

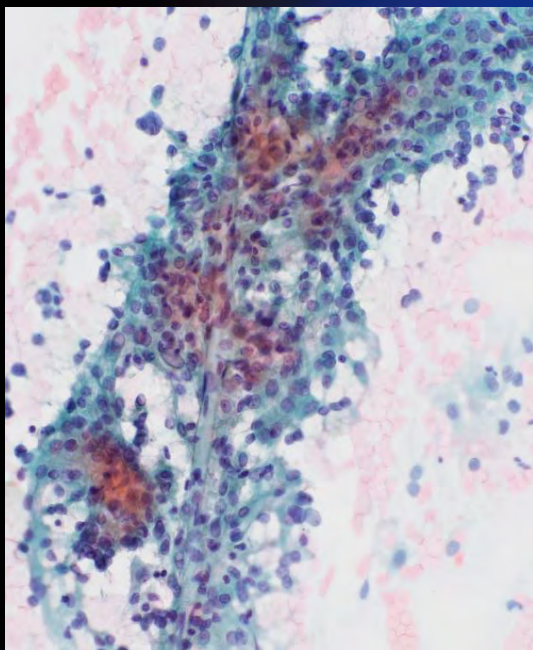
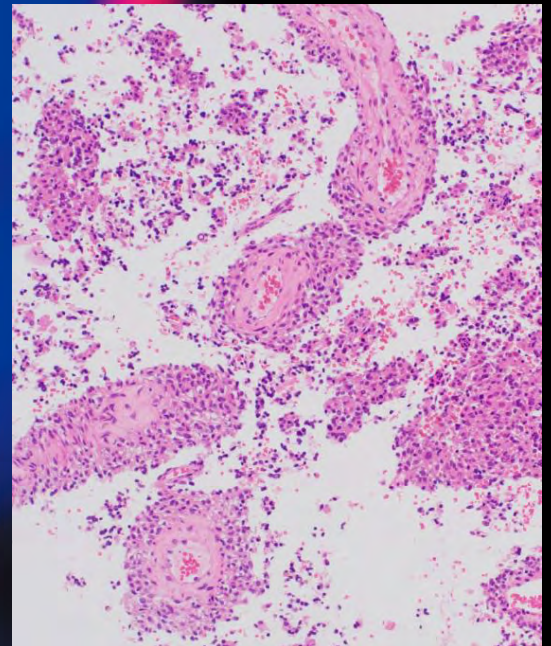
ONLINE ISSN 1882-7233  
PRINT ISSN 0387-1193

日臨細胞誌  
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第61卷 第5号 令和4年9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. **5**  
Sept. 2022



## 目 次

巻頭言	宮城 悦子
〈依頼原稿〉	
職域における子宮頸がん検診の現状と課題	産業医科大学産業保健学部広域・発達看護学 松浦 祐介 (307)
〈原 著〉	
試験管法を用いたセルブロックにおける垂直断面 (VSS) 観察と水平断面 (HCS) の腫瘍細胞分布と細胞量	公立昭和病院臨床検査科 濱川 真治・他 (314)
LBC 標本における LEGH の新しいスクリーニング法——AB (pH2.5) 染色/D-PAS 反応の有用性——	岡谷市民病院病理診断科 石井 恵子・他 (321)
〈症 例〉	
散発性甲状腺篩型乳頭癌の 1 例	帝京大学ちば総合医療センター病院病理部 内田 浩紀・他 (325)
核内にグリコーゲンの封入体様構造が目立った卵巣明細胞癌の 1 例	群馬大学医学部附属病院病理部 吉田 玲佳・他 (333)
癌を伴う腺筋上皮腫の細胞像	千葉県済生会習志野病院医療技術部臨床検査科 小島 竜司・他 (339)
EUS-FNA を契機に発見されたリンパ脈管筋腫症の 1 例	大阪府立病院機構大阪国際がんセンター臨床検査科 神月 梓・他 (348)
婦人科領域に発生した悪性度の異なる血管周囲類上皮細胞腫瘍の 2 例	独立行政法人地域医療機能推進機構九州病院中央検査室 安部 拓也・他 (353)
HHV-8 陰性 PEL like lymphoma が疑われた 1 例	福岡大学筑紫病院病理部・病理診断科 山田 静佳・他 (361)
HIV 陰性患者に生じた原発性体腔液リンパ腫の 1 例	沖縄県立南部医療センター・こども医療センター病理診断科 南部 順一・他 (365)
投稿規定	(371)
編集委員会	(381)
日本臨床細胞学会雑誌投稿論文規定チェックリスト	(383)

\*

---

## 〈表紙写真〉

血管周囲類上皮細胞腫瘍

(左：パパニコロウ染色, 右：H-E 染色) (安部 拓也・他, 左：Fig. 4a, 357 頁, 右：Fig. 5a, 358 頁)

## CONTENTS

Editorial.....Etsuko Miyagi

### *Requested Article*

Uterine cervical cancer screening at the work place employee physical health checkup—Today and Future—  
Yusuke Matsuura (Dept. of Nursing of Human Broad Development, Univ. of Occupational  
and Environmental Health, Japan, Fukuoka) .....(307)

### *Original Articles*

Tumor cell distribution in layers of vertical split sections and horizontal cross sections of cell sediments  
in cell blocks prepared by the test tube method  
Shinji Hamakawa, et al. (Dept. of Clin. Lab., Showa General Hosp., Tokyo) .....(314)

Novel method for the screening of lobular endocervical glandular hyperplasia (LEGH) in LBC  
—Usefulness of AB (pH 2.5) staining/D-PAS reaction—  
Keiko Ishii, et al. (Div. of Diag. Path., Okaya City Hosp., Nagano) .....(321)

### *Clinical Articles*

Cytological characteristics of a case of the sporadic cribriform morular variant of papillary thyroid carcinoma  
Hiroyuki Uchida, et al. (Dept. of Path., Teikyo Univ. Chiba Med. Center, Chiba) .....(325)

Clear cell carcinoma with prominent glycogen-containing intranuclear inclusions—Case report—  
Reika Yoshida, et al. (Clin. Dept. of Path., Gunma Univ. Hosp., Gunma) .....(333)

The cytomorphology of adenomyoepithelioma (AME) with carcinoma  
Ryuji Kojima, et al. (Dept. of Clin. Lab., Chibaken Saiseikai Narashino Hosp., Chiba) .....(339)

A case of lymphangiomyomatosis diagnosed by EUS-FNA  
Azusa Shingetsu, et al. (Dept. of Clin. Lab., Osaka International Cancer Inst., Osaka) .....(348)

Cytology of gynecologic perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) with different clinical features  
—Two case reports and literature review—  
Takuya Abe, et al. (Dept. of Clin. Lab., Japan Community Health care Org. (JCHO) Kyushu Hosp., Fukuoka) .....(353)

A case of human herpesvirus 8-negative primary effusion lymphoma-like lymphoma  
Shizuka Yamada, et al. (Dept. of Diag. Path., Fukuoka Univ. Chikushi Hosp., Fukuoka) .....(361)

A case of primary effusion lymphoma in an HIV-negative patient  
Junichi Nambu, et al. (Dept. of Diag. Path., Okinawa Pref. Nanbu Med. Center & Children's Med. Center,  
Okinawa) .....(365)

Notice to contributors.....(371)

### *Cover Photo*

Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa)  
(Left : Pap. stain, Right : H-E stain) (Takuya Abe, et al., Left : Fig. 4a, p357, Right : Fig. 5a, p358)





## 巻頭言

Etsuko Miyagi

# 宮城悦子

横浜市立大学医学部産婦人科学教室主任教授

### ▶ 私と細胞診断学，子宮頸がん予防への思い



会員の皆様，制度審議委員会委員長を拝命している常務理事の宮城悦子と申します。

今回，巻頭言の執筆依頼にあたり，まずは私と細胞診断学とのつながりについて紹介させていただきます。

私が初期研修医2年目に亡くなった父は，まだ専門医制度はなかった時代の婦人科腫瘍を専門とする臨床医で，子宮頸部細胞診で学位を取得し，日本における子宮頸部細胞診によるがん検診の普及に尽力した一人でした。私が臨床病理部門での研修中，父は病床にありましたが，「今日はこんな症例の細胞診を見て病理部長と細胞検査士さんと診断したよ」，「頸部腺癌の細胞診は難しいな」などの会話を交わし，父が講義で使用していた多くのスライドを譲り受けました。美しい婦人科細胞診・組織診のスライドを父から譲り受けてから30年が経ちました。自分自身が細胞診専門医・婦人科腫瘍専門医として働く中，科学的見地からは死亡者数を限りなく減らせるはずの子宮頸がんという疾患に，日本では多くの若い女性が罹患し，妊孕性を失うばかりか大切な命まで落としていることに忸怩たる思いで，子宮頸がんの検診やHPVワクチンの普及啓発と，社会医学研究を行っております。死亡率減少の確固たるエビデンスがある細胞診による子宮頸がん検診の受診率が，日本では特に20歳～30歳代の最も受診していただきたい世代で低いことが，罹患率・死亡率上昇の原因です。そして，定期接種の積極的接種勧奨差し控えが9年も続いたHPVワクチンについて，ここ数年でスウェーデン，イングランド，デンマークよりHPVワクチン接種世代の浸潤子宮頸がんの減少が相次いで報告されています。接種勧奨が差し控えられた原因となった接種後の多様な症状（慢性疼痛や運動障害など）について，HPVワクチンそのものとの因果関係は否定され，以前は大々的に動画を含めHPVワクチンによる薬害のように報道していたメディア関係者の理解も得られるようになってまいりました。日本臨床細胞学会も，大変活発に子宮頸がん予防の啓発を行い，検診に関する学会内研究を実施し，他の関連学会とも足並みを揃えて様々な貢献をしてまいりました。この動きが実を結び，HPVワクチンの積極的接種勧奨再開と2022年度に25歳になる女性までの無料キャッチアップ接種の施策が本年度より開始され，高いHPVワクチン接種率と検診受診率を達成し，日本でも子宮頸がんの患者さんが激減していくことを診療現場から心より願っています。

さて，子宮頸がん検診の世界情勢としては，ハイリスクHPV検査を行い，細胞診あるい



は HPV 簡易ジェノタイプ結果でトリアージを行うという方法が急速に広がっています。日本で、どのように HPV 検査を対策型検診に組み入れるかについて、様々な議論が行われ、本学会主導のものも含め複数の研究が実施されています。一方、HPV 検査を対策型検診に組み入れるためには、複雑なアルゴリズムが必要で、登録システムや精度管理構築の問題もあり、早期の導入は困難であると考えます。細胞診と HPV 検査の併用は、感度は優れるものの特異度が低くなるとともに費用も多くかかるという問題が生じます。HPV 検査単独法は、細胞診検体の減少に伴う細胞検査士需要の低下なども懸念されてはおりますが、20 歳代は何より細胞診による定期的な検診が重要で、8 割以上の受診率を目指す必要があり細胞診の重要性が薄れることはありません。そして HPV 検査陽性者の細胞診の診断精度は極めて重要であり、遺伝子関連検査の普及による新たな形態学的検査の普及の未来予測などを鑑み、細胞検査士の役割は将来にわたっても極めて重要なものであると確信しております。

次に制度審議委員会について触れさせていただきます。この委員会は、私の神奈川県立がんセンター婦人科における恩師の故・中山裕樹先生、長年本学会の理事として貢献され神奈川県臨床細胞学会でも大変お世話になっている川本雅司先生という、極めて緻密に本学会の制度構築に尽力されてきたお二人が委員長を担当されてきた委員会です。理事に就任し、本委員会委員長の打診を受けた際、私では力不足との思いでございました。本学会は、医師会員と細胞検査士会員からなる組織であり、他学会に比して大変多くの委員会やワーキンググループがあると認識しております。その上、資格認定と更新システムも複雑です。そのような特色を持つ本学会で、制度審議委員会は、定款細則や内規・申し合わせ事項が時代に即して理事会でのコンセンサスにより、速やかに文書化され実施できるように整えること、必要に応じてさらなる改定の必要性を指摘する役割も担っております。そのような重大な任務を担っていることを意識し、委員の皆様とともに一つ一つの案件を丁寧に審議して文書管理を行っていることを、会員の皆様にご場を借りてお伝えしたいと思います。

さて、この原稿を書いている 2022 年の 8 月は、日本が世界中で最も新型コロナウイルス感染症の罹患公表数が多い国となっています。そして、2 ヶ月後にパシフィコ横浜において、第 36 回関東臨床細胞学会・第 39 回神奈川県臨床細胞学会・第 31 回日本婦人科がん検診学会の同時開催を控え、行政の新型コロナウイルス対策の不備や、感染動向にやきもきしながら、鋭意学会準備を進めております。この感染症の蔓延は学会運営や検診の在り方にも大きな影響を与えており、ポストコロナ・ウイズコロナ時代が来ても、恐らく在宅ワーク、遠隔診療、オンデマンド学会参加などは、必ず残るものと考えております。検診においては、新型コロナウイルス感染症が収束せず受診率低下が懸念される中ですが、何とか時代に即した精度の高い検診を導入し、感染症対策を万全に行いつつより質の高い検診を提供することも、本学会の重要な役割と考えております。そして日本がコロナ禍を乗り越え、子宮頸がん予防において先進国の一員として胸を張れる日が近い将来にくることを期待しています。

最後に、日本臨床細胞学会のさらなる発展と、会員の皆様のご健康とご多幸を祈念しつつ、本稿を終わらせていただきます。

## 依頼原稿

## 職域における子宮頸がん検診の現状と課題

松浦 祐介

産業医科大学産業保健学部広域・発達看護学

日本の子宮頸がん検診受診率は他の先進諸国と比較して格段に低く、なかでも働く世代の若年女性を中心に子宮頸がんの発生率が増加している。子宮頸がん検診には市町村が実施する住民検診、保険者や事業主が実施する職域検診、個人で受診する任意型のがん検診がある。国民が受けているがん検診の約3~6割は職域で施行されており、職域におけるがん検診はがん予防において非常に重要な役割を担っている。しかしながら、職域におけるがん検診は労働安全衛生法で規定される定期健康診断と異なり、強制力のない任意型検診として今日まで取り扱われ、健康増進法に基づいて実施される住民検診のような精度管理（プロセス指標評価など）について考慮されていない状況である。平成30年（2018年）3月に厚生労働省から「職域におけるがん検診に関するマニュアル」が公開され、そのなかには住民検診と同様の検査項目、対象年齢、受診間隔で施行し、精度管理も同様に行うことが望ましいと記載された。

わが国の子宮頸がんの現状を理解し、個人情報保護に留意しつつ受診率を上昇させ、精度管理を効果的に行うためには、産業医や産業保健スタッフの個別指導を中心とした積極的関与が必要であろう。

**Key words** : Uterine cervical cancer, Cancer screening, Occupational health, Physical health checkup, Company

## I. はじめに

本学会雑誌の矢納研二編集委員長より第60回日本臨床細胞学会秋期大会（令和3年（2021年）11月 於米子市）教育講演4で発表した「職域における子宮頸がん検診の現状と課題」について今回、依頼原稿という形で執筆の機会をいただいた。このような機会をいただき、身に余る光栄であり、編集委員長をはじめ編集委員の先生方、さらに学会員の皆様方に心より感謝を申し上げます。わが国における「がん対策」の中でも企業ががん検診の推進が大きなテーマの

一つとなっている。産業医学推進研究会の協力のもと、過去3回行った事業所における子宮頸がん検診の実態調査を紹介しながら、職域における子宮頸がん検診の課題と今後の展望について概説する。

## II. わが国のがん患者の現状とがん対策

厚生労働省が発表した令和2年（2020年）人口動態統計（確定数）の概況によるとがん死亡者数は378385人であり、全死亡総数中の27.6%である<sup>1)</sup>。わが国における悪性新生物による死亡者数は増加傾向にあり、死因別では昭和56年（1981年）以降第1位を継続している。悪性新生物による死亡率の増加により厚生省の指導による癌予防対策打ち合わせ会が行われ、昭和57年（1982年）に老人保健法が制定され、一次計画として胃がん検診・子宮（頸）がん検診の制度化が行われた。政府は昭和59年（1984年）度から「対がん10か年総合戦略」、平成6年（1994年）度から「がん克服新10か年戦略」、さらに平成16年（2004年）度からは「がん研究の推進」に加えて「がん予防の推進」およ

Uterine cervical cancer screening at the work place employee physical health checkup—Today and Future—

Yusuke MATSUURA, M. D., F. I. A. C.

Department of Nursing of Human Broad Development, University of Occupational and Environmental Health, Japan

論文別刷請求先 〒807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘1の1 産業医科大学産業保健学部広域・発達看護学 松浦祐介

令和4年5月23日受付

令和4年5月23日受理



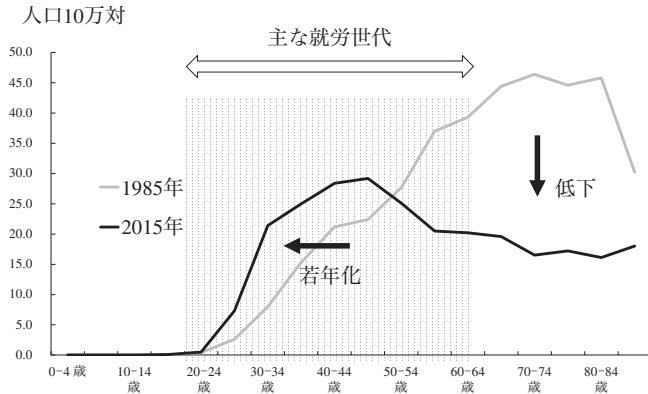


Fig. 1 日本人女性における子宮頸癌の発症状況 (1985/2015年) (国立がん研究センターがん情報サービスのデータ<sup>7)</sup>から作成)

び「がん医療の向上とそれを支える社会環境の整備」を柱とする「第3次対がん10か年総合戦略」を基に、がん対策に取り組んできた。一定の成果を取めてきたものの、日本人の約3人に1人ががんで亡くなっている状況が継続しており、がん対策のより一層の推進を図るため、平成19年(2007年)4月に「がん対策基本法」が公布された。この法律に基づき「がん対策推進基本計画」が5年間を対象に策定され、第1期は平成19年(2007年)6月に閣議決定された<sup>2)</sup>。この基本計画には、がんの早期発見を目的に「がん検診の受診率を5年以内に50%とする」、「すべての市町村において精度管理・事業評価を実施する」などががん検診の充実が盛り込まれた。しかしながら、がん検診受診率は伸び悩み、がんによる死亡者数の減少は認められず、がん対策基本計画は継続し、現在は平成30年(2018年)3月に閣議決定された第3期計画が実行されている。本計画は「がん医療の充実」、「がんとの共生」と「がん予防」が3本の柱であり、「がん予防」においては科学的根拠に基づくがん予防とがん検診の充実が課題であり、この中で「職域におけるがん検診」について初めて言及された。

### III. わが国における子宮頸がんの現状

細胞診による子宮頸がん検診はその有効性を証明する十分な証拠があり、早期発見・治療により死亡率の減少に大きく貢献してきた<sup>3,4)</sup>。しかしながら、他の先進諸国と比較してわが国の検診受診率は格段に低く<sup>5)</sup>、順調に低下してきた死亡率も平成5年(1993年)より上昇傾向にあり、なかでも20歳代・30歳代の若年女性を中心に発生率が特に増加している<sup>6)</sup>。Fig. 1は昭和60年(1985年)と平成27年(2015年)の日本人女性における子宮頸がんの年齢別発症状況である<sup>7)</sup>。以前は60歳以降に発症のピークがあった

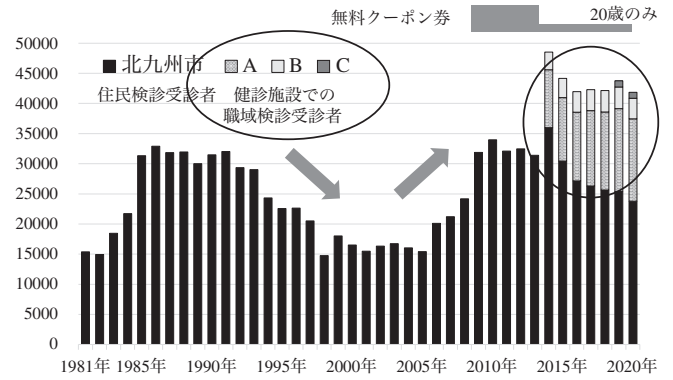


Fig. 2 北九州市の子宮頸がん検診受診者数<sup>8)</sup>

が、近年では閉経期以降の女性の発症は減少し、逆に20～30歳代の女性に発症が増加し、40歳前後に発症のピークがある。少子高齢化が急速に進んだ現代社会においては今後のリプロダクティブヘルスを脅かす可能性があり、大きな社会的問題である。網掛けの部分(20～65歳)が主な就労世代となるが、子宮頸がんは他の悪性腫瘍と異なりこの働く世代に多いのが特徴である。

### IV. 子宮頸がん検診の施行形態と現状

わが国の子宮頸がん検診の主な施行形態には、市町村が実施する健康増進法(旧老人保健法)に基づく住民検診(検診車検診・施設検診)、保険者や事業主が実施する企業の定期健康診断の際に行われる職域検診、また人間ドック健診など個人で受診する任意型のがん検診がある。国民が受けているがん検診の約3～6割は職域で施行されており、職域におけるがん検診はがん予防において非常に重要な役割を担っている。しかしながら、職域におけるがん検診は労働安全衛生法で規定される定期健康診断と異なり、強制力のない任意型検診として今日まで取り扱われ、健康増進法に基づいて実施される住民検診のような精度管理(プロセス指標評価など)について考慮されていない状況にある。Fig. 2は北九州市における約40年間の子宮頸がん検診受診者数の推移である。昭和57年(1982年)に老人保健法により検診体制の整備が行われたことから徐々に受診者数が増加したが、平成5年(1993年)ごろから減少し、平成13年(2001年)度の北九州市の子宮頸がん検診受診者数は15501人となり、受診率は6.8%と全国平均の半分以下であった。厚生労働省は女性特有のがん検診事業の一環として平成21年(2009年)度から20、25、30、35、40歳の女性に対し「がん検診無料クーポン」を配布した。すると、平成24年(2012年)度には北九州市の検診受診者数は31970人と倍増し、受診率も22.3%とほぼ全国レベルまで到達し



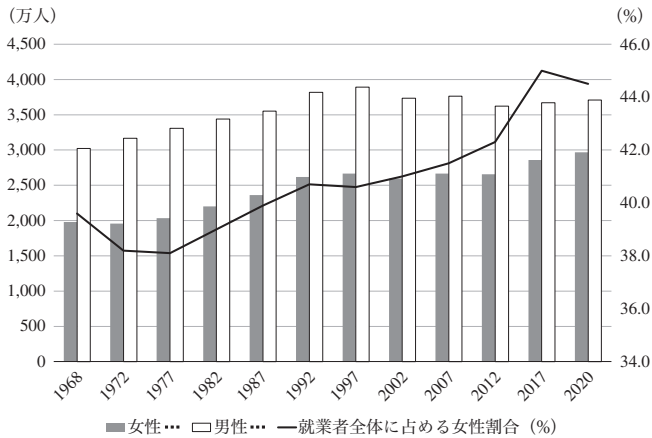


Fig. 3 就業者数の推移 (総務省統計局 「労働力調査」<sup>9)</sup>)

た<sup>8)</sup>。しかし、平成 26 年 (2014 年) 度から無料クーポンの適応が 20 歳のみとなったことから徐々に受診者は減少し、現在ではピーク時と比較して約 1 万人減少している。今回、北九州地域の 3 ヶ所の健診施設から職域における子宮頸がん検診受診者数の過去 7 年間のデータを手にし、Fig. 2 に加えているが、職域での子宮頸がん検診受診者数は住民検診受診者数の約 7 割であり、相当数の女性は職域で子宮頸がん検診を受けていることが確認できた。

### V. 職域における健康診断

日本における労働者の健康課題として①労働人口の高齢化、②メンタルヘルス対策、③過重労働対策、④労働者の多様化 (女性の増加・雇用形態の多様化・外国人労働者など) などが挙げられる。

Fig. 3 は総務省統計局による就業者数の推移である<sup>9)</sup>。令和元年 (2019 年) 6 月の労働力調査では、女性の就業者数は初めて 3000 万人を超え、就業者全体に占める女性の割合は増加傾向にあり、現在では約 45% である。勤労女性の増加、結婚・分娩年齢の高齢化などにより、女性の健康に関して企業の健康診断の果たす役割は大きいと思われる。平成 29 年 (2017 年) 3 月に提出された働き方改革実行計画の中にも「女性・若者の人材育成など活躍しやすい環境整備」が盛り込まれている<sup>10)</sup>。

事業者には義務づけられている健康診断には、労働安全衛生法 (安衛法) 第 66 条第 1 項に定められている一般健康診断と安衛法第 66 条第 2・3 項とじん肺法第 3 条に定められている特殊健康診断がある (Table 1)。一般健康診断には①雇入れ時の健康診断、②定期健康診断、③特定業務従事者の健康診断、④海外派遣労働者の健康診断、⑤給食従業員の検便が該当する。労働安全衛生規則に規定されてい

Table 1 事業者には義務づけられている健康診断

1. 一般健康診断 (労働安全衛生法第 66 条第 1 項)
  - ①雇入れ時の健康診断
  - ②定期健康診断
  - ③特定業務従事者の健康診断
  - ④海外派遣労働者の健康診断
  - ⑤給食従業員の検便
2. 特殊健康診断 (安衛法第 66 条第 2・3 項 じん肺法第 3 条)

Table 2 労働安全衛生規則に示す法定健診項目

1. 既往歴および業務歴の調査
2. 自覚症状・他覚症状の有無
3. 身長・体重・腹囲・視力・聴力
4. 胸部 X 線検査
5. 血圧測定
6. 貧血検査 (赤血球, 血色素量)
7. 肝機能検査 (AST, ALT,  $\gamma$ -GTP)
8. 血中脂質検査 (LDL/HDL cholesterol, TG)
9. 血糖検査
10. 尿検査 がん検診: 法的根拠を持たない
11. 心電図検査

る定期健康診断 (法定健診) 項目を Table 2 に示す。これらの項目は 1 年以内ごとに 1 回、事業者には罰則付きの強制義務を課しているが、がん検診については規定されておらず、法的根拠を持たないため、各事業所の判断で行っているのが現状である。多くの事業所では法定項目以外の項目も実施されており、事業者自らが健診の充実を望み検査項目を追加したり、労働組合が要望する場合もある。しかし、乳がん・子宮頸がん検診などの法定外項目については、費用負担・結果の保管・適切な精密検査のプログラムなど取り扱いが問題となる。

Table 3 は産業医学推進研究会の協力のもと、過去 3 回行った事業所における子宮頸がん検診の実施状況の調査結果である<sup>11,12)</sup>。子宮頸がん検診を実施している企業は調査ごとに増えているが、必須項目としている事業所は 10% 前後であり、検診受診率も平成 16 年 (2004 年) の 17%、平成 20 年 (2008 年) の 23% に比べ上昇したものの、平成 28 年 (2016 年) でも依然 36% と低値であった。平成 28 年 (2016 年) の異常細胞診率 (要精検率) は過去 2 回に比し、3.0% と倍増していたが、精検受診率は 70% と以前の調査より減少していた。精検受診者を把握している企業において要精検者に対して平成 16 年 (2004 年) は 70% の企業が受診勧告を行っており、企業健診では検診後の事後措置で産業保健スタッフが個別指導を行うことにより精検未受診者を減少させる傾向にあると考えていたが、平成 20 年

Table 3 企業における子宮頸がん検診の実施状況調査

	2004年	2008年	2016年
子宮頸がん検診実施あり	33/99 (33%)	53/125 (42%)	100/127 (79%)
必須項目としている	18%	8%	12%
子宮頸がん検診受診率	17%	23%	36%
異常細胞診率 (要精検率)	1.5%	1.6%	3.0%
精検受診率	95%	74%	70%
受診勧告あり	70%	35%	41%

Matsuura Y, et al J UOEH, 41 (3) : 327-333, 2019<sup>11)</sup>松浦祐介, ほか 日本臨床細胞学会雑誌 50 (1) : 6-10, 2011<sup>12)</sup>

Table 4 子宮頸がん検診に関する実施状況等調査

	被保険者 (従業員)	被扶養者
子宮頸がん検診を行っている	83.1%	79.9%
指針に基づいた対象年齢	68.8%	74.2%
対象者数・受診者数を把握している	50.6%	45.9%
子宮頸がん検診受診率	32.2%	24.0%
要精検者数・精検受診者数を把握している	6.8%	4.4%
精検受診率	64.9%	72.6%
自己採取による細胞診 (複数回答あり)	41.2%	40.5%
HPV 検査導入	10.4%	9.5%

厚生労働省 健康局がん・疾病対策課 保険局保険課 2016年5月の報告<sup>13)</sup>から作成

(2008年)は35%,平成28年(2016年)は41%と受診勧告を行っている企業は減少していた。企業健診の有利な点として, 有所見者に対して産業医や産業保健スタッフの個別指導が可能であることが挙げられるため, 積極的に面談を行い精検未受診者を減らす必要がある<sup>12)</sup>。

## VI. 職域におけるがん検診に関するマニュアル

厚生労働省が初めて行った職場のがん検診に関する実態調査結果(1238の健康保険組合からの回答)が平成28年(2016年)5月に公表された<sup>13)</sup>。肺がん・大腸がん・胃がん・肝臓がんの検診受診率は国が目標とする5割を超えていたが, 乳がんは約35%, 子宮頸がんは約32%と婦人科系の受診率が低い傾向にあった。Table 4は子宮頸がん検診に関する実施状況等調査結果である。83.1%の健康保険組合で子宮頸がん検診を実施しているものの, 約3分の1の組合は指針に基づいた対象年齢(20歳以上)で検診を行っておらず, 受診者数を把握しているのは約半数であり, 子宮頸がん検診受診率は32.2%であった。要精検者数・精検受診者数を把握している組合はわずか6.8%, 精検受診率は約65%であり, 複数回答ではあるものの約4割の企業で自己採取による細胞診を採用していた。Table 5は同調査における子宮頸がん検診の実施体制と要精検者数を把握し

Table 5 子宮頸がん検診に関する実施状況等調査

子宮頸がん検診の実施体制および受診勧奨など	
がん検診未受診者に再勧奨を行っている	10.2%
精密検査の受診勧奨を行っている	24.8%
がん検診要精検者数を把握していない理由	
オプションの項目であるため把握不可能	26.0%
検診機関ごとに書式が異なり, 集計不可	23.1%
法定検診ではなく, 把握する必要がない	16.6%
個人情報であり, 同意をとるのが難しい	9.8%
体制が整っていない	3.4%

厚生労働省 健康局がん・疾病対策課 保険局保険課 2016年5月の報告<sup>13)</sup>から作成

ていない主な理由である。がん検診未受診者に再勧奨を行っている企業は約10%, 精密検査の受診勧奨を行っている企業は約25%であった。要精検者数を把握していない主な理由として, オプションの項目であるため把握不可能, 検診機関ごとに書式が異なり, 集計不可などが挙げられていた<sup>13)</sup>。また, 平成26年(2014年)のがん対策推進企業アクションの調査(413社:回収率27.6%からの回答)では, サポート企業の子宮頸がん検診受診率は約50%であり, 約8割の企業は20歳以上の女性を検診対象としていた。要精検者数を把握また精検受診勧奨を行っている企業は比較的多かったが, 要精検者への対応は企業として大きな

**Table 6** がん対策推進企業アクションの調査

子宮頸がん検診受診率	50.5%
20 歳以上を対象としている	81.7%
自己採取による細胞診 (複数回答あり)	17.0%
要精検数を把握している (全臓器)	70.5%
精検受診勧奨を行っている (全臓器)	84.5%
要精検者数未把握の理由	
1 本人の判断に任せている.	
2 把握するシステムがない.	
3 個人情報に当たるため, 積極的に把握しにくい, など	
がん対策推進企業アクション運営事務局 (厚生労働省委託事業) 平成 26 年度報告 <sup>14)</sup> から作成	

問題であり, システムの問題や個人情報の問題などなかなか積極的に把握できない状況にあった (Table 6)<sup>14)</sup>.

平成 30 年 (2018 年) 3 月に厚生労働省から「職域におけるがん検診に関するマニュアル」が公開され, そのなかには住民検診と同様の検査項目, 対象年齢, 受診間隔で施行し, 精度管理も同様に行うことが望ましいと記載された<sup>15)</sup>. 保険者や事業主はがん検診を任意に実施する際に参考となるように, 胃がん検診, 肺がん検診, 乳がん検診, 大腸がん検診と同様に, 子宮頸がん検診についても詳細に記載されている (Table 7).

職域におけるがん予防のためには, 生活習慣の偏りの改善などの一次予防と, がん検診による早期発見を目的とした二次予防の推進が必要であり, そのためには事業所と産業医, 検診実施機関の連携, さらにがんに関する知識の普及啓発などが重要である<sup>16)</sup>. 産業保健職からの視点で「職域におけるがん検診マニュアル」の効果的な運用を検討するワーキンググループ報告書 (令和元年 (2019 年) 9 月) では, 職域のがん検診においても精度管理を推進し, 科学的根拠に基づく施策を継続し, がん検診企画への産業保健職の関与については「がん対策」として総合的にとらえることを推奨している. がん検診の受診勧奨, 精査勧奨への産業保健職の関与については, 会社や事業場の文化・風土, 産業保健職の勤務形態などにも依存するため, 実施側としての責任感と管理意識の醸成が必要である. また, 職域でのがん検診情報の取り扱いについては個人情報保護の観点から, 産業医をはじめとする「医療職」のみが関与することが望ましいことが記載されている<sup>17)</sup>.

## VII. 今後の課題

成人病 (生活習慣病) 予防対策として, 昭和 63 年 (1988 年) に健康診断項目の改正がなされ, 平成 10 年 (1998 年)

**Table 7** 子宮頸がん検診のためのチェックリスト  
—保険者・事業者用—

1. 検診対象者の情報管理
2. 受診者の情報管理
3. 受診者への説明, および要精検者への説明
4. 受診率の集計
5. 要精検率の集計
6. 精密検査結果の把握, 精密検査未受診者の特定と受診勧奨
7. 精検受診率, がん発見率, 上皮内病変, 微小浸潤がん割合, 陽性反応適中度の集計
8. 検診実施機関 (医療機関) の質の担保

職域におけるがん検診に関するマニュアル 平成 30 年 3 月 厚生労働省<sup>15)</sup>

に HDL-コレステロール・血糖検査が追加されたが, がん検診を含めたシステム化は不十分である. 子宮頸がんは他の悪性腫瘍とは異なり, 細胞診によるがん検診の有効性は明らかであるが<sup>3,4)</sup>, 企業においてはコストの問題・検診時間 (労働時間内で実施)・プライバシーの問題など, 軌道に乗せるには検討すべき課題は多いと思われる. 職域におけるがん検診は法的な根拠がなく, 受診率などのデータを把握する仕組みがないため, データ管理を行うために保険者, 事業主および検診機関で統一されたデータフォーマットの作成が必要であろう. また, 市町村が実施する検診 (地域保健) と職域におけるがん検診 (産業保健) の連携が必要であり, それには特定健康診査と市町村の集団検診との同時実施, 市町村と職域におけるがん検診の受診状況の共有や市町村におけるがん検診の情報提供など, 統一されたデータ管理が望まれる.

Table 8 は従業員数別に比較した事業所におけるがん検診への取り組み状況である (550 社: 回収率 15.8%からの回答)<sup>18)</sup>. 費用負担・情報発信・受診勧奨・産業保健スタッフとの連携などすべての項目において, 小規模事業所でヘルスプロモーションへの取り組みが遅れていることがわかる. 総務省「平成 26 年経済センサス-基礎調査 (確報)」では労働者数 50 人未満の事業所 (中小企業) は全事業所の 96.7%であり, 全従業者の約 60%が小規模事業所に就業している<sup>19)</sup>. 中小企業が日本の経済・雇用に果たす役割は大きい, 経営基盤は弱く, 定期健康診断受診率の低下・安全衛生管理体制の不備などが指摘されており<sup>20)</sup>, 適切な労働衛生管理が必要である<sup>21)</sup>. 小規模事業所には女性労働者, つまり子宮頸がん検診対象者が多いが, がん検診まで行き届くにはまだほど遠いのが現状である.

職域でのがん検診は実施主体が多様であり, 事業所ごとに産業保健スタッフの関与や立場が多様であることから克服すべき課題は多い.



Table 8 がん検診への取り組み（従業員数による比較）

	従業員数 501 名以上	従業員数 101 名～500 名	従業員数 100 名以下
がん検診費用を会社・健保で補助している（全額または一部）	92.0%	77.0%	75.1%
従業員の希望に合わせて受診したい日時を決定している	79.2%	69.9%	61.6%
がん検診実施の際に、女性への配慮を行っている	45.6%	23.9%	12.4%
受診対象者に文書などで受診を促すお知らせをしている	80.8%	68.1%	58.6%
がん検診・がんにに対する情報を発信している	65.6%	54.0%	39.6%
要精密検査対象者に受診勧奨をしている	72.0%	60.2%	45.6%
産業医と連携している	75.2%	71.7%	27.2%

がん対策推進企業アクション運営事務局（厚生労働省委託事業）令和 2 年度報告<sup>18)</sup>から作成

## VIII. ま と め

健康増進法で受診できない女性労働者の子宮頸がん検診を企業健診でカバーする必要がある。勤労女性が増加するなか、妊娠出産など母性保護の体制は整備されつつあるが、職域における子宮頸がん検診や婦人科がん対策は十分ではない。わが国の子宮頸がんの現状を理解し、個人情報保護に留意しつつ受診率を上昇させ、精度管理を効果的に行うためには、産業医や産業保健スタッフの個別指導を中心とした積極的関与が必要であろう。また、企業・事業所は「健康経営」に取り組み、管理職・総務人事労務担当者・産業医（産業保健スタッフ）・臨床医の連携が重要である。

筆者は、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第 60 回日本臨床細胞学会秋期大会（2021 年 11 月於米子市）教育講演 4 において発表した。

## Abstract

Cervical cancer screening rates in Japan are quite low compared to other developed countries. The majority of women diagnosed with uterine cervical cancer belong to the younger, employed generation. There are three modes of cancer screening in Japan: "Population-based screening", "Screening in the Workplace", and "Opportunistic screening". Uterine cervical cancer screenings are not typically included in mandatory work place physical health checkup examinations, and inclusion is dependent on the policy of the employer. Between 30 to 60% of uterine cervical cancer screenings are conducted at occupational health checks, but many companies maintain no detailed information about examination results. The "Manual of Cancer Screening in the Workplace," established by the Japan Ministry of Health, Labor and Welfare in March, 2018, recommends that Pap test results should be monitored as a "Population-based screening" mechanism. Uterine cervical cancer screening by employers is now increasingly important, based on the growth of the female work place population. Although it

may be a significant increase in personal data management, occupational physicians and health care nurses should oversee female health education and Pap test result monitoring.

Indeed, the increasing cervical cancer incidence and mortality among young women in Japan is a critical consideration.

## 文 献

- 1) 厚生労働省. 令和 2 年 (2020) 人口動態統計 (確定数) の概況. 厚生労働省発表 令和 4 年 2 月 25 日. 2022. [https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei20/dl/10\\_h6.pdf](https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei20/dl/10_h6.pdf)
- 2) 厚生労働省健康局 総務課がん対策推進室. がん対策推進基本計画. 厚生労働省発表 平成 19 年 6 月 15 日. 2007. [https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/gan\\_keikaku03.pdf](https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/gan_keikaku03.pdf)
- 3) 財団法人日本公衆衛生協会. 子宮がん検診の有効性評価に関する研究. がん検診の有効性評価に関する研究班報告書. 財団法人日本公衆衛生協会, 東京, 1998. 107-171.
- 4) 青木大輔, 鈴木 直, 玉田 裕・ほか. 子宮頸がん検診. 新たながん検診手法の有効性の評価報告書. 財団法人日本公衆衛生協会, 東京, 2001. 121-175.
- 5) Tsuji, I. Current status of and future outlook for cancer screening in Japan. *Japan Med Assoc J* 2009; 52: 34-38.
- 6) Hori, M., Matsuda, T., Shibata, A., et al. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2009: a study of 32 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol* 2015; 45: 884-891.
- 7) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん統計」(全国がん罹患モニタリング集計(MCIJ)). [https://ganjoho.jp/public/qa\\_links/report/ncr/monitoring.html](https://ganjoho.jp/public/qa_links/report/ncr/monitoring.html)
- 8) 松浦祐介, 岡ハル子, 山縣数弘・ほか. 北九州市における子宮頸がん検診の現状と今後の展望. *産業医科大学雑誌* 2014; 36: 205-215.
- 9) 総務省統計局. 労働力調査 長期時系列データ. 東京: 総務省. 2022. [https://www.stat.go.jp/data/roudou/longtime/03\\_roudou.html](https://www.stat.go.jp/data/roudou/longtime/03_roudou.html)
- 10) 厚生労働省健康局 働き方改革実現会議. 厚生労働省発表 平成 29 年 3 月 28 日. 2017. <https://www.kantei.go.jp/jp/headline/pdf/20170328/01.pdf>
- 11) Matsuura, Y., Yoshioka, M., Nakata, A., et al. Trends in uterine



- cervical cancer screening at physical health checkups for company employees in Japan. *J UOEH* 2019 ; 41 : 327-333.
- 12) 松浦祐介, 永塩英治, ト部理恵・ほか. 企業における子宮頸がん検診の現状と課題. *日臨細胞会誌* 2011 ; 50 : 6-10.
- 13) 厚生労働省 健康局がん・疾病対策課, 厚生労働省 保険局 保険課. がん検診に関する実施状況等 調査結果概要. 2016. <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000124098.pdf>
- 14) がん対策推進企業アクション. 平成 26 年度 がん検診受診率の現状調査, がん検診推進の取組み及びがん患者の就労支援の実態調査結果報告. 2015. [https://www.gankenshin50.mhlw.go.jp/pdf/research\\_150225.pdf](https://www.gankenshin50.mhlw.go.jp/pdf/research_150225.pdf)
- 15) 厚生労働省 健康局がん・疾病対策課. 職域におけるがん検診に関するマニュアル. 厚生労働省発表 平成 30 年 3 月 29 日. 2018. <https://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000204422.pdf>
- 16) Kushnir, T., Rabinowitz, S., Melamed, S., et al. Health responsibility and workplace health promotion among women : early detection of cancer. *Health Care Women Int* 1995 ; 16 : 329-340.
- 17) 日本産業衛生学会. 産業保健職からの視点で「職域におけるがん検診マニュアル」の効果的な運用を検討するワーキンググループ報告書. 2019 年 9 月 12 日. <https://www.sanei.or.jp/files/about/report/activity/CancerscreeningWGreport.pdf>
- 18) がん対策推進企業アクション. 令和 2 年度 がん検診受診率の現状調査, がん検診推進の取組み, 及びがん患者の就労支援の実態調査結果報告. 2021. [https://www.gankenshin50.mhlw.go.jp/pdf/research\\_210319.pdf](https://www.gankenshin50.mhlw.go.jp/pdf/research_210319.pdf)
- 19) 総務省統計局 平成 26 年経済センサス-基礎調査 (確報). 2015. [https://www.stat.go.jp/data/e-census/2014/pdf/kaku\\_gaiyo.pdf](https://www.stat.go.jp/data/e-census/2014/pdf/kaku_gaiyo.pdf)
- 20) 徳永力雄. 中小企業における労働衛生活動の現状と課題. *産業衛生学雑誌* 2000 ; 42 別冊 : 25-28.
- 21) Yamataki, H., Suwazono, Y., Okubo, Y., et al. Health status of workers in small and medium-sized companies as compared to large companies in Japan. *J Occup Health* 2006 ; 48 : 166-174.

## 試験管法を用いたセルブロックにおける垂直断面 (VSS) 観察と水平断面 (HCS) の腫瘍細胞分布と細胞量

濱川 真治<sup>1,4)</sup> 近藤 洋一<sup>1)</sup> 倉品 賢治<sup>1)</sup> 小坂 美絵<sup>1)</sup>  
 若林 良<sup>1)</sup> 柏崎 好美<sup>1)</sup> 櫻井 勉<sup>1)</sup> 田頭 周<sup>2)</sup>  
 吉本多一郎<sup>2)</sup> 亀井 敏昭<sup>3)</sup> 瀧本 雅文<sup>4)</sup> 矢持 淑子<sup>4)</sup>

公立昭和病院臨床検査科<sup>1)</sup>, 同 病理診断科<sup>2)</sup>, PCL 福岡病理・細胞診センター<sup>3)</sup>, 昭和大学医学部臨床病理診断学講座<sup>4)</sup>

**目的:** 分子病理学的検査においてセルブロック (CB) 内の腫瘍細胞 (TC) 含有率は、重要因子の一つである。その算出には TC 分布や TC 量の評価が課題であり、試験管を用いた CB 作製法 (試験管法) を用いて、垂直断面 (VSS) 観察による TC 分布と細胞量について、水平断面 (HCS) 観察との比較を行った。

**方法:** 2016 年 1 月から 2021 年 3 月までに提出された胸水材料 87 検体を対象とした。VSS では、TC 分布を評価するため 3 層 (A, B, C 層) に分けた。また、VSS 3 層と HCS の各層の TC をカウントし、100 個以上 (TC-H) と 100 個未満 (TC-L) の 2 群に分類し比較した。

**成績:** VSS・TC-H 群 57 検体, VSS・TC-L 群 30 検体, HCS・TC-H 群 47 検体, HCS・TC-L 群 40 検体であった。VSS・TC-H 群 57 検体中 15 検体に TC 分布に偏りがみられた。一方, HCS・TC-H 群 47 検体中 6 検体, HCS・TC-L 群 40 検体中 9 検体に TC 分布に偏りがみられ, HCS・TC-L 群においては B 層および C 層にその傾向がみられた。

**結論:** 試験管法による CB の VSS 観察は TC 分布と TC 量の評価に有用であり, TC 含有率評価への応用が期待される。

**Key words :** Cell block, Test tube method, Vertical split section observation, Tumor cell distribution

Tumor cell distribution in layers of vertical split sections and horizontal cross sections of cell sediments in cell blocks prepared by the test tube method

Shinji HAMAKAWA<sup>1,4)</sup>, C. T., I. A. C., Yoichi KONDO<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Kenji KURASHINA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Mie KOSAKA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Ryo WAKABAYASHI<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Yoshimi KASHIWASAKI<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Tsutomu SAKURAI<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Amane TAGASHIRA<sup>2)</sup>, M. D., Taichiro YOSHIMOTO<sup>2)</sup>, M. D., Toshiaki KAMEI<sup>3)</sup>, M. D., Masafumi TAKIMOTO<sup>4)</sup>, M. D., Toshiko YAMOCHI<sup>4)</sup>, M. D.

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

<sup>3)</sup>Pathology and Cytology Center, BML group PCL Japan, Inc., Fukuoka

<sup>4)</sup>Department of Pathology, Showa University School of Medicine  
 論文別刷請求先 〒187-8510 東京都小平市花小金井8の1の1 公立昭和病院臨床検査科 濱川真治

令和3年2月1日受付

令和4年3月16日受理

### I. はじめに

細胞材料を用いるセルブロック (cell block : CB) 作製法は、塗抹検体作製後に残存する細胞材料を、直接容器内にて処理し回収を行う遠沈管法<sup>1)</sup>やその改良法<sup>2~6)</sup>とともに、ゲル化剤を混和して固化する方法<sup>7~12)</sup>や直接的に細胞を回収する方法<sup>13,14)</sup>などが報告されている。欧米においても多種多様な CB 作製法が導入<sup>15)</sup>されているが、腫瘍細胞の一貫性のない細胞収量に細胞病理学者は不満を感じている<sup>16)</sup>。その中でわれわれは、凍結保存に用いるクライオバイアル容器内に細胞を遠心分離にて回収し、ホルマリンを重層固定した後、容器を沈渣上部にて切断、容器ごと脱水・パラフィン浸透処理を施し、容器から外した沈渣塊を沈渣表層部水平断面 (horizontal cross section : HCS) にて

Table 1 Number of samples

Total 87 samples		
Male : 51 ; Female : 36		
Age : 48~93 years (Average 69.5)		
VSS sediment layer thickness, 1~10 mm (Average, 3.5 mm)		
Diagnosis	Number of samples (n = 87)	Antibody (clone)
Lung cancer (Adeno ca)	43	TTF1 (NCL-TTF-1)
Lung cancer (NEC)	7	CD56 (NCL-CD56-L-506)
Lung cancer (SqCC)	3	p40 (BC28)
Ovarian cancer	7	WT1 (6F-H2) PAX8 (BC12)
Malignant lymphoma	8	CD20 (L26) CD4 (NCL-L-CD4-368)
Breast cancer	6	GATA3 (L50-823)
Stomach cancer	3	Claudin4
Mesothelioma	2	Calretinin (DAK-Calret 1)
Pancreas cancer	2	Claudin4
Colon cancer	1	CDX-2 (DAK-CDX2)
Malignant melanoma	1	HMB45 (NCL-L-HMB45)
Prostate cancer	1	Claudin4
Esophageal cancer	1	p40 (BC28)
Cancer of unknown primary	2	Claudin4
Total	87	

Adeno ca : Adenocarcinoma, NEC : Neuroendocrine carcinoma, SqCC : Squamous cell carcinoma

包埋・薄切切片を得る CB 作製方法を考案<sup>3)</sup>し運用してきた。しかし HCS にて得られる標本では、初回薄切にて十分に腫瘍細胞 (tumor cells : TC) が検出されない検体が経験され、TC 検出の安定性にやや欠けていた。また近年では、中皮腫鑑別診断<sup>17,18)</sup>や肺悪性腫瘍、胃癌、大腸癌、卵巣癌もしくは悪性リンパ腫を疑う患者に対して、CB を用いた免疫組織化学や、肺癌診療などにおいて分子病理学的検査への応用が拡がり<sup>19,20)</sup>、評価に十分な TC 量とともに TC 分布や TC 含有率評価などが課題であるが、臨床検体を用いて得られた CB 標本内の TC 分布や TC 量について検討された報告は認められない。

今回われわれは、切断可能な試験管を用いた CB (以下、試験管法) の垂直断面 (vertical split section : VSS) 観察と HCS 観察において、1. TC 分布の評価、2. TC 量の比較を行ったので報告する。

## II. 対象と方法

2016 年 1 月から 2021 年 3 月までに提出された胸水細胞診材料検体のうち、試験管法にて作製された CB による有核細胞沈渣層の垂直断面にて、明瞭な TC が観察された 87 例 (男性 51 例, 女性 36 例, 平均年齢 69.5 歳 [48~93 歳]) を対象とした。VSS による細胞所見と免疫組織化学および臨床所見を併せた最終診断の内訳は、肺腺癌 43 例、肺

神経内分泌癌 7 例、肺扁平上皮癌 3 例、卵巣癌 7 例、悪性リンパ腫 8 例、乳癌 6 例、胃癌 3 例、中皮腫 2 例、膝癌 2 例、結腸癌 1 例、悪性黒色腫 1 例、前立腺癌 1 例、食道癌 1 例、原発不明癌 2 例であった (Table 1)。

### 1. CB 作製方法

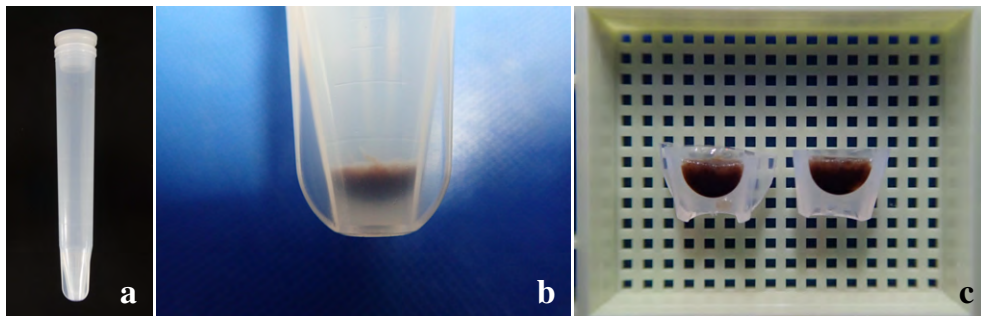
試験管法による CB 作製手順を示す (Table 2)。CB 作製には、塗抹検体作製後に残存する細胞沈渣の有核細胞層と赤血球層の一部をポリエチレン製試験管 (滅菌ポリスピッツ, 容器記号 ARR, SRL 社取り扱い) に回収した (Photo. 1a)。

- ①塗抹標本作製後の残存する細胞沈渣をそれぞれの容器にスポイトにて細胞沈渣を移し、再度遠心分離器にて 3000 rpm で 3 分間遠心分離を施行し、沈渣層厚は最大 10 mm を超えないように細胞沈渣塊を作製した。
- ②上清を排出後、細胞沈渣を舞い上げないよう試験管壁を伝わるように 10% 中性緩衝ホルマリン (neutral buffered formalin : NBF) を約 8 ml 静かに重層し、室温で 24 時間静置固定した (以下、重層固定法, Photo. 1b)。
- ③固定完了後に 10% NBF を排出し、試験管を細胞沈渣層直近上部より水平方向に替え刃メスにて切断し、さらに試験管に沈殿した細胞沈渣を垂直方向に試験管ごと 2 分割し (Photo. 1c)、包埋カセット内に入れたのちフタを閉め、他検体とのコンタミネーション防止策としてナイロンメッシュ袋へ入れ、密閉式自動固定包埋

**Table 2** Cell block preparation by the test tube method

Procedure	Operation
1	Residual cell sample after centrifugation at 3000 rpm for 3 min.
2	Decantation of the supernatant.
3	Cell sediment of a volume of 100~1000 $\mu$ l in a polyethylene test tube.
4	After centrifugation at 3000 rpm for 3 min.
5	Cell sediment fixed in a 10% NBF multi-layer for 24 hours.
6	Decantation of 10% NBF.
7	Test tube cut off at the upper side of the centrifuged cell sediment.
8	Vertical split of the centrifuged cell sediment.
9	Paraffin embedding of the cell block in the cut test tube.
10	Embedding of the vertical split section preparation.

NBF : Neutral Buffered Formalin

**Photo. 1** The photo shows 100- to 1000- $\mu$ l cell sediments in polyethylene test tubes (a). Macroscopic image after 10% Neutral buffered formalin fixation of the cell sediment layer prepared by the test tube method (b). Vertical split of the centrifuged cell sediment (VSS) (c).

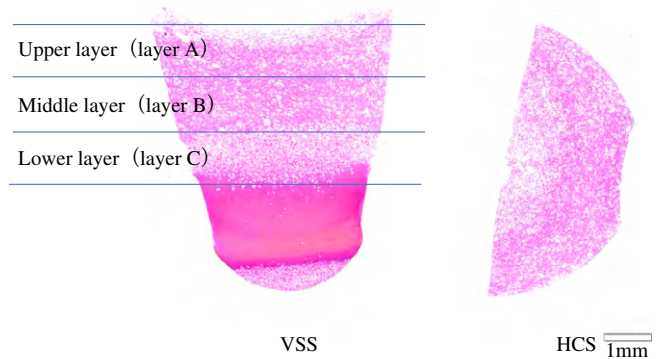
装置 (ティシュー・テック® VIP™ 6, サクラファイン テックジャパン)にて脱水・パラフィン浸透を行った。

④パラフィン浸透完了後, 垂直方向に2分割した細胞沈渣塊のみをピンセットにて試験管から外し, 細胞沈渣塊のVSSを薄切面として包埋し観察した。

⑤診断完了後, 垂直方向に2分割した細胞沈渣塊の片方を, 有核細胞層の最表層が薄切面になるよう90度回転させた面をHCSとし, VSSと並べて再包埋し検討に用いた (Photo. 2)。

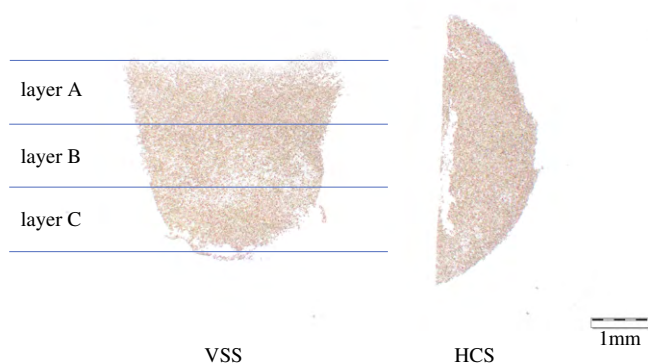
## 2. TCの観察法

試験管法にて得られたVSSの沈渣層厚は1~10mmで平均3.5mmであった。3 $\mu$ m切片厚にて近接切片作製後, ヘマトキシリン・エオジン染色やPapanicolaou染色による形態観察と, 臓器特異性の高いマーカー (Table 1)を用いた免疫組織化学による光学顕微鏡観察にてTC量とTC分布を評価した。なお, 免疫組織化学には, 自動免疫染色装置 (BOND-III, Leica)を用いて, 組織標本と同一条件下にて免疫染色を施行し, 光学顕微鏡下にて観察した。TC分布については, 得られた有核細胞沈渣層のVSSにて, 液状物と細胞層境界部から赤血球層直上層までを, 上層 (A層),

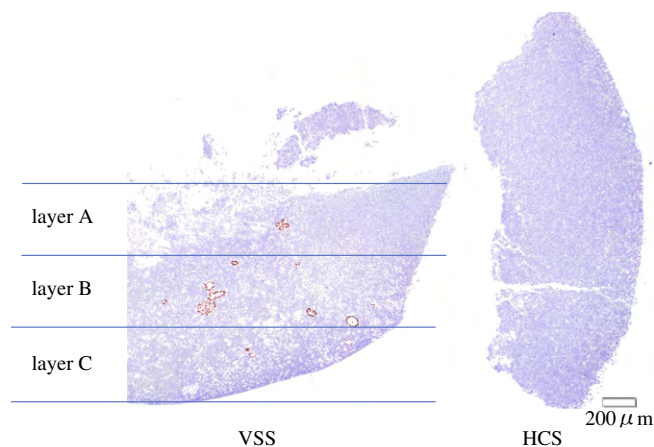
**Photo. 2** Vertical split section (VSS) and horizontal cross section (HCS) of the cell sediment layer. VSS was divided into three layers for the evaluation : upper (A), middle (B), and lower (C) layer. The HCS preparation obtained by re-embedding became a crescent-shaped section. Hematoxylin-eosin staining (Bar : 1mm).

中層 (B層), 下層 (C層) の3層に分け (Photo. 2), 対物レンズ40倍を用いた任意の5視野に出現するTC数を, 光学顕微鏡下あるいは解析ソフトウェア (Pathoscope, 三





**Photo. 3** Immunohistochemistry for TTF1 in a specimen obtained from a patient of lung adenocarcinoma, which was classified as a case of TC-H on both examination of the VSS (layers A, B, C) and HCS preparations of the cell block obtained by the test tube method (Bar : 1 mm).



**Photo. 4** Immunohistochemistry for GATA3 in a specimen obtained from a breast cancer patient. This is a representative sample of uneven distribution of TC. Many TC is found in the layer B of the VSS preparation, while no TC is found in the HCS preparation (Bar : 200  $\mu$ m).

谷商事) を用いて計測し, TC 量については各層に出現する 5 視野の合計 TC 100 個以上を TC-H (tumor cell-high) 群, 100 個未満を TC-L (tumor cell-low) 群の 2 群に分けて評価した.

#### 1) VSS と HCS に出現する TC 量の比較評価

VSS の 3 層 (A 層, B 層, C 層) と HCS に出現する TC 量について, 0 個, 1~99 個, 100~199 個, 200~299 個, 300~399 個, 400~499 個, 500~999 個, 1000 個以上の 8 段階に分類して評価した. また HCS・TC-L 群において VSS 3 層との TC 量について比較した.

#### 2) VSS と HCS の TC 分布評価方法

TC の出現層分布を A~C 層と, A・B 層, A・C 層, B・C 層, A 層のみ, B 層のみ, C 層のみの 7 分類し, A~C の全層出現以外の検体を TC の偏り分布検体 (uneven distribution sample of TC : UDS-TC) として評価した.

本研究は当院倫理委員会の承認を受けて実施した (承認番号 REC-213).

### III. 結 果

ヘマトキシリン・エオジン染色や Papanicolaou 染色とともに臓器特異性の高いマーカー (Table 1) を用いた免疫組織化学の染色性は, Claudin 4 や CD56 など抗原検索においては, 各層にて細胞膜染色性は良好で TC の認識評価は容易であった. また TTF1 や WT1 などの抗原検索においては, 沈渣層厚が 5 mm 未満の場合は TC の核内染色性は良好で, 原発巣や組織型推定に問題なく TC 量や TC 分布評価が可能であった (Photo. 3, 4). しかし沈渣層厚が 5 mm

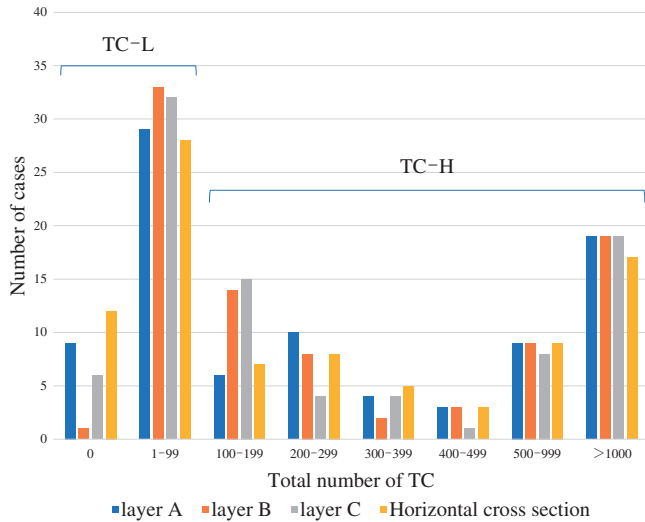
を超える検体では, 核内抗原の染色性に減弱傾向が認められたが, TC の認識評価には影響はなかった.

#### 1. VSS と HCS に出現する TC 量の比較

VSS 3 層 (A 層, B 層, C 層) と HCS に出現した合計 TC 量の検体数について, TC-H は, A 層 49 検体 (56.3%), B 層 53 検体 (60.9%), C 層 49 検体 (56.3%), HCS は 47 検体 (54.0%) であった. また TC の出現が認められなかった (TC 0 個) 検体は, A 層 9 検体 (10.3%), B 層 1 検体 (1.1%), C 層 6 検体 (6.9%), HCS は 12 検体 (13.8%) であった. 1~99 個は A 層 29 検体 (33.3%), B 層 33 検体 (37.9%), C 層 32 検体 (36.8%), HCS 28 検体 (32.2%) であり, 合わせて TC-L は A 層 38 検体 (43.7%), B 層 34 検体 (39.1%), C 層 38 検体 (43.7%), HCS は 40 検体 (46.0%) であった (Fig. 1). HCS・TC-L の 40 検体について, 対応する VSS 3 層との 4 群における TC 細胞量の比較において, Kruskal-Wallis test では TC 量に差が認められ ( $p < 0.05$ , Fig. 2), VSS・B 層と HCS の 1 項目のみに 4 群の母比率に有意差が認められた. また多重比較 (Steel-Dwass 法) でも VSS・B 層と HCS で TC 量に差が認められた ( $p < 0.05$ ).

#### 2. VSS と HCS の TC 分布評価

VSS・TC-H 群は 57 検体 (65.5%), VSS・TC-L 群が 30 検体 (34.5%) であった. VSS・TC-H 群で VSS 全層出現は 42 検体 (48.3%) で, 肺腺癌 21 検体中 19 検体 (Photo. 3), 悪性リンパ腫 6 検体中 6 検体, 卵巣癌 6 検体中 6 検体, 胃癌 3 検体中 3 検体などであった. VSS・TC-H 群で UDS-TC 群は 15 検体 (17.2%) でみられ, その内訳は A・B 層 5 検体 (6.0%), B・C 層 5 検体 (6.0%, Photo. 4), A 層のみ 2 検体 (2.3%), B 層のみ 1 検体 (1.1%) C 層のみ 2 検体



**Fig. 1** Total number of TC in the three layers (A, B, C) of the vertical split section (VSS) preparations and in the horizontal cross section (HCS) preparations obtained by the test tube method.

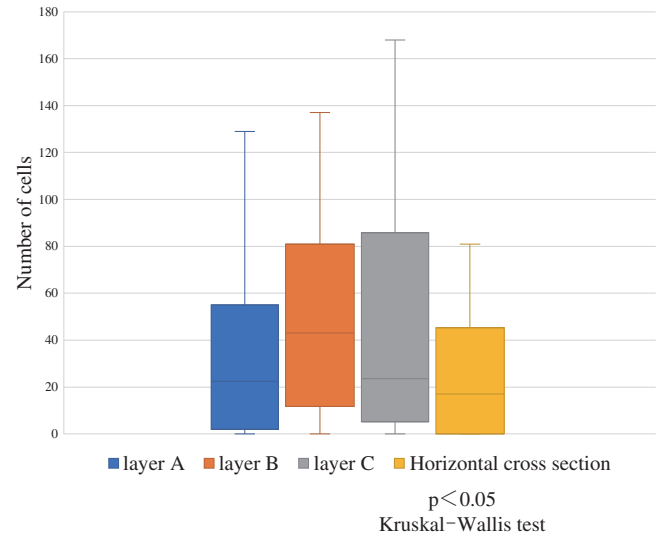
Five fields of view were observed under the 40× objective lens, and the total number of TC was counted and classified into 8 stages.

TC-H : More than 100 layers of TC ; TC-L : Less than 100 TC

(2.3%) に偏りがみられた。一方で HCS・TC-H 群は 47 検体 (54.0%), HCS・TC-L 群は 40 検体 (46.0%) であった。HCS・TC-H 群で UDS-TC 群は 6 検体 (6.9%) であり、その内訳は A・B 層 4 検体 (4.6%), B・C 層 1 検体 (1.1%), A 層のみ 1 検体 (1.1%) であった。また HCS・TC-L 群で UDS-TC 群は 9 検体 (10.3%) にみられ、その内訳は A・B 層 1 検体 (1.1%), B・C 層が 4 検体 (4.6%), A 層のみ 1 検体 (1.1%), B 層のみ 1 検体 (1.1%), C 層のみ 2 検体 (2.3%) で偏りがみられた (Table 3)。

#### IV. 考 察

従来の遠沈管法<sup>1)</sup>による CB 作製法は、固定パラフィン浸透までを容器内で行う手法であるが、容器内から細胞塊を取り出すための手技が煩雑であった。われわれはこれまでに遠心分離によって得られた細胞を容器内に細胞沈渣として回収し、10%NBFの重層固定にて細胞塊を固化するCB作製法として、クライオバイアル法<sup>3)</sup>や試験管法<sup>4)</sup>、およびサンプルチップ法<sup>5,6)</sup>のCB作製法を考案してきた。これらの手法は比重分別遠沈法<sup>19)</sup>の原理を応用して、上清や赤血球と有核細胞を効率よく層分離する方法を適用したもので、容器の切断が可能であるため、パラフィン包埋時に試験管内より沈渣物を容易に取り出せることで作業性は改



**Fig. 2** Comparison of the number of TC in layers A, B, C of the VSS preparations vs. the HCS preparations in 40 TC-L samples.

善した。しかしクライオバイアル法では、用いる容器が硬く沈渣上部で容器を切断するのみで、回収した有核細胞層をHCSの1面にて標本作製を行っていたため、TCが十分に得られない検体や、深切り再薄切後の標本にてTCが検出される検体、あるいは深切り再薄切にてTCが減量される検体など、TC検出が不安定であった。これらの問題点を改善するために考案した試験管法は、容器がポリエチレン製のため切断が容易となり、細胞沈渣層のVSSによる観察が可能となったが、TC量やTC分布について詳細に検討した報告はなかった。さらに組織切片を用いる分子病理学的検索において、安定した結果を得るための細胞量の目安としては2000個以上が推奨とされており<sup>20)</sup>、20枚の近接するパラフィン切片を作製することを前提とした場合、1切片あたりのTC数は100個をひとつの目安と考え、今回の検討では対物40倍にて任意の5視野のTC数をカウントし、合計100個以上をTC-H群とし、100個未満をTC-L群とした2群で評価を行った。その結果VSS-A層やHCSにおいてTCが認められない検体がみられ、HCS・TC-L群において腫瘍細胞の偏り(UDS-TC)がみられた検体は、VSS-B層およびC層にその傾向が認められた。これらの臨床検体では、組織球やリンパ球、赤血球に混じてTCが出現し、細胞や集塊の大きさ、TC量によってTC分布も症例によってさまざまであるため、UDS-TCが生じたものと考えられた。以上の結果より、クライオバイアル法におけるHCS観察のTC検出の不安定さは、細胞沈渣層におけるUDS-TCが一つの要因であると推察された。したがって遠心分離によって得られる有核細胞層を用いる試験管法の観

**Table 3** Comparison of the tumor cell distribution in the HCS and VSS preparation by diagnosis

Diagnosis	HCS · TC assessment	Number of samples	VSS TC-H 57 (65.5%)					VSS TC-L			
			A and C layers 42 (48.3%)	A and B layers 5 (6.0%)	A and C layers 0 (0.0%)	B and C layers 5 (6.0%)	A layer only 2 (2.3%)	B layer only 1 (1.1%)	C layer only 2 (2.3%)	A, B, and C layers 30 (34.5%)	
Lung cancer (Adeno ca)	TC-H	21	19	2	0	0	0	0	0	0	0
	TC-L	22	1	0	0	3	1	1	1	1	15
Lung cancer (NEC)	TC-H	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0
	TC-L	5	0	0	0	0	0	0	0	0	5
Lung cancer (SqCC)	TC-H	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	TC-L	3	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Ovarian cancer	TC-H	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0
	TC-L	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Malignant lymphoma	TC-H	6	6	0	0	0	0	0	0	0	0
	TC-L	2	0	1	0	0	0	0	0	0	1
Breast cancer	TC-H	3	1	1	0	1	0	0	0	0	0
	TC-L	3	0	0	0	0	0	0	0	1	2
Stomach cancer	TC-H	3	3	0	0	0	0	0	0	0	0
	TC-L	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Mesothelioma	TC-H	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	TC-L	2	0	0	0	1	0	0	0	0	1
Pancreas cancer	TC-H	2	1	0	0	0	0	1	0	0	0
	TC-L	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Colon cancer	TC-H	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	TC-L	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Malignant melanoma	TC-H	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0
	TC-L	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Prostate cancer	TC-H	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	TC-L	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Esophageal cancer	TC-H	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	TC-L	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Cancer of unknown primary	TC-H	2	2	0	0	0	0	0	0	0	0
	TC-L	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	TC-H	47 (54.0%)	41	4	0	1	1	1	0	0	0
	TC-L	40 (46.0%)	1	1	0	4	1	1	1	2	30

Adeno ca : Adenocarcinoma, NEC : Neuroendocrine carcinoma, SqCC : Squamous cell carcinoma, HCS : Horizontal cross section, VSS : Vertical split section, TC-H : Tumor cell High, TC-L : Tumor cell Low

察にはVSSが有用であり、細胞塊を垂直方向に2分することにより観察可能な面積も増加し、組織学的検索と同様の条件下で施行する免疫組織化学による補助的検査を加えてUDS-TCの認識を容易にさせ、TC層をターゲットにしたダイセクションを行うことによるTC含有率向上は、分子病理学的検査の精度向上においても貢献するものと考えられた。今後はさらに、プレアナリシス段階の影響が細胞形態やTC分布、分子病理学的検索などに与える影響についても検証を加え、CB作製法の精度向上に努めたいと考える。

## V. 結 語

CB作製法は施設間に多様性があり、得られた標本においてTC分布やTC量の評価方法の確立など標準化は必須の課題である。遠心分離によって得られた有核細胞を用いる試験管法において、VSS観察はUDSのTC分布やTC量の評価に有用であり、CB内のTC含有率評価への応用にも期待できるものと考ええる。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

## Abstract

**Objective** : In this study, we analyzed the distribution and number of tumor cells (TC) in different sections of the cell sediment prepared by the test tube method (vertical split section (VSS) vs. horizontal cross section (HCS)).

**Study Design** : We prepared nucleated cell sediment layers (VSS and HCS) by the test tube method from 87 pleural fluid samples. We classified the VSS into three layers (A, B, and C) to evaluate the distribution of TC, and counted the TC in the HCS and each layer of the VSS. Based on the findings, we classified the samples into two groups : TC-high (TC-H) and TC-low (TC-L).

**Results** : The 87 samples were classified into 57 TC-H cases and 30 TC-L cases based on examination of the VSS, and into 47 TC-H cases and 40 TC-L cases based on examination of the HCS. In the 57 VSS/TC-H cases, we found uneven distribution of the TC in the three layers in 15 samples. Interestingly, in a proportion of HCS/TC-L cases (9 samples), TC was found only on examination of the VSS, but not on examination of the HCS.

**Conclusion** : Our results showed that examination of VSS specimens prepared by the test tube method might be more useful for evaluating the amount and distribution of TC in a cell block sample.

## 文 献

- 1) 福高範子, 朝隈春子. セルブロック (cell block) 法. 検と技 1975 ; 3 : 49-54.
- 2) 坂東美奈子, 広川満良. コロジオンバッグを用いたセルブ

- ロック作製法. 臨検 1994 ; 38 : 1335-1338.
- 3) 濱川真治, 柏崎好美, 櫻井 勉, 小坂美絵, 近藤洋一, 倉品賢治・ほか. クライオバイアルを用いた簡易セルブロック作製法. 病理技術 2006 ; 69 : 18-19.
- 4) 濱川真治, 清水誠一郎. 体腔液の臨床検査 体腔液の細胞診・病理検査. 臨検 2016 ; 60 : 504-511.
- 5) 西原和代, 松井美智代, 下山玲子, 佐々木志保, 藤中浩樹, 島津宏樹・ほか. ポリエチレン製使い捨てピペットと袋オブラートを利用した簡単なセルブロック作製法 (ピペット・オブラート法). 日臨細胞会誌 2012 ; 51 : 329-332.
- 6) 兵頭直樹, 則松良明, 大崎博之, 森田 渚, 高石裕子, 木下幸正・ほか. 新しいセルブロック作製法 (パラフィン・寒天サンドイッチ法) の考案と比較検討. 医学検査 2015 ; 64 : 600-604.
- 7) 川嶋浩彦, 田丸盛夫, 野尻順子. 寒天を用いたセルブロック法. 病理技術 1983 ; 27 : 24-26.
- 8) 三浦弘守, 森谷卓也, 一迫 玲, 望月静枝, 鍛冶光司, 高崎健司・ほか. 血液凝固系因子を用いたセルブロック作製 (フィブリノクロット法) に関する検討. 日臨細胞会誌 2001 ; 40 : 476.
- 9) 佐野順司, 吉本尚子, 溝口良順, 齊藤みち子. アルギン酸ナトリウムを用いたセルブロック法有用性についての検討. 日臨細胞会誌 2005 ; 44 : 291-297.
- 10) 神谷 誠, 竹崎梯二, 富澤雄一, 岩佐和彦, 中里洋一. グルコマンナンを用いたセルブロック作製法. 病理と臨 2006 ; 24 : 871-875.
- 11) 伊藤 仁, 小山田裕行, 加戸伸明, 芹澤昭彦, 宮嶋葉子. セルブロック作製法と特殊染色 (胸腹水). 病理と臨 2010 ; 28 : 1136-1140.
- 12) 加戸伸明, 伊藤 仁. 細胞転写法・セルブロック法の実際とその応用. Med Technol 2013 ; 41 : 785-790.
- 13) 三宅康之. 技術講座 セルブロック作製法. Med Technol 2004 ; 32 : 187-195.
- 14) 坂牧久仁子, 川井健司, 河村淳平, 島方崇明, 林友理恵, 篠友希・ほか. ティッシュペーパーを使用した迅速・簡便な集細胞法 (セルブロック法) とその応用に関する基礎的研究. 日臨細胞会誌 2020 ; 59 : 83-91.
- 15) Krogerus, L., Kholová, I. Cell block in cytological diagnostics : Review of preparatory techniques. Acta Cytol 2018 ; 62 : 237-243.
- 16) Nambrirajan, A., Jain, D. Cell blocks in cytopathology : An update. Cytopathology 2018 ; 29 : 505-524.
- 17) 河原邦光. 悪性中皮腫の細胞像—中皮腫細胞診評価ワーキンググループの報告をふまえて. 日臨細胞会誌 2018 ; 57 : 101-108.
- 18) Hiroshima, K., Wu, D., Hamakawa, S., Tsuruoka, S., Ozaki, D., Orikasa, H., et al. HEG1, BAP1, and MTAP are useful in cytologic diagnosis of malignant mesothelioma with effusion. Diagn Cytopathology 2021 ; 49 : 622-632.
- 19) 山田 喬. 細胞採取と処置. 細胞病理診断学. 東京 : 文光堂 ; 1995. 22-23.
- 20) 一般社団法人日本病理学会, 編. 第2部ホルマリン固定パラフィン包埋組織・細胞検体の適切な取り扱い. ゲノム研究用・診療用病理組織検体取り扱い規定. 東京 : 羊土社 ; 2019. 129-155.



原 著

## LBC 標本における LEGH の新しいスクリーニング法

—AB (pH2.5) 染色/D-PAS 反応の有用性—

石井 恵子<sup>1)</sup> 宮坂 真木<sup>1)</sup> 浦野 豊明<sup>1)</sup> 上條 朋美<sup>2)</sup>横山 彩子<sup>2)</sup> 北村 孝子<sup>2)</sup> 中嶋 純美<sup>2)</sup>岡谷市民病院病理診断科<sup>1)</sup>, 松本市医師会医療センター検査部病理<sup>2)</sup>

目的：子宮頸部および内膜 liquid-based cytology 標本 (LBC) において粘液の色調異常を認めた症例で lobular endocervical glandular hyperplasia (LEGH) を確認する方法を検討した。

方法：子宮頸部・内膜 LBC で, LEGH 疑いおよび two-color pattern あるいは黄色粘液を認めた 20 例に AB (pH2.5) 染色/D-PAS 反応 (AB/PAS) を追加し, LEGH のスクリーニングが可能か検討した。胃型粘液の確認には HIK1083 標識ラテックス凝集反応 (HIK ラ反) を用いた。

成績：20 例中 3 例は頸部・内膜の両方, 8 例は内膜のみに黄色粘液細胞が認められ, 全例で AB/PAS にて PAS のみに反応する中性粘液細胞が確認された。18 例で HIK ラ反陽性であった。

結論：LBC は背景粘液が消失し, 細胞質粘液は組織診と同様, その細胞自体の粘液の色を反映するため, 背景粘液の重なりによりスメアでは使用できなかった AB/PAS が可能となった。これにより胃型の中性ムチンの同定が可能となり, LEGH のスクリーニングに寄与することが証明された。

**Key words** : Uterine cervix and endometrium, Liquid-based cytology, Lobular endocervical glandular hyperplasia, Two-color pattern, Alcian blue (pH2.5)/D-periodic acid-Schiff

## I. はじめに

子宮頸部の分葉状頸管腺過形成 (lobular endocervical glandular hyperplasia : LEGH)/胃上皮化生 (pyloric gland

metaplasia : PGM) は, 異型を欠くが中性ムチンを含むためパパニコロウで粘液が黄色を呈す。一方既存の頸管腺はスルフォムチン主体の酸性ムチンであるためピンク色で, 両者は鑑別可能である<sup>1-3)</sup>。

以前, 子宮頸部・内膜スメア標本にて黄色粘液あるいは黄色粘液細胞が認められた 54 例の臨床病理学的解析<sup>4)</sup>を報告したときの課題解決を含め, 今回は liquid-based cytology 標本 (LBC) で黄色粘液を認めた症例にて LEGH を確実にスクリーニングする方法を検討した。

## II. 方 法

## 1. 胃型細胞のスクリーニング

2015 年から 2021 年までの 7 年間に松本市医師会医療センター病理および岡谷市民病院病理に提出された子宮頸部・内膜 LBC (BD Surepath™法) で, LEGH 疑いおよびパパニコロウにて two-color pattern (TCP) あるいは黄色粘

Novel method for the screening of lobular endocervical glandular hyperplasia (LEGH) in LBC—Usefulness of AB (pH 2.5) staining/D-PAS reaction—

Keiko ISHII<sup>1)</sup>, M. D., Maki MIYASAKA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Toyoaki URANO<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Tomomi KAMIJO<sup>2)</sup>, C. T., J. S. C., Ayako YOKOYAMA<sup>2)</sup>, C. T., J. S. C., Takako KITAMURA<sup>2)</sup>, C. T., I. A. C., Yoshimi NAKAJIMA<sup>2)</sup>, C. T., I. A. C.

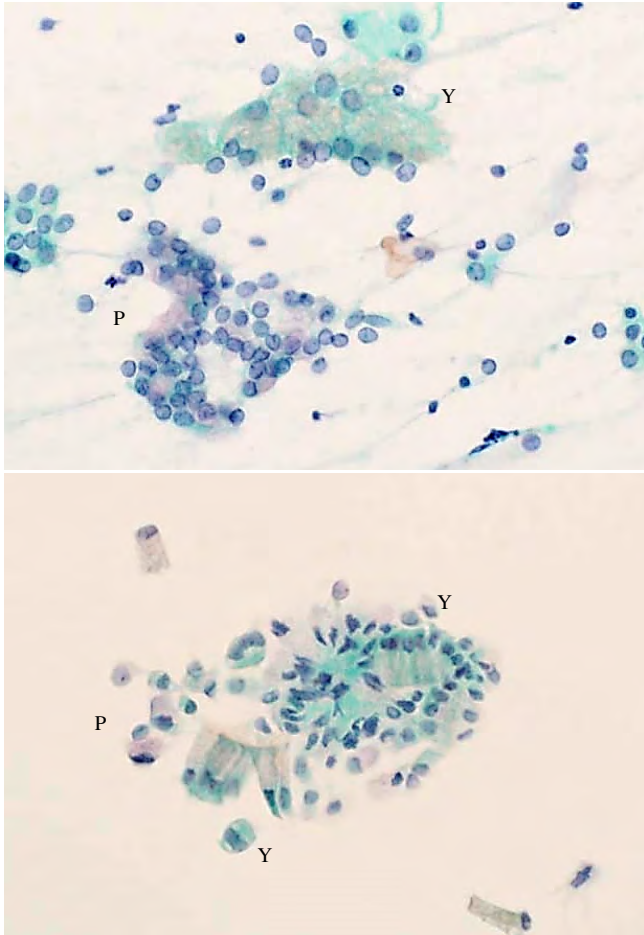
<sup>1)</sup>Division of Diagnostic Pathology, Okaya City Hospital

<sup>2)</sup>Division of Pathology, Matsumoto Medical Association Clinical Laboratory Center

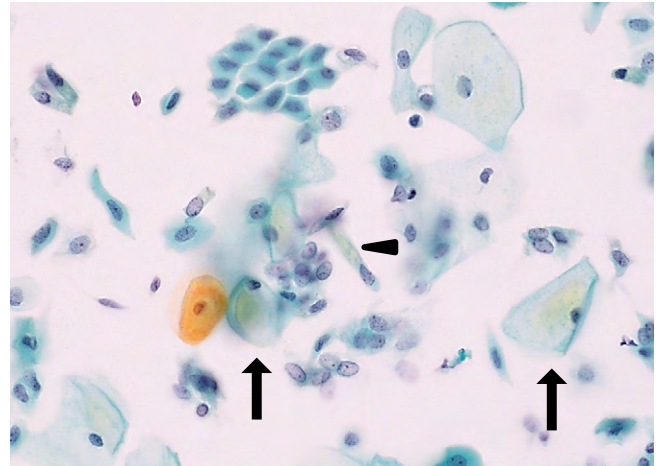
論文別刷請求先 〒394-8512 長野県岡谷市本町4の11の33 岡谷市民病院病理診断科 石井恵子

令和3年10月27日受付

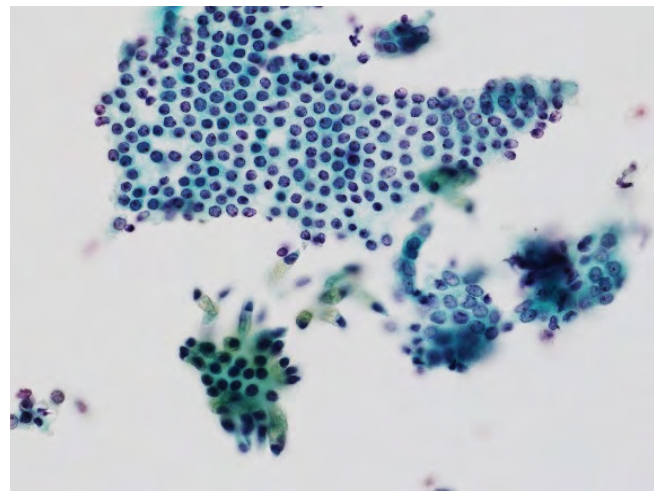
令和4年3月9日受理



**Fig. 1** Cytological finding of TCP on cervical LBC. A TCP of pinkish mucin (P) and yellowish mucin (Y) is visible (Pap. staining,  $\times 40$ ).



**Fig. 2** Cytological finding of a yellowish mucous cell (arrow head), which is the same color as that of glycogen-rich navicular cells (arrows) on cervical LBC (Pap. staining,  $\times 40$ ).



**Fig. 3** Cytological finding of yellowish mucous cell clusters on endometrial LBC (Pap. staining,  $\times 40$ ).

液を認めた 20 例につき、alcian blue (pH2.5) 染色/ジアスターゼ消化 (D)-periodic acid-Schiff 反応 (AB/PAS) を追加して、PAS のみに反応性を示す中性粘液細胞の同定を行った。

## 2. 胃型粘液の確認

LBC 液を用いた HIK1083 標識ラテックス凝集反応 (HIK ラ反, 関東化学)<sup>5)</sup>にて胃型粘液の確認を行った。

## III. 結 果

### 1. 黄色粘液細胞出現例の検体種別と臨床情報

7 年間で TCP (Fig. 1) や黄色粘液 (Fig. 2) に着目しスクリーニングできた症例は 20 例 (平均年齢  $\pm$  標準偏差 (範囲):  $55.4 \pm 11.6$  (40~82) 歳) で、9 例は頸部に、3 例は頸部・内膜の両方、8 例は内膜 (Fig. 3) のみに黄色粘液細胞が認められた。

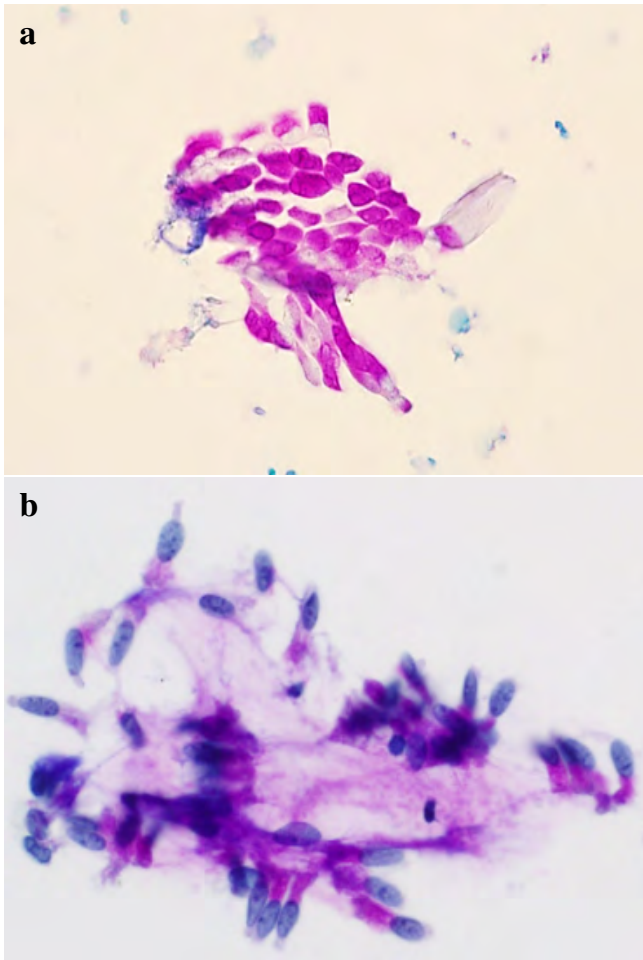
依頼書による初診時の臨床情報は、頸部多発嚢胞による

LEGH 疑い 3 例、不正出血 2 例、健診による受診で自・他覚症状なし 15 例であった。

### 2. AB/PAS 染色と HIK ラ反の結果

20 例全例で PAS のみに反応性を示す中性粘液細胞が確認された (Fig. 4)。HIK ラ反陽性となった症例は 18 例であった。

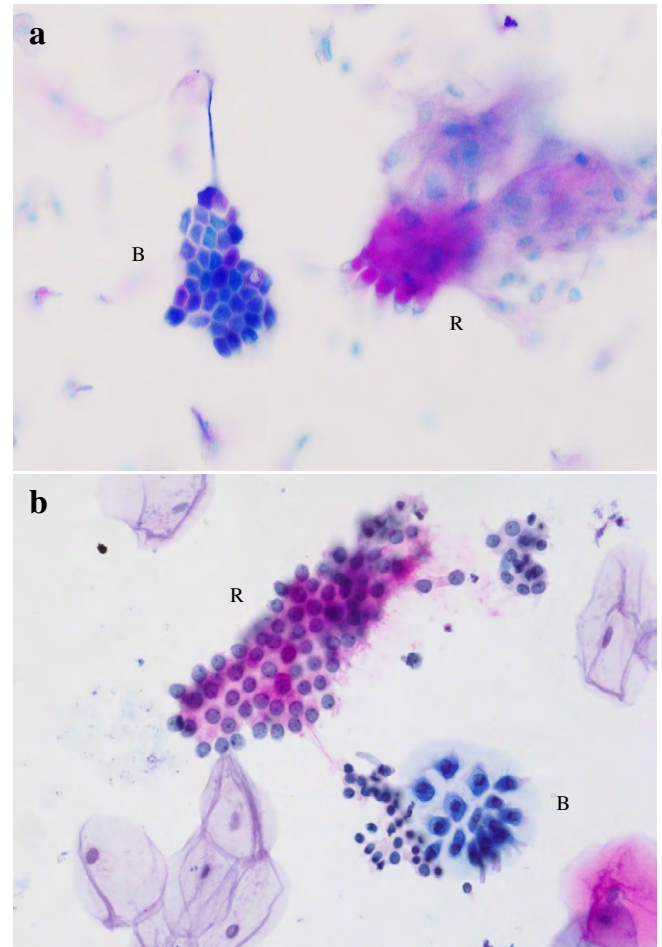
なお、AB/PAS<sup>6)</sup>は粘液同定を目的に行う場合はジアスターゼ消化後に染色することが定石で、ジアスターゼ消化により特に頸部検体ではグリコーゲン豊富な扁平上皮の PAS 染色性を軽減でき、さらに核染を省略することで粘液が際立つ (Fig. 5) ことがわかった。



**Fig. 4** Cytological findings of AB/PAS staining ( $\times 60$ ). Neutral mucin is stained red on both cervical (a : without nuclear staining) and endometrial (b : with nuclear staining) LBC.

#### IV. 考 察

子宮頸部の LEGH/PGM は良性変化であるが<sup>2,7,8)</sup>, 最小偏倚腺癌 (minimal deviation adenocarcinoma : MDA) を含む胃型粘液性癌の前駆病変になりうる<sup>9)</sup> という点で, 見落としてはならない病変・変化として重要である. われわれはこれらが組織化学的には胃粘膜を模倣しており<sup>10,11)</sup>, 異型を欠く LEGH/PGM は中性ムチンを発現しているがゆえにパパニコロウでその粘液が黄色を呈することを報告<sup>3)</sup>して以来, 酸性ムチンを発現している既存の頸管腺粘液との色調の違いに注目し, LEGH/PGM のスクリーニングを行ってきた. しかし従来法のスミアの場合は背景粘液が絡まったり, 出血や塗抹が厚い部分はライトグリーンの色素が入らずオレンジ調となったりと, 色の判別には乗り越えるべき種々の障壁があり, 胃型粘液を反映する黄色粘液との鑑別が困難な場合があった<sup>4)</sup>. さらに, 各施設における



**Fig. 5** Cytological findings of TCP in cervical LBC. A TCP of PAS-positive red mucin (R) and AB/PAS-positive blue mucin (B) is visible (AB/PAS staining,  $\times 40$ ). Omission of nuclear staining (a) emphasizes the color of the cytoplasmic mucin as compared to use of nuclear staining (b).

染色性の違いにより粘液が同一の色調とならないため, 同一標本上で酸性であるがゆえにピンク色に染まる頸管腺粘液と明らかに色調が異なる粘液かに注目し, それを TCP と名付けスクリーニングを行ってきた.

ところが, LBC では背景粘液が消失し粘液細胞の色は組織と同様にその細胞自体の色を反映するため, 黄色粘液の同定が即 LEGH/PGM の診断に繋がる. 背景にグリコーゲン豊富な舟状細胞が出現している場合はその細胞質の色を参考に (Fig. 2) 黄色粘液細胞の同定が可能であるが, 細胞質粘液の色はスミアに比べ淡くなりパパニコロウのみでは同定困難な場合も少なくない. そこでどこの施設でも実施可能であるがスミアでは使えなかった AB/PAS を併用することで, PAS のみに反応性を示す中性粘液細胞が確認され, HIK ラ反による胃型粘液の確認なしでも容易に中性の胃型細胞をスクリーニングできることが証明された. さらに



に AB/PAS では酸性ムチンは青く、一方、中性ムチンは赤く染まり、パパニコロウのみでは判別が困難であった TCP が一目瞭然となった。実際、今回臨床的に多発嚢胞の存在により LEGH の可能性が疑われた 3 例中 2 例は、パパニコロウのみでは胃型かの判定が困難であった。なお、HIK ラ反陰性であった 2 例は HIK と反応しない表層型胃粘液細胞が出現していたと推測される。

LEGH/PGM は子宮頸部の内膜寄り（内子宮口付近）や深部に存在することが多いため、むしろ内膜で黄色細胞が検出されることがあり、今回の検討では半数以上が内膜検体で同定されており、8 例は内膜のみに出現していた。さらに今回スクリーニングできた症例 20 例中 15 例は自他覚症状なしの健診例で、臨床的に多発嚢胞の存在より LEGH の可能性を疑っていた症例は 3 例のみであったことにも注目していただきたい。

## V. 結 語

臨床的に LEGH が疑われる症例はもちろん、子宮頸部・内膜 LBC にて TCP や黄色粘液細胞がみられた場合は AB/PAS（ジアスターゼ消化、核染なし）を併用することで中性の胃型粘液を容易に同定できることが証明された。病理側としては健診検体でも内膜検体でも黄色粘液細胞を注意深くスクリーニングすることが重要で、黄色粘液細胞を認めた場合は異型がなくとも前癌病変と考え、ベセスダ判定で AGC (atypical glandular cells) として LEGH/PGM の存在を伝えることが望ましい。臨床側には頸管部の多発嚢胞や水様性帯下など<sup>9,12)</sup>LEGH/PGM を疑う場合は臨床情報の提供に加え、頸部のみでなく内膜からの検体採取を積極的に行うことが望まれる。

著者らは開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第 35 回関東臨床細胞学会学術集会（2021 年、Web）において発表した。

## Abstract

**Objective** : We investigated a novel screening method for lobular endocervical glandular hyperplasia (LEGH) in patients with abnormal mucin color, as identified by cervical and endometrial liquid-based cytology (LBC).

**Study Design** : We examined the feasibility of LEGH screening by adding alcian blue (pH2.5)/D-periodic acid-Schiff stain (AB/PAS) to LBC in 20 cases of cervical and/or endometrial cytology with the two-color pattern or yellowish mucin. The HIK1083-labeled latex agglutination test (HIK test) was used to confirm gastric mucin.

**Results** : In 3 of the 20 cases, yellowish mucous cells were observed in both cervical and endometrial LBC ; in 8 cases, these cells were only found in endometrial LBC. In all 20 cases, AB/PAS confirmed neutral mucous cells that showed a reaction only to PAS. The HIK test was positive in 18 cases.

**Conclusion** : Background mucin disappears in LBC, and cytoplasmic mucin reflects the color of the cell's mucous itself, similar to the case in histology, thereby enabling the use of AB/PAS, which can otherwise not be used with smears due to overlap with the background mucins. This makes it possible to identify gastric-type neutral mucins in LBC and contributes to screening for LEGH.

## 文 献

- 1) 石井恵子. 子宮頸部腺癌の診断と治療—扁平上皮癌とどう異なるのか? (病理診断) 子宮頸部悪性腺腫の新しい見方 その解釈とスクリーニング法, および診断の進め方. 産と婦 2000 ; 69 : 1161-1166.
- 2) Ishii, K., Ota, H., Katsuyama, T. Lobular endocervical 41 glandular hyperplasia represents pyloric gland metaplasia? Am J Surg Pathol 2000 ; 24 : 325.
- 3) Ishii, K., Katsuyama, T., Ota, H., et al. Cytologic and cytochemical features of adenoma malignum of the uterine cervix. Cancer-Cytopathology 1999 ; 87 : 245-253.
- 4) 石井恵子, 浅香志穂, 堀川美栄子・ほか. 子宮頸部・内膜スメア two-color pattern の解析. 日臨細胞会誌 2017 ; 56 : 85-91.
- 5) Ishii, K., Kumagai, T., Kurihara, M., et al. New screening method for adenoma malignum : latex agglutination test with a new monoclonal antibody, HIK1083. Clin Chim Acta 2001 ; 312 : 231-233.
- 6) 羽山正義, 百瀬正信, 石井恵子. アルシアン青 pH2.5-PAS 重染色法. 検と技 2001 ; 29 : 704-707.
- 7) Nucci, M. R., Clement, P. B., Young, R. H. Lobular endocervical glandular hyperplasia, not otherwise specified : a clinicopathologic analysis of thirteen cases of a distinctive pseudoneoplastic lesion and comparison with fourteen cases of adenoma malignum. Am J Surg Pathol 1999 ; 23 : 886-891.
- 8) Mikami, Y., Hata, S., Melamed, J., et al. Lobular endocervical glandular hyperplasia is a metaplastic process with a pyloric gland phenotype. Histopathology 2001 ; 39 : 364-372.
- 9) 石井恵子, 塩沢丹里. 子宮頸部 LEGH と妊孕能保存. 産婦の実際 2009 ; 58 : 343-350.
- 10) Ishii, K., Hosaka, N., Toki, T., et al. A new view of so-called adenoma malignum of the Uterine Cervix. Virchows Arch 1998 ; 432 : 315-322.
- 11) Ishii, K., Hidaka, E., Katsuyama, T., et al. Ultrastructural features of adenoma malignum of the uterine cervix—Demonstration of gastric phenotype—. Ultrastruct Pathol 1999 ; 23 : 375-381.
- 12) Mikami, Y., Hata, S., Fujiwara, K., et al. Florid endocervical glandular hyperplasia with intestinal and pyloric gland metaplasia : worrisome benign mimic of "adenoma malignum". Gynecol Oncol 1999 ; 74 : 504-511.



## 症 例

## 散発性甲状腺篩型乳頭癌の 1 例

内田 浩紀<sup>1)</sup> 花見 恭太<sup>1)</sup> 安達 純世<sup>1)</sup> 石田 康生<sup>2)</sup>  
山崎 一人<sup>1)</sup>

帝京大学ちば総合医療センター病院病理部<sup>1)</sup>, 千葉県済生会習志野病院病理診断科<sup>2)</sup>

背景：甲状腺乳頭癌のまれな亜型である篩型乳頭癌の散発例について，細胞所見と生物学的特徴との間に興味深い関連性がみられたので報告する。

症例：20 歳代，女性。甲状腺右葉に約 5 cm 大の腫瘤を認め，穿刺細胞診では乳頭状，濾胞状，篩状，シート状など多彩な構造を示す上皮集塊を認めた。核に核溝や核内細胞質封入体を認めたため乳頭癌を推定したが，摘出された腫瘍の病理組織診断は篩型乳頭癌であった。細胞像を詳細に観察すると，集塊の結合の緩い部位では高円柱状，紡錘形の細胞が目立ち，辺縁においてはしばしばほつれがみられ，周囲にはこれらの細胞が多数孤立性に分布していた。免疫染色にて  $\beta$ -カテニンの発現を検索したところ，腫瘍細胞は核と細胞質が強陽性を示し，膜性の発現は低下・消失していた。

結論：篩型乳頭癌細胞の集塊辺縁における細胞結合は緩く，孤立性の細胞が目立つ。これは Wnt シグナル経路の異常な活性化が引き起こす  $\beta$ -カテニンの核内集積に伴う細胞接着性の低下が，篩型乳頭癌の特徴的な組織形態・細胞像にも影響を及ぼしていると考えられた。

**Key words** : Thyroid, Cytology, Papillary carcinoma, Cribriform variant,  $\beta$ -catenin

## I. はじめに

甲状腺乳頭癌には乳頭状構造を主体とする通常型以外に，特徴的な組織像を示す亜型が複数存在する。篩型乳頭癌（乳頭癌篩型亜型）はそのほとんどが若年女性に発生するまれな亜型で，約 40% が家族性大腸ポリポーシス (familial adenomatous polyposis : 以下 FAP) に発生することが知られている。FAP を伴う症例は腫瘍が多発性に発生し，伴

わない場合は単発性であることが多く，前者は甲状腺全摘が，後者は葉切除が推奨されている。したがって，術前の細胞診で篩型乳頭癌を推定することは治療方針を決定するうえで重要な意味をもつ<sup>1~3)</sup>。篩型乳頭癌の細胞診においては篩状配列やモルラ様細胞巣が特徴とされている。今回われわれは篩型乳頭癌の散発例を経験し，その細胞所見と生物学的特徴との間に興味深い関連性がみられたので報告する。

## II. 症 例

患 者：20 歳代，女性。

既往歴：生来健康。

現病歴：甲状腺右葉の結節性病変を主訴に当院を受診。来院時の血液検査ではサイログロブリンが 43.1 ng/ml で，甲状腺機能は正常であった。超音波検査にて右葉をほぼ占拠する 51×39×29 mm 大の境界明瞭，内部に嚢胞部分を伴う充実性腫瘤がみられた (Fig. 1)。頸部 CT, MRI 検査では気管や総頸動脈への浸潤，および，リンパ節や他臓器へ

Cytological characteristics of a case of the sporadic cribriform morular variant of papillary thyroid carcinoma

Hiroki UCHIDA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Kyoto HANAMI<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Sumiyo ADACHI<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Yasuo ISHIDA<sup>2)</sup>, M. D., Kazuto YAMAZAKI<sup>1)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Department of Pathology, Teikyo University Chiba Medical Center

<sup>2)</sup>Department of Diagnostic Pathology, Saiseikai Narashino Hospital  
論文別刷請求先 〒 299-0111 千葉県市原市姉崎 3426 の 3 帝京大学ちば総合医療センター病院病理部 内田浩紀

令和 3 年 8 月 12 日受付

令和 4 年 2 月 24 日受理

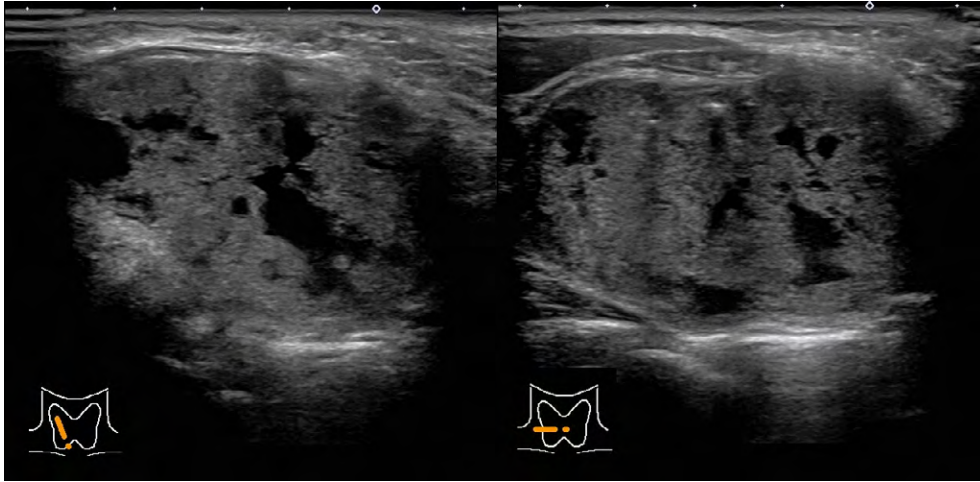


Fig. 1 Ultrasonography showed a well-defined solid mass with an internal mosaic pattern.

の転移は認めなかった。病変部の穿刺吸引細胞診にて乳頭癌が推定され、甲状腺右葉峡部切除が施行され、摘出検体の病理組織検査で篩型乳頭癌と診断された。単発例であり、術後に行われた大腸内視鏡検査ではFAPを示唆する所見はみられず、家族歴・既往歴に特記すべき事象はみられないことから生殖細胞系列の遺伝子検査は実施しなかった。術後5年を経過した現在、再発や転移は認めていない。

### III. 細胞学的所見

術前に行われた穿刺吸引細胞診検体では泡沫細胞を伴う血性背景に、異型細胞が結合性の強い大型集塊や疎な結合性を示す小集塊、孤立散在性など多彩な配列をとって出現していた。細胞採取量は非常に豊富で、背景に砂粒小体を少数認めたがコロイドはみられなかった。乳頭管状構造を示す結合性のよい乳頭状集塊 (Fig. 2a)、辺縁にほつれの目立つ乳頭状集塊 (Fig. 2b, c)、濾胞構造を示す比較的平面的な集塊 (Fig. 2d) など、多彩な細胞像を認めた。集塊の細胞密度は高く、細胞の重積は高度なものから平面的なものまで多様であった。一部の集塊は大小の腺腔が密集する篩状構造を呈し、構成細胞は立方状でしばしば扁平化を認めた (Fig. 2e 矢印)。腺腔内にコロイドは確認されなかった。中心部に細胞境界の不明瞭なモルラ様細胞巢を含む集塊もみられたが、ごく少数であった (Fig. 2f)。

乳頭状配列を示す集塊には極性の揃った柵状配列がみられたが (Fig. 3a)、結合の緩い辺縁部には毛羽立ちや強いほつれがみられ、周囲には孤立性細胞を多数認めた (Fig. 3b)。これらの細胞には高円柱状のもの他に、細胞質がライトグリーンに好染し細胞端が突起状に細長く伸長する紡錘形のものも多数認めた (Fig. 3c)。核はおおむね類円形

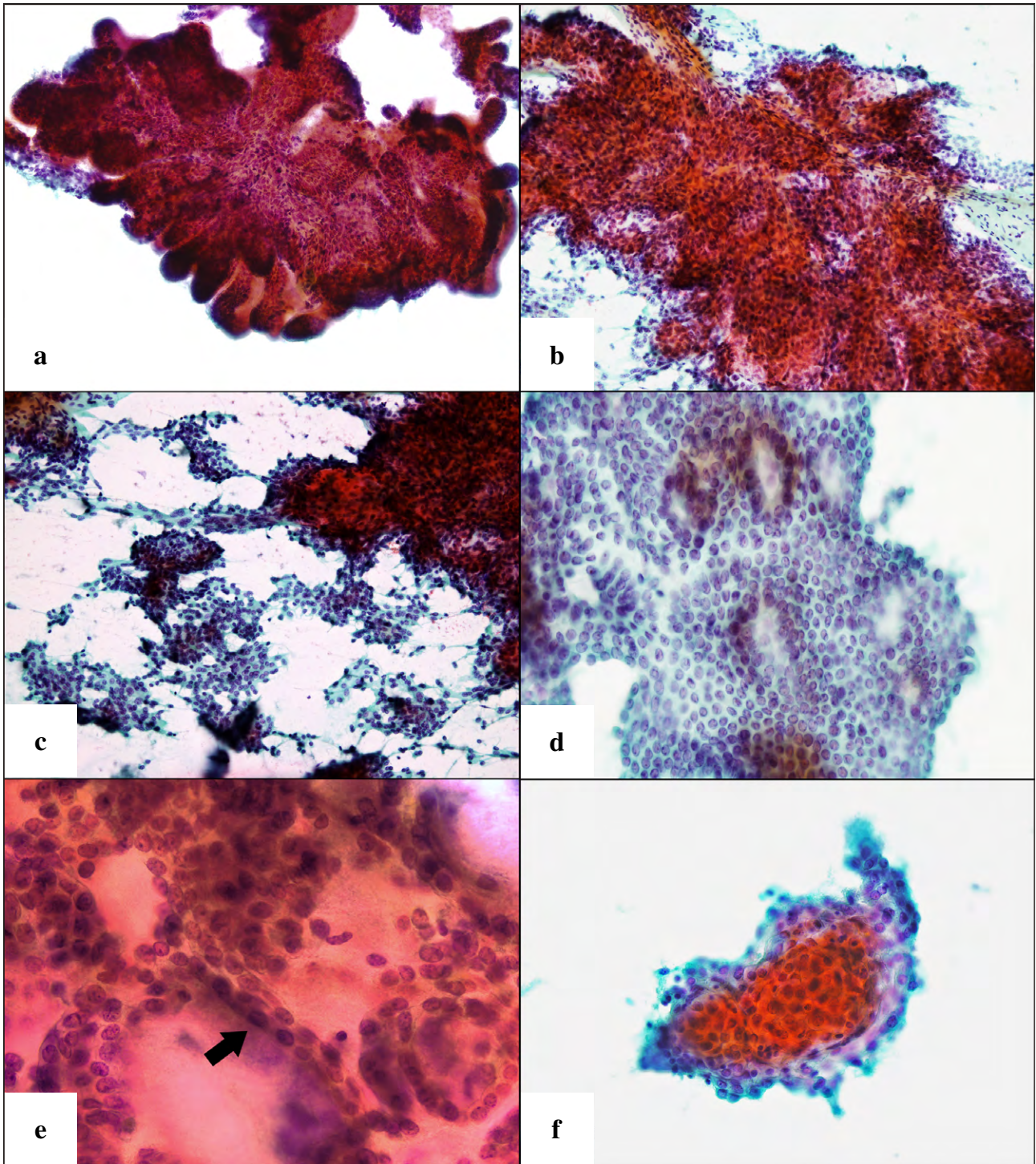
で浅い核溝を含むものが多くみられた。クロマチンは粗顆粒状に分布し小型明瞭な核小体を認めた。核内細胞質封入体を含む細胞もみられたが通常型乳頭癌と比較して少なく、すりガラス状核を示すものは認めなかった。メイ・グリユンワルド・ギムザ (May-Grunwald-Giemsa: 以下 MG) 染色では核形態は均一で大小不同には乏しく、核溝は目立たなかった (Fig. 3d)。

術後に転写法を用いてこれらの異型細胞の性状を免疫染色にて検索したところ、集塊状や散在性の異型細胞の核・細胞質が $\beta$ -カテニンに強陽性を示した (Fig. 4a, b)。また、TTF1, estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR) の染色に核が強陽性を示した (Fig. 4c, d)。

### IV. 病理組織学的所見

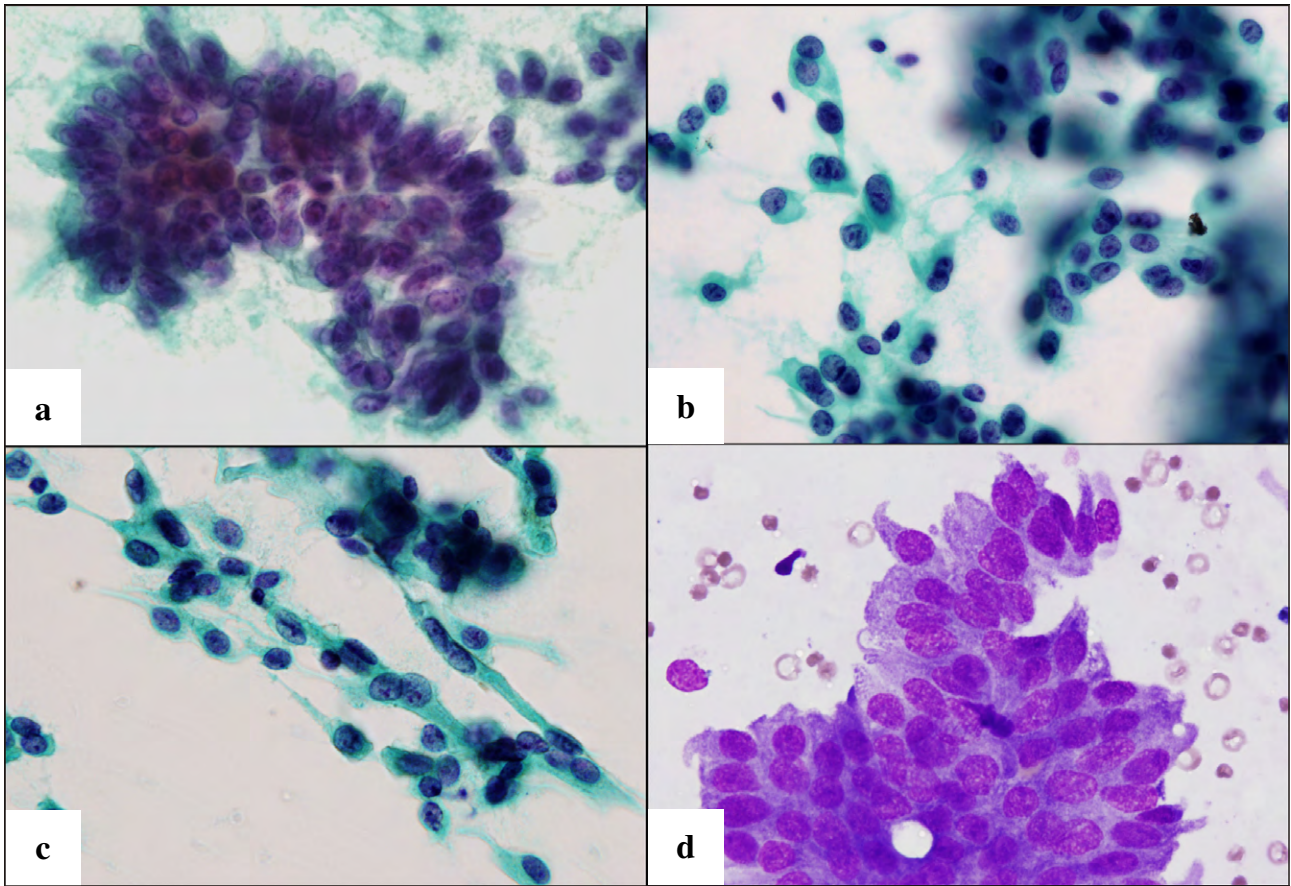
右葉峡部切除検体においては右葉中極に線維性被膜によって実質と境界される  $65 \times 45 \times 30$  mm 大の灰白色充実調の単発性腫瘤を認めた (Fig. 5a)。組織学的に異型細胞は乳頭状、濾胞状、篩状の胞巢を形成しながら増殖し、これらの胞巢は線維性組織によって不規則に隔壁されていた (Fig. 5b, c)。腫瘍細胞の形状は高円柱状、類円形、紡錘形とさまざまであったが、篩状構造を呈する成分の腫瘍細胞は立方状のものが主体を占めており、密接する腺腔の間には扁平化した腫瘍細胞が1~2列に並んで介在する隔壁状配列がみられた。腔内にはコロイドを認めなかった。モルラ様細胞巢は小型で少数みられるに留まった (Fig. 5d)。乳頭状増殖を示す成分の腫瘍細胞は高円柱状から短紡錘形で、核は基底膜側に位置しており、多層化は目立たなかった (Fig. 5e)。組織像や細胞の形状は多彩であったが、核は比較的均一な形態を示し、浅い核溝を高頻度に認めるもの



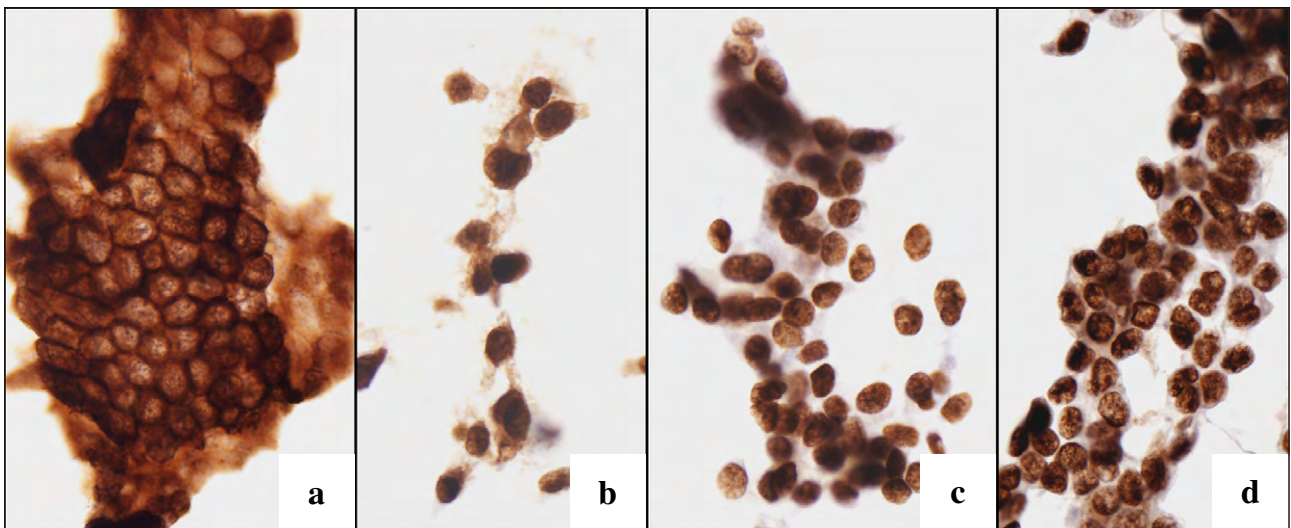


**Fig. 2** a : Hypercellular cluster of atypical epithelial cells arranged in stratified papillae (Pap. staining,  $\times 10$ ).  
 b : Stratified papillae with branching fibrovascular cores (Pap. staining,  $\times 10$ ).  
 c : Stratified papillae displaying cellular discohesion and spindling at the borders (Pap. staining,  $\times 10$ ).  
 d : Sheet-like cluster with a follicular structure (Pap. staining,  $\times 20$ ).  
 e : Flattened epithelial cells arranged in a cribriform pattern (arrow) (Pap. staining,  $\times 40$ ).  
 f : Morula-like structure within a small cluster (Pap. staining,  $\times 20$ ).



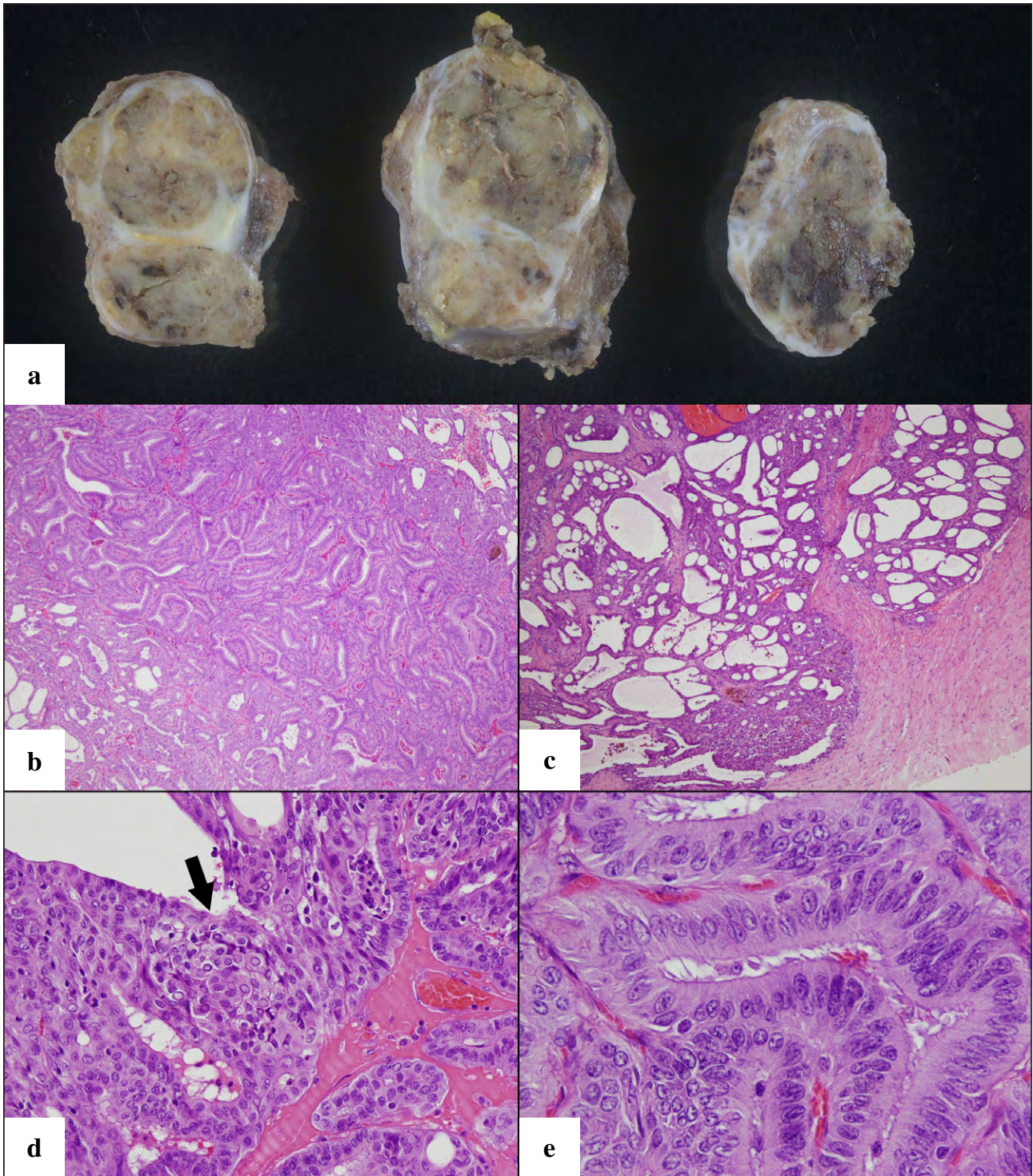


**Fig. 3** a : Papillary cluster of tall columnar cells exhibiting nuclear palisading (Pap. staining,  $\times 40$ ).  
 b : Spindling of cells at the edges of the cluster (Pap. staining,  $\times 40$ ).  
 c : Discohesive tall columnar and spindle-shaped tumor cells (Pap. staining,  $\times 40$ ).  
 d : Nucleoli and nuclear grooves are inconspicuous after MG staining (MG staining,  $\times 40$ ).



**Fig. 4** Immunocytochemistry of  $\beta$ -catenin showing cytoplasmic/nuclear staining of a cohesive cluster and discohesive tumor cells (a, b). Immunocytochemistry of ER (c) and PgR (d) revealing strong nuclear staining (IHC staining,  $\times 40$ ).





**Fig. 5** Surgical specimen of the right lobe of the thyroid.

a : Cut surface of the resected tumor.

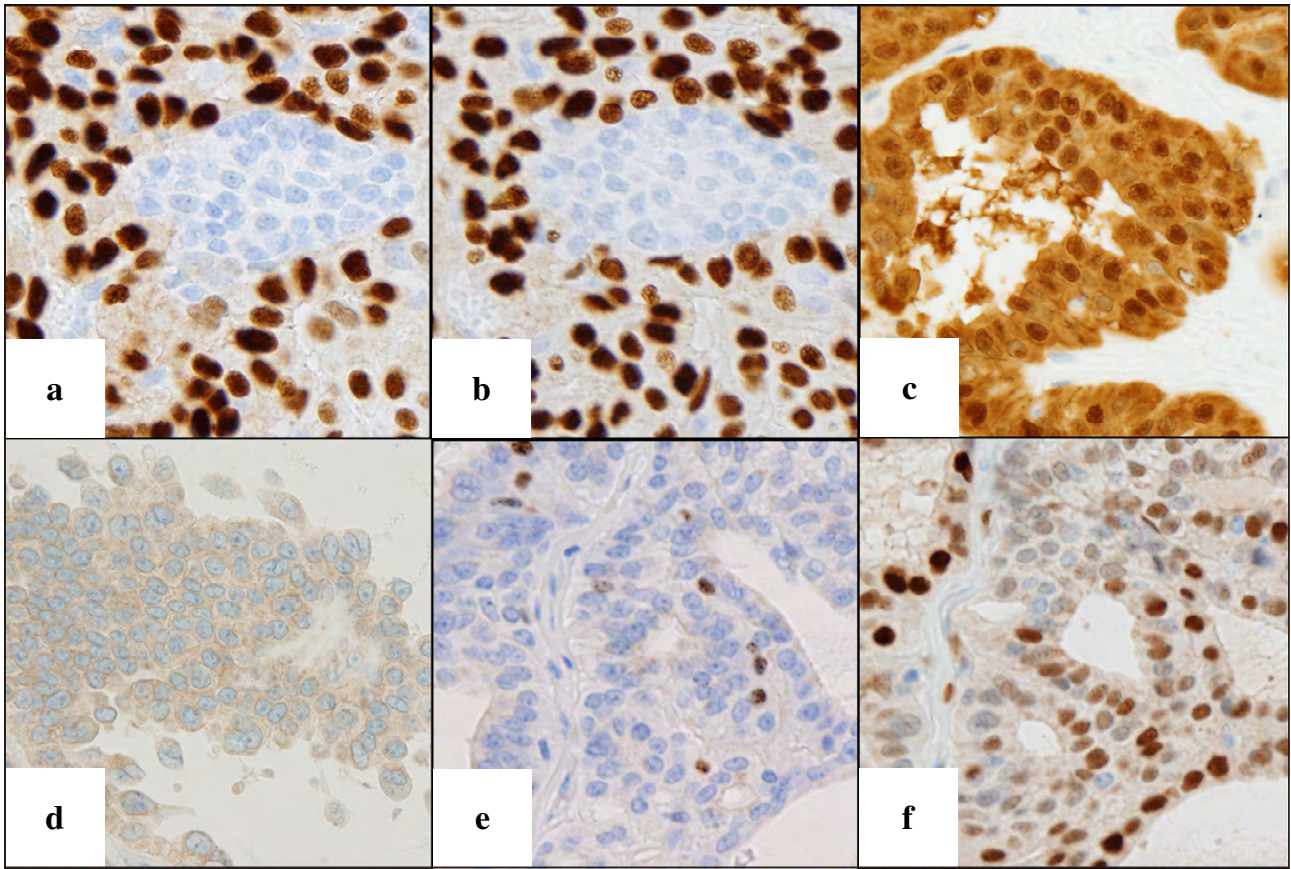
b : Papillary structure composed of tall columnar tumor cells (HE staining, ×4).

c : Cribriform structure without colloid in the lumens (HE staining, ×4).

d : A morula in the tumor nest (arrow) (HE staining, ×20).

e : Tall columnar tumor cells with papillary arrangement (HE staining, ×40).





**Fig. 6** Results of immunohistochemical staining (IHC staining,  $\times 40$ ).

ER (a) and PgR (b) immunohistochemistry showing strong nuclear staining in the tumor cells, and no staining in the morula cells.

$\beta$ -catenin (c) immunohistochemistry showing strong nuclear and cytoplasmic staining of the tumor cells but diminished membrane staining.

E-cadherin (d) immunohistochemistry showing diminished membrane staining.

The Ki-67 labeling index was about 5% (e), but cyclin D1 immunohistochemistry was positive in approximately 70% of the tumor cells (f).

の核内細胞質封入体は通常の乳頭癌と比較して少数であった。すりガラス状核は認めなかった。

免疫組織染色では TTF1 がすべての腫瘍細胞の核に陽性で、モルラ様細胞巣を除く腫瘍細胞の核に ER、PgR が強陽性を示した (Fig. 6a, b)。Thyroglobulin は細胞質の apical side にわずかに発現がみられたが、びまん性に陽性を示す細胞は認めなかった。 $\beta$ -カテニンの染色においてはほぼすべての腫瘍細胞の核と細胞質が強陽性を示し、膜性の発現は減弱していた (Fig. 6c)。また、E-カドヘリンの膜性発現も全体的に減弱していた (Fig. 6d)。Ki-67 の陽性率は 5% 程度であったが、cyclin D1 の染色には 70% 程度の腫瘍細胞が陽性を示した (Fig. 6e, f)。腫瘍は甲状腺内に限局しており、脈管侵襲は認めず、切除断端は陰性であった。廓清された頸部リンパ節に転移はみられなかった (pT3a, pEx0, pN0, L0, V0, pStage I)。

## V. 考 察

甲状腺篩型乳頭癌の発生頻度は全乳頭癌の 0.16% 程度とまれで、組織学的にはコロイドを欠く濾胞状または篩状構造を示す腫瘍とされているが、乳頭状構造や索状構造を混じることも多く、細胞診では通常型乳頭癌や他の亜型との鑑別が難しいことが指摘されている<sup>1-4)</sup>。本例においても術前細胞診で間質軸を伴う乳頭状集塊を多数認めたが、詳細に観察すると濾胞状、篩状構造を含む大型集塊や結合性の緩いシート状集塊、および、孤立散在性に分布する細胞が少なからずみられるなど多様なパターンを認めた。これまで篩型乳頭癌の細胞診における特徴的な集塊形状としてコロイドを欠く篩状構造とモルラ様細胞巣が報告されているが<sup>3-5)</sup>、本例においては乳頭状・濾胞状の集塊が多数を

占めており, 篩状構造が優位とはいえなかった. また, 観察しうるモルラ様細胞巣は少数にとどまった. 篩型乳頭癌に篩状構造やモルラが観察される頻度は廣川の報告では 60% 程度<sup>2)</sup>, Koo らの報告でも 80% 程度としており<sup>5)</sup>, 細胞診において常に観察しうる所見ではないことを認識する必要がある.

細胞の形状に着目すると, 本例の細胞診では高円柱状の細胞や, 細胞端が突起状に細長く伸長する紡錘形の細胞が多数出現していた. このような細胞の形状は篩型乳頭癌に特徴的とされているが, 甲状腺円柱細胞癌や高細胞型乳頭癌, および髄様癌や胸腺様分化を伴う紡錘形細胞腫瘍などでもみられることがある. しかしながら円柱細胞癌は女性に多いものの乳頭癌に特徴的な核所見に乏しく, 高細胞型乳頭癌の腫瘍細胞の核所見は乳頭癌に類似するものの, 細胞の背丈が幅の 3 倍以上で豊かな好酸性の細胞質を有することが多く, 症例の大部分が 50 歳以上の発症であることから鑑別は可能と考えられる<sup>6,7)</sup>.

核所見に着目すると, 本例の腫瘍細胞の核形態は通常型乳頭癌に類似するものの, 核縁の厚みには乏しく, 核溝は比較的浅く, 核内細胞質封入体を含むものは少数であった. 甲状腺領域の Giemsa 染色では核溝や核内封入体といった核所見の観察が容易となることが知られているが<sup>8)</sup>, 本例の MG 染色標本においては核溝や核内細胞質封入体がほとんどみられず, 通常型乳頭癌の細胞と比較して核の形態変化は弱いと考えられた.

篩型乳頭癌は散発例においても Wnt シグナルを調節する APC, CTNNB1, AXIN1 などの遺伝子の異常が存在することが知られている<sup>9)</sup>.  $\beta$ -カテニンはカドヘリンの細胞内領域と結合し細胞骨格を連結して安定化させる裏打ち蛋白で, 正常細胞では細胞膜下を縁取るように分布するが, Wnt シグナルの活性化によって細胞膜下から細胞質, 核内へ移行し, 転写促進因子として作用する<sup>10,11)</sup>. このため  $\beta$ -カテニンの核内集積は Wnt シグナル経路の異常が腫瘍発生に関与する篩型乳頭癌の hallmark とされており, 高い診断的意義をもつ. 本例においても腫瘍細胞には  $\beta$ -カテニンの細胞質・核内への集積がみられ, 細胞膜を縁取るような発現は減弱していた. また, Ki-67 陽性率が低いにもかかわらず  $\beta$ -カテニンの転写調節を受ける cyclin D1 は高発現を示し, 活性化した Wnt シグナルのクロストークによる ER, PgR の高発現も観察された.

Wnt シグナルの活性化による「細胞接着」から「転写促進」という  $\beta$ -カテニンの機能のスイッチは細胞接着分子である E-カドヘリンの不安定化をもたらすことが指摘されており<sup>10)</sup>, 本例においても E-カドヘリンの膜性発現は減弱していた. 臓器は異なるが同様の現象は臍充実性偽乳頭状

腫瘍 (solid pseudopapillary neoplasm : 以下, SPN) でも指摘されており, Wnt シグナル経路の異常が細胞膜における E-カドヘリン発現の減弱をもたらし, 腫瘍細胞相互の結合は低下する<sup>12)</sup>. SPN の細胞診においてはしばしば腫瘍細胞が散在性に出現し, 孤在性の有尾状細胞 (cercariform cells) が観察されることが報告されているが<sup>12,13)</sup>, 本例の細胞診においても腫瘍細胞集塊の辺縁には毛羽立ちやほつれがみられ, その周囲には孤在性の細胞を多数認めた. これらのことから篩型乳頭癌においても SPN と同様に, Wnt シグナル経路の異常な活性化が腫瘍発生のみならず, その特徴的な組織形態・細胞像にも影響を及ぼしているものと考えられた.

筆者らに開示すべき利益相反状態はありません.

## Abstract

**Background :** We report the cytologic findings in a case of the sporadic cribriform-morular variant of papillary thyroid cancer (CMV-PTC), findings that may be associated with its biological characteristics.

**Case :** A woman in the third decade of life came to our hospital with a chief complaint of an approximately 5-cm mass in the right lobe of her thyroid gland. Smears of aspirated thyroid tissue revealed a variable architectural pattern. The epithelial cells were arranged in stratified papillae, cribriform clusters, and monolayer sheets, some of which displayed cellular discohesion and spindling at the borders. Ovoid nuclei were characterized by coarse chromatin distribution, indistinct nucleoli, nuclear grooves, and a few cytoplasmic inclusions. We initially diagnosed the lesion as a PTC, but subsequent histological examination led to a final diagnosis of CMV-PTC. Review of the cytological smears revealed that some of the clusters lacked sharp anatomical borders or nuclear palisading. Individual cell morphology ranged from polygonal, tall columnar to fusiform. Immunocytochemistry revealed marked  $\beta$ -catenin accumulation in the nucleus and the cytoplasm of the tumor cells, whereas there was a decreased amount or no  $\beta$ -catenin in its normal membranous location.

**Conclusion :** The cell junctions at the edges of the clusters of CMV-PTC cells were loose, and solitary cells were conspicuous. We concluded that the weakened cell adhesion together with the intranuclear accumulation of  $\beta$ -catenin caused by the abnormal activation of the Wnt signaling pathway affect the cytological characteristics of CMV-PTCs.

## 文 献

- 1) Tomoda, C., Miyauchi, A., Uruno, T., et al. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma : clue to early detection of familial adenomatous polyposis-associated colon cancer. *World J Surg* 2004 ; 28 : 886-889.

- 2) 廣川満良. 甲状腺篩型乳頭癌の組織診と細胞診. 日臨細胞会誌 2014 ; 53 : 521-527.
- 3) 樋口観世子. 甲状腺乳頭癌重型の細胞像とその推定意義. 日臨細胞会誌 2021 ; 60 : 171-181.
- 4) Boonnyarunnate, T., Olson, M. T., Bishop, J. A., et al. Cribriform morular variant of papillary thyroid carcinoma : clinical cytomorphological features on fine-needle aspiration. *Acta Cytol* 2013 ; 57 : 127-133.
- 5) Koo, J. S., Jung, W., Hong, S. W. Cytologic characteristics and  $\beta$ -catenin immunocytochemistry on smear slide of cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma. *Acta Cytol* 2011 ; 55 : 13-18.
- 6) Jayaram, G. Cytology of columnar-cell variant of papillary thyroid carcinoma. *Diagn Cytopathol* 2000 ; 22 : 227-229.
- 7) Solomon, A., Gupta, P. K., Livolsi, V. A., et al. Distinguishing tall cell variant of papillary thyroid carcinoma from usual variant of papillary thyroid carcinoma in cytologic specimens. *Diagn Cytopathol* 2002 ; 27 : 143-148.
- 8) 日本臨床衛生検査技師会. 細胞検査技術教本. 丸善出版, 東京, 2018. 15.
- 9) Xu, B., Yoshimoto, K., Miyauchi, A., et al. Cribriform-morular variant of papillary thyroid carcinoma : a pathological and molecular genetic study with evidence of frequent somatic mutations in exon 3 of the  $\beta$ -catenin gene. *J Pathol* 2003 ; 199 : 58-67.
- 10) Valenta, T., Hausmann, G., Basler, K. The many faces and functions of  $\beta$ -catenin. *EMBO J* 2012 ; 31 : 2714-2736.
- 11) Tanaka, Y., Kato, K., Notohara, K. Frequent  $\beta$ -catenin mutation and cytoplasmic/nuclear accumulation in pancreatic solid-pseudopapillary neoplasm. *Cancer Res* 2001 ; 61 : 8401-8404.
- 12) Wendell, W. T., Arwen, A. S., Samuel, F., et al. Loss of cell-adhesion molecule complexes in solid pseudopapillary tumor of pancreas. *Modern Pathol* 2007 ; 20 : 509-513.
- 13) Stefano, L. R., Massimo, B. Pancreatic solid pseudopapillary neoplasm. Key pathologic and genetic features. *Arch Pathol Lab Med* 2020 ; 144 : 829-837.



## 症 例

## 核内にグリコーゲンの封入体様構造が目立った卵巣明細胞癌の1例

吉田 玲佳<sup>1)</sup> 佐野 孝昭<sup>2)</sup> 星川 里美<sup>1)</sup> 栗原 康哲<sup>1)</sup>  
伊古田 勇人<sup>1)</sup>

群馬大学医学部附属病院病理部<sup>1)</sup>, 群馬大学大学院医学系研究科病理診断学<sup>2)</sup>

背景：卵巣の明細胞癌は、細胞質が淡明かつ豊富で、グリコーゲンを多く含み、hobnailパターンが特徴的である。今回、核内封入体を多数認め、封入体がグリコーゲンであると考えられる明細胞癌の症例を経験したので報告する。

症例：60歳代の女性。左下腹部痛で近医を受診し、CTにて卵巣腫瘍の診断で当院紹介となった。CTでは骨盤内に長径20cmほどの多房性腫瘍を認め、内部に造影される充実性成分を伴い、左卵巣由来の悪性腫瘍が疑われた。術中迅速診断時の腫瘍新鮮断面を捺印し、細胞診標本作製した。細胞診標本では、核腫大、核小体肥大を示す異型細胞が疎な結合を示し出現していた。細胞質はライトグリーン淡染性で、核内は白く明るい封入体様の所見が目立った。核内封入体はPAS反応陽性を示し、ジアスターゼ消化後陰性化したことから、グリコーゲンと考えられた。組織標本においてもグリコーゲンの核内封入体が目立つ領域が認められた。最終的な病理組織診断は卵巣明細胞癌であった。

結論：卵巣明細胞癌におけるグリコーゲンの核内封入体所見はこれまでに報告はなく、貴重な症例と考えられた。

**Key words** : Clear cell carcinoma, Cytology, Intranuclear inclusion, Glycogen, Ovary

## I. はじめに

卵巣の明細胞癌は、細胞質に豊富なグリコーゲンを含む細胞よりなる表層上皮性腫瘍の一型である。個々の腫瘍細胞は、多稜形～立方状を示し、hobnailパターンが特徴的な所見である。細胞質は淡明かつ豊富で、グリコーゲンを多

く含み、核異型の程度は症例によりさまざま、ときに核内封入体様構造をしばしば認める<sup>1)</sup>。今回、核内封入体を多数認め、封入体がグリコーゲンであると考えられた明細胞癌の症例を経験したので報告する。

## II. 症 例

患 者：60歳代、女性。

主 訴：左下腹部痛。

現病歴：左下腹部痛を自覚し、近医を受診した。CTで骨盤内に長径20cmほどで内部に充実性成分を伴う多房性腫瘍を認め、左卵巣の悪性腫瘍が疑われた (Fig. 1)。精査加療目的で当院紹介受診となり、開腹手術を施行した。術中迅速診断にて、悪性上皮性腫瘍と診断され、単純子宮全摘および両側付属器切除、リンパ節郭清、大網切除術が行われた。

Clear cell carcinoma with prominent glycogen-containing intranuclear inclusions—Case report—

Reika YOSHIDA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Takaaki SANO<sup>2)</sup>, M. D., Satomi HOSHIKAWA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Yasunori KURIBARA<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Hayato IKOTA<sup>1)</sup>, M. D.

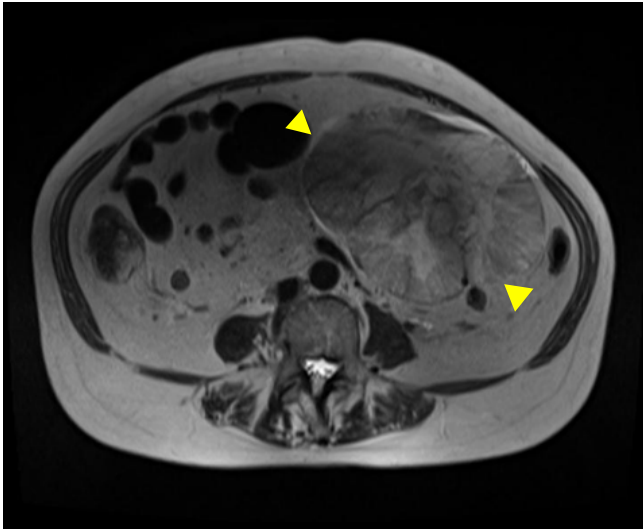
<sup>1)</sup>Clinical Department of Pathology, Gunma University Hospital

<sup>2)</sup>Department of Diagnostic Pathology, Gunma University Graduate School of Medicine

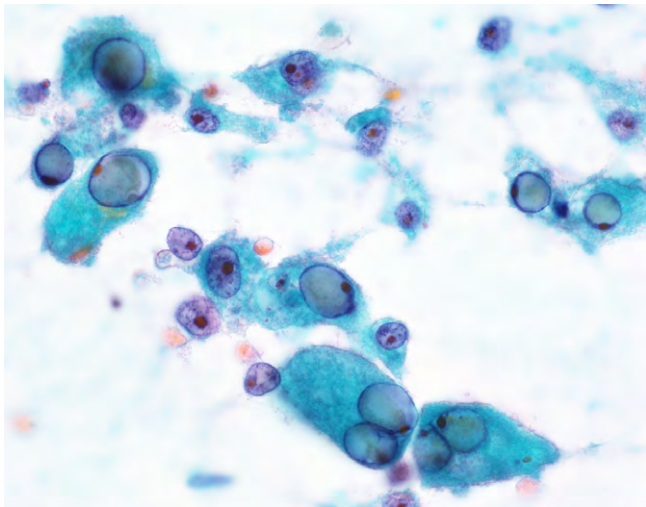
論文刷請求先 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3の39の15 群馬大学医学部附属病院病理部 吉田玲佳

令和3年8月25日受付

令和4年2月8日受理



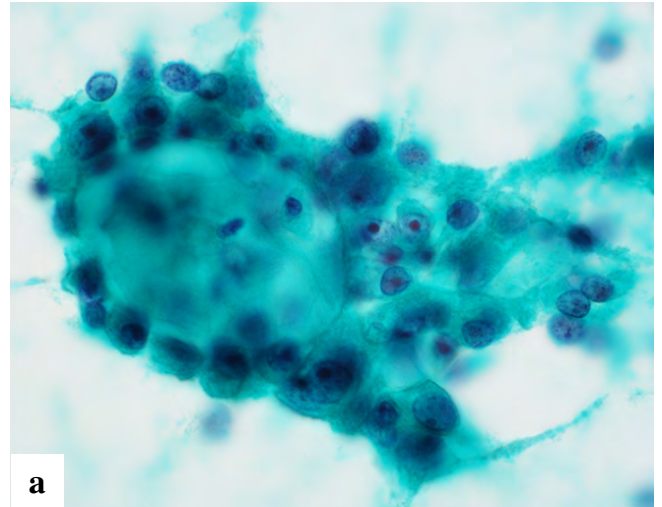
**Fig. 1** Abdominal computed tomography (CT) appearance of the left ovarian tumor. The CT scan showed a solid, cystic mass in the pelvis (yellow arrowheads).



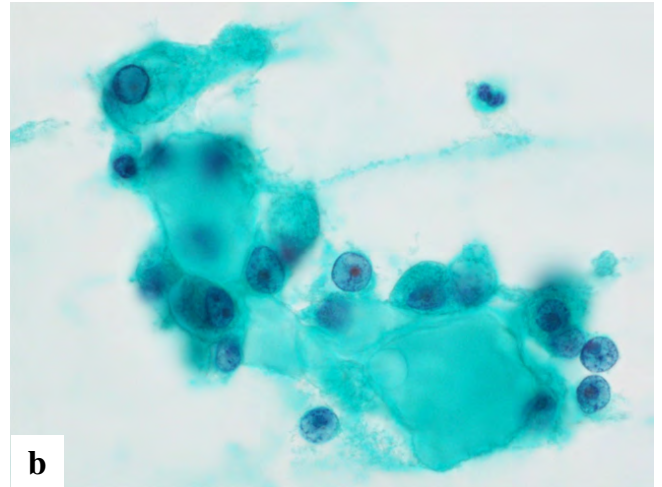
**Fig. 3** Imprinted tumor-cell specimen containing light-green or scant cytoplasm. Enlarged nuclei and nucleoli as well as intranuclear vacuolated inclusion bodies were observed. The intranuclear inclusions are slightly yellowish and close to the nuclear margin. Papanicolaou staining, original magnification,  $\times 100$ .

### III. 細胞学的所見

術中迅速診断時の腫瘍断面から捺印標本を作製した。細胞診標本では、核腫大、核小体肥大を示す異型細胞が疎な結合を示し、孤立散在性ないし球状、シート状集塊をなして出現していた (Fig. 2)。異型細胞の細胞質は、辺縁不明瞭でライトグリーン淡染性、顆粒状で、裸核状のものもみ



**a**



**b**

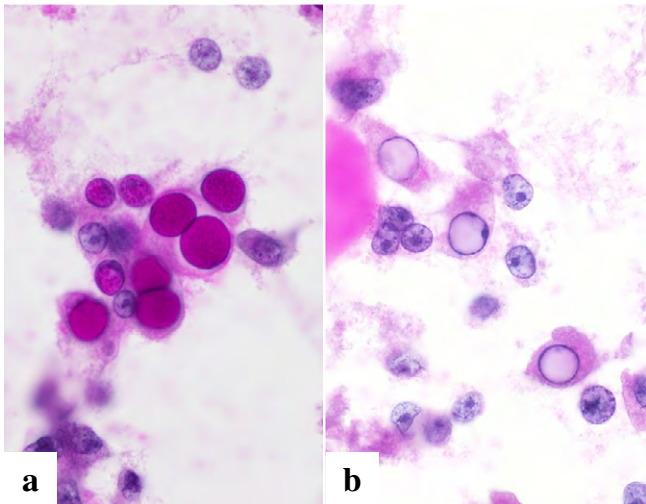
**Fig. 2** Imprinted tumor-cell specimen. a : Mirror ball-like aggregates of tumor cells were observed. b : Tumor-cell nuclei are arranged in an outward protrusion surrounding a basement-membrane-like material. Papanicolaou staining, original magnification,  $\times 100$ .

られた。一部の腫瘍細胞の核は腫大し、類円形核の核内に明るい封入体が目立った。封入体は球形を示し、核膜のみを残す空腔様であった (Fig. 3)。核内封入体はPAS反応で陽性を示し (Fig. 4a)、ジアスターゼ消化後PAS反応 (D-PAS) では陰性化し (Fig. 4b)、グリコーゲンと判断した。

### IV. 組織学的所見

摘出された左卵巣は  $15 \times 11 \times 6.5$  cm の嚢胞性病変で、嚢胞壁の一部に壊死や出血を伴う灰白色の充実性部分が認められた (Fig. 5)。組織標本では、浮腫性の間質を伴って腫瘍細胞が癒合した管状、嚢胞状、篩状、網目状構造、一部は充実性に増殖していた (Fig. 6a)。一部では、hobnail pat-



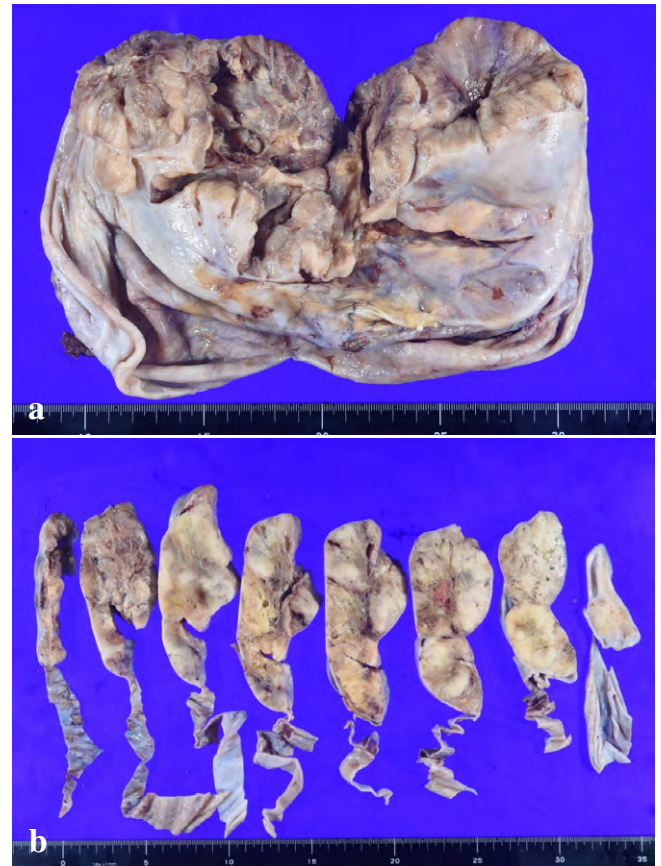


**Fig. 4** a : Imprinted tumor-cell specimen showing periodic acid-Schiff-positive nuclear inclusion bodies filling the nucleus. Periodic acid-Schiff reaction, original magnification,  $\times 100$ . b : Imprinted tumor-cell specimen showing diastase-digested periodic acid-Schiff-negative nuclear inclusion bodies, indicating the presence of glycogen granules. Diastase-digested periodic acid-Schiff reaction, original magnification,  $\times 100$ .

tern が認められた (Fig. 6b, c). 細胞質は、淡明で一部に好酸性変化を伴う部分が散見された。免疫染色では、Napsin A, AE1/AE3, CK7, EMA が陽性, Oct3/4, SALL4, AFP は陰性であった。HNF-1 $\beta$  は、大部分の核に陽性で、核内封入体を伴う核においては、封入体部分は染まらず、封入体を避けて核膜に沿った陽性像を示した (Fig. 6d)。以上の所見から明細胞癌の診断となった。組織標本においても、一部の腫瘍細胞の核に核内封入体が認められ、核内封入体の多い領域では全腫瘍細胞の 25% 程度に認められた (Fig. 7)。封入体は、PAS 陽性、D-PAS 陰性のグリコーゲンと考えられた (Fig. 8)。

## V. 考 察

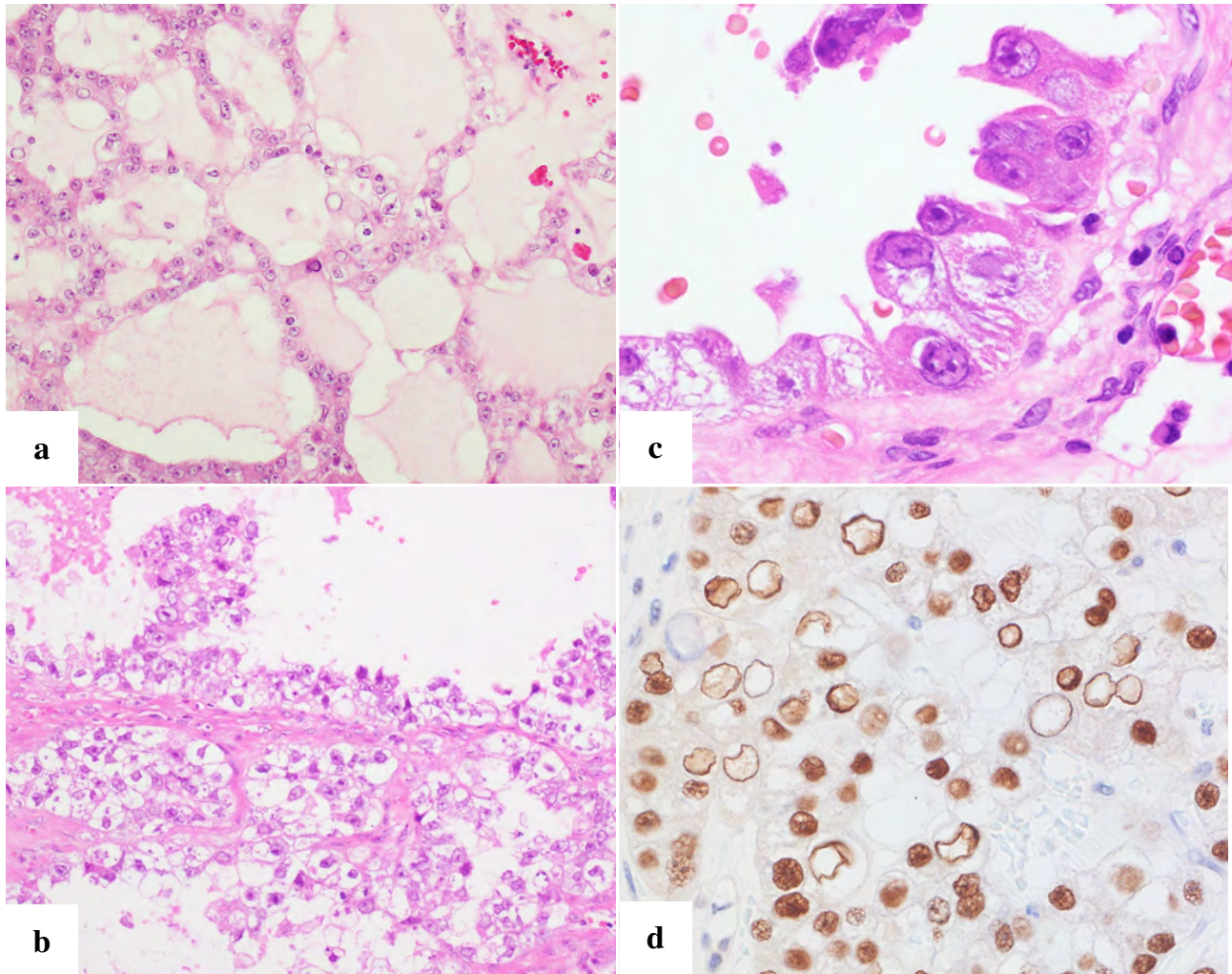
本例は、核内にグリコーゲンと考えられる封入体を多数認めた卵巣の明細胞癌の症例である。核内封入体は、パパンニコウ染色では淡明で、PAS 反応陽性、D-PAS 反応陰性を示し、大部分が核内全体を占拠するように認められた。同様の所見は組織標本上でも確認できた。本例の核内封入体は、細胞診標本と病理組織標本の両方で確認できたことから、標本作製過程でのアーチファクトではないと考えられた。組織標本での核内封入体の所見は、肝臓で認められる核糖原の所見に類似していた<sup>2)</sup>。腫瘍細胞における核内封入体は、肺腺癌、髄膜腫、肝細胞癌、甲状腺乳頭癌、悪



**Fig. 5** a : Macroscopic appearance of the resected left ovarian tumor, with the solid part measuring 15  $\times$  11  $\times$  6.5 cm. b : Macroscopic appearance of the tumor cross-section. The dissected surface shows grayish-white solid areas with necrosis and hemorrhage.

性黒色腫などの種々の腫瘍で認められ、特に甲状腺乳頭癌では特徴的な所見として捉えられ、細胞診における核内封入体の診断的意義は高い<sup>3)</sup>。乳頭癌をはじめとするこれら腫瘍で認められる核内封入体の多くは、封入体周囲が核膜に囲まれた細胞質の核内陥入であり、真の封入体と区別され偽封入体といわれている。本例で認められたグリコーゲンの核内封入体は、封入体が広範囲に核縁と接触しており、核膜に覆われていないことから、細胞質陥入ではなく、核内に蓄積されたグリコーゲンによる真の封入体と考えられた。

卵巣の明細胞癌は低酸素状態に耐えられるように細胞質に多量のグリコーゲンを蓄積することで、その特徴的な細胞形態を生み出している<sup>4)</sup>。グリコーゲンの代謝にかかわる転写因子である HNF-1 $\beta$  は明細胞癌で高頻度に陽性となる<sup>5)</sup>。本例においても、免疫染色にて、HNF-1 $\beta$  が発現していることが確認でき、核内にグリコーゲンが蓄積された核においても、発現が認められた。本例で、核内にもグリ



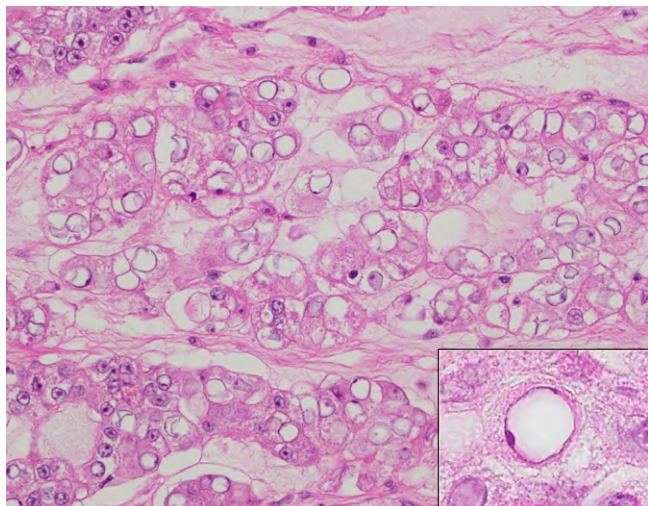
**Fig. 6** a : Histopathological appearance of the specimen showing tumor cells with a cribriform or reticular structure in an edematous stroma. The cytoplasm of the tumor cells is eosinophilic to pale. Hematoxylin-eosin (HE) staining, original magnification,  $\times 10$ . b : Carcinoma cells with clear cytoplasm exhibited a papillary pattern (HE staining,  $\times 20$ ). c : Some areas containing hobnail-like structures can be seen (HE staining,  $\times 100$ ). The pathological diagnosis was clear cell carcinoma. d : HNF-1 $\beta$  immunopositivity was observed at the nuclear margins of the tumor cells, a distance away from the glycogen (HNF-1 $\beta$ ,  $\times 100$ ).

コーゲンが蓄積されるメカニズムは不明であるが、細胞質で過剰に産生されたグリコーゲンが核内へ移行した可能性や、核内での glycogen synthesis が亢進している可能性、または核での glycogenolysis が抑制されている可能性などが推測される。文献的にも、肺癌などで核内でのグリコーゲン新生と glycogenolysis の阻害による核内グリコーゲンの蓄積が腫瘍の進展に関連していることが示されている<sup>6)</sup>。今回の症例は、腫瘍径が 15 cm と大きく、腫瘍細胞は低酸素状態にあったとも推測され、この核内封入体は変性所見の一つである可能性も考えられた。

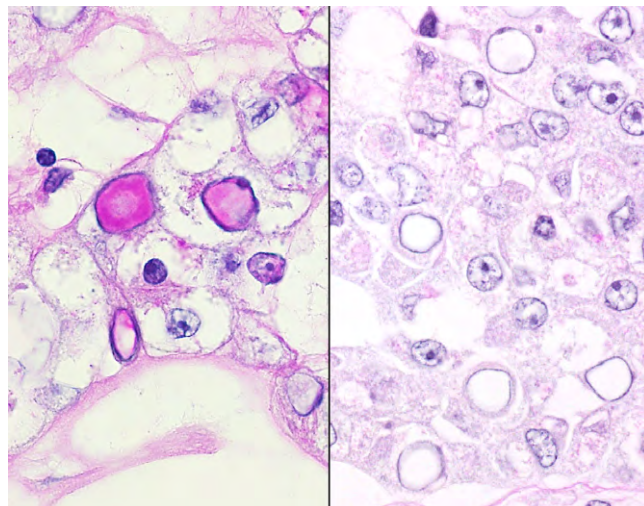
卵巣の明細胞癌において、核異型が強い症例で核内封入体を認めることが報告されているが、これは細胞質の核内陥入からなるいわゆる偽封入体であると考えられてい

る<sup>1)</sup>。一方、卵巣の明細胞癌においてグリコーゲン蓄積による核内封入体がみられたという症例はこれまでに報告されていない。他臓器の腫瘍に関しては、腎原発の乳頭状淡明細胞型腎細胞癌で、グリコーゲンの核内封入体を認めた症例が 1 例報告されているが<sup>7)</sup>、細胞標本でグリコーゲンの核内封入体を観察したという報告はやはりなく、本例はきわめて珍しい所見ではないかと考えられた。そこで、当院での過去 5 年における卵巣の明細胞癌の症例の病理組織標本を抽出して見直したところ、グリコーゲンの核内封入体は、38 例中 9 例 (24%) で認められた。卵巣明細胞癌において、グリコーゲンの核内封入体は腫瘍細胞のごく一部にのみ認められる所見であるものの、症例の頻度としてはそれほどまれでない可能性もある。グリコーゲンの核内封





**Fig. 7** Histopathological appearance of the patient's tumor showing numerous intranuclear inclusion bodies in a cluster. The inset at the lower right is a highly magnified image of an intranuclear inclusion. HE staining, original magnification,  $\times 40$ , inset,  $\times 100$ .



**Fig. 8** Histopathological appearance of the patient's tumor characterized by glycogen granules. The left panel shows periodic acid-Schiff-positive intranuclear inclusion bodies. Periodic acid-Schiff reaction, original magnification,  $\times 100$ . The right panel shows diastase-digested periodic acid-Schiff-negative nuclear inclusion bodies. Diastase-digested periodic acid-Schiff reaction, original magnification,  $\times 100$ .

入体に関する文献的な報告がほとんどない理由としては、病理医にとってグリコーゲン封入体の診断的意義が乏しいため見過ごされているか、卵巣の明細胞癌を細胞診検体で観察する機会が少ないことなどが推測される。

## VI. 結 語

卵巣の明細胞癌で核内封入体が目立つ症例を報告した。卵巣の明細胞癌におけるグリコーゲンの核内封入体所見はこれまでに報告はなく、貴重な症例と考えられた。また、グリコーゲンの核内封入体は、卵巣明細胞癌に特徴的な細胞所見の一つである可能性が示唆された。

筆者らは開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第 59 回日本臨床細胞学会総会春期大会（2018 年 6 月、北海道）にて発表した。

## Abstract

**Background** : Ovarian clear cell carcinoma is characterized by glycogen accumulation in the cytoplasm. However, to the best of our knowledge, there has never been a report of intranuclear inclusion bodies resulting from glycogen accumulation in ovarian clear cell carcinoma.

**Case** : We report a rare case of a 6X-year-old female who initially presented with lower left quadrant abdominal pain. She was referred to our hospital for further consultation, because a malignant pelvic mass (diameter,  $\sim 20$  cm) was suspected, and she was diagnosed with a

malignant epithelial tumor of the ovary. A cytology specimen was prepared by imprinting a fresh tumor slice at the time of intraoperative rapid diagnosis. The cytology specimen showed atypical cells with enlarged nuclei and nucleoli. The cytoplasm was light green and pale, and the white and bright nuclei contained inclusion-like bodies. The inclusion-like bodies showed a positive periodic acid-Schiff-positive reaction that became negative after diastase digestion, suggesting the presence of glycogen. The histological specimen contained a conspicuous area of glycogen intranuclear inclusion bodies. The final histopathological diagnosis was ovarian clear cell carcinoma.

**Conclusion** : This is a valuable case of glycogen intranuclear inclusion bodies in an ovarian clear cell carcinoma.

## 文 献

- 1) Naka, M., Ohishi, Y., Kaku, T., et al. Identification of intranuclear inclusions is useful for the cytological diagnosis of ovarian clear cell carcinoma. *Diagn Cytopathol* 2015 ; 43 : 879-884.
- 2) Schwertheim, S., Kälsch, J., Jastrow, H., et al. Characterization of two types of intranuclear hepatocellular inclusions in NAFLD. *Sci Rep* 2020 ; 10 : 16533.
- 3) Ip, Y. T., Dias Filho, M. A., Chan, J. K. C. Nuclear inclusions and pseudoinclusions : friends or foes of the surgical pathologist? *Int J Surg Pathol* 2010 ; 18 : 465-481.
- 4) Ji, J. X., Wang, Y. K., Cochrane, D. R., et al. Clear cell carcinomas of the ovary and kidney : clarity through genomics. *J Pathol* 2018 ; 244 : 550-564.
- 5) Kato, N. Pathology of clear cell carcinoma of the ovary : a basic

- view based on cultured cells and modern view from comprehensive approaches. *Pathol Int* 2020 ; 70 : 591-601.
- 6) Sun, R. C., Dukhande, V. V., Zhou, Z., et al. Nuclear glycogenolysis modulates histone acetylation in human non-small cell lung cancers. *Cell Metab* 2019 ; 30 : 903-916.
- 7) Richards, S. M., Parker, L. A., Papadimitriou, J. C., et al. A case of clear cell papillary renal cell carcinoma with prominent glycogen-containing intranuclear inclusions. *Int J Surg Pathol* 2019 ; 27 : 878-880.
-

## 症 例

## 癌を伴う腺筋上皮腫の細胞像

小島 竜司<sup>1)</sup> 下境 博文<sup>1)</sup> 沖野 由子<sup>1)</sup> 森山 愛未<sup>1)</sup>  
 菅野 勇<sup>2)</sup> 石田 康生<sup>2)</sup> 太枝 良夫<sup>3)</sup> 山崎 一人<sup>4)</sup>

千葉県済生会習志野病院医療技術部臨床検査科<sup>1)</sup>, 同 病理診断科<sup>2)</sup>, 同 乳腺外科<sup>3)</sup>,  
 帝京大学ちば総合医療センター病院病理部<sup>4)</sup>

背景：乳腺に発症する癌を伴う腺筋上皮腫はまれな腫瘍で，その細胞像に関する報告は少ない．われわれが経験した1例の細胞像を供覧し，その推定診断に有用と思われる細胞学的特徴を考察する．

症例：70歳代，女性．右乳房D区域の22mm径腫瘍に穿刺吸引細胞診が行われ，二相細胞性の中型から大型の重積細胞集塊を認めた．細胞は乳頭管状構造を含む三次元的配列を示し，辺縁にはメタクロマジーを示す基質が観察された．背景には裸核状や淡い細胞質を有する筋上皮様細胞が密に分布し，筋上皮様細胞の核は卵円形から双極状で核形不整を伴い，Cyto-Quick染色では細胞質が多空胞状を示した．また，メタクロマジーを示す滴状の基質も認めた．右乳房切除術が施行され，おおよそは腺筋上皮腫として矛盾しない形態を示したが，一部に増殖能の高い紡錘形の筋上皮様細胞が間質浸潤を示し，癌を伴う腺筋上皮腫と診断した．

結論：三次元的配列を示す二相細胞性重積集塊と，背景に筋上皮様細胞が密に分布する細胞像は，腺筋上皮腫として定型であった．筋上皮様細胞の細胞質が多空胞状であることやメタクロマジーを示す基質の存在は，推定診断に有用となる可能性が示唆された．

**Key words** : Breast, Fine needle aspiration cytology, Adenomyoepithelioma, Carcinoma, HRAS

## I. はじめに

腺筋上皮腫 (adenomyoepithelioma, 以下 AME) は小型の腺腔を形成する乳管上皮とこれらを取り巻く筋上皮細胞の双方が増殖するまれな上皮性腫瘍である．本来良性腫瘍とされてきたが改定された WHO 分類では境界悪性病変に

分類されている．さらに2種類の上皮の一方，または両者が癌化する可能性があり，癌を伴う腺筋上皮腫 (AME with carcinoma) と呼ばれる．両者が癌化した場合に用いられる上皮筋上皮癌 (epithelial-myoeplithelial carcinoma) も，癌を伴う AME という病理学的疾患単位に包括される<sup>1)</sup>．今回われわれは術前に穿刺吸引細胞診を実施し，術後の組織診で癌を伴う AME と診断した1例を経験した．術前の細胞診での良悪性の推定は困難であったが，AME の推定診断に有用と思われる細胞学的所見について考察を加えて報告する．

## II. 症 例

患者：70歳代，女性．

既往歴：緑内障，高脂血症．

現病歴：右乳房腫瘍を自覚し，近医を受診．腫瘍性病変の疑いにて当院乳腺外科を紹介受診した．血液・血清検査では特記すべき異常を認めなかった．乳房超音波検査では

The cytomorphology of adenomyoepithelioma (AME) with carcinoma  
 Ryuji KOJIMA<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Hirofumi SHIMOSAKAI<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C.,  
 Yuko OKINO<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Manami MORIYAMA<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C.,  
 Isamu SUGANO<sup>2)</sup>, M. D., Yasuo ISHIDA<sup>2)</sup>, M. D., Yoshio OEDA<sup>3)</sup>, M. D.,  
 Kazuto YAMAZAKI<sup>4)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Department of Clinical Laboratory, <sup>2)</sup>Department of Diagnostic Pathology, <sup>3)</sup>Department of Breast Surgery, Chibaken Saiseikai Narashino Hospital

<sup>4)</sup>Department of Pathology, Teikyo University Chiba Medical Center  
 論文別刷請求先 〒275-8580 千葉県習志野市泉町1の1の1 千葉県済生会習志野病院医療技術部臨床検査科 小島竜司

令和3年10月19日受付

令和4年2月9日受理



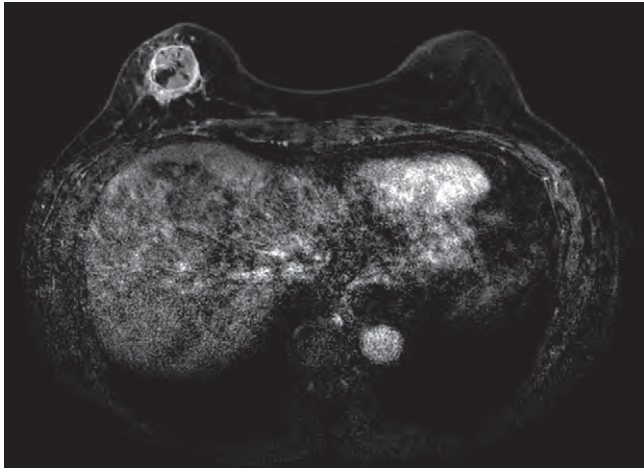


Fig. 1 Enhanced MRI revealed a well-circumscribed round mass with ring enhancement.

右乳房 D 区域に 22 mm 径の境界明瞭な低エコー腫瘤を認め、内部エコーは不均質で前方境界線はやや不明瞭であった。カラードプラー法では腫瘤内に豊富な血流が観察された。乳房 CT, MRI 検査では右乳房 D 区域に造影効果を示す 24×25 mm 大の腫瘤を認め、強い造影効果を示す部分と造影不良を示す部分が混在していた (Fig. 1)。浸潤性乳管癌を疑い穿刺吸引細胞診を実施したところ、乳管上皮様細胞と筋上皮様細胞からなる大型の細胞集塊が複数含まれ、背景には裸核状の筋上皮細胞を多数認めた。細胞診では AME を含む上皮-筋上皮性腫瘍が疑われたが、異型細胞の存在から悪性を否定できないため、右乳房切除術・センチネルリンパ節生検を施行した。術後経過は良好で、術後 12 日目に退院となった。

### III. 細胞所見

穿刺吸引細胞診所見：吸引検体のスメアに Papanicolaou 染色, Cyto-Quick 染色を施して標本を観察した。いずれにおいても細胞採取量は豊富で、三層以上の重積を示す中型から大型の細胞集塊を複数認め、集塊の周囲には孤在性の細胞が密に分布していた (Fig. 2a)。大型重積集塊において細胞は密集し、個々の細胞境界は不明瞭であったが、類円形核を有する細胞の乳頭状、もしくは管状の配列を含む三次元的配列が観察された (Fig. 2b)。細胞重積の弱い辺縁部においては腺腔を形成するやや暗調で顆粒状の胞体を有する類円形細胞と、これらを取り巻く明調で多角形から紡錘形の細胞が観察され、二相細胞性を示す集塊であることが示唆された (Fig. 2c)。重積の強い集塊の中心部においては両者の鑑別はしばしば困難であったが、集塊辺縁においては明調の細胞が優位であった (Fig. 2d)。これらの結合性は

緩く、しばしば毛羽立つような配列が観察された (Fig. 2e)。Cyto-Quick 染色標本では集塊の辺縁にメタクロマジーを示す無構造な基質様物質が観察された (Fig. 2f)。

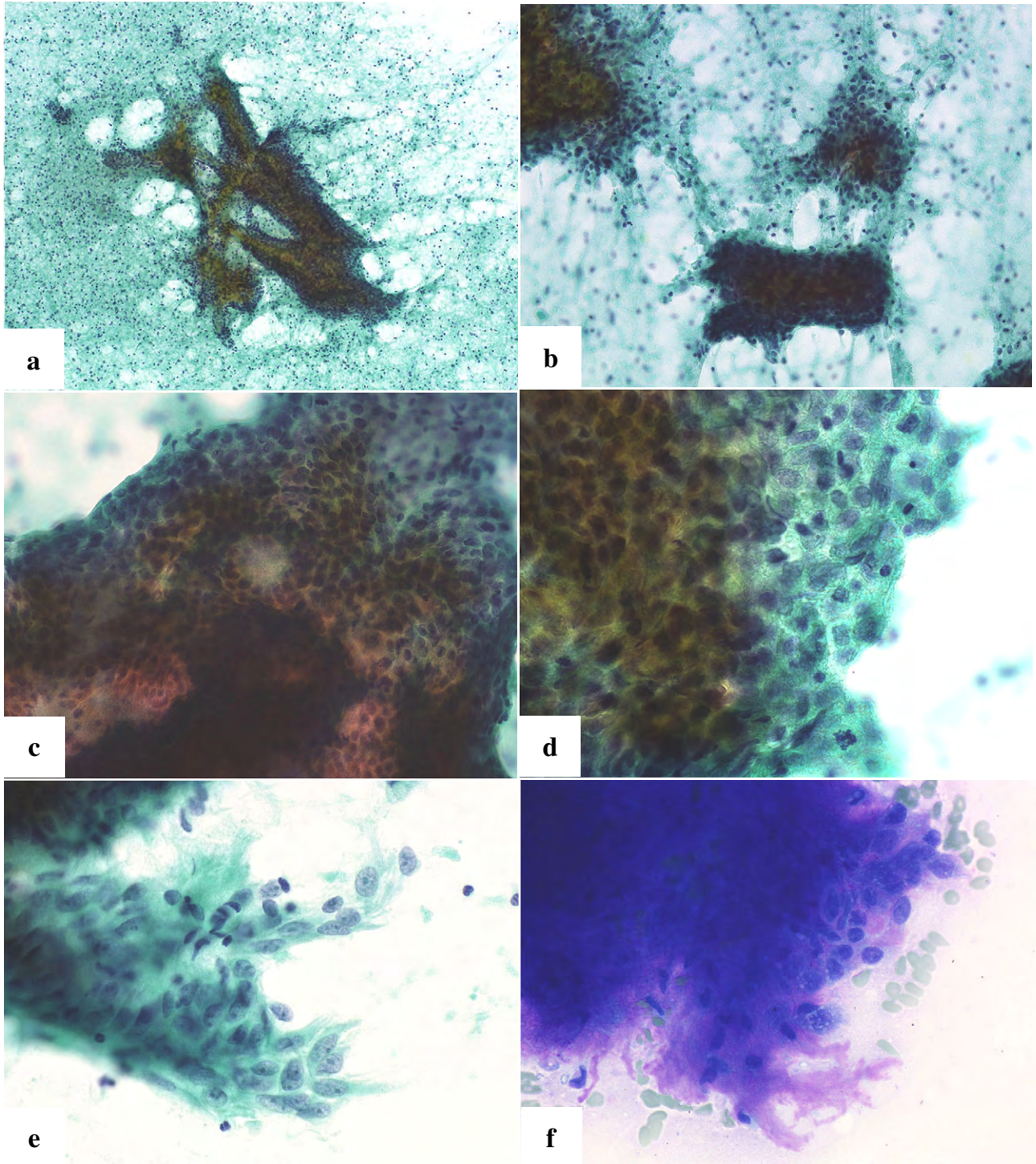
やや暗調の類円形細胞の核は円形で均一なクロマチンの分布を示し、核小体は目立たなかったが、明調の紡錘形細胞は括れを示す類円形の核を有し、小型の核小体を含んでいた。核クロマチンの分布は比較的繊細であったが、核の大小不同が目立った (Fig. 3a-c)。これらの細胞の細胞質は豊かで Papanicolaou 染色でライトグリーン淡染を示し、Cyto-Quick 染色においてはしばしば小型の空胞を多数含んでいた (Fig. 3d)。

背景には少量の壊死とともに裸核状、もしくは淡い細胞質を有する明調の細胞が孤在性に比較的密に分布していた (Fig. 4a)。これらの細胞の核は卵円形から双極状で大小不同が目立ち、しばしば括れや皺がみられた。核クロマチンの分布は比較的繊細で 1~2 個の小型の核小体を含んでいた (Fig. 4b)。また、同質の細胞が緩い結合を示す索状の小型集塊を複数認め、これらの細胞には核形不整を示すものもみられた (Fig. 4c)。また、Papanicolaou 染色でライトグリーン好染、Cyto-Quick 染色でメタクロマジーを示す小滴状の基質が複数みられ、これらを淡い細胞質を有する多角形の細胞が疎に取り囲んでおり、Cyto-Quick 染色では細胞質内に多数の小空胞が観察された (Fig. 4d-f)。これらの細胞は大型細胞集塊の辺縁にみられた細胞と同質のものと考えられ、腺腔を形成する暗調の腺上皮様細胞と明調の筋上皮様細胞からなる二相細胞性の腫瘍が示唆された。筋上皮様細胞には異型を示すものもみられたが、核分裂像は目立たず、良悪性の判定は困難であった。

### IV. 病理組織学的所見

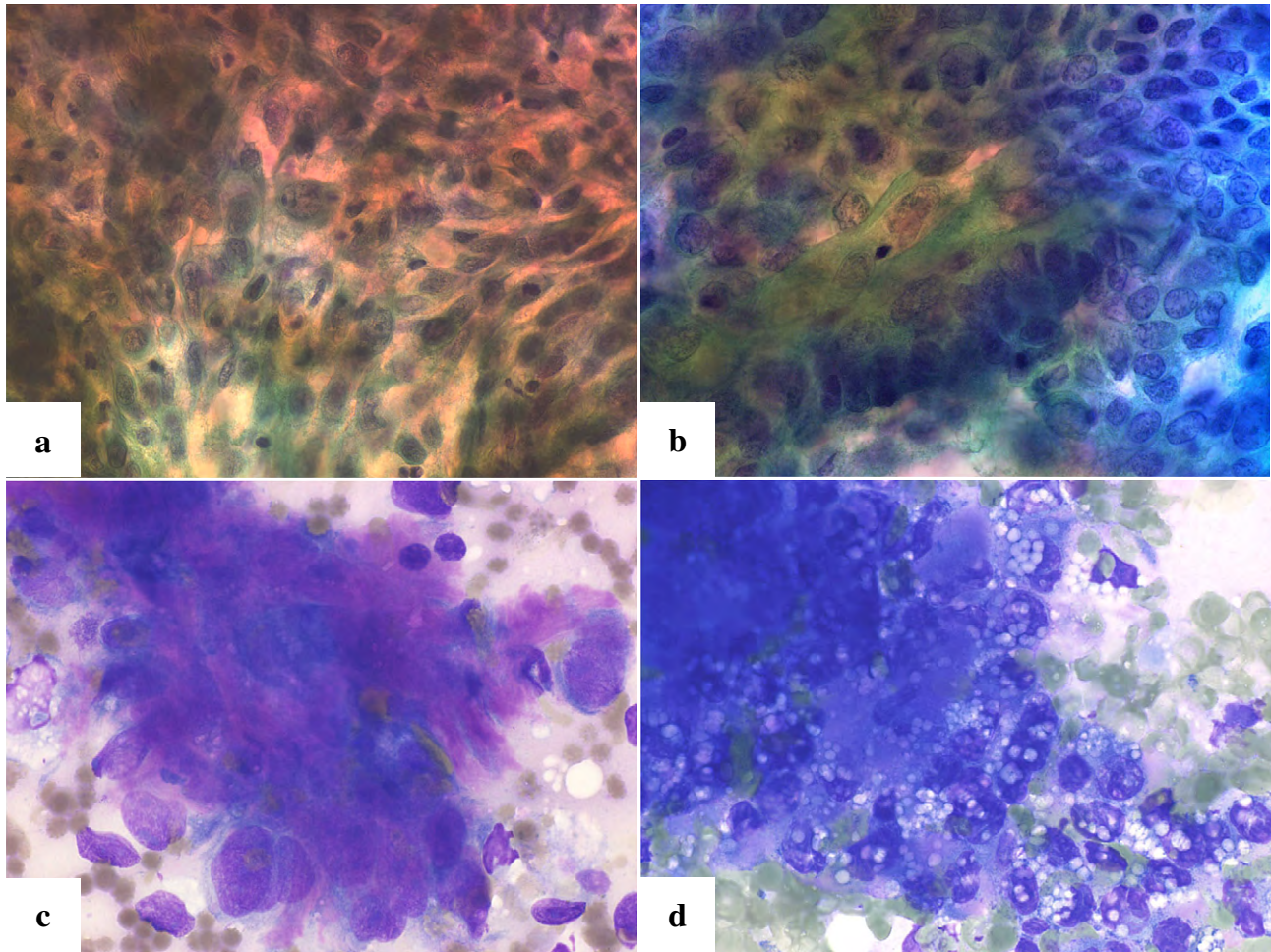
摘出された乳房腫瘤は 22×22×20 mm 径で、断面は灰白色・充実分葉状で、斑に地図状の壊死を認めた (Fig. 5a, b)。HE 染色標本では、好塩基性胞体をもつ腺上皮が小型の腺腔を含む管状に配列し、これらの外周を淡明で豊富な胞体を有する筋上皮細胞が取り巻くように増生しており、二相細胞性の上皮性腫瘍であることが確認された (Fig. 5c, d)。部分的には基底膜様の好酸性基質が筋上皮細胞を取り巻くように分布していたが、粘液腫様の基質は認めなかった (Fig. 5d)。全体に細胞密度は高いものの、周囲の乳腺組織とおおよそは明瞭に境界されていた。しかしながら、腫瘍辺縁の一部に、主として淡明な胞体を有する筋上皮細胞が束状の錯綜増生を示す成分がみられ、圧排性の間質浸潤を示した (Fig. 5e)。浸潤部においては筋上皮細胞の核に大小不同の腫大がみられ、核分裂像も 10/10HPF 観察された





**Fig. 2** (a, b) Hypercellular large clusters and moderate-size clusters consisted of groups of ductal cells and myoepithelial cells. Myoepithelial cells are densely distributed in the background (Papanicolaou staining, a,  $\times 10$ , b,  $\times 20$ , respectively). (c) Tubular structures are occasionally seen in the clusters (Papanicolaou staining,  $\times 40$ ). (d) Myoepithelial cells are predominant at the edge of the cluster. Mitotic figures are occasionally observed (Papanicolaou staining,  $\times 40$ ). (e) Spindle-shaped myoepithelial cells at the edge of the cluster (Papanicolaou staining,  $\times 40$ ). (f) A metachromatic fibrillary stroma is often seen accompanying the clusters (Cyto-Quick staining,  $\times 40$ ).





**Fig. 3** (a, b) Spindle-shaped myoepithelial cells in the large cluster show moderate cytoplasmic atypia. Note the irregular nuclear contours, occasional prominent nucleoli, and nuclear pleomorphism (Papanicolaou staining,  $\times 60$ ).  
 (c) The myoepithelial cells with enlarged nuclei at the edge of the cluster exhibit moderate cytoplasmic atypia (Papanicolaou staining,  $\times 60$ ).  
 (d) The myoepithelial cells contain multiple cytoplasmic vacuoles (soap-bubble appearance) (Cyto-Quick staining,  $\times 60$ ).

(Fig. 5f).

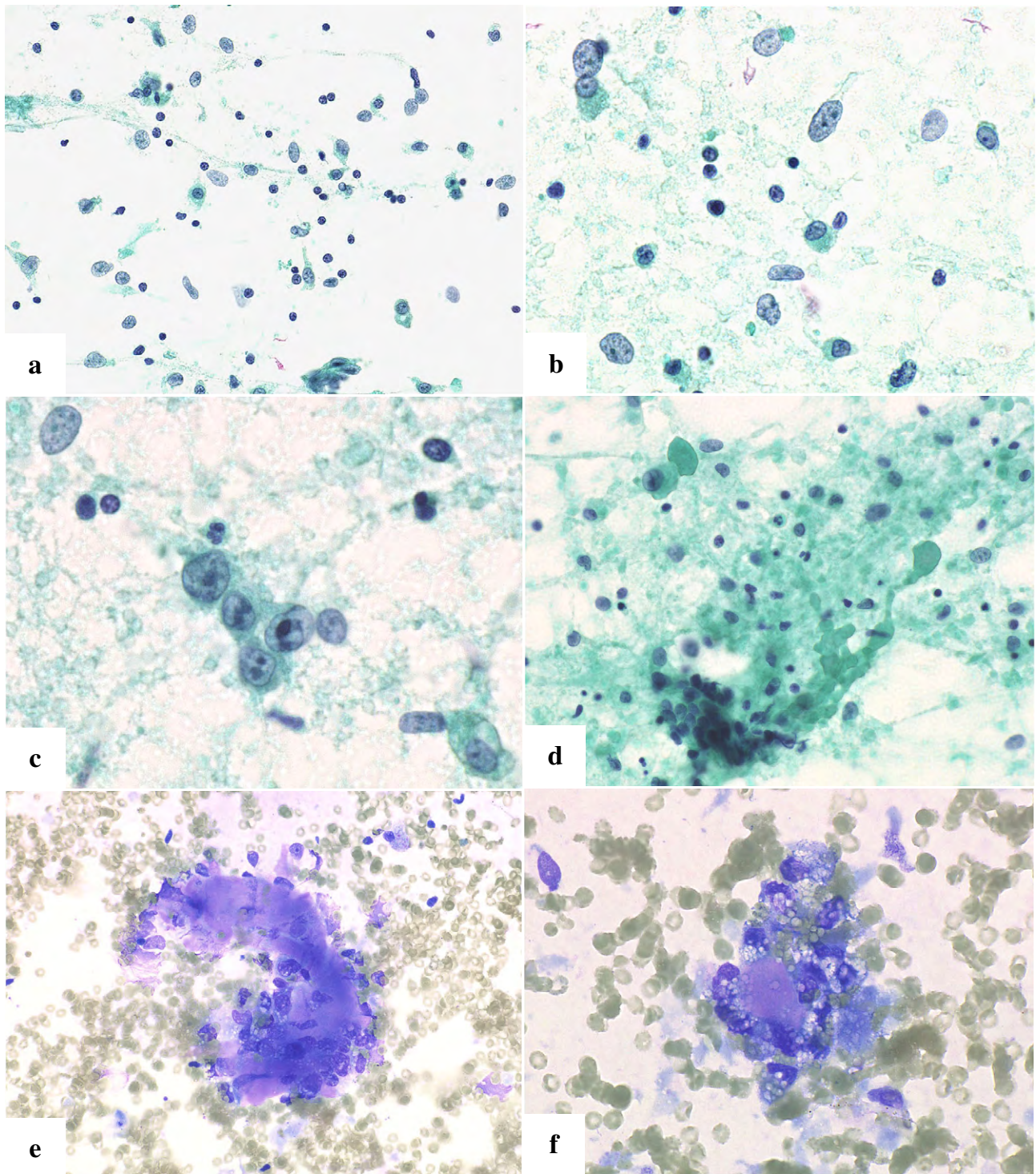
免疫組織染色において管腔を構成する上皮は Cytokeratin AE1/AE3 (以下 CK AE1/AE3) に強陽性を示し,  $\alpha$ -SMA, S-100 には陰性であった。一方これらを取り巻く淡明な胞体を有する上皮は CK AE1/AE3 に弱陽性を示し,  $\alpha$ -SMA, S-100, p63 に陽性を示した (Fig. 6a)。いずれも estrogen receptor (以下 ER), progesterone receptor (以下 PgR) には陰性であった。Ki-67 陽性率はいずれの成分も 5% であったが, 浸潤部においては淡明な胞体を有する上皮の 25.6% (128/500: hot spot) が陽性を示した (Fig. 6b)。以上の所見から本例は AME を母地とし, ごく一部において筋上皮成分が悪性形質を示す癌を伴う AME と診断した。パラフィン包埋標本の浸潤部, 非浸潤部より DNA を抽出し, それぞれについて AME にしばしばみられる遺伝子変異の有無を Sanger 法で検索したところ, いずれにおいても

PIK3CA 遺伝子に c.1644A>T, p.K548N, HRAS 遺伝子に c.182A>G, p.Gln61Arg のミスセンス変異を認めた (Table 1)。浸潤部の筋上皮細胞は c-myc の免疫染色において核が強陽性を示した (Fig. 6c)。MYC 遺伝子の増幅を fluorescent *in situ* hybridization (以下 FISH) で検索したところ, 浸潤部の筋上皮細胞 20 個には 1 細胞あたり平均 3.45 個のシグナルが観察された (Fig. 6d)。非浸潤部においては腺上皮, 筋上皮のいずれも c-myc の免疫染色に陰性で, FISH においても MYC 遺伝子の増幅を認めなかった。

## V. 考 察

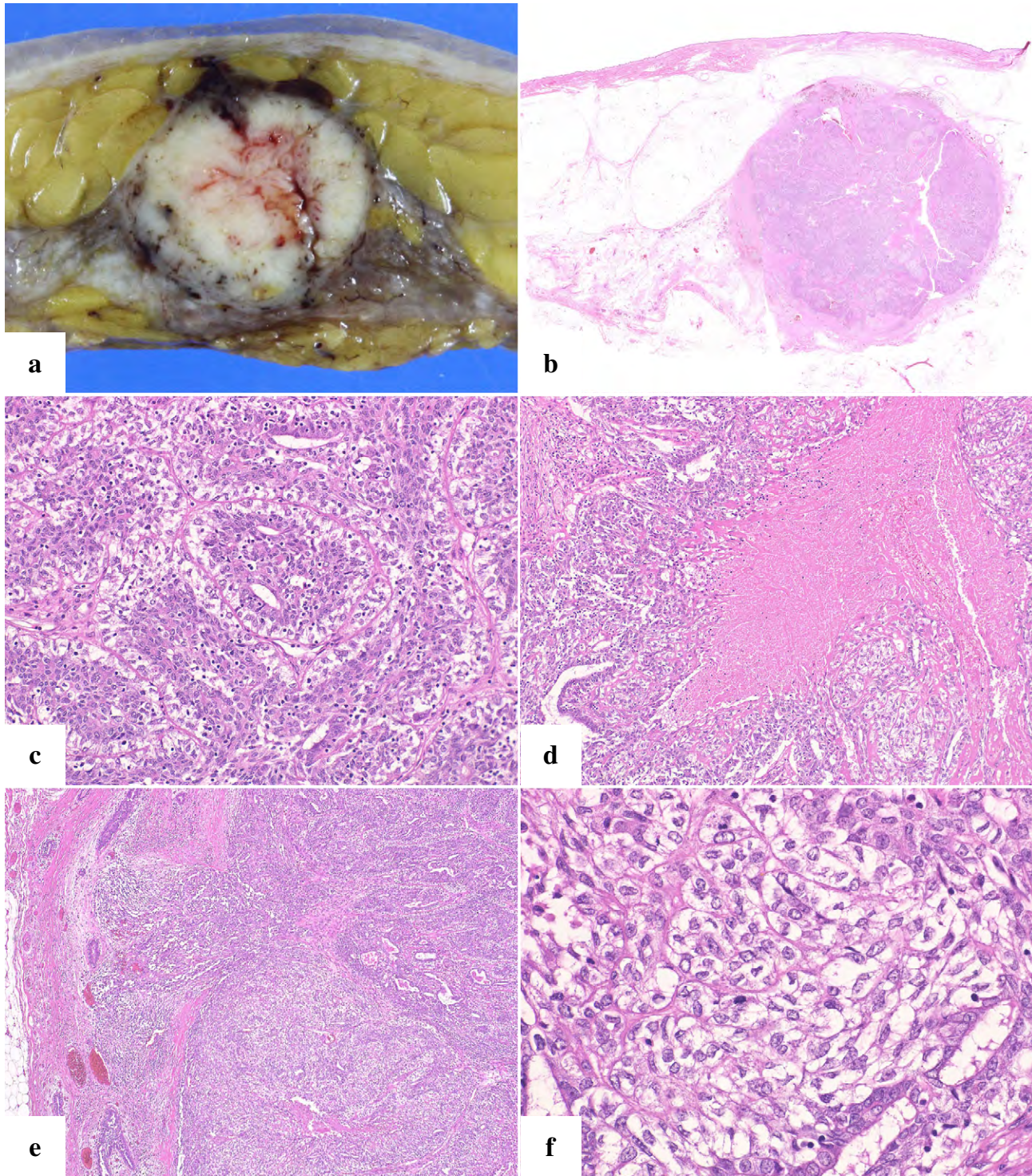
AME は乳管上皮細胞と筋上皮細胞双方の増殖からなる腫瘍で, 肉眼的には単結節型のことが多いが, 多結節状や分葉状の発育を示すこともある<sup>2)</sup>。腫瘍はおおよそ境界明





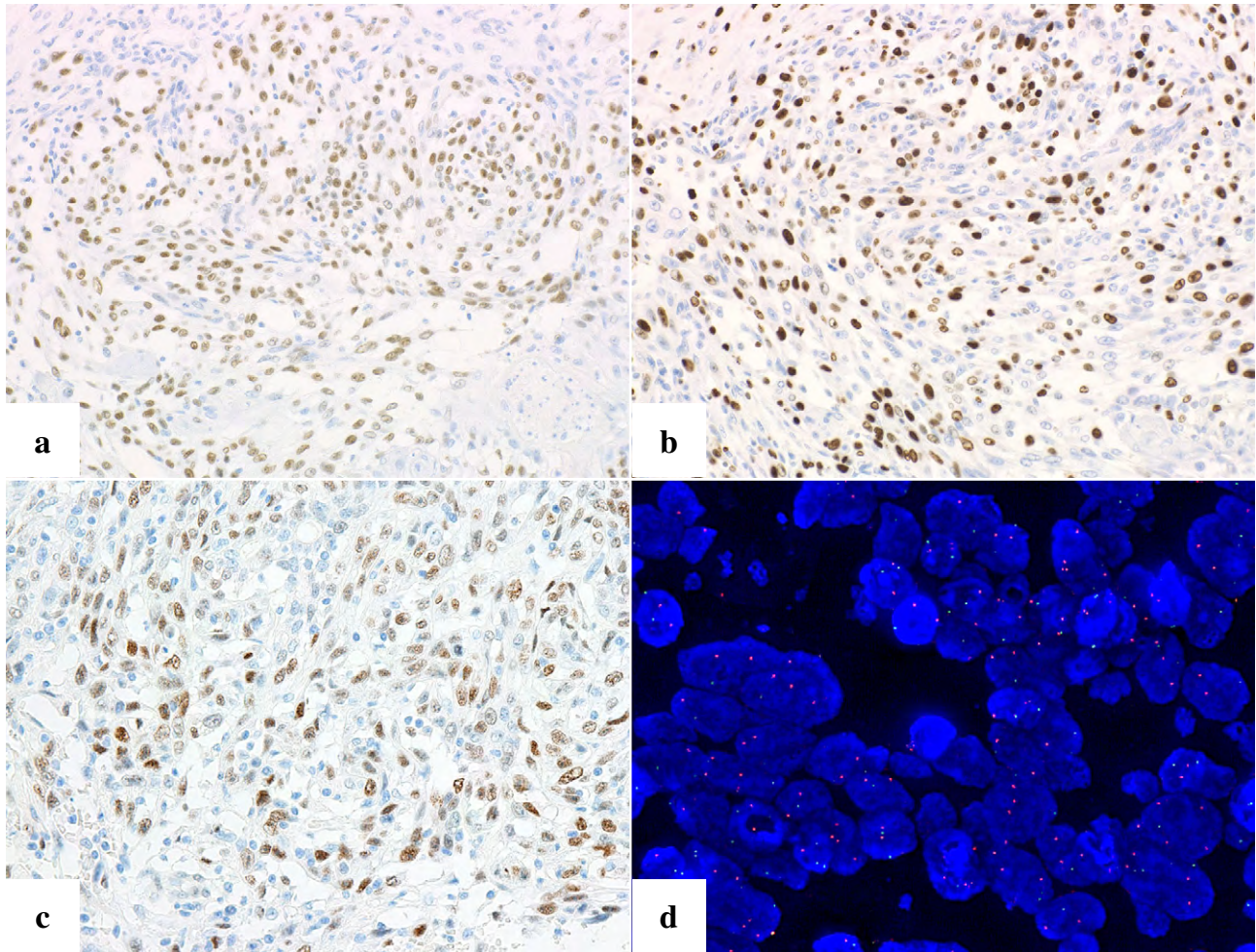
**Fig. 4** (a, b) The myoepithelial cells in the background take the form of both spindly cells containing pale cytoplasm and naked, bipolar nuclei (Papanicolaou staining, a,  $\times 40$ , b,  $\times 60$ , respectively).  
 (c) Note the loose cluster of myoepithelial cells exhibiting moderate cytologic atypia (Papanicolaou staining,  $\times 60$ ).  
 (d) Myoepithelial cells and collagenous stroma (Papanicolaou staining,  $\times 40$ ).  
 (e, f) Myoepithelial cells are seen surrounding a hyaline globule in an arrangement characteristic of collagenous spherulosis (Cyto-Quik staining, e,  $\times 40$ , f,  $\times 60$ , respectively).





**Fig. 5** Macroscopic and microscopic pathology of the tumor. (a) Macroscopic, (b) loupe, and (c) microscopic pathology showing predominant tubular architecture growing with pushing borders. The tumor consists of a proliferation of both the epithelial and myoepithelial component (HE staining, c,  $\times 20$ ). (d) Focal necrosis is seen. The tumor nests are surrounded by a basement-membrane-like eosinophilic stroma (HE staining,  $\times 20$ ). (e) A carcinomatous component (left) is invading a fibrous capsule (HE staining,  $\times 10$ ). (f) Spindle-shaped myoepithelial cells with pale cytoplasm, and pleomorphic nuclei of unequal size predominate in the carcinomatous component (HE staining,  $\times 40$ ).





**Fig. 6** (a) Immunohistochemically, the myoepithelial cells of the AME were p63-positive ( $\times 20$ ). The myoepithelial cells in the carcinomatous component, have a high Ki-67 labeling index (b) and express c-myc (c) ( $\times 40$ ). (d) Fluorescence *in situ* hybridization analysis of the carcinomatous component. Large myoepithelial cells show gain (3-4) of the MYC gene signal (red) and a normal p16/INK4A signal (green).

**Table 1** List of mutations likely to be related to the pathogenesis of adenomyoepithelioma

Gene	Exons analysed in this case	Coding sequence change	Protein change	Variant type
HRAS	2, 3	c.182A>G	p.Gln61Arg	missense
PIK3CA	9, 20	c.1644A>T	p.K548N	missense
EGFR	18, 19, 20, 21	none	none	wild type
GNAS	8, 9	none	none	wild type
AKT1	4	none	none	wild type

瞭な圧排性増殖を示し、診断時の腫瘍径は中央値で 2.0 cm とされているが、8 cm 径に増大した例も報告されている<sup>2)</sup>。剖面はおおよそ白色～灰白質充実調で、大型のものはしばしば嚢胞性的変化や壊死を伴う。病理組織学的には一層性に配列する乳管上皮を取り囲むように筋上皮細胞が増殖するパターンを示すことが多く、増殖の主体を占める

筋上皮細胞は通常淡明で豊かな細胞質を有する。Tavassoli は良性、悪性を含めた AME の組織型を、①紡錘形の筋上皮細胞の増生が顕著な spindle cell type, ②腺管形成傾向の強い tubular type, ③分葉した充実性胞巣を形成する lobulated type, の 3 型に亜分類しているが、これが混在することもある<sup>3)</sup>。本例はこのうちの tubular type を主体とするも



の、浸潤を示す成分においては紡錘形の筋上皮細胞の増生が顕著で、spindle cell type に該当する成分を含む腫瘍と考えられた。

穿刺細胞診による AME の推定には二相細胞性による病変を確認することが最も重要である。中等度から高度な重積を示す二相性細胞の集塊と、周囲に主として裸核状の筋上皮様細胞が孤在性、もしくは、小型の索状集塊をみることが多い<sup>4)</sup>。このような所見は線維腺腫、葉状腫瘍などの「結合織性および上皮性混合腫瘍」の細胞像にオーバーラップするもので、AME の細胞診ではこれらの腫瘍との鑑別がしばしば問題となる<sup>5)</sup>。しかしながら、本例にみられた重積細胞集塊は非常に大型で、上皮の乳頭管状配列を含む密な三次元構造を示す点、背景に分布する筋上皮が非常に豊富である点は、AME を推定するうえで有用な所見と考えられた。

過去に Lyenger らは 12 例の AME の穿刺吸引細胞診の検討を行い、2/3 の症例において多空胞状の細胞質 (soap-bubble appearance) を示す筋上皮細胞が観察されると報告している<sup>4)</sup>。本例においても筋上皮細胞の細胞質は組織診、細胞診のいずれにおいても豊かで多空胞状のものが多く、鑑別に挙げられる二相性細胞性腫瘍の中から AME を推定するうえで重要な所見と考えられた。

AME における筋上皮細胞の増生は豊富な基底膜様物質の産生に関与しているとされており、本例の穿刺吸引細胞診でも大型上皮集塊の辺縁にメタクロマジーを示す基質が観察された。また、背景には辺縁を筋上皮細胞に取り巻かれたメタクロマジーを示す滴状の基質を認めた。この基質の存在は乳腺ではまれな唾液腺型腫瘍との鑑別を難しくする可能性がある。しかしながら、腺様嚢胞癌にみられる基質は通常辺縁平滑な球状を示し、多形腺腫では樹枝状の上皮性集塊の辺縁にはけで掃いたように分布する点が AME とはやや異なる<sup>4,6)</sup>。ただし基底膜様基質の性状のみで唾液腺型乳腺腫瘍を鑑別することは難しく、上皮細胞・筋上皮細胞の細胞形態や配列パターンと併せて慎重に観察する必要がある。

本例の筋上皮細胞には明瞭な核小体を含むものや核形不整を示すものなど、異型腺上皮に類似するものが含まれた。諸家の報告においても、AME の穿刺吸引細胞診において腺上皮と紛らわしい異型筋上皮細胞の出現は悪性上皮性腫瘍との鑑別を難しくする要因となることが指摘されている<sup>4)</sup>。

AME の悪性化は乳管上皮、筋上皮細胞、あるいは双方に起こりうるが、筋上皮細胞の悪性化したものの報告が多い<sup>7)</sup>。一般的なコンセンサスは得られていないが、悪性化の指標としては細胞異型、周囲組織への浸潤傾向、壊死、

核分裂像などが挙げられており、Loose らは増殖する筋上皮細胞において強拡大 10 視野中で 1~2 個を越える核分裂像を悪性化の指標としている<sup>8)</sup>。本例の腫瘍は一部で筋上皮細胞が紡錘形となり高度な核異型と高い増殖能を示し、周囲間質への浸潤、地図状の壊死を認めたため、筋上皮成分が悪性転化を示した癌を伴う AME と診断した。

しかしながら、これらの組織所見における悪性化の指標が、必ずしも細胞所見に適応しうるとはいえない。少なくとも本腫瘍において組織学的に確認された癌の成分はわずかであり、穿刺吸引細胞診で観察された異型筋上皮様細胞は非浸潤部から採取された可能性が高い。AME は境界悪性病変であり、本来低悪性度腫瘍であるとする意見もあることを考慮すると<sup>1)</sup>、細胞異型の有無をもって悪性化を厳密に判定することはできない。また、核分裂像の評価も容易とはいえない。AME の穿刺吸引検体にみられる細胞集塊は大型で高度な重積性を示すことが多く、核分裂像の検出は容易ではない。集塊辺縁にみられる結合性の緩い細胞においては核分裂像の観察は可能と思われるが、本例においても核分裂像が観察された細胞はごくわずかであった。加えて、AME の穿刺吸引検体においては壊死の確認が困難なことも問題となる。通常壊死は好酸性無構造塊として観察されるが、AME にはメタクロマジーを示す基質が豊富であり、これとの鑑別は難しい。本例の細胞診においても好酸性無構造塊が観察されたが、その大部分は基底膜様物質であった可能性が高い。これらのことから、細胞所見における核分裂像や壊死の評価を AME の悪性化の指標として用いることは適切ではないと考えられた。

本例の免疫組織学的検索では諸家らの報告と同様、筋上皮細胞は p63,  $\alpha$ -SMA, S-100 に陽性を示し、乳管上皮細胞はこれらには陰性で、CK AE1/AE3 に強陽性を示した<sup>1)</sup>。いずれも ER, PgR は陰性であった。過去の 43 例の AME の免疫組織学的検討では 39% の症例が ER, PgR 陰性で、形態的に細胞異型が強く、しばしば壊死を伴い、核分裂像も高頻度にもみられることが指摘されている<sup>9)</sup>。AME においては PIK3CA 遺伝子、HRAS 遺伝子の変異が高頻度であり、諸家の報告によれば HRAS 遺伝子の変異は ER 陰性例にのみ観察されることが知られている<sup>9)</sup>。本例においては PIK3CA 遺伝子に c.1644A>T, p.K548N, HRAS 遺伝子に c.182A>G, p.Gln61Arg のミスセンス変異がみられ、ER 陰性の AME として矛盾しない結果であった。PIK3CA 遺伝子の変異は、乳腺原発筋上皮腫の ER 陰性例で 57%、ER 陽性例で 47% に認められ<sup>9)</sup>、H1047R, E545K, E542K が hotspot mutation とされている。本例においては K548N の変異がみられたが、Cosmic で検索した範囲ではこれまでに報告されておらず、意義不明の変異 (VUS: variant of

unknown significance) とするのが妥当と考えた。しかしながら, helical domain をコードする領域の変異であるため, おそらくは腫瘍発生に何らかの作用を及ぼしたと推察される。形態的に AME に類似する耳下腺原発上皮筋上皮癌においては HRAS 遺伝子 p.Gln61 の変異が 90% 程度にみられることが知られており<sup>9)</sup>, 興味深い知見である。今回の検索では浸潤部と非浸潤部の形態, 増殖能の差を裏づける明確な根拠は得られなかったが, 免疫組織染色において浸潤部の筋上皮様細胞には c-myc の強発現がみられ, FISH において MYC 遺伝子の軽度の増幅が観察された。本例と同様, 癌を伴う AME においては浸潤部の腫瘍細胞に MYC 遺伝子の増幅がみられるとする報告もあり<sup>10)</sup>, MYC 遺伝子の増幅と AME の悪性化の関連については今後も検討の蓄積が望まれる。

筆者らは, 開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第 62 回日本臨床細胞学会総会春期大会 (2021 年 6 月, 千葉) で発表した。

謝辞 本論文の作成にあたり, 分子病理学的検索に関して助言を賜り, また指導して下さった帝京大学ちば総合医療センター中央機器室 木全淳一郎氏, 同病院病理部 花見恭太氏に深謝いたします。

## Abstract

**Background** : The cytomorphology of adenomyoepithelioma (AME) with carcinoma has never been adequately assessed. We describe the features of this rare neoplasm as revealed by fine-needle aspiration biopsy.

**Case** : The patient, was a woman in her 70 s, who discovered a lump in her right breast during self-examination. Imaging demonstrated a solid nodule (measuring 2.2 cm) in the lower outer quadrant of the right breast. Fine-needle aspiration revealed moderate to large clusters of epithelial and myoepithelial cells containing 3-dimensional papillotubular structures. In the background, there were densely distributed discohesive myoepithelial cells containing naked nuclei or pale cytoplasm, often exhibiting intracytoplasmic vacuoles and nuclear atypia. A metachromatic stroma often accompanied the clusters or was present in the form of droplets in the background. Histologically, the resected tumor showed microinvasion by atypical myoepithelial cells, and we made the

diagnosis of AME with carcinoma.

**Conclusion** : The cytodiagnosis of AME is based on the identification of large clusters of cells composed of two populations, and they sometimes contain 3-dimensional papillotubular structures. The presence of myoepithelial cells having a vacuolar cytoplasm, that are either dispersed or arranged in small clusters, together with a metachromatic stroma, may be useful in making the diagnosis of AME.

## 文 献

- 1) WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours, 5th ed., Vol. 2 Breast Tumours. IARC press, Lyon, 2019.
- 2) Haque, W., Verma, V., Klimberg, V. S., et al. Clinical presentation, national practice patterns, and outcomes of breast adenomyoepithelioma. *Breast J* 2020 ; 26 : 653-660.
- 3) Tavassoli, F. A. Pathology of the breast, 2nd ed. McGraw-Hill, New York, 1999. 763-791.
- 4) Lyengar, P., Ali, S. Z., Brogi, E. Fine-needle aspiration cytology of mammary adenomyoepithelioma : a study of 12 patients. *Cancer Cytopathol* 2006 ; 108 : 250-256.
- 5) Ng, W. Adenomyoepithelioma of the breast. A review of three cases with reappraisal of the fine needle aspiration biopsy findings. *Acta Cytol* 2002 ; 46 : 317-324.
- 6) Kumar, P. V., Sobhani, S. A., Monabati, A., et al. Cytologic findings of a pleomorphic adenoma of the breast : a case report. *Acta Cytol* 2004 ; 48 : 849-852.
- 7) Rosen, P. Adenomyoepithelioma of the breast. *Hum Pathol* 1987 ; 18 : 1232-1237.
- 8) Loose, J. H., Patchefsky, A. S., Hollander, I. J., et al. Adenomyoepithelioma of the breast. A spectrum of biologic behavior. *Am J Surg Pathol* 1992 ; 16 : 868-876.
- 9) Geyer, F. C., Li, A., Papanastasiou, A. D., et al. Recurrent hotspot mutations in HRAS Q61 and PI3K-AKT pathway genes as drivers of breast adenomyoepitheliomas. *Nat Commun* 2018 ; 9 : 1816.
- 10) Febres-Aldana, C. A., Mejia-Mejia, O., Krishnamurthy, K., et al. Malignant transformation in a breast adenomyoepithelioma caused by amplification of c-MYC : a common pathway to cancer in a rare entity. *J Breast Cancer* 2019 ; 23 : 93-99.

## 症 例

## EUS-FNA を契機に発見されたリンパ脈管筋腫症の 1 例

神月 梓<sup>1)</sup> 森本 優生<sup>1)</sup> 津崎沙世子<sup>1)</sup> 龍 あゆみ<sup>1)</sup>棚田 諭<sup>1)</sup> 久保 千明<sup>2)</sup> 本間圭一郎<sup>2)</sup>大阪府立病院機構大阪国際がんセンター臨床検査科<sup>1)</sup>, 同 病理・細胞診断科<sup>2)</sup>

背景：リンパ脈管筋腫症（LAM）は、平滑筋様の腫瘍細胞が肺や体軸リンパ節などで緩徐に増殖する全身性疾患である。非常にまれな疾患であり、根本的な治療方法が確立されていない。今回、超音波内視鏡下穿刺吸引法（EUS-FNA）を契機に診断された LAM の 1 例を経験したので報告する。

症例：50 歳代，女性，CA19-9 高値と腹部大動脈周囲のリンパ節腫大を複数認めたため EUS-FNA が施行された。採取された細胞診材料では硝子様間質や軸状の間質を巻き込んだ結合性の強い細胞集塊を認めた。淡明で泡沫状の細胞質に，短紡錘～紡錘形核や微細顆粒状クロマチン，くびれた核，核内空胞，核小体などを認めた。組織診材料も類似した所見であり，免疫組織化学染色と合わせて LAM を推定した。その後，胸部 CT 検査で両肺多発嚢胞を認め LAM と診断された。

結論：乳び胸腹水中の LAM 細胞クラスター以外の LAM 細胞所見の確立には，さらなる症例の蓄積が必要であり，その診断には臨床所見の確認や細胞形態の詳細な観察，鑑別疾患との対比，免疫細胞化学染色などが重要であると考えられる。将来的にさまざまな細胞診材料による報告が，細胞診断例の一助になることが望まれる。

**Key words** : Lymphangiomyomatosis, Cytology, Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration, Case report

## I. はじめに

リンパ脈管筋腫症（lymphangiomyomatosis : LAM）は平滑筋様の腫瘍細胞（LAM 細胞）が肺や体軸リンパ節などで緩徐に増殖する全身性疾患である。肺では多発性嚢胞を特徴とし，乳び胸腹水やリンパ脈管筋腫，腎血管筋脂肪

腫などを合併することもある。主に妊娠可能な年齢の女性に好発するが，閉経後の女性や男性でも報告例はみられている<sup>1-5)</sup>。日本における有病率は 100 万人に 1.9~4.5 人と非常にまれな疾患である<sup>6)</sup>。重症例では肺移植に頼らざるを得ず，平成 21 年 10 月に特定疾患治療研究事業の対象疾患として難病指定された。

今回われわれは，超音波内視鏡下穿刺吸引法（endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration : EUS-FNA）を契機に診断された LAM の 1 例を経験したので報告する。

## II. 症 例

患者：50 歳代，女性。

臨床経過：CA19-9 高値（最高 4214 U/ml）のため他院で経過観察されていた。腹部エコーにおいて大動脈周囲に 27 mm 大の腫大したリンパ節を複数認め，睪癌疑いで当院紹介となった。当院の腹部エコーでは睪実質は全体に高エ

A case of lymphangiomyomatosis diagnosed by EUS-FNA

Azusa SHINGETSU<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Yuki MORIMOTO<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Sayoko TSUZAKI<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Ayumi RYU<sup>1)</sup>, C. T., C. M. I. A. C., Satoshi TANADA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Chiaki KUBO<sup>2)</sup>, M. D., Keiichiro HONMA<sup>2)</sup>, M. D.

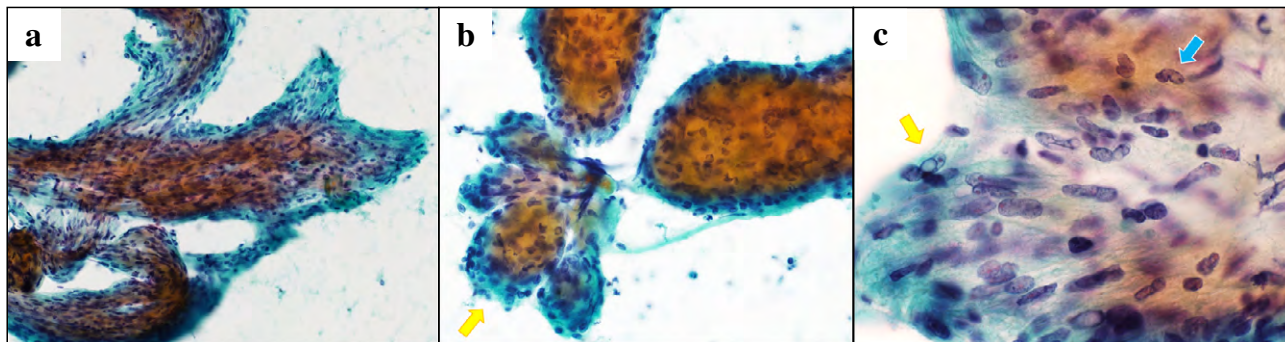
<sup>1)</sup>Department of Clinical Laboratory, <sup>2)</sup>Department of Diagnostic Pathology and Cytology, Osaka International Cancer Institute

論文刷請求先 〒 541-8567 大阪市中央区大手前 3 の 1 の 69 大阪府立病院機構大阪国際がんセンター臨床検査科 神月 梓

令和 3 年 10 月 29 日受付

令和 4 年 3 月 24 日受理



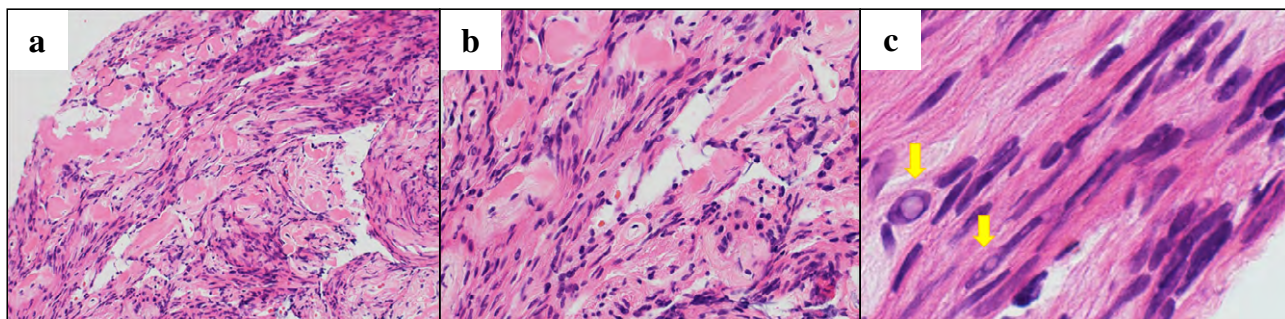


**Fig. 1** Cytology material : Papanicolaou staining

a :  $\times 20$ , Tight clusters of spindle-shaped cells arranged in fascicles.

b :  $\times 40$ , Round agglomerates (yellow arrow) with an outer layer covered with flat cells.

c :  $\times 100$ , Cells containing oval-to-spindle shaped nuclei, fine granular chromatin, constricted nuclei (blue arrow), intranuclear cytoplasmic inclusion bodies (yellow arrow), and nucleoli.



**Fig. 2** Histological material : hematoxylin-eosin staining

a :  $\times 20$ , Spindle-shaped cell cluster with vitreous stroma and slit-like spaces.

b :  $\times 40$ , Oval and spindle-shaped nuclei in foamy cytoplasm.

c :  $\times 100$ , Intranuclear cytoplasmic inclusion bodies (yellow arrows).

コーで脂肪腫が疑われた。明らかな占拠性病変や主幹管拡張は認められず、原発不明癌のリンパ節転移疑いで EUS-FNA が施行され、採取された組織診材料から LAM が疑われた。呼吸器症状は認められず、より専門性の高い病院へ紹介となり、実施された胸部 CT 検査において両肺多発嚢胞影を認めたため、当院の組織診材料と合わせて LAM と診断された。

### III. 細胞所見

EUS-FNA で採取された組織片の一部を擦り合わせて作製した捺印標本では、比較的清潔な背景に、硝子様間質や軸状の間質を巻き込んだ結合性の強い細胞集塊を認めた (Fig. 1a)。一部で、集塊の辺縁を扁平な細胞に覆われた球状様の集塊を認めた (Fig. 1b)。淡明で泡沫状の細胞質に、核は短紡錘形～紡錘形で、クロマチンは微細顆粒状、くびれた核、核内空胞、核小体などの所見が観察された (Fig. 1c)。核間距離は不均等で、細胞質境界不明瞭、集塊上には

小型で濃染した短紡錘形の核を認めた。細胞診材料では間葉系病変の存在が疑われ疑陽性で報告された。

### IV. 組織所見

硝子様の間質やスリット状の間隙を伴った細胞集塊を認め、泡沫状の胞体を有する紡錘形の細胞増生を認めた (Fig. 2a, b)。核は類円形～紡錘形で、単発あるいは多発した核内空胞を認めた (Fig. 2c)。施行した免疫組織化学染色では抗  $\alpha$ -smooth muscle actin ( $\alpha$ -SMA) 抗体陽性、抗 HMB45 抗体陽性、抗 estrogen receptor (ER) 抗体陽性、抗 progesterone receptor (PgR) 抗体陰性を呈したため、LAM を推定した。

### V. 考 察

LAM は 1940 年前後から報告されはじめ、1968 年に Frack らにより初めて「pulmonary lymphangiomyoma-

tosis」という病名が提唱された<sup>7)</sup>。本邦では、1970年に山中らにより「び慢性過誤腫性肺脈管筋腫症」として報告されたのが最初である<sup>8)</sup>。特定疾患として指定された現在では、全身性疾患として肺LAMからLAMへ疾患名が変更されている。

LAMの臨床経過は症例によりさまざまである。その症状は肺病変の進行に伴う労作時呼吸困難、気胸、咳嗽、血痰などの呼吸器症状や、乳び胸水または腹水、下肢のリンパ浮腫、腹部腫瘤（リンパ脈管筋腫）、腎血管筋脂肪腫に伴う症状などがある<sup>1-5)</sup>。本例ではCA19-9高値と腹部大動脈周囲の多発リンパ節腫大を認めたが、呼吸器症状は認められなかった。CA19-9は主として、膵癌や胆道癌をはじめとする消化器癌で上昇する血中腫瘍マーカーとして知られている一方、気管支拡張症や気管支嚢胞などの呼吸器疾患でも異常高値を示すことが知られている<sup>9)</sup>。本例は他院の胸部CT検査で両肺多発嚢胞影を認めたことから、CA19-9高値は気管支嚢胞を反映して上昇した可能性が考えられる。

LAMの診断はLAMに特徴的な境界明瞭で薄壁の嚢胞像を指す胸部CT所見があり、かつ他の嚢胞性肺疾患を除外できることが必須である。また可能なかぎり組織診断または細胞診断による病理学的診断を行うことが推奨されている<sup>2,3)</sup>。

組織診断は、LAM細胞の特徴を有するヘマトキシリン・エオジン（hematoxylin and eosin : H&E）染色所見と免疫組織化学的所見からなる。LAM細胞の特徴は紡錘形～類上皮様形態を示す細胞、核は類円形～紡錘形、核小体は0～1個、核クロマチンは微細、細胞質は好酸性もしくは泡沫状の所見を示すと定義されている<sup>2,3)</sup>。本例の組織所見はこれらに合致しており、LAM細胞であると考えられる。また、免疫組織化学的所見では抗 $\alpha$ -SMA抗体および抗HMB45抗体陽性、もしくは抗 $\alpha$ -SMA抗体陽性、抗HMB45抗体陰性で、抗ER抗体、抗PgR抗体のいずれかが陽性的場合とされている。HE染色所見と合わせて前者を病理診断確実例、後者を病理診断ほぼ確実例とされており<sup>2,3)</sup>、本例は病理診断確実例に該当する。

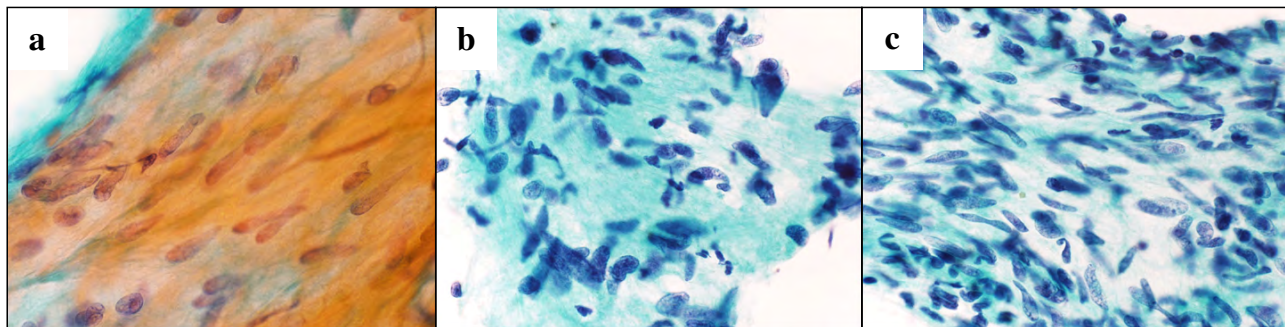
対して細胞診断は、乳び胸腹水中のLAM細胞クラスターと免疫細胞化学的所見からなる。LAM細胞クラスターの細胞所見は、表面を一層のリンパ管内皮細胞で覆われた細胞集塊と定義されている<sup>2,3)</sup>。文献の考察では、外層は扁平な形態を有するリンパ管内皮細胞で、内層はLAM細胞が凝集した球状集塊と報告が挙げられている<sup>10-13)</sup>。本例の細胞診材料は、EUS-FNAで採取された検体の一部を擦り合わせて作製しているため、認定基準で認められている乳び胸腹水中のLAM細胞クラスターと比較することはできない。しかしながら、本例の細胞診材料は組織診材料

と同様の細胞所見であり、LAM細胞であると考えられる。再検鏡においても、硝子様間質を伴った結合性の強い集塊、泡沫状の淡い細胞質、類円形～紡錘形でくびれた核など共通する細胞所見が多く、これらは擦り合わせて作製した捺印標本におけるLAM細胞の特徴的所見ではないかと考える。

本例の鑑別が必要な疾患として、平滑筋腫や神経鞘腫、消化管間質腫瘍（gastrointestinal stromal tumor : GIST）などの間葉系腫瘍が挙げられる。今回、本例のLAMと自験例で報告された平滑筋腫、神経鞘腫、GISTの3例で比較を行った。いずれの症例もEUS-FNA時に組織片の一部を擦り合わせ作製した捺印標本である。平滑筋腫とLAMの細胞所見を比較すると、平滑筋腫は紡錘形核を有する細胞密度の粗な集塊で、長楕円形の葉巻状核を有する（Fig. 3a）。対してLAMは平滑筋腫よりも細胞密度が高く、短紡錘形～紡錘形のくびれた核を有しており、このような細胞集塊の密度や核形の差異が鑑別点と考える。神経鞘腫の細胞所見は核が柵状に配列し、2つの柵状配列の間に好酸性の繊維状細胞質が介在するVerocay bodyが特徴的な細胞所見である（Fig. 3b）。このような細胞配列を多数認めた場合は診断可能であるが、自験例の神経鞘腫においてVerocay bodyが認められない細胞集塊ではLAMの細胞配列と鑑別が困難であった。また、GISTは長紡錘形細胞が束状に錯綜する細胞配列であり（Fig. 3c）、LAMでは錯綜する細胞配列は認められなかった。自験例のLAMと鑑別疾患3例との比較では、丁寧に細胞を検鏡することで細胞所見の差異を明らかにすることが可能であった。しかし、鑑別疾患において典型的な細胞所見がない場合や標本の作製方法により細胞が重複した場合、組織の一部分を反映した部分像である点などを踏まえると細胞診材料における診断は困難な場合が多いと考える。加えて、LAMはまれな疾患であり報告症例も少ないため、診断にはLAMの患者情報として性別や年齢、呼吸器症状、胸部CT所見など臨床所見の確認を行うことが重要であると考えられる。本例の細胞診材料では免疫細胞化学染色を行えなかったが、認定基準では抗 $\alpha$ -SMA抗体、抗HMB45抗体、抗ER抗体、抗PgR抗体、抗D2-40（あるいはVEGFR-3）抗体による免疫細胞化学所見を確認することとされている<sup>2,3)</sup>。検体採取時に液状化検体細胞診などを用いて積極的に免疫細胞化学染色を行えば、細胞診材料による診断精度が向上すると考える。

特定疾患治療研究事業の対象疾患であるLAMの認定基準では、細胞診断例は乳び胸腹水中のLAM細胞クラスターを認めるものと定められている。乳び胸腹水中にLAM細胞クラスターを認める細胞診断では、肺生検などの侵襲的な検査をせずに認定基準を満たすことができる一





**Fig. 3** Cytology material of differential cases : Papanicolaou staining

a :  $\times 100$ , Leiomyoma (esophagus, EUS-FNA) : Coarse-density cell-clumps with oblong nuclei.

b :  $\times 100$ , Schwannoma (stomach, EUS-FNA) : Nuclear palisading was observed, with acidophilic fibrous cytoplasm observed between the nuclear palisades.

c :  $\times 100$ , GIST (stomach, EUS-FNA) : Cluster of cells containing long spindle-shaped nuclei arranged in a bundle.

方, 乳び胸水は 7%, 乳び腹水は 5% が疫学調査での診断における頻度であり<sup>4)</sup>, 細胞診断例は非常に少ない. 本例は EUS-FNA で採取された検体による LAM の症例報告であり, 細胞所見の確立にはさらなる症例の蓄積が必要であると考えられる. 将来的にさまざまな細胞診材料による報告が細胞診断例の認定基準の一助になり, 早期発見・早期治療につながることを望まれる.

## VI. 結 語

EUS-FNA で採取された検体において, LAM と診断された 1 例を経験したので報告した. 硝子様間質を伴った結合性の強い集塊, 泡沫状の淡い細胞質, 類円形～紡錘形でくびれた核などの細胞所見が特徴的であったが, 症例報告が少ないため, 臨床所見の確認や, 細胞形態の詳細な観察, 鑑別疾患との対比, 免疫細胞化学染色などを加えた検索が重要であると考えられる.

筆者らは, 開示すべき利益相反状態はありません.

## Abstract

**Background** : Lymphangi leiomyomatosis (LAM) is a systemic disease characterized by proliferation of smooth muscle-like tumor cells in the lungs and axial lymph nodes. It is a rather rare disease, and no effective treatment has been established yet. Herein, we report a case of LAM diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA).

**Case** : A woman in her 50s was found to have high serum CA19-9 levels and multiple lymphadenopathy around the abdominal aorta. She had no significant past medical history or respiratory symptoms. EUS-FNA of the affected lymph nodes was performed under the suspicion of

lymph node metastasis, and cytological examination revealed a strongly bound cluster of spindle-shaped cells arranged in fascicles. The cells had oval-to-spindle-shaped nuclei with fine granular chromatin and intranuclear cytoplasmic inclusion bodies. Histological examination of biopsy specimens revealed similar findings. Therefore, we report this case in which the diagnosis of LAM was confirmed by immunohistochemical analysis.

**Conclusion** : To establish the diagnosis of LAM from cell findings other than LAM cell clusters in fluid samples from chylothorax, more case reports, confirmation of clinical findings and detailed cell observation, and comparison with the features of diseases included in the differential diagnosis are necessary. Immunocytochemical staining may be also important.

## 文 献

- 1) WHO Classification of Tumours Editorial Board. Thoracic tumours. In : WHO Classification of Tumours. 5th ed. Vol.5. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2021. 170-171.
- 2) 林田美江, 瀬山邦明, 井上義一・ほか. 特定疾患治療研究事業対象疾患 リンパ脈管筋腫症 (LAM) 認定基準の解説. 日本呼吸器学会雑誌 2011 ; 49 : 67-74.
- 3) 林田美江, 久保恵嗣, 瀬山邦明・ほか. リンパ脈管筋腫症 lymphangi leiomyomatosis (LAM) 診断基準. 日本呼吸器学会雑誌 2008 ; 46 : 425-427.
- 4) 瀬山邦明. リンパ脈管筋腫症. 日本内科学会雑誌 2012 ; 101 : 2757-2765.
- 5) 瀬山邦明. リンパ脈管筋腫症. 家族性腫瘍 2004 ; 4 : 18-24.
- 6) 林田美江, 瀬山邦明, 井上義一・ほか. 肺リンパ脈管筋腫症に関する全国疫学調査. 追跡調査および第 2 回目全国横断調査. 厚生労働省難治性疾患呼吸不全に関する調査研究. 平成 19 年度総括・分担研究報告書. 2008. 37-41.
- 7) Frack, M. D., Simon, L., Dawson, B. H., et al. The lymphangiomyomatosis syndrome. Cancer 1968 ; 22 : 428-437.



- 8) 山中 晃, 斎木茂樹. びまん性過誤腫性肺脈管筋腫症. 肺と心 1970 ; 17 : 171-181.
  - 9) 小林 理. 血中 CA19-9 高値肺内気管支囊胞の一例. 日本呼吸器外科学会雑誌 2000 ; 14 : 67-71.
  - 10) Hirama, M., Atsuta, R., Mitani, K., et al. Lymphangiomyomatosis diagnosed by immunocytochemical and genetic analysis of lymphangiomyomatosis cell clusters found in chylous pleural effusion. Intern Med 2007 ; 46 : 1593-1596.
  - 11) Yamauchi, M., Nakahara, H., Uyama, K., et al. Cytologic finding of chyloascites in lymphangiomyomatosis. A case report. Acta Cytologica 2007 ; 51 : 578-580.
  - 12) Itami, M., Teshima, S., Asakuma, Y., et al. Pulmonary lymphangiomyomatosis diagnosed by effusion cytology. A case report. Acta Cytologica 2015 ; 32 : 287-289.
  - 13) Mitani, K., Kumasaka, T., Takemura, H., et al. Cytologic, immunocytochemical and ultrastructural characterization of lymphangiomyomatosis cell clusters in chylous effusions of patients with lymphangiomyomatosis. Acta Cytologica 2009 ; 53 : 402-409.
-

## 症 例

## 婦人科領域に発生した悪性度の異なる 血管周囲類上皮細胞腫瘍の2例

安部 拓也<sup>1)</sup> 岩崎 健<sup>3)</sup> 井手圭一郎<sup>1)</sup> 立岩 友美<sup>1)</sup>  
奥菌 学<sup>1)</sup> 豊嶋 憲子<sup>1)</sup> 笹栗 毅和<sup>4)</sup> 木下伊寿美<sup>3)</sup>  
本下 潤一<sup>2)</sup>

独立行政法人地域医療機能推進機構九州病院中央検査室<sup>1)</sup>, 同 病理診断科<sup>2)</sup>,  
九州大学大学院医学研究院形態機能病理学教室<sup>3)</sup>, あさひ松本病院<sup>4)</sup>

**背景**：血管周囲類上皮細胞腫瘍（perivascular epithelioid cell tumor : PEComa）はまれな間葉系腫瘍である。婦人科領域に発生し、異なる臨床経過をとった PEComa の2例の経験を報告する。

**症例**：症例1, 10歳代, 女性。画像検査で骨盤内に充実性腫瘍を認め、開腹腫瘍生検および捺印細胞診, 腹水細胞診を施行。症例2, 60歳代, 女性。不正性器出血のため子宮内膜生検および細胞診を施行。細胞像は2例ともに淡明または好酸性で豊富な細胞質, 明瞭な核小体, 核内細胞質偽封入体を有する腫瘍細胞が小血管を伴い, 疎な結合性集塊または散在性に出現していたが, 細胞形態, 核異型度に差異を認めた。組織標本では2例ともに淡明な腫瘍細胞が血管に関連して増生し, 免疫組織化学染色では HMB-45, Melan A に陽性を示し, PEComa と診断された。症例1は腫瘍死, 症例2は診断後3年時点で経過観察中である。

**結論**：PEComa はあらゆる臓器に発生し, 種々の細胞診検体として遭遇しうる腫瘍である。淡明な腫瘍細胞を認めた場合, PEComa を鑑別疾患に挙げ, 免疫組織化学染色などを活用して診断することが重要である。

**Key words** : Perivascular epithelioid cell tumor, Cytology, Case report

### I. はじめに

Cytology of gynecologic perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) with different clinical features—Two case reports and literature review—

Takuya ABE<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Takeshi IWASAKI<sup>3)</sup>, M. D., Keiichiro IDE<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Tomomi TATEIWA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Manabu OKUZONO<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Noriko TOYOSHIMA<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Takakazu SASAGURI<sup>4)</sup>, M. D., Izumi KINOSHITA<sup>3)</sup>, M. D., Junichi MOTOSHITA<sup>2)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Department of Clinical Laboratory, <sup>2)</sup>Department of Clinical Pathology, Japan Community Health care Organization (JCHO) Kyushu Hospital

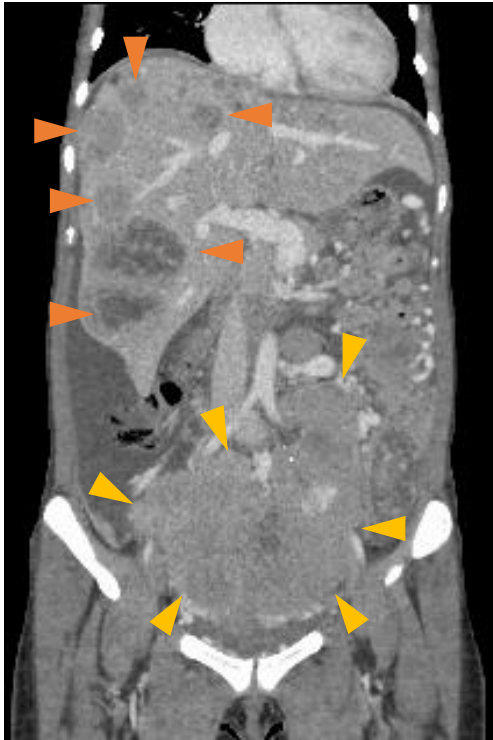
<sup>3)</sup>Department of Anatomic Pathology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

<sup>4)</sup>Asahimatsumoto Hospital

論文別刷請求先 〒 806-8501 北九州市八幡西区岸の浦1の8の1  
独立行政法人地域医療機能推進機構九州病院中央検査室 安部拓也  
令和3年11月19日受付  
令和4年3月30日受理

血管周囲類上皮細胞腫瘍（perivascular epithelioid cell tumor : PEComa）は、血管周囲類上皮細胞由来のまれな低悪性度間葉系腫瘍であり、組織形態は類上皮ないし紡錘形細胞からなり、免疫染色で平滑筋マーカーとメラノサイト系マーカーが陽性となることが特徴である<sup>1)</sup>。しかし、術前生検標本では、他の平滑筋由来腫瘍との鑑別が難しく、細胞診検査領域における報告例は、ほとんどない。

われわれは PEComa の2例を経験した。PEComa の細胞形態学的特徴について病理組織形態と対比し、検討を行ったので報告する。



**Fig. 1** Contrast-enhanced CT (Case 1)  
Contrast-enhanced CT reveals a pelvic tumor (yellow arrowheads) measuring 27 cm in diameter, with multiple liver metastases (orange arrowheads).

## II. 症 例

### 1. 症例 1

10歳代、女性。両側下腿浮腫を主訴に受診し、腹部超音波検査において腹水貯留を指摘された。精査の結果、造影CT検査およびMRI検査において骨盤内に長径27cm大の充実性腫瘤、肝臓に転移を疑う多発腫瘤を認めた(Fig. 1)。組織型確定のため開腹腫瘍生検および腫瘍捺印細胞診、腹水細胞診が行われた。

### 2. 症例 2

60歳代、女性。結節性硬化症に伴う肺リンパ脈管筋腫症(以下、lymphangioliomyomatosis: LAM)、腎血管筋脂肪腫(以下、angiomyolipoma: AML)で経過観察中、持続する不正性器出血を主訴に当院婦人科を紹介受診した。画像検査では有意な所見は認めなかった。子宮内膜生検および子宮内膜細胞診を施行した。

## III. 細胞学および病理組織学的所見

### 1. 症例 1

**腹水細胞診：**組織球および中皮細胞を背景に腫瘍細胞が孤立散在性あるいは球状集塊、疎な結合性集塊で出現していた(Fig. 2a)。腫瘍細胞は細胞境界不明瞭、淡明あるいは好酸性の豊富な細胞質を有していた。核は類円形、核クロマチンは細顆粒状、明瞭な中型～大型核小体を有していた(Fig. 2b)。

**腫瘍捺印細胞診：**組織球および多数の裸核細胞を背景に腫瘍細胞が孤立散在性あるいは軽度重積性を示す小集塊で出現し、一部では小血管の周囲に配列するように認めた(Fig. 2c)。腫瘍細胞は細胞境界不明瞭～一部明瞭、淡明あるいは好酸性の豊富な細胞質を有していた。核は円形から類円形、一部紡錘形を呈し、核クロマチンは細顆粒状、明瞭な中型～大型核小体を有していた(Fig. 2d)。核内細胞質偽封入体を有するもの(Fig. 2e)や、核の大小不同を呈し、核異型が強い腫瘍細胞(Fig. 2f)も一部に認めた。

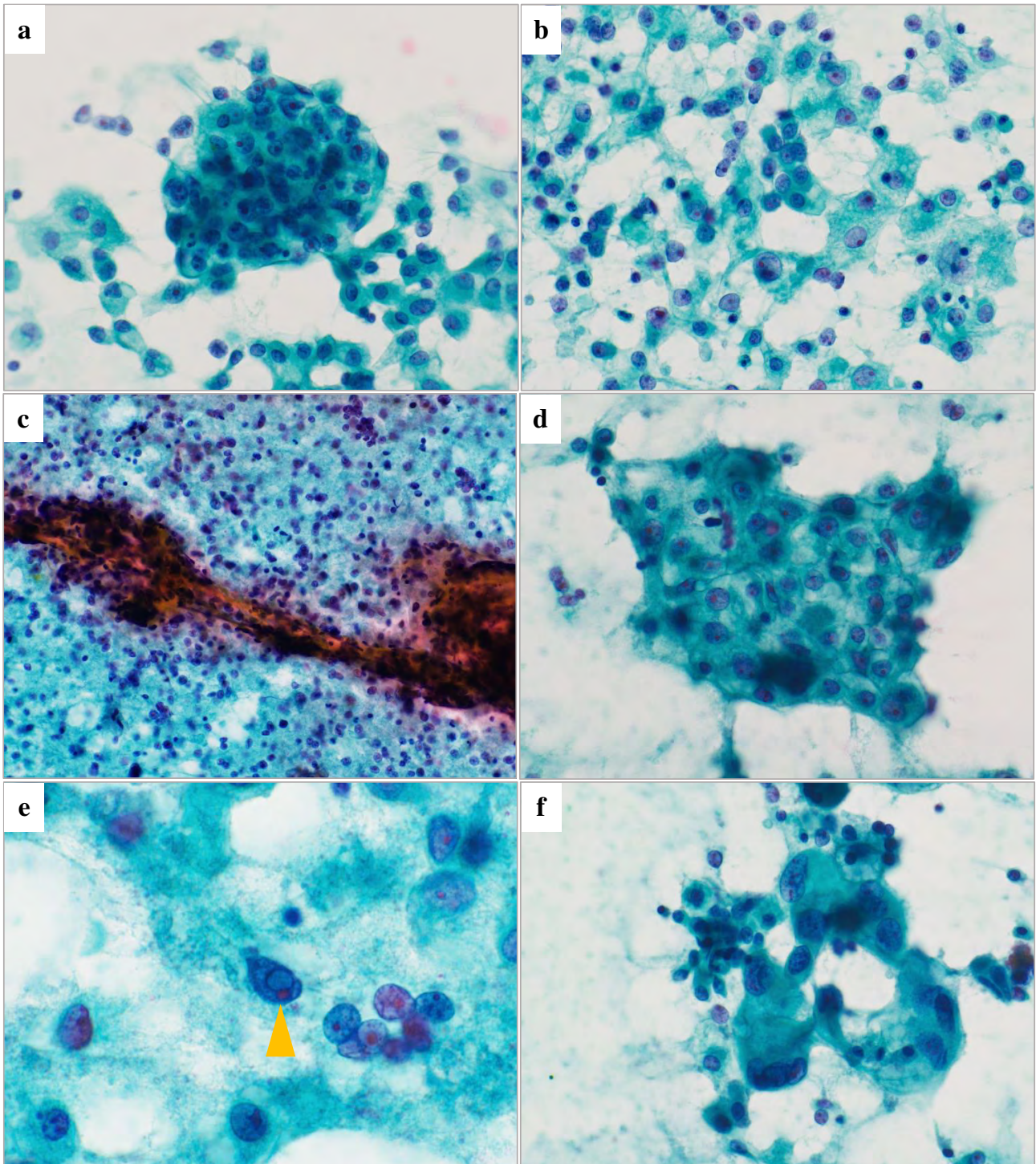
**病理組織学的所見：**開腹腫瘍生検にて、腫瘍組織は線維血管結合織で区画されて、充実性ないし胞巣状に増生していた(Fig. 3a)。腫瘍細胞は淡明ないし顆粒状の豊富な細胞質、類円形ないし多菱形の核、明瞭な核小体を有していた(Fig. 3b)。核内細胞質偽封入体をごく一部の腫瘍細胞に認めた(Fig. 3c)。核分裂像を少数認めた(1/10 HPFs)。免疫組織化学染色(免疫染色)では、Melan A (Fig. 3d)とHMB-45、p16(部分的)、TFE3に陽性を示し、CD34、 $\alpha$ -SMA、h-Caldesmon、AE1/AE3、S-100、STAT6、ER、chromogranin A、synaptophysinは陰性を示した。FISH検査では、*TFE3*のsplit signalは認めなかった。胞巣状軟部肉腫、明細胞肉腫の除外目的に、RT-PCRを施行したが、*ASPC1-TFE3*、*EWSR1-ATF1/CREB1*融合遺伝子は検出されなかった。以上の結果よりPEComaと診断した。

上記診断の確定後、腹水セルブロック標本を用いて検討を行ったところ、腹水細胞診で認めたものと類似した淡明な細胞質を有し、核小体明瞭な類円形核を有した類上皮様の腫瘍細胞が孤在性に出現していた。免疫染色で、これらの細胞はHMB-45、Melan Aに陽性を示し、PEComaの腫瘍細胞であることを確認した。診断1年後に患者は腫瘍死した。

### 2. 症例 2

**子宮内膜細胞診：**腫瘍細胞が軽度重積性集塊または血管を軸に集塊を形成して出現していた(Fig. 4a)。腫瘍細胞は細胞境界不明瞭、淡明あるいは好酸性の細胞質を有していた。核は円形または紡錘形、明瞭な小型核小体を有してい





**Fig. 2** Cytological findings of Case 1

Cytology of ascites (a, b) and touch imprint cytology of the pelvic tumor (c-f).

a : A spherical cluster is observed.

b : Singly scattered epithelioid cells are seen.

c : The tumor cells are partially accompanied by thin-walled blood vessels.

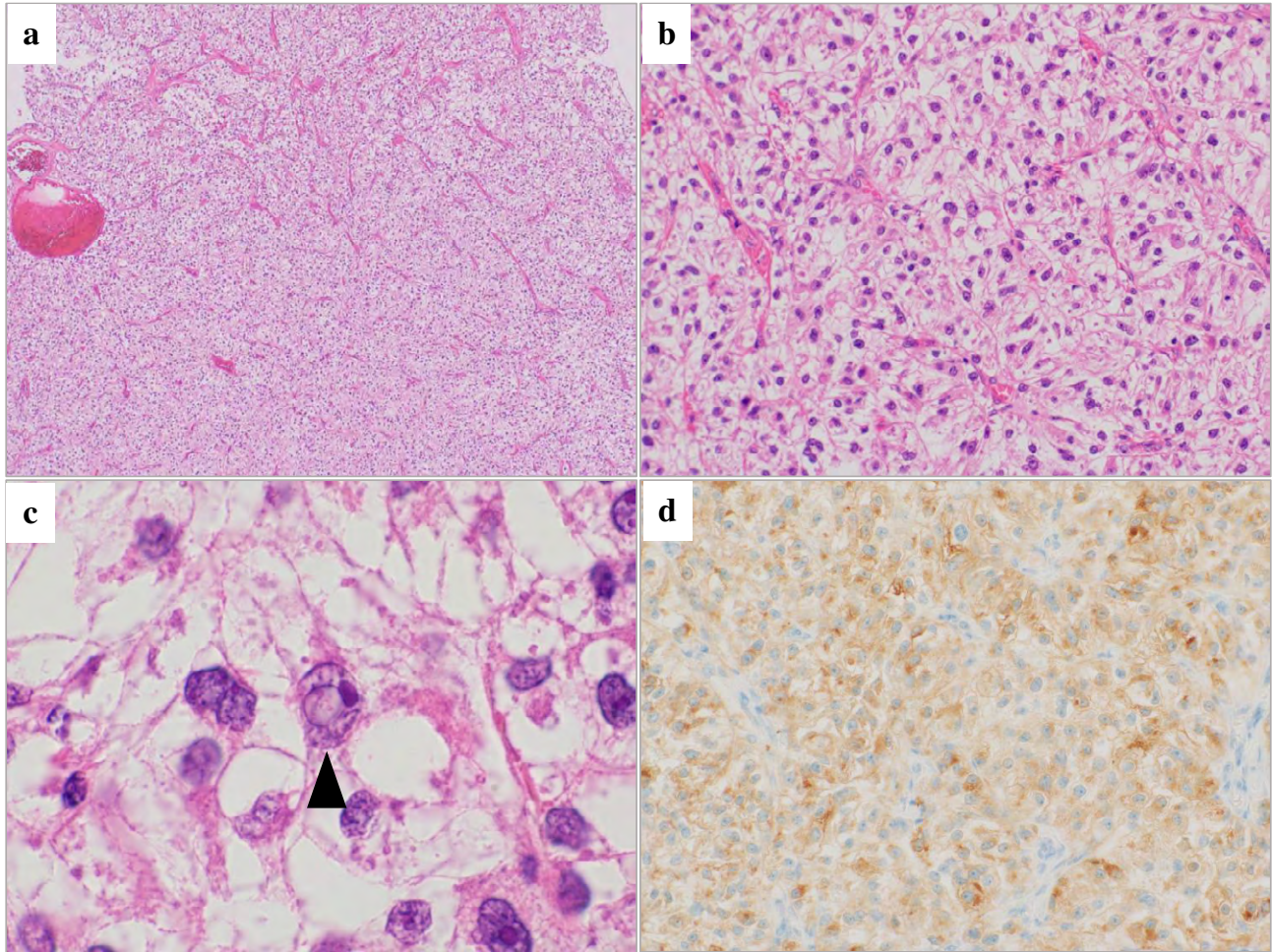
d : Some loose clusters of neoplastic epithelioid cells. The tumor cells have abundant clear or eosinophilic cytoplasm, round-to-oval or spindle-shaped nuclei, and prominent medium-to-large nucleoli.

e : Some tumor cells have intranuclear pseudoinclusions (arrowhead).

f : Some large neoplastic cells with eccentric nuclei and prominent nucleoli are seen. Significant anisonucleosis is apparent.

(a-f : Papanicolaou staining, a,b, d, f,  $\times 40$ , c,  $\times 20$ , e,  $\times 100$ )





**Fig. 3** Case 1, Histology of the pelvic tumor (open biopsy specimen)  
 a : The epithelioid tumor cells proliferating in a cord-like or vague trabecular pattern, separated by vascular interstitium.  
 b : The tumor cells have abundant clear or eosinophilic cytoplasm, round to polygonal nuclei, and prominent nucleoli.  
 c : A few tumor cells have intranuclear pseudoinclusions (arrowhead).  
 d : Immunohistochemically, the tumor cells are positive for Melan A.  
 (a-c : Hematoxylin and eosin staining, d : immunohistochemical staining, a,  $\times 4$ , b and d,  $\times 20$ , c,  $\times 100$ )

た。核クロマチンは細顆粒状。核の大小不同は軽度であった。核内細胞質偽封入体を高頻度に認めた(Fig. 4b)。一部には紡錘形の腫瘍細胞との移行像も認めた。

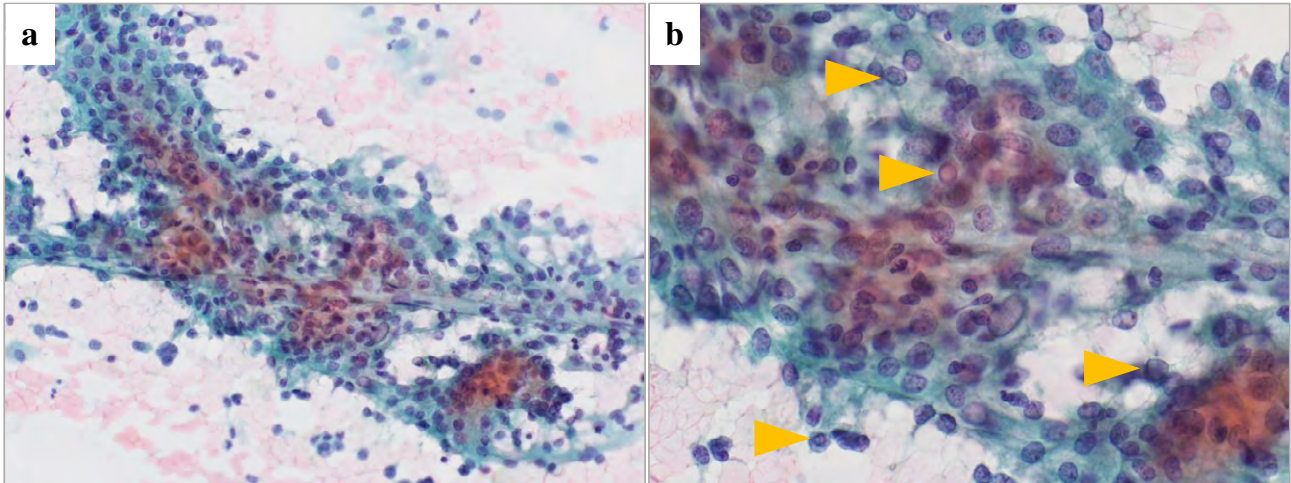
病理組織学的所見：子宮内膜搔爬組織診では、腫瘍組織が血管周囲性に充実性に増生していた(Fig. 5a)。腫瘍細胞は類円形のを主体に一部紡錘形であり、淡明ないし好酸性の細胞質を有していた。核異型は軽度で、核分裂像はごくまれであった(1/10 HPFs 未満)(Fig. 5b)。紡錘形細胞との移行像も一部に認めた(Fig. 5c)。核内細胞質偽封入体様の像も認めた。免疫染色ではMelan A(Fig. 5d)、HMB-45、 $\alpha$ -SMAに陽性を示し、S-100は陰性であった。以上の結果よりPEComaと診断した。その後、患者は診断3年の時点で、画像検査上は明らかな増悪なく、経過観察中である。

#### IV. 考 察

PEComaは血管周囲類上皮細胞(perivascular epithelioid cell)由来のまれな間葉系腫瘍であり、女性優位、若年から中年まで幅広い年齢層、あらゆる臓器で発生する<sup>1)</sup>。そのため術前の腫瘍組織生検が困難な例や、自験例1で体腔液中に腫瘍細胞が出現していたように、術中迅速細胞診として提出される可能性がある。正確な細胞形態学的特徴を理解し、鑑別診断としてPEComaを挙げられることが重要である。

PEComaはLAM、AMLおよび肺明細胞腫瘍など血管周囲類上皮細胞に由来する一連の腫瘍細胞群のPEComa familyに属する。この腫瘍は10%程度の症例で結節性硬化症





**Fig. 4** Cytological findings of Case 2

Cytology of endometrial smear (a, b).

a : The tumor cells are arranged around a thin-walled blood vessel.

b : The tumor cells have clear or granular cytoplasm, round to spindle-shaped nuclei, and prominent small nucleoli. Many tumor cells have intranuclear pseudoinclusions (arrowheads).

(a, b : Papanicolaou staining, a,  $\times 20$ , b,  $\times 40$ )

に伴って発生することが報告されている<sup>2)</sup>。結節性硬化症に合併する多くは、染色体 16p11 領域の *TSC2* 遺伝子、一部の症例で *TSC1* 遺伝子の欠失・変異による機能不全が原因といわれている<sup>3)</sup>。自験 2 例において、詳細な遺伝子変異解析は行われていないが、結節性硬化症と LAM, AML の発症を認めた自験例 2 は、これらの遺伝子異常が原因と推定される。

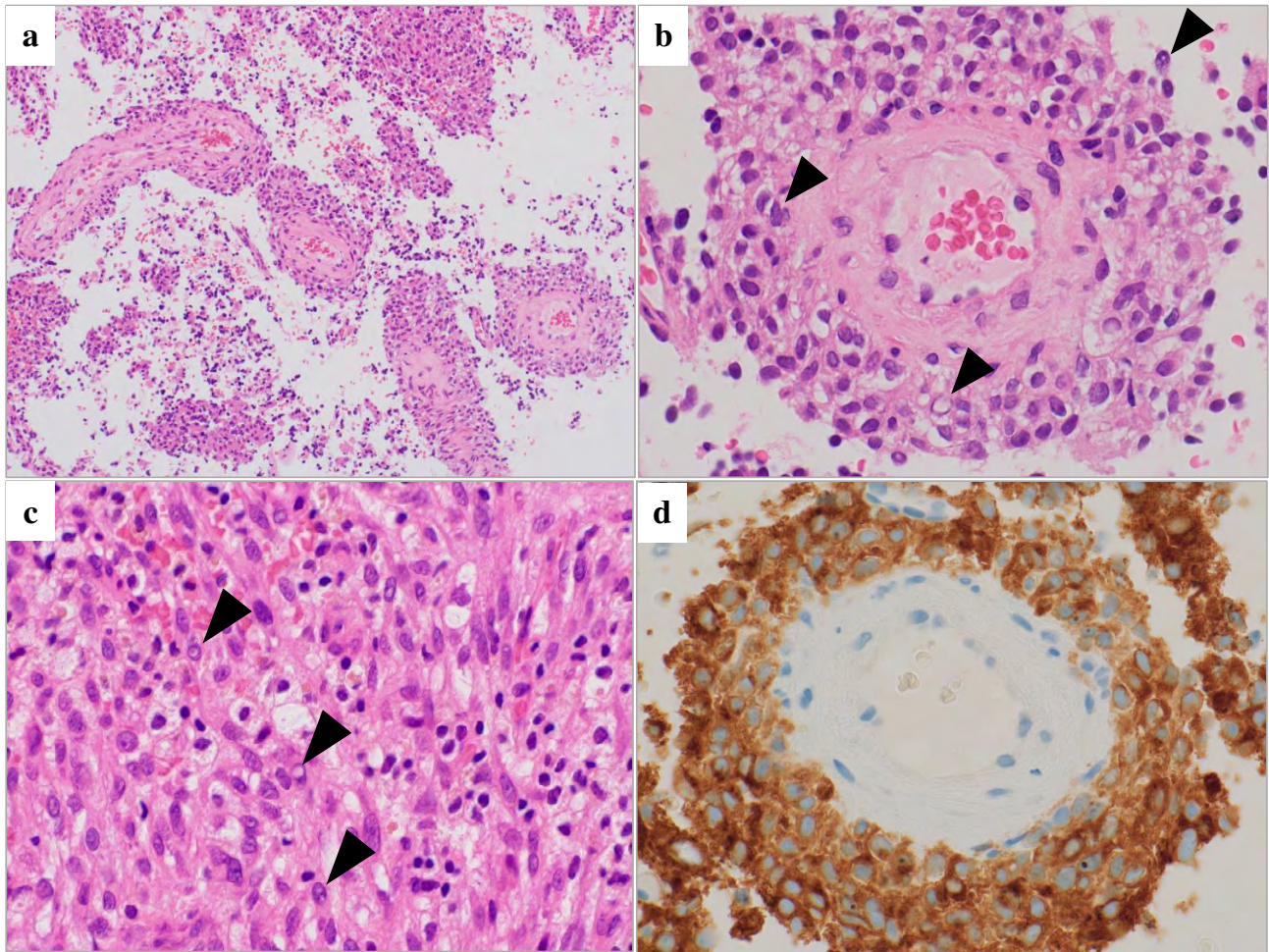
自験 2 例の細胞所見と病理組織学的所見のまとめと既報との比較を Table 1 に示す。既報の PEComa の穿刺吸引検体を用いた検討では、細胞形態学的特徴として、①毛細血管の増生および裸核細胞を背景に腫瘍細胞が組織断片や集塊状に出現すること、②腫瘍細胞の細胞質は症例により多様で豊富なものから希薄なもの、好酸性や、顆粒状のものまでさまざまであること、③核は円形または卵円形で、明瞭な核内細胞質偽封入体を多くの症例で認めること、が報告されている<sup>4,5)</sup>。

自験 2 例における細胞像の共通点として、いずれも①背景または腫瘍細胞随伴性に小血管を認めること、②腫瘍細胞は細胞質が淡明ないし好酸性を示すこと、③量的な差はあるが、核内細胞質偽封入体を認めることが挙げられる。上記 3 つの細胞所見は、既報<sup>4,5)</sup>と共通所見であり、PEComa の組織形態で認める血管周囲性に放射状ないし線維血管軸周囲に増生する特徴的な病理組織形態を反映したもので、PEComa の細胞診断において着目すべき、重要な所見であるといえる。一方、自験 2 例の形態的な差異として、自験例 1 では類上皮様の淡明で豊富な細胞質を有する

腫瘍細胞が主として認められるのに対し、自験例 2 では、類上皮様の腫瘍細胞に加え、紡錘形の胞体に乏しい腫瘍細胞が出現していた点が挙げられる。核内細胞質偽封入体について、報告例はあるものの<sup>6)</sup>、最新版の WHO Classification of Tumours Soft Tissue & Bone Tumours 第 5 版の組織学的特徴として記載されておらず、核異型度や悪性度との関係性も不明である。PEComa の悪性度の指標として、①腫瘍径  $> 5$  cm、②浸潤性増殖、③高度核異型度、④核分裂像  $\geq 1/50$  mm<sup>2</sup>、⑤腫瘍壊死、⑥血管浸潤が報告されていて、すべてを満たさないものを良性、2 項目以上を満たすものが悪性、それ以外が悪性度不明と分類されている<sup>7)</sup>。婦人科領域においては、このスコアリングが 4 項目以上を満たすと感度、特異度 100% で転移など悪性の臨床経過をたどるため、3 項目以上を悪性とした報告がある<sup>2,8)</sup>。自験例ではいずれも腫瘍が全摘出されていないため、正確なスコアリングは困難であるが、少なくとも自験例 1 においては、腫瘍径、浸潤性増殖の 2 項目を満たす一方、自験例 2 においては、いずれの項目にも該当しない。腫瘍細胞の核所見は、自験例 2 において比較的均一な大きさであり核異型は軽度であるが、自験例 1 では腫瘍細胞核に大小不同を認め、核形不整が目立つ腫瘍細胞が散見されるなど核異型が中等度であった。奇怪核などの高度核異型はないが、2 例間での核異型の差異は、組織・細胞学的な自験例 1 の腫瘍の悪性度を反映した結果であることが示唆される。

PEComa の特徴として、腫瘍細胞がメラノサイト系マーカーおよび平滑筋マーカーの両方を発現する点が挙げられ





**Fig. 5** Case 2, Histology of endometrial curettage specimens

a : The tumor cells showing a nested pattern of growth, with central vascular cores.

b : The tumor is composed of clear epithelioid cells with abundant granular or eosinophilic cytoplasm, proliferating around a thick-walled blood vessel. Intranuclear pseudoinclusions (arrowheads) are also seen.

c : The tumor is composed of round to spindle-shaped cells having clear or granular cytoplasm. Prominent nucleoli and intranuclear pseudoinclusions (arrowheads) are also seen.

d : Immunohistochemically, the tumor cells are positive for Melan A.

(a-c : Hematoxylin and eosin staining, d : immunohistochemical staining, a,  $\times 4$ , b-d,  $\times 40$ )

る。自験2例ではメラノサイト系マーカーはともに陽性であったが、平滑筋マーカーは自験例1で陰性、自験例2で陽性であった。 $\alpha$ -SMAの陽性率は60~80%、Desminの陽性率は30~40%程度と報告されている<sup>7)</sup>。さらにPEComaの腫瘍細胞を紡錘型細胞、類上皮型細胞、中間型細胞、多形型細胞に分類した場合に、多形型細胞と類上皮型細胞では $\alpha$ -SMAとDesminの陽性率が低いと報告されている<sup>9,10)</sup>。自験例1は淡明で類上皮様の腫瘍細胞で構成され、平滑筋マーカー陰性、自験例2は淡明な類上皮様腫瘍細胞と紡錘形腫瘍細胞が混在し、平滑筋マーカー陽性であり、既報と合致した結果であった。

自験例1ではTFE3の免疫染色が陽性であったが、FISH

検査およびRT-PCRではTFE3遺伝子異常は検出されなかった。一部のPEComaではTFE3融合遺伝子を有するものがあるが、TFE3免疫染色結果と必ずしも一致するものではない。TFE3融合遺伝子を有さないPEComa 24例中4例でTFE3免疫染色陽性が報告されている<sup>11)</sup>。われわれの研究でも、TFE3融合遺伝子を有さない他の腫瘍においてTFE3タンパク高発現を示すものがあることを確認している(未公開データ)。

また、自験例1では免疫染色にてp16が部分的に陽性を示していた。Malignant PEComaにおける陽性報告例<sup>12)</sup>はあるが、その病態との関係性についての解析例はなく、今後の研究が期待される。

**Table 1** Comparison of the findings between our two cases and literature

	Case 1	Case 2	Wangsiricharoen, S., et al. <sup>4)</sup>
Clinical findings	Gender	Female	Female
	Location	Pelvic cavity	Uterus
	Tumor size (cm)	27 cm	N/A
	Metastasis and invasion	Liver and sigmoid colon	None
Cytological findings	Material	Touch imprint and ascites	Endometrial smear
	Background	Bare isolated cells, histiocytes and thin-walled blood vessels	Histiocytes and atrophic endometrial cells
	Cell distribution	Loose cluster	Cluster arrangement around a thin-walled blood vessel
	Cytoplasm	Abundant clear or eosinophilic	Clear or eosinophilic
	Nuclei	Round to oval spindle (a few)	Round to spindle
	Anisonucleosis	Marked	Mild
	Prominent nucleoli	+	+
	Intranuclear pseudoinclusions	+	+
		(medium to large sized)	(small sized)
		(A few)	(frequently)
Histological and immunohistochemical findings		Cord-like or vague trabecular pattern, separated by vascular interstitium	Nested pattern accompanied by central vascular cores
		Intranuclear pseudoinclusions (+)	Intranuclear pseudoinclusions (+)
	Mitotic rate(/10HPFs)	1	<1
	Cytokeratin markers	-	-
	HMB-45	+	+
	Melan A	+	+
	$\alpha$ -SMA	-	+

Abbreviations : N/A, not available ; cytokeratin markers (AE1/AE3 or CAM5.2) ; +, positive ; -, negative

婦人科領域に発生した PEComa の鑑別診断は、腫瘍細胞が淡明な細胞質を有する点から、卵巣未分化胚細胞腫、卵巣明細胞癌、腎淡明細胞型腎細胞癌の転移などが挙げられる。卵巣未分化胚細胞腫瘍では、背景に多数のリンパ球を認め、腫瘍細胞との二相性を示す点<sup>13)</sup>が鑑別において重要である。卵巣明細胞癌も同様に淡明な胞体を有するが、腫瘍細胞核が腺腔内あるいは遊離面近くに突出する hobnail

細胞や、腫瘍細胞がミラーボール状集塊を形成し、その中心部にシアノグリーンに濃染する硝子様間質 (ラズベリー小体) を認める点<sup>13)</sup>が PEComa と異なる。腎淡明細胞型腎細胞癌もまた淡明な胞体を有する<sup>13)</sup>が、背景や腫瘍随伴性に出現する血管の存在、核内細胞質偽封入体などの所見は腎淡明細胞型腎細胞癌においては非典型である点から鑑別が可能である。



近年は液状化細胞診や細胞診標本、セルブロック標本を用いた免疫染色技術の進歩も著しい。自験例1では、セルブロック標本で免疫染色を施行し、Melan A, HMB-45ともに陽性という点から腫瘍細胞の同定に至り、腹水の悪性細胞陽性の確定診断に至っている。上記に記載したような細胞形態学的な特徴を基に PEComa を鑑別診断に挙げた場合は、免疫染色を併用することも診断の補助となりうるかもしれない。

## V. 結 語

PEComa の2例を経験した。PEComa はあらゆる臓器に発生し、日常的に遭遇しうる腫瘍である。組織生検が困難な症例や体腔液として検体が採取されることも考えられるため、正しい細胞学的特徴を理解し、鑑別診断として挙げること、セルブロックや細胞免疫染色を併用した客観性のある診断を行うことが重要と考えられる。

著者らに、開示すべき利益相反はありません。

本研究の一部は、科学研究費補助金 (21K20805 代表 岩崎健) の助成を受けたものです。

## Abstract

**Background** : Perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) is a rare mesenchymal neoplasm. Herein, we report two cases of gynecologic PEComa with different clinical features and outcomes.

**Cases** : Case 1 (woman in her 10 s) : contrast-enhanced computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging revealed a pelvic solid tumor and ascites. Open biopsy and touch imprint cytology of the pelvic tumor and cytology of the ascites were performed. Case 2 (woman in her 60 s) : She presented with atypical genital bleeding, and endometrial cytology and biopsy were performed. Cytologically, both cases showed proliferating tumor cells scattered or arranged in loose clusters, with thin-walled blood vessels at the core. The tumor cells showed abundant clear or eosinophilic cytoplasm, prominent nucleoli, and intranuclear pseudoinclusions. There were differences in the degree of cytomorphologic atypia and dyskaryosis between the two cases. Histologically, proliferating tumor cells having clear cytoplasm were seen, arranged in sheets and/or a papillary pattern, with a thin-walled vascular core. Immunohistochemically, both tumors were positive for HMB-45 and Melan A, and based on the findings, we made the diagnosis of PEComa in both patients. Case 1 died of tumor progression one year after the diagnosis, whereas case 2 survives, with stable disease, 3 years after the diagnosis.

**Conclusion** : PEComa can arise in various organs, and can be encountered in all kinds of specimens. When a tumor is composed of cells with clear cytoplasm suggestive of PEComa, immunohistochemistry will be useful for the diagnosis.

## 文 献

- 1) WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours Soft Tissue & Bone Tumours 5th edition. WORLD HEALTH ORGANIZATION, Lyon, 2020. 312-314.
- 2) Bennett, J. A., Braga, A. C., Pinto, A., et al. Uterine PEComas : A Morphologic, Immunohistochemical, and Molecular Analysis of 32 Tumors. *Am J Surg Pathol* 2018 ; 42 : 1370-1383.
- 3) Pan, C. C., Chung, M. Y., Ng, K. F., et al. Constant allelic alteration on chromosome 16p (TSC2 gene) in perivascular epithelioid cell tumour (PEComa) : genetic evidence for the relationship of PEComa with angiomyolipoma. *J Pathol* 2008 ; 214 : 387-393.
- 4) Wangsiricharoen, S., Larman, T. C., Wakely, P. E. Jr., et al. Cytopathology of extra-renal perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) : a series of 7 cases and review of the literature. *J Am Soc Cytopathol* 2021 ; 10 : 175-186.
- 5) Iwa, N., Yutani, C., Kobayashi, T. K. Presence of eosinophilic intracytoplasmic inclusions diagnosed by fine needle aspiration cytology in perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) arising from the cecum. *Diagn Cytopathol* 2019 ; 47 : 359-361.
- 6) Bao, L., Shi, Y., Zhong, J., et al. Histopathologic characteristics and immunotypes of perivascular epithelioid cell tumors (PEComa). *Int J Clin Exp Pathol* 2019 ; 12 : 4380-4389.
- 7) Folpe, A. L., Mentzel, T., Lehr, H. A., et al. Perivascular epithelioid cell neoplasms of soft tissue and gynecologic origin : a clinicopathologic study of 26 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2005 ; 29 : 1558-1575.
- 8) Schoolmeester, J. K., Howitt, B. E., Hirsch, M. S., et al. Perivascular epithelioid cell neoplasm (PEComa) of the gynecologic tract : clinicopathologic and immunohistochemical characterization of 16 cases. *Am J Surg Pathol* 2014 ; 38 : 176-188.
- 9) Martignoni, G., Pea, M., Reghellin, D., et al. PEComas : the past, the present and the future. *Virchows Arch* 2008 ; 452 : 119-132.
- 10) 野々村昭, 榎本 泰, 武田 麻・ほか. 肝臓原発の血管筋脂肪腫・PEComa の病理. *診断病理* 2008 ; 25 : 155-170.
- 11) Argani, P., Aulmann, S., Illei, P. B., et al. A distinctive subset of PEComas harbors TFE3 gene fusions. *Am J Surg Pathol* 2010 ; 34 : 1395-1406.
- 12) Haiges, D., Kurz, P., Laaff, H., et al. Malignant PEComa. *J Cutan Pathol* 2018 ; 45 : 84-89.
- 13) 日本臨床細胞学会. 細胞診ガイドライン1 婦人科・泌尿器. 日本臨床細胞学会, 編. 金原出版, 東京, 2015. 186-187.

## 症 例

## HHV-8 陰性 PEL like lymphoma が疑われた 1 例

山田 静佳 林田 涼 原川 政彦 二村 聡

福岡大学筑紫病院病理部・病理診断科

背景：原発性体腔液リンパ腫（primary effusion lymphoma：PEL）は体腔液中に発生し、明らかな腫瘤形成やリンパ節腫大を伴わない大細胞型 B 細胞リンパ腫であり、HHV8（human herpesvirus 8）感染を契機に発症する。一方、体腔液中に発生し、HHV8 感染がなく細胞形態的には大細胞型リンパ腫の像を示すが、自然消退する一群がある。現在、この一群は PEL-like lymphoma として PEL とは明確に区別されている。今回、われわれは臨床病理学的に HHV8 陰性 PEL-like lymphoma が疑われた 1 例を経験したので報告する。

症例：70 歳代、男性。息切れを主訴に受診。精査の結果、高度の心嚢液貯留が指摘され、心嚢ドレナージを施行した。心嚢液細胞診では多数の大型異型リンパ球が観察されたが、症状が劇的に改善したため、経過観察を行った。その後 1 年 8 ヶ月経過した現在、無再発である。

結論：PEL の予後はきわめて悪いが、PEL like lymphoma は本例のように貯留液排液後に自然消退する。過度の治療を回避するためには HHV8 感染の有無等による両者の鑑別が必要かつ有意義である。

**Key words** : Human herpesvirus 8-negative primary effusion lymphoma, Cytology, Differential diagnosis, A report of a case

## I. はじめに

原発性体腔液リンパ腫（primary effusion lymphoma：PEL）は体腔液中に発生し、明らかな腫瘤形成やリンパ節腫大を伴わない大細胞型 B 細胞リンパ腫であり、KSHV/HHV8（Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus/human herpesvirus 8）感染を契機に発症する<sup>1)</sup>。

一方、体腔液中に発生し、KSHV/HHV8 感染がなく細胞形態学的には高悪性度リンパ腫でありながら多くが自然消退し、臨床的には緩徐な経過を示す一群が知られている。

この特有な臨床経過を示す一群は HHV8-negative common effusion lymphoma/PEL-like lymphoma として定義されている<sup>2)</sup>。今回、心嚢液中に発生した PEL-like lymphoma 疑診例を経験したので鑑別診断の要点を中心に報告する。

## II. 症 例

症 例：70 歳代、男性。

主 訴：息切れ、食欲低下。

既往歴：前立腺肥大症。

現病歴：10 日ほど前から倦怠感、息切れ、発熱の症状で近医を受診。生化学検査で肝胆道系酵素上昇が認められ、急性肝炎疑いにて当院紹介となった。超音波検査で心嚢液と腹水貯留を認め、レボフロキサシン内服で経過観察されたが再診時に著明な心嚢液貯留と頻脈、心不全症状がみられたため、心嚢ドレナージ施行後、X 線 CT 検査を実施。心嚢液貯留の精査目的で心嚢液が提出された。

入院時血液・生化学検査所見 (Table 1)：肝胆道系酵素が軽度上昇していた。

胸部 X 線 CT 検査 (Fig. 1a)：近医受診時、高度の心嚢液

A case of human herpesvirus 8-negative primary effusion lymphoma-like lymphoma

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

Department of Diagnostic Pathology, Fukuoka University Chikushi Hospital

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

令和3年12月9日受付

令和4年3月29日受理



貯留を認めた。

細胞学的所見：心嚢液細胞診のPapanicolaou染色標本には多数の異型リンパ球が孤立散在性に出現していた。異型リンパ球は中型～大型で粗い核クロマチンを有し、核は切れ込みやくびれが強く、核形不整が目立った (Fig. 2a)。

May-Giemsa染色では細胞質は少なく淡明または弱塩基性で細胞質内空胞を認めた。核はPapanicolaou染色標本同様、切れ込みやくびれが強く、多数に分葉した核がみられ核形不整が目立った。大型の多核異型細胞や核分裂像も多数認められた (Fig. 2b)。腫瘍細胞の異型は強く、高悪性度のリンパ腫を疑う細胞像だった。本例は細胞診に提出された検体量が少量であったため、通常のセルブロックを作製できなかった。そこで、免疫組織化学染色を行うために浅

見ら<sup>3)</sup>の「剥がしセルブロック法」を参考に、Papanicolaou染色標本から細胞を剥がし、アルギン酸ナトリウム法にてセルブロックを作製した。追加作製したセルブロック標本を用いて免疫組織化学染色を施行したところ異型リンパ球はCD20 (clone: L26, Leica Biosystems), CD79a (clone: SP18, ニチレイバイオサイエンス), EMA (clone: E29, ニチレイバイオサイエンス), MUM1 (clone: MUM1p, DAKO) が陽性、細胞質CD3e (clone: PS1, Leica Biosystems), HHV8 (clone: 13B10, Leica Biosystems) が陰性、また、*in situ* hybridization法にてEBERが陰性を示した。

臨床経過：心嚢液排液後、無治療で小康状態となりPET-CT検査でも異常はみられなかったため経過観察となった。2ヵ月後の再診時に心嚢液は生理的範囲内におさまっており再び経過観察となった (Fig. 1b)。以上の臨床経過および細胞学的、免疫組織化学的所見からHHV8陰性PEL-like lymphomaを強く疑った。心嚢液排液後、1年8ヵ月経過した現在も再発はない。

### III. 考 察

今回、心嚢液中に発生したHHV8陰性PEL like lymphoma疑診例を経験した。PELは体腔液中に発生し、原則的に明らかな腫瘤形成やリンパ節腫大、臓器腫大を伴わない大細胞型B細胞リンパ腫であり宿主の免疫力低下とKSHV/HHV8感染を契機に発症する一種の日和見リンパ腫である。全例でKSHV/HHV8陽性で若年～中年男性に好発、背景にHIV感染を伴う例が多いため予後はきわめて悪く、生存期間の中央値は6ヵ月である<sup>2)</sup>。一方、一見PELに類似しているもののKSHV/HHV8感染がないものは、これまで広義のPELとして扱われてきた。しかし、造血器/

Table 1 Hematologic and blood biochemical values at admission

Peripheral blood			
White-cell count	6.9 $10^3/\mu\text{l}$	CEA	2.7 ng/ml
Platelet count	18.7 $10^4/\mu\text{l}$	AFP-L3	0.5%
Hb	12.7 g/dl	AFP	2 ng/ml
Hematocrit	38.3%	PIVKA-II	12 mAU/ml
MCV	97 fl	CA19-9	16 U/ml
MCHC	33.2%	AST	43 U/l
Neutrophils	76.4%	ALT	35 U/l
Lymphocytes	14.1%	LDH	268 U/l
Monocytes	8.9%	CK	174 U/l
Eosinophils	0.3%	$\gamma$ -GTP	129 U/l
Basophils	0.3%	ChE	190 U/l
		T-Bil	1.7 mg/dl
Pericardial fluid			
Color	Reddish brown	TP	8.4 g/dl
Turbidity	(+)	Alb	3.6 g/dl
Specific gravity	1.038	Viral antibody	
Protein	5.7 g/dl	HCV antibody	(-)

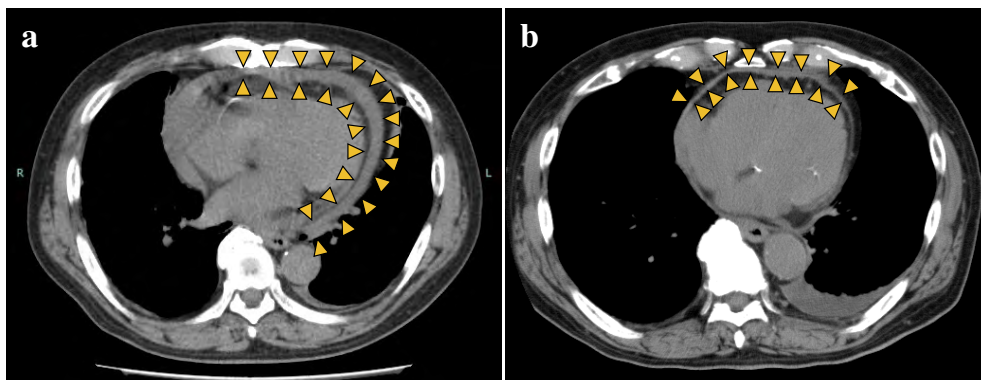


Fig. 1 CT of the thorax.

Pericardial effusion is seen. Neither mass formation nor lymphadenopathy is recognized (a). The amount of pericardial fluid decreased dramatically after the drainage (b). The arrowheads indicate pericardial fluid.

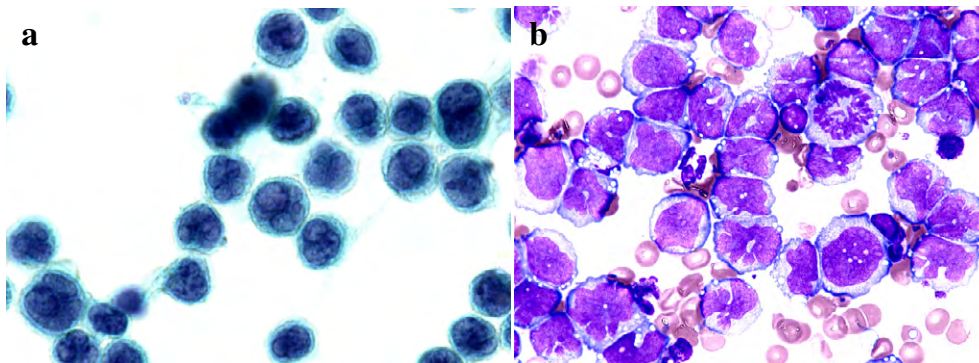


Fig. 2 Cytological findings of the pericardial fluid.

a : Scattered medium-to-large-sized lymphoid cells are seen. Nuclear irregularities, such as incisions are observed (Pap. Staining,  $\times 100$ ). b : The medium-to-large-sized lymphoid cells have a small number of cytoplasmic vacuoles, and the cytoplasm is slightly basophilic. The nuclei are also irregular in shape, and some cells have multiple large nuclei. Mitoses are also seen (May-Giemsa staining,  $\times 100$ ).

リンパ組織の悪性腫瘍における WHO 分類改訂第 4 版では HHV8 negative effusion-based lymphoma/PEL-like lymphoma と呼称され, 純粋な PEL と明確に区別している<sup>1)</sup>.

自験例は心嚢液細胞診標本中に多数の高悪性度のリンパ腫細胞が認められ, かつ X 線 CT 検査で腫瘍形成やリンパ節腫大は確認されなかったため PEL を疑ったが, 心嚢液排液後無治療で劇的に症状は改善し, 予後のきわめて悪い PEL の臨床経過と一致しなかった. そこで, セルブロックを用いて免疫組織化学染色を行ったところ KSHV/HHV8 陰性が確認されたため, PEL を否定し, 特徴的な臨床経過から PEL-like lymphoma を疑った.

PEL は CD19, CD20, CD79a などの B 細胞表面抗原や細胞表面, 細胞質内免疫グロブリンが陰性化し, CD138 や EMA がしばしば陽性化する<sup>1,2)</sup> という点で, B 細胞系の後期～最終分化段階に対応する免疫学的表現型を呈す. 一方, PEL-like lymphoma は CD19, CD20, CD79a などの B 細胞表面抗原は陽性で通常のびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL) によく似た免疫学的表現型を呈す<sup>1,2,4)</sup>. また, 細胞形態学的特徴として Giemsa 染色標本において PEL にみられる腫瘍細胞は大型の核周明庭を伴う豊富な細胞質をもち, 強い好塩基性を示す. 核は偏在傾向, 核クロマチンはやや粗く成熟傾向を示し, ときに 2 核の Reed-Sternberg 様細胞が出現し, immunoblastic/plasmablastic な形態を示す例が多い<sup>1,2)</sup>. これに対して, PEL-like lymphoma にみられる腫瘍細胞は PEL ほどの特徴的な細胞形態学的所見はないが, 大型で形態的均一性に乏しい. 細胞質は乏しく, 淡明～弱い塩基性, ときに細胞質内空胞や大型多核異型細胞を認め, DLBCL によくみられる大型細胞主体の形態を示す例が多い<sup>1,2,5,6)</sup>.

このことから両者とも免疫学的表現型が細胞形態に反映されているといえる. 自験例の腫瘍細胞は大型で細胞質は乏しく, 淡明～弱塩基性, 核は切れ込みやくびれが目立ち, ときに核分裂像や細胞質内空胞, 大型多核異型細胞が認められた. 免疫組織化学染色で B 細胞表面抗原陽性かつ HHV8 陰性を示し, 細胞形態および臨床経過は PEL-like lymphoma の特徴と完全に一致した.

PEL の発生機序はいまだによくわかっていないが, KSHV/HHV8 が B 細胞に潜伏することが発症の原因と考えられている. 健常者では B 細胞に潜伏感染したまま活性化することなく無症状で過ごす, エイズなどの易感染性患者では潜伏感染した細胞でウイルス蛋白の一つである latency-associated nuclear antigen-1 (LANA-1) が高発現することから, 感染した B 細胞が形質転換し, 腫瘍化するという考えがある<sup>7)</sup>. それに対し, PEL-like lymphoma は KSHV/HHV8 の感染がなく, その他のウイルスの感染も認めず, 発生機序はいまのところ明らかではない. しかし, HCV が B 細胞に感染し腫瘍化に関与している可能性が高い<sup>8,9)</sup> という考えのほか, 炎症性のもではなく肝硬変や心不全などによる液体貯留そのものによってリンパ腫が発症するという考えもあり<sup>10,11)</sup>, 高血圧や心不全などの併存疾患が危険因子として挙げられている<sup>12)</sup>. PEL-like lymphoma の 41.2% に HCV 陽性を認めたという報告<sup>13)</sup> があるが, 本例は HCV 抗体陰性であったことから液体貯留の関与の可能性が示唆された. また, PEL-like lymphoma は高齢者に多く, PEL の発生機序から推測すると高齢による免疫力低下も発症の原因の一つではないかと考えられる. 一般的に, 好中球・リンパ球比 (neutrophil-to-lymphocyte ratio : NLR) は, その上昇が免疫機能の低下と関連してお



り<sup>14)</sup>, NLRの有用性を示す文献の多くがNLRのカットオフ値を2.5~5.0と報告している<sup>15)</sup>. 本例では好中球76.4%, リンパ球14.1%でNLRは5.42を示し, 上昇していることから, 免疫機能低下がうかがわれた.

今後, さらなる症例の蓄積により PEL-like lymphoma の発生機序が明らかになることが期待される.

#### IV. ま と め

今回われわれは, きわめてまれな PEL-like lymphoma 疑診例を経験した. PELはきわめて予後が悪いが, PEL-like lymphoma のほとんどは本例のように貯留液ドレナージ後に小康を保つ例がほとんどである. どちらも体腔液中に腫瘍細胞が存在するという点では類似しているが, 病態, 臨床経過, 免疫学的表現型, 細胞形態など異なる点が多い. 過度の治療を回避するためにはHHV8感染の有無や免疫学的表現型, 細胞形態により両者を正確に鑑別することが必要かつ有意義である.

著者らは開示すべき利益相反状態はありません.

本症例は第60回日本臨床細胞学会秋期大会(2021年11月)にて報告した.

謝辞 本稿執筆に際し, 福岡大学筑紫病院炎症性腸疾患センター小野貴大先生, 福岡大学病院消化器内科柴田衛先生に胸部CT画像所見について詳しくご教示いただきました. このことを明記し深謝いたします.

#### Abstract

**Background** : Primary effusion lymphoma (PEL) is a large B-cell neoplasm usually manifesting as serous effusions without any detectable tumor masses. It is associated with human herpesvirus 8 (HHV8), also called Kaposi sarcoma-associated herpesvirus. The prognosis is extremely unfavorable. On the other hand, a PEL-like condition in the absence of HHV8 infection showing a spontaneous regression has also been reported. PEL-like lesions, as a group, are usually referred to as HHV8-negative PEL-like lymphoma.

**Case** : The patient was a man in his 70s, who presented with shortness of the breath. Ultrasonography revealed marked pericardial effusion. Cytology of the pericardial fluid showed numerous atypical large lymphocytes, highly suggestive of a large-cell lymphoma. However, the clinical symptoms improved dramatically after pericardial fluid drainage, and the patient, who is under close follow-up, remains alive, without recurrence. Based on the above-mentioned clinical course and negative test result for HHV8, we strongly suspect that the correct diagnosis is PEL-like lymphoma.

**Conclusion** : To avoid excessive treatment, it is necessary to differentiate between PEL and PEL-like lymphoma by the presence or

absence of HHV8 infection.

#### 文 献

- 1) Said, J., Cesarman, E. Primary effusion lymphoma. Swerdlow, S. H., et al. WHO Classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues Revised 4th ed. IARC Press, Lyon, 2017. 323-324.
- 2) 細根 勝, 森 茂郎. 原発性体腔液リンパ腫. 中村栄男, 大島孝一, 竹内賢吾・ほか, リンパ腫アトラス第5版. 文光堂, 東京, 2018. 178-182.
- 3) 浅見志帆, 青木裕志. 細胞診・剥がしセルブロック法. Medical Technology 2013 ; 41 : 617-621.
- 4) Kobayashi, Y., Kamitsuji, Y., Kuroda, J. Comparison of human herpes virus 8 related primary effusion lymphoma with human herpes virus 8 unrelated primary effusion lymphoma-like lymphoma on the basis of HIV : report of 2 cases and review of 212 cases in the literature. Acta Haematol 2007 ; 117 : 132-144.
- 5) 鈴木 裕, 植松美由紀, 黒沼彩佳・ほか. 胸水セルブロックが診断に有用であった原発性滲出液リンパ腫様リンパ腫の1例. 医学検査 2019 ; 68 : 602-606.
- 6) 野口裕史, 花牟禮富美雄, 末川智子・ほか. 心嚢液に発生したHHV-8感染陰性primary effusion lymphomaの1例. 日臨細胞学会誌 2011 ; 50 : 220-225.
- 7) 片野晴隆. カポジ肉腫関連ヘルペスウイルス (KSHV, HHV-8) とカポジ肉腫. 臨床と微生物 38 巻3号. 近代出版, 東京, 2011. 233-240.
- 8) Tasleem, S., Sood, G. K. Hepatitis C Associated B-cell Non-Hodgkin Lymphoma : Clinical Features and the Role of Antiviral Therapy. J Clin Transl Hepatol 2015 ; 3 : 134-139.
- 9) Caligaris-Cappio, F., De Leo, A. M., Bertero, M. T. Autoimmune phenomena and hepatitis C virus in lymphoproliferative and connective tissue disorders. Leuk Lymphoma 1997 ; 28 : 57-63.
- 10) 穴澤梨江, 河野正和, 酒井俊彦・ほか. アスベスト曝露後に発症した原発性滲出性リンパ腫類似リンパ腫の1例. 日本呼吸器学会誌 2016 ; 5 : 269-273.
- 11) Alexanian, S., Said, J., Lones, M., et al. KSHV/HHV8-negative effusion-based lymphoma, a distinct entity associated with fluid overload states. Am J Surg Pathol 2013 ; 37 : 241-249.
- 12) 本多正幸, 森川鉄平, 山口康弘・ほか. 超高齢男性に発症した原発性滲出液リンパ腫の1例. 日本老年医学会雑誌 2009 ; 46 : 551-556.
- 13) Adiguzel, C., Bozkurt, S. U., Kaygusuz, I., et al. Human herpes virus 8-unrelated primary effusion lymphoma-like lymphoma : report of a rare case and review of the literature. APMIS 2009 ; 117 : 222-229.
- 14) 古田 康, 松村道哉, 藤原圭志・ほか. VZV再活性化例における好中球・リンパ球比の意義. Facial Nerve Research 2020 ; 40 : 149-151.
- 15) 辰見明俊, 前川裕希, 小森由理子・ほか. ニボルマブによる重篤な免疫関連有害事象の発現予測因子としての好中球・リンパ球比および血小板・リンパ球比の有用性. 医療薬学 2020 ; 46 : 331-339.

## 症 例

## HIV 陰性患者に生じた原発性体腔液リンパ腫の 1 例

南部 順一<sup>1)</sup> 仲里 巖<sup>1)</sup> 山村 育子<sup>2)</sup>沖縄県立南部医療センター・こども医療センター病理診断科<sup>1)</sup>, 同 臨床検査部<sup>2)</sup>

背景：原発性体腔液リンパ腫（PEL）は、主に human immunodeficiency virus（HIV）感染患者に生じるまれな B 細胞性リンパ腫である。今回われわれは HIV 陰性患者に生じた PEL の 1 例を経験したので報告する。

症例：宮古諸島在住の 68 歳、男性。呼吸苦、右腰部痛で前医受診。CT にて右胸水の貯留を認めたため胸水細胞診が行われた。その結果、悪性リンパ腫の疑いとなり当院紹介。胸水中には核異型の強い異型細胞が多数みられた。セルブロックで異型細胞は CD20 陰性で、CD30、LANA-1 陽性を示していた。全身検索にて他の病変は指摘されず PEL の診断に至った。HIV 抗原抗体検査は陰性であった。

結論：PEL は HIV 感染による免疫不全状態にある患者に発生することが多く、HIV 陰性患者にはまれな疾患である。Human herpesvirus type-8（HHV8）の感染率の高い地中海沿岸地域などでは正常免疫状態にある高齢者に発生する症例が報告されている。宮古諸島は HHV8 の感染率が高く、この地域で HIV 陰性の高齢者の体腔液中に大型の異型リンパ球を見た場合は PEL の可能性も十分に考慮すべきであると考えられる。

**Key words** : Primary effusion lymphoma, Cytology, HIV-negative, Case report

## I. はじめに

原発性体腔液リンパ腫（primary effusion lymphoma : PEL）は腫瘍形成を欠いて漿液性の腔水症として発症する B 細胞性リンパ腫である<sup>1)</sup>。定義上、human herpesvirus type-8（HHV8）感染が必須であり、主に human immunodeficiency virus（HIV）感染患者に生じる<sup>1)</sup>。今回われわれは HIV 陰性患者に生じた 1 例を経験したので報告する。

A case of primary effusion lymphoma in an HIV-negative patient  
Junichi NAMBU<sup>1)</sup>, M. D., Iwao NAKAZATO<sup>1)</sup>, M. D., Ikuko YAMAMURA<sup>2)</sup>, C. T., J. S. C.

<sup>1)</sup>Department of Diagnostic Pathology, <sup>2)</sup>Department of Clinical Laboratory, Okinawa Prefectural Nanbu Medical Center & Children's Medical Center

論文刷請求先 〒 901-1193 沖縄県島尻郡南風原町字新川 118 の 1 沖縄県立南部医療センター・こども医療センター病理診断科 南部順一

令和 4 年 1 月 17 日受付

令和 4 年 4 月 5 日受理

## II. 症 例

患 者：68 歳、男性、宮古諸島在住。

主 訴：呼吸苦、右腰部痛。

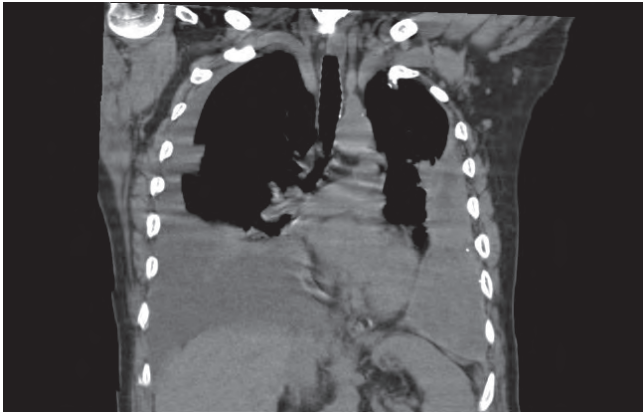
既往歴：左慢性膿胸。

現病歴：入院の約 2 ヶ月前に呼吸苦、右腰部痛で近医受診。Computed Tomography（CT）にて右胸水貯留を認め（Fig. 1）、胸水細胞診にて悪性リンパ腫の疑いとなり、当院紹介入院となった。当院でも再度胸腔穿刺を行い、細胞診および胸水セルブロックを検討したところ大型の異型リンパ球の増殖が認められた。Positron emission tomography（PET）-CT による全身検索も行ったが、他の病変は指摘されず PEL の診断に至った。入院後に HIV 抗原抗体検査も行われたが陰性であった。発症から約 10 ヶ月経った時点では、化学療法後で胸水は残存しているが生存中である。

## III. 表面抗原解析

前医で行われたフローサイトメトリー法による解析では腫瘍細胞は CD30 が陽性、CD7 が一部陽性を示した（Table 1）。





**Fig. 1** Chest CT image showing right pleural effusion and left chronic emphysema.

#### IV. 細胞学的所見

Papanicolaou 染色では大型で核異型の強い形質細胞類似の異型細胞が多数みられた。核腫大や核形不整、核の偏在傾向がみられ、明瞭な核小体を複数有していた (Fig. 2)。Giemsa 染色でも同様の異型細胞が多数みられ、細胞質は好塩基性で核周囲明庭がみられるものもあった (Fig. 3)。

#### V. セルブロック作製

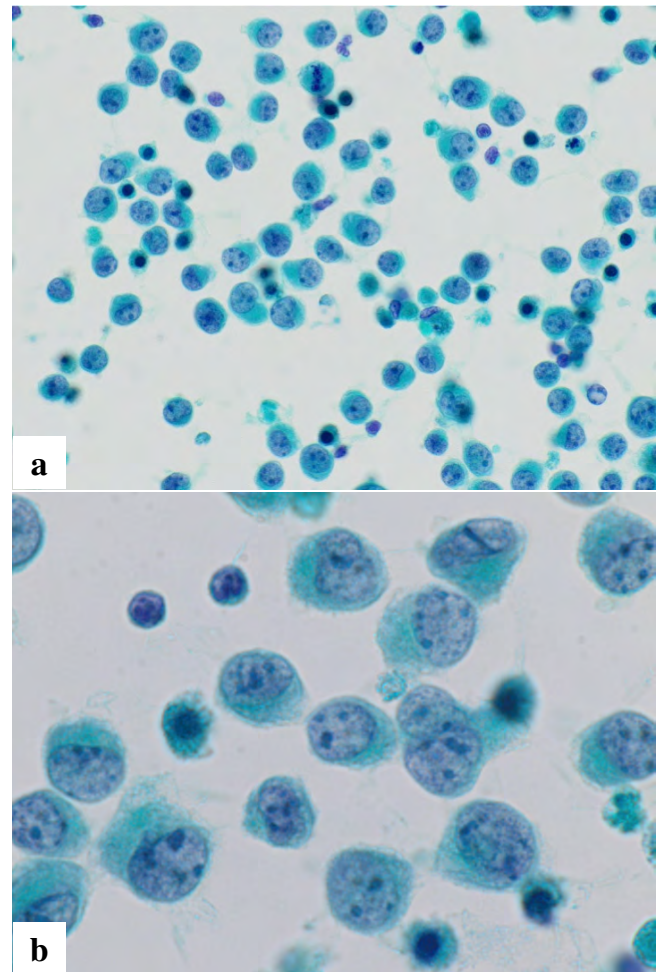
われわれの施設では操作が簡便である点、および検査室にある資材で行うことができる点から遠沈管法<sup>2)</sup>に準じてセルブロックを作製している。手順としてはまず細胞沈渣を 15 ml のポリスピッツに入れ、2500 回転で 5 分遠心し上清を除去したのち、10% 中性緩衝ホルマリン液を静かに重層し約 24 時間固定する。固定後ホルマリンを排出したら、包埋カセットに入る大きさにポリスピッツを切断し、ろ紙に包んで水洗せず包埋カセットで通常のパラフィン浸透処理を行う。その後、沈渣部分のみを取り出し包埋する。

#### VI. セルブロック所見

セルブロック材料では、核腫大や明瞭な核小体、核の偏在傾向を示す、形質細胞類似の腫瘍細胞が増殖していた (Fig. 4)。免疫染色では CD30 および multiple myeloma oncogene 1 (MUM1) が陽性を示した (Fig. 5)。CD20, CD79a, CD10, paired box gene 5 (PAX5), kappa, lambda, B-cell lymphoma 6 (BCL6), CD138, muscle, intestine and stomach expression 1 (MIST1) は陰性で、CD3, CD5 も陰性であった (Table 2)。

**Table 1** Cell populations in the pleural fluid analyzed by flow cytometry

Cell marker	Percentage
CD2	0.5%
CD3	0.6%
CD4	1.4%
CD5	1.3%
CD7	30.9%
CD8	0.5%
CD10	1.1%
CD19	0.2%
CD20	0.3%
CD30	68.1%
Smlg-K	3.1%
Smlg-L	1.5%



**Fig. 2** Pleural fluid cytology showing large atypical cells with enlarged and irregularly shaped nuclei containing prominent nucleoli (Pap. staining, a,  $\times 40$ , b,  $\times 100$ ).

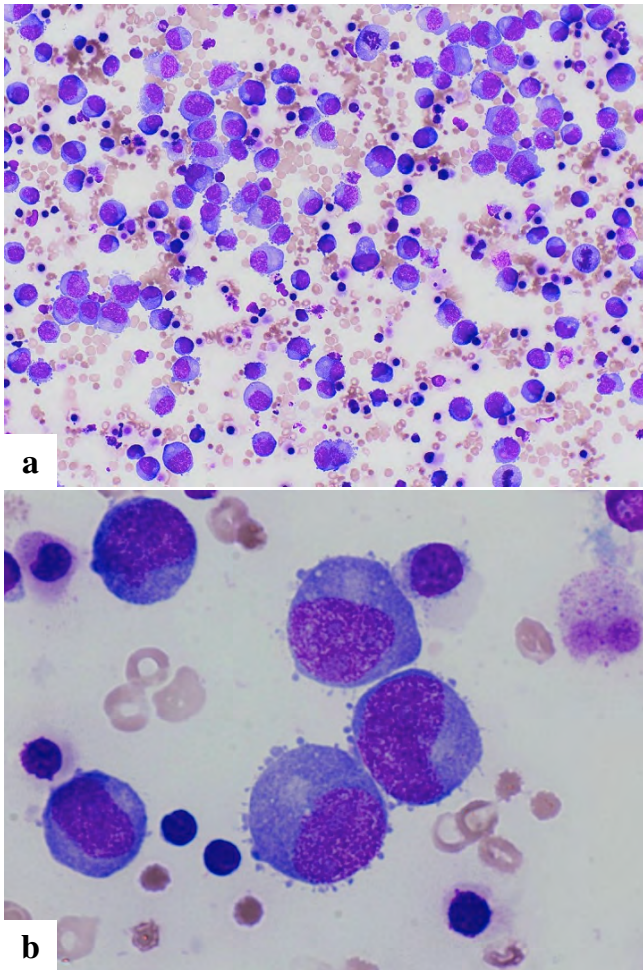


Fig. 3 Nuclear eccentricity, perinuclear halo and basophilic cytoplasm are also seen (Giemsa staining, a,  $\times 40$ , b,  $\times 100$ ).

Latency-associated nuclear antigen (LANA)-1 は陽性を示し, Epstein-Barr virus-encoded small RNA *in situ* hybridization (EBER-ISH) も陽性であった (Fig. 6).

## VII. 考 察

原発性体腔液リンパ腫 (primary effusion lymphoma: PEL) は腫瘤形成を欠いて漿液性の腔水症として発症する B 細胞性リンパ腫である<sup>1)</sup>. WHO 分類の定義では全例が Human herpesvirus type-8 (HHV8) 感染関連であり, 多くは免疫不全患者に生じる<sup>1)</sup>. リンパ系腫瘍全体における発症頻度は極めてまれで, human immunodeficiency virus (HIV) 陽性患者においては 1.2% の頻度で生じるとされ, その多くは男性で若年から中年である<sup>1)</sup>. 臓器移植を受けた患者での発症や, 地中海地域のような HHV8 感染者の多い地域では男女を問わず免疫不全のない高齢者での発症が報告されている<sup>3,4)</sup>.

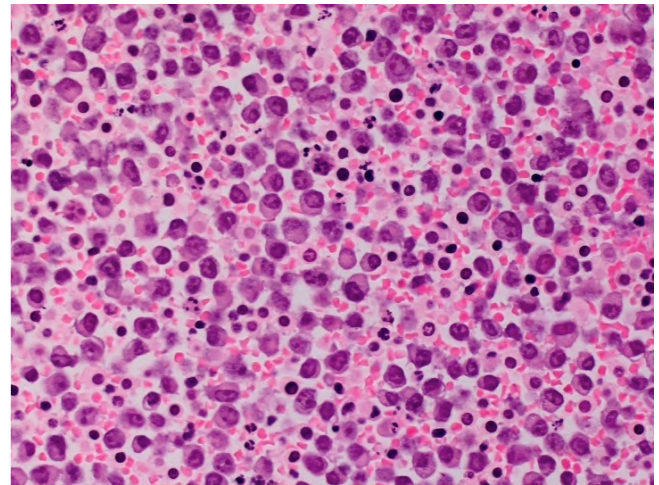


Fig. 4 Histological examination of a pleural fluid cell-block specimen showing lymphoma cells with plasmacytoid features (HE staining,  $\times 40$ ).

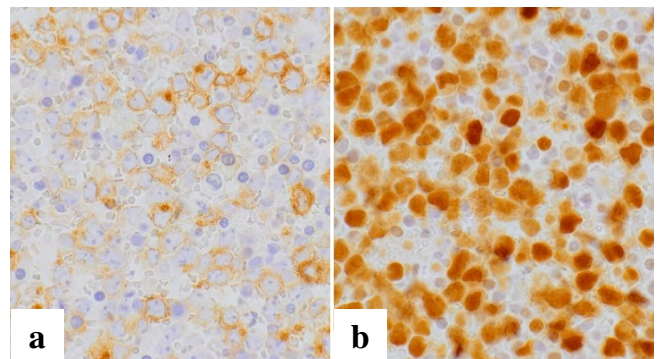


Fig. 5 Immunohistochemical findings of the cell-block. Lymphoma cells showing positive staining for CD30 (a,  $\times 40$ ) and MUM1 (b,  $\times 40$ ).

腫瘍細胞は大型で免疫芽球様や核周明庭を伴う形質細胞様, 細胞質が豊富な未分化大細胞様とさまざまな細胞形態を呈し, 核は円形ないし不整で核小体が目立ち, Reed-Sternberg 様細胞の出現もあるとされている<sup>1)</sup>. 本例でも核の偏在や核周明庭を有する, 形質細胞への分化傾向を思わせる腫瘍細胞が確認された.

PEL の細胞は成熟 B リンパ球の中でもその最終段階である形質細胞に比較的近いいため, CD45 は陽性のことがあるものの, 汎 B 細胞系抗原である CD19, CD20, CD79a や表面免疫グロブリンの発現を欠いて, 活性化ないし形質細胞系抗原である CD30, CD38, CD138, epithelial membrane antigen (EMA) が陽性となることが多いとされている<sup>1)</sup>. また免疫組織化学ないし免疫蛍光染色で HHV8 関連抗原 (LANA) の発現を観察することは, HHV8 遺伝子の検出情報がない場合, 診断確定に有用かつ必須である<sup>1)</sup>. 本例では汎 B 細胞系抗原である CD20, CD79a, PAX5 は陰性を示



Table 2 Results of immunohistochemistry

Primary antibody	Manufacturer	Clone	Dilution rate	Antigen retrieval	Result
CD30	Leica	JCM182	×200	HIER* (water bath, pH9)	Positive
MUM1	Leica	EAU32	×100	HIER* (water bath, pH9)	Positive
LANA-1 (HHV8)	Leica	13B10	×75	HIER* (water bath, pH9)	Positive
CD3	Nichirei	SP7	Ready-to-use	HIER* (water bath, pH9)	Negative
CD5	Nichirei	4C7	Ready-to-use	HIER* (water bath, pH6)	Negative
CD10	Nichirei	56C6	Ready-to-use	HIER* (water bath, pH9)	Negative
CD20	Nichirei	L26	Ready-to-use	HIER* (water bath, pH6)	Negative
CD79a	Nichirei	SP18	Ready-to-use	HIER* (water bath, pH6)	Negative
CD138	Nichirei	B-A38	Ready-to-use	HIER* (water bath, pH9)	Negative
PAX5	Roche	SP34	Ready-to-use	HIER* (water bath, pH6)	Negative
MIST1	Sigma Aldrich	Polyclonal	×500	HIER* (water bath, pH9)	Negative
BCL6	Leica	LN22	×100	HIER* (water bath, pH9)	Negative
Kappa	Nichirei	L1C1	×20	PIER# (protease)	Negative
Lambda	Nichirei	HP6054	×20	PIER# (protease)	Negative

\*HIER : Heat-Induced Epitope Retrieval

#PIER : Proteolytic-Induced Epitope Retrieval

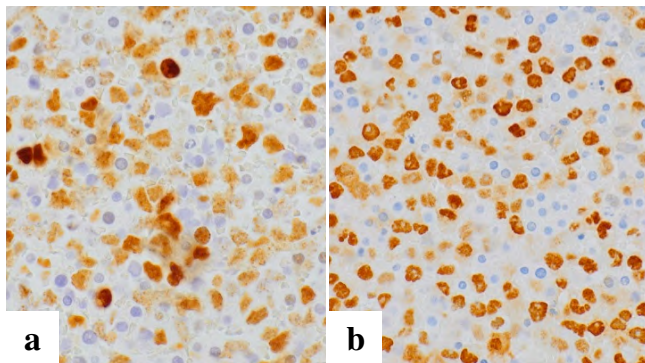


Fig. 6 The nuclei of the lymphoma cells showing positive staining for LANA-1 (a, ×40), and *in situ* hybridization for Epstein-Barr virus encoded small RNA (EBER-ISH) (b, ×40).

し、リンパ球活性化の指標であるCD30は陽性であったが、形質細胞分化を示唆するCD138は陰性であった。CD138はSyndecan-1とも呼ばれている膜貫通ヘパラン硫酸プロテオグリカン分子で、形質細胞分化段階の胚中心後B細胞(post-GC B cell)に発現しているとされる<sup>5-7)</sup>。PELにおけるCD138の陽性率は文献によって差があり46.1%から91%となっている<sup>5,6,8)</sup>。本例ではMIST1の免疫染色も施行した。MIST1は感度・特異度の高い形質細胞分化の新たなマーカーとして近年登場したもので、塩基性helix-loop-helix型転写因子の一つで、分泌能の高い細胞において小胞輸送の調整にかかわっているとされており、ヒトおよびマウスの形質細胞に発現がみられる<sup>9,10)</sup>。CD138陰性のplasmablastic lymphomaにおいてもMIST1が陽性となった症例が1例報告されている<sup>9)</sup>。PELにおけるMIST1の陽性

率を検討した文献は検索したかぎりではみつけれなかったが、本例では陰性であった。また今回われわれはMUM1, BCL6の免疫染色も行っており、MUM1は陽性、BCL6は陰性であった。MUM1はIRF4としても知られるリンパ球特異的なインターフェロン調整因子familyに属する転写因子の一つで、その発現はB細胞の分化過程で厳密に制御されており、胚中心内の分化段階後期のB細胞(centrocyte)から形質細胞分化段階の胚中心後B細胞(post-GC B cell)に発現しているとされる<sup>5-7)</sup>。PELにおけるMUM1の陽性率は100%と報告されている<sup>5,6,8)</sup>。BCL6はZinc finger proteinに属する転写調節因子で胚中心形成に必須とされており<sup>11)</sup>、胚中心のB細胞に発現している<sup>5-7)</sup>。PELにおけるBCL6の陽性率は0%と報告されている<sup>5,6)</sup>。BCL6, MUM1, CD138の発現パターンを調べることで、B細胞性リンパ腫の細胞起源を推定することができ、本例はBCL6(-), MUM1(+), CD138(-)であり、分化段階後期のlate centrocyte/early post-GC B cellを起源とするlymphomaと考えられる<sup>5-7)</sup>。

PELはHIV感染による免疫不全状態にある患者に発生することが多く、HIV陰性患者には少ないことが知られている。Huらによると、70例のPEL症例のうち、8例(11%)がHIV陰性であったと報告している<sup>8)</sup>。患者年齢の中央値はHIV陽性症例が45歳であったのに対し、HIV陰性症例は75歳と有意に高く、またEBER-ISHの陽性率もHIV陽性症例が75%であったのに対して、HIV陰性症例は38%と差がみられた<sup>8)</sup>。これらの点からHIV陰性症例のPELには発症機序に加齢に伴う免疫老化が関与している可能性や、特にHIV陽性症例においてはPELの発症機序にEBVと

HHV8 の潜在的な相乗的相互作用がかかわっている可能性が示唆されている<sup>8)</sup>。本例は HIV 陰性症例で、患者年齢は 68 歳とやはり高齢であり免疫老化が関与している可能性が考えられるが、EBER-ISH は陽性であった。また予後に関しては、全生存期間の中央値が HIV 陽性症例で 42.5 ヶ月であったのに対し、HIV 陰性症例は 6.8 ヶ月と短いことが報告されている<sup>8)</sup>。本例は発症後約 10 ヶ月経過した時点では、化学療法されて生存中である。

HHV8 感染者の多い地域では男女を問わず免疫不全のない高齢者での発症が報告されている<sup>4)</sup>が、宮古諸島は HHV8 の感染率が高いことで知られている<sup>12,13)</sup>。PEL と同様に HHV8 によって生じる腫瘍の一つであるカポジ肉腫に関する調査では、宮古諸島では非 acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) 関連の古典型カポジ肉腫が好発しており、その発症率は 10 万人あたり年間 0.87 で、世界でも地中海沿岸のサルディニアやシシリー島に匹敵する高発症地域であり、沖縄県外の日本人男性の約 1000 倍、女性でも約 450 倍の発症率となる<sup>12,13)</sup>。宮古諸島での HHV8 の既感染率は男女差なく約 15.4% で、東京地区や那覇市の 1.4% に比較して約 11 倍高い感染率だが、感染率のみではこの高い発症率の説明が難しいとされている<sup>12)</sup>。そのため、その発症機序には沖縄県に流布する HHV8 が世界的にも未同定の変異を有しているというウイルス自体の特異性や、琉球民族ゲノムに存在するかもしれない疾患感受性遺伝子の関与の可能性が示唆されている<sup>12,13)</sup>。宮古・沖縄地方における PEL の発症率や、PEL 症例の HHV8 を解析した文献は検索したかぎりではみつけられなかったが、本例の患者も宮古諸島在住であり、HIV 陰性にもかかわらず PEL を発症した背景には、免疫老化だけでなくこういった地域性が関与している可能性が示唆される。

本例は HIV 陰性の免疫不全のない高齢者に発症した PEL であった。宮古・沖縄地方における PEL の発症率は知られていないが、宮古諸島は HHV8 の感染率が高いことが知られており、この地域で HIV 陰性の高齢者の体腔液中に大型の異型リンパ球をみた場合は PEL の可能性も十分に考慮すべきであると考えられる。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

## Abstract

**Background** : Primary effusion lymphoma (PEL) is a rare B-cell lymphoma that most often occurs in patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection. Herein, we report a case of PEL in an HIV-negative patient.

**Case** : A 68-year-old man, living in Miyako islands of Okinawa prefecture, presented to a previous hospital with a history of dyspnea and right lumbar pain. CT revealed right pleural effusion, and the findings of pleural fluid cytology led to the suspicion of malignant lymphoma. The patient was then referred to and admitted at our hospital. Cytology repeated at our hospital showed large atypical cells with severe nuclear atypia. Immunohistochemical analysis of a cell-block specimen showed positive staining of the cells for CD30 and LANA-1, and negative staining for CD20. As no other tumor lesion was found on further work-up, we made the diagnosis of PEL. HIV antigen-antibody testing returned negative results.

**Conclusion** : PEL most often occurs in immunocompromised patients with HIV infection, and seldom in HIV-negative patients. Cases of PEL in immunocompetent elderly patients have been reported from geographical areas with a high prevalence of human herpesvirus type-8 (HHV8) infection, such as the Mediterranean region. Miyako islands, in Okinawa prefecture, are also known for a high prevalence of HHV8 infection. Hence, especially in patients from these areas, the possibility of PEL should be borne in mind when body fluid cytology in HIV-negative elderly individuals reveals large atypical lymphocytes.

## 文 献

- 1) 一迫 玲. 原発性体腔液リンパ腫. 木崎昌弘, 田丸淳一, 編. WHO 分類改訂第 4 版による白血病・リンパ系腫瘍の病態学. 中外医学社, 東京, 2019. 351-353.
- 2) 松永 徹, 羽場礼次. 細胞診およびセルブロックへの応用—体腔液, 穿刺細胞診を中心に—. 深山正久, 猪狩 亨, 大橋健一, 金井弥栄, 羽賀博典, 編. 免疫組織化学 診断と治療選択の指針. 病理と臨床 臨時増刊号 vol. 32. 文光堂, 東京, 2014. 45-53.
- 3) Said, J., Cesarman, E. Primary effusion lymphoma. In : Swerdlow, S. H., Campo, E., Harris, N. L., et al., eds. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2017. 323-324.
- 4) Carbone, A., Gloghini, A. KSHV/HHV8-associated lymphomas. Br J Haematol 2008 ; 140 : 13-24.
- 5) Carbone, A., Gloghini, A., Cozzi, M. R., et al. Expression of MUM1/IRF4 selectivity clusters with primary effusion lymphoma among lymphomatous effusion : implications for disease histogenesis and pathogenesis. Br J Haematol 2000 ; 111 (1) : 247-257.
- 6) Carbone, A., Gloghini, A., Larocca L. M., et al. Expression profile of MUM1/IRF4, BCL-6, and CD138/syndecan-1 defines novel histogenetic subsets of human immunodeficiency virus-related lymphomas. Blood 2001 ; 97 : 744-751.
- 7) Gaidano, G., Carbone, A. MUM1 : a step ahead toward the understanding of lymphoma histogenesis. Leukemia 2000 ; 14 : 563-566.
- 8) Hu, Z., Pan, Z., Chen, W., et al. Primary Effusion Lymphoma : A



- Clinicopathological Study of 70 Cases. *Cancers (Basel)* 2021 ; 13 (4) : 878.
- 9) Yeung, C. C. S., Mills, J. C., Hassan, A., et al. MIST1 ; A novel marker of plasmacytic differentiation. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2012 ; 20 : 561-565.
- 10) Capoccia, B. J., Lennerz, J. K. M., Bredemeyer, A. J., et al. Transcription factor MIST1 in terminal differentiation of mouse and human plasma cells. *Physiol Genomics* 2011 ; 43 : 174-186.
- 11) 福田哲也, 徳久剛史. ノックアウトマウスを用いた BCL6 の機能解析. *日リンパ網内系会誌* 1997 ; 37 : 243-248.
- 12) 高橋健造. 沖縄の多彩な皮膚病の現状と, 疾患背景の理解. *日ハンセン病会誌* 2019 ; 88 : 39-41.
- 13) Awazawa, R., Utsumi, D., Katano, H., et al. High Prevalence of Distinct Human Herpesvirus 8 Contributes to the High Incidence of Non-acquired Immune Deficiency Syndrome-Associated Kaposi's Sarcoma in Isolated Japanese Islands. *J Infect Dis* 2017 ; 216 : 850-858.
-

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

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

#### 添付2 以下の2項目は毎年の1号に掲載する。

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

1962年(昭和37年)	本誌発刊
2003年(平成15年)	7月30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,  $\mu\text{m}$ ,  $\text{cm}^2$ , ml, l, g, mg, etc.).
- (4) Names of non-Japanese individuals, drugs, instruments / machines, or diseases that have no proper Japanese terms, academic expressions and scientific terms are to be written in the original language. Capital letters should be used only for proper nouns and the first letter of German nouns. English manuscripts should be prepared essentially in the same manner as Japanese manuscripts.
- (5) Medical terms should be in accordance with the "Saibou-shinn yougo kaisetsu-syu (Handbook of cytological terminology)" edited by the Japanese Society of Clinical Cytology. Abbreviations of medical terms may be used, but the terms should be spelled out in full at their first occurrence in the text and the use of abbreviations is to be mentioned.

#### 2) Manuscript preparation

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

#### 3) Electronic files

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

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

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

- (1) Manuscript format

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

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

## (2) Authors

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

*Original articles* : no more than 12

*Investigation reports* : no more than 10

*Case reports* : no more than 10

*Brief notes* : no more than 6

*Letter to the Editor* : no more than 6

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

## (3) Abstract

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

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

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

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

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

## (4) Key words

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

beyond, the content.

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

Examples of Key words :

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

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

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

## (5) Text and page limitations

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

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

Tables should not exceed 10.

Figures should not exceed minimal necessary number.

b. *Case reports* :

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

Figures should not exceed minimal necessary number.

c. *Brief notes* :

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

d. *Letter to the Editor*

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

## (6) English abstract

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## (7) References

- a. Only major references are to be listed.

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

*Case reports* : no more than 15 titles

*Brief notes* : no more than 10 titles

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

*Review articles* : no limit

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

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

For journals :

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

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

For books :

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

## (8) Figures, tables

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

5) **Style of special articles**

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



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

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

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

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

The text should be started on a new line.

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

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

#### 7) *English manuscripts*

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

#### 8) *Certification of proofreading*

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

#### 5. *Reprints* :

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

galley proof.

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

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

#### 7. *Proofreading* :

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

#### 8. *Publishing fee* :

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

#### 9. *Requested articles* :

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

#### 10. *Duplicate submission* :

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

recognize a submission as follows :

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

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

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

The author should pay attention to some points as follows :

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

Reference :

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

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

## 11. Revision of these rules :

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

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

## Appendix 1. Submission of manuscripts to Acta Cytologica

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

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

—Declaration of Helsinki

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

*History of the Journal :*

This Journal was established in 1962.

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

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

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

November 21, 2020



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

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







令和四年九月二十二日発行

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

〒100-10062 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