

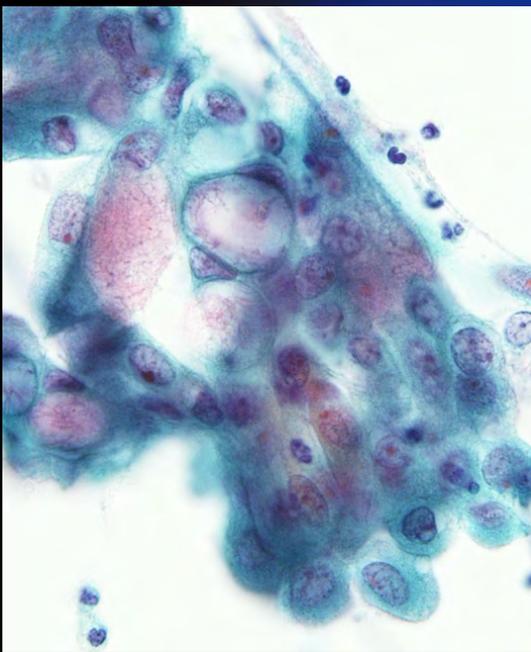
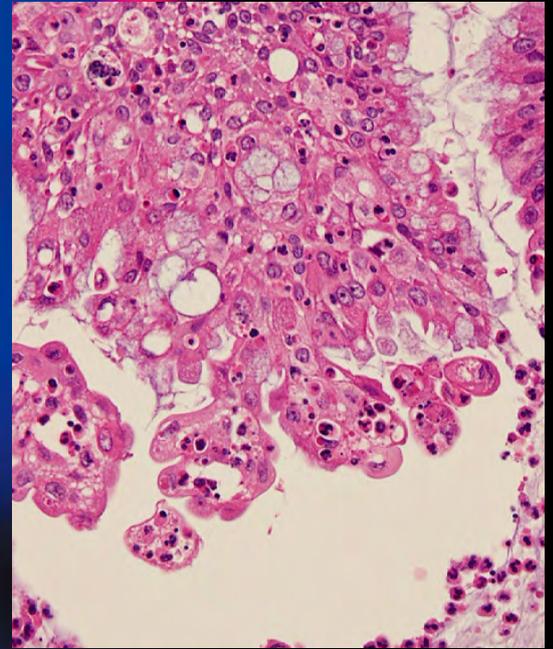
ONLINE ISSN 1882-7233  
PRINT ISSN 0387-1193

日臨細胞誌  
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第64卷 第3号 2025年5月

# 日本臨床細胞学会雑誌

THE JOURNAL  
OF THE JAPANESE  
SOCIETY OF CLINICAL  
CYTOLOGY



公益社団法人  
日本臨床細胞学会

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

Vol.64 No. **3**  
May 2025



目 次

巻頭言.....長尾 俊孝

〈原 著〉

リンパ腫診断でのリンパ節捺印細胞診およびシドニーシステムの有用性  
.....宮崎大学医学部附属病院検査部 明利 美里・他 (121)

〈症 例〉

肺の扁平上皮腺上皮混合型乳頭腫の 1 例  
.....東海大学医学部附属病院病理検査技術科 前田 響・他 (130)

尿管原発小細胞癌の 1 例  
.....福岡大学筑紫病院病理診断科・病理部 林田 涼・他 (136)

尿管に発生した腺様嚢胞癌の特徴を伴う類基底細胞型扁平上皮癌の 1 例  
.....川崎医科大学総合医療センター病理部 成富 真理・他 (142)

脂肪滴が充満する中皮腫細胞が胸水中に多数出現した悪性中皮腫の 1 例  
.....八尾徳洲会総合病院臨床検査科 坪佐 朱莉・他 (148)

膀胱リンパ上皮腫様癌の 1 例  
.....公立能登総合病院臨床検査部 武田 遼・他 (155)

投稿規定.....(161)

編集委員会.....(171)

日本臨床細胞学会雑誌投稿論文規定チェックリスト.....(173)

＊

〈表紙写真〉

肺の扁平上皮腺上皮混合型乳頭腫の 1 例

(左：パパニコロウ染色，右：H-E 染色) (前田 響・他，左：Fig. 5, 132 頁，右：Fig. 9, 133 頁)

## CONTENTS

Editorial.....Toshitaka Nagao

### *Original Article*

Usefulness of the Sydney system for lymph node imprint smear cytology

Misato Meiri, et al. (Div. of Clin. Lab., Faculty of Med., Univ. of Miyazaki Hosp., Miyazaki) .....(121)

### *Clinical Articles*

A case of mixed squamous cell and glandular papilloma arising from lung

Hibiki Maeda, et al. (Div. of Diagnostic Pathol., Tokai Univ. Hosp., Kanagawa) .....(130)

A case of primary ureteral small cell carcinoma

Ryo Hayashida, et al. (Dept. of Diagnostic Pathol., Fukuoka Univ. Chikushi Hosp., Fukuoka) .....(136)

A case of basaloid squamous cell carcinoma of the ureter with the characteristics of adenoid cystic carcinoma

Mari Naritomi, et al. (Dept. of Pathol., Kawasaki Med. School General Med. Center, Okayama) .....(142)

A case of malignant mesothelioma with an abundance of lipid-rich mesothelioma cells in the pleural fluid

Akari Tsubosa, et al. (Dept. of Clin. Lab., Yao Tokushukai General Hosp., Osaka) .....(148)

A case of lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder

Ryo Takeda, et al. (Dept. of Clin. Lab., Noto General Hosp., Ishikawa) .....(155)

Notice to contributors.....(161)

### *Cover Photo*

Mixed squamous cell and glandular papilloma arising from lung

(Left : Pap. stain, Right : H-E stain) (Hibiki Maeda, et al., Left : Fig. 5, p132, Right : Fig. 9, p133)



## 巻頭言

Toshitaka Nagao

# 長尾俊孝

東京医科大学人体病理学分野

### ▶ 本学会における施設認定制度委員会の役割と使命



日本臨床細胞学会は、細胞診断学の発展と質的向上を通じて国民医療の健全な発展に寄与することを重要な使命として掲げています。細胞診断は、がんの早期発見から治療効果の判定まで、現代医療において不可欠な役割を担っています。しかしながら、その診断精度は施設間でばらつきが生じやすいという特性を持っています。このばらつきは、施設が備える技術的基盤、人的資源、品質管理体制など、多岐にわたる要素に起因しています。施設認定制度委員会は、こうした課題を解決するため、細胞診断の質を客観的かつ総合的に評価する枠組みを構築し、医療の標準化と均てん化を推進する責務を負っています。当委員会は、我が国における細胞診断の質保証システムの中核を成す組織として、単なる審査機関としての機能を超え、細胞診断学全体の発展を導く羅針盤としての役割を期待されています。

日本臨床細胞学会施設認定制度は2002年に始まり、2005年には『細胞診業務の精度管理ガイドライン』が策定され、本学会ホームページにその改訂版が掲載されています。2009年からは教育研修施設の認定も開始されました。歴代の委員長やメンバー（現在総勢37名）の多大なる努力の積み重ねにより、今日の確固たる活動内容が整備されました。私は2015年から2019年、そして2023年から現在まで、当委員会の委員長を務めています。当委員会の事業概要については、前任の廣岡保明先生により既に詳細に記載されています（日本臨床細胞学会雑誌第62巻第2号、2023年）が、事業の重要性を考慮し、今回改めて解説します。現在、施設認定制度委員会の活動は以下に示す5つの柱に基づき、各ワーキンググループ（WG）によって運営されています。なお、施設認定・教育研修施設の基準は施行細則により厳格に定められています。

#### 1. 施設認定（新規・更新）（豊田進司 WG 長）：

認定施設には、「常勤またはそれに準じる細胞診専門医（細胞診歯科専門医）と常勤細胞検査士が連携して細胞診業務を行っていること」、「細胞診断件数が年間2000件以上（細胞診標本を自施設で作製）」、「学会が定める精度管理を行っていること」など、細胞診業務の適正な実施が必須要件となります。認定施設は5年ごとに資格更新が必要で、2025年より更新対象施設にはメールにて案内を送付しています。現在、851の施設が認定されています。

#### 2. 教育研修施設認定（新規・更新）（豊田進司 WG 長）：

本学会では、細胞診専門医の育成・教育を担うにふさわしい施設を認定しています。



優れた細胞診専門医を育成するためには、細胞検査士との協力体制も重要です。教育研修施設も5年ごとに資格更新が必要で、対象施設にはメールで案内しています。現在、331施設が認定されています。

### 3. 年報の集計（若狭朋子 WG 長、佐々木伸也 幹事）：

認定施設は毎年年報を提出することが義務付けられています。年報の内容は集計してホームページに掲載し、他施設との比較を通じて自己改善の機会を提供しています。このデータは、本邦における細胞診の実態を把握する上で極めて重要な資料となっています。

### 4. 内部精度管理（浦野 誠 WG 長）：

認定施設の内部精度を維持し、改善点を指摘することで、適切な運営を促進しています。本事業は毎年実施され、新規認定施設や年報未提出施設から数施設を抽出して審査し、改善が必要な場合には勧告を行っています。現地調査と書類審査を組み合わせ、施設の形式的要件だけでなく、実際の診断プロセスにおける品質管理の実態を把握することに重点を置いています。特に現地調査においては、スタッフ間の連携や教育体制、症例検討の実施状況など、「ソフト面」の評価を重視しています。これは、細胞診断の質が単なる技術的熟練度だけでなく、組織的な品質管理体制によって支えられているという認識に基づくものです。

### 5. 外部精度管理（コントロールサーベイ）（湊 宏 WG 長）：

2年に1回実施され、全認定施設に対して問題を提示し、解答を収集してフィードバックを行っています。結果と解説は学会のホームページおよび年次大会で発表されます。現在、スライド問題のバーチャル化と Web を活用した回答システムの導入を検討中です。

このように当委員会の活動領域は広範にわたりますが、精度管理基準の継続的な見直し作業が不可欠です。医療技術は日進月歩であり、特に近年ではデジタル技術や AI 技術の活用、さらにはがんゲノム診療への細胞診検体の利用など、細胞診断を取り巻く環境が急速に変化しています。こうした状況下で、当委員会では常に最新の科学的知見を取り入れながら、時代に即した適切な認定基準を維持する必要があります。遠隔診断や AI 支援診断などの新技術を認定制度にどう取り入れていくかは、当委員会が直面する大きな課題です。これらの技術がもたらす可能性を最大限に活かしつつ、診断の質を確保するためのシステム作りが求められます。基準策定に際しては、単なる技術的要件の羅列にとどまらず、細胞診従事者の健康へも配慮し、患者中心の医療を実現するための実践的な枠組みを構築することが肝要です。また、未認定施設への認定普及と既認定施設の品質維持も重要な課題です。特に、細胞検査士単独の施設では、専門医による定期的な参画が必須です。認定を受けていない施設には、認定へ向けた整備と、確固とした精度管理のもとで細胞診業務を遂行することが期待されます。また、認定施設の皆様には、より高い水準を目指した日々の研鑽を願っております。当委員会では、より多くの会員の声を反映させながら、開かれた議論の場を提供してまいりますので、皆様の積極的なご意見をお待ちしております。最後に、全国的な細胞診の標準化と信頼性向上のために、会員の皆様のさらなるご支援をお願い申し上げます。

## 原 著

リンパ腫診断でのリンパ節捺印細胞診および  
シドニーシステムの有用性明利 美里<sup>1)</sup> 野口 裕史<sup>2)</sup> 盛口 清香<sup>2,3)</sup> 佐藤 勇一郎<sup>3,4)</sup>宮崎大学医学部附属病院検査部<sup>1)</sup>, 同 病理部<sup>2)</sup>, 同 病理診断科<sup>3)</sup>, 宮崎大学医学部病理学講座腫瘍形態病態学分野<sup>4)</sup>

目的：リンパ節穿刺吸引細胞診の国際報告様式として提唱されたシドニーシステムがリンパ節捺印細胞診においても有用か検討を行った。

方法：リンパ腫が疑われて提出されたリンパ節捺印細胞診のなかで、病理組織診断が確定した118例を対象とした。第1診断は118例について、形態所見のみで5つのカテゴリー（検体不十分/不適性、良性、意義不明な異型細胞/意義不明な異型リンパ系細胞、悪性疑い、悪性）に分類し、可能な範囲で組織亜型推定も行った。第2診断は67例について、補助的検査の結果を加えてカテゴリー分類と組織亜型推定を行った。さらに統計学的解析、悪性危険度、病理組織診断の一致率についても検討した。

成績：L5の割合は第1診断レベルでは57.6%、第2診断レベルでは85.1%と有意に増加した（ $p < 0.01$ ）。診断一致率は第1診断レベルが74.6%で、第2診断レベルが83.6%であった。

結論：リンパ腫疑いのリンパ節捺印細胞診においてもシドニーシステムは応用可能であり、各診断カテゴリーに該当する所見や補助的検査の結果を臨床医と共有することは有用と考えられた。

**Key words** : Lymph node, Imprint smear cytology, The Sydney system, Flow cytometry, Immunocytochemistry

## I. はじめに

リンパ節細胞診は、主にリンパ節腫脹に対して行われる。細胞の形態学的診断に加えて、フローサイトメトリー（flow cytometry : FCM）や免疫細胞化学（immunocyto-

chemistry : ICC), さらに遺伝子・染色体解析、臨床情報を加味して診断される<sup>1)</sup>。リンパ腫の確定診断は病理組織学的検査によりなされるが、標本作製などに時間を要するため臨床側への報告までに少なくとも数日を要する。それに対して細胞診は採取した細胞をただちに染色して観察することが可能なため、迅速に検査結果を臨床側へ報告できる。

リンパ節細胞診には穿刺吸引細胞診と捺印細胞診がある。穿刺吸引細胞診は捺印細胞診と比較して侵襲性が低く簡便な方法で、リンパ節に転移した癌腫の診断には有用であるが、採取される細胞量が少ないためFCMやICCは当院ではほとんど行われず、リンパ腫の診断には不十分である。一方、捺印細胞診では穿刺吸引細胞診と比較して多数の細胞を観察でき、また細胞質の染色性や顆粒の有無、核所見を詳細に観察することが可能で、Hematoxylin Eosin染色では捉えることのできない所見が得られるため、病理組織診断の補助的な役割となる。さらに、FCMやICCを

Usefulness of the Sydney system for lymph node imprint smear cytology

Misato MEIRI<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Hiroshi NOGUCHI<sup>2)</sup>, C. T., I. A. C., Sayaka MORIGUCHI<sup>2,3)</sup>, M.D., Yuichiro SATO<sup>3,4)</sup>, M.D.

<sup>1)</sup>Division of Clinical Laboratory, <sup>2)</sup>Division of Pathology, <sup>3)</sup>Department of Pathology, Faculty of Medicine, University of Miyazaki Hospital

<sup>4)</sup>Department of Pathology, 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検査部 明利美里

2024年7月11日受付

2024年12月15日受理

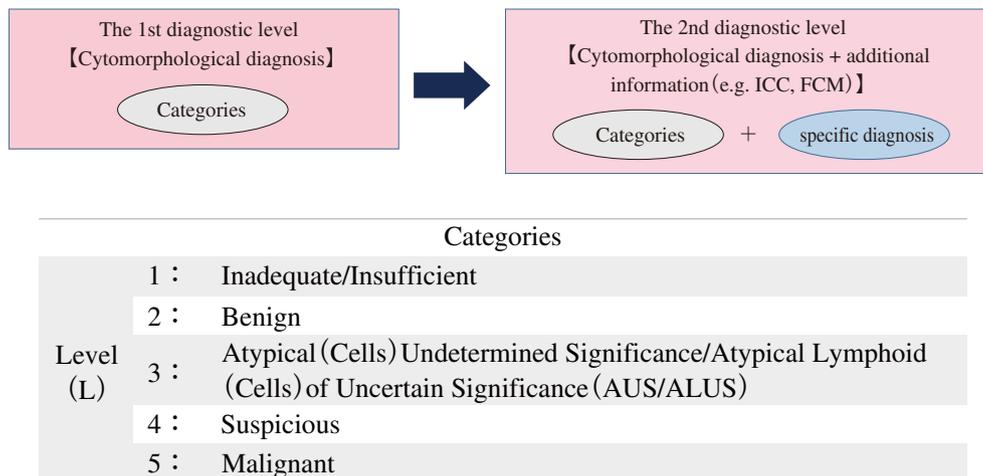


Fig. 1 Process for reporting lymph node cytology using the Sydney system.

併用することも多く、リンパ腫の診断に有用な方法である。

現在、細胞診報告様式は子宮頸癌や甲状腺癌のベセスダシステム<sup>2,3)</sup>、尿路上皮癌のパリシステム<sup>4)</sup>、唾液腺のミラノシステム<sup>5)</sup>などの国際基準が提唱され、本邦の細胞診断にも用いられている。一方、リンパ節の細胞診報告様式は細胞診ガイドライン 2015 年版<sup>6)</sup>が提唱されたが、他の領域と比較して検討されているデータが少なく<sup>7)</sup>、実際には施設によって報告様式がさまざま、確立された様式とは言いがたい。国際的にもリンパ節細胞診の報告様式として確立されたものはこれまでなかったが、Al-Abbadi ら<sup>8)</sup>によって 2020 年にリンパ節穿刺吸引細胞診の国際報告様式として「The Sydney system」が提唱された。この報告様式では、5つのカテゴリー分類と2段階の診断レベルをシステムとして採用している (Fig. 1)。まず第1診断レベルでは細胞形態のみで検体不十分/不適性 (L1)～悪性 (L5) までの5つのカテゴリーに分類し、さらに第2診断レベルでは FCM や ICC などの補助的検査の結果を加えてカテゴリー分類の再評価を行い、可能な限り組織亜型推定を報告する。これまでに本邦以外でリンパ節穿刺吸引細胞診についてシドニーシステムを用いた検討がなされている<sup>8-12)</sup>。

本邦では当院を含む多施設でリンパ節捺印細胞診が施行されており、通常は病理組織診断の補助的診断として利用されているが、術中迅速診断や緊急を要する症例の場合にはより効果的に利用できる可能性が高い。しかし、シドニーシステムを用いた捺印細胞診に関する報告やその有用性についての検討はなされていない。

今回われわれはリンパ節捺印細胞診においてシドニーシステムが有用であるかを検討する目的で、細胞形態による第1診断レベルと補助的検査を加えた第2診断レベルの判定結果、悪性と判定した症例の組織亜型推定と病理組織診

断との一致率、またそれらの統計学的解析を行ったので報告する。

## II. 対象・方法

### 1. 対象

2015年1月～2021年6月までの臨床的にリンパ腫が疑われて宮崎大学医学部附属病院病理部に提出されたリンパ節捺印細胞診 121 例のなかで、病理組織診断が確定した 118 例 (年齢：16～93 歳〈中央値 66 歳〉、性別：男性 63 名・女性 55 名、採取部位：頸部 64 例・鼠径部 37 例・腹腔内 10 例・縦隔 4 例・腋窩 2 例・膝 1 例、組織型：Table 1) について検討を行った。

### 2. 方法

採取したリンパ節の 1/2 を細胞診と組織診用、1/6 を FCM 用、1/6 を遺伝子・染色体検査用、1/6 を保存用に分割した。細胞診用の標本はリンパ節の剖面から捺印標本としてパパニコロウ染色を 3 枚、メイギムザ染色を 3 枚、ICC 用を 3 枚作製した。ICC は基本的には CD20 と CD3 を行い、必要に応じて他の抗体 (CD10, CD15, CD30, CD79a, CyclinD1) を追加した。FCM は基本的に 20 種類の抗体 (CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8, CD10, CD11c, CD16, CD19, CD20, CD22, CD23, CD24, CD25, CD30, CD56, HLA-DR, Sm-Kappa, Sm-Lambda) を用い、細胞量が少ない場合は限定した項目のみで解析を行った。今回はリンパ節捺印細胞診について 2 名の細胞検査士によりシドニーシステムの報告様式に則って細胞診断を行った。カテゴリーについては L1：検体不十分/不適性、L2：良性、L3：意義不明な異型細胞/意義不明な異型リンパ球、L4：悪性疑い、L5：悪性の 5 つに分類した (Fig. 1)。第1診断

**Table 1** The histological diagnosis in the 118 cases

Histological diagnosis	Cases
Diffuse large B-cell lymphoma	42
Follicular lymphoma	16
Mantle cell lymphoma	3
Chronic lymphocytic leukaemia/Small lymphocytic lymphoma	1
Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue	1
Adult T-cell leukaemia/lymphoma	20
Peripheral T-cell lymphoma NOS	5
Nodal T follicular helper cell lymphoma, angioimmunoblastic-type	3
Anaplastic large cell lymphoma	1
Hodgkin lymphoma	7
Langerhans cell histiocytosis	1
Carcinoma	3
Lymphadenitis	1
Lymphoproliferative disorder	6
Reactive lymphoid hyperplasia	2
Sarcoidosis	3
Histiocytic necrotizing lymphadenitis	2
Nontuberculous mycobacterium	1
Total	118

レベルでは上記 118 例について、細胞形態のみから診断カテゴリーを判定し、可能な範囲で組織亜型推定を行った。第 2 診断レベルでは細胞形態の情報に FCM と ICC の検査結果を加えた 67 例について、診断カテゴリーの判定と組織亜型推定を行った。次に L2 を陰性、L3~L5 までを陽性として、第 1 診断レベルと第 2 診断レベルにおける感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、正確度を算出した。さらに各カテゴリーについて病理組織診断で悪性と診断された比率を悪性危険度 (risk of malignancy : ROM) とし、第 1 診断レベルと第 2 診断レベルそれぞれについて算出した。さらに組織亜型推定の一致率については、第 1 診断レベルと第 2 診断レベルとの比較、個々の組織亜型推定の病理組織診断との一致率についても検討を行った。

### 3. 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 GraphPad Prism 7.03 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した。

本研究は宮崎大学医学部医の倫理委員会で承認を受けた (0-1115)。

## III. 結 果

### 1. 診断カテゴリーについて

細胞形態のみから判定した 118 例の第 1 診断レベルの診断カテゴリーの内訳は、L1 : 0.8% (1 例), L2 : 11.9% (14 例), L3 : 7.6% (9 例), L4 : 22.0% (26 例), L5 : 57.6%

(68 例) であった (Table 2)。第 2 診断レベルの診断カテゴリーについて FCM および ICC を行った 67 例の内訳は L2 : 3.0% (2 例), L3 : 6.0% (4 例), L4 : 6.0% (4 例), L5 : 85.1% (57 例) であり、2 つの診断レベルにおける L5 の割合は有意差をもって第 2 診断レベルが高かった (57.6% vs. 85.1%,  $p < 0.01$ ) (Table 3, Fig. 2)。

### 2. 感度, 特異度, 陽性的中率, 陰性的中率, 正確度, ROM について

第 1 診断レベルでは感度と陰性的中率のみが 100.0% で、FCM および ICC を用いた第 2 診断レベルでは特異度、陽性的中率および正確度も 100.0% となったが、2 つの診断レベルで有意差はみられなかった (Table 4)。第 1 診断レベルの ROM は L2 は 0.0%, L3 は 88.9%, L1 と L4, L5 は 100.0% であった。FCM と ICC を両方実施した第 2 診断レベルの ROM は L2 は 0.0%, L3~L5 は 100.0% であり、2 つの診断レベルで有意差はみられなかった。

### 3. 組織亜型推定について

第 2 診断レベルでの病理組織診断と組織亜型の一致率は 83.6% であり、第 1 診断レベルでの一致率 74.6% より高かったが、有意差はみられなかった (83.6% vs 74.6%,  $p = 0.1979$ )。また病理組織診断にてリンパ腫と診断された症例において、第 1 診断レベルで T 細胞性リンパ腫, B 細胞性リンパ腫, ホジキンリンパ腫に分類した場合の一致率は 79.8%, 第 2 診断レベルは癌腫と診断された 2 例を除く 55 例の一致率は 98.2% であった。第 1 診断レベルにおける病理組織診断との一致率はびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫

**Table 2** Details of the 1st level diagnosis

Categories	Number of cases	First diagnosis	Histological diagnosis	Concordance rate (%)	ROM (%)
L1	1	-	ATLL (n = 1)	0.0 (0/1)	100.0 (1/1)
L2	14	LPD (n = 6) RLH (n = 2) Sarcoidosis (n = 3) HNL (n = 2) Nontuberculous mycobacterium (n = 1)	LPD (n = 6) RLH (n = 2) Sarcoidosis (n = 3) HNL (n = 2) Nontuberculous mycobacterium (n = 1)	100 (14/14)	0.0 (0/14)
L3	9	DLBCL (n = 1) FL (n = 1) MALT (n = 1) T-cell lymphoma (n = 1) Indeterminate (n = 5)	HL (n = 1) FL grade 1-2 (n = 1) MALT (n = 1) nTFHL-AI (n = 1) Lymphadenitis (n = 1) nTFHL-AI (n = 2) PTCL-NOS (n = 1) HL (n = 1)	22.2 (2/9)	88.9 (8/9)
L4	26	DLBCL (n = 6)  FL (n = 16)  ATLL (n = 2)  HL (n = 2)	DLBCL (n = 3) FL grade 3a (n = 1) ATLL (n = 1) PTCL-NOS (n = 1) FL grade 1-2 (n = 7) FL grade 3a (n = 5) DLBCL (n = 1) CLL/SLL (n = 1) MCL (n = 2) ATLL (n = 1) DLBCL (n = 1) HL (n = 1) PTCL-NOS (n = 1)	65.4 (17/26)	100.0 (26/26)
L5	68	DLBCL (n = 38)  ATLL (n = 18)  ALCL (n = 1) PTCL-NOS (n = 1) T-ML (n = 1) HL (n = 5)  LCH (n = 1) Carcinoma (n = 3)	DLBCL (n = 31) FL grade 1-2 (n = 1) FL grade 3a (n = 1) MCL (n = 1) ATLL (n = 2) PTCL-NOS (n = 2) ATLL (n = 15) DLBCL (n = 3) ALCL (n = 1) DLBCL (n = 1) DLBCL (n = 1) HL (n = 4) DLBCL (n = 1) LCH (n = 1) Carcinoma (n = 3)	80.9 (55/68)	100.0 (68/68)
Total	118			74.6 (88/118)	

ROM : risk of malignancy

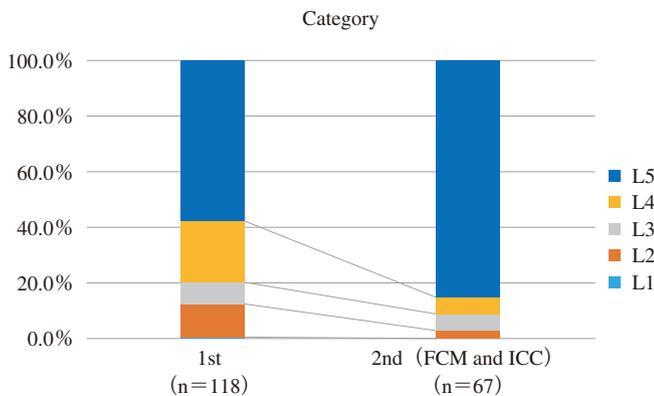
ATLL : adult T-cell leukaemia/lymphoma, LPD : lymphoproliferative disorder, RLH : reactive lymphoid hyperplasia, HNL : histiocytic necrotizing lymphadenitis, MALT : extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue, nTFHL-AI : nodal T follicular helper cell lymphoma, angioimmunoblastic-type, HL : Hodgkin lymphoma, FL : follicular lymphoma, PTCL-NOS : peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified, DLBCL : diffuse large B-cell lymphoma, CLL/SLL : chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma, MCL : mantle cell lymphoma, ALCL : anaplastic large cell lymphoma, LCH : Langerhans cell histiocytosis.

**Table 3** Details of the 2nd level diagnosis (FCM and ICC)

Categories	Number of cases	Second diagnosis	Histological diagnosis	Concordance rate (%)	ROM (%)
L2	2	LPD (n=2)	LPD (n=2)	100.0 (2/2)	0.0 (0/2)
L3	4	nTFHL-AI (n=1) MALT (n=1) Indeterminate (n=2)	nTFHL-AI (n=1) MALT (n=1) nTFHL-AI (n=1) PTCL-NOS (n=1)	50.0 (2/4)	100
L4	4	DLBCL (n=2) HL (n=2)	DLBCL (n=1) PTCL-NOS (n=1) HL (n=1) PTCL (n=1)	50.0 (2/4)	100 (4/4)
L5	57	DLBCL (n=27) FL (n=11) MCL (n=3) ATLL (n=9) PTCL-NOS (n=2) T-ML (n=1) HL (n=2) Carcinoma (n=2)	DLBCL (n=25) FL grade 3a (n=2) FL grade 1-2 (n=5) FL grade 3a (n=3) DLBCL (n=3) MCL (n=3) ATLL (n=9) PTCL-NOS (n=1) DLBCL (n=1) PTCL-NOS (n=1) HL (n=2) Carcinoma (n=2)	87.7 (50/57)	100.0 (57/57)
Total	67			83.6 (56/67)	

ROM : risk of malignancy

LPD : lymphoproliferative disorder, nTFHL-AI : nodal T follicular helper cell lymphoma, angioimmunoblastic-type, MALT : extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue, PTCL-NOS : peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified, DLBCL : diffuse large B-cell lymphoma, HL : Hodgkin lymphoma, FL : follicular lymphoma, MCL : mantle cell lymphoma, ATLL : adult T-cell leukaemia/lymphoma, T-ML : T-cell malignant lymphoma.



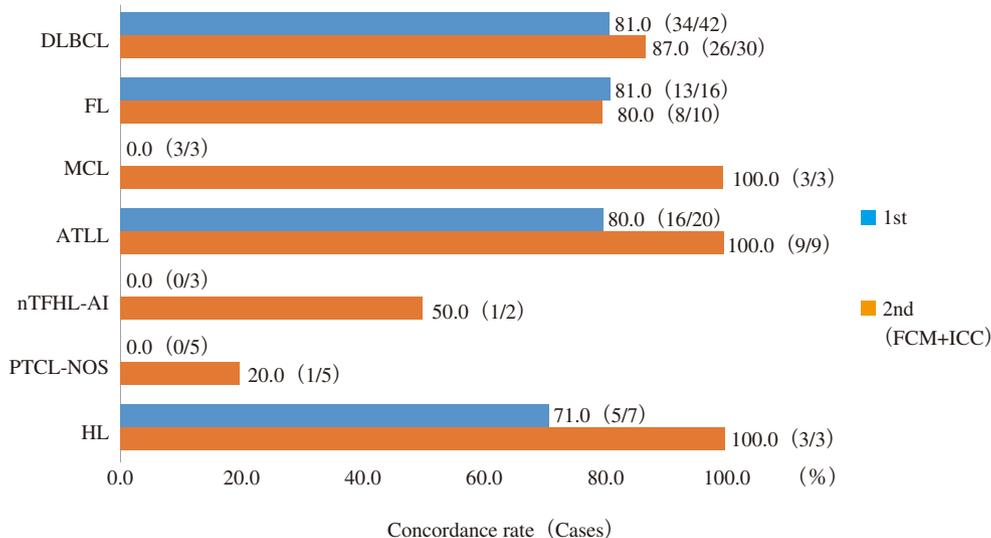
**Fig. 2** Comparison of the results of diagnostic categorization between the 1st level and 2nd level.

(diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL) は 81.0%, 濾胞性リンパ腫 (follicular lymphoma : FL) は 81.0%, 成人 T 細胞性白血病/リンパ腫 (adult T-cell leukaemia/lym-

**Table 4** Comparison between 1st and 2nd diagnoses (FCM and ICC)

Analysis	1st (%)	2nd (FCM and ICC) (%)
Sensitivity	100.0	100.0
Specificity	93.3	100.0
Positive predictive value	99.0	100.0
Negative predictive value	100.0	100.0
Accuracy	99.1	100.0

phoma : ATLL) は 80.0% と高かったが, マントル細胞リンパ腫 (mantle cell lymphoma : MCL) と節性 T 濾胞ヘルパー細胞リンパ腫, 血管免疫芽球型 (nodal T follicular helper cell lymphoma, angioimmunoblastic-type : nTFHL-AI), 末梢性 T 細胞リンパ腫, 非特定型 (peripheral T-cell lym-



DLBCL : diffuse large B-cell lymphoma, FL : follicular lymphoma, MCL : mantle cell lymphoma, ATLL : adult T-cell leukaemia/lymphoma, nTFHL-AI : nodal T follicular helper cell lymphoma, angioimmunoblastic-type, PTCL-NOS : peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified, HL : Hodgkin lymphoma.

Fig. 3 The concordance rate for the diagnosis of lymphoma for the 1st level and 2nd level.

phoma, not otherwise specified : PTCL-NOS) はいずれも 0.0%であった。第2診断レベルにおける DLBCL の診断一致率は 87.0%, FL は 80.0%と第1診断レベルと同等であったが, MCL と ATLL は 100.0%と良好な結果であった。nTFHL-AI は 50.0%, PTCL-NOS は 20.0%と低い結果であった (Fig. 3)。

#### IV. 考 察

リンパ節穿刺吸引細胞診の報告様式として提唱されたシドニーシステムは, リンパ節捺印細胞診においても有用であると考えられた。

シドニーシステムでは悪性を L5 と報告するが, 第2診断レベルでの L5 の割合が第1診断レベルと比較して 27.5% 上昇し, 有意差を認めた (57.6% vs 85.1%,  $p < 0.01$ )。これまでの穿刺吸引細胞診の報告では第1診断レベルと第2診断レベルを比較した検討は少ないが, Vigliar らの報告<sup>9)</sup>でも L5 の割合が第1レベルの 46%から第2レベルの 84%まで上昇していた。その理由について, 今回の症例では標本上の異型細胞が少数であった DLBCL や ATLL, また小型~中型リンパ球様細胞が主体となる FL の症例において FCM や ICC に有意な所見が認められたことが理由と考えられた。形態所見より異型細胞を疑い, DLBCL や FL では CD20 や CD79a が多くの異型細胞に陽性で軽鎖制限を認める場合 (Fig. 4), ATLL は CD4 と CD25 が陽性となる場合に腫瘍性と判断する根拠となる所見と考えられた。今回の

検討では第2診断レベルで L5 と判定された 57 例の組織重型推定と病理組織診断の一致率は 87.7% (50/57 例)であった。他施設によるシドニーシステムを用いたリンパ節穿刺吸引細胞診の検討でも, L5 と判定されなかつ病理組織診断が確定した症例の一致率は 86.2% (144/167 例)<sup>9)</sup>とほぼ同様の結果であった。

今回の検討では, 感度, 特異度, 陽性的中率, 陰性的中率は, 第1および第2診断レベルともに高く, 穿刺細胞診における検討と同等またはそれより高い傾向にあった<sup>9-11)</sup>。シドニーシステムは穿刺吸引細胞診の報告様式として提唱されたが, 捺印細胞診においても応用可能と考える。また第1診断レベルで特異度, 陽性的中率および正確度がやや低下した要因については, L3 にリンパ節炎の症例が含まれていたためであった。ROM について, L4, L5 は第1, 第2診断レベルで 100.0%と高く, これまでの穿刺吸引細胞診における検討とほぼ同等であった。第1診断レベルにて L1 (1 例) の ROM が 100.0%であったことについて, この症例は ATLL の症例であったが, 標本の壊死変性が強く判定が困難であった。これまでの穿刺吸引細胞診の報告では L1 の ROM は 16.6~66.7%と報告<sup>9-12)</sup>によって差はあるが, 判定される理由は血液成分が多くてリンパ節の細胞が標本上に少ない場合や細胞が壊死などで壊れており細胞観察が困難な場合などが挙げられる。リンパ節穿刺吸引細胞診にて L1 と判定した場合は再検査, もしくは外科的リンパ節切除を施行し, リンパ節捺印細胞診を行うことが必要と考えるが, リンパ節捺印細胞診にて L1 と判定し

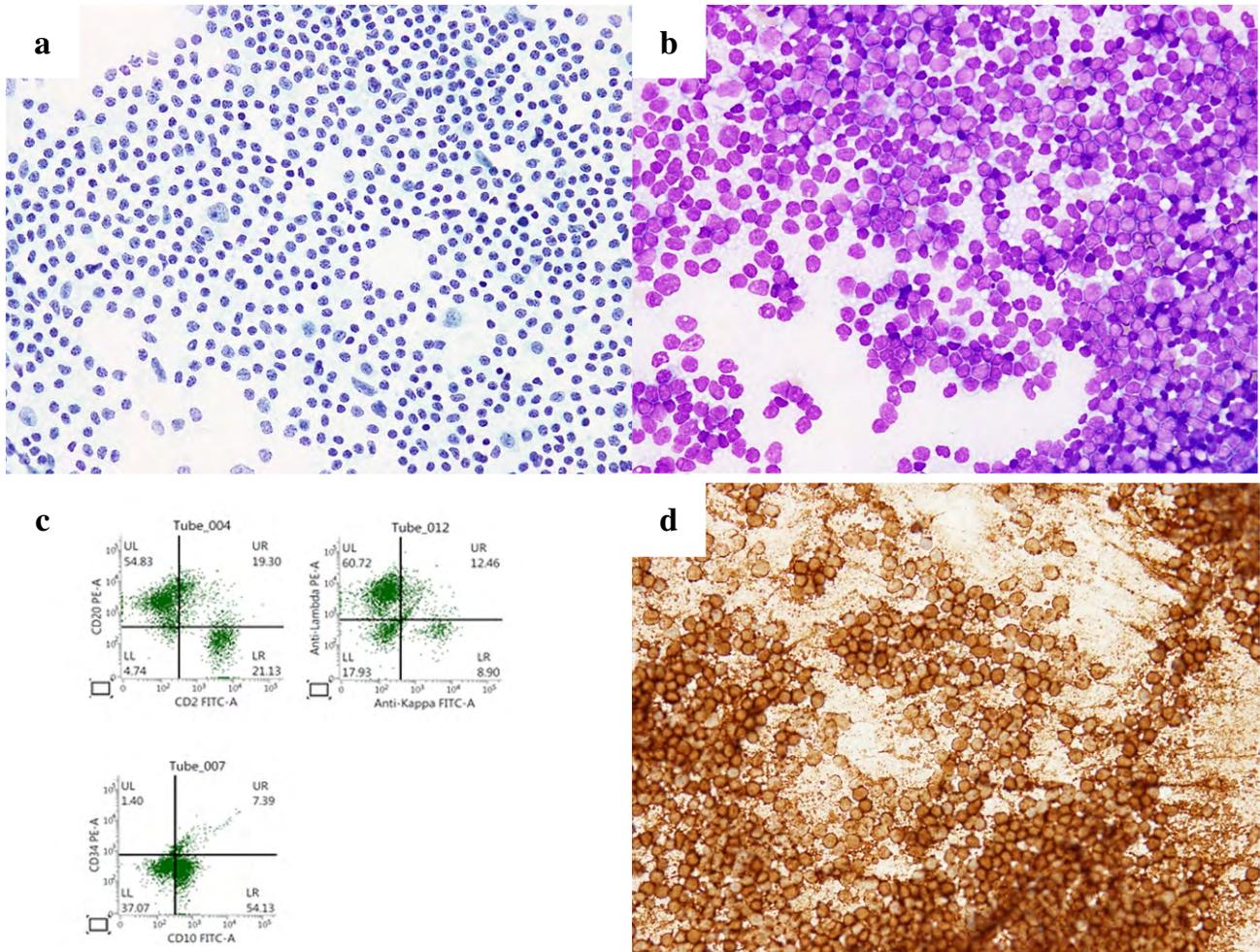


Fig. 4 A case of follicular lymphoma (1st level diagnostic category 4, 2nd level diagnostic category 5).

a : Papanicolaou staining,  $\times 40$ , b : May Giemsa staining,  $\times 40$ , c : Flow cytometry, d : Immunocytochemistry (CD20),  $\times 40$ .

た場合は病理組織診断に委ねることになる。第1診断レベルにてL3の5例を鑑別困難と判断したことについて、標本上に異型細胞と鑑別困難な細胞が少数出現している場合が判明理由として挙げられた。L3のROMはわれわれの検討では第1段階で88.9%，第2段階で100.0%である。これまでの報告でも28.6～88.8%まで報告<sup>9-12)</sup>により差がでているが、検討する症例の違いと補助的検査の頻度の違いが考えられた。

リンパ腫の診断ではT細胞性リンパ腫，B細胞性リンパ腫，ホジキンリンパ腫を鑑別することが重要である。今回の検討では，第2診断レベルのT細胞性リンパ腫，B細胞性リンパ腫，ホジキンリンパ腫に分類した場合の一致率が98.2%と良好な成績であった。今回はFCMとICCを補助的検査として用いた解析を行ったが，FCMによる多様な抗体解析と，ICCによる個々の細胞の反応性の確認といったそれぞれの利点を補ってこのような高い一致率が得られたと考えている。

組織亜型推定が不一致となった症例の中でDLBCLをFL grade 3aと推定した症例については，中型，大型細胞が主体で，その多くに顕著な核形不整を認め，補助的検査にて中型～大型細胞はB細胞との結果であったためFLと推定していた。また，FLをDLBCLと推定した症例については，腫瘍細胞が大型主体であり，小型成熟リンパ球3個以上の細胞も多く認めたことからDLBCLと推定していた。一部の形態が典型的でない症例においては第2診断レベルにおいても組織亜型まで一致させることは困難であると思われる。

今回の第1段階におけるカテゴリーではL5が57.6%と半分以上を占めており，これまでの穿刺吸引細胞診での症例報告と比較して高い傾向にあった<sup>9,12)</sup>。またこれまでの報告の最終的な悪性症例の多くが癌腫の転移であったのに対して，われわれの症例の多くはリンパ腫であり，癌腫の転移は少なかった。この結果については，当院は一般病院と比べて外科的リンパ節切除を実施する症例は悪性の割合

が高いことが理由の1つと考えられた。また、リンパ節が腫脹している場合の細胞診の評価に関する位置付けが異なることも理由として考えられた。本邦以外では、リンパ節穿刺吸引細胞診にて良性であるか悪性であるか、さらに癌腫の転移であるかに加えて、補助的検査を用いてリンパ腫の最終診断も実施することがある。しかし、本邦ではリンパ節穿刺吸引細胞診にて良悪性の判断と癌腫の転移であるかの判定を実施し、リンパ腫が疑われる場合にはさらに外科的リンパ節切除を行い、病理組織学的にリンパ腫の診断を行うことが一般的と考えられている。このことがこれまでの報告と比較して当院の検討症例における悪性症例の割合が高い理由として考えられた。

本来、リンパ節捺印細胞診の目的は病理組織診断の補助的診断に利用されるため診断的意義は乏しいと思われる。しかしながら、リンパ節捺印細胞診にシドニーシステムを用いた今回の検討結果より、術中迅速診断を含め、全身状態がよくない症例や上大静脈症候群のような生死に関わる緊急性が高い症例においては、迅速に対応ができる可能性が示唆された。またシドニーシステムは、リンパ節穿刺吸引細胞診に基づく報告様式として提唱されたが、今後は手術中やその他の迅速細胞診（CTガイド下針生検捺印細胞診など）、液状処理細胞診（liquid-based cytology：LBC）を用いたリンパ節穿刺吸引細胞診<sup>13</sup>など、臨床現場で行われるさまざまなリンパ節検体採取に即した報告様式となることが望まれる。

## V. ま と め

リンパ節捺印細胞診とその補助的検査としてFCMとICCに焦点を当ててシドニーシステムの有用性を検討した。捺印細胞診においてもシドニーシステムによる感度、特異度、診断的中率は高く、FCMやICCによる補助的検査は組織亜型推定に有用であると考えられた。

今回われわれが検索したかぎり、本邦から穿刺吸引細胞診に関するシドニーシステムの報告やリンパ節捺印細胞診に応用した報告はなかった。今後さらなる症例の検討が進み、さまざまな用途を加味したリンパ節細胞診報告様式の構築および標準化がなされることが期待される。

著者らは開示すべき利益相反はありません。

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

謝辞：本症例について、臨床情報を提供していただきました当院血液・糖尿病・内分泌内科学分野 久富木庸子先生に深謝いたします。

## Abstract

**Objective** : The Sydney system was recently proposed for classifying and reporting the findings of fine-needle aspiration cytology in lymphadenopathy. We investigated the usefulness of the Sydney system in reporting the findings of imprint smear cytology.

**Study Design** : A total of 118 samples were re-evaluated and classified according to the Sydney system. At the first diagnostic level, we classified the samples into five categories (inadequate/insufficient, benign, atypical cells/atypical of lymphoid cells, suspicious, and malignant), based only on the cytomorphological findings. Samples were then reclassified using ancillary techniques at the second level. The percentages in each category at the two levels were calculated and compared between the two diagnostic levels. In addition, we sub-classified the lymphoma samples and evaluated the diagnostic agreement rates for each level.

**Results** : At the first diagnostic level, 57.6% of the samples were classified as malignant. At the second diagnostic level, 85.1% of the samples were classified as malignant. The percentage of samples diagnosed as malignant was significantly higher at the second level than at the first level ( $p < 0.01$ ). The diagnostic agreement was 74.6% for the first level and 83.6% for the second level.

**Conclusions** : Imprint smear cytology is suitable for lymphoma diagnosis under the guidance of the Sydney system, and the diagnostic accuracy is high.

## 文 献

- 1) 阿保亜紀子, 佐藤 孝, 菅井 有. 悪性リンパ腫診断での捺印細胞診の有用性について. 岩手医誌 2021 ; 72 : 243-252.
- 2) Nayar, R., Wilbur, D. C. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology : Definitions, Criteria, and Explanatory Notes, 3rd ed. Springer, Berlin, 2015.
- 3) Ali, S. Z., VanderLaan, P. A. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology : Definitions, Criteria, and Explanatory Notes, 3rd ed. Springer, Heidelberg, 2023.
- 4) Wojcik, E. M., Kurtycz, D. F., Rosenthal, D. L. The Paris System for Reporting Urinary Cytology, 2nd ed. Springer, Heidelberg, 2022.
- 5) Faquin, W. C., Rossi, E. D. The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology, 2nd ed. Springer, Heidelberg, 2023.
- 6) 佐々木寛, 土屋眞一, 編. 細胞診ガイドライン4 呼吸器・胸腺・体腔液・リンパ節 2015年版. 金原出版, 東京, 2015, 191-250.
- 7) 蒲 貞行, 村瀬和子, 布施清子・ほか. リンパ節捺印細胞診の成績—とくに, LSG分類に基づく非ホジキンリンパ腫について—日臨細胞会誌 1983 ; 22 : 192-201.
- 8) Al-Abbadi, M. A., Barroca, H., Bode-Lesniewska, B., et al. A Proposal for the Performance, Classification, and Reporting of Lymph Node Fine-Needle Aspiration Cytopathology : The Syd-

- ney System. *Acta Cytol* 2020 ; 64 : 306-322.
- 9) Vigliar, E., Acanfora, G., Iaccarino, A., et al. A novel approach to classification and reporting of lymph node fine-needle cytology : application of the proposed Sydney system. *Diagnostics* 2021 ; 11, 1314. doi : 10.3390/diagnostics1108134.
  - 10) Gupta, P., Gupta, N., Kumar, P., et al. Assessment of risk of malignancy by application of the proposed Sydney system for classification and reporting lymph node cytopathology. *Cancer Cytopathol* 2021 ; 129 : 701-718.
  - 11) Caputo, A., Ciliberti, V., D'Antonio, A., et al. Real-world experience with the Sydney System on 1458 cases of lymph node fine needle aspiration cytology. *Cytopathology* 2022 ; 33 : 166-175.
  - 12) Uzun, E., Erkilic, S. Diagnostic accuracy of Thinprep® in cervical lymph node aspiration : Assessment according to the Sydney system. *Diagn Cytopathol* 2022 ; 50 : 253-262.
  - 13) 加戸伸明, 伊藤 仁, 芹澤昭彦・ほか. 液状化細胞診 (Liquid-based cytology) のリンパ節病変への応用—反応性病変と B 細胞リンパ腫を中心に—. *日臨細胞会誌* 2013 ; 52 : 415-421.
-

## 症 例

## 肺の扁平上皮腺上皮混合型乳頭腫の1例

前田 響<sup>1)</sup> 伊藤 仁<sup>1)</sup> 上山由美子<sup>1)</sup> 加戸 伸明<sup>1)</sup>  
芹澤 昭彦<sup>1)</sup> 宮嶋 葉子<sup>1)</sup> 小倉 豪<sup>2)</sup> 梶原 博<sup>2)</sup>  
中村 直哉<sup>2)</sup>

東海大学医学部附属病院病理検査技術科<sup>1)</sup>, 東海大学医学部基盤診療学系病理診断学<sup>2)</sup>

背景：扁平上皮腺上皮混合型乳頭腫（mixed squamous cell and glandular papilloma：MSCGP）は肺に発生するまれな良性腫瘍であり，検索するかぎりこれまでに30例ほどの報告があるが，細胞学的報告は少ない．今回われわれは細胞診で粘表皮癌を疑ったが，病理組織学的にMSCGPと診断された1例を経験したので報告する．

症例：60歳代，男性．うっ血性心不全で他院受診時に胸部X線検査において左下葉に腫瘤が認められたため当院を受診し，経気管支的に細胞診および組織診が施行された．細胞診では粘表皮癌疑いと判定されたが，その後の組織診ではMSCGPと診断された．

結論：呼吸器領域において，扁平上皮様細胞と粘液を有した細胞が混在して認められた場合には，粘表皮癌に加えMSCGPを念頭に鏡検することが肝要である．また，両者の鑑別には，MSCGPの特徴所見である乳頭状集塊や線毛円柱上皮細胞とともに角化細胞の有無が重要であると考えられた．

**Key words** : Mixed squamous cell and glandular papilloma, Cytology, Lung, Keratinizing

## I. はじめに

肺の扁平上皮腺上皮混合型乳頭腫（mixed squamous cell and glandular papilloma：MSCGP）は，扁平上皮細胞と腺上皮細胞が混在して気管支内を乳頭状増殖することを組織学的特徴とする良性腫瘍であり，腺上皮成分が1/3以上含まれることが診断基準となっている．MSCGPは全肺腫瘍

の0.5%以下と比較的まれであり，その細胞学的報告は少ない．今回，粘表皮癌との鑑別が困難であったMSCGPの1例を経験したので報告する．

## II. 症 例

患 者：60歳代，男性．

主 訴：咳嗽，喀痰．

喫煙歴：約10本/日，40年．

既往歴：うっ血性心不全．

臨床経過：うっ血性心不全で他院を受診時，胸部X線検査において左肺野に腫瘤を疑う異常陰影が指摘され，その後増大傾向が認められたため，当院紹介受診．血中CEAは9.5 ng/ml，CYFRAは4.3 ng/mlと高値であった．CT検査にて5 cm大の腫瘤が認められた（Fig. 1）．精査のため気管支擦過および経気管支肺生検（transbronchial lung biopsy：TBLB）が施行された．細胞診では粘表皮癌が疑われたが，組織診では乳頭腫疑いと診断された．その後，肺葉切除術およびリンパ節郭清が施行され，MSCGPと診断された．

A case of mixed squamous cell and glandular papilloma arising from lung

Hibiki MAEDA<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Hitoshi ITOH<sup>1)</sup>, C. T., C. F. I. A. C., Yumiko UEYAMA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Nobuaki KATO<sup>1)</sup>, C. T., C. M. I. A. C., Akihiko SERIZAWA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Yoko MIYAJIMA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Go OGURA<sup>2)</sup>, M. D., Hiroshi KAJIWARA<sup>2)</sup>, M. D., Naoya NAKAMURA<sup>2)</sup>, M. D.

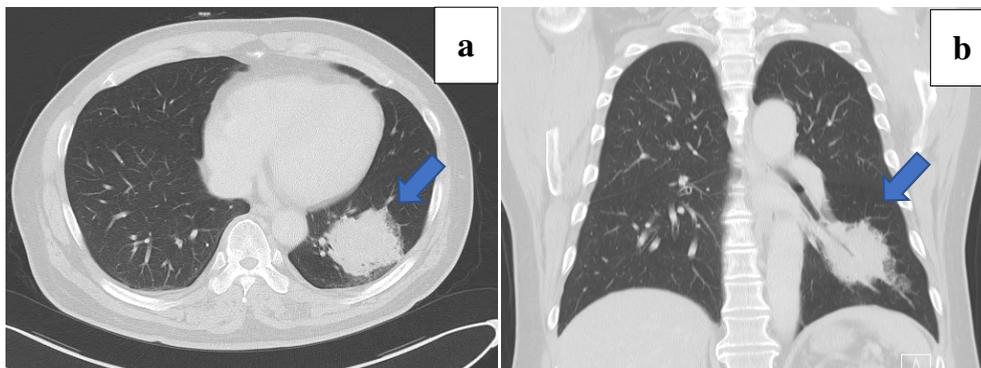
<sup>1)</sup>Division of Diagnostic Pathology, Tokai University Hospital

<sup>2)</sup>Department of Pathology, School of Medicine, Tokai University

論文刷請求先 〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋143 東海大学医学部附属病院病理検査技術科 前田 響

2024年6月13日受付

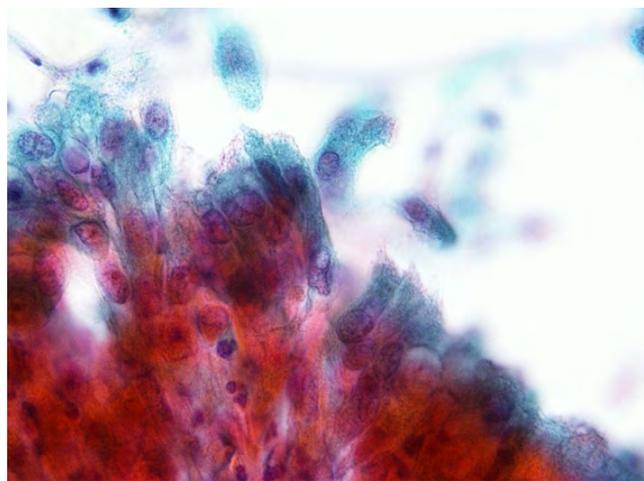
2024年10月28日受理



**Fig. 1** a, b : Chest CT image of the patient showing a mass lesion in the left lung measuring 5 cm in diameter (arrow).



**Fig. 2** Cytology of the TBLB forceps washings. Proliferating papillary clusters centered on the vascular interstitium are seen (Papanicolaou staining,  $\times 10$ ).



**Fig. 3** Cytology of TBLB forceps washings. Columnar epithelial cells with cilia are seen in the papillary cluster (Papanicolaou staining,  $\times 100$ ).

### III. 細胞学的所見

血管間質を軸に増生した乳頭状集塊が認められた (Fig. 2). その集塊内には, 線毛を有した円柱上皮細胞が混在していた (Fig. 3). 背景には角化した扁平上皮細胞が散見された (Fig. 4). また, 扁平上皮様細胞および桃色の粘液を有している細胞が混在して認められた (Fig. 5). 核異型は軽度で, 明瞭な核小体が認められた.

### IV. 病理学的所見

#### 1. 生検材料

低乳頭状増生を示す病変を認め, 構成細胞としては扁平上皮細胞と粘液を含んだ腺上皮細胞が混在していた. 細胞異型は乏しく, 壊死や出血は目立たなかった (Fig. 6).

#### 2. 手術材料

##### 1) 肉眼的所見

分葉状を呈する灰白色調～黄白色調の充実性病変が観察され, その周囲には赤色調～黄色調の領域が認められた (Fig. 7). 腫瘍径は  $57 \times 55 \times 75$  mm であった.

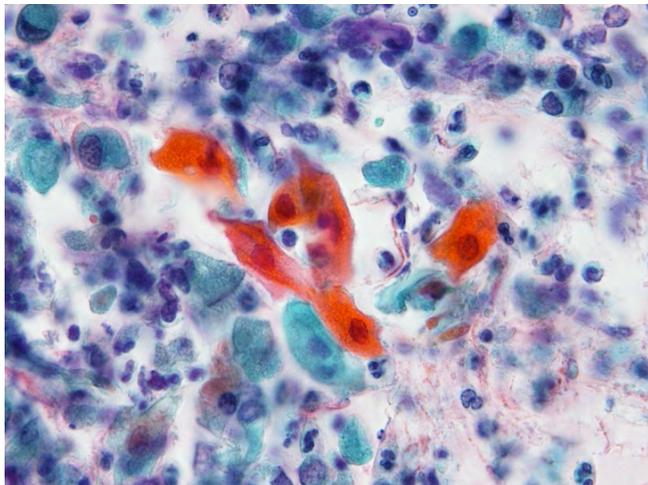
##### 2) 組織学的所見

乳頭状に増生を示す腫瘍を認めた. 豊富な粘液を有する高円柱上皮細胞が主体で, 一部に線毛円柱上皮細胞も混在していた (Fig. 8). 病変の基底部近傍を主体に好酸性細胞質を有し, 扁平上細胞への分化を示す細胞が認められた. いずれの細胞も異型は軽度であった. また, 集塊辺縁の一部により好酸性の強い扁平上皮細胞が認められた (Fig. 9).

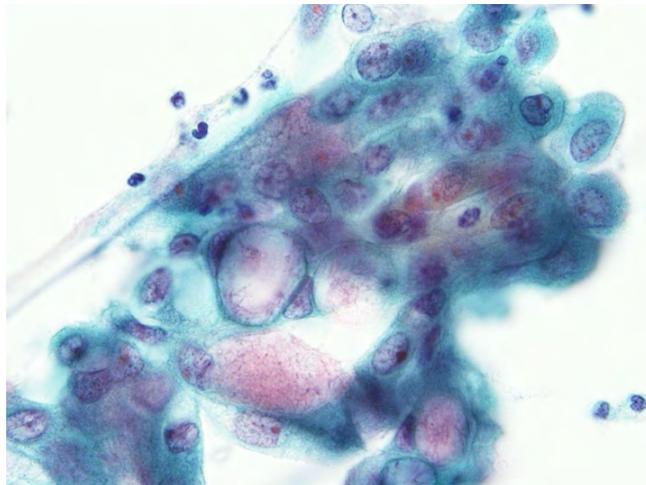
同時に摘出したリンパ節には転移は認められなかった.

##### 3) 免疫組織化学的所見

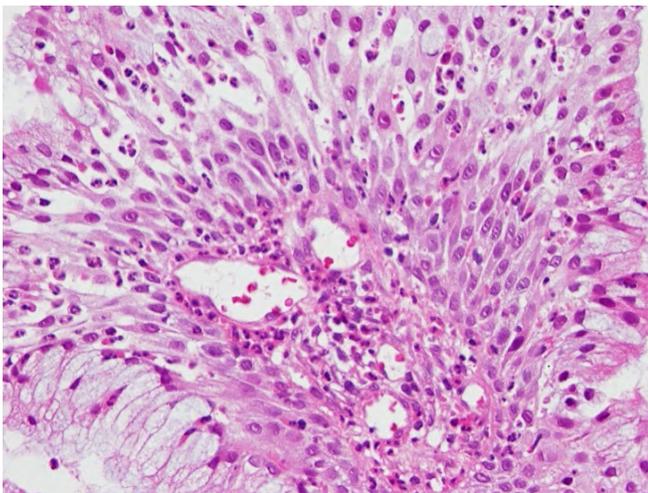
扁平上皮細胞に陽性を示す CK5/6 と, 腺上皮細胞に陽性を示す CAM5.2 はそれぞれ陽性を示していた (Fig. 10). そ



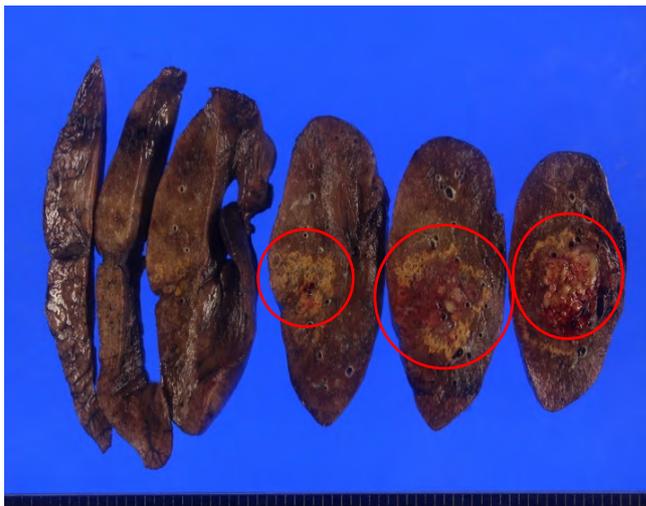
**Fig. 4** Cytology of bronchial washings. Keratinizing squamous cells are also seen (Papanicolaou staining,  $\times 100$ ).



**Fig. 5** Cytology of TBLB forceps washings. Squamous-like cells and cells containing mucin are observed (Papanicolaou staining,  $\times 100$ ).



**Fig. 6** Histological findings of TBLB. Low papillary clusters of squamous and glandular epithelial cells (HE staining,  $\times 40$ ).



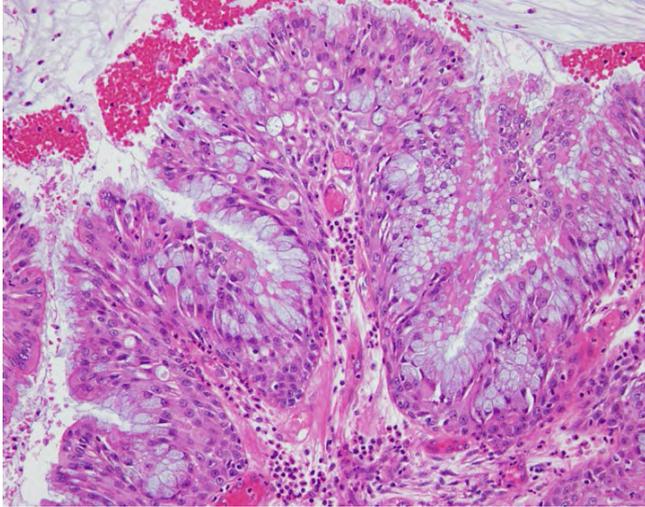
**Fig. 7** Macroscopic findings of the left lung in the surgically resected specimen. The tumor measured  $57 \times 55 \times 75$  mm in diameter (Red circles).

の他 CK19, CEA, p63 に陽性, MUC-1 に一部陽性を示した。

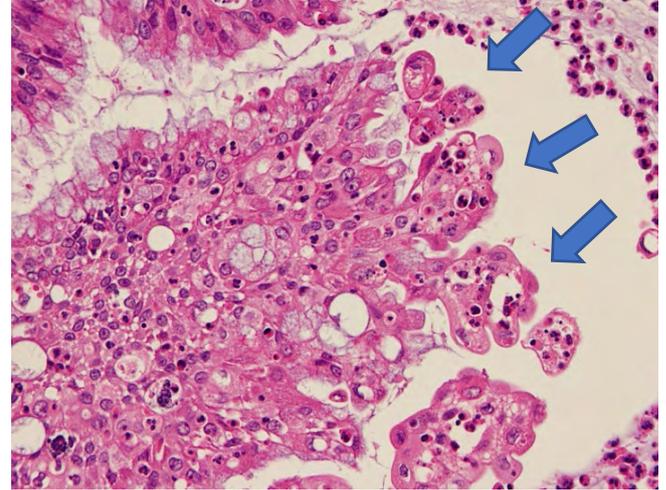
## V. 考 察

肺の孤立性乳頭腫は全肺腫瘍の0.5%以下と比較的まれな良性腫瘍とされており<sup>1)</sup>, 今回経験したMSCGPは検索するかぎりこれまでに30例ほどの報告があるが, 細胞学的報告は少ない。1998年, Fliederらにより, 組織学的特徴や人口統計学的データおよび病変部のhuman papillomavirus (HPV)の有無をもとに, 扁平上皮乳頭腫 (squamous

cell papilloma), 腺上皮乳頭腫 (glandular papilloma), 扁平上皮腺上皮混合型乳頭腫 (mixed squamous cell and glandular papilloma) の3つに分類された<sup>2)</sup>。MSCGPは, 扁平上皮と腺上皮が混在し気管支内を乳頭状に増殖する腫瘍で, 腺上皮成分が1/3以上含まれることが診断基準となっている<sup>3)</sup>。扁平上皮乳頭腫はHPVとの関連があるとされているが, 腺上皮乳頭腫とMSCGPはウイルス感染を示唆するような変化の報告はなく, HPVは陰性とされている<sup>3,4)</sup>。好発年齢は50~60歳代, 男女比は16:3で男性優位とされている。また, 発生因子として喫煙が挙げられていて, MSCGP



**Fig. 8** Histology of the resected tumor. Papillary cluster with squamous cells and glandular cells are observed (HE staining, ×20).



**Fig. 9** Histology of the resected tumor. Eosinophilic squamous cells are also observed (arrows) (HE staining, ×40).

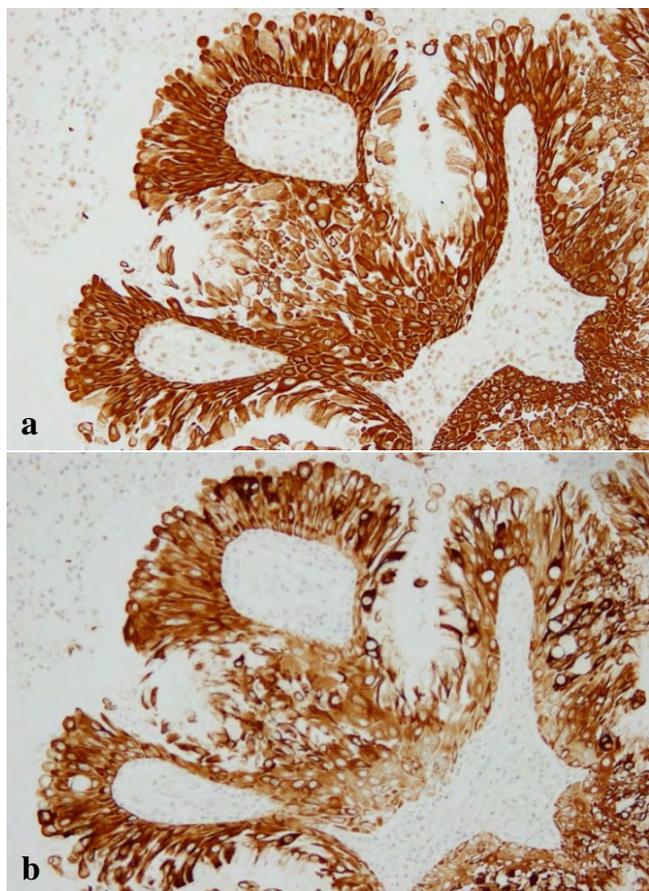
患者の 75% に喫煙歴があるとされる<sup>5)</sup>。今回、鑑別に挙げられた粘表皮癌の組織学的特徴としては、気管支粘膜下に線維性間質を伴いながら充実性に増殖し<sup>6)</sup>、比較的異型性の低い扁平上皮と高円柱状で多層性の腺上皮の両者の混在から構築されると報告されている<sup>1)</sup>。また粘表皮癌との病理学的な鑑別点としては、粘表皮癌は線毛細胞や乳頭状増殖は認められないことが挙げられる<sup>1)</sup>。本例においても、腫瘍細胞が乳頭状増殖を示し、また線毛円柱上皮細胞が混在し、細胞異型も軽度である所見から MSCGP と診断された。また、手術の際に郭清したリンパ節には転移巣が認められなかった点から良性腫瘍である可能性が高いことが示唆された。

今回、細胞診で粘表皮癌を疑った MSCGP を経験した。本例では、異型に乏しい扁平上皮様細胞と粘液を有する細胞が目立って出現していた。一般的に細胞診において粘液を有する細胞と扁平上皮様細胞が認められた場合、粘表皮癌が疑われる。しかしながら、今回経験した MSCGP も類似の細胞像を示すため、特に細胞異型に乏しい低悪性度の粘表皮癌との鑑別が必要である。望野らは MSCGP では、①乳頭状集塊、②線毛円柱上皮細胞が介在した腫瘍細胞集塊、③角化した扁平上皮細胞が出現すると報告している<sup>1)</sup>。粘表皮癌の細胞像は、扁平上皮細胞類似の細胞、粘液産生の細胞およびその中間型がみられ<sup>3)</sup>、乳頭状増殖は認められないと報告されている<sup>7)</sup>。本例では、乳頭状集塊が認められたが、集塊辺縁部に線毛が多数認められたため、それらは間質を含む組織片状に採取された良性細胞集塊と判定し、腫瘍の一部とは考えなかった。また、角化していない扁平上皮様細胞と粘液を有する腺上皮細胞が混在した集塊

が認められ、これらには線毛円柱上皮細胞の介在はなかったため、細胞診では粘表皮癌を疑った。生検診断後、組織標本と比較し、細胞診標本を見直してみると、細胞診で良性と判定した間質を含む組織片状の細胞集塊は、乳頭状を示す良性細胞の一部であり、乳頭状構造に着目することが重要であると考えられた。しかしながら、呼吸器領域において、孤立性乳頭腫などの乳頭状集塊はまれであり、その中でも MSCGP は発生頻度が低く、線毛を有する孤立性乳頭腫などの良性腫瘍を推定することは困難であり、さらに本例は腫瘍径が 5 cm 大であることを考慮すると、細胞学的に悪性腫瘍を否定することは困難であったと考えられる。

角化細胞については、組織では明瞭な角化を示す像は認められなかったが、乳頭状増殖を示す先端部分に、エオジンに強く染色される扁平上皮様細胞が認められた (Fig. 9)。細胞診のパパニコロウ染色は、角化細胞を高い感度で明瞭に区別できるため、このような部分から気管支洗浄により剥離した細胞を捉えていると考えられた。粘表皮癌では角化を示すことはほとんどなく、望野らも角化した扁平上皮細胞が MSCGP で出現すると報告しており<sup>1)</sup>、鑑別に有用な所見の一つであると考えられた。

また、線毛性粘液結節性乳頭状腫瘍 (ciliated muconodular papillary tumor : CMPT) も MSCGP との鑑別に挙がる。CMPT は、Ishikawa によって最初に報告されたまれな肺腫瘍である<sup>8)</sup>。WHO 分類第 5 版より、bronchiolar adenoma (BA) と併記され、BA/CMPT と表記されている<sup>9)</sup>。線毛円柱上皮、粘液細胞、基底細胞の集塊からなり、豊富な細胞外ムチンを伴う乳頭状構造を形成する肺末梢結節である。構成している細胞は、肺腺上皮乳頭腫または



**Fig. 10** a : Immunohistochemical findings of the tumor cells : positive staining for CK5/6 (Immunohistochemical staining,  $\times 20$ ).  
b : Immunohistochemical findings of the tumor cells : positive staining for CAM5.2 (Immunohistochemical staining,  $\times 20$ ).

MSCGP のものと類似している<sup>10)</sup>。MSCGP は中枢に発生しやすい腫瘍であるが、末梢でも発生するため発生場所での鑑別は困難である。MSCGP と BA/CMPT の細胞像を比較すると、①乳頭状集塊、②線毛円柱上皮細胞が介在した腫瘍細胞集塊は両者で認められるが、BA/CMPT では豊富な細胞外ムチンが認められ、MSCGP との鑑別点として挙げられている<sup>9)</sup>。また、BA/CMPT では角化した扁平上皮細胞は認められず、文献的にも報告されていない。MSCGP と BA/CMPT の鑑別点においても角化した扁平上皮細胞が鑑別点に有用と考えられた。

MSCGP は術前診断が困難であり、治療法としては悪性腫瘍を考慮した肺切除術を選択することが多いと報告されている<sup>11)</sup>。粘表皮癌の治療法も肺切除術が第一選択とされるがリンパ節郭清が必要な症例もあるため<sup>12)</sup>、術式を決定するうえで両者の鑑別は重要であると考えられる。

## VI. 結 語

呼吸器領域において、扁平上皮様細胞や粘液を有する細胞および線毛円柱上皮細胞が混在する乳頭状集塊や角化細胞が認められた場合には、MSCGP を念頭に鏡検することが肝要である。

著者らは本論文において開示すべき利益相反状態はありません。

## Abstract

**Background :** Mixed squamous cell and glandular papilloma (MSCGP) is a rare benign tumor of the lungs, with few reports on its cytological features. Herein, we describe a case of MSCGP that was initially suspected as a case of mucoepidermoid carcinoma on cytological examination.

**Case :** A 60-year-old man with congestive heart failure was admitted to our hospital. A plain chest X-ray revealed an abnormal opacity in the left lung field, which subsequently showed a tendency towards enlargement. A chest computed tomography revealed a large mass measuring 5 cm in diameter and a transbronchial lung biopsy was performed. Cytologically, the tumor cells was composed of squamous-like cells and cells containing mucin. Keratinocytes were observed in the background. Based on these findings, we initially suspected mucoepidermoid carcinoma, but the final histopathological diagnosis was MSCGP.

**Conclusion :** When squamous cell-like cells and cells containing mucin are found together in lesions of the respiratory tract, the possibility of MSCGP should be borne in mind in addition to mucoepidermoid carcinoma. The presence of keratinocytes, papillary clusters, and linear columnar epithelial cells, which are characteristic findings of MSCGP, can be used to distinguish this tumor from mucoepidermoid carcinoma.

## 文 献

- 1) 望野唯明, 清水禎彦, 村田 晋・ほか. 肺の末梢領域に発生した扁平上皮腺上皮性混合型乳頭腫 2 例の細胞像, 日臨細胞会誌 2013 ; 52 : 466-472.
- 2) Flieder, D. B., Koss, M. N., Nicholson, A. M., et al. Solitary pulmonary papillomas in the adults a clinicopathologic and in situ hybridization study of 14 cases combined with 27 cases in the literature. Am J Surg Pathol 1998 ; 22 : 1328-1342.
- 3) 日本肺癌学会, 編. 肺癌取扱い規約 第 8 版. 東京, 金原出版, 2021.
- 4) Kawamoto, N., Okita, R., Hayashi, M., et al. Clinicopathological feature of a resected large mixed squamous cell and glandular papilloma : A case report. Int J Surg Case Rep 2022 ; 93 : 106956.

- 5) Koze, Y., Maniwa, T., Ohde, Y., et al. A solitary mixed squamous cell and glandular papilloma of the lung. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2014 ; 20 Suppl : 625-628.
  - 6) 福満千容, 河原明彦, 山口智彦・ほか. 液状化細胞診にて診断した気管支腺原発の粘表皮癌の 1 例. *日臨細胞会誌* 2013 ; 52 : 473-477.
  - 7) 石田博徳, 坂口浩三, 二反田博之・ほか: 末梢肺に発生した扁平上皮腺上皮性混合型乳頭腫の 3 例. *肺癌* 2010 ; 50 : 313-321.
  - 8) Ishikawa, Y. Ciliated muconodular papillary tumor of the peripheral lung : benign or malignant. *Pathol Clin Med* 2002 ; 20 : 964-965.
  - 9) WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Thoracic Tumours WHO Classification of Tumours 5th Edition*. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2021.
  - 10) Yabuki, K., Matsuyama, A., Obara, K., et al. A unique case of a huge mixed squamous cell and glandular papilloma of non-endobronchial origin with a per growth. *Respir Med Case Rep* 2018 ; 24 : 108-112.
  - 11) Iijima, Y., Nakajima, Y., Kinoshita, H., et al. Mixed squamous cell and glandular papilloma of the lung—A case report and literature review in Japan. *Int J Surg Case Rep* 2020 ; 68 : 39-42.
  - 12) Alsidawi, S., Morris, J. C., Wikenheiser-Brokamp, K. A., et al. Mucoepidermoid carcinoma of the lung : a case report and literature review. *Case Rep Oncol Med* 2013 ; 2013 : 625243.
-

## 症 例

## 尿管原発小細胞癌の1例

林田 涼 原川 政彦 二村 聡

福岡大学筑紫病院病理診断科・病理部

背景：術前に組織型の推定に至らなかった尿管原発小細胞癌を経験したため、自然尿、腎盂尿管カテーテル尿の細胞像を中心に報告する。

症例：70歳代、男性。下痢、下腹部痛を訴え当院受診。CT検査にて左水腎症および左尿管中部に結節性病変を認めた。尿細胞診と生検材料の病理検査にて高N/C比でクロマチンに富む異型細胞が認められたことから高異型度尿路上皮癌が疑われ、後腹膜鏡下左腎尿管全摘出術が施行された。摘出標本において類円形核を有し、細胞質に乏しい腫瘍細胞が認められ、小細胞癌と診断された。

結論：小細胞癌は予後不良のため尿路上皮癌との鑑別がきわめて重要である。両者は細胞学的に鑑別が困難となることもあるが、細胞質の乏しい異型細胞や木目込み細工様配列など、小細胞癌を疑う所見を認めたときは積極的に免疫細胞化学染色を追加し鑑別につとめるべきである。

**Key words** : Small cell carcinoma, Cytology, Urine, Ureter, Case report

## I. はじめに

尿管原発小細胞癌はまれな疾患である。尿路系腫瘍のなかで最多の尿路上皮癌に比べ予後不良であり、両者の鑑別はきわめて重要である。今回、自然尿および腎盂尿管カテーテル尿（以下、カテーテル尿）中に異型細胞が出現したが、術前に組織型の推定に至らなかった症例を経験したので報告する。

## II. 症 例

症 例：70歳代、男性。

主 訴：下痢、下腹部痛。

既往歴：膀胱癌。

現病歴：下痢および左下腹部痛が出現し、その後痛みの増強があったため当院受診となった。CT検査にて左水腎症および左尿管中部に結節性病変を認め（Fig. 1）、同日提出された自然尿細胞診では異型細胞が認められ、良悪性鑑別困難と報告された。その後、腹部症状が強くなったことから再受診を経て緊急入院となり、左尿管にD-Jステントを留置。その際に採取されたカテーテル尿の細胞診の結果は悪性疑い（尿路上皮癌疑い）だった。尿管癌を強く疑い尿管鏡検査を施行したところ、腎盂尿管移行部やや下方に腫瘍を疑わせる閉塞像を認めた。同部位から採取された生検材料による病理組織検査では高異型度尿路上皮癌と診断され、後腹膜鏡下左腎尿管全摘出術が施行された。

## III. 細胞学的所見

本例の自然尿およびカテーテル尿はすべてSure Path法（固定液：サイトリッチレッド、BD）にて標本を作製した。

1. 自然尿：背景は少数の赤血球、好中球を認めるものの比較的清明であった。好中球の1~2倍程度の非常に小型な異型細胞が小集塊状に出現していた。N/C比は非常に高く一部裸核様にみえ、核は濃縮し、核形不整が認められた

A case of primary ureteral small cell carcinoma

Ryo HAYASHIDA, C. T., I. A. C., Masahiko HARAKAWA, C. T., I. A. C., Satoshi NIMURA, M. D.

Department of Diagnostic Pathology, Fukuoka University Chikushi Hospital

論文別刷請求先 〒818-8502 福岡県筑紫野市俗明院1の1の1 福岡大学筑紫病院病理診断科・病理部 林田 涼

2024年7月30日受付

2024年11月8日受理

(Fig. 2 a, b). 悪性を疑うものの異型細胞が非常に小さいこと, 細胞変性が強いことから良悪性鑑別困難 (異型細胞) と報告した. 初回判定時には指摘できなかったが, 再検鏡時に異型細胞の木目込み細工様・鑄型状配列を認めた.

2. カテーテル尿: 比較的清明な背景に小型な異型細胞が小集塊状に出現していた. 個々の細胞は N/C 比が非常に高く, 一部裸核様にもみえ, 微細顆粒状の核クロマチンと 1~2 個の核小体を認めた (Fig. 2 c, d). しかし, Pair-cell や木目込み細工様・鑄型状配列ははっきりせず, 悪性疑い (尿路上皮癌疑い) と報告した.

3. 免疫細胞化学染色: 術後, 検討のために細胞転写法を用いて複数の標本に分割し, 免疫細胞化学染色を施行した. 自然尿, カテーテル尿のいずれの標本においても異型細胞は CD56, synaptophysin を発現し, p63, GATA3 は陰性であった (Fig. 3).

4. 自然尿とカテーテル尿中の異型細胞の大きさ: それぞれ 50 個の異型細胞の核の長径を計測した. 自然尿中の異型細胞は平均  $4.91 \pm 0.86 \mu\text{m}$ , カテーテル尿中の異型細胞は平均  $7.57 \pm 1.94 \mu\text{m}$  であり, 自然尿中の異型細胞のほうが小さかった.

#### IV. 摘出標本の病理学的所見

腫瘍は腎盂尿管移行部に直径約 30 mm の有茎性の隆起性病変として認められた (Fig. 4). 組織学的に腫瘍細胞は充実性に増殖し, 腫瘍細胞は小型で細胞質は乏しく, 核は類円形を示しクロマチンに富んでいた (Fig. 5). 腫瘍細胞は上皮結合組織に浸潤していたが, リンパ管侵襲, 静脈侵襲は認められなかった. 免疫組織化学染色では, 腫瘍細胞は CD56, synaptophysin を発現し, p63, GATA3, chromogranin A は陰性であった. また, 細胞増殖能を反映する MIB-1 標識率は約 50% だった (Fig. 6). 以上の所見より尿管原発小細胞癌 pT1N0M0 と診断した. なお, 高異型度尿路上皮癌と診断された術前生検を再検討したところ, 組織学的, 免疫組織化学的に摘出標本と同様の所見が確認された.

術後補助化学療法に関して患者が強く拒否したため施行せず, 画像的な経過観察を行う方針となった. 術後 10 ヶ月現在, 再発を認めていない.

#### V. 考 察

尿管原発小細胞癌の発生頻度は低く, さらに尿管原発のものはそのなかの 3% 程度<sup>1,2)</sup> と非常にまれである. 男女比は 3:1 と男性に多く, 60~70 歳代に好発し, 症状は血尿

や腹痛が多い<sup>3)</sup>. 尿管原発小細胞癌は進行が早く, 予後不良な腫瘍として認識されている. Jiang ら<sup>2)</sup> が報告した合計 76 例の上部尿路小細胞癌のシステマティックレビューでは T3~T4 の症例が 50 例 (65.8%) と半数以上を占め, リンパ節転移陽性例は 24 例 (31.6%) だった. 症例全体の全生存期間の中央値は 14 ヶ月だったが, pT3~T4 に限ると 9 ヶ月であり早期の発見・診断が望まれる. また, 術前化学療法を行った患者の予後が良好であるという報告<sup>4,5)</sup> もあることから, 術前に小細胞癌と診断することは有意義であり, 尿細胞診が大きな役割を担っている.

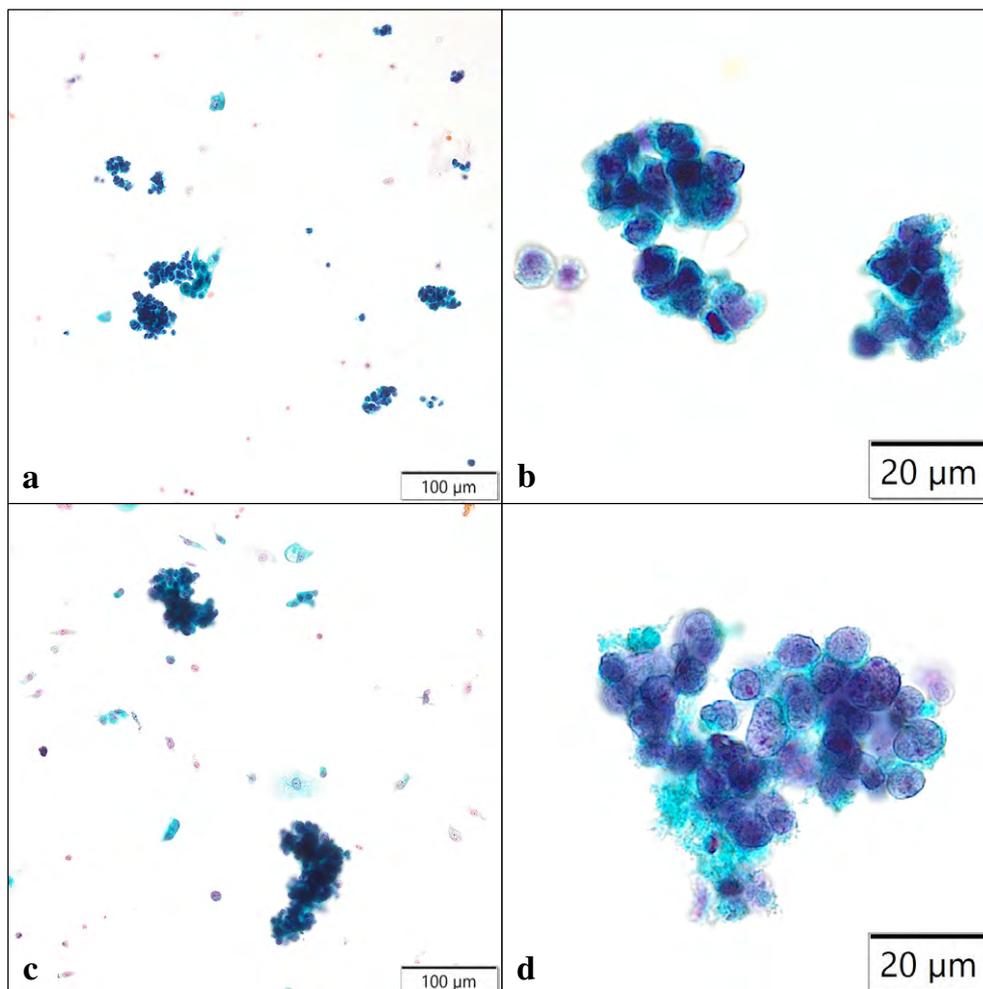
尿管原発小細胞癌の細胞像についての報告はそれほど多くはないが, 一般的には他臓器, 特に肺に発生する小細胞癌と同様の細胞像を示すとされる<sup>6)</sup>. すなわち, 細胞質が乏しいため N/C 比は高く, 裸核状を呈することもあり, 核は類円形, クロマチンは細顆粒状を呈する. また, 木目込み細工様・鑄型状配列を伴うことも特徴である. 一方, 尿路系で最も多く発生する尿路上皮癌は, N/C 比は高いが細胞質は比較的豊富で, 偏在性の核, 核型不整, 相互封入像などを認める. 両者の鑑別点としては細胞の大きさや細胞質の多寡, 木目込み細工様配列の有無などである. 本例の自然尿では, 初診断時には小細胞癌との推定に至らなかったが, 小型で高 N/C 比, とくに裸核様の腫瘍細胞が一部には木目込み細工様配列を呈しながら小集塊状に出現しており, 小細胞癌と推定するために十分な所見を有していると考えられた. 今回, 自然尿の判定が良悪性鑑別困難に留まった一番の理由として, 細胞の大きさが非常に小さかったことが挙げられた. 今回の自然尿中の核の大きさの平均値は約  $5 \mu\text{m}$  とほぼ好中球と同じ大きさで, 小林ら<sup>7)</sup> が報告している大きさよりも小さかった. もともとの腫瘍細胞の大きさや尿中での細胞変性の程度により標本中の細胞の大きさも変化すると考えられるが, あまりにも小さい場合はむしろ良性の上皮細胞との鑑別も必要になってくる. 鑑別のためには細胞の大きさに惑わされずに詳細に観察し, 腫瘍の特徴を捉えることが肝要である. 一方で, カテーテル尿中の腫瘍細胞は小型高 N/C 比の細胞 (一部は裸核様) ではあったものの, 自然尿のものよりも 1.5 倍ほど大きく (平均で  $7.5 \mu\text{m}$ ), 微細顆粒状のクロマチンと明瞭な核小体を認め, 木目込み細工様配列は明らかではなく, 尿路上皮癌との鑑別を要する細胞だった. 小林ら<sup>7)</sup> の報告と比較すると, 核小体が明瞭であること, クロマチンが微細顆粒状であることは異なっていたが, 自然尿のものよりも細胞が大きい点やクロマチンが繊細である点は同様であった. 自然尿とカテーテル尿の両者の腫瘍細胞の形態に違いがある理由としては, 自然尿中の腫瘍細胞は変性によって形態が変化しているものと考えられた. 検鏡の際には尿の種類によ

る細胞形態の違いも念頭において観察することも重要である。また、本例は liquid-based cytology (LBC) (Sure Path) 法により標本を作製したが、LBC 法による過去の報告<sup>7,8)</sup>をみても、本例と同様に一般的な小細胞癌の所見が観察されており、LBC 法と従来法の間大きな細胞所見の違いはないと考えられる。LBC 法においても従来法においても小細胞癌の所見を的確にみつけることが重要である。

尿路原発小細胞癌には半数以上の症例で他組織型の併存があるとの報告<sup>9)</sup>があり、特に尿路上皮癌が併存することが多いとされる。純粋な小細胞癌の予後は不良であるという報告<sup>10)</sup>もある一方で、他組織型の成分の有無と予後には関係性がないとの報告<sup>11)</sup>もあり、今後の症例の蓄積によって明らかになると思われる。他組織型が併存する場合は細胞診や組織生検の検体中に小細胞癌成分が出現するとは限らず、これも術前に小細胞癌と診断することを困難にして

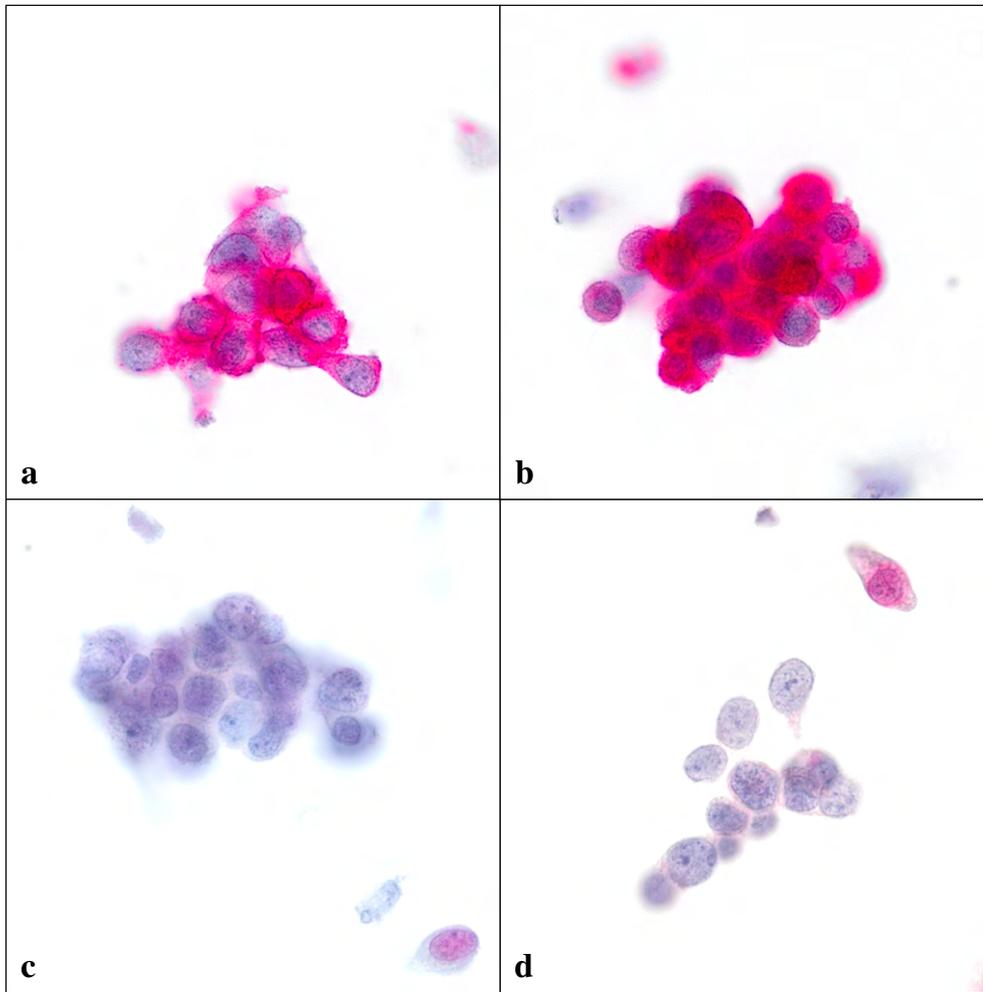


**Fig. 1** Abdominal CT.  
A nodular lesion is found in the middle portion of the left ureter (arrow).



**Fig. 2** Findings of urinary cytology.

Clusters of small-sized atypical cells with scant cytoplasm against a background of red blood cells and urothelial cells (Papanicolaou staining, a : voided urine,  $\times 20$ , b : voided urine,  $\times 60$ , c : renal/ureteral urine,  $\times 20$ , d : renal/ureteral urine,  $\times 60$ ).



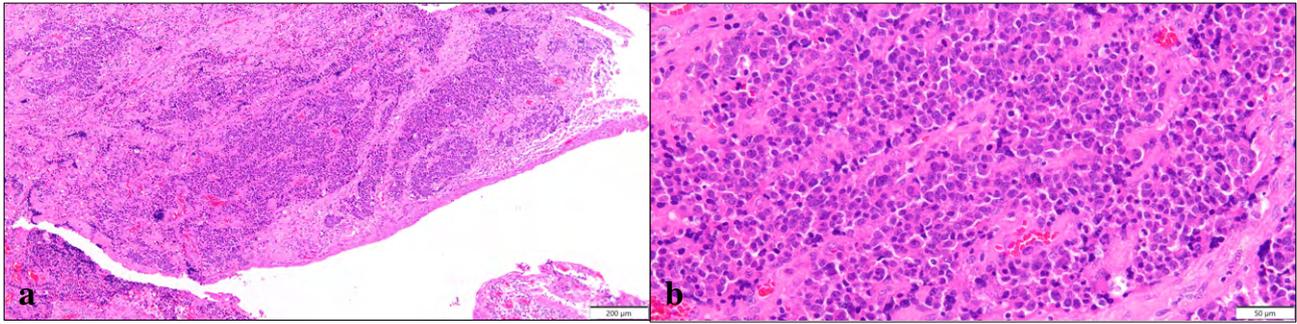
**Fig. 3** Immunocytochemical findings of a specimen of catheter urine prepared by the cell transfer technique. The tumor cells show positive staining for CD56, synaptophysin, but negative staining for p63 and GATA3 (a : CD56, b : Synaptophysin, c : p63, d : GATA3, immunocytochemical staining,  $\times 60$ ).



**Fig. 4** Macroscopic appearance of the resected specimen. The tumor appears as a pedunculated polyp-like lesion (arrowheads) at the renal pelvis-ureter junction, measuring about 30 mm in diameter.

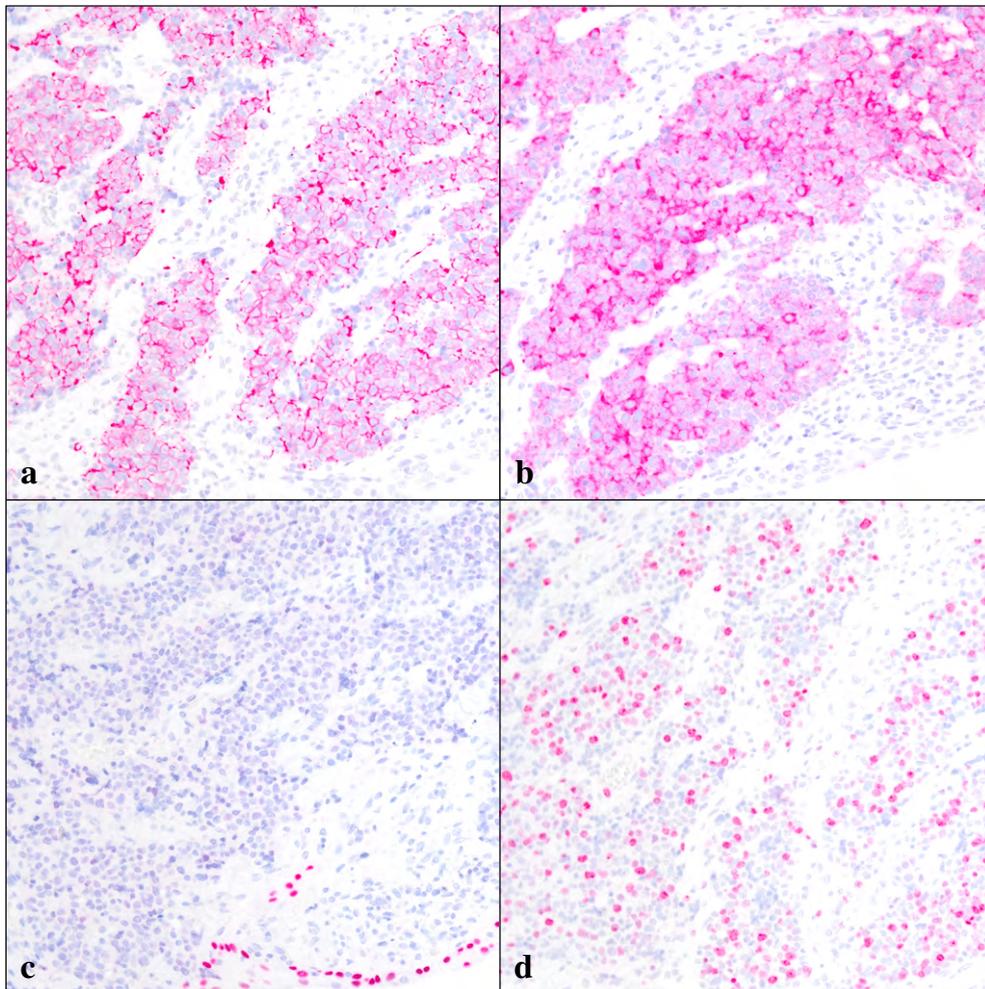
いる理由の一つである。検鏡の際には、異なる種類の腫瘍細胞が出現しうること念頭において観察する必要があるであろう。なお、本例においては摘出標本の病巣部の組織をすべて作製し検索したが、他組織型成分は認められず純粋な小細胞癌と診断された。

形態的に小細胞癌と尿路上皮癌との鑑別が困難な場合は免疫組織化学染色を活用することが推奨される。上部尿路原発小細胞癌における神経内分泌マーカーである synaptophysin, chromogranin A, CD56, NSE の陽性率はそれぞれ 80%, 69%, 64%, 80% であり<sup>2)</sup>、診断補助に有用である。また、尿路上皮マーカーである p40, p63, GATA3 は小細胞癌では陰性を示すことから、神経内分泌マーカーと尿路上皮マーカーを組み合わせることで正確に小細胞癌と尿路上皮癌の鑑別を行うことが可能である。本例では摘出標本において CD56, synaptophysin が陽性、p63, GATA3



**Fig. 5** Histopathological findings of the tumor.

The tumor is found to invade the subepithelial connective tissue (a). It is composed of sheets of small cells with hyperchromatic nuclei and scant cytoplasm. Mitoses are also found (b) (HE staining, a :  $\times 10$ , b :  $\times 40$ ).



**Fig. 6** Immunohistochemical findings of the tumor.

The tumor cells show positive staining for CD56 and synaptophysin, but negative staining for p63. The MIB-1 labeling index is about 50% (a : CD56, b : Synaptophysin, c : p63, d : MIB-1, immunohistochemical staining,  $\times 20$ ).

が陰性を示し、細胞転写法を行った細胞診標本においても同様の結果となったことから細胞診標本における免疫染色の有用性が示された。細胞診において小細胞癌を疑う所見があった際には積極的に免疫染色を行うことも正確な診断のためには必要であると考えられた。

## VI. 結 語

今回、尿管原発小細胞癌の一例を経験したので報告した。小細胞癌は予後不良であり、尿細胞診にて早期に診断することは有意義である。ときに、尿路上皮癌との鑑別を要するが、小細胞癌に特徴的な細胞形態の把握と免疫細胞化学染色を併用することが肝要である。

筆者らは開示すべき利益相反状態はありません。

本症例は第 64 回日本臨床細胞学会総会（春期大会）（2023 年 6 月）にて報告した。

## Abstract

**Background** : We report the cytological findings in voided urine and pelvic/ureteral urine samples of a case of primary ureteral small cell carcinoma in which the histological type could not be determined pre-operatively.

**Case** : A man in his 70 s visited our hospital with complaints of diarrhea and lower abdominal pain. Abdominal computed tomography revealed left hydronephrosis and a nodular lesion in the middle portion of the left ureter. High-grade urothelial carcinoma was suspected because atypical cells with a high nuclear-to-cytoplasmic ratio and dense nuclear chromatin were detected in urine cytology and histopathological examination of biopsy specimens. We performed total excision, and postoperative histopathology of the resected tumor revealed tumor cells with scant cytoplasm and round nuclei. Therefore, the patient was diagnosed as a case of ureteral small cell carcinoma.

**Conclusion** : Because of the poor prognosis of ureteral small cell carcinoma, it is crucial to differentiate it from urothelial carcinoma. Although cytological differentiation between these two cancer types is difficult, immunocytochemical staining should be considered for fur-

ther differentiation if the findings are indicative of small cell carcinoma, such as atypical cells with scant cytoplasm or nuclear molding.

## 文 献

- 1) Siefker-Radtke, A.O., Kamat, A.M., Grossman, H.B., et al. Phase II clinical trial of neoadjuvant alternating doublet chemotherapy with ifosfamide/doxorubicin and etoposide/cisplatin in small-cell urothelial cancer. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 2592-2597.
- 2) Jiang, N., Tian, D., Shen, Z., et al. Small cell carcinoma of the upper urinary tract and factors associated with progress survival : a systematic review and pooled analysis. *Minerva Urol Nefrol* 2020 ; 72 : 115-122.
- 3) Moch, H., Humphrey, P.A., Ulbright, T.M., et al. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs, 4th ed. IARC, Lyon, 2016.
- 4) Lynch, S.P., Shen, Y., Kamat, A., et al. Neoadjuvant chemotherapy in small cell urothelial cancer improves pathologic downstaging and long-term outcomes : results from a retrospective study at the MD Anderson Cancer Center. *Eur Urol* 2013 ; 64 : 307-313.
- 5) Osaka, K., Kobayashi, K., Sakai, N., et al. Successful neoadjuvant chemotherapy for primary invasive small cell carcinoma of the ureter. *Can Urol Assoc J* 2015 ; 9 : E393-E396.
- 6) 日本臨床細胞学会, 編. 細胞診ガイドライン 1 婦人科・泌尿器. 金原出版, 東京, 2015. 189-190.
- 7) 小林徳子, 眞田照一郎, 原田智子・ほか. 尿管原発小細胞癌. *日臨細胞会誌* 2012 ; 51 : 214-219.
- 8) 椎名真一, 天間友理香, 堀江孝子・ほか. 膀胱小細胞癌の 1 例. *北海道臨細胞会報* 2016 ; 25 : 36-39.
- 9) Acosta, A.M., Kajdacsy-Balla, A. Primary Neuroendocrine Tumors of the Ureter : A Short Review. *Arch Pathol Lab Med* 2016 ; 140 : 714-717.
- 10) Pasquier, D., Barney, B., Sundar, S., et al. Small Cell Carcinoma of the Urinary Bladder : A Retrospective, Multicenter Rare Cancer Network Study of 107 Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015 ; 92 : 904-910.
- 11) Cheng, L., Pan, C.X., Yang, X.J., et al. Small cell carcinoma of the urinary bladder : a clinicopathologic analysis of 64 patients. *Cancer* 2004 ; 101 : 957-962.

## 症 例

尿管に発生した腺様嚢胞癌の特徴を伴う  
類基底細胞型扁平上皮癌の1例成富 真理<sup>1)</sup> 畠 榮<sup>2)</sup> 物部 泰昌<sup>3)</sup> 小林 博久<sup>1)</sup>  
日野 寛子<sup>1)</sup> 藤原 英世<sup>1)</sup> 秋山 隆<sup>1)</sup>川崎医科大学総合医療センター病理部<sup>1)</sup>, 神戸常盤大学保健科学部医療検査学科<sup>2)</sup>, 岡山医学検査センター病理部<sup>3)</sup>

背景：尿管に発生した類基底細胞型扁平上皮癌の1例を報告する。

症例：80歳代、男性。左水腎症のため、当院泌尿器科紹介受診。尿細胞診で異型細胞を指摘し、経尿道的腫瘍切除で類基底細胞型扁平上皮癌と診断した。左腎尿管全摘術施行。腫瘍より穿刺吸引細胞診を行った。散在性あるいは結合性の緩い篩状の集塊で出現し、核は楕円形～類円形で均一、クロマチンは細顆粒状で増量した基底細胞様の細胞がみられた。篩状の細胞間には腺様嚢胞癌の特徴として知られている粘液球様の細胞外基質を認めた。左腎尿管全摘組織所見は、左尿管下部、膀胱入口部付近に4.7×3.4×3.2 cm大の分葉状隆起性腫瘍が、尿管内を充満し上行性に増殖していた。基底細胞類似の腫瘍細胞が篩状胞巣を形成し浸潤増殖していた。免疫染色では類基底細胞からなる胞巣はp40、p63が陽性であった。類基底細胞型扁平上皮癌と診断した。

結論：泌尿器系に発生する類基底細胞型扁平上皮癌は非常にまれであるが、膀胱鏡後尿やカテーテル尿など機械的な操作により出現する可能性があるため、腺様嚢胞癌の特徴を伴う細胞像が認められた場合には本症を念頭におき診断する必要がある。

**Key words** : Ureter, Fine needle aspiration cytology, Basaloid squamous cell carcinoma, Adenoid cystic feature, Extra cell matrix

## I. はじめに

類基底細胞型扁平上皮癌 (basaloid squamous cell carcinoma : BSCC) は、扁平上皮癌の亜型で、基底細胞に類似し、細胞質に乏しく、充実構造、索状構造を形成して増殖する<sup>1)</sup>。1986年 Wain ら<sup>2)</sup>により頭頸部領域で初めて報告されて以来、頭頸部、気管、肺、食道、肛門管、子宮頸部、膀胱、尿管で発生が報告されている<sup>1~8)</sup>。今回、尿管で腺様嚢胞癌に類似した類基底細胞型扁平上皮癌を経験したので報告する。

## II. 症 例

年代、性別：80歳代、男性。

A case of basaloid squamous cell carcinoma of the ureter with the characteristics of adenoid cystic carcinoma

Mari NARITOMI<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Sakae HATA<sup>2)</sup>, C. T., C. F. I. A. C., Yasumasa MONOBE<sup>3)</sup>, M. D., Hirohisa KOBAYASHI<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Hiroko HINO<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Hideyo FUJIWARA<sup>1)</sup>, M. D., Takashi AKIYAMA<sup>1)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Department of Pathology, Kawasaki Medical School General Medical Center

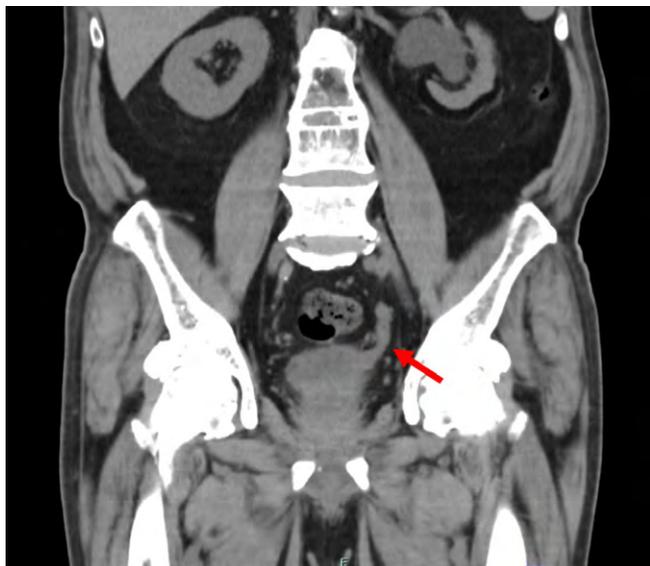
<sup>2)</sup>Department of Medical Technology, Faculty of Health Sciences, Kobe Tokiwa University

<sup>3)</sup>Department of Pathology, Okayama Medical Laboratories

論文別刷請求先 〒700-8505 岡山市北区中山下2の6の1 川崎医科大学総合医療センター病理部 成富真理

2024年8月19日受付

2024年11月26日受理



**Fig. 1** CT image : Dilatation of the left ureter and formation of a soft mass on the posterior wall of the bladder near the ureterovesical junction (arrow).

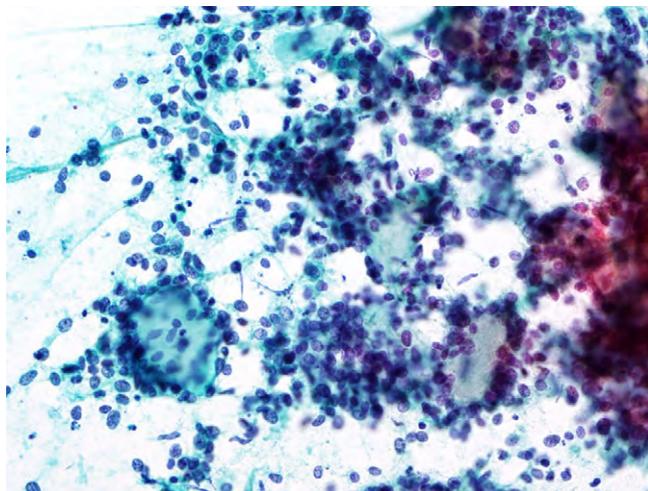
既往歴：閉塞性動脈硬化症，冠動脈ステント植え込み状態，腰部脊柱管狭窄症，心不全，左水腎症。

現病歴：閉塞性動脈硬化症術後の computed tomography (CT) 施行時に，左水腎症および尿管癌疑いと指摘され，当院泌尿器科紹介受診された (Fig. 1)。尿細胞診で異型細胞を指摘し，経尿道的腫瘍切除で類基底細胞型扁平上皮癌と診断した。後腹膜鏡下左腎尿管全摘術が施行され，左尿管腫瘍より穿刺吸引細胞診および針洗浄液より SurePath 法による液状化検体細胞診 (liquid-based cytology : LBC) 標本を作製した。摘出術から 1 年 6 ヶ月後，CT で骨盤リンパ節腫大，positron emission tomography (PET) で閉鎖～腸骨リンパ節の腫大がみられ，放射線治療施行。リンパ節は縮小したが，摘出術から 2 年 3 ヶ月後，脳出血のため永眠された。

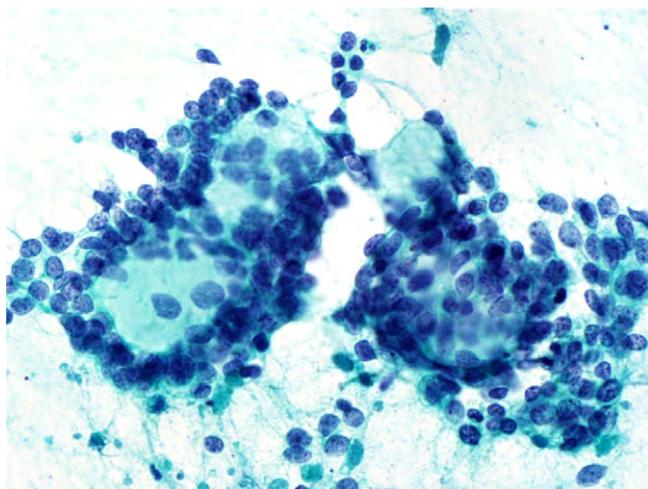
### III. 細胞所見

受診時の自然尿の LBC 標本では，集塊状に出現し，細胞質が乏しく，核の軽度不整，クロマチンの増量した異型細胞が，ごく少数認められたため異型細胞と報告した。

左腎尿管全摘術材料の腫瘍穿刺吸引像は，きれいな背景に，散在性あるいは結合性の緩い集塊，篩状構造で多数の異型細胞が出現していた (Fig. 2)。異型細胞は，小型成熟リンパ球の 3 倍程度の小型細胞で，細胞質が乏しく，核は類円形～楕円形で均一，クロマチンは細顆粒状で増量し，核小体は小型であった (Fig. 3)。また，腺様嚢胞癌の特徴として知られている，ライトグリーンに淡染する粘液球様



**Fig. 2** Tumor cells are seen scattered, in loosely connected clusters, or forming cribriform structures (Pap. staining,  $\times 20$ ).



**Fig. 3** Mucinous ball-like extracellular matrix that shows faint light green staining (Pap. staining,  $\times 40$ ).

の細胞外基質がみられ，Giemsa 染色で赤紫色の異染性を呈した (Fig. 4)。細胞分裂像や壊死はみられなかった。LBC 標本でも同様の細胞が観察された。鑑別診断として，腺様嚢胞癌が挙げられた。

### IV. 肉眼所見

左尿管下部，膀胱入口部付近に  $4.7 \times 3.4 \times 3.2$  cm 大の白色調，分葉状隆起性腫瘍が尿管内を充満し，上行性に増殖していた (Fig. 5)。

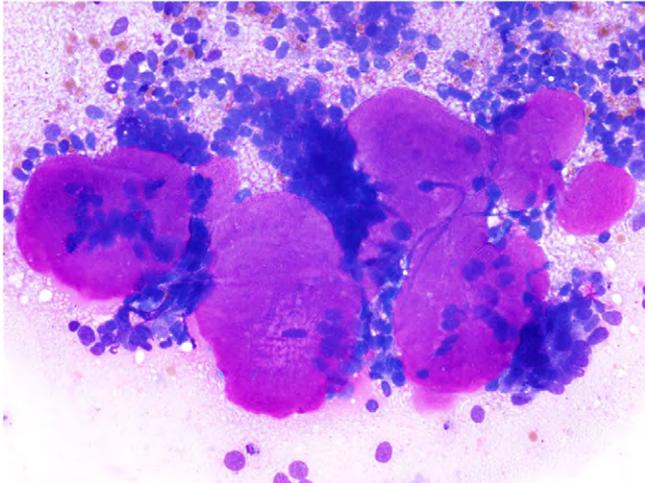


Fig. 4 Mucinous ball-like extracellular matrix showing metachromasia on Giemsa staining (Giemsa staining,  $\times 20$ ).

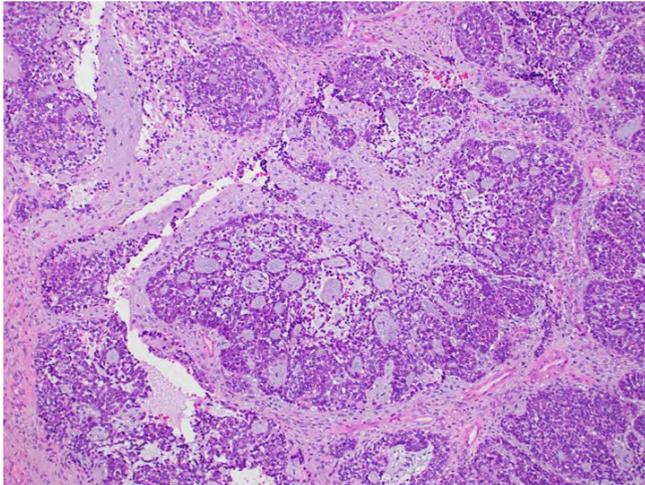


Fig. 6 Infiltrative and proliferative tumor cells resembling basal cells and forming cribriform structures (H. E. staining,  $\times 10$ ).

## V. 組織所見

基底細胞類似の腫瘍細胞が、分葉状胞巣、篩状胞巣を形成し浸潤増殖していた (Fig. 6)。中心に壊死がみられる胞巣も認められた (Fig. 7)。篩状胞巣には細胞外基質がみられ、アルシアンブルー染色で陽性であった。脈管侵襲はみられず、切除断端は陰性であった。なお、腫瘍部の尿管内腔側の上皮は剥離し、腫瘍細胞は表層に露出しておらず、深部への浸潤が主体であった。また、摘出された標本内には尿路上皮癌成分は観察されなかった。免疫組織化学染色では、腫瘍細胞は、p40, p63 陽性、Chromogranin A, Synaptophysin, CD56 陰性であった。また、p16, HPV 陰

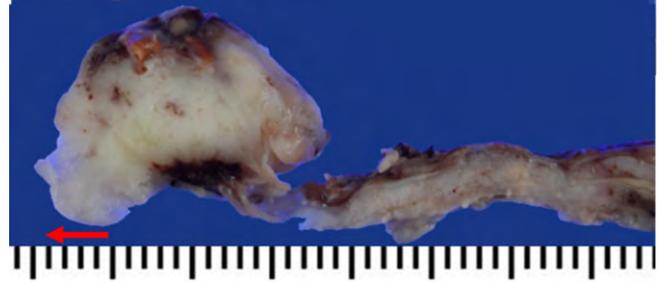


Fig. 5 Macroscopic image : a milky white tumor measuring  $4.7 \times 3.4 \times 3.2$  cm in size is observed on the ureteric lumen side near the left urinary bladder inlet (Red arrow : urinary bladder inlet side).

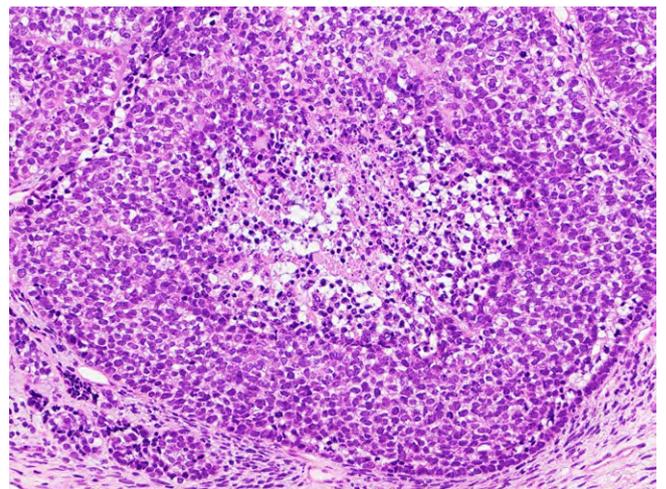
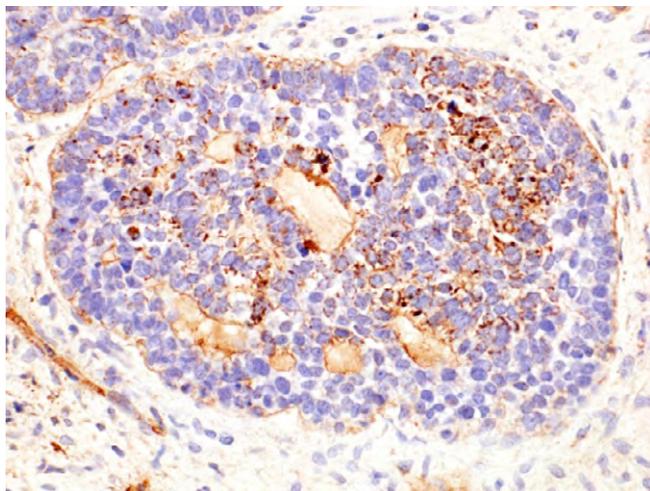


Fig. 7 Infiltrative and proliferative tumor cells resembling basal cells forming lobulated nests. Comedo-like necrosis is seen in the tumor nests (H. E. staining,  $\times 20$ ).

性であった。なお、*in situ* hybridization でも HPV の感染を示唆する所見は認められなかった。細胞外基質は、ラミニンで弱陽性を呈し、一部の腫瘍細胞の細胞膜や細胞質内にも陽性像が認められた (Fig. 8)。腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約 (第2版) より、摘出材料：左腎臓 ( $11 \times 4.5 \times 4.2$  cm)、左尿管 ( $14 \times 1.2 \times 1$  cm)、部位：下部、腫瘍個数：1個、腫瘍の大きさ： $4.7 \times 3.4 \times 3.2$  cm、肉眼分類：結節型・広基性、組織型・異型度：類基底細胞癌、G3、深達度：pT3、脈管侵襲：Ly0, V0 (VBHE)、切除断端：尿管側：u-lt0、剥離面：RM0、リンパ節転移：検体なし、腎臓病変：著変なし、病期：pStage III (pT3, N0, cM0)。以上の所見から、basaloid squamous cell carcinoma (adenoid cystic feature) と診断した。



**Fig. 8** The extracellular matrix showing weakly positive staining for laminin, with the cell membrane and cytoplasm of some of the tumor cells also showing positive staining (Laminin,  $\times 40$ ).

## VI. 考 察

類基底細胞型扁平上皮癌は、Wain らにより頭頸部において初めて報告された<sup>2)</sup>。以来、外陰部、子宮頸部、胸腺、前立腺、肛門管などで発生が報告されている<sup>3)</sup>。泌尿器系では、膀胱5例、尿管1例、腎盂1例の7例が報告されている<sup>4-8)</sup>。泌尿器系に発症した年齢は、44~83歳(平均57歳)、男性2例、女性5例であった。本例は80歳代、男性で、報告された症例の平均値に比べ高齢であった。

他臓器のBSCCは、通常の扁平上皮癌と比べて初診時から進行例が多く、高頻度に転移が生じて予後不良であることが知られている<sup>3)</sup>。本例では、受診時にリンパ節転移はみられなかったが、術後約2年でリンパ節、後腹膜への転移が疑われた。本例においても、予後不良の腫瘍と考えられる。

BSCCの発生要因として、Ginoriら<sup>9)</sup>によると、BSCCと報告された膀胱4例中、HPV陽性が3例(75%)にみられ、排尿障害をきたす神経因性膀胱および反復的なカテーテル挿入の共通点が指摘された。反復的なカテーテル挿入によりHPVに感染したことから、腫瘍が発生した可能性が示唆されると述べている<sup>9)</sup>。本例は、病理組織学的検索によりHPV陰性であり、反復的なカテーテル挿入の既往は見当たらず、発生原因は不明である。

BSCCの組織学的特徴は、①類基底細胞の充実性配列、分葉状発育、②充実性増殖巣に小嚢胞腔が認められ、細胞外基質を認める、③胞巣中心部の壊死(comedo like necrosis)、④表層粘膜と接することが多い、⑤腫瘍に連続する

上皮の異形成、⑥腫瘍細胞の分裂像、⑦細胞の多型性、⑧腫瘍細胞は小型、細胞質に乏しく、密な増殖、⑨核はdark, hyper-chromatic, 核小体不明瞭とされている<sup>1)</sup>。本例は、①、②、③、⑧、⑨の項目にあてはまっており、典型的なBSCC像であった。また、類基底細胞成分と扁平上皮成分の2相性を呈することも特徴とされているが<sup>3)</sup>、本例は、扁平上皮化生や異形成などの扁平上皮成分はみられなかった。

自然尿の細胞診で出現していた異型細胞は、本例の腫瘍細胞の特徴である乏しい細胞質、クロマチンの増量がみられたが、出現数が少なく、BSCC由来と判定することは困難であった。文献においても、自然尿から腫瘍細胞がみられた報告はなかった。本例は、約5cm大の腫瘍が膀胱入口部に発生していたにもかかわらず、自然尿で異型細胞が多数出現しなかったのは、BSCCは基底細胞層から発生する腫瘍であるのに加え、本例の場合、下方向への浸潤が主体であり、腫瘍部の尿管内腔側の上皮は剥離し、腫瘍細胞は表層に露出しておらず、深部への浸潤が主体であったためと考えられる。ただし、カテーテルなどの機械的な操作が加わる場面では、類基底細胞様細胞や小嚢胞腔構造の出現する可能性はあり、BSCCを考慮に入れる必要があると考える。

本例の腫瘍穿刺吸引細胞像は、①散在性、充実性、篩状、柵状配列に多数出現し、②細胞は均一で、細胞質に乏しく、③核型は円形~楕円形、クロマチンは細顆粒状で、核小体は不明瞭、④粘液球様の細胞外基質がみられることで、組織所見と同様であった。

鑑別診断として、細胞質が乏しく、細胞外基質がみられることから、腺様嚢胞癌が挙げられた。子宮頸癌においてもBSCCで腺様嚢胞癌に類似した形態を示す成分が併存することがある。腺様嚢胞癌は発生母地として筋上皮細胞が知られているが、子宮頸部には存在しないことより、子宮頸癌取扱い規約では組織分類から除外された<sup>10)</sup>。一方、前立腺に発生する基底細胞癌の半数は、唾液腺などの他臓器に発生する腺様嚢胞癌でみられるMYB-NFIB融合遺伝子が検出されるため、WHO分類第5版より、基底細胞癌と腺様嚢胞癌が併記されることとなった<sup>11)</sup>。本例は、左尿管下部、膀胱入口部付近に発生したBSCCであるためMYBの免疫染色やMYB-NFIB融合遺伝子の検出を行っていないが、前立腺部尿道に発生した場合は鑑別診断を確実にするためMYBの免疫染色意義はあると考えられる。尿管や膀胱では、筋上皮細胞が存在する臓器や前立腺のように基底細胞から発生する腺様嚢胞癌と異なり、子宮頸部に発生する類基底細胞型扁平上皮癌と同様、腫瘍発生の原因としてHPV感染による可能性が示唆されるため、腺様嚢胞癌

類似の構造がみられた場合は、基底細胞癌を診断に挙げることができると考ええる。

類基底細胞型扁平上皮癌が腺様嚢胞癌と同様な組織形態を呈する理由としては、上皮細胞における極性抑制シグナル (aPKC-PAR 系) が関与している可能性が考えられる。極性抑制シグナルは、基底膜などの細胞外基質が細胞接着を基点とした Cdc42 を介した PAR-3 複合体の活性化により basolateral 側に PAR-1 を局在することにより上皮細胞が IV 型コラーゲン、ヘパラン硫酸プロテオグリカン、ラミニンなどの基底膜成分を産生する<sup>12)</sup>。

類基底細胞型扁平上皮癌のように扁平上皮の基底細胞を主成分とした腫瘍では、腫瘍胞巣内で基底膜様成分を産生し篩状の構造を呈するため、腺様嚢胞癌類似の形態を示すものと考えられる。本例において、腫瘍細胞が間質面に接する部位にラミニンが弱陽性であっただけでなく、胞巣内部の腫瘍細胞でも細胞膜や細胞質内にラミニン陽性像が認められたことは本腫瘍の特徴的所見と考えられる。

尿管および膀胱の細胞診断で、腺様嚢胞癌類似の粘液球様の細胞外基質を認める場合は、基底細胞型扁平上皮癌の診断は可能であると考ええる。ただし、前述したように前立腺発生の場合は、MYB-NFIB 融合遺伝子が検出されることがあり、発生部位によっては基底細胞癌/腺様嚢胞癌と診断する必要がある。

## VII. ま と め

尿管に発生した腺様嚢胞癌の特徴を伴う類基底細胞型扁平上皮癌を経験した。腫瘍細胞は、散在性～緩い集塊状、篩状集塊で出現。細胞質が乏しく、核は類円形～楕円形で均一、クロマチンは細顆粒状、核小体は小型、パパンニコロウ染色でライトグリーン、Giemsa 染色で異染性を示す細胞外基質 (extracellular matrix) の出現が特徴的であった。泌尿器系に発生する BSCC は非常にまれであるが、膀胱鏡後尿やカテーテル尿など機械的な操作により出現する可能性があるため、本症を念頭におき診断する必要がある。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

HPV の *in situ* hybridization による検索は、熊本大学病院 病理診断科 (病理部) 三上芳喜先生にご協力いただきました。ここに感謝の意を表します。

## Abstract

**Background** : We report a case of basaloid squamous cell carcinoma (BSCC) arising from the ureter.

**Case** : A man in his 80 s, who was referred to the urology department of our hospital for left hydronephrosis. Urinary cytology revealed atypical cells and postoperative histopathological examination after transurethral tumor resection revealed the diagnosis of BSCC. Therefore, we performed complete left nephroureterectomy and fine-needle aspiration cytology of the tumor. The tumor was composed of cells that were either scattered or occurred in loosely connected sieve-like aggregates : the nuclei were uniform and round-to-oval in shape and the nuclear chromatin was finely granular. The cribriform cells occurred in a myxoid-like extracellular matrix, which is known to be a characteristic of adenoid cystic carcinoma. Histological examination of the resected specimen after total left nephroureterectomy revealed a protuberant lobulated mass measuring 4.7×3.4×3.2 cm in size in the lower left ureter, near the bladder inlet, that filled the ureter and showed ascending growth. Infiltrative and proliferative tumor cells resembling basal cells and forming cribriform alveoli were observed. Immunohistochemical analysis revealed positive immunostaining of the alveoli consisting of basaloid cells for p40 and p63, based on which the tumor was diagnosed as a basal adenoid squamous cell carcinoma (adenoid cystic features).

**Conclusion** : BSCC arising from the urinary tract is extremely rare, so that it is necessary to bear the possibility of this disease in mind when making a diagnosis.

## 文 献

- 1) Yu, G.Y., Peng, G.X., Chen, Y., et al. A clinicopathologic study on basaloid squamous cell carcinoma in the oral and maxillofacial region. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008 ; 37 : 1003-1008.
- 2) Wain, S.L., Kier, R., Vollmer, R.T., et al. Basaloid-squamous carcinoma of the tongue, hypopharynx and larynx : report of 10 cases. *Hum Pathol* 1986 ; 17 : 1158-1166.
- 3) 新井啓仁. 病理がめずらしい Basaloid carcinoma. *JOHNS* 2020 ; 36 : 1481-1484.
- 4) Neves, T.R., Soares, M.J., Monteiro, P.G., et al. Basaloid squamous cell carcinoma in the urinary bladder with small-cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2011 ; 29 : 440-442.
- 5) Vakar-Lopez, S., Abrams, J. Basaloid squamous cell carcinoma occurring in the urinary bladder. *Arch Pathol Lab Med* 2000 ; 124 : 455-459.
- 6) Blochin, E.B., Park, K.J., Tickoo, S.K., et al. Urothelial carcinoma with prominent squamous differentiation in the setting of neurogenic bladder : role of human papillomavirus infection. *Mod Pathol* 2012 ; 25 : 1534-1542.
- 7) Hagemann, I.S., Lu, J., Lewis, J.S. Jr. Basaloid squamous cell carcinoma arising in the renal pelvis. *Int J Surg Pathol* 2008 ; 16 : 199-201.
- 8) Maeda, D., Fujita, A., Yamaguchi, K., et al. Sarcomatoid carcinoma with a predominant basaloid squamous carcinoma component : the first report of an unusual biphasic tumor of the ureter. *Jpn J Clin Oncol* 2007 ; 37 : 878-883.
- 9) Ginori, A., Barone, A., Santopietro, R., et al. Human papillomavi-

- rus-related basaloid squamous cell carcinoma of the bladder associated with genital tract human papillomavirus infection. *Int J Urol* 2014 ; 22 : 222-225.
- 10) 公益社団法人日本産科婦人科学会, 一般社団法人日本病理学会. 子宮頸癌取扱い規約 病理編 第 5 版. 金原出版, 東京, 2022.
- 11) 渡邊昌俊, 都築豊徳. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 前立腺癌 第 2 版. 文光堂, 東京, 2023.
- 12) Suzuki, A., Ohno, S. The PAR-aPKC system : lessons in polarity. *J Cell Sci* 2006 ; 119 : 979-987.
-

## 症 例

脂肪滴が充満する中皮腫細胞が胸水中に多数出現した  
悪性中皮腫の 1 例坪佐 朱莉<sup>1,2)</sup> 室木 魁人<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> 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>

背景：悪性中皮腫は体腔液中で多彩な細胞形態を示しうるが、細胞質に脂肪滴が充満した中皮腫細胞が胸水中に多数出現した悪性中皮腫の報告はきわめて少ない。

症例：70 歳代、男性。CT にて、右肺中葉レベルの胸膜を主座とし、胸壁へ広がる腫瘤と胸水を指摘された。胸壁腫瘍生検では、上皮様形態の腫瘍細胞を認め、免疫組織化学の結果から上皮型悪性中皮腫と診断した。同時に施行された穿刺胸水細胞診では、泡沫状の豊富な細胞質をもつ大型の細胞が多数認められた。Giemsa 染色では細胞質に微小空胞の充満を認めた。微小空胞は PAS 反応陰性、Alcian blue 染色陰性、Sudan III 陽性、Oil Red O 陽性、Sudan Black B 陽性で、中性脂肪の蓄積が判明した。その後、再穿刺検体のセルブロックによる免疫細胞化学で BAP1 発現消失を認め、泡沫状大型細胞が中皮腫細胞であることを確認した。

結論：悪性中皮腫の細胞診では、細胞質が泡沫状で、空胞状の脂肪滴に富む細胞が出現することがある。中皮腫が示しうる細胞の一形態として認識し、これを手がかりとして特殊染色、免疫細胞化学による中皮腫の検索を行うことが望ましい。

**Key words** : Pleural effusion, Aspiration, Mesothelioma, Lipid-rich, Cell block

## I. 背 景

悪性中皮腫は、体腔面を覆う中皮細胞の悪性腫瘍であり、発生部位は胸膜が最も多く、次いで腹膜、心嚢膜、精巣漿膜の報告もある。上皮様組織構築を特徴とする上皮型

悪性中皮腫は、腺管乳頭状、微小乳頭状、腺房あるいは腺管状、アデノマトイド腫瘍様、充実性などの多彩な組織構築を示すほか、細胞形態においても多形性細胞、明細胞、脱落膜様細胞、小細胞、ラブドイド細胞、印環細胞など多様な形態を示しうる<sup>1)</sup>。体腔液中の上皮型悪性中皮腫の細胞診においては、中皮腫細胞の細胞所見は細胞質がライトグリーン好性で重厚感があるのが一般的とされている。腫瘍の組織学的所見において、脂肪滴が充満し、泡沫状もしくは淡明な細胞質形態を示す悪性中皮腫はまれに報告されている一方で<sup>2-7)</sup>、脂肪によって同様の形態を呈する中皮腫細胞が体腔液中に認められた症例の報告はきわめて少ない<sup>4-8)</sup>。また、体腔液中の脂肪滴をもった細胞が反応性中皮細胞ではなく、中皮腫細胞であることを MTAP (methylthioadenosine phosphohylase)、BAP1 (BRCA1-associated protein-1) の免疫細胞化学で確認した記載は Morito らの一報しかなく<sup>8)</sup>、本例は 2 例目となる。今回、われわれは、脂肪滴が充満した泡沫状の細胞質の大型細胞が胸水中に多

A case of malignant mesothelioma with an abundance of lipid-rich mesothelioma cells in the pleural fluid

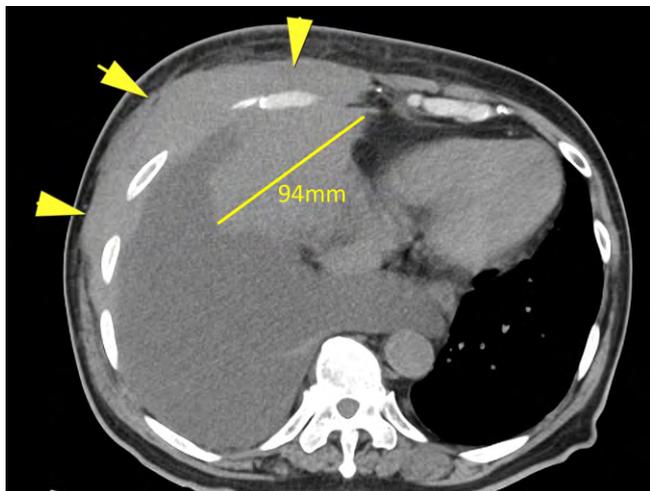
Akari Tsubosa<sup>1,2)</sup>, C. T., J. S. C., Kaito Muroki<sup>1,2)</sup>, C. T., J. S. C., Yuko Nishikawa<sup>1,2)</sup>, C. T., J. S. C., Yoshie Iwasaki<sup>1,2)</sup>, C. T., I. A. C., Naoko Nambu<sup>2)</sup>, M. D., Yuki Kubo<sup>2)</sup>, M. D., Nobuyuki Terada<sup>2)</sup>, M. D., Shin-ichi Nakatsuka<sup>2)</sup>, M. D.

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

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 坪佐朱莉

2024 年 9 月 17 日受付

2024 年 11 月 19 日受理



**Fig. 1** CT image showing a tumor measuring of about 9 cm in maximum diameter in the pleura overlying the right middle lobe extending to the right chest wall (arrowheads), along with right pleural effusion.

数認められた悪性中皮腫の一例を経験し、セルブロック標本の免疫細胞染色により脂肪滴を含んだ泡沫状細胞が腫瘍性の中皮腫細胞であることを確認したので、報告する。

## II. 症 例

患 者：70歳代, 男性.

主 訴：呼吸困難感, 右胸部痛.

職 業：大工.

既往歴：慢性腎障害.

家族歴：特記すべき事項なし.

喫煙歴：なし.

現病歴：1ヵ月前から息苦しさや右胸部痛があり、当院を受診した。CT検査にて、右肺中葉レベルの胸膜を主座とし、胸壁へ広がる腫瘍（最大径約9cm）と右胸水を指摘された（Fig. 1）。翌日に経皮的胸壁腫瘍生検と穿刺胸水細胞診が施行され、細胞診では泡沫状の細胞質をもつ核異型の乏しい細胞が多数認められたが、悪性の診断には至らなかった。同時に施行された生検組織診断の結果は、上皮型悪性中皮腫であった。初診の約2ヵ月後から、ipilimumab + nivolumabによる治療が開始された。初回の胸水穿刺の後、約1週間後（2回目）、約5ヵ月半後（3回目）、約7ヵ月後（4回目）にも胸水穿刺を行い、細胞診が施行された。経過中、大腸癌（腺癌）による横行結腸の狭窄がみつかったが、ステントの留置のみで、大腸癌に対する積極的治療は行われなかった。悪性中皮腫に対する外来治療を継続中、患者は肺炎を発症し、死亡に至った。

胸水穿刺：胸水の性状はいずれも黄色、混濁、粘稠性で

あった。一般検査（3回目）は細胞数  $159.9/\mu\text{l}$ 、目視白血球分画は Lym 2.1%, macrophage 51.1%, 異型細胞 46.8% であった。生化学検査は glucose 182 mg/dl, 総蛋白 3.6 g/dl, LDH 1180 U/l, amylase 22 U/l, ADA 95.2 U/l であった。LDH 値の対血清比高値（4.5）と ADA 値の軽度高値を認めた。

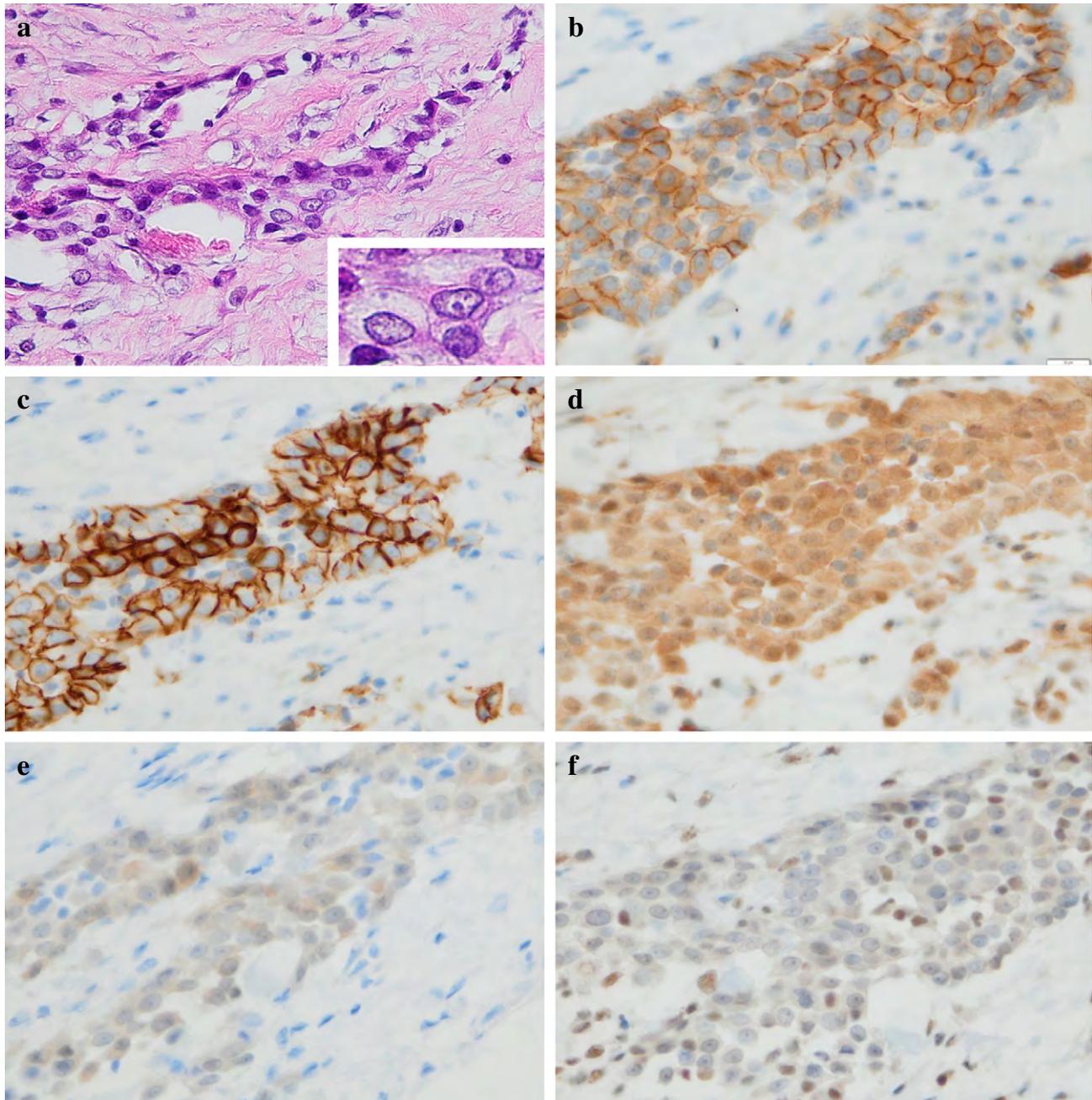
## III. 組織学的所見

経皮的胸壁腫瘍生検では、胸壁の線維組織中に上皮様形態の腫瘍細胞が索状、小胞巣状、管状構造を形成して浸潤していた（Fig. 2）。免疫組織化学で腫瘍細胞は、calretinin 弱陽性、D2-40 陽性、EMA 陽性、desmin 陰性、CEA 弱陽性、TTF-1 陰性、MTAP 陽性（発現消失なし）、BAP1 陰性（発現消失あり）であった（Fig. 2）。以上より、上皮型悪性中皮腫と診断した<sup>2,7)</sup>。組織標本では泡沫状あるいは淡明な細胞質をもつ腫瘍細胞は確認しなかった。

## IV. 細胞所見

受診翌日に行われた初回の穿刺胸水細胞診の Papanicolaou 染色では、リンパ球の4~6倍の大きさの、核形不整のない核と豊富な細胞質をもった大型細胞が、多数認められた（Fig. 3, 4）。核は偏在傾向を示し、小型の核小体が認められ、細胞質は泡沫状であった。これらの大型細胞は孤在性、もしくは小集塊状に出現していた。結合性を示す細胞には細胞相接像も認められた。2~3核の細胞も認められた。上記の大型細胞のほかに、泡沫状の細胞質をもつ小型の細胞も認められた。Giemsa 染色では、これらの細胞の細胞質に充満する微小空胞を確認した（Fig. 4）。

Papanicolaou 染色、Giemsa 染色の所見からは細胞の由来を特定しえず、悪性の診断には至らなかったが、生検組織の悪性中皮腫の診断を受けて、泡沫状細胞質の本態を調べるため、特殊染色を施行した。細胞質内の空胞は PAS (Periodic Acid Schiff) 反応陰性、Alcian blue 染色陰性であったが、Sudan III, Oil Red O, Sudan Black B 染色では強く染色され、中性脂肪であることが判明した（Fig. 4, 5）。脂肪滴を含む悪性中皮腫が文献的に報告されていることを念頭に、この大型細胞の起源を検討するため、後日、再穿刺された胸水について遠心管法でセルブロックを作製し、免疫細胞化学を行った。結果は calretinin 弱陽性、D2-40 陽性、WT1 陰性、CD68 陰性、desmin 陰性、EMA 陽性、CEA 弱陽性、TTF-1 陰性、claudin-4 陰性、Glut-1 陽性、MTAP 陽性（発現消失なし）、BAP1 陰性（発現消失あり）であり、泡沫状の大型細胞が中皮腫細胞である事を確認した（Fig. 6）。

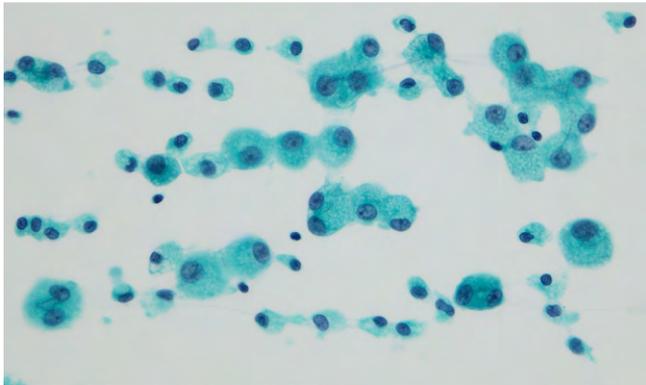


**Fig. 2** Histology and immunohistochemistry of biopsy specimens obtained from the chest wall tumor ( $\times 40$ ).

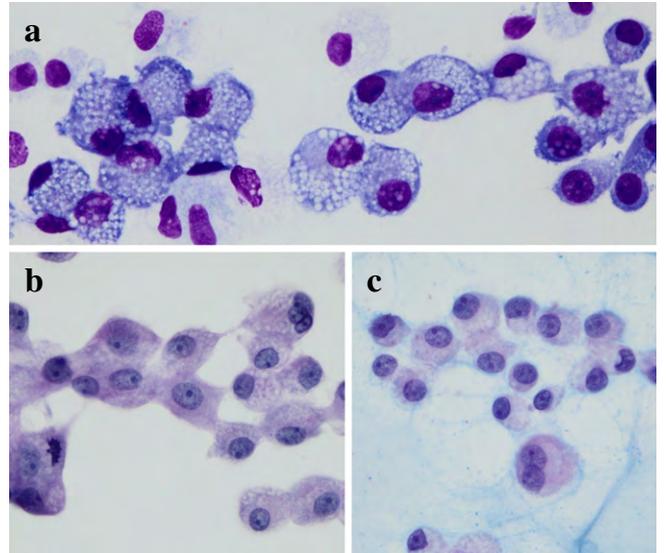
No intracytoplasmic vesicles are observed on H & E staining (inset) (a). On immunohistochemistry, the tumor cells showed strongly positive staining for EMA (b), D2-40 (c) and MTAP (d), and weakly positive staining for calretinin (e); on the other hand, the cells showed negative staining for BAP1 (f).

初回の胸水穿刺の約1週間後(2回目), 約5ヵ月半後(3回目), 約7ヵ月後(4回目)に施行されたいずれの穿刺胸水細胞診においても, 初回細胞診で確認された泡沫状の細胞質をもつ大型細胞を認め, 特に約5ヵ月半後の3回目の細胞診では初回と同様に多数確認された。一方, 2回目, 4回目の細胞診では泡沫状の大型細胞は相対的に少なく, 核形不整, 核濃染を示し, ライトグリーン好性の細胞質を少

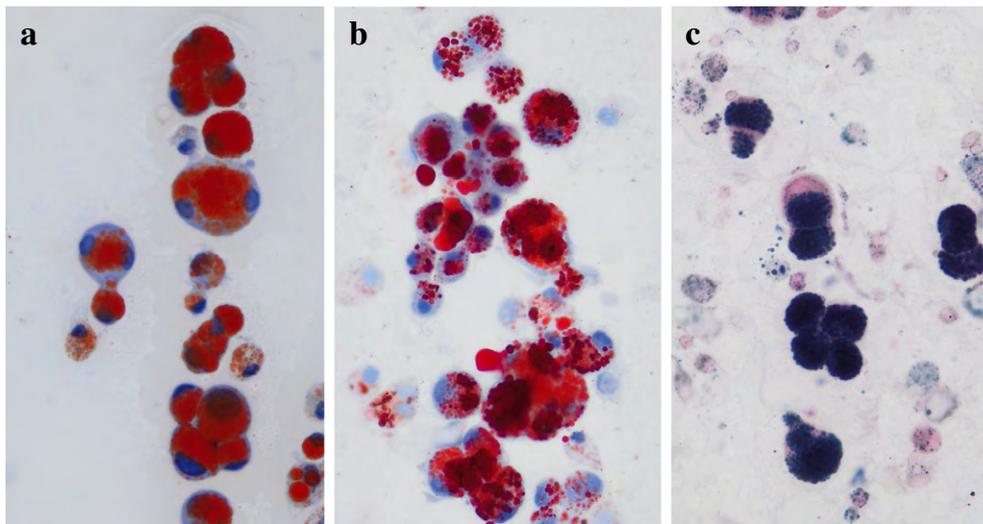
量ないしは豊富にもつ細胞が大部分を占めていた(Fig. 7)。2回目の細胞診では類円形核とオレンジG好性の細胞質をもつ中~大型の細胞も多数確認された。そのほかの悪性中皮腫に特徴的な細胞所見として, 不明瞭な細胞辺縁は2/3以上の腫瘍細胞に認められたが, hump様細胞質突起, 細胞相互封入像, 2核あるいは多核細胞はいずれも出現頻度は少なかった(Table 1)。



**Fig. 3** Cytology of the pleural fluid at the first aspiration (on the day after the initial consultation) (Papanicolaou staining,  $\times 40$ ). Large cells with abundant vesicular cytoplasm are seen. The cells contain round or oval nuclei that are eccentrically located.



**Fig. 4** Giemsa staining (a), PAS reaction (b), and Alcian blue staining (c) of cytological specimens prepared from the pleural fluid at the first aspiration ( $\times 40$ ). Giemsa staining clearly showing the microvesicles in the cytoplasm of the large cells (a). The microvesicles showed a negative reaction to PAS reaction (b) and Alcian blue staining (c).

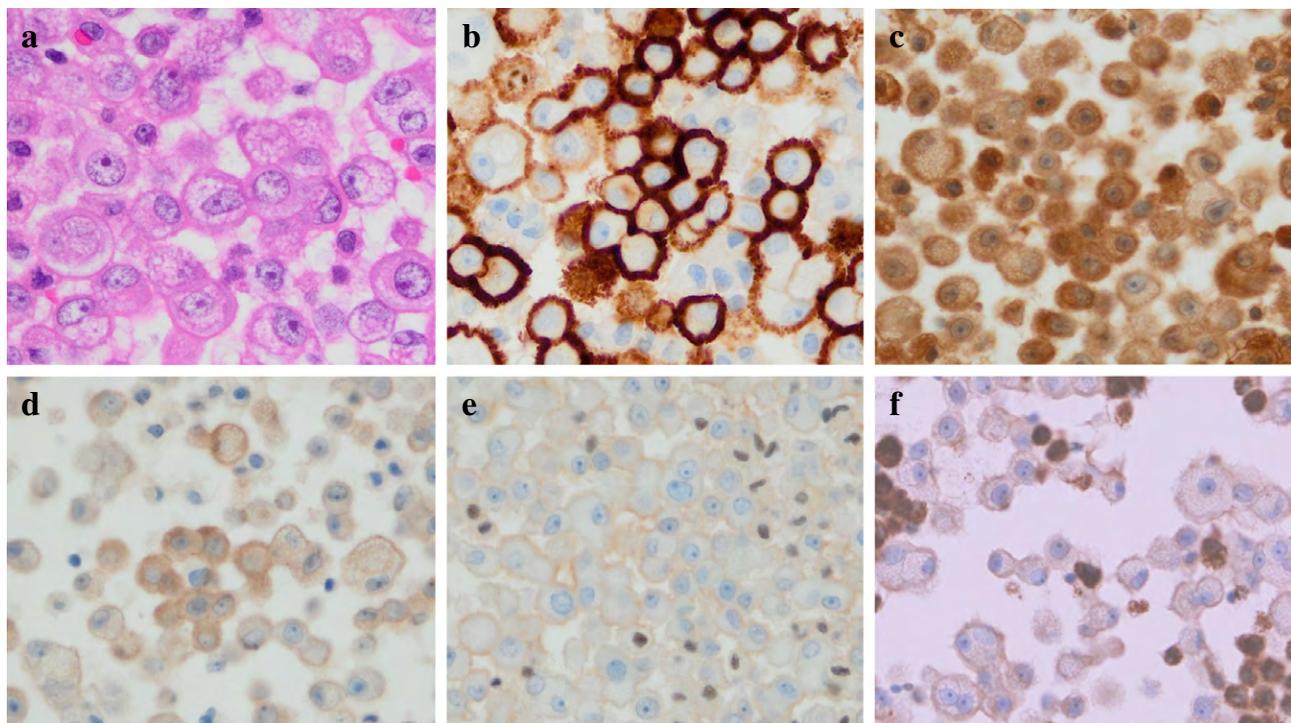


**Fig. 5** Sudan III staining (a), Oil Red O staining (b) and Sudan Black B staining (c) of cytological specimens prepared from the pleural fluid at the first aspiration ( $\times 40$ ). The cytoplasmic microvesicles with the large tumor cells showed a positive reaction to all the three stains.

## V. 考 察

上皮型悪性中皮腫では、腫瘍細胞の細胞質が大小の空胞化を示し、泡沫状もしくは淡明な形態を示すことがある。組織学的には細胞質の淡明化と認識され、表現されること

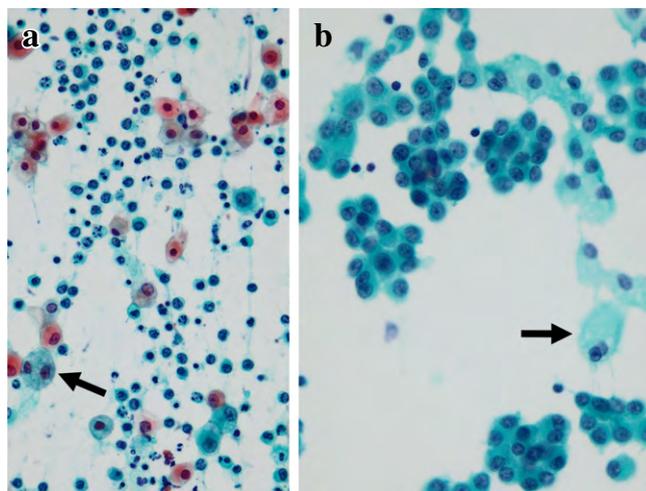
もある。Ordóñez は、中皮腫細胞の細胞質の淡明化は、糖原の蓄積、脂肪の蓄積、ミトコンドリアの腫大、小胞体の拡張、封入体を含む空胞など、種々の要因で生じることを示している<sup>5)</sup>。また、胸水中浮遊細胞の細胞質の空胞化は、悪性中皮腫と比較して頻度は低いながら、正常あるいは反応性の中皮細胞でも認められるとの報告もある（悪性中皮



**Fig. 6** Histological examinations (H&E staining) (a) and immunohistochemical examinations (b-f) of cell block sections prepared from the pleural fluid obtained at the third aspiration (about five and a half months after the initial consultation) ( $\times 40$ ). Large vesicular cells showing positive immunohistochemical staining for D2-40 (b) and MTAP (c), and weakly positive staining for calretinin (d). On the other hand, the tumor cell nuclei showed negative immunostaining for BAP1 (e), while the nuclei of the macrophages admixed with the large tumor cells showed positive staining. Furthermore, the large vesicular cells showed negative staining for CD68 (f), whereas macrophages intermingled with the large cells showed positive staining.

腫 26.8%, 反応性中皮 10%)<sup>9,10</sup>). したがって、体腔液中に泡沫状細胞を認めた際、細胞質の泡沫状変化の要因を特定し、良悪を鑑別するために、糖原、脂肪などの特殊染色および免疫細胞化学が役立つ。さらに、体腔液には種々の由来の細胞が出現しうるため、細胞由来を特定するためにも免疫細胞化学がしばしば必要になる。

本例の胸水細胞診で認められた、細胞質が泡沫状で微小空胞が充満した大型細胞は、Sudan IIIなどの特殊染色によって脂肪変性を伴った細胞であることを証明できた。同細胞は細胞相接像がみられることから中皮由来の可能性も考えられたが、初回細胞診のPapanicolaou染色、Giemsa染色では細胞由来を確定できず、細胞異型が乏しいことから悪性細胞の判定にも至らなかった。その後の再穿刺の検体を用いたセルブロックの免疫細胞化学で中皮由来を確認し、BAP1発現の消失から、反応性中皮細胞ではなく、中皮腫細胞であることを確認できた<sup>11</sup>). したがって、体腔液中に脂肪滴に富む大型の細胞が多数認められた場合には、中皮腫細胞の可能性も念頭において、セルブロックを作製し、免疫細胞化学を実施して悪性中皮腫の可能性について検討することが勧められる。悪性中皮腫においては脂質を



**Fig. 7** Cytology of the pleural fluid obtained at the second aspiration (about a week after the initial consultation) (a) and fourth aspiration (about 7 months after the initial consultation) (b) (Papanicolaou staining,  $\times 40$ ).

Many orangiophilic cells, numerous small cells showing irregular nuclear shapes and scanty cytoplasm, and few large vesicular cells (arrow) are seen in (a), while cells with dense cytoplasm are predominant, with a few large vesicular cells (arrow) in (b).

Table 1 Cytologic findings of the aspirated pleural fluid

Cytology	Cytologic findings*							
	Foamy cytoplasm, intracytoplasmic microvesicles	Orangiophilic cells	Unclear border of the cytoplasm	Hump-like cytoplasmic projections, cell-in-cell engulfment	Multinuclear cells	Dense cytoplasm seen on Papanicolaou staining	Centrally located nucleus	Round or oval nucleus
First aspiration	89	2	66	13	9	1	11	88
Second aspiration	25	54	84	2	3	1	86	80
Third aspiration	87	3	73	2	12	13	16	95
Fourth aspiration	2	1	96	9	3	97	85	99

\*Number of tumor cells showing these cytologic findings among 100 counted tumor cells.

含む泡沫状組織球が多数出現することも報告されているため、CD68などの組織球マーカーによる組織球の除外も重要である<sup>12)</sup>。また、泡沫状細胞は核の偏在傾向を示すため、腺癌が鑑別対象となりうるが、PAS反応、Alcian blue染色により鑑別は可能である。

本例において、経皮胸壁腫瘍生検では明らかな淡明もしくは泡沫状の細胞形態を示す中皮腫細胞を認めなかった。その理由の一つとして、腫瘍から剥離した中皮腫細胞が胸水中に長期間浮遊したことにより、著明な脂肪変性を起こした可能性が考えられる。清水らは、電顕的観察、電顕切片のSudan IV染色により、胸水中の中皮腫細胞に脂肪滴が認められることを報告している<sup>13)</sup>。またBoonらは、17例の中皮腫症例の胸水細胞診で、中皮腫細胞の核の周囲にOil-Red-O染色陽性、PAS反応陰性、Alcian blue染色陰性の微小空胞が、種々の程度で全例に認められることを報告している<sup>10)</sup>。以上の報告は、体腔液中において中皮腫細胞が脂肪変性を起こしうることを示唆しており、本例でもこの機序によって脂肪滴を含んだ中皮腫細胞が出現した可能性は十分に考えられる。本例では、経過中に4回の穿刺胸水細胞診を行ったが、初回細胞診と約5ヵ月後の3回目の細胞診で、泡沫状の細胞質を示す中皮腫細胞が豊富に認められたのに対し、比較的短い間隔で穿刺を行った2回目と4回目の細胞診では、泡沫状細胞は少数で、上皮型悪性中皮腫で一般的に認められるような重厚感のある細胞質の中皮腫細胞が大部分を占めていた。したがって、長期間にわたって胸水中に浮遊することが中皮腫細胞の脂肪変性に寄与した可能性をもって、本例の経時的な細胞像の変化を説明することもできる。生検像と胸水細胞診像の乖離を説明するほかの理由として、泡沫状細胞を含む腫瘍成分が、生検で採取されてこなかった可能性も考えられる。実際に、体腔液中と悪性中皮腫腫瘍組織内のいずれにも同様の脂肪滴を含む細胞が確認された症例の報告もあり<sup>4,7)</sup>、泡沫状の細胞質の変化が腫瘍組織内で生じた現象である可能性も十分考えられる。

2回目の穿刺胸水細胞診では、多数のオレンジG好性細胞が認められた。オレンジG好性細胞は、悪性中皮腫に特異的ではなく、転移性腺癌や反応性中皮細胞の場合でも体腔液中に認められることがある。しかし、悪性中皮腫の場合、オレンジG好性細胞の出現頻度は高く、出現数も多いため診断の補助となることが知られており<sup>1,14,15)</sup>、本例でも細胞像を見直す契機となった重要な所見であった。オレンジG染色性の亢進の機序は、十分解明されていないが、電顕的観察からオレンジG好性細胞は、中皮腫細胞の変性により生じると推定されている<sup>13)</sup>。本例では、初診後4回の穿刺細胞診を行ったが、異時的にも同時的にもその細胞診像は多彩であった。本例では生検で早期に悪性中皮腫と診断できたが、生検困難な症例においては、複数回の穿刺胸水細胞診をチャレンジすることにより、種々の細胞像を得て、悪性中皮腫診断の手がかりを得ることができる可能性があることを本例は示唆している。

## VI. 結 語

悪性中皮腫の体腔液細胞診では、細胞質が泡沫状で、空胞状の脂肪滴に富む細胞が出現することがある。悪性中皮腫が示しうる細胞の一形態として認識し、これを手がかりとして特殊染色、免疫細胞化学による悪性中皮腫の検索を行うことが望ましい。

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65回日本臨床細胞学会総会(春期大会)にて発表した。

謝辞 本論文を執筆するにあたって臨床情報をご提供いただきました八尾徳洲会総合病院呼吸器内科、瓜生恭章先生に深謝いたします。また、考察にあたって貴重なご助言をいただきました福岡徳洲会病院病理診断科、鍋島一樹先生に深謝いたします。

## Abstract

**Background** : Reports of pleural mesothelioma with an abundance of lipid-rich mesothelial cells in the pleural fluid are extremely rare.

**Case** : The patient was a male in his 70 s. Chest CT revealed a tumor in the middle lobe of the right lung extending to the right chest wall, along with right pleural effusion. A percutaneous biopsy of the chest wall tumor revealed epithelial-like tumor cells within fibrous tissue. Immunohistochemical staining confirmed the tumor as an epithelioid mesothelioma. Concurrent cytology of the pleural fluid revealed numerous large cells with abundant vesicular cytoplasm. Giemsa staining showed that the cytoplasm of these cells was filled with numerous microvesicles that showed a negative reaction to PAS and Alcian blue staining, but a strongly positive reaction to neutral fat staining, indicating accumulation of neutral fat in the cytoplasm. Subsequent preparation of a cell block from the pleural fluid and immunocytochemical staining confirmed these large cells as malignant mesothelioma cells showing loss of BAP1 expression.

**Conclusion** : In cases of suspected mesothelioma in which cytology of body cavity fluids reveals abundant mesothelioma cells with vesicular cytoplasm rich in neutral fat, confirmatory immunocytochemical staining of cell blocks for mesothelioma is recommended.

## 文 献

- 1) 悪性中皮腫. 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 2015年版. 金原出版, 東京, 2015.
- 2) 米原修治, 井内康輝, 小武家俊博・ほか. 悪性中皮腫の病理学的特徴 8剖検例の所見を中心として. 病理と臨 1986 ; 4 : 1315-1324.
- 3) Ohmori, T., Arita, N., Okada, K., et al. Pericardial malignant mesothelioma : case report and discussion of immunohistochemical and histochemical findings. *Pathol Int* 1995 ; 45 : 622-625.

- 4) Chang, H. T., Yantiss, R. K., Nielsen, G. P., et al. Lipid-rich diffuse malignant mesothelioma : a case report. *Hum Pathol* 2000 ; 31 : 876-879.
- 5) Ordóñez, N. G. Mesothelioma with clear cell features : an ultrastructural and immunohistochemical study of 20 cases. *Hum Pathol* 2005 ; 36 : 465-473.
- 6) 小田澤由貴, 桑田理佐, 藤本翔大・ほか. 細胞質に著明な脂肪滴を認めた悪性中皮腫の一例. 日臨細胞会誌 2015 ; 54 (Suppl2) : 752.
- 7) 傳田珠美, 田中幸久, 東 郁生・ほか. A case of lipid-rich type malignant peritoneal mesothelioma. 日臨細胞会誌 2018 ; 57 (Suppl2) : 704.
- 8) Morito, S., Yasui, H., Itoh, T., et al. Malignant mesothelioma cells characteristic intracytoplasmic vacuolization and lipids. *Diagn Cytopathol* 2023 ; 51 : E328-E331.
- 9) Alons, C. L., Veldhuizen, R. W., Boon, M. E. Learning from quantitation. *Anal Quant Cytol* 1981 ; 3 : 178-181.
- 10) Boon, M. E., Veldhuizen, R. W., Ruinaard, C., et al. Qualitative distinctive differences between the vacuoles of mesothelioma cells and of cells from metastatic carcinoma exfoliated in pleural fluid. *Acta Cytol* 1984 ; 28 : 443-449.
- 11) Husain, A. N., Chapel, D. B., Attanoos, R., et al. Guidelines for pathologic diagnosis of mesothelioma. *Arch Pathol Lab Med* 2018 ; 142 : 89-108.
- 12) Kitazawa, M., Kaneko, H., Toshima, M., et al. Malignant peritoneal mesothelioma with massive foamy cells. Codfish roe-like mesothelioma. *Acta Pathol Jpn* 1984 ; 34 : 687-692.
- 13) 清水勇輝, 上田順子, 亀井敏昭・ほか. 悪性中皮腫例の体腔液に出現する orangiophilic cell の電子顕微鏡的検討. 日臨細胞会誌 2009 ; 48 : 353-360.
- 14) Chen, L., Caldero, S. G., Gmitro, S., et al. Small orangiophilic squamous-like cells : An underrecognized and useful morphological feature for the diagnosis of malignant mesothelioma in pleural effusion cytology. *Cancer Cytopathol* 2014 ; 122 : 70-75.
- 15) 菊池 淳, 日下卓万, 阿部倫子・ほか. 多数のオレンジG好性細胞を伴った悪性中皮腫患者の体腔液穿刺吸引細胞診像. 埼玉臨細胞会誌 2018 ; 36 : 52-55.

## 症 例

## 膀胱リンパ上皮腫様癌の 1 例

武田 遼<sup>1)</sup> 河嶋 友美<sup>1)</sup> 佐藤 勝明<sup>2)</sup>公立能登総合病院臨床検査部<sup>1)</sup>, 同 病理診断科<sup>2)</sup>

背景：膀胱リンパ上皮腫様癌は、上咽頭癌（いわゆるリンパ上皮癌）に類似した浸潤性尿路上皮癌の亜型に分類され、膀胱癌の 1% 以下とまれである。今回、尿細胞診で貴重な細胞像を経験した一例を報告する。

症例：84 歳，女性。肉眼的血尿を主訴に受診し，膀胱鏡と MRI で膀胱三角部に 30 mm 大の結節型（広基性）腫瘍を認めた。尿細胞診では，N/C 比の高い大型異型細胞が孤立散在性～成熟リンパ球を付着した細胞境界不明瞭な小集塊で認められた。異型細胞の核は大小不同があり，クロマチンは細顆粒状で，明瞭な核小体を複数有し，高異型度尿路上皮癌とした。組織学的には合胞体様の癌細胞が浸潤性増殖し，細胞間には成熟リンパ球，形質細胞，好中球が多数認められた。癌細胞は，免疫染色で CK (AE1/AE3) と GATA3 が陽性，EBER は陰性，リンパ上皮腫様型の浸潤性尿路上皮癌と診断された。

結論：明瞭な核小体をもつ癌細胞からなる細胞境界不明瞭な小集塊と集塊内のリンパ球に注目すれば，細胞診で通常型と鑑別できる可能性がある。リンパ上皮腫様癌成分の存在は，通常型と比較し化学療法への反応性と予後の良好性が報告されており，亜型成分の存在を示唆する意義はあると考える。

**Key words** : Lymphoepithelioma-like carcinoma, Cytology, Urinary bladder, Case report

## I. はじめに

膀胱リンパ上皮腫様癌は，Zukerberg ら<sup>1)</sup>により 1991 年に初めて報告された全膀胱癌の 1% 以下とまれな組織型である<sup>2)</sup>。腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約第 1 版（2011 年 4 月）では浸潤性尿路上皮癌の特殊型（lymphoepithelioma-like variant）として記載され<sup>3)</sup>，同規約第 2 版（2021 年 8 月）でリンパ上皮腫様（lymphoepithelioma-like subtype）と亜型とされ<sup>4)</sup>，WHO 分類（第 5 版）では invasive urothelial carcinoma の histological subtype として分類されている<sup>5)</sup>。組織像は上咽頭癌（いわゆるリンパ上皮癌）に類似し，膀

胱のほか，上部尿路，肺，胃，胸腺，唾液腺での発生の報告がある<sup>6)</sup>。これまで細胞像の報告は少なく<sup>7,8)</sup>，今回，自然尿細胞診で貴重な細胞像を経験した一例を報告する。

## II. 症 例

患 者：84 歳，女性。

主 訴：肉眼的血尿。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：肉眼的血尿を認め，当院を受診した。膀胱鏡では三角部に母指頭大の非乳頭状腫瘍が観察された（Fig. 1a）。MRI では膀胱内に 30 mm 大の結節型（広基性）腫瘍を認め，筋層浸潤が疑われた（Fig. 1b）。ほかに転移病変は指摘されず，cT2N0M0，cStage II の膀胱癌と臨床診断された。

自然尿の細胞診では高異型度尿路上皮癌（high-grade urothelial carcinoma : HGUC）と診断し，TURBT 組織ではリンパ上皮腫様型の浸潤性尿路上皮癌と診断した。

筋層浸潤膀胱癌の標準治療として膀胱全摘術を提示したが，膀胱温存を希望した。Gemcitabin と cisplatin による

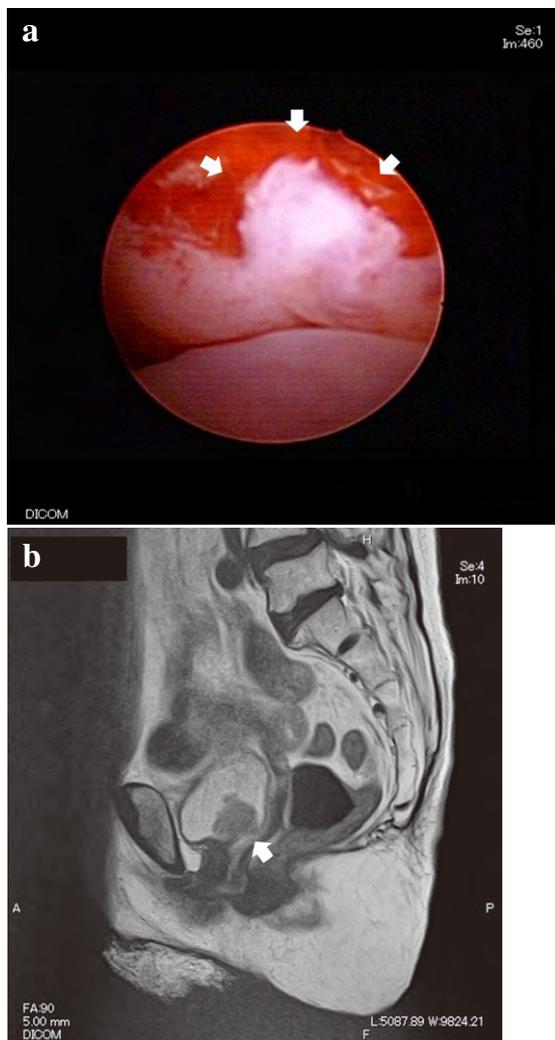
A case of lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder  
Ryo TAKEDA<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Tomomi KAWASHIMA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C.,  
Katsuaki SATO<sup>2)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Department of Clinical Laboratory, <sup>2)</sup>Department of Diagnostic Pathology, Noto General Hospital

論文別刷請求先 〒926-8610 石川県七尾市藤橋町ア部 6 の 4 公立能登総合病院臨床検査部 武田 遼

2024 年 9 月 19 日受付

2024 年 11 月 20 日受理



**Fig. 1** Imaging findings.

a : Cystoscopy shows a non-papillary tumor, the size of a thumb, in the bladder trigone area (arrows).

b : MRI (T2WI) shows a 30-mm wide broad-based tumor in the bladder (arrow).

Gemcitabin : Cisplatin (GC) 療法が1クール行われたが、味覚障害と日常生活行動の低下のため中止され経過観察となった。

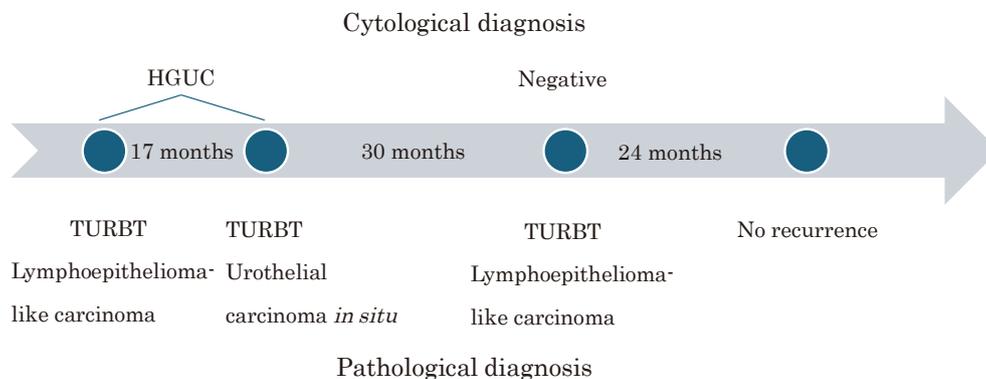
初回 TURBT から17ヵ月後に、自然尿細胞診でHGUCと診断された。画像では再発を疑う所見はなく、2回目のTURBTで尿路上皮内癌と診断された。膀胱内BCG注入療法が行われ、経過観察となった。

2回目のTURBTから30ヵ月後、膀胱鏡で右尿管口外側に腫瘍性病変を認め、MRIで8mm前後の結節状～隆起状の病変を2個認めた。3回目のTURBTでリンパ上皮腫様型の浸潤性尿路上皮癌の再発と診断された。患者の希望により追加治療は行わず経過観察となり、再発後24ヵ月の時点で再々発はない (Fig 2)。

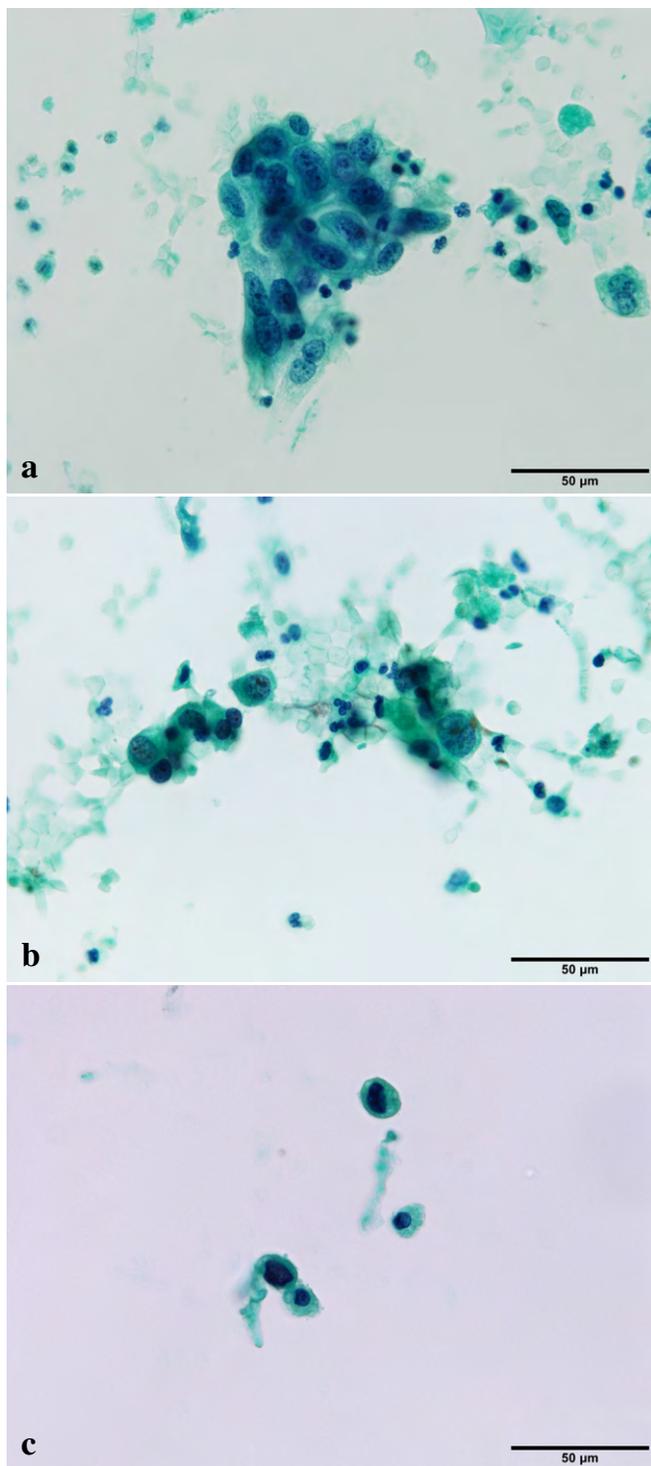
### III. 細胞学的所見

背景は血性および好中球や成熟リンパ球からなる炎症性で、異型細胞が孤立散在性および少数の好中球と成熟リンパ球を付着した小集塊で認められた。小集塊中の異型細胞は、N/C比が50%以上で、核に大小不同、軽度の核形不整がみられ、クロマチンは細顆粒状で数個の明瞭な核小体が認められた。比較的淡い細胞質を有し、細胞境界が不明瞭であった (Fig. 3a)。孤立性の異型細胞は一部裸核状でもあるが、集塊中の細胞に類似していた。N/C比は50%以上で核形不整は軽度でありクロマチンは細顆粒状であった (Fig. 3b)。総合的にHGUCと診断した。

初回TURBTから17ヵ月後の自然尿細胞診では、きれいな背景に異型細胞を孤立散在性に認めた。N/C比は70%以上で核は腫大および偏在し、濃染や核形不整が目立っていた。相互封入像も散見され、HGUCと診断した (Fig. 3c)。



**Fig. 2** Clinical course of cytological and pathological diagnosis



**Fig. 3** Cytological findings in sections processed by the auto smear method (Papanicolaou staining, scale bar, 50  $\mu$ m).  
 a : Small clusters of atypical cells with a few distinct nucleoli, fine chromatin, pale cytoplasm, and indistinct cell borders.  
 b : The solitary atypical cells have a high N/C ratio, with mildly irregularly shaped, enlarged nuclei containing fine granular chromatin.  
 c : Atypical cells with an elevated N/C ratio, with unevenly distributed and irregularly shaped nuclei containing coarse chromatin.

#### IV. 病理組織学的所見

初回 TURBT では、明瞭な核小体をもつ淡染した核と淡明な細胞質からなる N/C 比の高い癌細胞が、細胞境界不明瞭な合胞体様に浸潤性増殖していた (Fig. 4a)。癌細胞間および間質には成熟リンパ球と形質細胞と好中球が多数認められ (Fig. 4b)、リンパ上皮腫様型の浸潤性尿路上皮癌と診断された。脈管侵襲像や神経浸潤像は認めなかった。尿路上皮内癌や通常型の浸潤性尿路上皮癌成分は確認されなかった。癌細胞は、免疫染色では CK (AE1/AE3) 陽性 (Fig. 4c)、CK7 陽性、CK20 陰性、GATA3 陽性 (Fig. 4d)、p53 陽性 (Fig. 4e)、p16 陰性であり、EBER は陰性であった。リンパ球成分は、CD20 陽性の B 細胞よりも CD3 陽性 (Fig. 4f) の T 細胞が優勢で、相対的に CD4 優位であった (Table 1)。

2 回目の TURBT では、わずかに残存する上皮内に不整に腫大濃染し配列が乱れた核が認められた。上皮への浸潤像は確認されず、尿路上皮内癌と診断された (Fig. 4g)。

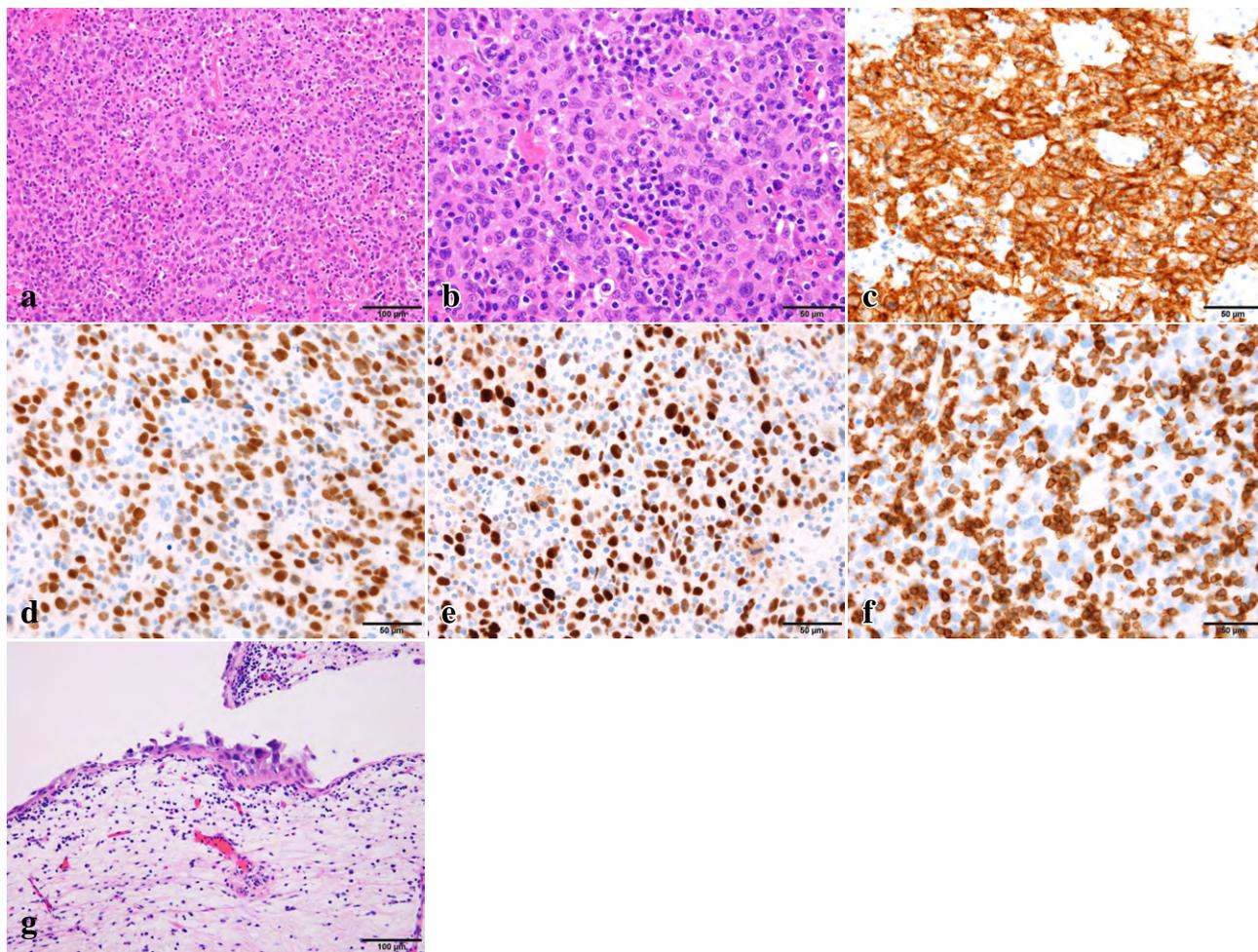
3 回目の TURBT では、初回の TURBT と同様の組織像であり再発と診断された。癌は上皮下結合組織へ大量に浸潤し一部筋層へも浸潤していた。脈管侵襲像は認めず、背景に尿路上皮内癌は確認されなかった。

#### V. 考 察

膀胱リンパ上皮腫様癌はまれな組織型で、現在までに検索しえたかぎり 151 例の報告例がある<sup>2)</sup>。性別は男性優位で<sup>2)</sup>、膀胱頂部、後壁、三角部に好発する<sup>9)</sup>。形態的に上咽頭癌 (いわゆるリンパ上皮癌) に類似し、著明なリンパ球浸潤を伴う。リンパ上皮癌は、大小異なる異型細胞が不明瞭な細胞境界で合胞体様に発育し、大きな多形性核と明瞭な核小体を有する腫瘍として知られる<sup>10)</sup>。上咽頭癌や、肺、胃、胸腺、唾液腺に発生するリンパ上皮腫様癌は Epstein-Barr (EB) ウイルスの関与が指摘されているが<sup>6)</sup>、膀胱および上部尿路に発生したリンパ上皮腫様癌についてはこれまで EB ウイルスと関連した報告例はなく<sup>2,6)</sup>、本例も EBER 陰性で関連は明らかではなかった。

本例の初回細胞診では、臨床画像所見と総合的に HGUC と診断したが、リンパ上皮腫様癌とは推定できなかった。初回 TURBT から 17 ヶ月後の細胞診では、孤立散在性に出現した通常型の HGUC のみ認められ、組織学的に診断された尿路上皮内癌と同様の細胞像であった。

膀胱リンパ上皮腫様癌の細胞像については、検索しえた範囲では 3 例の報告のみであり<sup>7,8)</sup>、通常型の HGUC やそ



**Fig. 4** Histopathological findings.

- a : Carcinoma cells with indistinct borders proliferating in a syncytia-like manner. Numerous mature lymphocytes, plasma cells, and neutrophils are observed in the intercellular spaces and fibrous stroma (HE staining, scale bar, 100  $\mu$ m).
- b : Fine chromatin and a few distinct nucleoli within the nuclei of the carcinoma cells (HE staining, scale bar, 50  $\mu$ m).
- c : Carcinoma cells showing positive immunocytochemical staining for CK AE1/AE3 (CKAE1/AE3 immunostaining, scale bar, 50  $\mu$ m).
- d : Carcinoma cells showing positive immunocytochemical staining for GATA3 (GATA3 immunostaining, scale bar, 50  $\mu$ m).
- e : Carcinoma cells showing positive immunocytochemical staining for p53 (p53 immunostaining, scale bar, 50  $\mu$ m).
- f : Lymphocytes showing positive immunocytochemical staining for CD3 (CD3 immunostaining, scale bar, 50  $\mu$ m).
- g : The arrangement of the tumor cells is disrupted, the nuclei are irregular in shape and darkly stained, but no subepithelial invasion is observed (HE staining, scale bar, 100  $\mu$ m).

の他の組織型との鑑別についての詳細な記載はない。通常型のHGUCとの鑑別に関して、Caiら<sup>7)</sup>は大型の核、明瞭な核小体、クロマチンの増量、背景の炎症細胞といった両者に共通の細胞所見を多く挙げている。通常型のHGUCの特徴としては上記所見のほかに、N/Cの増大やクロマチンパターン、胞体の濃染傾向などが挙げられる。本例で観察された癌細胞の小集塊には、少数ではあるが成熟リンパ球の付着を認め、細胞境界が不明瞭で合体様を呈していた。核形不整は軽度でクロマチンは繊細で濃染が目立たず、典型的なHGUCとは異なる点もみられた。膀胱原発腺癌も鑑別の一つに挙げられる。細胞境界の不明瞭さや繊細

なクロマチン、明瞭な核小体などは腺癌でもみられる所見である。しかし本例では腺腔様配列や核の偏在傾向もなく、典型的な腺癌とは異なっていた。また、他臓器に発生したリンパ上皮腫様癌の細胞像の報告では、背景にリンパ球を認め、細胞境界不明瞭な集塊を形成しており本例と共通する点が多くみられた<sup>11)</sup>。

尿細胞診の背景に出現する炎症細胞については、日常的に目にする炎症細胞は好中球が多く、リンパ球は比較的頻度が低い。リンパ上皮腫様癌の特徴の一つであるリンパ球浸潤に関しては、本例のようにリンパ球に加えて感染などの影響でより多くの好中球が観察された場合にはその特徴

**Table 1** Immunocytochemical staining

Antibody	Tumor cell
AE1/AE3	+
CK7	+
CK20	-
p53	+
p16	-
GATA3	+

は見過ごされやすい。孤立散在性の癌細胞のみでは通常型との鑑別は困難であるが、小集塊内の細胞境界の不明瞭さに着目し、淡染性の核と明瞭な核小体をもつ癌細胞や集塊内にリンパ球が含まれる場合、リンパ上皮腫様癌を示唆できる可能性はある。

膀胱リンパ上皮腫様癌は、通常型の尿路上皮癌と混在することが多く、Aminら<sup>12)</sup>はリンパ上皮腫様癌成分の割合により、pure type (100%)、predominant type (50%以上)、focal type (50%未満)に分類している。本例はTURBT組織という限られた検体内での評価ではあるが、通常型の浸潤性尿路上皮癌成分は確認されず pure type であった。免疫染色において癌細胞はGATA3陽性を示し尿路上皮由来と推定でき、経過観察中に尿路上皮内癌が確認された。直接的には証明できないが、尿路上皮内癌からリンパ上皮腫様の浸潤性尿路上皮癌が発生し、初診時には通常型の尿路上皮癌成分はすべて剥離し排泄されていたために細胞診およびTURBTでは、通常型の尿路上皮癌が認められなかったと推測される。リンパ上皮腫様の形態は浸潤成分のみに認められるため、量的に浸潤成分が少ない初期の場合は検体中出现する量も少なくその存在を指摘するのは困難といえる。両成分が混在した検体においては、通常型の癌細胞の存在からHGUCの細胞診断は可能であるが、まれな亜型であるリンパ上皮腫様型の存在を認識し、かつ報告書にまで記載するのは実際には容易ではないと思われる。

膀胱リンパ上皮腫様癌は、通常型よりも化学療法への反応性が良好で、膀胱温存できる可能性と生存率が高いことが報告され、混在する症例ではリンパ上皮腫様成分が多いほど予後が良好とされている<sup>13)</sup>。さらに同腫瘍はPD-L1の発現率が高いといった報告もある<sup>14)</sup>。本例は、初発時に膀胱全摘術は行わずTURBTと化学療法1クールのみを行い、17ヵ月後の尿路上皮内癌と診断された時点では2回目のTURBTと膀胱内BCG注入療法が行われた。その30ヵ月後にリンパ上皮腫様癌の再発を認め、3回目のTURBTが行われた。患者の希望と年齢も考慮し追加治療はせず経過観察のみとなったが、再発後24ヵ月の時点で再々発は確認されず膀胱は温存されている。化学療法の反応性について

は評価できないが、少なくともTURBTにより腫瘍量がコントロールされ局所再発がなく、脈管侵襲像を認めないことを反映し遠隔転移も確認されていない。リンパ上皮腫様癌成分の存在を示唆することは、治療方針の選択と予後の推定に寄与できると考えられる。

## VI. ま と め

リンパ上皮腫様の浸潤性尿路上皮癌を自然尿細胞診検体にて観察しえた貴重な症例の細胞像を報告した。今回、細胞像では亜型成分の指摘は困難であったが、小集塊内の不明瞭な細胞境界、軽度の核形不整、繊細なクロマチンによる淡染した核と明瞭な核小体、集塊に付着したリンパ球に着目することでその存在に気づける可能性がある。リンパ上皮腫様成分の混在例は、通常型と比較し化学療法の反応性がよく膀胱温存の可能性と生存率が高いとされ、さらに免疫チェックポイント阻害薬の効果も期待されることから、その存在を示唆することは治療方針の選択と予後の推定に寄与できると考えられる。

著者らは開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は、第57回日本臨床細胞学会秋期大会(2018年11月、横浜)で報告した。

## Abstract

**Background** : Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder is a rare invasive urothelial carcinoma subtype that resembles lymphoepithelial carcinoma arising in the nasopharynx, and accounts for <1% of all bladder cancers. Herein, we report a case of this subtype of cancer of the urinary bladder with detailed cytological findings.

**Case** : An 84-year-old woman presented with gross hematuria. Cystoscopy and MRI showed a 30-mm nodular (broad base) tumor in the bladder trigone area. Urinary cytology revealed large atypical cells with an inflammatory background comprising neutrophils and mature lymphocytes. Atypical cells appeared as small clusters with unclear cell borders that adhered to mature lymphocytes and showed an elevated N/C ratio, mildly irregularly-shaped and enlarged nuclei with fine granular chromatin and a few distinct nucleoli, and pale cytoplasm. Histologically, carcinoma cells proliferated in a syncytia-like manner with indistinct cell boundaries, in a stroma containing numerous neutrophils, mature lymphocytes, and plasma cells.

Immunohistochemically, the carcinoma cells showed positive staining for CK (AE1/AE3) and GATA3. *In-situ* hybridization analysis revealed that the carcinoma cells were EBER-negative. Based on the findings, the tumor was diagnosed as a lymphoepithelioma-like invasive urothelial carcinoma.

**Conclusion** : Detection of small clusters of carcinoma cells with pale

cytoplasm containing mildly irregularly-shaped and enlarged nuclei with fine granular chromatin and a few distinct nucleoli may help in distinguishing between the lymphoepithelioma-like and conventional subtypes of urinary bladder cancer. The presence of a lymphoepithelioma-like carcinoma component portends a better response to chemotherapy and better prognosis than in the conventional-type of urinary bladder cancer.

## 文 献

- 1) Zukerberg, L.R., Harris, N.L., Young, R.H. Carcinomas of the urinary bladder simulating malignant lymphoma. a report of five cases. *Am J Surg Pathol* 1991 ; 15 : 569-576.
- 2) Mitsogiannis, I., Tzelves, L., Mitsogianni, M., et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder : a case report and review of the literature. *Cureus* 2022 ; 14 : e21281.
- 3) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会, 編. 泌尿器科・病理・放射線科 腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約 第1版. 金原出版, 東京, 2011, 94.
- 4) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会, 編. 泌尿器科・病理・放射線科 腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約 第2版. 医学図書出版, 東京, 2021, 79-80.
- 5) Williamson, S.R., Al-Ahmadie, H.A., Cheng, L., et al. Invasive urothelial carcinoma. WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours Series, 5th ed. Urinary and Male Genital Tumours. IARC, Lyon, 2022, 150-165.
- 6) Zhang, S., Lin, Y., Li, Z., et al. Clinical treatment strategy and follow-up of lymphoepithelioma-like carcinoma : a retrospective study. *Future Sci OA* 2024 ; 10 : 2384848.
- 7) Cai, G., Parwani, A.V. Cytomorphology of lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder : report of two cases. *Diagn Cytopathol* 2008 ; 36 : 600-603.
- 8) Guresci, S., Simsek, G., Kara, C., et al. Cytology of lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder. *Cytopathology* 2009 ; 20 : 268-269.
- 9) 和田憲明, 横原康亮, 湊 晶規・ほか. 膀胱 Lymphoepithelioma-like carcinoma の1例. *診断病理* 2013 ; 30 : 100-103.
- 10) 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. 文光堂, 東京, 2020, 172-217.
- 11) Rathore, R., Arora, V.K., Singh, B. Lymphoepithelioma-like carcinoma of cervix : cytological features on conventional cervical smear. *Diagn Cytopathol* 2017 ; 45 : 239-242.
- 12) Amin, M.B., Ro, J.Y., Lee, K.M., et al. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder. *Am J Surg Pathol* 1994 ; 18 : 466-473.
- 13) Yoshino, T., Ohara, S., Moriyama, H. Lymphoepithelioma-like carcinoma of the urinary bladder : a case report and review of the literature. *BMC Res Notes* 2014 ; 7 : 779.
- 14) Manocha, U., Kardos, J., Selitsky, S., et al. RNA expression profiling of lymphoepithelioma-like carcinoma of the bladder reveals a basal-like molecular subtype. *Am J Pathol* 2020 ; 190 : 134-144.

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

島田宗昭	清水和彦	清水健	清水智美	清水禎彦	菅井有
須貝美佳	杉田好彦	杉原綾子	杉本澄美玲	杉山朋子	杉山裕子
助田葵	酒々井夏子	鈴木彩葉	鈴木直	鈴木正人	須藤一久
芹澤昭彦	仙谷和弘	園田顕三	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	橋啓盛	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	栃木直文	刀稱亀代志	富永英一郎
富安聡	外山志帆	豊島将文	内藤子来	内藤嘉紀	中尾佳史
中川篤	中黒匡人	中里宜正	中澤久美子	永沢崇幸	長嶋健
永瀬智	中谷久美	中塚伸一	仲正喜	仲村勝	中村豊
中山淳	中山富雄	中山宏文	永山元彦	南部雅美	西尾浩
西川武	錦見恭子	西阪隆	西村広健	西村由香里	西村庸子
西村理恵子	西森誠	西山憲一	西山純司	二村梓	丹羽憲司
布引治	野島聡	能登原憲司	野村秀高	野村弘行	野本靖史
則松良明	野呂瀬朋子	羽賀博典	橋口真理子	橋本大輝	長谷川清志
畑中一仁	秦美暢	服部学	羽原利幸	濱川真治	林茂徳
林真也	林俊哲	原田憲一	坂東健次	阪埜浩司	東田太郎
東美智代	飛田陽	姫路由香里	平井秀明	平沢晃	平田哲士
平林健一	廣井禎之	廣瀬勝俊	福島裕子	福島万奈	福村由紀
福屋美奈子	藤井智美	藤田茂樹	藤田奈央	藤田大貴	伏見博彰
藤本翔大	藤本正数	藤山淳三	藤原寛行	二神真行	古田則行
古田玲子	古旗淳	星田義彦	星利良	堀江香代	堀由美子
前田純一	前田ゆかり	前田宜延	増田健太	町田知久	松井崇浩
松井成明	松浦基樹	松坂恵介	松澤こず恵	松下倫子	松田育雄
松田勝也	松永徹	松林純	松本光司	松本慎二	松元隆
松山篤二	真里谷奨	丸川活司	丸田淳子	丸山康世	三浦弘守
三浦弘之	三浦理絵	水野美香	三田村卓	湊宏	南口早智子
南優子	三村明弘	宮岡雅	宮城淳	三宅真司	宮崎龍彦
宮嶋葉子	宮本朋幸	棟方哲	村上功	村田和也	村田晋一
村田哲也	村松俊成	最上多恵	元井亨	元井紀子	許田典男
森下由紀雄	森泰輔	守都敏晃	森康浩	森村豊	安岡弘直
安田政実	安永昌史	矢田直美	谷田部恭	柳井広之	柳川直樹
柳田絵美衣	矢納研二	矢野恵子	矢野博久	矢野光剛	矢幡秀昭
山口知彦	山崎奈緒子	山下享子	山田恭輔	山田範幸	山田麻里沙
山ノ井一裕	山本晃人	山元英崇	矢持淑子	横尾英明	横瀬智之
横山俊朗	吉岡治彦	吉澤明彦	吉田功	吉田勤	吉野潔
龍あゆみ	和田直樹	渡邊純	渡辺寿美子	渡邊みか	渡部洋

(50音順)

日本臨床細胞学会雑誌投稿論文規定チェックリスト ver 1.2

2022年3月12日

チェックポイント	
<共通項目>	
倫理規定の遵守	<input type="checkbox"/> <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, μm, 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	<input type="checkbox"/> 原著	<input type="checkbox"/> 調査報告	<input type="checkbox"/> 症例報告	<input type="checkbox"/> 特集	<input type="checkbox"/> 短報	<input type="checkbox"/> 編集者への手紙	<input type="checkbox"/> 読者の声	<input type="checkbox"/> 依頼原稿
著者数制限	<input type="checkbox"/> 原則 1 名	<input type="checkbox"/> 12 名以内	<input type="checkbox"/> 10 名以内	<input type="checkbox"/> 10 名以内	<input type="checkbox"/> 原著・総説に準じる	<input type="checkbox"/> 6 名以内	<input type="checkbox"/> 6 名以内	<input type="checkbox"/> 原則 1 名	<input type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> 500 字以内	<input type="checkbox"/> 500 字以内	<input type="checkbox"/> 500 字以内	<input type="checkbox"/> 同上	<input type="checkbox"/> 300 字以内	<input type="checkbox"/> 要旨不要	<input type="checkbox"/> 要旨不要	<input type="checkbox"/> 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)	<input type="checkbox"/> 10,000 字以内 (概ね A4 判 20 ページ程度)	<input type="checkbox"/> 10,000 字以内 (概ね A4 判 20 ページ程度)	<input type="checkbox"/> 6,000 字以内 (概ね A4 判 12 ページ程度)	同上	<input type="checkbox"/> 3000 字以内	<input type="checkbox"/> 刷り上がり概ね 2 ページ以内	<input type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> 制限なし 必要最小限 の枚数で	<input type="checkbox"/> 制限なし 必要最小限 の枚数で	<input type="checkbox"/> 制限なし 必要最小限 の枚数で	同上	<input type="checkbox"/> 図は 4 枚以内	<input type="checkbox"/> 2 枚以内	<input type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> 10 枚以内	<input type="checkbox"/> 10 枚以内	<input type="checkbox"/> 5 枚以内	同上	<input type="checkbox"/> 1 枚まで	<input type="checkbox"/> 規定なし	<input type="checkbox"/> 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)	<input type="checkbox"/> 250 語以内 (表題, 著者 名, 所属名 は除く)	<input type="checkbox"/> 250 語以内 (表題, 著者 名, 所属名 は除く)	<input type="checkbox"/> 250 語以内 (表題, 著者 名, 所属名 は除く)	同上	<input type="checkbox"/> 100 語以内 (表題, 著者 名, 所属名 は除く)	<input type="checkbox"/> 要旨不要 本文を和文また は英文で著す	<input type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> 小見出しを つけずに 100 語以内	<input type="checkbox"/> 同上	<input type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> 30 編以内	<input type="checkbox"/> 30 編以内	<input type="checkbox"/> 15 編以内	<input type="checkbox"/> 30 編以内	<input type="checkbox"/> 10 編以内	<input type="checkbox"/> 6 編以内	<input type="checkbox"/> 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								





二〇二五年五月二十二日発行

編集兼  
発行人

公益社団法人  
日本臨床細胞学会  
代表者 都 築 豊 徳

〒100-1061 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  
発行所 公益社団法人 日本臨床細胞学会  
電話〇三(五七七)四六八〇 振替〇〇一〇一〇一三五五四五