

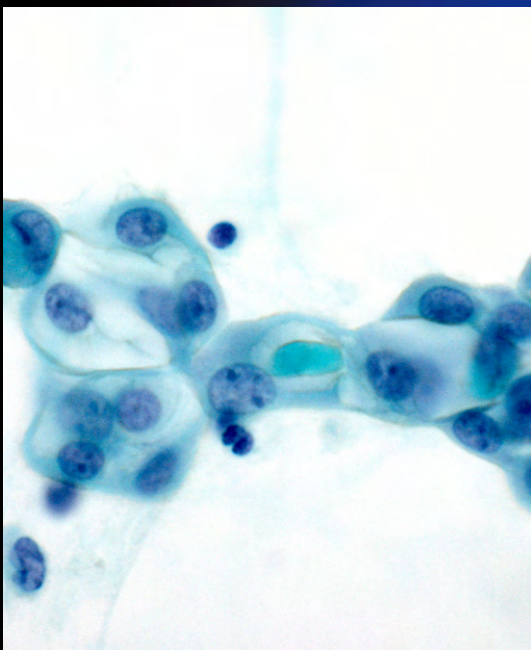
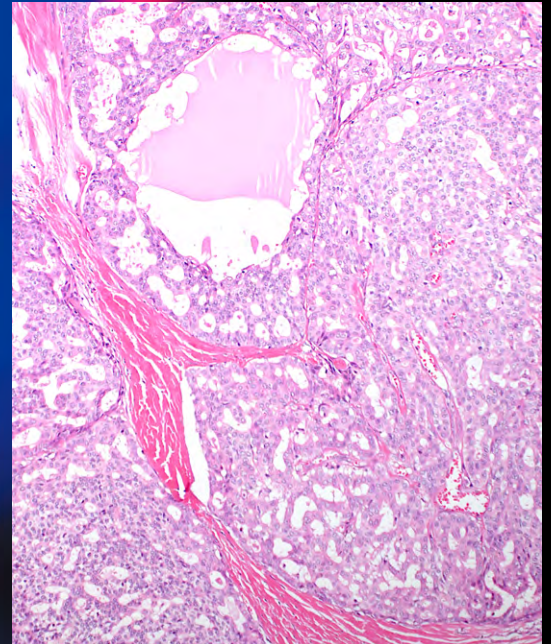
ONLINE ISSN 1882-7233
PRINT ISSN 0387-1193

日臨細胞誌
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第61卷 第6号 令和4年11月

日本臨床細胞学会雑誌

THE JOURNAL
OF THE JAPANESE
SOCIETY OF CLINICAL
CYTOLOGY



公益社団法人
日本臨床細胞学会

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

Vol.61 No. **6**
Nov. 2022

目 次

巻頭言	伊豫田 明
〈症 例〉	
急激な転帰をたどった子宮内膜脱分化癌の細胞像	帝京大学ちば総合医療センター病理部 若原 孝子・他 (385)
内膜細胞診で推定された placental site trophoblastic tumor の 1 例	碧南市民病院中央検査室 加藤 皓大・他 (393)
液状化検体細胞診で腺癌成分と扁平上皮癌成分を確認しえた膵腺扁平上皮癌の 1 切除例	久留米大学病院病理診断科・病理部 篠田由佳子・他 (400)
乳腺分泌癌の穿刺吸引細胞診の 1 例	JA 広島厚生連尾道総合病院病理研究検査科 中嶋 愛海・他 (407)
成人発生膀胱原発横紋筋肉腫の 1 例	福岡大学病院病理部・病理診断科 小山 逸・他 (413)
リンパ腫様型/形質細胞腫型尿路上皮癌との鑑別に苦慮した腎門部発生悪性リンパ腫の 1 例	JA 広島厚生連尾道総合病院病理研究検査科 神田 真規・他 (419)
甲状腺内への浸潤を認めた脱分化型脂肪肉腫の 1 例	昭和大学横浜市北部病院臨床病理検査室 飯野 知美・他 (424)
耳下腺に発生した導管内癌の 1 例	琉球大学病院病理部 平田 幸也・他 (431)
〈短 報〉	
術中捺印細胞診が診断に有用であった肺の顆粒細胞腫の 1 例	東京女子医科大学中央検査部 金室 俊子・他 (438)
総目次	(442)
索引用語	(447)
投稿規定	(450)
編集委員会	(460)
日本臨床細胞学会雑誌投稿論文規定チェックリスト	(462)

*

〈表紙写真〉

耳下腺発生の導管内癌

(左：パパニコウ染色，右：H-E 染色) (平田 幸也・他，左：Fig. 2c, 432 頁，右：Fig. 4b, 433 頁)

CONTENTS

Editorial.....Akira Iyoda

Clinical Articles

Cytological aspects of an endometrial dedifferentiated carcinoma that was associated with a highly aggressive clinical course

Takako Wakahara, et al. (Dept. of Path., Teikyo Univ. Chiba Med. Center, Chiba)(385)

A case of placental site trophoblastic tumor suggested by endometrial cytology

Kodai Kato, et al. (Dept. of Clin. Lab., Hekinan Municipal Hosp., Aichi)(393)

A resected case of pancreatic adenosquamous carcinoma in which both adenocarcinoma and squamous cell carcinoma components were confirmed by liquid-based cytology

Yukako Shinoda, et al. (Dept. of Diag. Path., Kurume Univ. Hosp., Fukuoka)(400)

Findings of fine-needle aspiration cytology in a case of mammary secretory carcinoma

Manami Nakashima, et al. (Dept. of Path., JA Onomichi General Hosp., Hiroshima)(407)

A rare case of rhabdomyosarcoma (RMS) of the urinary bladder in an adult

Suguru Koyama, et al. (Dept. of Path., Fukuoka Univ. Hosp., Fukuoka)(413)

A case of primary renal lymphoma that was difficult to differentiate from invasive urothelial carcinoma, lymphoma-like/plasmacytoid variant

Masanori Koda, et al. (Dept. of Path., JA Onomichi General Hosp., Hiroshima)(419)

A case of dedifferentiated liposarcoma with infiltration into the thyroid gland

Tomomi Iino, et al. (Dept. of Clin. Path. Lab., Showa Univ. Northern Yokohama Hosp., Kanagawa)(424)

Intraductal carcinoma of the parotid gland—A case report—

Yukiya Hirata, et al. (Dept. of Path., Univ. of the Ryukyus Hosp., Okinawa)(431)

Brief Note

Pulmonary granular cell tumor suspected by intraoperative imprint cytology—A case report—

Toshiko Kanamuro, et al. (Dept. of Central Clin. Lab., Tokyo Women's Med. Univ., Tokyo)(438)

Index of Contents.....(442)

Index of Key words.....(447)

Notice to contributors.....(450)

Cover Photo

Intraductal carcinoma of the parotid gland

(Left : Pap. stain, Right : H-E stain) (Yukiya Hirata, et al., Left : Fig. 2c, p432, Right : Fig. 4b, p433)



巻頭言

Akira Iyoda

伊 豫 田 明

東邦大学外科学講座呼吸器外科学分野（大森）

▶呼吸器外科診療/呼吸器細胞診および情報処理委員会の現状と課題



本稿を執筆中の現在、オミクロン株の蔓延により第7波が到来、一時期に比べて患者数は減少しつつあるが、第8波の到来の可能性など不安な報道は尽きない。すでにコロナ禍が始まって、本稿が掲載されるころには3年近くなり、その長期化に医療現場は疲弊している。したがって最近の巻頭言での話題ももっぱらコロナ感染に関するところから、今回は少し趣を変えて、私が専門とする呼吸器外科診療と呼吸器細胞診、および委員会活動について述べたいと思う。

現在、呼吸器外科領域の大きな話題は、手術の低侵襲化と肺癌周術期治療の大きな変化である。手術の低侵襲化は、アプローチ方法として、開胸手術から、胸腔鏡補助下手術、完全鏡視下手術と変遷し、現在は多孔式胸腔鏡手術に加え単孔式胸腔鏡手術を行う施設が増加し、ロボット支援下手術がさらに加わって、それぞれが混在する状況となっている。それぞれ長所短所があり、一概にどのアプローチが最良とは言えないが、胸腔鏡手術およびロボット支援下手術の普及により、現在は、開胸手術の経験が少ない呼吸器外科医が増えているために、いかに開胸手術を学ぶ機会を作るかという以前は想像も及ばなかった事が日本呼吸器外科学会の課題のひとつとなっている。

手術の低侵襲化のもう一つの話は本学会会員にも関連する事である。肺癌に対する標準手術は肺葉切除であるが、小型肺癌に対する積極的縮小手術が標準手術に対して非劣性であることを証明するために行われた日本の第Ⅲ相試験がLANCET誌に掲載され、今後、小型肺腺癌に対して積極的縮小手術を施行される症例が増加する可能性がある。予後曲線は標準手術の上をいっているものの、その理由が明確でなく、標準手術と比べて積極的縮小手術症例で再発率が高いという点が懸念され、今後術前診断、術中迅速診断、切除断端の評価、再発症例に対する診断、再手術などが課題となると予想される。術前診断の多くを細胞診に依存する肺癌診療に関することであるため、その克服には病理学および臨床細胞学的知識が大変重要になると考えており、本学会においても今後議論すべき課題が明らかになってくるかもしれない。

肺癌周術期治療の変化としては、術後補助化学療法に関して、これまで標準的な platinum-doublet chemotherapy に加え、EGFR 遺伝子変異を有する症例に対して platinum-



doublet chemotherapy + EGFR-TKI の有効性を示すデータと PD-L1 陽性症例に対して platinum doublet chemotherapy + 抗 PD-L1 抗体薬の有効性を示すデータが公表され、適応追加されたことによって、これまで stage IV 肺癌に対する話であった EGFR-TKI, 抗 PD-L1 抗体薬について、急に呼吸器外科領域まで広がりを見せ、今後肺癌に対する術後補助化学療法が大きく変わる可能性がある。

以上のように肺癌に対する呼吸器外科診療は大きな変化の兆しをみせており、本学会における呼吸器細胞診領域にも少なからず影響してくる可能性がある。言うまでもないが、呼吸器外科診療、とくに肺癌診療における呼吸器細胞診の意義は大きく、本学会認定施設年報集計結果（2021）では、婦人科、泌尿器に続いて3番目の検査数があり、現在、肺癌細胞診の診断判定基準の見直しワーキンググループやゲノム診療時代における細胞診のあり方検討ワーキンググループ、ゲノム時代における呼吸器細胞診検体処理の精度管理ワーキンググループの活動が活発化していることからわかるように、呼吸器細胞診および細胞診検体の重要性が増している状況にある。今後、術前導入化学療法まで EGFR-TKI/抗 PD-L1 抗体薬が関係してくればなおさらである。しかしながら、最近、春期大会/秋期大会の学会場において呼吸器外科医に遭遇することはめったになく、演者として発表されている先生はさらに減少傾向が目立っている。以前は日本外科学会、日本胸部外科学会、日本呼吸器外科学会など呼吸器外科関連の基幹学会で活躍する個性的な先輩方が本学会会員に多く見られた時代が大変懐かしく感じる。呼吸器外科関連の主たる学会で、以前は見られた呼吸器外科手術に関連した細胞診に関する研究発表は、現在では大変少なくなったように思う。細胞診において臨床情報は必須であり、その変化を知ることは重要であることから、本学会会員は春期大会/秋期大会、および支部会などでこれまで呼吸器外科・肺癌に関する最新の知見を得た後に、現場において診断のためにその知識を活かしてきたと聞いている。そういう意味で、細胞診を重要視する臨床医の減少は、本学会の発展のために適切に最新の知見・研究に関する情報を発信できない憂慮すべき状況ではないかと思っている。今後周術期治療における分子標的薬の導入によって細胞診および細胞診検体の重要性が再認識され、細胞診専門医の取得を目指す呼吸器外科医が増えることを望むが、大きな転換点が細胞診専門医資格認定試験制度の変更によるものであることから、これと言って打つ手がないのが現状である。

話は変わるが、学会の情報発信源として、学会誌である日本臨床細胞学会雑誌とともにホームページは重要である。私は情報処理委員会を担当させていただき、主に学会ホームページやマイページに関する業務を担っている。現在その改訂作業中であるが、会員の皆さんの中には、現在のホームページでは必要なものを見つけにくい、もしくは、わかりにくいと感じた方がいるであろう。専門医や検査士資格の更新、評議員資格取得・更新などの時期以外では春期大会/秋期大会前に久しぶりに見る人が多いので、以前見た時と比べて様相が変わっているため必要なものを見つけにくいということがあるかもしれない。実はこれには理由があり、現在のホームページの形式に改訂された時点のものと現在では大きく様変わりしているのに気付く方はどのくらいいるであろうか。改訂された当初は大



巻頭言

変見易いシンプルな形式であったのだが、何故かどんどん項目が重ねられて現在のようになっている。おそらくいろいろな分野の方の意向に沿っていった結果の産物と思うが、今後は少し交通整理が必要であると考えている。マイページに関しても、サーバーメンテナンスがうまくいっていなかったために、会員に必要な情報がまだまだ足りず、利便性という点で改善の余地がある。学会の重要な情報発信ツールとして日本臨床細胞学会雑誌と協調しながら、ホームページ、マイページが利用しやすくなるよう心掛けていくつもりである。

呼吸器外科診療における変化は著しい。EGFR-TKI が世に出てからちょうど20年で、これだけ診療が変化している。これから20年後どうなっているか、大変楽しみであるが、その中で本学会が今後益々発展していくために新しい世代の育成が重要なのは言を俟たない。このコロナ禍で直接的な情報共有がうまくいかない状況ではあるが、次世代の育成を見据えながら、本学会においてより良い情報発信、情報共有に取り組んでいきたいと考えている。

症 例

急激な転帰をたどった子宮内膜脱分化癌の細胞像

若原 孝子¹⁾ 安達 純世¹⁾ 花見 恭太¹⁾ 子安 貴良²⁾梁 善光³⁾ 富居 一範¹⁾ 山崎 一人¹⁾帝京大学ちば総合医療センター病理部¹⁾, 同 電子顕微鏡室²⁾, 同 産婦人科³⁾

背景：子宮内膜脱分化癌は分化傾向の不明瞭な癌腫である未分化癌に低異型度の類内膜癌が混在するまれな腫瘍である。われわれは術前の子宮頸部細胞診にて未分化癌由来の細胞，内膜細胞診にて分化型腺癌と未分化癌由来の細胞を認めた子宮内膜脱分化癌の1例を経験したので報告する。

症例：60歳代，女性。画像検査にて子宮体底部を占拠する8 cm大の充実性腫瘍と骨盤リンパ節の腫大を認めた。子宮内膜細胞診，組織診より子宮体癌と診断され外科的切除が行われた。病理組織学的検査では分化型類内膜癌の成分と未分化異型細胞を認めた。免疫組織化学検査において未分化異型細胞はvimentinに強陽性を示し，おおよそはCK18，EMAに陰性であったがごく一部に強陽性を示し，子宮内膜脱分化癌と診断された。術後，骨盤内リンパ節，肝臓，肺に多発転移を認め，術後55日目に多臓器不全で死亡した。

結論：脱分化癌はきわめて悪性度が高く，類内膜癌・G3に比しても予後不良とされている。本例のように急激な転帰をたどる場合もあるため術前の細胞診断は重要な意味をもつ。内膜細胞診における脱分化癌の要点は，分化型類内膜癌と未分化癌の混在である。

Key words : Endometrium, Dedifferentiated carcinoma, Cytology, Rhabdoid

I. はじめに

子宮内膜脱分化癌 (endometrial dedifferentiated carcinoma : 以下 EDC) は 2006 年に Silva らによって提唱された比較的新しい病理学的疾患単位である^{1,2)}。子宮体癌取扱い規約 病理編 第4版では，未分化癌/脱分化癌として取り扱われている³⁾。EDC の概念は FIGO 分類 G1, 2 に相当

する分化型類内膜癌が脱分化したもので，脱分化した成分はいかなる分化傾向も示さないことを特徴とし，その予後は類内膜癌・G3 よりも不良とされている^{4,5)}。今回われわれは，子宮内膜細胞診検体のみならず，術前の子宮頸部細胞診，および術中腹水中に腫瘍細胞を認め，術後早期に多臓器転移のため死亡した子宮内膜脱分化癌の一例を経験したので，その細胞学的，病理組織学的特徴を提示し，推定診断に有用と思われる所見について考察する。

II. 症 例

症 例：60歳代，女性。9経妊1経産。

既往歴：5年前左乳癌（浸潤性乳管癌・硬性型）のため左乳房切除術施行。放射線治療歴あり。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：20xx年10月，不正性器出血を主訴に当院を紹介受診。触診上子宮は鶯卵大に腫大しており，表在リンパ節は触知しなかった。画像検査，細胞診にて子宮体癌が疑われ，精査加療目的のため入院となった。

Cytological aspects of an endometrial dedifferentiated carcinoma that was associated with a highly aggressive clinical course

Takako WAKAHARA¹⁾, C. T., I. A. C., Sumiyo ADACHI¹⁾, C. T., I. A. C., Kyoto HANAMI¹⁾, C. T., I. A. C., Takayoshi KOYASU²⁾, M. T., Yoshimitsu RYO³⁾, M. D., Kazunori FUGO¹⁾, M. D., Kazuto YAMAZAKI¹⁾, M. D.

¹⁾Department of Pathology, ²⁾Electronic Microscope Room, ³⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Teikyo University Chiba Medical Center

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理部 若原孝子

令和3年8月6日受付

令和4年5月6日受理

検査所見：血液生化学検査は著変なし。腫瘍マーカー (CA19-9, CA125, CEA) は正常域。

画像検査所見：骨盤MRIでは子宮体底部を占拠し、モザイク状の不均一な造影効果を示す8 cm大の充実性腫瘤を認めた (Fig. 1)。両側尿管は腫大した子宮に圧排されており、両腎に軽度の水腎症を認めた。少量の腹水がみられたが、明らかなリンパ節腫大や遠隔転移は認めなかった。

子宮内膜細胞診にて分化型類内膜癌にG3相当の低分化な成分を伴う類内膜癌が疑われ、内膜生検組織診では類内



Fig. 1 MRI image
A solid mass measuring 8 cm in diameter found to be filling the uterus and, showing a mosaic-like non-uniform contrast effect.

膜癌・G1と診断された。画像所見よりpT1b相当の進行期と考えられ、子宮・両側付属器摘出術、傍大動脈・骨盤リンパ節廓清が施行された。術後1ヵ月で右側腹壁、肝、肺、および、全身リンパ節への転移を認め、多臓器不全のため術後55日目に永眠された。

III. 細胞学的所見

1. 子宮頸部擦過細胞診所見

壊死性背景に、泡沫状の胞体と偏在性の核を有する中型の異型細胞が結合の緩い細胞集塊もしくは孤立散在性にみられた (Fig. 2a)。核は類円形でくびれや切れ込みが目立ち、大型の核小体を1~2個含んでいた。核縁は肥厚し、核クロマチンは粗大凝集を示した (Fig. 2b)。一部の胞体に透明感のあるライトグリーン淡染性の類円形封入体様構造を認めた (Fig. 2c)。明瞭な上皮性結合を示す異型腺上皮の集塊はみられなかった。

2. 子宮内膜擦過細胞診所見

壊死性背景に分化型類内膜癌を疑う偽乳頭状や篩状構造を示す大型の上皮集塊を複数認めた (Fig. 3a, b)。集塊を構成する細胞の結合性は保たれ、核は類円形で核縁は円滑であり、明瞭な核小体を1~2個含んでいた。集塊の周囲には頸部擦過標本と同様に、くびれや切れ込みを示す偏在核を有する中型の異型細胞を凝集状集塊や孤立散在性に認めた (Fig. 3c)。これらの孤立性細胞は大小不同性を示すものの細胞形態は比較的均一で、多形性はみられなかった。偏在性の核において核縁は肥厚し、核クロマチンは粗大凝集

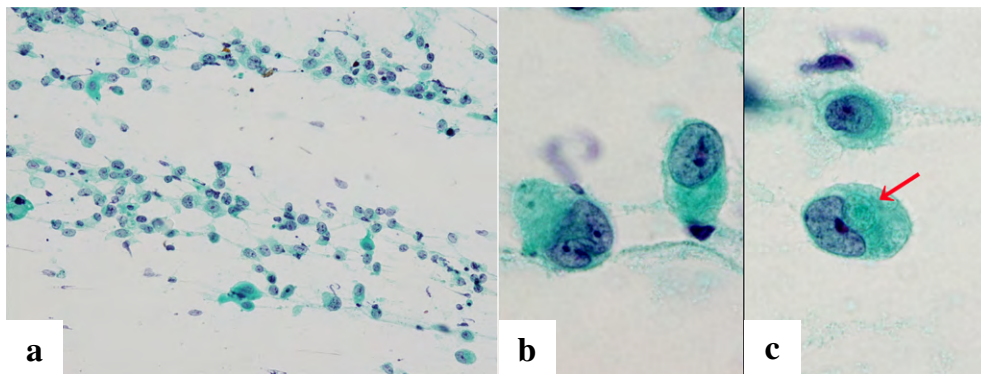


Fig. 2 Cytological findings of a cervical smear

a : Medium-sized atypical cells with foamy cytoplasm and ubiquitous nuclei distributed in loosely bound cell clumps or as isolated scattered cells (Papanicolaou staining, $\times 20$).

b : The nuclei of the atypical cells are round and conspicuous, with constrictions and notches. The nuclear margin is thickened, and the nuclei contain coarsely agglutinated chromatin (Papanicolaou staining, $\times 100$).

c : A round inclusion body-like structure (arrow) is observed in the cytoplasm of an atypical cell (Papanicolaou staining, $\times 100$).

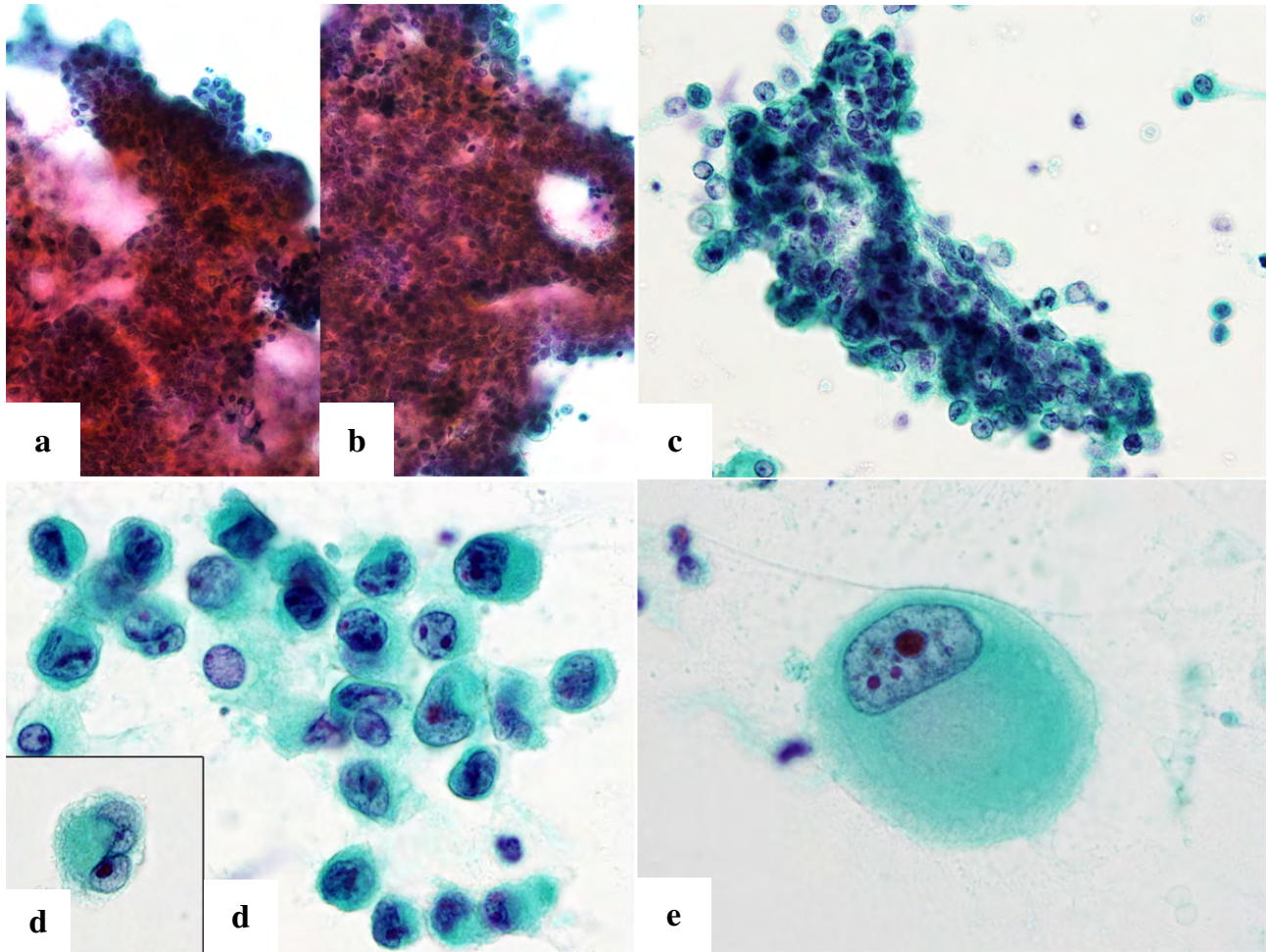


Fig. 3 Cytological findings of endometrial smears

a : Large atypical cell clumps forming pseudopapillary structures are observed (Papanicolaou staining, $\times 20$).

b : Large atypical cell clumps forming cribriform structures are observed (Papanicolaou staining, $\times 20$).

c : Medium-sized atypical cells are scattered near a stratified epithelial cluster (Papanicolaou staining, $\times 40$).

d : The nuclei of the atypical cells showing constrictions and notches. The nuclear margins are thickened, and the nuclei contain coarsely aggregated chromatin, with 1-2 large nucleoli (Papanicolaou staining, $\times 100$). Multinucleated cells are observed (inset) (Papanicolaou staining, $\times 100$).

e : A transparent round inclusion body-like structure is observed in the cytoplasm of some atypical cells : these are considered as cells exhibiting rhabdoid traits (Papanicolaou staining, $\times 100$).

状を示し、大型の核小体を1~2個含むものが多くみられた (Fig. 3d)。また、多核の細胞も少数認められた (Fig. 3d, inset)。胞体は泡沫状で横紋は観察されず、一部の細胞に透明感のあるライトグリーン淡染性の類円形封入体様構造を認め、これらはラブドイド形質を示す細胞と考えられた (Fig. 3e)。また標本上、両成分の占める割合は、分化型類内膜癌が90%程度、中型の異型細胞が10%程度であった。

3. 術中腹水細胞診所見

子宮頸部・内膜細胞診と同様に偏在核を有する中型の異型細胞を結合性の緩い細胞集塊、もしくは孤立散在性に認められた (Fig. 4a)。核は類円形で切れ込みが目立ち、核クロマチンは粗大凝集状で、1~2個の明瞭な核小体を認めた

(Fig. 4b)。一部の細胞にライトグリーン淡染性の封入体様構造を認め、これらはラブドイド形質を示す細胞と考えられた (Fig. 4c)。ギムザ染色において封入体様構造は濃紫色を示す網状構造を示した (Fig. 4d)。

IV. 病理組織学的所見

子宮は145×120×55 mm大に腫大しており、両側付属器は正常大であった。肉眼的に体底部筋層は高度に肥厚し、内向性に浸潤する腫瘍によってほぼ置換されていた (Fig. 5)。腫瘍径はおおよそ130×120×50 mm大で、断面は黄白色調で斑な壊死・出血を認め、複数箇所において漿膜面に腫

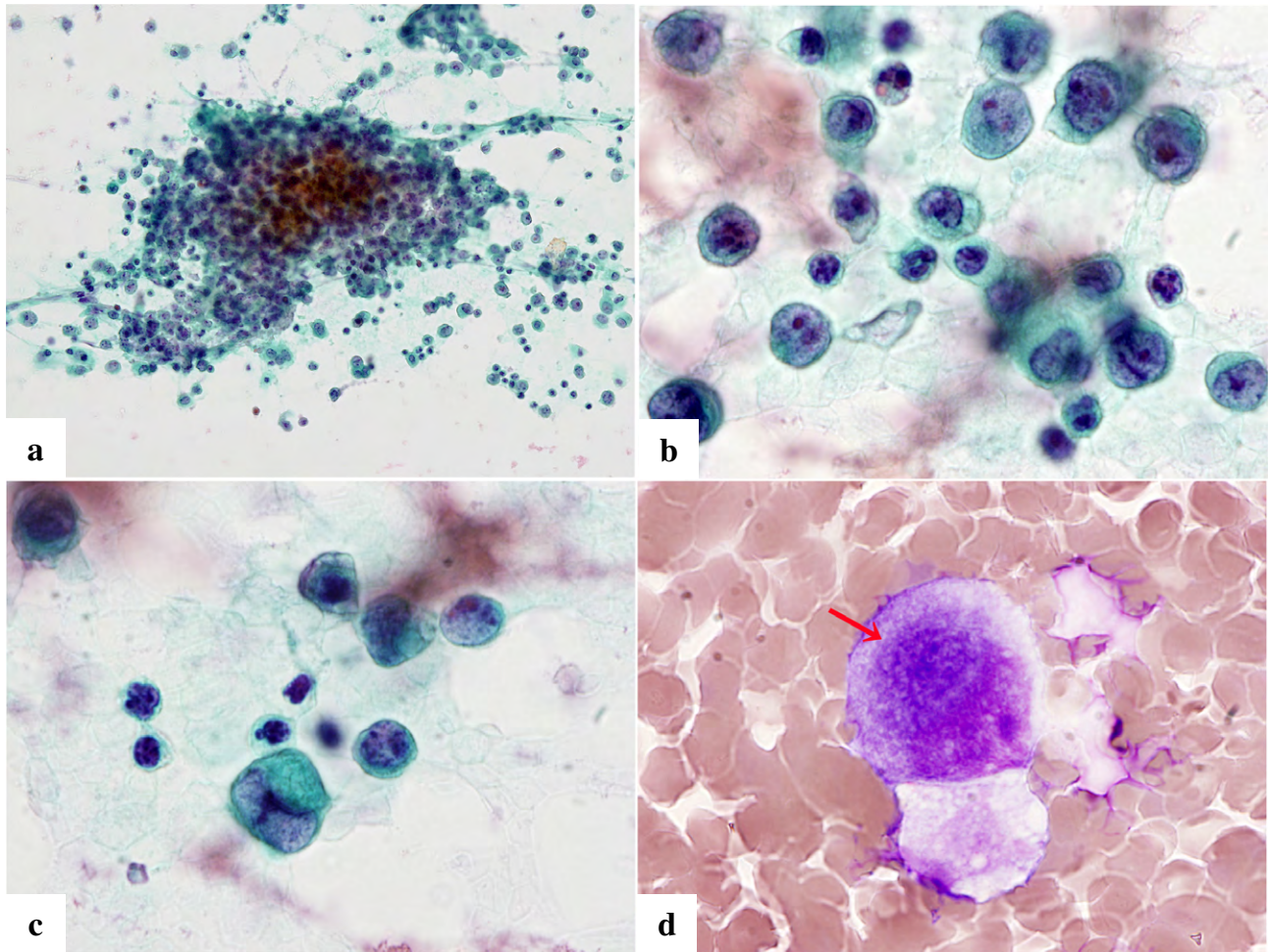


Fig. 4 Cytological findings of intraoperative ascites

- a : Medium-sized atypical cells with unevenly distributed nuclei are found distributed in loosely bound cell clumps or as isolated scattered cells (Papanicolaou staining, $\times 40$).
- b : The nuclei of the medium-sized atypical cells are round and notched, and contain coarsely aggregated nuclear chromatin with 1-2 distinct nucleoli (Papanicolaou staining, $\times 100$).
- c : Inclusion body-like structures are observed in the cytoplasm of some atypical cells : these are considered to be cells exhibiting rhabdoid traits (Papanicolaou staining, $\times 100$).
- d : On Giemsa staining, inclusion body-like structures (arrow) are observed as dark purple reticular structures (Giemsa staining, $\times 100$).

瘍の露出を認めた。

組織学的検索では、腫瘍は形態の異なる2種類の成分から構成されており、内腔側には異型腺上皮が不規則管状に増生する類内膜癌・FIGO分類G1に相当する成分が薄く進展し、深部には分化傾向の不明瞭な異型細胞が全層にわたって充実性の浸潤を示した(Fig. 6a)。分化型類内膜癌の割合は腫瘍全体の15%程度で、85%程度を未分化な成分が占めていた。両者は広い範囲で接するものの境界は明瞭で、移行像は確認されなかった。未分化な細胞は大小不同性を示すものの細胞形態はおおよそ均一で結合性に乏しく、核は偏在性、細胞質は好酸性で厚みを帯びていた。類円形の核は明瞭な核小体を1~2個含み、核分裂像を高頻度

に認めた(Fig. 6b)。細胞質に球状の好酸性封入体構造を含む細胞が少なからずみられ、これらはラプドイド形質を示す腫瘍細胞と考えられた(Fig. 6c)。腫瘍は高度な脈管侵襲を示したが、脈管内腫瘍栓はすべて未分化癌の成分から構成されていた(Fig. 6d)。両側基靭帯、両側付属器への血行性転移がみられ、骨盤リンパ節、傍大動脈リンパ節への転移も認めた。

免疫組織化学染色において分化型類内膜癌の成分はcytokeratin AE1/AE3 (CK AE1/AE3), epithelial membrane antigen (EMA), estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PgR), PAX8の免疫組織染色にびまん性に陽性を示した。一方、未分化な成分はvimentinにびまん性に陽

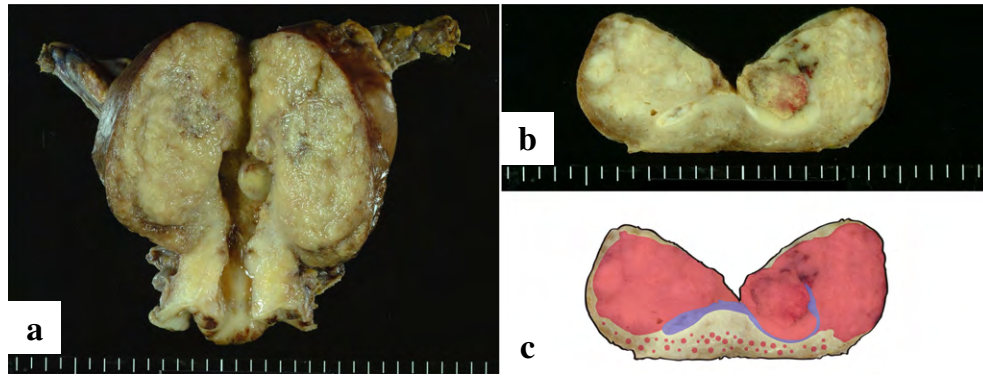


Fig. 5 Macroscopic image of the resected tumor after formalin fixation

a : The muscular layer in the main body and lower part of the uterus is highly thickened and almost replaced by the tumor.

b : The cut-surface is yellowish-white in color, with mottled necrosis and bleeding, and the tumor is exposed on the serosal surface.

c : Distribution map of the two tumor components with different histologic characteristics (pink : undifferentiated tumor cells, purple : endometrial cancer).

性を示し, CK AE1/AE3, ER, PgR, PAX8, CD10, chromogranin, synaptophysin, CD56, α SMA, Myo-D1, desmin, S100 には陰性であったものの, わずかながら CK18, EMA に陽性を示す成分を認めた (Fig. 7a, b). いずれの腫瘍細胞も SMARCB1 (INI1), SMARCA4 (BRG1) に陽性, ARID1A に陰性を示した (Fig. 7c, d). 以上の所見から子宮内膜脱分化癌・pT3aN1, FIGO stage IIIC と診断した.

電子顕微鏡では, ラブドイド形質を示す腫瘍細胞の核近傍の細胞質に 4~8 μ m 大の類円形の充実構造がみられ, 8~10 nm 径の中間系フィラメントが束状・渦巻状に凝集していた (Fig. 8).

V. 考 察

子宮内膜脱分化癌は分化型類内膜癌が脱分化したものと考えられており, 組織学的には内腔側に伸展する分化型内膜癌に接して深層に未分化癌成分の増生がみられ, 両者の境界は明瞭で移行像を認めないとされている²⁾. Tafe らによれば, 未分化癌の細胞は中型で明瞭な索状配列や管状をとらずシート状の浸潤増生を示し, およそ 1/4 の症例が偏在性の核と好酸性で厚みのある胞体を有するラブドイド細胞を含むとしている⁵⁾. 免疫組織化学的に分化型腺癌の成分は上皮マーカーに陽性を示すが, 未分化成分はおおよその上皮マーカーに陰性で, ごく一部が CK18, EMA に陽性を示す^{2,5)}. また, 未分化成分はおおよそ PAX8 には陰性で, 神経内分泌マーカーに陽性を示すこともあるが, おおよそは陰性とされている^{2,5)}. 以上の知見から, 本例の組織像と免疫化学様態は子宮内膜脱分化癌として定型的なものと考え

えられた. 近年の分子生物学的検索では子宮内膜脱分化癌の約 2/3 に SWI/SNF クロマチンリモデリング複合体関連遺伝子の異常がみられることが明らかになっており, 最新の WHO 分類でも診断の確定のために SMARCA4 (BRG1), SMARCB1 (INI1), ARID1A, ARID1B 遺伝子の変異もしくは免疫染色による遺伝子産物の発現陰性を証明することが望ましいとされている²⁾. 本例の腫瘍細胞も SMARCB1 (INI1), SMARCA4 に陽性であったが, ARID1A の免疫染色には陰性で, 子宮内膜脱分化癌として矛盾しない所見であった. ただし, ARID1A は子宮体部の類内膜癌や明細胞癌においても 20% 程度の症例に異常を認めることが報告されており⁶⁾, ARID1A の欠失は子宮内膜脱分化癌に特異的な変化ではないことを留意する必要がある.

本例の細胞診検体に特徴的な所見は, 第 1 に内膜擦過細胞診に分化型類内膜癌の成分と未分化癌の成分を認めたこと, 第 2 に頸部・内膜擦過標本, 腹水塗抹標本に未分化異型細胞がみられ, これらにはラブドイド形質を示す細胞も含まれていたことである. 内膜擦過標本にみられた偽乳頭状や篩状構造を示す上皮集塊の形状は分化型類内膜癌を示唆するものであったが, 上皮集塊の周囲には偏在核を有する中型の異型細胞が孤立散在性にみられた. 術前には分化型類内膜癌に G3 相当の低分化な成分を伴う内膜癌を推定したが, 中型の異型細胞の細胞相互の結合性は著しく失われており, 未分化癌や癌肉腫を鑑別対象に挙げるべきであったと考える.

分化傾向に乏しい異型細胞の一部は細胞質内にライトグリーン淡染性で透明感のある封入体様構造を含んでおり, いわゆるラブドイド形質を示す腫瘍細胞と考えられたが,

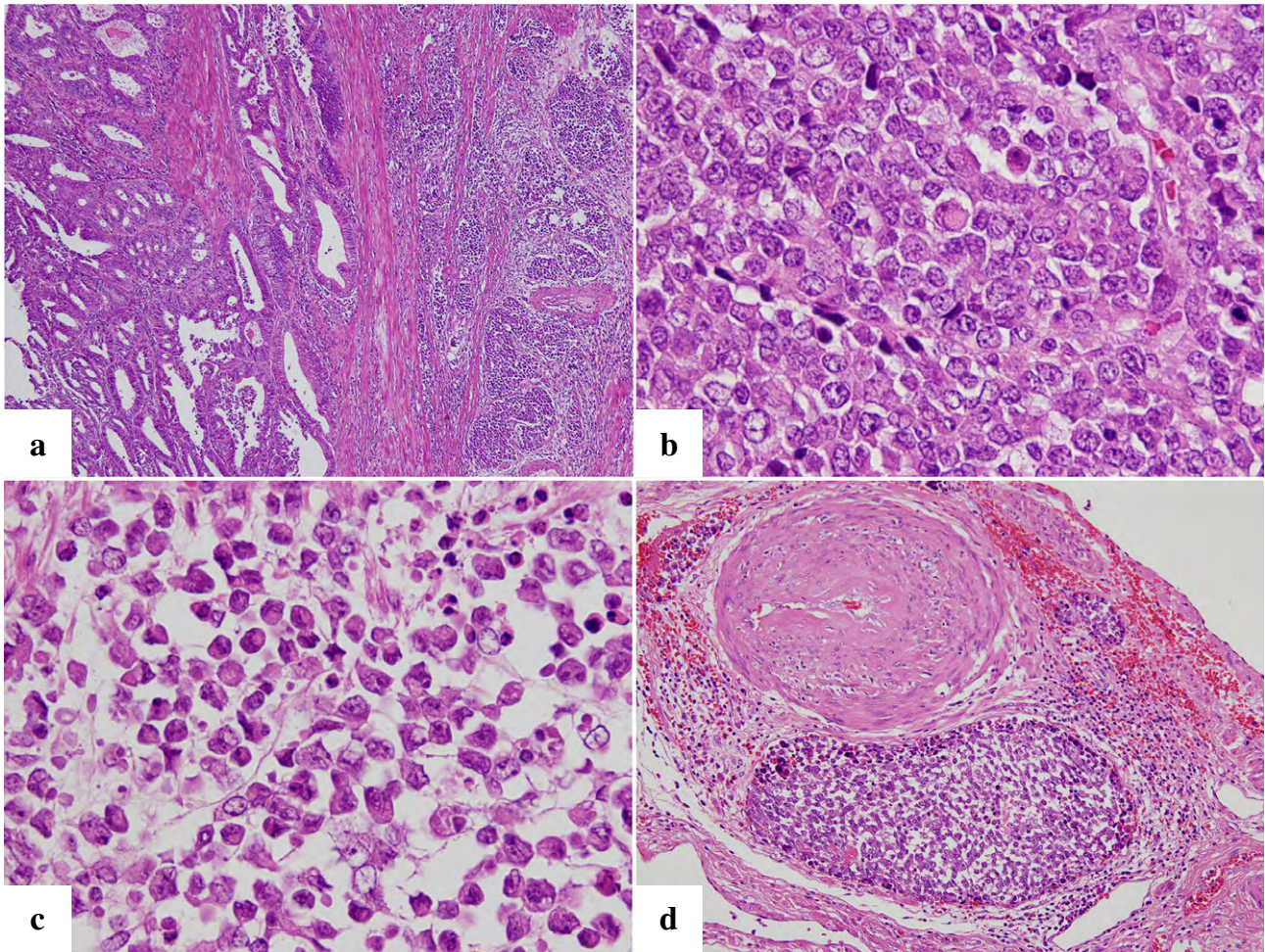


Fig. 6 Histologic findings of the tumor

- a : The endometrial cancer component corresponding to FIGO classification G1 spread thinly on the endometrial side of the uterus, and atypical cells with unknown differentiation grade infiltrating the entire deeper layer (HE staining, $\times 4$).
- b : Undifferentiated tumor cells are approximately uniformly arranged and are loosely cohesive ; the cytoplasm is eosinophilic and thick. The nuclei are circular in shape and unevenly distributed, with 1-2 distinct nucleoli in the circular nuclei ; numerous mitotic figures are seen (HE staining, $\times 40$).
- c : Tumor cells exhibiting rhabdoid traits, with circular eosinophilic inclusion-like structures in the cytoplasm (HE staining, $\times 40$).
- d : Intravascular tumor plug consisting of undifferentiated tumor cells (HE staining, $\times 10$).

SMARCB1 (INI1) の欠失を示す悪性ラブドイド腫瘍にみられる大型封入体様構造と比較すると小型であった⁷⁾。ラブドイド細胞にみられる封入体様構造は、電子顕微鏡的には中間径フィラメントの球状凝集塊からなることが知られており、パバニコロウ染色では透明感のあるライトグリーン淡染を示すとされており、本例でも同様の所見がみられた⁸⁾。荒川らの報告ではラブドイド細胞の封入体様構造はギムザ染色では不明瞭とされているが⁸⁾、本例の腹水細胞診のギムザ染色標本においては濃紫色を示す網状構造として観察され、ラブドイド細胞を識別するうえで有用な所見と考えられた。

子宮内膜に発生する上皮性腫瘍において腫瘍細胞がラブ

ドイド形質を示すことは脱分化癌や未分化癌ではしばしば見受けられるが、他の腫瘍にみられることはほとんどない^{5,9)}。過去に Li らは脱分化癌と類内膜癌・G3の形態学的比較を行い、脱分化癌の未分化成分においては中型の均一な細胞がシート状配列を呈し、しばしばラブドイド形質を示す細胞を認めるのに対し、類内膜癌・G3の腫瘍細胞は比較的大型でわずかながら腺管構造を示し、ラブドイド形質を示さないと述べている⁹⁾。本例の術前細胞診においては脱分化癌を想定しえなかったが、少数ではあるもののラブドイド形質を示す細胞がみられる点は両者の鑑別に有用である可能性があり、今後検討すべき課題と考える。

子宮内膜脱分化癌は比較的新しい概念の腫瘍であるが、

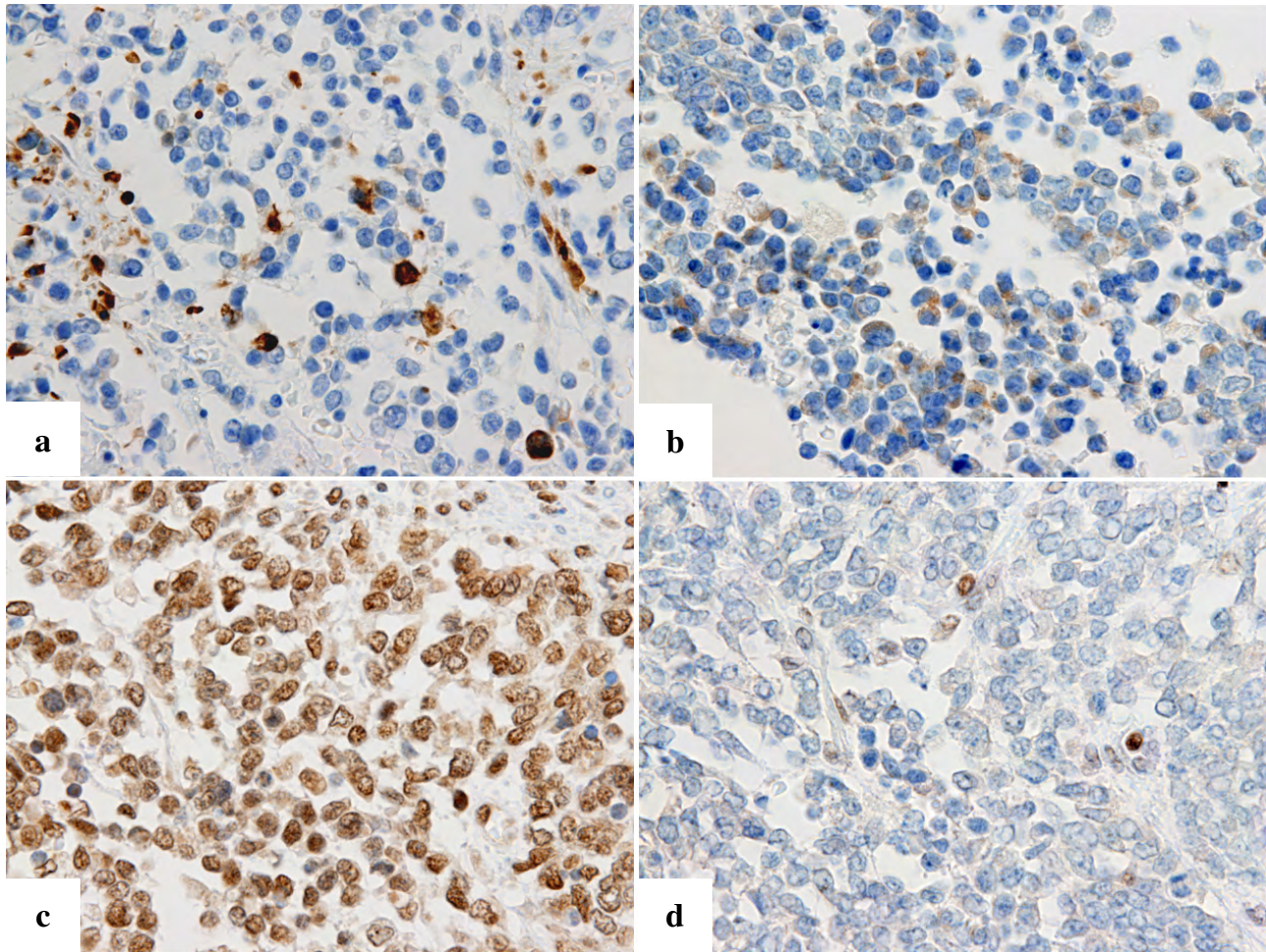


Fig. 7 Immunohistochemistry of the undifferentiated component. A few undifferentiated tumor cells showing positive staining for CK18 (a) and EMA (b). The undifferentiated tumor cells showing diffusely positive staining for SMARCB1 (INI1) (c), but negative staining for ARID1A (d) (Immunohistochemical staining, $\times 40$).

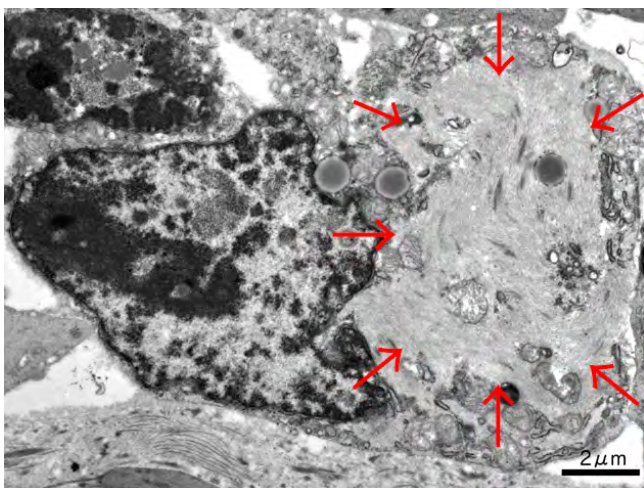


Fig. 8 Electron-microscopic image of the tumor cells showing rhabdoid traits revealing intermediate filaments (arrows) aggregated in bundles or in a spiral form in the cytoplasm near the nucleus.

本例のように術後早期に多臓器転移を示し急激な転帰をたどった症例が多数報告されている¹⁰⁻¹²。近年の総説によれば脱分化癌の進行は早く、予後は類内膜癌・G3よりも不良とされており^{2,5}、内膜細胞診において分化型類内膜癌を疑うべき細胞集塊と結合性に乏しい未分化な異型細胞の両成分を含む場合に脱分化癌を想定することは臨床的に重要である。子宮内膜脱分化癌は通常内腔側に分化型腺癌が進展し、深部に未分化癌成分の増生がみられるため、内膜細胞診検体には未分化癌の成分がわずかしが含まれないことが想定されるが、分化型類内膜癌を疑うべき細胞集塊に遭遇した場合でも常に結合性に乏しい分化傾向の不明瞭な異型細胞の有無に留意する必要がある。また、脱分化癌は急速な進行を示すため、本例のように術前の頸部細胞診や腹水中に未分化な腫瘍細胞が検出されることがしばしばあることも認識しておきたい¹³。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Background : Endometrial dedifferentiated carcinoma (EDC) is a rare tumor that contains an admixture of undifferentiated carcinoma cells with unclear differentiation grade and low-grade endometrial carcinoma. Herein, we present a case of EDC in which the undifferentiated component was recognized in cytological specimens of the cervix, and both the differentiated adenocarcinoma and undifferentiated components were recognized in cytological specimens of the endometrium.

Case : The patient was a woman in her 60 s, in whom pelvic imaging revealed an intrauterine solid mass (measuring 8 cm in diameter) and enlarged pelvic lymph nodes. The tumor was diagnosed as a uterine carcinoma based on the cytological and histopathological findings of the endometrium, and surgical resection was performed. Microscopically, the tumor consisted of a low-grade endometrioid carcinoma component and an undifferentiated carcinoma component. Immunohistochemically, the undifferentiated atypical cells showed diffusely positive staining for vimentin, while a small proportion of the cells also showed positive staining for CK18 and EMA : based on the findings, the tumor was diagnosed as an EDC. Contrast-enhanced computed tomography performed after surgery revealed multiple metastatic lesions in the pelvic lymph nodes, liver, and lungs. On day 55 after surgery, the patient died of multiple-organ failure.

Conclusion : EDC is an extremely malignant tumor, and carries a poorer prognosis than FIGO G3 endometrioid adenocarcinoma. A salient feature of endometrial cytology in cases of EDC is that both well-differentiated and undifferentiated carcinoma cells can be recognized.

文 献

- Silva, E. G., Deavers, M. T., Bodurka, D. C., et al. Association of low-grade endometrioid carcinoma of the uterus and ovary with undifferentiated carcinoma : a new type of dedifferentiated carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2006 ; 25 : 52-58.
- Paracios, J., Lee, C. H., Ramalingam, P. WHO Classification of Tumours of Female Genital Tumours, 5th ed. Volume 4. IARC press, Lyon, 2020.
- 日本産科学会, 日本病理学会, 編. 子宮体癌取扱い規約 病理編 第4版. 金原出版, 東京, 2017. 32-33.
- Altrabulsi, B., Malpica, A., Deavers, M. T., et al. Undifferentiated carcinoma of the endometrium. *Am J Surg Pathol* 2005 ; 29 : 1316-1321.
- Tafe, L. J., Garg, K., Chew, I., et al. Endometrial and ovarian carcinomas with undifferentiated components : clinically aggressive and frequently underrecognized neoplasms. *Mod Pathol* 2010 ; 23 : 781-789.
- Murali, R., Davidson, B., Fadare, O., et al. High-grade Endometrial Carcinomas : Morphologic and Immunohistochemical Features, Diagnostic Challenges and Recommendations. *International Journal of Gynecological Pathology* 2019 ; 38 Suppl 1 (Iss 1 Suppl 1) : S40-S63.
- Kolin, D. L., Dong, F., Baltay, M., et al. SMARCA4-deficient undifferentiated uterine sarcoma (malignant rhabdoid tumor of the uterus) : a clinicopathologic entity distinct from undifferentiated carcinoma. *Modern Pathol* 2018 ; 31 : 1442-1456.
- 荒川文子, 田島秀昭, 若林 僚. 成人に発生した腎ラブドイド腫瘍の1例. *日臨細胞会誌* 2020 ; 59 : 186-191.
- Li, Z., Zhao, C. Clinicopathologic and immunohistochemical Characterization of Dedifferentiated Endometrioid Adenocarcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2016 ; 24 : 562-568.
- Berretta, R., Patrelli, T. S., Faioli, R., et al. Dedifferentiated endometrial cancer : an atypical case diagnosed from cerebellar and adrenal metastasis : case presentation and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2013 ; 6 : 1652-1657.
- Wu, E. S., Shih, IeM., Díaz-Montes, T. P. Dedifferentiated endometrioid adenocarcinoma : an under-recognized but aggressive tumor. *Gynecol Oncol Case Rep* 2013 ; 5 : 25-27.
- Park, S. Y., Park, M. H., Ko, H. S., et al. Dedifferentiated endometrioid adenocarcinoma of uterus : highly aggressive and poor prognostic tumor. *The Korean Journal of Pathology* 2014 ; 48 : 327-330.
- Akbari, A. H., Wang, L., Soslow, R. A., et al. Cytologic features of undifferentiated and dedifferentiated carcinomas of the endometrium. *Cancer Cytopathol* 2020. doi.org/10.1002/cncy.22351

症 例

内膜細胞診で推定された placental site trophoblastic tumor の 1 例

加藤 皓大¹⁾ 永井美佐子¹⁾ 井上 正朗¹⁾ 氏平 伸子²⁾
堤 寛³⁾ 市川 亮子⁴⁾ 土森 有紗⁵⁾ 浦野 誠⁶⁾

碧南市民病院中央検査室¹⁾, 同 病理診断科²⁾, つつみ病理診断クリニック³⁾, 藤田医科大学産婦人科⁴⁾,
同 病理診断学講座⁵⁾, 藤田医科大学ばんだね病院病理診断科⁶⁾

背景 : Placental site trophoblastic tumor (PSTT) はまれな絨毛性疾患であり, 細胞診標本で観察した報告はきわめて少ない。われわれは, 内膜細胞診で PSTT が推定された 1 例を経験したので報告する。

症例 : 30 歳代, 女性。2 経妊 2 経産。1 年前に第 2 子を出産した。不正出血はない。初診 1 ヶ月前に膣口に異常を自覚。当院婦人科を受診時, 膣壁にポリープ様病変を認め, 結紮切除された。切除検体で栄養膜細胞を認めたため, 絨毛性疾患が疑われた。尿中 hCG 値が軽度上昇し, MRI で子宮右前壁に径約 50 mm 大の腫瘤を認めた。

内膜細胞診に, 栄養膜細胞を疑う類円形細胞が孤立性に出現していた。細胞質に厚みがあり, しばしば二核細胞がみられた。クロマチンは微細で均一, 核縁の肥厚や核小体は目立たなかった。壊死物質は認めなかった。免疫細胞化学で多くが hPL 陽性で, 中間型栄養膜細胞と判定した。これらの所見から PSTT が疑われた。大学病院で子宮全摘出術が施行され, PSTT と最終診断された。

結論 : 内膜細胞診に中間型栄養膜細胞の出現を認めたことが PSTT の診断の一助となった症例を経験した。

Key words : Placental site trophoblastic tumor, Cytology, Intermediate trophoblasts, Endometrium

I. はじめに

胎盤部トロホプラスト腫瘍 placental site trophoblastic tumor (PSTT) は着床部の中間型栄養膜細胞由来の腫瘍細胞が増殖し, 子宮に腫瘤を形成する絨毛性疾患である^{1,2)}。WHO 腫瘍分類第 5 版によると, PSTT の発生率は全絨毛性疾患の 0.25~5% とされ³⁾, わが国の報告例も非常に少ない⁴⁾。絨毛癌などの他の絨毛性疾患と異なり, 化学療法に抵抗性を示し, 子宮摘出が治療の第一選択となる¹⁾。したがって, 正確な診断が, 临床上非常に重要である。組織診が確定診断に必要であるが, 生検による診断はしばしば困難である⁴⁾。PSTT の初発症状は, 不正子宮出血や無月経が多い¹⁾。本例ではいずれも明らかではなかったが, 内膜細胞診で PSTT が推定できた 1 例を経験した。PSTT の診断における細胞所見の報告はきわめて少なく^{5~8)}, 貴重な症例である。細胞学的所見の特徴について文献的考察を加えて報告する。

A case of placental site trophoblastic tumor suggested by endometrial cytology

Kodai KATO¹⁾, C. T., J. S. C., Misako NAGAI¹⁾, C. T., I. A. C., Masaaki INOUE¹⁾, C. T., I. A. C., Nobuko UJIHIRA²⁾, M. D., Yutaka TSUTSUMI³⁾, M. D., Ryoko ICHIKAWA⁴⁾, M. D., Arisa TSUCHIMORI⁵⁾, M. D., Makoto URANO⁶⁾, M. D.

¹⁾Department of Clinical Laboratory, ²⁾Department of Diagnostic Pathology, Hekinan Municipal Hospital

³⁾Diagnostic Pathology Clinic, Pathos Tsutsumi (Tsutsumi Byori Shindanka Clinic)

⁴⁾Department of Obstetrics and Gynecology, ⁵⁾Department of Diagnostic Pathology, Fujita Health University

⁶⁾Department of Diagnostic Pathology, Fujita Health University Bantane Hospital

論文別刷請求先 〒 447-8502 愛知県碧南市平和町 3 の 6 碧南市民病院中央検査室 加藤皓大

令和 3 年 11 月 16 日受付

令和 4 年 6 月 6 日受理

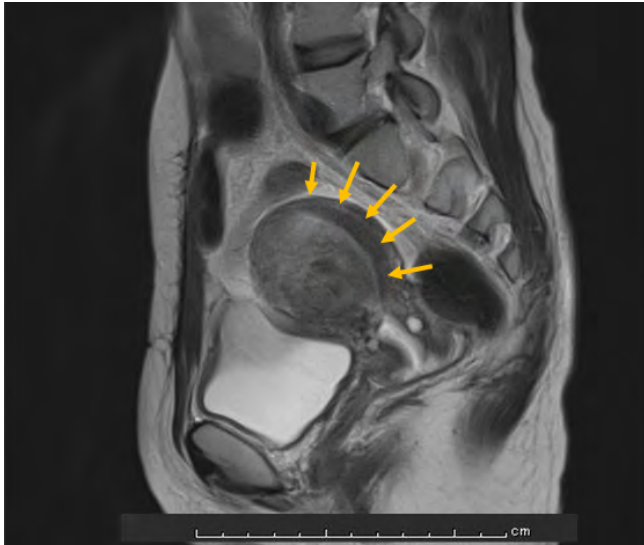


Fig. 1 MRI T2-weighted image of the pelvic cavity. A 50 mm-sized tumor is seen on the right anterior wall of the uterine corpus (arrows).

II. 症 例

症 例：30歳代，2経妊2経産（帝王切開×2），外国籍。

主 訴：腔口のできもの。

家族歴：特になし。

既往歴：ヒトパピローマウイルス陽性を指摘された。

最終妊娠：1年前に帝王切開にて第2子を出産。現在授乳中。月経は再開しているが、以前と比べると少量である。

現病歴：1ヵ月前に腔口に腫瘤を自覚し、当院婦人科を受診。腔壁1時方向に小指頭大のポリープ状病変が認められた。性器出血はなかった。局所麻酔にて腫瘤は基部より結紮切除された。顕微鏡的に、腫瘤内に栄養膜細胞が観察された。臨床的に、胎盤残留、絨毛性疾患の鑑別が必要とされ、精査が行われた。

検査所見

尿中human chorionic gonadotropin (hCG) 半定量検査：50 IU/l 以上，100 IU/l 未満。

経腔超音波検査所見：子宮はほぼ正常大だが、前壁が軽度肥厚していた。右卵巣に62×49 mmの嚢胞を認めた。左卵巣は正常大だった。

MRI 所見：子宮右前壁に腫瘤形成を認めた。腫瘤は約50 mm 大で、T2 強調画像で筋層に比べて高信号を示し、内部の一部に低信号域を伴っていた。境界は不明瞭で、子宮体部の筋層から内膜下に分布していた (Fig. 1)。絨毛性疾患、平滑筋腫、平滑筋肉腫または子宮体癌が鑑別として考えられたが、確定に至らなかった。リンパ節腫大はなかった。

その他、右卵巣に66×67×77 mmの単房性嚢胞性腫瘤を認めた。

内膜組織診：診断可能な組織は採取されなかった。

内膜細胞診：類円形を示す由来不明の径30～40 μmの孤在性細胞を少数認めた。

III. 細胞学的所見

ブラシによる内膜細胞診は血性背景だが、壊死物質は認めなかった。径30～40 μmの類円形細胞が、全視野に10個程度、孤立散在性に出現していた。細胞質の染色性は、ライトグリーンに濃染し、厚みのある性状を示した。中央部が褐色調に、辺縁がライトグリーンに染色された2トーン様を呈する細胞もみられた。細胞辺縁は微絨毛様の毛羽立ちを示し、細胞質にこぶ状の突起を認める細胞もみられた。核は円形ないし類円形で、二核細胞が多く観察された (Fig. 2)。核縁の肥厚は乏しかった。クロマチンパターンは微細で均一であり、核小体は目立たなかった。N/C比は20～30%程度だった。多核巨細胞や多彩な形態を示す合体栄養膜細胞は認めなかった。腔病理組織所見と合わせて、中間型栄養膜細胞を疑った。腫瘍性であるか否か、また良悪についての確定は困難であり、細胞判定は疑陽性と報告した。パパニコロウ染色細胞標本を脱色してhuman placental lactogen (hPL) 免疫染色を施行した。その結果、陽性細胞を多数認め、中間型栄養膜細胞と確定できた (Fig. 3)。

IV. 組織学的所見

腔壁腫瘤は径15×15 mmの有茎性ポリープで、表層は異型に乏しい重層扁平上皮で被覆されていた。上皮下間質は軽度浮腫状を示し、径10～45 μmで、大小不同を示す類円形細胞が孤立散在性、一部集簇性に出現していた (Fig. 4)。二核細胞が多く、多核細胞も認められた。類円形細胞が主体だったが、紡錘形細胞や突起を有する細胞も混在していた (Fig. 5)。核小体の目立つ細胞もみられた。核異型は目立たず、核分裂像は認められなかった。

細胞の由来を確認するため、免疫染色を施行した。孤在性細胞はcytokeratin (CK)-AE1/AE3, CK5/6, epithelial membrane antigen (EMA) に陽性を示し、p63 および p40 は陰性だった。p53 陽性細胞は約60%、Ki 67 labeling index (LI) は1～2%だった。ケラチン陽性だが扁平上皮や腺への分化ははっきりしなかった。栄養膜細胞が最も疑われ、絨毛性疾患の存在を疑って、免疫染色を追加した。孤在性細胞の半数以上がhPLに陽性、少数がhCGに陽性を示し

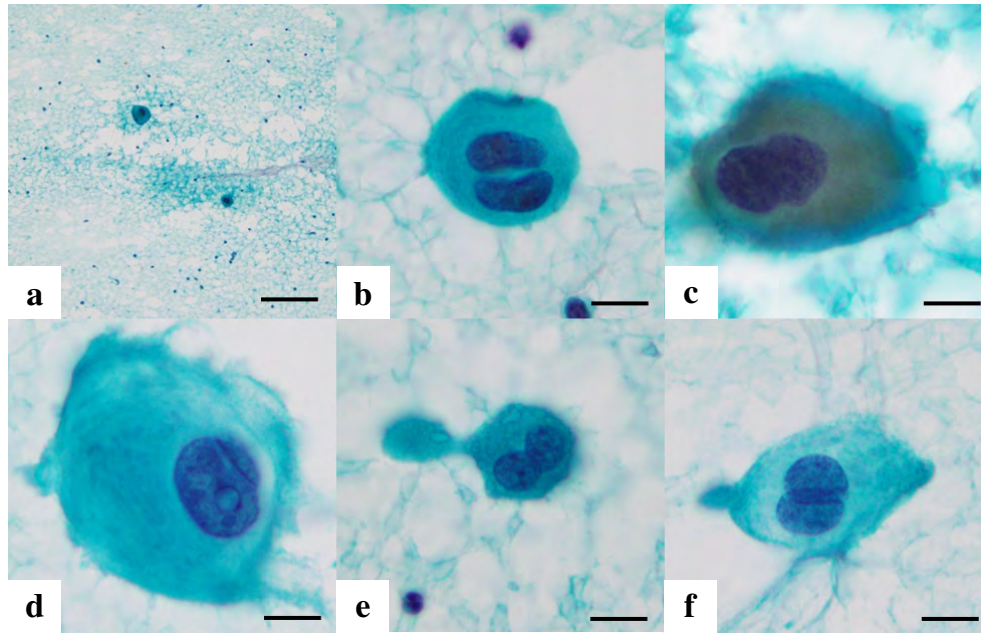


Fig. 2 Cytological appearance of the isolated tumor cells (Papanicolaou staining, a : $\times 10$, scale bar : $100 \mu\text{m}$, b-f : $\times 100$, scale bar : $10 \mu\text{m}$). Isolated atypical cells are seen admixed with scattered neutrophils (a). The atypical cells show variable cytological features such as binucleation (b, e, f), microvillous plasma membranes (b, d, e), brown-colored perinuclear cytoplasm (c), and hump-like cytoplasmic protrusions (e, f).

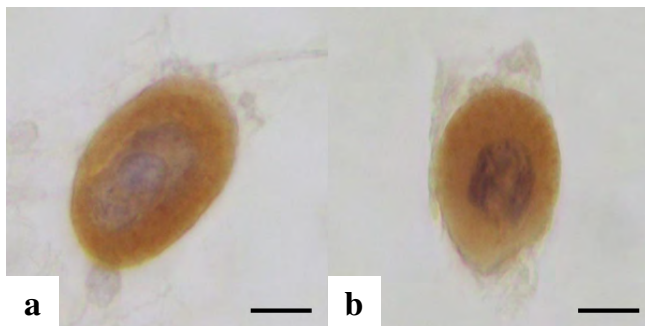


Fig. 3 The atypical cells showed positive immunostaining for hPL (a, b : Immunocytochemical staining for hPL, $\times 100$, scale bar : $10 \mu\text{m}$).

た。したがって、中間型栄養膜細胞の性格を保有することが判明した。血管浸潤ははっきりしなかったが、毛細血管壁に近接する像や毛細血管を包み込むような像を伴い、末梢神経束内に侵入する所見もみられた (Fig. 6)。

陰部ポリープの組織所見, 内膜細胞診所見, 画像所見, 検査所見, 臨床所見から PSTT が強く疑われ, 大学病院で子宮全摘出術, 両側卵管切除術が施行された。摘出された子宮内腔に, 径 $45 \times 35 \text{ mm}$ の充実性腫瘤を認めた。腫瘤は白色調, 黄色調が混在し, 一部は赤褐色調を呈した。組織学的に, 子宮体部筋層 $1/2$ 以深に浸潤する腫瘍を認め, 広範な壊死を伴っていた。腫瘍細胞は大型で, 弱好酸性の豊

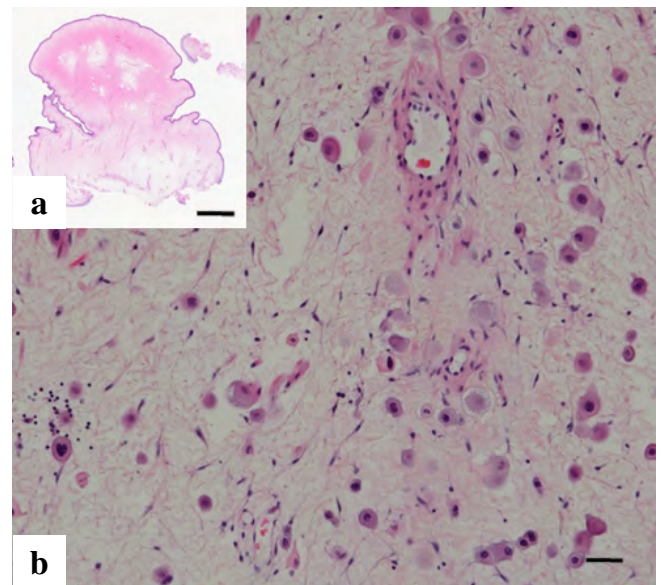


Fig. 4 A polypoid lesion on the vaginal wall (a : HE staining, scale bar : 3 mm). Isolated round cells are scattered in the edematous dermis (b : HE staining, $\times 10$, scale bar : $50 \mu\text{m}$).

富な細胞質を有し, 核小体は明瞭で, 二核細胞, 多核細胞も観察された。核分裂像は $3 \sim 4/10$ high power field (HPF) 認められた。腫瘍細胞は筋層に分け入るようにシート状や索状に増殖しており, 血管壁, 血管内への浸潤が陽性だっ

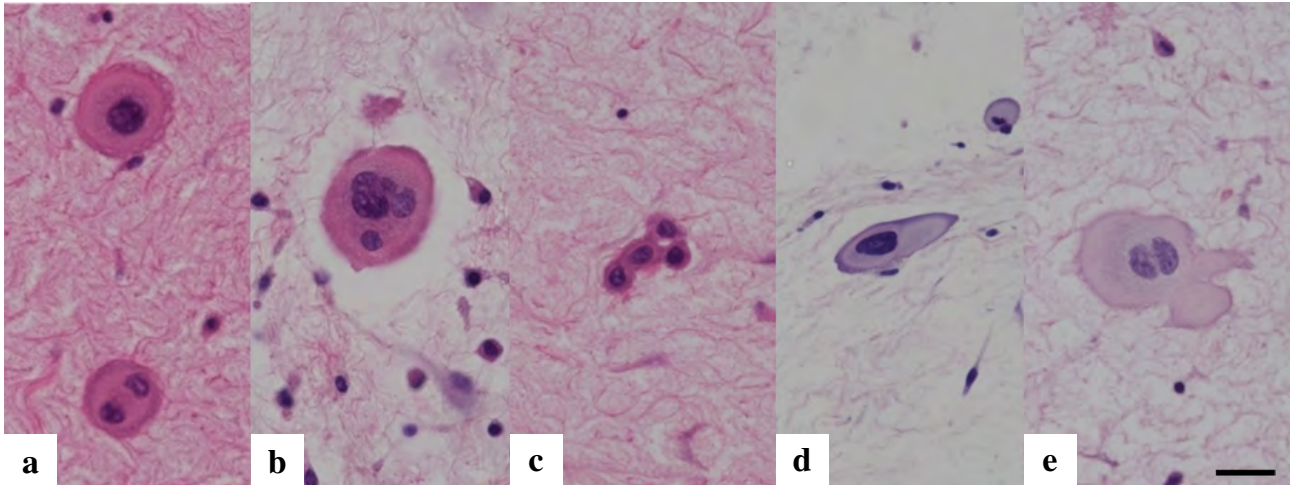


Fig. 5 Morphological varieties of the atypical cells (a-e : HE staining, $\times 40$, scale bar : $20 \mu\text{m}$).

Some of the isolated atypical cells show multinucleation (a, b). Focal cohesive arrangement is noted (c). Scattered spindle-shaped cells (d). Some atypical cells show hump-like cytoplasmic protrusions (e).

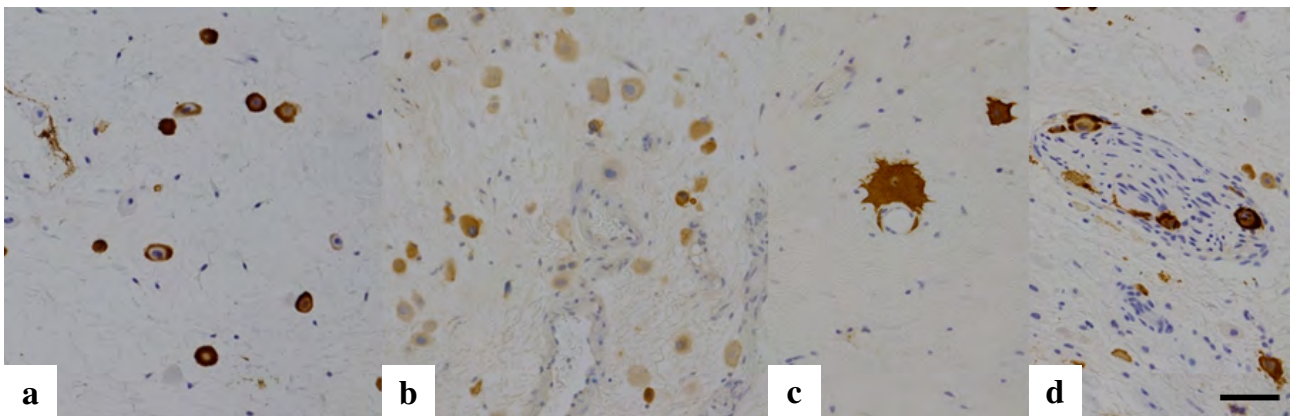


Fig. 6 Immunohistochemical features of the isolated cells (a & d : hPL, b : hCG, c : AE1/AE3, $\times 20$, scale bar : $50 \mu\text{m}$). Most of the atypical cells are immunoreactive for hPL (a), whereas some are weakly positive for hCG (b). AE1/AE3-positive tumor cells are seen adjacent to a capillary vessel (c). Isolated hPL-immunoreactive cells invading a peripheral nerve bundle (d).

た。免疫染色で、腫瘍細胞はAE1/AE3とhPLに陽性、hCGは一部陽性、Ki 67 LIは11.3%だった。以上の所見より、PSTTと最終診断した(Fig. 7)。腫瘍は子宮体部筋層に限局し、頸部、腔への進展はなく、切除断端は陰性だった。

V. 考 察

PSTTは希少な絨毛性疾患である。発症年齢は20~63歳(平均31歳)である³⁾。正常産や早産など分娩後に発症することが多いが、胞状奇胎や絨毛癌などのほかの絨毛性疾患の後に発症する場合もある。先行妊娠イベントから発症までの期間は数ヵ月から数年と幅があるものの、多くは1年以内である⁴⁾。本疾患は1976年、Kurmanらが、syncytiomaや子宮肉腫と診断されていた12例を、栄養膜細胞由

来の腫瘍“trophoblastic pseudotumor”と命名し、良性格を有する病変とみなした⁹⁾。1981年、Scullyらは、悪性経過をたどった死亡例があることから、本病変を腫瘍性疾患として、“placental site trophoblastic tumor (PSTT)”の呼称を提唱した¹⁰⁾。

本例は腔のポリープで初発した。PSTTの転移は肺が最も多いほか、肝や腔に多い^{1,11)}。また、腔病変で発症するPSTTの報告例もみられる¹²⁾。本例の生検切除された腔ポリープは、上皮下にhPL陽性の中間型栄養膜細胞が孤在性ないし集簇性に増殖しており、PSTTの転移あるいは播種、implantationを疑う所見だった。手術摘出された子宮では腫瘍は体部筋層に限局しており、頸部への進展はなく、断端は陰性だった。臨床的にhCGの上昇を認めず、肉眼的に腔病変の残存がなく、画像上も子宮頸部、腔に腫瘍を認め

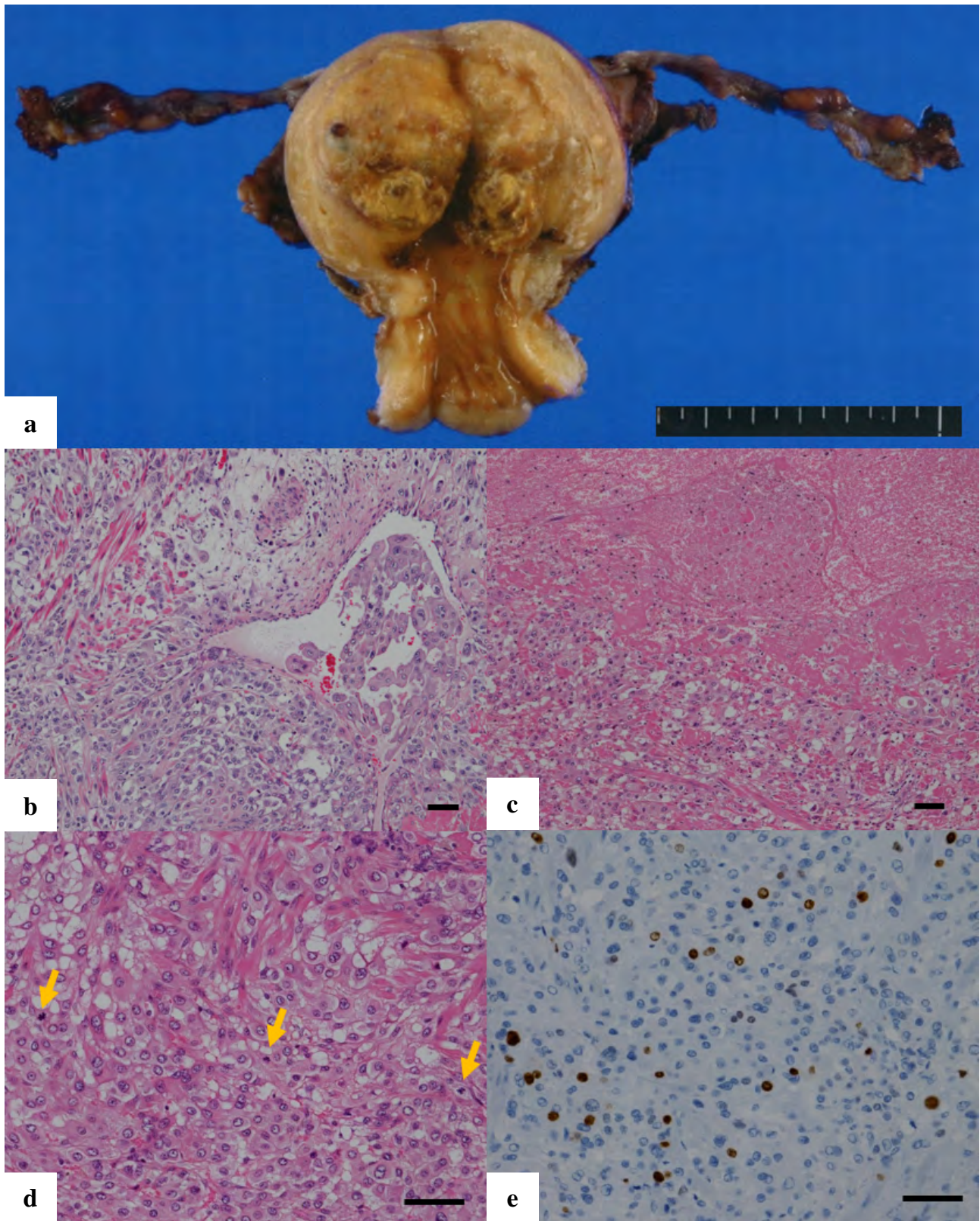


Fig. 7 Surgical specimen of PSTT (a : gross appearance, b & c : HE staining, $\times 10$, scale bar : $50 \mu\text{m}$, d : HE staining, $\times 20$, scale bar : $50 \mu\text{m}$, e : Immunohistochemical staining for Ki 67, $\times 20$, scale bar : $50 \mu\text{m}$). A large mass is noted in the uterine corpus (a). Microscopically, intermediate trophoblasts are seen invading the myometrium and vascular wall (b). Massive necrosis is noted in the tumor (c). Mitotic figures (shown by arrows) : 3/10HPF (d). The Ki 67 LI was 11.3% (e).

ないことから、現在、経過観察中である。

PSTTは希少疾患であるために疫学情報に乏しいが、予後不良因子として、WHO分類³⁾では、i) 明るい細胞質を有する腫瘍細胞を認めること(通常、豊富な両染色細胞質、ときに好酸性や明るい細胞質を有する)、ii) 深い筋層浸潤、iii) 大きな腫瘍径、iv) 壊死、v) 多数の核分裂像(>2.5 mitoses/mm²)、vi) 進行した臨床病期、vii) 先行妊娠から48ヵ月以上経過していること、viii) 年齢が40歳を超えること、が記載されている。Horowitzら¹³⁾のレビューでは、i) 年齢がより高いこと(>34歳)、ii) 深い筋層浸潤(>50%)、iii) 腫瘍の大きさ(>1cm³)、iv) 核分裂像が多いこと(≥5 mitosis/10 HPF)、v) 病期が進行していること(stage II~IV)、を予後不良因子として報告した。先行妊娠からPSTTの診断までの期間が予後不良因子として重要であると指摘しているが、正確な期間については、報告によってばらつきがあるため結論づけられてはいない。進行した臨床病期、先行妊娠からの経過期間が長いことが予後不良因子となることから、早期発見、早期治療が重要である。PSTTは組織診で確定診断されるが、診断困難な場合も少なくない⁴⁾。本例では、PSTTでしばしばみられる初発症状¹⁾、すなわち不正子宮出血や無月経はみられなかったが、腔ポリープをきっかけに内膜細胞診でPSTTの可能性を指摘できたことが、診断上有益だった。

PSTTにおける増殖細胞の細胞学的所見は、次のように報告されている。豊富な両染色細胞質(ときに好酸性や明調)を有する。核は多形性があり、核異型は一般に高度で、大型核にしばしば切れ込みがあり、クロマチン増量が著しい。核分裂像は少なく、2~4/10 HPFである³⁾。細胞診標本で観察した報告はきわめて少なく、医学中央雑誌、PubMedで検索した範囲では新垣ら⁵⁾、小松ら⁶⁾、新井ら⁷⁾、三宅ら⁸⁾の4例のみだった。

新垣ら⁵⁾は子宮腔部細胞診で、小松ら⁶⁾は子宮腔部擦過細胞診および子宮頸管細胞診で、新井ら⁷⁾、三宅ら⁸⁾は子宮内膜細胞診で報告している。これらの報告例の共通点は、以下の5点である。①円形もしくは類円形の細胞、②厚みのある細胞質、③微細なクロマチン、④二核細胞の混在、⑤孤立散在性あるいは小集団での出現。細胞診標本における①~⑤の細胞所見は、中間型栄養膜細胞の出現を疑うべき所見といえる。われわれの観察でも、これらの所見を満たす細胞が認められた。加えて、細胞辺縁が微絨毛様に毛羽立ち、不鮮明な境界をしていたことや、こぶ状の突起を示す細胞がみられた点も特徴として指摘できた。

内膜細胞診標本には絨毛性疾患や流産に際して栄養膜細胞が出現する可能性がある。栄養膜細胞 trophoblast には、細胞性栄養膜細胞(cytotrophoblast: CT)、合体栄養膜

細胞(syncytiotrophoblast: ST)、中間型栄養膜細胞(intermediate trophoblast: IT)の3種がある¹⁾。CTは円形核を有する単核細胞であり、STは多彩な細胞形態を示す多核巨細胞である。ITは、CTとSTの中間的な特徴を示し、核は単核または多核であり、CTに比べて細胞径、核径がやや大きい^{1,14)}。多核巨細胞であるSTは、栄養膜細胞の中で比較的容易に同定される。

これら栄養膜細胞を発生母地とする絨毛性疾患には、胞状奇胎、侵入胞状奇胎、絨毛癌、PSTT、類上皮性トロホプラスト腫瘍(epithelioid trophoblastic tumor: ETT)、存続絨毛症(persistent trophoblastic disease)の6つがある¹⁾。胞状奇胎や絨毛癌は、CT、STないしITの異常増殖からなるため、CT、ST、ITの3者が混在して観察される。一方、PSTTはIT由来細胞の増殖性病変であり、ITのみが観察される。本例では、STのような多核巨細胞を認めなかったことから、胞状奇胎や絨毛癌は否定された。われわれは本例に出現した細胞をITと推定し、確認のため、パパニコロウ染色標本を脱色してhPLの免疫染色を施行した。その結果、類円形細胞の多くがhPL陽性を示し、IT由来と判定した。

主としてITが出現する腫瘍性病変としてPSTTとETTがある一方、非腫瘍性病変として、過大着床部(exaggerated placental site: EPS)と着床部結節(placental site nodule: PSN)が挙げられる。PSTTとEPSは着床部に分布するIT由来であり、ETTとPSNは絨毛膜無毛部に存在するIT由来とされる。PSTTとEPSは細胞像のみでの鑑別は困難であり、画像所見や組織所見を加味した判定が必要となることが多い。EPSでは、壊死や核分裂像がなく、絨毛が併存し、かつKi 67陽性細胞に乏しい点がPSTTとの鑑別点となる^{4,15)}。高橋ら¹⁵⁾は、EPSでは、PSTTには認められない絨毛形態を随伴することが、PSTTとの鑑別におけるEPSの特徴として重要であると強調している。今回の症例では、腫瘤を形成していたこと、広範な壊死を認めたこと(Fig. 7c)、核分裂像を3~4/10 HPF認めたこと(Fig. 7d)、絨毛構造を認めないこと、Ki 67 LIが11.3%(Fig. 7e)だったことから、PSTTと最終診断した。

VI. ま と め

腔ポリープの組織所見から絨毛性疾患の存在を疑い、内膜細胞診で中間型栄養膜細胞の出現を認めたことが、PSTTの診断の一助となったまれな症例を経験した。PSTTの細胞診標本における特徴について文献的考察を加えて報告した。

著者らは開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第 60 回日本臨床細胞学会秋期大会にて発表した。

謝辞 本症例における臨床所見についてご教示くださった碧南市民病院産婦人科 久野恵子先生、西田裕一先生に深謝いたします。

Abstract

Background : Placental site trophoblastic tumor (PSTT) is a rare gestational trophoblastic neoplasm. Few reports so far have described the cytological findings of PSTT. Herein, we report a case of PSTT in which the endometrial cytology findings suggested the diagnosis of PSTT.

Case : The patient was a woman in her 30s, who had delivered her second child a year before. She visited our hospital with a one-month history of discomfort around the vaginal orifice. We found and resected a polypoid lesion in her vaginal wall. Histologically, scattered isolated intermediate trophoblasts were observed. A semiquantitative evaluation of the urinary human chorionic gonadotropin level revealed a mild increase of the level, and a trophoblastic disease was suspected. Magnetic resonance imaging revealed an ill-defined tumor on the right anterior wall of the uterine corpus. Endometrial cytology preparations showed rounded and frequently binucleated cells with thick cytoplasm. The nuclear chromatin was fine and uniform. There was no thickening of the nuclear margin, and the nucleoli were not conspicuous. No necrotic or hemorrhagic material was found. Immunocytochemically, many of these cells showed positive staining for human placental lactogen. Thus, they were regarded as cells of intermediate trophoblast origin, and PSTT was strongly suspected. The patient was transferred to a university hospital, and total hysterectomy was performed. The final histopathological diagnosis was PSTT.

Conclusion : We encountered a rare case of PSTT, in which intermediate trophoblasts were observed in endometrial cytology preparations. In the case reported herein, endometrial cytology proved to be a significant aid to the diagnosis of PSTT.

文 献

1) 日本産科婦人科学会・日本病理学会, 編. 絨毛性疾患取扱い規約 第 3 版. 金原出版, 東京, 2011.

- 2) Shih, I. M., Mazur, M. T., Kurman, R. J. Gestational trophoblastic tumors and related tumor-like lesion. In : Kurman, R. J., Ellenson, L. H., Ronnett, B. M., eds. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. Springer, New York, 2011. 1076-1135.
- 3) Baergen, R. N., Cheung, A. N., Hui, P., et al. Placental site trophoblastic tumour. WHO Classification of Tumours Editorial Board, eds. WHO Classification of Tumours of Female Genital Tumours, 5th ed. IARC Press, Lyon, 2020. 325-326.
- 4) 水本泰成, 鏡 京介, 藤原 浩. 胎盤部トロホプラスト腫瘍. 産科と婦人科 2021 ; 2 : 230-236.
- 5) 新垣京子, 仲間 健, 伊藤悦男. Placental-site trophoblastic tumor の 1 症例. 日臨細胞会誌 1988 ; 27 : 77-80.
- 6) 小松敏也, 伊熊健一郎, 太子やえ・ほか. Placental site trophoblastic tumor (PSTT) の 1 症例. 日臨細胞会誌 1991 ; 30 : 611-617.
- 7) 新井詠美, 新井正秀, 田口 明・ほか. 内膜細胞診が placental site trophoblastic tumor (PSTT) 診断のきっかけとなった 1 例. 日臨細胞会誌 2008 ; 47 : 34-38.
- 8) 三宅桂子, 真鍋昌鎌, 音泉貴子・ほか. Placental site trophoblastic tumor (PSTT) の 1 例. 香川臨細胞誌 2010 ; 22 : 75-78.
- 9) Kurman, R. J., Scully, R. E., Norris, H. J. Trophoblastic pseudotumor of the uterus. An exaggerated form of "syncytial endometritis" simulating a malignant tumor. Cancer 1976 ; 38 : 1214-1226.
- 10) Scully, R. E., Young, R. H. Trophoblastic pseudotumor. A reappraisal. Am J Surg Pathol 1981 ; 5 : 75-76.
- 11) Santoro, G., Lagana, A. S., Micali, A., et al. Historical, morphological and clinical overview of placental site trophoblastic tumors : from bench to bedside. Arch Gynecol Obstet 2017 ; 295 : 173-187.
- 12) Vorisek, C., Bokun, M., Zeppernick, F., et al. Vaginal lesion with placental site trophoblastic tumor after partial molar pregnancy. A case report. Arch Clin Med Case Rep 2020 ; 4 : 670-676.
- 13) Horowitz, N. S., Goldstein, D. P., Berkowitz, R. S., et al. Placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors : Biology, natural history, and treatment modalities. Gynecol Oncol 2017 ; 144 : 208-214.
- 14) 河嶋友美, 武田 遼, 橋本哲夫・ほか. 内膜細胞診で胎状奇胎を推定しえた 1 例. 日臨細胞会誌 2021 ; 60 : 28-32.
- 15) 高橋孝幸, 篠崎 悠, 小林 新・ほか. 子宮摘出を行い診断し得た過大着床部の一症例. 関東産婦誌 2019 ; 56 : 493-499.

症 例

液状化検体細胞診で腺癌成分と扁平上皮癌成分を確認しえた 膵腺扁平上皮癌の1切除例

篠田由佳子¹⁾ 内藤 嘉紀²⁾ 安倍 秀幸¹⁾ 高瀬頼妃呼¹⁾
 村田 和也¹⁾ 牧野 諒央¹⁾ 熊谷 天斗¹⁾ 岡部 義信³⁾
 河原 明彦¹⁾ 秋葉 純¹⁾

久留米大学病院病理診断科・病理部¹⁾, 同 臨床検査部²⁾, 久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門³⁾

背景：膵原発腺扁平上皮癌（PASC）は、腺癌（AC）成分と扁平上皮癌（SCC）成分が混在する悪性腫瘍である。両成分は細胞診断で同時にみられることが少ないため、組織型推定に苦慮する。今回われわれは、液状化検体細胞診（LBC）でAC成分とSCC成分を確認しえたPASCを経験したので報告する。

症例：60歳代、男性。患者は食道癌の化学放射線療法中に、膵頭部腫瘍を指摘され、超音波内視鏡下穿刺吸引法（EUS-FNA）が施行された。圧搾標本において異常角化と多稜形細胞質を有する異型細胞が出現していた。一方、LBCではSCC成分とともにAC成分が確認された。SCC成分は免疫細胞化学でp40陽性を示し、PASCを推定した。摘出された病理組織において、腫瘍は明瞭な腺腔形成を示すAC成分と大小不規則な胞巣状増殖を示すSCC成分から構成されており、PASCと診断した。

結論：AC成分とSCC成分の細胞学的特徴を把握することは、PASCの組織型推定に重要である。また、細胞回収に優れたLBCの併用はEUS-FNAの診断に役立ち、免疫細胞化学は非角化型SCC成分の確認に有効である。

Key words : Pancreas, Adenosquamous carcinoma, Liquid-based cytology, p40, Case report

I. はじめに

膵原発腺扁平上皮癌（以下、pancreatic adenosquamous carcinoma : PASC）は、膵臓の悪性外分泌腫瘍の1~4%とまれな腫瘍で、予後不良とされている¹⁾。本腫瘍は組織学的に腺癌（以下、adenocarcinoma : AC）成分と扁平上皮癌（以下、squamous cell carcinoma : SCC）成分が相接して、あるいは混在してみられる腫瘍であり、SCC成分が腫瘍全体の30%以上存在するものと定義されている^{2,3)}。

超音波内視鏡下穿刺吸引法（以下、endoscopic ultrasound-fine needle aspiration : EUS-FNA）は、膵臓に発生する腫瘍の病理学的診断に用いられている手法である。EUS-FNAにおいてPASCの細胞診断は、AC成分またはSCC成分の両成分が必要であるが、いずれかの成分が優位であると報告されている⁴⁾。そのため、EUS-FNAで採取される細胞検

A resected case of pancreatic adenosquamous carcinoma in which both adenocarcinoma and squamous cell carcinoma components were confirmed by liquid-based cytology

Yukako SHINODA¹⁾, C. T., J. S. C., Yoshiki NAITO²⁾, M. D., Hideyuki ABE¹⁾, C. T., C. F. I. A. C., Yorihiko TAKASE¹⁾, C. T., I. A. C., Kazuya MURATA¹⁾, C. T., I. A. C., Ryo MAKINO¹⁾, C. T., J. S. C., Takato KUMAGAE¹⁾, C. T., J. S. C., Yoshinobu OKABE³⁾, M. D., Akihiko KAWAHARA¹⁾, C. T., C. F. I. A. C., Jun AKIBA¹⁾, M. D.

¹⁾Department of Diagnostic Pathology, ²⁾Department of Clinical Laboratory Medicine, Kurume University Hospital

³⁾Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Kurume University School of Medicine

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

令和3年12月6日受付

令和4年4月7日受理

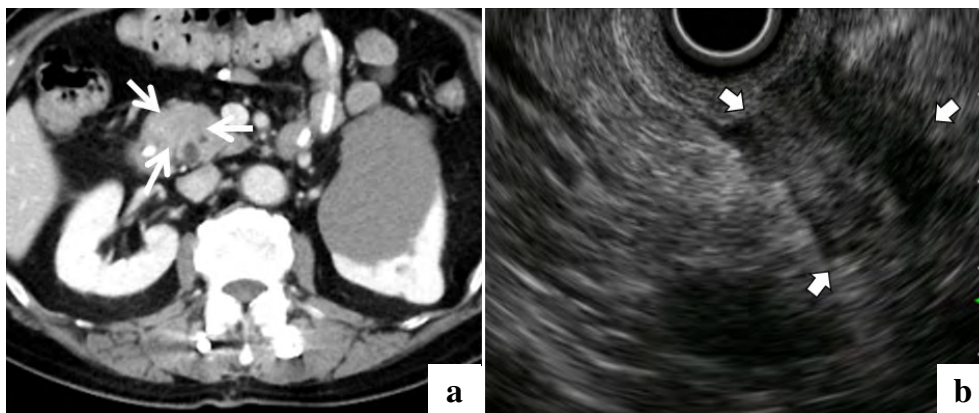


Fig. 1 Computed tomographic (CT) and endoscopic ultrasound (EUS) findings of the neoplasm
 a : CT image showing a mass lesion in the duodeno-pancreatic region.
 b : EUS image showing a hypoechoic solid lesion measuring 22.5×18.1 mm in size in the pancreatic head.

体で両成分を同時に確認することは難しく, PASC と診断できない症例もある⁴⁾. 今回われわれは, liquid-based cytology (LBC) で AC 成分と SCC 成分を確認しえた膵原発 PASC の 1 例を経験したので報告する.

II. 症 例

患 者 : 60 歳代, 男性.

主 訴 : 胸やけ.

既往歴 : 高血圧, B 型肝炎, 椎間板ヘルニア, 腎嚢胞.

現病歴 : 患者は胸やけ症状を主訴に前医で上部消化管内視鏡検査を施行し, 食道癌 (SCC) と診断された. 当院にて食道癌の化学放射線療法中に, 腹部 CT で十二指腸狭窄を伴う膵頭部腫瘍を指摘され, EUS-FNA が施行された.

血液生化学検査 : 腫瘍マーカーは CEA : 1.5 ng/ml (カットオフ値 : 5.0 ng/ml 以下) と SCC : 1.0 ng/ml (カットオフ値 : 1.5 ng/ml 以下) はカットオフ値以下であったが, CYFRA は 4.4 ng/ml (カットオフ値 : 3.5 ng/ml 以下) と異常値を示した.

腹部 CT 画像 : 腫瘍は十二指腸—膵頭部境界部に存在し, 低吸収域を示した (Fig. 1a).

EUS-FNA : 病変は CT 画像と同様に十二指腸—膵頭部境界部に存在し, 22.5×18.1 mm で境界明瞭, 辺縁不整, 内部不均一な低エコー腫瘍として認められた (Fig. 1b). 22 G および 25 G 穿刺針を用いた EUS-FNA が施行され, 組織・細胞検体が採取された. 採取された小組織を用いて圧挫標本を作製し, 迅速細胞診 (rapid on-site cytologic evaluation : ROSE) を実施した. 残りの小組織検体は 10% 中性緩衝ホルマリンにて固定し, 液体を含めたすべての検体はサイトリッチレッドで固定した. 後日 BD シュアパス™法

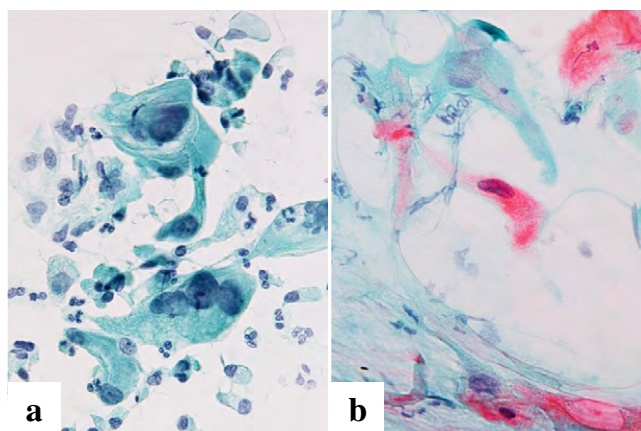


Fig. 2 Cytological findings of a squash preparation
 a : Tumor cells with squamous differentiation showing non-vacuolated cytoplasm and irregular nuclear shapes.
 b : Atypical keratinized squamous cells observed in a necrotic background.
 (a : Papanicolaou staining, ×40 ; b : Papanicolaou staining, ×40).

(沈降法)にて LBC を作製した. 細胞および組織診断で, 悪性と判定し, 膵頭十二指腸切除術が施行された.

III. 細胞所見

1. 圧挫所見

圧挫標本中の細胞成分は, やや乾燥変性を伴っていたが, 好中球や非腫瘍性膵管上皮細胞を背景に, エオジン好性細胞と多稜形細胞質を有する異型細胞が少数認められたのみであった (Fig. 2). これらの異型細胞は通常型膵癌にみられるような重積異常や腺腔配列, 粘液産生の所見はなく, 圧挫標本のみでの組織型推定は困難であった.

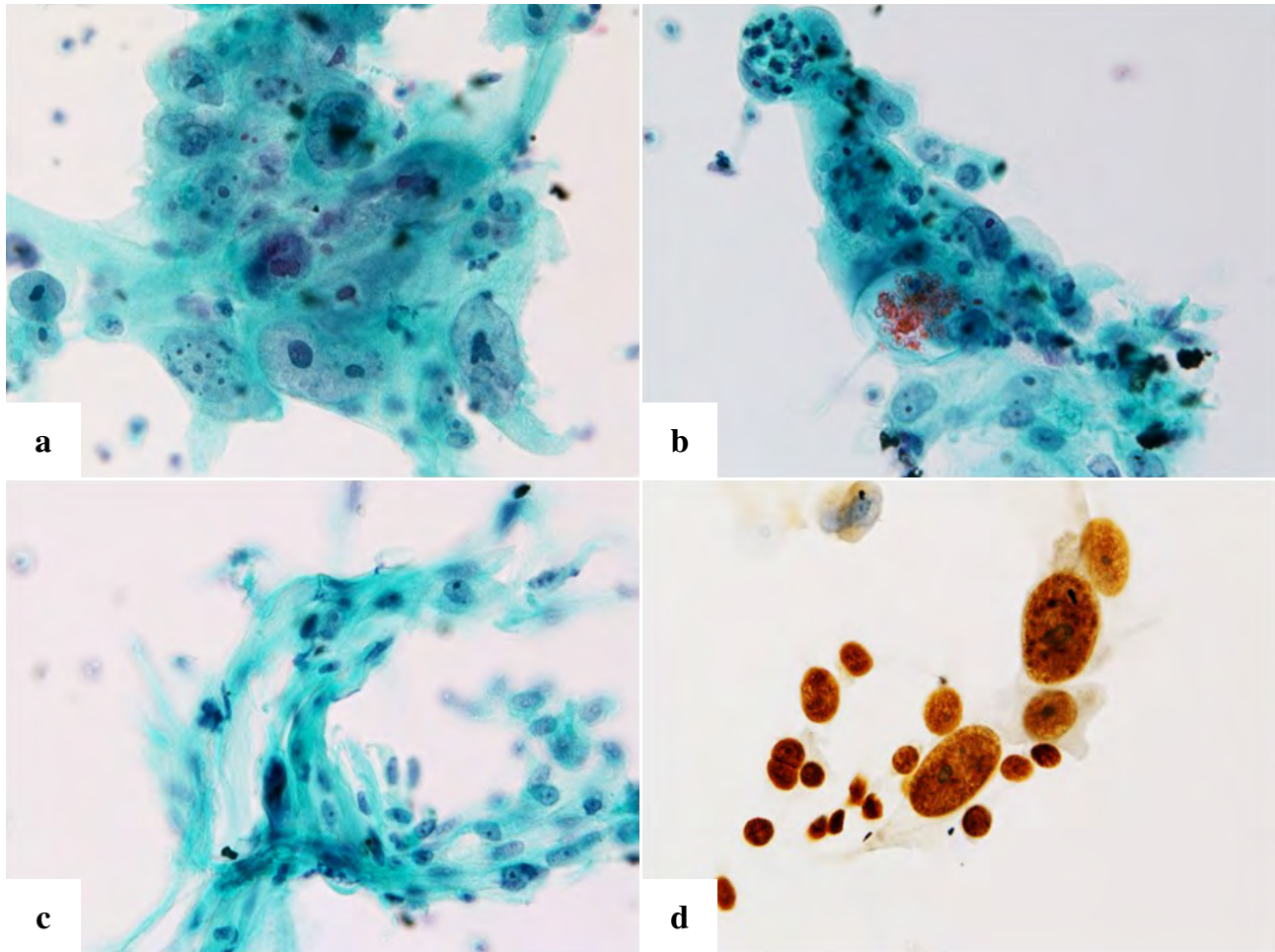


Fig. 3 Cytological findings of liquid-based cytology (LBC)

a-c : Clusters of tumor cells with squamous differentiation containing enlarged, irregular nuclei and distinct nucleoli.

d : Immunohistochemistry : Cells showing positive staining for p40.

(a, b : Papanicolaou staining, $\times 40$; c : Papanicolaou staining, $\times 40$; d : immunostaining, p40, $\times 40$).

2. LBC 所見

LBC 標本において、腫瘍細胞は大型から小型集塊あるいは孤立散在性など、さまざまな出現形態を示していた。腫瘍細胞は、比較的ライトグリーン淡染性の細胞質で平面的な集塊を形成しており、核の大小不同や明瞭な核小体が認められ、低分化腺癌に類似した所見を呈していた (Fig. 3a, b)。LBC 標本には圧挫標本にみられたエオジン好性細胞の他に紡錘形様の腫瘍細胞が認められた (Fig. 3c)。一般的な扁平上皮癌の細胞所見である、核濃染性、細胞質重厚感、流れ様配列はみられなかったが、扁平上皮癌との鑑別が必要な所見であった。これらの所見を踏まえ、LBC 残余検体から標本を複製し、p40 抗体 (クローン BC28, Roche 社) を用いた免疫細胞化学を施行した。その結果、これらの腫瘍細胞は p40 に発現を示し (Fig. 3d)、SCC 成分と判断した。一方、上述したような SCC 成分と異なり、腺房様配列を呈した集塊が重積性を伴いながら認められたが、部分的

な出現量であった (Fig. 4a)。これらの腫瘍細胞は、核クロマチン細顆粒状から顆粒状を示しており、核クロマチンの濃染した細胞が混在してみられた。また、細胞質に粘液様所見 (Fig. 4b) を認め、AC 成分と判断した。

以上の所見より、SCC 成分とともに AC 成分も混在する腫瘍性病変を考え、細胞診断は検体適正、悪性とし、推定病変を PASC と推定した。

IV. 病理組織所見

1. EUS-FNA 組織診

採取された小組織には、小胞巣状に増殖する異型細胞が認められた。これらの異型細胞は核腫大や核形不整を示していた (Fig. 5a)。p40 免疫組織化学で核発現を示す腫瘍細胞が認められたことから、SCC 成分の混在が考えられた (Fig. 5b)。なお、標本には明らかな AC 成分は認められな

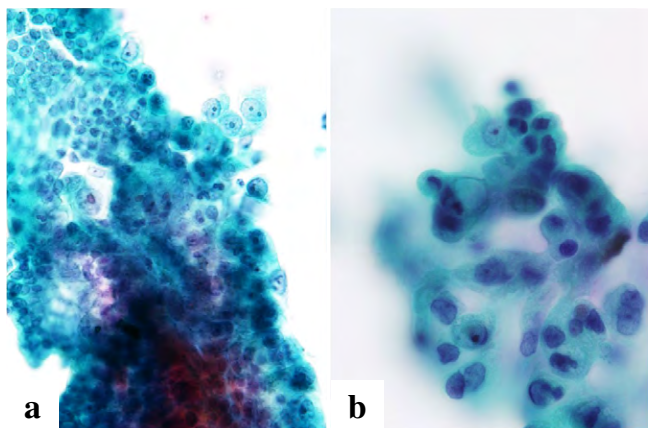


Fig. 4 The adenocarcinoma (AC) component showing formation of ductal or glandular-like structures with focal intracellular mucin.
(a : Papanicolaou staining, $\times 40$; b : Papanicolaou staining, $\times 60$).

かったが、腺癌取り扱い規約に準じ、検体適正、腫瘍性病変あり、推定病変は PASC 疑いとした。

2. 外科切除組織肉眼所見と組織像

肉眼的に腫瘍は、十二指腸一臍頭部境界部を中心に境界不明瞭な黄白色腫瘍性病変として認められた (Fig. 6)。組織学的に腫瘍は、明瞭な腺腔形成を示す AC 成分と大小不規則な胞巣状増殖を示す SCC 成分から構成されていた (Fig. 7a, b)。腫瘍成分占拠率は AC 成分が優勢であったが、SCC 成分は約 40% 占拠していた。

3. 免疫組織化学所見

二重免疫組織化学において、AC 成分は MUC5AC 陽性、p40 陰性を示し、SCC 成分は MUC5AC 陰性、p40 陽性を示した (Fig. 7c)。また、組織学的に AC 成分と SCC 成分の移行像がみられた (Fig. 7d)。以上の所見より、PASC と最終診断した。臍病変は PASC であり、食道 SCC と組織型が異なることから、独立した腫瘍と判断した。

V. 考 察

PASC は AC 成分と SCC 成分が混在し、SCC 成分が腫瘍全体の 30% 以上とされる悪性腫瘍であるため、両成分の確認が組織型推定に必要である²⁾。しかしながら、局所的な情報しか得られない EUS-FNA 検体では、細胞成分の占拠率が適切に判定できない症例も少なくない。実際に、Rahemtullah らは、PASC 症例の半数以上の症例に SCC 成分が優位であったと報告しており⁴⁾、腺癌成分が優位な症例も存在する。したがって、EUS-FNA 標本では PASC の診断が困難であることを念頭に、標本内に含まれる細胞成分

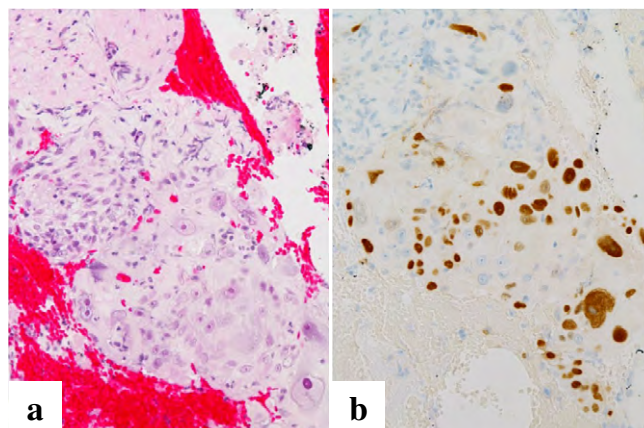


Fig. 5 Histological findings of endoscopic ultrasound-fine needle aspiration (EUS-FNA) biopsy
a : Squamous cell carcinoma (SCC) component composed of irregular nests of polygonal cells with no gland formation.
b : Nuclei of the SCC cells showing clearly positive immunostaining for p40.
(a : Hematoxylin and eosin (HE) staining ; $\times 10$, b : immunostaining, p40, $\times 10$).



Fig. 6 Macroscopic findings
A solid mass, yellowish-white in color, and measuring 22 \times 18 cm in size located in the pancreatic head. Arrows indicate the tumor.

を十分に観察し、PASC を鑑別診断として列挙することが重要である¹⁾。可能な限り鑑別診断を列挙することが重要である¹⁾。PASC の診断において、SCC 成分の見極めが組織型推定に最も重要であると考えられる。

本例で興味深いのは、検体処理法により出現細胞が異なっていたことである。圧挫標本では SCC 成分のみであったのに対し、LBC 標本では AC と SCC の両成分を認めた。これらの所見から、PASC は AC 成分と SCC 成分が混在しているため、穿刺部位によっては AC 成分と SCC 成分の細

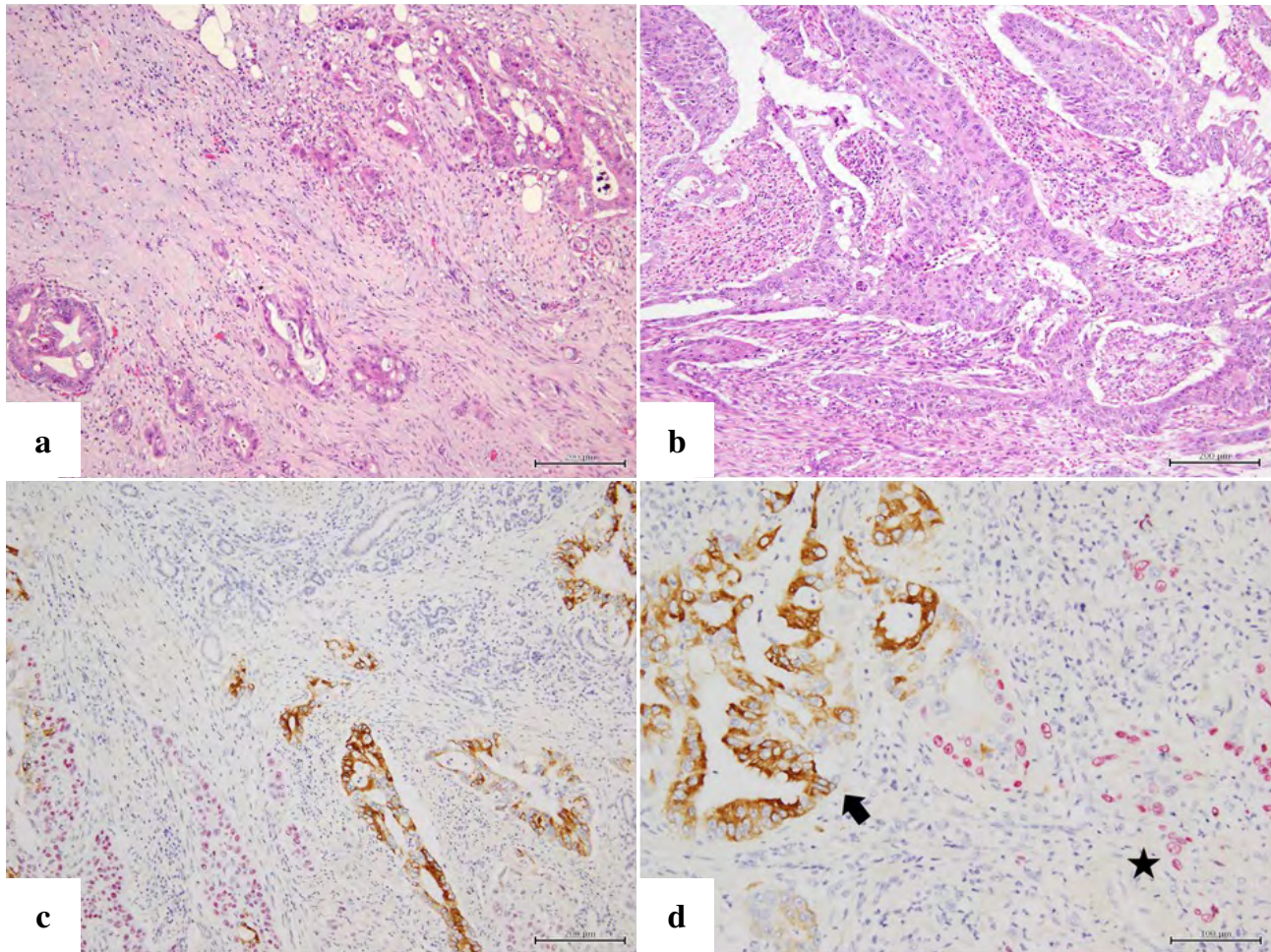


Fig. 7 Histological findings of the resected surgical specimen

a : The adenocarcinoma (AC) component showing tubule formation.

b : The squamous cell carcinoma (SCC) component showing squamoid nests.

c, d : Double-immunohistochemical staining for PASC. Double-immunohistochemical staining showing positive immunostaining for MUC5AC in the AC component and positive staining for p40 in the SCC component (arrow : adenocarcinoma component ; star : squamous cell carcinoma).

(a, b : H. E. staining, $\times 10$; c : immunostaining, brown : MUC5AC, red color : p40, $\times 10$; d : immunostaining, brown : MUC5AC, red color : p40, $\times 20$)

胞量の不均等が生じている可能性が考えられた。圧挫標本は、細胞観察がしやすい反面、標本作製手技による乾燥を伴いやすく、血液成分が多く含まれることがある。一方で、LBCは標本作製時に手技の影響を受けず、採取細胞量の回収率が高いことから、LBCは検体の不適正率を減少させる効果があるとする報告が多くみられる⁵⁻⁷⁾。実際に、膵EUS-FNAでは、LBCは圧挫標本と比較して細胞量が多いことが示されている^{8,9)}。このように、PASCを含む複数の腫瘍成分が混在する腫瘍の細胞診断には、LBCがもつ優れた細胞回収量が診断に有効に働くことが予想される。また、圧挫法とLBCでは核面積に違いを生じることから⁹⁾、LBCによる細胞変化や腫瘍の組織学的特徴を理解してお

くことが重要である。

PASCの診断には、AC成分とSCC成分の細胞学的特徴を十分に理解しておく必要がある。PASCにおけるAC成分の特徴は、通常型膵癌の細胞所見と同様に腺腔様形成や細胞内ムチンを伴う所見である⁴⁾。一方、SCC成分の特徴は異常角化細胞を伴うことである。Rahemtullahらの報告では、14例中9例に異常角化細胞を認めている。また、これらの9例のうち4例で異常角化細胞の出現が顕著であり、異常角化細胞の出現率は4例中3例で50~75%、残り1例は75%以上であったと報告している⁴⁾。本例のように異常角化を伴うSCC成分がみられた場合、細胞形態のみでPASCの推定は可能である。しかしながら、異常角化細胞

がみられない場合, 低分化腺癌との鑑別が必要となる。一般的に, 低分化腺癌は, 扁平上皮癌に比べ, 集塊がより立体的である。細胞配列は不規則性で, 一方向への流れは明らかでない。核クロマチンは微細で, 核小体は単個で核の中心に位置する。このように, 低分化腺癌と扁平上皮癌は, 細胞形態のみでは鑑別に苦慮することが少なくないため, p40 抗体を用いた免疫細胞化学を行い, SCC 成分の確認をすることが細胞診断に有効である¹⁰⁻¹²⁾。今回われわれが経験した症例では, エオジン好性細胞の出現が少数で, 低分化腺癌との鑑別が必要であったが, 腫瘍細胞の核に p40 の強発現を認めたことから, SCC 成分を混じる腫瘍と推定することが可能であった。このように, エオジン好性細胞が明瞭でなくても, 細胞形態学的に組織型の判別が難しい症例の場合には, p40 免疫細胞化学を活用することで, 組織型の鑑別が比較的容易にできることが可能である。また, 膵腫瘍における扁平上皮癌はまれであるため, 膵細胞診で SCC 成分を確認した場合には, 注意深く AC 成分の有無を確認し, PASC の可能性について言及することが必要となる。

一般的に膵 EUS-FNA で SCC 成分を認めた場合, 画像において他病変が認められなければ PASC を推定するのは可能である。しかしながら, 本例のように食道 SCC の治療中に膵腫瘍が指摘された場合, 原発性か転移性かの判断に難渋する。他癌腫の膵臓への転移は腎癌が最も多いが¹³⁾, 同時多重癌の可能性なども考慮し¹⁴⁾, 可能なかぎり鑑別を列挙することが重要である。

VI. 結 語

われわれは LBC 標本中に AC 成分と SCC 成分を認めた PASC の 1 例を経験した。PASC における AC 成分と SCC 成分の細胞学的特徴を把握することで, 細胞診でも推定組織型に PASC を挙げるのが可能となる。また, EUS-FNA において採取できる細胞量は, 限られているため, 細胞回収に優れた LBC の併用は, 膵癌の診断に役立つ。さらに, p40 を用いた免疫細胞化学は非角化型 SCC 成分の確認に有効である。

筆者らの開示すべき利益相反関係のある企業として岡部義信の利益相反は以下の通りです。

講演料: 50 万円以上 ガデリウス・メディカル株式会社, 川澄工業株式会社

秋葉純の利益相反は以下の通りです。

共同研究費: 100 万円以上 大鵬薬品工業株式会社

他の筆者らは, 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) におい

て発表した (2021 年 06 月)。

Abstract

Background : Pancreatic adenosquamous carcinoma (PASC) is a malignant tumor consisting of both adenocarcinoma (AC) and squamous cell carcinoma (SCC) components. Since both components are rarely observed at the same time in cytological smears, cytological diagnosis is often difficult. Herein, we report a case of PASC in which both the AC and SCC components could be confirmed in the tumor using liquid-based cytology (LBC).

Case : The patient was a man in his 60s who was detected to have a mass in the head of the pancreas while receiving chemoradiotherapy for esophageal cancer. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) biopsy was performed, and a squash preparation of the specimens revealed both clusters of atypical cells, and a small component of SCC cells with keratinization. Both the SCC and AC components were confirmed by LBC. The SCC component showed positive immunocytochemical staining for p40, and the tumor was suspected as a PASC. In the resected specimen, the tumor was composed of an AC component with clear formation of glandular structures and an SCC component with cells showing an irregular alveolar growth pattern : based on these findings, the tumor was confirmed as a PASC.

Conclusion : Understanding the cytological characteristics of AC and SCC is important for the diagnosis of PASC. In addition, the use of LBC with high quality cell collection by EUS-FNA and immunocytochemistry for p40 are useful for confirming the non-keratinized SCC component.

文 献

- 1) 佐々木寛, 土屋眞一, 内藤善哉・ほか. 日本臨床細胞学会 細胞診ガイドライン 5 消化器. 金原出版, 東京, 2015. 277-278.
- 2) 海野倫明, 石田晶玄, 江川新一・ほか. 膵癌取り扱い規約第 7 版増補版. 金原出版, 東京, 2020. 77-78.
- 3) Washington, M. K., Goldberg, R. M., Chang, G. J., et al. WHO classification of tumours of the digestive system. IARC, Lyon, 2019. 327-328.
- 4) Rahemtullah, A., Misdraji, J., Pitman, M. B. Adenosquamous carcinoma of the pancreas : cytologic features in 14 cases. Cancer 2003 ; 99 : 372-378.
- 5) 山谷幸恵. 甲状腺領域における LBC 検体の有効活用. 日臨細胞会誌 2021 ; 60 : 164-170.
- 6) 土屋幸子, 梅澤 敬, 芦川智美・ほか. 「BD シュアパス TM 液状処理細胞診システムへの粘液添加実験—標本不適正要因を除去する前処理工程の検討—」. 日臨細胞会誌 2013 ; 52 : 502-506.
- 7) 土屋幸子, 梅澤 敬, 堀口絢奈・ほか. スプタザイムを用いた粘液性検体への BD シュアパス TM 液状化細胞診の導入. 医学検査 2016 ; 65 : 414-418.

- 8) Chun, J.W., Lee, K., Lee, S.H., et al. Comparison of liquid-based cytology with conventional smear cytology for EUS-guided FNA of solid pancreatic masses : a prospective randomized noninferiority study. *Gastrointest Endosc* 2020 ; 91 : 837-846.
- 9) 高瀬頼妃呼, 内藤嘉紀, 河原明彦・ほか. 超音波内視鏡下穿刺吸引腺細胞診の圧搾標本と液状検体細胞診における細胞形態と診断制度の比較. *日臨細胞会誌* 2022 ; 61 : 1-9.
- 10) Nonaka, D. A study of $\Delta Np63$ expression in lung non-small cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2012 ; 36 : 895-899.
- 11) Taniwaki, S., Hisaka, T., Sakai, H., et al. Sarcomatous component in pancreatic adenosquamous carcinoma : A clinicopathological series of 7 Cases. *Anticancer Res* 2019 ; 39 : 4575-4580.
- 12) 佐々木寛, 土屋眞一, 内藤善哉・ほか. 日本臨床細胞学会 細胞診ガイドライン4 呼吸器. 金原出版, 東京, 2015. 33-52.
- 13) Cheng, S. K., Chuah, K. L. Metastatic Renal Cell Carcinoma to the Pancreas : A Review. *Arch Pathol Lab Med* 2016 ; 140 : 598-602.
- 14) Imamura, H., Hirose, H., Endo, S., et al. Simultaneous triple cancer of the esophagus, pancreas and rectum treated with multimodal strategies : a case report. *Surg Case Rep* 2020 ; 6 : 259.

症 例

乳腺分泌癌の穿刺吸引細胞診の1例

中嶋 愛海 羽原 幸輝 神田 真規 佐々木健司
米原 修治

JA広島厚生連尾道総合病院病理研究検査科

背景：乳腺分泌癌は特殊型乳癌に分類されており，全乳癌の0.1%以下を占めるにすぎないきわめてまれな悪性腫瘍である．ここでは，乳腺分泌癌の穿刺吸引細胞診の1例を提示する．

症例：60歳代，女性で右胸部痛を主訴として来院した．穿刺吸引細胞診では，背景に上皮性の粘液と思われる赤紫色の物質とライトグリーン好性で脂肪滴を含む物質を認めた．細胞量は豊富であり，小集塊状から散在性を示す二相性の欠如した小型多角形細胞が血管とともに出現していた．一部の細胞間や細胞質内には球状の粘液様物質を入れた粘液小球状構造（mucous globular structure：MGS）が観察された．細胞質は広く顆粒状でときに大小の空胞をもち，核の異型は軽度であった．

結論：乳腺分泌癌と他の腫瘍との鑑別は，細胞外の物質の有無やその性状および細胞配列の所見が最も有用であると考えられた．

Key words : Breast, Secretory carcinoma, Aspiration cytology, Case report

I. はじめに

乳腺分泌癌は著明な分泌活動を示す細胞からなる癌腫であり，全乳癌の0.1%以下を占めるにすぎない，きわめてまれな上皮性悪性腫瘍である^{1,2)}．本腫瘍の穿刺吸引細胞診についての報告例は多くないが，小嚢胞状を示す症例や分泌物がみられる症例では，授乳性腺腫や粘液癌など他の腫瘍との鑑別が問題となる^{3,4)}．ここでは，乳腺分泌癌の穿刺吸引細胞診の1例を提示する．

Findings of fine-needle aspiration cytology in a case of mammary secretory carcinoma

Manami NAKASHIMA, C. T., J. S. C., Kouki HABARA, C. T., J. S. C., Masanori KODA, C. T., I. A. C., Kenji SASAKI, C. T., I. A. C., Shuji YONEHARA, M. D.

Department of Pathology, JA Onomichi General Hospital
論文別刷請求先 〒722-8508 広島県尾道市平原1の10の23 JA
広島厚生連尾道総合病院病理研究検査科 中嶋愛海
令和3年12月21日受付
令和4年4月5日受理

II. 症 例

患者：60歳代，女性．

主 訴：右胸部痛．

既往歴：特記すべきことなし．

現病歴：右胸部痛を主訴として他院を受診した．マンモグラフィーでは異常がみられなかったが，再び胸部痛が出現したことから来院した（Fig. 1）．触診では右乳腺A領域の乳輪近くに，約1×1cm大の腫瘍が触知され，超音波検査では辺縁不整な低エコー腫瘍を認めた（Fig. 2）．穿刺吸引細胞診が悪性であったことから，乳房部分切除術が行われた．

来院時臨床検査成績：特記すべき異常所見なし．

穿刺吸引細胞所見：採取細胞量は豊富であり，背景に上皮性粘液と思われる赤紫色の物質とライトグリーン好性の脂肪滴を含む顆粒状の物質を一面に認めた（Fig. 3）．上皮細胞は小集塊状から散在性を示し，樹枝状の血管とともに出現していた（Fig. 4）．細胞質は豊富でN/C比は小さく，顆粒状でときに大小の空胞を有していた．核は類円形で核形不整は乏しく，クロマチンは細顆粒状で，増量は軽度で

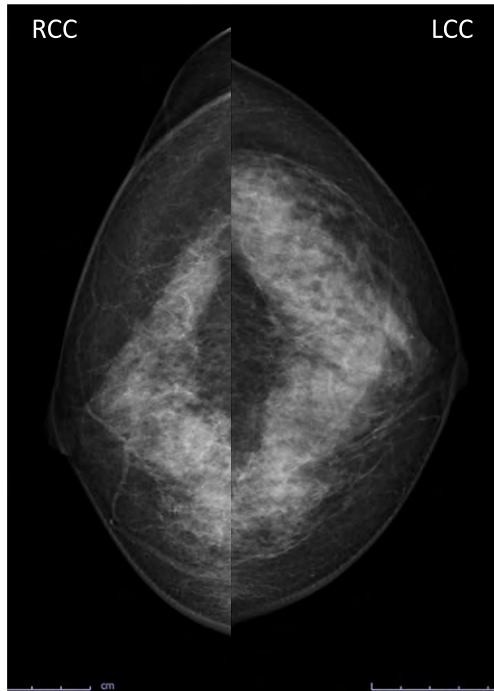


Fig. 1 No abnormalities were observed on mammography.

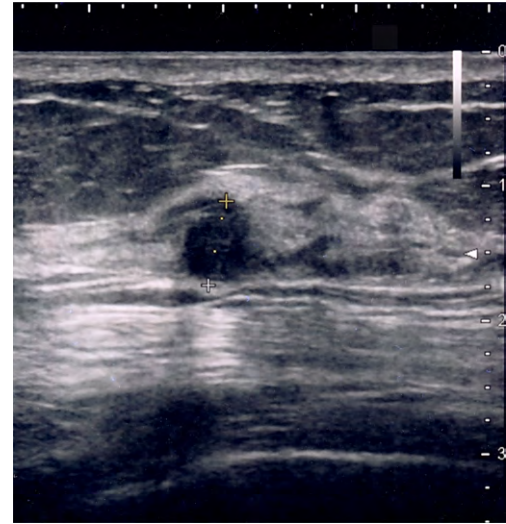


Fig. 2 Ultrasonography showed a hypoechoic mass with irregular margins.

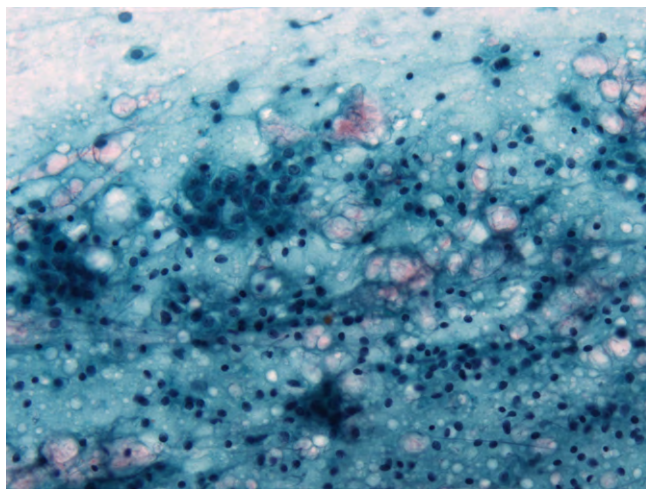


Fig. 3 Red-purplish material looking like mucus secreted by the epithelium and deeply-staining lipid droplets in a background of granular material that showed light-green staining (Pap. staining, $\times 20$).

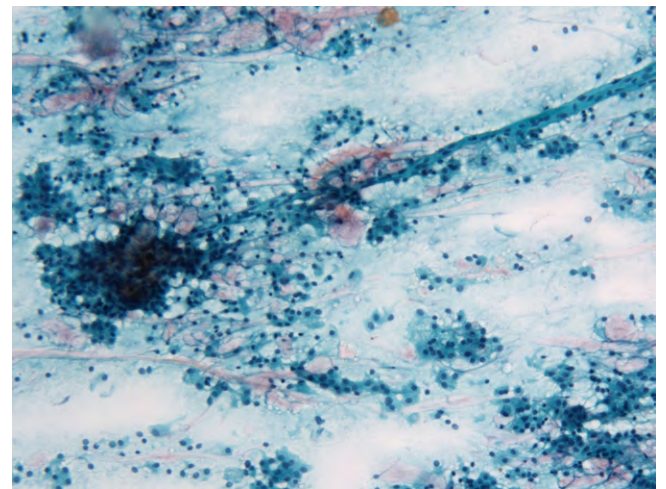


Fig. 4 The epithelial cells were arranged in small clusters or scattered singly, and branching blood vessels are seen (Pap. staining, $\times 10$).

あった。核小体は不明瞭か小型のものが多く、二相性は欠如していた (Fig. 5)。一部の細胞間や細胞質内には球状の粘液様物質を入れた粘液小球状構造 (mucous globular structure: MGS) を認めた (Fig. 6)。以上の所見より悪性とし、分泌癌を疑った。

摘出臓器の断面肉眼像：摘出された乳腺組織には $6 \times 5 \times 4$ mm 大の境界明瞭な腫瘍組織を認めた。断面は赤褐色

を呈した (Fig. 7)。

病理組織学的所見：好酸性の比較的豊富な細胞質と単個の小型核小体を有する楕円形核をもつ腫瘍細胞が小嚢胞状ないし腺管状に増殖し、内腔には好酸性の物質を貯留していた (Fig. 8)。これらの分泌物は PAS (ジアスターゼ抵抗性) 陽性、ムチカルミン陽性、アルシアンブルー陽性であり上皮性粘液であった (Fig. 9)。また、免疫組織化学的には ER 1+, PgR -, HER2 Score 0, 腫瘍細胞は EMA 陽性, S100 陽性, vimentin 陽性, mammaglobin 陽性, E-cadherin 陽性, CEA 陰性, p63 陰性を示した (Table 1)。腫瘍細胞と分泌物は lactalbumin および lactferrin で陽性を示した (Fig. 10)。以上の所見より乳腺分泌癌と診断した。

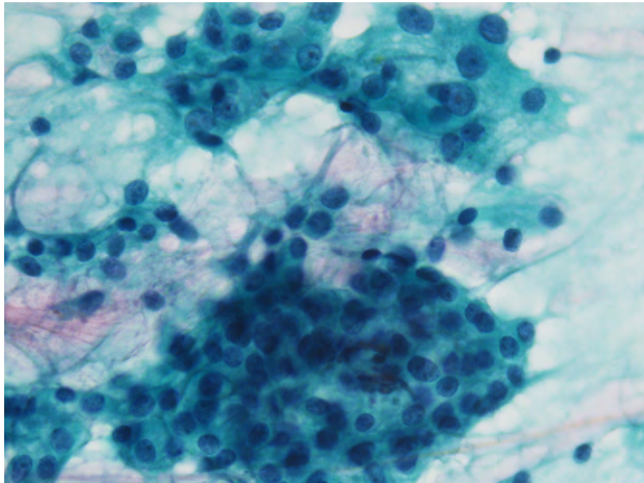


Fig. 5 The cytoplasm was granular, containing large or small vacuoles. The nuclei were oval-shaped, with scarcely any nuclei that were irregular in contour, with mildly increased chromatin (Pap. staining, $\times 40$).

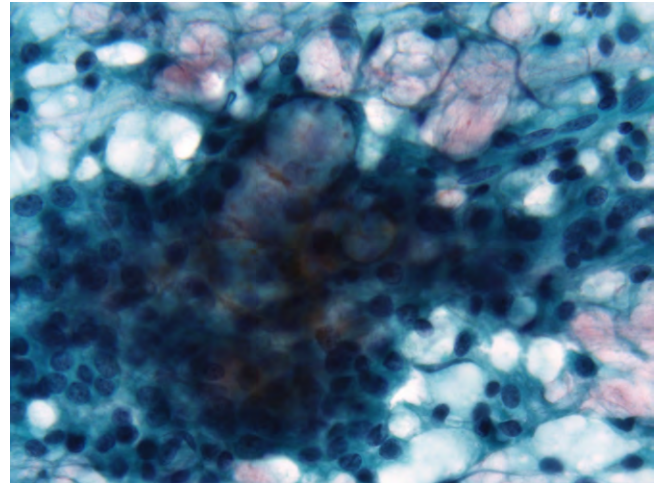


Fig. 6 Mucous globular structures (MGS) containing spherical mucus-like material were observed in some intercellular spaces and in the cytoplasm (Pap. staining, $\times 40$).

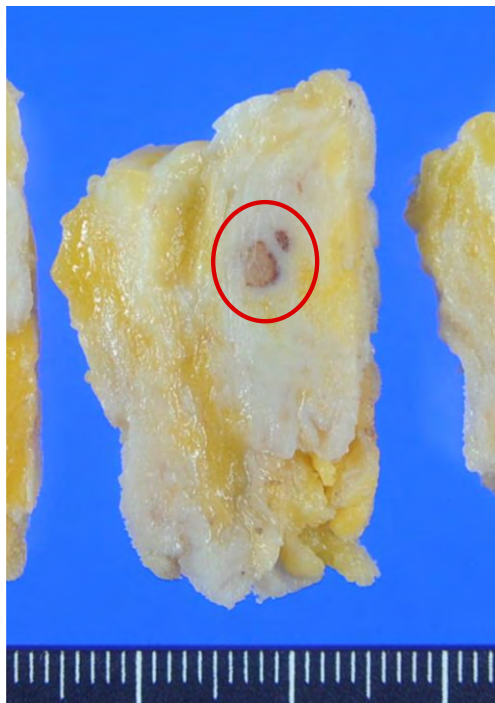


Fig. 7 A macroscopic view of the cut surface of the resected organ : A well-demarcated tumor measuring $6 \times 5 \times 4$ mm in size was found in the excised mammary gland tissue. The cut surface of the tumor was dark red in color.

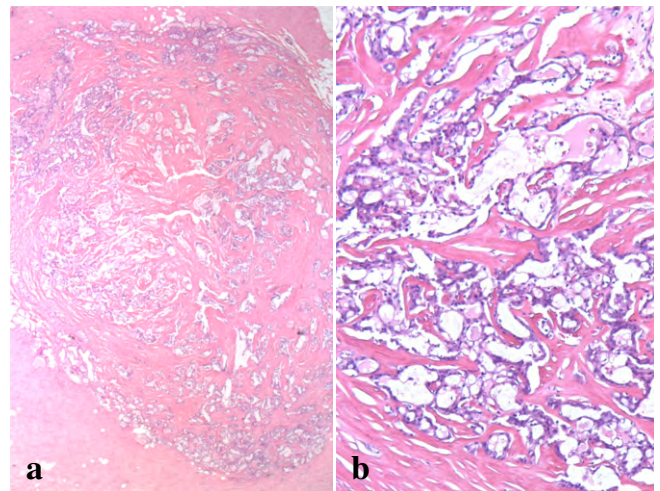


Fig. 8 Tumor cells proliferating in microcystic and glandular patterns : the tumor cells contain relatively abundant eosinophilic cytoplasm and oval nuclei containing a single small nucleolus. Accumulation of eosinophilic material is seen in the lumina of the tumor cells (a : H. E. staining, $\times 1$, b : H. E. staining $\times 5$).

III. 考 察

乳腺分泌癌は 1966 年に McDivit らにより、腫瘍細胞が著

明な分泌像を呈する特徴的な組織所見を有し、若年者に発生する癌として若年乳癌 juvenile carcinoma の名称で最初に報告された⁵⁾。その後、高齢者にも発症することが明らかとなり、現在は組織学的特徴を反映した名称で、分泌癌 (secretory carcinoma) と呼ばれるようになった²⁾。乳癌取扱い規約では浸潤癌の特殊型に分類されており、発生頻度は全乳癌の 0.1% 以下できわめてまれである^{1,2)}。予後は比較的良好とされている⁴⁾。

腫瘍径は 3 cm 以下で、断面は灰白色～黄褐色調と多様

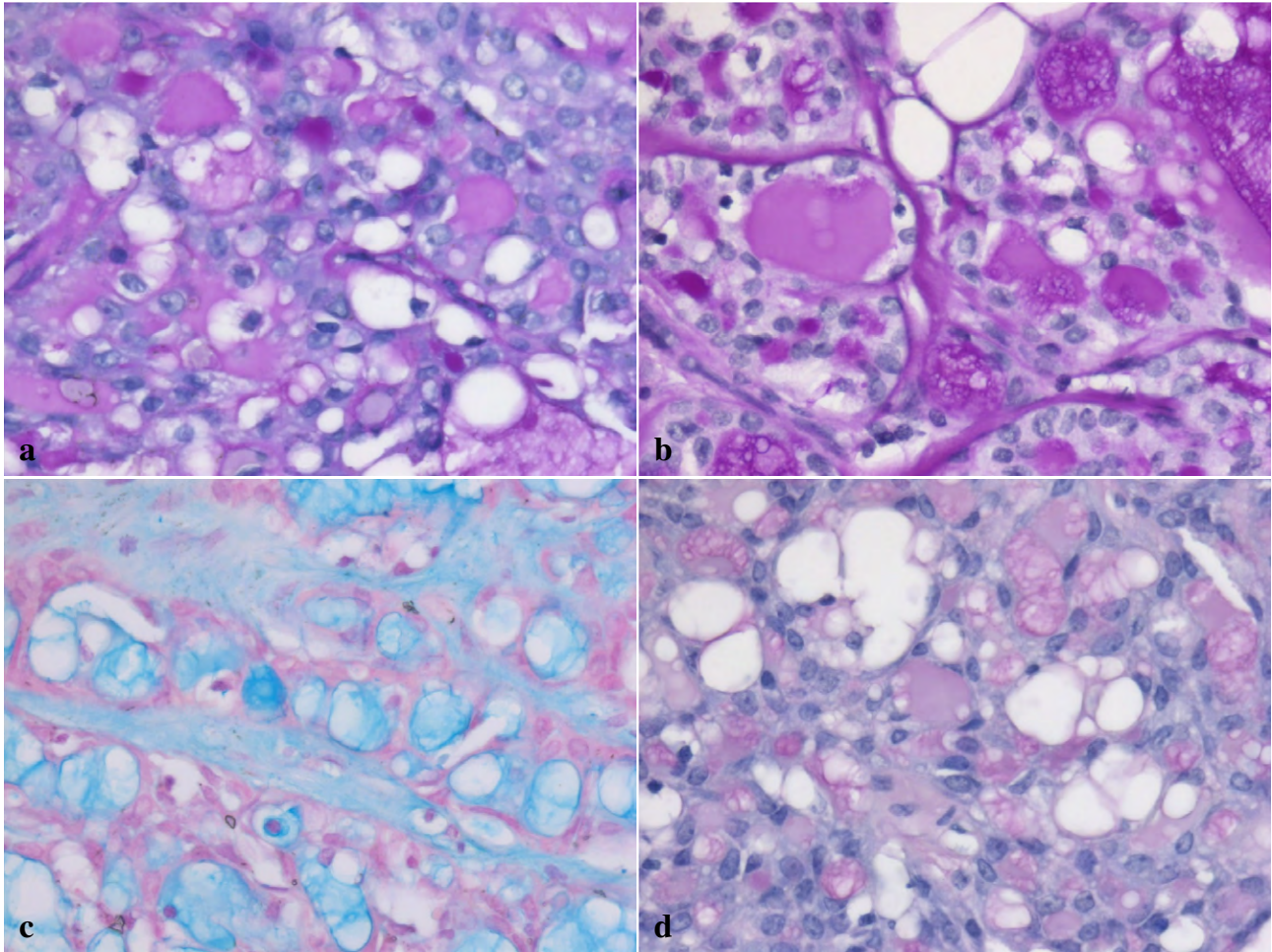


Fig. 9 The secretion showed positive staining for PAS (diastase-resistant), mucicarmine, and Alcian blue, and was identified as epithelial mucus (a : PAS staining, $\times 20$, b : D-PAS staining, $\times 20$, c : Alcian blue staining, $\times 20$, d : mucicarmine staining, $\times 20$).

Table 1 Immunohistochemical findings

ER	1+
PgR	-
HER2	Score 0
Ki-67	<1%
EMA	+
CEA	-
S100	+
Vimentin	+
mammaglobin	+
p63	-
E-cadherin	+
lactalbumin	+
lactoferrin	+

- : negative, + : positive

EMA : epithelial membrane antigen

CEA : carcinoembryonic antigen

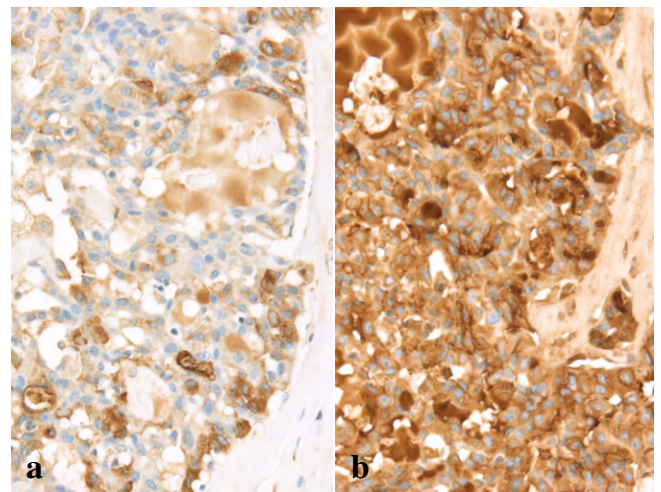


Fig. 10 Both the tumor cells and secretion showed positive immunohistochemical staining for lactalbumin and lactoferrin (a : lactalbumin staining, $\times 20$, b : lactoferrin staining, $\times 20$).

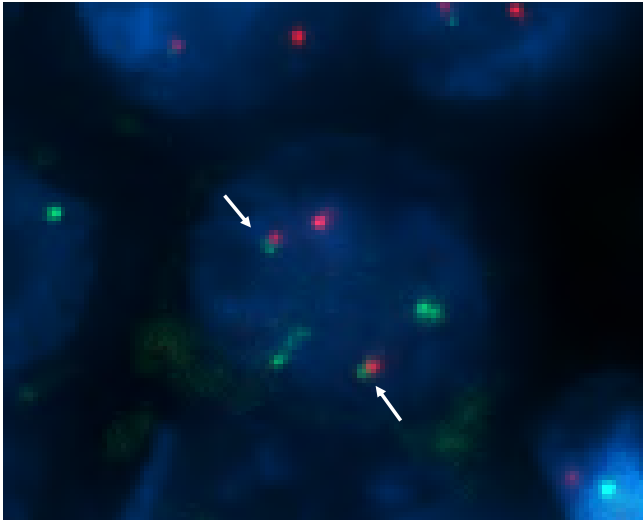


Fig. 11 In the FISH image, green indicates the signal of the ETV6 probe and red indicates the signal of the NTRK3 probe. White arrows indicate fusion gene signals ($\times 40$).

であると報告されているが、本例では $6 \times 5 \times 4$ mm 大の境界明瞭な赤褐色調を呈する腫瘍組織を認めた^{5,6)}。病理組織学的には微小管腔構造、微小嚢胞構造および充実性構造を呈し、甲状腺濾胞や授乳期乳腺に類似するとされている²⁾。細胞質は好酸性あるいは泡沫状で、細胞質内に微小空胞を認める⁷⁾。核異型は軽度で、嚢胞内と腺管内に、淡好酸性に染まる分泌物を入れる⁷⁾。分泌物は PAS (ジアスターゼ抵抗性)、ムチカルミンおよびアルシアンブルー染色で陽性となり、上皮性粘液であり、免疫組織化学的には α -ラクトアルブミンにて陽性を示すことから乳汁蛋白の存在が推察されると報告されている⁴⁾。本例の粘液組織化学的所見および免疫組織化学的所見も既報告例に一致した。分子生物学的には、Tognon らにより 13 例中 12 例 (92%) で ETV6-NTRK3 融合遺伝子が確認されており、腫瘍形成に関与すると考えられる⁸⁾。本例では組織切片標本に Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) を行い、ETV6-NTRK3 融合遺伝子シグナルが観察された (Fig. 11)。

本腫瘍の細胞学的特徴としては、①背景にライトグリーンからヘマトキシリンに好染する粘液様物質がみられること、②散在性もしくは小集塊状形態をとる多数の腫瘍細胞がみられること、③細胞質は豊富で、泡沫状から顆粒状であること、④核異型は乏しくクロマチンの増量は軽度で核小体は目立たないこと、⑤MGS 像やその集簇したブドウの房状構造を認めること、⑥印環型細胞や (intracytoplasmic lumina : ICL) を認めることと報告されており、本例の細胞所見もほぼ一致した^{2,9)}。

本腫瘍における細胞学的鑑別診断としては授乳性腺腫、粘液癌、腺様嚢胞癌、脂質分泌癌、グリコーゲン淡明細胞

癌が挙げられる。背景の所見に着目すると、粘液癌では赤紫色から橙黄色などの厚みのある細胞外粘液が年輪状・糸状構造を示して出現し、上皮性粘液と考える²⁾。また、脂質分泌癌やグリコーゲン淡明細胞癌は細胞質が脆弱なことから裸核状になりやすく、ライトグリーンに好染する細胞外物質は認めない。腺様嚢胞癌でも、無色ないし淡紫色の間質性粘液や裸核細胞を認めるが、一面に分厚い細胞外物質は認めない^{2,9)}。授乳性腺腫では多数の裸核細胞が認められる²⁾。本例は上皮性粘液とライトグリーン好性の脂肪滴を含む顆粒状の物質が混在して出現し、ライトグリーンに染まる部分に大小の空胞を認めた。免疫組織化学的に lactalbumin, lactferrin に陽性を示すことからライトグリーン好性の物質は乳汁成分とみなされる。これらの所見は今までに報告されておらず、本腫瘍と他の腫瘍との鑑別に役立つ所見であると考えられる^{3,4)}。

その他、細胞所見を中心に述べると、授乳性腺腫は平面的なシート状に出現すること、細胞質は泡沫状～レース状で薄く大小の空胞を認めること、核形不整を認めずクロマチンが均等に分布していること、核小体がよく目立つことが細胞学的特徴である²⁾。細胞質所見などは分泌癌に類似しているが、本例では細胞量が豊富な点、小集塊状から散在性に出現する腫瘍細胞に重積性を認める点、核の大小不同やクロマチン増量を軽度認める点から鑑別可能である。粘液癌の細胞学的特徴は腫瘍細胞が類円形や球状の細胞集団として粘液中に浮遊して出現する像であり、毛細血管を含む線維結合織成分が粘液中にみられることもある^{2,9,10)}。本例も腫瘍細胞が樹枝状の血管とともに出現していた。この点での鑑別は容易でないが、細胞の出現パターンや MGS 像が鑑別点となる。腺様嚢胞癌は、間質性粘液が貯留する偽嚢胞由来の粘液球や硝子球を含む篩状構造が特徴である^{2,9)}。集塊は腺上皮細胞と筋上皮細胞から構成され、核の大小不同は軽度で、ほぼ均一な大きさを示し単調である²⁾。本例では 2 種類の細胞は認めず、豊富な細胞質と核の大小不同を認める点が鑑別となる。脂質分泌癌、グリコーゲン淡明細胞癌は細胞質が豊富で明るく泡沫状を示すことが特徴である²⁾。細胞質の所見が分泌癌と類似しているが、本例にみられた MGS 像や背景所見が鑑別になる。ほかにも、アルシアンブルー、ムチカルミン、D-PAS 反応などの粘液組織化学的染色が鑑別の手掛かりとなる。

以上、乳腺の分泌癌の穿刺吸引細胞像を呈示し、他の腫瘍との鑑別診断を中心に述べた。他の腫瘍との鑑別は細胞外の物質の有無やその性状および細胞配列に着目する必要があり、その中でも背景のライトグリーン好性の脂肪滴を含む顆粒状の物質の所見が診断の手掛かりになる所見と考える。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

謝辞 ご指導していただきました因島医師会病院 倉西文仁先生に厚くお礼を申し上げます。

Abstract

Background : Mammary secretory carcinoma is an extremely rare malignant tumor classified as a specific type of breast cancer, that accounts for less than 0.1% of all breast cancers. In this article, we present the findings of fine needle aspiration cytology (FNAC) in a case of mammary secretory carcinoma.

Case : A woman in her 60s visited our hospital complaining of right chest pain. Examination of stained FNAC specimens revealed red-purplish material that looked like mucus secreted by the epithelium and deeply-staining lipid droplets in a light-green background. The tumor was composed of an abundance of small polygonal cells arranged in small clusters or scattered singly, lacking the two-cell pattern, together with blood vessels. Mucous globular structures (MGS) containing spherical mucus-like material were observed in some intercellular spaces and in the cytoplasm. The cytoplasm was broad and granular, containing some large or small vacuoles, and the cells showed mild nuclear atypia.

Conclusion : These findings suggest that the most useful approach for the differential diagnosis of mammary secretory carcinoma may be to look for the presence/absence of extracellular material, their properties, and the cell arrangement.

文 献

1) 日本乳癌学会, 編. 乳癌取り扱い規約 第18版. 金原出版, 東

京, 2018. 31.

- 2) 日本臨床細胞学会, 編. 細胞診ガイドライン 2 乳腺・皮膚・軟部骨 2015年版. 金原出版, 東京, 2015. 46-47, 55-56, 58-59, 64-65, 67-69.
- 3) Bibbo, M., Wilbur, D. C. Comprehensive Cytopathology 4th edition. ELSEVIER, Amsterdam, 2015. 615-616.
- 4) 藤中浩樹, 松井美智代, 下山玲子・ほか. 乳腺分泌癌の2例. 日臨細胞会誌 2012 ; 51 (4) : 286-289.
- 5) McDivitt, R. W., Stewart, F. W. Breast Carcinoma in Children. JAMA 1966 ; 195 (5) : 388-390.
- 6) Hoda, S. A., Brogi, E., Koerner, F. C., et al. ROSEN'S DIAGNOSIS OF Breast Pathology By Needle Core Biopsy Description 4th edition. Wolters Kluwer Health, Philadelphia, 2017. 302-304.
- 7) 青笹克之, 黒住昌史. 癌診療指針のための病理診断プラクティス 乳癌. 中山書店, 東京, 2011. 148-151.
- 8) Tognon, C., Knezevich, S.R., Huntsman, D., et al. Expression of the ETV6-NTRK3 gene fusion as a primary event in human secretory breast carcinoma. Cancer Cell 2002 ; 2 (5) : 367-376.
- 9) 土屋眞一, 監修. 北村隆司, 編. 第2部 Case Study Case 35 分泌癌 (Secretory carcinoma). 新版乳腺細胞診カラーアトラス. 医療科学社, 東京, 2007. 130-131, 140-141, 154-155.
- 10) Wen, H. Y., Desmedt, C., Reis-Filho, J. S., et al. WHO Classification of Tumours Editorial Board Breast tumors Mucinous carcinoma. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2019. 123-125.

症 例

成人発生膀胱原発横紋筋肉腫の1例

小山 逸¹⁾ 松本 慎二¹⁾ 林 博之²⁾ 角谷 優子¹⁾
 高橋 祥子¹⁾ 秋吉 梨江¹⁾ 西中村恵輔¹⁾ 辻 雅子¹⁾
 大石 朋子¹⁾ 鍋島 一樹^{1,2)}

福岡大学病院病理部・病理診断科¹⁾, 福岡大学医学部病理学講座²⁾

背景：成人発生の膀胱原発横紋筋肉腫 (rhabdomyosarcoma : RMS) は全膀胱腫瘍の0.5%以下とまれである。今回われわれは、尿細胞診にみられた膀胱原発 RMS の一例を報告する。

症例：70歳代、男性。肉眼的血尿のため受診。CTで膀胱外へ突出する腫瘍性病変を認め、診断確定目的に尿細胞診と経尿道的膀胱腫瘍切除術が施行された。尿細胞診では壊死性および炎症性背景に多数の異型細胞を認めた。異型細胞はほぼ孤立散在性に出現し、一部に鑄型状配列もみられた。細胞診断学的に高異型度尿路上皮癌、小細胞癌、悪性リンパ腫などを疑った。再提出された尿検体で作製したセルブロック標本による免疫細胞化学にて異型細胞は desmin, myogenin, synaptophysin に陽性、GATA3 および p63 に陰性であった。生検組織ではN/Cの高い異型細胞の密なシート状増殖を認め、セルブロック標本と同様の免疫形質を示したため膀胱原発 RMS と診断した。

結論：成人発生 RMS はまれで鑑別すべき腫瘍は多い。尿細胞診においてもセルブロック標本を用いた免疫細胞化学を併用することで精度の高い細胞診断を可能とする。

Key words : Urinary bladder, Rhabdomyosarcoma, Case report, Cell block, Immunocytochemistry

I. はじめに

横紋筋肉腫 (rhabdomyosarcoma : RMS) は骨格筋への分化を示す悪性腫瘍である。成人発生はまれで、その多くが小児あるいは若年者であり、成人膀胱発生の RMS は全膀胱腫瘍の0.5%以下とされる。今回われわれは、成人に発

生した膀胱原発 RMS の一例を経験したのでその特徴的な細胞学的および組織学的所見に加えて、診断に有用であったセルブロック標本を用いた免疫細胞化学について報告する。

II. 症 例

患 者：70歳代、男性。

主 訴：肉眼的血尿。

現病歴：前医にて外傷を契機とした神経因性膀胱に対し留置カテーテルで排尿管理していたところ1ヵ月前より肉眼的血尿がみられた。CT検査で膀胱外へ突出する約12cm大の腫瘤性病変および骨盤内リンパ節腫大を認め(cT2N1M0) (Fig. 1), 尿細胞診が施行された。その後、診断確定のため再度尿細胞診および経尿道的膀胱腫瘍切除術(transurethral resection of bladder tumor : TURBT) が施行された。細胞学的および組織学的に膀胱原発 RMS と診断後、術後9日目で放射線治療開始したが全身状態不良のた

A rare case of rhabdomyosarcoma (RMS) of the urinary bladder in an adult

Suguru KOYAMA¹⁾, C. T., J. S. C., Shinji MATSUMOTO¹⁾, C. T., C. M. I. A. C., Hiroyuki HAYASHI²⁾, M. D., Yuko KAKUTANI¹⁾, C. T., I. A. C., Shoko TAKAHASHI¹⁾, C. T., J. S. C., Rie AKIYOSHI¹⁾, C. T., J. S. C., Keisuke NISHINAKAMURA¹⁾, C. T., I. A. C., Masako TSUJI¹⁾, C. T., I. A. C., Tomoko OHISHI¹⁾, C. T., I. A. C., Kazuki NABESHIMA^{1,2)}, M. D.

¹⁾Department of Pathology, Fukuoka University Hospital

²⁾Department of Pathology, Fukuoka University School of Medicine

論文別刷請求先 〒814-0180 福岡市城南区七隈7の45の1 福岡大学病院病理部・病理診断科 小山 逸

令和4年1月6日受付

令和4年5月25日受理

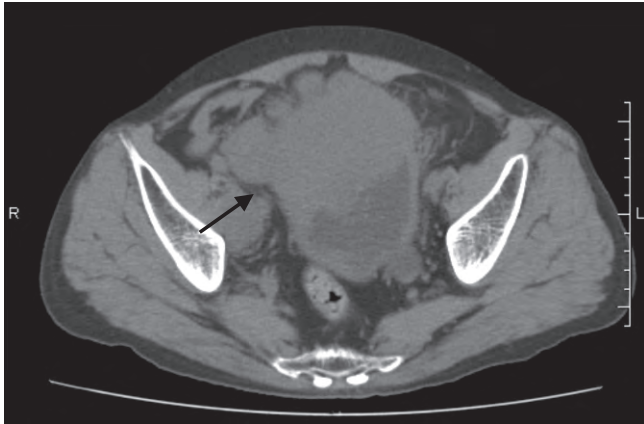


Fig. 1 Abdominal CT image showing a tumorous lesion protruding outside the urinary bladder, measuring about 12 cm in diameter (arrow).

め緩和治療に移行し、TURBT 後 1 ヶ月で永眠した。

III. 細胞学的所見

1. 初回尿細胞診所見

提出された自然尿検体から liquid-based cytology : LBC 法 (SurePath 法) にて Papanicolaou (Pap) 染色および沈査の直接塗抹による Giemsa 染色標本を作製した。壊死性および炎症性の背景に多数の異型細胞が孤立散在性および小型集塊として認められた。一部に細胞が互いに密に接合する配列パターン (鑄型状配列, nuclear molding) もみられた。著しい核の腫大, 高い N/C, 粗顆粒状核クロマチンの増量を認めた (Fig. 2)。これらの細胞形態から高異型度尿路上皮癌, 小細胞癌, 悪性リンパ腫などの小型円形細胞腫瘍を疑った。

2. 再検時尿細胞診所見 (TURBT 施行後)

TURBT 施行後に提出されたカテーテル尿検体では高度の壊死性背景に非常に著しい核異型を伴う腫瘍細胞が孤立散在性に認められた (Fig. 3)。一部には細胞が密に接合する小細胞癌様の異型細胞もみられた (Fig. 4)。また Pap 染色にてライトグリーン好染性の厚い細胞質を有する細胞 (Fig. 5a), 多核細胞や細胞質内にライトグリーンに好染する細胞質内球状封入体を有する細胞も散見された (Fig. 5b)。細胞質内に認められた球状封入体同定のため Pap 染色標本を脱色し, 同一標本にて免疫細胞化学を行うと, 球状封入体の多くが synaptophysin 陽性を示した (Fig. 6)。また一部には desmin に陽性を示す球状封入体も混在して認められた。

3. 免疫細胞化学的所見 (セルブロック標本)

TURBT 施行後に提出されたカテーテル尿検体にて中性

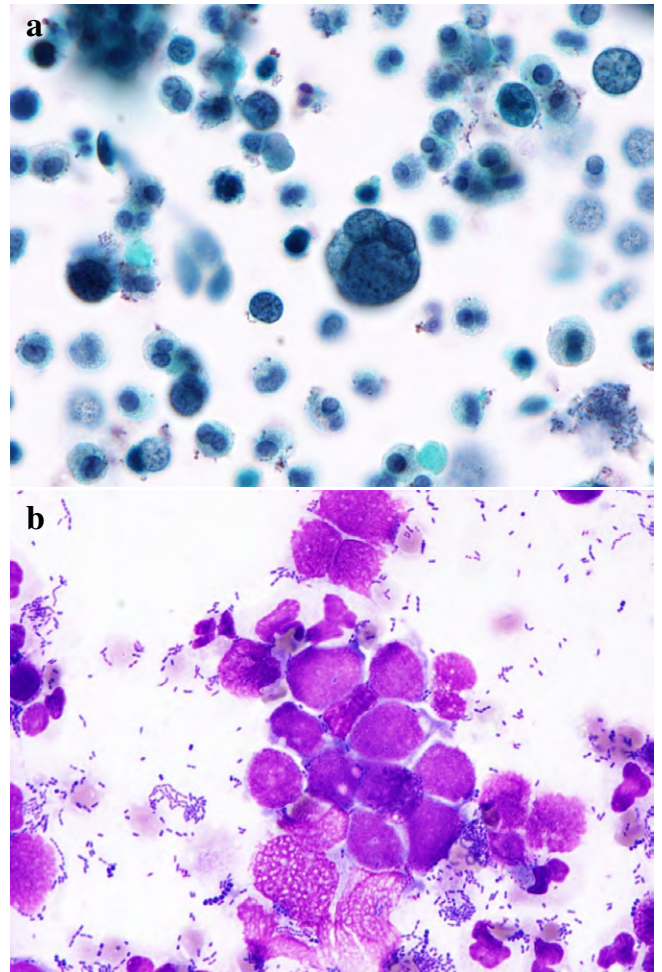


Fig. 2 Urinary cytology.

Atypical cells appearing as single cells or in compact small clusters; the N/C ratio was high, with the nuclei being markedly enlarged and containing coarse and granular chromatin.

a : Pap. staining, $\times 60$.

b : Giemsa staining, $\times 60$.

緩衝ホルマリン重層固定法 (遠心管法) によるセルブロック標本を作製した。異型細胞は筋原性マーカーである desmin, myogenin, 神経内分泌マーカーである synaptophysin, CD56 に陽性を示した。尿路上皮癌を示唆するマーカーとしての cytokeratin (AE1/AE3 および CAM5.2), GATA3 および p63 には陰性であった (Fig. 7)。以上の免疫細胞化学的所見より神経内分泌および筋原性マーカーの発現を有する腫瘍が考えられた。

IV. 組織学的所見

TURBT の組織像では N/C の高い異型細胞が接着に乏しくシート状に増殖していた (Fig. 8)。一部では周囲の腫瘍

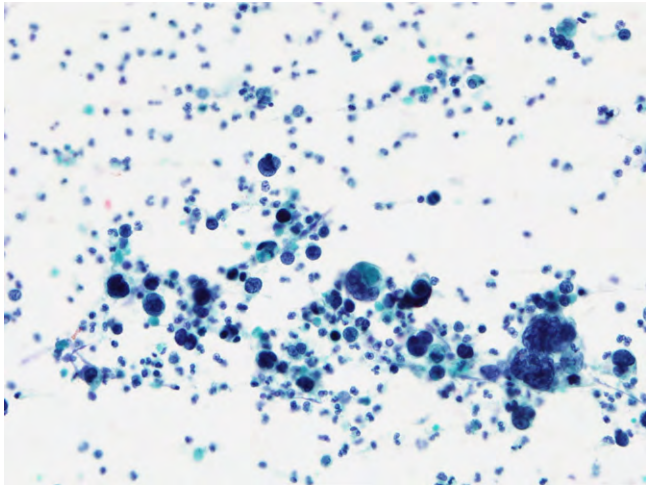


Fig. 3 Numerous atypical cells showing enlarged nuclei, in a necrotic and inflammatory background (Pap. staining, ×20).

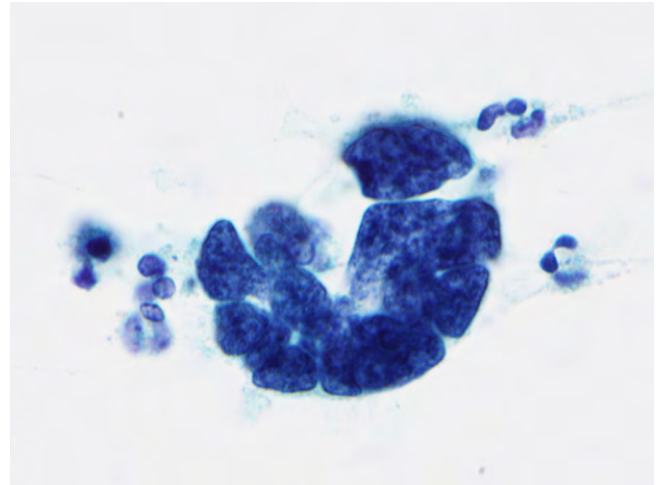


Fig. 4 Atypical cells with nuclear molding (Pap. staining, ×60).

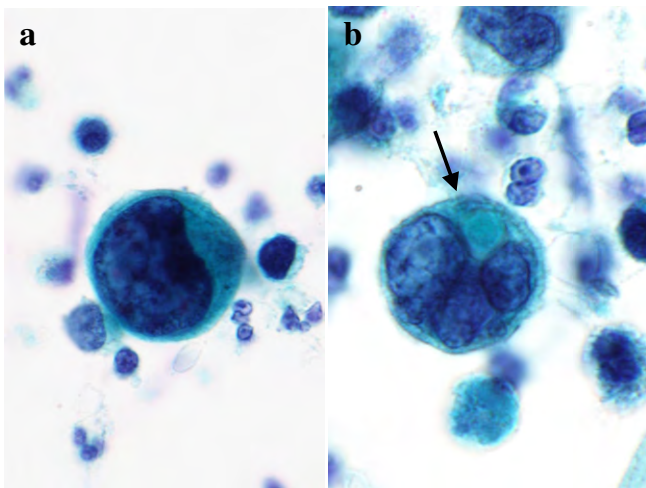


Fig. 5 a : An atypical cell with dense light green cytoplasm (Pap. staining, ×60).
b : A multinucleated cell with light-green intracytoplasmic inclusion globules (arrow) (Pap. staining, ×60).

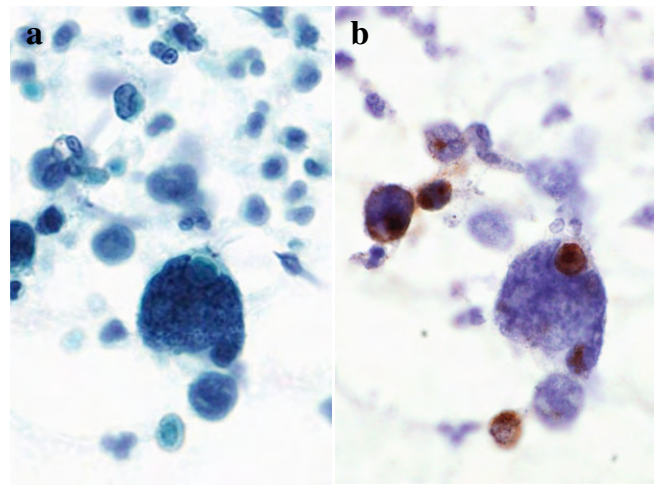


Fig. 6 Intracytoplasmic inclusion globules showing positive staining for synaptophysin.
a : Pap. staining, ×60.
b : Immunocytochemistry performed on a discolored Pap smear preparation shown in (a) showing positive staining for synaptophysin (Synaptophysin, ×60).

細胞の3倍以上の大型・分葉状の濃染核がみられた (Fig. 9)。粘膜表層に残存する尿路上皮細胞に異型はなく尿路上皮内癌も認めなかった。以上の所見より高異型度尿路上皮癌, 小細胞癌, 悪性リンパ腫などが鑑別に挙げられた。免疫組織化学では, セルブロック標本と同様の免疫形質結果が得られ (Table 1), 筋原性マーカーの発現から膀胱原発 RMS と診断した。軟部腫瘍における代表的な病理学的分類である Federation Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) 分類¹⁾において, 本例は分化の程度は低分化, 核分裂像の頻度は 10~19/高倍率視野, 腫瘍壊死は面積の 50% 未満であり組織学的悪性度は Grade 3 であった。

V. 考 察

RMS は骨格筋への分化を示す悪性腫瘍である。成人発生はまれで, その多くが小児あるいは若年者と報告されている^{2,3)}。RMS は胎児型, 胞巣型, 紡錘形細胞/硬化型, 多形型に分類されるが, 胎児型の発生頻度が最も多く, 好発部位は頭頸部に次いで泌尿生殖器と報告されている⁴⁾。本例の組織亜型について, 胎児型では短紡錘形から星芒状腫瘍細胞の粘液腫様間質を背景とした細胞密度の異なる増殖病変 (loose and cellular pattern) がみられるが, 本例では

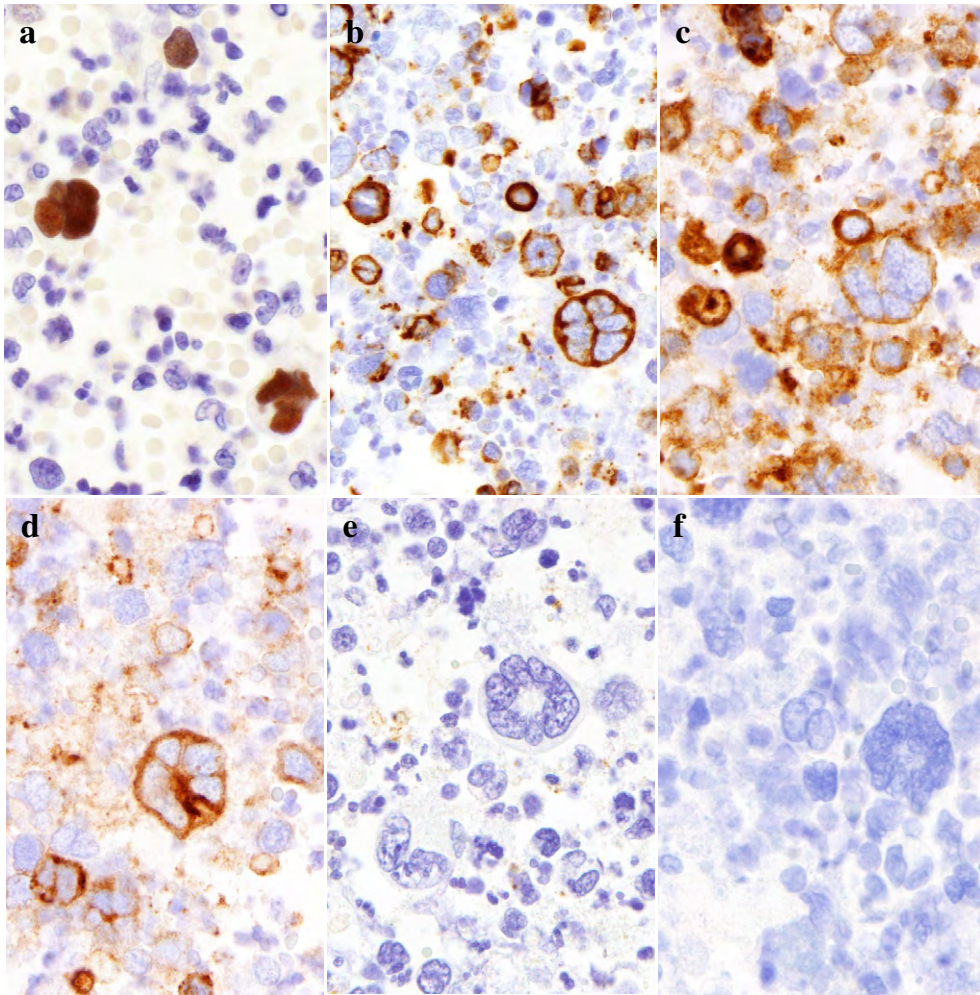


Fig. 7 Immunohistochemical findings of a cell block specimen.

The atypical cells showed positive staining for myogenin (a), desmin (b), synaptophysin (c), and CD56 (d), but negative staining for cytokeratin AE1/AE3 (e) and GATA-3 (f) (a-f, $\times 60$).

このような像は認められなかった。また胞巣型は組織像にて classic cystic pattern (線維血管性隔壁に沿うようなつるし柿状の列状配列と裂状腔) や鍍銀染色による胞巣状構造がみられ、融合遺伝子 (*PAX3-FOXO1A*, *PAX7-FOXO1A*) が高率に検出されるが、本例ではいずれの構築も融合遺伝子も認めなかった。また紡錘形細胞/硬化型でみられるほぼ均一な紡錘形細胞が硝子硬化性間質を伴って束状あるいは渦巻状に増殖する組織像、さらに多形型を示唆するような異型短紡錘形あるいは類円形細胞が大型奇形核を有する巨細胞とともにシート状に増殖する組織像は認められず、最終的に RMS-NOS (not otherwise specified) と診断した。

横紋筋肉腫における細胞所見の特徴として、Anderson らと Niranjani らは、非常に高い N/C を示す小型円形細胞が小集塊を形成あるいは孤立散在性に出現することを挙げており^{2,3)}、これらの所見は合致していたが、本例ではきわめて大型な多核細胞の混在や細胞質内球状封入体など異なる

所見も観察された。この Pap 染色にてライトグリーン好染性、Giemsa 染色にて濃青色を示す細胞質内球状封入体構造が挙げられるが、RMS 以外にも小細胞癌やメルケル細胞癌、尿路上皮癌でも認めることが知られている⁵⁾。この封入体は“ボタン”と称され、好酸性で desmin に陽性を示し、小細胞癌では“paranuclear blue inclusion”と称され、好塩基性で synaptophysin や chromogranin-A に陽性を示す。またメルケル細胞癌では cytokeratin-20 に陽性、尿路上皮癌では laminin に陽性を示すことが報告されている^{5,6)}。本例でみられた細胞質内球状封入体においては desmin 陽性と synaptophysin 陽性が混在していたが、RMS でも神経内分泌マーカーに陽性を示すことが報告されており⁷⁾、この点からも細胞質内球状封入体が認められた場合、その同定には複数のマーカーを用いた免疫細胞化学による鑑別が重要であると考えられる。

膀胱における非尿路上皮性腫瘍はまれで、全膀胱腫瘍に

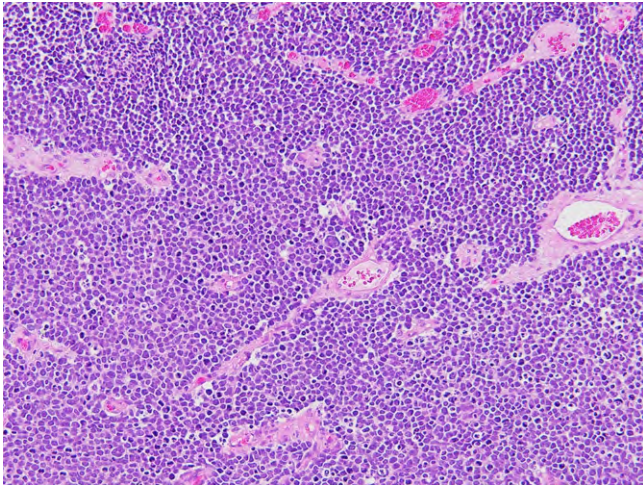


Fig. 8 Histological findings of TURBT. Atypical cells proliferating in sheets, exhibiting a high N/C ratio, hyperchromasia, and nuclear molding (H & E staining, ×10).

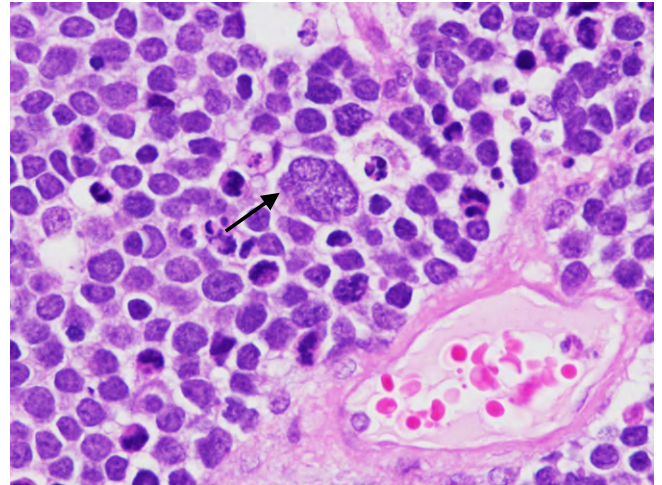


Fig. 9 Large atypical cells that are more than three times larger than the surrounding tumor cells (arrow) (H & E staining, ×40).

Table 1 Results of immunohistochemistry (TURBT)

Positive	Negative
Desmin	AE1/AE3
Myogenin	CAM5.2
Synaptophysin	GATA3
CD56	p63
	MyoD1
	Chromogranin A
	α-SMA
	CD3
	CD20
	CD30
	CD34

占める割合は5%未満である。今回 RMS との鑑別として尿路上皮癌、小細胞癌、悪性リンパ腫を挙げた。尿路上皮癌は尿路悪性腫瘍の約 90% を占め⁸⁾、非浸潤性および浸潤性尿路上皮癌に大別されるが、後者には通常型の他にもさまざまな方向への分化や特異的な形態を示す 11 の特殊型が存在する⁹⁾。高異型度尿路上皮癌では大型で異型の強い細胞が集塊状および孤立散在性に認められ、核の大小不同、核クロマチンの増量、立体的な核型不整、高い N/C を示す。また核の偏在性が強く細胞質から核が突出する像や pair cell の存在も特徴とされている⁸⁾。接着性に乏しく集塊形成を欠く完全な孤立散在性パターンを示す場合、形態のみでの RMS との鑑別は困難と考えるが、細胞質内球状封入体や横紋などの副所見が確認できれば RMS を推測することは可能と考える。また本例では横紋筋細胞への分化が確認されたが、上皮細胞マーカーが完全に陰性であったこ

とより異所性成分を含む肉腫様尿路上皮癌をはじめ脱分化・未分化な癌は否定できた。小細胞癌は、膀胱を含め多くの臓器に発生するが膀胱腫瘍全体での発生率は 1% 未満である。膀胱原発小細胞癌の半数以上で他の組織型（尿路上皮癌、扁平上皮癌、腺癌、肉腫様癌など）あるいは複数の組織型と併存していることが多い⁸⁾。細胞診では出血および壊死性の背景に非常に高い N/C を示し、salt and pepper パターンを呈する細顆粒状核クロマチンが増量した小型円形細胞が孤立散在性あるいは鑄型状配列を伴い出現する。免疫化学では神経内分泌マーカーとしての synaptophysin、CD56、chromogranin-A、INSM1 が陽性を示す。本例では初回時に腫瘍細胞が小集塊を形成し、鑄型状配列、nuclear molding や非常に高い N/C が目立った点より小細胞癌との鑑別が問題となったが、RMS は小細胞癌に比べて多彩な細胞像と大型の分葉状核を有する細胞もみられる点から両者の鑑別は可能と考える。次に悪性リンパ腫との鑑別について、泌尿器領域における節外性悪性リンパ腫の好発部位は精巣が最も多く節外性リンパ腫の 4% と報告されているが、膀胱発生はさらにその頻度は低く 0.16~0.2% と非常にまれである¹⁰⁾。RMS と類似する細胞所見としては非常に高い N/C、接着性に乏しい孤立散在性の出現パターンであるが、悪性リンパ腫では核のくびれなどの核形不整が強く、複数個の明瞭な核小体を認める点が RMS と異なっていると考えられる。本例においては、セルブロック標本にて CD3、CD20、CD30 などのリンパ球表面マーカーが陰性を示した点より除外診断が可能であったが、根本的な治療法の相違からも円形細胞腫瘍の代表として悪性リンパ腫の可能性は常に念頭に置くことが重要である。その他にも小型円形腫瘍 (small round blue cell tumor) として、

Ewing 肉腫ファミリー，神経芽腫，悪性ラブドイド腫瘍 (SMACB1/INI1 欠損) などが鑑別として挙げられる。本例では，CD99 陽性所見より Ewing 肉腫ファミリーも鑑別として挙げられたが横紋筋マーカーの強陽性所見より否定できた。しかし免疫化学によるパネル検査に加えて遺伝子解析が不可欠な症例もある。

泌尿器領域における RMS の早期診断ツールとしての尿細胞診の有用性がいくつか報告されているが^{2,3)}，本例では細胞沈渣量が多かったためセルブロック標本も作製し，尿検体においてもその応用が可能であることが確認できた。セルブロック標本は半永久的に保管でき，免疫細胞化学以外にも fluorescence *in situ* hybridization (FISH) 法や polymerase chain reaction (PCR) 法にも応用可能で，形態診断からさらに一步踏み込んだ精度の高い細胞診断を可能にすると考えられる。

VI. 結 語

成人に発生した膀胱原発横紋筋肉腫の一例を経験した。細胞形態学的にその特徴的な細胞像から横紋筋肉腫を疑い，セルブロック標本を用いた免疫細胞化学を併用することでその診断根拠を得ることができた。

筆者らは，開示すべき利益相反はありません。

本論文の要旨は第 61 回日本臨床細胞学会総会春期大会 (2020 年，Web 開催) にて発表した。

謝辞 稿を終えるにあたり，臨床情報や画像情報を提供していただいた福岡大学病院 腎泌尿器外科 羽賀宣博先生，松岡和福先生に深謝致します。

Abstract

Background : Rhabdomyosarcoma (RMS) of the urinary bladder is rare in adults, accounting for less than 0.5% of all bladder tumors.

Case : A 70-year-old man presented to us with the chief complaint of gross hematuria, and abdominal computed tomography (CT) revealed a neoplastic lesion protruding outside the bladder. Urinary cytology and transurethral resection of the bladder tumor (TURBT) confirmed the diagnosis. Urinary cytology showed numerous atypical cells in a necrotic and inflammatory background. The atypical cells appeared as single cells or in small compact clusters : the N/C ratio was high, with the nuclei being markedly enlarged and containing coarse and granular chromatin. Cytological diagnosis suggested the possibility of high-grade urothelial carcinoma, small cell carcinoma, or malignant lymphoma. Immunocytochemical staining of a cell block specimen showed positive staining of the atypical cells for myogenic markers including

desmin and myogenin, and for neuroendocrine markers, including synaptophysin and CD56. The tumor cells showed negative staining for known markers of urothelial carcinoma, including cytokeratin, GATA3, and p63. Histological examination of the TURBT specimen showed sheet-like proliferation of atypical cells with hyperchromasia and nuclear molding. Immunohistochemical staining showed results similar to those of staining of the cell block specimen, and we confirmed the diagnosis of primary RMS of the bladder.

Conclusion : Urinary cytology combined with immunohistochemical staining of a cell-block specimen can provide a highly accurate cytological diagnosis of adult-onset RMS.

文 献

- 1) Guillou, L., Coindre, J. M., Bonichon, F., et al. Comparative study of the National Cancer Institute and French Federation of Cancer Centers Sarcoma Group grading systems in a population of 410 adult patients with soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 1997 ; 15 : 350-362.
- 2) Anderson, L., Henwood, A., Graf, N., et al. Diagnosis of pediatric genitourinary embryonal rhabdomyosarcoma by urine cytology. *Acta Cytologica* 2007 ; 51 : 437-439.
- 3) Niranjani, R., Norton, S., Debasis, G., et al. Rhabdomyosarcoma of urinary bladder in a young man suspected and confirmed on urine cytology. *Cytopathology* 2020 ; 31 : 468-470.
- 4) Diliiani, L., Valerie, A. W., Ian, A. C., et al. Rhabdomyosarcoma. Rudzinski, E. R., Kohasi, K., Bode-Lensiewski, B. et al. WHO Classification of Tumours Soft Tissue and Bone Tumours. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, 2020. 201-213.
- 5) 成富真理, 畠 榮, 高須賀博久・ほか. 胸水細胞診標本で好酸性細胞質封入体 (eosinophilic cytoplasmic inclusions) を認めた右尿管原発尿路上皮癌の 1 例. *日臨細胞会誌* 2019 ; 58 : 172-177.
- 6) Wittchow, R., Laszewski, M., Walker, W., et al. Paranuclear blue inclusions in metastatic undifferentiated small cell carcinoma in the bone marrow. *Modern Pathology* 1992 ; 5 : 555-558.
- 7) Armita, B., Allen, M. G., Geoffrey, S. B., et al. Aberrant expression of epithelial and neuroendocrine markers in alveolar rhabdomyosarcoma : a potentially serious diagnostic pitfall. *Modern Pathology* 2008 ; 21 : 795-806.
- 8) 金城 満, 佐藤正和, 泌尿器. 青笹克之, 金城 満, 亀井敏明・ほか, 編. 細胞診鑑別アトラス. 医歯薬出版, 東京, 2021. 174-186.
- 9) 都築豊徳, 南口早智子, 宮居弘輔. 病理学的事項. 日本泌尿器科学会, 日本病理学会・ほか, 編. 腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約第 2 版. 医学図書出版, 東京, 2021. 73-85.
- 10) 武内照生, 原田みりい, 赤坂聡一郎・ほか. 膀胱原発悪性リンパ腫の一例. *西日泌* 2019 ; 81 : 377-381.

症 例

リンパ腫様型/形質細胞腫型尿路上皮癌との鑑別に苦慮した
腎門部発生悪性リンパ腫の1例

神田 真規 中嶋 愛海 羽原 幸輝 佐々木健司
米原 修治

JA 広島厚生連尾道総合病院病理研究検査科

背景：今回われわれは術前尿細胞診にてリンパ腫様型/形質細胞腫型尿路上皮癌 (PUC) と誤診した腎門部発生のびまん性大細胞型悪性リンパ腫 (DLBCL) を経験したので、細胞所見を中心に報告する。

症例：60 歳代, 男性。腎門部腫瘍の精査・治療目的で当院泌尿器科を紹介受診された。術前自然尿細胞診では、変性した細胞や炎症細胞と混在して小型異型細胞を散在性に認めた。細胞質は薄く、核は中心性からやや偏在性を示し、クロマチンは濃縮状から微細顆粒状に増量していた。核にくびれをもつ細胞もみられた。また形質細胞様異型細胞も散見されたため、PUC と診断した。摘出腎の病理組織像では、尿路上皮下に類円形核をもつ腫瘍細胞がびまん性に増殖していた。腫瘍細胞の N/C 比は高く、単核で類円形、核型不整や一部にくびれをもつ細胞を認めた。単個で目立つ核小体を持ち、腫瘍細胞間にはリンパ球、形質細胞が混在していた。以上の組織所見と免疫染色結果より DLBCL と診断した。

結論：腎盂原発のリンパ腫は非常にまれな腫瘍で、細胞診での鑑別には苦慮するが、異型細胞の集塊状出現や核のくびれの有無、異型細胞径の多形性に着目することにより推定は可能であると考えた。

Key words : Malignant lymphoma, Urinary cytology, Invasive urothelial carcinoma, Lymphoma-like/plasmacytoid variant, Case report

I. はじめに

腎盂・尿管から発生する悪性腫瘍のほとんどが尿路上皮癌であるが¹⁾、まれに他の癌腫や悪性リンパ腫などが発生することがある。悪性リンパ腫に限っては尿路にみられる

そのほとんどが二次性であり、腎原発のものはきわめてまれである。今回われわれは尿細胞診でリンパ腫様型/形質細胞様型尿路上皮癌 (invasive urothelial carcinoma, lymphoma-like/plasmacytoid variant : PUC) と診断した腎門部発生の悪性リンパ腫を経験し、細胞診断と組織診断の乖離の原因と鑑別点について検討したので細胞所見を中心に報告する。

II. 症 例

患 者：60 歳代, 男性。

主 訴：体重減少。

既往歴：糖尿病, 自己免疫性睪炎, 虫垂炎術後。

現病歴：体重減少を主訴とし他院を受診され、精査・治療目的のため当院泌尿器科に紹介となった。当院泌尿器科では CT 検査、左腎盂尿ならびに自然尿細胞診検査後、後

A case of primary renal lymphoma that was difficult to differentiate from invasive urothelial carcinoma, lymphoma-like/plasmacytoid variant

Masanori KODA, C. T., I. A. C., Manami NAKASHIMA, C. T., J. S. C., Kouki HABARA, C. T., J. S. C., Kenji SASAKI, C. T., I. A. C., Shuji YONEHARA, M. D.

Department of Pathology, JA Onomichi General Hospital

論文別刷請求先 〒722-8508 広島県尾道市平原 1 の 10 の 23 JA 広島厚生連尾道総合病院病理研究検査科 神田真規

令和 4 年 1 月 11 日受付

令和 4 年 5 月 5 日受理

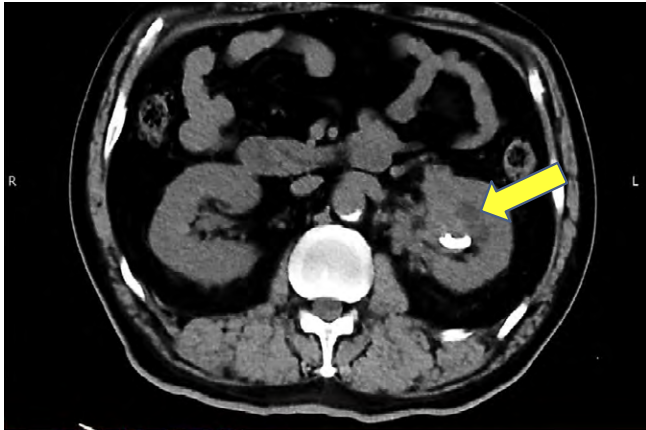


Fig. 1 Findings of computed tomography (CT)
Plain abdominal CT image showing a low-density mass in the renal hilum (arrow).

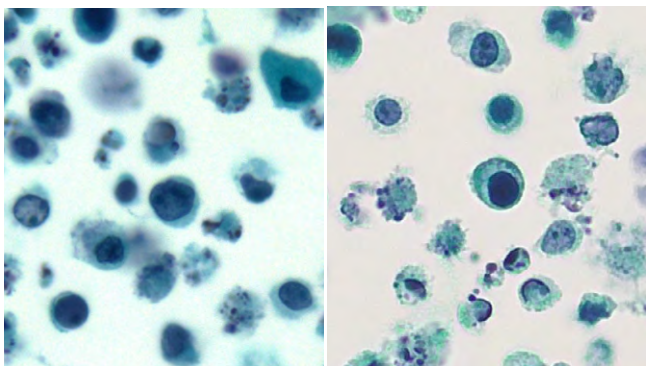


Fig. 3 (Papanicolaou staining, $\times 63$)
Atypical cells having round large nuclei with prominent nucleoli and a high N/C ratio. A few plasmacytoid cells are also seen.

腹膜鏡下左腎摘出術が行われた。

III. 術前画像所見

腹部 CT 画像より、左水腎症と左腎門部に多結節集簇様の軟部陰影を認めた (Fig. 1)。

IV. 細胞学的所見

左腎盂尿の液状化細胞診 (TACAS: MBL 社) 標本では、多数の変性した細胞とリンパ球、好中球を背景に尿路上皮細胞集塊と小型類円形異型細胞を認めた。尿路上皮細胞は細胞異型に乏しく良性と判断した (Fig. 2)。小型異型細胞は孤立散在性に出現し、細胞質は薄く N/C 比は 70~90% であった。類円形核は中心性からやや偏在性で、核型不整がみられた。クロマチンは細顆粒状に増量もしくは濃縮状

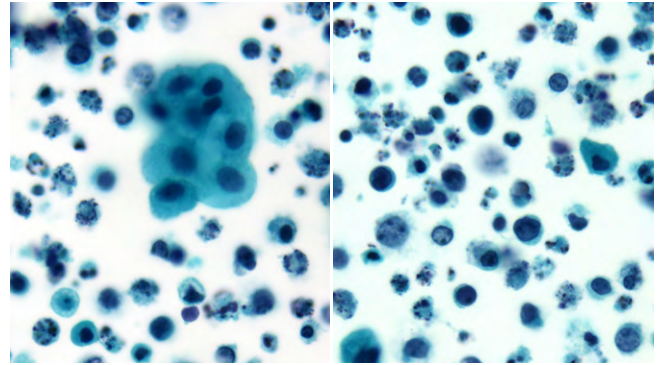


Fig. 2 (Papanicolaou staining, $\times 40$)
Renal pelvis urinary cytology (LBC). A few small atypical cells can be seen dispersed in a necrotic and inflammatory background.

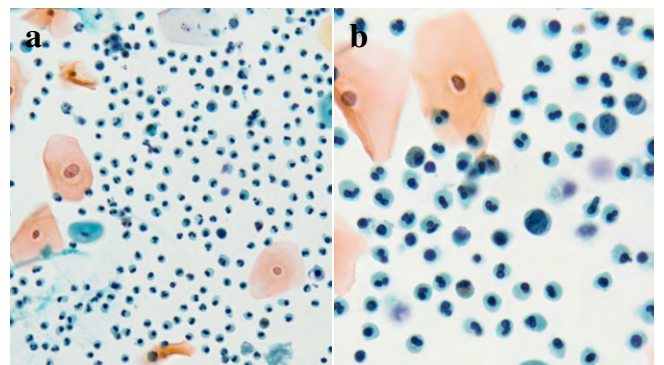


Fig. 4 (a: Papanicolaou staining, $\times 20$; b: Papanicolaou staining, $\times 40$)
Urinary cytology (LBC). A few small atypical cells can be seen dispersed, with inflammatory cells and squamous cells in the background.

であり、小型核小体を認める細胞もみられた。核偏在性の形質細胞様細胞も認めた (Fig. 3)。これらの所見から悪性と診断することはできたが、異型細胞の多くは変性しており組織型の推定は困難であった。

自然尿の LBC 標本では、多数の好中球、リンパ球を背景に小型異型細胞を散在性に認めた (Fig. 4)。小型異型細胞は好中球の 1.5~2 倍程度の大きさで、細胞質は薄く N/C 比は 70~90% と高かった。核は類円形で、核型不整と一部の細胞に核のくびれを認め、クロマチンは細顆粒状に増量し、核小体を認める細胞もみられた (Fig. 5)。異型細胞の大小不同はみられず、ほぼ同じ大きさの異型細胞が単一に増生していることから、通常型の高度異型尿路上皮癌 (high grade urothelial carcinoma: HGUC) は考えにくく、核偏在する形質細胞様異型細胞を少数認めたことから、尿路上皮癌の亜型である PUC と診断した。

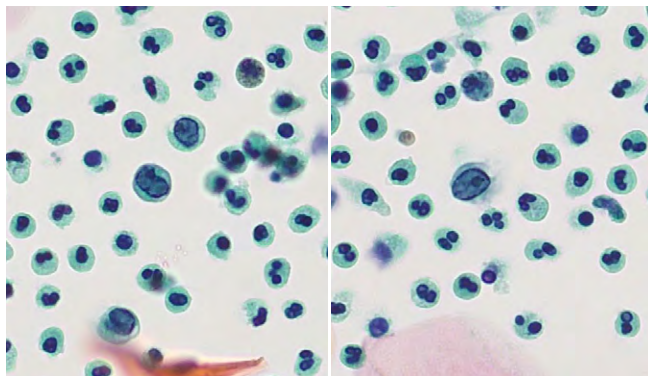


Fig. 5 (Papanicolaou staining, $\times 63$)
Atypical cells with irregular nuclei with a few prominent nucleoli and a high N/C ratio.

V. 摘出臓器肉眼所見

肉眼的に腫瘍は白色で腎盂から腎実質にかけて 3~25 mm の多発結節としてみられた (Fig. 6).

VI. 病理組織所見

主として腎盂尿路上皮下に小型腫瘍細胞がびまん性に増殖しており、一部の標本では腎盂に腫瘍が露出していた (Fig. 7a). 腫瘍細胞の N/C 比は高く、核は類円形でくびれをもつ細胞もみられた。クロマチンは増量し単個で目立つ核小体を認めた。また腫瘍細胞間にはリンパ球、形質細胞が混在していた (Fig. 7b). 以上の所見から浸潤性尿路上皮癌の亜型である PUC を考え、免疫染色での確認を行った。その結果、腫瘍細胞は Cytokeratin 34 β E12, Cytokeratin 7, Cytokeratin 2, Uroplakin 2, E-cadherin, p63, GATA3, CD138 に陰性を示した。さらに CD20 陽性, CD79a 陽性, CD3 陰性, Ki-67 labeling index : 80% であり、病理組織所見と合わせてびまん性大細胞型悪性リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma : DLBCL) と診断した。

VII. 考 察

今回われわれは術前自然尿細胞診で PUC と診断したが、摘出手術材料の組織診断では、組織学的に DLBCL と診断した症例を経験した。

全身性に進行した悪性リンパ腫が二次性に尿路系に浸潤することはまれではないが、腎原発の悪性リンパ腫は非常にまれである。腎原発悪性リンパ腫についてこれまでの報告をまとめると、臨床所見について Hagihara ら²⁾は、リン

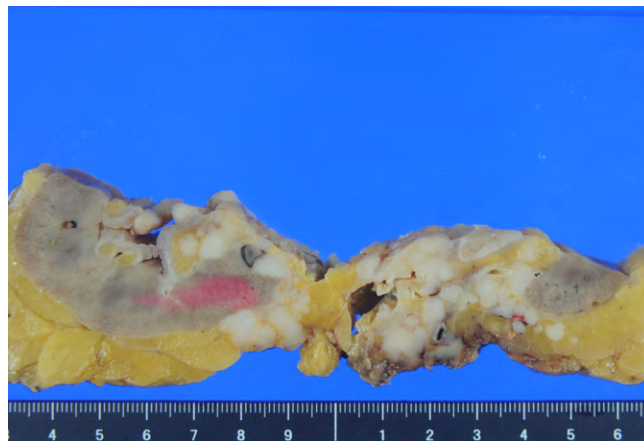


Fig. 6 Gross findings. The tumor was a white solid multinodular mass measuring 55 \times 50 \times 45 mm in size.

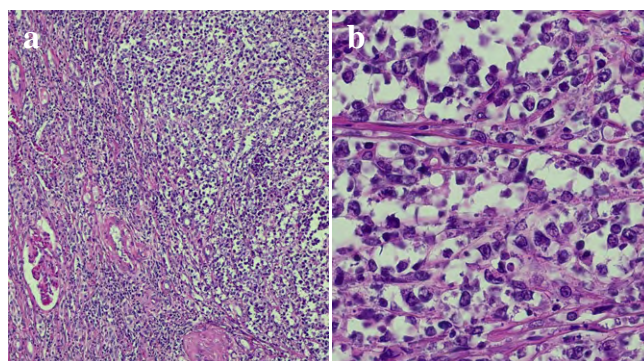


Fig. 7 (a : H. E. staining, $\times 4$, b : H. E. staining, $\times 20$)
Histological findings of the tumor specimen
Proliferation and infiltration of atypical lymphocytes are seen in the renal parenchyma.
Diffuse proliferation of neoplastic lymphoid cells. The tumor cells show severe nuclear atypia, with irregular nuclei and prominent nucleoli.

パ節外リンパ腫の 0.7%、およびすべての悪性リンパ腫の 0.1% を占めるのみと報告している。また、37 例中 32 例は 50 歳以上に発生し、男女比は 24 : 13 であり、両側発生は 8% であった。サブタイプとして DLBCL が一番多く、次いで MALT リンパ腫であった。Chen ら³⁾の報告では腎原発の悪性リンパ腫では平均年齢は 63.7 (± 17.7) 歳。男女比は男性 62.9%、女性 37.1% と男性優位であった。左腎発生は 48.3%、右腎発生は 39.1%、両側発生は 7.9% であった。腎原発の悪性リンパ腫のサブタイプとして非ホジキンリンパ腫が 93.2%、その中でも最も多いのが DLBCL で 56.3% であった。本例も 60 歳代、男性、左腎原発の DLBCL であり、臨床的に腎原発悪性リンパ腫の既報告例と一致した。

細胞診標本の細胞像からは PUC とした症例だったが、誤診した原因と鑑別点となる細胞所見を見いだすため腎盂

Table 1 Characteristic cytological findings of malignant lymphoma, PUC, and HGUC

	Malignant lymphoma	PUC	HGUC
Background	necrotizing or inflammatory	necrotizing or inflammatory	necrotizing
Clustar	rare small cluster (<10 cells)	small cluster (<20 cells)	isolate
Cell size	10~16 μm	20~40 μm	<20 μm
Cell diameter	monomorphism	polymorphism	polymorphism
Nuclei	central to uneven distribution	central to uneven distribution	central to uneven distribution
Nuclear shape	irregular	irregular	irregular
Nuclear constriction	+	-	-
Nucleoli	oval, a few	distinct	rare

Invasive urothelial carcinoma, lymphoma-like/plasmacytoid variant (PUC)

High grade urothelial carcinoma (HGUC)

尿, 自然尿を再鏡検した. 腎盂尿標本, 自然尿標本ともに共通した細胞所見は, ①小型の異型細胞を散在性に認め, 細胞集塊はみられなかった. ②細胞径は好中球の1.5~2倍程度で, 細胞質は薄く N/C 比は70~90%であった. ③核は類円形で中心性から偏在性であり核型不整や一部で核のくびれを認めた. ④クロマチンは細顆粒状に増量, もしくは濃縮状であり, 核小体を認める細胞もみられた.

以上の自験例の細胞所見を含む悪性リンパ腫の細胞所見と, 鑑別診断にあがる HGUC と PUC の既報告例の細胞所見を表に示した (Table 1)⁴⁻¹⁰. これらの細胞所見の中で着目したのは核のくびれと細胞の大小不同であった. 核型不整は本例, HGUC, PUC で共通した所見だったが, 核のくびれを認めたのは本例と悪性リンパ腫の報告例であった. また HGUC と PUC では異型細胞の細胞径が多様なものが多く, 悪性リンパ腫では変性は加わるが, 異型細胞の細胞径は均一であった. 出現する異型細胞の均一さを確認するために, 本例 (自然尿液化細胞診標本) の異型細胞を100個カウントし, 異型細胞の長径と N/C 比の平均値を算出した. 細胞長径は本例で平均 8.6 μm (min : 6.9 μm . max : 10.3 μm), 比較対象とした小型異型細胞を主体とする尿路上皮癌 (HGUC) では平均 12.3 μm (min : 8.6 μm . max : 17.1 μm) と, 尿路上皮癌では長径で2倍程度の差があり, 細胞も比較的大型のものが多かった. 以上の二点の細胞所見が悪性リンパ腫と PUC, HGUC を鑑別するポイントだと考える.

今までに報告されている PUC や尿に異型細胞が出現した悪性リンパ腫の論文のなかで, 有安らの報告では悪性リンパ腫との鑑別に苦慮した PUC 症例が報告されている. 有安らは細胞像の特徴に, ①非常に N/C 比が高い異型細胞が主体である. ②異型細胞は著名な核小体を有する. ③偏在核の異型細胞も混在する. ④異型細胞は散在出現が主体であることがある. さらに細胞形態での鑑別点として N/C 比および散在性出現を挙げている. 画像解析ソフトによる

N/C 比は DLBCL 69.8%, PUC 54.3%とし, 散在性出現に関しては DLBCL では集塊の細胞数は10個以下であるのに対し, PUC では構成細胞数20個を超えるものもみられたとの報告であった⁶. われわれの経験した症例では異型細胞集塊は認めなかった. N/C 比については本例の異型細胞100個を目視で計測したところ, 76.4%であり, 比較対象として当院の尿路上皮癌では53.8%と低いことから, 細胞集塊出現の有無と N/C 比についても鑑別のポイントとなると考える. また再鏡検時に細胞診標本で免疫染色を行ったが, GATA3 陰性, Uroplakin 2 陰性, LCA 陽性であり, 免疫染色結果からも本例が悪性リンパ腫であることが裏付けられた.

悪性リンパ腫において尿路系症状をみるのは通常末期であり, 尿細胞診での診断意義は高くないが, 尿路原発悪性リンパ腫の場合, 全身症状を欠く場合が多く, 尿細胞診での診断意義は大きいと考える⁴.

VIII. 結 語

本例は術前自然尿細胞診で PUC を推定したが, 摘出臓器組織診断にて腎原発 DLBCL と診断した症例を経験したので報告した. 尿細胞診において PUC と DLBCL の細胞は非常に似ているが, 鑑別点は異型細胞の核のくびれをもつ細胞の出現と細胞の大小不同, 細胞集塊の出現の有無と考える. また, N/C 比が70%を超える異型細胞が多数出現した場合も悪性リンパ腫を鑑別に挙げる必要があると考える. しかし免疫染色による確認は必須であり, 臨床所見の腫瘍の局在と全身のリンパ節腫大などの臨床所見も鑑別の一助になると考えた.

著者らは開示すべき利益相反状態はありません.

Abstract

Background : We report a case of diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) arising in the renal pelvis, that was misdiagnosed by preoperative urinary cytology as invasive urothelial carcinoma, lymphoma-like/plasmacytoid variant (PUC).

Case : The patient was a man in his 60 s who was suspected as having a left renal tumor and referred to the urology department of our hospital. Urinary cytology showed scattered small tumor cells with round nuclei in an inflammatory background. The tumor cells showed a high N/C ratio and the nuclei contained fine granular chromatin. A few atypical cells were also seen, with irregular nuclei and prominent nucleoli. Based on these cytological findings, we diagnosed the tumor as PUC.

Histopathological examination of the excised kidney specimen revealed a diffuse proliferation of tumor cells with round nuclei in the subepithelium of the renal pelvis. The tumor cells were round and mononuclear, had a high N/C ratio and irregular nuclei containing prominent nucleoli, and lymphocytes and plasma cells were admixed with the tumor cells. Based on the above histological findings and results of immunostaining, we diagnosed the tumor as a DLBCL.

Conclusion : Primary renal lymphoma is a very rare tumor, and it is difficult to distinguish DLBCL from PUC by urinary cytology alone. However, this tumor should be borne in mind in cases showing atypical cells in clusters, with irregular and constricted nuclei, and polymorphic cell diameters.

- 路悪性腫瘍の臨床的検討. 泌尿器科紀要 1987 ; 33 : 2001-2009.
- 2) Hagihara, M., Hua, J., Iwaki, Y., et al. Primary renal lymphoma : A case report and literature review. Intern Med 2015 ; 54 : 2655-2659.
 - 3) Chen, J., Peng, J., Zheng, Y., et al. Primary renal lymphoma : a population-based study in the united states, 1980-2013. Nature 2019 ; 9 : 15125.
 - 4) 浜崎周次, 小倉泰子, 森下由美子・ほか. 腎盂尿管移行部に発生した悪性リンパ腫の 1 例. 日臨細胞会誌 1997 ; 36 : 211-221.
 - 5) 大谷 博. 尿細胞診 : The Paris System と標本の見方を中心に. 岡山臨細胞会誌 2017 ; 36 : 7-14.
 - 6) 有安早苗, 佐藤正和, 木谷 匠・ほか. 悪性リンパ腫との鑑別に苦慮したりリンパ腫様型/形質細胞腫様浸潤性尿路上皮癌の 1 例. 日臨細胞会岡山会誌 2012 ; 31 : 24-28.
 - 7) 水野義巳, 小枝吉紀, 原 一夫. 尿細胞診免疫染色が診断に有用であった膀胱悪性リンパ腫の 1 例. 日臨細胞会誌 1994 ; 33 : 522-525.
 - 8) 小堺智文, 西澤和世, 石田章子・ほか. 腹膜播種を認めた類形質細胞型尿路上皮癌の 1 例. 日臨細胞会誌 2013 ; 52 : 17-22.
 - 9) 西阪誠泰, 佐々木政臣, 若狭研一. 前立腺および陰茎根部に発生した悪性リンパ腫の 1 例. 日臨細胞会誌 1993 ; 32 : 552-556.
 - 10) Wang, Z., Lu, T., Du, L., et al. Plasmacytoid urothelial carcinoma of the urinary bladder : a clinical pathological study and literature review. Int J Clin Exp Pathol 2012 ; 5 : 601-608.

文 献

- 1) 大枝忠史, 早田俊司, 武田克治・ほか. 最近 10 年間の上部尿

症 例

甲状腺内への浸潤を認めた脱分化型脂肪肉腫の 1 例

飯野 知美¹⁾ 佐々木栄司^{1,2)} 小島 朋子¹⁾ 坂上 聡志²⁾
 福成 信博²⁾ 根本 哲生³⁾ 亀山 香織^{2,3)}

昭和大学横浜市北部病院臨床病理検査室¹⁾, 同 甲状腺センター²⁾, 同 臨床病理診断科³⁾

背景：今回、われわれは頸部発生し甲状腺への直接浸潤を認めた脱分化型脂肪肉腫の 1 例を経験したので報告する。

症例：60 歳代、男性。嗄声を主訴とし近医を受診し、甲状腺腫瘍が疑われ当院への紹介受診となった。画像検査で甲状腺左葉下極背面に甲状腺癌を疑う結節を認め、気管や食道壁への浸潤が疑われた。穿刺吸引細胞診では、紡錘形細胞からなる結合性の強い束状集塊と裸核様の細胞の出現がみられた。核形は紡錘形に加え大型類円形核など多彩性を認めた。核クロマチンは繊細で核小体は目立たず、非上皮性悪性腫瘍が考えられた。その後、甲状腺左葉切除および周囲組織の合併切除、頸部リンパ節郭清が施行された。組織学的には、核腫大した桿状核を有する紡錘形細胞が渦巻き状や束状に錯綜して増生しており、核異型は顕著で核分裂像も観察された。周囲の脂肪細胞にも異型がみられ、免疫染色で MDM2 と CDK4 が陽性であったことから、甲状腺外の軟部組織に発生した脱分化型脂肪肉腫と診断した。

結論：甲状腺とその周囲組織に紡錘形細胞からなる腫瘍を認め、非上皮性腫瘍の可能性が示唆される際には、脂肪肉腫も鑑別の一つとして考える必要がある。

Key words : Dedifferentiated liposarcoma, Thyroid gland, Fine needle aspiration, Case report

I. はじめに

脂肪肉腫は悪性軟部腫瘍の約 35% を占め、中年以降の男性に多く発生する腫瘍である。好発部位として四肢（特に大腿部）、躯幹、後腹膜が挙げられる。頭頸部に発生する悪性腫瘍のうち軟部腫瘍はわずか 2% 程度とされており、脂肪肉腫はその中の 7.3% ときわめてまれである¹⁾。今回、われわれは頸部の皮下に発生し甲状腺への直接浸潤を認めた脱分化型脂肪肉腫の 1 例を経験したので報告する。

II. 症 例

患者：60 歳代、男性。

既往歴：膀胱癌、慢性腎炎、前立腺肥大症、高血圧。

現病歴・臨床経過：約 1 ヶ月前より嗄声を自覚し、近医を受診した。左声帯不全麻痺を認め、処方薬を内服するも改善がみられず、画像上甲状腺腫瘍が疑われたため精査目

A case of dedifferentiated liposarcoma with infiltration into the thyroid gland

Tomomi IINO¹⁾, C. T., J. S. C., Eiji SASAKI^{1,2)}, C. T., I. A. C., Tomoko KOJIMA¹⁾, C. T., I. A. C., Satoshi SAKAUE²⁾, M. D., Nobuhiro HUKUNARI²⁾, M. D., Tetsuo NEMOTO³⁾, M. D., Kaori KAMEYAMA^{2,3)}, M. D.

¹⁾Department of Clinical Pathology Laboratory, ²⁾Department of Thyroid Center, ³⁾Department of Diagnostic Pathology, Showa University Northern Yokohama Hospital

論文別刷請求先 〒 224-8503 横浜市都筑区茅ヶ崎中央 35 の 1 昭和大学横浜市北部病院臨床病理検査室 飯野知美

令和 4 年 2 月 2 日受付

令和 4 年 4 月 25 日受理

的にて当院への紹介受診となった。触診にて左頸部に可動性のある腫瘍を認めた。血液生化学的所見に異常はみられず、甲状腺機能・内分泌検査では、i-PTH：80 pg/ml（正常：10~65 pg/ml）とやや高値であったが、他の甲状腺機能に異常は認められなかった（Table 1）。

1. 超音波検査所見 (Fig. 1a)

甲状腺左葉下極背面に 28×19×23 mm の形状不整・境

Table 1 Thyroid function/other endocrine tests

TSH	0.647 μ IU/ml (0.500-5.000 μ IU/ml)
FT3	3.1 pg/ml (2.2-4.1 pg/ml)
FT4	1.50 ng/dl (0.90-1.70 ng/dl)
Thyroglobulin	6.88 ng/ml (<33.7 ng/ml)
PTH-INTACT	80 pg/ml (10-65 pg/ml)
TgAb	<10.0 IU/ml (less than 28.0 IU/ml)
TPOAb	<9.0 IU/ml (less than 16.0 IU/ml)
Calcitonin	1.18 pg/ml (less than 5.15 pg/ml)
CEA	1.3 ng/ml (0.0-5.0 ng/ml)

TSH : Thyroid-stimulating hormone, FT3 : Free triiodothyronine, FT4 : Free thyroxine, TgAb : Anti-thyroglobulin antibody, TPOAb : Anti-TPO antibody, CEA : Carcinoembryonic antigen

界は明瞭粗雑・内部エコーは低く不均質な充実性腫瘍を認めた。腫瘍内部には拍動性の血流がみられた。また、腫瘍は鎖骨下に入り込み、気管との境界が不明瞭で浸潤の可能性も考えられた。超音波画像からは甲状腺原発の腫瘍、もしくは腺外腫瘍の甲状腺への浸潤かの鑑別は困難であった。

2. CT 検査所見

甲状腺左葉背側に甲状腺実質より強い造影効果を示す結節を認め、甲状腺癌が考えられた。食道左側には造影効果の連続性もみられ、癌の浸潤が疑われた。また、声帯に左右差を認め、左側が弛緩していることより、左反回神経麻痺が考えられた。

3. MRI 検査所見 (Fig. 1b)

左甲状腺腫瘍は拡散強調画像にて異常高信号を呈し、気管左側壁や食道壁と幅広く接していた。食道壁に連続して造影効果増強がみられ、気管および食道左側~左後壁側への浸潤が考えられた。尾側は縦隔に入り込むような部位まで病変が連続していた。

穿刺吸引細胞診が施行され、悪性の非上皮性紡錘形細胞腫瘍が疑われた。また、針生検では low-grade myofibroblastic sarcoma や solitary fibrous tumor が鑑別として考えられ

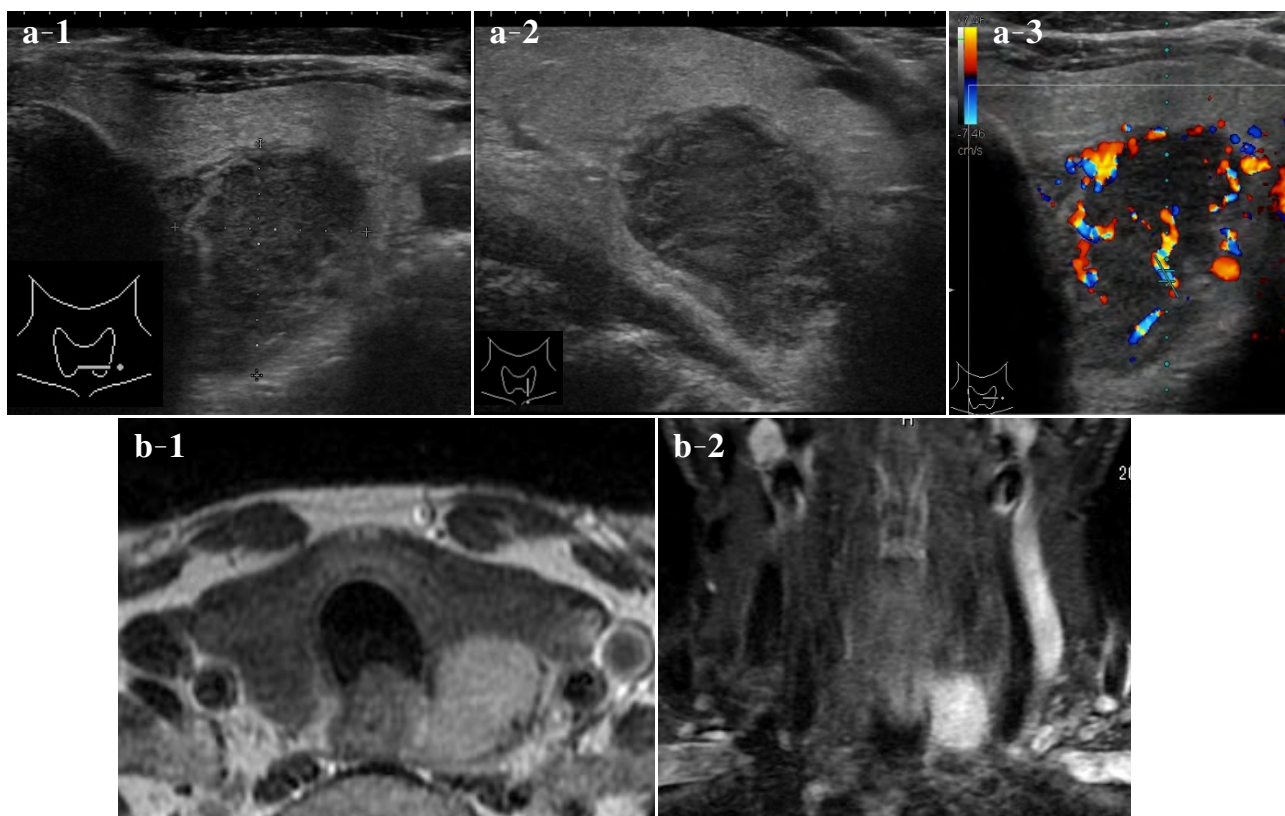


Fig. 1 a-1, 2) Ultrasonographic image showing an irregularly shaped solid tumor measuring 28 mm in diameter, on the posterior surface of the lower pole of the left lobe of the thyroid gland. a-3) Pulsating blood flow was observed inside the tumor (right). b-1, 2) MRI revealed the tumor as an abnormal hyperintensity on the back of the left lobe of the thyroid gland. Continuity between the trachea and esophageal wall was observed, which led to the suspicion of tumor invasion.

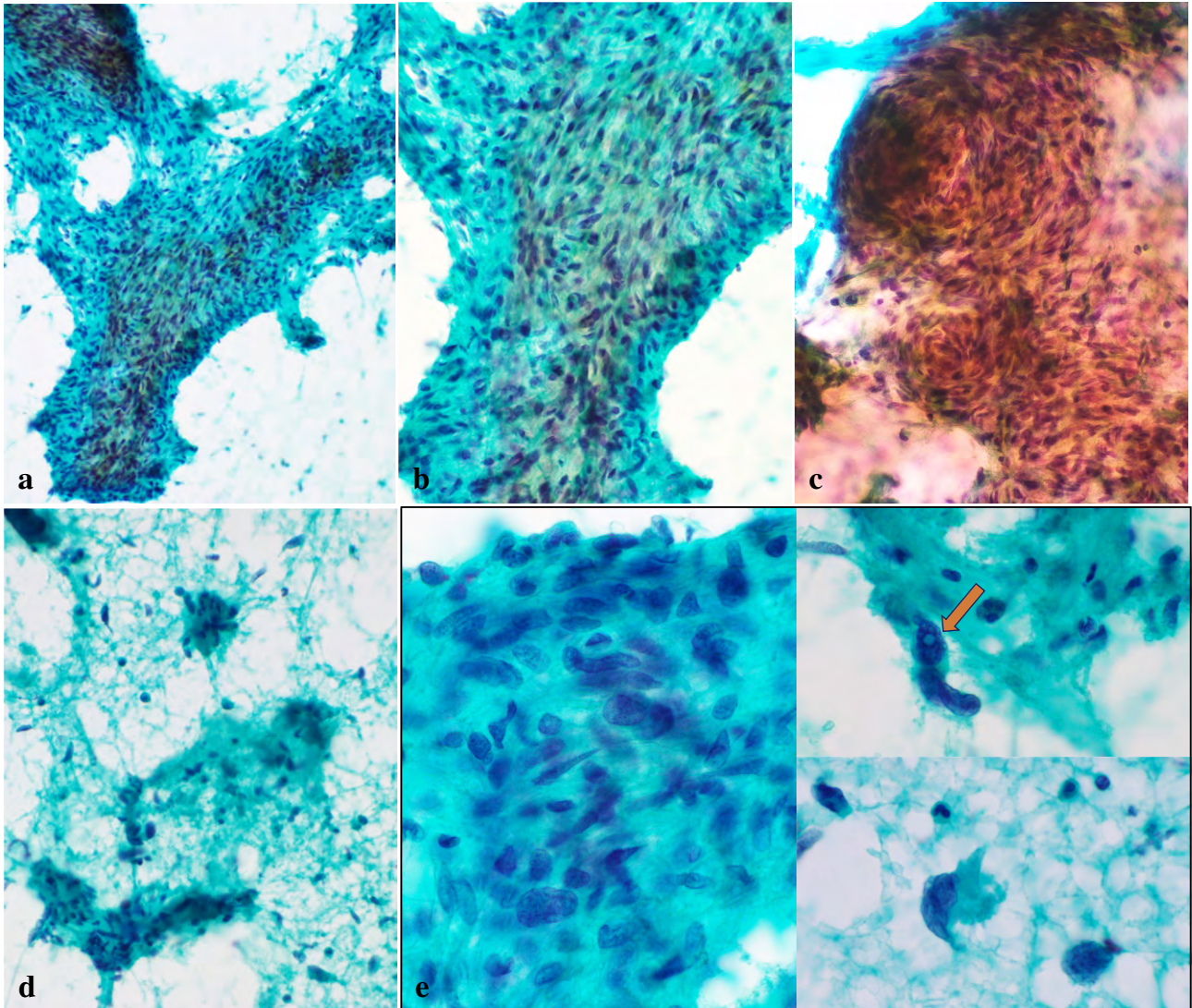


Fig. 2 Cytological findings a) Cells with oval to spindle-shaped nuclei in clusters (Pap. staining, $\times 20$). b) Tumor cell aggregations around the fibrous stroma (Pap. staining, $\times 40$). c) Spiral array of overlapping agglomerates (Pap. staining, $\times 40$). d) Bare nucleoid-like cells in a scattered array, as if frayed from the agglomerates (Pap. staining, $\times 20$). e) Nuclei exhibit a variety of shapes, including elliptical, spindle-shaped, and round. The shapes are strongly irregular, and inclusion bodies (arrow) were also observed. The chromatin was fine, granular (Pap. staining, $\times 100$).

たが確定診断には至らなかった。その後、甲状腺左葉切除および周囲組織の合併切除と一部食道壁切除、頸部リンパ節郭清が施行された。

III. 細胞学的所見

背景に壊死はなく、楕円形～紡錘形核を有する細胞が結合性の強い束状集塊として出現しており、線維性間質を軸に増生を呈していた (Fig. 2a, b)。渦巻き状や錯綜配列を示す重積性集塊も認められた (Fig. 2c)。また、集塊からほつれるように裸核様細胞が散在性にみられた (Fig. 2d)。核は楕円形～紡錘形、類円形など多彩性に富み、大小不同や

核形不整が強く、核内封入体も認めた。核小体は目立たず、クロマチンは細顆粒状で繊細な像を呈していた (Fig. 2e)。以上所見より、非上皮性悪性腫瘍を考えた。

IV. 病理組織学的所見

肉眼的に腫瘍は甲状腺と隣接する 12 mm 大の灰白色結節として認められ、甲状腺と腫瘍との境界は不明瞭であった (Fig. 3)。組織学的には、腫大した桿状核を有する紡錘形細胞 (Fig. 4a) が渦巻き状や束状に錯綜し増殖していた (Fig. 4b)。核異型は顕著で、核分裂像も観察された。また、脂肪細胞間に異型間質と核クロマチン増量を示す脂肪芽細

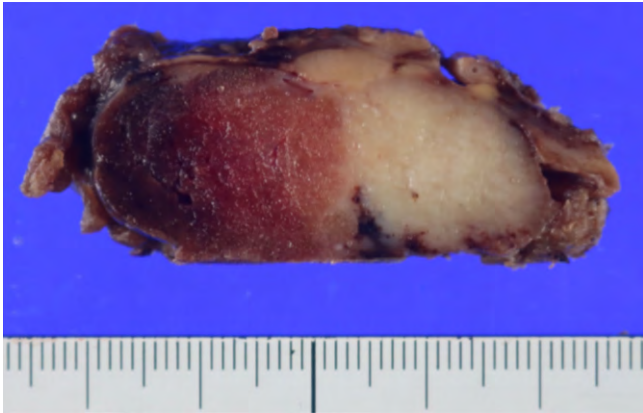


Fig. 3 Macroscopic findings : A grayish-white nodule measuring 12 mm in diameter is seen adjacent to the thyroid gland, with the boundary between the nodule and the thyroid gland being indistinct.

胞の混在を認める部分 (Fig. 4c) や線維粘液腫瘍間質に紡錘形や不整形核を有する異形細胞もみられた (Fig. 4d). 腫瘍細胞は甲状腺内へ浸潤していた (Fig. 4e). 免疫組織化学染色では, これら細胞は CDK4 が陽性, MDM2, SMA, CD34, Desmin は弱陽性であった (Table 2). さらにこうした病変周囲の脂肪細胞にも異型がみられ, それらは MDM2, CDK4 が陽性であった (Fig. 5). 甲状腺や副甲状腺に異型は認められず, 腫瘍の主座が甲状腺外に存在したため軟部組織発生と考えられた. 以上から, 甲状腺外の軟部組織に発生し, 甲状腺, 反回神経, 気管, 食道への浸潤を伴う脱分化型脂肪肉腫と診断した.

V. 考 察

脂肪肉腫は一般的に四肢 (特に大腿部), 軀幹, 後腹膜に発生することが多く, 頭頸部領域ではきわめてまれであり, 頭頸部肉腫のうちわずか 2% 程度である²⁾. また, 頭頸部領域内ではほとんどが非定型脂肪腫/高分化型脂肪肉腫とされており 44.5% を占める. 脱分化型脂肪肉腫は頭頸部脂肪肉腫のうちの 7.3% と非常にまれな疾患である^{1,3,4)}.

本例のように, 画像所見から甲状腺腫瘍が疑われた際に典型的な甲状腺原発腫瘍の細胞像を呈していなかった場合には, 第一に甲状腺原発腫瘍の否定を行うことが重要である. 本例では紡錘形細胞の出現の可能性のある甲状腺原発腫瘍の細胞所見との対比により組織型推定を行った.

超音波画像所見からは甲状腺下極発生の悪性腫瘍として, 甲状腺原発腫瘍の腺外への浸潤, または胸腺様分化を示す癌 (carcinoma showing thymus-like differentiation) や副甲状腺癌・胸腺癌の甲状腺内への浸潤, が推定された. 穿刺吸引細胞診における細胞学的所見では, 束状集塊およ

び孤立散在性に出現, 渦巻き状や錯綜配列を有する集塊, 楕円形～紡錘形・類円形など多彩な異型核, 核クロマチンが微細顆粒状, 核小体は目立たない, といった特徴がみられた.

細胞所見からは甲状腺原発の上皮性紡錘形細胞腫瘍としては, ①硝子化索状腫瘍, ②髓様癌 (紡錘形細胞型), ③未分化癌, ④扁平上皮癌, ⑤胸腺様分化を伴う紡錘形細胞腫瘍 (spindle cell tumor with thymus-like differentiation) が挙げられた. ①硝子化索状腫瘍は, 核は類円形～紡錘形主体で出現し, 核形不整が強く核内細胞質封入体を多く認める. 細胞集塊内や周囲には硝子化物質が観察される. ②髓様癌 (紡錘形細胞型) では, 腫瘍細胞の結合性は弱く, 細胞質は顆粒状の淡染性または裸核状で細胞境界は不明瞭である. 紡錘形核は異型に乏しく, 核クロマチンは粗顆粒状を呈する. ③未分化癌は, 好中球主体の炎症性細胞および壊死性背景に, 結合性に乏しい紡錘形核を有する腫瘍細胞は著明な核形不整を呈し, 大小不同や高く細胞, 腫大核小体を認める. また, 臨床的には急速な増大や疼痛がみられることを特徴とする. 超音波画像では多くが甲状腺全体を占拠するのに対し, 脱分化型脂肪肉腫では甲状腺外に主座があることが多く, これらも鑑別の一助となり得る. ④扁平上皮癌では, 未分化癌からの転化例も多く, 上記に示した未分化癌の特徴を有する腫瘍細胞と同時に扁平上皮癌を示唆する異形細胞を認め, 集塊内には好中球の取り込み像がみられる. また, 角化傾向を示す異形細胞も散見される. ⑤胸腺様分化を伴う紡錘形細胞腫瘍 (spindle cell tumor with thymus-like differentiation) は, 異型に乏しい紡錘形細胞が束状集塊として出現し, 錯綜配列を示す紡錘形細胞と管状配列を示す濾胞上皮様細胞の二相性構造として認められる. これら所見より, ①～⑤に示した甲状腺原発の上皮性紡錘形細胞腫瘍は否定的であると考えた. また, 胸腺様分化を示す癌 (carcinoma showing thymus-like differentiation) や胸腺癌では, リンパ球を背景として核は類円形～紡錘形主体で出現し, N/C 比は比較的高く, 大小不同や著明な腫大核小体を認める. 副甲状腺癌では類円形細胞主体で低分化癌様の出現形態や核異型を伴う. 以上の所見からも胸腺様分化を示す癌 (carcinoma showing thymus-like differentiation) や副甲状腺癌・胸腺癌の甲状腺内への浸潤も否定的であった. このことから, 頸部発生の浸潤性増殖を示す非上皮性紡錘形細胞腫瘍が推定され, 特に①悪性末梢神経鞘腫瘍, ②血管肉腫, ③平滑筋肉腫, ④孤立性線維性腫瘍が鑑別として考えられた. ①悪性末梢神経鞘腫瘍は, 線維芽細胞に類似した紡錘形細胞が細胞密度の高い束状集塊として認められる. 核クロマチンは比較的繊細で, 核形不整が強く, 核分裂像も観察される. ②紡錘形細胞主体の

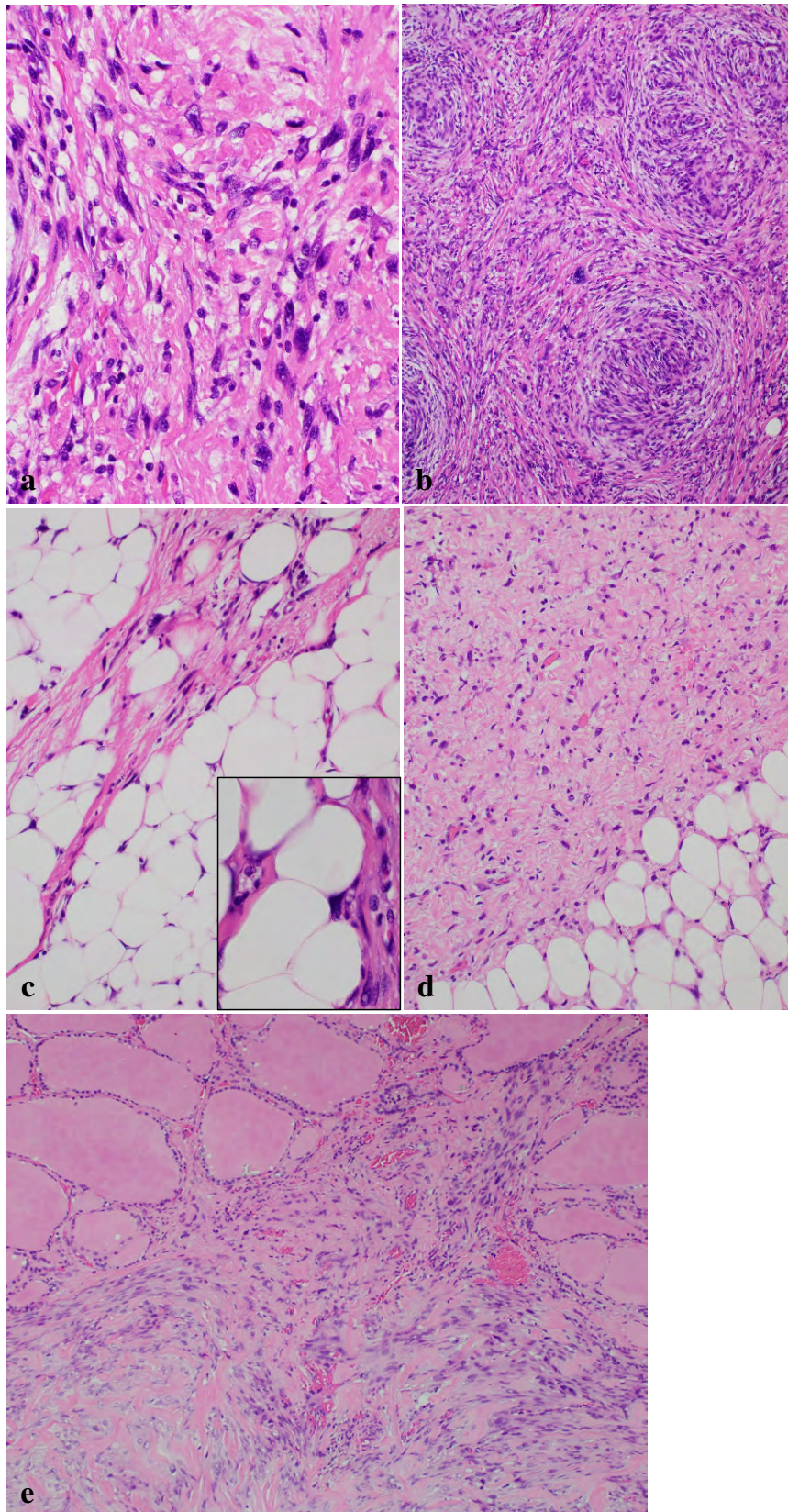


Fig. 4 Histological findings a) Atypical spindle-shaped cells with enlarged rod-shaped nuclei (HE staining, $\times 40$). b) Intricate spirals or bundles (HE staining, $\times 20$). c) Atypical stroma, and a mixture of lipoblasts showing increased nuclear chromatin (HE staining, $\times 20$, inset, HE staining, $\times 100$) among the adipocytes. d) Heterocysts with spindle-shaped or irregular nuclei were found in the stroma of the fibrous mucus tumor (HE staining, $\times 20$). e) The spindle-shaped cells with atypical nuclei invading the thyroid tissue (HE staining, $\times 20$).

Table 2 Results of immunohistochemical staining

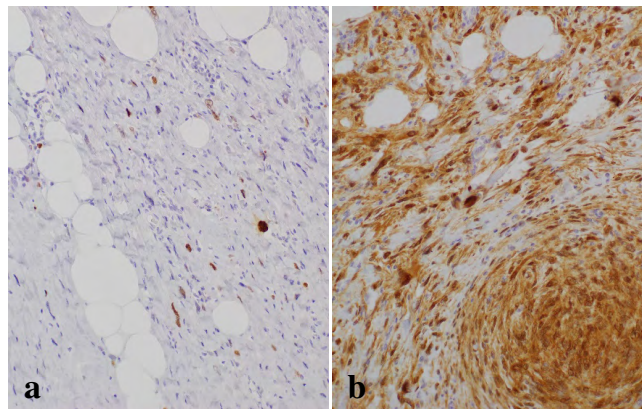
Antibody name	Staining result
MDM2	partially +
CDK4	+
SMA	partially +
Desmin	partially +
CD34	partially +
S-100	-
CD68	-
CKAE1/3	-

MDM2 : Mouse double minute2

血管肉腫では、核腫大や大小不同、クロマチン増量、明瞭な核小体などの異型を伴った紡錘形細胞が束状構造を呈する。③平滑筋肉腫は、細線維状細胞質と葉巻状核を有する紡錘形細胞が柵状配列を示す集塊や孤立散在性に認められる。④孤立性線維性腫瘍では、比較的小型の卵円形～紡錘形細胞が特定の配列を示さない結合性の緩い細胞として認める。以上の所見より、紡錘形細胞腫瘍は類似する形態をとるものが多く、細胞像のみから鑑別を絞り込むことは難しい。本例において細胞異型や大小不同が強かったことから悪性間葉系腫瘍（肉腫含む）が最も考えられたが、明らかな組織型の同定までは困難であった。穿刺吸引細胞診のみでの鑑別が困難な際には、無理して確定診断を行うことなく、組織生検を参考とすることが有用であると考え。

脂肪肉腫は肉腫の約 20～30%を占める^{1,5)}。組織学的には、高分化型・粘液型・円形細胞型・多形型・混合型に分類され⁶⁾、高分化型が最も頻度が高く 40～50%を占める。脱分化型脂肪肉腫はその 6～10%と比較的頻度が低い⁷⁾。特に、脱分化型脂肪肉腫の細胞診の報告例は非常に少ない。脱分化型脂肪肉腫は高分化脂肪肉腫に隣接して高悪性度の非脂肪性肉腫成分（脱分化部分）が認められるものである。脱分化成分の異型度は軽度から高度までさまざまである。髄膜腫様の渦巻状構造など特徴的な組織像もあるが、組織学的には多彩な形態を示すとされ、その多様性から未分化多形肉腫（malignant fibrous histiocytoma : MFH）、線維肉腫、粘液線維肉腫、悪性孤立性線維性腫瘍、多形型横紋筋肉腫など多くの鑑別診断が挙げられる。そのため、脱分化型脂肪肉腫として特異性の高い MDM2 および CDK4 の両者の共発現の有無が非常に重要となる⁸⁾。

Riam ら¹⁾、Marino-Enriquez ら⁹⁾、Al-Maghraby ら¹⁰⁾、Dodd¹¹⁾は、①後頸部に発生した、Geethamani ら¹²⁾、Klijanlenko ら¹³⁾は、②背部に発生した脱分化型脂肪肉腫における細胞所見について以下のように報告している。①後頸部発生した脱分化型脂肪肉腫症例では、異型脂肪腫細胞と紡錘形細胞の二相性を認め、脂肪腫細胞は異型のある濃染核

**Fig. 5** Immunohistochemical staining for a) MDM2 (×20), and b) CDK4 (×20).

Spindle-shaped atypical cells showing positive staining for both MDM2 and CDK4.

を有する脂肪芽細胞から構成されており、非脂肪細胞は粘液様基質を背景に紡錘形細胞が疎結合性もしくは密な集塊状として認めた。これら紡錘形細胞の核は濃染性で異型が強く多形性を認め、炎症や壊死性背景、核分裂像、曲線状血管、類上皮様や形質細胞様の細胞、多核巨細胞などもみられた。細胞質の境界は不明瞭で線維状や泡沫状を示していた^{1,9-11)}。②背部発生した脱分化型脂肪肉腫症例では、細胞量は豊富で、壊死性背景に重積性集塊から孤立散在性として認められた。腫瘍細胞は円形～楕円形で好酸性の豊富な細胞質を有し、核クロマチンは増量し、紡錘形かつ多形性を示すものもみられた。また、核濃染性で異型の強い脂肪芽細胞を散在性に認めた^{12,13)}。また、Evans¹⁴⁾は脱分化型脂肪肉腫の穿刺吸引細胞診ではしばしば脂肪芽細胞と紡錘形細胞の両者の出現をみるといっている。改めて細胞診標本を見直してみると、本例は上記文献で挙げられている細胞学的所見と類似しており、脱分化型脂肪肉腫の特徴的所見を有するものであったといえる。

脱分化型脂肪肉腫は細胞形態が変化することで多形細胞肉腫や紡錘形細胞肉腫の形態を示すことが多く、細胞像だけの脂肪肉腫の判断は困難といわれている。本例においても肉腫の推定までは可能であったが、組織型を判断するまでには至らなかった。脱分化型脂肪肉腫は周囲に脂肪腫との鑑別が困難な高分化成分が存在しており、初回手術にて高分化成分も含めた広範囲切除が基本となっている。したがって、術前の細胞診検査において脂肪肉腫の可能性を示唆することは有用性が高いものであると考える。その場合、MDM2 や CDK4 の免疫細胞化学染色、Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) 解析を施行することも有効であろう¹⁵⁾。また、一部では甲状腺内に発生した脱分化型脂肪肉腫の例も報告されており⁵⁾、脱分化型脂肪肉腫は少ない

ながらも頭頸部のみならず甲状腺内にも発生する可能性があることを十分に考慮する必要がある。頭頸部発生の脱分化型脂肪肉腫は非常にまれではあるが、本例のような細胞像が認められた際には、脂肪肉腫も鑑別の一つとして念頭に置く必要があると考える。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第59回日本臨床細胞学会秋期大会（2020年11月）において発表した。

Abstract

Background : We report a case of dedifferentiated liposarcoma arising from the neck that directly invaded the thyroid gland.

Case : A 60-year-old man consulted a local hospital with the chief complaint of hoarseness of the voice. He was suspected as having a thyroid tumor, and was referred to our hospital. Imaging revealed a mass in the posterior pole of the left lower lobe of the thyroid gland that was suspected as being a malignant thyroid tumor. Invasion of the trachea and esophageal wall was suspected. Fine needle aspiration cytology revealed bundled aggregates of spindle-shaped cells with a high N/C ratio. In addition to the spindle-like cell shape, diverse nuclear shapes were found, including large round nuclei. The nuclear chromatin was delicate, and the nucleoli were inconspicuous, suggestive of sarcoma. The left thyroid lobe, surrounding tissue, and cervical lymph nodes were also dissected. Histological examination revealed proliferating spindle-shaped cells with swollen rod-shaped nuclei, intertwined in spirals or bundles. Nuclear atypia was prominent, and numerous mitotic figures were observed. Atypical adipocytes were found in the surrounding tissue, and the cells showed positive immunostaining for MDM2 and CDK4. We thus diagnosed the patient as having dedifferentiated liposarcoma in the soft tissues surrounding the thyroid gland.

Conclusion : Dedifferentiated liposarcoma should be considered in the differential diagnosis when spindle-shaped cells are identified on thyroid gland aspiration cytology.

文 献

- Riyam, Z., Krystal, S., Steve, R., et al. Ultrasound-guided fine-needle aspiration of a posterior neck dedifferentiated liposarcoma with MDM2 fluorescence in situ hybridization performed on a Pap-stained smear. *Diagn Cytopathol* 2014 ; 43 : 320-324.
- Golledge, J., Fisher, C., Rhys-Evans, P. H. Head and neck liposarcoma. *Cancer* 1995 ; 76 : 1051-1058.
- Gerry, D., Fox, N. F., Spruill, L. S., et al. Liposarcoma of the head and neck : Analysis of 318 cases with comparison to non-head and neck sites. *Head Neck* 2014 ; 36 : 393-400.
- Davis, E. C., Ballo, M. T., Luna, M. A., et al. Liposarcoma of the head and neck : The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center experience. *Head Neck* 2009 ; 31 : 28-36.
- Kishimoto, Y., Ohno, A., Yamada, Y., et al. Dedifferentiated liposarcoma of the thyroid gland. *Mol Clin Oncol* 2019 ; 11 : 219-224.
- Fletcher, C. D. M., Bridg, J. A., Hogendoorn, P. C. W., et al. WHO classification of tumours of soft tissue and bone. 4th ed. IARC Press, Lyon, 2013. 33-38.
- 中山剛一, 谷脇慎一, 谷脇 智・ほか. 胆嚢周囲脂肪組織から発生した脱分化型脂肪肉腫の1例. *日本胆道学会誌* 2016 ; 30 : 119-126.
- Thway, K., Flora, R., Shah, C., et al. Diagnostic utility of p16, CDK4, and MDM2 as an immunohistochemical panel in distinguishing well-differentiated and dedifferentiated liposarcomas from other adipocytic tumors. *Am J Surg Pathol* 2012 ; 36 : 462-469.
- Marino-Enriquez, A., Hornick, J. L., Dal Cin, P., et al. Dedifferentiated liposarcoma and pleomorphic liposarcoma : A comparative study of cytomorphology and MDM2/CDK4 expression on fine-needle aspiration. *Cancer Cytopathol* 2014 ; 122 : 128-137.
- Al-Maghraby, H. Q., Khalbuss, W. E., Rao, U. N., et al. Fine needle aspiration biopsy diagnosis of dedifferentiated liposarcoma : Cytomorphology and MDM2 amplification by FISH. *Cytojournal* 2010 ; 7 : 5.
- Dodd, L. G. Update on liposarcoma : A review for cytopathologists. *Diagn Cytopathol* 2012 ; 40 : 1122-1131.
- Geethamani, V., Ravindra, S., Belur, V. S., et al. Cytomorphology of dedifferentiated liposarcoma of the subcutis of the upper back with axillary lymph node metastasis. *Acta Cytol* 2010 ; 54 : 333-336.
- Klijanlenko, J., Caillaud, J. M., Lagace, R. Fine needle aspiration in liposarcoma : Cytohistologic correlative study including well differentiated, myxoid and pleomorphic variants. *Diagn Cytopathol* 2004 ; 30 : 307-312.
- Evans, H. L. Atypical lipomatous tumor : Its variants and its combined forms : A study of 61 cases with a minimum follow-up of 10 years. *Am J Surg Pathol* 2007 ; 31 : 1-14.
- De Vita, A., Mercatali, L., Recine, F., et al. Current classification, treatment options, and new perspective in the management of adipocytic sarcomas. *Oncotargets Ther* 2016 ; 9 : 6233-6246.

症 例

耳下腺に発生した導管内癌の1例

平田 幸也¹⁾ 樋口佳代子²⁾ 長尾 俊孝³⁾ 瑞慶覧陽子¹⁾
 金城 貴夫⁴⁾ 和田 直樹⁵⁾

琉球大学病院病理部¹⁾, 沖縄協同病院病理診断科²⁾, 東京医科大学医学部人体病理学分野³⁾,
 琉球大学医学部保健学科生体検査学講座形態病理学分野⁴⁾, 琉球大学大学院医学研究科腫瘍病理学講座⁵⁾

背景：導管内癌は予後の良いまれな唾液腺腫瘍であり細胞像の報告例は少ない。

症例：70歳代，男性．10数年前より左耳下部に小さなふくらみを自覚し，1年ほど前より腫瘤の増大傾向がみられた．MRIでは左耳下腺に50mm大の多房嚢胞性腫瘤が認められたため，穿刺吸引細胞診が施行された．細胞診標本では，リンパ球，好中球，ヘモジデリンを貪食したマクロファージを背景に，軽度の重積性を示す腫瘍細胞からなる上皮性集塊がみられた．腫瘍細胞の核は比較的小型で異型に乏しく，クロマチンは細顆粒状で小型核小体が1~2個認められた．細胞質はライトグリーン好性~空胞状で，一部の腫瘍細胞は分泌物をいれた細胞質内小腺腔や黄褐色調顆粒を有していた．細胞所見から低悪性度の腫瘍性病変が疑われたため，判定は唾液腺細胞診ミラノシステムにおける「悪性の疑い，低悪性」とし，鑑別には分泌癌や嚢胞腺癌を挙げた．

結論：導管内癌は細胞像では正確な組織型の推定は困難であるが，予後良好な経過を示すことから，術前に低悪性度腫瘍と判定することが重要である．

Key words : Fine needle aspiration, Parotid gland, Intraductal carcinoma

I. はじめに

唾液腺の導管内癌 (intraductal carcinoma, 以下 IDC) は，かつて低悪性度唾液腺導管癌や低悪性度篩状嚢胞腺癌

と呼ばれていた腫瘍で，基本的に導管内増生を示す非浸潤性の腫瘍であり，完全切除により良好な予後が得られる¹⁾．本腫瘍の発生頻度は低いため，その細胞診所見の記載はきわめて少なく，細胞学的特徴像はいまだ不明な点が多い．今回われわれは，耳下腺に発生した IDC の1例について，穿刺吸引細胞像を中心に，文献的考察や鑑別診断を加えて報告する．

II. 症 例

患 者：70歳代，男性．

現病歴：10数年前より左耳下部に小さなふくらみを自覚し，5年前に他院を受診するも痛みがないため経過観察されていた．1年ほど前より腫瘤の増大傾向がみられたため，精査目的に当院紹介受診となった．MRIで左耳下腺下極にかかる左耳下腺尾側に50mm大の多房嚢胞性腫瘤を認め (Fig. 1)，穿刺吸引細胞診が施行された．

Intraductal carcinoma of the parotid gland—A case report—
 Yukiya HIRATA¹⁾, C. T., I. A. C., Kayoko HIGUCHI²⁾, M. D., F. I. A. C., Toshitaka NAGAO³⁾, M. D., Yoko ZUKERAN¹⁾, C. T., I. A. C., Takao KINJO⁴⁾, M. D., Naoki WADA⁵⁾, M. D.

¹⁾Department of Pathology, University of the Ryukyus Hospital

²⁾Department of Diagnostic Pathology, Okinawa Kyodo Hospital

³⁾Department of Anatomic Pathology, Tokyo Medical University

⁴⁾Department of Basic Laboratory Sciences, Division of Morphological Pathology, School of Health Sciences, University of the Ryukyus

⁵⁾Department of Pathology and Oncology, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus

論文別刷請求先 〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原207 琉球大学病院病理部 平田幸也

令和4年4月4日受付

令和4年5月20日受理

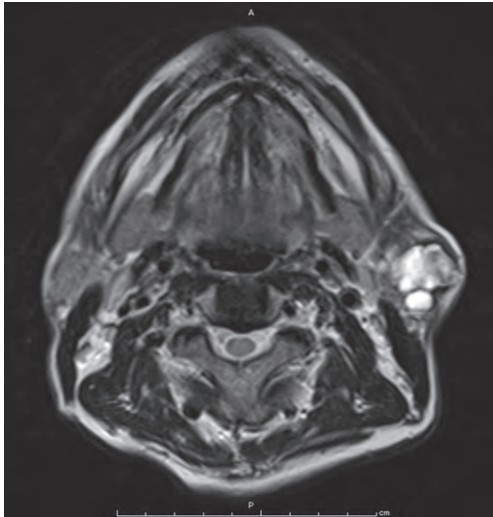


Fig. 1 T2-weighted axial magnetic resonance imaging of the left parotid gland showing a multicystic lesion.

III. 細胞所見

穿刺吸引細胞診標本では、リンパ球、好中球、ヘモジデリンを貪食したマクロファージを背景に、中小のシート状～軽度の核重積・核配列の乱れを示す細胞集団が出現していた。腫瘍細胞の核は偏在傾向を示し、比較的小型で異型に乏しく、クロマチンは細顆粒状で小型核小体が1~2個認められた。細胞質はライトグリーン好性～空胞状で、一部の腫瘍細胞は分泌物をいれた細胞質内小腺腔 (intracytoplasmic lumina, 以下 ICL) や黄褐色調顆粒を有していた (Fig. 2)。以上の所見より本例の唾液腺ミラノシステム²⁾の診断カテゴリーとして salivary gland neoplasm of uncertain malignant potential (SUMP) あるいは悪性の疑いを考えたが、嚢胞性病変としては細胞成分が豊富であり、立体的な

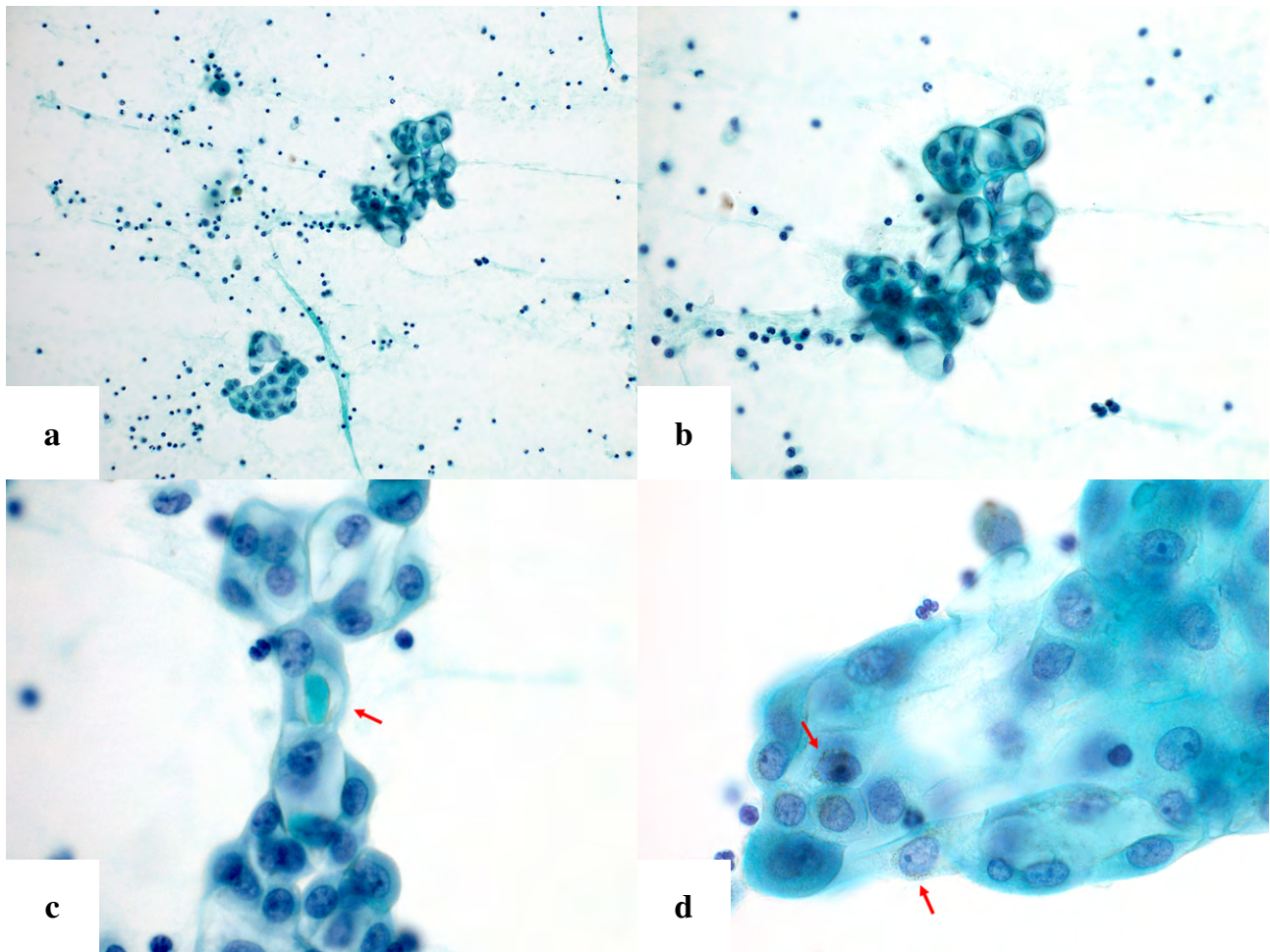


Fig. 2 Cytological findings of fine-needle aspiration.

a : Crowded cell clusters are observed in a cystic background. The tumor cells have vacuolated cytoplasm and small nuclei (Papanicolaou staining, $\times 20$). b : The tumor cell nuclei showing mild atypia (Papanicolaou staining, $\times 40$). c : Intracytoplasmic lumina are seen (arrow) (Papanicolaou staining, $\times 100$). d : Brownish lipofuscin-like granules are seen within the cytoplasm of the tumor cells (arrows) (Papanicolaou staining, $\times 100$).

細胞集団や細胞のほつれ、核配列の乱れがみられ、空胞状～微小空胞状の細胞質が目立つなど分泌癌が最も疑われたため、「悪性の疑い」とした。鑑別としては嚢胞腺癌を挙げた。

IV. 病理所見

摘出腫瘍の肉眼所見および組織所見：摘出された腫瘍は、多房性の嚢胞形成からなり、一部の嚢胞内には出血を示唆する褐色調の液状物質をいれていた (Fig. 3)。組織学的には、多数の嚢胞構造がみられ、嚢胞内には乳頭状～濾胞状、篩状構造など多彩な増生パターンを示して腫瘍細胞が増生していた。しかしながら、腫瘍細胞の嚢胞壁を越え

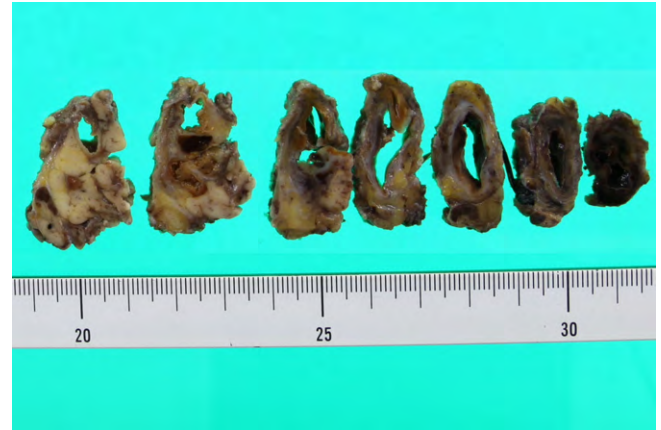


Fig. 3 Macroscopic findings of the resected tumor. Multilocular cysts with brownish areas are seen.

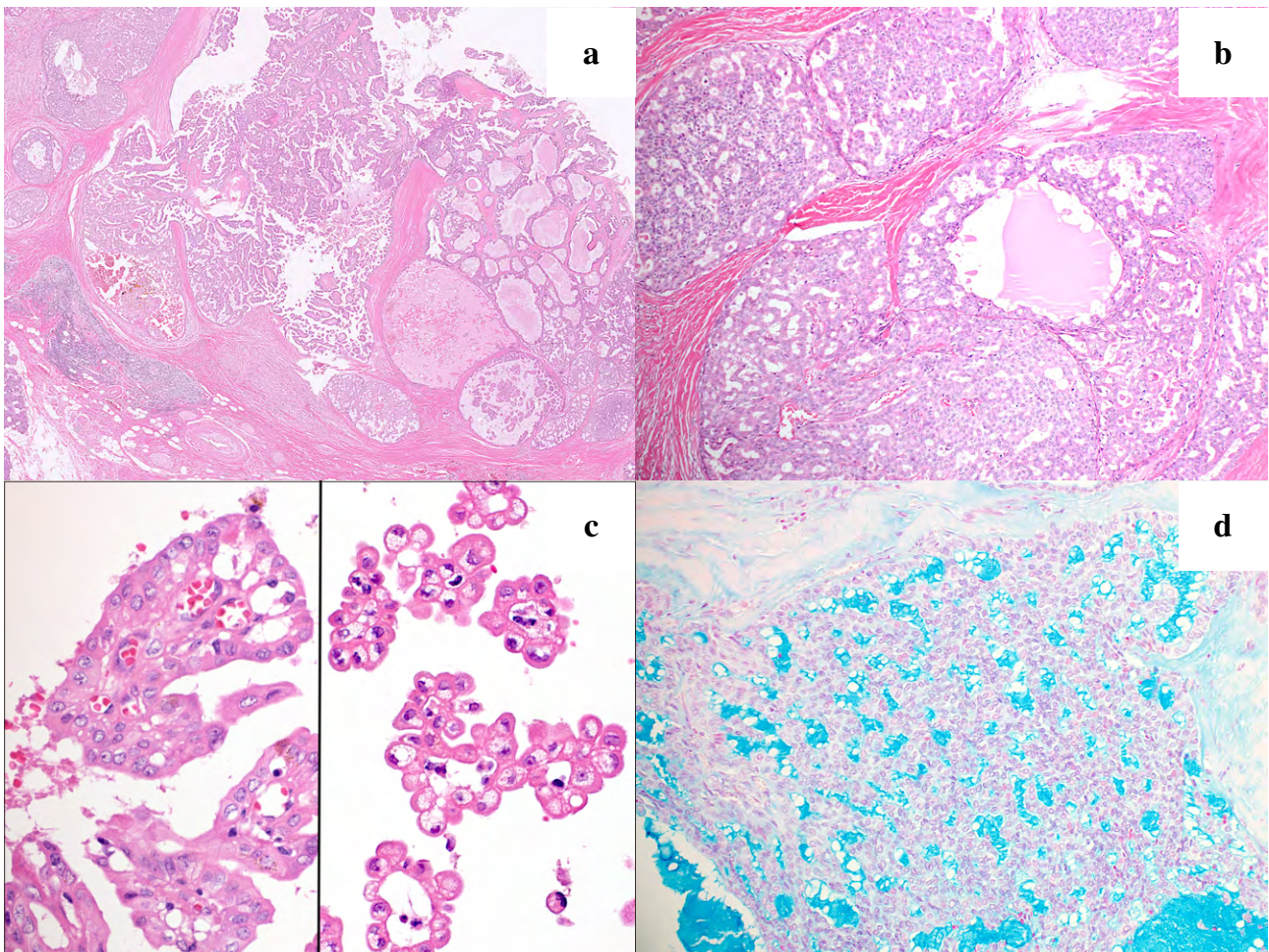


Fig. 4 Histological findings.

a : The tumor shows a mixed proliferative pattern, including follicular, cribriform, and papillary patterns (Hematoxylin & Eosin staining, $\times 2$).

b : There is no obvious necrotic component, and complex cribriform proliferation is noted (Hematoxylin & Eosin staining, $\times 10$).

c : Papillary proliferation of tumor cells. Lipofuscin-like granules in the cytoplasm are observed on the left and microvacuolar cytoplasm on the right (Hematoxylin & Eosin staining, $\times 40$).

d : The mucinous material in the dilated lumina showing positive staining with Alcian blue (Alcian blue staining, $\times 20$).

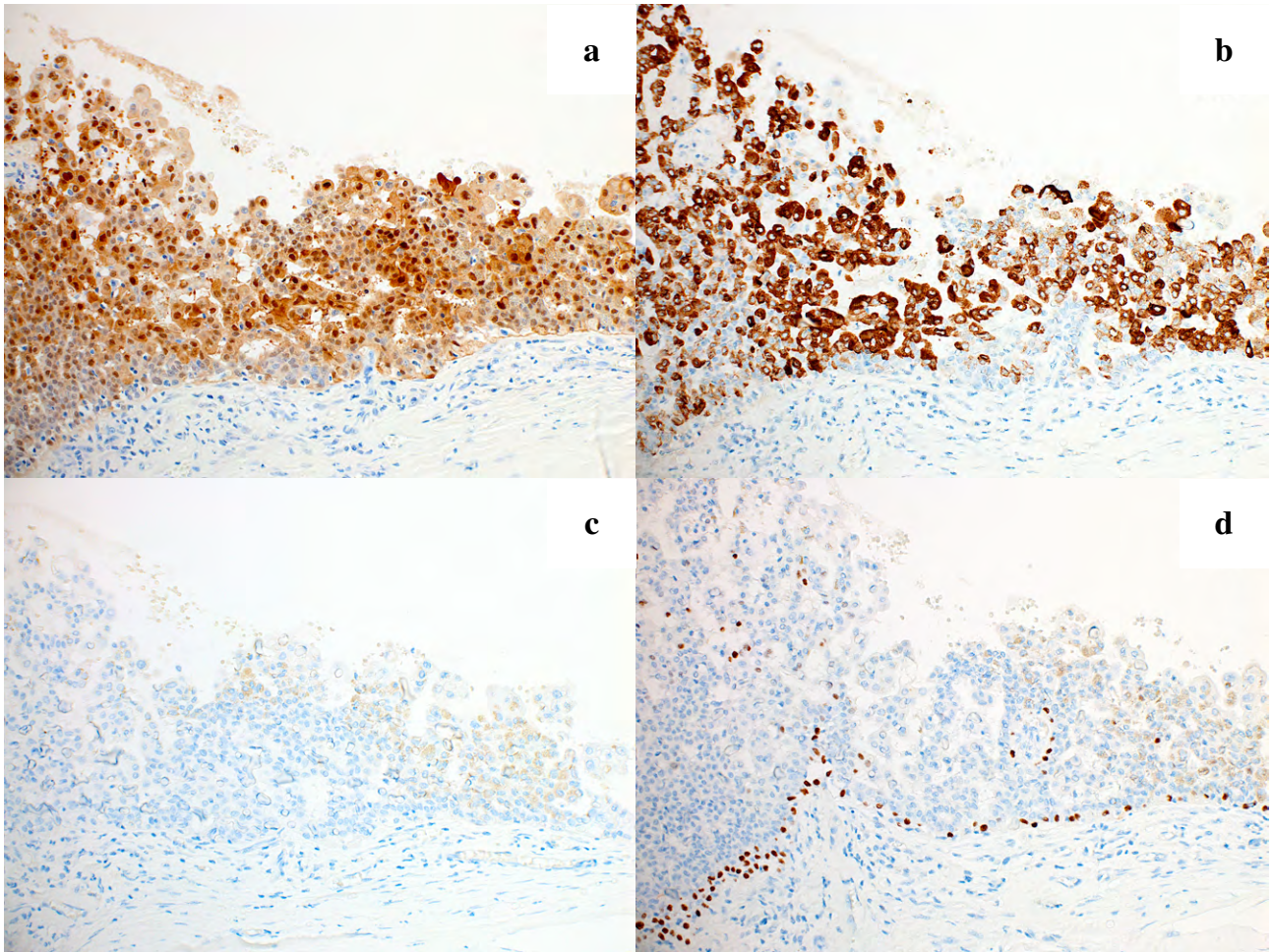


Fig. 5 Immunohistochemistry (×20).

Tumor cells showing positive staining for the S100 protein (a) and mammaglobin (b), but not for the androgen receptor (c). p63-positive myoepithelial cells are found surrounding a dilated duct, and a few myoepithelial cells are intermingled with the tumor cells (d).

る間質への浸潤像はみられなかった (Fig. 4a, b). 腫瘍の周辺部にはリンパ球浸潤を伴っていた (Fig. 4a). 腫瘍細胞の細胞質は空胞状で脂腺細胞に類似しており、黄褐色調顆粒を有するものもみられた (Fig. 4c). 腫瘍細胞は比較的一様で、核腫大はみられるが、核異型や核の大小不同、核分裂像は目立たなかった。管腔内にはところどころに Alcian blue 陽性の粘液性物質を認めた (Fig. 4d). 免疫組織化学的に、腫瘍細胞は S-100 蛋白および mammaglobin に陽性で、androgen receptor は陰性であった。また、腫瘍周囲を取り囲むように p63 陽性の筋上皮細胞/基底細胞が認められた (Fig. 5). Formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) 検体を用いた reverse transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR) 法による遺伝子解析では、*NCOA4-RET* 融合遺伝子陽性が判明し、最終的に導管内癌と確定診断された (Fig. 6). なお、*ETV6-NTRK3* 融合遺伝子は陰性であった。

V. 考 察

唾液腺の IDC は、低悪性度唾液腺導管癌として Delgado らによって提唱された概念に相当する³⁾。その後、本腫瘍と唾液腺導管癌とは組織学および免疫組織化学的に著しい乖離があるため、WHO 第 3 版 (2005 年) では“低悪性度篩状嚢胞腺癌”として記載された⁴⁾。WHO 第 4 版 (2017 年) においては、細胞異型にかかわらず、腫瘍細胞が導管内にのみ認められる癌に対して、IDC という新たな名称が付けられた¹⁾。

組織学的に唾液腺 IDC は、大小に拡張した嚢胞構造内に篩状～乳頭状に腫瘍細胞が増殖し、導管内進展を示すのが特徴である。腫瘍細胞の異型度には低異型度～高異型度まで症例により幅がみられる。低異型度の腫瘍では、小型立方状の一様な腫瘍細胞が、粘液産生やアポクリンへの分化



Fig. 6 Reverse-transcriptase polymerase chain reaction analysis to detect the NCOA4-RET fusion gene transcript. Lane M : Molecular marker. Lane 1 : Negative control. Lanes 2, 3 : The present case tested positive for NCOA4-RET fusion gene transcripts.

を伴って嚢胞内に篩状～乳頭状に増殖し、核分裂像や壊死はみられない。また、細胞質内にはしばしば黄褐色調顆粒が認められる。一方、高異型度の腫瘍では多くの核分裂像を伴って中等度から高度異型細胞が導管内に増殖し、嚢胞腺瘤を含む腺瘤、NOS との鑑別が問題となる¹⁾。本例は低異型度の導管内癌に相当すると考えられた。

唾液腺 IDC は、形態学および遺伝学的に次に示す 4 つの亜型に分類されている：① S-100 蛋白および mammaglobin に陽性で *NCOA4-RET* 融合遺伝子を有する“intercalated duct type”，② S-100 蛋白および mammaglobin に陽性で *TRIM33-RET* 融合遺伝子や *BRAF V600E* 変異がみられる“oncocytic type”，③ androgen receptor および GCDPF-15 に陽性で *HRAS* と *PIK3CA* ホットスポット変異を含む複雑な遺伝子学的特徴を有する“apocrine type”，④ ①～③と組織および免疫学的に重複するが *TRIM27-RET* 融合がより多くみられる“hybrid/mixed type”⁵⁾。本例は低異型度の IDC が示唆される形態を示し、また、FFPE 検体を用いた RT-PCR 法にて *NCOA4-RET* 融合遺伝子陽性が確認されたことから intercalated duct type と考えられた。

唾液腺 IDC の細胞学的所見を記述した報告は限られている⁵⁻¹¹⁾。過去の報告例と本例の所見を Table 1 にまとめた。IDC の一般的な細胞学的所見は以下の通りであった。

① 嚢胞性の背景で壊死はみられない，② 集塊は乳頭状～シート状・篩状構造を呈する，③ 核は円形～楕円形でクロマチンは細～顆粒状，④ 核小体は目立たないか小さい，⑤ 細胞質の空胞所見はすべての症例でみられ、しばしば細胞質内に褐色の色素顆粒が認められた。また、ムチン産生や砂粒体、扁平上皮化生がみられる症例も報告されている。当院症例の穿刺吸引細胞診では ① ヘモジデリンを貪食したマクロファージを含む嚢胞性背景，② シート状～軽度の核重積・核配列の乱れを示す細胞集団，③ 異型に乏しい核と空胞状の細胞質，④ 腫瘍細胞内黄褐色調顆粒など従来の報告に合致する所見に加えて、ライトグリーン好性の分泌物をいれた ICL が一部の細胞質に認められた。ICL についてはこれまで報告はなく、今後のさらなる検討が必要である。本例では組織所見でベルリンブルー染色および adipophilin に対する免疫染色ともに腫瘍細胞質に陽性所見を認めていることから、腫瘍細胞質内の黄褐色調顆粒についてはヘモジデリンあるいはリポフスチンが考えられる。

Viswanathan ら⁵⁾は、low-grade IDC と診断した穿刺吸引細胞診症例の 78% (n=7) に非腫瘍性の筋上皮細胞との二相性が確認されたと報告しているが、本例ではこの所見は明らかではなかった。本例の切除標本の組織像では Fig. 5d でみられるように、筋上皮は主に腺管の周囲をとりまき、腫瘍辺縁では p63 陽性を示す筋上皮細胞が腫瘍内にも少数認められた。嚢胞様腺管内に増生した腫瘍の中心部が採取された場合には筋上皮細胞の混在が少なく確認が困難である可能性がある。

本例では従来の報告例とおおよそ一致した細胞像を示していたが、鑑別診断としては分泌癌や嚢胞腺瘤を考えた。嚢胞腺瘤の細胞像では、ヘモジデリン貪食マクロファージを伴う漿液性の嚢胞性背景に、結合の保たれた球状の細胞集塊が出現し、腫瘍細胞は空胞状の細胞質と軽度の異型を示す¹²⁾。また分泌癌の細胞像は、背景にヘモジデリンを貪食した組織球や粘液物質を認め、シート状～乳頭状・濾胞状の腫瘍細胞集塊が出現、細胞質には空胞化を認めるのが特徴で、核は円形～類円形で異型に乏しい^{13,14)}。以上のように両者の細胞学的所見は本例との類似点が多く、形態のみから IDC と嚢胞腺瘤、分泌癌を鑑別することは難しいと考えられる。両腫瘍は嚢胞状を呈することも画像上も IDC と類似するため、両者の鑑別のために、LBC やセルブブロック検体を用いた RT-PCR 法などの補助診断による *NCOA4-RET* や *ETV6-NTRK3* 融合遺伝子の検索が重要と考えられる。

Table 1 Summary of the Cytomorphology in Cases of Low-grade Intraductal Carcinoma

	Viswanathan et al. ⁵⁾	Nakazawa et al. ⁶⁾	Obokata et al. ⁷⁾	Jeong et al. ⁸⁾	Ko et al. ⁹⁾	Ohta et al. ¹⁰⁾	Kimura et al. ¹¹⁾	This case
Case No.	9*	1	1	1	1	1	1	1
Age	41-69	56	65	90	57	44	72	73
Sex	M (4), F (5)	F	M	M	M	F	M	M
Anatomic site	PG (8), SG (1)	PG	SG	PG	PG	PG	BM	PG
Size (cm)	1.2-2.5	3.0	4.3	5.3	0.7	1.1	0.8	5.0
Cytomorphology								
1. Background								
Necrosis	-	-	-	-	-	-	-	-
Cyst	±	+	+	+	+	+	+	+
2. Cellular arrangement								
	Crowded groups and single cells, papillary	papillary	sheets, papillary	papillary, cribriform	sheets, papillary	papillary, cribriform	cribriform	sheets, crowded groups
3. Nuclei								
Nuclear shape	round	round to oval	round to oval	round to oval	round to oval	round to oval	round to oval	round to oval
Nuclear atypia	Mild	Mild	Mild	Mild	Mild	Mild	Mild	Mild
Chromatin	fine	slightly coarse	fine	fine	fine or slightly coarse	fine	fine	fine or slightly coarse
4. Nucleoli								
Intranuclear cytoplasmic	NA	NA	NA	NA	NA	+	NA	-
Nucleoli	small or absent	absent	absent	absent	small or absent	small or absent	absent	small or absent
5. Cytoplasm								
Mucin production	-	-	-	-	-	+	-	-
Vacuoles	+	+	+	+	+	+	+	+
Presence of ICL	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	+
Pigmentation	NA	+	+	NA	-	+	-	+
6. Other findings								
Psammoma bodies	-	-	+	+	-	NA	-	-
Squamoid differentiation	-	NA	+	+	+	NA	-	-

ICL, intracytoplasmic lumina ; NA, not available ; PG, parotid gland ; SG, submandibular gland ; BM, minor salivary gland in the buccal mucosa

*Only nine cases of low-grade IDC featured among 13 cases in their report.

VI. 結 論

唾液腺 IDC はきわめて予後良好で、死亡する例はほとんどない。術前に細胞像から IDC と組織推定することは困難と思われるが、特徴的な画像所見と合わせ、IDC の可能性も含めて低悪性腫瘍と判定し、適切な臨床対応へつなげることが重要である。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Background : Intraductal carcinoma (IDC) is a rare salivary gland tumor with a good prognosis.

Case : The patient was a man in his seventies who presented to us

with a 10-year history of a small left parotid mass that had started to increase in size approximately one year ago. MRI revealed a 50-mm multilocular cystic mass caudally over the inferior pole of the left parotid gland, and fine-needle aspiration cytology (FNAC) was performed. The FNAC specimen revealed a mildly overlapping epithelial mass in a background of lymphocytes, neutrophils, and macrophages phagocytosing hemosiderin. The nuclei of the tumor cells were relatively small and mildly atypical, with granular chromatin and one or two small nucleoli. The tumor cells contained greenish and vacuolated cytoplasm and intracytoplasmic lumina containing secretions as well as brownish-red granules. Since the cytological findings suggested a low-grade malignant lesion, we categorized the findings as “suspicion for malignancy, low grade” according to The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology, with the differential diagnosis including secretory carcinoma and low-grade adenocarcinoma (cystadenocarcinoma).

Conclusion : IDC may be cytologically similar to secretory carcinoma and low-grade adenocarcinoma (cystadenocarcinoma), which

may pose difficulties in accurate estimation of the histological type. However, since IDC has a more favorable prognosis than other malignant salivary gland tumors, it is important to confirm the low-grade malignant nature of the tumor by FNA before surgery.

文 献

- 1) El-Naggar, A., Chan, J., Grandis, J., et al. WHO Classification of Head and Neck Tumours. 4th ed. IARC Press, Lyon, 2017.
- 2) Faquin, W. C., Rossi, E. D., 編, 樋口佳代子, 浦野 誠, 監訳. 唾液腺細胞診ミラノシステム. 金芳堂, 京都, 2019.
- 3) Delgado, R., Klimstra, D., Saavedra, J. A. Low-grade salivary duct carcinoma. A distinctive variant with low-grade histology and a predominant intraductal growth pattern. *Cancer* 1996 ; 78 : 958-967.
- 4) Gensler, M. B., Gnepp, D. R. Low-grade cribriform cystadenocarcinoma. In Barnes, L., Eveson, J. W., Reichart, P., Sidransky, D., eds. Pathology and genetics of head and neck tumours. World Health Organization classification of tumours. IARC Press, Lyon, 2005. 170-171.
- 5) Viswanathan, K., Sadow, P. M., Maleki, Z., et al. Cytomorphologic Features of Intraductal Salivary Gland Carcinoma : A Multi-Institutional Study of 13 FNA Cases with Histologic, Molecular, and Clinical Correlations. *Cancer Cytopathol* 2021 ; 129 : 928-946.
- 6) Nakazawa, T., Kondo, T., Yuminomochi, T., et al. Fine-needle aspiration biopsy of low-grade cribriform cystadenocarcinoma of the salivary gland. *Diagn Cytopathol* 2011 ; 39 : 218-222.
- 7) Obokata, A., Sakurai, S., Hirato, J., et al. Cytologic features of low-grade cribriform cystadenocarcinoma of the submandibular gland : a case report. *Acta Cytol* 2013 ; 57 : 207-212.
- 8) Jeong, J. Y., Ahn, D., Park, J. Y. Fine-needle aspiration cytology of low-grade cribriform cystadenocarcinoma with many psammoma bodies of the salivary gland. *Korean J Pathol* 2013 ; 47 : 481-485.
- 9) Ko, Y. S., Koo, J. S. Cytomorphological findings and histological correlation of low-grade cribriform cystadenocarcinoma of salivary gland in fine-needle aspiration : a case study. *Korean J Pathol* 2013 ; 47 : 592-595.
- 10) Ohta, Y., Hirota, Y., Kohno, Y., et al. Cytology of low-grade cribriform cystadenocarcinoma in salivary glands : Cytological and immunohistochemical distinctions from other salivary gland neoplasms. *Diagn Cytopathol* 2016 ; 44 : 241-245.
- 11) Kimura, M., Mii, S., Sugimoto, S., et al. Low-grade cribriform cystadenocarcinoma arising from a minor salivary gland : a case report. *J Oral Sci* 2016 ; 58 : 145-149.
- 12) Kawahara, A., Harada, H., Mihashi, H., et al. Cytological features of cystadenocarcinoma in cyst fluid of the parotid gland : Diagnostic pitfalls and literature review. *Diagn Cytopathol* 2010 ; 38 : 377-381.
- 13) Higuchi, K., Urano, M., Takahashi, R. H., et al. Cytological features of mammary analogue secretory carcinoma of salivary gland : fine-needle aspiration of seven cases. *Diagn Cytopathol* 2014 ; 42 : 846-855.
- 14) Niihara, N., Uchihata, Y., Oda, M., et al. A case of secretory carcinoma of the right parotid gland. *J Jpn Soc Clin Cytol* 2021 ; 60 : 317-323.

術中捺印細胞診が診断に有用であった肺の顆粒細胞腫の1例

金室 俊子¹⁾ 種田 積子²⁾ 野並 裕司¹⁾ 山本 智子²⁾
長嶋 洋治²⁾

東京女子医科大学中央検査部¹⁾, 同 病理診断科²⁾

背景：顆粒細胞腫は Schwann 細胞由来の腫瘍で、肺での発生はまれである。

症例：41 歳，女性。右肺上葉の結節影に対し気管支鏡検査を施行し，右 B²の完全閉塞がみられた。術前細胞診では確定診断が得られず，画像上癌も疑われ，右肺上葉切除が施行された。術中捺印細胞診では，小型の円形核とライトグリーン好性顆粒状細胞質を有する異型に乏しい細胞がみられ，顆粒細胞腫が推定された。摘出手術検体では腫瘍細胞は S-100 陽性で，他臓器に腫瘍性病変もなく，肺の顆粒細胞腫と診断された。

結論：細胞像は NET G1，肝細胞癌や嫌色素性腎細胞癌の転移などが鑑別にあがるが，細胞の特徴に留意することで診断可能と思われる。

Key words : Lung, Bronchial washing cytology, Bronchial brushing cytology, Bronchial imprint cytology, Granular cell tumor

I. 緒 言

顆粒細胞腫 (granular cell tumor : GCT) は頭頸部，食道，乳腺などに好発する頻度の低い腫瘍である^{1,2)}。呼吸器系では気管・主気管支に好発し，末梢気管支を含め，肺に発症する GCT として報告されているものは，GCT 全体の 6~10% にすぎない²⁾。今回われわれは，B² 気管支壁~肺実質内にて増殖し，画像上癌との鑑別が困難であった顆粒細胞腫の一例を経験したので³⁾，本短報では細胞学的観点から報告する。

Pulmonary granular cell tumor suspected by intraoperative imprint cytology—A case report—

Toshiko KANAMURO¹⁾, C. T., J. S. C., Sekiko TANEDA²⁾, M. D., Yuji NONAMI¹⁾, C. T. J. S. C., Tomoko YAMAMOTO²⁾, M. D., Yoji NAGASHIMA²⁾, M. D.

¹⁾Department of Central Clinical Laboratory, ²⁾Department of Surgical Pathology, Tokyo Women's Medical University

論文別刷請求先 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8 の 1 東京女子医科大学病理診断科 種田積子

令和 3 年 12 月 17 日受付

令和 4 年 4 月 12 日受理

II. 症 例

症 例：41 歳，女性。

既往歴：4 年前，甲状腺乳頭癌に対し甲状腺部分切除術を施行。

喫煙歴：なし。

現病歴：甲状腺癌術後 3 年目の胸部 CT で右肺上葉に 1.3 cm 大の結節影を認めたが，本人の希望により経過観察されていた。1 年後の胸部 CT では腫瘤の増大傾向および右 S²の閉塞性肺炎像がみられた。気管支鏡検査では，右 B²の壁外からの圧排により完全閉塞を認めた。閉塞部に赤色点や発赤は認めなかった。経気管支肺生検は行われず，気管支洗浄液，気管支擦過細胞診が施行されたが，異型細胞を認めなかった。しかし，画像上癌が否定できず，胸腔鏡下右肺上葉切除術が行われた。術中捺印細胞診では，小型の類円形の核と豊富な顆粒状細胞質を有する細胞がみられた。術中迅速組織診では，これらの細胞は間質内に増殖していた。核異型，細胞異型は目立たず，GCT が疑われた。これらの腫瘍細胞は摘出材料で S-100 陽性を示し GCT と診断された。術後 18 ヶ月，再発を認めていない。

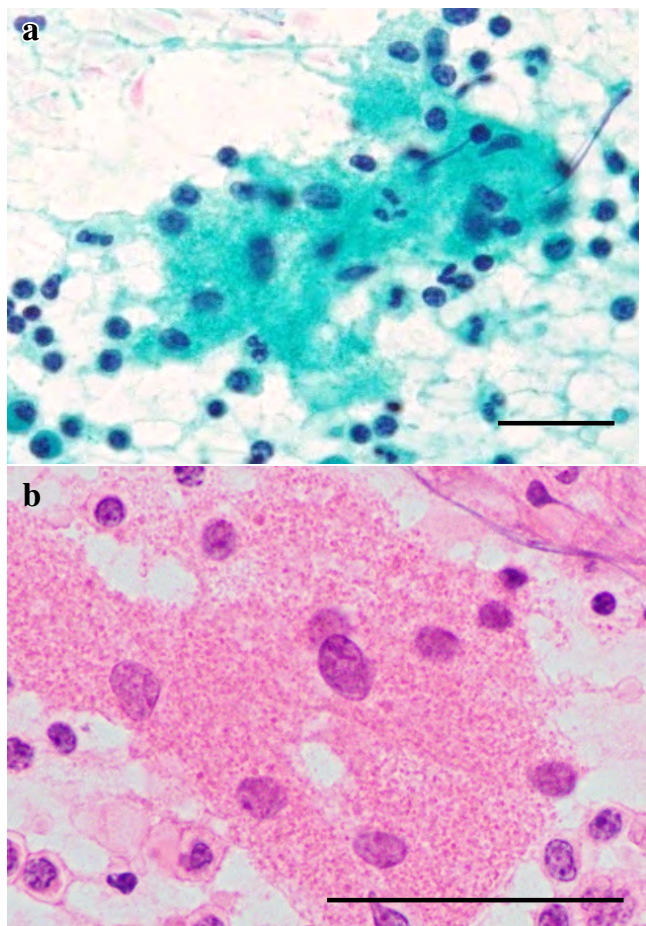


Fig. 1 Findings of intraoperative imprint cytology of the tumor.
 a : Polygonal cells are seen arranged in sheets, and admixed with inflammatory cells. Coarse granules are seen in the cytoplasm. The nuclei are round to oval in shape (Pap. staining, $\times 200$). Scale bar : $50 \mu\text{m}$.
 b : Coarse eosinophilic granules are distinctly seen on H & E staining ($\times 400$). Scale bar : $50 \mu\text{m}$.

III. 細胞所見

術前の気管支洗浄液検体では、炎症細胞を背景に、線毛円柱上皮細胞がみられた。気管支擦過細胞診では、主に線毛円柱上皮細胞を認めた。いずれの検体にも、内部に顆粒を有する細胞や悪性細胞は認めなかった。

術中迅速診断時には、術中迅速組織標本とともに術中迅速捺印細胞診を補助診断として並用していた。細胞診では通常手順に従いパパニコロウ染色と HE 染色を行った。細胞学的には、炎症細胞、線毛円柱上皮細胞のほか、シート状の細胞小集塊が得られた。これらの細胞は細胞境界が不明瞭で、パパニコロウ染色ではやや黄色味がかった緑 (Fig. 1a)、HE 染色では好酸性顆粒状の豊富な細胞質を有してい

た (Fig. 1b)。核は小型、円形～楕円形で、偏在していた。染色質は繊細で核小体は不明瞭であった。HE 染色では好酸性のやや粗い顆粒が容易に観察された (Fig. 1b)。以上の所見からは肺上皮性腫瘍や甲状腺乳頭癌の転移は否定的であった。核が小型で偏在し、細胞質が豊富、顆粒状であることから GCT が疑われた。

IV. 病理組織所見

術中迅速組織標本には、軟骨を伴う比較的太い気管支が含まれており、線維化や炎症細胞に加え、好酸性顆粒状の豊富な細胞質を有する大型細胞が認められた。核異型は目立たず、術中捺印細胞診所見と合わせて GCT が疑われた。手術検体では、腫瘍は右 B² 区域支壁から肺実質にかけて認められた。剖面上、約 $45 \times 40 \times 20 \text{ mm}$ の範囲に黄白色充実性部分がみられ、その肺門側 $15 \times 15 \text{ mm}$ の範囲に好酸性の顆粒状細胞質を有する円形ないし紡錘形細胞が多数増殖していた (Fig. 2a)。核は小型円形～類円形で、核分裂像は認めなかった (Fig. 2b)。腫瘍細胞は気管支から肺実質に増殖し、肺実質内では小胞巣を形成し、弾性線維網の破壊を伴っていた。気管支内腔への露出はみられなかった。免疫染色では S-100 が陽性で (Fig. 2b inset)、CD68、平滑筋マーカー、サイトケラチン (AE1/AE3) は陰性であった。Ki-67 陽性率は約 5% であった。これらの所見から GCT と診断された。腫瘍より末梢では、気管支周囲を中心にリンパ濾胞形成を伴う強い炎症細胞浸潤がみられた。

V. 考 察

本例では臨床的に肺の原発癌か甲状腺乳頭癌の転移が疑われていた。術中捺印細胞診で顆粒状細胞質を有する細胞が認められ、顆粒細胞腫の診断が推定された。一般に、凍結標本では、核や細胞質の細かい所見がわかりにくく、細胞診で個々の細胞の特徴を捉えることで診断の精度が向上すると考えられるが、本例での所見も診断に有用であった。細胞質の顆粒はパパニコロウ染色で黄色味がかった緑であったが、文献的に、電子顕微鏡ではライソゾーム様顆粒やミエリン様構造物が観察されており⁴⁾、これを反映している可能性がある。GCT は Schwann 細胞由来¹⁾と考えられており、気道での発生部位は、気管支鏡で容易に観察できる亜区域気管支までの発生が 98% である⁵⁾。また上皮下主体の増殖が主体で、87% が気管支鏡における生検検査で確定診断に至っている⁶⁾。本例では術前の気管支鏡検査で右 B² の完全閉塞がみられたが、気管支内腔への露出はなかった。そのため気管支擦過、気管支洗浄液細胞診検体内

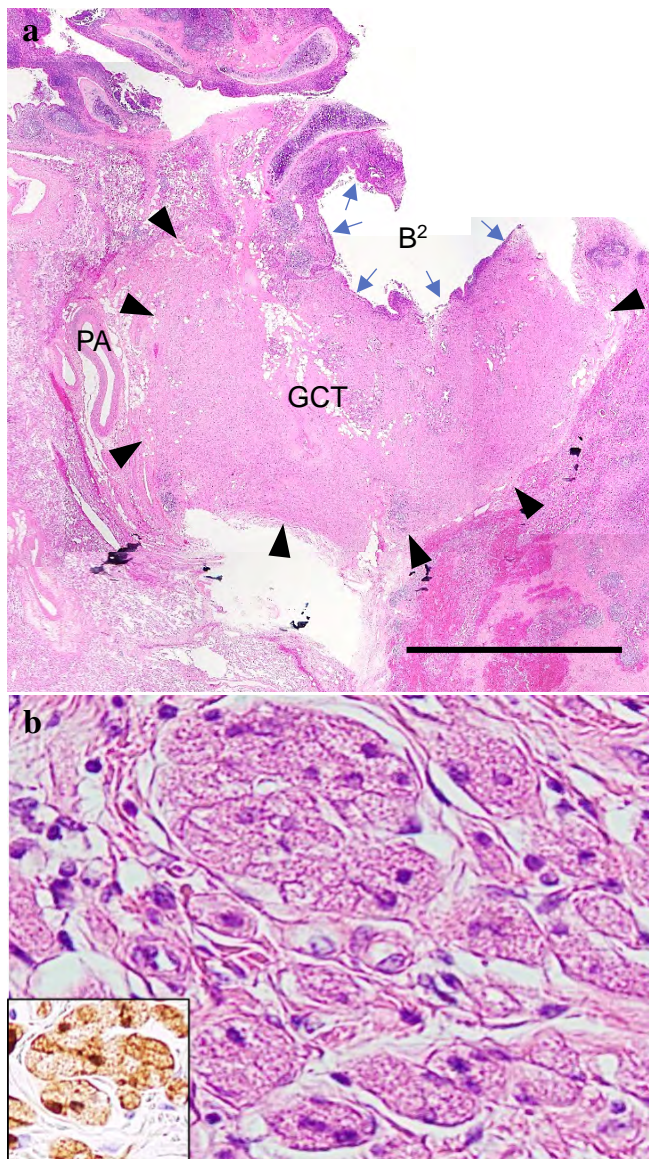


Fig. 2 Microscopic findings of the tumor.

a : This is a loupe image of the hilar region of the resected upper right lobe. The area surrounded by the arrowheads indicates the tumor lesion. Many proliferating round or spindle-shaped cells with eosinophilic granular cytoplasm are seen in an area of 15×15 mm. These tumor cells are located between the pulmonary artery (PA) and bronchus (B²). The tumor cells are seen growing from the wall of the bronchus to the lung parenchyma and are not exposed to the bronchial lumen. Blue arrows : the bronchial epithelium (H & E staining). Scale bar : 1 cm

b : The tumor cells are round- or spindle-shaped with eosinophilic granular cytoplasm. No mitotic figures are observed (H & E staining, ×200). The tumor cells showing positive staining for S-100 protein (Inset, ×200).

に腫瘍細胞は認められず、生検も施行されなかった。一般に、呼吸器 GCT は上皮下での増殖を示すため、擦過や洗浄細胞診に出現する可能性は低いと考えられる。一方、穿刺吸引細胞診には出現する可能性があるとして報告されている²⁾。本例では生検は行われなかったが、画像上腫瘍の存在が指摘されているものの気管支腔内への腫瘍の露出がない場合、生検あるいは穿刺吸引細胞診を試みることで診断に結び付く可能性が示唆された。

腫瘍の捺印細胞診では顆粒状細胞質を有する腫瘍の所見であったが、細胞学的な鑑別疾患として、肺への転移病変も含めると、神経内分泌腫瘍 (Neuroendocrine tumor ; NET) G1, 悪性黒色腫, 高分化な肝細胞癌, 嫌色素性腎細胞癌などが挙げられる。NET G1 の細胞集塊内では、小型類円形の核をもつ均一な細胞が一部でロゼットあるいはリボン状に配列し、細胞質内には非常に微細な顆粒が観察される。GCT に比べ N/C 比は高い。また、核には salt and pepper と称される核クロマチンと核小体が複数みられる。悪性黒色腫では細胞質が豊富、顆粒状だが、メラニン顆粒がみられ、核異型度は高い⁷⁾。悪性黒色腫に随伴してみられるメラノファージとはメラニンの有無により区別できる。高分化な肝細胞癌では、GCT と同様に細胞質の顆粒が粗く目立つが、細胞は単一な小型多角形で、結合性もみられる。核は類円形であるが軽度肥大し、著明な核小体や 2 核細胞もみられる⁸⁾。嫌色素性腎細胞癌の細胞集塊内では、腫瘍細胞は淡明で豊かな細胞質をもつ大型のものと顆粒状で好酸性を示す小型のものがある。いずれもきわめて明瞭な細胞境界をもち、核内封入体や核周囲囿庭、2 核細胞がみられる⁹⁾。以上より、GCT とこれらの腫瘍とは存在様式や N/C 比、核所見などから鑑別可能と思われた。

GCT は基本的に良性腫瘍と考えられているが、まれに悪性例も報告されている¹⁰⁾。GCT の病理学的な悪性を示唆する組織学的な判定項目として、壊死、腫瘍細胞の紡錘化、明瞭な核小体をもつ空胞状の核、高度の核分裂数、N/C 比の増加、核の多型性の 6 項目が挙げられており、このうち 3 つ以上の所見を認めるものが悪性とみなされる¹¹⁾。本例では明らかな悪性所見はみられなかった。

術中捺印細胞診で GCT の診断が推定された 1 例について、細胞学的特徴とともに考察した。肺腫瘍として認識される GCT はまれであるが、顆粒を有する細胞が観察された場合は、GCT の特徴を念頭において鏡検をすれば、診断可能であると考えられた。

筆者らは開示すべき利益相反状態はありません。

謝辞 本症例の診断、治療を担当され、かつ本論文に用いた臨床データをご提供くださった当院呼吸器外科、神崎正人先生に深謝い

たします。

Abstract

Pulmonary granular cell tumor (GCT) is a rare tumor derived from Schwann cells. Herein, we report a case of pulmonary GCT, in which intraoperative imprint cytology contributed to the diagnosis. Imaging showed a tumor in the right upper lobe of the lungs. Bronchoscopy revealed bronchial obstruction of the right B². No tumor cells were detected in the bronchial washings or on brushing cytology. Right upper lobectomy was performed. Based on the coarsely granular cytoplasm without nuclear atypia observed on intraoperative imprint cytology, GCT was strongly suspected. With a good knowledge of cytological characteristics, GCT may be diagnosed by careful cytological examination.

文 献

- 1) Davis, R., Deak, K., Glass, C. H. Pulmonary Granular Cell Tumors : A Study of 4 Cases Including a Malignant Phenotype. *Am J Surg Pathol* 2019 ; 43 : 1397-1402.
- 2) Finer, E. B., Villalba, J. A., Pitman, M. B. Granular cell tumor of the lung. *Diagn Cytopathol* 2019 ; 47 : 345-346.
- 3) 光星翔太, 四手井博章, 高圓瑛博・ほか. 小型肺結節 4 年の経過により閉塞性肺炎を生じ切除後判明した肺顆粒細胞腫の 1 例. *気管支学* 2021 ; 43 : 383-387.
- 4) Kuba, M., Ooshiro, M., Genka, K., et al. Cytology of a case of endobronchial granular cell tumor. *J Jpn Soc Clin Cytol* 1993 ; 32 : 987-994.
- 5) 中根 茂, 明石章則, 福原謙二郎・ほか. 気管から左主気管支にかけて発生した顆粒細胞腫の一切除例. *日呼外会誌* 2008 ; 22 : 1088-1093.
- 6) 櫻井隆之, 中村祐之, 木下孔明・ほか. 気管支顆粒細胞腫の 1 例と本邦報告例 57 例の臨床的検討. *気管支学* 2007 ; 29 : 186-189.
- 7) Murai, R., Doubrovsky, A., Watson, G. F., et al. Diagnosis of metastatic melanoma by fine-needle biopsy. Analysis of 2204 cases. *Am J Clin Pathol* 2007 ; 127 : 385-397.
- 8) 内藤善哉. 肝胆道系. 佐々木寛, 土屋眞一. *細胞診ガイドライン 5 消化器*. 金原出版, 東京, 2015. 187, 203, 225, 248.
- 9) 桜井孝規, 広川満良, 鐵原拓雄・ほか. 色素嫌性腎癌 3 例の捺印塗抹細胞像. *日臨細胞会誌* 1996 ; 35 : 479-482.
- 10) Fanburg-Smith, J. C., Meis-Kindblom, J. M., Fante, R., et al. Malignant granular cell tumor of soft tissue : diagnostic criteria and clinicopathologic correlation. *Am J Surg Pathol* 1998 ; 22 : 779-794.

日本臨床細胞学会雑誌 第61巻 (2022年) 総目次

依頼原稿

- 世界における HPV ワクチン導入の現状——その効果と日本の現状 2021 年度版—— …… 藤井多久磨 227
 職域における子宮頸がん検診の現状と課題 …… 松浦 祐介 307

原 著

- 超音波内視鏡下穿刺吸引腺細胞診の圧搾標本と液状検体細胞診における細胞形態と診断精度の比較
 …… 高瀬頼妃呼・他 1
 複数回連続腺液細胞診における核の偏在傾向を示す類円形細胞の検討 …… 佐々木健司・他 93
 子宮頸部細胞診に出現するクラミジア封入体細胞の特異性
 ——クラミジア核酸増幅検査に基づく検証—— …… 山口沙由莉・他 98
 体腔液細胞診の腺癌細胞における上皮間葉転換癌細胞の細胞形態 …… 村田 和也・他 107
 唾液腺粘表皮癌 18 例の細胞学的検討
 ——組織学的悪性度とミラノシステム診断カテゴリーとの相関について—— …… 亀山由歌子・他 238
 尿細胞診標本作製法の違いによる診断精度の比較検討 …… 田中 義成・他 243
 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・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—— …… 石井 恵子・他 321

調査報告

- 千葉県における尿細胞診標本作製法と液状化細胞診 (LBC) の有用性の検討
 ——アンケート調査から—— …… 須藤 一久・他 251

症 例

- 多形型脂肪肉腫成分を含む両側乳腺腫瘍の 1 例 …… 安村奈緒子・他 10
 乳腺多形腺腫の 1 例 …… 倉澤 佳奈・他 18
 豊富な腫瘍組織浸潤リンパ球を認めた精索原発脱分化型脂肪肉腫の 1 例 …… 安達 純世・他 22
 乳腺穿刺吸引細胞診で細胞外粘液を背景に粘液小球状様構造を認めた浸潤性小葉癌の 1 例 …… 和田 裕貴・他 29
 液状化細胞診による腔断端細胞診で肉腫様成分の再発を認めた肉腫様変化を伴う
 子宮頸部腺扁平上皮癌の 1 例 …… 梅澤 敬・他 36
 右上腕に発生したランゲルハンス細胞肉腫の 1 例 …… 石井 脩平・他 42
 SWI/SNF 複合体因子の欠失を示す非定型的な高異型度成分を合併した子宮体部類内膜癌の 1 例 …… 小田 晋輔・他 48
 多核巨細胞を多数認めたびまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫の 1 例 …… 吉田 美帆・他 116
 肉腫成分を含んだ肺の混合型小細胞癌の 1 例 …… 上田 香織・他 122
 前立腺癌の内分泌療法中に尿中に腫瘍細胞が出現した前立腺小細胞癌の 1 例 …… 中村 千秋・他 129
 髄液中にメラニン色素を含有する異型細胞を認めた小児の髄膜黒色腫症の 1 例 …… 南部 順一・他 136
 細胞転写法を用いた免疫染色が原発巣の推定に有用であった頸部リンパ節転移癌の 1 例 …… 渡邊 弥生・他 141
 唾液腺発生の筋上皮腫の 2 例 …… 水野 加織・他 159
 胆汁細胞診で検出したランブル鞭毛虫の 1 例 …… 片山ひかり・他 165
 術中腹水および捺印細胞診が診断の一助となった進行子宮体部小細胞神経内分泌癌の 1 例 …… 種田 積子・他 172
 子宮頸部細胞診 AGC を契機として無症状で診断された原発性卵管癌の 1 例 …… 坂中 都子・他 257
 口蓋原発明細胞型筋上皮癌の 1 例 …… 村松 邦昭・他 263

卵巣癌との鑑別に腹水セルブロック法が有用であった大腸癌性腹膜炎の 2 例	大塚 聡代・他	271
A case of microcystic stromal tumor of the ovary—Microcyts, a useful cytological finding for differentiating between microcystic stromal tumor and other sex cord-stromal tumors—	Yuko Miyasato, et al.	278
子宮体部と卵管に表層進展した子宮頸癌の 1 例	鳴井 千景・他	286
散発性甲状腺篩型乳頭癌の 1 例	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	吉田 玲佳・他	333
癌を伴う腺筋上皮腫の細胞像	小島 竜司・他	339
EUS-FNA を契機に見えられたリンパ脈管筋腫症の 1 例	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	安部 拓也・他	353
HHV-8 陰性 PEL like lymphoma が疑われた 1 例	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	南部 順一・他	365
急激な転帰をたどった子宮内膜脱分化癌の細胞像	若原 孝子・他	385
内膜細胞診で推定された placental site trophoblastic tumor の 1 例	加藤 皓大・他	393
液状化検体細胞診で腺癌成分と扁平上皮癌成分を確認しえた膵腺扁平上皮癌の 1 切除例	篠田由佳子・他	400
乳腺分泌癌の穿刺吸引細胞診の 1 例	中嶋 愛海・他	407
成人発生膀胱原発横紋筋肉腫の 1 例	小山 逸・他	413
リンパ腫様型/形質細胞腫型尿路上皮癌との鑑別に苦慮した腎門部発生悪性リンパ腫の 1 例	神田 真規・他	419
甲状腺内への浸潤を認めた脱分化型脂肪肉腫の 1 例	飯野 知美・他	424
耳下腺に発生した導管内癌の 1 例	平田 幸也・他	431

特 集

次世代の甲状腺細胞診

特集によせて	坂本 穆彦	177
甲状腺濾胞性病変の穿刺吸引細胞診——国際動向とわが国におけるとりくみ——	鳥屋 城男・他	178
甲状腺細胞診における濾胞性病変の鑑別診断と NIFTP の取り扱い	樋口観世子	183
甲状腺穿刺吸引細胞診標本における免疫細胞化学染色の有用性	鈴木 彩菜	193
AI を用いた甲状腺細胞診支援システムの開発と利用	廣川 満良・他	200
甲状腺腫瘍の組織分類と細胞診報告様式のあり方について	坂本 穆彦	208

短 報

術中捺印細胞診が診断に有用であった肺の顆粒細胞腫の 1 例	金室 俊子・他	438
-------------------------------	---------	-----

The Journal of the Japanese Society of Clinical Cytology Vol.61 (2022)

Index of Contents

Requested Articles

- Implementation of HPV vaccine worldwide and in Japan Takuma Fujii 227
- Uterine cervical cancer screening at the work place employee physical health checkup
—Today and Future— Yusuke Matsuura 307

Original Articles

- Evaluation of cytomorphological findings and diagnostic efficacy in liquid-based cytology
and smear cytology of pancreatic endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration Yorihiro Takase, et al. 1
- The diagnostic significance of round cells with a tendency toward nuclear eccentricity in
serial pancreatic juice aspiration cytology examinations Kenji Sasaki, et al. 93
- Specificity of intracytoplasmic inclusions appearing in uterine cervical cytology
for *chlamydia trachomatis* genital infection —Inspection based on the *chlamydia*
trachomatis nucleic acid amplification test— Sayuri Yamaguchi, et al. 98
- Cytological features of epithelial-mesenchymal transition cells in effusion cytology in
cases of pancreatic cancer Kazuya Murata, et al. 107
- Cytological study of 18 cases of salivary gland mucoepidermoid carcinoma
—Histopathological grades and Milan system classification— Yukako Kameyama, et al. 238
- Comparison of the diagnostic accuracy of urinary cytology depending on the method
of preparation of the specimens Yoshinari Tanaka, et al. 243
- 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. 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. 321

Investigation Report

- Questionnaire survey to examine the efficacies of the methods of preparation of
urinary cytology specimens, including liquid-based cytology, in Chiba Prefecture Kazuhisa Sudo, et al. 251

Clinical Articles

- Bilateral malignant breast tumors containing pleomorphic liposarcoma components
—A case report— Naoko Yasumura, et al. 10
- Pleomorphic adenoma of breast—A case report— Kana Kurasawa, et al. 18
- A case of a dedifferentiated liposarcoma of spermatic cord with massive tumor-infiltrating
lymphocytes Sumiyo Adachi, et al. 22
- A case of invasive lobular carcinoma of the breast with extracellular mucin showing mucous
globular-like structures on fine-needle aspiration cytology of the breast Yuki Wada, et al. 29
- A case of uterine cervical adenosquamous carcinoma with sarcomatous change,
with recurrence of the sarcomatous component detected by liquid-based
cytology of the vaginal stump Takashi Umezawa, et al. 36
- A case of Langerhans cell sarcoma of the right upper arm Shuhei Ishii, et al. 42
- A case of endometrioid carcinoma of the uterine corpus containing an atypical
high-grade component showing loss of expression of the SWI/SNF complex Shinsuke Oda, et al. 48

A case of diffuse large B-cell lymphoma with a large number of multinucleated giant cells	Miho Yoshida-Tanaka, et al.	116
A case of combined small cell carcinoma of the lung with carcinosarcoma	Kaori Ueta, et al.	122
Small cell carcinoma of the prostate —A case report, with a review of the literature—	Chiaki Nakamura, et al.	129
Pediatric meningeal melanomatosis with the presence of atypical melanocytic cells in the cerebrospinal fluid—A case report—	Junichi Nambu, et al.	136
A case of cervical lymph node metastasis in which the primary lesion was identified by immunostaining using the cell transfer technique	Yayoi Watanabe, et al.	141
Two cases of myoepithelial tumor arisen in salivary gland	Kaori Mizuno et al.	159
A case of <i>Giardia lamblia</i> identified in bile cytology	Hikari Katayama et al.	165
Advanced small cell neuroendocrine carcinoma of the uterus suspected from intraoperative cytology—A case report—	Sekiko Taneda et al.	172
A case of AGC on vaginal cytology which was diagnosed as a case of asymptomatic primary fallopian tube carcinoma	Miyako Sakanaka, et al.	257
A case of myoepithelial carcinoma of the oral cavity	Kuniaki Muramatsu, et al.	263
Two cases of colorectal cancer in which ascitic examination by the cell block technique was useful for differentiation from ovarian cancer	Satoyo Otsuka, et al.	271
A case of microcystic stromal tumor of the ovary—Microcyts, a useful cytological finding for differentiating between microcystic stromal tumor and other sex cord-stromal tumors—	Yuko Miyasato, et al.	278
Superficial spreading squamous cell carcinoma of the uterine cervix involving the endometrium and fallopian tubes—A case report—	Chikage Narui, et al.	286
Cytological characteristics of a case of the sporadic cribriform morular variant of papillary thyroid carcinoma	Hiroki Uchida, et al.	325
Clear cell carcinoma with prominent glycogen-containing intranuclear inclusions —Case report—	Reika Yoshida, et al.	333
The cytomorphology of adenomyoepithelioma (AME) with carcinoma	Ryuji Kojima, et al.	339
A case of lymphangioleiomyomatosis diagnosed by EUS-FNA	Azusa Shingetsu, et al.	348
Cytology of gynecologic perivascular epithelioid cell tumor (PEComa) with different clinical features—Two case reports and literature review—	Takuya Abe, et al.	353
A case of human herpesvirus 8-negative primary effusion lymphoma-like lymphoma	Shizuka Yamada, et al.	361
A case of primary effusion lymphoma in an HIV-negative patient	Junichi Nambu, et al.	365
Cytological aspects of an endometrial dedifferentiated carcinoma that was associated with a highly aggressive clinical course	Takako Wakahara, et al.	385
A case of placental site trophoblastic tumor suggested by endometrial cytology	Kodai Kato, et al.	393
A resected case of pancreatic adenosquamous carcinoma in which both adenocarcinoma and squamous cell carcinoma components were confirmed by liquid-based cytology	Yukako Shinoda, et al.	400
Findings of fine-needle aspiration cytology in a case of mammary secretory carcinoma	Manami Nakashima, et al.	407
A rare case of rhabdomyosarcoma (RMS) of the urinary bladder in an adult	Suguru Koyama, et al.	413
A case of primary renal lymphoma that was difficult to differentiate from invasive urothelial carcinoma, lymphoma-like/plasmacytoid variant	Masanori Koda, et al.	419
A case of dedifferentiated liposarcoma with infiltration into the thyroid gland	Tomomi Iino, et al.	424
Intraductal carcinoma of the parotid gland—A case report—	Yukiya Hirata, et al.	431

Special Articles**Next generation's cytopathology of the thyroid lesions**

Fine needle aspiration cytology of thyroid follicular lesions ——International trends and Japanese trials——	Kunio Toriya et al.	178
Differential diagnosis of follicular thyroid lesions and management of non-invasive follicular thyroid neoplasms with papillary-like nuclear features	Miyoko Higuchi	183
Usefulness of immunocytochemistry in thyroid fine-needle aspiration cytology	Ayana Suzuki	193
Development and utilization of AI for differential diagnosis in cytology of the thyroid (ADDICT)	Mitsuyoshi Hirokawa et al.	200
Histological classification and reporting format for cytopathology of thyroid tumors as they ought to be	Atsuhiko Sakamoto	208

Brief Note

Pulmonary granular cell tumor suspected by intraoperative imprint cytology ——A case report——	Toshiko Kanamuro, et al.	438
---	--------------------------	-----

日本臨床細胞学会雑誌 第 61 卷 (2022 年) 索引用語

	Page [No.]	
β -catenin	325 [5]	<i>Chlamydia trachomatis</i> genital infection
A		Clear cell carcinoma
A report of a case	361 [5]	Colorectal cancer
Adenomyoepithelioma	339 [5]	Combined small cell carcinoma
Adenosquamous carcinoma	400 [6]	Company
Adenosquamous carcinoma with sarcomatous change	36 [1]	Cribriform variant
Advantages and disadvantages	251 [4]	Cytology
AGC	257 [4]	172 [3], 193 [3], 325 [5], 333 [5], 348 [5], 353 [5], 361 [5], 365 [5], 385 [6], 393 [6]
Alcian blue (pH2.5)/D-periodic acid-Schiff	321 [5]	Cytomorphology
Artificial intelligence	200 [3]	238 [4]
Ascites	172 [3], 271 [4]	D
Aspiration	159 [3]	Dedifferentiated carcinoma
Aspiration cytology	183 [3], 200 [3], 407 [6]	Dedifferentiated liposarcoma
B		Deep learning
Bilateral breast sarcoma	10 [1]	Differential diagnosis
Bile cytology	165 [3]	Diffuse large B-cell lymphoma
Breast	18 [1], 339 [5], 407 [6]	116 [2]
Bronchial brushing cytology	438 [6]	E
Bronchial imprint cytology	438 [6]	E-cadherin
Bronchial washing cytology	438 [6]	Effusion cytology
C		Emperipolesis
Cancer screening	307 [5]	Endometrioid carcinoma
Carcinoma	339 [5]	Endometrium
Carcinosarcoma	122 [2]	48 [1], 385 [6], 393 [6]
Case report	10 [1], 36 [1], 42 [1], 48 [1], 116 [2], 129 [2], 136 [2], 159 [3], 165 [3], 271 [4], 278 [4], 348 [5], 353 [5], 365 [5], 400 [6], 407 [6], 413 [6], 419 [6], 424 [6]	Endometrium and fallopian tube
Cell block	271 [4], 314 [5], 413 [6]	286 [4]
Cell transfer technique	36 [1], 141 [2]	Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration
Cell-transfer method	193 [3]	348 [5]
Cerebrospinal fluid	136 [2]	Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology
Cervical cancer	227 [4], 286 [4]	1 [1]
Chiba prefecture	251 [4]	Epithelial-mesenchymal transition
		107 [2]
		F
		Fine needle aspiration
		424 [6], 431 [6]
		Fine needle aspiration cytology
		10 [1], 18 [1], 339 [5]
		Fine needle aspiration cytology (FNAC)
		29 [1]
		Fine-needle aspiration
		178 [3]
		Follicular lesion
		178 [3]
		Follicular neoplasm
		183 [3]

Primary fallopian tube carcinoma ····· 257 [4]
Prostate ····· 129 [2]

Q

Questionnaire survey ····· 251 [4]

R

Rapid on-site evaluation cytology ····· 1 [1]
Reporting format for cytopathology ····· 208 [3]
Reporting system ····· 178 [3]
Review ····· 178 [3]
Rhabdoid ····· 385 [6]
Rhabdomyosarcoma ····· 413 [6]
Risk of malignancy ····· 243 [4]
Rosai-Dorfman disease ····· 116 [2]
Round cell ····· 93 [2]

S

Salivary gland tumor ····· 238 [4]
Scraping cytology ····· 263 [4]
Secretory carcinoma ····· 407 [6]
Sensitivity ····· 243 [4]
Serial pancreatic juice aspiration cytologic
examination ····· 93 [2]
Signet ring cell (SRC) ····· 29 [1]
Small cell carcinoma ····· 129 [2]
Small cell neuroendocrine carcinoma ····· 172 [3]
Soft tissue ····· 42 [1]
Specificity ····· 243 [4]
Specimen preparation methods ····· 243 [4]
Spermatic cord ····· 22 [1]
Squamous cell carcinoma ····· 286 [4]
Superficial spread ····· 286 [4]

SWI/SNF complex ····· 48 [1]

T

Test tube method ····· 314 [5]
Thyroid ····· 178 [3], 183 [3], 193 [3], 200 [3], 325 [5]
Thyroid gland ····· 424 [6]
Thyroid tumor ····· 208 [3]
Touch smear cytology ····· 278 [4]
Transition ····· 122 [2]
Tumor cell distribution ····· 314 [5]
Tumor infiltrating lymphocyte ····· 22 [1]
Two-color pattern ····· 321 [5]

U

Urinary bladder ····· 413 [6]
Urinary cytology ····· 419 [6]
Urine ····· 129 [2]
Urine cytology ····· 243 [4]
Urine cytology specimen preparation method ····· 251 [4]
Uterine cervical cancer ····· 307 [5]
Uterine cervical cytology ····· 98 [2]
Uterine cervix and endometrium ····· 321 [5]
Uterine corpus ····· 172 [3]

V

Vaccine ····· 227 [4]
Vaginal stump cytology ····· 36 [1]
Vertical split section observation ····· 314 [5]

Z

Zinc-finger E-box binding homeobox 1 ····· 107 [2]

公益社団法人日本臨床細胞学会雑誌投稿規定

1. 投稿資格

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

2. 掲載論文

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

※これらの指針は、学会誌各年1号に記載。

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

3. 投稿形式

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

4. 執筆要項

- 1) 文章と文体

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

2) 原稿の書き方

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

3) 電子ファイル

以下の電子ファイル形式を推奨する。

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

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

4) 総説・原著・調査報告・症例報告・短報論文の様式

(1) 構成

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

2枚目には内容要旨、索引用語を記載する。本文は内容要旨とは別に始める。

(2) 著者

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

原著：12 名以内

調査報告：10 名以内

症例報告：10 名以内

短報：6 名以内

編集者への手紙：6 名以内

総説：1 名を原則とする

(3) 内容要旨

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

原著と調査報告：目的, 方法, 成績, 結論

症例報告：背景, 症例, 結論

短報：原著または症例報告に準ずる

総説と特集：論文の内容に応じて適宜設定

(4) 索引用語

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

key words 例：

胆嚢穿刺吸引細胞診—胆嚢癌 4 例の細胞像と組織像—

Gallbladder, Aspiration, Cancer, Morphology

肝細胞癌についての 1 考察

Hepatocellular carcinoma, Morphology, Review

喀痰中に卵巣明細胞腺癌細胞が見出されたまれな 1 例

Clear cell adenocarcinoma, Cytology, Sputum,

Metastasis, Case report

(5) 本文及び枚数制限

a. 原著・総説・調査報告

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

表は, 10 枚以内とする。

図 (写真を含む) の枚数に制限はないが, 必要最小限の枚数とする。

b. 症例報告

本文, 文献を含め 6,000 字以内 (おおむね A4 判 12 頁程度) とする。

表は, 5 枚以内とする。

図 (写真を含む) に制限はないが, 必要最小限の枚数とする。

c. 短報

文字数を 3000 字以内とする。

図は 4 枚以内, 表は計 1 枚までとする。

d. 編集者への手紙

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

(6) 英文要旨

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

著者名のあとに, 以下の略号を用いてそれぞれの称号あるいは資格を付記する。

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

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

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

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

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

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

総説：論文の内容に応じて適宜設定

短報：小見出しをつけずに 100 語以内にとめる

(7) 文献

a. 主要のものに限る。

原著・特集・調査報告：30 編以内

症例報告：15 編以内

短報：10 編以内

編集者への手紙：6 編以内

総説：特に編数の制限を定めない

b. 引用順に並べ, 本文中に肩付き番号を付す。

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

【雑誌の場合】

著者名 (和名はフルネームで, 欧文名は姓のみを

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

【単行本の場合】

著者名, 表題, 出版社名, 出版社所在都市名, 発行年(西暦).

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

(8) 図(写真を含む)・表

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

5) 特集論文の様式

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

6) 読者の声

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

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

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

(2) 掲載の可否は編集委員会にて決定する. なお, 投稿

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

7) 英文投稿の場合

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

和文要旨を付し, 図・表その他は和文の場合に準ずる.

8) 英文校正証明書

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

5. 別 刷

別刷を希望するときは, 校正時に部数を明記して申し込む.

6. 論文の審査

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

7. 校 正

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

8. 掲 載 料

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

9. 依 頼 原 稿

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

10. 二重投稿の取り扱いについて

二重投稿の定義に関しては, 日本臨床細胞学会としては

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

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

なお、投稿者は以下の事項に留意する。

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

参考文献

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

11. 本規定の改定

投稿規定の改訂は、編集委員会にて決定し、本学会理事会の承認を得る。

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

添付1 Acta Cytologica への投稿について

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

添付2 以下の2項目は毎年1号に掲載する。

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

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

NOTICE TO CONTRIBUTORS

1. Authorial responsibility :

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

2. Categories of articles :

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

3. Submission style :

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

4. Instructions for manuscripts :

1) Text and writing style

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

2) Manuscript preparation

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

3) Electronic files

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

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

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

- (1) Manuscript format

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

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

(2) Authors

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

Original articles : no more than 12

Investigation reports : no more than 10

Case reports : no more than 10

Brief notes : no more than 6

Letter to the Editor : no more than 6

Review articles : just one author, as a general rule

(3) Abstract

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

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

Case reports : Background, Case (s), Conclusion

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

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

(4) Key words

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

beyond, the content.

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

Examples of Key words :

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

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

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

(5) Text and page limitations

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

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

Tables should not exceed 10.

Figures should not exceed minimal necessary number.

b. *Case reports* :

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

Figures should not exceed minimal necessary number.

c. *Brief notes* :

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

d. *Letter to the Editor*

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

(6) English abstract

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

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

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

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

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

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

Case reports : Background, Case (s), Conclusion

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

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

(7) References

- a. Only major references are to be listed.

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

Case reports : no more than 15 titles

Brief notes : no more than 10 titles

Letter to the Editor : no more than 6 titles

Review articles : no limit

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

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

For journals :

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

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

For books :

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

(8) Figures, tables

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

5) **Style of special articles**

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

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

6) *Reader's voices*

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

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

The text should be started on a new line.

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

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

7) *English manuscripts*

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

8) *Certification of proofreading*

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

5. *Reprints* :

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

galley proof.

6. *Review of the manuscript* :

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

7. *Proofreading* :

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

8. *Publishing fee* :

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

9. *Requested articles* :

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

10. *Duplicate submission* :

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

recognize a submission as follows :

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

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

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

The author should pay attention to some points as follows :

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

Reference :

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

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

11. Revision of these rules :

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

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

Appendix 1. Submission of manuscripts to Acta Cytologica

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

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

—Declaration of Helsinki

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

History of the Journal :

This Journal was established in 1962.

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

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

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

November 21, 2020

日本臨床細胞学会編集委員会 (令和3年~4年)

委員長: 矢納 研二					
担当理事: 大平 達夫	三上 芳喜				
副委員長: 黒川 哲司	柳井 広之				
委員: 安倍 秀幸	伊藤以知郎	稲葉真由美	岡田 真也	河原明彦	近藤 英司
品川 明子	田中 良太	長尾 俊孝	中里 宜正	二村 梓	野村 秀高
則松 良明	古田 則行	星 利良	前田ゆかり	前田 宜延	の 田 眞 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 荘平	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 顕三	駄阿 勉	高倉 聡	高瀬頼妃呼	高田恭臣
高野忠夫	高野浩邦	高野政志	高橋 顕雅	高橋恵美子	高橋 一彰
高橋美紀子	高橋芳久	高松 潔	田口健一	田口雅子	竹井裕二
竹島信宏	武田麻衣子	竹原和宏	田雑有紀	橘 啓盛	立山義朗
楯 玄秀	楯 真一	田中一朗	田中京子	田中尚武	田中綾一
棚田 諭	谷川輝美	田沼順一	田原紳一郎	玉手雅人	玉野裕子
筑後孝章	千酌 潤	千代田達幸	辻村 亨	津田 均	土田 秀
筒井英光	寺井義人	寺田倫子	寺戸信芳	寺畑信太郎	寺本典弘
寺本瑞絵	田路英作	徳田雄治	徳永英樹	戸澤晃子	栃木直文
富永英一郎	富安 聡	豊田進司	鳥居貴代	内藤子来	内藤嘉紀
中泉明彦	中尾佳史	中澤久美子	永沢崇幸	長嶋 健	中島正洋
永瀬 智	中塚伸一	仲村 勝	中山 淳	中山富雄	中山宏文
永山元彦	南部雅美	西尾 浩	錦見恭子	西野幸治	西村庸子
西村理恵子	西森 誠	西山憲一	丹羽憲司	布引 治	野島 聡
能登原憲司	野中道子	野村弘行	野本靖史	羽賀博典	橋口真理子
橋本大輝	長谷川清志	畑中一仁	秦 美暢	服部 学	羽原利幸
濱川真治	林 茂徳	林 真也	林 俊哲	原田憲一	坂東健次
阪埜浩司	東田太郎	東 美智代	樋口佳代子	飛田 陽	秀島克巳
姫路由香里	平井秀明	平沢 晃	平田哲士	平林健一	廣井禎之
福島裕子	福島万奈	福屋美奈子	藤井丈士	藤井智美	伏見博彰
藤山淳三	藤原寛行	二神真行	古田玲子	古旗 淳	星田義彦
細根 勝	堀江香代	堀 由美子	彭 為霞	前田純一	増田健太
増田しのぶ	町田知久	松井成明	松浦基樹	松坂恵介	松澤こず恵
松下倫子	松田育雄	松田勝也	松永 徹	松林 純	松本光司
松本慎二	松山篤二	丸川活司	丸田淳子	三浦弘守	三浦弘之
水野美香	三橋 暁	湊 宏	南口早智子	南 優子	三村明弘
宮岡 雅	宮城 淳	三宅康之	宮崎龍彦	宮嶋葉子	宮本朋幸
村上 功	村田和也	村田晋一	村田哲也	最上多恵	元井 亨
元井紀子	許田典男	森定 徹	森下由紀雄	森 康浩	森村 豊
八重樫伸生	安岡弘直	安田政実	安永昌史	安原裕美子	矢田直美
谷田部 恭	柳川直樹	柳田 聡	柳谷典子	築詰伸太郎	矢野恵子
矢野博久	矢幡秀昭	山上 亘	山口知彦	山崎奈緒子	山下 博
山田恭輔	山田隆司	山田 隆	山田鉄也	山田範幸	山田麻里沙
山ノ井一裕	山本晃人	山元英崇	横井豊治	横尾英明	横瀬智之
横山俊朗	吉岡治彦	吉田 勤	吉田 功	吉野 潔	米田 操
米山剛一	龍 あゆみ	梁 善光	和田直樹	渡辺寿美子	渡邊 みか
渡部 洋					

(50 音順)

日本臨床細胞学会雑誌投稿論文規定チェックリスト ver 1.2

2022年3月12日

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

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

令和四年十一月二十二日発行

編集兼
発行人

公益社団法人
日本臨床細胞学会
代表者 矢納 研二

〒100-1062 東京都千代田区神田駿河台二丁目一
番一
駿河台サンライズビル三階
公益社団法人 日本臨床細胞学会
発行所
電話〇三(五七七)四六八〇 振替〇〇一〇一〇一三五五四五