

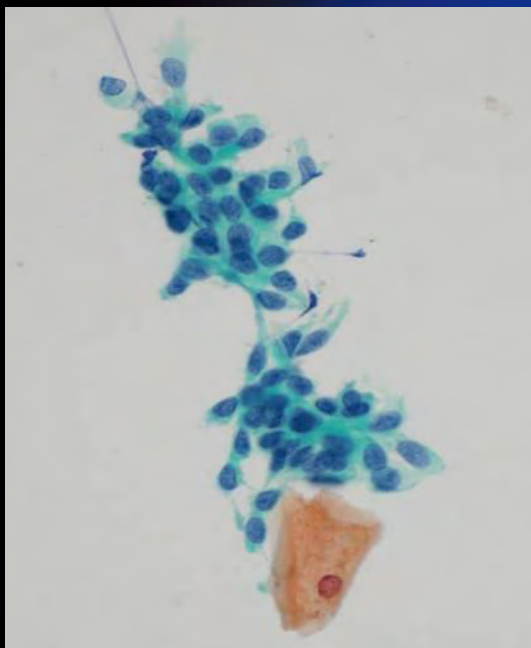
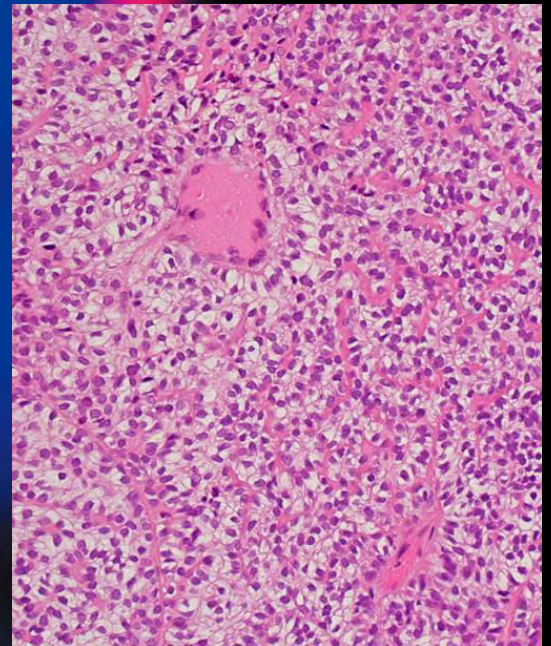
ONLINE ISSN 1882-7233
PRINT ISSN 0387-1193

日臨細胞誌
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第61卷 第4号 令和4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.61 No.

July 2022

4

目 次

巻頭言	榎本 隆之
〈依頼原稿〉	
世界における HPV ワクチン導入の現状——その効果と日本の現状 2021 年度版——	藤田医科大学医学部産婦人科学講座 藤井多久磨 (227)
〈原 著〉	
唾液腺粘表皮癌 18 例の細胞学的検討 ——組織学的悪性度とミラノシステム診断カテゴリーとの相関について——	日本大学松戸歯学部病理学講座 亀山由歌子・他 (238)
尿細胞診標本作製法の違いによる診断精度の比較検討	佐世保共済病院病理診断科 田中 義成・他 (243)
〈調査報告〉	
千葉県における尿細胞診標本作製法と液状化細胞診 (LBC) の有用性の検討——アンケート調査から——	千葉県立佐原病院臨床検査科 須藤 一久・他 (251)
〈症 例〉	
子宮頸部細胞診 AGC を契機として無症状で診断された原発性卵管癌の 1 例	国立病院機構霞ヶ浦医療センター産婦人科 坂中 都子・他 (257)
口蓋原発明細胞型筋上皮癌の 1 例	島田市立総合医療センター病理・口腔病理検査室 村松 邦昭・他 (263)
卵巣癌との鑑別に腹水セルブロック法が有用であった大腸癌性腹膜炎の 2 例	松戸市立総合医療センター産婦人科 大塚 聡代・他 (271)
A case of microcystic stromal tumor of the ovary——Microcyts, a useful cytological finding for differentiating between microcystic stromal tumor and other sex cord-stromal tumors——	Department of Pathology, Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome Hospital Yuko Miyasato, et al. (278)
子宮体部と卵管に表層進展した子宮頸癌の 1 例	佐々木研究所附属杏雲堂病院婦人科 鳴井 千景・他 (286)
投稿規定	(293)
編集委員会	(303)
日本臨床細胞学会雑誌投稿論文規定チェックリスト	(305)

＊

〈表紙写真〉

明細胞型筋上皮癌

(左：パパニコロウ染色，右：H-E 染色) (村松 邦昭・他，左：Photo. 3c, 265 頁，右：Photo. 5b, 266 頁)

CONTENTS

Editorial.....Takayuki Enomoto

Requested Article

Implementation of HPV vaccine worldwide and in Japan

Takuma Fujii (Dept. of Obst. and Gynecol., School of Med., Fujita Health Univ., Aichi)(227)

Original Articles

Cytological study of 18 cases of salivary gland mucoepidermoid carcinoma

—Histopathological grades and Milan system classification—

Yukako Kameyama, et al. (Dept. of Path., Nihon Univ. School of Dentistry at Matsudo, Chiba)(238)

Comparison of the diagnostic accuracy of urinary cytology depending on the method of preparation of the specimens

Yoshinari Tanaka, et al. (Dept. of Diag. Path., Sasebo Kyosai Hosp., Nagasaki)(243)

Investigation Report

Questionnaire survey to examine the efficacies of the methods of preparation of urinary cytology specimens, including liquid-based cytology, in Chiba Prefecture

Kazuhiisa Sudo, et al. (Dept. of Clin. Lab., Chiba Prefectural Sawara Hosp., Chiba)(251)

Clinical Articles

A case of AGC on vaginal cytology which was diagnosed as a case of asymptomatic primary fallopian tube carcinoma

Miyako Sakanaka, et al. (Dept. of Obst. and Gynecol., National Hosp. Org., Kasumigaura Med.

Center, Ibaraki)(257)

A case of myoepithelial carcinoma of the oral cavity

Kuniaki Muramatsu, et al. (Div. of Path. and Oral Path., Shimada General Med. Center, Shizuoka)(263)

Two cases of colorectal cancer in which ascitic examination by the cell block technique was useful for differentiation from ovarian cancer

Satoyo Otsuka, et al. (Dept. of Obst. and Gynecol., Matsudo City General Hosp., Chiba)(271)

A case of microcystic stromal tumor of the ovary—Microcyts, a useful cytological finding for differentiating between microcystic stromal tumor and other sex cord-stromal tumors—

Yuko Miyasato, et al. (Dept. of Path., Tokyo Metropolitan Cancer and Infectious Diseases Center Komagome

Hosp., Tokyo)(278)

Superficial spreading squamous cell carcinoma of the uterine cervix involving the endometrium and fallopian tubes

—A case report—

Chikage Narui, et al. (Dept. of Gynecol., Sasaki Foundation Kyoundo Hosp., Tokyo)(286)

Notice to contributors.....(293)

Cover Photo

Clear cell myoepithelial carcinoma

(Left : Pap. stain, Right : H-E stain) (Kuniaki Muramatsu, et al., Left : Photo. 3c, p265, Right : Photo. 5b, p266)



巻頭言

Takayuki Enomoto

榎本隆之

新潟大学医歯学系特任教授

▶ 科学技術の進歩と臨床細胞学



細胞診の教科書の冒頭には細胞診の歴史が記されていて、それを読むと多くの先人たちの脈々とした努力によって細胞診断学が発展してきたことがわかる。最も重要な発明は1590年、オランダのZacharias Janssenによる顕微鏡の発明で、その後1665年に人体の構成単位が細胞であることがHookeによって示された。19世紀になると喀痰、尿、体腔液、鼻汁、胃液、脳脊髄液、あるいは胆汁などの細胞像が報告されるようになったが、疾病の診断に応用されるようになったのは、

1943年、Papanicolaouの「腔細胞診による子宮がんの診断」の論文発表以降である。Papanicolaouは細胞染色法や細胞悪性度診断にもその名を遺す、近代細胞診断学の父とも呼ぶべき偉人であり、以降細胞診断学は長足の進歩を遂げ、現在では婦人科領域だけでなく、呼吸器、乳腺、消化器、泌尿器などの広い領域で応用されている。がん検診にいち早く導入された子宮頸部細胞診では、Papanicolaou分類に代わってBethesda Systemが採用され、HPV検査が子宮頸がん検診に導入されるようになった。また液状検体法の導入により全自動の細胞診標本作成が可能となり、さらにはAIを用いた自動診断装置の開発と進化した。HPV検査で始まった細胞診検体を用いたDNA診断は、今細胞診検体を用いたゲノム診断に進化しようとしている。しかし現状では、ゲノム医学は顕微鏡をもちいた形態学的診断に完全に取って代わるものにはなっていない。

顕微鏡による病理診断は、組織を切片にして観察する。即ち本来3次元構造をもつ組織の断面を2次元的に観察し、得られた2次元の情報から組織全体を推察するという作業をおこなっている。2次元で得た情報から想定されていた組織構造は時に実際の立体構造とかけ離れていることがある。

1918年に出版された解剖学の教科書Henry Gray's Anatomy of the Human Body（第20版）をみると、子宮内膜腺管は子宮内膜への開口部から子宮内膜の機能層を蛇行しながら伸び、時に分岐し、基底層で盲端となっているように描かれている。2010年出版の組織学の教科書のHistology: A text and Atlas（第6版、Michael H. Ross, Wojciech Pawlina 共著）や本邦の「入門組織学 改訂第2版」（牛木辰男著 2013年）にも同様の模式図が掲載されており、先人が子宮内膜を2次元的に観察した結果を下に、医学生は100年以上前から内膜腺管は髪の毛のように一本一本が独立して存在すると人体組織学で教えられてきたの



である。

われわれは組織透明化の技術を使って子宮内膜を透明化した後、内膜上皮をCK7で免疫染色し、シート照明顕微鏡を用いて焦点をずらしながら画像を取り込み、高精細3D/4D画像解析ソフトウェアで解析すると、子宮内膜の基底層の末端は盲端ではなく、網目状構造を形成していることを発見した(図1)。これを『地下茎様構造 rhizome-like structure』と命名した(図2)。地下茎は芝や雑草に見られる構造で外的ストレスに強い構造である。子宮内膜の地下茎様構造は、周期的増殖剥離(月経)を繰り返し、炎症、流産、分娩などによってダメージを受ける子宮内膜にとってストレスに強く再生しやすい構造となっていると考えている。子宮筋層に接する子宮内膜基底層の地下茎様構造は月経の際にも剥離せずに残っており、増殖期になると地下茎様構造から複数の腺管が子宮内腔に向かって増殖する。また、すべての子宮内膜腺管が地下茎様構造で繋がっているわけではなく、子宮内膜は地下茎様構造を共有した内膜(内膜ユニット)の集合体であること、地下茎様構造を共有した子宮内膜腺管はモノクローナルであることがわかった(Yamaguchi et al. *iScience* 2021 Mar 2 ; 24 (4) : 102258. doi : 10.1016/j.isci.2021.102258, *Nat Commun* 2022 Feb 17 ; 13 (1) : 943. doi : 10.1038/s41467-022-28568-2)。

顕微鏡の発明によって始まった病理組織学・臨床細胞学は、本来は3次元構造をもつ組織を、顕微鏡の中に広がる2次元的世界の観察に基づいて体系化され、科学の進歩によりさまざまな新しい技術を取り入れて進化してきた。組織を3次元的に観察する技術が臨床細胞学にどのような発展をもたらすか、今後の展開に期待したい。

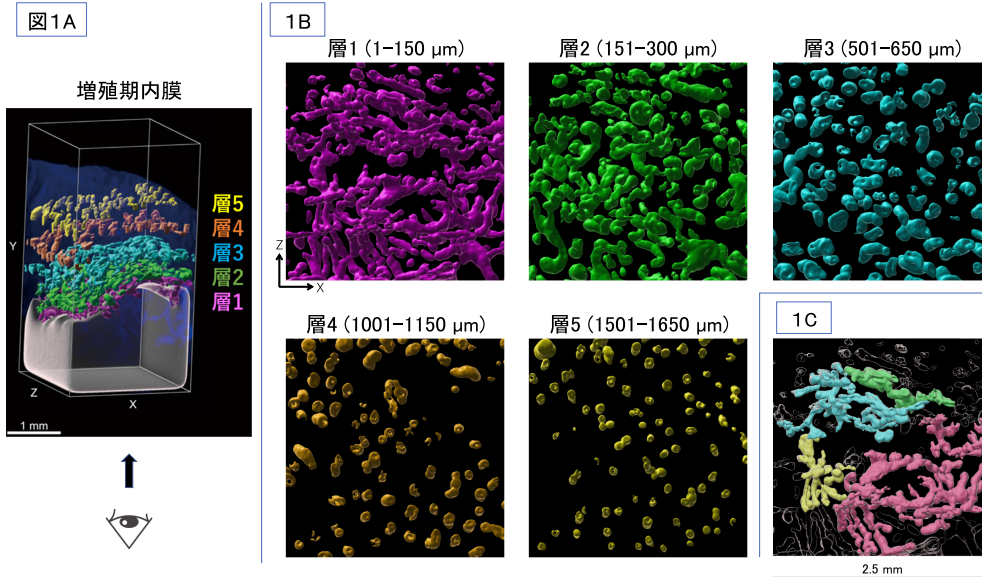


図1 A：子宮内膜を含む体部組織を透明化し，CK7で免疫染色後，シート照明顕微鏡を使用して撮影後AIで3次元構築した．子宮筋層から厚さ1-150 μm の内膜を層1（紫），151-300 μm を層2（緑），501-650 μm を層3（水色），1001-1150 μm を層4（茶），1501-1650 μm を層5（黄）とした．X軸は子宮内膜の横方向，Y軸は子宮内膜の縦方向，Z軸は奥行きを現す（X軸とZ軸はそれぞれ2.5 mm）．
 B：子宮内膜を子宮筋層から俯瞰したイメージ（図1AのXZ平面を矢印方向から眺めたイメージ）を作成した．基底層にあたる層1では腺管が網目のように入り組んだ「地下茎様構造」をしていることがわかる．層2では少し網目状構造を示す腺管があるが，機能層にあたる層3-5は一本一本の腺管は独立して存在する．即ち基底層に存在する地下茎を共有した複数の子宮内膜が，機能層では地下茎から子宮内膜腺開口部に向けて互いに独立して伸びている．（枠は縦横それぞれ2.5 mm）
 C：地下茎の連続層の模式図．層1（紫）の地下茎様構造で繋がっている腺管同士を模式的に同じ色で着色した．地下茎は全体が繋がっているわけではなく，大きさが様々の地下茎単位（ピンク・水色・緑・黄など）の集合であることがわかる．

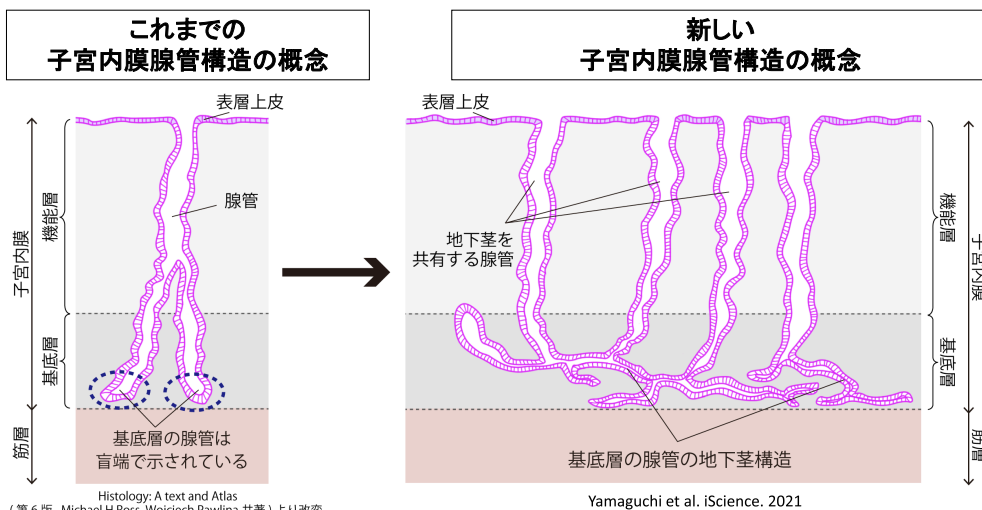


図2

依頼原稿

世界における HPV ワクチン導入の現状

—その効果と日本の現状 2021 年度版—

藤井多久磨

藤田医科大学医学部産婦人科学講座

子宮頸がんはアジア、アフリカに多いことから、これらの地域においてヒトパピローマウイルス (HPV) ワクチンの普及が第一に望まれる。HPV ワクチンは HPV 感染率の減少、コンジローマの減少、CIN2+ の減少の報告を踏まえ、浸潤がんの減少が報告された。接種率の上昇とともに集団免疫効果の報告もみられた。世界では 3 回接種から 2 回接種へとシフトし、1 回接種の検証も始まっている。一方、わが国においては定期接種となったものの、その直後に積極的勧奨の中止が宣言された。HPV ワクチンの認知度が接種世代に低いことも問題で、今後のさらなる啓発活動が求められる。

Key words : Cervical cancer, Human papillomavirus, Vaccine

I. はじめに

ヒトパピローマウイルス (human papillomavirus : HPV) が子宮頸がんのリスク因子と同定され、発がんのメカニズムが解明されてきた。その結果として、感染予防ワクチンの開発が進み、臨床試験の結果を踏まえ社会実装されている。本稿の目的は HPV ワクチン開発の経緯や導入の現状、そして世界から発信されたワクチン効果に関する話題、および日本におけるワクチン導入の経緯と問題点を読者に提供することにある。

II. 子宮頸がんの疫学と HPV 感染予防ワクチン開発の経緯とその効果

1. 世界における子宮頸がん罹患者の国別分布

世界では毎年およそ 50 万人が子宮頸がん罹患し、その 9 割は発展途上国から報告されている¹⁾。地域別ではアフリカが 21% と最も多いが、全世界における罹患の過半数 (55.1%) はアジアから発生していた。HPV ワクチンは一部ヨーロッパ、アメリカでは相対的に接種が進んでいるが、子宮頸がんを地球レベルで考えると本当に必要な地域はアジア・アフリカである。

2. 諸外国における子宮頸がんの死亡率、罹患率の特徴

世界保健機構 (World Health Organization : WHO) の国際研究機関である International Agency for Research on Cancer (IARC) が子宮頸がんの死亡・罹患率のデータを公表している。日本が国策として子宮頸がん検診を始めたのは 1983 年で、そのころの年齢調整死亡率は女性 10 万人あたり 2.02% であった。2016 年では 2.04% であり、この 30 年間はほぼ変化のない状態が続いていた。一方、先進国では 1983/2016 年の数字はイギリス (4.95%/1.73%)、オーストラリア (3.18%/1.33%)、アメリカ (2.90%/1.73%) とこの 30 年間に著明に減少し、いずれの国も最近では日本より

Implementation of HPV vaccine worldwide and in Japan
Takuma FUJII, M. D.

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Fujita Health University

論文別刷請求先 〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1 の 98
藤田医科大学医学部産婦人科学講座 藤井多久磨

令和 4 年 4 月 7 日受付

令和 4 年 4 月 17 日受理

低い値を示していた²⁾。罹患率についても同様の解析がなされていて、1998/2010年の数字は日本(6.81%/10.41%)、オーストラリア(6.47%/5.34%)、アメリカ(6.47%/5.34%)、イギリス(6.47%/5.34%)と欧米諸国が著明に減少しているのに対し、日本は増加していた³⁾。一方、中南米諸国ではかつて子宮頸がん患者の多い国として知られていたが、ブラジル(29.24%/13.95%)、チリ(21.28%/12.01%)、コスタリカ(20.05%/12.01%)などは著明に減少しており、最近では日本とあまり変わらない。ワクチン普及により子宮頸がんが減少するのは早くても20年かかると言われている。これらのデータを目の当たりにして、まずは検診体制の改善など、わが国の医療政策において何らかのテコ入れが必要な時期にきていると筆者は考えている³⁾。

3. 日本における年齢別子宮頸がん罹患率の特徴

日本の罹患率に関してはUtadaらが年齢群と時間経緯(西暦)との関連を詳しく解析している。全年齢では1985年から1997年まではわずかに減少しているが、1997年以降2012年までを見ても2.6%上昇に転じている。年齢群別では20~29歳では5.1%の増加、30~39歳では3.2%の増加、40~49歳では1.7%の増加である。高年齢層を見ても、65~74歳では1985年から1999年までは6.9%の減少であるが、1999~2012年で0.2%の増加を示していた。日本全体として、20~39歳の年齢層において、罹患率の上昇がみられるのがわが国の特徴といえる⁴⁾。ここで、別のデータベースから20歳代を詳しくみると、20~24歳までは罹患率上昇はないものの、25~29歳での上昇が目立つ。すなわち、20歳代での子宮頸がん罹患率の上昇は実は25~29歳のデータそのものといえる⁵⁾。

4. 子宮頸がん予防ワクチン開発過程における転換点

1983年、ドイツのzur Hausen博士が子宮頸がん組織にHPV16型のDNAが検出されることを報告したのがHPVと子宮頸がんとの関連を指摘した初めての報告である⁶⁾。その後、ウイルスE6、E7遺伝子が人の遺伝子に組み込まれていることが判明し、1989年から1990年初頭にはこのE6、E7を標的とした血清診断や治療ワクチンの開発に注目が集まった。一方で、L1、L2領域にコードされたカプシドタンパクについて、感染の初期には重要な働きをする遺伝子であるが、がんでは必ずしもこれらの遺伝子が人のDNAに組み込まれていないことから、がんを専門とする研究者にはあまり注目されていなかった。さらに当時、HPV16型遺伝子のL1、L2を用いて分子生物学的手法において実験がなされていたが、カプシド粒子が合成できないという不可思議な現象が知られていた。そのような状況の中、1992年ドイツのKirnbauerらは遺伝子バンクに登録されていて、誰でもバンクに請求すれば使用できるHPV16のDNA

には欠陥があることを報告した⁷⁾。すなわち、バンクから提供されるHPV16型の遺伝子では、ウイルスのカプシドが合成できないのに対し、彼らが独自に入手した患者疣から見出したHPV16型の遺伝子を使うとウイルス様粒子を合成できることを発見したのである。ここで俄然、研究者たちはL1、L2に注目することになった。一方、発がん遺伝子として注目されたE6、E7であるが、がん患者ではこのタンパクに対する血清抗体が十分に産生されていないことも判明し^{8~10)}、研究者の関心はおのずと感染防御に関わるL1、L2に移っていった。このような研究開発の歴史はzur Hausen博士の総説に記述されていて、特に開発初期においてはE7に関する抗体の研究者として二人の研究業績を紹介している。一人はJoakin Diller博士で、彼は現在、カロリンスカ大学で新規HPVのウイルス番号を決める責任者であり、この研究領域のリーダーである。もう一人の研究者の業績として、私が発表したデータを紹介してくれたのは、正直驚きであったが嬉しくもあった。研究の方向性としてE7に見切りをつけ、L1へとワクチン開発の舵を切った大きな潮流の変化に対し、われわれの研究成果が貢献したことを、ノーベル受賞者であるzur Hausen博士が認めてくれたからである。

5. HPVワクチンの臨床試験の成績と効果の持続性

2000年に入り、ガーダシルもしくはサーバリックスを使用したワクチンの臨床試験が始まった。第三相臨床試験の結果は、ガーダシルを使用したFUTURE IIの結果が2007年5月にNew England Journal of Medicine (NEJM)に掲載され¹¹⁾、ほぼ同時期に、サーバリックスによるPATRICIAの結果がLancetに掲載された¹²⁾。一般市民を対象とした研究成果はいち早くガーダシルが導入されたオーストラリアから、2009年コンジローマの患者が減少したと報告された¹³⁾。HPVに感染し、すぐに症状が現れるコンジローマはワクチンの予防効果を確かめるには最適の疾患であった。続いて、同じくオーストラリアから高度上皮内病変の減少が報告された¹⁴⁾。2018年、フィンランドから浸潤がんの減少効果が報告され¹⁵⁾、2020年、2021年と相次いでスウェーデン、デンマークから子宮頸がん罹患率の減少効果が報告された^{16,17)}。一方のサーバリックスを使用した報告は、2013年にイギリスにおいてHPV感染減少効果が報告された¹⁸⁾。2019年にはコホート解析にて集団免疫効果によると推定されるCIN2、3の減少効果が報告され¹⁹⁾、2021年には浸潤がん減少も報告された²⁰⁾。

このようなデータの蓄積から、アメリカ当局はガーダシルを2006年、サーバリックスは2009年、そしてシルガード9(アメリカではガーダシル9と称される)は2014年に承認した。日本の当局はサーバリックスが2009年、ガーダ

シルが 2011 年, そしてシルガード 9 は 2020 年に承認した。現在のところ, ガーダシルは 14 年²¹⁾, サーバリックスは 9.4 年の持続効果があると報告されている²²⁾。これは, ここまでしか効果がないというわけではなく, その時点での有効性を示す論文が公表されたからである。

6. HPV ワクチン接種による HPV 感染のリスク

Drolet らは 2014 年から 2018 年までに 14 か国の先進国で合計 6000 万人規模で集積されたデータを解析した²³⁾。このデータが集積された国では高いワクチン接種率と multi-cohort vaccination すなわち, 複数年齢にまたがる接種を行っている国を含み, 集団免疫効果が認められるものも含まれている。特筆すべきは 13~19 歳女性の HPV16, 18 型感染は, 接種前と比較するとワクチン接種後 5~8 年で 83% 減少していた。相対リスクは 0.17 であった。20~24 歳では 66% の減少, すなわち相対リスクは 0.34 であった。25~29 歳では 37% の減少を示していた。すなわち, ワクチン接種年齢が若いほど感染のリスクは下がっていることが示された。HPV31, 33, 45 型における感染のリスクは, 13~19 歳の 5~8 年後で 54% 減少し, 有意差があった。しかしながら, 20~24 歳では 32% の減少だが, 有意差はなかった。さらにこのワクチンでカバーされないハイリスク型の感染はいずれの年齢や観察期間でも有意差は示されなかった。これらの結果により, ワクチン接種をより若い年代の女性に行うことで, 標的となる HPV 感染のリスクは減少することが示された。

7. HPV ワクチン接種による性器疣のリスク低減効果

性器疣の解析は, CIN と比較してワクチンの効果が接種後早期にみられることから, ガーダシル接種群の解析結果は子宮頸がん予防ワクチンの性能を推し量る意味で大変注目されていた。女性のみ接種されている集団での解析結果であるが, 15~19 歳接種の 5~8 年の観察では相対リスクは 0.33 で 67% の減少効果がみられた。20~24 歳, 25~29 歳でもそれぞれ 54%, 31% の減少効果がみられた。30 歳以上では有意差はみられない。この集団では女性にしか接種をしていないのにも関わらず, 若年男性 15~19 歳の 5~8 年の解析では相対リスクは 0.52 となっていて 48% の減少効果が示された。これらは集団免疫効果によるものと推定されている。

8. HPV ワクチン接種による CIN2 以上の病変に対する効果

CIN2 以上の病変に対する出現率を解析したもので, ワクチン接種後 5~9 年経過した 15~19 歳では 51% の減少効果があった。20~24 歳では 31% の減少効果だった。一方で, 接種年齢が 25 歳以上だと有意差はなかった。比較的短期間のデータ集積なので採用された論文数が少ないが, 若

年者接種ほど, そのワクチン予防効果が高いことが示されており, 今後もワクチン接種による前がん病変および浸潤がんは確実に減少していくと見込まれる。

9. HPV ワクチンが HPV 関連がんの発生を予防

HPV ワクチン接種により浸潤がんが減少したという最初の報告がフィンランドから公表された¹⁵⁾(その後の追跡調査により, ワクチン接種群ではがんが発生してもワクチンの標的タイプは検出されていない²⁴⁾。これはガーダシルを用いた FUTURE II とサーバリックスを用いた PATRICIA の第 3 相臨床研究でワクチン接種者の経過を追跡すると同時に臨床研究に参加していない対照者を含んだコホート研究である。この研究によれば, ワクチン接種者には HPV 関連の浸潤がんの発生はないが, 非接種者群では 10 人の浸潤がんが発症した。この報告は HPV ワクチンが HPV 関連の浸潤がんの発生を抑えたという最初の論文となった。

10. 4 価 HPV ワクチン接種の有無と浸潤性子宮頸がんの累積罹患率

4 価の HPV ワクチン接種による子宮頸がんの減少効果がスウェーデンから報告された¹⁶⁾。接種を 17 歳未満で開始, 17~30 歳で開始した群と非接種群との比較である。17 歳未満で接種を開始した群は 10 万人あたり 4 名の浸潤がんの発生をみた。一方, 17~30 歳で接種した群では 54 例の発生, 非接種群では 94 例が発症した。接種は有効で, さらに若年に接種するほど, その効果が高いことが示された。デンマークからも同様の結果が発表された¹⁷⁾。接種年齢を 16 歳以下, 17~19 歳, および 20~30 歳で分類し, 非接種群と比較している。若年であればあるほど非接種群との違いが明らかであり, 高齢になると, その差はなくなることが示された。すなわち, ワクチン接種は若いほど, その効果が高いことを示している。この理由として, 一つには若年者のほうが高い抗体価が得られるということもあるかもしれないが, 性交開始前の接種が重要ということを示唆している。

III. HPV 感染予防ワクチンの世界における分配や接種対象についての議論

1. 子宮頸がん掃滅を促進するための世界戦略

HPV ワクチンは多数の臨床試験とともにリアルワールドでその性能や有効性が確かめられてきた。以下に今後どのような議論が進められているのかについて解説していく。2020 年 11 月, WHO は世界中で 2030 年までに子宮頸がんを地球上から掃滅, 排除すると宣言した²⁵⁾。具体的には一つの目安として女性人口 10 万人あたり子宮頸がんの

罹患を4人以下にするというスローガンを掲げた。これは初めて、世界が一丸となり、がんを掃滅することに深く関与するという宣言で、15歳の誕生日までのHPVワクチン接種率が90%、生涯2回の検診を受けることができる人の割合が70%、そして、子宮頸部腫瘍と診断された患者の90%が適切な治療とケアを受けることができるようにするという目標である。全世界を見渡すと、いわゆる定期接種として導入されている国が多く、現在WHO加盟国で107カ国、その他の国や地域で21カ国が接種を行っており、合計で130カ国程度がこのワクチンを採用している²⁶⁾。

2. WHOにより推奨されるワクチン接種の方法

HPVワクチンは臨床試験のプロトコールで3回接種が規定されていた。2014年、WHOは最も優先される年齢、性として9~14歳、セクシャルデビューする前の女兒についての2回接種を推奨した²⁷⁾。2回接種により3回接種と同等の抗体価を維持できたことを根拠とし、費用削減とともに、ワクチンプログラムも組みやすいという利便性も考慮した推奨レベルの変更である。次に優先されるべきは15歳以上の女兒、男児で従来通りの3回接種である。この年代の女性はセクシャルデビュー後も含まれた集団のため、予防効果が劣るとされる。接種間隔については、2回接種は6ヵ月の間隔を推奨し、一方で12~15ヵ月以上は空けないようにする。あまり期間を空けるとセクシャルデビューしてしまうということも理由に挙げられている。従来3回接種については、0および、1~2ヵ月と6ヵ月間隔を推奨し、15歳未満でもhuman immunodeficiency virus (HIV)感染や免疫不全の患者はこのグループに含まれる。シルガード9の登場もあり、接種ワクチンの種類を途中から変更することについての是非についても明記され、なるべく同じ種類のワクチンを接種することが望ましいが、前回に接種されたワクチンが不明の際にはまずは接種プログラムを守ることを優先すべきとしている。妊娠については、初回接種後に妊娠が判明した場合、2回目以降は妊娠終了後に接種することとし、妊娠と知らずに接種しても中絶の適応は無としている。授乳は禁忌でないと記されている。

3. HPVワクチンの世界的な供給不足に対する対応

WHOのthe strategic advisory group of experts on immunization (SAGE)からはHPVワクチンの世界的な供給不足に対する懸念から、子宮頸がん罹患率の高い国に対し、持続的な接種プログラムを遂行するためとして、すべての国において男性接種、15歳以上女性およびmulti-age cohortの一時的停止を提案している²⁸⁾。すなわち、9~14歳の年齢層のいずれかの単年を選び、2回接種を行うということで人口に対する接種率を上げることを推奨している。

地域	ワクチンの種類	回避できる症例数	回避できる死亡数
アフリカ地域	2・4価	28	23
	9価	35	28
東南アジア地域	2・4価	15	11
	9価	19	14
ヨーロッパ地域	2・4価	9	5
	9価	11	6

Fig. 1 ワクチンの種類の違いと地域の違いによる子宮頸がん罹患・死亡数の違い

2020~2029年の9歳女兒1000人に2ないし4価ワクチンもしくは9価ワクチンを接種した際に回避できるイベント数を地域によって比較した²⁷⁾。

4. 子宮頸がん予防は2・4価のどちらのワクチン接種でも十分効果みられる (PRIME STUDYの結果から)

GaviおよびBill & Millinda Gatesが資金援助して行っているThe Papillomavirus Rapid Interface for Modelling and Economics (PRIME)という研究があり、その成果が公表されていた²⁹⁾。ここでは1000人の9歳女兒に2または4価ワクチンもしくは9価ワクチンを接種したとして、このワクチンによる回避できる子宮頸がんの罹患や死亡を地域別に予想した (Fig. 1)。2/4価ワクチンを用いた場合、アフリカ地域での回避できる症例数は28、東南アジア地域では15、ヨーロッパでは9となり、ヨーロッパよりもアフリカ、アジア地域での罹患数が多い関係で、症例数もアフリカ地域の数が多い。回避できる死亡数もアフリカでは23となり、ヨーロッパの5に比べると4倍以上の開きがある。一方、9価ワクチンの場合、ヨーロッパ地域では回避できる症例数は2ないし4価ワクチンと比較して2例しか差がない。死亡数の差は1となっている。一方アフリカでは回避できる症例数の差は7、回避できる死亡数の差は5であり、ここでもヨーロッパよりもアフリカでの差が大きくなっている。9価ワクチンによる効果は先進国では限定的であり、むしろアフリカのような低所得国、開発途上国において、その恩恵効果が高いことがわかる。少なくとも、この数字をみるかぎり、わが国においては9価ワクチンの流通を待ってから接種するというにはならず、むしろ、なるべく早い時期に2ないし4価ワクチンを接種すべきと思われた。

5. 日本では優れた医療環境のおかげで罹患数に比して死亡数が少ないと見込まれる

わが国においては厚生労働省が発刊しているパンフレットをみると³⁰⁾、HPVワクチンを接種することで10万人あたり、209人から114人が子宮頸がんによる死亡を回避で

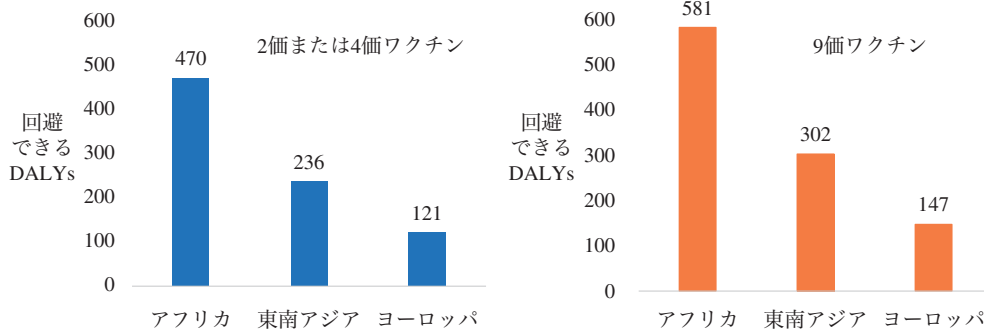


Fig. 2 世界の地域の違いによる費用対効果の違い

回避できる障害調整生存年数 (DALY) を世界の地域で比較した²⁷⁾。DALYが高いほど、費用対効果が高く、アフリカにおける9価ワクチン接種が最も高いことを示している。

きると記されている。さきほどのPRIME研究のデータを10万人あたりに換算するとヨーロッパ地域の数字では回避できる死亡数は500人であり、それよりも日本の数字は低いと計算された。死亡に関しては、地域や国の医療技術や医療事情により大きく左右され、日本では罹患に対する死亡の割合は27%であるが、ヨーロッパでは55%、東南アジア地域では73%に達している。低所得開発途上国ではワクチン接種による予防効果は日本における予防効果よりもはるかに社会的インパクトが大きいことがわかった。

6. アフリカが最も費用対効果が高い

医療経済の分野では費用対効果の指標の一つとして障害調整生存年数 (DALY) という指標が使われる³¹⁾。これは死亡数と平均余命を掛け合わせたもの (YLL) と障害によって失われた年数 (YLD) を合わせた数字である。1DALYは健康な状態で過ごす人生を1年失ったことを意味する。この計算式で各地域の回避できるDALYを見てみるとアフリカは他地域と比べ高い数字を出している (Fig. 2)。すなわち、罹患や死亡数だけでなく、ワクチン接種することで費用対効果が高いのがアフリカといえる。そして、各地域における2/4価ワクチンと9価ワクチンの効果の比較をみると、9価ワクチンの上乘せ効果はアフリカ以外では限定的である。世界全体で考えると、9価ワクチンの流通について制限があるならば、アフリカを優先するという考えは理にかなっている。

7. HPV16型の抗体価は自然免疫に対し2回接種で24倍1回接種で9倍高い

生ワクチンの場合、1回の接種でも長い効果を期待できる可能性があるが、不活化ワクチンはその限りでない。HPVワクチンは不活化ワクチンなので、その効果の持続期間は不明である。このワクチンは開発の過程において、おそらく高い抗体価を維持する目的で、3回接種のプロトコルで臨床試験が設定され、それが忠実に実行された結

果、感染防御効果が確かめられた。薬剤承認のために行われた最初の臨床試験では3回接種を基本とし、1, 2回接種しか行われなかったものは逸脱症例として取り扱われている。現在、その逸脱症例を集めて追跡コホート研究を行ったもの、新たに1, 2回接種で臨床試験を新たに行っているものもある。ワクチンの接種回数はその効果が担保されるのであれば、少ないほどその利点はある、接種者にとっては肉体的・精神的ストレス軽減、社会にとっては接種カバー率上昇、接種本数軽減による経済効果などが挙げられる。コスタリカで行われたサーバリックスを用いた臨床試験の結果では³²⁾、HPV16型の場合、自然獲得免疫による抗体価と比べると、4年の経過観察期間において2回接種で24倍、1回接種でも9倍の抗体価上昇が示された。18型でも同様の結果である。1回の接種でHPV16, 18型ともに、6~48ヵ月の観察期間において安定した抗体価を示しているのが特徴である。別の研究によると、HPV16, 18型に対する抗体価は1回接種では複数回接種よりも低いものの、ガーダシルは4年・サーバリックスは7年間高い抗体価を持続していた³³⁾。今後、さらなる時間の経過とともに観察期間が長くなれば、さらなる効果持続期間の延長も明らかにされるであろう。

8. 1回接種は持続感染予防に有効

抗体価はあくまでも生化学的な指標であり、実際に臨床的に有用か否かを調べるには、臨床データとの突き合わせが必要である。実際に12ヵ月の持続感染を臨床指標として解析した論文がある³⁴⁾。これはガーダシル接種後7年間の経過観察で、12ヵ月のHPV持続感染があるか否かを解析したものである。3回投与と1回投与を比べると、統計学的な有意差はなく、1回、2回投与では、そもそも両者ともにイベントがゼロなので、有意差がなかった。一方、1回接種と非接種群との比較では有意差があった。イベントの絶対数が少ないので、証拠のレベルは低いものの、臨床の

パラメータを用いることにより、1回投与のメリットが提示できる。

9. 15～19歳、1回接種でもCIN2/3は減少

CIN2/3に対するガーダシルの1回接種による予防効果の検証結果も公表されていた³⁵⁾。15～19歳の接種において、未接種群を比較対照群として相対危険度を調べると、1回接種は0.64、2回は0.72、3回は0.66となり有意な差が示されている。この傾向は15歳未満では症例数が少ないということとイベント発生数が少ないことで明らかとなっていない。一方、20歳以上の接種では統計学的な有意差はみられなかった。15～19歳の接種では1回接種でも、5年の観察期間という限られた期間では有効なことが示されている。一方、日本では現在のところ添付文章では3回接種を適正使用とし、定期接種でも3回接種と規定していることは注意しなければならない。

10. 開発途上国におけるHPVワクチン接種に関わる問題点

現在、131カ国がHPVワクチンを導入しているが、開発途上国では20%に満たない。世界の9～14歳女児の70%はHPVワクチンプログラムのない国で生活している。Gaviアライアンスの報告では2020年までに4000万人の女児にワクチンを届ける計画であったが実際にはワクチンの供給不足で1400万人しかワクチンを届けられなかった。今後は1回の接種の有効性が認められれば、その目的が達せられるかもしれないとしている。これから接種を開始する国においては、まずは男性接種を一時中断し、女児の接種を優先し、接種年齢も複数年よりも単年齢を標的としてその普及を図るという戦略も有効である。発展途上国である西・中央アフリカでは15歳までに15%の女児が結婚しているという現実、さらには、これらの国では、女児の25%が性暴力を受けているというデータもあり、このような社会状況から、9歳までに接種を行う必要があるとの論文も公表されている³⁶⁾。

11. 4～6歳でのHPVワクチン接種は有効か？

9歳よりもさらに低年齢層での接種も検討されている。小児に受ける他のワクチンとの同時接種で接種経費を節約すること、多感期である思春期をずらして接種するメリット、より若年の接種のほうが、高い抗体価を得られる可能性があるというメリットが考えられる。コロンビア、メキシコ、パナマで行われている第3相臨床試験では4～6歳にサーバリックスを2回接種することで、高い抗体価が3年間得られることを明らかにした³⁷⁾。さらに、ガンビアではシルガード9を使った第3相の臨床試験が進行中である³⁸⁾。

12. 集団免疫効果によりHPV16型感染が減少

ワクチン接種により集団免疫が成立していることを示唆

する論文がスウェーデンから報告された³⁹⁾。これは15～23歳女子がストックホルムのクリニックを受診した者で解析されている。2008～2010年では接種率10%であったものが、2007～2018年では82%となり、ガーダシル接種群ではHPV16型の検出率は有意に減少している。さらに非接種群でも年次を経ることで有意に減少していたことから、これは集団免疫効果によると推察されている。

13. スウェーデンではガーダシルに含まれていないHPV型が相対的に増加？

ワクチン接種により、ワクチンに含まれない型が相対的に増えるのではないかとという仮説は以前からある。ガーダシル接種群ではHPV52、56型は年次の推移とともに有意に増加していた。非接種群でもガーダシルに含まれていない型（HPV52型など）の増加がみられている。シルガード9ではHPV52型はカバーされるので、この感染は将来減少するのではないかと期待される³⁹⁾。

14. 円錐切除術後の再発（CIN2+）のリスク

ワクチンの適応外使用であるが、前がん病変に対して子宮頸部円錐切除術後にHPVワクチン接種し、その後にCIN2以上の病変が出現するリスクを解析したものが⁴⁰⁾。このデータはガーダシル、サーバリックスの両方が含まれている。メタ解析の結果、全体として、ワクチン接種をした群で59%再発が有意に減少した。相対危険度は0.41である。この数字をドイツの臨床データに当てはめると、円錐切除をした場合の再発率5.3%なので、本来、2790名が再発するが、ワクチン接種をした場合、1160名が回避可能となる。再発を回避することで、精神的ストレスやコルポ検査の削減につながることや、将来の浸潤がんの減少につながるが見込まれる。このワクチン接種による再発回避効果の理由は明らかとはなっていない⁴¹⁾。手術介入することで、免疫環境の変化、新しく獲得するHPV感染の予防、そして、クロスプロテクション効果もあるのかもしれないと考察されていた。

IV. 日本におけるHPVワクチン事情

1. 日本におけるHPVワクチン接種の経緯

日本におけるHPVワクチン接種の経緯についてFig. 3に示す。2009年10月、サーバリックスが承認された。2010年11月、子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業が閣議決定され、任意接種が始まり、2011年7月にガーダシルが承認された。2013年4月に定期接種となったが、同年6月積極的接種勧奨の中止が発表された。2020年10月には定期接種対象者へ通知文書を配布することが通達され、これ以降、マスコミ報道などでは接種の増加がみられているよう

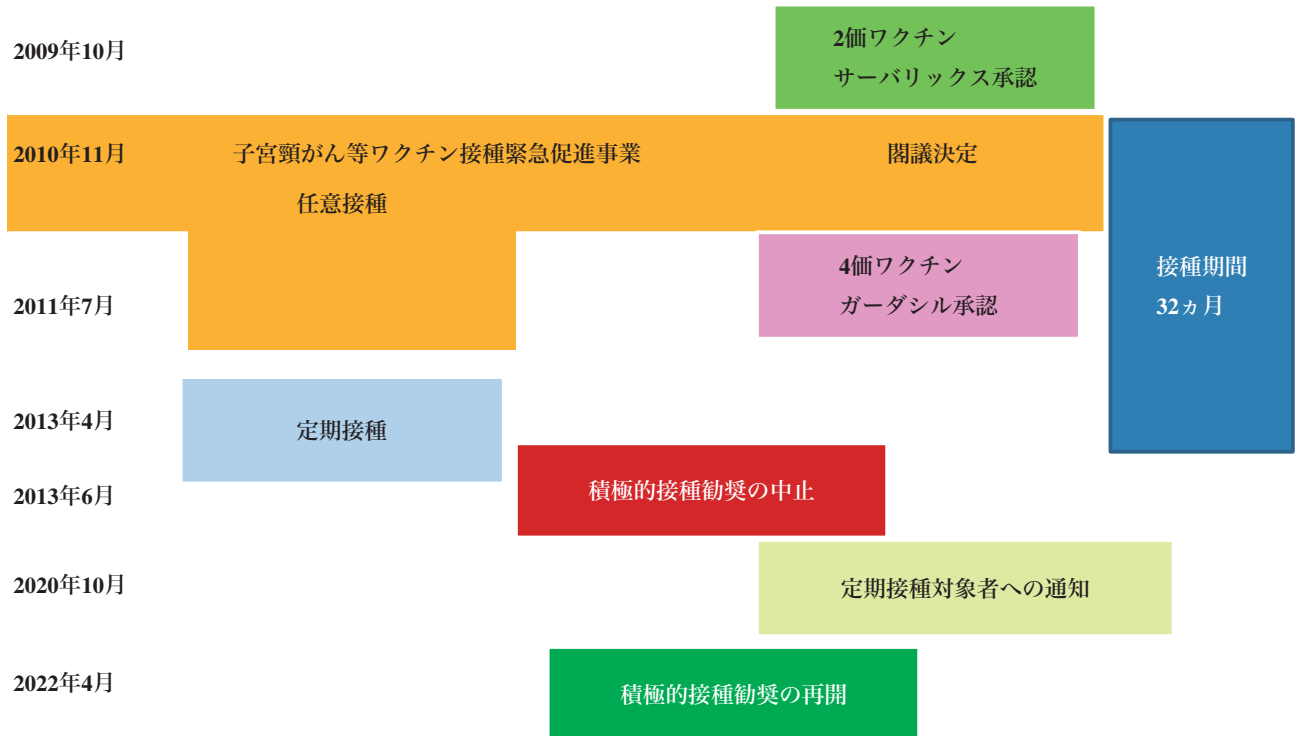


Fig. 3 日本における HPV ワクチン接種導入の経緯と現在に至るまでの経過

である。振り返ると任意接種と定期接種を合わせて、接種率の高い期間は 32 ヶ月であった (2022 年 3 月末時点)。任意接種が開始されてからおよそ 12 年間の経過したが、そのうちのわずか 2 年半にすぎないことは今後も記憶にとどめていきたい (その後の当局からのアナウンスにより 2022 年 4 月からは積極的な勧奨再開が決定されている。)

2. 世界全体と日本におけるワクチンの種類と出荷数

世界のワクチン出荷数は、発売後 2017 年までの総計では、ガーダシルが 2 億 3000 万回、サーバリックスは 7200 万回である。すなわち世界のシェアのおよそ 4 分の 3 はガーダシルなので、ガーダシルを用いた論文が多いのはここに理由がある⁴²⁾。(その後の 2020 年の分析ではガーダシルが 6 割、シルガード 9 は 3 割、サーバリックスが 1 割である⁴³⁾。)一方、日本におけるワクチン出荷本数は 2013 年 7 月末現在、サーバリックスは 700 万本⁴⁴⁾、ガーダシルは 180 万本であり⁴⁵⁾、サーバリックスは世界の出荷数の 10%、ガーダシルは 1% を日本で使用していた。日本におけるガーダシルの出荷数は積極的勧奨中止前で 180 万本⁴⁵⁾、その後、令和 2 年 12 月までの出荷数を合わせると、210 万本となっており、平成 25 年から令和 2 年までは出荷数はわずかに 30 万本となっていた⁴⁶⁾。出荷状況からみても接種勧奨中止により、かなり接種が抑制されていたことがわかる。

3. HPV 感染予防ワクチン (2 価) の予防効果 (新潟)

HPV ワクチンの有効性 (effectiveness) について新潟県

から公表された⁴⁷⁾。接種されたワクチンはほとんどサーバリックスなので、サーバリックスの有効性を示した論文である。6 年間で HPV16, 18 型の感染予防効果は 93.9%、クロスプロテクションの効果として HPV31, 33, 45 型に対する予防効果は 67.7%となっていた。

4. ワクチン接種群に浸潤がんは発生していない (日本)

ワクチン接種のデータベースとがん登録のデータを、統合解析したデータがあった⁴⁸⁾。2013~2017 年に施行された 20~24 歳の検診結果とワクチン接種の有無に関する解析であり、31 自治体から協力を得て、93937 人の登録データがあり、細胞診異常は 2483 人、正常群は 12296 人であった。接種群、非接種群ともに CIN が検出されているが、少なくとも、ワクチン接種群には浸潤がんはなかった。

5. ワクチン接種世代の生涯の子宮頸がん発症リスクは 30~40%減少 (堺市, 大阪)

大阪の堺市のワクチン接種データをもとに生涯の子宮頸がん発症リスクをシミュレーションしたデータがある⁴⁹⁾。1994~1999 年生まれの 6 学年では 1993 年生まれを 1 とした場合、子宮頸がん発症リスクが 0.56~0.70 と減少している。すなわち、この期間に生まれた女兒は子宮頸がんの発症リスクが 30~40%減少すると見込まれた。一方、2002 年生まれのリスクは 1 に戻っていた。積極的接種の勧奨が 2013 年から 2021 年まで中止であった場合、その間に本来回避可能であった子宮頸がん患者は 26839 人、死亡数は、

6647人と見込まれた⁵⁰⁾。

6. 日本産科婦人科学会・厚生労働省のHPVワクチンに対する取り組み

日本産科婦人科学会ではホームページに「子宮頸がん HPV ワクチンに関する正しい理解のために」というサイトを立ち上げ啓発活動を行っている⁵¹⁾。厚生労働省のホームページでは接種対象の女子およびその保護者向けのパンフレット、および医療従事者向けのパンフレットのPDFを公開している³⁰⁾。これらを併せて参照すればワクチンに関する理解が深まるのではないかと思う。

7. ワクチン接種ストレス関連反応

WHOはワクチン接種ストレス関連反応 (immunization stress-related response : ISRR) という概念を提唱している。詳細は日本産科婦人科学会ホームページのパート3、「浸潤子宮頸がんの減少効果や9価HPVワクチンについて」に記載されている⁵²⁾。接種前、接種時、接種直後の急性反応として、頻脈、息切れ、口渇、手足のしびれ、めまい、過換気、失神があり、接種後の遅発性反応として脱力、麻痺、異常な動き、不規則な歩行、言語障害などの解離性神経症状的の反応が含まれる。ワクチン接種後は直接の原因でない症状も含む、好ましくない症状 (有害事象) とワクチン接種に伴う副反応を区別して評価することが重要である。いずれにせよ、ワクチン接種前後に発生する不安を取り除くなど、丁寧な説明が求められ、場合により、専門機関への相談、受診を勧めている。

8. 予防接種健康被害救済制度

わが国には予防接種健康被害救済制度があり⁵³⁾、予防接種にて健康被害が生じた場合、審査を受けて認定された場合には市町村から給付金が支給される。このワクチンの任意接種の時点では502人の申請があり、314人が認定、定期接種として49人が申請、うち26人が認定されていた。

9. HPVワクチンの認知度

ワクチン接種勧奨の時期にワクチン接種をしなかった女兒と、接種勧奨中止の女兒に対しオンラインアンケート調査をした論文が大阪大学から公表されていた⁵⁴⁾。積極的接種勧奨が中止となった群ではHPVワクチンそのものを知らない、その予防効果も知らないというのは当然のことかもしれない。一方、子宮頸がんの原因がHPV感染にその要因があること、性交渉開始前にワクチン接種することで高い予防効果が得られるなどの情報は両者の群で知らないと答えている人が多かった⁵⁵⁾。疾患や予防に関する知識のより一層の啓発活動が必要とされる。

10. ワクチン接種の日本の歴史と今後の展望

わが国におけるワクチン接種において、1973年東京予防接種禍訴訟が提訴され、1992年東京高裁で国が上告を断念

している。1994年予防接種法が改正され、義務接種から努力接種となり、集団接種から個別接種となった。

HPVワクチンにおいては2010年子宮頸がん等ワクチン接種緊急促進事業が閣議決定され、Hibと肺炎球菌とHPVワクチンの3種のワクチンが任意接種となった。HPVワクチンは定期接種となった数ヵ月後に積極的勧奨の中止が宣言され、その期間は8年10ヵ月に及んだ (2022年4月に再開となる)。

さて、今話題のCOVID-19により、感染症に対するワクチンの必要性については理解が得られつつあり、さらにHPVワクチンに関する諸問題についてもCOVID-19と共通する部分も多いことから、ワクチンの積極的勧奨再開においては国民の理解が得られやすい時期かと思われる。一方で、ワクチンに反対する人々の気持ちに寄り添うためにも、ただ元通りにするのではなく、よりよいものを国民に提供するにはどうしたらよいか、国民の理解をどのように得ていくのかという議論も必要かと思う。今後は接種回数、3回から2回にするのか否か、そして9価ワクチン導入に際し、定期接種のなかに9価ワクチンを組み込む時期、そして性交開始年齢を考慮した接種対象年齢なども議論の対象になるのかと思われる。

V. ま と め

HPVワクチン導入は子宮頸がんおよびHPV感染の関連疾患に対する重要な予防戦略の一つである。疾患に対する教育、啓発が最も重要で、誰に対してかということ、健康に関わる従事者、そして検診受診者のみならず、現在の子供、そしてその保護者が対象となる。結局は世界の「みんな」ということになる。そして「みんな」にはHPV感染のメカニズム、感染獲得の行動について、そして疾患の病態、診断、治療、緩和ケアを含めた全体的なストーリー、そして検診も含めた予防手段についての丁寧な説明が必要である。そのため、医療関係者であるわれわれが正しい情報を理解しておく必要がある。

追 記

本稿は2021年6月に千葉県で開催された第62回日本臨床細胞学会総会 (春期大会) において「要望講演」として講演したものの抜粋である。講演から8ヵ月が経過した時点で執筆依頼があったことから、その後に公表された論文を一部追加した。講演の時点では厚生労働省から積極的接種勧奨再開の告知はなかったことは注意していただきたい。本論文では2022年4月に積極的接種勧奨が再開となっ

たことを追記した。なお、ワクチン接種に伴うさまざまな症状に関連する事項については講演時間の制約もあったため触れていないし本稿でもページ数の関係もあり、触れていない。

開示すべき利益相反はありません。

Abstract

Since cervical cancer is predominant in Asia and Africa, the promotion of human papillomavirus (HPV) vaccine is a first priority in these regions. Implementation of the HPV vaccine has been reported to reduce HPV infection and decrease the incidence of condyloma, CIN2, and invasive cancer. There have been reports of herd immunity effects as the immunization coverage has increased. Worldwide, there has been a shift from a 3-dose vaccination to a 2-dose vaccination, and verification of a 1-dose vaccination has begun. Although regularly offered vaccination in Japan had begun, a suspension of the recommendation for HPV vaccination has been implemented. Low awareness of the HPV vaccine among the target population is also a problem, and further enlightenment activities are required.

文 献

- 1) Arbyn, M., Weiderpass, E., Bruni, L., et al. Estimates of incidence and mortality of cervical cancer in 2018 : a worldwide analysis. *Lancet Glob Health* 2019.
- 2) WHO Cancer Mortality Database ONLINE ANALYSIS [Internet] IARC 2021 [cited 4 Feb 2021]. [Available from : <https://www-dep.iarc.fr/WHODb/WHODb.htm>
- 3) International Agency for Research on Cancer (IARC). The Global Cancer Observatory (GCO) ONLINE ANALYSIS 2021 [Available from : <https://ci5.iarc.fr/CI5plus/Pages/online.aspx>
- 4) Utada, M., Chernyavskiy, P., Lee, W. J., et al. Increasing risk of uterine cervical cancer among young Japanese women : Comparison of incidence trends in Japan, South Korea and Japanese-Americans between 1985 and 2012. *Int J Cancer* 2019 ; 144 : 2144-2152.
- 5) Cancer Information Service National Cancer Center. Cancer Registry and Statistics (in Japanese). Tokyo [Available from : https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/data/dl/index.html
- 6) Durst, M., Gissmann, L., Ikenberg, H., et al. A papillomavirus DNA from a cervical carcinoma and its prevalence in cancer biopsy samples from different geographic regions. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983 ; 80 : 3812-3815.
- 7) Kirnbauer, R., Booy, F., Cheng, N., et al. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992 ; 89 : 12180-12184.
- 8) Dillner, J., Wiklund, F., Lenner, P., et al. Antibodies against linear and conformational epitopes of human papillomavirus type 16 that independently associate with incident cervical cancer. *Int J Cancer* 1995 ; 60 : 377-382.
- 9) Fujii, T., Matsushima, Y., Yajima, M., et al. Serum antibody against unfused recombinant E7 protein of human papillomavirus type 16 in cervical cancer patients. *Jpn J Cancer Res* 1995 ; 86 : 28-34.
- 10) zur Hausen, H. Yohei Ito Memorial Lecture : Papillomaviruses in human cancers. *Leukemia* 1999 ; 13 : 1-5.
- 11) Group FIS. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 1915-1927.
- 12) Paavonen, J., Jenkins, D., Bosch, F. X., et al. Efficacy of a prophylactic adjuvanted bivalent L1 virus-like-particle vaccine against infection with human papillomavirus types 16 and 18 in young women : an interim analysis of a phase III double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2007 ; 369 : 2161-2170.
- 13) Fairley, C. K., Hocking, J. S., Gurrin, L. C., et al. Rapid decline in presentations of genital warts after the implementation of a national quadrivalent human papillomavirus vaccination programme for young women. *Sex Transm Infect* 2009 ; 85 : 499-502.
- 14) Brotherton, J. M., Fridman, M., May, C. L., et al. Early effect of the HPV vaccination programme on cervical abnormalities in Victoria, Australia : an ecological study. *Lancet* 2011 ; 377 : 2085-2092.
- 15) Luostarinen, T., Apter, D., Dillner, J., et al. Vaccination protects against invasive HPV-associated cancers. *Int J Cancer* 2018 ; 142 : 2186-2187.
- 16) Lei, J., Ploner, A., Elfström, K. M., et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med* 2020 ; 383 : 1340-1348.
- 17) Kjaer, S. K., Dehlendorff, C., Belmonte, F., et al. Real-world Effectiveness of Human Papillomavirus Vaccination Against Cervical Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2021 ; 113 : 1329-1335.
- 18) Mesher, D., Soldan, K., Howell-Jones, R., et al. Reduction in HPV 16/18 prevalence in sexually active young women following the introduction of HPV immunisation in England. *Vaccine* 2013 ; 32 : 26-32.
- 19) Palmer, T., Wallace, L., Pollock, K. G., et al. Prevalence of cervical disease at age 20 after immunisation with bivalent HPV vaccine at age 12-13 in Scotland : retrospective population study. *BMJ* 2019 ; 365 : 11161.
- 20) Falcaro, M., Castañon, A., Ndlela, B., et al. The effects of the national HPV vaccination programme in England, UK, on cervical cancer and grade 3 cervical intraepithelial neoplasia incidence : a register-based observational study. *Lancet* 2021 ; 398 : 2084-2092.
- 21) Kjaer, S. K., Nygård, M., Sundström, K., et al. Final analysis of a 14-year long-term follow-up study of the effectiveness and immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus vaccine in women from four nordic countries. *EClinicalMedicine*

- 2020 ; 23 : 100401.
- 22) Naud, P. S., Roteli-Martins, C. M., De Carvalho, N. S., et al. Sustained efficacy, immunogenicity, and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine : final analysis of a long-term follow-up study up to 9.4 years post-vaccination. *Hum Vaccin Immunother* 2014 ; 10 : 2147-2162.
- 23) Drolet, M., Bénard, É., Pérez, N., et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes : updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2019 ; 394 : 497-509.
- 24) Lehtinen, M., Lagheden, C., Luostarinen, T., et al. Human papillomavirus vaccine efficacy against invasive, HPV-positive cancers : population-based follow-up of a cluster-randomised trial. *BMJ Open* 2021 ; 11 : e050669.
- 25) WHO. A cervical cancer-free future : First-ever global commitment to eliminate a cancer 2020 [Available from : <https://www.who.int/news/item/17-11-2020-a-cervical-cancer-free-future-first-ever-global-commitment-to-eliminate-a-cancer>]
- 26) PATH. Global HPV Vaccine Introduction Overview 2020 [updated May 2020. Available from : <https://www.path.org/resources/global-hpv-vaccine-introduction-overview/>]
- 27) WHO. Human papillomavirus vaccines : WHO position paper, May 2017-Recommendations. *Vaccine* 2017 ; 35 : 5753-5755.
- 28) WHO. Weekly Epidemiological Record Geneva = Genève : World Health Organization = Organisation mondiale de la Santé ; 2019 94 : 541-560. [Available from : <https://apps.who.int/iris/handle/10665/329962>]
- 29) Abbas, K. M., van Zandvoort, K., Brisson, M., et al. Effects of updated demography, disability weights, and cervical cancer burden on estimates of human papillomavirus vaccination impact at the global, regional, and national levels : a PRIME modelling study. *Lancet Glob Health* 2020 ; 8 : e536-e544.
- 30) Ministry of Health Labour and Welfare. Leaflet about a HPV vaccine 2020 [Available from : <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/kenkou/kekakaku-kansenshou19/leaflet.html>]
- 31) 細田満和子. 障害調整生存年数 (DALY) についての概要と批判 2008 [Available from : <https://www.dinf.ne.jp/doc/japanese/prdl/jsrd/norma/n327/n327013.html>]
- 32) Safaeian, M., Porras, C., Pan, Y., et al. Durable antibody responses following one dose of the bivalent human papillomavirus L1 virus-like particle vaccine in the Costa Rica Vaccine Trial. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013 ; 6 : 1242-1250.
- 33) Whitworth, H. S., Gallagher, K. E., Howard, N., et al. Efficacy and immunogenicity of a single dose of human papillomavirus vaccine compared to no vaccination or standard three and two-dose vaccination regimens : A systematic review of evidence from clinical trials. *Vaccine* 2020 ; 38 : 1302-1314.
- 34) Sankaranarayanan, R., Joshi, S., Muwonge, R., et al. Can a single dose of human papillomavirus (HPV) vaccine prevent cervical cancer? Early findings from an Indian study. *Vaccine* 2018 ; 36 (32 Pt A) : 4783-4791.
- 35) Rodriguez, A. M., Zeybek, B., Vaughn, M., et al. Comparison of the long-term impact and clinical outcomes of fewer doses and standard doses of human papillomavirus vaccine in the United States : A database study. *Cancer* 2020 ; 126 : 1656-1667.
- 36) Toh, Z. Q., Russell, F. M., Garland, S. M., et al. Human Papillomavirus Vaccination After COVID-19. *JNCI Cancer Spectr* 2021 ; 5 : pkab011.
- 37) Lin, L., Macias Parra, M., Sierra, V. Y., et al. Long-term Immunogenicity and Safety of the AS04-adjuvanted Human Papillomavirus-16/18 Vaccine in Four- to Six-year-old Girls : Three-year Follow-up of a Randomized Phase III Trial. *Pediatr Infect Dis J* 2019 ; 38 : 1061-1067.
- 38) ClinicalTrials.gov. HPV Vaccination in Africa-New Delivery Schedules Alias The HANDS HPV Vaccine Trial (HPV) 2019 [Available from : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03832049>]
- 39) Åhrlund-Richter, A., Cheng, L., Hu, Y. O. O., et al. Changes in Cervical Human Papillomavirus (HPV) Prevalence at a Youth Clinic in Stockholm, Sweden, a Decade After the Introduction of the HPV Vaccine. *Front Cell Infect Microbiol* 2019 ; 9 : 59.
- 40) Jentschke, M., Kampers, J., Becker, J., et al. Prophylactic HPV vaccination after conization : A systematic review and meta-analysis. *Vaccine* 2020 ; 38 : 6402-6409.
- 41) Lichter, K., Krause, D., Xu, J., et al. Adjuvant Human Papillomavirus Vaccine to Reduce Recurrent Cervical Dysplasia in Unvaccinated Women : A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2020 ; 135 : 1070-1083.
- 42) 平成 29 年度第 31 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会. 資料 15 諸外国の公的機関及び国際機関が公表している HPV ワクチンに関する報告書 2017 [Available from : <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000186460.pdf>]
- 43) Organization WH. WHO HPV Vaccine Global Market Study November 2020. Immunization VaB ; 2020 11 November 2020.
- 44) 平成 25 年度第 4 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会. 資料 1-4-1 子宮頸がん予防ワクチン (サーバリックス) の副反応報告状況 2013 [Available from : https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000027770_5.pdf]
- 45) 平成 25 年度第 4 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会. 資料 1-4-2 子宮頸がん予防ワクチン (ガーダシル) の副反応報告状況 2013 [Available from : https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10601000-Daijinkanboukouseikagakuka-Kouseikagakuka/0000027771_5.pdf]
- 46) 令和 3 年度第 57 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会副反応検討部会. 資料 1-9 HPV ワクチン (ガーダシル) の副反応疑い報告状況 2021 [Available from : <https://www.mhlw.go.jp/content/10601000/000775231.pdf>]
- 47) Kudo, R., Yamaguchi, M., Sekine, M., et al. Bivalent Human Papillomavirus Vaccine Effectiveness in a Japanese Population : High Vaccine-Type-Specific Effectiveness and Evidence of Cross-Protection. *J Infect Dis* 2018 ; 219 : 382-390.

- 48) Ikeda, S., Ueda, Y., Hara, M., et al. Human papillomavirus vaccine to prevent cervical intraepithelial neoplasia in Japan : A nationwide case-control study. *Cancer Sci* 2021 ; 112 (2) : 839-846.
 - 49) Yagi, A., Ueda, Y., Egawa-Takata, T., et al. Realistic fear of cervical cancer risk in Japan depending on birth year. *Hum Vaccin Immunother* 2017 ; 13 : 1700-1704.
 - 50) Yagi, A., Ueda, Y., Nakagawa, S., et al. Potential for cervical cancer incidence and death resulting from Japan's current policy of prolonged suspension of its governmental recommendation of the HPV vaccine. *Sci Rep* 2020 ; 10 : 15945.
 - 51) 日本産科婦人科学会. 子宮頸がんと HPV ワクチンに関する正しい理解のために 2021 [Available from : http://www.jsog.or.jp/modules/jsogpolicy/index.php?content_id=4
 - 52) WHO. Immunization stress related responses 2019 [Available from : <https://www.who.int/publications/i/item/978-92-4-151594-8>
 - 53) 第 37 回厚生科学審議会予防接種・ワクチン分科会. 健康被害救済制度について 2020 [Available from : https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_09097.html
 - 54) Miyoshi, A., Ueda, Y., Yagi, A., et al. Health consciousness and cervical cancer screening rates in HPV-unvaccinated girls : comparison from HPV-recommended and HPV-recommendation-suspended program periods. *Hum Vaccin Immunother* 2021 ; 17 : 1068-1072.
-

唾液腺粘表皮癌 18 例の細胞学的検討

——組織学的悪性度とミラノシステム診断カテゴリーとの相関について——

亀山由歌子^{1,3)} 加藤 拓²⁾ 松本 敬⁴⁾ 浮ヶ谷匡恭⁴⁾
山本 泰⁵⁾ 中村 雅之⁶⁾ 末光 正昌^{1,4)} 久山 佳代^{1,4)}

日本大学松戸歯学部病理学講座¹⁾, 成田富里徳洲会病院病理診断科²⁾,

公益財団法人ライフ・エクステンション研究所附属永寿総合病院臨床検査科³⁾, 日本大学松戸歯学部附属病院病理診断科⁴⁾,

日本大学松戸歯学部口腔外科学講座⁵⁾, 日本大学大学院松戸歯学研究科口腔病理専攻⁶⁾

目的：唾液腺原発粘表皮癌は唾液腺悪性腫瘍の中で最も頻度が高いが，組織学的悪性度により細胞形態が異なり細胞診断が難しいものの一つである．今回われわれは粘表皮癌の細胞診細胞所見と組織の悪性度，ミラノシステム診断カテゴリーとの相関について解析を行い，後方視的にミラノシステムの有用性について検討した．

方法：1983～2019年に日本大学松戸歯学部附属病院にて頭頸部外科，口腔外科を受診し穿刺吸引細胞診または術中捺印細胞診を行い，病理組織学的に唾液腺原発粘表皮癌と診断された18例を対象とした．

成績：18例の平均年齢は43.4歳（19～73歳）であったが，低，中，高悪性度例はそれぞれ39.2歳，46.3歳，63.5歳と悪性度が高くなるに従い年齢も上がった．18例中11例は粘表皮癌，3例は粘表皮癌疑いと診断され，その細胞像はいずれも中間細胞集塊中に粘液産生細胞が散在してみられる特徴的所見を示した．悪性度別にミラノシステム診断を行うと，高悪性度例は「高悪性」に，中悪性度例は「悪性」と「SUMP」に，低悪性度例は「低悪性」，「悪性」，「悪性疑い」，「AUS」に判定された．

結論：粘表皮癌の細胞診断にミラノシステムを用いることは組織学的悪性度評価に有用であった．

Key words : Salivary gland tumor, Mucoepidermoid carcinoma, Histopathological grade, Milano system, Cytomorphology

I. はじめに

唾液腺原発粘表皮癌は全唾液腺悪性腫瘍の約15～20%

で最も頻度が高い¹⁾．細胞診では粘液産生細胞，類表皮細胞および中間細胞の出現が特徴とされるが¹⁾，症例によりその出現頻度に差があり，診断に難渋するものも多い．

今回われわれは粘表皮癌と診断された細胞診症例の出現

Cytological study of 18 cases of salivary gland mucoepidermoid carcinoma—Histopathological grades and Milan system classification—

Yukako KAMEYAMA^{1,3)}, C. T., I. A. C., Taku KATO²⁾, C. T., C. F. I. A. C., Takashi MATSUMOTO⁴⁾, C. T., I. A. C., Masayuki UKIGAYA⁴⁾, C. T., I. A. C., Hiroshi YAMAMOTO⁵⁾, D. D. S., Masayuki NAKAMURA⁶⁾, D. D. S., Masaaki SUEMITSU^{1,4)}, D. D. S., Kayo KUYAMA^{1,4)}, D. D. S.

¹⁾Department of Pathology, Nihon University School of Dentistry at Matsudo

²⁾Division of Pathology, Naritatomisato Tokushukai Hospital

³⁾Department of Clinical Laboratory Pathology, Eiju General Hospital

⁴⁾Department of Pathological Diagnosis, Nihon University Hospital at Matsudo

⁵⁾Department of Oral Surgery, Nihon University School of Dentistry at Matsudo

⁶⁾Department of Oral Pathology, Nihon University Graduate School of Dentistry at Matsudo

論文別刷請求先 〒271-8587 千葉県松戸市栄町西2の870の1 日本大学松戸歯学部病理学講座 亀山由歌子

令和3年6月10日受付

令和4年1月18日受理

Table 1 Histopathological grades and cytological study in 18 cases of mucoepidermoid carcinoma

No.	Part	Age	Sex	Cytology method	Appearance of cytomorphology				Reporting cytopathology		Histopathological grade
					Background	Mucus producing cell	Intermediate cell	Epidermal cell	Milan system	Diagnosis	
1	gingiva	48	female	FNA	mucinous +	-	+	-	AUS	Cyst, few cells	low
2	premolar gland	60	female	Imprint	hemorrhagic	-	++	-	SUMP	Neoplasm	intermediate
3	gingiva	50	male	Imprint	-	+	+	-	Susp. for malign.	Susp. MEC	low
4	palate	47	male	Imprint	mucinous +	+	+	-	Susp. for malign.	Susp. MEC	low
5	palate	42	male	Imprint	mucinous +	+	+	-	Susp. for malign.	Susp. MEC	low
6	buccal mucosa	23	female	Imprint	mucinous +	++	+	-	M. low grade	MEC	low
7	parotid gland	40	male	FNA	mucinous ++	++	+	-	M. low grade	MEC	low
8	palate	32	male	FNA/Imprint	mucinous ++	++	+	-	M. low grade	MEC	low
9	palate	50	male	Imprint	mucinous ++	++	+++	-	M. low grade	MEC	low
10	parotid gland	37	male	Imprint	mucinous ++	+++	+	-	M. low grade	MEC	low
11	palate	46	female	Imprint	mucinous ++	+	++	-	Malig.	MEC	low
12	palate	22	female	Imprint	hemorrhagic	+	++	-	Malig.	MEC	low
13	palate	33	female	FNA/Imprint	hemorrhagic	+	++	-	Malig.	MEC	low
14	bottom of the mouth	42	female	Imprint	mucinous +	+	++	+	Malig.	MEC	intermediate
15	bottom of the mouth	19	female	Imprint	mucinous +	+	++	+	Malig.	MEC	intermediate
16	premolar gland	64	female	Imprint	hemorrhagic	+	++	+	Malig.	MEC	intermediate
17	gingiva	54	female	Imprint	hemorrhagic	-	+	+	M. high grade	Carcinoma	high
18	palate	73	male	FNA	necrotic	-	+	+	M. high grade	Carcinoma	high

FNA : fine-needle aspiration, AUS : atypia of undetermined significance, SUMP : salivary gland neoplasm of uncertain malignant potential, Susp. for malign. : suspicious for malignancy, Susp. : suspicious, MEC : mucoepidermoid carcinoma, M. low grade : malignancy low grade, M. high grade : malignancy high grade

細胞形態を詳細に観察し、組織学的悪性度²⁾とミラノシステム診断カテゴリー³⁾の相関について検討を行った。

II. 対象および方法

1983~2019年に日本大学松戸歯学部付属病院にて頭頸部外科、口腔外科を受診し穿刺吸引細胞診または術中捺印細胞診を行い、病理組織学的に唾液腺原発粘表皮癌と診断された18例を対象とした。

細胞診材料は穿刺吸引標本3例、捺印標本13例、穿刺吸引と捺印標本2例であった。これらをPapanicolaou染色とGiemsa染色し後方視的にミラノシステムを用いて細胞診断を行った。

III. 結果 (Table 1)

1. 臨床的事項とミラノシステム診断カテゴリー

18例の内訳は発生部位が大唾液腺2例、小唾液腺16例。性別は男性8名、女性10名、平均年齢が43.4歳(19~73歳)であった。悪性度別の症例数、平均年齢および男女比は、低悪性度が12例、39.2歳、7:5。中悪性度が4例、46.3歳、0:4。高悪性度が2例63.5歳、1:1で悪性度が高くなるに従い年齢が上昇した。

ミラノシステム判定は「意義不明な異型(atypical of undetermined significance:以下, AUS)」1例、「良悪性不明な腫瘍(salivary gland neoplasm of uncertain malignant potential:以下, SUMP)」1例、「悪性疑い」3例、「悪性」

Table 2 Histopathological grades and Milan system reporting in 18 cases of mucoepidermoid carcinoma

Milan system Reporting cytopathology	Histopathological grading		
	Low	Intermediate	High
AUS	1		
SUMP		1	
Suspicious for malignancy	3		
Malignant	3	3	
Malignancy low grade	5		
Malignancy high grade			2
Total	12	4	2

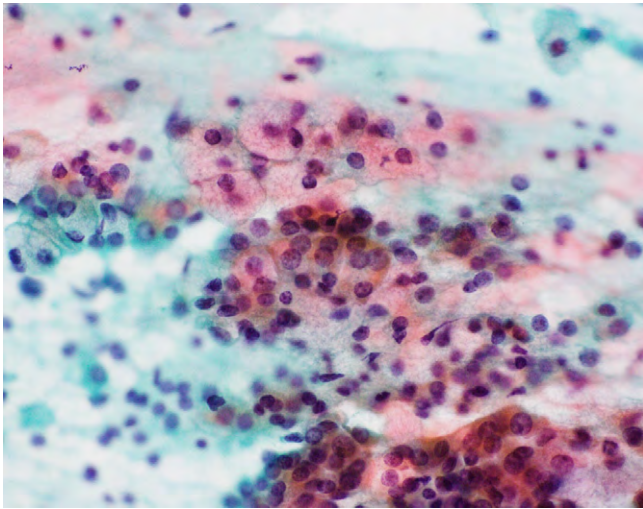


Fig. 2 Case 10 : imprint cytology of low-grade MEC.
Many mucus-producing cells with high-grade atypia in a mucinous background (Pap. staining, $\times 60$).

13例で、「悪性」の中で悪性度の亜分類が可能であった症例は「低悪性」5例、「高悪性」2例であった。

2. 組織学的悪性度とミラノシステム診断カテゴリーの相関 (Table 2)

1) 低悪性度粘表皮癌

背景にわずかに粘液物質がみられたが明らかな粘液産生細胞はみられず、少数の中間細胞のみみられた症例は「AUS」とされた (Fig. 1 : 症例 1) (1例)。また、背景にわずかに粘液物質がみられたものの粘液産生細胞と中間細胞の出現が少なかった症例は「悪性疑い」とし粘表皮癌が疑われた (3例)。

背景に比較的多量の粘液物質が確認され、散在性から集塊状に粘液産生細胞 (杯細胞様または組織球様) と中間細胞がみられたため「悪性」粘表皮癌とし、「低悪性」の診断は比較的容易であった (Fig. 2 : 症例 10) (5例)。しかし、背景に粘液物質があまりみられず、中間細胞は多くみられ

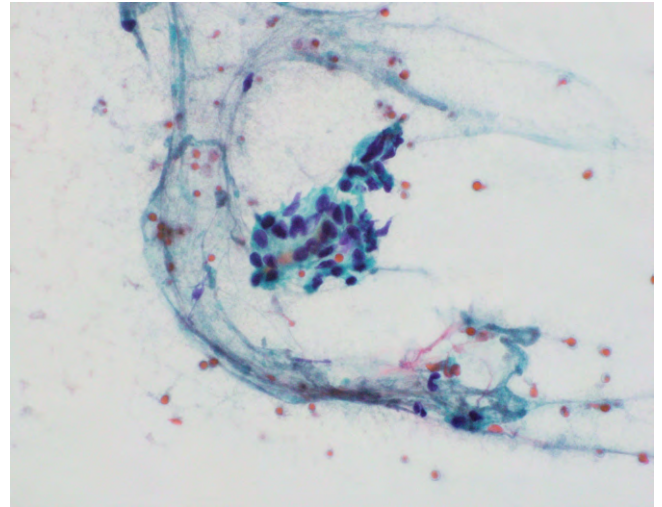


Fig. 1 Case 1 : FNA cytological smear of low-grade MEC.
An epithelial cell cluster in a mild mucinous background (Pap. staining, $\times 60$).

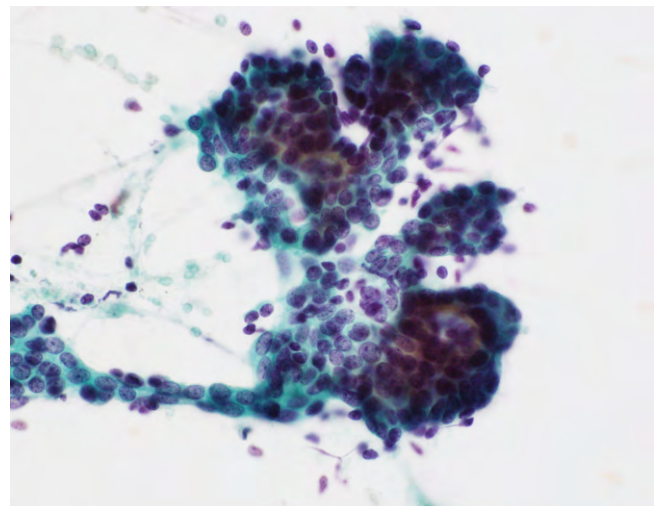


Fig. 3 Case 2 : imprint cytology of intermediate-grade MEC.
Cell clusters consisting of monotonous nuclei with no mucus-producing cells were observed (Pap. staining, $\times 60$).

るものの粘液産生細胞が少ない症例は「悪性」粘表皮癌とし、「低悪性」とはされなかった (3例)。

2) 中悪性度粘表皮癌

出血性背景に粘液産生細胞と類表皮細胞はみられず、単一な中間細胞の集塊として認められた症例は「SUMP」とされた (Fig. 3 : 症例 2) (1例)。

背景が出血性または少量の粘液物質がみられ、中間細胞が集塊で確認され、その中にわずかに粘液産生細胞と類表皮細胞がみられた症例は「悪性」で粘表皮癌を考えた (Fig. 4 : 症例 15) (3例)。

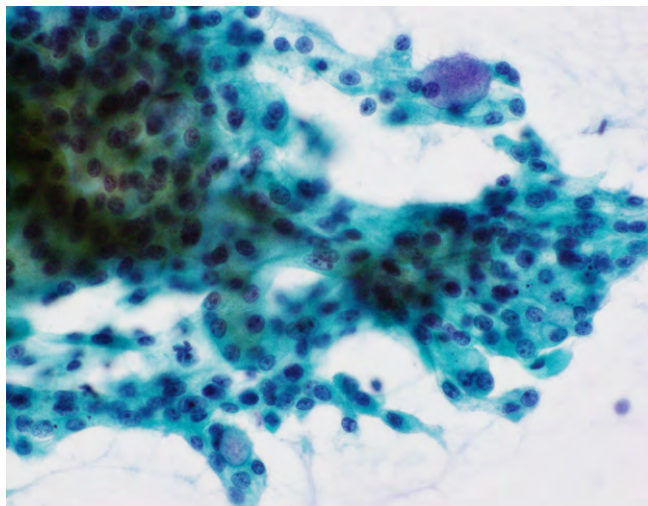


Fig. 4 Case 15 : imprint cytology of intermediate-grade MEC. A few mucus-producing cells showing translucent cytoplasm were found within the cell clusters (Pap. staining, ×60).

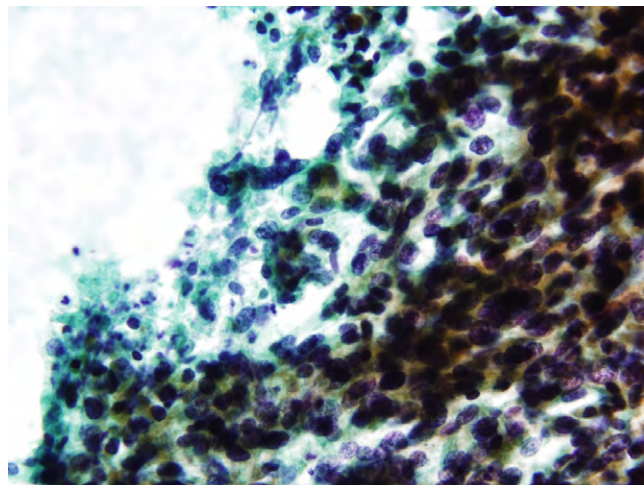


Fig. 5 Case 18 : FNA cytological smear of high-grade MEC. Spindle-shaped cells showing a streaming arrangement in a necrotic background (Pap. staining, ×60).

3) 高悪性度粘表皮癌

壊死性または出血性背景に中間細胞と類表皮細胞主体で異型の強い細胞集塊で出現した症例は「悪性」とし「高悪性」の診断は容易であった。しかし、粘液産生細胞がみられなかったことより鑑別疾患として高悪性度粘表皮癌のほか唾液腺導管癌、非角化型扁平上皮癌、未分化癌などがあげられ推定組織型の決定は困難であった (Fig. 5 : 症例 18) (2 例)。

IV. 考 察

唾液腺粘表皮癌の好発年齢は30~50歳で、耳下腺に最も多く次いで顎下腺や口蓋などの小唾液腺にも好発する⁴⁾。組織学的悪性度において低および中悪性度は女性に多く、高悪性度は男性に多いとされる⁵⁾。本検討では平均年齢43.4歳であり、部位は口蓋が8例と最も多かった。これは本院が口腔病変を扱っている特殊性もあると考えられた。

悪性度と年齢、男女比の関連をみると、低および中悪性度は平均年齢40.9歳、7:9と女性が多かった。高悪性度の平均年齢は63.5歳と悪性度に従い高くなり、男女比は1:1と同率であった。

唾液腺細胞診ではPapanicolaou染色とともにGiemsa染色を併用することが推奨されている²⁾。特に背景にみられる上皮性粘液や間質性粘液をメタクロマジーの有無で判定したり、細胞集塊内に半透明に見える粘液産生細胞の存在を見つけ出すのに有用である。

粘表皮癌の腫瘍細胞は粘液産生細胞、類表皮細胞および

中間細胞で構成されるのが特徴である¹⁾。今回検討した細胞診症例で粘表皮癌あるいは疑いと診断した14例すべてに中間細胞の集塊中に散在して粘液産生細胞の出現がみられた。これらの細胞所見は河原ら⁶⁾も報告されているが、低および中悪性度粘表皮癌を推定できる特徴的所見と考えられた。

粘表皮癌の悪性度は構成細胞の違いにより異なってくる。一般的に低悪性度の場合は粘液産生細胞が、高悪性度は類表皮細胞が主体でみられる⁷⁾。しかし、穿刺吸引細胞診では採取部位が限定的であることから必ずしも特徴的細胞が採取されるとは限らない。一部の細胞、物質しかみられないことも多く、その際に従来の新報告様式と比較し、7カテゴリーに分類されるミラノシステムは有用性がある⁸⁾。従来の新報告様式と大きく異なる箇所は「AUS」と「SUMP」のカテゴリーがあることである。上皮細胞がみられない粘液嚢胞液のみの採取やわずかにみられる上皮細胞が腫瘍性を否定できない場合には従来法では「不適正」や「良悪性鑑別困難」とされるが、ミラノシステムでは「AUS」に区分される。また異型の弱い単一な細胞が集塊で採取された場合、従来法では「良悪性鑑別困難」とされるが、ミラノシステムでは腫瘍性を疑うが良悪性の判定が難しいので「SUMP」に区分される。さらにミラノシステムでは診断カテゴリーごとに悪性の危険度 (Risk of malignancy : ROM) が設定されているので臨床医は「AUS」や「SUMP」と報告された症例の対応を決めやすい。

粘表皮癌の組織学的悪性度別にミラノシステム診断で判定してみると、高悪性度例は「高悪性」に、中悪性度例は

「悪性」と「SUMP」に、低悪性度例は「低悪性」, 「悪性」, 「悪性疑い」, 「AUS」と判定された。Klijanienkoら⁹⁾は従来の細胞診報告で「悪性」, 「悪性疑い」を陽性とした悪性度別での正診率は高悪性度例87%, 中悪性度例85%と高値を示すが、低悪性度例では68%と低値であった。原因は「偽陰性」と「材料不適」としたものが32%あったとされる。この32%の症例をミラノシステムで診断すれば「SUMP」と「AUS」のカテゴリーに区分されるものが多くあるのではないかと考える。

低悪性度粘表皮癌の細胞形態は異型が乏しいこと、粘液性背景に出現細胞が乏しいことなどが診断を難しくしている。Malekiら¹⁰⁾は唾液腺嚢胞性病変をミラノシステムで診断し「AUS」カテゴリーとされた症例を経過観察すると76.5%が腫瘍性で、うち29.4%が悪性であったとしている。嚢胞性病変における「AUS」の評価は思っている以上に腫瘍性のものが多く、悪性の可能性もあることを認識する必要がある。

唾液腺粘表皮癌においてミラノシステム診断カテゴリーは悪性度評価に有用であり、さらに「判定困難」, 「不適正」とされてきた症例を拾い上げるのにも適していた。Davidら¹¹⁾は低悪性度腫瘍をliquid-based cytology (LBC)とCell blockを使用して診断している。ミラノシステムに加え、このような補助診断法の使用が特に「SUMP」と「AUS」の症例で可能であれば有用性はさらに向上すると考える。

筆者らは、開示すべき利益相反はありません。

本研究は本学倫理委員会の承認を得て実施した(承認番号: EC18-15-14-033-2号)。

謝辞 本研究は科研費19K19213の助成を受けたものである。

Abstract

Objective : Mucoepidermoid carcinoma is the most common type of malignant salivary gland tumor, and its cell morphology differs depending on the histopathological grade, making cytodiagnosis difficult. We analyzed the cell morphologies in the cytological specimens reported according to the Milan system in relation to the malignant grade, and examined its usefulness.

Study Design : From 1983 to 2019, there were 18 patients who had been histopathologically diagnosed as having mucoepidermoid carcinoma by FNA cytology or intraoperative imprint cytology.

Results : The average age of the patients was 43.4 years, but it increased as the malignancy grade of the tumor increased from low to intermediate to high (39.2, 46.3, and 63.5 years, respectively). Of the 18

patients, 11 cases were diagnosed as having mucoepidermoid carcinoma, and 3 cases as suspicious, and in all the cases, the characteristic findings of mucous-producing cells scattered in intermediate cell clusters were observed. In regard to the Milan system classification in relation to the histopathological grades, high-grade cases were classified as “high-malignancy”, intermediate-grade cases as “malignant” or “SUMP”, and low-grade cases as “low-malignancy”, “malignant”, “suspicious for malignancy” or “AUS”.

Conclusion : Cytological findings of mucoepidermoid carcinoma were reported according to the Milan system, which helped to determine the histopathological grade.

文 献

- 1) 長尾俊孝, 唾液腺. 深山正久, 森永誠二郎, 編. 外科病理学第5版. 文光堂, 東京, 2020. 171-217.
- 2) Goode, R. K., Auclair, P. L., Ellis, G. L. Mucoepidermoid carcinoma of the major salivary glands : Clinical and histopathologic analysis of 234 cases with evaluation of grading criteria. *Cancer* 1998 ; 82 : 1217-1224.
- 3) 樋口佳代子, 浦野 誠. 唾液腺細胞診ミラノシステム. 金芳堂, 京都, 2019.
- 4) Gnepp, D. G., Brandwein, M. S., Henley, J. D. Salivary and Lacrimal glands. *Diagnostic surgical Pathology of the Head and Neck*. Saunders, Philadelphia, 2001. 325-430.
- 5) Hicks, M. J., Naggar, E. L., Flaiz, C. M., et al. Histologic grading of mucoepidermoid carcinoma of major salivary gland in prognosis and survival : a clinicopathologic and flow cytometric investigation. *Head and Neck* 1995 ; 17 : 89-95.
- 6) 河原明彦, 横山俊郎, 杉島節夫・ほか. 耳下腺原発粘表皮癌の細胞学的検討. *日臨細胞会誌* 1999 ; 38 : 497-503.
- 7) 原田博史, 河原明彦, 横山俊郎. 粘表皮癌の細胞診. *日臨細胞会誌* 2001 ; 40 : 397-404.
- 8) 加藤 拓, 松本 敬, 久山佳代. 唾液腺穿刺吸引細胞診の国際報告様式ミラノシステムの実際の運用における有用性. *日臨細胞会誌* 2020 ; 59 (1) : 18-23.
- 9) Klijanienko, J., Vielh, P. Fine-needle sampling of salivary gland lesions IV : Review of 50 cases of mucoepidermoid carcinoma with histologic correlation. *Diagn Cytopathol* 1997 ; 17 : 92-98.
- 10) Maleki, Z., Allison, D. B., Butcher, M., et al. Application of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology to cystic salivary gland lesions. *Cancer Cytopathol* 2021 ; 129 : 214-225.
- 11) David, D., Clayman, L., Saleh, H. Value of fine-needle aspiration biopsy in initial evaluation of floor of the mouth masses : Report of a case of low-grade mucoepidermoid carcinoma. *Diagn Cytopathol* 2010 ; 38 : 81-84.

原 著

尿細胞診標本作製法の違いによる診断精度の比較検討

田中 義成 川崎 辰彦 安武 諒 梅澤由美恵
井関 充及

佐世保共済病院病理診断科

目的：尿細胞診標本作製法の標準化を図り「診断精度」の客観的な評価を得ることを目的に、標本作製法の違いによる当院における「診断精度」の検討を行った。

方法：過去2年間の検体を引きガラス法（W法）、サイトスピン法（CS法）、BDサイトリッチ法（CR法）で比較検討した。感度は組織診で悪性が確認された検体、特異度は組織診で良性が確認された検体と臨床的陰性を含む検体、悪性リスクの解析は「泌尿器細胞診報告様式2015」に基づき全尿検体を用いた。

成績：CS法、CR法の感度は90%以上とW法の65%と比べ高感度を示した。組織診で良性が確認された検体を用いた特異度ではCS法と比べCR法で低くなった。臨床的陰性検体を含めると3法とも95%以上となり有意差はなかった。尿細胞診陰性判定検体中の悪性リスクは全尿検体群で5%以下、悪性判定検体中の有組織診断尿検体群では80%以上と全尿検体群の60%より相対リスクは高かった。

結論：CS法とCR法ではW法と比べ診断精度が向上した。CR法など操作手順が厳格な方法を用いた検体標本作製法を用いることにより、「診断精度」の客観的な評価が可能となり尿細胞診の向上につながると考えられる。

Key words : Urine cytology, Specimen preparation methods, Sensitivity, Specificity, Risk of malignancy

I. はじめに

尿細胞診標本作製は各施設で診断精度を上げるためにさまざまな方法で試みられているが統一性がないのが現状である¹⁻⁷⁾。標本作製法の違いにより出現細胞数や細胞像の評価が異なる場合もあり²⁻⁷⁾、また対象とする検体の違いによりその診断精度の報告にも違いがみられる^{3-5,7)}。当院でも集細胞効果を高めるため、引きガラス法（以下、W法）

からサイトスピン法（以下、CS法）へ、その後 liquid-based cytology（以下：LBC）の本格導入に伴い、BD サイトリッチTM法（以下、CR法）へと変遷してきた。今回われわれは、この3法の診断精度を比較検討するためにそれぞれの感度、特異度、さらには「The Paris System for Reporting Urinary Cytology」⁸⁾（以下、TPS）、「泌尿器細胞診報告様式2015」⁹⁾（以下、報告様式）に記載してある各診断カテゴリーにおける悪性のリスクを解析し報告する。

II. 対象と方法

当院での細胞診判定は5段階 Class 分類を行っているが、今回は報告様式の診断カテゴリー対応表に従い報告様式のカテゴリーに読み替えた⁹⁾。

1. 対象

感度：各方法とも2年間（W法：2009年1月～2010年12月、CS法：2012年1月～2013年12月、CR法：2018年10月～2020年9月）に組織診で尿路上皮癌が確認され、

Comparison of the diagnostic accuracy of urinary cytology depending on the method of preparation of the specimens

Yoshinari TANAKA, C. T., I. A. C., Tatsuhiko KAWASAKI, C. T., I. A. C., Ryo YASUTAKE, C. T., J. S. C., Yumie UMEZAWA, C. T., J. S. C., Masachika ISEKI, M. D.

Department of Diagnostic Pathology, Sasebo Kyosai Hospital

論文別刷請求先 〒 857-8575 長崎県佐世保市島地町 10 の 17 佐世保共済病院病理診断科 田中義成

令和3年9月15日受付

令和3年12月9日受理

その前6ヵ月以内に尿細胞診が行われていた検体を用いた。複数回細胞診が行われた検体は最も判定が高い検体を用いた。

特異度：同期中に組織診で良性が確認され、その前6ヵ月以内に尿細胞診が行われていたすべての検体を用いた。6ヵ月以降に組織診にて悪性が確認された検体、その後組織診が行われず、細胞診にて悪性判定が続く検体は除外した。

各診断カテゴリーにおける悪性のリスク：同期中に提出された自然尿、カテーテル尿などすべての尿検体を対象とし、尿検体採取後6ヵ月以内に組織診にて高異型度尿路上皮癌 (high-grade urothelial carcinoma, 以下, HGUC) および悪性腫瘍と診断された割合を悪性のリスクとして算出した。組織診断の有無にかかわらず対象期間の全尿検体を用いた群 (以下, 全尿検体群) と、組織診断のある尿検体を用いた群 (以下, 有組織診断尿検体群) とに分けて解析を行った。

2. 標本作製法

各方法とも尿コップで提出された検体を30分以上静置し、尿量が10 ml程度になるように上清を捨てた。よく攪拌した後スピッツに移し、3000 rpm, 5分遠心後上清を捨て沈渣にした。

W法：沈渣をMASコート付ガラス (松浪硝子工業) 3枚に引きガラスで塗抹し、2枚を95%エタノール固定後パパニコロウ染色を行い、1枚を冷風にて乾燥固定しギムザ染色を行った。塗抹範囲は24 mm×45 mmのカバーガラスに収まる範囲となった。

CS法：沈渣にサイトコレクト液 (武藤化学) 2 mlを加え15分以上塗抹前固定を行った。全量が10 mlになるよう蒸留水を加え、3000 rpm, 5分遠心後上清を捨て、残りの沈渣に蒸留水2 mlを加え混和した。MASコート付ガラス2枚にそれぞれチャンバーをセットし、1 mlずつ分注してサイトスピンで800 rpm, 5分遠心し、95%エタノールで再固定後パパニコロウ染色を行った。塗抹範囲は20 mm×14 mmの長方形となった。

CR法：沈渣にBD サイトリッチ™レッド保存液 (日本ベクトン・ディッキンソン), または血性検体にはサイトコレクト液2 mlを加え30分以上塗抹前固定を行った。その後、BD サイトリッチ™標本作製手順に則って2枚の標本作製し、パパニコロウ染色を行った。塗抹範囲は直径13 mmの円形となった。

3. 統計解析

有意差検定にはフリー統計ソフト「EZR」を用い、Fisherの正確検定を行った。p<0.05を有意差ありとした。

III. 結 果

1. 感度

当院の組織診で初発膀胱原発のHGUCと診断され、その前6ヵ月以内に尿細胞診が行われていた検体は、W法46件、CS法35件、CR法33件であった。悪性疑い判定以上を陽性とした場合の感度は、W法50%、CS法83%、CR法82%、異型細胞判定以上を陽性とした場合はそれぞれ65%、91%、91%で、統計学的にW法とCS法、W法とCR法の間有意差を認めしたが、CS法とCR法に有意差は認めなかった (Table 1, 3)。初発、再発を含むすべての膀胱原発HGUCを対象とした場合の検体数は、W法78件、CS法77件、CR法62件で、悪性疑い判定以上を陽性とした場合の感度は、W法50%、CS法69%、CR法77%で、W法とCS法、W法とCR法の間有意差を認めしたが、CS法とCR法に有意差は認めなかった (Table 1, 3)。異型細胞判定以上を陽性とした場合はそれぞれ69%、79%、84%で、3法間に有意差は認めなかった (Table 1, 3)。

当院の組織診で上部尿路を含むすべての尿路で初発HGUCと診断され、6ヵ月以内に尿細胞診が行われていた検体は、W法58件、CS法46件、CR法38件であった。悪性疑い判定以上を陽性とした場合の感度は、W法57%、CS法80%、CR法79%、異型細胞判定以上を陽性とした場合はそれぞれ71%、91%、89%で統計学的にW法とCS法、W法とCR法の間有意差を認めしたが、CS法とCR法に有意差は認めなかった (Table 1, 3)。初発、再発を含むすべての尿路でHGUCを対象とした場合の検体数は、W法91件、CS法95件、CR法75件で、悪性疑い判定以上を陽性とした場合の感度は、W法54%、CS法69%、CR法75%で、W法とCS法、W法とCR法の間有意差を認めしたが、CS法とCR法に有意差は認めなかった (Table 1, 3)。異型細胞判定以上を陽性とした場合はそれぞれ71%、81%、83%で、3法間に有意差は認めなかった (Table 1, 3)。

当院の組織診で初発膀胱原発の低異型度尿路上皮癌 (low grade urothelial neoplasia, 以下: LGUC) と診断され、6ヵ月以内に尿細胞診が行われていた検体は、W法12件、CS法21件、CR法23件であった。悪性疑い判定以上を陽性とした場合の感度は、W法17%、CS法14%、CR法4%、異型細胞判定以上を陽性とした場合はそれぞれ25%、43%、48%であった。初発、再発を含むすべての膀胱原発LGUCを対象とした場合の検体数は、W法15件、CS法33件、CR法35件で、悪性疑い判定以上を陽性とした場合の感度は、W法13%、CS法9%、CR法6%、異型細胞判定以上を陽性とした場合はそれぞれ20%、36%、

Table 1 Comparison of the sensitivities

Histologic Diagnosis		Cytologic Diagnosis	W	CS	CR
HGUC of the bladder	First lesion	Negative for malignancy	16	3	3
		Atypical cells	7	3	3
		Suspicious for malignancy	6	5	6
		Malignant	17	24	21
		Total	46	35	33
		Sensitivity (more than suspicious for malignancy)	50%	83%	82%
		Sensitivity (more than Atypical cells)	65%	91%	91%
	Including recurrence	Negative for malignancy	24	16	10
		Atypical cells	15	8	4
		Suspicious for malignancy	11	8	11
		Malignant	28	45	37
		Total	78	77	62
		Sensitivity (more than suspicious for malignancy)	50%	69%	77%
		Sensitivity (more than Atypical cells)	69%	79%	84%
HGUC of the urinary tract	First lesion	Negative for malignancy	17	4	4
		Atypical cells	8	5	4
		Suspicious for malignancy	7	6	8
		Malignant	26	31	22
		Total	58	46	38
		Sensitivity (more than suspicious for malignancy)	57%	80%	79%
		Sensitivity (more than Atypical cells)	71%	91%	89%
	Including recurrence	Negative for malignancy	26	18	13
		Atypical cells	16	11	6
		Suspicious for malignancy	12	9	13
		Malignant	37	57	43
		Total	91	95	75
		Sensitivity (more than suspicious for malignancy)	54%	69%	75%
		Sensitivity (more than Atypical cells)	71%	81%	83%
LGUC of the bladder	First lesion	Negative for malignancy	9	12	12
		Atypical cells	1	6	10
		Suspicious for malignancy	1	0	0
		Malignant	1	3	1
		Total	12	21	23
		Sensitivity (more than suspicious for malignancy)	17%	14%	4%
		Sensitivity (more than Atypical cells)	25%	43%	48%
	Including recurrence	Negative for malignancy	12	21	20
		Atypical cells	1	9	13
		Suspicious for malignancy	1	0	1
		Malignant	1	3	1
		Total	15	33	35
		Sensitivity (more than suspicious for malignancy)	13%	9%	6%
		Sensitivity (more than Atypical cells)	20%	36%	43%

Abbreviations : W, Wedge method ; CS, Cytospin method ; CR, CytoRich method.

Table 2 Comparison of the specificities

Histologically negative specimen of the urinary tract	Cytologic Diagnosis		
	W	CS	CR
Negative for malignancy	39	32	38
Atypical cells	5	1	10
Suspicious for malignancy	0	0	2
Malignant	0	0	2
Total	44	33	52
Specificity	89%	97%	73%

Cytologically negative specimen	Histologic Diagnosis of the urinary tract		
	W	CS	CR
No histologic diagnosis	1436	1533	1597
Negative for malignancy	40	36	39
Malignant	78	72	69
Total	1554	1641	1705
Specificity	95%	96%	96%

43%であった。LGUCの感度は低く、悪性疑い以上と判定できた検体はCR法では10%にも満たなかった。異型細胞以上と判定できた検体においてもCS法、CR法はW法より感度が2倍程度上昇したが、3法間において統計学的な有意差は認めなかった (Table 1, 3)。

2. 特異度

対象検体は、W法44件、CS法33件、CR法52件であった。細胞診判定陰性のみを陰性とした場合の特異度は、W法89%、CS法97%、CR法73%で、CS法とCR法の間に統計学的有意差を認めた (Table 2, 3)。全尿細胞診陰性判定検体中、臨床的に悪性所見なしと判断された検体を含め悪性が確認できなかった検体を陰性とした場合、各法の特異度は95%、96%、96%で3法間に有意差は認めなかった (Table 2, 3)。

3. 各診断カテゴリーにおける悪性のリスク

全尿検体群は、W法1766件、CS法1935件、CR法1975件で、有組織診断尿検体群はそれぞれ238件、244件、245件であった。尿細胞診陰性判定検体中の悪性のリスクは、全尿検体群でW法5.0%、CS法4.4%、CR法4.0%、有組織診断尿検体群ではそれぞれ66.1%、66.7%、63.9%であった。異型細胞判定検体中の悪性のリスクは、全尿検体群でW法25.3%、CS法24.2%、CR法27.9%、有組織診断尿検体群ではそれぞれ68.8%、82.1%、70.9%で全尿検体群に比べ有組織診断尿検体群が高いリスクであった。悪性疑い判定検体中の悪性のリスクは、全尿検体群でW法42.1%、CS法34.8%、CR法48.6%、有組織診断尿検体群ではそれぞれ61.5%、69.6%、85.7%であった。悪性判定検体中の悪性のリスクは、全尿検体群でW法59.8%、CS法62.1%、CR法58.1%、有組織診断尿検体群ではそれぞれ83.9%、97.3%、88.5%で全尿検体群に比べ有組織診断尿検体群が

高いリスクであった (Table 4)。

IV. 考 察

診断精度向上のために重要なことは、尿検体での集細胞効果を高めることと考える。そのために各施設でもさまざまな方法が試みられている。われわれがCS法導入時に行ったW法との比較検討では、CS法がW法より集細胞効果が高い結果であった (第62回日本臨床細胞学会総会春期大会で発表、 $p < 0.01$)。CS法と、CR法などのLBC法とを比較した検討では、LBC法のほうが集細胞効果が高いとの報告^{10,11)}と、差がないなどの報告¹²⁾がある。CS法は塗抹後にアルコール固定を行う塗抹後固定が一般的であるが¹²⁾、われわれの施設ではLBC用保存用固定液であるサイトコレクト液で塗抹前固定を行いサイトスピンで塗抹を行っていた。CS法はCR法と同等以上の診断精度を示しており、2法とも十分な細胞を保持しているものと考えられる。集細胞効果の観点から、尿検体標本作製法としてはW法よりCS法やCR法が優れている。しかし標準化、精度管理の観点から考えると、操作手順が厳格に決まっている方法を用いるほうが、標本および診断精度の比較が容易となるため望ましいと考える。

感度でも初発膀胱原発HGUCで悪性疑い判定以上を陽性とした場合と異型細胞判定以上を陽性とした場合のいずれにおいてもCS法、CR法はW法より高感度を示した。初発、再発を含むすべての膀胱原発HGUCを対象とした検体では、初発のみを対象とした検体よりCS法、CR法ともにやや感度が低下した。原因として再発症例では治療により剥離する腫瘍の減少や変性に伴う感度の低下が考えられる。上部尿路を含む全尿路を対象とした場合、症例数は多

Table 3 Fisher's exact test

				method	p-value
Sensitivity comparison	HGUC of the bladder	First lesion	more than suspicious for malignancy	W-CS	0.003*
				W-CR	0.005*
				CS-CR	1.000
		more than Atypical cells	W-CS	0.008*	
			W-CR	0.015*	
			CS-CR	1.000	
	Including recurrence	more than suspicious for malignancy	W-CS	0.022*	
			W-CR	0.001*	
			CS-CR	0.339	
		more than Atypical cells	W-CS	0.199	
			W-CR	0.050	
			CS-CR	0.520	
	HGUC of the urinary tract	First lesion	more than suspicious for malignancy	W-CS	0.012*
				W-CR	0.030*
				CS-CR	1.000
			more than Atypical cells	W-CS	0.013*
				W-CR	0.042*
				CS-CR	1.000
Including recurrence		more than suspicious for malignancy	W-CS	0.035*	
			W-CR	0.006*	
			CS-CR	0.496	
		more than Atypical cells	W-CS	0.167	
			W-CR	0.100	
			CS-CR	0.843	
LGUC of the bladder	First lesion	more than suspicious for malignancy	W-CS	1.000	
			W-CR	0.266	
			CS-CR	0.335	
		more than Atypical cells	W-CS	0.457	
			W-CR	0.282	
			CS-CR	0.771	
	Including recurrence	more than suspicious for malignancy	W-CS	0.624	
			W-CR	0.574	
			CS-CR	0.668	
		more than Atypical cells	W-CS	0.328	
			W-CR	0.199	
			CS-CR	0.627	
Specificity comparison	Histologically negative specimen			W-CS	0.230
				W-CR	0.073
				CS-CR	0.007*
	Cytologically negative specimen			W-CS	0.404
				W-CR	0.205
				CS-CR	0.667

* = p < 0.05

くはないが, CS 法, CR 法ともに膀胱原発とあまり変わらない感度であり, 上部尿路のみを対象とした場合でも, 感度に大差はないものと思われた. LGUC の感度の低さは既報告同様で^{13,14)}, 腫瘍細胞が出現しにくいことに加え, 細

胞異型が弱く報告様式における「異型細胞の診断」基準を十分に満たしていなかったためと思われる, 多くは陰性あるいは異型細胞と判定されていた. 感度では CS 法と CR 法に有意差はなく, 日常業務においてはどちらの方法を用い

Table 4 Risk of malignancy according to the diagnostic categories

Cytologic Diagnosis	Histologic Diagnosis of the urinary tract							NHD	Total	All urine specimen groups		Histological diagnostic urine specimen groups	
	HGUC	LGUC	ML	OM	Dysp	Pap	NM			ROHGUC	ROM	ROHGUC	ROM
W													
Negative for malignancy	57	17	0	4	1	5	34	1436	1554	3.7%	5.0%	48.3%	66.1%
Atypical cells	21	1	0	0	0	0	10	55	87	24.1%	25.3%	65.6%	68.8%
Suspicious for malignancy	16	0	0	0	4	0	6	12	38	42.1%	42.1%	61.5%	61.5%
Malignant	48	1	1	2	5	0	5	25	87	55.2%	59.8%	77.4%	83.9%
Total	142	19	1	6	10	5	55	1528	1766				
CS													
Negative for malignancy	32	39	0	1	4	8	24	1533	1641	2.0%	4.4%	29.6%	66.7%
Atypical cells	17	13	0	2	2	0	5	93	132	12.9%	24.2%	43.6%	82.1%
Suspicious for malignancy	14	1	0	1	4	0	3	23	46	30.4%	34.8%	60.9%	69.6%
Malignant	69	2	1	0	0	0	2	42	116	59.5%	62.1%	93.2%	97.3%
Total	132	55	1	4	10	8	34	1691	1935				
CR													
Negative for malignancy	39	30	0	0	1	12	26	1597	1705	2.3%	4.0%	36.1%	63.9%
Atypical cells	23	16	0	0	3	2	11	85	140	16.4%	27.9%	41.8%	70.9%
Suspicious for malignancy	16	1	0	1	0	0	3	16	37	43.2%	48.6%	76.2%	85.7%
Malignant	46	2	0	6	1	0	6	32	93	49.5%	58.1%	75.4%	88.5%
Total	124	49	0	7	5	14	46	1730	1975				

Abbreviations

ROHGUC : Risk of HGUC, ROM : Risk of malignancy

ML : Malignant lymphoma, OM : Other malignancy, Dysp : Dysplasia, Pap : Papillary lesion, NM : Negative for malignancy, NHD : No histological diagnosis

ても問題ないものと思われる。

特異度に関しては W 法, CS 法ともに悪性疑い以上と判定した検体はなく概ね良好であった。W 法, CS 法と比べ CR 法の特異度が低い原因として, 尿路上皮癌治療後の経過観察検体で, 治療後という情報を考慮した結果, 陽性判定をした可能性がある。また異型細胞以上の判定をしたが, 術後尿路上皮癌の残存がみられない症例もあった。全尿細胞診陰性判定検体中, 臨床的に悪性所見なしと判断された検体を含め悪性が確認できなかった検体を陰性とした場合, 特異度に有意差はなかった。特異度を算出する場合, その対象を組織学的に陰性が証明されている検体を用いるか, 組織診断の有無にかかわらず臨床的に悪性が否定される検体を含めるか, あるいは異型細胞判定を陽性, 陰性のどちらに扱うかによって異なる結果となる。既報告でも対象はさまざまであり^{13,14)}, 比較検討するのであれば算出する条件の標準化が望まれる。

今回, 悪性リスクの解析は報告様式の診断カテゴリーに基づき診断した。TPS など報告者により異なる基準に基づく悪性リスクはさまざま報告されている^{8,13~17)}。対象検体も全尿検体群を用いたものや有組織診断尿検体群を用い

たもの, 悪性の範囲もすべての悪性腫瘍を対象としたものや HGUC のみを対象など違いがあり^{13~15,17)}, 算出する条件の明確な基準がない。TPS は HGUC の検出を主な目標としているのに対し⁸⁾, 報告様式では HGUC の診断を優先しているがその他のグレードや尿路上皮系以外の腫瘍にも対応している⁹⁾。そのため診断カテゴリーの記載にも違いがあり LGUC は TPS で low-grade urothelial neoplasia (以下, LGUN) あるいは Negative for HGUC に分類される。そこで条件の違いによる結果の違いを明らかにするために, 今回はそれぞれの条件に応じて悪性リスクを算出した。

当院での陰性判定検体中の悪性および HGUC のリスクは, 全尿検体群で W 法, CS 法, CR 法いずれも 5% 以下であり, 報告様式の HGUC のリスク ~5% を満たすものであった。特に CS 法, CR 法の HGUC のリスクは悪性リスクの半分程度で 2% 台と低い値であり, 相対リスクの目標を満たすものであった。有組織診断尿検体群では悪性リスクは 3 法とも 60% 以上と高くなる。細胞診陰性判定検体中の悪性リスクを算出する場合, 有組織診断尿検体群で悪性リスクが高くなるのは, 臨床的に悪性が考えられる症例であるためと考えられる。Chau ら¹³⁾の報告では有組織

診断尿検体のみを対象とし、悪性所見なしの尿検体中 42% の悪性リスクを報告している。その中で対象に含まれなかった多くの細胞診陰性検体は真の陰性であった可能性があり、おそらく高リスクグループに焦点を合わせていたと述べている。また Moulavasilis ら¹⁴⁾は有組織診断尿検体群の HGUC のみを対象とし陰性判定検体 31 件中、27 件を占める LGUC を陰性としてリスクを算出している。陰性判定検体中の 92~94% は無組織診断尿検体であり、その中に悪性症例が含まれている可能性は否めないが、全尿検体群を対象としたほうが相対的な悪性のリスクを反映しているものとする。

異型細胞判定検体中の当院における悪性のリスクは、全尿検体群では 3 法とも 25% 程度と同程度であったが、HGUC のリスクは W 法と比べ CS 法、CR 法では低い値となった。これは CS 法と CR 法では LGUC の多数検体がこのカテゴリーに分類されているために、悪性全体に占める HGUC の割合が相対的に低くなったためである。有組織診断尿検体群での HGUC のリスクも同様に W 法より CS 法、CR 法で低い値となったが、悪性のリスクは反対に CS 法、CR 法で LGUC の割合が高いために高い値となった。Barkan ら¹⁶⁾は異型細胞判定カテゴリーの症例は陰性判定カテゴリーの症例のように定期的な経過観察をすと述べている。異型細胞判定の場合、陰性判定同様の条件で精査が行われ、無組織診断尿検体が多数を占めるため、悪性リスクの算出は全尿検体群を対象としたほうが全体像を反映しているものとする。

当院では悪性疑い判定以上、特に悪性と判定された場合、膀胱鏡などの精査となるが、30% 以上の症例で組織診断が行われていない。既報告でも悪性判定検体中の組織診率は 50% 程度とされている¹⁵⁾。当院における組織診断が施行されない原因を可能な範囲で調べてみると、その後来院なし、治療拒否、転院、患者状態不良による精査困難などがあつた。無組織診断尿検体群中にも真の悪性検体が相当数含まれていると思われるが、悪性、悪性疑い判定検体の悪性リスクの算出には有組織診断尿検体群対象がより正確な値を得られるものとする。Rosenthal ら¹⁵⁾の報告でも、そのデータより全尿検体群と有組織診断尿検体群に分けて悪性のリスクが算出できるようになっている。診断カテゴリーごとに対象検体を変えるのは混乱をもたらすと思われるが、全尿検体群と有組織診断尿検体群とに分けて算出することがより正確な相対リスクを反映するものとする。

診断精度を算出する際の対象期間は 2 週間~2 年と報告者によりさまざまである^{5,12~17)}。今回、細胞診で悪性と判定され組織診にて悪性所見なしと判定された検体中、対象期間の 6 ヶ月以降に W 法、CS 法、CR 法でも悪性が確認され

た症例がある。対象期間の組織診断の結果により診断精度の結果に影響する可能性があるため標準的対象期間の設定が望ましい。

V. 結 語

尿細胞診標本作製法および対象検体の違いによる診断精度の違いを報告した。CS 法、CR 法は W 法に比べ高感度を示した。CS 法と比べ CR 法で特異度が低くなったが、臨床的に悪性所見なしと判断された検体を含めると 3 法とも 95% 以上となり有意差はなかった。各診断カテゴリーにおける悪性のリスクで、対象を全尿検体群と有組織診断尿検体群とに分けた場合、結果に大きな差がみられた。陰性判定検体、異型細胞判定検体では全尿検体群を、悪性疑い判定検体、悪性判定検体では有組織診断尿検体群を対象としたほうが、相対的な悪性のリスクを反映しているものと思われる。今回の検討で CS 法と CR 法との間に診断精度に大きな差はないと思われたが、CS 法は LBC 用保存用固定液であるサイトコレクト液で塗抹前固定を行いサイトスピンで塗抹を行う当施設独自の運用を行っており、他施設での CS 法とは単純には比較できない。同じ条件で検討するのであるならば、CR 法など標本作製操作手順が厳格に決まっている方法が望ましい。

診断精度を検討する場合、対象とする検体により結果が大きく変わるので、対象検体条件の明確な基準が必要と思われる。

筆者らに、開示すべき利益相反状態はありません。

論文の要旨は第 62 回日本臨床細胞学会総会春期大会（千葉）で発表した。

Abstract

Objective : To objectively evaluate the diagnostic accuracy by standardizing the method of preparation of urinary cytology specimens, we compared the diagnostic accuracies of urinary cytology at our hospital obtained using various methods of preparation of the urinary cytology specimens.

Study Design : Samples from the past two years were compared and the diagnostic accuracies obtained using the wedge method (W method), cytospin method (CS method), the BD CytoRich method (CR method) for preparation of the specimens were compared. Specimens confirmed to be malignant by histological diagnosis were used to determine the sensitivity, while specimens confirmed to be benign by histological diagnosis and clinically negative specimens were used to determine the specificity; based on "The 2015 Japan Reporting System for Urinary Cytology," all urine samples were examined to analyze the risk

of malignancy.

Results : The sensitivities obtained for the CS and CR methods were greater than 90%, higher than the sensitivity obtained for the W method (65%). The specificity for the CR method was lower than that for the CS method. When clinically negative specimens were included, a specificity of greater than 95% was obtained for all three methods of specimen preparation, with no significant differences. The risk of malignancy was less than 5% in the urine samples with negative cytology and greater than 80% in the urine samples showing malignant cytology.

Conclusion : The diagnostic accuracies of urine cytology obtained using the CS and CR methods for specimen preparation were higher than the diagnostic accuracy obtained for the W method. It is believed that objective evaluation of the diagnostic accuracy by standardizing the method of preparation of urinary cytology specimens, with strict operating procedures, will improve urinary cytology investigations.

文 献

- 1) 細胞検査士会, 編. 細胞診標本作製マニュアル泌尿器. 細胞検査士会, 2005.
- 2) 大崎博之, 中村宗夫, 長町健一・ほか. 尿細胞診の検体処理方法の検討. 日臨細胞会誌 2005 ; 44 : 215-218.
- 3) 小椋聖子, 清水恵子, 江木さつき・ほか. 低異型度尿路上皮癌の検討—標本作製法を中心に—. 日臨細胞会誌 2006 ; 45 : 232-237.
- 4) 鷺谷清忠, 今野稔子, 石井 明・ほか. Liquid based cytology (Thinprep) による尿細胞診の検討. 日臨細胞会誌 2008 ; 47 : 282-286.
- 5) 平紀代美, 東 学, 奥山 大・ほか. 2004年 WHO 分類に基づく病理組織診断による尿細胞診評価の試みおよび Liquid-based cytology (LBC) 標本と従来法標本の比較研究. 日臨細胞会誌 2012 ; 51 : 315-322.
- 6) 佐伯勇輔, 大崎博之, 近藤めぐみ・ほか. 尿細胞診における BD サイトリッチ TM 法と従来法の比較検討 : 特に集細胞率について. 医学検査 2015 ; 64 (6) : 743-748.
- 7) 梅森宮加, 梅澤 敬, 堀口絢奈・ほか. 自然尿における集細胞法の改良と BD サイトリッチ TM 法による診断精度. 日臨細胞会誌 2017 ; 56 : 271-275.
- 8) Rosenthal, D. L., Wojcik, E. M., Kurtycz, D. F. The Paris System for Reporting Urinary Cytology. Springer, Switzerland, 2016.
- 9) 日本臨床細胞学会. 泌尿器細胞診報告様式 2015. 日本臨床細胞学会, 2015.
- 10) Papillo, J. L., Lapen, D. Cell yield. ThinPrep vs. cytocentrifuge. Acta Cytol 1994 ; 38 : 33-36.
- 11) Lu, D. Y., Nassar, A., Siddiqui, M. T. High-Grade Urothelial Carcinoma : Comparison of SurePath liquid-based processing with cytospin processing. Diagn Cytopathol 2008 ; 37 : 16-20.
- 12) Straccia, P., Bizzarro, T., Fadda, G., et al. Comparison between cytospin and liquid-based cytology in urine specimens classified according to the Paris System for Reporting Urinary Cytology. Cancer Cytopathol 2016 ; 124 : 519-523.
- 13) Chau, K., Rosen, L., Coutsouvelis, C., et al. Accuracy and risk of malignancy for diagnostic categories in urine cytology at a large tertiary institution. Cancer Cytopathol 2015 ; 123 : 10-18.
- 14) Moulavasilis, N., Lazaris, A., Katafigiotis, I., et al. Risk of malignancy assessment for the Paris System for reporting urinary cytology. Diagn Cytopathol 2020 ; 48 : 1194-1198.
- 15) Rosenthal, D. L., VandenBussche, C. J., Burroughs, F. H., et al. The Johns Hopkins Hospital Template for Urologic Cytology Samples. Cancer Cytopathol 2013 ; 121 : 15-20.
- 16) Barkan, G. A., Wojcik, E. M., Nayar, R., et al. The Paris System for Reporting Urinary Cytology : The Quest to Develop a Standardized Terminology. Acta Cytol 2016 ; 60 : 185-197.
- 17) McIntire, P. J., Kham, R., Hussain, H., et al. Negative Predictive Value and Sensitivity of Urine Cytology Prior to Implementation of The Paris System for Reporting Urinary Cytology. Cancer Cytopathol 2019 ; 127 : 125-131.

調査報告

千葉県における尿細胞診標本作製法と液状化細胞診（LBC）の有用性の検討

—アンケート調査から—

須藤 一久^{1,4)} 諏訪 朋子^{2,4)} 小山 芳徳^{3,4)}千葉県立佐原病院臨床検査科¹⁾, 船橋市立医療センター臨床検査科²⁾, 医療法人鉄蕉会亀田総合病院臨床検査部³⁾, 千葉県認定病理検査技師推進協議会⁴⁾

目的：千葉県内の協力施設による尿細胞診標本作製法を調査し，LBC法の有用性について比較検討を行い，現状と利点と問題点を明らかにした。

方法：県内20協力施設（内訳は，一般病院8施設，大学病院6施設，公的病院4施設，がん専門病院1施設，検査センターが1施設）に対し，尿細胞診標本作製法の現状調査・LBC法に対する意見をMS-Wordファイルにて作成し，記述式にて回答後E-mailにて回収，こちらで設定した項目に分け調査した。

成績：現状はどの施設においても「スライドグラスから剥離が少なく，判定をおこなうための細胞を回収し塗抹する方法」を重視し実施していた。各施設が考えるLBC法の利点としては「均一で豊富な標本作製可能」であり欠点としては「コストがかかる」が多くみられた。

結論：一県単位ではあるが尿細胞診標本作製とLBC法についてのアンケート調査を行い報告した。尿細胞診作製法では，集細胞効率が高く作製者の技量の差がなく質的再現性のよい方法が望まれる。「コストがかかる」という欠点があるがLBC法が検体処理・標本作製の標準化，細胞判定の標準化を確立していくために，今後推奨法となっていくべきと考える。

Key words : Urine cytology specimen preparation method, Questionnaire survey, Chiba prefecture, Liquid-based cytology, Advantages and disadvantages

I. はじめに

Questionnaire survey to examine the efficacies of the methods of preparation of urinary cytology specimens, including liquid-based cytology, in Chiba Prefecture

Kazuhisa SUDO^{1,4)}, C. T., I. A. C., Tomoko SUWA^{2,4)}, C. T., I. A. C., Yoshinori KOYAMA^{3,4)}, C. T., I. A. C.

¹⁾Department of Clinical Laboratory, Chiba Prefectural Sawara Hospital

²⁾Department of Clinical Laboratory, Funabashi Municipal Medical Center

³⁾Department of Clinical Laboratory, Kameda Medical Center

⁴⁾Chiba Prefecture Certified Pathological Technologist Promotion Council

論文別刷請求先 〒287-0003 千葉県香取市佐原イ2285 千葉県立佐原病院臨床検査科 須藤一久

令和3年9月27日受付

令和4年1月5日受理

尿細胞診は各施設でより多く細胞を収載させるためにさまざまな標本作製法が試みられているが，すべての検体・性状に対して有用というわけではない¹⁻⁵⁾。また標本作製の違いによる診断精度の施設間差も生じている^{6),7)}。

近年，液状化細胞診(liquid-based cytology : LBC法)は，尿細胞診全体の感度上昇に有用であると報告されてきている⁸⁻¹¹⁾。今回，千葉県内の協力施設による尿細胞診標本作製法を調査し，LBC法の有用性について比較検討を行ったので報告する。

II. 対象および調査方法

2020年4月に、千葉県内の認定病理検査技師で構成された、千葉県認定病理検査技師推進協議会会員と千葉県臨床検査技師会細胞診検査研究班員の協力のもと、尿細胞診標本作製法の現状調査・LBC法に対するアンケート調査を行った。今回は選択肢を作らず、記述式で回答するようお願いした。これは各施設の標本作製等の詳細を把握するためであり、回収後はわれわれのほうで内容を抽出し、不明な点は施設に直接問い合わせ、できるかぎり正確な内容とした。

アンケートの内容は、1. 自施設での尿細胞診標本作製法について (①方法, ②作製尿量, ③作製枚数, ④施設で実施している標本作製の処理方法と理由, ⑤方法の利点・欠点), 2. 尿でのLBC法導入施設に対して (①導入の経緯, ②標本作製の利点・欠点, ③標本についての利点・欠点), 3. 尿でのLBC法未導入施設に対して (①今後の導入の有無, ②LBC法についての考え, ③LBC法の利点と欠点) である。なお、今回は自然尿で行った場合とし、作製方法の名称等は細胞検査士会編集の細胞診標本作製マニュアル(泌尿器)³⁾を参照し一部を以下のとおりとした。

- ・遠心法 {沈渣塗抹(引きガラス法・すり合わせ法・ピペット転がし法)} → 遠心法
- ・遠心直接塗抹—オートスメア法 → オートスメア法
- ・直接法 (①フィルター法) → フィルター法
- ・直接法 (②シンレイヤ法) → LBC法 (沈降法) (以下、LBC法)
- ・直接法 (③転写法) → LBC法 (転写法)

III. 結果

1. アンケート回答率と協力施設の内訳

依頼施設数は23施設のうち20施設(協力施設)から回答を得た。アンケート回答率は87%、協力施設の内訳は、一般病院8施設、大学病院6施設、公的病院4施設、がん専門病院1施設、検査センターが1施設であった。

2. 自施設での尿細胞診標本作製法について

①方法の内訳は2回遠心法6施設、2回遠心法と遠心法・塗抹乾燥後 May-Grunwald-Giemsa 染色 (以下、遠心法後 MG 染色) を併用して使用4施設、フィルター法4施設、オートスメア法2施設、オートスメア法と遠心法後 MG 染色を併用して使用1施設、LBC法1施設、遠心法後 MG 染色1施設、遠心法とLBC法を併用して使用1施設であった。これらのうち塗抹処理を追加する施設は11施設であ

り、その条件の内訳は、「検体の性状(血尿等)」7施設、「臨床情報(腫瘍疑い等)」2施設、「細胞判定」1施設、「これらの条件全て」1施設であった。また、条件によりLBC法を追加する施設は3施設あった。標本作製法と作製尿量、作製枚数と染色方法の関係を(Table 1)に示す。

②各施設での処理方法と作製枚数の関係は多種多様であり作製枚数が1枚の施設は全体の65%(13/20)であり、フィルター法4例を除く方法では、43.8%(7/16)が複数枚作製していた。

③各施設で実施している標本作製の処理方法と理由については、複数回答であり、処理方法に違いはあるものの「塗抹細胞量の一定化・確保」が18施設と大部分を占めており、次に「剥離の少なさ」と「操作が簡便」が6施設、「コストの安価」と「判定のため」が5施設、「標本作製の均一化」が4施設、「大量検体に対応」が2施設であった。これらのことから「スライドガラスから剥離が少なく、判定をおこなうための細胞を回収し塗抹する方法」を重視し実施していた。

④処理法(2回遠心法, 2回遠心法と遠心法後 MG 染色, フィルター法, オートスメア法, オートスメア法と遠心法後 MG 染色, LBC法, 遠心法, 遠心法とLBC法で分類)と施設が考える利点(複数回答)の内訳は、「塗抹細胞量の一定化・確保」18施設、「剥離の少なさ」6施設、「操作が簡便」5施設、「ランニングコストの安価」5施設、「判定のため」5施設、「標本作製の均一化」4施設、「大量検体に対応」2施設、「その他(乾燥予防・前処置不要)」2施設であった。複数回答ではあるものの18施設が「塗抹細胞量の一定化・確保」を利点として挙げていた。

⑤処理法(④と同様で分類)と施設が考える欠点(複数回答)については多種多様の回答であったため、「作製時の問題(処理時間がかかる, 処理工程が多い, 塗抹面に個人差が出る, コストが高い)」、「検体性状の問題」、「鏡検時の問題(尿路上皮細胞像に影響, 上皮細胞以外に影響, 良・悪性判定時に影響)」、「その他」とし、さらに処理方法別に集計した。「鏡検時の問題・上皮細胞像に影響」が9施設(45%)とやや多く、その中でみると2回遠心法単独で行っている4施設(4/6:66.7%)が回答していた。またその他としてフィルター法を用いている全施設が「フィルター構造上の欠点」を回答していた。

3. 尿でのLBC法導入・未導入施設(以前導入含む)に対して

①今回、回答をいただいた20施設中LBC法を導入・実施している施設は5施設25%{単独1施設, 併用4施設(うち3施設は検体の性状・細胞判定で使用)}であった。導入されているLBCシステムについては、SurePath™法

Table 1 List of manufacturing methods for each facility

Facility number	Method	Submitted urine volume	Number of production (sheets)	Pap staining (sheets)	MG staining (sheets)
1	Two centrifuges	10 ml	2	2	
2	Two centrifuges	10 ml	1	1	
3	Two centrifuges	Total amount submitted	1	1	
4	Two centrifuges	10 ml	1	1	
5	Two centrifuges	20-50 ml	1	1	
6	Two centrifuges	10 ml	1	1	
7	Two centrifuges and Centrifugal method (smear drying)	20 ml	2	1	1
8	Two centrifuges and Centrifugal method (smear drying)	20 ml	2	1	1
9	Two centrifuges and Centrifugal method (smear drying)	20 m	3	2	1
10	Two centrifuges and Centrifugal method (smear drying)	20 ml	2	1	1
11	Auto smear and LBC *	10 ml	1	1	
12	Auto smear	50 ml	1	1	
13	Auto smear and Centrifugal method (smear drying)	10 ml or more	2	1	1
14	Pore filter and LBC *	Total amount submitted (split sample)	1	1	
15	Pore filter	Total amount submitted	1	1	
16	Pore filter	Total amount submitted	1	1	
17	Pore filter	Total amount submitted	1	1	
18	LBC (fully automatic)	Total amount submitted	1	1	
19	Centrifugal method (smear drying) and LBC *	20 ml	1		1
20	Centrifugal method and LBC	20 ml	3	2	1

* Added depending on the conditions

Pap staining : Papanicolaou staining ; MG staining : May-Gruenwald-Giemsa staining

A table showing the relationship between the treatment method breakdown at each facility, the amount of urine samples, number of sheets produced, and the staining method.

(日本ベクトン・ディッキンソン株式会社) が 4 施設 (うち用手法が 3 施設, 自動機が 1 施設), LBCPREP™法 (武藤化学株式会社) が 1 施設であった。

LBC 法単独導入は 1 施設 5% で, なぜ導入したかの理由としては, 「判定のため (再検や鏡検時間の短縮含む)」と「塗抹細胞量の一定化・確保」であった。導入後は LBC 標本 (Papanicolaou 染色施行) 1 枚のみで鏡検時間の短縮が行え, 塗抹細胞量の一定化・確保が行えた (遠心法に比べ圧倒的に細胞が多い) との回答であった。

LBC 法併用導入は 4 施設 20% で, なぜ併用しているかの理由としては, 「塗抹細胞量の一定化・確保」(複数回答 2 施設), 「フィルターの構造上の問題」, 「検体の性状により作製法を変えるため」, 「判定のため (遠心法後 MG 染色のみでは判定が困難な場合や, 細胞数不足等を補うため)」であった。その理由としては, 「前処理 (溶血等) の目的も兼ねて」(複数回答 2 施設), 「必要な症例のみを行いコストを抑える」(複数回答 2 施設), 「保険点数の加算で収益を上げるため」, 「従来法と細胞像の比較を行う」との回答であった。

②尿 LBC 法未導入は 15 施設 (以前導入含む) 75% であっ

た。

そのうち導入を考えているのは 6 施設 40% で, 導入後に期待することとしては, 「塗抹細胞量の一定化・確保」(複数回答 2 施設), 「精度向上のため (再検や鏡検時間の短縮含む)」(複数回答 2 施設), 「標本作製の均一化 (標準化・技師間差解消含む)」, 「免疫染色や遺伝子検査への応用」, 「コストの低下」, 「保険点数の加算のため」, 「LBC 機器の小型化と全自動化」との回答であった。

LBC 法導入を考えていないのは 8 施設 (どちらとも言えない含む) 40% で, 導入しない理由としては, 「作業工程の多さ・コスト面からメリットが少ないため」(複数回答 3 施設), 「現行では LBC 法の全自動化が出来ていないため」(複数回答 2 施設), 「現在行っている方法はある意味 LBC 法であるため」, 「使用中 (婦人科) の LBC 用バイアルでは尿量が多く処理できないため」, 「臨床側からの要望がないため」, 「論文等で行われている LBC 法諸問題のため」, との回答であった。しかし「現行の細胞判定から移行するための手段 (判定方法の統一化)」, 「標本作製費のコスト加算」, 「操作の煩雑さ」が解消され細胞量も多く確保できれば使用したいとの考えをもつ施設もあった。

Table 2 Disadvantages of the LBC method (There are multiple answers)

Production 31		Sample properties 1		Judgment 14		Others 17	
Processing time	Process adopted	Uniform surface	Cost	Appearance few Difficult to judge Difficult to make	Urothelial cell image	Other than epithelial cells	Benign/ malignant judgment
8	5	0	18	1	8	4	2

In regard to the shortcomings of the LBC method considered by each institution, there were multiple answers, and since there was a wide variety of answers, problems during preparation, problems with the sample properties, problems with microscopic examination, etc., were considered. Among all facilities where the LBC method had not been introduced, the reason was problems during production (high cost) at 18 facilities (90%).

また、LBC法を以前導入していた施設は1施設5%で、なぜ導入したかの理由としては、塗抹細胞量の一定化ができず判定困難となる症例に対応であった。変更後細胞像に関しては処理液が左右していると考え、以前の方法(2回遠心法と遠心法後MG染色)に戻したとの回答であった。

③LBC法についての利点(複数回答)については、「塗抹細胞量の一定化・確保」13施設、「標本作製の均一化」14施設、「剥離の少なさ」0施設、「ランニングコストの安価」1施設、「操作が簡便」0施設、「大量検体に対応」0施設、「判定のため」19施設、「その他」13施設であり、複数回答ではあるものの、判定のためと回答した施設が大部分(95%:19/20)を占めた。

④LBC法についての欠点(複数回答)については多種多様な回答であったため、「作製時の問題(処理時間がかかる, 処理工程が多い, 塗抹面に個人差が出る, コストが高い)」、「検体性状の問題」、「鏡検時の問題(尿路上皮細胞像に影響, 上皮細胞以外に影響, 良・悪性判定時に影響)」、「その他」とし、集計した。作製時の問題・コストが高いが18施設(90%)と多く、LBC法未導入・導入全ての施設で回答を占めた(Table 2)。

⑤各施設がLBC法に期待する点はLBC法についての欠点と同様で「コストの高さを改善」が18施設(90%)からあった。

IV. 考 察

尿細胞診は婦人科材料や喀痰について検体数が多く、泌尿器系腫瘍のスクリーニング法として非侵襲性、反復して行うことができ、さらに安価な検査法として広く行われている。従来から行われてきた遠心法では、コーティングスライドを用いても十分な細胞量が得られず良悪の判定に苦慮し、特異度は90~100%と高いものの、感度は40~60%程度と低い¹²⁾。その原因の一つとしては、血液や体腔液と異なり蛋白成分が少ないため、標本上に必要な細胞数が得

られず判定に苦慮することが挙げられる。そのため、各施設でフィルター法・オートスミア法などのさまざまな標本作製法が試みられている^{1,2,6,7)}。これらは遠心法に比べて高い集細胞効率を示すが、検体の性状によりすべてに対して有用ではなく、また標本作製の違いによる判定精度の施設間差も生じている^{6,7)}。平成24年度の診療報酬改定でLBC加算が承認され尿細胞診においても均一な標本が作れる再現性のよさから精度管理や標準化に適しているといわれるが、採算性・遠心法との細胞所見の差が足枷となり、それほど導入が進んでいないのが現状である。施設にあった手法を選択する必要もあるが、今後尿細胞診の標準化に向けこれらの課題を解決する工夫も求められてくる。

そこで、千葉県内の施設に対して尿細胞診標本作製法とLBC法のアンケート調査を実施した。われわれの調べた限り尿細胞診の標本作製¹³⁾やLBC法導入施行の実態とその利点・問題点を論じた報告¹⁴⁾はあるものの、尿細胞診標本作製とLBC法についての検討を行ったものはみられなかった。

各施設の使用現状は2回遠心法が10施設であり、そのうち4施設が遠心法後MG染色を併用していた。また、全体の半数施設が複数枚作製しており、「なぜその様な方法を取っているか」との問いで18施設と大部分を占めた「塗抹細胞量の一定化・確保」を重視してのことにつながっていると思われる。「施設が考える作製方法の利点」として考えていることも「塗抹細胞量の一定化・確保」が18施設と同様で、十分な細胞量が得られず良悪の判定に苦慮しないための選択と考えられる。対して「施設が考える作製方法の欠点」については多種多様な回答でありこのことから尿細胞診の標準化が難しい一因となっていると思われる。

アンケート結果からは、検体性状の問題、鏡検時の問題(尿路上皮細胞像に影響)が含まれ、macrohematuriaなどの検体性状では、2回遠心法などで使用する細胞保存液によって、赤血球が集塊状になり判定の妨げとなって、本来の目的である泌尿器系腫瘍のスクリーニング法から逸脱し

ている現状もうかがえた。

LBC 法 (単独) を採用している施設においては, 検体性状の問題, 鏡検時の問題ではなく, 作製時の時間と工程を問題に挙げたことから再現性のよい標本 (細胞数・細胞形態) が作製できていると思われる。これは日本ベクトン・ディッキンソン株式会社フルオート機器・BD トータリスライドプレップを用いて作業を行っており, 誰が作製しても同等の標本ができ, 標本作製の標準化や不適正標本の明確化, 検体の取り違い防止に寄与することができるためと思われる。

尿細胞診において LBC 法を単独導入している施設は 1 施設 (5%), 他方と併用している 4 施設を含めると 5 施設 (25%) となり決して多いとはいえない。導入・非導入を含め回答を頂いた全施設から, その利点と欠点を抽出してみた。利点として, 「標本作製者の個人差が少ない」, 「均一で豊富な標本作製可能」, 「不適正検体の減少」, 「鏡検視野が限定・効率的な鏡検」, 「再現性がある」, 「免疫染色・遺伝子検査への応用」, 「他材料との作製法の統一」となったが, 唯一各施設で採用しているその他のどの方法にも重ならない項目が「均一で豊富な標本作製可能」であった。細胞の回収と個々のスキルに関係なく標本ができ, 細胞判定者間の一致率が低いといわれている尿細胞診の精度向上を考えてのことと思われる。欠点としては「標本作製に時間がかかる」, 「コストがかかる」, 「鏡検のトレーニング」, 「施設の環境で必要としない」, 「標準化の難しさ」であり, これらのことは金城ら¹⁵⁾が述べていることとほぼ同様であった。各施設が LBC 法に期待する点は「鏡検時に期待する点」いわゆる細胞判定ではなく, 「作製時に期待する点 (処理時間の長さ・処理工程の煩雑さ・塗抹面の個人差・コストの高さを改善として)」に全施設から複数ではあるが 31 の回答があり, その中でも「コストの高さ」が 18 施設 (90%) からあった。

令和 2 年度の診療報酬においても婦人科材料等液状化検体細胞診加算は 36 点を加算されるが, 尿の場合は, 過去に採取し, 固定保存液に回収した場合の検体から標本作製して, 診断を行った場合, 液状化検体細胞診加算 85 点であり, 以前と変わらないが, LBC 法の沈降法には用手法で行える方法もあり, 工夫次第では低コストで尿細胞診に LBC 法を導入できる可能性もある。手技等に関しては都道府県単位の研究班などで検討しマニュアルを作成することにより実施可能と考える。ただし保存検体等の運用は各施設に委ねることを付け加えたい。

尿細胞診においてはこれまでにさまざまな検体処理法の検討が行われてきたが, その報告には施設間差がある。尿細胞診は, このような問題が改善されずに実施されてお

り, 細胞の回収率向上や標準化された標本作製法が求められるが, それには現状の把握が必要であり, そこからみえてくる標準化された方法の検討とその啓蒙活動が必要と思われる。千葉県では以前より尿細胞診に関する検討・報告などがあり今回の調査に至った。そこからみえてくることとして尿細胞診作製法では, 集細胞効率が高く作製者の技量の差がなく質的再現性のよい方法が望まれる。現時点では 2 回遠心法を行っている施設が多く, さらに macrohematuria 検体に細胞保存液を添加し形成される赤血球集塊が上皮細胞を覆い, 判定困難を防ぐ目的で遠心法後 MG 染色を併用して使用する施設もみられる。しかし作製コスト, 操作の煩雑, 背景の清浄化から細胞異型度をもった判定, クロマチンが微細顆粒状に変化し過小評価の原因になるなどの問題点もあるが, アルコール浸漬の際に剥がれ落ちる細胞を少なくし回収率を上げ, 検体処理に熟練された手技を必要とせず, また, 個人差を生じさせず, かつ狭い範囲に細胞を集める LBC 法が検体処理・標本作製の標準化, 細胞判定の標準化を確立していくために, 今後推奨法となっていくべきと考える¹⁵⁾。導入すればルーチン標本作製後の残存検体で再度標本作製することも容易であり, 追加染色も可能となりうる。さらに免疫染色や分子生物学的な検索を加えることで, 精度向上につながると考える¹⁶⁾。今後, デジタル化が進み, 遠隔細胞診 (telecytology) において, 標準的な環境で細胞判定するためには必須になってくる可能性も大きい。施設にあった手法を選択する必要性もあるが, 患者にとって不利益にならない細胞判定をするための標本作製, また, 将来的なことを見据え, LBC 法導入を前向きに考えていくきっかけとして, 本アンケートが標本作製プロセス見直しの参考となれば幸いである。

V. 結 論

一県単位ではあるが尿細胞診標本作製と LBC 法についてのアンケート調査を行い報告した。今後標準的な環境で細胞判定するためには LBC 法が必須になってくる可能性も示唆された。今回は処理方法と, LBC 法における各施設の考えであり, 細胞像等についても調査を行ったので次回機会があれば報告したい。

利益相反状態の開示: 筆者らに, 開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第 61 回日本臨床細胞学会総会 (春期大会) (2020 年, Web) で, 細胞検査士会要望教育シンポジウム演題として報告した。

謝辞：本調査にご協力いただいた千葉県認定病理検査技師推進協議会、千葉県臨床検査技師会細胞診検査研究班員各施設の担当の先生方に深謝し、以下に謝辞への記載をご承諾いただいた施設名を記す。(株)千葉細胞病理検査センター、JCOH 千葉病院、亀田総合病院、国立がん研究センター東病院、国立国際医療研究センター国府台病院、順天堂大学医学部附属浦安病院、成田赤十字病院、聖隷佐倉市民病院、千葉県済生会習志野病院、千葉県立佐原病院、千葉市立青葉病院、千葉大学医学部附属病院、千葉徳州会病院、船橋市立医療センター、JCOH 船橋中央病院、津田沼中央総合病院、帝京大学ちば総合医療センター、東京歯科大学市川総合病院、東邦大学医療センター佐倉病院、日本医科大学千葉北総病院。

Abstract

Objective : We investigated different methods of preparation of urinary cytology specimens at facilities in Chiba prefecture. In addition, we also examined the advantages and disadvantages of liquid-based cytology (LBC).

Study Design : A total of 20 facilities in Chiba prefecture participated in the study. The cooperating facilities included eight general hospitals, six university hospitals, four public hospitals, one cancer hospital, and one inspection center. The current status of urinary cytology specimen preparation was surveyed and opinions on the LBC method were compiled in an MS-Word. The respondents were requested to provide descriptive responses and return the questionnaire by e-mail. Answers were then divided into set items and investigated.

Results : All facilities emphasized the importance of "a method of collecting and smearing cells that can be judged with little exfoliation." The major advantage of LBC reported by each facility was "uniform and abundant specimen preparation," and the major reported disadvantage was "costly."

Conclusion : The LBC urine cytopathology method has a high cell collection rate, is not dependent on the skill of the examiner, and has high reproducibility. Although it has the disadvantage of being "costly," we believe that the LBC method should become established as the recommended method in the future in order to establish standardization of sample processing/preparation and cell determination.

文 献

1) 小室邦子, 加藤浩之, 植木美幸・ほか, 尿細胞診における標

- 本作製法の検討—2%ポリエチレングリコール加70%エタノール固定法を中心として—, 医学検査 1997; 46: 48-51.
- 2) 山本津由子, 青木 潤, 佐々木なおみ・ほか, 新しい尿細胞診標本作製法—呉共済病院法—日臨細胞会誌 1998; 37 (3): 292-297.
- 3) 日本臨床細胞学会 (JSCC) 細胞検査士会, 編. 細胞診標本作製マニュアル (泌尿器) 第1版第1刷. 東京, 2004.
- 4) 古谷津純一. 尿細胞診の標本作製方法. Medical Technology 2004; 32 (7): 684-688.
- 5) 日本臨床細胞学会, 編. 細胞診ガイドライン1 婦人科・泌尿器 2015年版. 金原出版, 東京, 2015, 168-210.
- 6) 木村光子, 須寄智行, 内藤雅嗣・ほか. 自動塗抹染色装置 PrepStain Slide Processor の尿細胞診への応用について. 医学と薬学 2002; 48 (4): 693-698.
- 7) 山崎友美, 金田宗将, 西本菜美・ほか. 尿細胞診における検体処理法の検討. 岡山医療生協医報 2017; 6: 6-8.
- 8) 土田 秀, 中里宜正, 神山晴美・ほか. 液状化細胞診を用いた尿細胞診の検体処理法の検討. 日臨細胞会誌 2013; 52 (5): 406-410.
- 9) 佐伯勇輔, 大崎博之, 檜垣めぐみ・ほか, 尿細胞診におけるBDサイトリッチTM法と従来法の比較検討—特に集細胞率について—. 医学検査 2015; 64 (6): 743-747.
- 10) 畠 榮, 則松良明, 亀井敏昭, 金城 満, 編. 液状化検体細胞診断マニュアル 2016版. 篠原出版新社, 東京, 2016.
- 11) 梅森宮加, 梅澤 敬, 堀口絢奈・ほか. 自然尿における集細胞法の改良とBDサイトリッチTM法による診断精度. 日臨細胞会誌 2017; 56 (6): 271-275.
- 12) 三宅牧人, 藤本清秀, 膀胱腫瘍. 日本医事新報 2019; 4963: 44.
- 13) 高橋珠美, 佐々木俊樹, 渡邊正人・ほか. 尿細胞診の検体処理・標本作成法の検討—秋田県内18施設のアンケート調査報告をもとに—. 日臨細胞会秋田会誌 2008; 14: 7-11.
- 14) 中田聡子, 湊 宏, 寺内利恵・ほか. 北陸地方における液状化細胞診の普及状況と諸問題—アンケート調査から—. 日臨細胞会誌 2015; 54 (2): 128-134.
- 15) 金城 満, 下釜達朗, 池本理恵. 尿のLBC. 臨床検査 2014; 58 (6): 693-702.
- 16) 小山芳徳, 石田康生. 2. 症例から学ぶ 細胞診のポイント 3) 泌尿器. Medical Technology 2014; 42 (7): 686-692.

症 例

子宮頸部細胞診 AGC を契機として無症状で診断された
原発性卵管癌の 1 例

坂中 都子 新井ゆう子 市川 良太 河野 圭子

西田 正人 須藤 麻実 諫山 瑞紀

国立病院機構霞ヶ浦医療センター産婦人科

背景：今回、子宮頸部細胞診の AGC (atypical glandular cells) が契機となり、無症状ながら卵管癌と診断しえたまれな症例を経験したので報告する。

症例：毎年子宮がん検診を受けている女性で、66 歳のときにはじめて子宮頸部細胞診異常 AGC を指摘された。コルポスコピーでは UCF、子宮頸部細胞診の再検査では NILM、子宮内膜細胞診は疑陽性 (suspicious)、HPV 検査は陰性であった。超音波検査では子宮内膜の軽度肥厚を認めるものの付属器腫瘍や腹水貯留は認めなかった。子宮内膜全面搔爬でも異常はなかったが、3 ヶ月後の細胞診でも異常 (子宮頸部 AGC、子宮内膜疑陽性 (suspicious)) がみられた。腺系の腫瘍マーカーは基準値内で、MRI 検査では悪性所見は認めず、腹腔鏡手術で腹腔内観察を行ったところ卵管采、後腹膜に乳頭状腫瘍が確認され卵管癌の診断に至った。

結論：検診での HPV 単独検査の導入も検討されているが、改めて、細胞診診断の多彩な疾患を診断できる点から、細胞診の有用性が示唆された。

Key words : AGC, Primary fallopian tube carcinoma, Laparoscopic surgery

I. 緒 言

ベセスダシステム 2001¹⁾において異型腺細胞 (atypical glandular cells : AGC) は、「反応性変化や修復変化を超えた異常を認めるが、明らかな上皮内腺癌 (adenocarcinoma *in situ* : AIS) や浸潤性腺癌の特徴がないもの」と定義され

ている。

AGC を指摘された場合は、子宮頸部または子宮内膜由来の前癌状態や悪性疾患を想定して、精査や経過観察を行う。明らかな子宮病変が指摘されない場合は、まれな卵巣癌や卵管癌、腹膜癌、他の臓器由来の悪性疾患の可能性も考慮するが、画像検査 (超音波や MRI, CT 検査など)、腫瘍マーカーに異常を認めない場合は、診断に苦慮する。

われわれも、AGC のために子宮病変を疑い子宮内膜全面搔爬等を行ったが診断がつかず、画像検査や腫瘍マーカーでも卵巣癌や卵管癌などの所見がみられないが、細胞診で悪性腫瘍が否定できない症例に対して、腹腔鏡手術を行ったところ卵管癌と診断しえたまれな 1 例を経験した。無症状で超音波検査や MRI で腫瘍を認めない場合、卵管癌と診断されることはまれであり検診目的の子宮頸部細胞診が卵管癌の早期診断の契機となった重要症例のため報告する。

A case of AGC on vaginal cytology which was diagnosed as a case of asymptomatic primary fallopian tube carcinoma

Miyako SAKANAKA, M. D., Yuko ARAI, M. D., Ryota ICHIKAWA, M. D., Keiko KOHNO, M. D., Masato NISHIDA, M. D., Asami SUTO, M. D., Mizuki ISAYAMA, M. D.

Department of Obstetrics and Gynecology, National Hospital Organization, Kasumigaura Medical Center

論文別刷請求先 〒 300-8585 茨城県土浦市下高津 2 の 7 の 14 国立病院機構霞ヶ浦医療センター産婦人科 坂中都子

令和 2 年 7 月 6 日受付

令和 3 年 12 月 2 日受理

II. 症 例

症 例：66歳，2妊2産，閉経53歳。

既往歴：虫垂炎。

家族歴：父 胃癌。

現病歴：9年前から毎年当院で子宮がん検診（綿棒またはブラシ・従来法）を受けている無症状の女性で，これまで異常を指摘されたことはない。今回ブラシによるLBC（liquid-based cytology）での検診が行われ，AGCと判定された。コルポスコピーではUCFの所見で，子宮頸部細胞診の再検査はNILM，子宮内膜細胞診検査は疑陽性（suspicious），ハイリスクHPV検査は陰性であった。超音波検査では，子宮内膜は6.0mmと軽度肥厚を認め，また径20mmの子宮筋腫を認めたが，その他，子宮や卵巣・卵管に異常所見はなく，腹水貯留も認めなかった。子宮内膜細胞診が疑陽性（suspicious）であったため，子宮内膜組織検査を行った。子宮内膜組織検査では，small amount of atypical cellsと診断され，その後全身麻酔下に子宮内膜全面搔爬術が行われた。子宮内膜全面搔爬術の病理診断では，悪性所見は認められなかった。このため，3ヵ月後に外来で再度評価する方針となった。再検査の結果は子宮頸部細胞診（ブラシ・従来法）がAGC（Photo. 1），子宮内膜細胞診が疑陽性（suspicious）（Photo. 2）と同様の異常を認めた。子宮頸部腺癌や子宮体癌，卵巣癌，卵管癌などの悪性腫瘍を疑い腫瘍マーカーとMRI検査を追加したが，腫瘍マーカーの上昇はなく（CEA 2.0 ng/ml, CA19-9 < 2 U/ml, CA125 5 U/ml），MRI検査では，変性子宮筋腫以外の明らかな異常所見は認めなかった（Photo. 3）。診断目的での審査腹腔鏡の実施を提案し，AGCと初めて診断されてから約8ヵ月後，MRI検査から約1ヵ月後に手術を行った。審査腹腔鏡を行っても異常がみつからない可能性があることは術前に十分説明した。また病変が確認できない場合は腹腔鏡下に子宮全摘と両側付属器切除を行って病理検査に提出し，病変がみつかった場合は二期的に悪性腫瘍手術を行う方針としていた。

腹腔鏡手術では，子宮や卵巣は年齢相応に萎縮していた。右卵管采に乳頭状腫瘤，骨盤内の子宮漿膜とダグラス窩に腹膜播種を疑う3ヵ所の腫瘤，少量の腹水を認めたため（Photo. 4），右卵管切除術を行い術中迅速診断に提出した。癌が強く疑われるとの結果であったため，二期的に卵巣癌根治術を行う方針とした。

術後病理診断では右卵管癌 high-grade serous carcinoma，腹水細胞診は陽性（positive）の診断であった。造影CT検査では遠隔転移は認められなかった。審査腹腔鏡手術より16日後に卵巣癌根治術が施行された。前回の腹腔

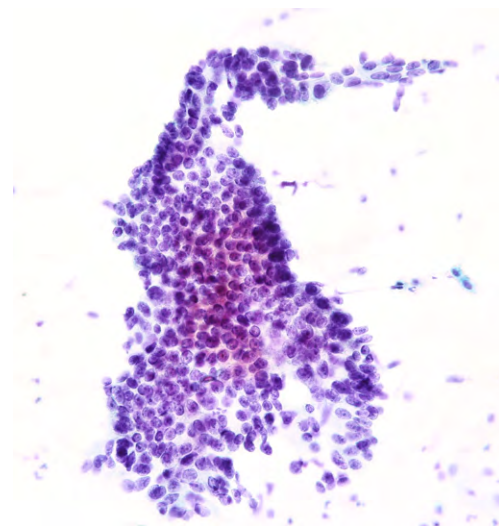


Photo. 1 Cytological findings of the cervical smear (Pap. staining, ×40)
The smear background is clear, without cell debris. Small clusters of atypical cells are seen and the connectivity of cells is partially reduced.

鏡手術で確認された所見と同様に骨盤内に限局して3ヵ所に腹膜播種転移が疑われたが，確認できる範囲ですべて摘出した。術後病理診断では右卵管癌，high-grade serous carcinoma, pT2b, 大網播種（-），腹膜播種（+）；子宮漿膜に1.7 cm（Photo. 4, 5のarrow 2），ダグラス窩腹膜に1.2 cm，左卵管采に0.5 cmの3ヵ所に播種を認めた。pN0（0/45）でFIGO II B期と診断された。術後は，TC（paclitaxel + carboplatin）療法 + bevacizumab投与を6コース行い，その後は bevacizumab単剤による維持療法を行っている。卵巣癌根治術後2年経過時点では再発所見はない。

III. 細胞診所見

1. 子宮頸部細胞診（Photo. 1）

背景は清明で，核腫大，クロマチン不均等分布，明瞭な核小体を伴った異型細胞の集塊が散見され，異型細胞の胞体は淡く高円柱状の細胞も認められた。上皮内腺癌やそれ以上の病変の可能性もあるが，背景は壊死性ではなく集塊は少数に留まりAGCと診断された。

2. 子宮内膜細胞診（Photo. 2）

背景は清明で，子宮頸部細胞診と同様の細胞を認めた。やはり，異型の細胞集塊が少数であったため疑陽性（suspicious）の診断となった。

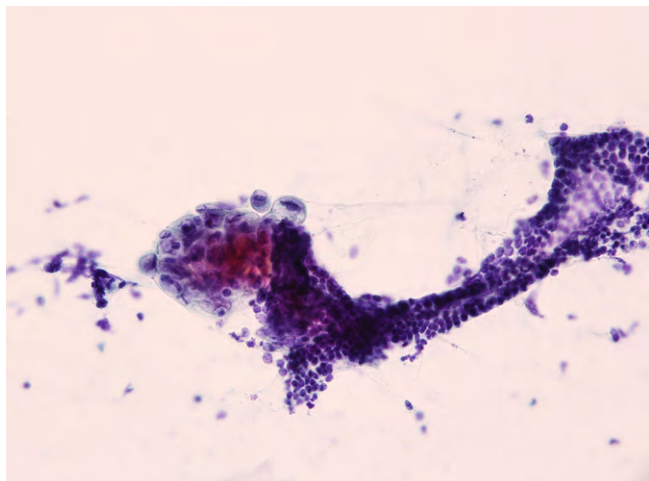


Photo. 2 Cytological findings of the endometrial smear (Pap. staining, ×40)
The smear background is clear, without cell debris. Spherical clusters of atypical cells with nuclear atypia are seen.

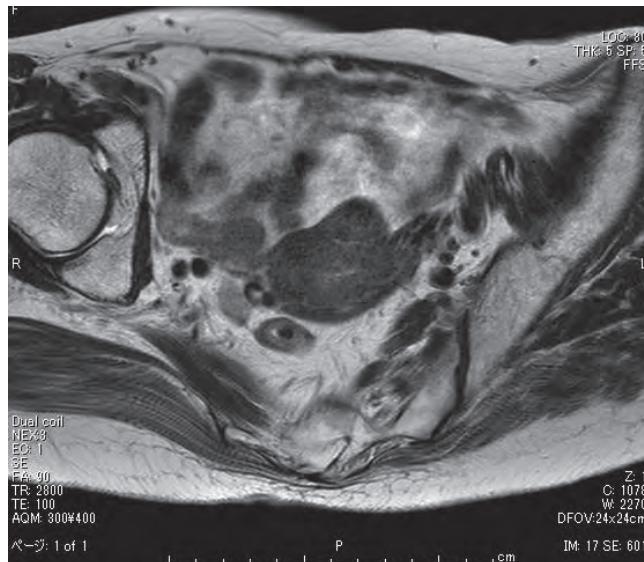


Photo. 3 MRI T2 weighting (axial)
No obvious enlargement of the fallopian tubes or mass is detected. Bilateral atrophic ovaries, a thin uterine endometrium, and a small amount of ascites is identified.

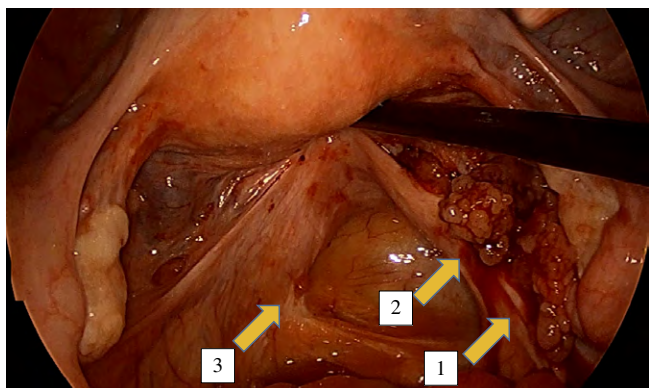


Photo. 4 Findings during laparoscopic surgery
Papillary masses are identified on the surface of the right fallopian tube (arrow 1) and peritoneum (arrows 2, 3).

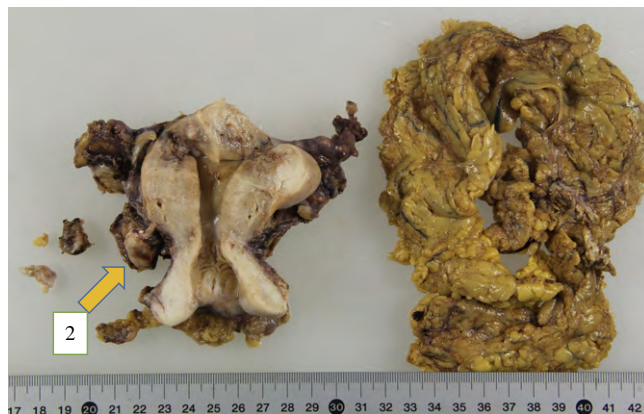


Photo. 5 Postoperative pathology
A papillary mass is identified in the peritoneum (same as the mass indicated by arrow 2 in Photo. 4).

IV. 病理所見

1. 腫瘍

High-grade serous carcinoma. 右卵管の腫瘍部では乳頭状や充実性に増殖する腫瘍を認め、砂粒小体の小石灰化が散見された。また、個々の細胞は異型が高度でN/C比が高く、核形不整やクロマチン濃染などを伴っており、核分裂像も多くみられた。

2. 右卵管

卵管采にも同様の腫瘍を認め、それと連続する上皮内病変と考えられる像もみられた (Photo. 6)。

3. 左卵管

左卵管采にも腫瘍病変 (high-grade serous carcinoma) がみられ、播種と考えられた (Photo. 7)。

V. 考 察

子宮頸部細胞診における異型腺細胞AGCの頻度は低く、1%未満と報告されている。また、扁平上皮系の異常が若年女性 (15~29歳) に多いのに比べ、腺系の異常は40歳以上の女性に多いとされている^{2,3)}。AGCの30%は、通常、

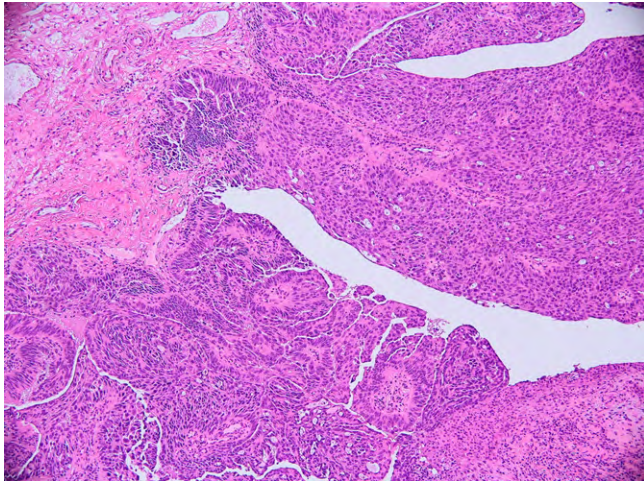


Photo. 6 High-grade serous carcinoma of the fallopian tube (H. E. staining, $\times 4$)
Significant atypical cells growing in a papillary arrangement or in a solid pattern.

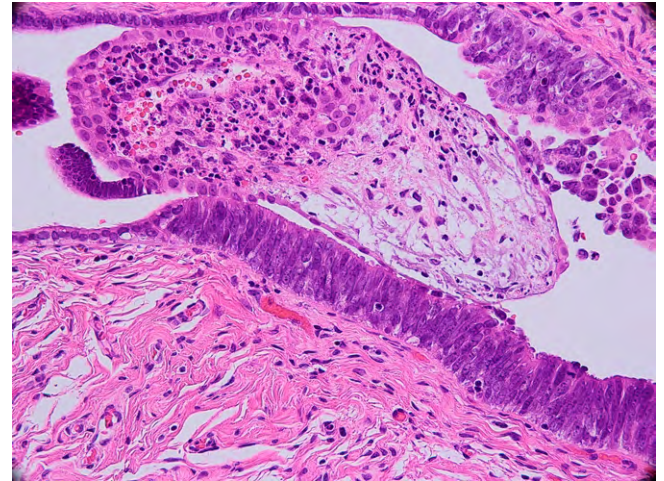


Photo. 7 Disseminated carcinoma (H. E. staining, $\times 40$)
Serous tubal carcinoma of the left fallopian tube

子宮頸部または子宮内膜由来の前癌状態または悪性疾患と関連している^{4,5)}。また、AGCはほとんどが子宮頸部または子宮内膜由来であるが、ときに卵巣・卵管の悪性疾患や腸管、胃などの婦人科以外の悪性疾患が潜在し経卵管的に細胞診異常を示すことがあり臨床医はその取り扱いに注意を要する。

子宮頸部細胞診で、AGCと診断された6829人の女性のうち5.2%に悪性腫瘍を認め、その内訳は子宮体癌が57.6%、子宮頸部腺癌が23.6%、卵巣または卵管癌が6.4% (卵巣癌が5.4%、卵管癌が1%)、子宮頸部扁平上皮癌が5.4%、その他が6.9%であったと報告されている³⁾。また、卵管癌において、子宮頸部細胞診異常が指摘される頻度は0~23%と報告されている^{6,7)}。

興味深いことにAGCは組織学的には腺系よりも扁平上皮系の異常が見つかることが多いとされている (CIN1: 9%, CIN2~3: 11%, 扁平上皮癌: 0.3~1.0%, AIS: 3~4%, 子宮頸部腺癌: 1~2%, 子宮内膜増殖症: 1%, 子宮内膜癌: 2~3%)^{3,5)}。

当院においても、2017年1月から2020年6月までに子宮頸部細胞診でAGCと診断された患者43例の内訳を後方視的に検討した。AGCと診断された43例のうち前癌状態は14例(33%)で、悪性は12例(28%)であった。文献よりも高率に前癌状態または悪性と診断されていた。扁平上皮系の異形成: 9例 (CIN1: 4例, CIN2~CIN3: 5例), AISとCIN2の合併: 1例, AIS: 3例, 子宮内膜異型増殖症: 1例, 子宮頸癌 (神経内分泌癌と腺癌の合併): 1例, 子宮頸部粘液性癌: 2例, 子宮体部類内膜癌: 6例, 子宮体部漿液性癌: 1例, 子宮体部癌肉腫: 1例, 本例の卵管癌:

1例。AGCは腺系異常を疑う場合に診断されるが、文献では、上記のように腺系よりも扁平上皮系の異常が見つかることが多いようである^{3,5)}。しかし、当院では文献とは異なり、前癌状態または悪性と診断された症例では腺系異常(39.5%)が扁平上皮系の異常(20.9%)より多く認められた。当院のAGCの診断精度が高いことが判明した。また、AGCの診断には施設間差がある可能性がある。当院では、通常、子宮頸部細胞診でAGCと診断された場合は、子宮頸部細胞診の再検査および超音波や子宮内膜細胞診、HPV検査、コルポスコピーを各主治医の判断で行っている。診断に至らない場合は3ヵ月ごとの子宮頸部または子宮内膜細胞診、超音波検査で経過観察を行っている。また、本例以外の悪性症例では、超音波やMRIなどの画像診断、細胞診や組織診異常から円錐切除や子宮摘出が行われ診断に至っていた。術前には確定診断に至らず審査腹腔鏡手術が行われた症例は本例以外にはなかった。複数回AGCが認められたため、本例では手術の方針となった。AGC 43例中10例で処置や手術が施行され良性と診断されていた(尖圭コンジローマが1例、子宮頸管ポリープが2例、LEGHが2例、子宮筋腫や子宮腺筋症が3例、重症子宮頸管炎が1例、円錐切除を行うも病変なし1例)。ほかは経過観察中である。

卵管癌の臨床的特徴として、卵管は子宮と連続しているため卵巣癌と比べると有症状であることが多い点が挙げられる。古くから卵管癌の特有症状は、①間欠的な血性・水溶性帯下、②帯下とともに消失する下腹部痛、および③腹腔内または骨盤内腫瘍触知が報告されており、Latzkoの3徴といわれている。しかし、実際にこのような典型的な症状がみられるのは卵管癌の15%程度にすぎないようで

ある⁸⁾。典型的な症状がなくとも、卵管癌の 9 割近くに何らかの臨床症状を認めたという報告もある。進行癌になるまでほぼ無症状で経過する卵巣癌とは異なる⁹⁾。卵管癌の 50~60% 程度の患者で、不正出血や異常帯下、30~49% で腹痛、さらに 60% (12~84%) の患者に骨盤内腫瘍、15% の患者で腹水が認められたと報告されている¹⁰⁾。また、MRI では卵管癌は付属器の充実性あるいは不規則な嚢胞性腫瘍として描出される。Mikami らは卵管癌と良性の卵管病変を比較し、卵管癌の特徴は病期にかかわらず、ソーセージ様、蛇様、瓢箪様の形をした嚢胞状・充実性の腫瘍であると述べている¹¹⁾。また、卵管癌の組織型は漿液性癌が最も多く、約 8 割を占めるとされ、漿液性卵巣癌と同様に CA125 値の上昇を認めることが多いとされる。65% の卵管癌の症例で血中 CA125 値の上昇を認めたと報告されている (I~II 期 68.7%, III~IV 期 94.7%)⁹⁾。一方、本例は無症状で年に 1 回のがん検診を目的に受診しており、画像上も上記のような腫瘍の形成を認めず、CA125 値も基準値内であった。子宮頸がん検診による細胞診異常が契機となって、本例では無症状で、画像診断も困難な段階で卵管癌の診断に至った。

AGC は子宮頸部や子宮内膜由来であることがほとんどでその他の原発腫瘍と関連することは少なく、AGC で、結果的に子宮外が原発腫瘍である場合は、そのほとんどが卵巣癌または卵管癌であり、頻度は 0.1~0.6% とされている^{3,12)}。卵巣癌細胞は、子宮頸部細胞診よりも内膜細胞診で出現率が高いとされ¹³⁾、本例においても子宮内膜細胞診異常がみられ、子宮内膜全面搔爬術でも悪性所見がみられなかったことから腹腔内精査を検討する一因となった。

子宮内膜細胞診を見返してみると、背景が清明で、正常子宮内膜細胞とともに、クロマチンが粗く変性した大型の異型腺細胞が混在した球状細胞集塊を認めていた (Photo. 2)。この細胞診所見から、異所性癌が経卵管的に混入したことが推察できる。

細胞診は検出頻度の低さゆえ、卵巣癌や卵管癌の検索手段として有用な検査方法とはいえない^{3,4)}が、今回われわれの施設では頸部細胞診では AGC、子宮内膜からも異型細胞がみられた症例の精査目的で、子宮内膜全面搔爬、画像検査、腫瘍マーカーなどでは、診断がつかず、腹腔鏡手術を行うことで無症状ながら卵管癌と診断しえたまれな症例を経験した。特徴的な臨床症状がなく、画像で腹水や骨盤内腫瘍が確認できない場合でも、子宮頸部や内膜細胞診で、清明な背景に、正常子宮頸部または体部の細胞に混じて明らかな異型腺細胞を認める場合は卵巣癌や卵管癌、胃癌が腹膜播種をきたし、経卵管的に悪性細胞が混入している場合を考慮し手術も考慮される。

重要なことは、子宮頸部細胞診異常の中に、経卵管的に混入した子宮外悪性疾患が潜在している可能性があることを常に念頭におき診療を行うことである。子宮頸がん検診での HPV 単独検査の導入も検討されているが、多彩な疾患が診断できる細胞診の恩恵を受けた 1 例を経験し細胞診の有用性が再認識された。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

謝辞 細胞・病理組織診断でご指導いただいた当院の病理診断科の近藤譲先生、研究検査科の草薙真里さん、新井真弓さんに深謝いたします。

Abstract

Background : Cervical smear cytology is not a reliable diagnostic tool for primary fallopian tube carcinoma (PFTC). However, in some cases, cervical cytology is positive for PFTCs. Herein, we report a case of atypical glandular cells (AGC) on cytology, which was eventually diagnosed, by closer examination, as a case of asymptomatic primary fallopian tube carcinoma.

Case : 66-year-old woman with a cervical cytology report of AGC for the first time in her annual uterine cancer checkup was examined further : colposcopy revealed Unsatisfactory Colposcopic Findings (UCF), re-examination of a cervical cytology smear showed NILM, endometrial cytology was reported as suspicious, and the test for HPV was negative. Ultrasonography revealed mild thickening of the uterine endometrium ; there was no adnexal mass or ascites. No evidence of malignancy was detected on endometrial curettage. However, repeat cytological studies after 3 months showed persistent abnormalities. Measurement of tumor markers for adenocarcinoma and MRI also showed no evidence of malignancy. Finally, laparoscopic surgery was performed for diagnosis, and papillary masses were detected on the surface of the fallopian tube and peritoneum, which led to the diagnosis of PFTC.

Conclusion : Although the introduction of HPV-only testing in medical examinations has been considered, our case once again underscores the usefulness of cervical cytology.

文 献

- 1) Solomon, D., Davey, D., Kurman, R., Moriarty, A., O'Connor, D., Prey, M., et al. The 2001 Bethesda System : terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002 ; 287 : 2114-2119.
- 2) Marques, J. P., Costa, L. B., Pinto, A. P., Lima, A. F., Duarte, M. E., Barbosa, A. P., et al. Atypical glandular cells and cervical cancer : systematic review. Rev Assoc Med Bras (1992) 2011 ; 57 : 234-238.
- 3) Schnatz, P. F., Guile, M., O'Sullivan, D. M., Sorosky, J. I. Clinical

- significance of atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol* 2006 ; 107 : 701-708.
- 4) Zhao, C., Florea, A., Onisko, A., Austin, R. M. Histologic follow-up results in 662 patients with Pap test findings of atypical glandular cells : results from a large academic womens hospital laboratory employing sensitive screening methods. *Gynecol Oncol* 2009 ; 114 : 383-389.
 - 5) Geier, C. S., Wilson, M., Creasman, W. Clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2001 ; 184 : 64-69.
 - 6) Hirai, Y., Kaku, S., Teshima, H., Shimizu, Y., Chen, J. T., Hamada, T., et al. Clinical study of primary carcinoma of the fallopian tube : experience with 15 cases. *Gynecol Oncol* 1989 ; 34 : 20-26.
 - 7) Muntz, H. G., Tarraza, H. M., Granai, C. O., Fuller, A. F. Jr. Primary adenocarcinoma of the fallopian tube. *Eur J Gynaecol Oncol* 1989 ; 10 : 239-249.
 - 8) Ajithkumar, T. V., Minimole, A. L., John, M. M., Ashokkumar, O. S. Primary fallopian tube carcinoma. *Obstet Gynecol Surv* 2005 ; 60 : 247-252.
 - 9) Baekelandt, M., Jorunn Nesbakken, A., Kristensen, G. B., Tropé, C. G., Abeler, V. M. Carcinoma of the fallopian tube. *Cancer* 2000 ; 89 : 2076-2084.
 - 10) Pectasides, D., Pectasides, E., Economopoulos, T. Fallopian tube carcinoma : a review. *Oncologist* 2006 ; 11 : 902-912.
 - 11) Mikami, M., Tei, C., Kurahashi, T., Takehara, K., Komiyama, S., Suzuki, A., et al. Preoperative diagnosis of fallopian tube cancer by imaging. *Abdominal imaging* 2003 ; 28 : 743-747.
 - 12) Boyraz, G., Basaran, D., Salman, M. C., Ibrahimov, A., Onder, S., Akman, O., et al. Histological Follow-Up in Patients with Atypical Glandular Cells on Pap Smears. *J Cytol* 2017 ; 34 : 203-207.
 - 13) 中西 透, 角 健司, 生駒容子, 那波明宏, 葛谷和夫. 卵巣癌における子宮頸部・内膜細胞診の陽性頻度. *東海産婦会誌* 2004 ; 41 : 53-58.
-

症 例

口蓋原発明細胞型筋上皮癌の1例

村松 邦昭¹⁾ 橘 充弘²⁾ 田中 四郎³⁾ 大石 直樹¹⁾
 廣田 賢良¹⁾ 栗田 佑希⁴⁾ 堤 寛^{2,5)}

島田市立総合医療センター病理・口腔病理検査室¹⁾, 同 病理診断科²⁾, 同 口腔外科³⁾,
 浜松医科大学附属病院病理部⁴⁾, つつみ病理診断科クリニック⁵⁾

背景：筋上皮癌は筋上皮腫の悪性型とみなされるまれな唾液腺腫瘍であり，その細胞像の報告は少ない．今回われわれは，組織診断で明細胞型筋上皮癌と診断された1例を経験したので報告する．

症例：70歳代，男性．患者は左側上顎歯肉部の急速な腫脹を主訴に当院口腔外科を受診．MRI検査では53×44×30mm大の腫瘍が認められた．臨床的に悪性が疑われ，口腔擦過細胞診および生検が施行された．擦過細胞診では，楕円形～短紡錘形細胞からなる腫瘍細胞が集塊状に出現し，腫瘍細胞の境界は不明瞭で，裸核様細胞がしばしば認められた．生検組織では，グリコーゲンに富む小型明調細胞が筋上皮系マーカーに陽性で，筋上皮細胞への分化を示す腫瘍とみなされた．臨床像，小壊死の存在とKi-67標識率12%より，明細胞型筋上皮癌と最終診断した．腫瘍は重粒子線治療でいったんは消失したが，2年後に再発した．

結論：口腔擦過細胞診において，筋上皮癌の細胞型推定に難渋することが多い．小型裸核様異型細胞や小型短紡錘形細胞が単調に出現し，明確に扁平上皮癌を否定できる場合には，明細胞型筋上皮癌を含めた腫瘍性筋上皮細胞を伴う唾液腺腫瘍を念頭におく必要がある．

Key words : Minor salivary gland, Myoepithelial carcinoma, Oral cavity, Scraping cytology

I. はじめに

唾液腺の筋上皮癌は1975年にはじめて報告され，筋上皮腫の悪性型とみなされるまれな唾液腺腫瘍である^{1,2)}．本腫

瘍は組織学的に，腫瘍の大部分が腫瘍性筋上皮細胞から構成される．腫瘍性筋上皮細胞は，上皮様，紡錘形，形質細胞様や明細胞など多彩な細胞形態を示す²⁾．筋上皮癌の発生頻度は全唾液腺腫瘍の2%以下とされるが，筋上皮癌が“悪性混合腫瘍”に含められる可能性も指摘されており，診断に苦慮する場合が決して少なくない³⁾．

筋上皮癌には，以下の組織学的特徴が知られている⁴⁾．

①被膜を欠き，多結節状・圧排性に浸潤する．②組織構造は，シート状，索状，網状，レース状，粘液腫様，微小嚢胞状，偽腺管状，束状，偽乳頭状など多彩であり，粘液様あるいは硝子様基質を伴う．③通常，導管上皮への分化は確認できない．④神経周囲浸潤が44%，脈管侵襲が16%に認められ，核分裂像が観察される(Ki-67標識率10%以上)．

筋上皮癌における病理組織学的亜型は腫瘍を構成する優位な細胞形態で分類されるが，明細胞型はまれである⁵⁾．今回われわれは，組織診断で口腔小唾液腺由来の明細胞型筋上皮癌と診断された症例の口腔擦過細胞診を経験したので，特徴的な細胞所見を中心に，文献的考察を加えて報告

A case of myoepithelial carcinoma of the oral cavity

Kuniaki MURAMATSU¹⁾, C. T., J. S. C., Mitsuhiro TACHIBANA²⁾, M. D., Shiro TANAKA³⁾, D. D. S., Naoki OISHI¹⁾, C. T., J. S. C., Takayoshi HIROTA¹⁾, C. T., J. S. C., Yuki KURITA⁴⁾, C. T., J. S. C., Yutaka TSUTSUMI^{2,5)}, M. D.

¹⁾Division of Pathology and Oral Pathology, ²⁾Department of Diagnostic Pathology, ³⁾Department of Oral Surgery, Shimada General Medical Center

⁴⁾Department of Diagnostic Pathology, Hamamatsu University Hospital

⁵⁾Diagnostic Pathology Clinic, Pathos Tsutsumi

論文別刷請求先 〒427-8502 静岡県島田市野田1200の5 島田市立総合医療センター病理・口腔病理検査室 村松邦昭

令和2年8月25日受付

令和3年12月22日受理

する。

II. 症 例

1. 現病歴

症例は70歳代、男性である。左側上顎歯肉～口蓋部の急速な腫脹を主訴に口腔外科を受診した。肉眼的に、大型潰瘍を2ヵ所伴う粘膜下腫瘍が観察された (Photo. 1)。MRI検査で、左上顎に53×44×30 mm大の大型腫瘍が認められた (Photo. 2)。口腔擦過細胞診および生検が施行された。

生検標本に、筋上皮細胞へ分化する均一・明調な腫瘍細胞が認められた。Ki-67 標識率は12% (hot spot) で、小壊死が確認された。腫瘍が大型で、臨床・画像的に悪性と判断されたこととあわせて、口腔小唾液腺由来の筋上皮癌と最終病理診断された。患者本人の希望で手術切除はせず、重粒子線治療 (炭素イオン線 57.6 GyE/16 Fr) が行われた。重粒子線治療により腫瘍はいったん消失したが、2年後に



Photo. 1 Gross appearance of the oral cavity. A large-sized submucosal tumor causing marked swelling of the gum and hard palate of the left upper jaw and two deep ulcers are seen.

再発した。左側上顎歯肉～口蓋にかけて瘻孔が形成され、瘻孔部に2～3 mmの肉芽組織様腫瘍形成を認めたため、擦過細胞診を施行。筋上皮癌の再発と細胞診断された。その後、全麻酔下による腫瘍切除術が行われた。術後32ヵ月 (再発後38ヵ月) を経た現時点で遠隔転移巣はみられない。

2. 細胞所見

1) 初回口腔擦過細胞診

口腔擦過細胞診では、比較的均一な楕円形～短紡錘形細胞からなる細胞集塊が観察され、軽度の核腫大と核の大小不同、核クロマチンの増量、小型の核小体が認められた (Photo. 3)。核は偏在傾向を示した。細胞境界は不明瞭で、集塊辺縁ではほつれ像がみられ、裸核様の細胞がしばしば出現していた。裸核様細胞には挫滅 (アーチファクト所見) がみられた。細胞転写法による免疫細胞化学的検討で、 α -SMA 陽性を示した (Photo 3e)。以上より、筋上皮細胞由来の腫瘍性増殖が強く示唆された。

2) 重粒子線治療後再発の細胞所見

初回細胞診所見とほぼ同様の異型細胞集塊が観察された。壊死はなく、異型性の増加は確認できなかったが、裸核様細胞には挫滅所見が目立った (Photo. 4)。初回生検組織診断結果とあわせ、筋上皮癌の再発と判断された。

3. 組織学的所見

1) 口腔生検組織所見

生検組織 (Photo. 5) は、口蓋粘膜と腫瘍組織が採取されており、両者は遊離していたものの、連続性があるとみなされた。腫瘍は充実性分葉状で被膜を有さず、小型でN/C比の高い均一な細胞のびまん性で密な増殖を示した。一部で小壊死を伴っていた。細胞質は淡明で、核は小型でほぼ均一だった。偽封入体様の核構造を認めたが、核異型や核分裂像は目立たなかった。腺管構造は認められず、導管上皮への分化は明らかでなかった。アミラーゼ消化でPAS反応が消失し、淡明な細胞質にはグリコーゲンが豊富だっ

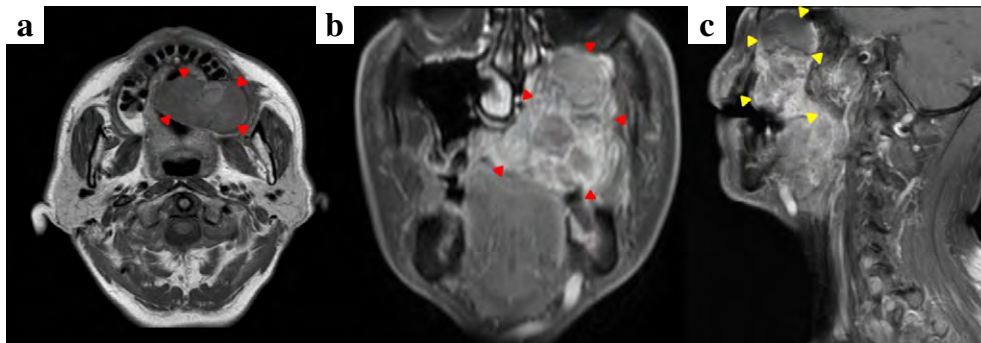


Photo. 2 MRI-horizontal (a) and coronal (b) and sagittal (c) sections : A large mass lesion is seen, showing expansive growth, but with bone destruction (red arrows). The exophytic component projects into the oral cavity (yellow arrows).

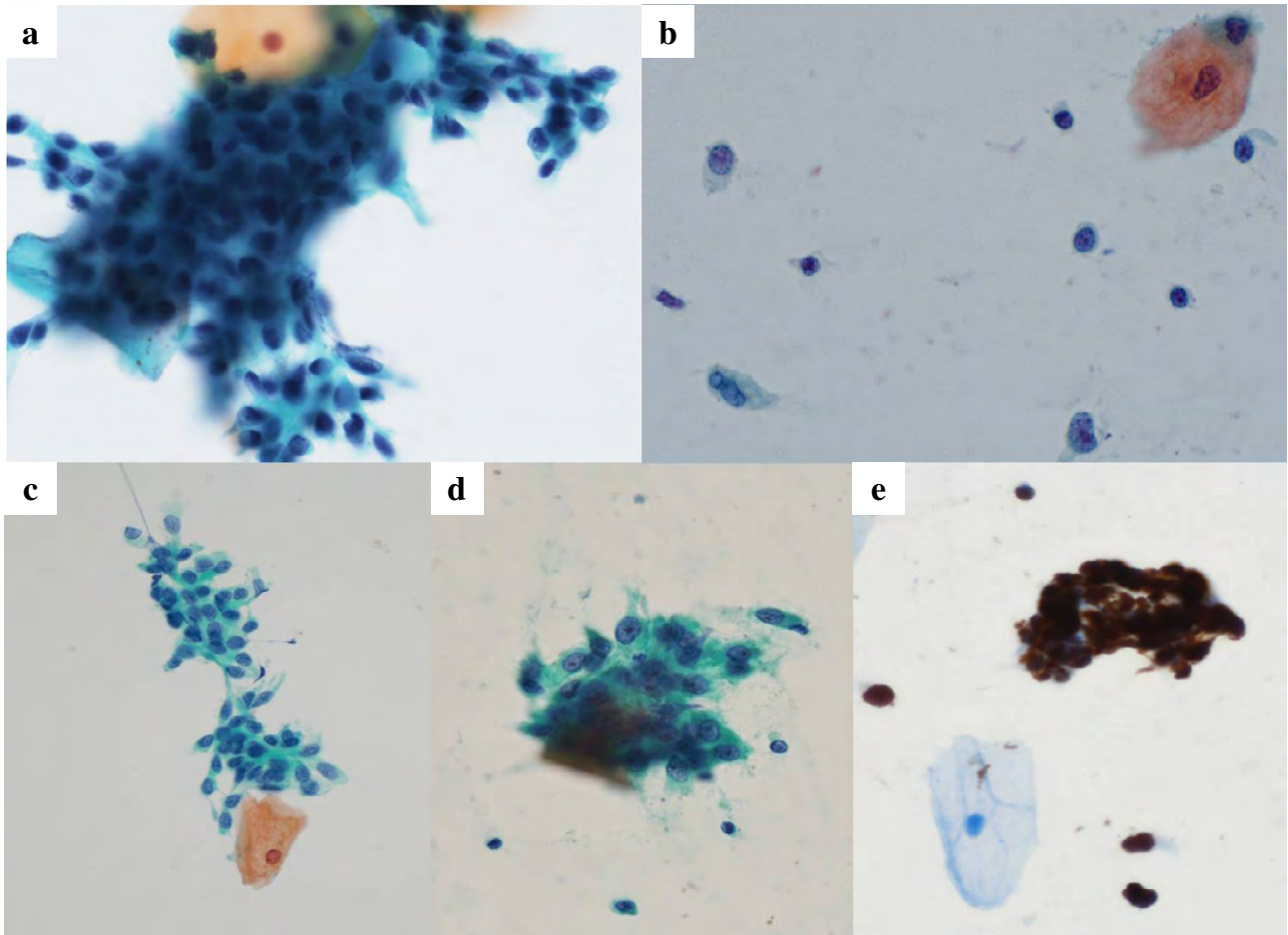


Photo. 3 Oral exfoliative cytology (Papanicolaou staining, a, $\times 20$, b, $\times 40$, c, $\times 20$, d, $\times 40$). In a relatively clean background, clumps of monomorphous tumor cells are observed adjacent to squamous cells. The cell boundaries are unclear, with frayed images at the edge of the clumps (a). The tumor cells often accompany are often adjacent to denuded nuclei with indistinct cytoplasm (b). The tumor cells show elliptical to short spindle-shaped configurations (c). The mildly enlarged nuclei reveal mild anisonucleosis, mildly increased chromatin and small distinct nucleoli (d). The tumor cells showing positive immunoreactivity for alpha-smooth muscle actin ($\times 20$) (e).

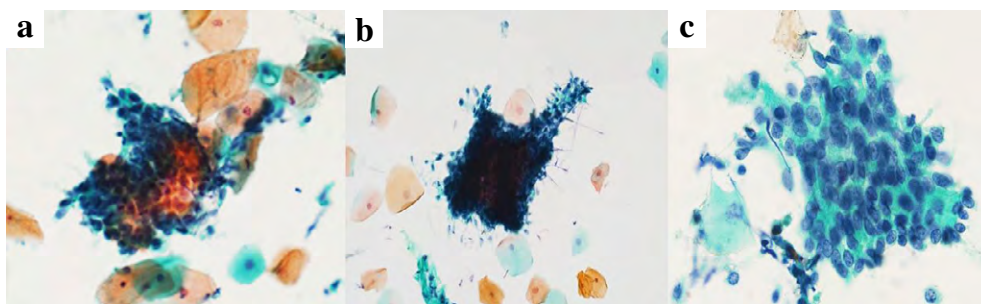


Photo. 4 Features of scraping cytology of the recurrent tumor (Papanicolaou staining, a, $\times 10$, b, $\times 20$, c, $\times 40$). Clusters of small-sized polygonal or spindle-shaped tumor cells are observed. Nuclear atypia is mild. The cytological diagnosis was recurrent myoepithelial carcinoma.

た。腫瘍間質には硝子様基質が分布していたが、多形腺腫にみられるような粘液腫様間質はみられなかった。浸潤性発育は明らかでなく、脈管侵襲像や神経周囲浸潤像は確認

できなかった。背景に、非腫瘍性小唾液腺組織は確認できなかった。

生検組織を用いた免疫組織化学染色結果を Table 1 と

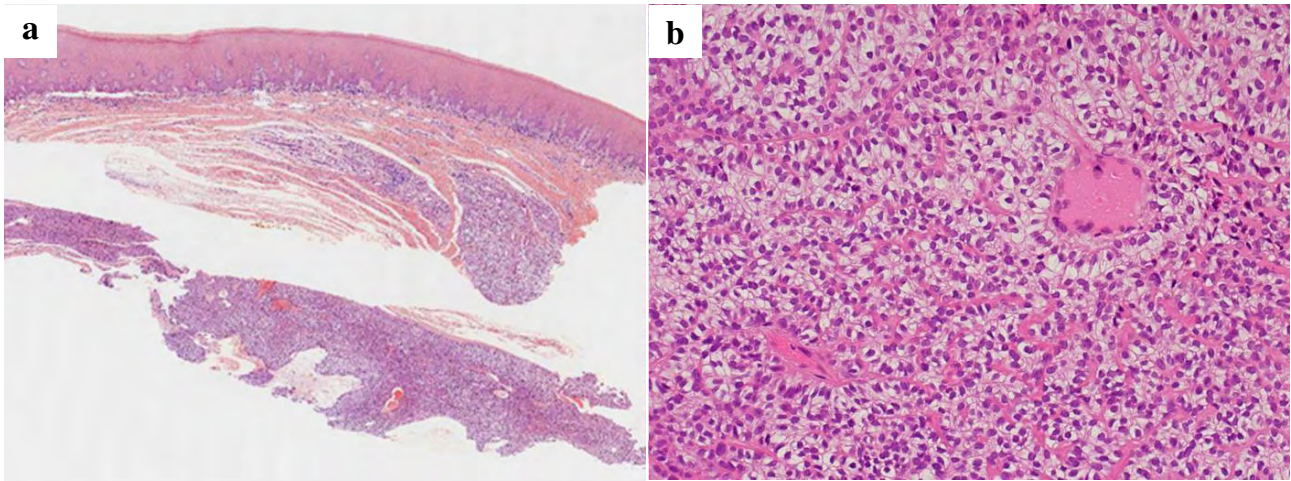


Photo. 5 Histopathologic features of the biopsied tumor (Hematoxylin and Eosin staining, a, $\times 4$, b, $\times 20$). Monomorphous growth of small-sized, polygonal tumor cells with clear cytoplasm is evident beneath the squamous mucosa.

Table 1 Antibodies used for the immunohistochemical studies

Marker	Clone	Animal/Type	Source	Dilution	Result
Alpha-SMA*	1A4	Mouse, monoclonal	Agilent Technologies, Santa Clara, USA	$\times 400$	positive
Heavy caldesmon*	h-CD	Mouse, monoclonal	Agilent Technologies, Santa Clara, USA	RTU	negative
Calponin*	CALP	Mouse monoclonal	Agilent Technologies, Santa Clara, USA	RTU	positive
CD10*	56C6	Mouse, monoclonal	Agilent Technologies, Santa Clara, USA	RTU	negative
CD117 (c-kit)		Rabbit, polyclonal	Nichirei, Tokyo, Japan	RTU	negative
CK-AE1/AE3	AE1, AE3	Mouse, monoclonal	Nichirei, Tokyo, Japan	RTU	positive
CK5/6*	D5/16 B4	Mouse, monoclonal	Agilent Technologies, Santa Clara, USA	$\times 40$	positive
CK14*	LL002	Mouse, monoclonal	Biogenex, Fremont, USA	RTU	positive
CK-34 β E12*	34 β E12	Mouse, monoclonal	Agilent Technologies, Santa Clara, USA	$\times 50$	positive
DOG1	SP31	Rabbit, monoclonal	Nichirei, Tokyo, Japan	RTU	negative
EMA	E29	Mouse, monoclonal	Nichirei, Tokyo, Japan	RTU	focal
GFAP		Rabbit, polyclonal	Nichirei, Tokyo, Japan	$\times 20$	negative
Ki-67	MIB1	Rabbit, monoclonal	Ventana, Arizona, USA	RTU	12%
p40*		Rabbit, polyclonal	Ventana, Arizona, USA	RTU	positive
p53	DO-7	Mouse, monoclonal	Agilent Technologies, Santa Clara, USA	$\times 50$	negative
p63*	4A4	Mouse, monoclonal	Nichirei, Tokyo, Japan	RTU	positive
S-100*		Rabbit, polyclonal	Nichirei, Tokyo, Japan	RTU	positive

EMA : epithelial membrane antigen ; GFAP : glial fibrillary acidic protein ; alpha-SMA : alpha-smooth muscle actin ; DOG1 : discovered on GIST-1 ; RTU : Ready to use

*Markers expressed in normal myoepithelial cells, but not in the salivary ductal epithelium

Photo. 6 に示す。腫瘍細胞は、Cytokeratin (以下 CK) AE1/AE3, CK5/6*, CK14*, CK-34 β E12*, epithelial membrane antigen (EMA) (一部+), S-100 タンパク*, α -平滑筋アク

チン (以下 α -SMA)*, Calponin*, p63*, p40*が陽性だった。Ki-67 標識率は hot spot で 12% だった。Heavy caldesmon*, CD10*, CD117 (c-kit), DOG1, glial fibrillary acidic

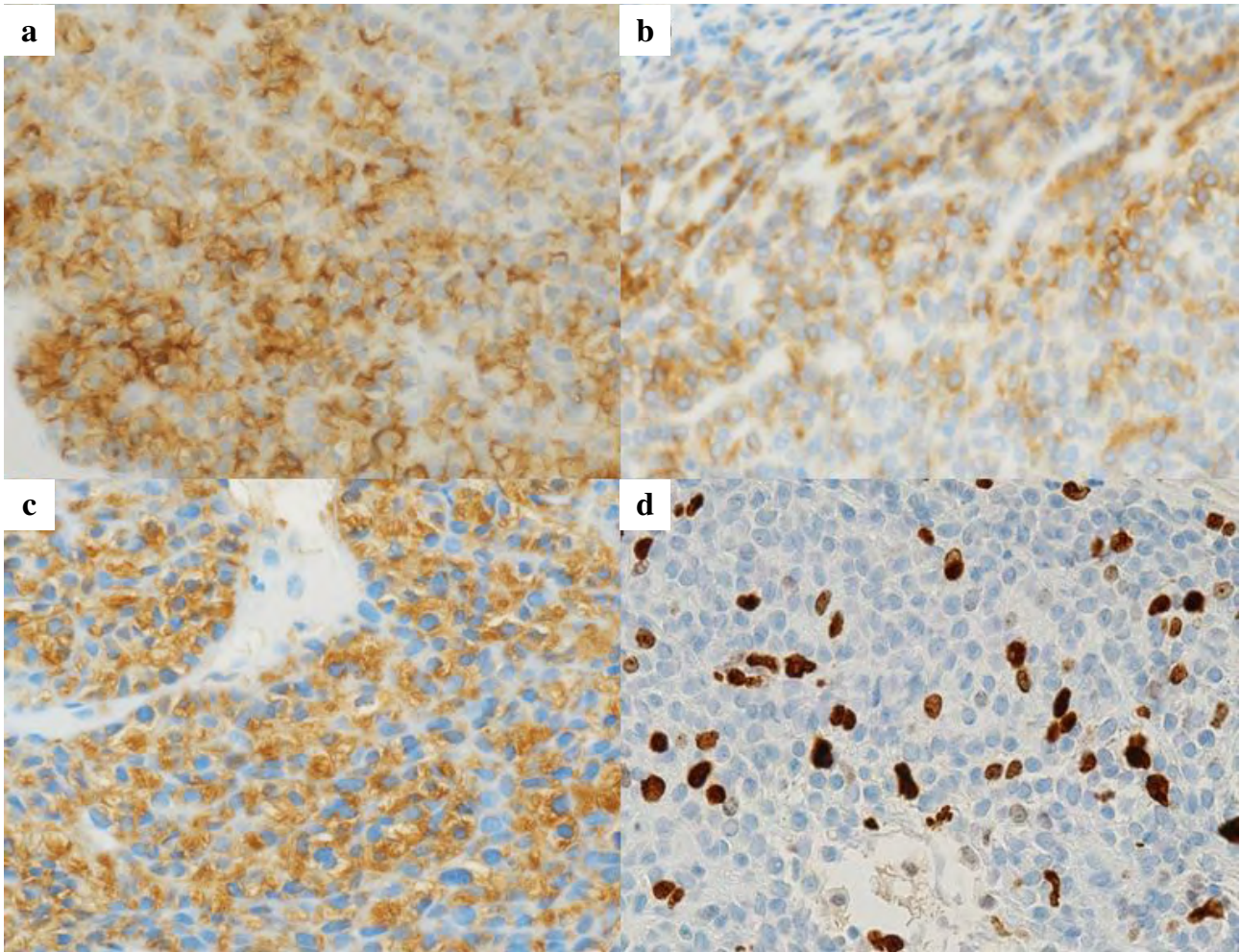


Photo. 6 Immunohistochemical features of the biopsied tumor ($\times 20$). The tumor cells showing positive immunoreactivity for alpha-smooth muscle actin (α -SMA) (a), EMA (b), and S-100 protein (c). The Ki-67 labeling index was 12% at the hot spot (d).

protein (GFAP), p53 は陰性だった。上記した免疫染色の結果は、筋上皮細胞への分化を示す腫瘍として矛盾せず、口腔小唾液腺由来の明細胞型筋上皮癌と診断された。なお、*を記したマーカーは正常筋上皮細胞に陽性、導管上皮細胞には陰性を示すマーカーであり、heavy caldesmon と CD10 を除いて、本腫瘍細胞に発現していた。前述のごとく、初回細胞診標本に対する免疫染色（細胞転写法を利用）でも、小型細胞に α -SMA が陽性だった (Photo 3e)。

2) 重粒子線治療後再発に対する切除標本の組織診断

重粒子線治療後の再発に対する手術切除組織 (Photo. 7) では、腫瘍は扁平上皮粘膜下に再発していた。好酸性または淡明な細胞質を有する小型均一な多角形または紡錘形細胞の浸潤が観察され、生検組織の組織像と類似していた。免疫染色の結果は生検時と同様であり、Ki-67 標識率は hot spot で 13% だった。筋上皮癌は多形腺腫由来癌の癌腫成分としてみられることがある⁶⁾が、手術標本に多形腺腫の成分はみられなかった。

3) 切除標本の電子顕微鏡所見

電子顕微鏡的に、腫瘍細胞の細胞質にグリコーゲン顆粒が凝集していた (Photo. 8)。腫瘍巣周囲には基底膜が確認された。小胞体やミトコンドリアは少数だった。

4) 遺伝子検索

パラフィンブロックを用いて、*EWSR1*-breakapart FISH 解析を施行した。解離シグナルは確認できず、遺伝子再構成は認められなかった (Photo. 9)。

III. 考 察

本例は、生検組織で浸潤性発育像が明らかでなく、脈管侵襲像や神経周囲浸潤像が認められず、筋上皮細胞への分化を示す腫瘍の良悪の判別が必要だった。臨床画像上、骨破壊性に発育し、腫瘍径が 3 cm を超えていたこと、小壊死を随伴し、免疫組織化学染色で Ki-67 標識率が 10% 以上であったことから悪性と判断された。結果的に、腫瘍は局所

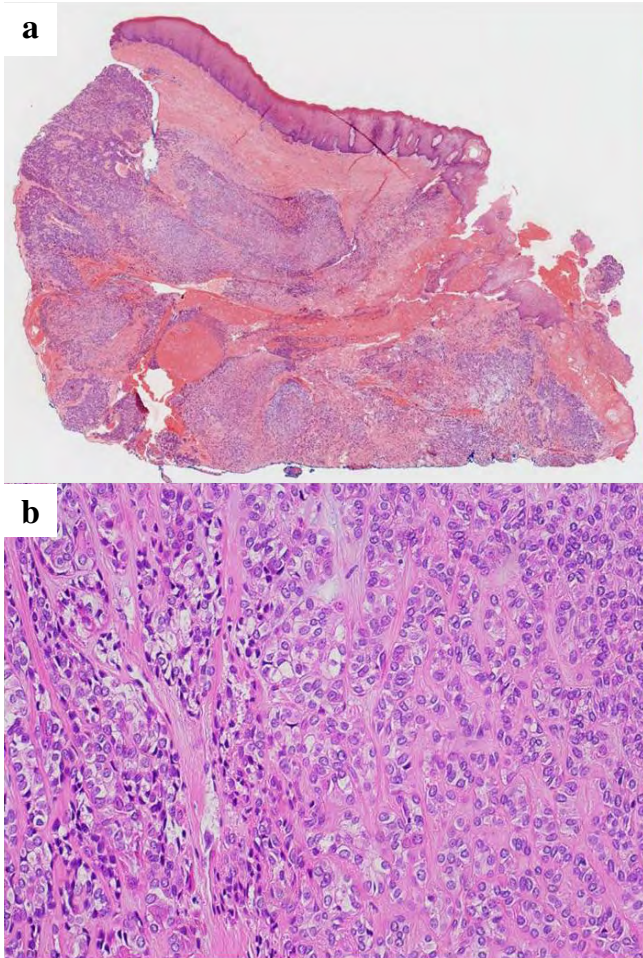


Photo. 7 Histopathologic features of the surgical specimen (Hematoxylin and Eosin staining, a $\times 4$, b $\times 20$). The tumor is located beneath the eroded squamous mucosa. The uniform tumor cells possess clear or eosinophilic cytoplasm.

再発をきたした。

腫瘍は淡明な細胞質を有する細胞が優位であり、明細胞型筋上皮癌と亜型診断された。PAS反応はアミラーゼ消化後に陰性化した。電子顕微鏡的に細胞質内にグリコーゲン顆粒が豊富ことが確認された。明細胞型筋上皮癌は一般に予後不良とされる。Skálováらによる21例の報告では、52%が再発・転移し、死亡率38%と記載されている。*EWSR1* 遺伝子再構成を有する症例は予後不良なため⁷⁾、*EWSR1*-break apart FISHを施行したが、遺伝子再構成は確認されなかった。再発を生じたものの、術後32ヵ月(再発後38ヵ月)の時点で遠隔転移は認められない。

明細胞型筋上皮癌に対する組織学的な鑑別診断には、上皮下筋上皮癌、明細胞型粘表皮癌、硝子化明細胞癌、明細胞型歯原性腫瘍が挙げられる。上皮下筋上皮癌は腺上皮細胞が腺管を形成し、腺管の外側にグリコーゲン顆粒に富む1~

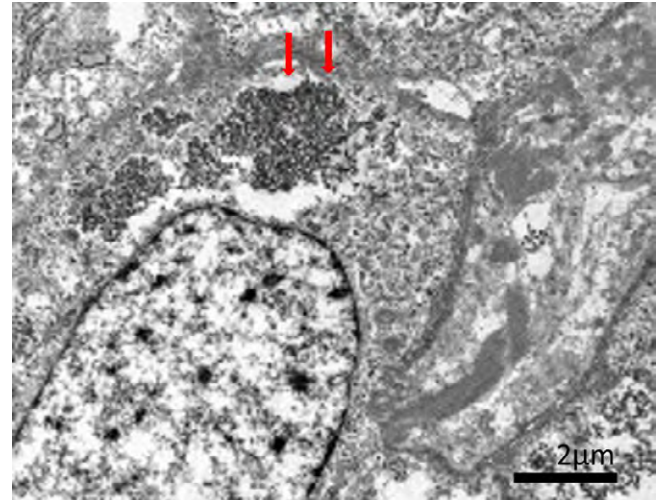


Photo. 8 Electron micrograph of the tumor cells. Intracytoplasmic aggregation of glycogen particles in the tumor cells is seen (red arrows). Tonofilament bundles are observed in the cytoplasm. The nuclei are oval-shaped, with dispersed heterochromatin and small nucleoli. Bar = 2 μm .

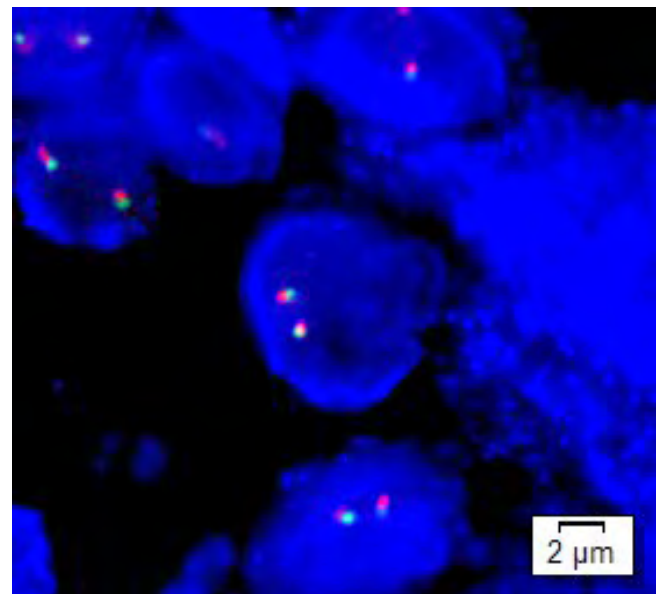


Photo. 9 FISH analysis using *EWSR1* Break Apart probes. The *EWSR1* Break Apart probe contains a mixture of 392-kb (red) and 631-kb (green) probes, positioned on each side of the *EWSR1* gene. No dissociation signals are observed in the nuclei of the tumor cells, indicating the lack of *EWSR1* gene rearrangement.

多層の明細胞、すなわち筋上皮細胞が取り囲む2層性が認められる⁸⁾。粘表皮癌は、粘液細胞、類表皮細胞および小型の中間細胞から構成される。類表皮細胞はときに、グリコーゲン顆粒に富む明細胞を示す⁹⁾。この明細胞型類表皮

細胞が主体をなしてシート状に出現する明細胞型粘表皮癌では、筋上皮細胞癌との鑑別が求められる。粘表皮癌では筋上皮細胞への分化はみられず、粘液細胞が管腔を取り囲み、集簇性に出現する。CRTC1-MAML2 ないし CRTC3-MAML2 融合遺伝子が特異的に証明される¹⁰⁾。硝子化明細胞癌は導管上皮細胞由来の腫瘍であり、胞巣間に種々の量の線維性間質が介在し、硝子化を伴う太い膠原線維が認められる。筋上皮細胞への分化はみられない。SMA, calponin, S-100, GFAP は陰性だが、p63 がびまん性に陽性となるので注意する必要がある¹¹⁾。EWSR1-ATF1 融合遺伝子が特異的に検出される¹²⁾。低悪性度菌原性腫瘍である明細胞型菌原性腫瘍でも、筋上皮細胞への分化はみられず、グリコーゲンに富む明細胞がシート状・索状胞巣を形成しつつ浸潤性に増殖する。細胞異型や分裂像に乏しく¹³⁾、明細胞型菌原性腫瘍では、硝子化明細胞癌と同様に、EWSR1-ATF1 融合遺伝子が観察される点に留意する必要がある¹⁴⁾。

本例では、生検組織および手術切除組織で腺管形成が確認できなかったこと、免疫組織化学染色で筋上皮細胞への分化を示す腫瘍細胞が確認されたことから、鑑別診断にあげた組織型は否定された。細胞所見として、高円柱上皮様の細胞所見、粘液産生所見、角化細胞の出現、以下に述べるような筋上皮細胞の特徴の欠落が鑑別上重要となる。

加えて、筋上皮癌が多形腺腫を背景に発生することがあるため³⁾、粘液腫様間質を伴う背景病変の有無にも留意したい。

以下に、口腔領域で最も多い悪性腫瘍である扁平上皮癌と筋上皮癌との細胞学的鑑別診断を考察する。筋上皮癌は細胞境界が不明瞭で、偏在核や紡錘形・短紡錘形の核所見が観察されるが²⁾、扁平上皮癌に類似する細胞所見を呈する場合がある。筋上皮癌では異常角化細胞や流れるような細胞配列など扁平上皮癌の特徴は観察されない。また、標本全体を観察して、裸核様異型細胞の有無を評価することが重要である。口腔擦過細胞診で、裸核様異型細胞のみならず、細胞境界不明瞭や不鮮明な細胞質、核偏在傾向がみられる場合、唾液腺腫瘍の可能性を考慮して細胞診断を進める必要がある。特に、紡錘形・短紡錘形の小型細胞を認めるときは、筋上皮細胞への分化を示す腫瘍を疑うポイントとなる。さらに、上皮細胞集塊に導管上皮の混在や集塊辺縁への付着などの二相性出現形態がみられない点も、筋上皮細胞への分化を示す腫瘍の鑑別診断上重要である¹⁵⁾。

本例の組織型は明細胞型筋上皮癌だったが、淡明細胞の細胞所見は、組織所見と異なった特徴を認める。すなわち、組織診では核が偏在し、細胞境界明瞭で細胞質が明るく抜けて観察される一方、細胞診では裸核様または細胞境界不明瞭で、核が偏在する。細胞質は淡いライトグリーン好性

を呈し、孤立散在性に出現する裸核様細胞は狭小化した細胞質を有する¹⁵⁾。本例でも、核は偏在傾向で細胞境界は不明瞭、裸核様細胞が散見していた。初回細胞診、重粒子線治療後再発ともに、組織診と細胞診の特徴に上述したような相違がみられたため、細胞形態のみでは正確な評価が困難だった。筋上皮細胞は、穿刺吸引または擦過・捺印時に挫滅しやすい傾向があり、本例でも裸核様細胞の挫滅所見がみられた。本例では α -SMA 免疫細胞化学を併用することで筋上皮細胞への分化を示す腫瘍が判断できた。したがって、筋上皮細胞への分化を示す腫瘍の判別に迷う裸核様細胞が観察される場合には、 α -SMA などの筋系マーカーに対する免疫細胞化学を追加することの有用性が高い。

IV. 結 語

口腔領域の細胞診では、扁平上皮癌が否定され、筋上皮細胞成分を疑う裸核様異型細胞や小型短紡錘形細胞の均一な増殖が認められた場合、筋上皮細胞への分化を示す腫瘍の唾液腺腫瘍を念頭におく必要がある。

筆者らに、開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Background : Myoepithelial carcinoma is a rare malignant tumor of the salivary gland. We analyzed oral exfoliative cytology preparations sampled from biopsy-diagnosed myoepithelial carcinoma of the oral cavity, clear-cell type.

Case : A Japanese man in his 70's was referred to the department of oral surgery of our hospital, because of a rapidly growing swelling in his left upper gingiva. Magnetic resonance imaging revealed a mass measuring 53 × 44 × 30 mm in size, and incisional biopsy and oral exfoliative cytology were performed. Cytologically, cell clumps consisting of elliptical to short spindle-shaped cells were observed. Histologically, the diagnosis was consistent with myoepithelial carcinoma of the clear cell type, and the Ki-67 labeling index was 12%. The tumor cells were diffusely immunoreactive for myoepithelial markers. Heavy ion radiotherapy was transiently effective, but the tumor recurred two years later.

Conclusions : The cytological features of oral scrapings in a case of myoepithelial carcinoma are described. When squamous cell carcinoma is excluded and myoepithelial features are observed in a tumor, it is necessary for cytologists and pathologists to keep in mind the possibility of tumors of salivary gland origin.

文 献

- 1) Sehgal, S., Goyal, P., Singh, S., Kumar, A. Fine-needle aspiration

- cytology of myoepithelial carcinoma of salivary gland : Diagnostic challenge to cytopathologist. *J Cytol* 2013 ; 30 : 207-210.
- 2) Chhieng, D. C., Paulino, A. F. Cytology of myoepithelial carcinoma of the salivary gland : A study of four cases. *Cancer* 2002 ; 96 : 32-36.
 - 3) Saveria, A. T., Sloman, A., Huvos, A. G., Klimstra, D. S. Myoepithelial carcinoma of the salivary glands : a clinicopathologic study of 25 patients. *Am J Surg Pathol* 2000 ; 24 (6) : 761-774.
 - 4) 森永正二郎, 高田 隆, 長尾俊孝. 頭頸部腫瘍 I . 唾液腺腫瘍, 腫瘍病理鑑別診断アトラス. 東京 : 文光堂 ; 2015. 89-94.
 - 5) Gupta, A. A., Khare, P., Jain, M., Handa, H. Clear cell myoepithelial carcinoma involving vestibule and alveolus : A rare case report with review of literature. *J Oral Maxillofac Pathol* 2018 ; 22 : 245-248.
 - 6) Bin, X., Nora, K. Myoepithelial carcinoma. *Surg Pathol Clin* 2021 ; 14 (1) : 67-73.
 - 7) Skálová, A., Weinreb, I., Hycza, M., Simpson, W. H. R., Laco, J., Agaimy, A., et al. Clear cell myoepithelial carcinoma of salivary glands showing EWSR1 rearrangement : Molecular analysis of 94 salivary gland carcinomas with prominent clear cell component. *Am J Surg Pathol* 2015 ; 39 : 338-348.
 - 8) De Cecio, R., Cantile, M., Fulciniti, F., Botti, G., Foschini, M. P., Losito, N. S. Salivary epithelial-myoepithelial carcinoma : clinical, morphological and molecular features. *Pathologica* 2017 ; 109 (1) : 1-8.
 - 9) Arai, J., Abiko, Y., Ikeda, T., Wakashima, J., Ohuchi, T., Kaku, T. Clear-cell variant of mucoepidermoid carcinoma in the parotid gland : case report and immunohistochemical study. *Oral Med Pathol* 1997 ; 2 (1) : 39-42.
 - 10) Nakayama, T., Miyabe, S., Okabe, M., Sakuma, H., Ijichi, K., Hasegawa, Y., et al. Clinicopathological significance of the CRTC3-MAML2 fusion transcript in mucoepidermoid carcinoma. *Mod Pathol* 2009 ; 22 (12) : 1575-1581.
 - 11) Weinreb, I. Hyalinizing clear cell carcinoma of salivary gland : a review and update. *Head Neck Pathol* 2013 ; 7 (Suppl 1) : S20-S29.
 - 12) Antonescu, C. R., Katabi, N., Zhang, L., Sung, Y. S., Seethala, R. R., Jordan, R. C., et al. EWSR1-ATF1 fusion is a novel and consistent finding in hyalinizing clear-cell carcinoma of salivary gland. *Genes Chrom Cancer* 2011 ; 50 : 559-570.
 - 13) Swain, N., Dhariwal, R., Ray, J. G. Clear cell odontogenic carcinoma of maxilla : A case report and mini review. *J Oral Maxillofac Pathol* 2013 ; 17 (1) : 89-94.
 - 14) Bilodeau, E. A., Weinreb, I., Antonescu, C. R., Zhang, L., Dacic, S., Muller, S., et al. Clear cell odontogenic carcinomas show EWSR1 rearrangements : a novel finding and a biological link to salivary clear cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2013 ; 37 : 1001-1005.
 - 15) 河原明彦, 原田博史, 横山俊朗, 鹿毛政義. 上皮筋上皮癌の細胞像. 細胞診における導管上皮細胞と淡明筋上皮細胞の関係について. *日臨細胞会誌* 2006 ; 45 (1) : 50-54.

症 例

卵巣癌との鑑別に腹水セルブロック法が有用であった 大腸癌性腹膜炎の2例

大塚 聡代¹⁾ 海野 洋一¹⁾ 平原 花梨²⁾ 白石 達見²⁾
横山 綾²⁾ 茅野 伴子²⁾ 原田 直²⁾ 野呂 昌弘²⁾

松戸市立総合医療センター産婦人科¹⁾, 同 病理診断科²⁾

背景：女性で多量の腹水貯留と骨盤内腫瘍を認める場合、卵巣癌などの婦人科癌を疑われることが多い。腹水に腺癌細胞がみられても、細胞診のみでは原発臓器の診断は困難なこともある。今回、腹水貯留と骨盤内腫瘍があり、婦人科に紹介され、腹水セルブロック法によって大腸癌を疑い、下部消化管内視鏡検査で進行大腸癌が判明した症例を2例経験した。

症例：症例1：71歳、女性。腹部膨満感があり、前医を受診。腹水と腹膜播種を認め、当科紹介受診。腹水細胞診で腺癌を認め、セルブロック法で免疫組織化学を行い、CDX2、CK20陽性だった。下部消化管内視鏡で虫垂癌の診断となった。症例2：72歳、女性。腹部膨満感があり、他院を受診。腹水、腹膜播種を認め、当科紹介受診。腹水から腺癌細胞を認めた。セルブロック法による免疫組織化学でCDX2、CK20陽性だった。下部消化管内視鏡検査で、盲腸癌と診断した。

結論：癌性腹膜炎患者で、早期に原発臓器を確定し、治療方針を決定するために、腹水細胞診にセルブロック法を併用することが非常に有用と考えられた。

Key words : Colorectal cancer, Cell block, Ascites, Case report

I. 緒 言

女性で多量の腹水貯留と骨盤内腫瘍を認める場合、婦人科癌を疑われることが多い。腹水細胞診のみでは、原発臓器の診断は困難なことがある。腹水セルブロック法を行う

ことで、下部消化管原発を強く疑い進行大腸癌と診断した症例を2例経験した。

II. 症 例

症例1：71歳、女性。

現病歴：2ヵ月前から腹部膨満感と腹痛を自覚し、近医内科を受診した。CT検査で、多量の腹水と腹膜播種を認め、卵巣癌の疑いで、当科に紹介となった。

既往歴：高血圧症、高脂血症。

血液検査所見：血算：WBC 10400/ μ l, RBC 430 \times 10⁴/ μ l, Hb 12.1 g/dl, Plt 43.3 \times 10⁴/ μ l。

生化学：GOT 19 IU/l, GPT 13 IU/l, LDH 183 IU/l, Alb 3.8 g/dl, BUN 11.4 mg/dl, Cre 0.84 mg/dl, Na 141 mEq/l, K 4.0 mEq/l, Cl 107 mEq/l, CRP 3.03 mg/dl。

腫瘍マーカー：CEA 33.8 ng/ml, CA19-9 41.3 U/ml, CA125 63.7 U/ml。

Two cases of colorectal cancer in which ascitic examination by the cell block technique was useful for differentiation from ovarian cancer

Satoyo OTSUKA¹⁾, M. D., Yoichi UNNO¹⁾, M. D., Karin HIRAHARA²⁾, C. T., J. S. C., Tatsumi SHIRAIISHI²⁾, C. T., J. S. C., Ryo YOKOYAMA²⁾, C. T., J. S. C., Tomoko KAYANO²⁾, C. T., J. S. C., Nao HARADA²⁾, M. D., Masahiro NORO²⁾, M. D.

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, ²⁾Department of Pathology, Matsudo City General Hospital

論文印刷請求先 〒260-8677 千葉県中央区亥鼻1の8の1 千葉大学医学部附属病院婦人科 大塚聡代

令和2年9月23日受付

令和3年12月9日受理

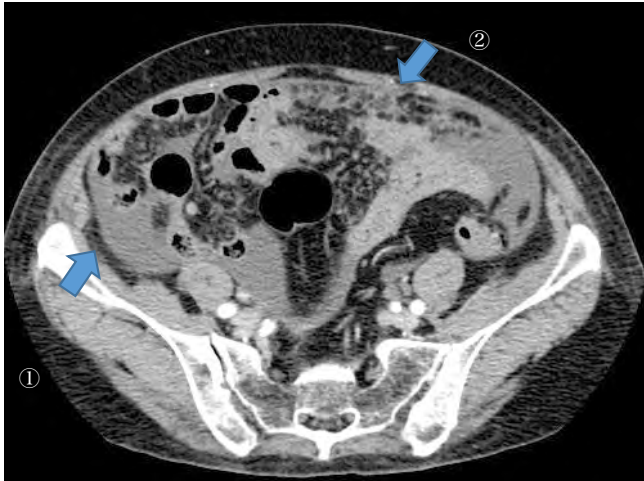


Photo. 1 Case 1 Contrast-enhanced computed tomography-axial image : arrow① : Ascites, arrow② : Peritoneal dissemination

胸腹部造影 CT 検査：左水腎症あり。肝表から肝実質に浸潤する腫瘤像あり。腹腔内播種，多量の腹水を認める (Photo. 1)。

骨盤造影 MRI 検査：子宮底部上方に 2.5 cm 大の腫瘤あり。両側付属器の腫大は認めず。左尿管の拡張あり。

細胞診：子宮頸部：negative for intraepithelial lesion or malignancy (以下，NILM)。子宮内膜：疑陽性 (軽度核肥大，大小不同の腺細胞あり。胞体内に粘液あり。非腫瘍性，萎縮性の内膜細胞を背景にみるなかに，少数の異型細胞が認められる。腹腔内病変からの流入が疑われる。) (Photo. 2)。腹水：陽性 (adenocarcinoma)。N/C 比が高く，核型不整，核縁の肥厚，ときに核小体がみられ，クロマチンが増量する異型細胞あり (Photo. 3a)。異型細胞には，細胞質内にエオジン好性の粘液をしばしば認める (Photo. 3b)。

腹水 PAS 染色：陽性 (Photo. 3c)。

腹水セルブロック法 (免疫組織化学)：PAX8 陰性，WT-1 陰性，Calretinin 陰性，CK7 一部陽性，CDX2 陽性 (Photo. 4a)，CK20 陽性 (Photo. 4b)。

内膜細胞診は疑陽性だが，腹水からの流入が疑わしい所見だったことと，腹水セルブロック法の免疫組織化学の結果 (CDX2 陽性，CK20 陽性) から，婦人科癌よりも下部消化管原発を疑った。

下部消化管内視鏡検査：虫垂口にやや隆起を伴うびらんあり (Photo. 5)。びらんから生検し，組織診では，低分化腺癌と印環細胞癌が混在する所見であった (Photo. 6)。

臨床経過：CT 検査，MRI 検査では原発部位は推測できなかった。腹水細胞診から腺癌は検出されたが，細胞像のみでは原発巣は同定できない所見であった。腹水セルブ

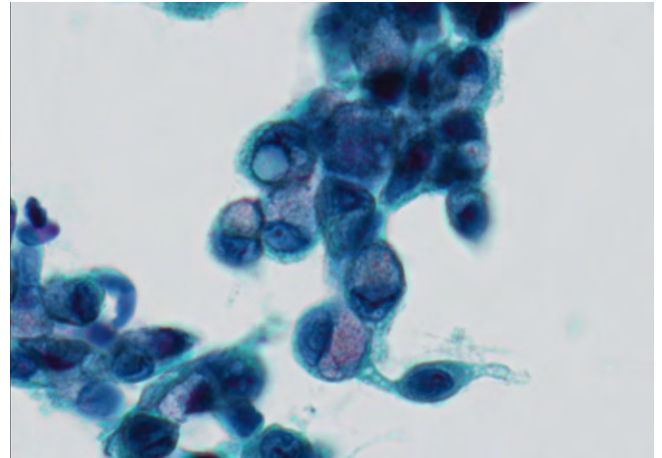


Photo. 2 Case 1 Endometrial cytology (Papanicolaou staining) : Atypical glandular cells, $\times 20$

ロック法では，CDX2 陽性，CK20 陽性，PAX8 陰性から下部消化管原発を疑う所見であった。下部消化管内視鏡検査で，虫垂癌の診断となった。CT 検査で腹膜播種を認めたことから，虫垂癌 (低分化腺癌，印環細胞癌) IV 期と診断した。患者の希望で，近医消化器内科に紹介した。フルオロウラシル (Fluorouracil)，レボホリナート (Calcium Levofolinate Hydrate)，オキサリプラチン (Oxaliplatin) (以下，FOLFOX) + ベバシズマブ (Bevacizumab，以下，Bev) 投与が開始された。6 サイクル投与後に，腹水の減少と左水腎症の改善を認めた。治療継続中である。

症例 2：72 歳，女性。

現病歴：2 ヶ月前から，食欲と体力の低下，腹部膨満感を自覚し，近医を受診した。CT 検査で，腹水貯留，右胸水貯留，骨盤内腫瘤，肝腫瘤，傍大動脈および回盲部周囲のリンパ節腫大を指摘された。卵巣癌の疑いで，当科に紹介となった。

既往歴：特になし。

血液検査所見：血算：WBC $9500/\mu\text{l}$ ，RBC $294 \times 10^4/\mu\text{l}$ ，Hb 4.5 g/dl ，Plt $58.6 \times 10^4/\mu\text{l}$

生化学：GOT 16 IU/l ，GPT 7 IU/l ，LDH 162 IU/l ，Alb 2.9 g/dl ，BUN 14.8 mg/dl ，Cre 0.54 mg/dl ，Na 136 mEq/l ，K 3.6 mEq/l ，Cl 99 mEq/l ，CRP 3.20 mg/dl 。

腫瘍マーカー：CEA 193.0 ng/ml ，CA19-9 4020.9 U/ml ，CA125 711 U/ml 。

胸腹部造影 CT 検査：右胸水あり，腹水あり，多数の腹腔内播種あり，盲腸壁不整，傍大動脈および回盲部リンパ節腫大あり。

骨盤造影 MRI 検査：右 4 cm 大，左 10 cm 大の囊胞成分と充実成分が混在する，卵巣腫瘍を疑う腫瘤あり (Photo. 7)。多量の腹水あり。

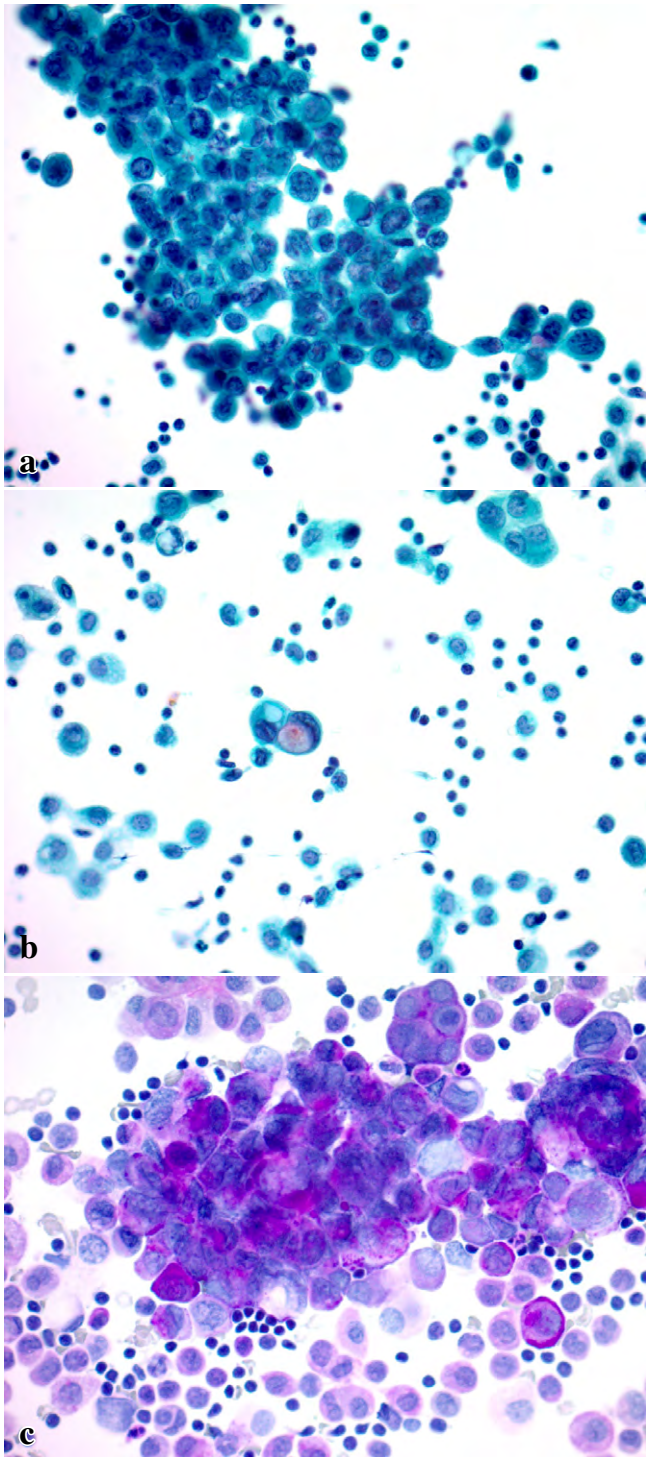


Photo. 3 a : Case 1 Ascitic fluid cytology (Papanicolaou staining) : Adenocarcinoma, $\times 20$. b : Case 1 Ascitic fluid cytology (Papanicolaou staining) : Adenocarcinoma, $\times 20$. c : Case 1 Ascitic fluid cytology (PAS staining) : Adenocarcinoma, $\times 20$

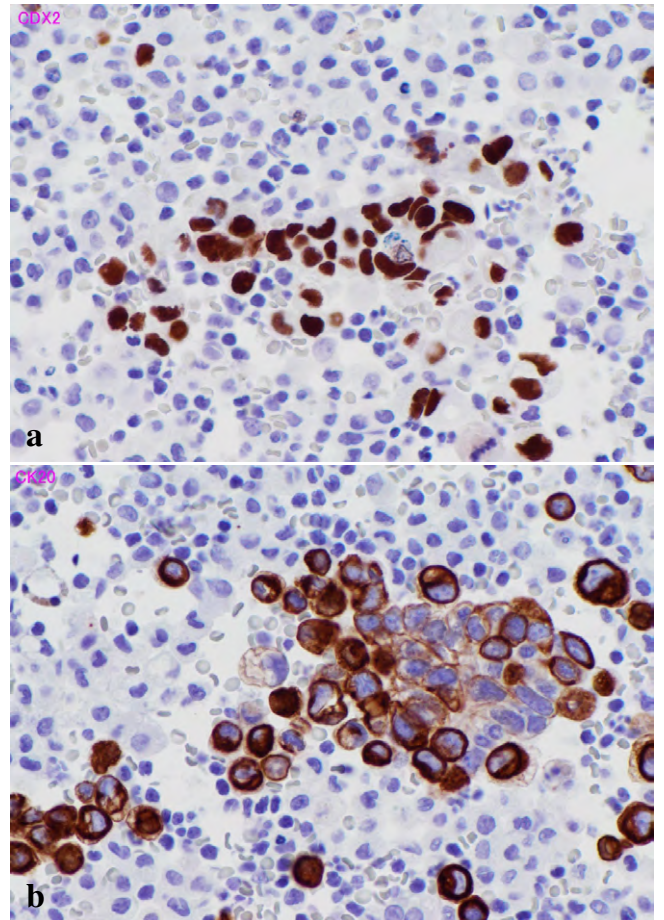


Photo. 4 a : Case 1 Immunohistochemical analysis of a cell block prepared from the ascitic fluid (CDX2 staining) : positive, $\times 10$. b : Case 1 Immunohistochemical analysis of a cell block prepared from the ascitic fluid (CK20 staining) : positive, $\times 10$

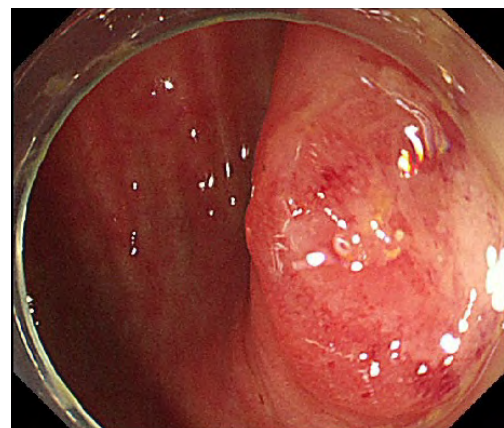


Photo. 5 Case 1 Lower gastrointestinal endoscopy : erosion of the appendiceal orifice

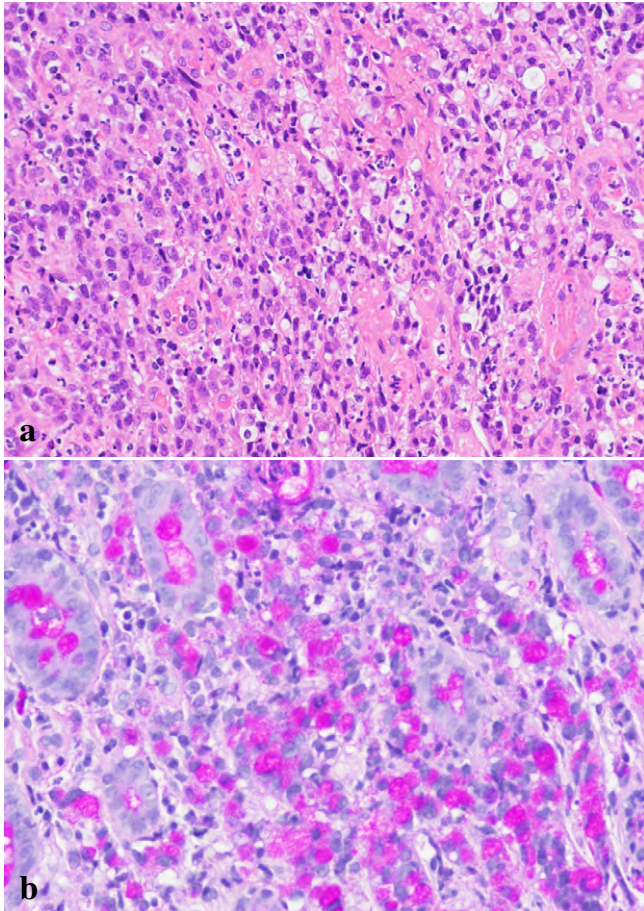


Photo. 6 a : Case 1 Appendiceal orifice biopsy (HE staining) : coexisting features of signet-ring cell carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma, $\times 10$. b : Case 1 Appendiceal orifice biopsy (PAS staining) : coexisting features of signet-ring cell carcinoma and poorly differentiated adenocarcinoma, $\times 10$

細胞診：子宮頸部：NILM. 子宮内膜：陰性. 腹水：陽性 (adenocarcinoma). 比較的小型で N/C 比が高く、強い核型不整、核縁の肥厚、核小体が目立ち、クロマチンが増量する異型細胞を小集塊状に多数認める (Photo. 8a). 腹水 PAS 染色：陰性. 粘液産生は目立たない (Photo. 8b).

腹水セルブロック法 (免疫組織化学)：PAX8 陰性, CK7 陰性, CA125 陰性, ER 陰性, Napsin-A 陰性, Vimentin 陰性, WT-1 陰性, Calretinin 陰性, D2-40 陰性, CDX2 (Photo. 9a) 陽性, CK20 (Photo. 9b) 陽性, CEA 陽性, Ber-Ep4 陽性.

下部消化管内視鏡検査：回盲部に潰瘍限局型の病変を認めた (Photo. 10). 同部位の生検を行い、組織診で、中分化から高分化型の管状腺癌を認めた (Photo. 11).

臨床経過：腹水細胞診のみでは原発巣は同定できない所見であった. 不正性器出血がないにもかかわらず高度な貧

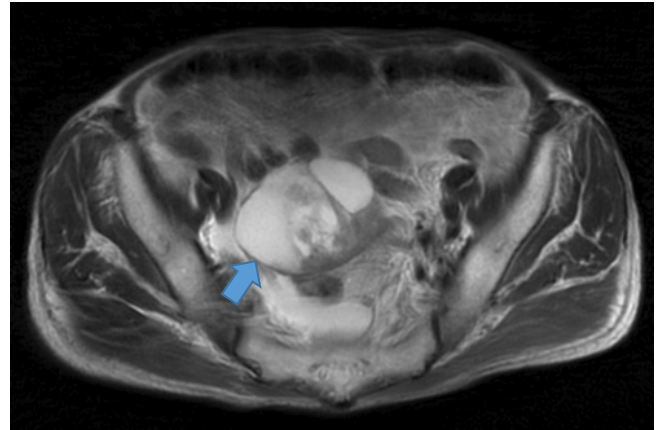


Photo. 7 Case 2 Pelvic MRI-axial image : arrow : Mass suggestive of an ovarian tumor

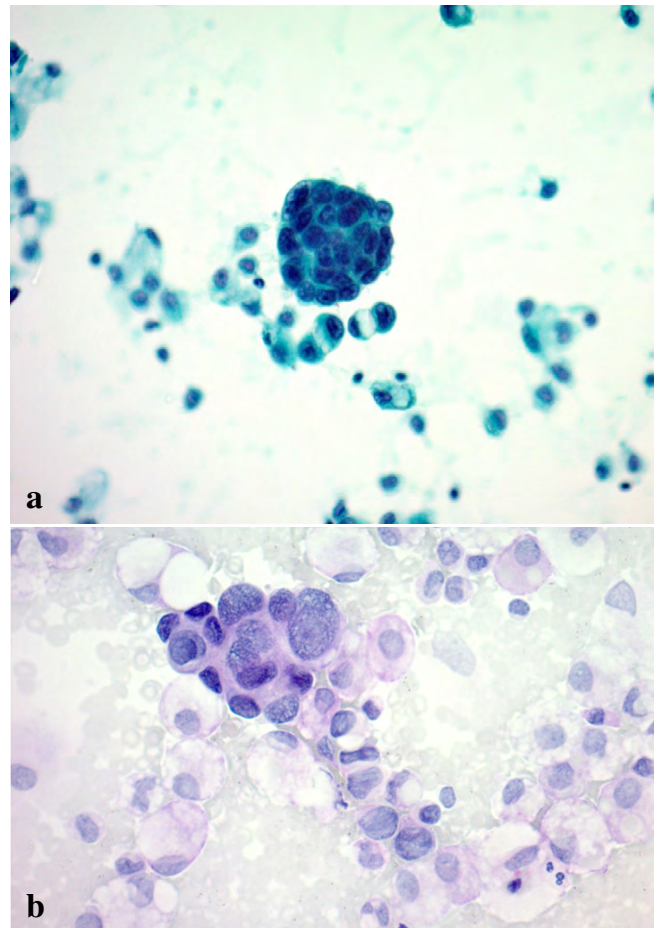


Photo. 8 a : Case 2 Ascitic fluid cytology (Papanicolaou staining) : Adenocarcinoma, $\times 20$. b : Case 2 Ascitic fluid cytology (PAS staining) : Adenocarcinoma, $\times 20$

血があること、CEA が高値であること、CT 検査で盲腸壁の肥厚と回盲部リンパ節の腫大を認めたことから、下部消化管原発を疑った. 腹水セルブロック法の免疫組織化学の

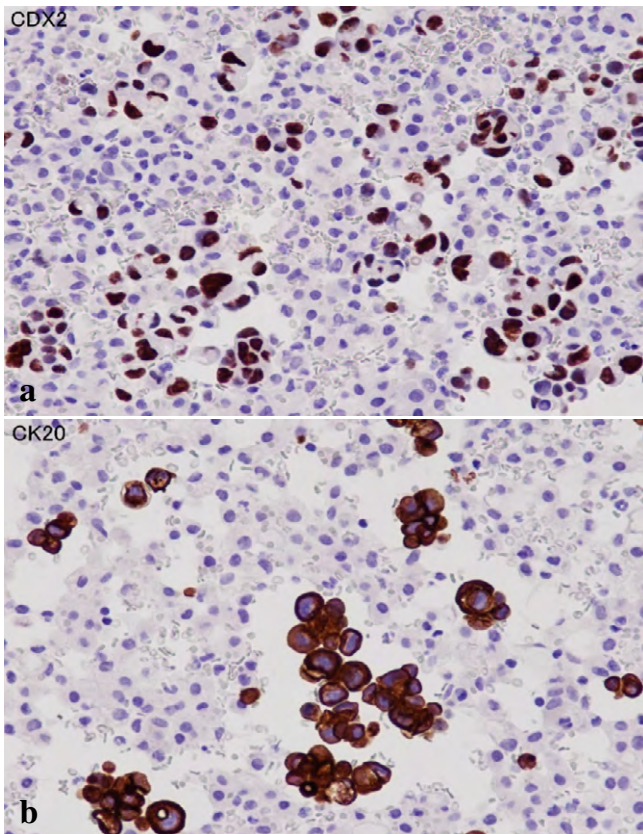


Photo. 9 a : Case 2 Immunohistochemical analysis of a cell block prepared from the ascitic fluid (CDX2 staining) : positive, $\times 10$. b : Case 2 Immunohistochemical analysis of a cell block prepared from the ascitic fluid (CK20 staining) : positive, $\times 10$

結果 (CDX2 陽性, CK20 陽性, PAX8 陰性) から, より強く下部消化管原発を疑った. 下部消化管内視鏡検査と組織診の結果から, 盲腸癌 (管状腺癌) IV期の診断で化学療法を行った. オキサリプラチン (Oxaliplatin, 以下, SOX) + Bev 7 サイクル投与した後, progressive disease (以下, PD) となり, イリノテカン+S-1 (以下, IRIS) + Bev を 2 サイクル投与した. 以後も病状は進行し, 診断後 7 ヶ月で原病死となった.

III. 考 察

進行大腸癌でも進行卵巣癌でも腹膜播種をきたし, 癌性腹膜炎となりえる. 本邦では, 女性の癌死亡者数で最も多いのは大腸癌である¹⁾. 転移のある大腸癌のうち, 癌性腹膜炎のあるものは約 17%である²⁾. 上皮性卵巣悪性腫瘍患者は, 70%が腹膜播種, 遠隔転移がある III, IV期で診断される³⁾. 全卵巣悪性腫瘍の 21.5%が転移性卵巣悪性腫瘍と言われており, 転移性卵巣悪性腫瘍のうち 3.7~7.4%が大

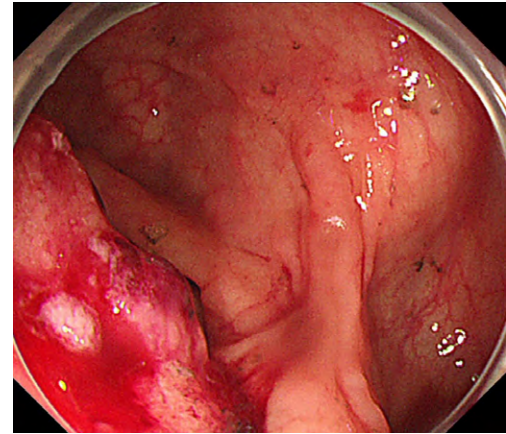


Photo. 10 Case 2 Lower gastrointestinal endoscopy : localized ulcerative lesion in the ileocecal region

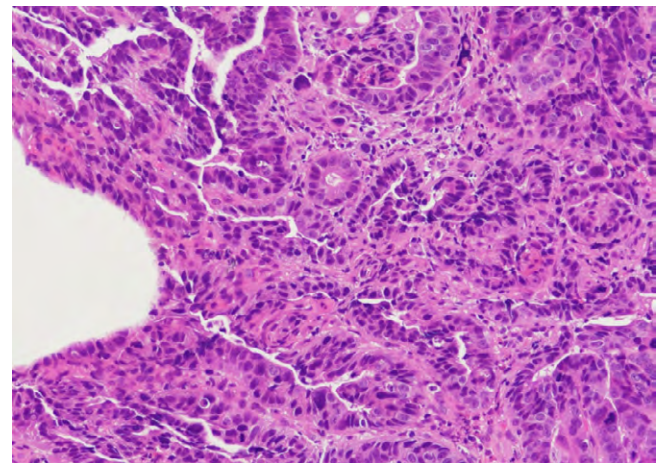


Photo. 11 Case 2 Ileocecal biopsy (HE staining) : Well-differentiated to moderately differentiated tubular adenocarcinoma, $\times 10$

腸癌からの転移と言われている⁴⁾. 結腸と卵巣の間にリンパの流れはないので, 血行性または腹膜播種性に転移が起こるのではないかとされている⁴⁾. 今回の 2 例では, どちらも腹膜播種を認め, 症例 2 では両側卵巣腫大を認めた.

CT や MRI の画像のみでの原発巣の診断は困難である. 婦人科癌のなかで卵管癌と腹膜癌は, 両側卵巣は正常大にみえる. 症例 1 は, 両側付属器の腫大を認めなかったが, 画像所見のみで婦人科原発癌は否定できなかった. 症例 2 のように, 両側卵巣に腫瘍を認める場合であっても, 卵巣原発腫瘍か転移性腫瘍かの判断は難しい. Stukan らの報告によれば, 大腸癌の転移性卵巣腫瘍は, 卵巣癌よりもより大きな腫瘍で, 小房を形成し, 乳頭成分が少ない傾向にある. また, 卵巣癌のほうが腹水, 大網結節, 癌性腹膜炎が多く肝転移は少なかったと報告している⁵⁾. 症例 1 では肝

Table 1 Results of immunohistochemistry for colorectal and ovarian cancer

	Colorectal cancer	Ovarian Cancer
CDX2	+	-
CK20	+	-
PAX8	-	+
CK7	-	+

転移と癌性腹膜炎を認めた。症例2では、充実成分と嚢胞成分を含む比較的大きい卵巣腫瘍と腹水、癌性腹膜炎を認めた。CT, MRIの特徴的な所見のみで原発臓器を確定できることはなく、追加の検索が必要となる。

腹水細胞診で粘液性癌が疑われる場合は、消化器由来の癌をまず疑う。症例1の場合は、腹水細胞診で細胞質内にエオジン好性でPAS染色陽性の粘液を含む異型細胞を認めた。このことより、卵巣癌よりは消化器由来を疑う所見であった。粘液性卵巣癌の場合は、典型的には直径15 cmを超える大きい腫瘍を形成し、65~80%はFIGO I期で診断される。初期に卵巣粘液性癌として分類された卵巣腫瘍の中央病理学的レビューを行うと、50~70%が他の部位からの転移であった⁶⁾。当院でも卵巣腫瘍、腹膜播種を認める症例で、腹水細胞診が粘液性癌を疑う所見であった場合は、消化管、胆嚢からの転移性卵巣腫瘍を見逃さないように病理医と臨床医が連携をとるようにしている。

一方、卵巣原発であった場合、腹水細胞診で卵巣癌の組織型を推定できるか、本山らは以下のように述べている。漿液性癌の場合は、孤立散在性の異型細胞が出現することが多い。集塊をなす場合には、大小さまざまなマスカット状あるいは樹枝状の形をとるものが多い。さらに砂粒体が認められる。これに対し、粘液性癌の場合は、孤立性に異型細胞が出現することもあるが、50~100 μ mの集塊をなすことが多い。これに対し、印環細胞癌の転移性腫瘍の場合は、異型細胞の出現のパターンはさまざまで、印環型をとるものも、とらないものも、細胞質は少ないことが多かった⁷⁾。症例1は印環細胞癌の成分を含んでいた。症例2と比べて細胞質が明らかに少ない印象ではなかった。腹水細胞診のみで卵巣癌の組織型をある程度推定することはできるが、最終診断には至らない。

今回の2例は、腹水セルブロック法によって、診断をつけることができた。腹水細胞診からは腺癌と診断がつけられたが、細胞診のみで原発巣を推定することはできなかった。当院では大量の腹水が提出された場合、全例でセルブロックを作成している。作成方法は、主に蛋白凝固法を用いており、検体量がきわめて少ない場合のみ、寒天法を用いている。今回は症例1、症例2とも、腹水セルブロック

の免疫組織化学で、CDX2陽性、CK20陽性、PAX8陰性であったことから、卵巣癌ではなく大腸癌の癌性腹膜炎を強く疑った (Table 1)。原発巣がわからない進行癌症例の場合、胸水や腹水が多量に貯留していたり、肺塞栓や下肢静脈血栓を認めたり、全身状態が悪く、診断のために腹膜播種病変を生検するための試験開腹術を行えないこともある。腹腔穿刺のみで原発臓器の候補を絞ることができる。患者にかかる負担が少ない。腹腔穿刺で診断がつけば、術後合併症が起きるリスクもない。化学療法の投与が遅れることもなくメリットが多いと考える。

一方、セルブロック法の問題点は2点あげられる。まず、ターンアラウンドタイムの増加による診断の遅れがあげられる。次に、すべての症例でセルブロック法を行うことは低資源環境でのマンパワー関連の問題のため困難な施設もある⁸⁾。これらのセルブロック法の問題点は腹水細胞診で補える部分もある。粘液性癌が疑われたときは、画像で卵巣腫瘍が両側性である場合や、10 cm以下で腹膜播種を認める場合などには、粘液性卵巣腫瘍よりも進行消化器癌が疑われるため、上下部消化管内視鏡検査など精密検査を進めることができる。腹水セルブロック法は非常に診断に重要な検査であるが、腹水細胞診を同時に行うことが重要と考える。

今回の2例は腫瘍マーカーからも卵巣癌より大腸癌を疑う所見であった。CA125は卵巣癌の代表的な腫瘍マーカーであり、CEAは大腸癌の代表的な腫瘍マーカーである。今回の2例は、CA125もCEAも上昇していた。CA125の卵巣癌を予測する感度は94%と高いが、特異度は71%と低い。CA125とCEAを併用すると特異度が上がると報告されている。CA125/CEA比が25を超える値であると、卵巣癌検出感度が91%、特異度は100%とされている⁹⁾。症例1のCA125/CEA比は1.9、症例2のCA125/CEA比は3.7であった。腫瘍マーカーから、卵巣癌よりは、消化器原発を疑う所見であった。

癌性腹膜炎は、腹水の細胞像が類似であっても、原発臓器によって、その治療法は大きく異なる。卵巣癌でも大腸癌でも、病変をできるだけ完全に切除することは、特に重要な予後因子であると言われている^{10,11)}。Urusemらは、卵巣転移を伴う転移性大腸癌患者における全生存期間 (overall survival: OS) 中央値は29.6ヵ月と報告している。卵巣摘出術を受けた患者のOSは36.7ヵ月、卵巣摘出術を受けなかった患者は25.0ヵ月であった。卵巣摘出術を施行すると、OSが改善する可能性がある¹²⁾。卵巣癌患者でも大腸癌患者でも、腹水が著明に貯留し全身状態が不良な場合は、手術が適応にならず化学療法を行う。卵巣癌と大腸癌の化学療法は全く異なる。卵巣癌では、第一選択として、

パクリタキセルとカルボプラチンによる化学療法を行う。卵巣癌は化学療法に感受性が高く、化学療法で劇的に状態が改善することもある。化学療法が奏功し、腹水や病巣がコントロールでき病巣が切除可能となったら、IDS (internal debulking surgery) を行う。これに対し、遠隔転移巣も原発巣も切除不可能の進行大腸癌では、オキサリプラチン併用療法 (CAPOX, FOLFOX) もしくはフッ化ピリミジン単独療法 (Capecitabine, 5FU+LV, UFT+LV, S-1) を行う。化学療法のレジメンの選択にかかわるため、診断を確定することは癌治療において、きわめて重要である。全身状態が悪い患者にとっては特に、腹水細胞診とセルブロック法で正確な診断を付けることは有用と考える。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Background : In women with a pelvic mass and massive ascites, gynecologic cancer, such as ovarian cancer, is often suspected. When ascitic fluid cytology reveals adenocarcinoma cells, it is sometimes difficult on the basis of cytology alone to diagnose the primary cancer site. Two patients with massive ascites were referred to the gynecology department by physician. Colorectal cancer was suspected from the results of ascitic fluid examination by the cell block technique, and lower gastrointestinal endoscopy led to the diagnosis of advanced colorectal cancer.

Cases : Case 1 : A 71-year-old woman was admitted to our hospital because of abdominal distention. She had ascites and other evidence of peritoneal dissemination, and was suspected as having ovarian cancer. Ascitic fluid cytology revealed evidence of adenocarcinoma. Immunohistochemical examination of cell blocks prepared from the cytology specimens revealed positive staining of the tumor cells for CDX2 and CK20. Lower gastrointestinal endoscopy led to the diagnosis of appendiceal cancer. Case 2 : A 72-year-old woman was presented with abdominal distension was suspected as having ovarian cancer with peritoneal dissemination. Ascitic fluid cytology revealed adenocarcinoma cells. Immunohistochemical examination of cell block specimens prepared from the cytology specimens revealed positive staining for CDX2 and CK20. Lower gastrointestinal endoscopy led to the diagnosis of cecal cancer.

Conclusion : In patients with peritonitis carcinomatosa, it is very useful to use the cell block technique in combination with ascitic fluid cytology to diagnose the primary cancer site.

文 献

- 1) 国立がん研究センター がん情報サービス. がん登録, がん統計 https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html (2020.9.17)
- 2) Network N. C. C. Nccn Clinical Practice Guidelines in Oncology, Colon Cancer. Jenkintown, PA, USA : National Comprehensive Cancer Network ; 2018. Version 3.2018.
- 3) Roett, M. A., Evans, P. Ovarian cancer : an overview. Am Fam Physician 2009 ; 80 : 609-616.
- 4) Shimazaki, J., Tabuchi, T., Nishida, K., Takemura, A., Motohashi, G., Kajiyama, H., et al. Synchronous ovarian metastasis from colorectal cancer : A report of two case. Oncol Lett 2016 ; 12 : 257-261.
- 5) Stukan, M., Alcazar, J. L., Gebicki, J., Espstein, E., Liro, M., Sufliarska, A., et al. Ultrasound and Clinical Preoperative Characteristics for Discrimination Between Ovarian Metastatic Colorectal Cancer and Primary Ovarian Cancer : A Case-Control Study. Diagnostics 2019 ; 9 : 210.
- 6) Morice, P., Gouy, S., Leary, A. Mucinou Ovarian Carinoma. N Engl J Med 2019 ; 380 : 1256-1266.
- 7) 本山悌一, 佐藤重美, 島 功, 品川信良. 卵巣癌における腹水細胞診とその組織像. 日臨細胞会誌 1978 ; 17 (1) : 27-33.
- 8) Jain, D., Mathur, S. R., Lyer, V. K. Cell blocks in cytopathology : a review of preparative methods, utility in diagnosis and role in ancillary studies. Cytopathology 2014 ; 25 : 356-371.
- 9) Yedema, C. A., Kenemans, P., Wobbes, T., Thomas, C. M., Bon, G. G., Mudler, C., et al. Use of serum tumor markers in the differential diagnosis between ovarian and colorectal adenocarcinomas. Tumor Biol 1992 ; 13 : 18-26.
- 10) du Bois, A., Reuss, A., Pujade-Lauraine, E., Harter, P., Ray-Coquard, I., Pfisterer, J. Role of surgical outcomes as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer : A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials. Cancer 2009 ; 115 : 1234-1244.
- 11) Ozawa, H., Kotake, K., Kobayashi, H., Sugihara, K. Prognostic factors for peritoneal carcinomatosis originating from colorectal cancer : an analysis of 921 patients from a multi-institutional database. Surgery Today 2014 ; 44 : 1643-1650.
- 12) Ursem, C., Zhou, M., Paciorek, A., Atreya, C. E., Ko, A. H., Venook, A., et al. Clinicopathologic Characteristics and Impact of Oophorectomy for Ovarian Metastases From Colorectal Cancer. Oncologist 2020 ; 25 : 1-8.

A case of microcystic stromal tumor of the ovary —Microcyts, a useful cytological finding for differentiating between microcystic stromal tumor and other sex cord-stromal tumors—

Yuko MIYASATO^{1,3)}, M.D., Akiko TONOOKA^{1,4)}, M.D., Rin YAMADA¹⁾, M.D.,
Nobuaki FUNATA¹⁾, M.D., Natsuko SAKURAI¹⁾, M.D., Kiyomi MIYATA¹⁾, C.T., J.S.C.,
Hidekazu ASAMI¹⁾, C.T., J.S.C., Toshiharu YASUGI²⁾, M.D., Tsunekazu HISHIMA¹⁾, M.D.

¹⁾Department of Pathology, ²⁾Department of Gynecology, Tokyo Metropolitan Cancer and
Infectious Diseases Center Komagome Hospital,

³⁾Department of Community Network Pathology, Kumamoto University Hospital,

⁴⁾Division of Pathology, Cancer Institute, Japanese Foundation for Cancer Research

Background : Microcystic stromal tumor (MCST) of the ovary was first reported in 2009 as a new subtype of benign ovarian sex cord-stromal tumors. MCST is thought to arise as a result of a dysregulated Wnt/ β -catenin pathway, and is histologically characterized by the presence of 3 components : microcysts, solid cellular zones, and collagenous stroma. Because MCST is a relatively new and rare subtype of sex cord-stromal tumors, its cytological features are not yet well-known.

Case : We report the case of a 62-year-old patient with MCST of the ovary. The tumor was a reddish brown solid-cystic mass, measuring approximately 30 mm in diameter. Histologically, the tumor consisted of macro- and microcysts, solid cellular zones, and collagenous stroma. On immunohistochemistry, the tumor cell nuclei showed positive staining for β -catenin and WT-1, and the tumor cell cytoplasm showed positive staining for CD10. Touch smear cytology showed cell clusters admixed with numerous microcysts. The cells contained small, round-to-oval central nuclei with finely granular and evenly distributed chromatin and abundant cytoplasm. These aforementioned features are useful to differentiate MCSTs of the ovary from other sex cord-stromal tumors, such as adult granulosa cell tumor, Sertoli-Leydig cell tumor, and sclerosing stromal tumor.

Conclusion : The presence of microcysts is a characteristic feature of MCSTs, and cytological analysis is useful for the diagnosis.

Key words : Microcystic stromal tumor of the ovary, Touch smear cytology, Morphology, Case report

I. Introduction

Microcystic stromal tumor (MCST) of the ovary is a newly described subtype of benign sex cord-stromal tumors that was first reported in 2009¹⁾. Patients with MCSTs are usually in the age range of 26-63 (mean 45) years, and typically pres-

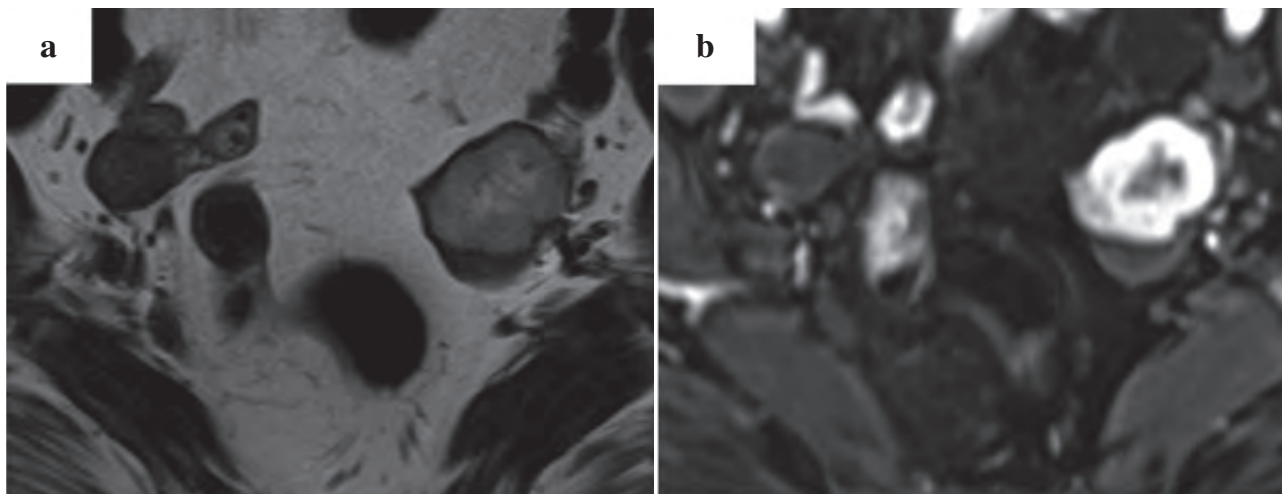


Photo. 1 MRI examination of the patient with MCST (a). T2WI (b), Dynamic study T1WI/FS.

ent with a pelvic mass¹). “Hormonal” manifestations are rare¹). The tumor is usually unilateral, measuring an average of 9 cm in diameter¹). Macroscopically, MCSTs appear as a solid-cystic lesion with a firm tan or tan-white solid component¹). Histologically, MCSTs are characterized by the presence of 3 components : microcysts, solid cellular zones, and collagenous stroma¹). MCSTs usually carry a favorable prognosis, and malignant behavior or extra-ovarian spread has not been reported¹). Recently, molecular analysis identified a point mutation (c. 98C>G) in exon 3 of the gene encoding catenin beta 1 in MCSTs, so that a dysregulated Wnt/ β -catenin pathway is considered to play an important role in the pathogenesis of MCSTs²). The cytological features of MCSTs are not yet well known, because these tumors are a relatively newly described subtype of tumors, with only about 40 cases having been reported to date³).

Herein, we report the cytological features of MCST in a patient who was treated by oophorectomy, compared with those of other subtypes of sex cord-stromal tumors.

II. Case Report

A 62-year-old woman with lung cancer was referred to our hospital for further examination and treatment of lung cancer. She was diagnosed as having small cell carcinoma, cT2bN2M0, stage IIIA. Magnetic resonance imaging of the body performed to search for metastases revealed a tumor in the left ovary. The tumor was visualized as a low signal intensity on T1-weighted imaging (T1WI), iso- to high signal intensity on T2-weighted imaging, and strongly enhanced

signal intensity on early-phase dynamic fat-suppressed T1WI (Photo. 1). The patient had no “hormonal” symptoms, such as abnormal vaginal bleeding or virilization. Clinically, the differential diagnosis included granulosa cell tumor, sclerosing stromal tumor, struma ovarii, germ cell tumor, and ovarian metastasis of lung cancer. After the patient showed a partial response to chemoradiation therapy for lung cancer, bilateral salpingo-oophorectomy was performed. Macroscopically, the nodule in the left ovary, which measured 30 × 25 × 20 mm in size, was a well-circumscribed, reddish-brown solid tumor with fibrotic septa and hemorrhagic cystic changes (Photo. 2a). The non-lesional part of the ovary was yellowish, fibrous, and hard. Microscopically, the tumor consisted of an admixture of 3 components : a solid cellular component, a macro- and microcystic component, and a collagenous stroma (Photo. 2b). The macro- and microcystic components were predominant in the central part of the tumor (Photo. 2c, d), while the solid component was predominant at the tumor periphery (Photo. 2e, f). The three components gently transitioned into one another, without any apparent transition zones. The non-lesional area showed stromal hyperplasia. On immunohistochemistry, the tumor cells showed positive staining for CD10 (cytoplasm), WT-1 (nucleus), and cyclin D1 (nucleus) : nuclear β -catenin expression was also observed (Photo. 3). On the other hand, the cells showed negative staining for α -inhibin, CD99, calretinin, epithelial membrane antigen, and melan-A. The Ki-67 index was less than 1%.

We also performed touch smear cytology immediately after the tumor resection, to evaluate the presence of malignancy.

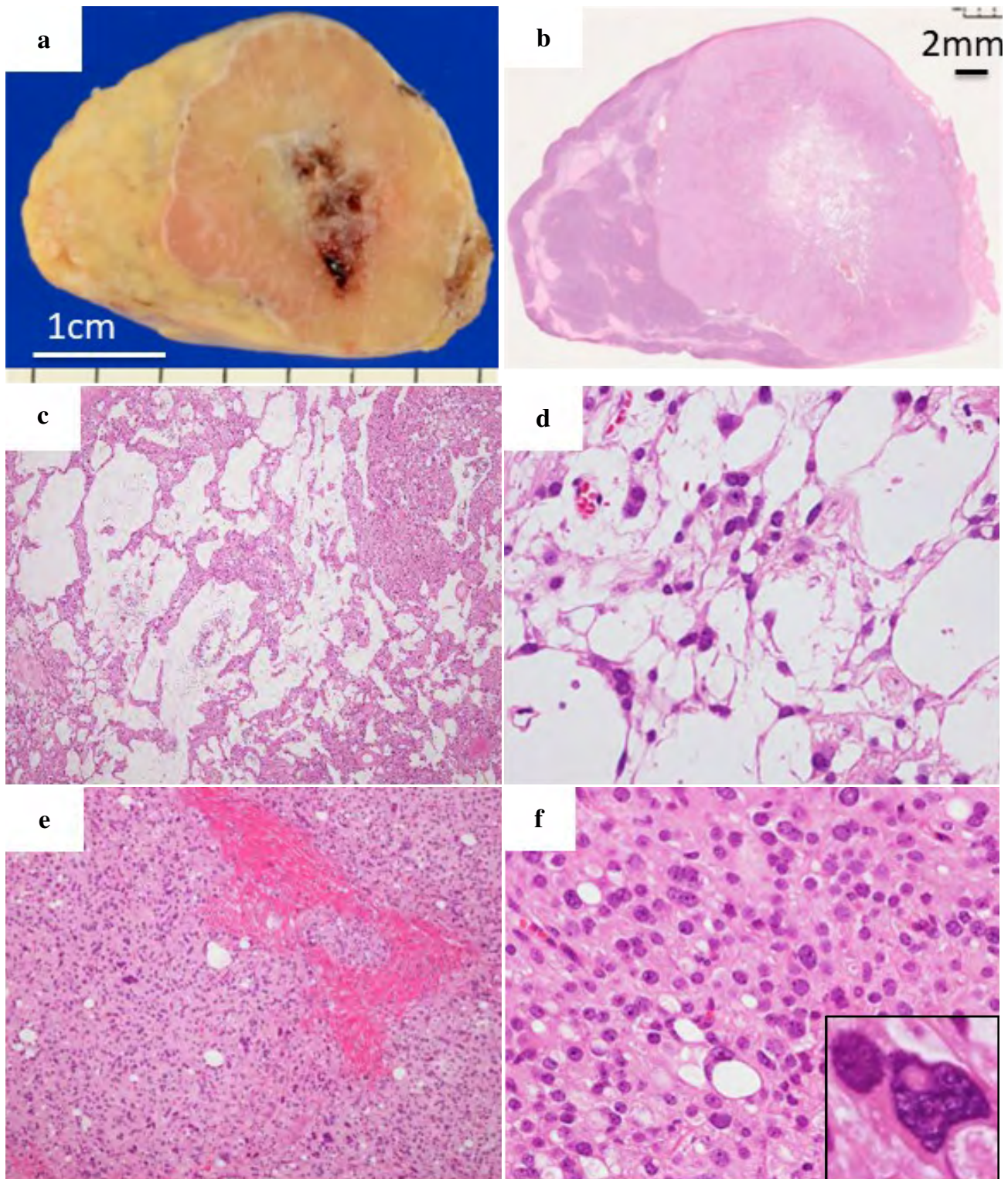


Photo. 2 Macroscopic findings and histology of the MCST in our case.

a : Macroscopic findings : the nodule, measuring 30 mm in diameter, is a well-circumscribed, reddish-brown solid tumor with fibrotic septa and hemorrhagic cystic changes. b : Low magnification : The tumor consists of a central cystic area and peripheral solid area (HE staining). c : Low magnification (HE staining, $\times 40$) of the cystic lesion : Macro- and microcystic components are predominant in the central part of the tumor, d : High magnification (HE staining, $\times 400$) of the cystic lesion : Numerous cysts of various sizes are seen. e : Low magnification (HE staining, $\times 100$) of the solid lesion : Collagenous stroma is seen. f : High magnification (HE staining, $\times 400$) of the solid lesion : Diffusely proliferating tumor cells with round nuclei and abundant cytoplasm are seen. Insert : Some bizarre nuclei are seen (HE staining, $\times 400$).

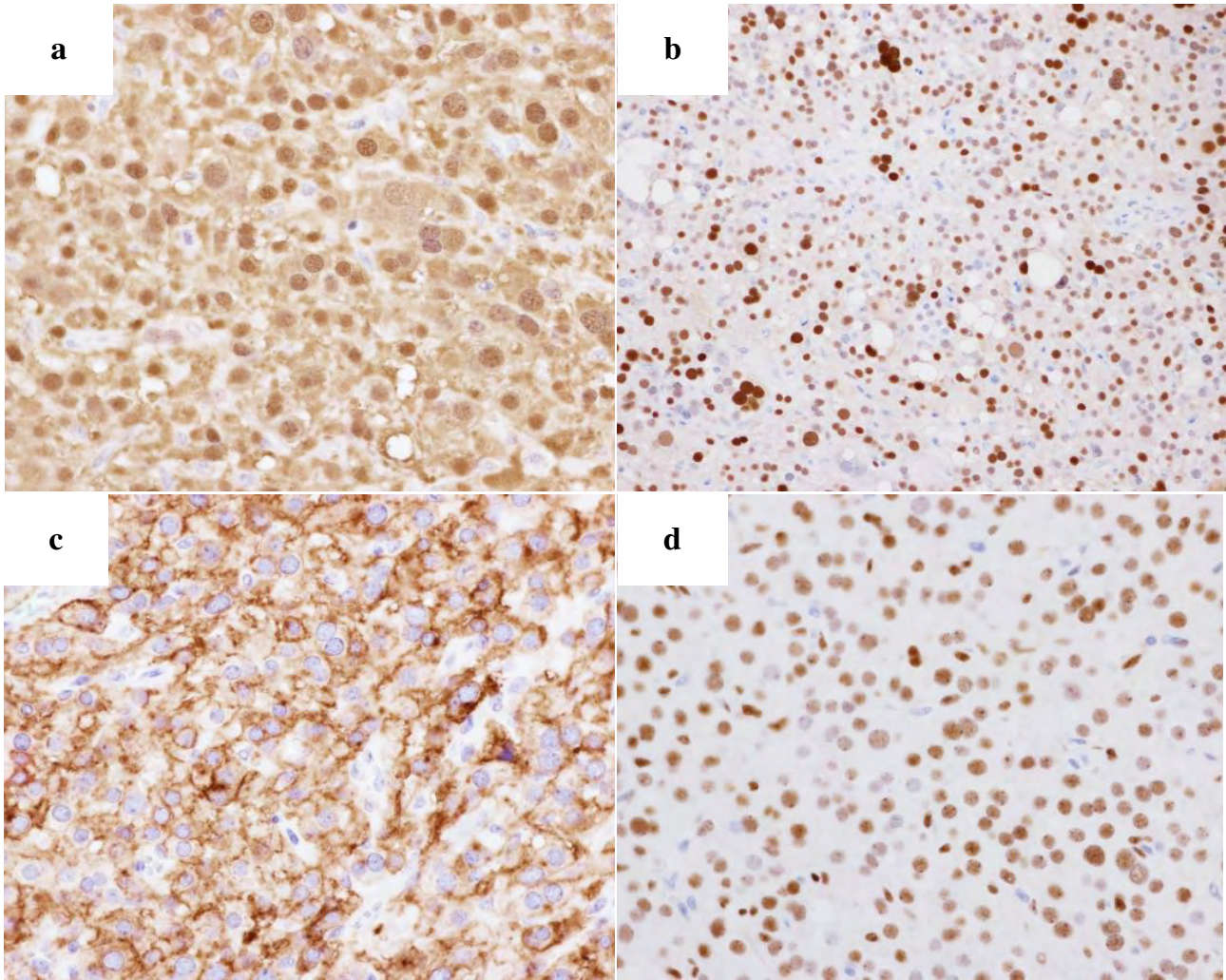


Photo. 3 Immunohistochemistry of the MCST.

a : β -catenin ($\times 400$). Nuclear overexpression is seen. b : cyclin D1 ($\times 200$), positive. c : CD10 ($\times 400$), positive. d : WT-1 ($\times 400$), positive.

nancy and as an aid to histological diagnosis : this examination revealed cell clusters with microcyst formation (Photo. 4a). The nuclei were oval-to-circular, containing granular and evenly distributed chromatin. A small number of cells with one to several nucleoli were found. Although the nuclei were pleomorphic in size and some cells contained bizarre nuclei, the N/C ratio was generally low, as the cells contained abundant cytoplasm. A small number of cells with intracytoplasmic vacuoles were found. There were no nuclear grooves (Photo. 4b-d).

We finally diagnosed the tumor as MCST of the left ovary. At the follow-up examination conducted at 1 year after the surgery, there was no evidence of recurrence or metastasis of the ovarian tumor. To date, the patient continues to receive chemotherapy for lung cancer.

III. Discussion/Conclusion

We have presented a rare case of MCST, focusing on the cytological features. In cases of MCST, while evidence has gradually been accumulated on the characteristic histological findings and gene mutation, the characteristic cytological features are not yet well-described. The unique cytological feature in our present case was the presence of cell clusters admixed with numerous microcysts, representing the macro- or microcystic components observed on histology.

From the features of touch smear cytology, we considered adult granulosa cell tumor (AGCT), Sertoli-Leydig cell tumors (SLCTs), and sclerosing stromal tumor (SST) in the differential diagnosis. AGCT is clinically characterized by

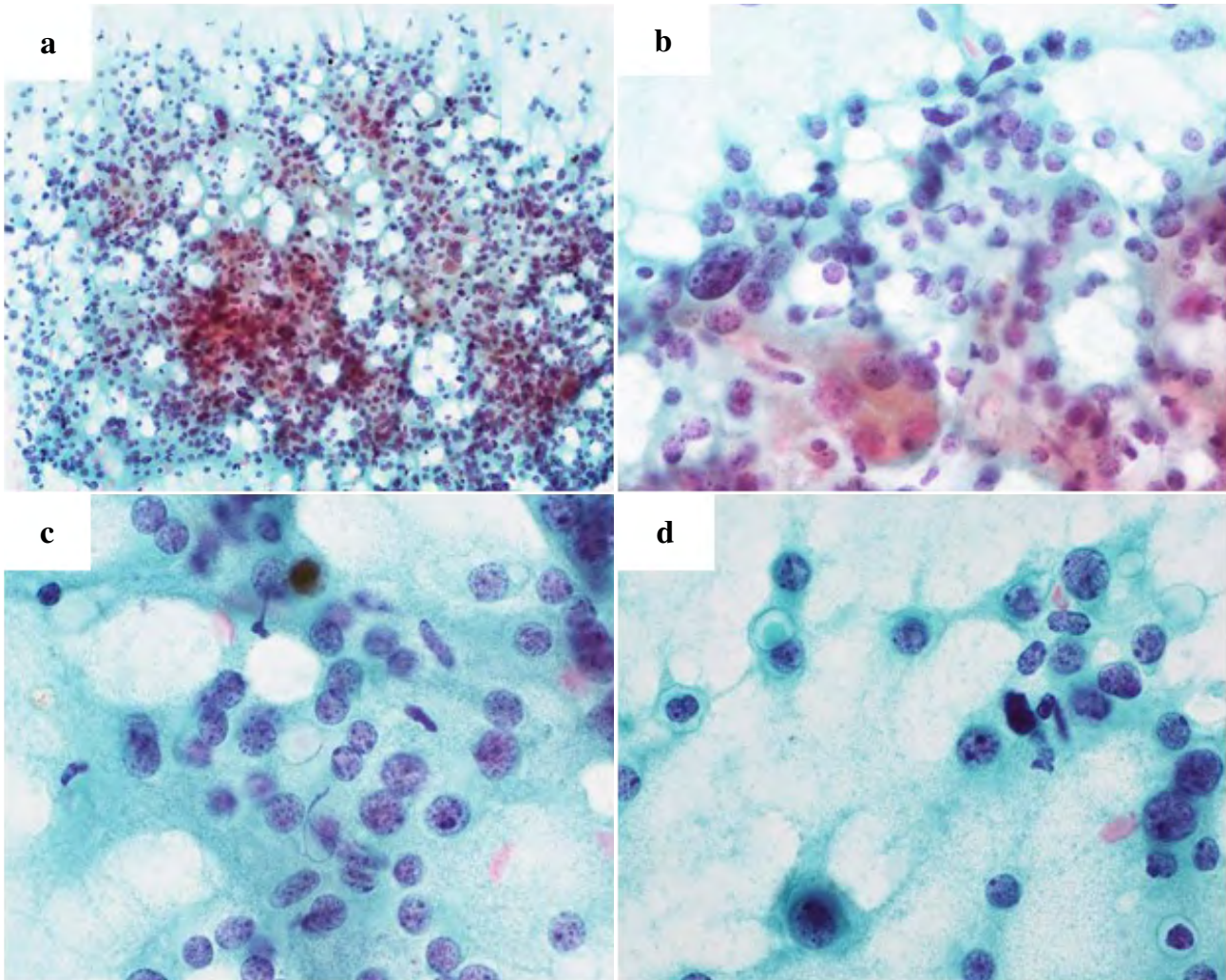


Photo. 4 Cytological findings of MCST.

a : Low magnification : The cell clusters are admixed with microcysts (Pap. staining, $\times 100$). b : High magnification : The nuclei are oval-to-circular in shape and pleomorphic in size. Some bizarre nuclei are seen (Pap. staining, $\times 600$). c : High magnification : The nuclei contain granular, evenly distributed chromatin, with small nucleoli. The N/C ratio is low as the cells contained abundant cytoplasm (Pap. staining, $\times 1000$). d : High magnification : A few cells with intracytoplasmic vacuoles are seen (Pap. staining, $\times 1000$).

excessive estrogen production, and may be potentially malignant, with a tendency for late recurrence⁴). The characteristic histological features of AGCT are the presence of micro-follicular structures called Call-Exner bodies and nuclear grooves, neither of which are found in MCSTs (Photo. 5a). Touch smear cytology in cases of AGCT show cell clusters with round-to-oval nuclei and scant cytoplasm. Call-Exner bodies and nuclear grooves are also seen (Photo. 5b, c). On immunohistochemistry, AGCTs show positive immunoreactivity for CD99, α -inhibin, and FOXL2, while MCSTs show negative immunoreactivity for all of these proteins⁴). SLCTs, on the other hand, are androgen-producing

tumors that could be benign, borderline, or malignant, depending on the degree of differentiation⁵). Histologically, SLCTs consist of naked nuclear Sertoli cells forming solid or tubular cell clumps, and Leydig cells with abundant cytoplasm. SLCTs can be subdivided into well-differentiated, moderately differentiated, and poorly differentiated tumors, on the basis of the degree of tubular differentiation of the Sertoli cell component and quantity of primitive gonadal stroma⁵). The findings illustrated in Photo. 5d correspond to well-differentiated SLCT, because the Sertoli cells are found to form sertoliform tubules. Cytologically, the small Sertoli cell clusters with a high N/C ratio form tubular structures,

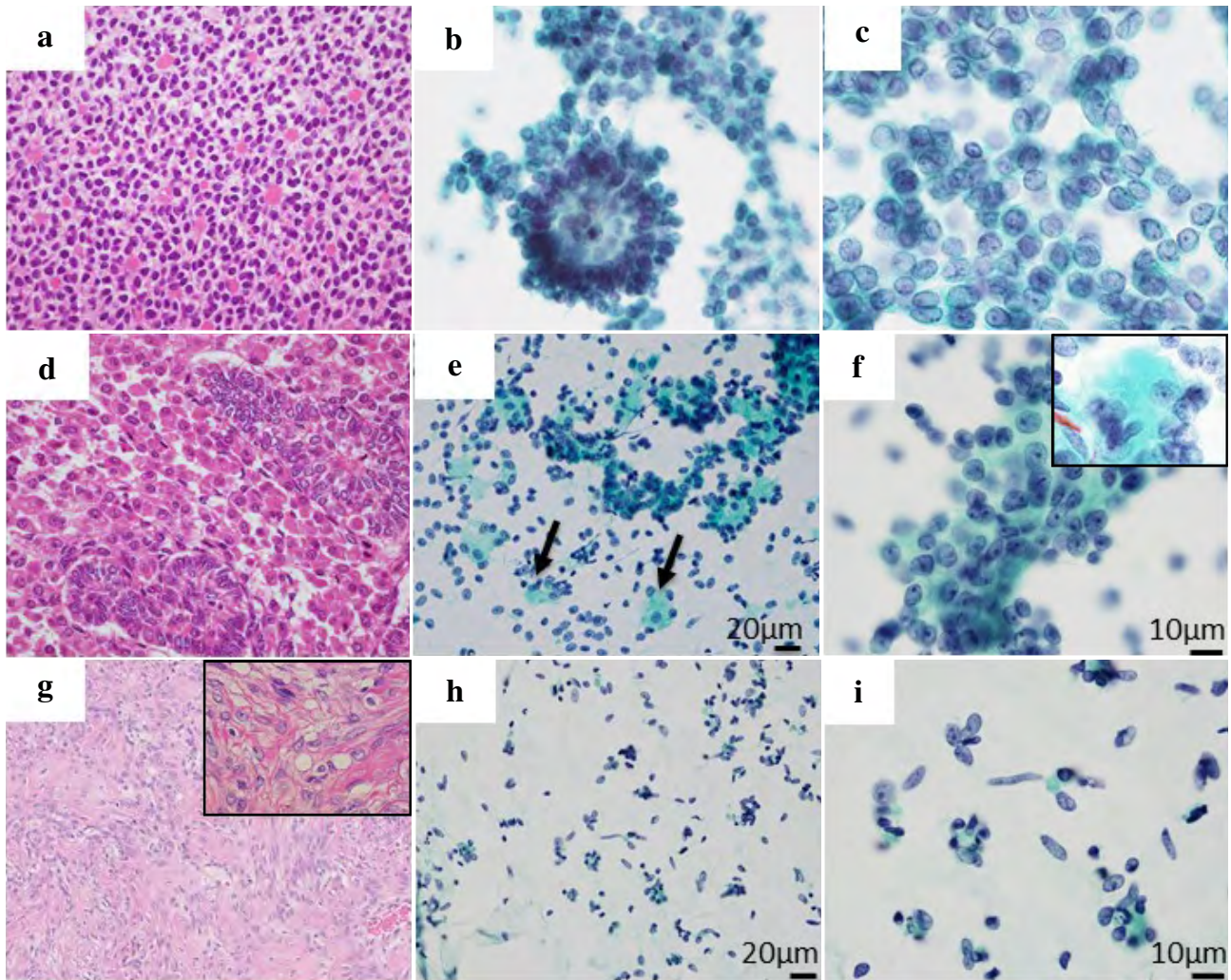


Photo. 5 Histological and cytological findings of other sex cord-stromal tumors (a-c : adult granulosa cell tumor, d-f : Sertoli-Leydig cell tumor, g-i : sclerosing stromal tumor).

a : The tumor cells show diffuse and trabecular growth pattern (HE staining, $\times 400$). b : Touch smear cytology showing the characteristic Call-Exner body (microfollicular pattern) (Pap. staining, $\times 600$). c : Some tumor cells have nuclear grooves (Pap. staining, $\times 1000$). d : Tubular differentiation of the Sertoli cell component and clusters of the Leydig cell component are seen (HE staining, $\times 400$). e : The small Sertoli cells show a trabecular pattern or tubule formation, and a small number of large Leydig cells (arrows) are seen (Pap. staining, scale bar : $20 \mu\text{m}$). f : The Sertoli cells show mild nuclear atypia with a high N/C ratio (Pap. staining, scale bar : $10 \mu\text{m}$), and the Leydig cells show a lower N/C ratio with abundant cytoplasm (Insert : Pap. staining, $\times 1000$). g : Spindle and epithelioid cells with clear-to-eosinophilic vacuolated cytoplasm are seen. Thin-walled dilated vessels and collagenous stroma are also present (HE staining, $\times 200$, Insert, $\times 400$). h : Touch smear cytology showing hypocellularity (Pap. staining, scale bar : $20 \mu\text{m}$). i : A small number of round cells with vacuolated cytoplasm and fibroblasts are found admixed (Pap. staining, scale bar : $10 \mu\text{m}$).

and a small number of Leydig cells with abundant cytoplasm are also seen (Photo. 5e, f). Leydig cells may be present sparsely at the periphery of the clusters. SSTs are uncommon benign sex cord-stromal tumors that are not associated with “hormonal” symptoms, like MCSTs⁶). However, the mean age of patients with SSTs is lower than that of patients with MCSTs (mean : 29 years). Histologically, SSTs are composed of pseudolobules consisting of epithelioid and

spindle cells with vacuolated cytoplasm, within a hypocellular stroma (Photo. 5g). On touch smear cytology, SSTs show a small number of vacuolated epithelioid cells and fibroblasts (Photo. 5h, i).

Compared with the findings of these other tumors included in the differential diagnosis, however, the unique features of our case reported herein were the presence of cell clusters with a low N/C ratio admixed with microcysts.

Table 1 Cytomorphology of each of the types of sex cord-stromal tumors

	MCST	AGCT	SLCT	SST
Cellularity	highly cellular	highly cellular	highly cellular	hypocellular
Architecture	microcysts clusters	isolated cells clusters, sheets microfollicular	trabecular sheets, clusters Leydig cells : sparse	isolated scattered
Cell size	medium to large	small to medium uniform	Sertoli cells : small Leydig cells : large	small to medium
Nuclear characteristics	oval, circular	round, monomorphic, nuclear grooves	Sertoli cells : round, oval Leydig cells : round	round, oval
Cytoplasmic characteristics	abundant intracytoplasmic vacuoles	narrow, ill-defined	Sertoli cells : narrow, ill-defined Leydig cells : abundant	vacuolated

MCST : microcystic stromal tumor ; AGCT : adult granulosa cell tumor
SLCT : Sertoli-Leydig cell tumor ; SST : sclerosing stromal tumor

The cytological features of each type of sex cord-stromal tumor are summarized in Table 1. In our patient reported herein, we made the final diagnosis of MCST, taking the cytological, histological, and immunohistochemical findings into account.

Recently, some groups have suggested that MCSTs might represent an extracolonic manifestation of familial adenomatous polyposis or a part of the morphological spectrum of solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas, because these tumors show a dysregulated Wnt/ β -catenin pathway^{7,8)}. However, our patient reported herein did not have a family history of familial adenomatous polyposis or pancreatic tumor. The relationships of MCSTs with these diseases mentioned above remain unclear, so that further studies of tumors showing a dysregulated Wnt/ β -catenin pathway related to MCSTs are awaited.

Our patient also showed bilateral ovarian stromal hyperplasia. However, she did not have any "hormonal" symptoms and her blood hormone levels were within the normal ranges. The association of bilateral stromal hyperplasia with the development of MCST remains unknown.

In summary, this is a rare case report of a patient with MCST, focused on the cytological findings. MCSTs of the ovary can be distinguished from other sex cord-stromal tumors, such as AGCT, SLCT, or SST, by the characteristic cytologic features. Touch smear cytology could be helpful for diagnosis of the rare subtypes of ovarian tumors.

COI Disclosure Information : Yuko Miyasato is endowed with a chair funded by The Chemo-Sero-Therapeutic Research Institute (*KAKETSUKEN*).

Other authors have no financial relationships to disclosure.

Acknowledgment : We express our sincere thanks to Dr. Yuko Sugiyama, Department of Cytology, the Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research, Tokyo, Japan, for providing us with the pictures and for their comments on patients with Sertoli-Leydig cell tumor and Sclerosing stromal tumor (Photo, 5e~i).

抄 録

背景 : 卵巣微小嚢胞間質性腫瘍 (microcystic stromal tumor of the ovary : MCST) は, 2009 年に提唱された性索間質性腫瘍の概念である。Wnt/ β -catenin 経路の異常調節によるものと考えられ, 組織学的には微小嚢胞, 細胞成分, 線維性間質の3つの成分から構成される。しかし, その細胞学的所見についてはいまだ知見が少なく知られていない。今回細胞像から MCST を推定しえた1例を報告する。

症例 : 62 歳, 1 経妊 1 経産の女性。左卵巣腫瘍に対して両側付属器切除が施行された。腫瘍は, 30 mm 大の赤褐色で嚢胞成分と充実成分が混在していた。捺印細胞像としては, 多数の小嚢胞構造を伴う細胞集塊が採取された。核は類円形で大小不同を示すが, N/C 比は低くクロマチンが顆粒状で均等に分布し, 小さい核小体を1個~数個有する細胞も認められた。組織学的にも大小の嚢胞を形成しており, 免疫組織化学的検索結果を併せて MCST と診断した。

結論 : MCST の細胞学的な特徴は多数の微小嚢胞を伴う細胞集塊であり, この点が他の組織型との鑑別に有用で, 組織型の推定の一助になると考えられた。

References

- 1) Irving, J. A., Young, R. H. Microcystic stromal tumor of the ovary : report of 16 cases of a hitherto uncharacterized distinctive ovarian neoplasm. *Am J Surg Pathol* 2009 ; 33 : 367-375.
- 2) Maeda, D., Shibahara, J., Sakuma, T., Isobe, M., Teshima, S., Mori, M., et al. β -catenin (CTNNBq) S33C mutation in ovarian microcystic stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 2011 ; 35 : 1429-1440.
- 3) Deng, L., Feng, D., Liang, J., Luo, J., Ling, B. Ovarian Microcystic Stromal Tumor : A Case Report and Literature Review. *Front Med (Lausanne)* 2020 ; 7 : 58.
- 4) Rabban, J. T., Buza, N., Devouassoux-Shisheboran, M. Sex cord-stromal tumours-pure sex cord tumours. In : The WHO Classification of Tumours Editorial Board, eds. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs 5th edition. Lyon : IARC Press : 105-106.
- 5) Kommoss, F., Buza, N., Karnezis, A. N. Sex cord-stromal tumours-Mixed sex cord- stromal tumours. In : The WHO Classification of Tumours Editorial Board, eds. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs 5th edition. Lyon : IARC Press : 113-115.
- 6) Bennett, J. A., Weigelt, B. Sex cord-stromal tumours-Pure stromal tumours. In : The WHO Classification of Tumours Editorial Board eds. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs 5th edition. Lyon : IARC Press ; 96.
- 7) Lee, S. H., Koh, Y. W., Roh, H. J., Cha, H. J., Kwon, Y. Ovarian microcystic stromal tumor : A novel extracolonic tumor in familial adenomatous polyposis. *Genes Chromosomes Cancer* 2015 ; 54 : 353-360.
- 8) Abe, A., Ohishi, Y., Miyazaki, T., Ozono, K., Mochidome, N., Saeki, K., et al. 'Microcystic pattern' should be recognized as part of the morphological spectrum of solid-pseudopapillary neoplasm of the pancreas. *Histopathology* 2018 ; 72 : 216-266.

症 例

子宮体部と卵管に表層進展した子宮頸癌の 1 例

鳴井 千景¹⁾ 坂本 優¹⁾ 福島 蒼太¹⁾ 馬屋原健司¹⁾
 岩屋 啓一¹⁾ 岡本 愛光²⁾

佐々木研究所附属杏雲堂病院婦人科¹⁾, 東京慈恵会医科大学産婦人科²⁾

背景：頸管狭窄により術前組織学的診断不能も、卵管内容液の術中迅速細胞診陽性を根拠に広汎子宮全摘術を施行しえた、子宮体部と卵管に表層進展した子宮頸癌症例を報告する。

症例：50歳代，1経産，6年前に閉経，2年前に子宮頸部異形成に対し子宮頸部円錐切除術施行。5ヵ月前より腹部膨満と腹痛が出現，画像検査で子宮および両側卵管留水腫と子宮頸部腫瘤あり，血清 SCC 高値を認めた。子宮口は完全閉鎖し術前の病理学的診断困難だった。術中所見で手拳大の子宮と鶏卵大の両側卵管留水腫を認め，卵管内容液の術中迅速細胞診で扁平上皮癌細胞を強く疑う壊死性細胞を認めた。子宮頸癌 I B 期と診断し，子宮傍結合織と腔壁の一部を含めて子宮と両側付属器を摘出した。摘出子宮の迅速病理診断で頸管型扁平上皮癌を確認した後に骨盤リンパ節郭清を行い，広汎子宮全摘術を完遂した。手術標本では扁平上皮癌が頸管上皮，体内膜および両側卵管上皮を置換して広範に分布していた。

結論：子宮頸癌では術式決定のため術前の病理学的診断は必須だが，術前の病理学的診断が困難でも，十分な臨床所見の検討と術中迅速病理診断を組み合わせることにより根治性の高い一次的な治療が可能と考える。

Key words : Cervical cancer, Endometrium and fallopian tube, Superficial spread, Intraoperative cytology, Squamous cell carcinoma

I. はじめに

子宮頸部扁平上皮癌 (SCC : squamous cell carcinoma) の子宮体内膜への表層進展はこれまでに約 50 例が報告されるのみできわめてまれであるが，高齢発症，子宮留水腫に

よる子宮腫大や子宮頸管狭窄などのいくつかの特徴的な臨床像が報告されている¹⁻¹²⁾。一方，閉経後の子宮頸部上皮内腫瘍 (cervical intraepithelial neoplasia : CIN) に対する子宮頸部円錐切除術は子宮頸管狭窄をきたしやすく，しばしば再発の診断に苦慮する^{13,14)}。今回，頸管狭窄により術前の病理学的診断が困難であったが，術中の卵管留水腫内容液の迅速細胞診によって SCC と診断し，一次的に広汎子宮全摘術を施行しえた，子宮体内膜および卵管に表層進展した SCC の 1 例を報告する。

II. 症 例

症 例：50歳代，女性。

主 訴：腹部膨満，腹痛。

妊娠分娩歴：1経妊 1経産。6年前に閉経。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

Superficial spreading squamous cell carcinoma of the uterine cervix involving the endometrium and fallopian tubes—A case report—

Chikage NARUI¹⁾, M. D., Masaru SAKAMOTO¹⁾, M. D., Souta FUKUSHIMA¹⁾, M. D., Kenji UMAYAHARA¹⁾, M. D., Keiichi IWAYA¹⁾, M. D., Aikou OKAMOTO²⁾, M. D.

¹⁾Department of Gynecology, Sasaki Foundation Kyoundo Hospital

²⁾Department of Obstetrics and Gynecology, The Jikei University School of Medicine

論文別刷請求先 〒 101-0062 東京都千代田区神田駿河台 1 の 8 佐々木研究所附属杏雲堂病院婦人科 鳴井千景

令和 3 年 9 月 21 日受付

令和 3 年 12 月 2 日受理

現病歴：治療 2 年前にカナダで子宮頸部円錐切除術が行われ、病理組織学的診断は子宮頸部高度異形成であった。摘出検体の切除断端が陽性であったために 4 ヶ月後に 2 度目の子宮頸部円錐切除術が行われた。治療 5 ヶ月前に腹部膨満で前医を受診し子宮頸癌が疑われたが、頸管狭窄のため頸部病変の組織生検は困難であった。治療 2 週間前に当科を受診したが、子宮腔部は癒痕化して不明瞭であり頸管狭窄と子宮口の完全閉鎖のため組織学的診断は困難であった。子宮腔部の細胞診は NILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy) であった。磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging : MRI) では子宮体部および頸管と両側卵管は著明に拡張して漿液性の内容物が貯留していた。子宮頸部下部に不整形の 3 cm の腫瘍性病変と子宮体内膜面の不整で断続的な隆起性病変を認めた (Fig. 1)。拡散強調画像 (diffusion-weighted image : DWI) ではこの頸部腫瘍性病変と体内膜隆起性病変に一致して高信号を認め、Apparent diffusion coefficient map (ADCM) 値の低下を認めた。以上の所見より子宮頸部原発悪性腫瘍とその子宮内膜面への進展が疑われた (Fig. 2)。血清腫瘍マーカー SCC は 69.6 ng/ml (基準値 0.0~1.5 ng/ml) と高値を認めた。経腔超音波ガイド下では子宮留水腫と卵管留水腫および腸管との位置関係が判別できず、安全性が確保できないことからダグラス窩穿刺による細胞診検査は行わなかった。これらの所見と子宮頸部高度異形成の治療後であるという既往から、臨床的に子宮頸癌を強く疑い、手術を行う方針とした。子宮頸癌であれば標準術式である広汎子宮全摘出術を行うことが望ましいが、術前に病理学的診断が困難であったため、術中の迅速病理診断結果により術式を決定することとした。すなわち術中の子宮摘出前に子宮内容液または卵管内容液の迅速細胞診を行い、SCC が確認できた場合には子宮頸癌と診断して広汎子宮全摘出術を行い、子宮摘出前に SCC が確認できない場合は単純子宮全摘出術のみを行う方針とした。術中所見では手拳大の子宮と両側卵管留水腫を認めた。大量の子宮内容液貯留が示唆された一方、両側卵管内容液は比較的少なく、最も腫瘍漏出を少なく内容液を採取できると判断し、同部位より内容液を穿刺吸引して術中迅速細胞診検査を行ったところ陽性 (扁平上皮癌疑い) であった。この結果より子宮頸癌 IB 期と診断して、子宮傍結合織と腔壁の一部を含めて子宮と両側付属器を摘出した。次いで摘出子宮の術中迅速病理診断を行い、子宮頸部扁平上皮癌を確認した後に骨盤リンパ節郭清術を行って広汎子宮全摘出術を完遂した。術後経過は良好で手術 3 週間後に退院した。

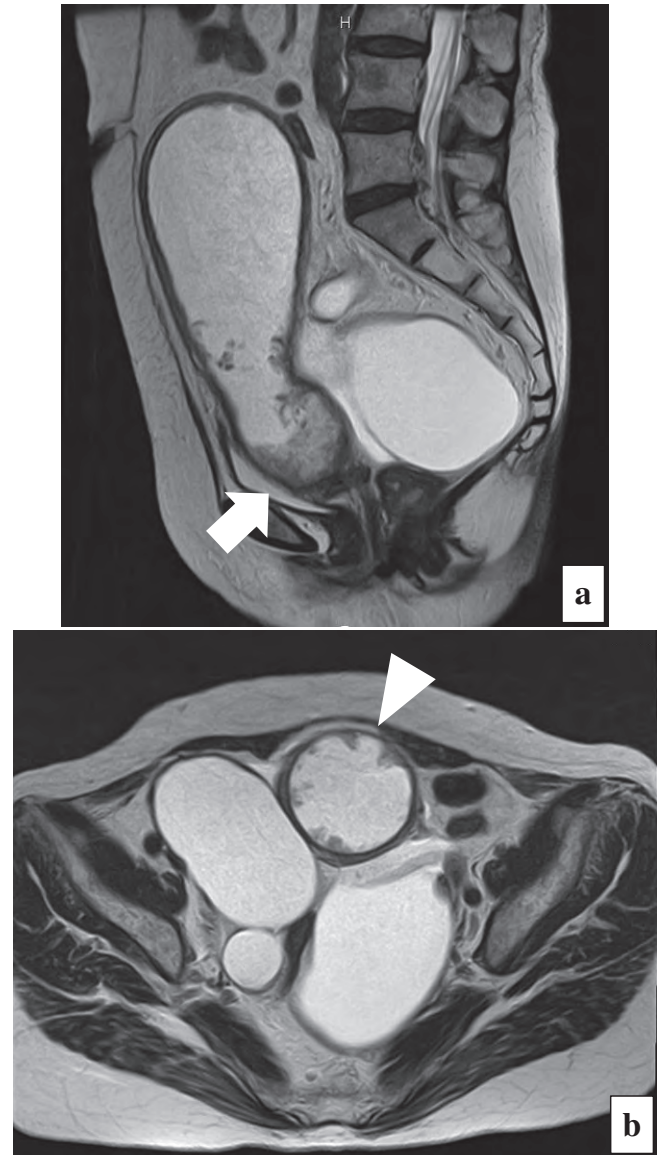


Fig. 1 Magnetic resonance imaging (MRI)-T2-weighted imaging : a) sagittal, b) horizontal Cervical mass (arrow) and endometrial spike nodes (triangle) are seen. The image also shows pyometra and bilateral pyosalpinx.

III. 細胞所見

1. 両側卵管内容液迅速細胞診

多量の壊死物質を背景に紡錘形の角化物や異型細胞クラスターを認めた。細胞の核型は不整で N/C 比が高く、厚い胞体を認め、扁平上皮癌が強く疑われた (Fig. 3)。

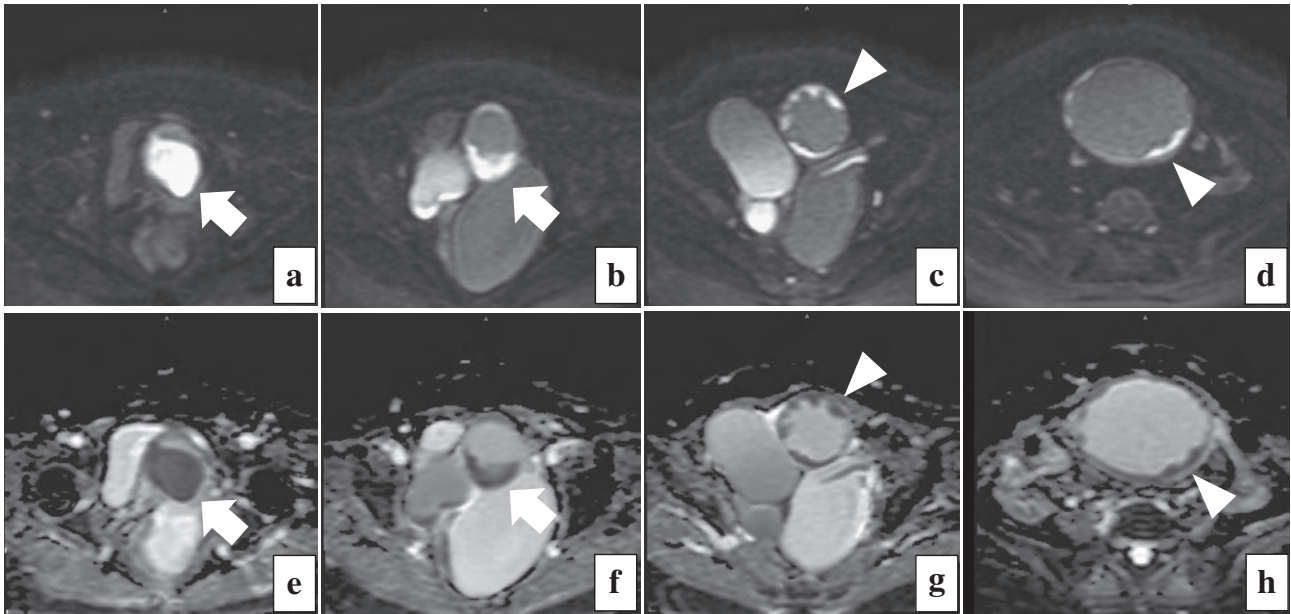


Fig. 2 MRI-T1-weighted imaging, diffusion-weighted imaging (DWI) ; horizontal

a) lower cervix, b) upper cervix, c) lower corpus of the uterus, d) upper corpus of the uterus, e) Apparent diffusion coefficient map (ADCM), lower cervix, f) ADCM upper cervix, g) ADCM, lower corpus of the uterus, h) ADCM, upper corpus of the uterus
The high intensity signals of the cervical mass and endometrial spike nodes seen on DWI are decreased in the ADCMs (arrow and triangle).

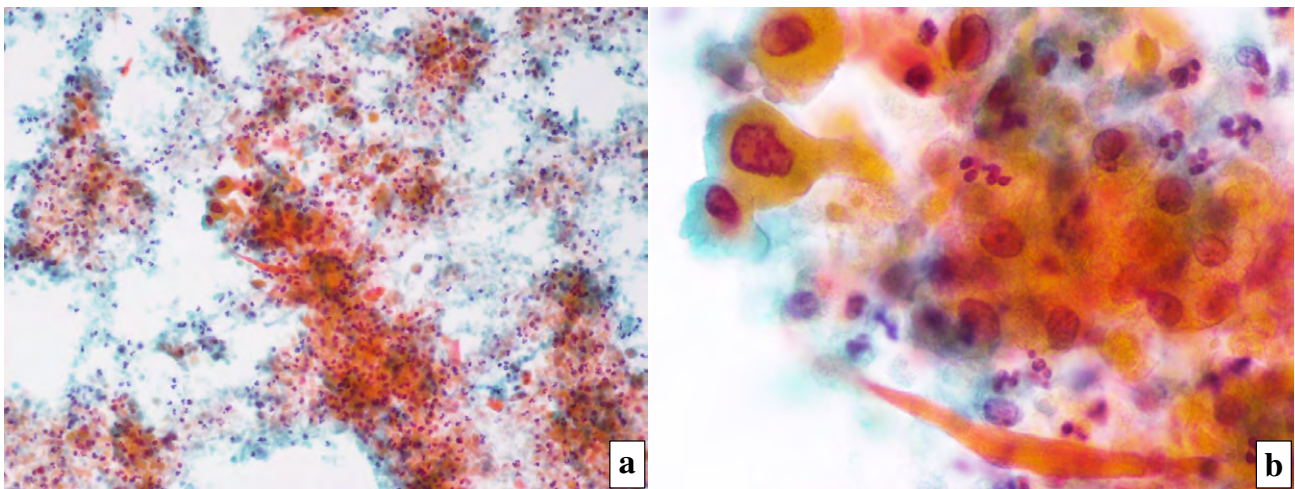


Fig. 3 Intraoperative fallopian tube fluid cytology, Pap staining

a : Atypical cell clusters are seen in a necrotic background ($\times 10$).

b : Atypical cells with nuclei of irregular shapes, and a high nuclear/cytoplasmic ratio are seen. Keratinized denuded cells are also seen ($\times 40$).

IV. 組織所見

1. 子宮頸部迅速病理検査

摘出子宮と両側卵管は内腔が著明に拡張し、漿液性の混濁した内容液が貯留していた。肉眼的に子宮口は完全閉塞

し、子宮頸部には全周性の腫瘍形成を認め、これに連続した子宮体部内膜面の白色調凹凸病変を認めた。子宮頸部腫瘍の一部の組織学的検索では、腫瘍により頸管粘膜の構造は消失し、筋層への胞巣状の浸潤を認めた。腫瘍内に層状の角化傾向がみられ、腫瘍細胞は類円形の核と弱好酸性の胞体を有していた。これより子宮頸部扁平上皮癌と診断し

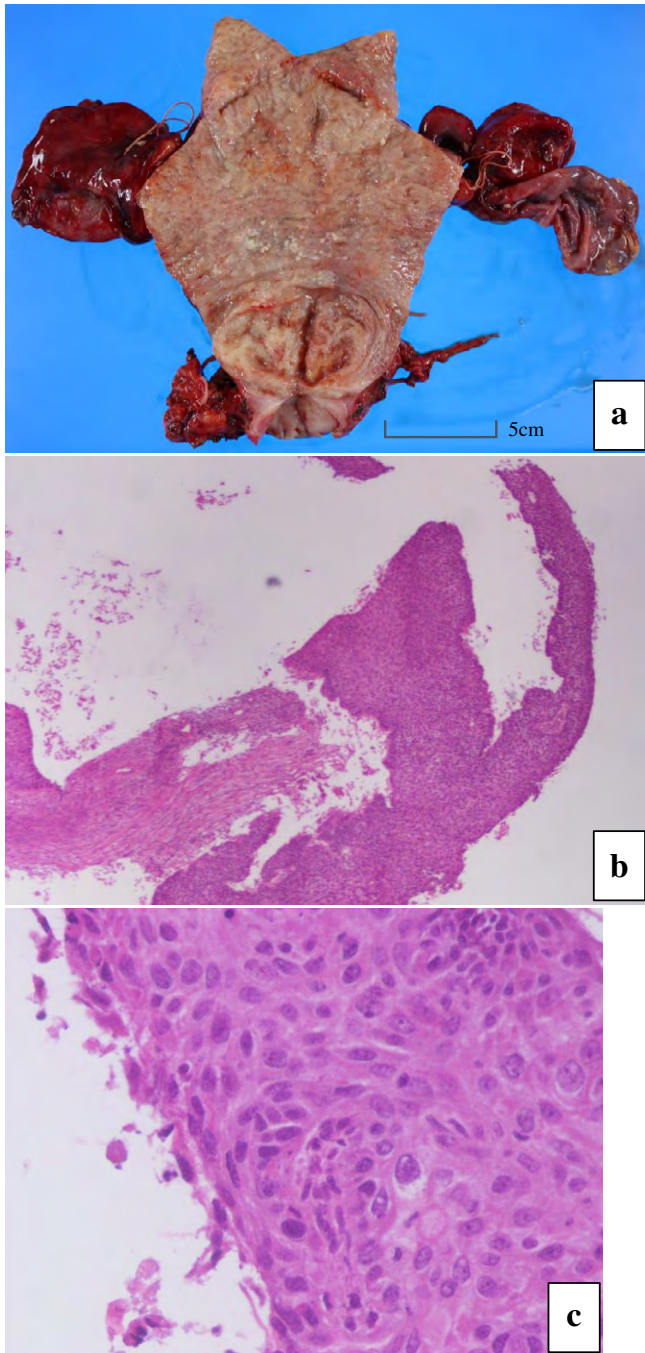


Fig. 4 Intraoperative histopathological findings
 a : Uterus and bilateral adnexa (macroscopic findings)
 The lumen is dilated and filled with purulent fluid. A full-circumference mass is seen in the cervix, extending to almost the entire endometrium. The external ostium is completely occluded.
 b, c : Frozen section examination of the cervical mass (HE staining, b, $\times 10$; c, $\times 40$)
 The cervical mucosa is replaced by a tumor that is seen to partially invade the muscle layer. Large and small nests of tumor cells are seen in the muscle layer. Layered keratinization is seen in the tumor.

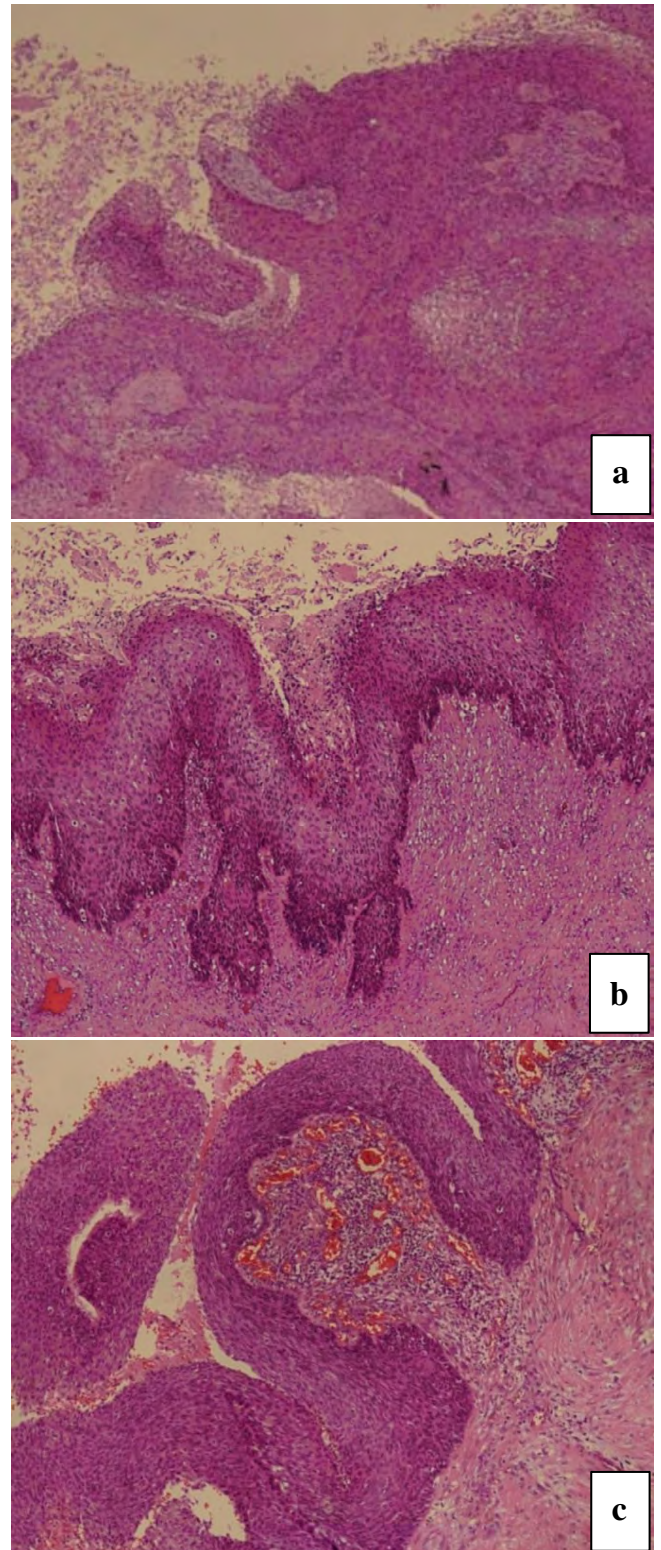


Fig. 5 Histopathological findings : HE staining, $\times 10$
 a : Transition from the endocervix to the endometrium
 b : Endometrium of the uterine body
 c : Epithelium of the fallopian tube
 The tumor replacing the cervical mucosa superficially has spread to the endometrium and epithelium of the fallopian tubes of both sides. Although the tumor was found to infiltrate the uterine muscle layer, the infiltration depth decreased as the distance from the cervix increased.

Table 1 Reported features of cervical squamous cell carcinoma superficially spreading to the endometrium

Reference	Age	Para status	Cervical examination		Clinical presentation	Stage	Surgical method	Postoperative histology			
			Pap smear	Biopsy				Cervix	Endometrium	Others	
Du J ¹⁾	2019	66	multipara	ASC	CIN3			CIS	CIS + micro inv		
Nakajima T	2019	67	para 3			abdominal pain		CIS	CIS + micro inv	tube (CIS), ovary (INV)	
Rajeshwai K	2017	45	para 3			bleeding, abdominal pain		CIN3	CIS		
Neelam S ²⁾	2017	60	multipara	HSIL		abdominal mass	TAH + BSO	INV	CIS		
		70	multipara	ASC	CIN3	abdominal mass		CIS	CIS		
Anthuenis J ³⁾	2016	72				abdominal mass and pain, pyometra		CIS + micro inv	HSIL		
Yang SW ⁴⁾	2014	69	para 3	NILM		abdominal mass, pyometra, cervical stenosis		CIS + micro inv	CIS	tube (CIS), vagina (CIS)	
Ishida M ⁵⁾	2013	64				bleeding	II A1	TAH + BSO	INV	CIS	vagina (INV)
		59		HSIL	SCC	bleeding	II B	TAH + BSO	INV	ASC	parametrium (INV)
Chao A	2013	60	para 3	NILM		pyometra, abdominal mass		CIS	CIS + micro inv	tube (CIS)	
Marwah N ⁶⁾	2012	65	para 5		SCC	pyometra, cervical stenosis	I B	RH	CIS	CIS	parametrium (CIS)
		60	para 2		SCC	bleeding		RH + LNX	CIS + micro inv	CIS + micro inv	
		49	para 4		SCC	bleeding		TAH + BSO	CIS	CIS	vagina (CIS)
Kobayashi N ⁷⁾	2011	60		SCC	SCC	pyometra			CIS + micro inv	CIS	
Gungor T	2010	53			SCC	bleeding	I B1	RH + BSO + LNX	INV	INV	tube (CIS), ovary (CIS)
Tan G	2004	70	para 6		CIN3	bleeding			CIS + micro inv	CIS + micro inv	
Kushima M ⁸⁾	2001	68	para 3	ASC	CIN3			TAH + BSO	CIS	CIS + micro inv	tube (INV), ovary (INV)
		58	para 7					TAH + BSO + LNX	CIS	CIS + micro inv	
		72				abdominal mass, pyometra, cervical stenosis		TAH + BSO + LNX	CIS	CIS	
		78	para 5	SCC	SCC	bleeding		TAH + BSO + LNX	INV	INV	vagina (CIS)
		59	para 2		SCC	bleeding, abdominal mass, cervical stenosis		TAH + BSO + LNX + valvectomy	INV	CIS + micro inv	tube (CIS), ovary (INV), vagina (CIS)
Pins MR ⁹⁾	1997	55		SCC	CIS			TAH + BSO	CIS	CIS	tube (CIS), ovary (micro inv)
Punnone R	1979	64	nullipara	ASC	CIS			TAH + BSO	INV	CIS	
Gupta S ¹⁰⁾	1979	67	multipara	CIS		bleeding, abdominal pain		TAH	CIS	CIS	
Kanbour AI ¹¹⁾	1978	66			SCC	pyometra	II B	RH + LNX	INV	CIS + micro inv	lymphnode (INV)
		58	para 2		SCC	bleeding, abdominal mass and pain, pyometra, cervical stenosis	II A	RH + LNX	INV	CIS	
		53	nullipara			bleeding, pyometra, cervical stenosis	II B	RH + LNX	INV	CIS	
		61	para 4	ASC	SCC	cervical stenosis	II B	RH	INV	CIS	
		54	para 2		SCC	bleeding, pyometra	II A	RH + LNX	INV	CIS + micro inv	
Ferenczy A ¹²⁾	1971	53	multipara	ASC	CIS			TAH	INV	INV	

ASC : abnormal squamous cell ; CIN : cervical intraepithelial neoplasia ; CIS : carcinoma *in situ* ; CIS + micro inv : CIS with micro invasion ; SCC : squamous cell carcinoma ; INV : invasive carcinoma ; TAH : transabdominal hysterectomy ; BSO : bilateral salpingo-oophorectomy ; RH : radical hysterectomy ; LNX : pelvic +/- paraaortic lymphadenectomy

た (Fig. 4).

2. 摘出検体病理組織像

摘出子宮では子宮腔部全体が腫瘍に置き換わり、表層を中心にほぼ全体が腫瘍組織で覆われ、部分的に筋層内に浸潤していた。腫瘍は頸管から子宮体内膜へ連続的に層状に水平方向へ進展し、内膜組織を置換していた。子宮体部においても一部は筋層内へ浸潤していたが、頸部から離れるほど垂直方向の浸潤は浅くなっていた。腫瘍は両側の卵管粘膜にも進展し、既存の卵管上皮は大部分で消失して嚢胞状になっていた (Fig. 5)。両側の卵巣、両側の基靭帯、骨盤リンパ節への進展はみられなかった

V. ま と め

SCC の子宮体部への表層進展はきわめてまれであり、これまでに約 50 例が報告されるのみである¹⁻¹²⁾。既報の 50 例のうち原著論文より臨床経過が把握可能な 30 例を検討してみると、年齢中央値 60.5 歳 (範囲 : 45~78 歳)、複数経産 20 例、子宮頸部円錐切除術の既往 3 例、性器出血 13 例、腹痛 5 例、子宮腫大 8 例、子宮留水腫 10 例、頸管狭窄 7 例の報告があり特徴的な臨床像がうかがえる (Table 1)。術前の子宮頸部細胞診では、異常所見なし 2 例、異型細胞 8 例、上皮内癌 (CIS : carcinoma *in situ*) 1 例¹⁰⁾、SCC 3 例

と報告されていた。術直前の子宮頸部円錐切除術 4 例を含む子宮頸部組織診では、CIN3 4 例、CIS 3 例、SCC 13 例と報告されており、必ずしも術前に子宮頸癌の病理学的診断が行われているとは限らない。また術式の記載がある 21 例のうち、13 例に単純子宮全摘術、8 例に広汎子宮全摘出術が行われていた。予後についての報告は少なく長期予後は不明である。本例も腹部膨満と腹痛の症状があり、子宮留水腫や頸管狭窄を認め、既報に類似した臨床所見を認めた。本例で認めたように、MRI 画像で頸部や体内膜の表層に異常信号領域がみられたこと、卵管の内容液に扁平上皮癌細胞由来の多量の壊死細胞が含まれていたことや、血清腫瘍マーカー SCC が異常高値を示したことは今までに報告がなく、このような進展様式を示唆する所見として新たな指標となりえるだろう。

前述 30 例で報告されている手術標本の病理組織学的所見では、子宮頸部病変が CIN3 1 例、CIS 11 例、微小浸潤癌 5 例、浸潤癌 13 例であり、深い浸潤を示さずにまさに表層のみを侵して子宮体部へ進展する症例が多く報告されている。卵管や卵巣、腔壁まで進展する場合もあるが、骨盤リンパ節転移の報告は 1 例のみであった¹¹⁾。

Kushima らは、子宮頸部および体部表層に広範に分布する扁平上皮癌 4 例において、頸部と体部病変のヘテロ接合性の消失パターンが一致していることを示し、扁平上皮癌が頸部と体部に同時発生したものではなく、子宮頸部から発生した扁平上皮癌が単クローン性に増殖して体部へ進展したものであると主張した⁸⁾。また Du らは免疫染色で子宮体部の CIS 病変が p16 強陽性を示したことなどから、この病変が HPV 感染によって生じた子宮頸部 CIS を起源としていると結論付けた¹⁾。さらに既報 30 例のうち 29 例で、子宮体部病変の垂直方向への進展は、頸部病変のそれと同程度か、より浅かった。本例においても、子宮頸部病変が最も深い浸潤を示し、頸部病変から離れるほど垂直方向の進展は浅くなる傾向がみられた。これらのことから、子宮頸部扁平上皮癌が間質への浸潤傾向を示しながら、より速いペースで水平方向に体部表層へ進展したことが示唆される。

一般的に浸潤癌以上の子宮頸癌の標準術式は広汎子宮全摘出術であり、術前の病理組織学的診断は術式を決定するうえでも必須である。しかし閉経後の子宮頸部円錐切除術は術後の頸管狭窄や子宮腔部の癒着化を起しやすことが知られており、しばしば再発病変の診断に苦慮する^{13,14)}。本例においても子宮頸部に 3 cm 大の浸潤性病変を有していたにもかかわらず、円錐切除後の子宮頸部狭窄と腔部癒着化のために術前の病理組織学的診断は困難であった。しかし病変が子宮体部および卵管にまで進展して子宮

と卵管に留水腫を引き起こし、卵管内に多量の扁平上皮癌由来の壊死細胞が含まれていたために、子宮を摘出する前に卵管内容液の術中迅速細胞診によって扁平上皮癌と診断しえた。子宮頸部異形成の既往、術前の画像評価と血清腫瘍マーカー SCC 高値などの臨床所見を踏まえううえで、術中迅速病理診断によって術式を決定するという方針を立て、広汎子宮全摘出術を行えたのは、この特殊な進展様式を示したからこそであったと考える。子宮頸癌において術前の診断が困難である場合は、単純子宮全摘術により病理組織学的診断確定後に骨盤リンパ節郭清術や放射線療法などを追加して二期的に根治的治療を行う選択肢もあるが、本例では術前の十分な臨床所見の検討と術中迅速病理診断を組み合わせるにより、患者負担が少なく根治性の高い一期的な治療が可能であったと考える。

子宮頸部扁平上皮癌の子宮体部への表層進展はきわめてまれであるが、その臨床像や組織所見は特徴的であり、注意深い臨床的評価により診断および根治的治療が可能であると考えられた。

利益相反状態の開示

岡本愛光は、アストラゼネカ株式会社および武田薬品工業株式会社からの講演料、科研製薬株式会社、中外製薬株式会社、持田製薬株式会社、第一三共株式会社、ギネナム株式会社、MSD 株式会社、エーザイ株式会社、武田薬品工業株式会社からの研究費、オーククリニックフォーミズ病院、京野アートクリニック、東京クリニックからの奨学金を受け付けている。

他の筆者らは、開示すべき利益相反状態はない。

Abstract

Background : Cervical squamous cell carcinoma (SCC) spreading to the upper genital tract is very rare. We report the case of a patient with cervical SCC extending to the endometrium and fallopian tubes who was treated by radical hysterectomy based on intraoperative cytologic diagnosis.

Case : A gravida 1, para 1, postmenopausal woman in her 50 s, 2 years post-conization for cervical intraepithelial neoplasia (CIN), presented with an abdominal mass and pain. Although magnetic resonance imaging (MRI) revealed a cervical mass that was suspected as being malignant and pyometra, preoperative pathological diagnosis by cervical biopsy failed because of cervical stenosis. Intraoperative exploration revealed bilateral pyosalpinx and pyometra, and cervical SCC was diagnosed by positive intraoperative fallopian tube fluid cytology. Radical hysterectomy was performed based on the positive cytology, followed by pelvic lymphadenectomy based on frozen section diagnosis of the cervix. Histologically, the SCC was found to invade almost the entire cervix, and extended to the endometrium of the uterine body and epithelium of the fallopian tubes of both sides.

Conclusion : A radical hysterectomy with pelvic lymphadenectomy was performed successfully, based on diagnosis by intraoperative cytology, in a rare case of cervical SCC spreading to the endometrium and fallopian tubes.

文 献

- 1) Du, J., Liao, X. Superficial spreading squamous cell carcinoma in situ of the cervix involving the endometrium : a rare case presentation and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2019 ; 12 (11) : 4162-4166.
- 2) Neelam, S., Kumar, S. Superficial spreading squamous cell carcinoma endometrium and ichthyosis uteri with CINIII with p16 expression : report of 2 unusual cases. *Journal of Krishna Institute of Medical Sciences University* 2017 ; 6 : 126-131.
- 3) Anthuenis, J., Baekelandt, J., Bourgain, C., et al. Squamous cell carcinoma in situ lining the uterine cavity. *Eur J Gynaecol Oncol* 2016 ; 37 : 135-138.
- 4) Yang, S. W., Kim, W. Y., Cho, S. H., Yoon, S. H., Lim, J. Y., Leet, S. J. Multifocal microinvasive squamous cell carcinoma with extensive spread of squamous cell carcinoma in situ (CIS) into the uterine corpus, vagina, and left salpinx diagnosed five years after conization of cervical CIS. *Eur J Gynaecol Oncol* 2014 ; 35 : 600-603.
- 5) Ishida, M., Okabe, H. Superficial spreading squamous cell carcinoma of the uterine cervix involving the endometrium : report of two cases with emphasis on the likely molecular mechanism. *Oncol Lett* 2013 ; 5 : 31-34.
- 6) Marwah, N., Garg, M., Singh, S., et al. Unusual form of squamous cell carcinoma of the cervix extending in situ into the endometrium : three case reports and review of literature. *Int J Appl Basic Med Res* 2012 ; 2 : 139-141.
- 7) 小林徳子, 眞田昭一郎, 原田智子・ほか. 子宮体部から卵管にかけて表層進展した子宮頸部微小浸潤扁平上皮癌の1例. *日臨細胞会誌* 2011 ; 50 : 125-131.
- 8) Kushima, M., Fujii, H., Murakami, K., et al. Simultaneous squamous cell carcinomas of the uterine cervix and upper genital tract : loss of heterozygosity analysis demonstrates clonal neoplasms of cervical origin. *Int J Gynecol Pathol* 2001 ; 20 : 353-358.
- 9) Pins, M. R., Young, R. H., Crum, C. P., et al. Cervical squamous cell carcinoma in situ with intraepithelial extension to the upper genital tract and invasion of tubes and ovaries : report of a case with human papilloma virus analysis. *Int J of Gynecol Pathol* 1997 ; 16 : 272-278.
- 10) Gupta, S., Gupta, I. M., Tiwari, P. V. In-situ carcinoma of the uterine cervix showing superficial endometrial spread. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1979 ; 58 : 507-508.
- 11) Kanbour, A. I., Stock, R. J. Squamous cell carcinoma in situ of the endometrium and fallopian tube as superficial extension of invasive cervical carcinoma. *Cancer* 1978 ; 42 : 570-580.
- 12) Ferenczy, A., Richard, R. M., Okagaki, R. Endometrial involvement by cervical carcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 1971 ; 15 : 590-592.
- 13) Lin, J., Meng, Y., Chen, Y., et al. A new approach to prevent cervical stenosis in postmenopausal women after loop electrosurgical excision procedure : a randomized controlled trial. *Sci Rep* 2020 ; 10 : 8512.
- 14) Soutter, W. P., Sasieni, P., Panoskaltzis, T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2006 ; 118 : 2048-2055.

公益社団法人日本臨床細胞学会雑誌投稿規定

1. 投稿資格

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

2. 掲載論文

- 1) 論文の種別は総説、原著、調査報告、症例報告、特集、短報、編集者への手紙 (Letter to the Editor)、読者の声である。(依頼原稿については後述)
- 2) 投稿論文は臨床細胞学の進歩に寄与しうるもので、他誌に発表されていないものに限る (10 章にて詳述)。
- 3) 論文作成に際しては、プライバシー保護の観点も含め、ヘルシンキ宣言 (ヒトにおける biomedical 研究に携わる医師のための勧告) ならびに「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省、経済産業省 (令和 3 年 3 月 23 日) <https://www.mhlw.go.jp/content/000757566.pdf>) が遵守されていること。

※これらの指針は、学会誌各年 1 号に記載。

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

3. 投稿形式

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

4. 執筆要項

- 1) 文章と文体

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

2) 原稿の書き方

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

3) 電子ファイル

以下の電子ファイル形式を推奨する。

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

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

4) 総説・原著・調査報告・症例報告・短報論文の様式

(1) 構成

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

2 枚目には内容要旨、索引用語を記載する。本文は内容要旨とは別に始める。

(2) 著者

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

原著：12名以内

調査報告：10名以内

症例報告：10名以内

短報：6名以内

編集者への手紙：6名以内

総説：1名を原則とする

(3) 内容要旨

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

原著と調査報告：目的、方法、成績、結論

症例報告：背景、症例、結論

短報：原著または症例報告に準ずる

総説と特集：論文の内容に応じて適宜設定

(4) 索引用語

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

key words 例：

胆嚢穿刺吸引細胞診—胆嚢癌4例の細胞像と組織像—

Gallbladder, Aspiration, Cancer, Morphology

肝細胞癌についての1考察

Hepatocellular carcinoma, Morphology, Review

喀痰中に卵巣明細胞腺癌細胞が見出されたまれな1例

Clear cell adenocarcinoma, Cytology, Sputum,

Metastasis, Case report

(5) 本文及び枚数制限

a. 原著・総説・調査報告

本文、文献を含め10,000字以内（おおむねA4判20頁程度）とする。

表は、10枚以内とする。

図（写真を含む）の枚数に制限はないが、必要最小限の枚数とする。

b. 症例報告

本文、文献を含め6,000字以内（おおむねA4判12頁程度）とする。

表は、5枚以内とする。

図（写真を含む）に制限はないが、必要最小限の枚数とする。

c. 短報

文字数を3000字以内とする。

図は4枚以内、表は計1枚までとする。

d. 編集者への手紙

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

(6) 英文要旨

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

著者名のあとに、以下の略号を用いてそれぞれの称号あるいは資格を付記する。

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

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

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

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

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

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

総説：論文の内容に応じて適宜設定

短報：小見出しをつけずに100語以内にまとめる

(7) 文献

a. 主要のものに限る。

原著・特集・調査報告：30編以内

症例報告：15編以内

短報：10編以内

編集者への手紙：6編以内

総説：特に編数の制限を定めない

b. 引用順に並べ、本文中に肩付き番号を付す。

c. 文献表記はバンクーバー・スタイルとし、誌名略記について和文文献は医学中央雑誌刊行会、英文文献はIndex Medicusに準ずる。参考として以下に例を記載する。

【雑誌の場合】

著者名（和名はフルネームで、欧文名は姓のみを

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

【単行本の場合】

著者名, 表題, 出版社名, 出版社所在都市名, 発行年 (西暦).

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

(8) 図 (写真を含む)・表

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

5) 特集論文の様式

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

6) 読者の声

以上の学術論文に該当しないもので, 本誌掲載論文に関する意見, 本学会の運営や活動に関する意見, 臨床細胞学に関する意見を掲載する. ただし, 他に発表されていないものに限る. 投稿は以下の所定の書式・手順による.

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

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

- (2) 掲載の可否は編集委員会にて決定する. なお, 投稿

内容に関連して当事者ないし第三者の意見の併載が必要であると本委員会が認めた場合には, 本委員会より該当者に執筆を依頼し, 併列して編集することがある.

7) 英文投稿の場合

A4 判縦にダブルスペースで和文論文について記載した各種論文の分量 (おおむねのページ数) を目安とする.

和文要旨を付し, 図・表その他は和文の場合に準ずる.

8) 英文校正証明書

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

5. 別 刷

別刷を希望するときは, 校正時に部数を明記して申し込む.

6. 論文の審査

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

7. 校 正

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

8. 掲 載 料

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

9. 依 頼 原 稿

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

10. 二重投稿の取り扱いについて

二重投稿の定義に関しては, 日本臨床細胞学会としては

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

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

なお、投稿者は以下の事項に留意する。

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

参考文献

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

11. 本規定の改定

投稿規定の改訂は、編集委員会にて決定し、本学会理事会の承認を得る。

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

添付1 Acta Cytologica への投稿について

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

添付2 以下の2項目は毎年の1号に掲載する。

- ・ヘルシンキ宣言
- ・人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 URL (<https://www.mhlw.go.jp/content/000757566.pdf>)

1962年(昭和37年)	本誌発刊
2003年(平成15年)	7月30日日本規定制定
2004年(平成16年)	12月28日全部改正
2008年(平成20年)	7月31日全部改正
2020年(令和2年)	11月21日一部改定

NOTICE TO CONTRIBUTORS

1. Authorial responsibility :

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

2. Categories of articles :

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

3. Submission style :

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

4. Instructions for manuscripts :

1) Text and writing style

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

2) Manuscript preparation

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

3) Electronic files

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

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

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

- (1) Manuscript format

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

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

(2) Authors

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

Original articles : no more than 12

Investigation reports : no more than 10

Case reports : no more than 10

Brief notes : no more than 6

Letter to the Editor : no more than 6

Review articles : just one author, as a general rule

(3) Abstract

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

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

Case reports : Background, Case (s), Conclusion

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

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

(4) Key words

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

beyond, the content.

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

Examples of Key words :

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

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

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

(5) Text and page limitations

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

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

Tables should not exceed 10.

Figures should not exceed minimal necessary number.

b. *Case reports* :

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

Figures should not exceed minimal necessary number.

c. *Brief notes* :

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

d. *Letter to the Editor*

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

(6) English abstract

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

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

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

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

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

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

Case reports : Background, Case (s), Conclusion

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

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

(7) References

- a. Only major references are to be listed.

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

Case reports : no more than 15 titles

Brief notes : no more than 10 titles

Letter to the Editor : no more than 6 titles

Review articles : no limit

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

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

For journals :

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

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

For books :

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

(8) Figures, tables

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

5) **Style of special articles**

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

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

6) **Reader's voices**

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

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

The text should be started on a new line.

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

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

7) **English manuscripts**

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

8) **Certification of proofreading**

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

5. **Reprints :**

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

galley proof.

6. **Review of the manuscript :**

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

7. **Proofreading :**

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

8. **Publishing fee :**

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

9. **Requested articles :**

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

10. **Duplicate submission :**

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

recognize a submission as follows :

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

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

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

The author should pay attention to some points as follows :

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

Reference :

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

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

11. Revision of these rules :

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

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

Appendix 1. Submission of manuscripts to Acta Cytologica

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

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

—Declaration of Helsinki

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

History of the Journal :

This Journal was established in 1962.

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

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

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

November 21, 2020

日本臨床細胞学会編集委員会 (令和 3 年~4 年)

委員長: 矢納 研二					
担当理事: 大平 達夫	三上 芳喜				
副委員長: 黒川 哲司	柳井 広之				
委員: 安倍 秀幸	伊藤以知郎	稲葉真由美	岡田 真也	河原明彦	近藤英司
品川 明子	田中良太	長尾俊孝	中里宜正	二村 梓	野村秀高
則松 良明	古田則行	星 利良	前田ゆかり	前田宜延	の田真紀
三宅 真司	棟方 哲	渡邊 純			
幹事: 石田克成	金山和樹	西川 武			
査読委員: 明石京子	明瀬光里	秋葉 純	秋元太志	安達聡介	阿部彰子
阿部英二	新井正秀	荒木邦夫	有田茂実	有安早苗	飯田哲士
五十嵐誠治	碓 益代	伊倉義弘	池田勝秀	池田 聡	池田純一郎
池田徳彦	池畑浩一	池本理恵	石井脩平	石井真美	石岡伸一
石川 亮	石田和之	板持広明	市村友季	伊東恭子	伊藤崇彦
稲垣 宏	稲山嘉明	井野元智恵	伊吹英美	今井 裕	今井律子
今野元博	今村好章	井村穰二	岩崎雅宏	岩瀬春子	岩田 卓
宇佐美知香	碓井宏和	白田実男	内田克典	内山智子	梅澤 敬
浦野 誠	卜部省悟	榎木英介	蝦名康彦	遠藤浩之	小穴良保
及川洋恵	大石徹郎	大井恭代	大金直樹	大久保陽一郎	大河戸光章
大崎博之	大島健司	大城 久	大谷 博	太田浩良	大塚重則
大沼利通	大橋瑠子	大橋隆治	大原 樹	大森真紀子	小賀厚徳
緒方 衝	岡 俊郎	岡部義信	岡本 聡	岡本三四郎	岡本吉明
岡山香里	奥川 馨	小椋聖子	刑部光正	尾崎 敬	尾田三世
小田義直	小貫麻美子	小野里香織	小野瀬 亮	小山田裕行	小山徹也
甲斐敬太	利部正裕	香川聖子	柿沼廣邦	垣花昌俊	覚野綾子
笠井孝彦	風間暁男	梶原直央	梶原 博	片岡竜貴	片岡史夫
片倉和哉	片山博徳	加藤 拓	加藤智美	加藤友康	加藤久盛
門田球一	加戸伸明	金尾祐之	金山清二	金子真弓	金子佳恵
鹿股直樹	神尾多喜浩	川上 史	川越俊典	川崎朋範	川瀬里衣子
川西なみ紀	河野光一郎	河野哲也	河野裕夫	河原邦光	河村憲一
川本雅司	神田浩明	菊池 朗	木佐貫 篤	岸野万伸	岸本浩次
北澤莊平	北澤理子	木下勇一	木村文一	喜友名正也	京 哲
清川貴子	清永加菜	草苺宏有	草野弘宣	工藤明子	久布白兼行
熊木伸枝	久山佳代	倉重真沙子	栗田智子	黒田敬史	黒田直人
黒田 一	小池淳樹	孝橋賢一	小材和浩	小塚祐司	小林裕明
小林博久	小林佑介	小林陽一	小松宏彰	小宮山慎一	小山芳徳
近藤哲夫	近内勝幸	今野 良	齊尾征直	才 荷 翼	齋藤生朗
酒井康弘	坂谷貴司	坂本直也	坂本 優	嵯峨 泰	佐川元保
桜井孝規	笹川寿之	佐々木 優	佐々木素子	佐々木陽介	笹 秀典
佐治晴哉	佐藤慎也	佐藤誠也	佐藤正和	佐藤康晴	佐藤由紀子
郷久晴朗	塩澤 哲	洪田秀美	澁谷 潔	島田宗昭	清水和彦
清水 健	清水道生	清水禎彦	下釜達朗	白波瀬浩幸	菅井 有
須貝美佳	杉田好彦	杉本澄美玲	杉山朋子	杉山裕子	酒々井夏子

鈴木 淳	鈴木 直	鈴木雅子	鈴木正人	関田信之	芹澤昭彦
仙谷和弘	園田 顯三	駄阿 勉	高倉 聡	高瀬頼妃呼	高田恭臣
高野忠夫	高野浩邦	高野政志	高橋 顕雅	高橋恵美子	高橋 一彰
高橋美紀子	高橋芳久	高松 潔	田口健一	田口雅子	竹井裕二
竹島信宏	武田麻衣子	竹原和宏	田雑有紀	橘 啓盛	立山義朗
楯 玄秀	楯 真一	田中一朗	田中京子	田中尚武	田中綾一
棚田 諭	谷川輝美	田沼順一	田原紳一郎	玉手雅人	玉野裕子
筑後孝章	千酌 潤	千代田達幸	辻村 亨	津田 均	土田 秀
筒井英光	寺井義人	寺田倫子	寺戸信芳	寺畑信太郎	寺本典弘
寺本瑞絵	田路英作	徳田雄治	徳永英樹	戸澤晃子	栃木直文
富永英一郎	富安 聡	豊田進司	鳥居貴代	内藤子来	内藤嘉紀
中泉明彦	中尾佳史	中澤久美子	永沢崇幸	長嶋 健	中島正洋
永瀬 智	中塚伸一	仲村 勝	中山 淳	中山富雄	中山宏文
永山元彦	南部雅美	西尾 浩	錦見恭子	西野幸治	西村庸子
西村理恵子	西森 誠	西山憲一	丹羽憲司	布引 治	野島 聡
能登原憲司	野中道子	野村弘行	野本靖史	羽賀博典	橋口真理子
橋本大輝	長谷川清志	畑中一仁	秦 美暢	服部 学	羽原利幸
濱川真治	林 茂徳	林 真也	林 俊哲	原田憲一	坂東健次
阪埜浩司	東田太郎	東 美智代	樋口佳代子	飛田 陽	秀島克巳
姫路由香里	平井秀明	平沢 晃	平田哲士	平林健一	廣井禎之
福島裕子	福島万奈	福屋美奈子	藤井丈士	藤井智美	伏見博彰
藤山淳三	藤原寛行	二神真行	古田玲子	古旗 淳	星田義彦
細根 勝	堀江香代	堀 由美子	彭 為霞	前田純一	増田健太
増田しのぶ	町田知久	松井成明	松浦基樹	松坂恵介	松澤こず恵
松下倫子	松田育雄	松田勝也	松永 徹	松林 純	松本光司
松本慎二	松山篤二	丸川活司	丸田淳子	三浦弘守	三浦弘之
水野美香	三橋 暁	湊 宏	南口早智子	南 優子	三村明弘
宮岡 雅	宮城 淳	三宅康之	宮崎龍彦	宮嶋葉子	宮本朋幸
村上 功	村田和也	村田晋一	村田哲也	最上多恵	元井 亨
元井紀子	許田典男	森定 徹	森下由紀雄	森 康浩	森村 豊
八重樫伸生	安岡弘直	安田政実	安永昌史	安原裕美子	矢田直美
谷田部 恭	柳川直樹	柳田 聡	柳谷典子	築詰伸太郎	矢野恵子
矢野博久	矢幡秀昭	山上 亘	山口知彦	山崎奈緒子	山下 博
山田恭輔	山田隆司	山田 隆	山田鉄也	山田範幸	山田麻里沙
山ノ井一裕	山本晃人	山元英崇	横井豊治	横尾英明	横瀬智之
横山俊朗	吉岡治彦	吉田 勤	吉田 功	吉野 潔	米田 操
米山剛一	龍 あゆみ	梁 善光	和田直樹	渡辺寿美子	渡邊 みか
渡部 洋					

(50音順)

日本臨床細胞学会雑誌投稿論文規定チェックリスト ver 1.2

2022 年 3 月 12 日

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

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

令和四年七月二十二日発行

編集兼
発行人

公益社団法人
日本臨床細胞学会
代表者 矢 納 研 二

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