

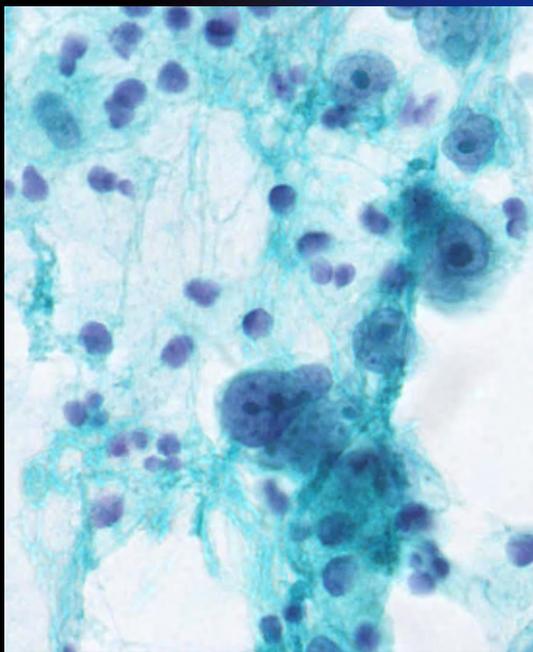
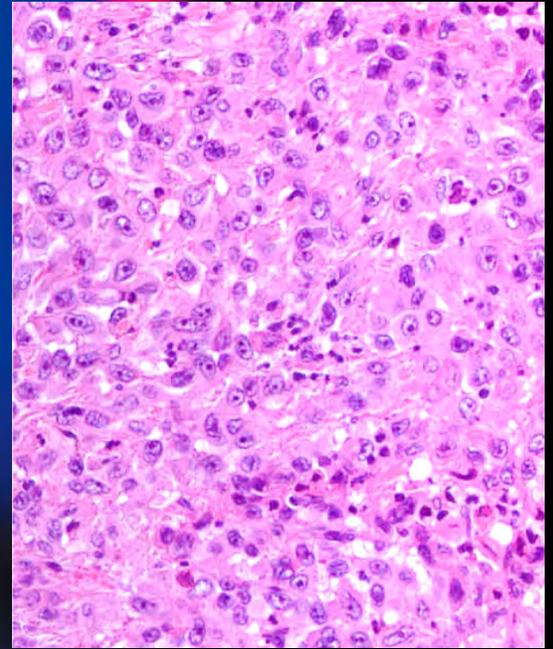
ONLINE ISSN 1882-7233
PRINT ISSN 0387-1193

日臨細胞誌
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第64卷 第4号 2025年7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.

July 2025

4

目 次

巻頭言.....渡利 英道

〈原 著〉

当院での子宮頸部細胞診 ASC-H 判定症例の検討——組織診診断結果と照合して——
.....国際医療福祉大学三田病院病理部 佐野 弘子・他 (175)

〈症 例〉

腎細胞癌との鑑別を要した腎盂原発肉腫様尿路上皮癌の 1 例
.....NHO (独立行政法人国立病院機構) 呉医療センター・中国がんセンター病理診断科 藤澤 宏樹・他 (182)

リンパ脈管筋腫症の 1 例
.....杏林大学医学部附属病院病理部 坂口 碧・他 (188)

〈短 報〉

卵巣 yolk sac tumor の腹水におけるメイギムザ染色での脂肪顆粒様空胞
.....兵庫県立西宮病院検査部 澤田麻優子・他 (195)

顎下腺原発嚢胞腺癌の 1 例
.....岡山済生会総合病院中央検査科 谷 祥代・他 (200)

投稿規定.....(204)

編集委員会.....(214)

日本臨床細胞学会雑誌投稿論文規定チェックリスト.....(216)

—————*—————

〈表紙写真〉

腎細胞癌との鑑別を要した腎盂原発肉腫様尿路上皮癌の 1 例

(左：パパニコロウ染色，右：H-E 染色) (藤澤宏樹・他，左：Fig. 2a, 183 頁，右：Fig. 6b, 184 頁)

CONTENTS

Editorial.....Hidemichi Watari

Original Article

Examination of ASC-H determined on cervical cytology at our hospital with reference to the histological diagnostic outcome

Hiroko Sano, et al. (Dept. of Pathol., International Univ. of Health and Welfare, Mita Hosp., Tokyo)(175)

Clinical Articles

A case report of sarcomatoid urothelial carcinoma of the renal pelvis differentiated from renal cell carcinoma

Hiroki Fujisawa, et al. (Dept. of Diagnostic Pathol., National Hosp. Org. Kure Med. Center and Chugoku Cancer Center, Hiroshima)(182)

A case of lymphangi leiomyomatosis

Aoi Sakaguchi, et al. (Dept. of Pathol., Kyorin Univ. Hosp., Tokyo)(188)

Brief Notes

Lipid-like vacuoles on May-Giemsa staining of ascites from a patient with ovarian yolk sac tumor

Mayuko Sawada, et al. (Dept. of Clin. Lab., Hyogo Prefectural Nishinomiya Hosp., Hyogo)(195)

Primary cystadenocarcinoma of the submandibular gland—A case report—

Sachiyo Tani, et al. (Dept. of Central Lab., Okayama Saiseikai General Hosp., Okayama)(200)

Notice to contributors.....(204)

Cover Photo

Sarcomatoid urothelial carcinoma of the renal pelvis differentiated from renal cell carcinoma

(Left : Pap. stain, Right : H-E stain) (Hiroki Fujisawa, et al., Left : Fig. 2a, p183, Right : Fig. 6b, p184)



巻頭言

Hidemichi Watari

渡利英道

北海道大学大学院医学研究院産婦人科学教室

▶ 臨床細胞学の高みを目指して



理事長直属委員会の一つである臨床研究審査委員会の委員長ならびに制度審議委員会の委員を務めております。北海道大学大学院医学研究院産婦人科学教室の渡利英道でございます。都築豊徳編集委員長より日本臨床細胞学会雑誌第64巻第4号の巻頭言を執筆するようご指名をいただきましたので、今回担当させていただきます。どうぞ宜しくお願い致します。

さて、本学会は今年度から理事長が岡本愛光先生から森井英一先生に交代となったことに加えて監事の先生方の交代もあり、理事会構成が変わる時期に差し掛かっていることを感じております。森井理事長は何事に対してもスピード感を持って取り組まれる印象を持っておりますので、今後さらに本学会のさまざまな事業が活発にスピーディーに展開されることを期待しておりますし、私自身も微力ながら貢献できればと考えている次第でございます。

本学会は、「臨床細胞学・細胞診断学の学術研究とその成果を実地臨床に応用することを推進する専門学会である」とホームページの中の沿革の解説に記されています。当初は細胞診の子宮頸がん診断法としての有用性が認識され、婦人科領域を中心に活動が広がっていったわけですが、現在では婦人科領域のみならず外科領域、内科領域、病理・病態領域、歯科領域など広い領域の、特にがんの診断に重要な役割を果たしています。婦人科領域では子宮頸がん検診、子宮体がん検診として用いられており、時代が変わってもその重要性、存在意義は変わることはありません。その一方で、従来の形態診断に基づく細胞診に代わる検診手法として、30歳以上の女性を対象とした子宮頸がん検診としてHPV-DNA検査単独法を導入することが推奨され、各自治体でその導入が検討されつつありますが、自治体間でも対応には温度差があり、一律に進んでいくことは難しい状況と認識しております。

私が住んでいる北海道は広大な面積を有し、北海道対がん協会を中心に対策型検診としてバス検診を積極的に展開していただいておりますが、人口減少の問題、受診者の固定化・高齢化が進み、さらなる効率的・効果的な検診事業の展開が望まれている状況であります。今後、さらに北海道で子宮頸がん検診を推進するためには従来の医師採取による細胞診あるいはHPV-DNA検査に代わり、自己採取によるHPV-DNA検査の導入・普及も重



要な課題ではないかと考えておりますが、精度管理の問題を考えるとそこには大きなハードルがあることももちろん認識しています。したがって、まずは対策型検診への導入ではなく任意型検診への自己採取導入を検討すべきではないかと考えております。そして、HPV-DNA 陽性者に対して婦人科受診を促し、医師採取による細胞診トリアージを受けていただく流れが望まれると考えています。一方でさらに低侵襲という意味で、尿検体を用いた HPV-DNA 検査についても引き続き検討してもいいのではないかと考え、自施設でも取り組んでおります。

HPV-DNA 検査が頸がん検診の主流となる流れの中で、本年6月に田畑 務副理事長が主催される第66回日本臨床細胞学会総会（春期大会）で「Japan LBC 宣言」が発出されると伺っております。我々の施設でも病院に対して再三、液状細胞診の導入を要請して昨年ようやく切り替えることができましたが、長い時間がかかりました。液状細胞診の導入がなされていない施設においては今回の「Japan LBC 宣言」を元に積極的な導入を推進していただきたいと思います。さらに、子宮頸部細胞診検体数の今後の減少が予想される中で、本学会における婦人科医の役割を考えると、「細胞診精度管理アドバイザー（子宮頸がん）」の資格認定は重要な取り組みであると思います。この資格をどのように活かして行くのか、何をしていくのかなど課題はあると思いますが、本学会の中で大きなウェイトを占める婦人科医の役割をより明確にしていくことに繋がればと考えます。

また、ゲノム医療の普及により病理診断あるいは細胞診断にゲノム医療の導入を推進することが強く求められる時代に入ってきました。婦人科領域においてはTCGA分類に基づく分子遺伝学的分類を子宮体癌の進行期分類に導入することが2023年にFIGOから発出された新進行期分類で述べられています。どのように本邦において臨床実装するのかについては議論がありますが、その運用の標準化に向けて日本産科婦人科学会・日本婦人科腫瘍学会の合同ワーキンググループで「婦人科がんにおけるバイオマーカー検査の手引き」の作成を提案し、関わらせていただきました。今後は、日本病理学会が中心で進められている厚労科研パソロジカルシークエンス研究統括班から成果物を発信することで、バイオマーカー検査の保険収載が実現し、臨床実装に一段と近づくと考えますが、本学会も日本病理学会を筆頭に他学会とも密接に連携を構築し、適正なゲノム診療の普及に向けて役割を果たすべき時であり、その点でも森井理事長の手腕に期待したいと思っております。

結びになりますが、今後の本学会の益々の発展を祈念しまして巻頭言とさせていただきます。

原 著

当院での子宮頸部細胞診 ASC-H 判定症例の検討

——組織診診断結果と照合して——

佐野 弘子^{1,2,3)} 齊藤 英子^{2,3)} 進 伸幸^{3,4)} 永吉 陽子³⁾上田 和³⁾ 相田 真介¹⁾国際医療福祉大学三田病院病理部¹⁾, 同 予防医学センター²⁾, 同 女性腫瘍センター・婦人科³⁾,
国際医療福祉大学成田病院産婦人科⁴⁾

目的：当院の子宮頸がん検診における子宮頸部細胞診 ASC-H の割合は、ASC 全体の 13% と高い。それを改善する方法を検討するため、組織診実施時に細胞診 ASC-H と判定した症例の経過中での組織診を照合し、当院の ASC-H 判定の現状を調査した。

方法：国際医療福祉大学三田病院で子宮頸部細胞診と同日採取の組織生検（同日生検）を実施し、細胞診判定 ASC-H で組織診の追跡をした 47 例を対象に、同日生検、経過中最も強い組織診断（最高病変）および最終の病理診断（最終診断）の組織診断別の割合を、ASC-H の判定根拠とした異型細胞の未熟化生細胞、中～深層型扁平上皮細胞、萎縮扁平上皮細胞別に検討した。

成績：同日生検 → 最高病変 → 最終診断の CIN2 以上の割合は、未熟化生細胞異型群 14.3% → 71.4% → 42.9%，中～深層型扁平上皮細胞異型群 65.4% → 92.3% → 76.9%，萎縮扁平上皮細胞異型群 85.7% → 85.7% → 85.7% であった。

結論：今回の検討症例では、ASC-H の判定根拠となった異型細胞の種類によりその後の経過や転帰に違いがあることがわかり、検診標本でも異型細胞別に検討を行うことは一考に値する。

Key words : Atypical squamous cells, cannot exclude HSIL, Cytology, Validity, Histological diagnosis

I. はじめに

子宮頸部細胞診におけるベセスダシステムの atypical squamous cells, cannot excluded high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H) は、高度扁平上皮内病変 (high-grade squamous intraepithelial lesion : HSIL) を除外できない異型扁平上皮細胞を意味するが、HSIL とは異なり、良性変化や cervical intraepithelial neoplasia (CIN) of grade 1 : CIN1 の可能性も許容するカテゴリーである¹⁾。そして ASC-H 症例に対してはただちに侵襲性の高いコルポスコープ下狙い組織診 (コルポ+組織診) 実施が求められるため²⁾、CIN2 以上に進展しないものは ASC-H と判定されることによって過剰な医療介入をすることになる可能性がある。ベセスダシステムでは安易に ASC-H とすることを

Examination of ASC-H determined on cervical cytology at our hospital with reference to the histological diagnostic outcome

Hiroko SANO^{1,2,3)}, C. T., I. A. C., Eiko SAITOH^{2,3)}, M. D., Nobuyuki SUSUMU^{3,4)}, M. D., Yoko NAGAYOSHI³⁾, M. D., Kazu UEDA³⁾, M. D., Shinsuke AIDA¹⁾, M. D.

¹⁾Department of Pathology, ²⁾Department of Preventive Medicine Center, ³⁾Department of Gynecology, International University of Health and Welfare, Mita Hospital

⁴⁾Department of Obstetrics and Gynecology, International University of Health and Welfare, Narita Hospital

論文別刷請求先 〒108-8329 東京都港区三田1の4の3 国際医療福祉大学三田病院予防医学センター 齊藤英子

2024年5月28日受付

2025年2月12日受理

戒め、その割合は atypical squamous cells (ASC) 全体の10%未満になることが求められている¹⁾が、当院の子宮頸がん検診では13% (data not shown) を超えている。そこでASC-HのASC全体に占める割合を減らすための対応策を検討するための第1歩として、まずASC-H症例を、その細胞診判定の根拠パターンで細分類して組織診と対比することにより、当院でのASC-H判定の現状を検討した。

II. 対象と方法

2016年1月1日～2020年12月31日までに国際医療福祉大学三田病院婦人科外来で精密検査としての子宮頸部細胞診と同日の組織診(同日生検)を実施し、細胞診でASC-Hと判定された51件のうち、組織診で追跡が確認できなかった2例および追跡中の組織診が検体不良であった2例を除外した47例を検討対象とした。この47例のうち2例は細胞診が他院からの借用標本で、本研究実施時には返却済み(他院標本)であった。細胞採取は綿棒、八田式ブラシ、サイトピックのいずれかまたは併用で、直接塗抹したものをパパニコロウ染色し検鏡した。組織診は同日生検から経過観察中での最終の病理診断(最終診断)まで、経過観察中に2回以上実施している。最終診断についてはCIN3以上の症例では子宮頸部円錐切除術標本または子宮摘出標本での診断とし、CIN2以下では2022年3月31日までを解析対象とし、その中の最新の組織診結果を最終診断とした。また、経過中に最も所見が強かった組織診結果を最高病変と定義した。なお、ASC-Hの判定については対象47例中、他院標本を除外した45例の同日生検時の標本を、細胞検査士1名を判定者として検鏡した。

さらに受診時の年齢によって対象を50歳未満、50歳以上の2群に分け、またASC-H判定の根拠とした異型細胞の由来別に未熟化生細胞異型群(未熟化生異型群)、中～深層型扁平上皮細胞異型群(中・深層異型群)、萎縮扁平上皮細胞異型群(萎縮異型群)に分類し、計6群における組織学的な転帰と、最終診断までの期間(観察期間)を比較した。異型細胞群別、年齢群別にCIN2以上になる相対リスクを、ロジスティック回帰分析にて解析した。また、CIN3以上に到達する割合と期間を比較するために、Kaplan-Meier法とログランク検定を用いて各群間の有意差の有無を評価した。すなわち各群について、CIN3以上への到達をイベントとするKaplan-Meier曲線を作成して、2群間の曲線に有意差があるかログランク検定にて検討した。

本検討は国際医療福祉大学の倫理審査を受けて実施した(承認番号(5-20-26-2))。

Table 1 Characteristics of the subjects

	Average age	Number of cases by age group	
Under 50 years old	38.6 years old	Age 30 or under	6 (12.8%)
		31-40 years old	9 (19.1%)
		41-49 years old	14 (29.8%)
		subtotal	29 (61.7%)
Age 50 or older	58.8 years old	50-60 years old	13 (27.7%)
		61-70 years old	3 (6.4%)
		Age 71 or older	2 (4.3%)
		subtotal	18 (38.3%)
	46.3 years old	Total	47 (100%)

III. 結果

対象者の平均年齢は46.3歳で、50歳未満は29例(61.7%)、50歳以上は18例(38.3%)であった(Table 1)。

ASC-H判定の全47例中、他院標本2例を除外した45例の細胞診標本の再評価を行った。うち43標本では、核型不整と核クロマチンの増量を示す異型細胞が認められ、HSILの存在を否定できない異型として、再度ASC-Hと判定した(Fig. 1-3)。45例中2例はASC-US相当としても差し支えない症例であった。それらの細胞所見は次のとおりである。1例は核腫大を示す未熟化生細胞が出現し、核の大小不同を認めるものの核クロマチンの増量が乏しく周囲の扁平上皮細胞も変化していることから反応性としても矛盾しない所見で(Fig. 4)、もう1例は小型のN/C比が高い未熟化生細胞が出現しているが異型は弱く、その周囲に核濃染した小型異常角化扁平上皮細胞や核周囲明細胞を認め、human papillomavirus (HPV)感染を示唆する所見で、HSILは否定的でむしろlow-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)の除外を要すると考えた(Fig. 5)。それら(Fig. 4, 5)はいずれも50歳未満/未熟化生異型群で、同日生検の際の組織診断は良性とCIN1で、最高病変はCIN1にとどまり、経過中CIN2以上に達することがなかった。

47例ごとの観察期間と同日生検から最終診断までの組織診の推移を、年代別・ASC-H判定根拠の異型細胞群別に6群に分けて示した(Fig. 6)。50歳未満において、未熟化生異型群ではフォローアップを開始する同日生検の時点ではCIN3以上の症例は認めなかった。この群のCIN2は10例中2例(20%)に対し(Fig. 6a)、中・深層異型群では同日生検時のCIN2が19例中8例(42.1%)、CIN3以上が19例中5例(26.3%)存在した(Fig. 6b)。また50歳未満では萎縮異型群の症例は存在しなかった(Fig. 6c)。50歳以

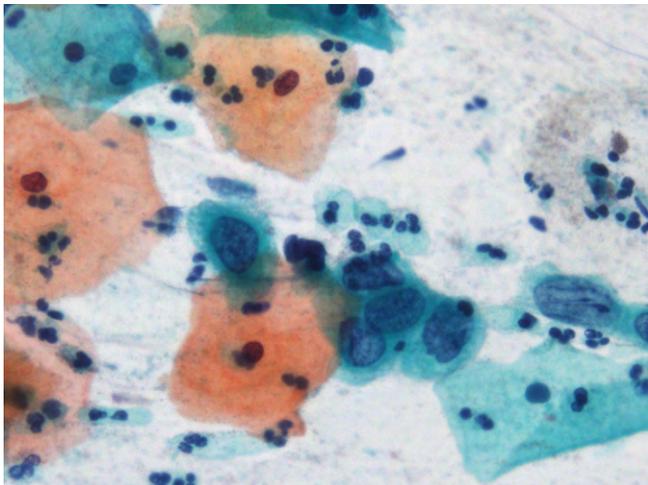


Fig. 1 Case with atypical immature metaplastic cells classified as ASC-H even after reassessment. 44-year-old female (Papanicolaou staining, $\times 60$). Metaplastic cells with dense cytoplasm arranged in sheets are observed. The nuclear/cytoplasmic ratio of the cells is high. Karyomegaly and increased and unequally distributed nuclear chromatin are also seen. The cytological diagnosis was ASC-H even on reassessment. The histological diagnosis in this case was CIN3.

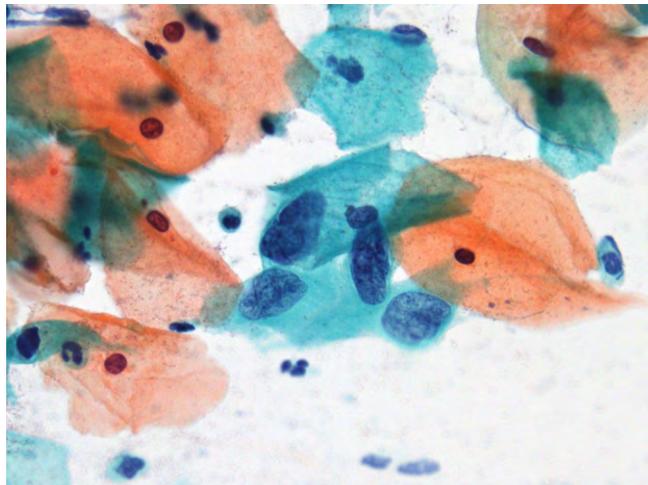


Fig. 2 Case with atypical intermediate-to-parabasal squamous cells classified as ASC-H even after reassessment. 46-year-old female (Papanicolaou staining, $\times 60$). Atypical intermediate and parabasal cells with a high nuclear/cytoplasmic ratio are seen in small clusters. Based on these findings, we suspected a neoplastic lesion in this case. The cytological diagnosis was ASC-H even after reassessment. The histological diagnosis in this case was CIN3.

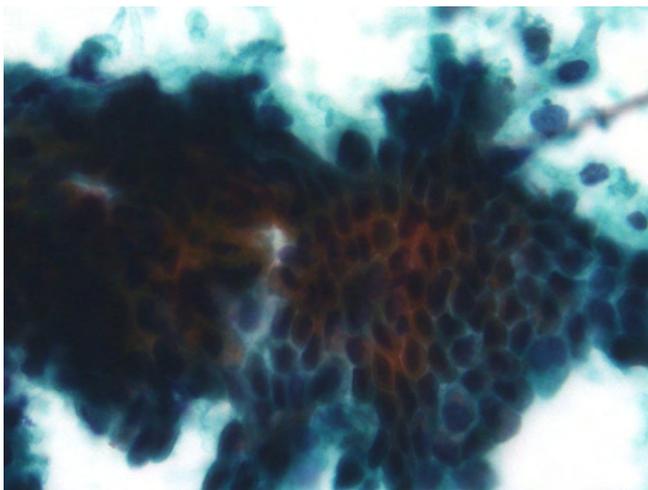


Fig. 3 Case with atypical atrophic squamous cells classified as ASC-H even with redetermination. 72-year-old female (Papanicolaou staining, $\times 60$). Atrophied squamous cells arranged in sheets are observed. The nuclei are degenerated and opaque, with irregular nuclear shapes. The cytological diagnosis was determined as ASC-H even after reassessment. The histological diagnosis in this case was CIN3.

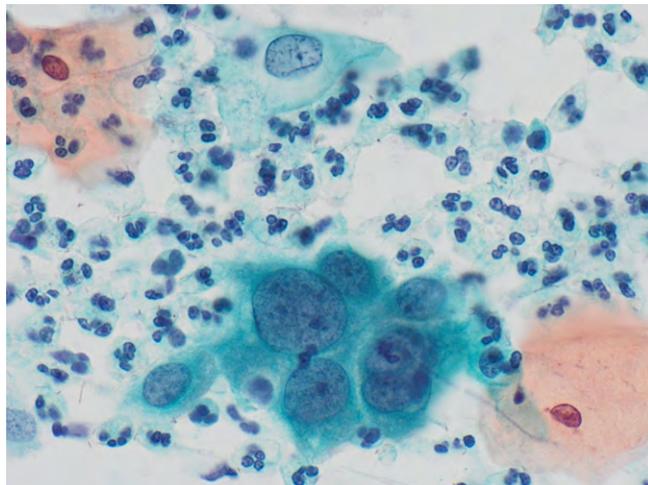


Fig. 4 Case of atypical immature metaplastic cells diagnosed as ASC-US even after reassessment. 24-year-old female (Papanicolaou stain, $\times 60$). Small clusters of immature metaplastic cells are seen in an inflammatory background. The cellular nuclei are varied in size, but their chromatin is homogeneously distributed and not dense. Cytology also revealed intermediate squamous epithelial cells with reactive nuclear enlargement. Even after reassessment, the cytological diagnosis was ASC-US. The histological diagnosis in this case was benign change.

上において、未熟化生異型群では同日生検が全例 CIN1 であったのに対して (Fig. 6d), 中・深層型異型群では同日生検時の CIN2 が 7 例中 2 例 (28.6%), CIN3 以上が 7 例中 2 例 (28.6%) 存在し (Fig. 6e), 萎縮異型群では同日生検時

の CIN2 が 7 例中 2 例 (28.6%), CIN3 以上が 7 例中 4 例 (57.1%) であった (Fig. 6f).

その後の動向については、50 歳未満では最高病変が

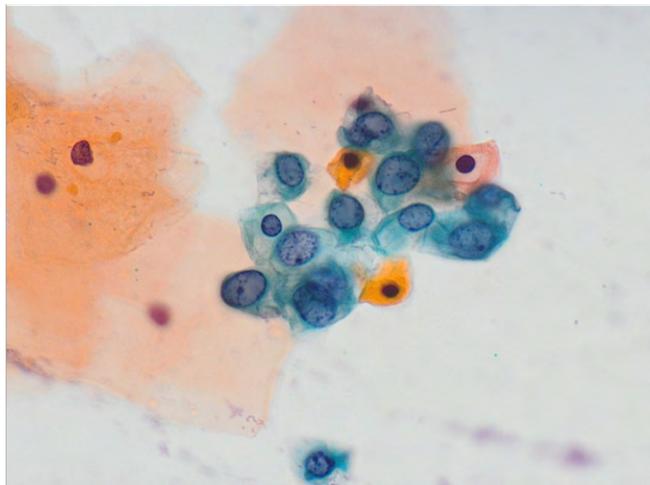


Fig. 5 Another case of atypical immature metaplastic cells that was diagnosed as ASC-US upon reassessment.

35-year-old female (Papanicolaou staining, $\times 60$). Small immature metaplastic cells are seen among superficial squamous cells.

The nuclear/cytoplasmic ratio is high, but the nuclear chromatin is homogeneous. Small abnormal keratinocytes with deep nuclear staining and atypical cells with koilocytosis are recognized, suggesting possible HPV infection. Therefore, upon reassessment, the cytology result was classified as ASC-US rather than ASC-H. The histological diagnosis in this case was CIN1.

CIN3まで到達するもの、CIN2に到達してもCIN1以下に消退するものなど、さまざまであった (Fig. 6a, b). 一方50歳以上では最高病変がCIN2以上に到達するものが大半 (18例中14例)で、一度もCIN2以上に到達しないものや消退するものは18例中4例 (22.2%)のみであった (Fig. 6d-f). しかしながら、年齢別のCIN2以上の発生リスクは同日生検、最高病変、最終病変のいずれにおいても有意差はなかった (Table 2).

一方、異型細胞群別で検討したところ、同日生検のCIN2以上の発生リスクは、未熟化生異型群に比較して、中・深層異型群、萎縮異型群においては有意に多かった ($p < 0.01$, $p < 0.01$)が、最高病変に関しては中・深層異型群、萎縮異型群が未熟化生異型群に比較して、CIN2以上の発生リスクが高い傾向にあるものの有意差はなかった。最終診断でも同様に中・深層異型群、萎縮異型群にCIN2以上の発生リスクが高い傾向であったが、有意差があったのは中・深層異型群のみであった ($p = 0.036$) (Table 3).

ログランク検定の結果、未熟化生異型群と萎縮異型群のCIN3以上への到達をイベントとするKaplan-Meier曲線には有意な差が認められた ($p < 0.001$). 未熟化生異型群ではCIN3に到達するまでの期間が有意に長かったのに対し、萎縮異型群ではより早期にCIN3に到達する傾向がみられ

た (Fig. 7). ほかの2群間の組み合わせでは、Kaplan-Meier曲線に有意差は認められなかった。

IV. 考 察

細胞診ASC-Hの組織診検討において、ASC-H判定後、組織診でCIN2以上と診断される頻度は2012年～2020年の国内の報告で36.8～80.0%と広範囲に分布を示し³⁻¹³⁾、文献中の組織診は、細胞診ASC-H判定直後、あるいは手術検体などでの組織診が1回のみのものが大部分であった。経時的に組織診で経過を追跡した報告が1例あったが⁴⁾、それは当初良性+CIN1であった症例に限定されていた。上述の報告11件のうち、2例は子宮頸がん検診時にASC-Hであったものの、その後1回の組織診が対象であり、CIN2以上の割合は1例目では57.1%⁶⁾、もう1例では、ベセスダシステム導入からの時期により77.3% → 60.1%とCIN2以上の割合が変化していることが報告されていた⁷⁾。残りの9件は精密検査時の細胞診がASC-Hであったものの検討で、組織診参照の時期はさまざまであった。当院の47例全体の結果では同日生検53.2%、最高病変85.1%、最終診断68.1%で、最高病変での頻度85.1%が既存の報告より高かった。

当院以外で異型細胞の由来別に組織診を照合した報告は1例みられた⁵⁾。そこでは、異型化生集塊、孤在異型細胞、萎縮シート状集塊別に検討され、組織診 (生検) でCIN2以上の割合はそれぞれ59.5%、66.7%、65.4%であった。この掲載された写真や説明文等からこの報告での異型化生集塊、萎縮シート状集塊はそれぞれ、当院での未熟化生異型群、萎縮異型群に相当すると考えられた。しかし、孤在異型細胞が当院の中・深層異型群に該当するかは論文の表記からは類推できなかった。また、組織診の実施時期も記載がなかったため、この報告の3種の異型細胞と当院の異型細胞での結果を直接比較することは困難と判断した。

施設ごとにASC-H症例でのCIN2以上の検出頻度に差がある理由としては、以下が考えられる。当院の検討で明らかになったように、参照した組織診の実施時期によってCIN2以上の検出頻度が異なることから、報告によって採用した組織診が行われた時期が異なっていた可能性がある。また対象集団の特性が施設ごとに偏っている可能性は否定できない。3つ目は、施設ごとや判定者ごとにASC-Hの判定基準が一律でない可能性である。本来、形態学的にベセスダシステムが求める要求を満たさない症例が多くASC-Hとされている場合にはCIN2以上の検出率は低くなり、HSILとすべき症例が多くASC-Hとされている場合はCIN2以上の検出率が高くなる可能性もありうる。また、ベ

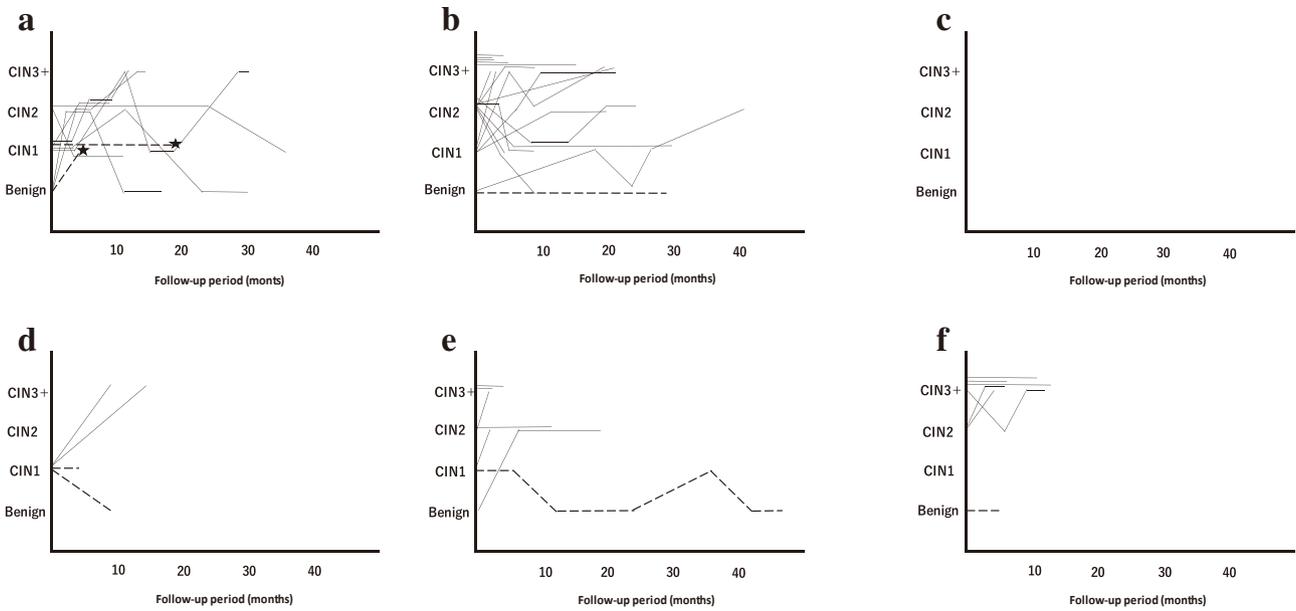


Fig. 6 Observation period for each ASC-H case.
 a : Under 50 years old. Immature metaplastic cell atypia (10 cases).
 b : Under 50 years old. Intermediate-to-parabasal squamous cell atypia (19 cases).
 c : Under 50 years old. Atrophic squamous cell atypia (0 cases).
 d : Age 50 or older. Immature metaplastic cell atypia (4 cases).
 e : Age 50 or older. Intermediate-to-parabasal squamous cell atypia (7 cases).
 f : Age 50 or older. Atrophic squamous cell atypia (7 cases).

The vertical axis indicates the histological diagnosis and the horizontal axis indicates the observation period. 6a, b and c are for patients younger than 50 years old, 6d, e and f are for patients over 50 years old, 6a and d are for immature metaplastic cell atypia, 6b and e for intermediate-to-parabasal squamous cell atypia, and 6c and f for atrophic squamous cell atypia forming the basis for the determination of ASC-H. The two cases with ★ indicate those determined as ASC-US upon reassessment. The dotted line indicates the cases with CIN1 or less that did not progress to CIN2+ during follow-up.

Table 2 Number of cases of “benign + CIN1” and “CIN2 or higher” by the age group

Pathological diagnosis	Benign + CIN1			CIN2 or higher					Odds ratio of CIN2 or higher		
	Benign	CIN1	subtotal	CIN2	CIN3	SCC	AIS	subtotal	Odds ratio	p-Value	
Same-day biopsy	All ages	7	15	22 (46.8%)	14	11	-	-	25 (53.2%)		
	Under 50 years old	5	9	14 (48.3%)	10	5	-	-	15 (51.7%)	1	
	Age 50 or older	2	6	8 (44.4%)	4	6	-	-	10 (55.6%)	1.17 (0.36-3.80)	0.798
Highest diagnosis	All ages	2	5	7 (14.9%)	15	21	3	1	40 (85.1%)		
	Under 50 years old	1	2	3 (10.3%)	12	13	1	-	26 (89.7%)	1	
	Age 50 or older	1	3	4 (22.2%)	3	8	2	1	14 (77.8%)	0.40 (0.08-2.07)	0.276
Final diagnosis	All ages	7	8	15 (31.9%)	7	21	3	1	32 (68.1%)		
	Under 50 years old	4	7	11 (37.9%)	4	13	1	-	18 (62.1%)	1	
	Age 50 or older	3	1	4 (22.2%)	3	8	2	1	14 (77.8%)	2.14 (0.56-8.17)	0.266

SCC : squamous cell carcinoma, AIS : adenocarcinoma *in situ*

セスダシステム 2014 では「HSIL と類似する病変として、単離上皮細胞（予備細胞，傍基底細胞，未熟な扁平上皮細胞）の出現」を挙げ、「異形成や癌と混同されやすい」と注意を促し、「リスク因子が乏しいあるいは認められない患者において観察される場合，HSIL の懸念が否定できな

れば，ASC-US として高リスク HPV を検査するなどの保存的な対応が適当かもしれない」と記載されている¹⁾。この記載は，特にリスク因子が乏しい患者で，HSIL の診断が確定できない場合に，より保存的なアプローチとして ASC-US に分類し，high-risk HPV 検査を利用してさらに精査す

Table 3 Number of cases of "benign + CIN1" and "CIN2 or higher" by the atypical cell type on which the diagnosis of ASC-H was based

Pathological diagnosis	Benign + CIN1			CIN2 or higher					Odds ratio for of CIN2 or higher		
	Benign	CIN1	subtotal	CIN2	CIN3	SCC	AIS	subtotal	Odds ratio	p-Value	
Same-day biopsy	Immature metaplastic cell atypia	3	9	12 (85.7%)	2	0	0	0	2 (14.3%)	1	
	Intermediate-to-parabasal squamous cell atypia	3	6	9 (34.6%)	10	7	0	0	17 (65.4%)	11.33 (2.07~62.10)	<0.01
	Atrophic squamous cell atypia	1	0	1 (14.3%)	2	4	0	0	6 (85.7%)	36 (2.69~481.21)	<0.01
Highest diagnosis	Immature metaplastic cell atypia	0	4	4 (28.6%)	5	3	1	1	10 (71.4%)	1	
	Intermediate-to-parabasal squamous cell atypia	1	1	2 (7.7%)	10	13	1	0	24 (92.3%)	4.80 (0.75~30.55)	0.097
	Atrophic squamous cell atypia	1	0	1 (14.3%)	0	5	1	0	6 (85.7%)	2.40 (0.21~26.82)	0.477
Final diagnosis	Immature metaplastic cell atypia	3	5	8 (57.1%)	1	3	1	1	6 (42.9%)	1	
	Intermediate-to-parabasal squamous cell atypia	3	3	6 (23.1%)	6	13	1	0	20 (76.9%)	4.44 (1.10~17.98)	0.036
	Atrophic squamous cell atypia	1	0	1 (14.3%)	0	5	1	0	6 (85.7%)	8.00 (0.75~85.31)	0.085

SCC : squamous cell carcinoma, AIS : adenocarcinoma *in situ*

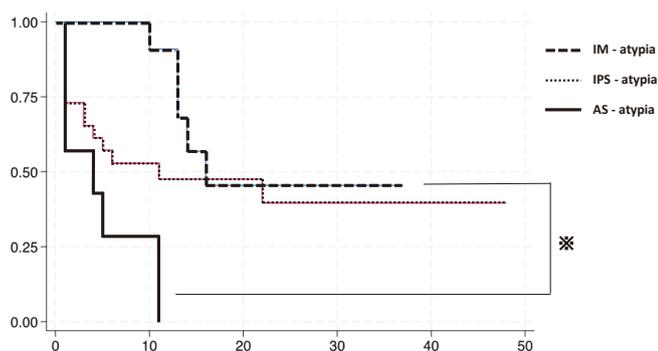


Fig. 7 Duration and rate of progression to CIN3 by the atypical cell type on which the diagnosis of ASC-H was based.

immature metaplastic cell atypia : IM-atypia, intermediate-to-parabasal squamous cell atypia : IPS-atypia, atrophic squamous cell atypia : AS-atypia

The vertical axis shows the percentage of cases with CIN2 or less, i.e., cases that did not show progression to CIN3, for each atypical cell group. The horizontal axis shows the time elapsed since the initial biopsy (in months).

* : There was a significant difference in the diagnosis rate of CIN2 or less between the immature metaplastic cell atypia group and the atrophic squamous cell atypia group ($p < 0.001$).

ることを示唆し、すなわち、形態学的に ASC-H の診断が疑われるが、確定的ではない場合、ASC-US として扱い、high-risk HPV 検査を行うことが推奨されるケースもあり

うという解釈が可能である。

これと今回の検討結果を当院の検診への応用を考慮するならば、形態学的に ASC-H と思われる症例であっても、有病率がきわめて低い検診由来の細胞診標本において特に、未熟化生異型群であるものは、その時点での CIN3 以上であるリスクが低い群とみなして、ASC-US と判定する可能性も検討できる。ASC-US とされた症例には高リスク HPV によるトリアージがただちに実施されるので、HPV 陽性であれば組織診が実施されて追跡管理体制下におくことができ、陰性であれば 1 年後の細胞診実施が適応されるので、繰り返しの組織診による長期のフォローアップを回避できる可能性がある。ただし、今回の検討は、検診での細胞診異常や他施設からの紹介にて当院の婦人科外来を受診し、精密検査として組織診とともに実施した細胞診の判定が ASC-H 判定で、その後の組織診の結果が追跡可能だった 47 例を対象とした調査であり、この対応ではたして目的とする検診での ASC-H の割合を減らすことが可能か、組織診実施症例を減らせるかは、検診での ASC-H 症例における判定根拠の異型細胞群別の割合や ASC-US における HPV 陽性率にも依存するので、別途研究検討を要する。

今回、症例数は限定されている中で ASC-H と判定した症例の経過や転帰を 1 例ずつ調査した結果、細胞診陽性判定による医療介入が CIN3 や早期がんの発見につながってその症例の浸潤がんへの進展を防ぐことや生命予後を改善す

るのに貢献できる可能性がある症例と、そうではなかった症例があることが実感された。これまで子宮頸部の細胞診判定を行う際には、ともすると CIN1 以上の病変すべての見落としを避けることを最優先し、その他のことにはあまり目を向けてこなかったのではないかと感じている。

V. 結 論

今回検討した当院の ASC-H 標本では、再度の見直しでも ASC-H と判定できたものが大部分であった一方、その根拠となった異型細胞の種類によってその後の経過や転帰に違いがあることが判明した。

筆者らは、本研究に関する開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Objective : To examine individual histological results and their changes over time in cases with cervical cytology results of “atypical squamous cells, cannot exclude HSIL (ASC-H)” at our facility.

Study Design : The subjects were 47 patients from our facility who underwent cervical cytology and cervical biopsy on the same day (same-day biopsy) with the cytological results categorized as ASC-H ; we investigated the histological results in all of these patients ; histological results of the same-day biopsy → highest diagnosis during the course (highest diagnosis) → final diagnosis. We also examined the histological results with reference to the three types of atypical cells used to diagnose ASC-H : immature metaplastic cell atypia (IM-atypia), intermediate-to-parabasal squamous cell atypia (IPS-atypia), and atrophic squamous cell atypia (AS-atypia).

Results : Of the 47 cases, histology revealed CIN2 or higher (CIN2+) on the same-day biopsy in 25 (53.2%) cases → as the highest diagnosis in 40 (85.1%) cases → as the final diagnosis in 32 (68.1%) cases. The corresponding percentages of CIN2+ were 14.3% → 71.4% → 42.9% in the group with IM-atypia, 65.4% → 92.3% → 76.9% in the group with IPS-atypia, and 85.7% → 85.7% → 85.7% in the group with AS-atypia.

Conclusion : These results suggest that in the ASC-H cases examined in this study, the subsequent course and prognosis varied depend-

ing on the type of atypical cells on which the diagnosis of ASC-H was based on.

文 献

- 1) 平井康夫, 監訳. ベセスダシステム 2014 アトラス. 丸善出版, 東京, 2016.
- 2) 日本産科婦人科学会, 編. 産婦人科診療ガイドライン—婦人科外来編 2020—. 日本産科婦人科学会事務局, 東京, 2020.
- 3) 今福仁美, 蝦名康彦. 子宮頸部細胞診 ASC-H 判定例の臨床的取り扱い—病理組織診断および転帰に関する検討—. 日臨細胞会誌 2019 ; 58 : 162-166.
- 4) 山田麻里沙, 古田則之, 古田玲子・ほか. がん専門病院の ASC-H 判定の現状と年齢層別にみた細胞像の特徴. 日臨細胞会誌 2016 ; 55 : 189-194.
- 5) 加勢宏明, 井上清香, 鈴木久美子・ほか. 子宮頸細胞診 ASC-H 判定症例の検討. 日臨細胞会誌 2013 ; 52 : 535-539.
- 6) 森村 豊, 佐藤奈美, 荒木由佳理・ほか. 子宮頸がん集団検診における ASC-H 判定の広がりとは問題点—前期, 後期 3 年間の変化から—. 日臨細胞会誌 2018 ; 57 : 114-119.
- 7) 森村 豊, 栗田和香子, 寅磐亮子・ほか. 子宮頸がん集団検診における ASC-H (高度病変を除外できない異型扁平上皮細胞) 判定例への HPV 検査の意義. 日本がん検診・診断学会誌 2019 ; 26 : 165-170.
- 8) 船津靖亮, 鈴木君義, 佐藤英章・ほか. 登録衛生検査所 3 社における ASC-H 判定の現状と課題. 日臨細胞会誌 2016 ; 55 : 201-205.
- 9) 仙波恵樹, 占部 智, 野村奈南・ほか. 当院における ASC-H 症例の検討. 現代産婦人科 2020 ; 69 : 315-318.
- 10) 中村厚志, 野崎正行, 村田 恵・ほか. 当院における子宮頸部細胞診—ASC-H の細胞像とその評価—. 札幌病医誌 2013 ; 73 : 31-36.
- 11) 友野勝幸, 大下孝史, 松山 聖・ほか. 当院における ASC-H 症例の検討. 日臨細胞広島会誌 2012 ; 33 : 14-19.
- 12) 竹原幹雄, 川口浩史, 岩橋晶子・ほか. 当院における ASC-H 例についての検討. 産婦の進歩 2018 ; 70 : 69-74.
- 13) Hata, H., Okayama, K., Iijima, J., et al. A comparison of cytomorphological features of ASC-H cells based on histopathological results obtained from a colposcopic target biopsy immediately after pap smear sampling. Asian Pac J Cancer Prev 2019 ; 20 : 2139-2143.

症 例

腎細胞癌との鑑別を要した腎盂原発肉腫様尿路上皮癌の1例

藤澤 宏樹¹⁾ 倉岡 和矢^{1,2)} 福原 詩織¹⁾ 菅 亜里紗¹⁾
山本 利枝¹⁾ 齊藤 彰久¹⁾ 谷山 清己¹⁾

NHO (独立行政法人国立病院機構) 呉医療センター・中国がんセンター病理診断科¹⁾, 同 臨床検査科²⁾

背景: 腎細胞癌との鑑別を要した腎盂原発肉腫様尿路上皮癌 (sarcomatoid urothelial carcinoma : SUC) の1例を経験したので報告する。

症例: 70歳代, 男性. CT検査にて左腎上極に61mm大の腫瘍, リンパ節転移, 多発骨転移および多発肺転移を認め, 左腎盂癌が疑われた. 喀痰細胞診では転移性腎細胞癌と診断され, 後日, 自然尿が提出された. 細胞像は類円形核で明瞭な核小体を有する大型の腫瘍細胞が散見された. ほとんどが好酸性の細胞質を有する形質細胞様細胞であり, 一部で紡錘形核を示す肉腫様細胞を認めた. 組織像では広範な肉腫様腫瘍細胞の増生がみられた. 一部では高異型度尿路上皮癌や形質細胞様の像がみられた. 免疫組織化学的検索では, p63, CD10, Vimentin, CK7が陽性, PAX-8陰性であった. 腎盂原発SUCと診断された.

結論: 喀痰細胞診にて腎細胞癌との鑑別を要する症例であったが, p63やPAX-8の免疫組織化学染色所見や典型的腎細胞癌成分を欠くことより, 腎盂原発SUCと診断された.

Key words : Urothelial carcinoma, Sarcomatoid subtype, Urinary cytology, Case report

I. はじめに

上部尿路上皮癌 (urothelial carcinoma : UC) は腎盂, 尿管に発生し, 腎盂腫瘍の90%を占める, 遭遇する頻度の高い腫瘍である¹⁾. UCは形態学的に多様性を示し, 11の亜型が存在する²⁾. このうち形質細胞様亜型および肉腫様亜型の発生頻度は1~4.9%, 0.6%とされ, ともに予後不良の

経過を示す^{3,4)}. 今回われわれは腎細胞癌 (renal cell carcinoma : RCC) との鑑別を要した腎盂原発肉腫様尿路上皮癌 (sarcomatoid urothelial carcinoma : SUC) を経験したので報告する.

II. 症 例

70歳代, 男性.

現病歴: 他院 computed tomography (CT) 検査にて左腎上極に腫瘍が認められたため, 精査加療目的で当院へ紹介受診となった. 当院CT検査でも左腎上極に61mm大の腫瘍が認められ, 左腎盂癌が疑われた (Fig. 1). その他リンパ節転移や多発骨転移および多発肺転移が認められた. 喀痰細胞診が提出され, 転移性腎細胞癌の診断後, 化学療法が施行された. 後日, 自然尿細胞診が提出された. 自然尿は遠心後, liquid-based cytology (LBC) 法 (Liqui-prep : LGM社) にて処理を行った. 自然尿細胞診提出後, 後腹膜鏡下左腎尿管全摘出術が施行される予定であったが, 肺転移の急速な増大が認められたため, 薬物療法を継続した. 4ヵ月後, 転移巣などに変化がなかったため, 原発巣摘出

A case report of sarcomatoid urothelial carcinoma of the renal pelvis differentiated from renal cell carcinoma

Hiroki FUJISAWA¹⁾, C. T., J. S. C., Kazuya KURAOKA^{1,2)}, M. D., Shiori FUKUHARA¹⁾, C. T., J. S. C., Arisa KAN¹⁾, C. T., J. S. C., Rie YAMAMOTO¹⁾, M. D., Akihisa SAITO¹⁾, D. D. S., Kiyomi TANIYAMA¹⁾, M. D.

¹⁾Department of Diagnostic Pathology, ²⁾Department of Clinical Laboratory, National Hospital Organization Kure Medical Center and Chugoku Cancer Center

論文別刷請求先 〒737-0023 広島県呉市青山町3の1 NHO (独立行政法人国立病院機構) 呉医療センター・中国がんセンター病理診断科 藤澤宏樹

2024年4月11日受付

2025年2月10日受理

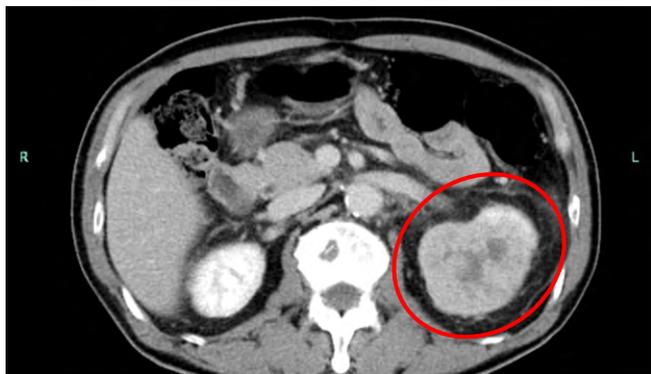


Fig. 1 Computed tomographic (CT) findings. Abdominal CT image showing a mass measuring 61 mm in diameter in the left kidney (red circle).

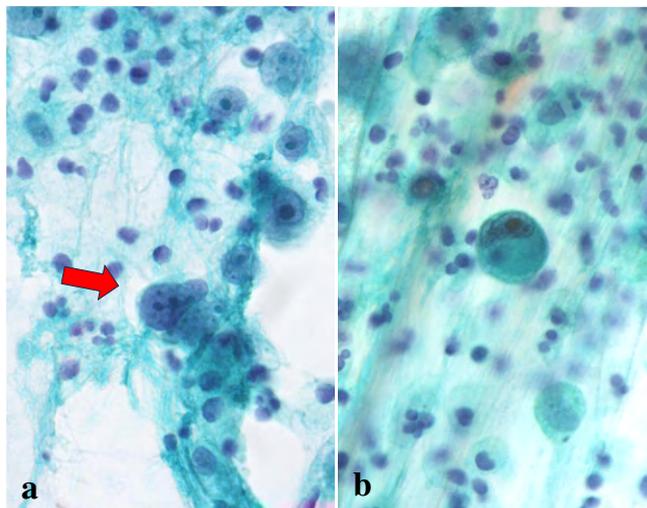


Fig. 2 Cytological findings of the sputum.
 a : The tumor cells showing pleomorphic nuclei, clear cytoplasm and naked nuclei (red arrow) (Papanicolaou [Pap.] staining, ×60).
 b : Some tumor cells showing eosinophilic cytoplasm (Pap. staining, ×60).

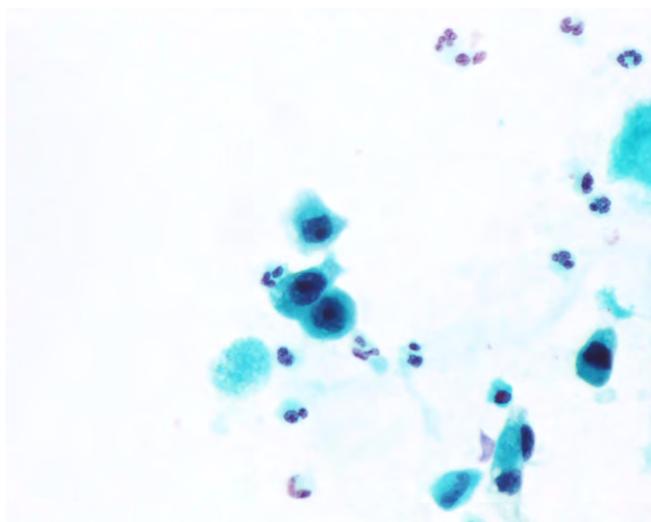


Fig. 3 Cytological findings of voided urine. A low N/C ratio, distinct nucleoli, and increased chromatin are observed (Pap. staining, ×60).

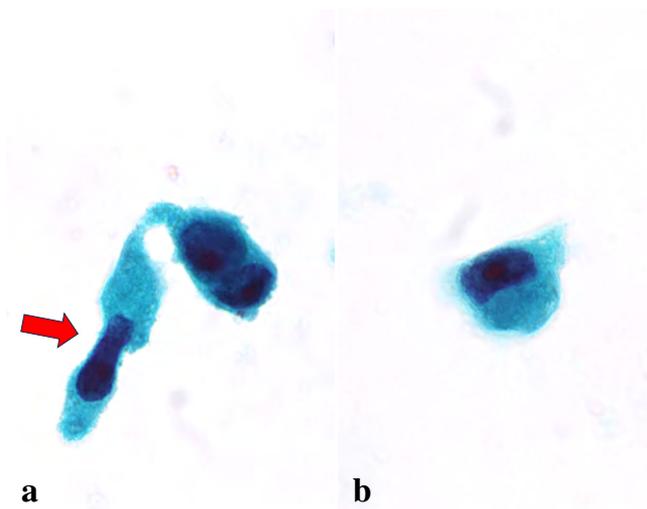


Fig. 4 Cytological findings of voided urine.
 a : The tumor cells showing spindle-shaped nuclei (red arrow) (Pap. staining, ×100).
 b : The tumor cells showing eosinophilic cytoplasm (Pap. staining, ×100).

による転移巣の縮小および患者の performance status (PS) の向上を見込み、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

喀痰細胞診：大型の腫瘍細胞が孤在性や一部シート状にみられた。腫瘍細胞は裸核状や一部に淡く豊富な細胞質を示し、類円形～多形性核、核腫大、明瞭な核小体、細顆粒状核クロマチン増量が認められた (Fig. 2a)。また、一部の腫瘍細胞には核偏在性で好酸性の細胞質を有していた (Fig. 2b)。臨床所見を考慮し、転移性 RCC と報告した。

自然尿細胞診：軽度炎症性背景に、核/細胞質比が低く、明瞭な核小体と核クロマチン高度増量を示す腫瘍細胞が孤

在性や結合性の緩い集塊としてみられた (Fig. 3)。一部に肉腫を疑わせる楕円形～紡錘形核の腫瘍細胞や、核偏在性で明瞭な核小体と好酸性の細胞質を有する細胞が認められた (Fig. 4)。喀痰細胞診の結果より RCC を疑ったが、高異型度 UC との鑑別を要したため悪性腫瘍細胞と報告した。

IV. 肉眼所見

左腎上極に 8.5×5.0 cm 大の暗褐色調と淡黄色調が混在する浸潤性充実性腫瘍が認められた (Fig. 5).

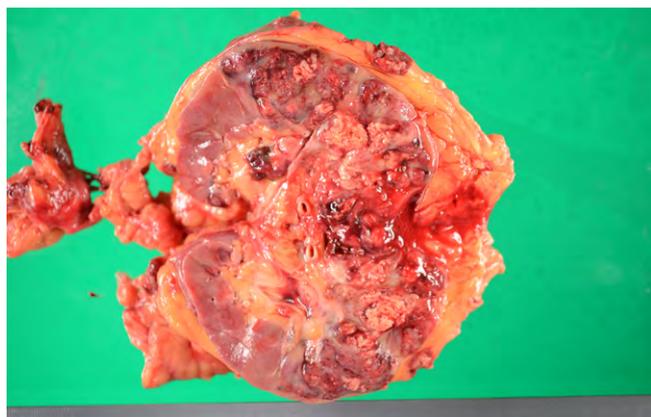


Fig. 5 Cut surface of the left kidney.
An infiltrative reddish-brown tumor is seen.

V. 病理組織学的所見

楕円形～紡錘形核を有する肉腫様腫瘍細胞のびまん性増生が認められた。ごく一部では、高異型度 UC を示唆するシート状増生や形質細胞様細胞がみられた (Fig. 6)。明らかな淡明細胞型 RCC などの典型的な RCC は認められなかった。腫瘍部の約 40% で壊死がみられた。既存の腎盂は腫瘍により不明瞭であった。腫瘍は左腎上極の腎皮質に広範に浸潤しており、左副腎転移や腎周囲脂肪組織への浸潤もみられた。免疫組織化学的検索では癌細胞は AE1/AE3, CK5/6, CK7, CD10, Vimentin, p63 陽性, CD138 一部陽性, GATA3 は一部弱陽性, CK20, Desmin, α -SMA, MyoD1, Myoglobin, Myogenin, Mucoclele actin, UROPLAKIN III, E-cadherin, β -catenin, PAX-8 陰性を示した (Fig. 7)。ミスマッチ修復 (mismatch repair: MMR) タンパク (PMS2, MSH2, MSH6, MLH1) の消失は認められなかった。以上の所見より、腎盂原発 SUC と診断された。T 因子は pT4 (腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約 第 2 版) であり、病期分類 IV であった。

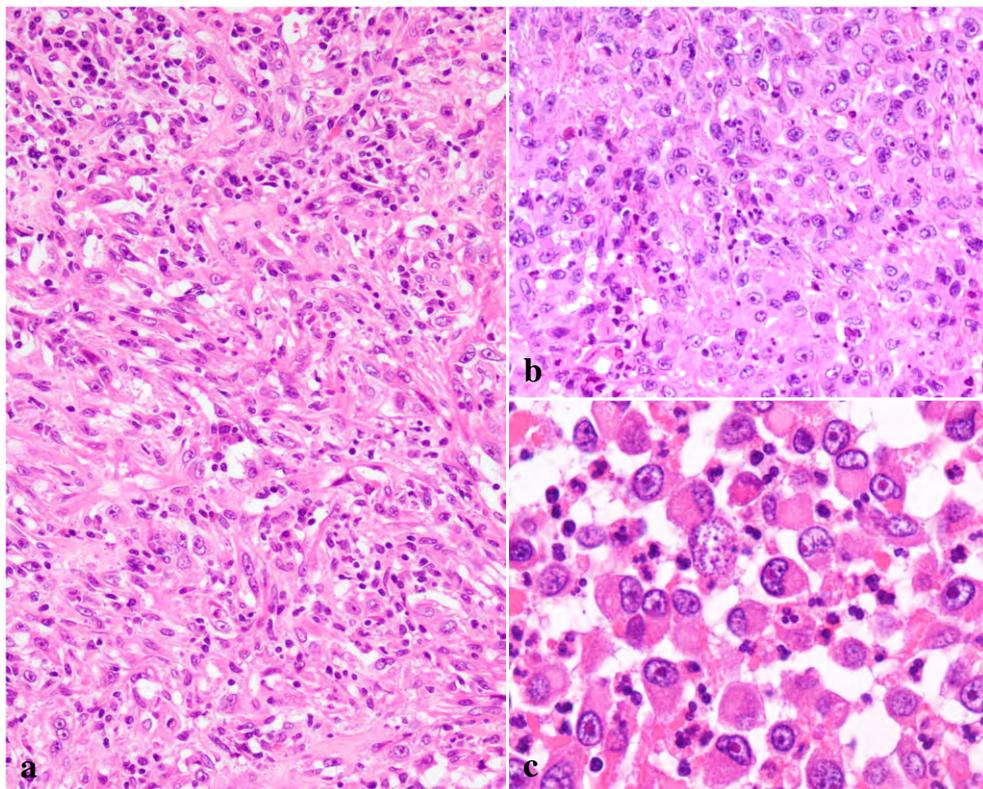


Fig. 6 Histological findings.
a : Spindle-shaped sarcomatoid tumor cells are seen (H. E. staining, $\times 20$).
b : A small high-grade urothelial carcinoma component is seen (H. E. staining, $\times 20$).
c : Some tumor cells are plasmacytoid (H. E. staining, $\times 40$).

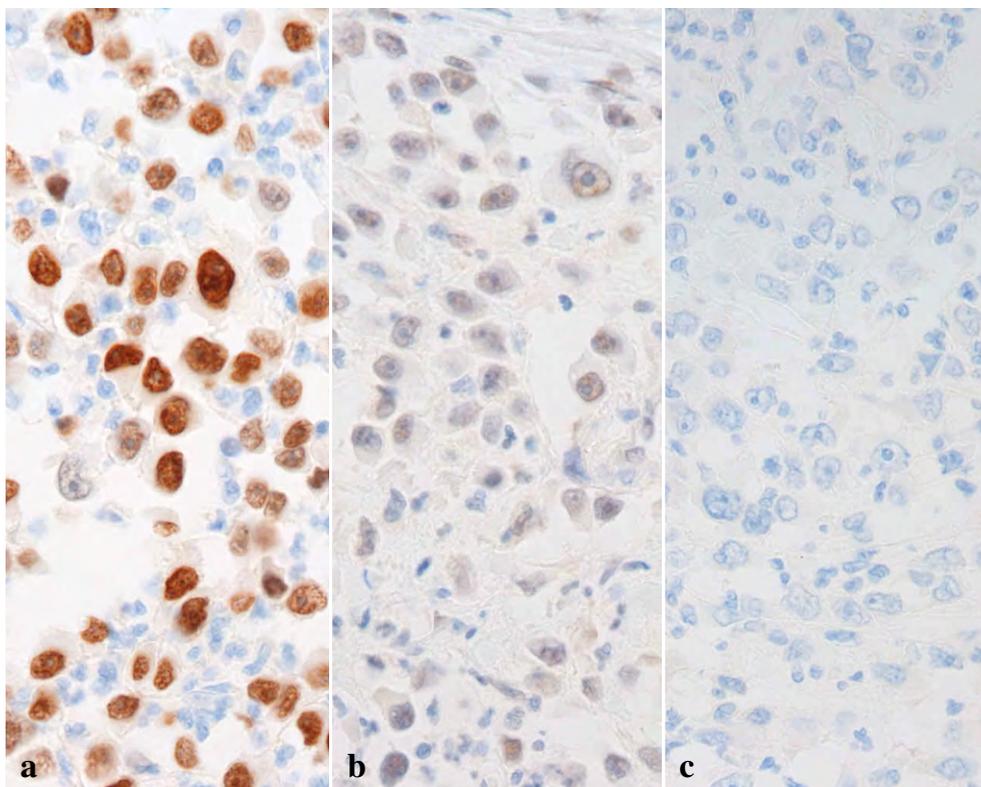


Fig. 7 Immunohistochemical findings.

a, b : Tumor cells showing positive staining for p63 (a), GATA3 (b) ($\times 40$).

c : Tumor cells showing negative staining for PAX-8 (c) ($\times 40$).

VI. 臨床経過

患者の容態が悪化し、後療法は行われず術後10日で永眠された。

VII. 考 察

腎盂原発 UC の発生頻度は約 5% とされ、膀胱原発に比べ遭遇する頻度は少ない腫瘍であるが、腎盂原発の腫瘍としては発生頻度が最も高い組織型である¹⁾。UC は複数の亜型が存在し、形質細胞様亜型と肉腫様亜型はまれな亜型である²⁻⁵⁾。現状これらの亜型は WHO 分類に準じた鑑別診断アトラス 第 2 版では、形質細胞様亜型と肉腫様亜型、取扱い規約 第 2 版では形質細胞様/印環細胞亜型と肉腫様亜型と記されている^{2,5)}。

形質細胞様亜型は核偏在性で好酸性の細胞質を有する腫瘍細胞であり、形質細胞に類似する組織学的亜型である^{3,6,7)}。この亜型は *CDH1* 遺伝子の突然変異がみられ、E-cadherin が陰性化することが知られている^{3,6)}。本例では好酸性の細胞質を有していたため、横紋筋肉腫などの異所

成分の混在も考えられた。しかし MyoD1 や Myogenin, Desmin などの筋原性マーカーが陰性であったことより異所成分の存在は否定され、CD138 が一部陽性、E-cadherin が陰性を示した。CD138 は形質細胞様亜型で 83% の陽性を示すと報告されている³⁾。本例で認められた好酸性腫瘍細胞は CD138 が一部陽性であったことより、UC の形質細胞様変化と推定された。また Vimentin や E-cadherin は上皮から間葉系への形質転換 (epithelial-to-mesenchymal transition : EMT) に関与するマーカーとしても知られている^{3,6,8,9)}。形質細胞様および肉腫様 UC はともに免疫組織化学的に EMT が関与していることが知られており、また両亜型は同一症例内に認められることがある^{3,6-9)}。本例でも両成分の混在を認め、免疫組織化学的検索にて染色性が合致していたことより、両者成分が同一のスペクトルにある可能性が示唆された。

また上部 UC の危険因子の一つとして遺伝子疾患であるリンチ症候群 (Lynch syndrome : LS) がある¹⁰⁾。LS は常染色体優性遺伝疾患であり、大腸癌をはじめ、子宮内膜癌や卵巣癌など、その他の悪性腫瘍の発症にも関与している¹⁰⁾。LS 関連腫瘍のうち UC は 3 番目に多いとされ、上部 UC の 9% に LS が関与している^{10,11)}。LS 患者では非 LS 患

者と比較し、その他の臓器へ悪性腫瘍が発症する場合があります。また孤発例と診断された上部 UC の中には LS 家系が潜在していることがある¹¹⁾。そのため発症年齢や既往例、家族歴などから LS に関するスクリーニングを行い、遺伝子検査や遺伝カウンセリングを検討することが望ましいとされている¹¹⁾。また患者が LS であった場合は患者術後のフォローも重要である。LS では免疫組織化学染色を用いた MMR タンパクの発現損失を確認することが重要であると考えられている¹⁰⁾。LS 関連 UC では MSH2 と MSH6 の欠損が多いと報告されているが、本疾患では MMR タンパクの発現は保持されており、リンチ症候群の可能性は低いと考えられた¹⁰⁾。

形質様細胞様亜型の細胞診所見は、小堺らが文献を基にまとめた報告では、核偏在性で豊富な細胞質を有し、孤立散在性に出現し、核小体やクロマチンパターンは症例により異なっていると報告している¹²⁾。本疾患における形質細胞様亜型も核偏在性で豊富な細胞質を有し、ほとんどが孤立散在性に出現していた。核クロマチンは微細で著明な核小体を有していたが、その細胞像は小堺らの報告と合致していた¹²⁾。

また肉腫様亜型の細胞診所見は、Arita らが粗いクロマチンと明瞭な核小体を有する楕円形～紡錘形核を示すと報告しており、本例の肉腫様亜型成分と合致していた¹³⁾。

本例の尿中に出現した腫瘍細胞は結合性に乏しく、そのほとんどが孤立散在性に出現していた。これは前述したように E-cadherin が陰性を示していたことが起因しており、細胞接着性が低下していたことが考えられた。

本例では自然尿中に出現した細胞は形質細胞様亜型と肉腫様亜型を主体とした腫瘍細胞で構成されていたことより、ラプトイド変化・肉腫様変化を伴う RCC が鑑別に挙げられた。ラプトイド変化・肉腫様変化を伴う RCC では本疾患と類似する腫瘍細胞が出現すると考えられる。しかし、ラプトイド変化・肉腫様変化を伴う RCC では基盤となる腫瘍細胞（淡明細胞型腎細胞癌など）が存在するため、それらの成分を慎重に検索する必要がある。また免疫組織化学染色にて UC は p63 が特異的に陽性を示し、PAX-8 の発現率が低いため、これらを活用して慎重に診断する必要がある¹⁴⁾。

VIII. 結 語

腎盂原発 SUC の 1 例を経験した。本疾患はラプトイド・肉腫様変化を伴う腎細胞癌との鑑別を要するため、p63 や PAX-8 の免疫染色やその他の腫瘍細胞成分の存在の有無を精査し、慎重に診断する必要がある。

利益相反状態の開示：著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

謝辞：本症例の診断において、ご指導、ご助言いただきました当院泌尿器科 福岡憲一郎先生に深謝いたします。

Abstract

Background : We report a case of sarcomatoid urothelial carcinoma (SUC) of the renal pelvis as which needed to be differentiated from renal cell carcinoma (RCC).

Case : A 70-year-old man visited us with the complaints of low back pain and body CT examination revealed a 61-mm mass in the upper pole of the left kidney, lymph node metastases, multiple bone metastases, and multiple lung metastases. Sputum cytology suggested the diagnosis of lung metastasis from a primary renal cell carcinoma. Cytological examination of voided urine revealed large tumor cells with round nuclei and clear nucleoli. Some tumor cells were sarcomatoid cells with spindle-shaped nuclei, while others plasmacytoid cells with eosinophilic cytoplasm. Histological examination showed proliferation of urothelial carcinoma cells having focal sarcomatoid and plasmacytoid features. Immunohistochemically, these cells showed positive staining for p63, CK 7, CD10, and vimentin, and negative staining for PAX-8. Based on the findings, we made the final diagnosis of urothelial carcinoma of the sarcomatoid subtype.

Conclusion : In this case, exclusion of RCC was required on account of the findings of sputum cytology, but the histological features and positive immunohistostaining for p63 and PAX-8 confirmed the diagnosis of SUC of the renal pelvis.

文 献

- 1) Colin, P., Koenig, P., Ouzzane, A., et al. Environmental factors involved in carcinogenesis of urothelial cell carcinomas of the upper urinary tract. *BJU Int* 2009 ; 104 : 1436-1440.
- 2) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会, 日本臨床腫瘍学会, 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.
- 3) Weiss, K., Gessner, K. H., Demzik, A., et al. Molecular characterization of plasmacytoid urothelial carcinoma and the impact on treatment implications. *Cancer Treat Res Commun* 2023 ; 37 : 100779.
- 4) Amin, M. Histological variants of urothelial carcinoma : diagnostic, therapeutic and prognostic implications. *Mod Pathol* 2009 ; 22, S96-S118.
- 5) 宮尾弘輔, 都築豊徳, 編. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 腎盂・尿管・膀胱癌. 第2版. 文光堂, 東京, 2023.
- 6) Nomura, S., Suzuki, Y., Akatsuka, J., et al. Expression of epithelial-Mesenchymal transition related markers in Plasmacytoid Urothelial carcinoma of the urinary bladder. *BMC Urol* 2020 ; 20 : 72.

- 7) Perrino, C. M., Eble, J., Kao, C. S., et al. Plasmacytoid/diffuse urothelial carcinoma : a single-institution immunohistochemical and molecular study of 69 patients. *Hum Pathol* 2019 ; 90 : 27-36.
 - 8) Usman, S., Waseem, N. H., Nguyen, T. K. N., et al. Vimentin Is at the Heart of Epithelial Mesenchymal Transition (EMT) Mediated Metastasis. *Cancers (Basel)* 2021 ; 13 : 4985.
 - 9) Sanfrancesco, J., McKenney, J. K., Leivo, M. Z., et al. Sarcomatoid Urothelial Carcinoma of the Bladder : Analysis of 28 Cases With Emphasis on Clinicopathologic Features and Markers of Epithelial-to-Mesenchymal Transition. *Arch Pathol Lab Med* 2016 ; 140 : 543-551.
 - 10) Lindner, A. K., Schachtner, G., Tulchiner, G., et al. Lynch Syndrome : Its Impact on Urothelial Carcinoma. *Int J Mol Sci* 2021 ; 22 : 531.
 - 11) 日本泌尿器科学会, 編. 腎盂・尿管癌診療ガイドライン 2023 年版. 医学図書出版, 東京, 2023.
 - 12) 小堺智文, 西澤和世, 石田章子・ほか : 腹膜播種を認めた類形質細胞型尿路上皮癌の 1 例. *日臨細胞会誌* 2013 ; 52 : 17-22.
 - 13) Arita, N., Ishida, M., Yoshida, K., et al. Sarcomatoid variant of urothelial carcinoma : Cytological analysis of three cases. *Oncol Lett* 2013 ; 5 : 49-52.
 - 14) Carvalho, J. C., Thomas, D. G., McHugh, J. B., et al. p63, CK7, PAX8 and INI-1 : an optimal immunohistochemical panel to distinguish poorly differentiated urothelial cell carcinoma from high-grade tumours of the renal collecting system. *Histopathology* 2012 ; 60 : 597-608.
-

症 例

リンパ脈管筋腫症の1例

坂口 碧¹⁾ 林 玲匡^{1,2)} 岸本 浩次¹⁾ 田邊 一成¹⁾
藤原 正親^{1,2)} 柴原 純二^{1,2)}

杏林大学医学部付属病院病理解剖部¹⁾, 杏林大学医学部病理学教室²⁾

背景：リンパ脈管筋腫症 (lymphangiomyomatosis : LAM) は、平滑筋様細胞 (LAM 細胞) が肺や体軸リンパ節で増殖し、肺で多発性の嚢胞を発生させる、非常にまれな疾患である。今回われわれは、リンパ脈管筋腫症の1例を経験したので報告する。

症例：患者は20歳代、女性。腹部膨満感と朝のみに出現する胸痛を訴えた。胸腹部CT・MRIにて、両側胸水と腹水の貯留、後腹膜の嚢胞形成が認められた。また、肺に数mm程度の小嚢胞を多数認めた。腹・胸水および後腹膜の嚢胞状病変内容液の細胞診検査を実施し、細胞像とセルブロックを用いた免疫組織化学染色によりLAM細胞を同定した。後腹膜リンパ節針生検でもLAM細胞が確認され、臨床所見と併せてLAMの診断に至った。

結論：特徴的な画像所見を呈する患者の場合、胸水や腹水中のLAM細胞クラスターを同定することでLAMの診断が可能である。侵襲的な組織検査を回避しうするため、本疾患の細胞所見や診断に必要な免疫組織化学染色に精通することが重要である。

Key words : Lymphangiomyomatosis, Cytology, Cell block, Chyle, Case report

I. はじめに

リンパ脈管筋腫症 (lymphangiomyomatosis : LAM) は、平滑筋様細胞 (LAM 細胞) が肺や体軸リンパ節で増殖し、肺で多発性の嚢胞を発生させる疾患である。通常、生殖可能年齢の女性に発生するが、閉経後の女性やごくまれに男性にも発生する。LAMは早期例では無症状のこともあるが、気胸、労作時息切れ、咳、痰、血痰などの呼吸器症状で発症することが多く、重症例では進行性の呼吸不全

を呈する¹⁻³⁾。日本での有病率は人口100万人対1.9~4.5人と推計され、非常にまれな疾患であり⁴⁾、2009年10月に特定疾患治療研究事業の対象疾患となり、さらに2015年1月に施行された難病の患者に対する医療等に関する法律により指定難病の対象疾患となった。

LAM細胞の形態学的特徴として、①細胞は紡錘形~類上皮形態を呈し、②核は類円形~紡錘形で、核小体は0~1個、核クロマチンは微細、③細胞質は好酸性もしくは泡沫状の所見を示すことが挙げられる。免疫組織化学染色では、 α -smooth muscle actin (α -SMA)、HMB-45、estrogen receptor (ER)、progesterone receptor (PR) に陽性を示すが、必ずしもすべてに陽性となるわけではない¹⁻³⁾。

今回われわれは、リンパ脈管筋腫症の1例を経験したので報告する。

II. 症 例

患者は20歳代、女性。処女膜の一部腫大の部分切除希望で当院を受診し、その際に腹部膨満感と朝のみに出現する

A case of lymphangiomyomatosis

Aoi SAKAGUCHI¹⁾, C. T., I. A. C., Akimasa HAYASHI^{1,2)}, M. D., Koji KISHIMOTO¹⁾, C. T., I. A. C., Kazumasa TANABE¹⁾, C. T., J. S. C., Masachika FUJIWARA^{1,2)}, M. D., Junji SHIBAHARA^{1,2)}, M. D.

¹⁾Department of Pathology, Kyorin University Hospital

²⁾Department of Pathology, Kyorin University School of Medicine

論文別刷請求先 〒181-8611 東京都三鷹市新川6の20の2 杏林大学医学部付属病院病理解剖部 坂口 碧

2024年8月13日受付

2024年11月26日受理

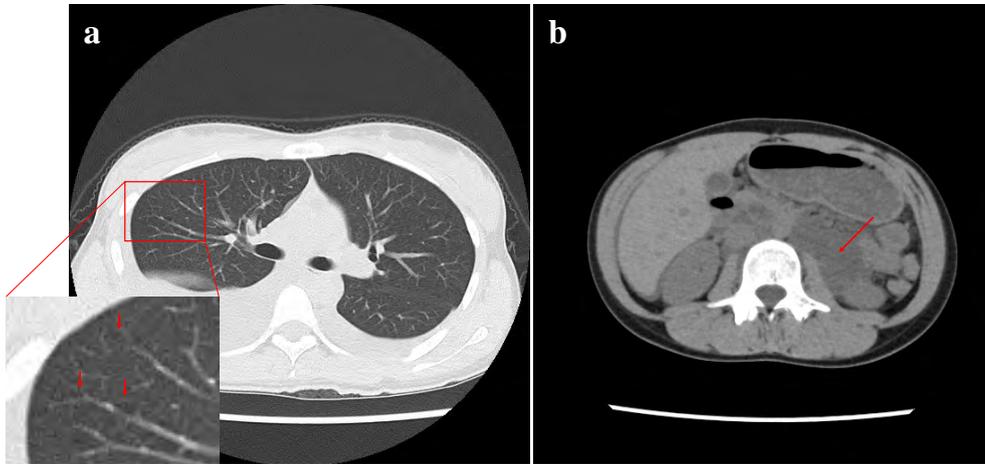


Fig. 1 Computed tomography images.

Chest (a) and abdominal (b) CT images are shown. Bilateral pleural effusion is observed, the effusion size being larger on the right side than on the left side. Numerous cysts, each measuring several millimeters in diameter, are visualized in the lungs (red arrows in the inset of a). Cyst formation is also seen in the retroperitoneum (red arrow in b).

胸痛を訴えた。血清 CA125 858 U/ml, D-dimer 13.8 $\mu\text{g/ml}$ といずれも高値であった。経膈超音波検査を施行したところ腹水の貯留を認めたため、胸腹部 CT・MRI を施行し、両側胸水（右側：大量、左側：少量）と腹水の貯留、後腹膜の一部に嚢胞形成を認めた。また、肺に数 mm 程度の嚢胞を多数認めた (Fig. 1)。

III. 細胞形態所見

腹水、胸水、後腹膜の嚢胞状病変内容液より細胞診検査が行われた。いずれも肉眼的に乳糜状で、同様の細胞所見を呈した。

多数のリンパ球を背景に、結合性の強い球状集塊で出現する異型細胞を認めた。異型細胞の核間距離は不均一で、流れるような配列を示し、細胞質境界は不明瞭であった。細胞質は淡明、核は類円形～短紡錘形で、核クロマチンは微細、小型核小体を認めた (Fig. 2)。

IV. 免疫細胞化学染色

胸水および後腹膜嚢胞状病変内容液から作製したセルブロックを用いて免疫細胞化学染色による検討を追加で行った。その結果、いずれの検体でも異形細胞は α -SMA, HMB-45, ER, PR に陽性を示した。細胞形態像も合わせ、LAM 細胞と考えられた。LAM 細胞の集塊の表面には D2-40 陽性細胞を認め、リンパ管内皮と考えられた (Fig. 3)。

V. 組織所見

後腹膜リンパ節 CT ガイド下針生検が実施され、円形～楕円形核と好酸性の胞体を有する類上皮ないし紡錘形の異型細胞の集塊を認めた (Fig. 4a)。

免疫組織化学染色的に、異型細胞は、 α -SMA, ER, PR 陽性を示し、HMB-45 は一部で陽性を示した (Fig. 4b-e)。LAM 細胞として矛盾しない所見で、臨床像と併せて LAM と判断した。

VI. 考 察

LAM は LAM 細胞と称される平滑筋様細胞が集簇して結節性に増殖する全身性疾患である。肺（嚢胞壁、胸膜、細気管支・血管周囲など）や体軸リンパ節（肺門・縦隔、後腹膜腔、骨盤腔など）に主に病変を形成し、リンパ管新生を伴う¹⁻³⁾。認定の対象としては予後を規定する肺病変が必須項目として位置づけられている^{2,3)}。

胸部 CT で、境界明瞭な薄壁を有する嚢胞（数 mm～1 cm 大）が、両側性、上～下肺野に、びまん性あるいは散在性に、比較的均等に、正常肺野内に認められるのが LAM の特徴である^{2,3)}。この特徴的胸部 CT 所見が認められ、かつ他の嚢胞性肺疾患を除外できることが LAM の診断における必須項目とされている。

LAM の診断は、上記の必須項目と病理学的確定度に応じた 3 つの確度でなされる。組織診断で確実とされた場合が診断確実例、組織診断でほぼ確実と判断された場合も

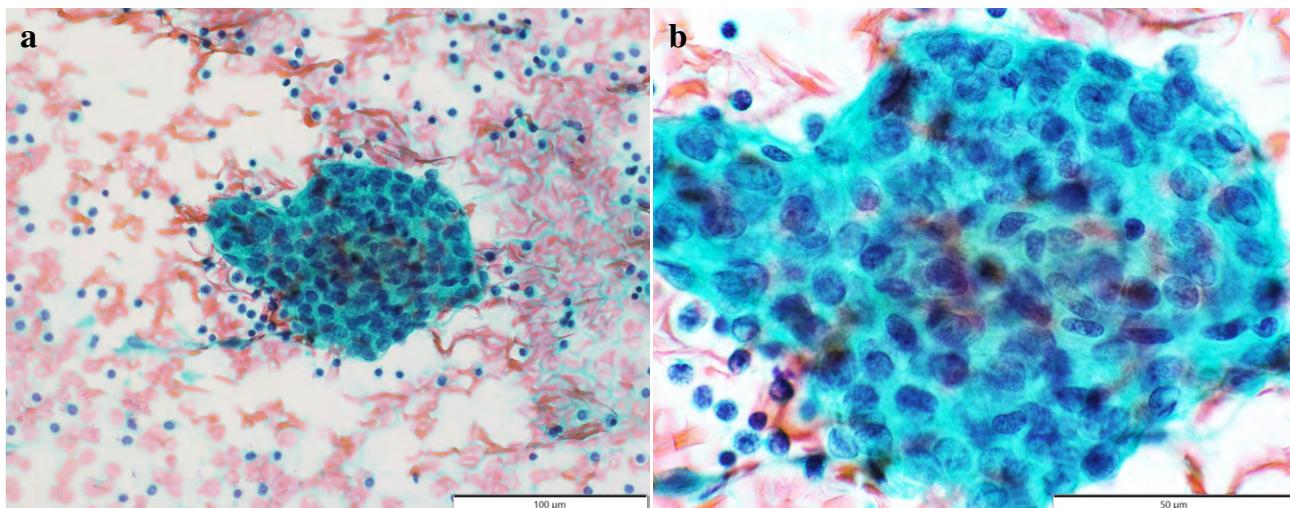


Fig. 2 Representative cytological images of lymphangioliomyomatosis : Papanicolaou staining.

Low-power image ($\times 40$) (a) and high-power image ($\times 100$) (b) are shown. Atypical cells appearing in highly cohesive spherical aggregates against a background of numerous lymphocytes are observed. The internuclear distance between the atypical cells is indistinct, and the cytoplasmic borders are also indistinct. The cytoplasm is pale. The nuclei are round to spindle-shaped with fine nucleochromatin and small nucleoli.

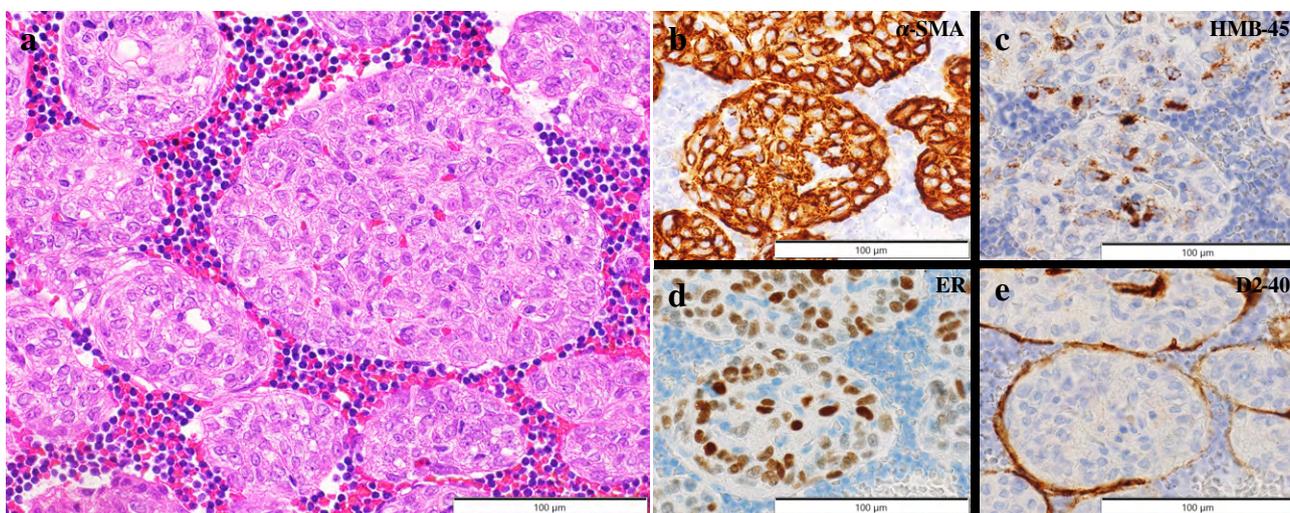


Fig. 3 Hematoxylin-eosin staining and immunocytochemical images of lymphangioliomyomatosis (cell block prepared from the retroperitoneal cystic content fluid).

Immunocytochemical staining of cell blocks showed positive staining of the LAM cells for α -SMA, ER, PR, and HMB-45.

a : Lymphocytes are seen in the background. Atypical cells are observed, appearing in strongly cohesive spherical aggregates. The internuclear distance of the atypical cells is indistinct, showing a flowing arrangement, and the cytoplasmic borders are also indistinct. The cytoplasm is pale. The nuclei are round to short spindle-shaped, and contain fine nucleochromatin and small nucleoli (Hematoxylin-eosin staining, $\times 20$).

b-e : The atypical cells show positive staining for α -SMA (b), HMB-45 (c), and ER (d). D2-40 (e) positive cells are found on the surfaces of the clusters of LAM cells (Immunocytochemical staining, $\times 20$).

しくは乳糜胸腹水中の細胞所見が陽性の場合が診断ほぼ確実例，病理学的な裏付けがない場合が臨床診断例に相当する^{2,3)}。

組織診断は HE 染色標本および免疫組織化学染色標本に

より行う。HE 染色標本における LAM 細胞の形態学的特徴として、①細胞は紡錘形～類上皮形態を呈し、②核は類円形～紡錘形で、核小体は 0～1 個、核クロマチンは微細、③細胞質は好酸性もしくは泡沫状の所見を示すことが挙げら

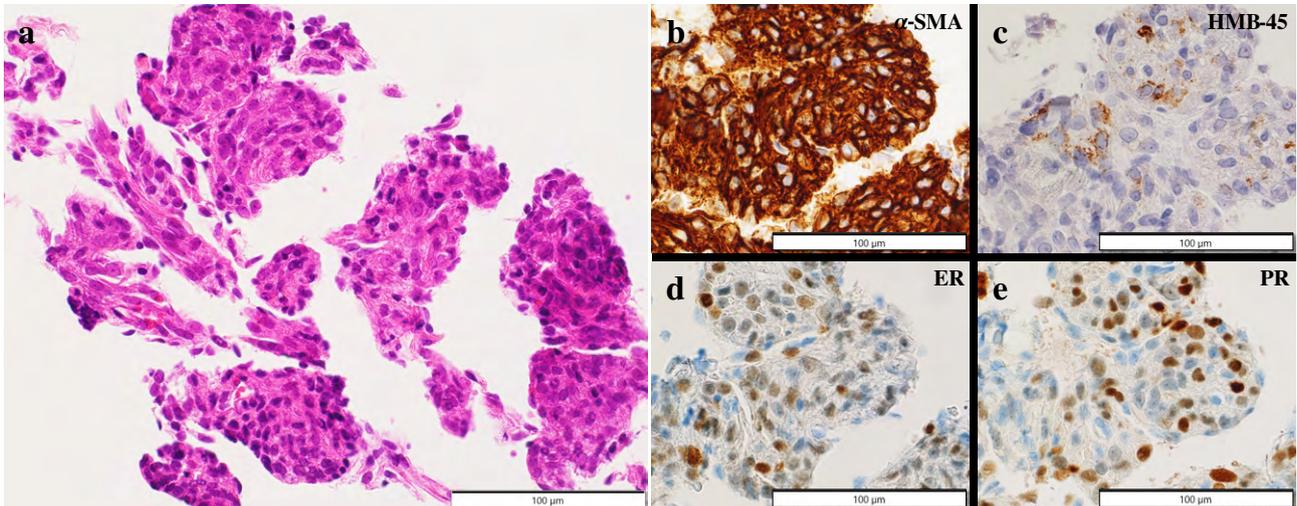


Fig. 4 Histology of lymphangioliomyomatosis (CT-guided needle biopsy of retroperitoneal lymph nodes).
 a : The tumor consists of clusters of atypical epithelial or spindle-shaped cells with round to oval nuclei and eosinophilic cytoplasm (Hematoxylin-eosin staining, ×40).
 b-e : The atypical cells show positive immunohistochemical staining for α -SMA (b), ER (d), and PR (e), with some cells also showing positive staining for HMB-45 (c) (Immunohistochemical staining, ×40).

Table 1 Pathological diagnostic criteria of lymphangioliomyomatosis

	①The cell shape ranges from spindle-shaped to epithelioid-like. ②The nuclei are round to spindle-shaped, with 0 to 1 nucleolus and fine nucleochromatin. ③The cytoplasm is eosinophilic or foamy.
Histological diagnosis	When the pathological diagnosis is certain α -SMA (+) and HMB-45 (+)
Immunohistochemical staining	When the pathological diagnosis is almost certain α -SMA (+) and HMB-45 (-), with either ER (+) or PR (+)
LAM cell cluster	
Cytological diagnosis	・ A cluster of LAM cells covered by a single layer of lymphatic endothelial cells ・ Confirmation by immunocytochemistry for expression of α -SMA, HMB-45, ER, PR, D2-40 (or VEGFR-3)

れる。免疫組織化学染色では、 α -SMA, HMB-45, ER, PR に陽性を示すが、必ずしもこれらすべてに陽性となるわけではない。特徴的な HE 所見があり、 α -SMA と HMB-45 陽性の場合に診断確実と判断される。また、HE 所見に加え、 α -SMA 陽性、HMB-45 陰性、かつ ER または PR 陽性の場合には病理診断ほぼ確実とされる^{2,3)}(Table 1)。細胞所見として乳糜胸腹水中に LAM 細胞クラスターを認めることも、診断ほぼ確実の根拠となる。LAM クラスターとは、その表面を一層のリンパ管内皮細胞で覆われた LAM 細胞集塊である。リンパ管内皮細胞の同定には D2-40 (あるいは VEGFR-3) の免疫組織化学染色が有用である^{2,3)}。本例では必須項目を満たし、特徴的な HE 所見があり、 α -SMA と HMB-45 が陽性であったため、診断確実例であった。同時に提出された細胞診検体においても、LAM 細胞クラスターを認めたことにより、診断に矛盾しないものであ

た。仮に組織検体が提出されなかったとしても、細胞診材料のみで診断ほぼ確実例とすることが可能であった。

胸・腹水細胞診での LAM 細胞の診断では、組織球や反応性中皮細胞や腺系細胞や類上皮細胞との鑑別が必要である。組織球の核は偏在性であり、細胞間に結合性は認めないが (Fig. 5a)、LAM ではそのような核偏在性は認めず、細胞の結合性は強い。反応性中皮細胞の集塊では細胞境界は明瞭で、構成細胞の大きさや形態は均一で、核形は円形である (Fig. 5b)。一方、LAM 細胞クラスターは細胞境界が不明瞭で、構成している個々の細胞の大きさや形態は不均一で、核形は円形～紡錘形で存在し、鑑別可能である。腹水検体では子宮内膜症や漿液性癌、卵巣顆粒膜細胞腫など婦人科疾患との鑑別をししば要する。子宮内膜症では子宮内膜の被覆上皮細胞や内膜腺細胞に類似した細胞が出現し、PAX8 陽性となる点 (Fig. 5c-f)、漿液性癌では細胞

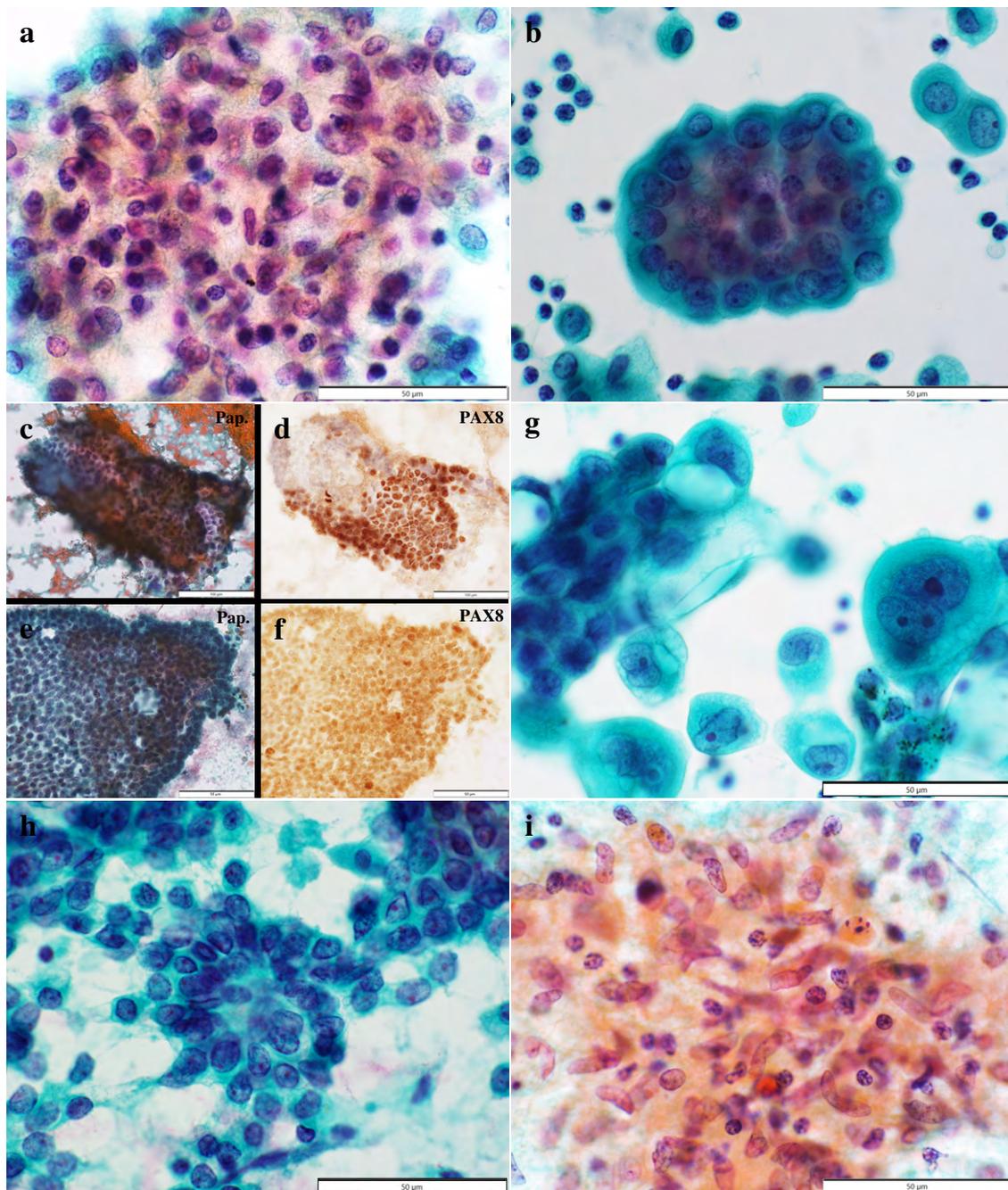


Fig. 5 Cytopathological features of diseases that require to be differentiated from Lymphangioliomyomatosis : Papanicolaou staining (a-c, e, g-i), Immunocytochemical staining (PAX8) (d, f) (case of a self-examination).

- a : Histiocytes ($\times 40$). The cytoplasm of histiocytes is foamy and the nuclei are eccentrically located. No cell-cell adhesion is observed.
- b : Reactive mesothelial cell ($\times 40$). Reactive mesothelial cells occur in aggregates consisting of individual cells that are uniform in size and morphology, with a rounded nuclear shape, fine granular nuclear chromatin that is uniformly distributed in the nuclei, and a thin, smooth nuclear margin.
- c-f : Endometriosis (c, d, $\times 20$, e, f, $\times 40$). In endometriosis, the cells resemble endometrial epithelial cells and endometrial gland cells and are PAX8 positive.
- g : Ovarian serous carcinoma ($\times 40$). The cytoplasm of cells comprising serous carcinoma of the ovary is foamy or vacuolated, and the nuclei are small or large, with marked nuclear irregularities and chromatin darkening, and the nucleoli are distinct.
- h : Granulosa cell tumor ($\times 40$). Cells comprising ovarian granulosa cell tumor occur as loosely bound cell aggregates or as solitary scattered cells, often in rosette-like arrangement, with coffee bean-like grooves in the nuclei.
- i : Granulomatous lesion ($\times 40$). Epithelial cells that appear in a granulomatous lesion are elongated, with fine granules in the cytoplasm. The cells show no cell-cell adhesion.

Table 2 Differential points in cytological diagnosis between lymphangiomyomatosis and differential diseases cytological differential diagnosis of lymphangiomyomatosis

Differential diseases and cells	Differential points
Histiocytes	The nuclei of histiocytes are eccentrically located, with no cell-cell adhesion observed. LAM cells don't have eccentrically located nuclei and show strong cell-cell adhesion.
Reactive mesothelial cell	Reactive mesothelial cell clusters show well-defined cell boundaries, uniform size and morphology, and round nuclei. LAM cell clusters have indistinct cell boundaries, and the cells vary in size and morphology, and contain round to spindle-shaped nuclei.
Endometriosis	Endometriosis presents cells resembling endometrial epithelial and gland cells that are PAX8-positive. LAM cells are PAX8-negative.
Ovarian serous carcinoma	The cells in serous carcinoma of the ovary have foamy or vacuolated cytoplasm, nuclei with marked irregularities, dense chromatin and distinct nucleoli, unlike LAM cells.
Granulosa cell tumor	The cells of granulosa cell tumor show rosette-like arrangements and coffee bean-like nuclear grooves, which are not seen in LAM cells.
Epithelial cells that appear in granulomatous lesion	Epithelial cells show no cell-cell adhesion. LAM cells exhibit strong cell-cell adhesion.
Leiomyoma	Leiomyoma cells show low cell density and contain spindle-shaped, long oval cigar-shaped nuclei. LAM cells have higher nuclear density and contain round to spindle-shaped nuclei.
Schwannoma	Verocay bodies are characteristic of schwannomas. In the absence of Verocay bodies, LAMs are difficult to differentiate from schwannomas.
GIST	GISTs show long spindle-shaped cells arranged in bundles, a feature not seen in LAM.

質が泡沫状または空胞状で、核の大小不同や顕著な核形不整やクロマチン濃染を認め、核小体明瞭である点 (Fig. 5g)、卵巣顆粒膜細胞腫は、粗な細胞集塊もしくは孤立散在性に出現し、しばしばロゼット様配列を認め、核にはコーヒー豆様の溝を認める点 (Fig. 5h) などが、LAM 細胞にみられない特徴として重要である。また、肉芽腫性病変で出現する類上皮細胞との鑑別も必要であるが、類上皮細胞は細胞間に結合性を認めないのに対し (Fig. 5i)、LAM では強い結合性を認める点で鑑別が可能である (Table 2)。

また、本例では液体中に存在した LAM 細胞を観察したが、リンパ節で増殖した LAM 細胞を捺印細胞診した像も報告されており⁵⁾、細胞の所見は基本的には同じである。しかし細胞集塊が液に浮いていない状態であるため、平滑筋腫や神経鞘腫、消化管間質腫瘍 (GIST) などの間葉系腫瘍が鑑別疾患として挙げられる (Table 2)⁵⁾。

本例では CA125 が高値であった。CA125 は糖鎖抗原関連腫瘍マーカーであり、卵巣癌の腫瘍マーカーとして有名であるが、肝臓癌、胆道癌、膵臓癌、子宮内膜症、肺癌、漿膜炎などでも上昇する。また LAM や気管支性嚢胞や肺分画症といった呼吸器疾患においても高値を示した症例も報告されており⁶⁻⁹⁾、本例の CA125 高値は肺の呼吸機能の低下を反映して上昇した可能性が考えられた。

本例も含め、リンパ脈管筋腫症では乳糜胸腹水がみられることがある^{2,3,10)}。小腸リンパ液は小腸上皮細胞から吸収

された脂肪がカイロミクロンとなって含有され、乳白色の乳糜となっており、小腸リンパ系は微絨毛中の毛細リンパ管から腸間膜のリンパ管を経て腹部乳糜槽に合流しているため、乳糜層付近で乳糜管の閉塞が起こると乳糜腹水や乳糜胸水となる^{10,11)}。リンパ脈管筋腫症では LAM 細胞の増生により乳糜管の閉塞が起こり、乳糜胸腹水がみられると考えられる。

LAM の特徴的な画像所見を呈する患者の場合、胸水や腹水中の LAM 細胞クラスターを同定することで LAM の診断が可能である。侵襲的な組織検査を回避しうるため、本疾患の細胞所見や診断に必要な免疫組織化学染色に精通することが重要である。

VII. 結 語

リンパ脈管筋腫症の 1 例を報告した。

LAM 細胞の核間距離は不均等で細胞質境界は不明瞭、細胞質は淡明、核は類円形～紡錘形で、核クロマチンは微細、小型核小体を認めた。

特徴的な画像所見を呈する患者の場合、胸水や腹水中の LAM 細胞クラスターを同定することで LAM の診断が可能である。侵襲的な組織検査を回避しうるため、本疾患の細胞所見や診断に必要な免疫組織化学染色に精通することが重要である。

著者らは開示すべき利益相反はありません。

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呼吸器内科 秋澤孝虎先生に深謝いたします。

Abstract

Background : Lymphangioleiomyomatosis (LAM) is a rare disease characterized by the proliferation of smooth muscle-like cells (LAM cells) in the lungs and somatic lymph nodes, leading to the formation of multiple cysts in the lungs. Its estimated prevalence is 1.9 to 4.5 per million population in Japan. In this report, we describe a case of lymphangioleiomyomatosis.

Case : The patient was a woman in her 20s who presented with abdominal distention and morning-only chest pain. Her serum CA125 level was 858 U/ml and the serum D-dimer level was 13.8 $\mu\text{g/ml}$. CT and MRI of the thorax and abdomen revealed bilateral pleural effusions and ascites, as well as cyst formation in the retroperitoneum. Numerous small cysts, each measuring a few millimeters in diameter, were also observed in the lungs. Cytological examination and immunohistochemical analysis of prepared cell blocks of the ascitic and pleural fluid as also that of the contents of the cystic lesions in the retroperitoneum, revealed LAM cells. A needle biopsy of the retroperitoneal lymph nodes confirmed the presence of LAM cells. Based on these findings, along with the clinical presentation, we made the final diagnosis of LAM.

Conclusion : In patients with characteristic imaging findings, the diagnosis of LAM can be confirmed by identifying LAM cell clusters in pleural and ascitic fluid specimens. Familiarity with the cellular/immunohistochemical characteristics of LAM cells and the necessary immunohistochemical techniques is crucial, as it allows for the diagnosis to be obtained without invasive histopathology.

文 献

1) WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic

Tumours. In : WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 5. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2021. 170-171.

- 2) 林田美江, 久保恵嗣, 瀬山邦明・ほか. リンパ脈管筋腫症 lymphangioleiomyomatosis (LAM) 診断基準. 日呼吸会誌 2008 ; 46 : 425-427.
- 3) 林田美江, 瀬山邦明, 井上義一・ほか. 特定疾患治療研究事業対象疾患 リンパ脈管筋腫症 (LAM) 認定基準の解説. 日呼吸会誌 2011 ; 49 : 67-74.
- 4) 林田美江, 瀬山邦明, 井上義一・ほか. 肺リンパ脈管筋腫症に関する全国疫学調査. 追跡調査および第2回目全国横断調査. 厚生労働省難治性疾患呼吸不全に関する調査研究. 平成19年度総括・分担研究報告書. 2008. 37-41.
- 5) 神月 梓, 森本優生, 津崎沙世子・ほか. EUS-FNA を契機に発見されたリンパ脈管筋腫症の1例. 日臨細胞会誌 2022 ; 61 : 348-352.
- 6) 榎本泰三, 山田行重, 吉村 淳・ほか. 嚢胞内 CA125, CA19-9 が高値を示した食道壁内気管支性嚢胞の1例. 日臨外会誌 1997 ; 58 : 115-120.
- 7) Matsuoka, Y., Endo, K., Kawamura, Y., et al. Normal bronchial mucus contains high levels of cancer-associated antigens, CA125, CA19-9, and carcinoembryonic antigen. Cancer 1990 ; 65 : 506-510.
- 8) 先山正二, 監崎孝一郎, 武久政嗣・ほか. 血中 CA19-9 および CA125 上昇を認めた肺葉内肺分画症の一例. 日呼外会誌 2000 ; 14 : 708-714.
- 9) Connie, C. G., Pacheco-Rodriguez, G., Steagall, W. K., et al. CA-125 in disease progression and treatment of lymphangioleiomyomatosis. Chest 2018 ; 153 : 339-348.
- 10) 足立秀喜, 橋本俊夫, 小宮山学・ほか. 乳糜胸で発症したリンパ脈管筋腫症の1例. 日呼吸会誌 2004 ; 42 : 80-83.
- 11) 井上政則, 中塚誠之, 曾我茂義・ほか. リンパ管造影とリンパ系 IVR. 日小児放線会誌 2021 ; 37 : 134-146.

短 報

卵巣 yolk sac tumor の腹水におけるメイギムザ染色での
脂肪顆粒様空胞澤田 麻優子¹⁾ 藤原 由梨¹⁾ 田中 竣¹⁾ 清水 武留¹⁾可知真菜実¹⁾ 岡 一雅²⁾兵庫県立西宮病院検査部¹⁾, 同 病理診断科²⁾

背景：卵巣 yolk sac tumor (YST) 由来の細胞が腹水に出現することはまれである。今回われわれはメイギムザ (MG) 染色で脂肪顆粒様空胞を認めたので報告する。

症例：40 歳代，女性。左卵巣腫瘍，腹水を指摘，当院婦人科へ紹介受診となった。画像検査で左卵巣の充実性腫瘍（卵巣癌ⅢC 期疑い）より審査腹腔鏡（大網部分切除術）を実施，術中腹水細胞診も提出された。大網検体の病理組織像と血清 α -fetoprotein 高値より卵巣 YST の確定診断となった。腹水細胞診の MG 染色で脂肪顆粒様空胞が細胞質や核に多数認められた。

結論：腹水細胞診の MG 染色で脂肪顆粒様空胞を観察した際に卵巣 YST を考える必要がある。

Key words : Yolk sac tumor, May-Giemsa staining, Cytology, Ascites, Lipid-like vacuoles

I. はじめに

卵黄嚢腫瘍 (yolk sac tumor, 以下 YST) は，内胚葉由来の種々の胎芽外成分 (卵黄嚢，尿膜) および胎芽組織 (腸管，肺，肝) への分化を示す悪性胚細胞腫瘍である。多くは 30 歳未満に好発し， α -fetoprotein (以下 AFP) を産生することで，血清 AFP 値の上昇が認められる。化学療法への感受性は高く，5 年生存率は I ~ II 期で 95% と予後は比較的良好である。それに対し，高齢者では，腺癌を基盤として発症することがあり，この場合の予後は不良とされている。

卵巣 YST はまれで，そのため腹水中の細胞像の報告も少ない。今回われわれは，中年女性に発症した卵巣 YST における腹水に出現した細胞の観察において，メイギムザ (May-Giemsa, 以下 MG) 染色にて，特徴的な所見を経験したので報告する。

II. 症 例

患 者：40 歳代，女性。

主 訴：腹部膨満，食事摂取不良。

現病歴：上記を主訴で，当院を受診となる。画像検査にて，左卵巣に 15×10 cm (径 15 cm 大) の充実性腫瘍が認められ，卵巣癌ⅢC 期の疑いより，審査腹腔鏡（大網部分切除術）が行われた。気腹開始前に淡血性腹水 5.4 l が除去され，細胞診に提出された。術中所見では，巨大左卵巣腫瘍 (径 15 cm 大)，播種病変 (膀胱子宮窩，横隔膜，左側腹部)，大網 (複数結節病変最大 3 cm 大) が認められた。大網の一部が組織診として提出された。大網部分切除検体の病理組織像では，淡明な細胞質を有する立方形ないし扁平な異型細胞の微小嚢胞・網状および腺管状の増生が認められた (Fig. 1 a, b)。Schiller-Duval body, hyaline globules

Lipid-like vacuoles on May-Giemsa staining of ascites from a patient with ovarian yolk sac tumor

Mayuko SAWADA¹⁾, C. T., J. S. C., Yuri FUJIWARA¹⁾, C. T., J. S. C., Shun TANAKA¹⁾, C. T., J. S. C., Takeru SHIMIZU¹⁾, C. T., J. S. C., Manami KACHI¹⁾, C. T., J. S. C., Kazumasa OKA²⁾, M. D.

¹⁾Department of Clinical Laboratory, ²⁾Department of Diagnostic Pathology, Hyogo Prefectural Nishinomiya Hospital

論文別刷請求先 〒 662-0918 兵庫県西宮市六湛寺町 13 の 9 兵庫県立西宮病院検査部 澤田麻優子

2024 年 9 月 18 日受付

2025 年 1 月 27 日受理

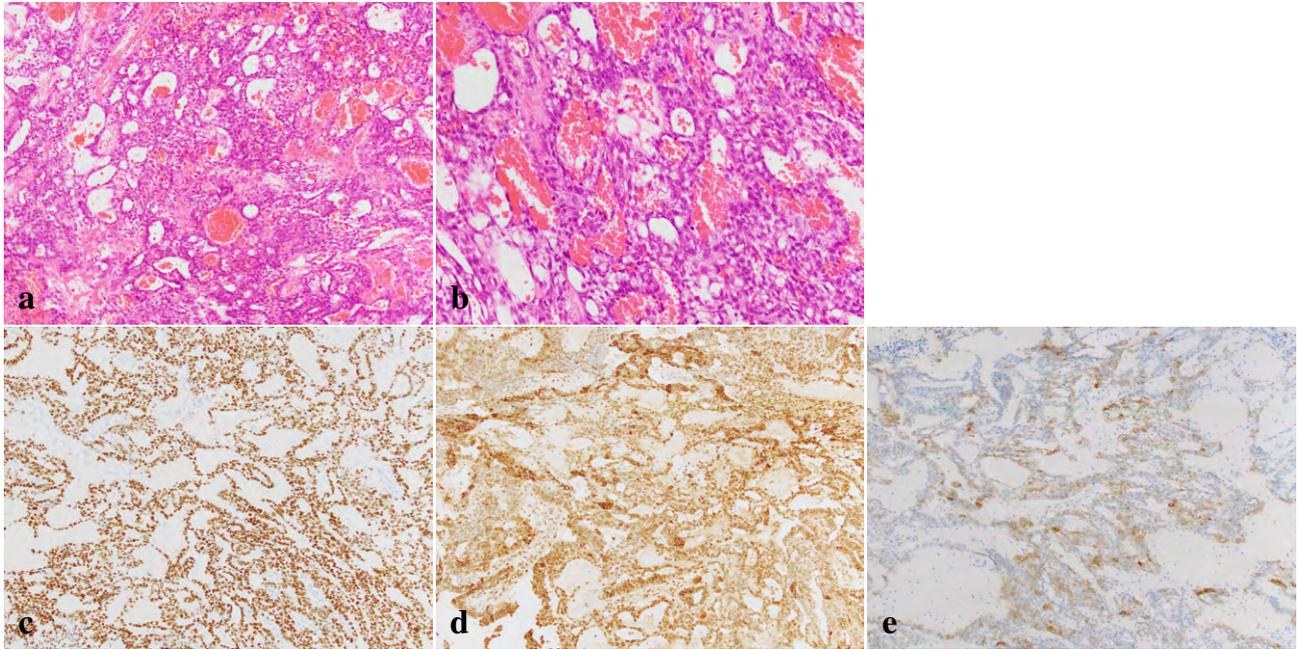


Fig. 1 Histological findings of the partial omentectomy specimen (a, b : hematoxylin and eosin staining, a, $\times 100$ and b, $\times 200$; c-e : immunohistochemical staining, $\times 100$, c : SALL4, d : AFP, e : glypican3).
a, b : Reticular proliferation of atypical cuboidal atypical cells with clear cytoplasm.
c-e : Positive staining.

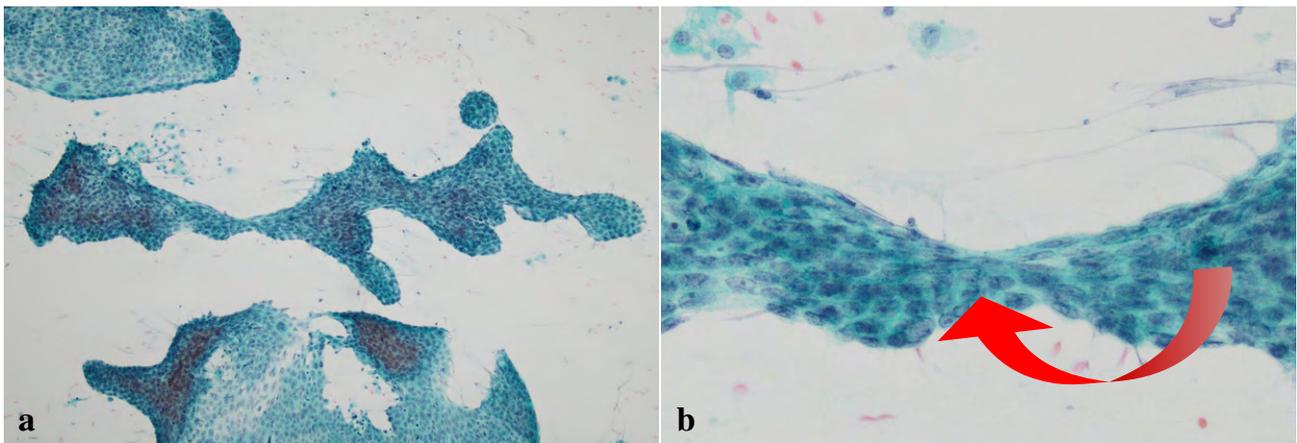


Fig. 2 "Balloon animal"-like cell clusters (a and b, Papanicolaou staining a, $\times 100$ and b, $\times 400$) "Balloon animal"-like cell cluster with twisting (b : Arrow : twisted part).

は観察できなかった。免疫組織化学染色にて、SALL4(+), AFP (+), glypican3 (+) より、YSTと診断された (Fig. 1 c-e)。腺癌の所見は確認できなかった。術後に測定された血清 AFP 値が5万台と高値であったことから、卵巣 YST の診断が確定された。BEP療法 (ブレオマイシン・エトポシド・シスプラチンの3剤による化学療法) が開始されたが、腫瘍崩壊症候群により、治療開始後、約1週間後に永眠された。

III. 腹水の細胞学的所見

パパニコロウ (Papanicolaou, 以下 Pap) 染色では、ボール状や形のいびつな集塊に紛れて、balloon animal 様のくびれを有する細胞集塊を多数確認できた (Fig. 2)。Hyaline globules, 鋭角の核異型は観察できなかった。MG 染色では、空胞が目立ち、低倍率でも容易に空胞が観察された (Fig. 3)。空胞は、細胞質のみならず、核にも認められた。

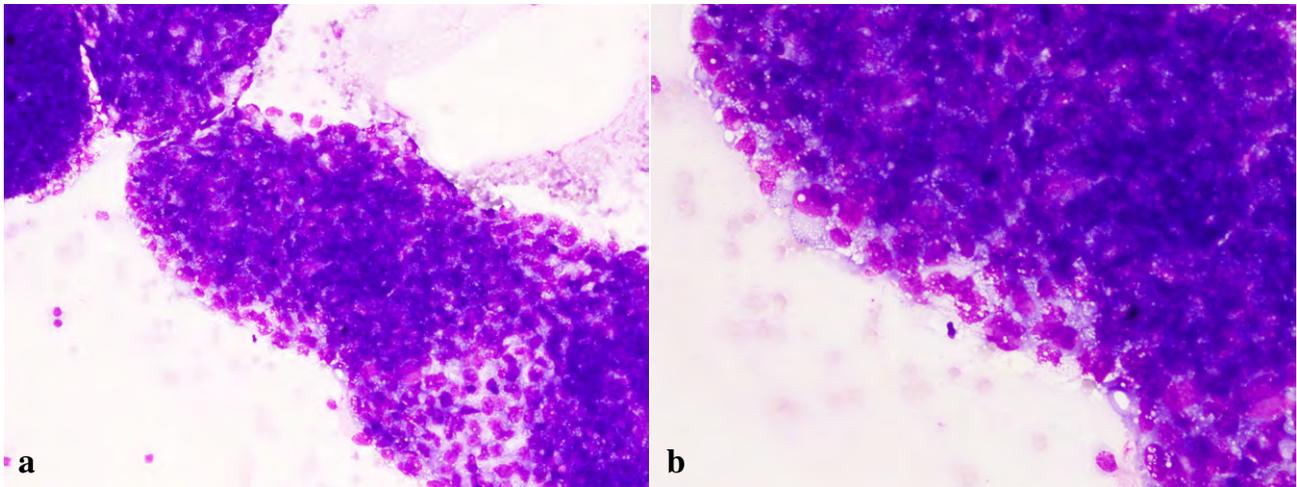


Fig. 3 Vacuolated cytoplasm (a : May-Giemsa (MG) staining, $\times 100$, b : MG staining, $\times 200$).

On MG staining, prominent vacuoles were observed. They were easily observed even under low magnification.

空胞は、形は円形/類円形で、大きさは微細/小型を主に、一部大型を示し、細胞全体、集塊全体に及ぶ程に多数認められた (Fig. 4b)。その性状は、辺縁境界が明瞭で、内部は淡明均一で、脂肪顆粒様であった。Pap 染色での空胞の認識は困難であったが、高倍率で詳細に観察することで確認することができた (Fig. 4a)。セルブロックの免疫染色では、SALL4, AFP, glypican3 の陽性を示し、YST として矛盾しない結果であった (提示なし)。

IV. 考 察

YST は胚細胞性悪性腫瘍で、網状、内胚葉洞様、腺管状、肝様など多彩な組織像をとり、病理診断が難しい疾患である。組織学的には、細胞内外の好酸性硝子小体 (eosinophilic hyaline globule) や、Schiller-Duval body の存在、免疫組織化学染色での SALL4, AFP, glypican-3 の陽性が診断の補助となるとされている。

卵巣 YST の細胞像に関しては、まれな疾患であることより、その細胞像の報告も少ない。一般的に捺印細胞診の Pap 染色での YST の細胞所見は、類円形や円柱状細胞で、細胞質はライトグリーンに淡染する空胞状胞体を有し、核は類円形や不整形でクロマチンの増量が著明で、大型核小体が 2~3 個認められるとされている¹⁾。Hyaline globules と考えられる緑灰色の無構造小体を細胞質内外に認めることも多い。大きく角張った核と豊富な空胞状細胞質が特徴的ともいわれている²⁾。組織学的に特徴的な Schiller-Duval body の像は、細胞診で出現することは少ない。穿刺吸引細胞診においては、異染性硝子基底膜様物質 (MG 染色ではピンク色, Pap 染色では緑色) と hyaline globules との組み

合わせが、特徴的であると報告されている³⁾。空胞に関しては、細胞質と核に空胞をもつ多形性細胞や、細胞質の細かい空胞化などの記載があり^{4~6)}、粘液背景と hyaline globules を伴う空胞化細胞がほかの胎児性腫瘍との鑑別になりえると報告されている⁴⁾。擦過細胞診でも、細胞質はライトグリーンに淡染し、泡沫状で小空胞が認められるとの報告もある⁷⁾。

体腔液の細胞診での卵巣 YST の報告は少なく、その特徴的な所見としては、低倍率で balloon animal 様の細胞集塊、高倍率で鋭角の核異型、hyaline globules と報告されている⁸⁾。Balloon animal 様の細胞集塊は、組織所見像の Schiller-Duval body の反映と考えられている。われわれの症例においても、低倍率で balloon animal 様の細胞集塊を容易に確認できた。高倍率で鋭角の核異型、hyaline globules は確認できなかった。今回われわれは、特徴的な空胞を細胞質や核に観察できた。空胞を認識するには、Pap 染色では高倍率で注意深く観察する必要があったのに対し、MG 染色では低倍率で容易に確認することができた。

今回の症例と腹水細胞診で出現したほかの卵巣癌の細胞所見を、空胞を主に比較検討した (Fig. 4)。特に明細胞癌は、Pap 染色でライトグリーンに好染する球状物質 (硝子小体 hyaline globule) と同様の物質を認めることがあるために、鑑別を要する疾患である。Pap 染色では、明細胞癌の細胞質にも大小不同の空胞やレース状の細胞質が観察でき、YST と類似していた。一方、MG 染色では、YST と明細胞癌との違いが認識できた。明細胞癌では、空胞は境界不明瞭で内部の染色性も不均一であるのに対し、YST では、空胞は辺縁境界が明瞭、かつ内部が淡明で、形は円形、大きさは微細顆粒状が主体で、脂肪顆粒様であった。空胞

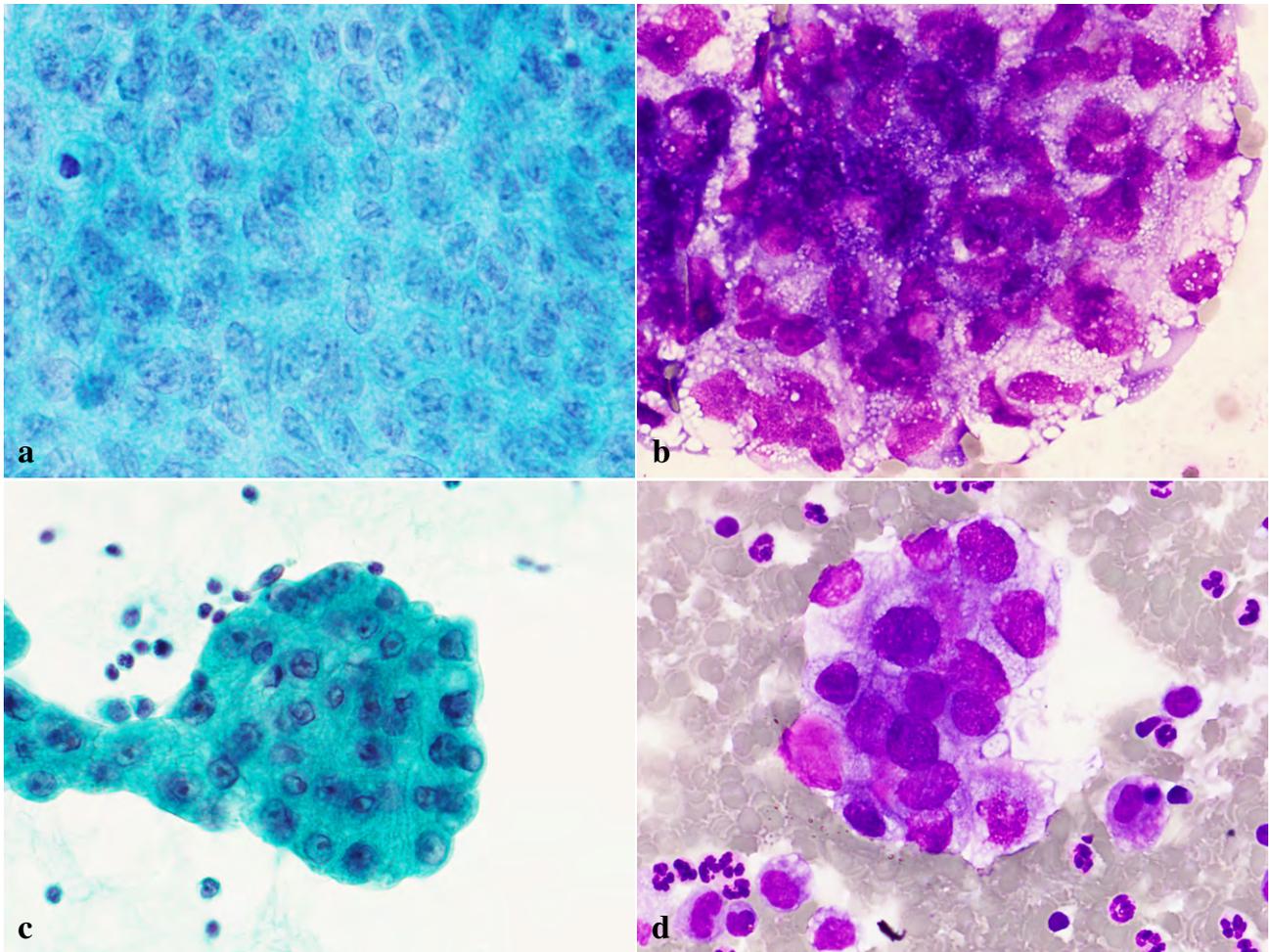


Fig. 4 Comparison of cytoplasmic findings (a, b : yolk sac tumors (YST) a : Papanicolaou (Pap) staining, $\times 400$, b : May-Giemsa (MG) staining, $\times 400$, c, d : clear cell carcinoma (CCC), c : Pap staining, $\times 400$, d : MG staining, $\times 400$).

In CCC and YST, vacuoles are observed upon Pap and MG staining. In CCC, the borders of the vacuoles are unclear, and their interiors are heterogeneous. In YST, the vacuoles are relatively difficult to identify by Pap staining, but they are easily detected by MG staining. Numerous vacuoles are found in the cytoplasm and nuclei of the cells. They are clear and sharp, round to near-round, with sizes ranging from small to large, and resembling fat granules.

の数も、YSTが多かった。

YSTの空胞の原因の同定は困難であるが、組織像にて脂肪に富む明るい細胞を認められること、今回の観察での性状や、Pap染色よりMG染色で明瞭なこと⁹⁾などから、脂肪由来が推測された。セルブロックでの免疫組織化学染色にて、空胞にAdipophilinの陽性像を確認した。Perilipin1は陰性であった(提示なし)。

V. 結 語

中年女性の卵巣YSTの症例の腹水細胞像を経験した。Balloon animal像とともに、MG染色で観察しやすい細胞質、核での脂肪顆粒様空胞は、体腔液での卵巣YSTに特徴的な像の一つで、診断の補助になると考えられた。

謝辞 著者らに、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)(2024年6月、大阪)において発表した。

本例の細胞像に関してご指導いただきました兵庫医科大学病院病理診断科・病理部 鳥居良貴技師、AdipophilinやPerilipin1の免疫組織化学染色を施行していただきました。大阪大学医学部病態病理学教室に深謝いたします。

Abstract

Background : Ovarian yolk sac tumors (YST) are rarely found diagnosed by ascitic fluid cytology. Herein, we report the findings of lipid-like vacuoles on May-Giemsa (MG) staining of cytology specimens of ascitic fluid.

Case : A woman in her 40s was diagnosed as having stage III C ovar-

ian cancer. Partial omentectomy and intraoperative cytology of the ascitic fluid were performed. Papanicolaou staining revealed balloon animal-like cell clusters. MG staining revealed distinct small, bumpy vacuoles resembling fat granules in the cytoplasm and nuclei of the cells.

Conclusion : When lipid-like vacuoles are observed in MG staining of ascites, ovarian YST should be suspected.

文 献

- 1) 伊藤耕造. Yolk sac tumor の細胞像. 日産婦会誌 1992 ; 44 : 552-558.
- 2) O'Brien, T. F., Moinuddin, S. M. Endodermal sinus tumor of the mediastinum. Cytologic diagnosis on a pleural effusion. Acta Cytol 1990 ; 34 : 257-260.
- 3) Gupta, R., Mathur, S. R., Arora, V. K., et al. Cytologic features of extragonadal germ cell tumors. A study of 88 cases with aspiration cytology. Cancer 2008 ; 114 : 504-511.
- 4) Chao, T. Y., Nieh, S., Huang, S. H., et al. Cytology of fine needle aspirates of primary extragonadal germ cell tumors. Acta Cytol 1997 ; 41 : 497-503.
- 5) Akhtar, M., Ali, M. A., Sackey, K., et al. Fine-needle aspiration biopsy diagnosis of endodermal sinus tumor : histologic and ultrastructural correlations. Diagn Cytopathol 1990 ; 6 : 184-192.
- 6) Kataria, S. P., Misra, K., Singh G., et al. Cytological findings of an extragonadal yolk sac tumor presenting at an unusual site. J Cytol 2015 ; 32 : 62-64.
- 7) 笹生俊一, 浅沼美貴子, 井筒俊彦・ほか. 乳児膈の卵黄囊腫瘍 (内胚葉洞腫瘍) の 1 例. 日臨細胞会誌 1992 ; 31 : 1033-1036.
- 8) 土居美枝子, 清水禎彦, 三橋智子・ほか. 腹水中に出現した卵巣 yolk sac tumor の細胞像の検討. 日臨細胞会誌 2012 ; 51 : 137-142.
- 9) 佐々木健司, 中嶋愛海, 羽原幸輝・ほか. 左上頸部の皮下に発生した異型脂肪腫様腫瘍の穿刺吸引細胞診断に Giemsa 染色が有用であった 1 例. 日臨細胞会誌 2023 ; 62 : 116-121.

顎下腺原発嚢胞腺癌の1例

谷 祥代¹⁾ 河田 晶子¹⁾ 野口裕太郎¹⁾ 手島 咲江¹⁾
磯野 彩¹⁾ 山元 英崇²⁾

岡山済生会総合病院中央検査科¹⁾, 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病理学 (腫瘍病理)²⁾

背景: 嚢胞腺癌は嚢胞形成と乳頭状増殖を特徴とするまれな唾液腺悪性上皮性腫瘍である。今回、顎下腺原発嚢胞腺癌の症例を経験したので報告する。

症例: 60歳代, 男性。2年前に右顎下部の腫脹を自覚。近医にて嚢胞性病変経過観察中であったが、緩やかに増大傾向を示すため当院紹介受診となった。穿刺吸引細胞診検査にて腺癌が疑われ、右顎下腺摘出術にて嚢胞腺癌と診断した。細胞診では不規則重積性を示す乳頭状上皮集塊が散在性に出現していた。細胞質はレース状で一部空胞を有しており、核は偏在し、不整形で核小体腫大を認めた。

結論: 唾液腺嚢胞性病変において腺癌を疑う所見が得られた際には嚢胞腺癌も鑑別疾患に挙げるのが重要である。

Key words : Submandibular gland, Fine needle aspiration cytology, Cystadenocarcinoma, Case report

I. はじめに

嚢胞腺癌は嚢胞形成と乳頭状増殖を特徴とするまれな唾液腺悪性上皮性腫瘍である¹⁾。他の唾液腺腫瘍の特徴的な組織像を呈さず除外診断名として使われてきたため、唾液腺腫瘍 WHO 分類第4版から腺癌 not otherwise specified (NOS) に包含され²⁾、最新の WHO 分類第5版では唾液腺癌 NOS に名称変更された³⁾。50歳代以上の耳下腺に好発し¹⁾、低悪性度腫瘍に分類されている。今回、当院で顎下腺原発嚢胞腺癌の症例を経験したので報告する。

Primary cystadenocarcinoma of the submandibular gland—A case report—

Sachiyo TANI¹⁾, C. T., J. S. C., Akiko KAWATA¹⁾, C. T., I. A. C., Yutarou NOGUCHI¹⁾, C. T., J. S. C., Sakie TESHIMA¹⁾, C. T., J. S. C., Aya ISONO¹⁾, C. T., J. S. C., Hidetaka YAMAMOTO²⁾, M. D.

¹⁾Department of Central Laboratory, Okayama Saiseikai General Hospital

²⁾Department of Pathology and Oncology, Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama University

論文別刷請求先 〒700-8511 岡山市北区国体町2の25 岡山済生会総合病院中央検査科 谷 祥代

2024年10月28日受付

2025年1月15日受理

II. 症 例

患者: 60歳代, 男性。

主 訴: 右顎下部腫脹。

既往歴: 高血圧症, 脂質異常症, 肝障害。

現病歴: 2年前に右顎下部の腫脹を自覚。近医にて嚢胞性病変経過観察中であったが、緩やかに増大傾向を示すため精査目的で当院耳鼻科紹介受診となった。MRI 検査では46×35×24 mm 大の嚢胞性腫瘍を認めた。側頸嚢胞を疑い、排液目的で穿刺吸引細胞診検査を行った。細胞診所見より腺癌を疑い、右顎下腺摘出術を施行した。

III. 細胞診所見

壊死性背景に、乳頭状構造を呈し不規則重積性を示す上皮集塊が散在性に出現していた (Fig. 1)。細胞質はレース状で、一部空胞を有しているものもみられた。核は偏在し、核形不整と核クロマチンの増量、核小体腫大を認めた (Fig. 2)。異型上皮集塊に筋上皮細胞の混在や付着はみられなかった。以上の所見より悪性の疑いと判定し、腺癌を疑った (ミラノシステムでは「悪性の疑い」に相当)。

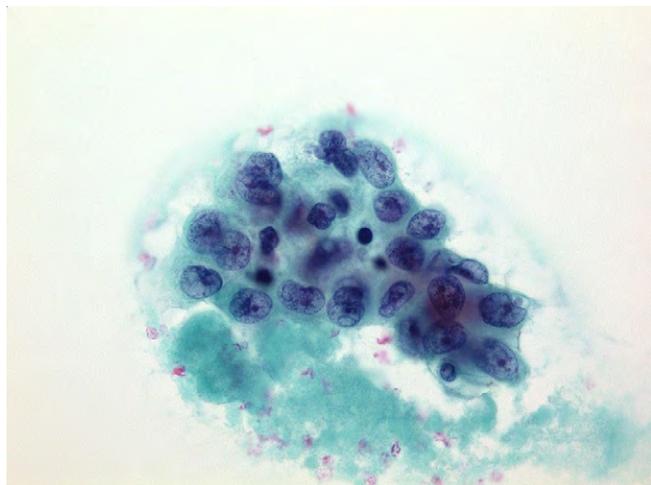


Fig. 1 Cytological findings (Papanicolaou staining, $\times 40$). Tumor cell aggregates forming papillary patterns in a necrotic background.

IV. 病理組織学的所見

摘出材料では、顎下腺内から腺外へ突出するように発育する 55×35 mm の腫瘍を認めた (Fig. 3). 病巣の大部分は好酸性分泌物をいれた大小の管腔からなる多房性の腫瘍で、圧排性に広がっていた。嚢胞内腔面には核異型や大小不同のある上皮細胞が不規則な乳頭状を呈して増殖しており、顎下腺実質内や嚢胞間間質への浸潤が認められた (Fig. 4). 嚢胞の全周において筋上皮細胞の縁取りは観察されなかった。以上の所見より腺癌 NOS (嚢胞腺癌) と診断した。脈管侵襲やリンパ節転移は認めなかった。術後放射線照射 50 Gy. を施行し、2 年経過した現在再発を認めていない。

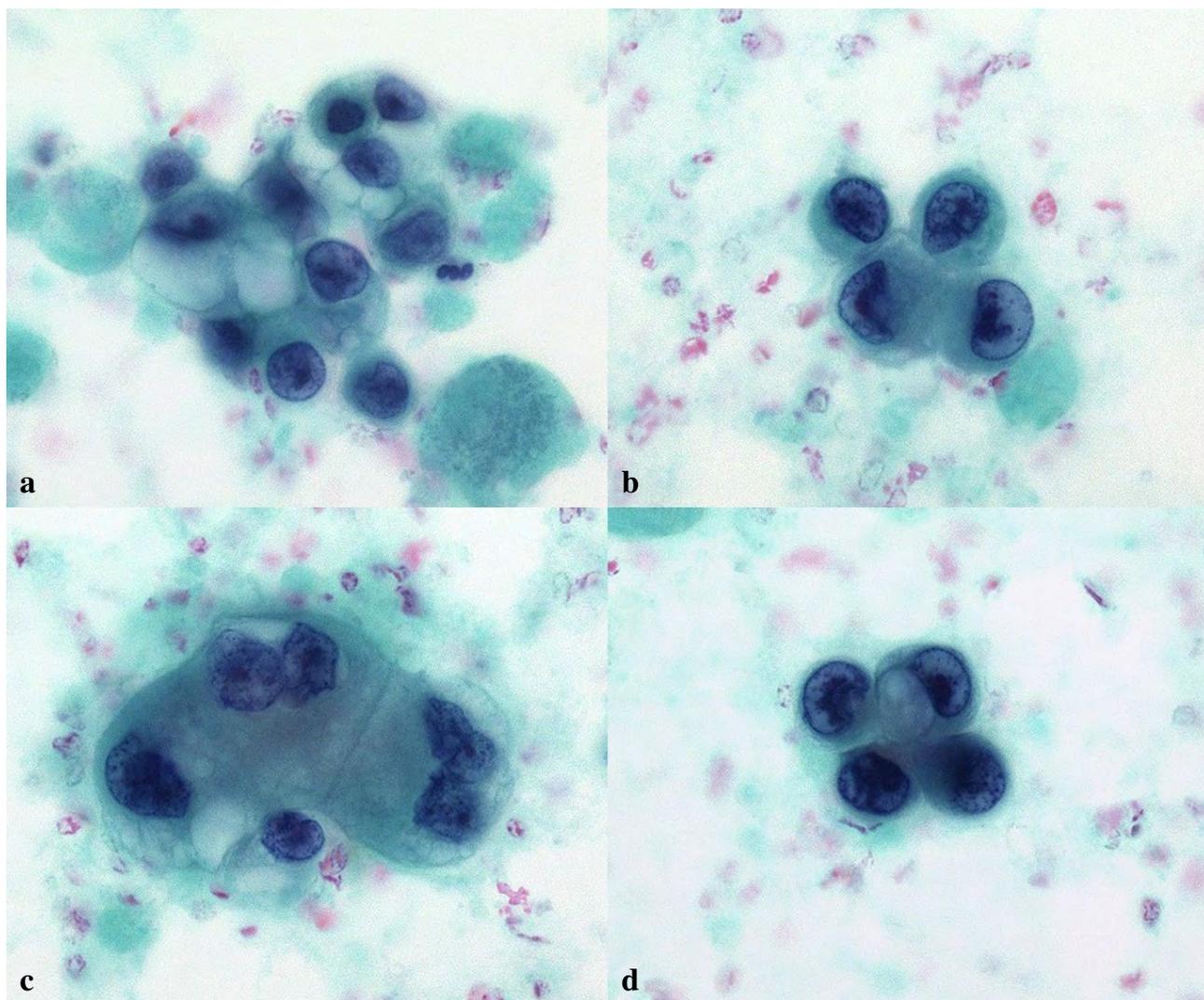


Fig. 2 Cytological findings (a-d : Papanicolaou staining, $\times 40$). The cytoplasm is lace-like and contains unevenly distributed, irregularly shaped nuclei. The chromatin is hyperchromatic and finely granular, and the nucleoli are distinct.

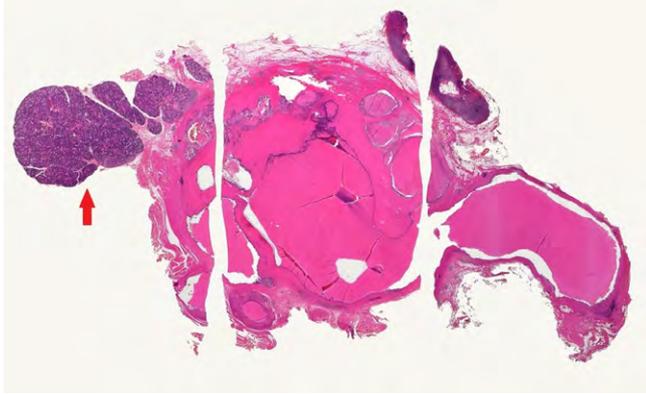


Fig. 3 Gross examination (Hematoxylin-Eosin staining, loupe) showed a multicystic tumor, 55 mm × 33 mm in size, protruding from the submandibular gland (arrow). The multilocular cysts are filled with eosinophilic fluid.

V. 考 察

改めて細胞診標本を検討すると、嚢胞の被膜を裏打ちし乳頭状増殖を示す腺癌細胞が嚢胞内溶液に出現していたと考えられる。本例の細胞所見より頸部における嚢胞性病変の鑑別疾患を考えると、①側頸嚢胞悪性転化、②ワルチン腫瘍の嚢胞性変化、③低悪性度粘表皮癌、④分泌癌、⑤導管内癌、⑥唾液腺嚢胞腺腫の浸潤癌合併が挙げられる。まず臨床所見より側頸嚢胞の悪性転化を考えるが、側頸嚢胞が悪性転化した際の組織型は扁平上皮癌であり、本例でみられた細胞は腺癌を疑う細胞であったため鑑別可能であった。次にワルチン腫瘍の嚢胞性変化を考えるが、本例は発生部位が顎下腺であり、好酸性細胞やリンパ球浸潤を認めない点で鑑別可能であった。粘表皮癌は粘液を含有する杯細胞、中間細胞、扁平上皮様細胞がさまざまな割合で出現し⁴⁾、低悪性度の症例では乳頭状構造や壊死性背景は認めない。これらの所見は、本例の細胞所見に合致せず粘表皮癌は否定的であった。分泌癌は異型の目立たない卵円形核と淡好酸性で空胞状の細胞質をもつ細胞からなり⁵⁾、ヘモジデリン含有細胞の出現が特徴的である。本例ではヘモジデリン含有細胞はみられなかったが、細胞質の空胞状など共通する細胞所見もみられ、細胞診検査のみで分泌癌との鑑別を行うことは困難であった。導管内癌も嚢胞性増殖を示すため本組織型と鑑別を要する場合があり、組織学的に腫瘍周囲の筋上皮細胞の縁取りを確認することが重要である。Viswanathan らの報告⁶⁾では、導管内癌の穿刺吸引細胞診 fine needle aspiration (FNA) 材料中にまれに細胞質空胞をもつ症例が存在するといわれている。また、腫瘍細胞と筋上皮細胞の二相性パターンを示すものが一般的である

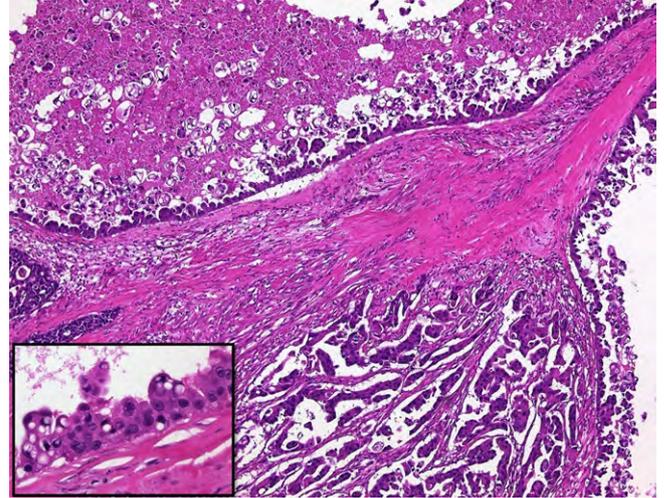


Fig. 4 Microscopic findings (Hematoxylin-Eosin staining, ×10). The inner surface of the cystic lesion shows atypical epithelial cell proliferation and papillary changes. The lumen is filled with cell debris. The inset (Hematoxylin-Eosin staining, ×40) shows variable-sized nuclei in the aggregated tumor cells.

が、筋上皮細胞が目立たない症例も存在し、二相性パターンが存在する場合は診断を裏付けるものとなるが、存在しないことが必ずしも導管内癌の診断を妨げるわけではないと報告されている。さらに、低異型度症例では壊死性背景を示すものはまれであるなど、本例の細胞所見は典型例とは異なるが、細胞診検査のみで導管内癌との鑑別を行うことは困難であったと考える。唾液腺嚢胞腺腫では基本的に異型が乏しい細胞が観察される。まれに浸潤癌の合併が報告されている³⁾が、本例では良性成分を示唆する所見はみられず、嚢胞腺腫の浸潤癌合併は否定的であった。以上より本例は「腺癌の疑い」と診断し、分泌癌や導管内癌、嚢胞腺腫など低悪性度の病変が想定されることを報告すべき症例であったと考える。

唾液腺分泌癌では *ETV6-NTRK3* 融合遺伝子が高率に検出されると報告されている⁷⁾が、本例はパラフィン組織を用いた RT-PCR の結果 *ETV6-NTRK3* 融合遺伝子は検出されなかった。また、*NTRK* 融合遺伝子を検出するための有用な抗体であると報告されている pan-Trk 免疫染色⁸⁾も陰性であり、分泌癌は否定的な結果であった。なお、本例のような嚢胞性増殖が主体の腺癌 NOS (唾液腺癌 NOS) の遺伝子異常の詳細はわかっていない。

唾液腺腫瘍では多くの組織型が類似する像を呈するため、FNA で組織型の推定が困難な症例も多い⁹⁾。しかし、唾液腺病名にとらわれず、顔面神経温存などの術式や治療法決定の際に重要な情報である良悪性や悪性度等を可能な範囲で明確に伝えることが重要である。

VI. 結 語

細胞診を契機に摘出され病理学的に診断された顎下腺原発嚢胞腺癌を経験した。嚢胞腺癌は唾液腺腫瘍の中でも比較的まれな腫瘍であるが、嚢胞性病変において腺癌を疑う所見が得られた際には嚢胞腺癌も鑑別疾患に挙げる事が重要である。

筆者らに、開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

A man in his 60s presented with a slow-growing cystic mass in the right submandibular gland. Cytological examination of the fluid aspirated from the cyst revealed scattered papillary cell clusters. The cytoplasm was lacy and partially vacuolated, and contained irregularly shaped, unevenly distributed nuclei with prominent nucleoli. A possible diagnosis of adenocarcinoma was made and the tumor was resected. Histological analysis confirmed the diagnosis of submandibular gland cystadenocarcinoma, which can be cytologically differentiated from lateral cervical cyst, Warthin's tumor, mucoepidermoid carcinoma, and cystadenoma of the salivary gland, but is difficult to differentiate from secretory carcinoma and intraductal carcinoma.

文 献

1) Foss, R. D., Ellis, G. L., Auclair, P. L. Salivary gland cystadeno-

carcinomas : A clinicopathologic study of 57 cases. *Am J Surg Pathol* 1996 ; 20 : 1440-1447.

- 2) El-Naggar, A. K., Chan, J. K. C., Grandis, J. R. et al, eds. WHO Classification of Head and Neck Tumours, 4th ed. IARC, Lyon, 2017.
- 3) WHO Classification of Tumours Editorial Board, eds. WHO Classification of Tumours, Head and Neck Tumours, 5th ed. IARC, Lyon, 2024.
- 4) 山元英崇. 第 4 章 頭頸部 (口腔・唾液腺など) 18 粘表皮癌. *病理と臨* 2023 ; 41 (臨時増刊) : 57.
- 5) 中黒匡人. 第 4 章 頭頸部 (口腔・唾液腺など) 17 分泌癌. *病理と臨* 2023 ; 41 (臨時増刊) : 56.
- 6) Viswanathan. K., Sadow. P. M., Maleki. Z., et al. Cytomorphologic features of intraductal salivary gland carcinoma : A multi-institutional study of 13 FNA cases with histologic, molecular, and clinical correlations. *Cancer Cytopathol* 2021 : 129 : 928-946.
- 7) Skálová, A., Vanecek, T., Sima, R., et al. Mammary analogue secretory carcinoma of salivary glands, containing the ETV6-NTRK3 fusion gene : a hitherto undescribed salivary gland tumor entity. *Am J Surg Pathol* 2010 ; 34 : 599-608.
- 8) Hechtman, J. F., Benayed, R., Hyman, D. M., et al. Pan-Trk Immunohistochemistry Is an Efficient and Reliable Screen for the Detection of NTRK Fusions. *Am J Surg Pathol* 2017 ; 11 : 1547-1551.
- 9) 中黒匡人, 長尾俊孝. 治療方針を変える病理所見 診療ガイドラインと治療戦略. *病理と臨* 2021 ; 39 : 26-31.

公益社団法人日本臨床細胞学会雑誌投稿規定

1. 投稿資格

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

2. 掲載論文

- 1) 論文の種別は総説、原著、調査報告、症例報告、特集、短報、編集者への手紙 (Letter to the Editor)、読者の声である。(依頼原稿については後述)
- 2) 投稿論文は臨床細胞学の進歩に寄与しうるもので、他誌に発表されていないものに限る (10 章にて詳述)。
- 3) 論文作成に際しては、プライバシー保護の観点も含め、ヘルシンキ宣言 (ヒトにおける biomedical 研究に携わる医師のための勧告) ならびに「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省、経済産業省 (令和 3 年 3 月 23 日, 令和 4 年 3 月 10 日一部改正, 令和 5 年 3 月 27 日一部改正)<https://www.mhlw.go.jp/content/001077424.pdf>)が遵守されていること。
※これらの指針は、学会誌各年 1 号に記載。
通常の診療以外の目的を有する場合は「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」の規定する「研究」に該当することから、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に基づき執筆者の属する施設での倫理委員会の承認番号を本文中に明記すること(承認番号: XXX などと記載)。9 例までのケース・シリーズの記述的研究は、原則として症例報告と同様に扱う。ただし、対象群と比較研究や通常の診療行為を超えるもの等は「研究」の範疇に含まれる。報告の内容によっては、対象患者の同意を得るもしくは倫理委員会の承認を受けてアウトの機会を提供するなどの対応が必要となる。
- 4) 論文の著作権は本学会に帰属し、著者は当学会による電子公開を承諾するものとする。セルフ・アーカイブ(自身のホームページ、所属機関のリポジトリなど)においては表題、所属、著者名、内容要旨の公開は学会誌の発行の後に認められる。
- 5) 論文投稿に際し、著者全員の利益相反自己申告書(様式 2)を添付すること。なお、書式は <http://www.jssc.or.jp/coi/> からダウンロードして用い、署名欄には自署する。こ

の様式 2 に記載した利益相反の内容は論文末尾、文献の直前の場所に記される。規定された利益相反状態がない場合は、同部分に、「筆者らに、開示すべき利益相反状態はありません。」などの文言を入れる。

3. 投稿形式

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

4. 執筆要項

- 1) 文章と文体
 - (1) 用語は和文または英文とする。
 - (2) 平仮名、常用漢字、現代仮名づかいを用いる。ただし、固有名詞や一般に用いられている学術用語はその限りではない。
 - (3) 度量衡単位は cm, mm, μm , cm^2 , ml, l, g, mg など CGS 単位を用いる。
 - (4) 外国人名、適当な和名のない薬品名、器具及び機械名、または疾患名、学術的表現、科学用語については原語を用いる。大文字は固有名詞及びドイツ語の名詞の頭文字に限る。英文での投稿原稿の場合も和文の場合に準ずる。
 - (5) 医学用語は日本臨床細胞学会編集の「細胞診用語解説集」(<http://jssc.or.jp/wp-content/uploads/2015/05/kaisetsu.pdf>) に準拠すること。また、その略語を用いても良いが、はじめに完全な用語を書き、以下に略語を用いることを明らかにする。
- 2) 原稿の書き方
本誌電子投稿サイトの指示に従う (<https://www.editorialmanager.com/jjssc/>)。
- 3) 電子ファイル
以下の電子ファイル形式を推奨する。
表題ページ、本文、図、表の説明 (Figure legend)、参考文献: Word, RTF, TXT
図: TIFF, JPEG, PDF
表: Excel
なお、図 (写真を含む) の解像度は、雑誌掲載サイズで 300dpi 以上が目安である。
- 4) 総説・原著・調査報告・症例報告・短報論文の様式

(1) 構成

タイトルページ, 内容要旨, 索引用語 (key words), 本文, 利益相反状態の記載 (様式2の内容は論文末尾に添付する), 英文要旨, 文献, 図及び表の説明, 図, 表の順とする. 原稿には通し頁番号をふる. タイトルページ (1枚目) には, 当該論文における修正稿回数 (初回, 修正1など), 論文の種別 (原著, 症例報告, 短報など), 和文の表題 (50字以内), 著者名, 所属のほかに論文別刷請求先, 著作権の移譲と早期公開に対する同意を明記する.

2枚目には内容要旨, 索引用語を記載する. 本文は内容要旨とは別に始める.

(2) 著者

著者名は直接研究に携わった者のみに限定する. 著者数は以下のとおりとし, それ以外の関係者は本文末に謝辞として表記されたい.

原著: 12名以内

調査報告: 10名以内

症例報告: 10名以内

短報: 6名以内

編集者への手紙: 6名以内

総説: 1名を原則とする

(3) 内容要旨

編集者への手紙を除いて500字以内 (短報は300字以内) にまとめ, 以下のような小見出しをつける.

原著と調査報告: 目的, 方法, 成績, 結論

症例報告: 背景, 症例, 結論

短報: 原著または症例報告に準ずる

総説と特集: 論文の内容に応じて適宜設定

(4) 索引用語

論文の内容を暗示する英語の単語 (Key words) を5語以内で表示する. 原則として, 第1語は対象, 第2語は方法, 第3語以下は内容を暗示する単語とする.

key words 例:

胆嚢穿刺吸引細胞診—胆嚢癌4例の細胞像と組織像—

Gallbladder, Aspiration, Cancer, Morphology

肝細胞癌についての1考察

Hepatocellular carcinoma, Morphology, Review

喀痰中に卵巣明細胞腺癌細胞が見出されたまれな1例

Clear cell adenocarcinoma, Cytology, Sputum,

Metastasis, Case report

(5) 本文及び枚数制限

a. 原著・総説・調査報告

本文, 文献を含め10,000字以内 (おおむねA4判20頁程度) とする.

表は, 10枚以内とする.

図 (写真を含む) の枚数に制限はないが, 必要最小限の枚数とする.

b. 症例報告

本文, 文献を含め6,000字以内 (おおむねA4判12頁程度) とする.

表は, 5枚以内とする.

図 (写真を含む) に制限はないが, 必要最小限の枚数とする.

c. 短報

文字数を3000字以内とする.

図は4枚以内, 表は計1枚までとする.

d. 編集者への手紙

本誌に掲載された論文に関する手紙形式の短い論文 (追加検討, 著者への質問, 論文に関連する問題提起など) を, 編集者への手紙の形で受け付ける. 見出し等の形式は定めない. 図は2枚以内, 引用文献は6編以内, 著者は6名以内, 要旨は不要, 刷り上がりは概ね2ページ以内とする.

(6) 英文要旨

本文とは別紙に, 表題の英訳及びローマ字つづりの著者名, 所属の英文名, 及び要旨内容を記す.

著者名のあとに, 以下の略号を用いてそれぞれの称号あるいは資格を付記する.

医師: M.D., M.D., M.I.A.C. あるいはM.D., F.I.A.C.

歯科医師: D. D. S. とし, それ以外の称号あるいは資格は医師と同様に付記する.

臨床検査技師: M. T., C. T., J. S. C., C. T., I. A. C., C. T., C. M. I. A. C., C. T., C. F. I. A. C. などを記載する.

要旨内容は英語で250語以内 (ただし表題, 著者名, 所属名は除く) とし, 以下のような小見出しをつけてまとめる.

原著と調査報告: Objective, Study Design, Results, Conclusion

症例報告: Background, Case (またはCases), Conclusion

総説: 論文の内容に応じて適宜設定

短報: 小見出しをつけずに100語以内にまとめる

(7) 文献

a. 主要のものに限る.

原著・特集・調査報告: 30編以内

症例報告: 15編以内

短報：10編以内

編集者への手紙：6編以内

総説：特に編数の制限を定めない

- b. 引用順に並べ、本文中に肩付き番号を付す。
- c. 文献表記はバンクーバー・スタイルとし、誌名略記について和文文献は医学中央雑誌刊行会、英文文献は Index Medicus に準ずる。参考として以下に例を記載する。

【雑誌の場合】

著者名（和名はフルネームで、欧文名は姓のみをフルスペル、その他はイニシャルのみで3名まで表記し、3名をこえる場合はその後を“・ほか”，“et al”と略記する）。表題（フルタイトルを記載）。雑誌名 発行年（西暦）；巻：頁-頁。（電子版のみ公開の時点及び doi のみの文献では、doi でも良い）

【単行本の場合】

著者名、表題、出版社名、出版社所在都市名、発行年（西暦）。

なお、引用が単行本の一部である場合には表題の次に編者名、単行本の表題を記し、出版社名、出版社所在都市名、発行年、頁-頁。

(8) 図（写真を含む）・表

- a. 図、表及びそれらの説明（legend）に用いる文字は英文で作成する。図、表は Fig.1, Table 1 などのようにそれぞれの番号をつけ、簡単な英文のタイトルと説明を付記する。
- b. 本文中には図、表の挿入すべき位置を明示する。
- c. 顕微鏡写真には倍率を付する。顕微鏡写真（細胞像、組織像）の倍率は撮影時の対物レンズ倍率を用いるが、写真へのスケールの挿入が好ましい。顕微鏡写真については撮影時の倍率を表示するか、または写真にスケールを入れる。
- d. 他者の著作物の図表を論文中で使用する場合は、著作権者より投稿論文を電子公開することを含めた許諾が必要で、これを証明する書類を添付する。

5) 特集論文の様式

一つのテーマのもとに数編の論文（原著ないし総説）から構成される。特集企画者は、特集全体の表題（和文及び英文）及び特集の趣旨（前書きに相当）を1,200字以内にまとめる。原稿の体裁は原著・総説に準じる。

6) 読者の声

以上の学術論文に該当しないもので、本誌掲載論文に関する意見、本学会の運営や活動に関する意見、臨床細

胞学に関する意見を掲載する。ただし、他に発表されていないものに限る。投稿は以下の所定の書式・手順による。

(1) 表題は和文50字以内とする。表題に相当する英文も添える。改行して本文を記述する。

末尾に著者名（資格も付記）、所属施設名、同住所の和文及び英文を各々別行に記す。著者は1名を原則とする。文献は文末に含めることができるが、表・写真・図を用いることはできない。これらの全てを1,000字以内（A4判2頁以内）にまとめる。

(2) 掲載の可否は編集委員会にて決定する。なお、投稿内容に関連して当事者ないし第三者の意見の併載が必要であると本委員会が認めた場合には、本委員会より該当者に執筆を依頼し、併列して編集することがある。

7) 英文投稿の場合

A4判縦にダブルスペースで和文論文について記載した各種論文の分量（おおむねのページ数）を目安とする。和文要旨を付し、図・表その他は和文の場合に準ずる。

8) 英文校正証明書

投稿時、著者は和文論文の英語部分、英文論文の全文について英文校正を終了し、校正証明書の添付を要す。

5. 別 刷

別刷を希望するときは、校正時に部数を明記して申し込む。

6. 論文の審査

投稿論文は編集委員会での審査により採否を決定し、その結果を筆頭著者に通知する。審査にあたっては査読制をとる。原稿の組体裁、割付は編集委員会に一任する。

7. 校 正

著者校正は原則として初校において行う。出版社から送付された校正は、必ず3日以内に返送する。校正担当者が筆頭著者以外の時は、校正の責任者と送り先を投稿時に明記する。校正では間違いを訂正する程度とし、原稿にない加筆や訂正は行えない。

8. 掲 載 料

出来上がり4頁までを無料とし、超過頁の掲載料は著者負担とする。白黒写真製版代及びカラー写真、邦文論文の英文校正料は学会負担とし、別刷代については半額免除とする。英文論文の場合は、英文校正料は学会負担とし、図版費を含めて掲載料を免除し、別刷代の半額を免除する。

9. 依 頼 原 稿

依頼原稿は、総説または原著の形式とし、査読を必要と

せず、著者校正を行う。依頼原稿の著者は、日本臨床細胞学会会員に限らない。図・表に関しては、和文での作成を許容する。また掲載料に関しては全額免除とする。依頼原稿の形式は、原則として自由であるが、おおよそ総説または原著の形式とし、編集の観点から編集委員会が形式の変更を執筆者に依頼する場合がある。

10. 二重投稿の取り扱いについて

二重投稿の定義に関しては、日本臨床細胞学会としては International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)¹⁾が提唱する基準を参考にし、査読の時点で違反が認められた場合、本誌への採用を行わない。また、既に掲載された論文が二重投稿であることが判明した場合は、その旨の警告を本誌及びホームページに掲載し公開する。具体的には、以下の場合を二重投稿と判断する。

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

なお、投稿者は以下の事項に留意する。

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

参考文献

1. International Committee of Medical Journal Edi-

tors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Overlapping Publications. <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf> (accessed on May 8, 2020)

11. 本規定の改定

投稿規定の改訂は、編集委員会にて決定し、本学会理事会の承認を得る。

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

添付1 Acta Cytologica への投稿について

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

添付2 以下の2項目は毎年の1号に掲載する。

- ・ヘルシンキ宣言
- ・人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 URL (<https://www.mhlw.go.jp/content/001077424.pdf>)

1962年本誌発刊
 2003年 7月30日日本規定制定
 2004年 12月28日全部改正
 2008年 7月31日全部改正
 2020年 11月21日一部改定

NOTICE TO CONTRIBUTORS

1. Authorial responsibility :

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

2. Categories of articles :

- 1) The categories of articles which can be submitted in this journal are *review articles*, *original articles*, *investigation reports*, *case reports*, *special articles*, *brief notes*, *letter to the editor*, and *reader's voices* (*requested articles* will be mentioned later).
- 2) The submitted articles should contribute to the advancement of clinical cytology and must be submitted exclusively to this journal.
- 3) Authors must observe the Declaration of Helsinki (recommendations for physicians conducting biomedical studies in humans) and the Ethical Guidelines for Medical and Biological Research Involving Human Subjects (Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Ministry of Health, Labour and Welfare, Ministry of Economy, Trade and Industry, Only Japanese text available), including privacy protection.
 - * These guidelines appear in the first issue in every year of this journal.
- 4) Copyright for articles published in this journal will be transferred to the Japanese Society of Clinical Cytology, and the authors must agree that the articles will be published electronically by the Society. The authors are permitted to post the title, affiliations, authors' names and the abstract of their article on a personal website or an institutional repository, after publication.
- 5) All authors will be required to complete a conflict of interest disclosure form as a part of the initial manuscript submission process. The form should be downloaded from <http://www.jscc.or.jp/coi/> and should be signed by each author. The corresponding author is responsible for obtaining completed forms from all authors of the manuscript. The form can be downloaded from <http://www.jscc.or.jp/coi/>. The statement has to be listed at the end of the text.

3. Submission style :

- 1) Manuscripts should be submitted electronically.
- 2) For initial submission, please access the site below. (<https://www.editorialmanager.com/jjscc/>)

4. Instructions for manuscripts :

1) Text and writing style

- (1) Manuscript is to be written in Japanese or English.
- (2) Manuscript written in English doesn't need a Japanese abstract.
- (3) Weights and measures are expressed in CGS units (cm, mm, μm , cm^2 , ml, l, g, mg, etc.).
- (4) Names of non-Japanese individuals, drugs, instruments / machines, or diseases that have no proper Japanese terms, academic expressions and scientific terms are to be written in the original language. Capital letters should be used only for proper nouns and the first letter of German nouns. English manuscripts should be prepared essentially in the same manner as Japanese manuscripts.
- (5) Medical terms should be in accordance with the "Saibou-shinn yougo kaisetsu-syu (Handbook of cytological terminology)" edited by the Japanese Society of Clinical Cytology. Abbreviations of medical terms may be used, but the terms should be spelled out in full at their first occurrence in the text and the use of abbreviations is to be mentioned.

2) Manuscript preparation

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

3) Electronic files

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

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

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

- (1) Manuscript format

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

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

(2) Authors

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

Original articles : no more than 12

Investigation reports : no more than 10

Case reports : no more than 10

Brief notes : no more than 6

Letter to the Editor : no more than 6

Review articles : just one author, as a general rule

(3) Abstract

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

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

Case reports : Background, Case (s), Conclusion

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

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

(4) Key words

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

beyond, the content.

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

Examples of Key words :

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

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

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

(5) Text and page limitations

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

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

Tables should not exceed 10.

Figures should not exceed minimal necessary number.

b. *Case reports* :

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

Figures should not exceed minimal necessary number.

c. *Brief notes* :

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

d. *Letter to the Editor*

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

(6) English abstract

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

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

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

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

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

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

Case reports : Background, Case (s), Conclusion

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

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

(7) References

- a. Only major references are to be listed.

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

Case reports : no more than 15 titles

Brief notes : no more than 10 titles

Letter to the Editor : no more than 6 titles

Review articles : no limit

- b. References are to be listed in the order in which they appear in the text, and indicated by superscript numbers in the text.
- c. The references should be listed in the Vancouver style, and the journal abbreviations in Japanese and English references according to the Japan Medical Abstracts Society and Index Medicus, respectively. Examples are shown below.

For journals :

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

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

For books :

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

(8) Figures, tables

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

5) **Style of special articles**

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

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

6) **Reader's voices**

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

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

The text should be started on a new line.

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

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

7) **English manuscripts**

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

8) **Certification of proofreading**

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

5. **Reprints :**

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

galley proof.

6. **Review of the manuscript :**

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

7. **Proofreading :**

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

8. **Publishing fee :**

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

9. **Requested articles :**

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

10. **Duplicate submission :**

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

recognize a submission as follows :

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

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

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

The author should pay attention to some points as follows :

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

Reference :

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

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

11. Revision of these rules :

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

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

Appendix 1. Submission of manuscripts to Acta Cytologica

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

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

—Declaration of Helsinki

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

History of the Journal :

This Journal was established in 1962.

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

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

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

November 21, 2020

日本臨床細胞学会編集委員会 (2023~2024 年度)

委員長: 都築豊徳					
担当理事: 大平達夫	下田将之	藤井多久磨			
委員: 安倍秀幸	石田和之	伊藤以知郎	稲葉真由美	岡田真也	河原明彦
	黒川哲司	近藤英司	品川明子	鈴木美那子	田中良太
	内藤嘉紀	長尾俊孝	中澤久美子	二村 梓	野村秀高
	則松良明	古田則行	星 利良	前田宜延	三宅真司
	棟方 哲	柳井広之	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	畔上公子	阿部彰子	阿部英二	阿部直也
	安倍秀幸	新井正秀	有田茂実	有安早苗	飯田哲士
	碓 益代	伊倉義弘	池田 聡	池田純一郎	池田真利子
	池畑浩一	池本理恵	石井真美	石岡伸一	石川 亮
	石田克成	石橋ますみ	伊藤以知郎	伊東恭子	伊藤聡史
	伊藤崇彦	稲垣 宏	井野元智恵	今井 裕	今野元博
	今村好章	岩崎雅宏	岩田 卓	岩田英紘	岩本雅美
	上原 剛	宇佐美知香	碓井宏和	白田実男	内田克典
	内山智子	内山 瞳	宇月美和	梅澤 敬	海野洋一
	蝦名康彦	遠藤浩之	小穴良保	大池信之	大井恭代
	大金直樹	大久保文彦	大久保陽一郎	大河戸光章	大澤幸希光
	大城由美	大谷 博	太田浩良	大塚重則	大橋瑠子
	大橋隆治	大原 樹	大森真紀子	小賀厚徳	岡田真也
	岡 俊郎	岡部義信	岡本三四郎	岡山香里	奥野高裕
	小椋聖子	刑部光正	尾崎 敬	小田瑞恵	小田義直
	小貫麻美子	小野里香織	小野瀬 亮	帯包妃代	甲斐敬太
	利部正裕	香川聖子	柿沼廣邦	垣花昌俊	風間暁男
	梶原直央	梶原 博	加勢宏明	片岡竜貴	片山博徳
	加藤 拓	加藤智美	加藤久盛	門田球一	金山和樹
	金子真弓	金子佳恵	金田倫子	鹿股直樹	川上 史
	川崎 隆	川崎朋範	川瀬里衣子	川西なみ紀	河野裕夫
	河原明彦	河原邦光	河村憲一	神田浩明	木佐貫篤
	岸野万伸	鬼島 宏	岸本浩次	木下勇一	喜友名正也
	京 哲	清川貴子	清永加菜	金 美善	草野弘宣
	工藤明子	久布白兼行	久保勇記	熊木伸枝	栗田智子
	黒川哲司	黒田 一	小池勇輝	神田真規	古賀 裕
	小材和浩	小嶋基寛	小塚祐司	小西晴久	小林博久
	小林佑介	小林陽一	小松宏彰	小宮山慎一	近藤英司
	近藤哲夫	今野 良	才荷 翼	齋藤生朗	斉藤元章
	酒井康弘	坂谷暁夫	坂谷貴司	桜井孝規	佐々木伸也
	佐々木 優	佐々木素子	佐々木陽介	笹 秀典	佐藤 啓
	佐藤慎也	佐藤誠也	佐藤美紀子	佐藤康晴	塩沢英輔
	塩澤 哲	重田昌吾	品川明子	芝原一樹	島尻正平

島田宗昭	清水和彦	清水 健	清水智美	清水禎彦	菅井 有
須貝美佳	杉田好彦	杉原綾子	杉本澄美玲	杉山朋子	杉山裕子
助田 葵	酒々井夏子	鈴木彩葉	鈴木 直	鈴木正人	須藤一久
芹澤昭彦	仙谷和弘	園田顕三	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"/>	https://www.mhlw.go.jp/content/000909926.pdf
平仮名, 常用漢字, 現代仮名づかい	<input type="checkbox"/>	和文をこの範囲の文字で著す.
CGS 単位系の使用	<input type="checkbox"/>	cm, mm, μ m, cm ² , ml, l, g, mg
医学用語	<input type="checkbox"/>	http://jscc.or.jp/wp-content/uploads/2015/05/kaisetsu.pdf
使用可能ファイル	<input type="checkbox"/>	本文, 図表の説明: Microsoft Word®, RTF, TXT, 図: TIFF, JPEG, PDF, 表: Excel
画像解像度	<input type="checkbox"/>	雑誌掲載サイズで 300 dpi 以上
索引用語	<input type="checkbox"/>	英語で 5 語以内 (原則として, 第 1 語: 対象, 第 2 語: 方法, 第 3 語以下: 内容を暗示する単語)
著者全員の利益相反自己申告書提出	<input type="checkbox"/>	http://www.jscc.or.jp/coi/
投稿論文の内容順	<input type="checkbox"/>	タイトルページ, 内容要旨, 索引用語 (Key words), 本文, 利益相反状態の記載, 英文要旨, 文献, 図及び表の説明, 図, 表, 利益相反自己申告書 (様式 2)
図, 表の説明を入れる位置	<input type="checkbox"/>	図, 表の上下左右ではなくテキストとして文献の後に入れる.

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

二〇二五年七月二十二日発行

編集兼
発行人

公益社団法人
日本臨床細胞学会
代表者 都 築 豊 徳

〒100-10061 東京都千代田区神田駿河台二丁目一
番一
駿河台サンライズビル三階
公益社団法人 日 本 臨 床 細 胞 学 会
発行所
電話〇三(五七七)四六八〇 振替〇〇一〇一〇一三三五四五