

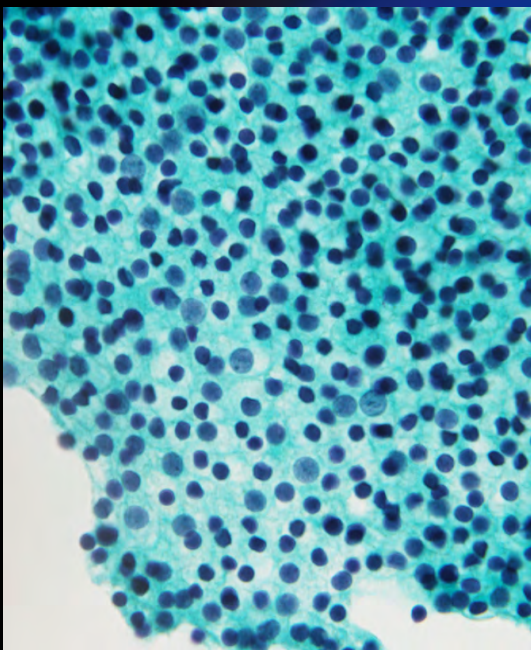
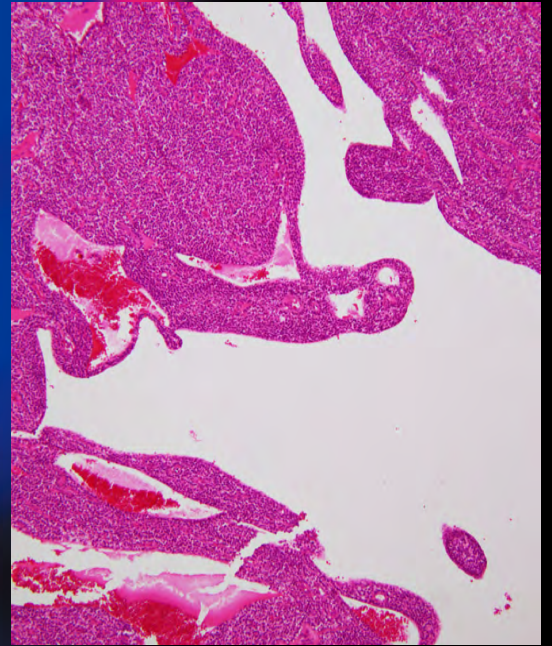
ONLINE ISSN 1882-7233
PRINT ISSN 0387-1193

日臨細胞誌
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第62卷 第4号 令和5年7月

日本臨床細胞学会雑誌

THE JOURNAL
OF THE JAPANESE
SOCIETY OF CLINICAL
CYTOLOGY



公益社団法人
日本臨床細胞学会

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

Vol.62 No.

July 2023

4

目 次

巻頭言.....若狭 朋子

〈症 例〉

右中葉下葉間に存在した孤在性線維性腫瘍の 1 例

.....北里大学北里研究所病院病理診断科 喜多 花緒・他 (181)

甲状腺穿刺吸引細胞診に LBC を用いて副甲状腺腫と診断しえた 1 例

.....つくば国際大学臨床検査学科 浮ヶ谷瑞希・他 (188)

慢性リンパ球性白血病／小リンパ球性リンパ腫の治療中に発生した未分化大細胞型リンパ腫の 1 例

.....独立行政法人国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター病理診断科 藤澤 宏樹・他 (193)

EBUS-TBNA で印環細胞成分を含む ALK 陽性肺癌を認めた 1 例

.....大阪急性期・総合医療センター病理科 岩瀬 大輔・他 (204)

粘液化生を伴うワルチン腫瘍の 1 例

.....久留米大学病院病理診断科・病理部 熊谷 天斗・他 (209)

投稿規定.....(214)

編集委員会.....(224)

日本臨床細胞学会雑誌投稿論文規定チェックリスト.....(226)

＊

〈表紙写真〉

副甲状腺腺腫

(左：パパニコロウ染色，右：H-E 染色) (浮ヶ谷瑞希・他，左：Fig. 3, 189 頁，右：Fig. 5, 190 頁)

CONTENTS

Editorial.....Tomoko Wakasa

Clinical Articles

- A case of solitary fibrous tumor between the middle and lower lobes of the right lung
Hanao Kita, et al. (Dept. of Path., Kitasato Univ. Kitasato Institute Hosp., Tokyo)(181)
- Parathyroid adenoma diagnosed by thyroid fine-needle aspiration cytology using the LBC method—A case report—
Mizuki Ukigaya, et al. (Dept. of Med. Technology, Tsukuba International Univ., Ibaraki)(188)
- A case report of anaplastic large cell lymphoma that developed during treatment for chronic lymphocytic
leukemia/small lymphocytic lymphoma
Hiroki Fujisawa, et al. (Dept. of Diag. Path., National Hosp. Org. Kure Med. Center and Chugoku Cancer Center,
Hiroshima)(193)
- A case in which the signet ring cell component of ALK-positive pulmonary carcinoma was detected by EBUS-TBNA
Daisuke Iwase, et al. (Dept. of Path., Osaka General Med. Center, Osaka)(204)
- Warthin tumor with mucoepidermoid carcinoma-like mucous metaplasia—A case report—
Takato Kumagae et al. (Dept. of Diag. Path., Kurume Univ. Hosp., Fukuoka)(209)
- Notice to contributors.....(214)

Cover Photo

Parathyroid adenoma

(Left : Pap. stain, Right : H-E stain) (Mizuki Ukigaya, et al., Left : Fig. 3, p189, Right : Fig. 5, p190)



巻頭言

Tomoto Wakasa

若狭朋子

近畿大学奈良病院病理診断科

▶ 診療報酬改定における学会誌の役割



現在、2024年4月に行われる診療報酬改定の準備が進んでおります。診療報酬は日本の公的医療保険の適応となる医療の値段であり、保険医療機関等が行う診療行為やサービスに対する評価として公的医療保険から支払われる報酬です。我々が日常扱っている細胞診の中には保険外の検診検体が多いと思いますが、その検診費用の算定基準、目安となるものが、この診療報酬です。社会保険委員会では、学会員の皆様が日々の業務の中で感じておられる保険診療の矛盾や問題点を改善していただくこと、そして新しい技術を正当に評価していただき、保険収載していただくことを目的として活動しています。

診療報酬改定の仕組みをご説明いたします。

医療者側からの提案は専門家集団としての各学会が意見をまとめ、その意見を内科系学会社会保険連合及び外科系学会社会保険連合が集約して厚生労働省、そして中央社会医療協議会に提出します。我々日本臨床細胞学会は内科系学会社会保険連合を通じて要望を提出しております。

新しい医療技術が保険診療として認められるためには、様々な要件があります。その技術が診断、治療に有効であるかどうかは言うまでもありません。これに加えてその技術が日本全国に普及していること、手技として成熟していること、安全であること、倫理的に問題がないこと、そして対費用効果が十分あること（医療費を圧迫しないこと）が求められます。これら多くの要件を満たしたとして、近年では rapid on site cytology (ROSE) やセルブロックが、新しい細胞診の技術として保険収載されました。

この新しい医療技術を保険診療に収載しましょう、という「提案書」はA4 4ページで作成されます。コンパクトに要点をまとめて記載しなくてはなりません。内容は客観性、公平性をもって記載しなくてはなりません。この提案書の中で技術の有効性や普及度、そして安全性の評価の根拠として引用されるのが、論文であり、ガイドラインです。新規技術に対する有用性を示す原著論文はもちろん、その技術の安全面について注目した研究、あるいはその対費用効果について検討した論文も必要です。

全国の会員の皆様はそれぞれの職場、立場で、毎日違う患者さんの違う病態から、様々な状態の検体と向き合っていることと思います。そしてそれぞれの検体に対して様々な工



夫をされていることと思います。その工夫、経験を症例報告、原著論文として順々に日本臨床細胞学会雑誌に投稿することは執筆者にとっては研究活動の一環であり、ご自身の研鑽、勉強の一部かもしれません。しかし社会全体、学会全体から見れば、新しい技術が確立されたことを示す証拠であり、様々な施設から同様の報告が行われることは技術の普及を意味するところとなります。さらに新規技術を使って具体的な診断、治療に結び付いた、という症例報告は、新規技術の有用性を示す証拠であり、医療費全体に及ぼす影響を議論するための根拠となります。

確かに春秋の学術集会における学会報告も重要です。しかしその学会抄録を、症例報告、原著論文に仕上げていただくことで、社会へのアピールは各段に向上し、診療報酬改定の提案書に引用することが可能となります。

パパニコロウ染色は1942年に発表された染色法であり、標本作製方法の基本もそのころにほぼ確立しております。形態学としての細胞診断学は以後急速に発達し、その診断能力は婦人科のみならず、呼吸器、脳腫瘍まで、全臓器について組織推定を可能としております。

細胞診の診断能力は組織診に劣らないと思います。細胞診はあくまでスクリーニングであり確定診断にはならない、というのは昔の話ではないでしょうか。事実、婦人科以外の領域に限ってのことではありますが、2010年には細胞診に対して細胞診断料が算定されるようになりました。細胞診で「診断する」ことが求められる時代なのです。

所属する施設によって、検体の種類も数も異なると思います。診療報酬改定に対する要望も施設によって異なると思います。日本臨床細胞学会は確かに学術団体ではありますが、日本の細胞診を実施している細胞診専門医および細胞検査士の認定を行い、日本における細胞診の技術を保証している団体でもあります。学会内には職能団体としての細胞診専門医会、細胞検査士会を有しています。細胞診専門医、細胞検査士が生き生きと働ける環境、一人一人が十分にその能力を発揮できる環境を確保することも日本臨床細胞学会の役割の一つだと思います。

本号も多くの貴重な研究成果が投稿されております。いずれの論文においても、厳密には保険診療の枠を越えた染色や技術を投じて診断が行われています。今は研究レベルの技術ではありますが、近い将来、必要とするすべての国民にこれらの技術が保険診療で行われるようになりますよう、社会保険委員会として活動してまいります。今後とも、会員の皆様の御支援、御協力をお願いいたします。

症 例

右中葉下葉間に存在した孤在性線維性腫瘍の1例

喜多 花緒¹⁾ 植草 利公^{1,2)} 古澤亜希子¹⁾ 山下 和也³⁾
 吉田 功^{3,4)} 大部 誠¹⁾ 前田 一郎^{1,5)}

北里大学北里研究所病院病理診断科¹⁾, 独立行政法人労働者健康安全機構関東労災病院病理診断科²⁾,
 北里大学病院病理部³⁾, 北里大学医学部附属新世紀医療開発センター横断的医療領域開発部門分子病理学⁴⁾,
 北里大学医学部病理学⁵⁾

背景：孤在性線維性腫瘍 (solitary fibrous tumor : SFT) はまれな間葉系腫瘍である。われわれは右肺中葉に連続し、中下葉間に発生した SFT の 1 例を経験したので報告する。

症例：40 歳代、女性。9 年前に胸部 CT で 17 mm 大の境界明瞭、辺縁整な結節影が認められ経過観察されていた。今回の検診で胸部単純 X 線において同部位の異常陰影が緩徐増大していたため、精査目的で当院を紹介受診となった。患者希望および胸膜腫瘍疑いにより胸腔鏡下右肺中葉部分切除術を施行した。腫瘍捺印細胞診では類円形や短紡錘形核をもつ比較的均一な細胞が散在性～シート状集塊で認められた。組織診断では膠原線維の介在を伴って増生していた紡錘形細胞と分岐した血管を認め、免疫染色の結果は CD34 陽性、STAT6 弱陽性であった。以上より SFT の診断となった。

結論：SFT を診断するにあたり、細胞診所見だけでは間葉系腫瘍の診断にとどまるが、肉眼的所見や画像所見、組織学的所見、免疫組織学的所見を総合的に判断し、最終診断すべきと考える。

Key words : Solitary fibrous tumor, Cytology, Case report, Pleura, Immunohistochemistry

I. はじめに

II. 症 例

孤在性線維性腫瘍 (solitary fibrous tumor : SFT) はまれな間葉系腫瘍である。右肺中葉に連続し、中下葉間に発生した SFT の 1 例を経験したので報告する。

患者：40 歳代、女性。
 主訴：胸部異常陰影。
 既往歴：頸椎ヘルニア。
 喫煙歴：20 本×16 年間。30 歳代後半で禁煙。
 現病歴：9 年前に胸部 CT で 17 mm 大の境界明瞭、辺縁整な結節影が認められ経過観察されていた。今回検診で胸

A case of solitary fibrous tumor between the middle and lower lobes of the right lung

Hanao KITA¹⁾, C. T., J. S. C., Toshimasa UEKUSA^{1,2)}, M. D., Akiko FURUSAWA¹⁾, C. T., J. S. C., Kazuya YAMASHITA³⁾, C. T., J. S. C., Tsutomu YOSHIDA^{3,4)}, M. D., Makoto OHBU¹⁾, M. D., Ichiro MAEDA^{1,5)}, M. D.

¹⁾Department of Pathology, Kitasato University Kitasato Institute Hospital

²⁾Department of Pathology, Japan Organization of Occupational Health and Safety, Kanto Rosai Hospital

³⁾Department of Pathology, Kitasato University Hospital

⁴⁾Division of Molecular Pathology, Department of Comprehensive Medicine, Research Center for New Medical Frontiers, Kitasato University School of Medicine

⁵⁾Department of Pathology, Kitasato University School of Medicine
 論文別刷請求先 〒108-8642 東京都港区白金5の9の1 北里大学
 北里研究所病院病理診断科 喜多花緒
 令和3年10月22日受付
 令和5年1月31日受理

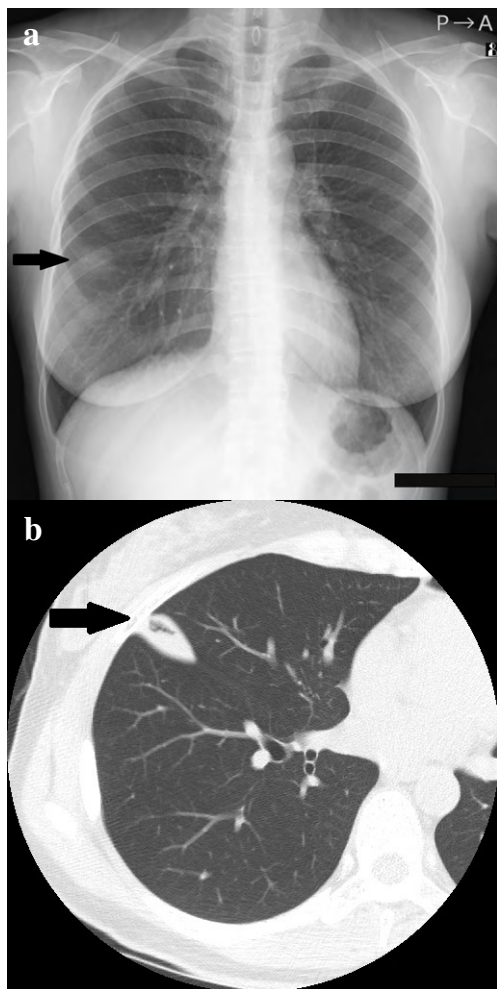


Fig. 1 Imaging findings (a : Chest radiograph, b : Chest CT, transverse image)
 a : Chest radiograph shows a coin lesion and measuring 22 mm in diameter in the middle lobe of the right lung.
 b : Contrast-enhanced CT image showing a tumor measuring 22×15 mm in size containing air in interlobar pleura of the middle lobe.

部単純X線において同部位の異常陰影が緩徐増大したため、精査目的で当院を紹介受診となった。

現 症：身長 154 cm, 体重 53 kg, 体温 36.8℃, 血圧 136/66 mmHg, 脈拍 73 回/分。

血液生化学検査：総コレステロール値の上昇 (298 mg/dl) がみられたがその他は正常範囲内。腫瘍マーカーは CEA と SLX いずれも正常範囲内。

肺機能検査：異常なし。

画像検査：胸部単純X線では右中肺野に 22 mm 大の結節影を認め (Fig. 1a), 胸部造影 CT では右中葉下葉間胸膜に air density を含んだ 22×15 mm 大の境界明瞭な結節が認

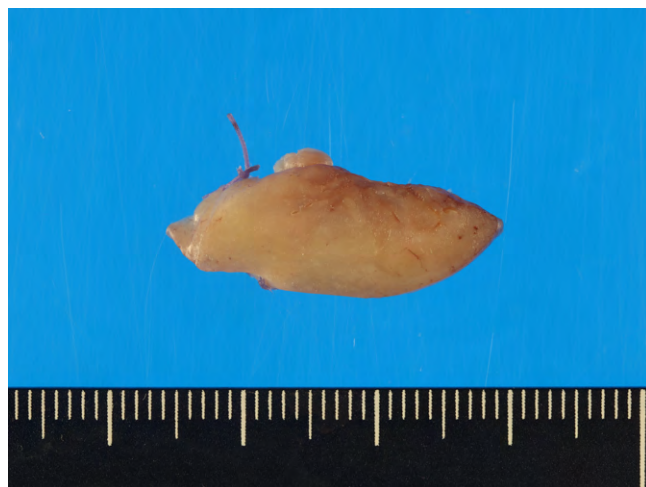


Fig. 2 Macroscopic findings of the tumor
 Grossly, the tumor was a pedunculated polyp that was elastic hard in consistency.

められた (Fig. 1b). 炎症所見は認められなかった。

結節は緩徐増大傾向であり胸膜腫瘍の疑いおよび患者希望により、診断、治療を目的として、胸腔鏡下右肺中葉部分切除を施行した。

手術時所見：胸腔鏡下において右中葉に連続し中下葉間面に 28×26×10 mm 大の有茎性に発育した白色調で固い楕円型病変を認めた。腫瘍は臓側胸膜に覆われ SFT の所見に類似していた。全体的に臓側胸膜が肥厚しており、胸膜の癒着は認められなかった。肉眼的に肺実質は保たれていた。腫瘍の茎部を含めて自動縫合器を用いて右中葉部分切除術を行い摘出した。なお、胸水は認められなかった。

肉眼的所見：腫瘍は弾性硬の有茎性ポリープ状検体で、光沢のある半透明の表面を呈していた。断面は粘液状変化を伴う黄白色調で、部分的に分葉様の構造が認められた (Fig. 2)。

III. 細胞所見

腫瘍断面の捺印細胞診所見では、壊死や出血のないきれいな背景に多数の異型のない肺胞上皮細胞集塊 (Fig. 3a) と、類円形や短紡錘形の核をもつ比較的均一な腫瘍細胞が散在性～シート状集塊で少数認められた (Fig. 3b)。腫瘍細胞の核クロマチンは微細顆粒状で均等に分布しており、核形不整や核内細胞質封入体、核分裂像は認められず、細胞質は淡明であった (Fig. 3c, d)。

以上より悪性所見は認められなかったが組織型の特異はできず、上皮系腫瘍あるいは反応性病変は否定的で、間葉系腫瘍と判定した。なお、本標本上では膠原線維を伴った

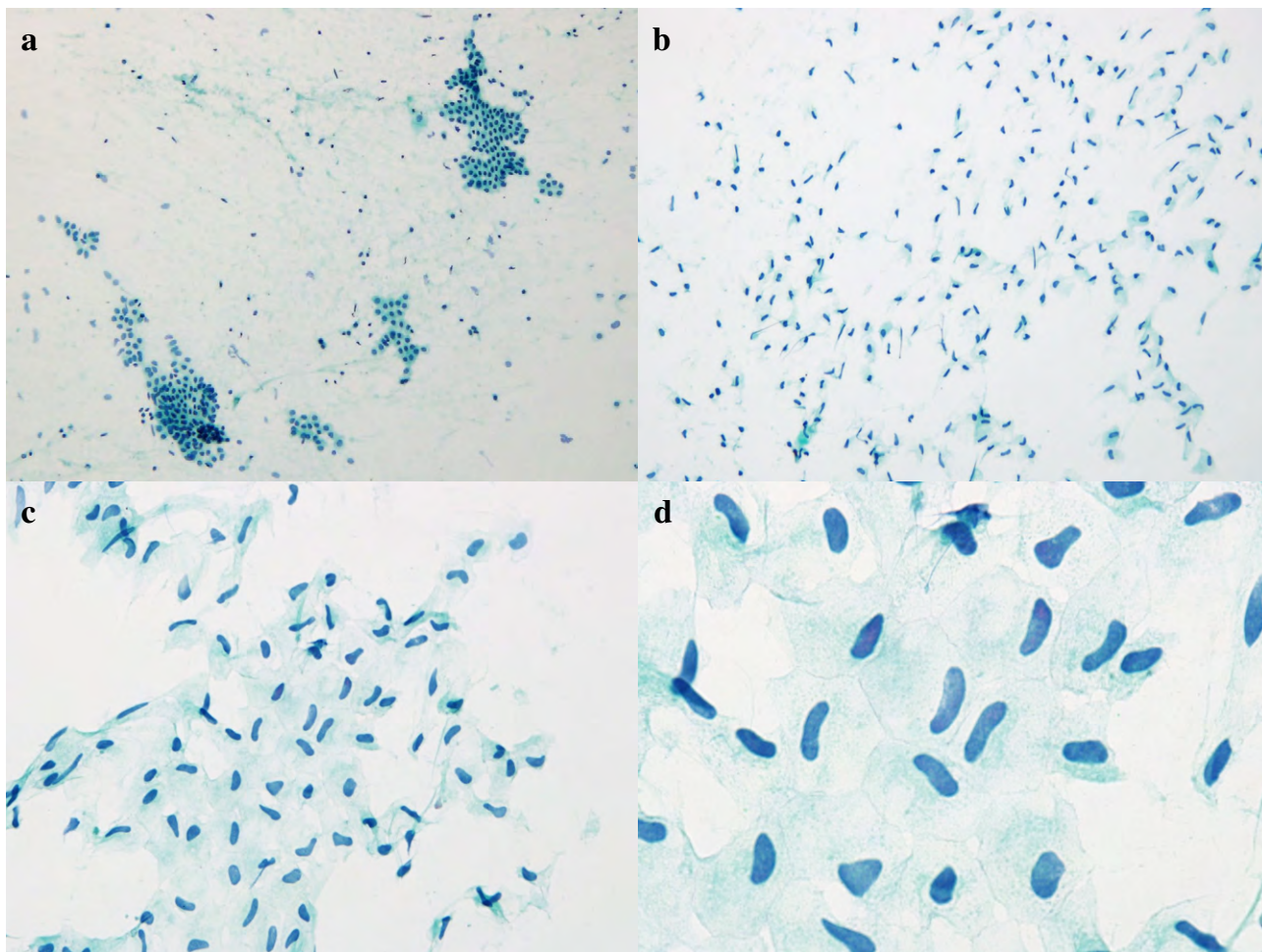


Fig. 3 Imprint cytology of the primary tumor

a : Papanicolaou staining (×10)

Cytologically, sheet-like clusters of regularly arranged cells are found with scattered tumor cells. No evidence of bleeding or necrosis is found in the background.

b : Papanicolaou staining (×20)

The tumor cells are scattered or arranged in sheet-like agglomerates.

c, d : Papanicolaou staining (c, ×40, d, ×100)

The tumor cells are round or short-spindle-shaped, with the nuclei containing fine and evenly distributed chromatin.

集塊や鹿の角状の血管等は確認できなかった。

IV. 病理組織学的所見

HE 染色では肺実質に連続している部位の近傍に多数の気腔が認められた (Fig. 4a)。このことから腫瘍が肺実質を巻き込みながら発育したことが示唆され、CT で認められた腫瘍内部の air density は拡張した気腔と考えられた。また線維芽細胞様の紡錘形細胞が、鹿の角様に分枝した血管 (Fig. 4b) や線維性間質、膠原線維の介在を伴って増生していた (Fig. 4c)。細胞密度は低～中等度で、細胞異型は軽度、核分裂像は 0～1 個/10 high power field (HPF) であった。

エラスチカ・ワンギーソン (elastica van Gieson : EVG) 染色では腫瘍はレゾルシンフクシンに染まる胸膜の外弾性板と内弾性板の間に存在しており、内弾性板の間にある固有層から発生していることが示唆された。

免疫組織化学染色では腫瘍細胞は CD34 陽性 (Fig. 4d)、核が STAT6 弱陽性 (Fig. 4e)、S-100 蛋白陰性であった。

以上の所見より胸膜より発生した SFT と診断した。

V. 考 察

SFT は主に胸膜から発生する間葉系腫瘍であり、3分の2が臓側胸膜、3分の1が胸壁、横隔膜、または縦隔の壁側胸膜から発生する¹⁾。胸膜以外でも軟部組織をはじめ、唾

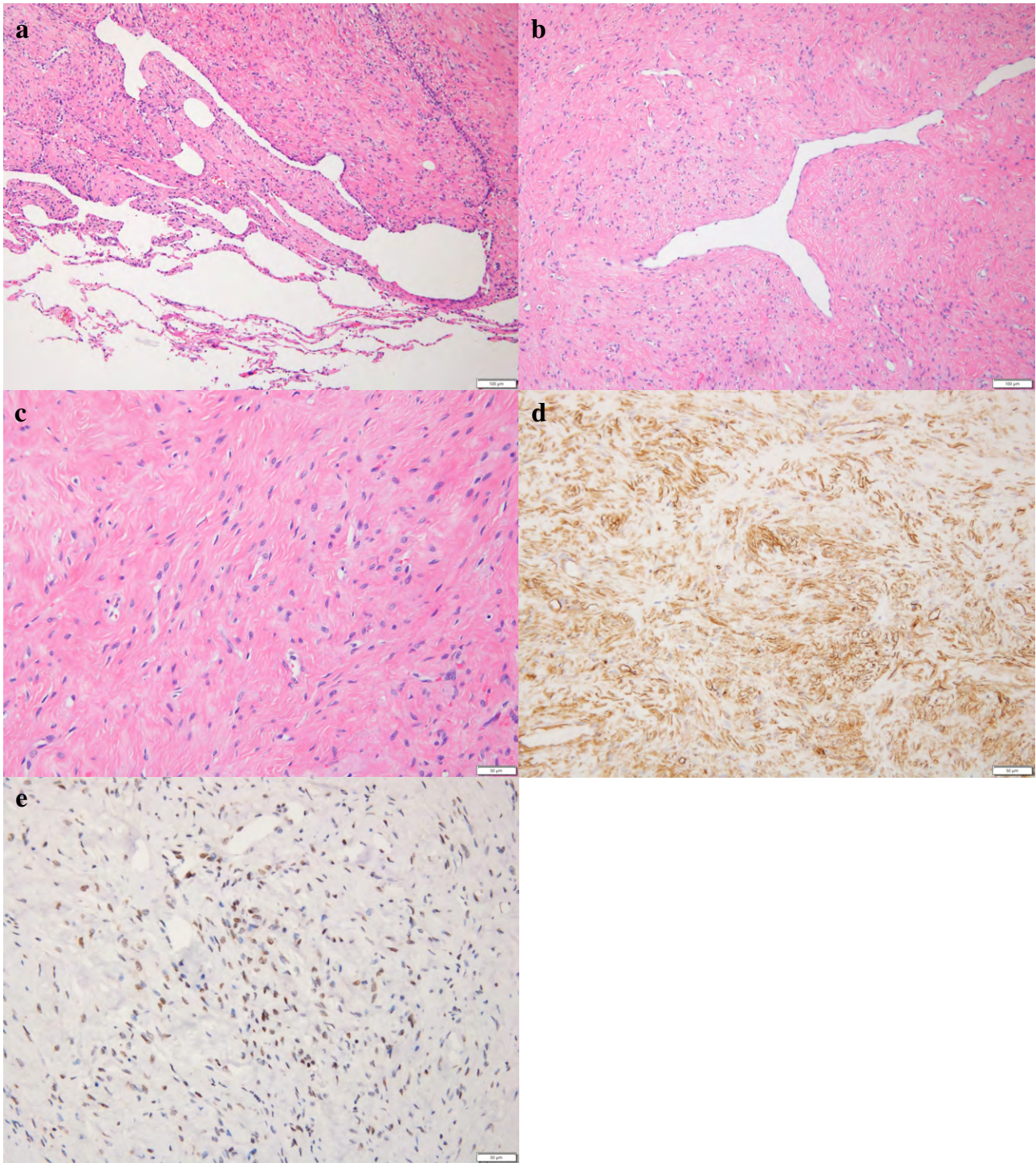


Fig. 4 Histopathological findings of the tumor

a : HE staining ($\times 10$)

The tumor is composed of mesenchymal tissue showing a solid pattern of growth with some epithelial cells lining the airspaces.

b : HE staining ($\times 10$)

Some staghorn-shaped blood vessels are found in the tumor.

c : HE staining ($\times 20$)

The tumor cells are round or short-spindle-shaped, arranged in a so-called "patternless pattern" in a collagenous background.

d : CD34 ($\times 20$)

The tumor cells showed positive immunostaining for CD34.

e : STAT6 ($\times 20$)

The tumor cells showed weakly positive immunostaining for STAT6.

Table 1 Differences between the general findings of SFTs and the findings in this case

	SFT	This case
Tumor cells	Short spindle-shaped and round cells are found scattered or in sheet-like agglomerates. Proliferating tumor cells are found around blood vessels.	Short spindle-shaped and round cells are found scattered or in sheet-like agglomerates.
Nuclear features	The nuclear chromatin is finely granular. No intranuclear inclusion bodies or nuclear grooves are found.	The nuclear chromatin is finely granular. Occasionally, intranuclear inclusion bodies and nuclear grooves are seen.
Nucleoli	Small or unknown.	Unknown.
Background	Collagen fibers and inflammatory cells.	Agglomerates of alveolar epithelial cells.

液腺²⁾, 眼窩, 甲状腺, 肝臓, 膀胱などに発生する。60~70 歳代に好発し, 性差はない。約半数は無症状で検診の画像検査等で偶然的に発見されるが, 残りの半数は咳, 胸痛, 呼吸苦など腫瘍による圧迫症状を示す¹⁾。SFT を術前に診断することは困難であり, 血液検査では特徴的な所見は認められず, CT や MRI などの画像所見についても一定した見解はない。本例は CT において腫瘍内部に air density が認められたことにより, 第一に SFT を強く疑う所見ではなかった。術前の臨床診断は, 自覚症状がないこと, 初回指摘されて以降 9 年間に病変の発育は緩徐であり, 炎症性所見や胸水が認められなかったことから, 良性の胸膜腫瘍疑いとされた。

一般的に SFT の細胞学的所見としては裸核状で丸みのある短紡錘形~類円形細胞が平面的または孤立散在性に認められ, クロマチンは微細顆粒状で揃っており, 核小体は小型~不明で時に核内封入体や核溝がみられることが挙げられ, 背景には膠原線維束や炎症細胞がみられるとしている³⁾。悪性例では細胞密度が高く, 壊死や核異型, 核分裂像がみられることが挙げられている⁴⁾。本例の捺印細胞診では肺胞上皮細胞と比較的均一な紡錘形の腫瘍細胞が散在性~シート状集塊で認められ, 悪性所見は認められなかったが診断の確定には至らなかった (Table 1)。

また一般的に SFT の病理組織学的所見は核異型に乏しい卵円形~紡錘形の細胞が一定の傾向をもたない配列, いわゆる “patternless pattern” の増殖と豊富な膠原線維性間質からなる⁵⁾。また “鹿の角様 (staghorn)” と呼ばれるスリット状の血管腔を多数認めるのが特徴である。本例の腫瘍は臓側胸膜から発生しており, 紡錘形細胞が膠原線維の介在を伴い, 一定の配列をもたずに増殖し, 特徴的な分岐を呈する血管も認められた。また腫瘍だけでなく肺胞上皮細胞が散見され, 気腔が認められたことで腫瘍が胸膜のみにとどまらず, 肺実質を巻き込みながら長期間発育したことが示唆された。肉眼所見と腫瘍の組織像は典型的な良性の SFT であったが, 画像所見等を踏まえるとまれな SFT で

あったといえる。

免疫組織化学染色では従来 SFT の 90~95% で CD34 が陽性, bcl-2 や CD99 でも高頻度に陽性を示す⁶⁾が, これらの抗体はさまざまな間葉系腫瘍でも陽性であるため非特異的である。2013 年に *NAB2-STAT6* 融合遺伝子が SFT の driver 変異であり, STAT6 による免疫組織化学染色の診断が有効であると明らかになった⁶⁾。SFT は病理組織学的に良性間葉系腫瘍や紡錘形細胞肉腫との鑑別を要するところがある⁷⁾。STAT6 は SFT で非常に感度が高く, 特異的な免疫組織化学マーカーであり, 他の腫瘍との鑑別に有効である^{7,8)}。本例の組織検体でも CD34 陽性, STAT6 弱陽性の結果を得た。しかし, 細胞診検体では STAT6 は陰性であった。SFT の診断は, 組織検体および細胞診検体を総合判定し, 最終診断を出すことが肝要である。

SFT の鑑別として肺腺線維腫 (pulmonary adenofibroma: PAF) が挙げられる。PAF は上皮成分と間質成分からなるまれな良性二相性腫瘍で女性の生殖管の腺線維腫に似ている⁹⁾。組織学的には異型のない立方上皮細胞で覆われた大きな偽乳頭がみられ, 間質は線維性で異型のない紡錘形細胞を含んでいる⁹⁾。免疫組織学的には上皮細胞はサイトケラチンと TTF-1 陽性, STAT6, CD34 は陰性¹⁰⁾。間質はサイトケラチンと S-100 蛋白陰性, ビメンチン陽性, デスミンびまん性陽性である⁹⁾。PAF は WHO 分類にも掲載されていない非常にまれな腫瘍である¹⁰⁾。本例は STAT6 の染色性が芳しくなかったため PAF が鑑別に挙げられた。しかし, 特徴的な鹿の角様の血管が認められたことと, CD34 が陽性でわずかに STAT6 が染まったことにより PAF を除外し, SFT と診断した。SFT における STAT6 陽性率は 87% にとどまったという報告もあり¹¹⁾。本例は STAT6 弱陽性の SFT であったといえる (Table 2)。

SFT の治療は良悪に関わらず, 十分な断端距離を含めた完全切除が原則である。SFT の約 80% は良性で完全に切除できれば治癒するが, 高悪性度のももあり, 特に無茎性悪性腫瘍は再発率 64%, 死亡率 30% で 1~2 年以内に死亡

Table 2 Morphological and Immunohistochemical Differences Between the two Tumors (reference 10) and this case

	SFT	PAF	This case
HE/epithelium	Lesion composed of spindle cells with \pm entrapped pulmonary epithelium, mainly at the periphery of the tumor.	Fibro-epithelial lesion with a phyllodes-like pattern, lined by cuboidal epithelium throughout the tumor.	Lesion composed of spindle cells with some epithelial cells lining the air-spaces.
HE/stroma	Spindle-shaped cells in a "patternless pattern" with staghorn-shaped blood vessels. May be bland or rarely show malignant features.	"Patternless pattern" of bland spindle-shaped cells.	Spindle-shaped cells in a "patternless pattern" with staghorn-shaped blood vessels.
CD34	Positive	Positive in stroma	Positive
STAT6	Positive	Negative	Weakly positive

したとの報告もある¹²⁾。したがって良性であっても潜在的悪性腫瘍と扱うべきであるとされている。有茎性の良性腫瘍と診断された本例においても長期的な経過観察が必要である。

細胞診において、裸核様の紡錘形細胞が血管を取り巻くように配列し、増殖した像がみられたことでSFTを鑑別に挙げることができたとする報告がある¹³⁾。しかし本例においては類円形や紡錘形の細胞が認めるのみであったため、SFTを鑑別に挙げることはできなかった。組織診でみられた所見すべてが細胞診でみられなかった理由として、検体が硬く捺印時スライドガラスに細胞成分があまりのりなかつたことが挙げられる。対策として硬い組織は力をいれてしっかり捺印すること、スライドガラスの端で組織の割面を搔いたあとに合わせ法を行うことで細胞がより多く回収できると考える。また捺印後のスライドガラスはすぐ固定液に浸漬したが、浸漬する前にスプレー固定をし、しばらく置くことで細胞の流出を防ぐことができたのではないと思われる。

SFTを診断するにあたり、細胞診所見では間葉系腫瘍の診断にとどまるが、肉眼所見や画像所見、組織学的所見、免疫組織学的所見を総合的に判断し、最終診断にするべきと考える。

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61回日本臨床細胞学会総会（春期大会）にて発表した。

謝辞 本例における病理診断に御協力をいただきました。北里大学北里研究所病院呼吸器外科 神谷紀輝先生、神奈川県立がんセンター病理診断科 横瀬智之先生に深謝申し上げます。

Abstract

Background : Solitary fibrous tumor (SFT) are rare tumors arising from the soft tissues. We encountered a patient with a SFT that was

located between the middle and lower lobes of the right lung.

Case : The patient was a 40-year-old Japanese woman ; chest CT performed 9 years earlier revealed a smooth mass in the lung (17 mm in diameter). The mass had grown slightly since and at the present consultation, CT showed a mass measuring 22 × 15 mm in size, containing air. Based on the findings, a pleural tumor was suspected and thoracoscopic partial resection of the right middle lobe was performed. Cytologically, sheet-like cell clusters were observed, composed of regularly arranged cells. The tumor cells contained round-to short-spindle-shaped nuclei with fine and evenly distributed chromatin. No evidence of bleeding or necrosis was found in the background of these slides. Histologically, the tumor was composed of fibrous tissue with numerous spindle-shaped cells and vessels with dilated, branching, and hyalinized staghorn-like (hemangiopericytoma-like) structures. Immunohistochemically, the tumor cells showed positive staining for CD34 and weakly positive staining for STAT6, and the tumor was diagnosed as a SFT.

Conclusion : For final diagnosis of SFT, not only tumor cytology, but also comprehensive diagnostic evaluations, including radiological, histological, and immunohistochemical evaluations, are necessary.

文 献

- 1) England, D. M., Hochholzer, L., McCarthy, M. J. Localized benign and malignant fibrous tumors of the pleura. A clinicopathologic review of 223 cases. *Am J Surg Pathol* 1989 ; 13 : 640-658.
- 2) 那須野智光, 竹田昌彦, 大橋健太郎・ほか. 耳下腺に発生した solitary fibrous tumor (SFT) の一例. *北里医学* 2016 ; 46 : 109-115.
- 3) Clayton, A. C., Salomão, D. R., Keeney, G. L., et al. Solitary fibrous tumor : a study of cytologic features of six cases diagnosed by fine-needle aspiration. *Diagn Cytopathol* 2001 ; 25 : 172-176.
- 4) Bishop, J. A., Rekhman, N., Chun, J., et al. Malignant solitary fibrous tumor : cytopathologic findings and differential diagnosis. *Cancer Cytopathol* 2010 ; 118 : 83-89.

- 5) 清澤大裕, 山田裕一, 小田義直. 胸膜の中皮腫以外の腫瘍性疾患. *病理と臨* 2019 ; 37 : 1089-1096.
 - 6) Robinson, D. R., Wu, Y. M., Kalyana-Sundaram, S., et al. Identification of recurrent *NAB2-STAT6* gene fusions in solitary fibrous tumor by integrative sequencing. *Nat Genet* 2013 ; 45 : 180-185.
 - 7) Doyle, L. A., Vivero, M., Fletcher, C. D., et al. Nuclear expression of STAT6 distinguishes solitary fibrous tumor from histologic mimics. *Mod Pathol* 2014 ; 27 : 390-395.
 - 8) Schweizer, L., Koelsche, C., Sahm, F., et al. Meningeal hemangiopericytoma and solitary fibrous tumors carry the *NAB2-STAT6* fusion and can be diagnosed by nuclear expression of STAT6 protein. *Acta Neuropathol* 2013 ; 125 : 651-658.
 - 9) Vitkovski, T., Zeltsman, D., Esposito, M., et al. Pulmonary adenofibroma : cytologic and clinicopathologic features of a rare benign primary lung lesion. *Diagn Cytopathol* 2013 ; 41 : 991-996.
 - 10) Olson, N. J., Czum, J. M., Abreu, F. B., et al. Synchronous Pulmonary Adenofibroma and Solitary Fibrous Tumor : Case Report and Review of the Literature. *Int J Surg Pathol* 2019 ; 27 : 322-327.
 - 11) Demicco, E. G., Herms, P. W., Patel, R. M., et al. Extensive survey of STAT6 expression in a large series of mesenchymal tumors. *Am J Clin Pathol* 2015 ; 143 : 672-682.
 - 12) de Perrot, M., Fischer, S., Brundler, M. A., et al. Solitary fibrous tumors of the pleura. *Ann thorac Surg* 2002 ; 74 : 285-293.
 - 13) 荒川文子, 田島秀昭, 村田行則・ほか. 腹壁に発生した悪性脂肪形成性孤立性線維性腫瘍の 1 例. *J JPN Soc Clin Cytol* 2015 ; 54 : 47-53.
-

症 例

甲状腺穿刺吸引細胞診に LBC を用いて副甲状腺腺腫と
診断しえた 1 例浮ヶ谷瑞希¹⁾ 加藤 拓²⁾ 野口 雅之²⁾つくば国際大学臨床検査学科¹⁾, 成田富里徳洲会病院病理診断科²⁾

背景：副甲状腺腺腫の細胞診は日常的に鏡検する機会が少なく、また細胞形態が類似する鑑別疾患もあり、診断に苦慮することが多い。今回、甲状腺穿刺吸引細胞診に液状化細胞診（LBC）法を用いて副甲状腺腺腫と診断しえた 1 例を経験したので報告する。

症例：82 歳、男性。PTH 値上昇で副甲状腺機能亢進症があるも画像上は右甲状腺腫瘍とされていた。この腫瘍に穿刺吸引細胞診を施行した。検体処理は LBC 法を用いて細胞診標本を作製した。出現細胞は淡明で豊富な細胞質を有し、核は小型円形単一であった。残検体より作製した免疫細胞化学的染色では TTF-1 と Calcitonin 陰性、Chromogranin-A 陽性、Ki-67 指数は 2% であり副甲状腺腺腫と考えた。後に腫瘍切除が行われ病理組織学的に副甲状腺腺腫と診断された。

結論：甲状腺穿刺吸引細胞診にて副甲状腺腺腫と診断するのは容易ではないが、LBC 法を用いることにより細胞形態に免疫染色を加えることが可能となり、確定診断に結び付けることができた。

Key words : Thyroid fine needle aspiration cytology, LBC, Parathyroid adenoma, Case report

I. はじめに

臨床的に副甲状腺機能亢進症を示す患者の 70~80% に副甲状腺腺腫がみられるとされる。しかし甲状腺穿刺細胞診で副甲状腺腺腫の細胞が採取されたとしても細胞像から診断に至ることは難しい。今回われわれは副甲状腺機能亢進症患者で画像的に甲状腺に腫瘍が認められたため甲状腺腫瘍なのか、副甲状腺腫瘍なのかの診断のため穿刺吸引

し、液状化細胞診 (liquid-based cytology : LBC) 法を用い、細胞像と免疫細胞化学的染色から副甲状腺腺腫と診断しえた症例を経験したので報告する。

II. 症 例

82 歳、男性。血中 PTH : 128 pg/ml と高値で副甲状腺機能亢進症を指摘、甲状腺ホルモンに異常値はみられなかった。画像検査として超音波検査と MRI 検査が実施された。超音波検査では右甲状腺内に 20×20 mm の腫瘍性病変がみられ、嚢胞性と充実性所見を示し、充実性部分とその周囲組織には血流が観察された (Fig. 1)。以上から右甲状腺腫瘍と推定された。MRI 検査にて副甲状腺の存在は観察できなかった。

本腫瘍に対し穿刺吸引細胞診を施行し、LBC プレップ (ステインケミカル株式会社) にて針洗浄を行いパパニコロウ染色とギムザ染色標本を作製した。

Parathyroid adenoma diagnosed by thyroid fine-needle aspiration cytology using the LBC method—A case report—

Mizuki UKIGAYA¹⁾, C. T., J. S. C., Taku KATO²⁾, C. T., C. F. I. A. C., Masayuki NOGUCHI²⁾, M. D.

¹⁾Department of Medical Technology, Tsukuba International University

²⁾Department of Pathology, Naritatomisato Tokushukai Hospital
論文別刷請求先 〒286-0201 千葉県富里市日吉台1の1の1 成田富里徳洲会病院病理診断科 加藤 拓

令和4年5月25日受付

令和5年1月23日受理

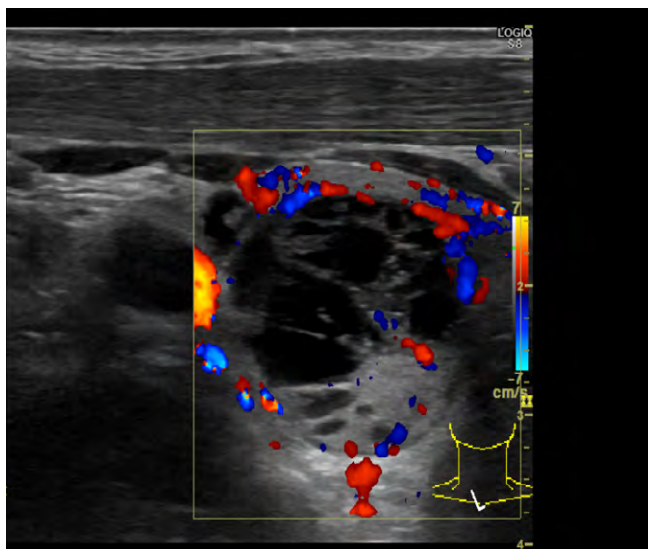


Fig. 1 Ultrasonography of the thyroid tumor

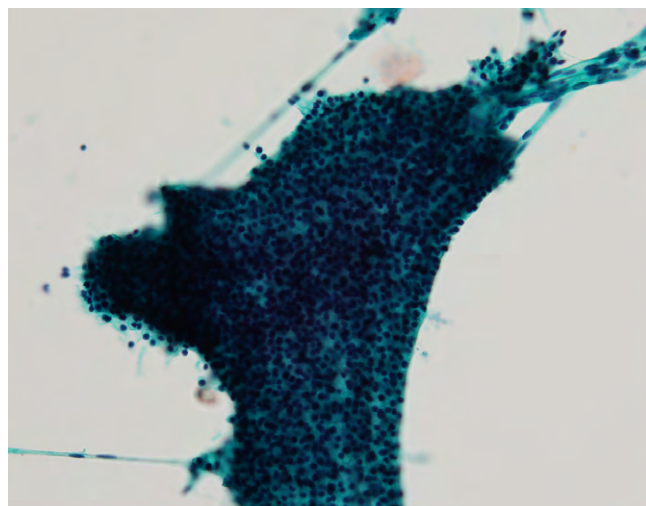


Fig. 2 Tumor cells with capillaries are seen (Papanicolaou staining, $\times 20$).

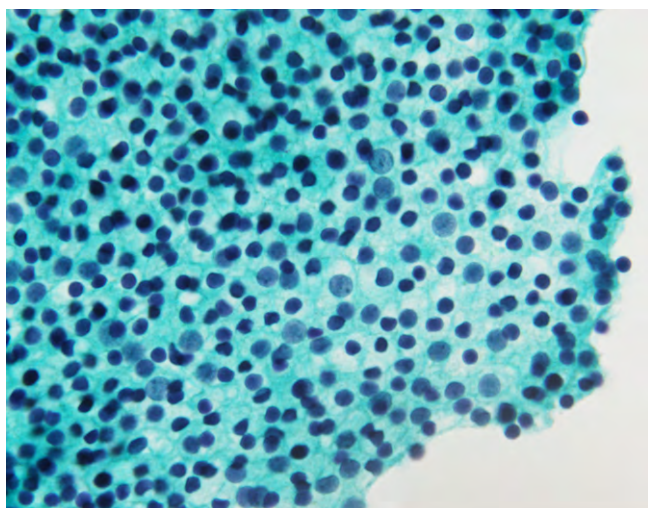


Fig. 3 The tumor cells contain clear abundant cytoplasm, and small round nuclei (Papanicolaou staining, $\times 40$).

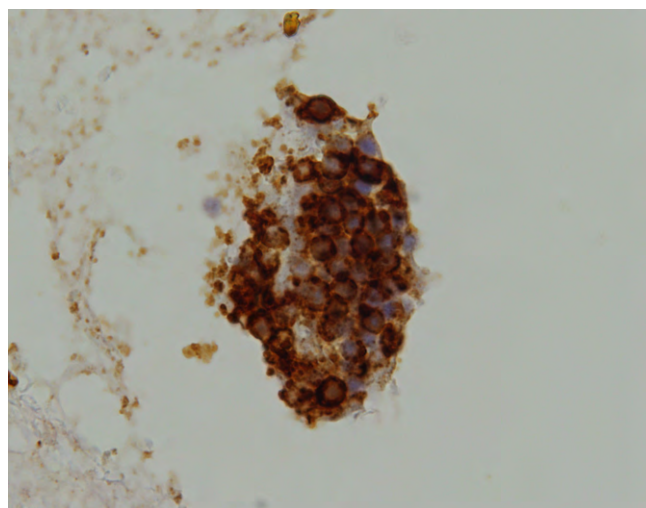


Fig. 4 Immunocytochemical staining showed a positive staining result for chromogranin-A (Chromogranin-A, $\times 40$).

III. 細胞所見

背景にはコロイド物質やアミロイド物質は認められず、囊胞液中の少数の泡沫細胞と腫瘍細胞集塊から剥離した少数の裸核状細胞がみられた。腫瘍細胞は毛細血管に絡むようにシート状、管状または索状配列を示す結合性の強い小型から中型細胞集塊が認められた (Fig. 2)。個々の細胞は淡明で豊富な細胞質を有し、単一な小型円形核で異型は乏しかった。クロマチンは微細顆粒状、核小体は認めなかった。副甲状腺の主細胞を示唆する細胞像であった (Fig. 3)。

IV. セルブロックによる免疫細胞化学的検索

副甲状腺由来細胞であるかを確認するため LBC 残余検体よりセルブロック標本作製し免疫細胞化学的染色を施行した。TTF-1 陰性、Calcitonin 陰性、Chromogranin-A 陽性 (Fig. 4)、Ki-67 指数は 2% を示した。以上より腫瘍細胞は甲状腺由来ではなく、副甲状腺由来が示唆され副甲状腺腺腫と診断された。

V. 病理所見

上記術前診断に基づき、腫瘍摘出および甲状腺右葉の一

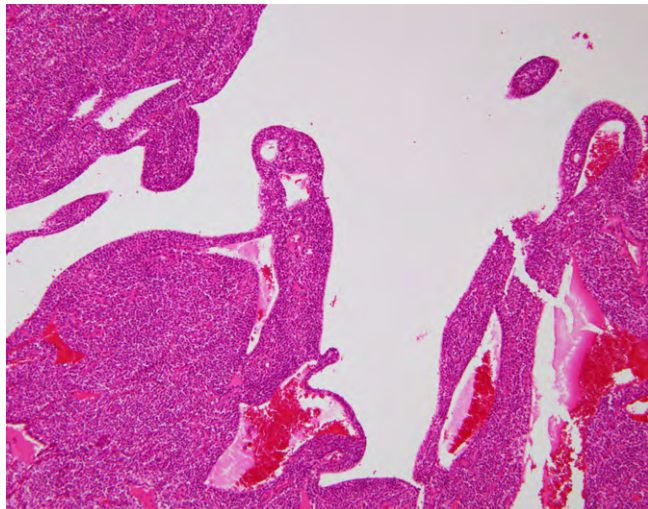


Fig. 5 The tumor has both cystic and solid components (HE staining, ×4).

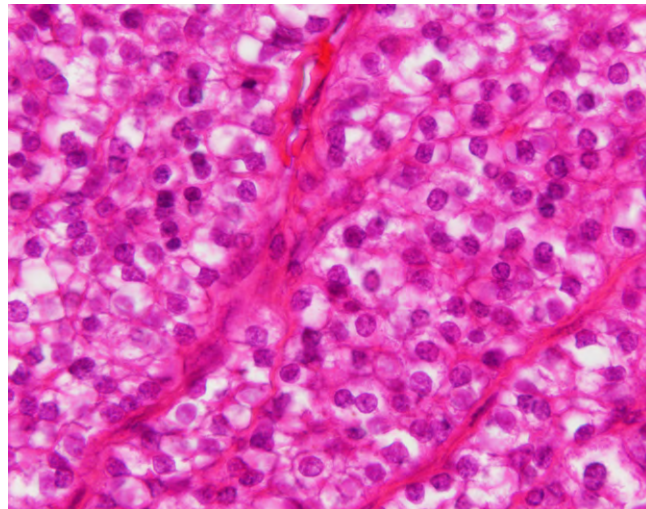


Fig. 6 Proliferating clear cells with capillaries is observed in the solid area (HE staining, ×60).

部 (30×30×10 mm 大) を合併切除した。摘出腫瘍は 25×20×15 mm 大で、甲状腺組織への移行および浸潤はなく、脂肪組織を介在して接していた。腫瘍実質は嚢胞性と充実性の部分がみられた (Fig. 5)。充実性部分は単一の淡明細胞が増殖してみられ、毛細血管の発達もみられた。腫瘍は主細胞からなる副甲状腺腺腫と診断された (Fig. 6)。腫瘍辺縁に既存の副甲状腺組織が圧排されるように認められた。また免疫組織化学的染色では、術後の組織でもセルブロックと同様の染色性を示した。

VI. 考 察

臨床的に PTH 値上昇で副甲状腺機能亢進症、高カルシウム血症などが指摘された場合は副甲状腺疾患を疑う所見となる。副甲状腺疾患の腺腫か過形成かの鑑別は細胞診において難しいが、腺腫は単腺の腫大¹⁾、過形成は 4 腺の腫大を示す²⁾ため、超音波検査や CT、シンチグラフィといった画像診断が有用である。そして、甲状腺内および隣接する腫瘍に穿刺吸引細胞診を施行する場合、異所性副甲状腺組織の存在もあることから常に副甲状腺疾患の可能性も念頭に入れておく必要がある。また、嚢胞液が採取された場合は液中の PTH 値を測定することで副甲状腺疾患か、それ以外の嚢胞疾患かの鑑別が可能とされる。

副甲状腺腺腫の細胞像は基本的には淡明細胞である主細胞が充実性、索状、濾胞状配列を示してみられるが、Suzuki ら³⁾は毛細血管に囲まれた三角形の腫瘍巣が wedge pattern (鋭い角を持つ三角形の細胞集塊) にみられるとされ、本例も腫瘍細胞に毛細血管が付着する細胞集塊として採取されていた。これも血管が豊富なこの腫瘍の特徴かも

しれない。Odronic ら⁴⁾は ThinPrep 標本においては従来法の標本に比べ背景に裸核細胞が少なくなり、細胞集塊は重積を示す papillary 配列が乏しく、細胞成分が少なく、microfollicular 配列が多くなるとしており、変性の少ない形態を示すと考えられる。また彼らは核所見を stippled nuclear chromatin と記載しているが、われわれが使用した LBC プレップでは一般的にこの腫瘍細胞の特徴とされる salt & pepper 状のクロマチンは観察されず微細顆粒状であった。各 LBC 法の作製法の違いにより微妙に塗抹量、染色性、細胞形態などが異なるものと思われた。また腫瘍細胞は主細胞の他に好酸性細胞が単独で集塊状および散在性にみられたり、主細胞と混在することもある⁴⁾。また濾胞構造を取る場合にはアミロイド物質を認めることがあるとされるが、Giemsa 染色を行うことで異染性の赤紫色を示すことが多く、コロイド物質は異染性を示さず通常青色を呈し違いを確認することが可能である⁵⁾。

異型を示す細胞が多くみられる症例では癌の可能性も考えなければならない⁶⁾が、部分的にみられる場合には悪性と判断するのは危険である。Ishii ら⁷⁾は免疫染色 Ki-67 指数が腺腫で 2% 程度、癌で 25% に達するとし、飯原ら⁸⁾は癌では 5% 以上になるとしており、良悪性の鑑別の一助になるとされる。

穿刺吸引細胞診で判定が困難だった場合、LBC の残余検体から追加免疫染色や特殊染色のための標本作製したり、セルブロックを作製することは、よりの確な診断をすることを可能にする⁹⁾。

副甲状腺腺腫との鑑別疾患には副甲状腺過形成や副甲状腺癌の他に淡明細胞形態を示す甲状腺濾胞性腫瘍、腺腫様甲状腺腫や単一の充実性発育を示す甲状腺髓様癌などが挙

Table 1 Comparison of the immunocytochemical characteristics of parathyroid and thyroid lesions

	Parathyroid			Thyroid		
	hyperplasia	adenoma	carcinoma	adenomatous goiter	follicular tumor	medullary carcinoma
PTH	+	+	+	-	-	-
Chromogranin-A	-	+	+	-	-	+
GATA3	+	+	+	-	-	
TTF-1	-	-	-	+	+	+
Thyroglobulin	-	-	-	+	+	-
PAX8	-	-	-	+	+	
CEA	-	-	-	-	-	+
Calcitonin	-	-	-	-	-	+
Ki-67 index ^{7,8)}		amount 2%	5-25%			7%

Reference from^{7,11)}

げられる^{7,10)}。これらの疾患は PTH, Chromogranin-A, GATA3, TTF-1, サイログロブリン, PAX8, CEA, カルシトニン, Ki-67 などを用いた免疫細胞化学的染色¹¹⁾にて鑑別可能である (Table 1)。Suzuki ら³⁾は FNA において PTH は細胞質に局在するため裸核の細胞には使用できないが GATA3 は 100% の感度で核に陽性像を示すため有用であるとしている。

最近では染色体異常についても報告されており, 1p, 4q, 13q の欠失, ならびに 1q, 9q, 16p, 19p, Xq の重複は腺腫よりも癌腫で一般的であり, 対照的に腺腫でみられる 11q13 の欠失は癌腫では検出されないとされる^{8,12)}。

VII. 結 論

本例のように臨床情報と細胞所見だけで確定診断を行うことに苦慮する症例は, さらに LBC 法やセルブロック標本を有効に活用することでよりの確な診断が可能になると考える。

著者らは開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Background : Cytopathological examinations of the parathyroid glands are performed only rarely, and tumor lesions of the parathyroid glands are not easy to diagnose on the basis of cytology. We report a case of parathyroid adenoma that was diagnosed by fine-needle aspiration cytology (FNAC) using the liquid-based cytology (LBC) method.

Case : An 82-year-old male patient presented to us with suspected hyperparathyroidism on the basis of an elevated PTH level and hypercalcemia, but CT and ultrasonography indicated a right thyroid tumor. FNAC of this tumor was performed and cytopathological specimens were prepared using the LBC method. The cells in the specimens

showed clear and rich cytoplasm, and the nuclei were small and round. Immunocytochemical staining showed negative staining of the tumor cells for TTF-1 and calcitonin, and positive staining of the cells for chromogranin-A. The Ki-67 index was 2%. Based on these findings, the tumor was diagnosed as a "parathyroid adenoma". The tumor was later resected and the diagnosis was confirmed by histopathology.

Conclusion : Although it is not easy to diagnose parathyroid adenoma by FNAC, a correct diagnosis proved possible in the present case by adding immunocytochemical analysis to the cytomorphologic examination.

文 献

- 1) 山崎恵介, 横山侑輔, 馬場洋徳・ほか. 当科における原発性副甲状腺機能亢進症手術例の検討. 頭頸部外科 2014; 24: 323-328.
- 2) Sasano, H. Intraoperative cytological evaluation of parathyroid disorders. J Jpn Soc Clin Cytol 1995; 34: 121-125.
- 3) Suzuki, A, Hirokawa, M., Miyauchi, A., et al. Fine-needle aspiration of parathyroid adenomas: Indications as a diagnostic approach. Diagn Cytopathol 2021; 49: 70-76.
- 4) Odronic, S. I., Reynold, J. P., Chule, P. J., et al. Cytologic features of parathyroid fine-needle aspiration on ThinPrep preparations. Cancer Cytopathol 2014; 122: 678-684.
- 5) 越川 卓. メイ・ギムザ染色を主体とした甲状腺の細胞診シリーズ 19. MUTO PURE CHEMICALS CO., LTD, TOKYO・OSAKA, 1991.
- 6) 鈴木 裕, 植松美由紀, 三好寛明・ほか. 未分化型化を伴う副甲状腺癌の細胞像. 日臨細胞会誌 2010; 49: 361-363.
- 7) Ishii, M., Miyata, K., Kojima, T., et al. A case of parathyroid tumor arising from autotransplanted hyperplastic nodule. J Jpn Soc Clin Cytol 2006; 45 (6): 323-328.
- 8) 飯原雅季, 鈴木留美, 川真田明子・ほか. 副甲状腺癌の発生機序と診断と治療. 内分泌甲状腺外会誌 2012; 29: 201-205.
- 9) Nishimura, R., Teramoto, N., Yamamoto, T., et al. Usefulness of cell-block preparation in aspiration cytology specimen. J Jpn Soc

- Clin Cytol 2012 ; 51 (4) : 235-240.
- 10) Papanikolaou, A., Katsamakos, M., Boudina, M., et al. Intrathyroidal parathyroid adenoma mimicking thyroid cancer. *Endocr J* 2020 ; 67 : 639-643.
- 11) 日本臨床細胞学会, 編. 細胞診ガイドライン3. 金原出版, 東京, 2015.
- 12) Kytola, S., Farnebo, F., Obara, T., et al. Patterns of chromosomal imbalances in parathyroid carcinomas. *Am J Pathol* 2000 ; 157 : 579-586.
-

症 例

慢性リンパ球性白血病／小リンパ球性リンパ腫の治療中に発生した
未分化大細胞型リンパ腫の1例

藤澤 宏樹¹⁾ 倉岡 和矢^{1,2)} 菅 亜里紗¹⁾ 安村奈緒子³⁾
 在津 潤一¹⁾ 齊藤 彰久¹⁾ 石川 洸²⁾ 谷山 清己¹⁾

独立行政法人国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター病理診断科¹⁾, 同 臨床検査科²⁾,
 日本赤十字社愛知医療センター名古屋第一病院細胞診分子病理診断部³⁾

背景：慢性リンパ球性白血病／小リンパ球性リンパ腫（CLL/SLL）における未分化大細胞型リンパ腫（ALCL）の発症はまれである。今回、CLL/SLLの治療中に発生したALCLの一例を経験したので報告する。

症例：30歳代，男性。2年前にCLL/SLLと診断され，化学療法施行後である。リンパ節は縮小したが，頸部～鎖骨上窩，縦隔リンパ節の再腫脹を認めた。CLL/SLLの形質転換が疑われ，右頸部リンパ節生検が施行された。細胞像は，類円形～多形性核，明瞭な核小体を示す腫瘍細胞が孤在性に認められた。組織像では，多形性を伴う大型リンパ球のびまん性，充実性増生がみられた。免疫組織化学的検索では，ALKが陰性，CD4/30，TIA-1が陽性，LCA，EBV-LMP1（CS1-4）が一部陽性であり，ALK陰性ALCLと診断された。

結論：CLL/SLLにおけるALCLの発症は稀少であり，腫瘍細胞核の多形性および免疫染色を踏まえ慎重に診断する必要がある。

Key words : Chronic lymphocytic leukemia, Small lymphocytic lymphoma, Cytology, Anaplastic large cell lymphoma, Case report

I. はじめに

慢性リンパ球性白血病／小リンパ球性リンパ腫（chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma : CLL/SLL）は，成熟した小型リンパ球が末梢血やリンパ節などで増殖する低悪性度B細胞性腫瘍である。本邦での発生頻度は，全リンパ腫の1.1%とされている¹⁾。CLL/SLLは経過観察中，2～8%はびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（diffuse large B cell lymphoma : DLBCL），1%未満はホジキンリンパ腫（Hodgkin lymphoma : HL）へ形質転換（Richter症候群）することが知られている²⁾。他臓器に病変が認められず，臨床的に病期の進行および核異型の強い細胞が認められた場合，まずはCLL/SLLの形質転換（DLBCLやHL）が疑われるため，T細胞性リンパ腫は通常鑑別に挙がりにくい。今回われわれは，CLL/SLLの治療中に発生した未分化大細胞型リンパ腫（anaplastic large cell lymphoma :

A case report of anaplastic large cell lymphoma that developed during treatment for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma

Hiroki FUJISAWA¹⁾, C. T., J. S. C., Kazuya KURAOKA^{1,2)}, M. D., Arisa KAN¹⁾, C. T., J. S. C., Naoko YASUMURA³⁾, C. T., J. S. C., Junichi ZAITSU¹⁾, M. D., Akihisa SAITO¹⁾, D. D. S., Akira ISHIKAWA²⁾, M. D., Kiyomi TANIYAMA¹⁾, M. D.

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

³⁾Department of Cytology and Molecular Pathology, Japanese Red Cross Aichi Medical Center Nagoya Daiichi Hospital

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

令和4年7月5日受付

令和5年1月31日受理

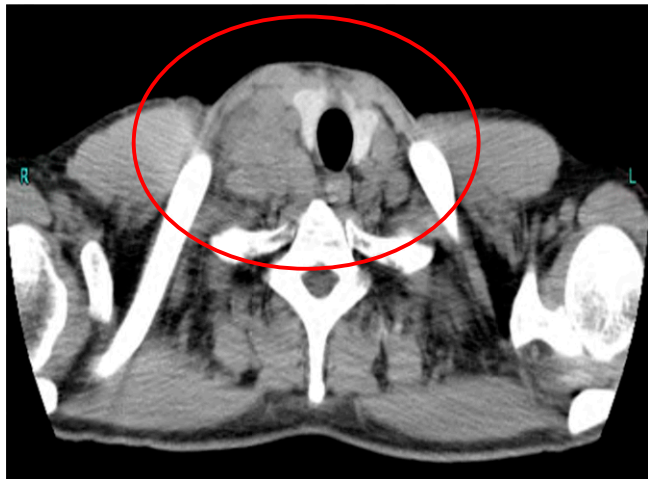


Fig. 1 Computed tomographic (CT) findings. CT showed swollen lymph nodes in the right neck (red circle).

ALCL) の一例を経験したため、文献の考察を踏まえ、報告する。

II. 症 例

症 例：30歳代，男性。

現病歴：2年前，他院にて両側頸部リンパ節腫脹を指摘され，精査加療目的で当院紹介受診。当院 computed tomography (CT) 検査では，両側頸部および腋窩，縦隔，腹部に多数のリンパ節腫大が認められた。悪性リンパ腫が疑われたため，左頸部リンパ節生検が施行され，CLL/SLLと診断された。無症状であり，経過観察された。6ヵ月前，発熱および両頸部～鎖骨上窩，腹部リンパ節腫脹を認めたため，再度，左頸部リンパ節生検が施行され，CLL/SLLの再発と診断された。fludarabine + cyclophosphamide + ritux-

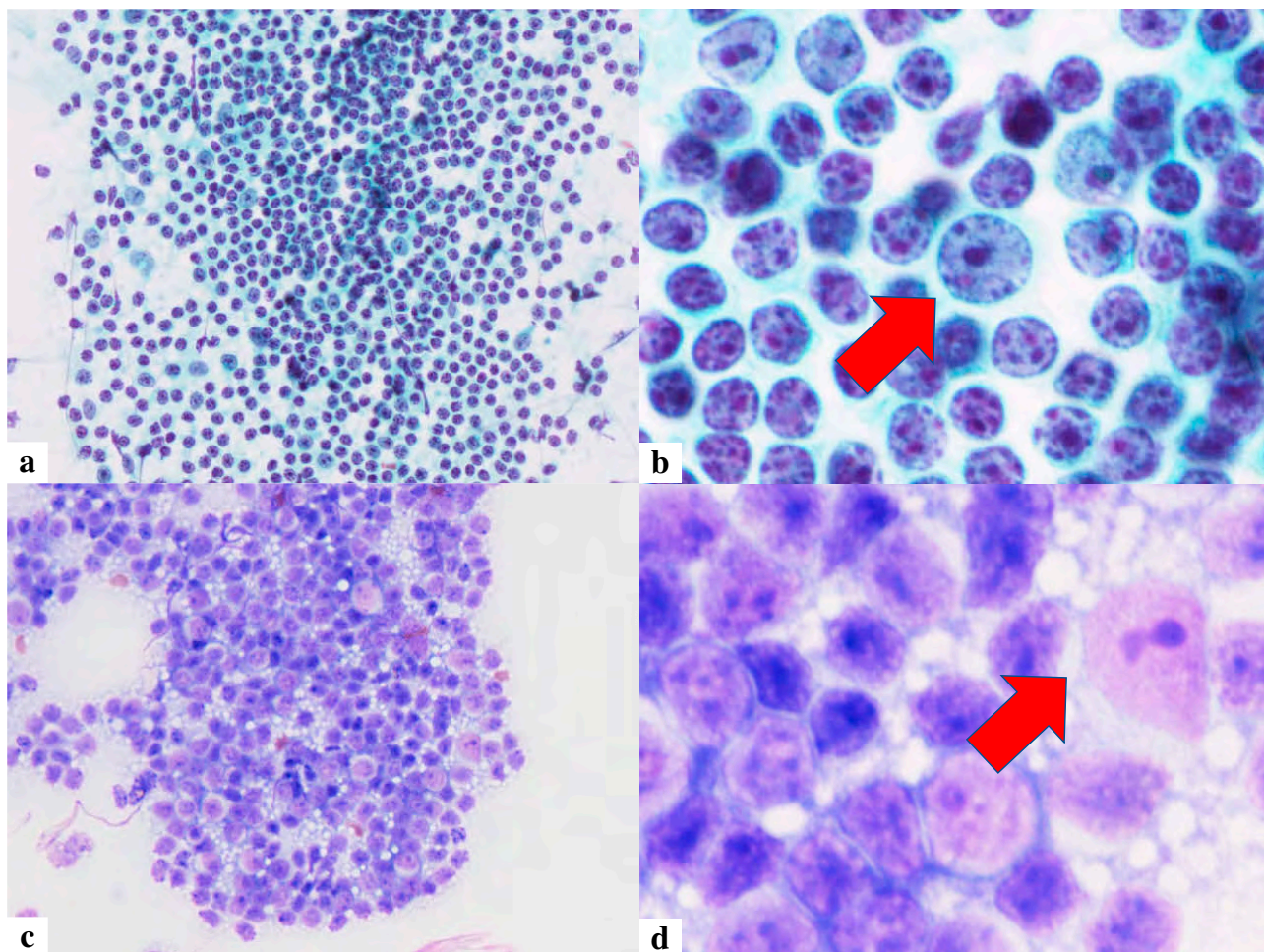


Fig. 2 Cytological findings of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (primary). An imprint smear of the lymph node showed monotonous proliferation of small lymphoma cells with round nuclei and enlarged nucleoli. A small amount of paraimmunoblasts were found admixed with the tumor cells (arrow) (Papanicolaou (Pap.) staining, $\times 40$ (a), $\times 100$ (b). Diff-Quik[®] staining, $\times 40$ (c), $\times 100$ (d)).

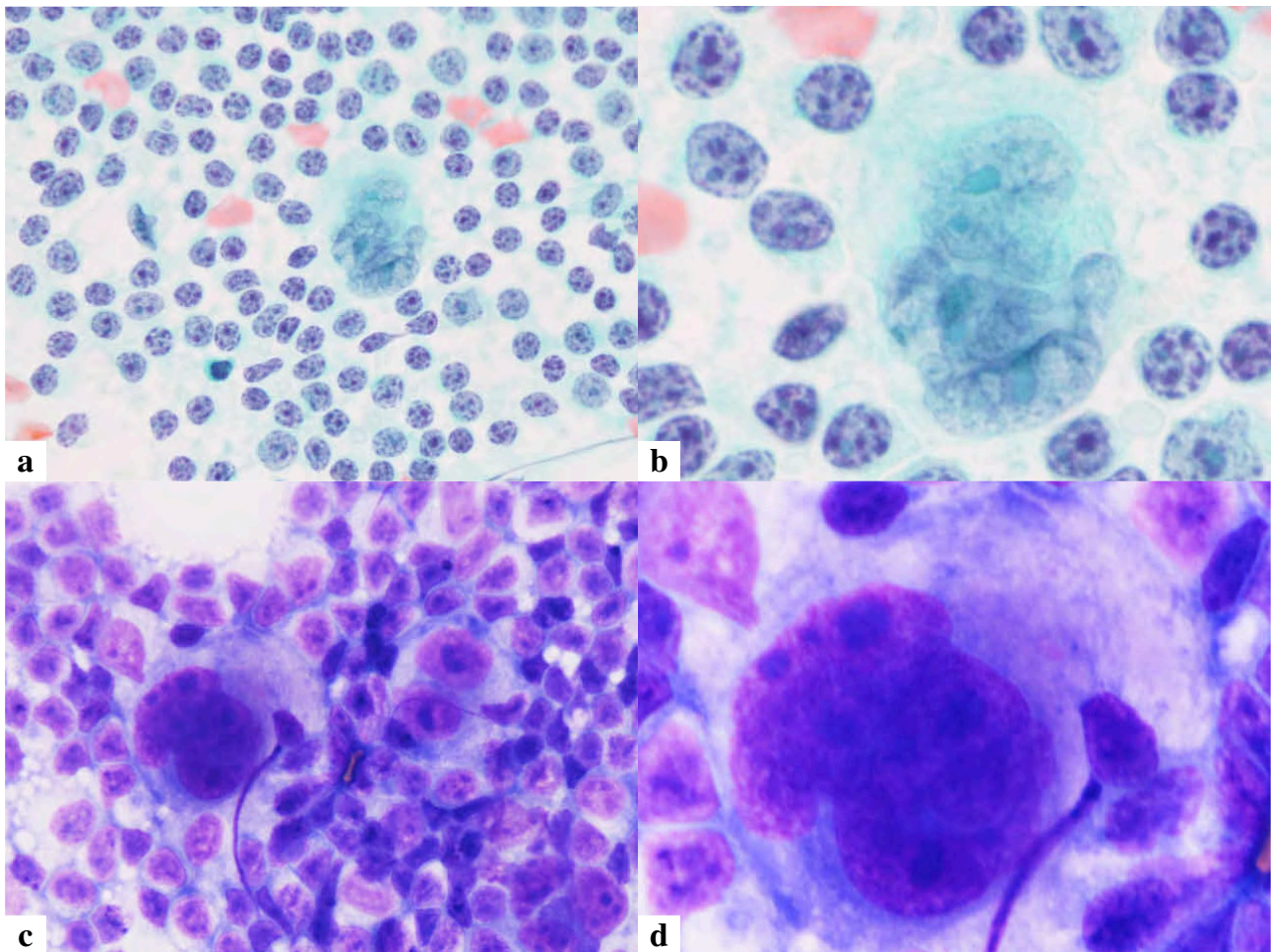


Fig. 3 Cytological findings of recurrent chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (recurrence). Imprint smear showing Reed-Sternberg-like cells with a few paraimmunoblasts (Pap. staining, $\times 40$ (a), $\times 100$ (b)). Diff-Quik[®] staining, $\times 40$ (c), $\times 100$ (d).

imab (FCR) 療法 4 コースが施行され、リンパ節は縮小した。今回、発熱および右鎖骨上窩および縦隔リンパ節腫脹を認めた (Fig. 1)。CLL/SLL の形質転換が疑われ、右頸部リンパ節生検および捺印細胞診が施行された。

初診時、血液検査所見：

Human t-cell leukemia virus type 1 (HTLV-1) 抗体検査 (-)

サイトメガロウイルス抗原検査 (-)

Epstein-Barr virus (EBV) 抗体検査

(EBV-EBNA : 10 倍, EBV-VCA-IgG : 320 倍, EBV-EADR-IgG : 20 倍)

III. 細胞学的所見

初診時捺印細胞像 (CLL/SLL) : 類円形核、腫大した核小体を有する小型異型リンパ球の単調な増生が認められた。

これらに混じり、明瞭な核小体を有する傍免疫芽球が散見された (Fig. 2)。

再発時捺印細胞像 (CLL/SLL) : 初診時同様、小型異型リンパ球や傍免疫芽球が多数認められた。それらに混じり、Reed-Sternberg (RS) 様細胞が散見された (Fig. 3)。背景に好酸球は認められなかった。

本例の捺印細胞像 (ALCL) : 背景には少数の好酸球が散見され、それらに混じり中～大型で裸核状～中等度の細胞質を有する腫瘍細胞が多数認められた (Fig. 4)。腫瘍細胞は類円形～多形性核 (馬蹄状や分葉状, ドーナツ状, 花冠状), 核大小不同性, 細～顆粒状核クロマチン増量, 明瞭な核小体が認められた (Fig. 5)。

IV. 病理組織学的所見

初診時 (CLL/SLL) : 偽濾胞を形成する異型リンパ球のび

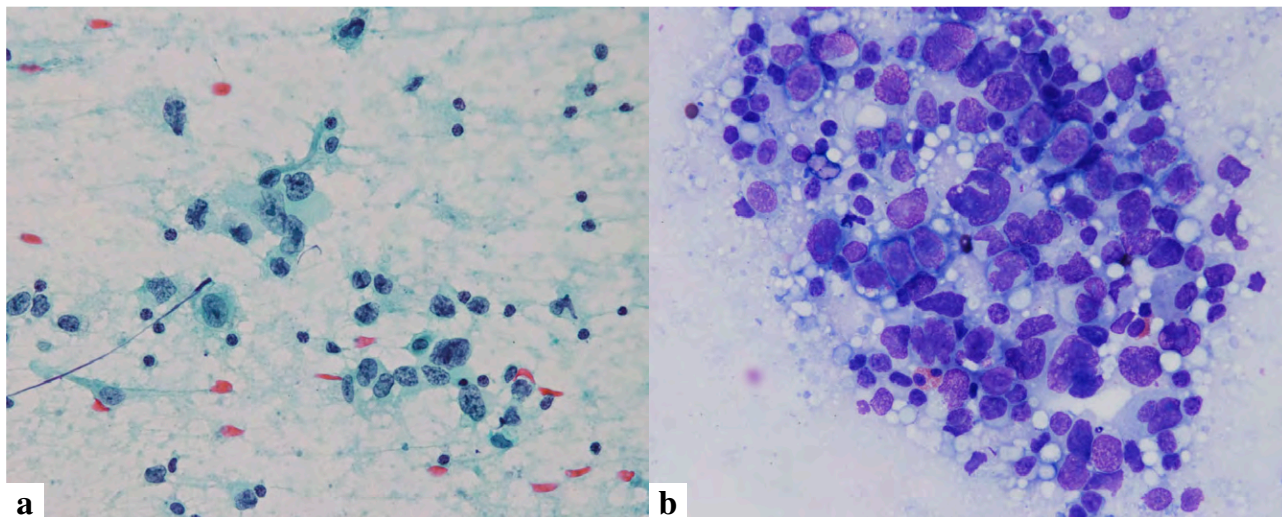


Fig. 4 Cytological findings of anaplastic large cell lymphoma. Imprint smear showing large-to medium-sized atypical cells with pleomorphic nuclei and scant to moderate amount of cytoplasm (Pap. staining, $\times 40$ (a). Diff-Quik[®] staining, $\times 40$ (b)).

まん性増生が認められた。偽濾胞内には、傍免疫芽球、小型異型リンパ球が種々の割合で混ざり合っていた。免疫組織化学的検索にて異型リンパ球は CD8/20/23/79a, Bcl-2 が陽性, CD5 が一部陽性, CD3/10/21/30/68, CyclinD1 が陰性を示した (Fig. 6a-e)。また、異型リンパ球に混じり、CD4+T 細胞が 10 高倍率視野中 27.43% (1534/5593 細胞) 認められた。 (Fig. 6f)。

再発時 (CLL/SLL)：偽濾胞を形成する小型異型リンパ球に混じり、少数の RS 様細胞が認められた。免疫組織化学的検索的に RS 細胞は、CD20/30, EBV-LMP1 (CS1-4) 陽性, Pax-5, CD3/4/5/8/10/15/79a が陰性を示した (Fig. 7a-e)。背景に好酸球、形質細胞、組織球などの多彩な炎症像が認められず、RS 出現細胞数が少数であり、PAX-5, CD15 陰性を示していたことより、CLL/SLL 中に出現した RS 様細胞と判断された。

CD4+T 細胞数は 10 高倍率視野中 78.38% (5316/6782 細胞) であった。 (Fig. 7f)

初診時および再発時の遺伝子学的検査：Immunoglobulin heavy chain (*IgH*) 再構成 (VH (FR1)/JH (+), VH (FR2)/JH (+), VH (FR3)/JH (+), DH1-6/JH (+)) が認められた。

今回 (ALCL)：多形性を伴う大型リンパ球のびまん性、胞巣様増生がみられ、一部に凝固壊死が認められた。免疫組織化学的検索では、CD4/30, TIA-1, Cyclin D1, Vimentin が陽性, LCA, EBV-LMP1 (CS1-4) が一部陽性, Bcl-6, CD3/5/8/10/20/23/56/79a, AE1/AE3, EMA, ALK, HMB45, CCR4, PAX-5 が陰性を示し、ALK 陰性 ALCL と

診断された (Fig. 8)。遺伝子学的検査は検体量不足で検出困難であった。

初診時、再発時 (RS-like cell), ALCL の免疫組織化学的所見は Table 1 に示すとおりである。

V. 経 過

診断後、brentuximab vedotin+cyclophosphamide+doxorubicin+prednisone (A-CHP) 療法 7 クール施行されるも縦隔リンパ節などが増大したため、摘出生検が施行され、再度 ALCL と診断された。この際、遺伝子学的検査において、*IgH* 再構成 (VH (FR1)/JH (-), VH (FR2)/JH (-), VH (FR3)/JH (+), DH1-6/JH (+)), T cell Receptor Beta Locus (TRB) 再構成 (V β /J β 2 (+), D β /J β (+)) が認められた。その後、dexamethasone+etoposide+ifosfamide+carboplatin (DeVIC) 療法 2 クールが施行されたが、positron emission tomography (PET)-CT にて増悪が認められた。Gemcitabine+dexamethasone+cisplatin (GDP) 療法 1 クール、etoposide+methylprednisolone+cytarabine+cisplatin (ESHAP) 療法に変更されたが、症状は悪化し、縦隔リンパ節生検施行から 1 年後に永眠された。

VI. 考 察

CLL/SLL の経過中に発生する T 細胞性リンパ腫は非常にまれであり、その多くが細胞傷害性 T 細胞由来であると報告されている³⁾。CLL/SLL 中に出現した T 細胞性リンパ

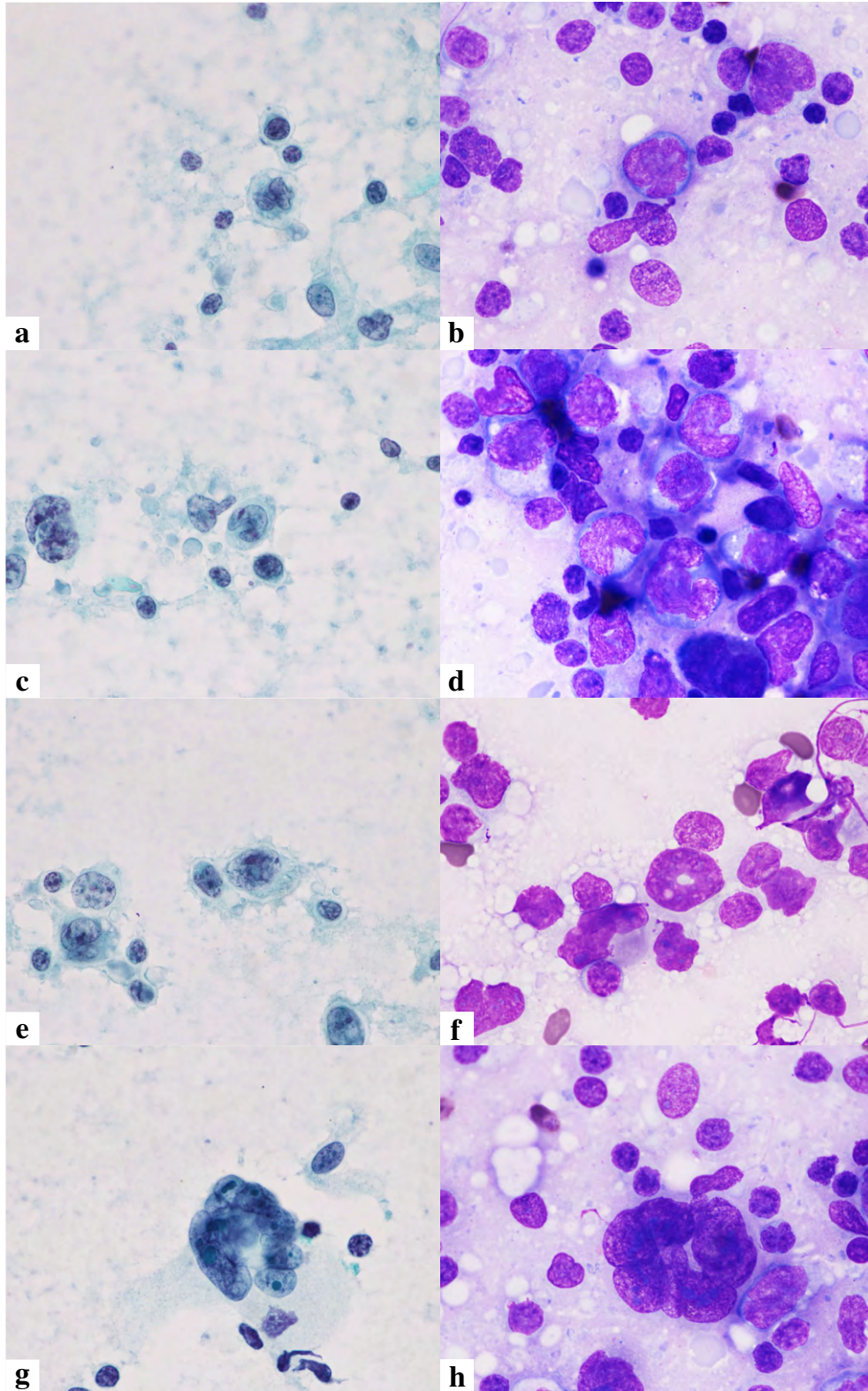


Fig. 5 Cytological findings of anaplastic large cell lymphoma.
 a-f : The nuclei of the tumor cells were of diverse sizes and shapes (a, b : multilobed nuclei, c, d : horseshoe-shaped nuclei, e, f : doughnut-shaped nuclei) (a, c, e : Pap. staining, $\times 100$; b, d, f : Diff-Quik[®] staining, $\times 100$).
 g, h : Multinucleated tumor giant cells with a wreath-like arrangement of nuclei (g : Pap. staining, $\times 100$; h : Diff-Quik[®] staining, $\times 100$).

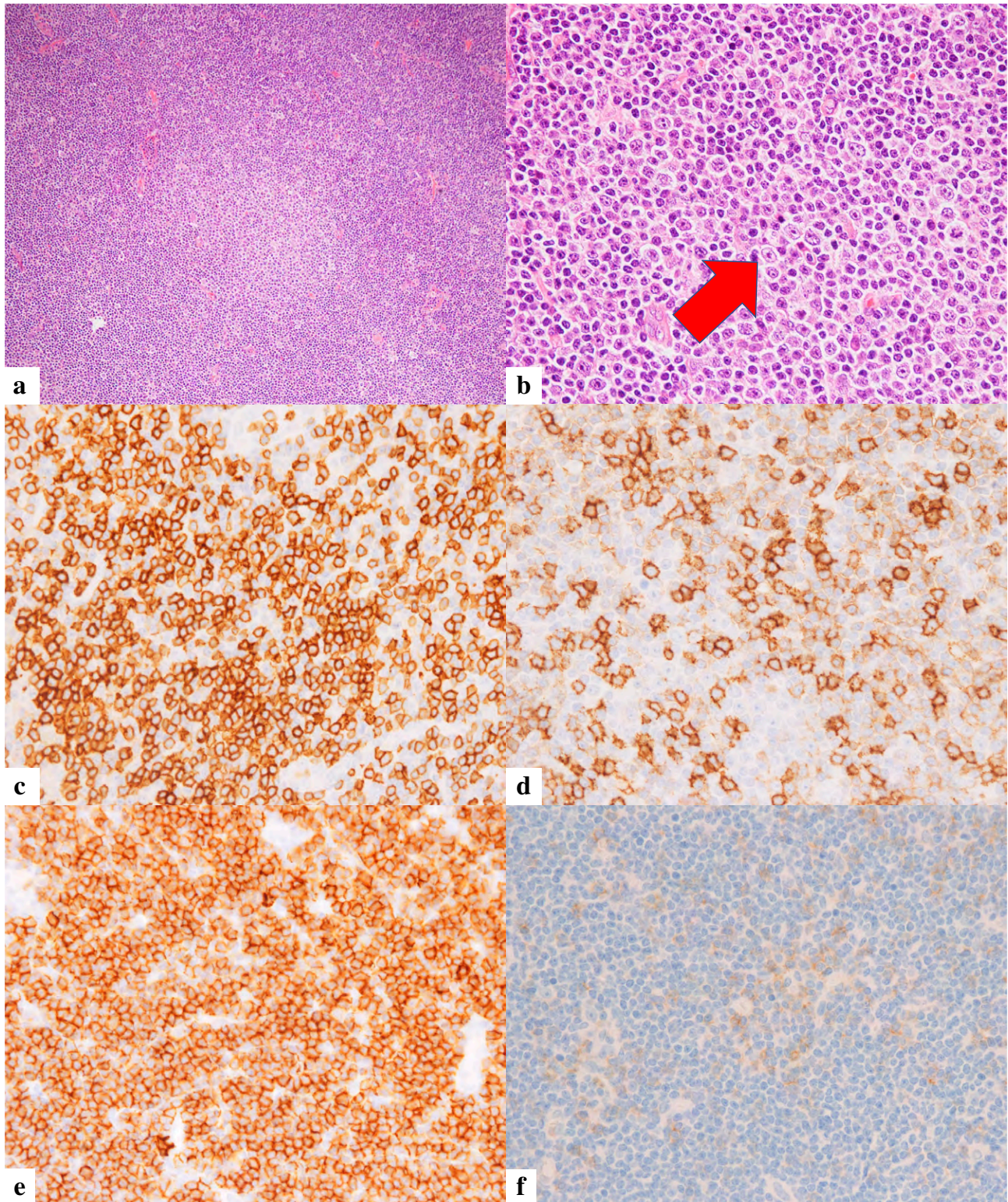


Fig. 6 Histological findings of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma in lymph node biopsy (primary).

a : Pseudo follicles are seen (H. E. staining, $\times 10$).

b : Small-to medium-sized atypical lymphoid cells admixed with paraimmunoblasts (arrow) are seen (H. E. staining, $\times 40$).

c-e : Immunohistochemistry showed positive staining of the atypical lymphoid cells for CD5 (c), CD8 (d), CD23 (e) ($\times 40$).

f : The percentage of CD4+T cells was 27.43% (1534/5593) (immunohistochemical staining for CD4, $\times 40$).

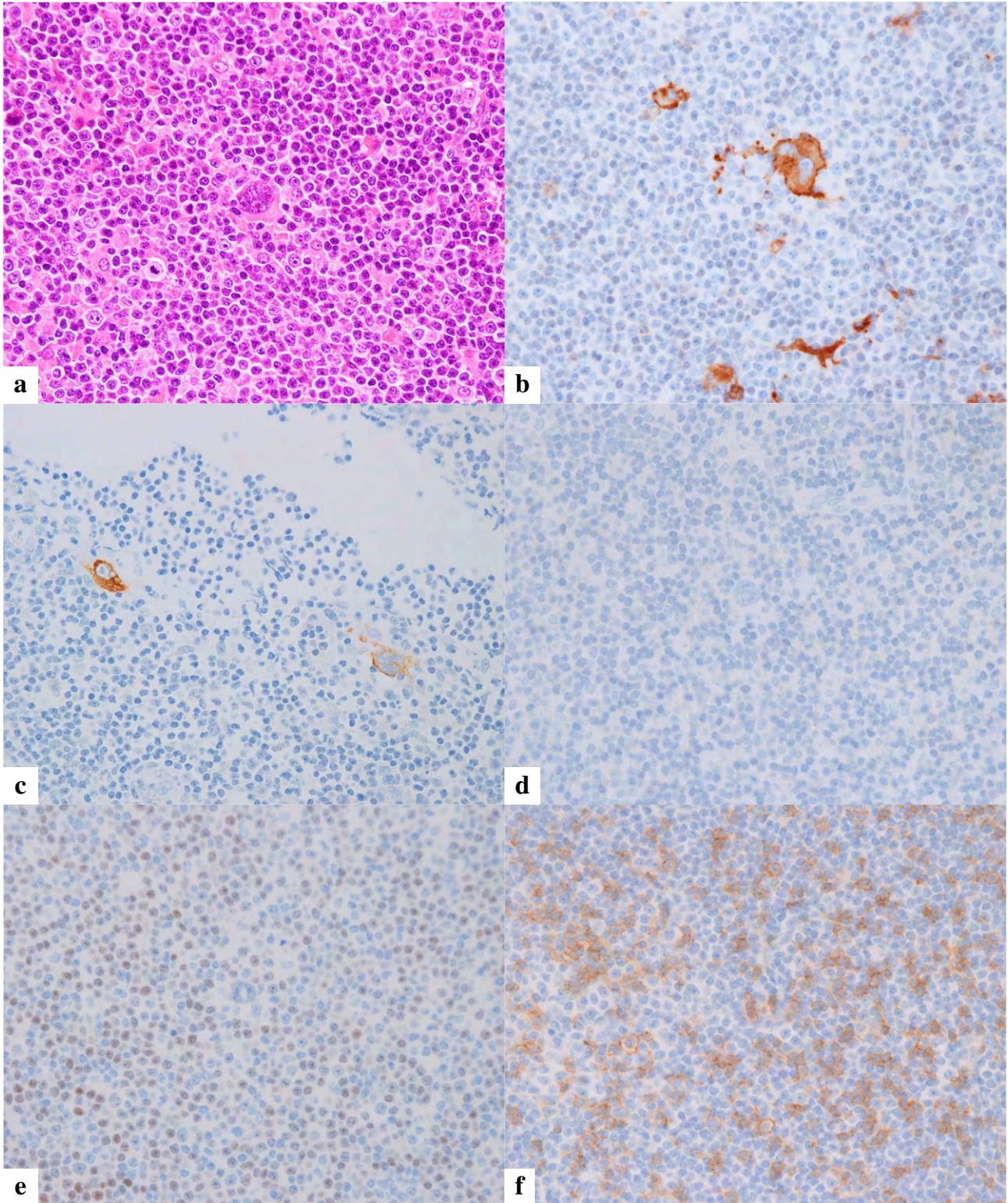


Fig. 7 Histological findings of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma in lymph node biopsy (recurrence).

a : Small-to medium-sized atypical lymphoid cells with Reed-Sternberg (RS)-like cells and paraimmunoblasts are seen (H. E. staining, $\times 40$) (a).

b, c : Immunohistochemistry showing positive staining of the RS-like cells for CD30 (b) and EBV-LMP1 (CS1-4) (c) ($\times 40$).

d, e : Negative staining of the RS-like cells for CD15 (d) and PAX-5 (e) ($\times 40$).

f : The percentage of CD4+ T cells was 78.38% (5316/6782) (immunohistochemical staining for CD4, $\times 40$).

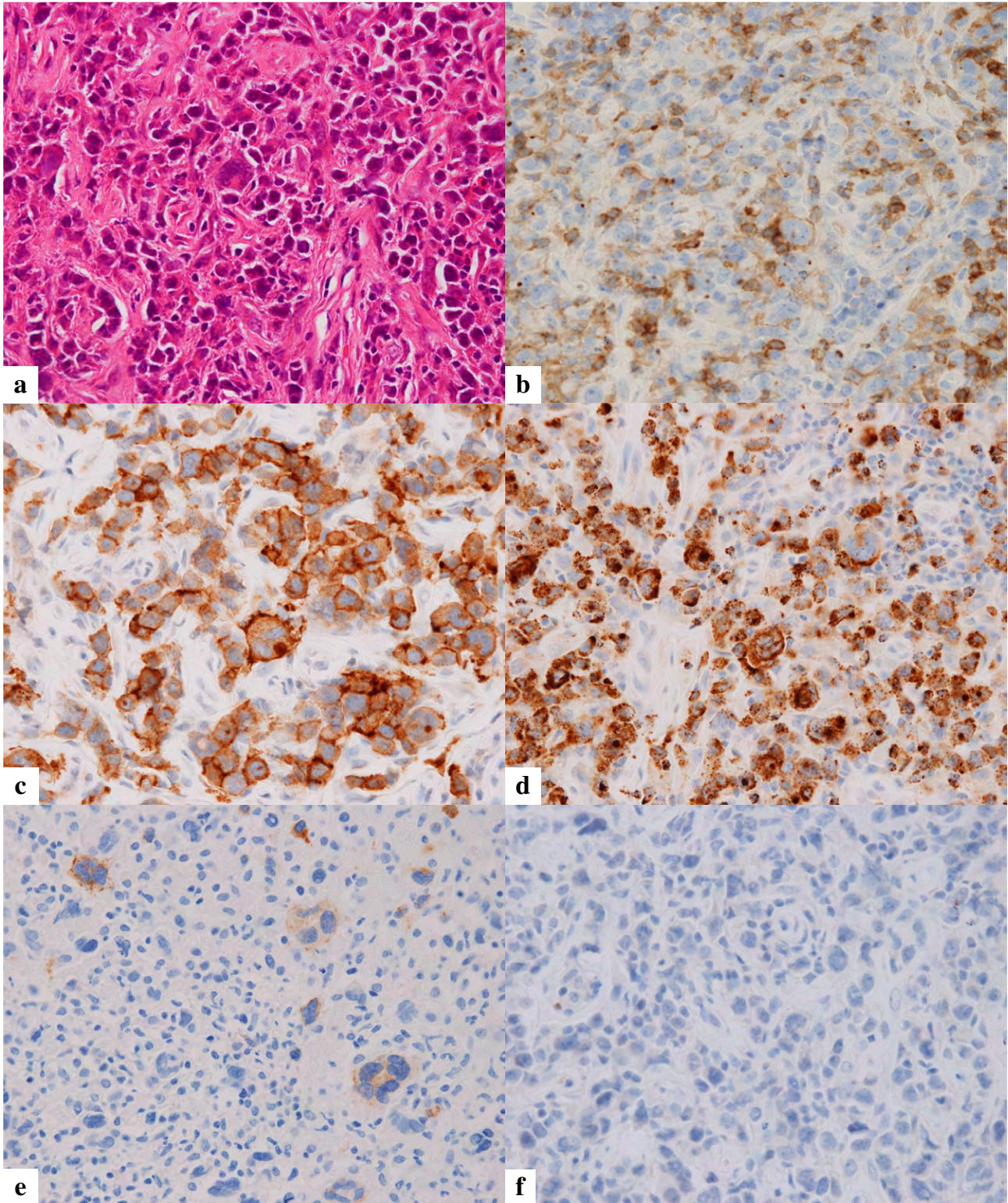


Fig. 8 Histological findings of anaplastic large cell lymphoma.

a : Medium-to large-sized atypical lymphoid cells with pleomorphic nuclei are seen (H. E. staining, $\times 40$).

b-e : Immunohistochemistry showing positive staining of the atypical lymphoid cells for CD4 (b), CD30 (c), TIA-1 (d) and EBV-LMP1 (CS1-4) (e) ($\times 40$).

f : Immunohistochemistry showing negative staining of the atypical lymphoid cells for PAX-5 ($\times 40$).

Table 1 Immunohistochemical findings

Antibody	CLL/SLL (primary)	RS-like cell (recurrence)	ALCL
CD3	-	-	-
CD4	-	-	+
CD5	+	-	-
CD8	+	-	-
CD20	+	+	-
CD23	+	-	-
CD79a	+	-	-
CD15	-	-	-
CD30	-	+	+
EBV-LMP1 (CS1-4)	-	+	+
TIA-1	-	-	+
Cyclin D1	-	-	+

CLL/SLL : chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma

RS-like cell : Reed-Sternberg like cell

ALCL : anaplastic large cell lymphoma

腫の発生機序は解明されておらず, CLL/SLL の形質転換, T 細胞の慢性的刺激が推測されている³⁻⁵⁾. 本例では, ① CLL/SLL の形質転換, ② CLL/SLL 中の T 細胞の慢性的刺激, ③ 化学療法における免疫機能低下による EBV 再活性化が考えられたため, 文献を基に検証を行った.

過去, ALCL を含む T 細胞性リンパ腫への悪性形質転換と報告されている症例では, CLL/SLL と同じ染色体異常や腫瘍細胞が CD79a, Bcl-6 に弱陽性を示し, *IgH* 再構成が認められている^{4,5)}. ALCL による *IgH* 再構成の原因は解明されていないが, ALK 陰性 ALCL では 9% で起こると報告されている⁶⁾. 本例では, 元の CLL/SLL と ALCL で *IgH* 再構成検体における陽性のピークが異なっていた (Fig. 9). また, 免疫組織化学的にも, 元の CLL/SLL は CD8/79a が陽性, CD4 が陰性であったが, ALCL では CD4 が陽性, CD8/79a が陰性であり, CLL/SLL の形質転換の可能性は低いと考えられた.

Mant らは, ALCL の発症には, 活性化 CD4 + T 細胞が関与していると報告している³⁾. われわれは, 病理画像管理システム Aperio eSlide Manager (Leica Biosystems) およ

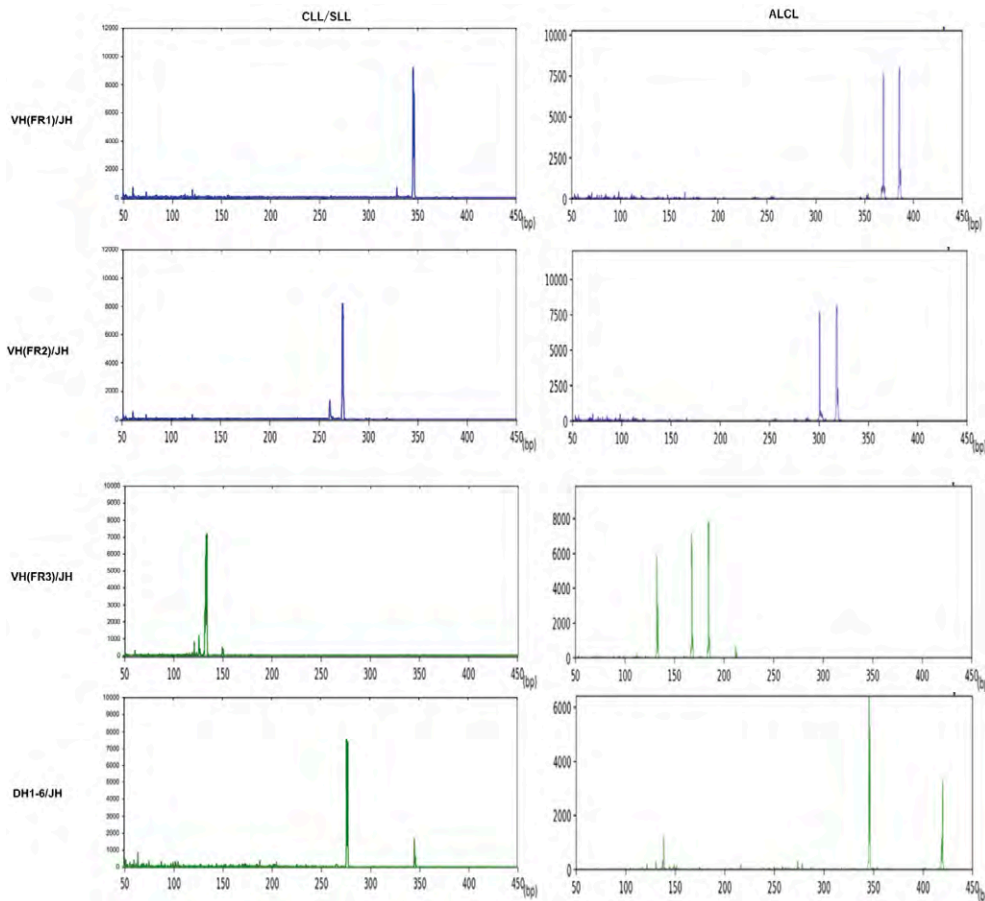


Fig. 9 Comparison of the immunoglobulin heavy chain variable-region between chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) and anaplastic large cell lymphoma (ALCL).

び病理画像解析ソフト IHC-Brightfield immunohistochemistry Image Analysis (Leica Biosystems) を用い、CLL/SLL の初診および再発時の CD4+T 細胞数を測定し、再発時で CD4+T 細胞数の増加が確認された。Van den Hove ら、Grioni らは、CLL/SLL の生存および増殖に、CD4+T 細胞が放出する可溶性因子 (IL-2/4/15/21) の関与を指摘しており^{7,8)}、病期が進行するにつれて増加する腫瘍量に伴い、これらの因子が増加すると考えられた。また、CLL/SLL 細胞が各種サイトカインを分泌しており、これらが CD4+T 細胞を慢性的に刺激していることが知られている⁹⁾。このことより、本例では CLL/SLL が CD4+T 細胞に対して慢性的刺激を与えたことで発症した可能性がある。

化学療法における免疫機能低下による EBV 感染について、一般に世界保健機構 (World Health Organization : WHO) の分類では、EBV-LMP1 (CS1-4) および Epstein-Barr virus encoded small RNA *in-situ* hybridization が ALK 陰性 ALCL では陰性と記載されている²⁾。しかしながら、既報では陽性を示す症例がみられる¹⁰⁾。EBV は主に B 細胞に感染するウイルスとされているが、まれに NK/T 細胞に感染し、節外性 NK/T 細胞性リンパ腫を発症することが知られている¹¹⁾。本例でも、EBV-LMP1 (CS1-4) がびまん性に陽性を示しており、EBV 感染が本疾患の発症に関与している可能性が示唆された。

また、ALK 陰性 ALCL は ALK 陽性 ALCL と比較した際、EMA 陽性率が有意に低いことが知られている¹⁾。

鑑別疾患として、CLL/SLL の形質転換で発症する確率が高いとされる DLBCL や HL が挙げられる。発生頻度の高い DLBCL の形態学的亜型である中心芽球、免疫芽球型では腫大した核小体を有する大型異型リンパ球が認められるのが特徴である。しかし核は類円形核が主体で、B 細胞性マーカーが陽性であり、本例のような多形性核 (馬蹄形や分葉状核など) や T 細胞性マーカーが陽性を示さないことより、鑑別が可能であると考えられた。HL では好酸球や形質細胞、組織球、CD23 陽性リンパ球と多彩な背景に RS 細胞や Hodgkin 細胞が認められるのが特徴である。一方、結節硬化型やリンパ球減少型では RS 細胞や Hodgkin 細胞の出現数が多く、鑑別に苦慮するが、RS 細胞や Hodgkin 細胞は核小体腫大した単核、2 核の異型リンパ球が優位で B 細胞性マーカーが陽性であることが多い。対して、ALCL ではドーナツ状核や花冠状細胞が特徴的な所見であり、また T 細胞性マーカー陽性であることから、鑑別が可能だと考えられた^{12,13)}。

CLL/SLL の経過中に大型異型リンパ球が認められた場合、まずは CLL/SLL の形質転換 (DLBCL, HL) が疑われる。まれではあるが、DLBCL の亜型である未分化型

DLBCL は本例と同様に多形性核を示すことが知られている¹⁴⁾。そのため、形態学的に ALCL を疑う症例であっても、B 細胞性マーカー (CD20, 79a) や CD15, PAX-5, 細胞傷害性マーカーを染色し、慎重に診断する必要がある。

また、まれな亜型の悪性リンパ腫の細胞像を経験することは穿刺吸引塗抹標本が提出された場合に、より短時間で診断に到達できる手がかりになりうる可能性が考えられた。

VII. 結 語

CLL/SLL の治療中に発生した ALCL の一例を経験した。CLL/SLL 経過中には出現している腫瘍細胞核の多様性、および免疫学的検索の結果を踏まえ、他のリンパ腫の発生を鑑別に置いて慎重に診断する必要がある。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

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

Abstract

Background : Anaplastic large cell lymphoma (ALCL) developing during treatment for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma (CLL/SLL) is very rare. We report an extremely rare case of ALCL that developed during treatment for CLL/SLL.

Case : A 30-year-old man who had been diagnosed as having CLL/SLL two years earlier presented with recurrent enlargement of the cervical to mediastinal lymph nodes after they had once previously been reduced by chemotherapy. We suspected CLL/SLL transformation and performed a right cervical lymph node biopsy. Cytological examination of the lymph node showed diverse shapes and sizes of the tumor cell nuclei, including some multilobed, horseshoe-shaped, and doughnut-shaped nuclei. Immunohistochemically, these cells were positive for CD4, CD30 and TIA-1, and negative for CD20, CD23, CD79a, EMA and ALK. Therefore, we made the final diagnosis of ALK-negative ALCL.

Conclusion : We report a case of ALCL that developed during the course of CLL/SLL. Careful confirmation of the diagnosis based on the morphology, immunohistochemistry and clinical findings is necessary, even if recurrence of CLL/SLL is strongly suspected.

文 献

- 1) Muto, R., Miyoshi, H., Sato, K., et al. Epidemiology and secular trends of malignant lymphoma in Japan : Analysis of 9426 cases according to the World Health Organization classification. *Cancer Med* 2018 ; 7 : 5843-5858.
- 2) Swerdlow, S. H., Campo, E., Harris, N. L., et al. WHO classification of Tumours of Hematopoietic and Lymphoid Tissues.

- revised 4th ed. IARC Press, Lyon, 2017.
- 3) Mant, S., Taylor, G., Dutton, D., et al. Development of T-cell lymphomas with an activated cytotoxic immunophenotype, including anaplastic large cell lymphomas, in patients with chronic lymphocytic leukemia : a series of six cases. *Leuk Lymphoma* 2015 : 56 : 774-778.
 - 4) Aoyama, Y., Kodaka, T., Zushi, Y., et al. Composite Lymphoma as Co-occurrence of Advanced Chronic Lymphocytic Leukemia/ Small Lymphocytic Lymphoma Carrying Trisomy 12 and t (14 : 18) and Peripheral T-cell Lymphoma. *J Clin Exp Hematop* 2018 : 16 : 27-31.
 - 5) Colling, R., Royston, D., Soilleux, E. Transformation of CLL to ALCL : the role of clonality studies in diagnostic molecular haematopathology. *J Hematop* 2016 : 9 : 143-147.
 - 6) Tan, B. T., Seo, K., Warnke, R. A., et al. The frequency of immunoglobulin heavy chain gene and T-cell receptor gamma-chain gene rearrangements and Epstein-Barr virus in ALK+ and ALK- anaplastic large cell lymphoma and other peripheral T-cell lymphomas. *J Mol Diagn* 2008 : 10 : 502-512.
 - 7) Van den Hove, L. E., Van Gool, S. W., Vandenberghe, P., et al. CD57+ /CD28- T cells in untreated hemato-oncological patients are expanded and display a Th1-type cytokine secretion profile, ex vivo cytolytic activity and enhanced tendency to apoptosis. *Leukemia* 1998 : 12 : 1573-1582.
 - 8) Grioni, M., Brevi, A., Cattaneo, E., et al. CD4+ T cells sustain aggressive chronic lymphocytic leukemia in E μ -TCL1 mice through a CD40L-independent mechanism. *Blood Adv* 2021 : 5 : 2817-2828.
 - 9) Catakovic, K., Gassner, F. J., Ratswohl, C., et al. TIGIT expressing CD4+ T cells represent a tumor-supportive T cell subset in chronic lymphocytic leukemia. *Oncoimmunology* 2017 : 7 : e1371399.
 - 10) Ma, L., Katz, Y., Sharan, K. P., et al. Epstein-Barr virus positive anaplastic large cell lymphoma : myth or reality? *Int J Clin Exp Pathol* 2010 : 4 : 100-110.
 - 11) Shannon-Lowe, C., Rickinson, A. B., Bell, A. I. Epstein-Barr virus-associated lymphomas. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2017 : 372 : 20160271.
 - 12) 佐藤康晴, 梶原忠雄, 和田健一・ほか. Anaplastic large cell lymphoma に出現する核内細胞質封入体の診断的意義. *日臨細胞会誌* 2000 : 39 : 165-169.
 - 13) Rapkiewicz, A., Wen, H., Sen, F., et al. Cytomorphologic examination of anaplastic large cell lymphoma by fine-needle aspiration cytology. *Cancer* 2007 : 111 : 499-507.
 - 14) Haralambieva, E., Pulford, K. A., Lamant, L., et al. Anaplastic large-cell lymphomas of B-cell phenotype are anaplastic lymphoma kinase (ALK) negative and belong to the spectrum of diffuse large B-cell lymphomas. *Br J Haematol* 2000 : 109 : 584-591.
-

症 例

EBUS-TBNA で印環細胞成分を含む ALK 陽性肺癌を認めた 1 例

岩瀬 大輔 藤中 浩樹 片平くるみ 立石 愛美
 倉澤 佳奈 西尾 祥邦 佐々木志保 島津 宏樹
 松岡 圭子 伏見 博彰

大阪急性期・総合医療センター病理科

背景：印環細胞形態をとる癌は胃に発生する頻度が高く、肺原発のものはまれである。今回、endobronchial ultrasound-guided trans bronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) で肺由来の印環細胞形態をとる充実型腺癌（ALK 陽性肺癌）を認めた 1 例を経験したので報告する。

症例：50 歳代，男性。嘔声を主訴に受診し，CT 撮像後，fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) で左肺門部癌疑い，左鎖骨上～肺門縦隔に多発リンパ節転移および多発骨転移を認めた。

EBUS-TBNA では，印環細胞形態をとる充実型腺癌のリンパ節転移と判断した。上部内視鏡検査が行われたが，胃癌は存在しなかった。

左鎖骨上窩リンパ節生検では，異型細胞が免疫組織化学的染色で TTF-1 と ALK が陽性となり，ALK 陽性肺腺癌のリンパ節転移と診断した。

結論：印環細胞形態をとる充実型腺癌はあらゆる臓器に発生する可能性がある。肺原発の場合は，ALK 陽性であることが多く，免疫染色にて ALK 陽性を証明することにより直接治療に結びつく。

Key words : Signet ring cell carcinoma, Endobronchial ultrasound-guided trans bronchial needle aspiration, Anaplastic lymphoma kinase

I. はじめに

印環細胞形態をとる癌は胃に発生する頻度が高く，肺原発のものはまれである¹⁾。印環細胞成分を有する肺腺癌は，高率に anaplastic lymphoma kinase (ALK) 陽性であること

が知られている²⁾。今回われわれは，endobronchial ultrasound-guided trans bronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) で肺由来の印環細胞形態をとる充実型腺癌を認め，ALK 陽性肺癌と推定できた 1 例を経験したので報告する。

II. 症 例

患者：50 歳代，男性。

主 訴：嘔声。

既往歴：特記すべき事項なし。

家族歴：特記すべき事項なし。

喫煙歴：5 本/日×30 年。

現病歴：嘔声を主訴に近医を受診し，左声帯麻痺と左鎖骨上リンパ節腫脹を認め，腫瘍のリンパ節転移が疑われた。当センター耳鼻咽喉・頭頸部外科に紹介となり，CTにて左肺門部癌，左鎖骨上～肺門縦隔に多発リンパ節転移および多発骨転移が認められたため，さらに精査の目的で

A case in which the signet ring cell component of ALK-positive pulmonary carcinoma was detected by EBUS-TBNA

Daisuke IWASE, C. T., J. S. C., Hiroki FUJINAKA, C. T., J. S. C., Kurumi KATAHIRA, C. T., J. S. C., Megumi TATEISHI, C. T., J. S. C., Kana KURASAWA, C. T., J. S. C., Yoshikuni NISHIO, C. T., J. S. C., Shiho SASAKI, C. T., J. S. C., Kohki SHIMAZU, M. D., Keiko MATSUOKA, M. D., Hiroaki FUSHIMI, M. D

Department of Pathology, Osaka General Medical Center

論文別刷請求先 〒558-8558 大阪市住吉区万代東3の1の56 大阪急性期・総合医療センター病理科 岩瀬大輔

令和4年9月13日受付

令和5年2月16日受理



Fig. 1 Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) maximum intensity projection image showing multiple FDG-avid lesions.

fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) を施行した (Fig. 1). その後, 呼吸器内科に紹介となり, 左下部気管傍リンパ節 (#4L) より EBUS-TBNA が施行された.

III. 細胞学的所見

EBUS-TBNAにおいて, 異型細胞は孤立散在性に出現し, 結合性は乏しかった. 異型細胞は泡沫状の淡く広い細胞質を有し, 核は偏在性で大小不同やクロマチンの増量がみられた (Fig. 2). 異型細胞の細胞質にはアルシアンブルー染色で青色に染まる粘液が認められた (Fig. 3). 判定は Positive, 推定組織型は adenocarcinoma, metastatic, NOS とした.

以上より, 印環細胞形態をとる充実型腺癌のリンパ節転

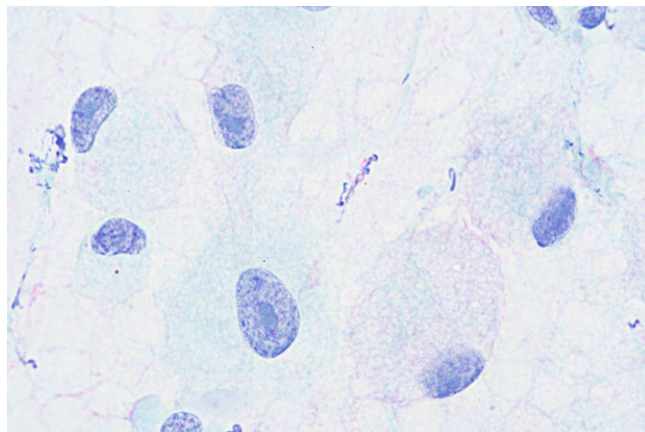


Fig. 2 Cytological findings of tumor cells obtained by endobronchial ultrasound-guided transbronchial aspiration (EBUS-TBNA). Tumor cells showing eccentric nuclei, resulting in a signet ring cell appearance. The nuclei are of varied sizes. The nuclei showed dense chromatin and enlarged nucleoli (Papanicolaou staining, $\times 100$).

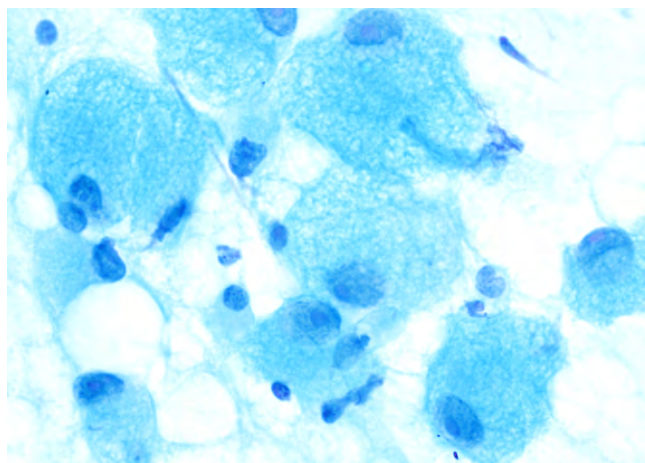


Fig. 3 Cytological findings of the tumor cells. The cytoplasm of the atypical cells contains mucin (Alcian blue staining, $\times 40$).

移と判断した. 胃癌, ALK 肺癌などを想定したが, 発生頻度から, まず最初に胃癌の可能性を考え胃の精査を依頼した.

上部内視鏡検査が行われたが, 胃癌は認められなかった. 引き続き胃以外の原発巣の検索を行った. CTや FDG-PET/CTにおいても肺と左肺門や縦隔, 両側鎖骨上リンパ節以外の臓器には悪性所見は認められなかった. このため ALK 陽性肺癌が疑われた. 肺腫瘍は末梢に存在しており, ここからは診断を確定するための十分量の検体を採取することは困難であると判断された. 最大の検体が採取可能な左鎖骨上窩リンパ節生検が行われた.

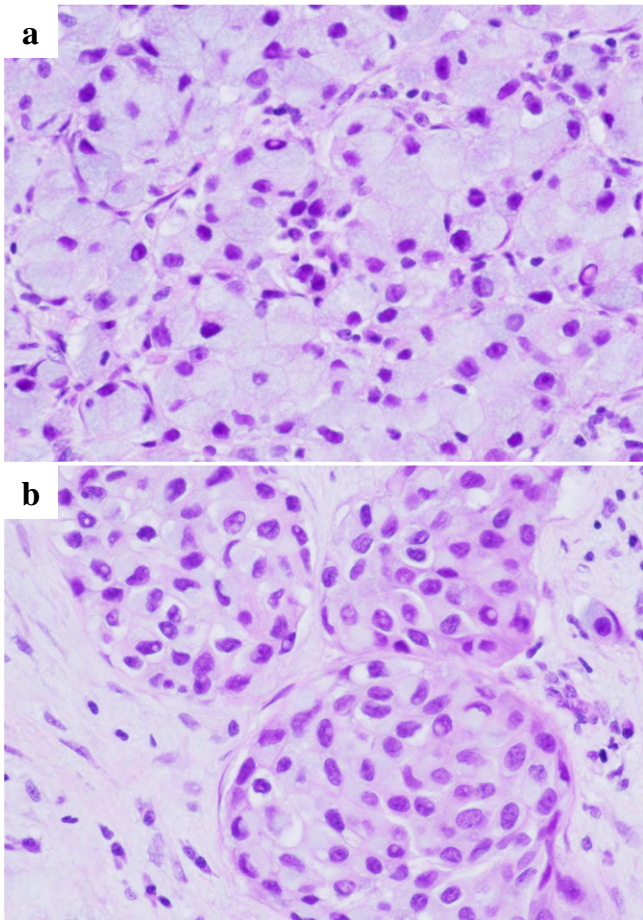


Fig. 4 Histological growth pattern of the malignant cells. a : Diffuse pattern. b. Solid tumor cell nests separated by fibrous stroma (a, b : hematoxylin and eosin [HE] staining, $\times 10$).

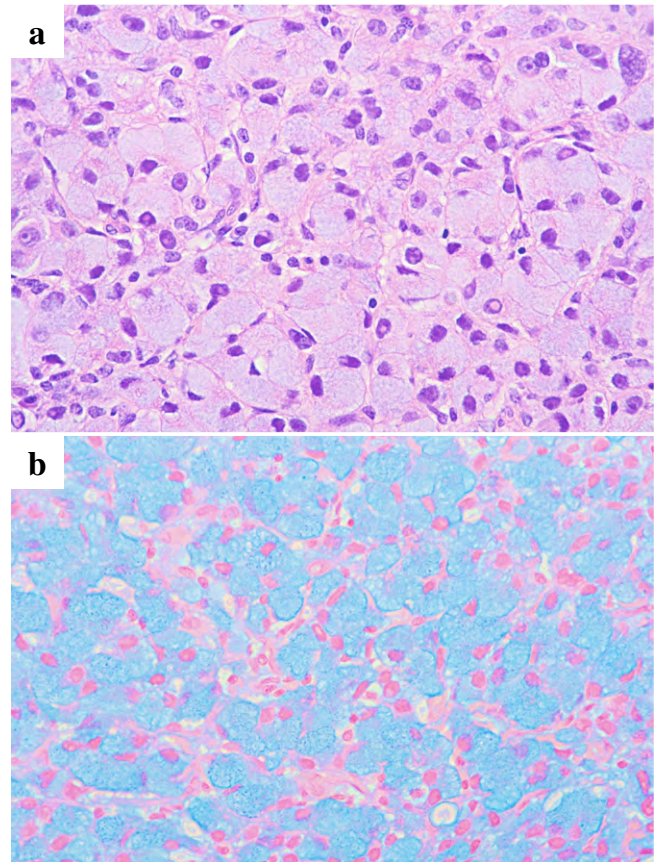


Fig. 5 High-power view of the tumor cells. a : Intracytoplasmic mucin production and eccentric hyperchromatic nuclei suggestive of signet ring cell morphology. b : Mucus showing positive Alcian blue staining (a : hematoxylin and eosin [HE] staining, $\times 40$; b : Alcian blue staining, $\times 40$).

IV. 組織学的所見

リンパ節生検では、びまん性 (Fig. 4a) や小型の胞巣 (Fig. 4b) を形成する異型細胞が認められた。これらの細胞は核が偏在し、細胞質は淡明、泡沫状で、印環細胞様 (Fig. 5a) を呈していた。細胞質にはアルシアンブルー染色で陽性に染まる粘液 (Fig. 5b) が証明された。異型細胞は、免疫組織化学的に核に TTF-1 (clone : 8G7G3/1, DAKO) (Fig. 6a) が陽性、細胞質に ALK (clone : D5F3, ロシユ) (Fig. 6b)、CK7 (clone : OV-TL12/30, ロシユ) が陽性であり、CK20 (clone : Ks20.8, ロシユ) は陰性であった。以上より、ALK 陽性肺腺癌のリンパ節転移と診断した。

V. 考 察

肺癌には印環細胞形態をとるものがある。しかし、印環細胞癌という表現は、World Health Organization (WHO)

分類第 4 版 (2015 年)³⁾以降より削除され、肺癌取扱い規約第 8 版 (2017 年)⁴⁾でも「組織学的な亜型というよりは細胞学的な亜型と考えるべきである」との理由で組織亜分類から削除されている。同規約では ALK 融合遺伝子との関連性から印環細胞を診断に付記することが推奨されている⁴⁾。

本例では、異型細胞の核が圧排されて印環細胞様の形態を示していたことから印環細胞形態をとる充実型腺癌のリンパ節転移を考えた。

肺原発の印環細胞形態をとる充実型腺癌は原発性肺癌の 0.14~1.9% に認められるとされ⁵⁾、胃の印環細胞癌の頻度は 10% 内外⁶⁾との報告があることから、肺原発の転移よりは胃原発の転移を最初に考えた。しかし、細胞像だけでは、原発巣の推定は困難である。

印環細胞成分の出現が少数である場合や異型が弱い場合は、良性と誤認しないよう、また、確実に印環細胞成分と認識できるよう細胞所見を整理しておく必要がある。以下に印環細胞形態をとる腺癌に特徴的な所見をまとめる。

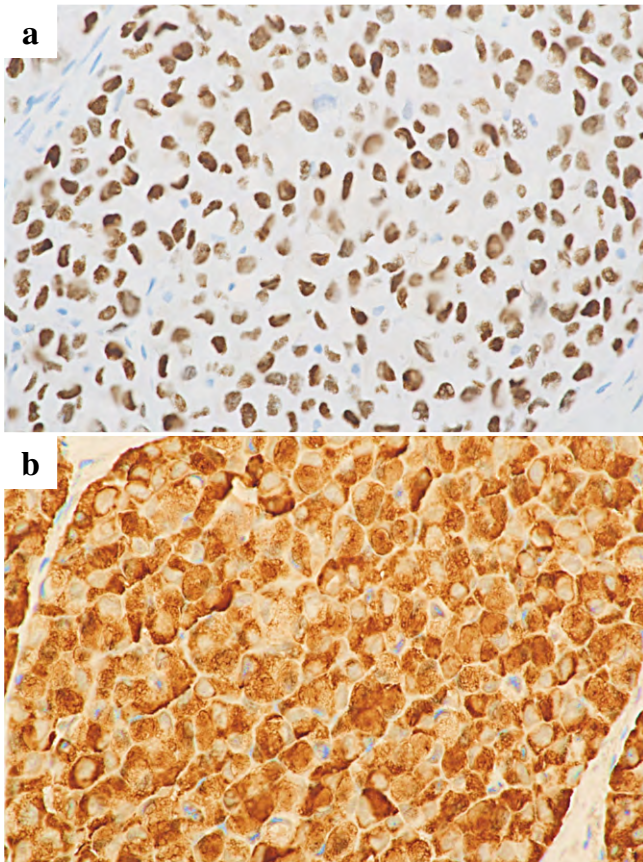


Fig. 6 Immunohistochemical findings of the tumor cells. a : Nuclear staining for TTF-1 ($\times 40$). b : Cytoplasmic staining for anaplastic lymphoma kinase (ALK) ($\times 40$).

偏在核の異型細胞が散在性に出現し、結合性は緩く、細胞集塊は小型化し、小集塊や孤立散在性に出現する。細胞質は泡沫状や空胞状で、核は円形～楕円形や腎形、粘液のため圧排された核は偏在傾向を示し、核縁の不規則な肥厚、クロマチンの不均等分布、腫大した核小体を認める。粘液を有している細胞質は淡いピンク色や泡沫状にみえる⁷⁾。

今回の症例においてもすべて上記の細胞所見に合致したが、印環細胞形態をとる充実型腺癌は、細胞形態だけでは原発部位を推定することは困難であるため、あらゆる臓器からの転移の可能性を念頭に置き鏡検することが重要である。発生頻度からは胃原発の可能性を第一に考える必要がある。

本例では上部内視鏡検査が行われたが、胃癌は存在せず胃原発の可能性は否定された。

胃以外ではCK7とCK20の染色でおおよその原発部位を推定することが可能となる場合がある。大腸癌であればCK7-/CK20+の染色態度を示す⁸⁾が、本例はCK7+/

CK20-となり大腸原発の可能性は否定された。肺原発の印環細胞形態をとる充実型腺癌であれば、TTF-1が高率に陽性、CK7+/CK20-の染色態度を示すものが高率で認められた⁹⁾との報告がある。本例でもTTF-1が陽性、CK7+/CK20-であった。FDG-PETで左肺門部癌が疑われていることも合わせて肺原発と判断した。

本例は肺原発の印環細胞形態をとる充実型腺癌のリンパ節転移と診断した。

肺原発の印環細胞形態をとる充実型腺癌は、印環細胞成分が出現しない肺腺癌に比し、若年者で非喫煙者に多いとされている⁵⁾。また、高率にALK陽性である²⁾。ALK陽性肺癌の特徴に類似するROS1陽性肺癌¹⁰⁾の可能性も考慮する必要がある。本例においてALK染色は陽性となり、ALK融合遺伝子と相互排他的関係にあるROS1融合遺伝子は陰性となる可能性が高いと考えられた。後日施行された遺伝子検索では、ROS1融合遺伝子は陰性であった。

ALK陽性肺癌では、粘液産生細胞が充実性ないし篩状構造を呈するmucinous cribriform patternの組織構築を持つものが最も頻度が高く、印環細胞形態をとるものはそれに次ぐ¹¹⁾。

ALK陽性肺癌に対するALK阻害剤crizotinibの奏効率は57%、病勢制御率(8週)87%と高い有効性が示される¹²⁾との報告があり、ALK陽性肺癌に対する治療としてALK阻害剤であるCrizotinibやAlectinibが有効である²⁾。印環細胞成分を含む腺癌が肺原発である場合はALK染色を行うことが、治療に直結するため極めて重要である。

予後に関しては、肺原発の印環細胞成分を含む腺癌では、癌に占める印環細胞成分が50%未満のものでは5年生存率は50%であったが、50%以上では28.4%と印環細胞成分の割合が高いほど予後不良である可能性が示唆されている¹³⁾。

VI. ま と め

印環細胞成分を含む腺癌はあらゆる臓器に発生しうる。肺原発の場合は、ALK陽性であることが多い。したがって、印環細胞成分を含む腺癌が肺原発の場合は免疫染色にてALK陽性を証明することによって直接治療に結びつく。

筆者らに、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第59回日本臨床細胞学会秋期大会(横浜)にて発表した。

謝辞 本例において臨床情報をご提供いただいた、当センター画像診断科 山川美帆先生に深謝いたします。

Abstract

Background : Primary signet ring cell carcinoma occurs more frequently in the stomach, and rarely in the lung. We report a case of solid adenocarcinoma (anaplastic lymphoma kinase [ALK]-positive) of pulmonary origin exhibiting signet ring cell morphology diagnosed by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) biopsy.

Case : A man in his 50 s visited our medical center complaining of hoarseness of the voice. After computed tomographic imaging, 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) showed lung cancer with multiple lymph node and bone metastases. It was judged that lymph node metastasis from solid adenocarcinomas can exhibit signet ring cell morphology on EBUS-TBNA cytology.

The gastric cancer was not detected by endoscopy. Histological examination of a biopsy specimen obtained from a left supraclavicular lymph node revealed atypical cells that showed positive immunohistochemical staining for TTF-1 and ALK. Thus, we made the final diagnosis of lymph node metastasis from ALK-positive adenocarcinoma.

Conclusion : Solid adenocarcinomas exhibiting signet ring cell morphology could arise from any organ. Primary lung carcinomas with signet ring cell morphology are often ALK-positive, and evidence of ALK expression by immunostaining leads to effective treatment.

文 献

- 1) 平井利和, 上吉原光宏, 川島 修・ほか. 印環細胞型肺腺癌の1手術例. 肺癌 1995 ; 35 : 955-959.
- 2) 今村史人, 間瀬憲多朗, 角 勇作・ほか. 印環細胞を主体としたALK陽性肺腺癌の1例. 日本臨床外科学会雑誌 2017 ;

- 78 : 962-965.
- 3) Travis, W. D., Brambilla, E., Burke, A. P., et al. WHO classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2015. 10-11.
- 4) 大林千穂, 谷田部恭, 武島幸男・ほか. 4. 病理診断. 日本肺癌学会, 編. 肺癌取扱い規約 第8版. 金原出版, 東京, 2017. 69.
- 5) 鈴木敏郎, 林田美江, 山田博美・ほか. 原発不明の印環細胞癌を含む粘液産生性腺癌の1例. 信州医学雑誌 2013 ; 61 : 283-287.
- 6) 渋谷 均, 高島 健, 佐々木賢一・ほか. 胃印環細胞癌の臨床病理学的検討. 市立室蘭総合病院医誌 2003 ; 28 : 9-11.
- 7) 内藤善哉, 羽場礼次, 五十嵐誠治・ほか. 消化管B. 胃疾患, 2悪性疾患. 日本臨床細胞学会, 編. 細胞診ガイドライン5消化器. 金原出版, 東京, 2015. 181-182.
- 8) 伊藤智雄. 病理組織診断における免疫染色. 顕微鏡 2013 ; 48 : 33-38.
- 9) Merchant, S. H., Amin, M. B., Tamboli, P., et al. Primary signet-ring cell carcinoma of lung : immunohistochemical study and comparison with non-pulmonary signet-ring cell carcinomas. Am J Surg Pathol 2001 ; 25 : 1515-1519.
- 10) 木浦勝行, 谷本光音. 肺癌と分子標的薬. 岡山医学会雑誌 2013 ; 125 : 57-66.
- 11) 吉澤明彦. ALK癒合遺伝子肺癌. 信州医学雑誌 2011 ; 59 : 381-382.
- 12) Kwak, E. L., Bang, Y. J., Camidge, D. R., et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in nonsmall-cell lung cancer. N Engl J Med 2010 ; 363 : 1693-1703.
- 13) Tsuta, K., Ishii, G., Yoh, K., et al. Primary lung carcinoma components : clinicopathological analysis of 39 cases. Am J Surg Pathol 2004 ; 28 : 868-874.

症 例

粘液化生を伴うワルチン腫瘍の1例

熊谷 天斗¹⁾ 河原 明彦¹⁾ 安倍 秀幸¹⁾ 高瀬頼妃呼¹⁾
 村田 和也¹⁾ 牧野 諒央¹⁾ 古田 拓也¹⁾ 内藤 嘉紀²⁾
 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⁾

背景: 唾液腺腫瘍はさまざまな化生性変化を示すことが知られている。化生性ワルチン腫瘍の中にはまれに粘液化生を伴う症例がみられ、ワルチン腫瘍様粘表皮癌との区別が困難なことがある。今回われわれは、耳下腺に発生した粘液化生を伴うワルチン腫瘍の1例を経験したので報告する。

症例: 患者は喫煙歴を有する60歳代の男性。右耳下部に約30mmの無痛性の腫瘍性病変が認められ、穿刺吸引細胞診が施行された。細胞像は少数のリンパ球を背景にライトグリーン淡染性の異型に乏しい細胞が大型シート状集塊で認められ、集塊内に粘液化生細胞が混在していた。ワルチン腫瘍の好酸性細胞が一部にみられ、粘表皮癌の特徴的所見である中間細胞/扁平上皮成分と粘液細胞はみられなかった。腫瘍はリンパ組織とともに好酸性細胞と基底細胞の二層構造を示すワルチン腫瘍の所見がみられ、粘液化生細胞は嚢胞部と充実部ともに認められた。Fluorescence *in situ* hybridization 解析において *MAML2* 遺伝子転座は認められなかった。

結論: 唾液腺腫瘍の診断において低悪性粘表皮癌に類似するような粘液化生細胞を伴うワルチン腫瘍の存在を知ることは、正確な診断に役立つ。

Key words : Warthin tumor, Fine-needle aspiration cytology, Salivary gland, Mucinous metaplasia, Case report

I. はじめに

ワルチン腫瘍は多形腺腫に次いで発生頻度の高い唾液腺良性腫瘍であり、喫煙歴のある高齢男性の耳下腺に好発す

る腫瘍である¹⁻³⁾。本腫瘍の典型的な細胞像は、多数のリンパ球を背景に好酸性細胞が集塊で出現する、いわゆる two cell pattern を呈する。本腫瘍の中にはしばしば広範囲に化生性の扁平上皮細胞や嚢胞内壊死を伴う症例があり、このような症例は化生性あるいは梗塞性ワルチン腫瘍と呼ばれている^{3,4)}。この化生性ワルチン腫瘍の中にはまれに粘液化生細胞を伴う症例もみられ⁵⁾、このような場合、粘表皮癌の亜型であるワルチン腫瘍様粘表皮癌との鑑別が必要となる⁶⁾。今回われわれは、耳下腺に発生した粘液化生細胞を伴うワルチン腫瘍の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: 糖尿病, 十二指腸潰瘍, 虫垂炎。
喫煙歴: 20~60歳, 15本/日。

Warthin tumor with mucoepidermoid carcinoma-like mucous metaplasia—A case report—

Takato KUMAGAE¹⁾, C. T., J. S. C., Akihiko KAWAHARA¹⁾, C. T., C. F. I. A. C., Hideyuki ABE¹⁾, C. T., C. F. I. A. C., Yorihiro TAKASE¹⁾, C. T., I. A. C., Kazuya MURATA¹⁾, C. T., I. A. C., Ryo MAKINO¹⁾, C. T., J. S. C., Takuya FURUTA¹⁾, M. D., Yoshiki NAITO²⁾, M. D., Jun AKIBA¹⁾, M. D.

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

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 河原明彦

令和4年9月26日受付

令和5年1月5日受理

現病歴：患者は10日程前より右頸部腫脹を自覚したがそのまま放置。徐々に増大したため前医を受診し、精査加療目的にて当院紹介となった。当院にて耳下腺腫瘍が疑われたため、腫瘍性病変に対して穿刺吸引細胞診が施行された。

画像所見：MRI画像では右耳下腺領域に約30mmの内部不均一で高信号を示す腫瘍性病変を認めた。PET検査では右耳下腺領域に異常集積を認めた (Fig 1)。

III. 細胞所見

穿刺吸引細胞診において、少数のリンパ球を背景に大型から小型の上皮性細胞集塊がシート状に認められた (Fig 2a)。集塊内には核偏在性で桃色調粘液を有する粘液細胞が混在していた (Fig 2b)。ライトグリーン淡染性の細胞質を有する細胞は小型類円形核を呈し、背景に明らかな粘液成分や壊死成分あるいは扁平上皮成分はみられなかった。メイグムザ染色では、少数の肥満細胞が混在し、上皮性あるいは間質性粘液を示唆する所見はみられなかった (Fig 2c)。標本中に粘液細胞の混在が認められ、低悪性度粘表皮癌との鑑別が必要であった。しかしながら、ワルチン腫瘍の好酸性細胞と判定可能な集塊 (Fig 2d) が認められたことや、粘表皮癌の中間細胞に相当する細胞が明らかでなかったことから、細胞判定は正常あるいは良性 (ミラノシステム判定：良性腫瘍) とし、粘液化生細胞を伴うワルチン腫瘍と判定した。

IV. 病理組織所見

摘出された腫瘍は肉眼的に被膜を有していた (Fig 3a)。断面は乳白色から褐色調を呈しており、腫瘍は大きく拡張した大小の嚢胞部と充実部から構成されていた。腫瘍は成熟したリンパ組織とともに好酸性細胞と基底細胞の二層構造を示す典型的なワルチン腫瘍の所見がみられ (Fig 3b)、粘液化生細胞は嚢胞部と充実部ともに認められた (Fig 3c, d)。貯留した嚢胞内容液に著明な壊死は乏しかった。粘液化生細胞は細胞異型に乏しく杯細胞に類似した形態でPAS染色、アルシアン青染色およびムチカルミン染色陽性であった。免疫組織化学ではp63陽性の基底細胞が観察され、MUC1陰性であった。なお、*MAML2*プロンプを用いたfluorescence *in situ* hybridization (FISH)解析において、粘液化生細胞を含めた腫瘍細胞のsplitシグナルは4%であり、*MAML2*遺伝子転座はみられなかった (Fig 4)。以上より、本腫瘍はワルチン腫瘍と診断した。

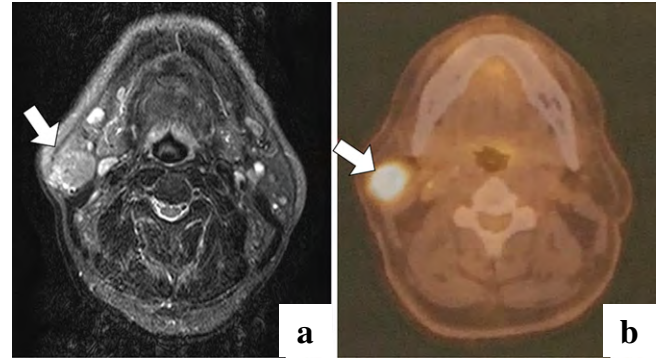


Fig. 1 Magnetic resonance imaging (MRI) and positron emission tomography (PET) scans of the right parotid gland.

a : MRI demonstrating a solid mass lesion with a high-intensity signal, measuring about 30 mm in diameter (arrow).

b : PET scan showing abnormal accumulation, mimicking a malignancy (arrow).

V. 考 察

唾液腺腫瘍は、さまざまな化生性変化を示すことが知られている¹⁾。ワルチン腫瘍はしばしば炎症性ないし梗塞の変化により化生性の扁平上皮細胞や粘液細胞を認めることがあり、時に壊死様物質が拡張した嚢胞内に貯留することもある¹⁻³⁾。穿刺吸引細胞診において、このようなワルチン腫瘍の変化は典型的な細胞所見を減少させ、正確な質的診断を難しくさせていると指摘されている⁷⁾。Xuら⁸⁾によると、ワルチン腫瘍の化生性変化率は23.1%であり、そのうち扁平上皮化生型ワルチン腫瘍の頻度は15.3%、粘液化生型ワルチン腫瘍の頻度は1.9%であったと報告されている。そのため、粘液化生細胞を伴うワルチン腫瘍は、扁平上皮細胞を伴う症例と比較してまれな変化と考えられる。原因としては、扁平上皮化生型ワルチン腫瘍は循環障害、放射線照射、過去の穿刺吸引による外傷などとの関連が示唆されている。一方、粘液化生型ワルチン腫瘍は嚢胞内容物に対する局所的な免疫反応による適応変化であると考えられているが、どちらも本質的な原因はわかっていない⁵⁾。

粘液化生細胞を伴うワルチン腫瘍の穿刺吸引細胞像は、粘液細胞が上皮性細胞の集塊内に混在する所見を呈する。これはあたかも低悪性度粘表皮癌にみられるような所見であるため、過剰評価される可能性がある。Goonewardeneら⁹⁾、穿刺吸引細胞診標本で粘液化生細胞を伴うワルチン腫瘍と低悪性度粘表皮癌との粘液細胞量に統計的に有意差はなかったと報告している。粘液細胞の存在を重視しすぎると誤った診断につながる可能性があり、粘液細胞が認

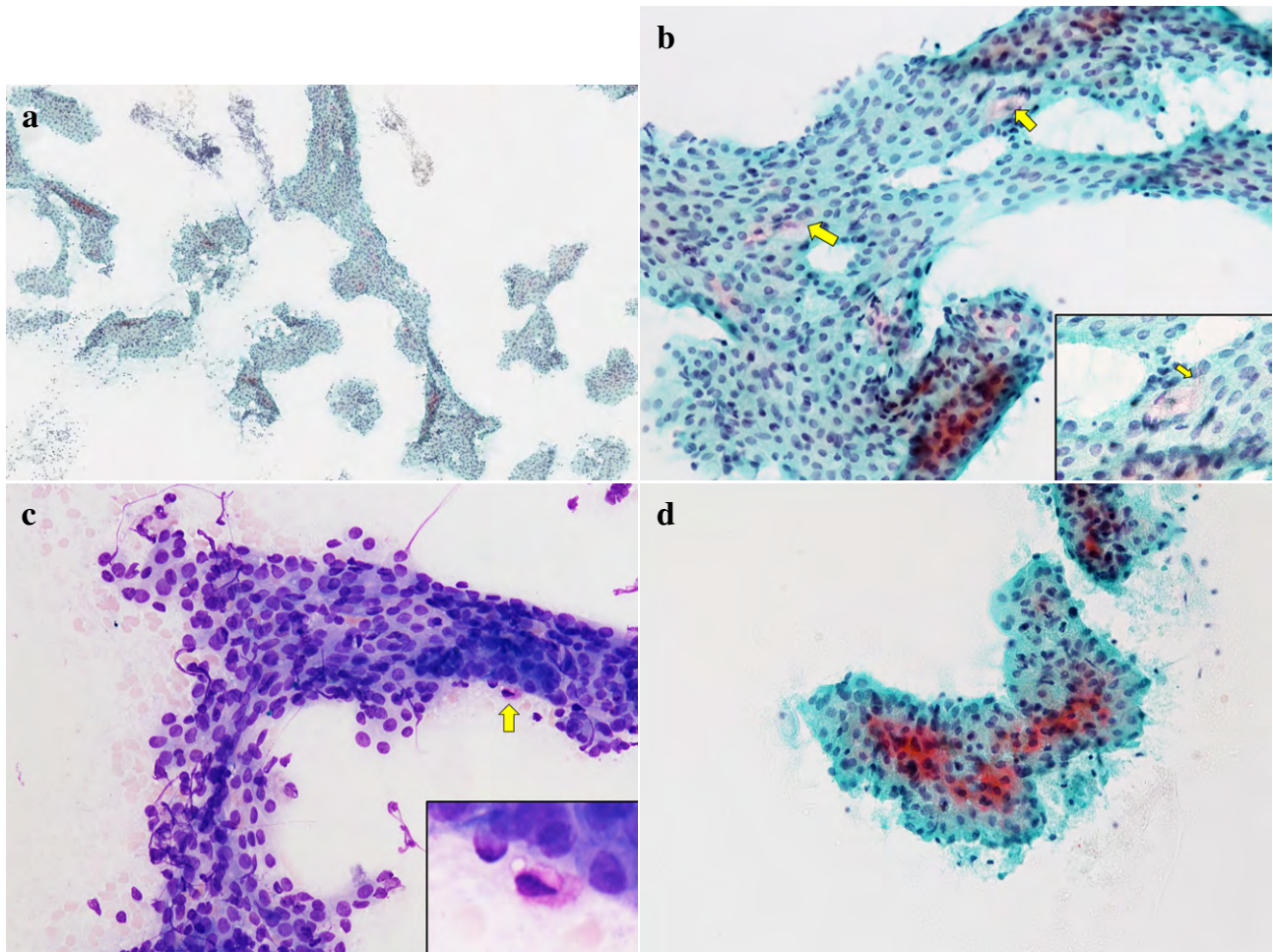


Fig. 2 Fine-needle aspiration cytology findings.

a : Fine-needle aspiration revealed the classic cytomorphologic appearance of tumor cells with flat, monolayered sheets in the background of lack of abundant lymphocytes.

b : Mucous cells containing peach-tone mucus intermingled with tumor cells exhibiting a sheet-like appearance can be observed (arrows).

c : Mast cells with metachromatic granules were found in the tumor cluster on May-Grünwald-Giemsa staining (arrow).

d : Typical oncocyctic cells are also seen in other parts of the fine-needle aspiration specimen.

(a : Papanicolaou staining, $\times 4$; b : Papanicolaou staining, $\times 20$; c : May-Grünwald-Giemsa staining, $\times 20$; d : Papanicolaou staining, $\times 20$)

められた際は化生性変化の可能性も念頭において鑑別を行うことが肝要である。その理由として、低悪性度粘表皮癌の構成成分である粘液細胞は悪性細胞であるが、N/C比の増加、核の腫大やクロマチン増量などの一般的な細胞学的悪性所見を満たしていないからである。そのため、粘液細胞による鑑別は難しいと思われる。粘液化生細胞を伴うワルチン腫瘍と低悪性度粘表皮癌の細胞像を鑑別するうえで重要となるのはライトグリーン細胞質を有する上皮性細胞、すなわち好酸性細胞と中間細胞の見極めである。低悪性度粘表皮癌の中間細胞は、本例にみられたワルチン腫瘍の好酸性細胞と比べて、核は中心性を示し細胞境界明瞭で

しばしば卵円形である¹⁰⁾。また、中間細胞の細胞質はライトグリーン好性で扁平上皮成分と混在するような所見を呈する。さらに、本例にはワルチン腫瘍にみられる好酸性細胞が集塊で認められており、ワルチン腫瘍と判定した。そのため、すべての出現細胞を注意深く観察する必要がある。一方、粘表皮癌の中には、好酸性型粘表皮癌が知られている¹¹⁾。その細胞像はリンパ球や蛋白物質を背景に好酸性変化を伴う上皮性細胞がシート状にみられ、これらの所見はワルチン腫瘍に類似している¹¹⁾。したがって、好酸性変化を伴う多くの良・悪性腫瘍の細胞所見は重複することがあるため、補助診断の活用も含めた診断が必要かもしれ

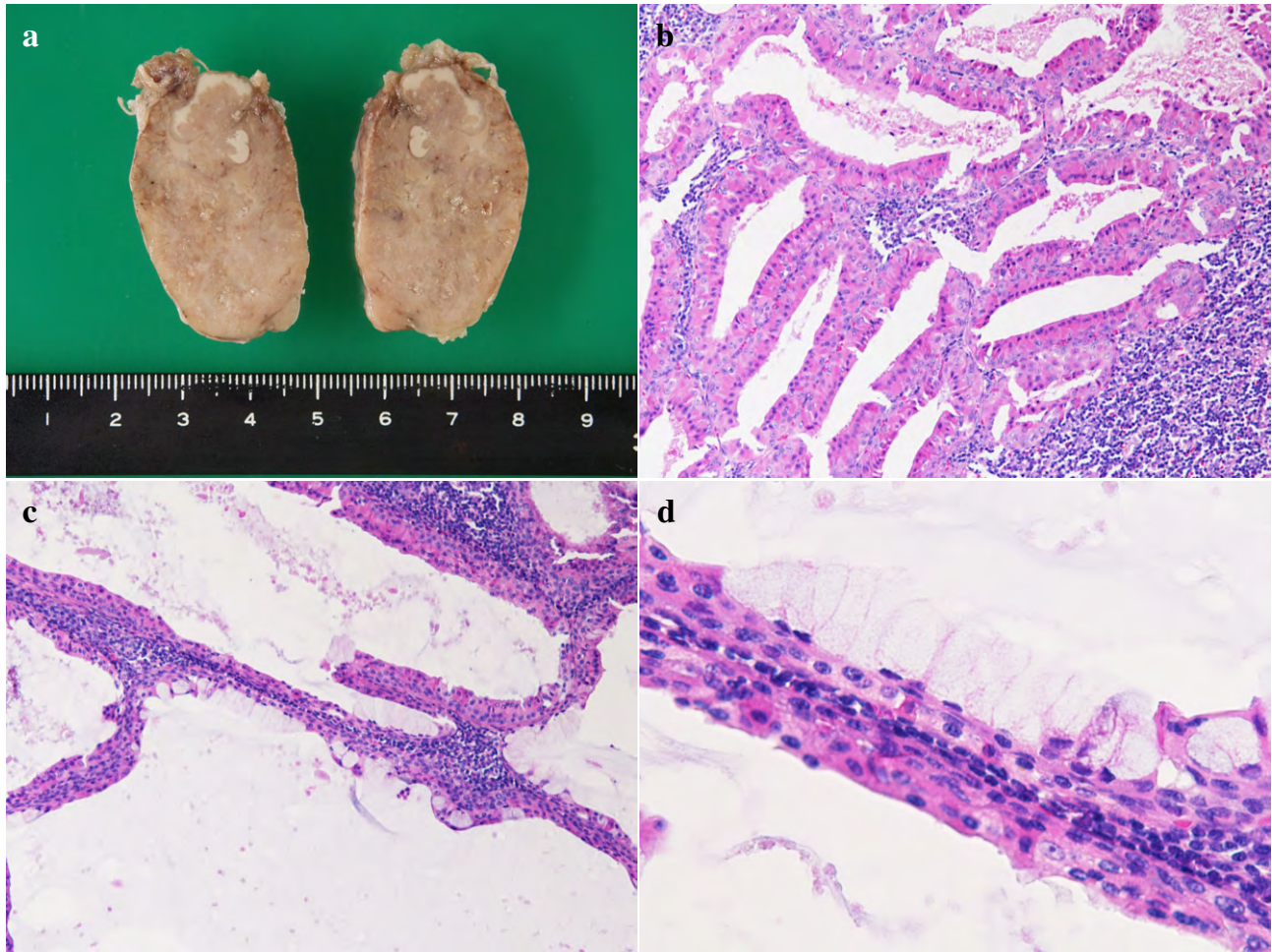


Fig. 3 Histopathological features of the right parotid gland tumor

a : On macroscopic examination, the tumor appeared relatively well-circumscribed, and white to pale brown in color.

b : Histological examination revealed a typical Warthin tumor with bilayered oncocytic epithelium and basal cells with lymphoid stroma.

c : Oncocytic cells and occasional mucous metaplastic cells are visible in the Warthin tumor.

d : The appearance of both oncocytic cells and mucous metaplastic cells vaguely mimicked that of mucoepidermoid carcinoma ; however, there were no intermediate/squamous or mucous cells, which are characteristic findings in mucoepidermoid carcinoma.

(b : Hematoxylin and eosin staining, $\times 10$; c : Hematoxylin and eosin staining, $\times 10$; d : Hematoxylin and eosin staining, $\times 40$).

ない。

ワルチン腫瘍と粘表皮癌の臨床像において、低悪性度粘表皮癌では好発年齢が40歳代前後の女性に多いのに対しワルチン腫瘍は喫煙歴のある高齢男性に多く、ほとんどが耳下腺のみに限局して発生するという特徴がある^{2,3,12}。年齢や発生部位を含めた臨床学的所見は両者の診断に必要不可欠であるが、ワルチン腫瘍様粘表皮癌は50歳以上にも発生するため^{6,13}、診断時には留意が必要である。近年、FISH解析やRT-PCR法による *CRTC1/CRTC3-MAML2* 融合遺伝子の検出が、低悪性度粘表皮癌の診断に有用であると報告されている^{5,14}。本例のような粘液化を伴うワルチン腫

瘍、ワルチン腫瘍様粘表皮癌や好酸性型粘表皮癌^{11,15}に遭遇した際にも正確な診断を目的として遺伝子解析が有用であると考える。

VI. 結 語

唾液腺腫瘍において、低悪性粘表皮癌に類似するような粘液化を伴うワルチン腫瘍の存在を知っておくべきである。唾液腺腫瘍の細胞診断で粘液細胞に遭遇した際は、注意深く低悪性度粘表皮癌との鑑別を行う必要があり、遺伝子検査とともに臨床所見を含めた総合的な判断が正確な診

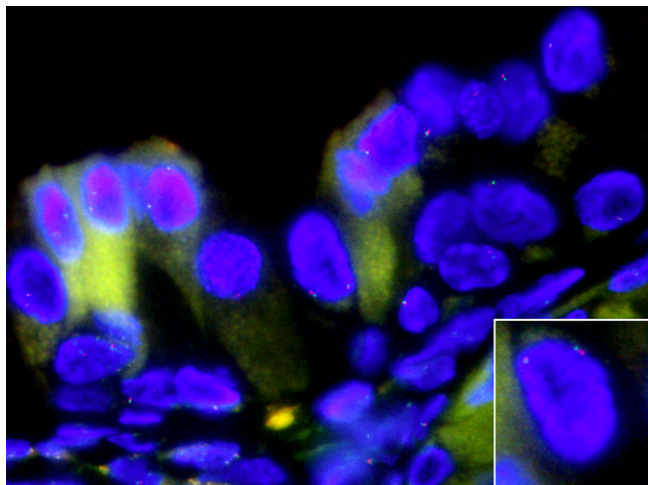


Fig. 4 Fluorescence *in situ* hybridization showing no evidence of *MAML2* (mastermind-like transcriptional coactivator 2) gene rearrangements in the metaplastic mucinous component. The inset shows a nucleus without *MAML2* rearrangement.

断に有用である。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第 60 回日本臨床細胞学会秋期大会において発表した (2021 年 11 月)。

Abstract

Background : Salivary gland tumors are known to sometimes exhibit various metaplastic changes. Mucous metaplasia is rare in Warthin tumors, and the cytological distinction between the Warthin-like variant of mucoepidermoid carcinomas (MEC) and a Warthin tumor with mucous metaplasia can be challenging. Here we report a case of Warthin tumor with mucous metaplasia of the parotid gland.

Case : A male in his 60s with a history of smoking presented with a painless mass in the right parotid gland that measured about 30 mm in diameter. Fine-needle aspiration cytology revealed sheet clusters of bland epithelial cells containing pale light-green cytoplasm with mucous metaplastic cells in the focal lymphocytic background. The typical oncocyctic epithelium of a Warthin tumor was observed in focal areas, but none of the intermediate/squamous and mucous cells that are characteristic findings in MEC were seen in the smears. The tumor was a typical Warthin tumor with bilayered oncocyctic epithelium and basal cells with a lymphoid stroma, and mucous metaplastic cells were found in both the cysts and solid area. Fluorescence *in situ* hybridization of the surgically resected specimen did not show any evidence of *MAML2* (mastermind-like transcriptional coactivator 2) gene rearrangements.

Conclusion : Knowledge of the cytological characteristics of Warthin tumors with mucous metaplastic cells resembling low-grade MEC enables accurate diagnosis of these salivary gland tumors.

文 献

- 1) 原田博史, 河原明彦. 唾液腺腫瘍の組織診・細胞診コンサルテーション症例に学ぶ実践的診断法. メジカルビュー, 東京, 2018.
- 2) 森永正二郎, 折笠英紀, 降幡雅子・ほか. ワルチン腫瘍の細胞診—組織像からみた細胞像—. 日臨細胞会誌 2001 ; 40 : 391-396.
- 3) 瀬山幸子, 政岡秀彦, 土居美枝子・ほか. ワルチン腫瘍の穿刺吸引細胞像の検討. 日臨細胞会誌 2012 ; 51 : 241-247.
- 4) Yorita, K., Nakagawa, H., Miyazaki, K., et al. Infarcted Warthin tumor with mucoepidermoid carcinoma-like metaplasia : a case report and review of the literature. J Med Case Rep 2019 ; 13 : 12-17.
- 5) Zhang, X., Baloch, Z. W., Cooper, K., et al. The significance of mucinous metaplasia in Warthin tumor : a frequent occurrence and potential pitfall. Human Pathology 2020 ; 99 : 13.
- 6) Noda, Y., Ishida, M., Okano, K., et al. Fine-needle aspiration cytology of Warthin-like mucoepidermoid carcinoma : A case report with cytological review. Mol Clin Oncol 2022 ; 16 : 5.
- 7) Parwani, A. V., Ali, S. Z. Diagnostic accuracy and pitfalls in fine-needle aspiration interpretation of Warthin tumor. Cancer 2003 ; 99 : 166-171.
- 8) Xu, W., Lu, H., Zhu, Y., et al. Warthin's tumor in oral and maxillofacial regions : an 18-year retrospective study of 1084 cases in an eastern-Chinese population. International journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2018 ; 47 : 913-917.
- 9) Goonewardene, S. A., Nasuti, J. F. Value of mucin detection in distinguishing mucoepidermoid carcinoma from Warthin's tumor on fine needle aspiration. Acta Cytologica 2002 ; 46 : 704-708.
- 10) 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. 101-102.
- 11) Qayoom, S., Singh, A. K., Chakrabarti, D., et al. Oncocyctic mucoepidermoid carcinoma (OMEC) of the parotid gland in a 12-year-old patient : A diagnostic challenge on cytology. Diagn Cytopathol 2021 ; 49 : E60-E64.
- 12) 桃生勝己, 提嶋真人, 伊藤永子・ほか. 唾液腺原発粘表皮癌 16 例の病理学および臨床的検討. 日本耳鼻咽喉科学会会報 2003 ; 106 : 192-198.
- 13) Hang, J. F., Shum, C. H., Ali, S. Z., et al. Cytological features of the Warthin-like variant of salivary mucoepidermoid carcinoma. Diagn Cytopathol 2017 ; 45 : 1132-1136.
- 14) Skálová, A., Vanecek, T., Simpson, R. H., et al. CRTC1-MAML2 and CRTC3-MAML2 fusions were not detected in metaplastic Warthin tumor and metaplastic pleomorphic adenoma of salivary glands. The American Journal of Surgical Pathology 2013 ; 37 : 1743-1750.
- 15) Akaev, L., Yeoh, C. C., Brennan, P. A., et al. Low grade parotid mucoepidermoid carcinoma with tumor associated lymphoid proliferation ("Warthin like") and CRTC1-MAML2 fusion transcript : Definitive diagnosis with molecular investigation only. Oral Oncology 2018 ; 80 : 98-99.

公益社団法人日本臨床細胞学会雑誌投稿規定

1. 投稿資格

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

2. 掲載論文

- 1) 論文の種別は総説、原著、調査報告、症例報告、特集、短報、編集者への手紙 (Letter to the Editor)、読者の声である。(依頼原稿については後述)
- 2) 投稿論文は臨床細胞学の進歩に寄与しうるもので、他誌に発表されていないものに限る (10 章にて詳述)。
- 3) 論文作成に際しては、プライバシー保護の観点も含め、ヘルシンキ宣言 (ヒトにおける biomedical 研究に携わる医師のための勧告) ならびに「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省、経済産業省 (令和 3 年 3 月 23 日、令和 4 年 3 月 10 日一部改正) <https://www.mhlw.go.jp/content/000909926.pdf>) が遵守されていること。
※これらの指針は、学会誌各年 1 号に記載。
- 4) 論文の著作権は本学会に帰属し、著者は当学会による電子公開を承諾するものとする。セルフ・アーカイブ(自身のホームページ、所属機関のリポジトリなど)においては表題、所属、著者名、内容要旨の公開は学会誌の発行の後に認められる。
- 5) 論文投稿に際し、著者全員の利益相反自己申告書(様式 2)を添付すること。なお、書式は <http://www.jssc.or.jp/coi/> からダウンロードして用い、署名欄には自署する。この様式 2 に記載した利益相反の内容は論文末尾、文献の直前の場所に記される。規定された利益相反状態がない場合は、同部分に、「筆者らに、開示すべき利益相反状態はありません。」などの文言を入れる。

3. 投稿形式

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

4. 執筆要項

- 1) 文章と文体

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

2) 原稿の書き方

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

3) 電子ファイル

以下の電子ファイル形式を推奨する。

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

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

4) 総説・原著・調査報告・症例報告・短報論文の様式

(1) 構成

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

2 枚目には内容要旨、索引用語を記載する。本文は内容要旨とは別に始める。

(2) 著者

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

原著：12 名以内

調査報告：10 名以内

症例報告：10 名以内

短報：6 名以内

編集者への手紙：6 名以内

総説：1 名を原則とする

(3) 内容要旨

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

原著と調査報告：目的、方法、成績、結論

症例報告：背景、症例、結論

短報：原著または症例報告に準ずる

総説と特集：論文の内容に応じて適宜設定

(4) 索引用語

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

key words 例：

胆嚢穿刺吸引細胞診—胆嚢癌 4 例の細胞像と組織像—

Gallbladder, Aspiration, Cancer, Morphology

肝細胞癌についての 1 考察

Hepatocellular carcinoma, Morphology, Review

喀痰中に卵巣明細胞腺癌細胞が見出されたまれな 1 例

Clear cell adenocarcinoma, Cytology, Sputum,

Metastasis, Case report

(5) 本文及び枚数制限

a. 原著・総説・調査報告

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

表は、10 枚以内とする。

図（写真を含む）の枚数に制限はないが、必要最小限の枚数とする。

b. 症例報告

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

表は、5 枚以内とする。

図（写真を含む）に制限はないが、必要最小限の枚数とする。

c. 短報

文字数を 3000 字以内とする。

図は 4 枚以内、表は計 1 枚までとする。

d. 編集者への手紙

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

(6) 英文要旨

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

著者名のあとに、以下の略号を用いてそれぞれの称号あるいは資格を付記する。

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

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

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

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

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

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

総説：論文の内容に応じて適宜設定

短報：小見出しをつけずに 100 語以内にまとめる

(7) 文献

a. 主要のものに限る。

原著・特集・調査報告：30 編以内

症例報告：15 編以内

短報：10 編以内

編集者への手紙：6 編以内

総説：特に編数の制限を定めない

b. 引用順に並べ、本文中に肩付き番号を付す。

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

【雑誌の場合】

著者名（和名はフルネームで、欧文名は姓のみを

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

【単行本の場合】

著者名, 表題, 出版社名, 出版社所在都市名, 発行年(西暦).

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

(8) 図(写真を含む)・表

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

5) 特集論文の様式

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

6) 読者の声

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

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

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

- (2) 掲載の可否は編集委員会にて決定する. なお, 投稿

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

7) 英文投稿の場合

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

和文要旨を付し, 図・表その他は和文の場合に準ずる.

8) 英文校正証明書

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

5. 別 刷

別刷を希望するときは, 校正時に部数を明記して申し込む.

6. 論文の審査

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

7. 校 正

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

8. 掲 載 料

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

9. 依 頼 原 稿

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

10. 二重投稿の取り扱いについて

二重投稿の定義に関しては, 日本臨床細胞学会としては

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

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

なお、投稿者は以下の事項に留意する。

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

参考文献

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

11. 本規定の改定

投稿規定の改訂は、編集委員会にて決定し、本学会理事会の承認を得る。

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

添付 1 Acta Cytologica への投稿について

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

添付 2 以下の 2 項目は毎年の 1 号に掲載する。

- ・ヘルシンキ宣言
- ・人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 URL (<https://www.mhlw.go.jp/content/000909926.pdf>)

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

NOTICE TO CONTRIBUTORS

1. Authorial responsibility :

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

2. Categories of articles :

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

3. Submission style :

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

4. Instructions for manuscripts :

1) Text and writing style

- (1) Manuscript is to be written in Japanese or English.
- (2) Manuscript written in English doesn't need a Japanese abstract.
- (3) Weights and measures are expressed in CGS units (cm, mm, 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5年~6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
	則松 良明	古田 則行	星 利良	前田ゆかり	前田 宜延
	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	有田 茂実	有安 早苗	飯田 哲士
	五十嵐 誠治	碓 益代	池田 勝秀	池田 聡	池田純一郎
	池田 徳彦	池畑 浩一	石井 脩平	石井 真美	石岡 伸一
	石川 亮	石田 和之	板持 広明	伊東 恭子	伊藤 崇彦
	稲垣 宏	稲山 嘉明	井野元智恵	今井 裕	今井 律子
	今野 元博	今村 好章	井村 穰二	岩瀬 春子	岩田 卓
	宇佐美知香	碓井 宏和	白田 実男	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
	及川 洋恵	大石 徹郎	大井 恭代	大金 直樹	大久保陽一郎
	大崎 博之	大島 健司	大城 久	大谷 博	太田 浩良
	大沼 利通	大橋 瑠子	大橋 隆治	大原 樹	大森 真紀子
	緒方 衝	岡 俊郎	岡部 義信	岡本 聡	岡本三四郎
	岡山 香里	奥川 馨	小椋 聖子	刑部 光正	尾崎 敬
	小田 義直	小貫 麻美子	小野里香織	小野 瀬 亮	小山田裕行
	甲斐 敬太	利部 正裕	香川 聖子	柿沼 廣邦	垣花 昌俊
	笠井 孝彦	風間 暁男	梶原 直央	梶原 博	片岡 竜貴
	片倉 和哉	片山 博徳	加藤 拓	加藤 智美	加藤 友康
	門田 球一	加戸 伸明	金尾 祐之	金山 清二	金子 真弓
	鹿股 直樹	神尾 多喜浩	川上 史	川越 俊典	川崎 朋範
	川西 なみ紀	河野 光一郎	河野 哲也	河野 裕夫	河原 邦光
	川本 雅司	神田 浩明	菊池 朗	木佐貫 篤	岸野 万伸
	北澤 荘平	北澤 理子	木下 勇一	木村 文一	喜友名 正也
	清川 貴子	清永 加菜	草 莉 宏有	草野 弘宣	工藤 明子
	熊木 伸枝	久山 佳代	倉重 真沙子	栗田 智子	黒田 敬史
	黒田 一	小池 淳樹	孝橋 賢一	小材 和浩	小塚 祐司
	小林 博久	小林 佑介	小林 陽一	小松 宏彰	小宮 山慎一
	近藤 哲夫	近内 勝幸	今野 良	齊尾 征直	才 荷 翼
	酒井 康弘	坂谷 貴司	坂本 直也	坂本 優	嵯峨 泰
	桜井 孝規	笹川 寿之	佐々木 優	佐々木 素子	佐々木 陽介
	佐治 晴哉	佐藤 慎也	佐藤 誠也	佐藤 正和	佐藤 康晴
	郷久 晴朗	塩澤 哲	洪田 秀美	澁谷 潔	島田 宗昭
	清水 健	清水 道生	清水 禎彦	下釜 達朗	白波 瀬浩幸
	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/000909926.pdf
平仮名, 常用漢字, 現代仮名づかい	<input type="checkbox"/>	和文をこの範囲の文字で著す.
CGS 単位系の使用	<input type="checkbox"/>	cm, mm, μ m, cm ² , ml, l, g, mg
医学用語	<input type="checkbox"/>	http://jscc.or.jp/wp-content/uploads/2015/05/kaisetsu.pdf
使用可能ファイル	<input type="checkbox"/>	本文, 図表の説明: Microsoft Word®, RTF, TXT, 図: TIFF, JPEG, PDF, 表: Excel
画像解像度	<input type="checkbox"/>	雑誌掲載サイズで 300 dpi 以上
索引用語	<input type="checkbox"/>	英語で 5 語以内 (原則として, 第 1 語: 対象, 第 2 語: 方法, 第 3 語以下: 内容を暗示する単語)
著者全員の利益相反自己申告書提出	<input type="checkbox"/>	http://www.jscc.or.jp/coi/
投稿論文の内容順	<input type="checkbox"/>	タイトルページ, 内容要旨, 索引用語 (Key words), 本文, 利益相反状態の記載, 英文要旨, 文献, 図及び表の説明, 図, 表, 利益相反自己申告書 (様式 2)
図, 表の説明を入れる位置	<input type="checkbox"/>	図, 表の上下左右ではなくテキストとして文献の後に入れる.

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

令和五年七月二十二日発行

編集兼
発行人

公益社団法人
日本臨床細胞学会
代表者 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
発行所 公益社団法人 日本臨床細胞学会
電話〇三(五七七)四六八〇 振替〇〇一〇一〇一三三五四五