reports* : no more than 10

*Case reports* : no more than 10

*Brief notes* : no more than 6

*Letter to the Editor* : no more than 6

*Review articles* : just one author, as a general rule

## (3) Abstract

The text of the abstract should not exceed 500 characters, 300 characters for *brief notes*, and the headings should be comprised of the following. "*Letter to the Editor*" doesn't need an Abstract.

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

*Case reports* : Background, Case (s), Conclusion

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

*Review articles* and *special articles* : headings are to be selected according to content.

## (4) Key words

No more than 5 key words indicative of the content of the paper are to be supplied. As a general rule, the first term usually indicates the subject, the second term, the method, the third term and

beyond, the content.

[Titles followed by examples of appropriate key words in parentheses]

Examples of Key words :

—Gallbladder aspiration cytology — Cytological and histological findings in four cases of gallbladder cancer — (Gallbladder, Aspiration, Cancer, Morphology)

—A review of hepatocellular carcinoma (Hepatocellular carcinoma, Morphology, Review)

—A rare case of ovarian clear cell adenocarcinoma cells detected in sputum (Clear cell adenocarcinoma, Cytology, Sputum, Metastasis, Case report)

## (5) Text and page limitations

a. *Original articles, review articles, and investigation reports* :

The manuscript should not exceed 10,000 characters (approximately 20 pages of A4 size), including text and references.

Tables should not exceed 10.

Figures should not exceed minimal necessary number.

b. *Case reports* :

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

Figures should not exceed minimal necessary number.

c. *Brief notes* :

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

d. *Letter to the Editor*

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

## (6) English abstract

An English translation of the title, authors' names in Roman letters, authors' affiliations in English, and English abstract should be given on a page separate from the text. The authors' degrees/qualifications are to be written after their names using the following abbreviations.

For physicians : MD ; MD, MIAC ; MD, FIAC.

For dentists : DDS, with other degrees or qualifications abbreviated the same as for physician

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

The text of the abstract should not exceed 250 words (exclusive of the title, authors' names and affiliations), and the following headings are to be used.

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

*Case reports* : Background, Case (s), Conclusion

*Review articles* : headings should be selected according to their content.

*Brief notes* : abstracts for *brief notes* should consist of no more than 100 words and no headings are to be used.

## (7) References

- a. Only major references are to be listed.

*Original articles, special articles, and investigation reports* : no more than 30 titles

*Case reports* : no more than 15 titles

*Brief notes* : no more than 10 titles

*Letter to the Editor* : no more than 6 titles

*Review articles* : no limit

- b. References are to be listed in the order in which they appear in the text, and indicated by superscript numbers in the text.

- c. The references should be listed in the Vancouver style, and the journal abbreviations in Japanese and English references according to the Japan Medical Abstracts Society and Index Medicus, respectively. Examples are shown below.

For journals :

Name (s) of the author (s) (full names for Japanese names ; for European names, surnames of the first 3 authors spelled out, with

initials for the rest of the name, and other authors' names abbreviated "*et al*"). Title (full title should be given). Name of the journal (space) Year of publication : Volume : Page numbers.(just after publication or for the journal which has only doi, 'no more than doi' is acceptable)

For books :

Name (s) of the author (s). Title. Name of the publisher, Place of publication, Year of publication. If a citation is just one part of an independent book, the title should be followed by the name of the editor, the title of the book, name of the publisher, place of publication, the year of publication, and page numbers.

## (8) Figures, tables

- a. Figure and table titles and their legends are to be written in English. Figures and tables are to be numbered thus : Figure 1, Table 1, etc. Provide simple titles and explanations in English.
- b. Clearly state where the figures and tables should be positioned in the text.
- c. Magnifications are to be stated for micrographs. The magnification of the objective lens at the time the figure was taken will be used as the magnification for photomicrographs (figures of cells or tissues). Authors are recommended to use scale bars in the figure. For electron micrographs, the magnification at which the figure was taken should be stated or scales included in the figure.
- d. If figures and tables from another published work are used in the article, permission for publication, including electronic publication, must be obtained from the original author (or organization), and the documents certifying this permission must be attached.

5) **Style of special articles**

*Special articles* are composed of several papers (*original articles* or *reviews*) on a single topic. The planners of *special articles* need to prepare the title of the whole special issue (in Japanese and English) and a synopsis (equivalent to an introduction) of no more than 1,200 characters. The style of *special articles* should be the

same as for *original articles* and *review articles*.

#### 6) *Reader's voices*

Submissions which do not fit the above-described categories for scientific papers, including opinions on papers already published in the journal, the operation and activities of the Japanese Society of Clinical Cytology, are also published, but only if they have not been presented elsewhere. Submissions should be in accordance with the following prescribed form and procedure.

- (1) The title is not to exceed 50 characters, and a corresponding English title should be provided.

The text should be started on a new line.

At the end of the text, the name (s) of author (s) (with the authors' qualifications), institutional affiliations and addresses should be written in Japanese and English on separate lines. As a general rule, there should be just one author. References can be added at the end, but no tables, pictures and figures. All of the above should be no more than 1,000 characters (no more than 2 pages of A4 size).

- (2) The editorial board will decide whether a submission will be published. If the Committee finds it necessary to also publish the opinion of a person referred to in the manuscript or a third party in regard to the content of the paper submitted, the Committee will request that the person concerned write it, and the two will be published together.

#### 7) *English manuscripts*

English manuscripts are to be written double-spaced on A4 paper, and should not exceed the amount of the approximate numbers of A4 paper pages, which were mentioned for Japanese-written manuscript of each type. Figures, tables, etc. are to be prepared in the same manner as the Japanese manuscript.

#### 8) *Certification of proofreading*

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

#### 5. *Reprints* :

When reprints are desired, the author should state the number of copies to be ordered when returning the first

galley proof.

#### 6. *Review of the manuscript* :

Whether a manuscript submitted for publication will be accepted is determined by a review conducted by the editorial board, and the first author will be notified of the results. The referee system is used to conduct these reviews. The editorial board will be responsible for the layout and format used in printing the manuscript.

#### 7. *Proofreading* :

The publisher will send the first galley proof to the first author, who should check and return it within three days. When the person responsible for proofreading is someone other than the first author, the person's name and address must be clearly stated when the manuscript is submitted. Only errors can be corrected on proofs. Nothing that is not already in the manuscript can be added or corrected.

#### 8. *Publishing fee* :

Authors will be charged for space in excess of 4 printed pages. There will be no charge for the cost of printing black-and-white and color figures, and for English proofreading. Half the charges for reprints of Japanese articles will be waived, and the publishing fees, including plate making charges, for English articles will be waived.

#### 9. *Requested articles* :

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

#### 10. *Duplicate submission* :

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

recognize a submission as follows :

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

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

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

The author should pay attention to some points as follows :

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

Reference :

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

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

## 11. Revision of these rules :

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

- (Partial revision June 1992)
- (Partial revision June 1994)
- (Partial revision June 1997)
- (Partial revision June 1999)
- (Partial revision June 2009)
- (Partial revision November 2009)
- (Partial revision April 2010)
- (Partial revision September 2010)
- (Partial revision March 2011)
- (Partial revision April 2012)
- (Partial revision May 2014)
- (Partial revision November 2014)
- (Partial revision December 2014)
- (Partial revision March 2015)
- (Partial revision January 2017)
- (Partial revision November 17<sup>th</sup>. 2018)
- (Partial revision May 23<sup>rd</sup>. 2019)
- (Partial revision September 24<sup>th</sup>. 2019)
- (Partial revision November 21<sup>st</sup>2020)
- (Partial revision April 17<sup>th</sup>. 2021)
- (Partial revision February 12<sup>th</sup>. 2022)

## Appendix 1. Submission of manuscripts to Acta Cytologica

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

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

—Declaration of Helsinki

—Ethical Guidelines for Medical and 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

委員: 安倍秀幸

黒川哲司

内藤嘉紀

則松良明

棟方 哲

幹事: 石田克成

査読委員: 相島慎一

秋元太志

安倍秀幸

碓 益代

池畑浩一

石田克成

伊藤崇彦

今村好章

上原 剛

内山智子

蝦名康彦

大金直樹

大城由美

大橋隆治

岡 俊郎

小椋聖子

小貫麻美子

利部正裕

梶原直央

加藤 拓

金子真弓

川崎 隆

河原明彦

岸野万伸

京 哲

工藤明子

黒川哲司

小材和浩

小林佑介

近藤哲夫

酒井康弘

佐々木 優

佐藤慎也

塩澤 哲

下田将之

石田和之

近藤英司

長尾俊孝

古田則行

柳井広之

金山和樹

青木大輔

畔上公子

新井正秀

伊倉義弘

池本理恵

石橋ますみ

稲垣 宏

岩崎雅宏

宇佐美知香

内山 瞳

遠藤浩之

大久保文彦

大谷 博

大原 樹

岡部義信

刑部光正

小野里香織

香川聖子

梶原 博

加藤智美

金子佳恵

川崎朋範

河原邦光

鬼島 宏

清川貴子

久布白兼行

黒田 一

小嶋基寛

小林陽一

今野 良

坂谷暁夫

佐々木素子

佐藤誠也

重田昌吾

藤井多久磨

伊藤以知郎

近藤哲夫

中里宜正

星 利良

山口 倫

西川 武

青木 弘

阿曾達也

荒木邦夫

池田勝秀

石井脩平

市村友季

井上耕佑

岩瀬春子

碓井宏和

宇月美和

小穴良保

大久保陽一郎

太田浩良

大森真紀子

岡本三四郎

尾崎 敬

小野瀬 亮

柿沼廣邦

加勢宏明

加藤久盛

金田倫子

川瀬里衣子

河村憲一

岸本浩次

清永加菜

久保勇記

小池勇輝

小塚祐司

小松宏彰

才荷 翼

坂谷貴司

佐々木陽介

佐藤美紀子

品川明子

稲葉真由美

品川明子

中澤久美子

前田ゆかり

青木裕志

阿部彰子

有田茂実

池田 聡

石井真美

伊藤以知郎

井野元智恵

岩田 卓

薄田勝男

梅澤 敬

大池信之

大河戸光章

大塚重則

小賀厚徳

岡山香里

小田瑞恵

帯包妃代

垣花昌俊

片岡竜貴

門田球一

鹿股直樹

川西なみ紀

神田浩明

木下勇一

金 美善

熊木伸枝

神田真規

小西晴久

小宮山慎一

齋藤生朗

桜井孝規

笹 秀典

佐藤康晴

芝原一樹

岡田真也

鈴木美那子

二村 梓

前田宜延

秋澤叔香

阿部英二

有安早苗

池田純一郎

石岡伸一

伊東恭子

今井 裕

岩田英紘

白田実男

浦野 誠

大石徹郎

大崎博之

大沼一也

緒方 衝

奥川 馨

尾田三世

小山徹也

笠井孝彦

片岡史夫

加戸伸明

神尾多喜浩

河野哲也

菊池 朗

木村文一

草苺宏有

久山佳代

孝橋賢一

小林裕明

小山芳徳

齊藤英子

佐々木健司

佐治晴哉

佐藤由紀子

澁谷 潔

河原明彦

田中良太

野村秀高

三宅真司

秋葉 純

阿部直也

飯田哲士

池田真利子

石川 亮

伊藤聡史

今野元博

岩本雅美

内田克典

海野洋一

大井恭代

大澤幸希光

大橋瑠子

岡田真也

奥野高裕

小田義直

甲斐敬太

風間暁男

片山博徳

金山和樹

川上 史

河野裕夫

木佐貫篤

喜友名正也

草野弘宣

栗田智子

古賀 裕

小林博久

近藤英司

斉藤元章

佐々木伸也

佐藤 啓

塩沢英輔

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"/>	<a href="https://www.mhlw.go.jp/content/000909926.pdf">https://www.mhlw.go.jp/content/000909926.pdf</a>
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, $\mu$ m, cm <sup>2</sup> , ml, l, g, mg
医学用語	<input type="checkbox"/>	<a href="http://jscc.or.jp/wp-content/uploads/2015/05/kaisetsu.pdf">http://jscc.or.jp/wp-content/uploads/2015/05/kaisetsu.pdf</a>
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"/>	<a href="http://www.jscc.or.jp/coi/">http://www.jscc.or.jp/coi/</a>
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									



二〇二四年十一月二十二日発行

編集兼  
発行人

公益社団法人  
日本臨床細胞学会  
代表者 都 築 豊 徳

〒100-10061 東京都千代田区神田駿河台二丁目一  
番一  
駿河台サンライズビル三階  
公益社団法人 日 本 臨 床 細 胞 学 会  
発行所  
電話〇三(五七七)四六八〇 振替〇〇一一〇一〇一三五五四五