

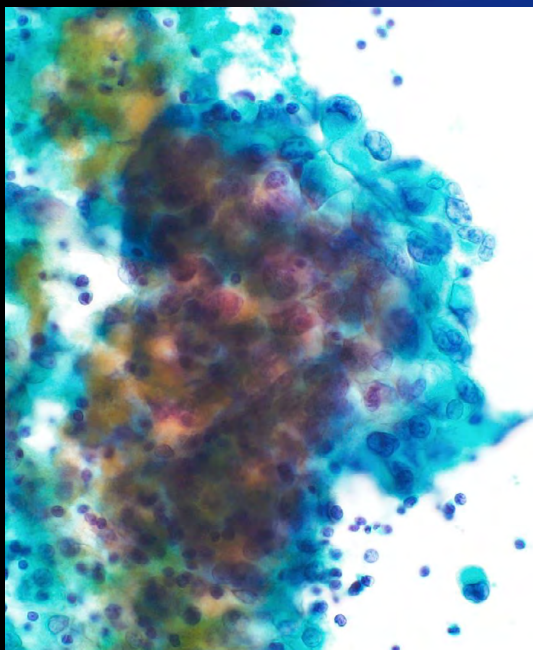
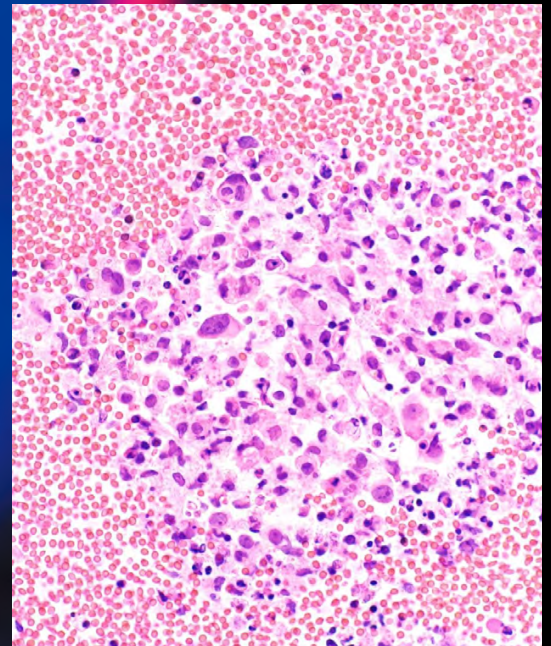
ONLINE ISSN 1882-7233
PRINT ISSN 0387-1193

日臨細胞誌
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第62卷 第5号 令和5年9月

日本臨床細胞学会雑誌

THE JOURNAL
OF THE JAPANESE
SOCIETY OF CLINICAL
CYTOLOGY



公益社団法人
日本臨床細胞学会

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

Vol.62 No. **5**
Sept. 2023

目 次

巻頭言.....山下 博

〈原 著〉

コロナ禍における細胞診業務への影響に関するアンケート調査
.....森ノ宮医療大学医療技術学部臨床検査学科 田路 英作・他 (227)

〈症 例〉

胸水セルブロックが診断に有用であった心臓血管肉腫の 1 例
.....長崎大学病院病理診断科・病理部 迫頭 直子・他 (237)

EUS-FNA で診断された膵 insulinoma の 1 例
.....前橋赤十字病院産婦人科 満下 淳地・他 (246)

SurePath®液状化検体を併用した耳下腺原発粘表皮癌の穿刺吸引細胞診の 1 例
.....久留米大学病院病理診断科・病理部 牧野 諒央・他 (252)

腹水中に神経内分泌腫瘍細胞が出現した子宮頸部大細胞神経内分泌癌の 1 例
.....産業医科大学医学部産科婦人科学講座 栗田 智子・他 (258)

投稿規定.....(265)

編集委員会.....(275)

日本臨床細胞学会雑誌投稿論文規定チェックリスト.....(277)

—————*—————

〈表紙写真〉

心臓血管肉腫

(左：パパニコロウ染色, 右：H-E 染色) (迫頭 直子・他, 左：Fig. 2a, 239 頁, 右：Fig. 6a, 243 頁)

CONTENTS

Editorial.....Hiroshi Yamashita

Original Article

Questionnaire-based survey on the impact of the COVID-19 pandemic on cytology service in Japan
Eisaku Toji, et al. (Dept. of Med. Technology, Faculty of Med. Science Technology, Morinomiya Univ.
of Med. Science, Osaka)(227)

Clinical Articles

A case of primary angiosarcoma of the heart in which preparation of cell blocks from
pleural fluid was useful for the diagnosis
Naoko Sakogashira, et al. (Dept. of Diag. Path., Nagasaki Univ. Hosp., Nagasaki)(237)

A case of insulinoma of the pancreas, diagnosed by EUS-FNA
Junji Mitsushita, et al. (Dept. of Obst. and Gynecology, Japanese Red Cross Maebashi Hosp., Gunma)(246)

A case of mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland diagnosed
by fine-needle aspiration cytology using SurePath® liquid-based sampling
Ryo Makino, et al. (Dept. of Diag. Path., Kurume Univ. Hosp., Fukuoka)(252)

Large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix with neuroendocrine tumor cells in the ascitic fluid
Tomoko Kurita et al. (Dept. of Obst. and Gynecology, Univ. of Occupational and Environmental Health, Japan,
Fukuoka)(258)

Notice to contributors.....(265)

Cover Photo

Primary angiosarcoma of the heart
(Left : Pap. stain, Right : H-E stain) (Naoko Sakogashira, et al., Left : Fig. 2a, p239, Right : Fig. 6a, p243)



巻頭言

Hiroshi Yamashita

山下 博

独立行政法人国立病院機構東京医療センター産婦人科科長

▶ 計理委員会的巻頭言～細胞学会の将来に向けて～



今年の夏も酷暑となり、蒸し暑い日が続いております。コロナ禍による社会的な制限が大幅に緩和されてから初めての夏です。インバウンドの旅行客も再びよく見かけるようになり、社会に活気が戻ってきたように感じております。藤井 多久磨会長が主催された6月の第64回総会・春期大会においても学会場のみならず、名古屋市内も大賑わいで、越川 卓先生が第54回秋期大会の学術集会長をされた時に発見した私が大好きな「ひつまぶし」のお店には全く電話がつかず、他の店も満員御礼。ついに「ひつまぶし」にはありつくことができずに泣く泣く名古屋を後にしました。

この度、田畑 務先生の後任として計理委員会委員長を拝命いたしました。委員長の挨拶を頼まれたのかと思ひ込み文章を作ってみて、後から巻頭言だったと勘違いに気が付きましたので少し硬い話になってしまいました。ご容赦下さい。

私が細胞学会と関わりを持つようになり、早20年以上となります。恩師である長谷川壽彦先生に連れられて、一番初めに各種委員長会議（現在の常務理事会）に出席させていただいた時には右も左もわからず、怖そうで威厳のある先生方に囲まれて場違いな所に来てしまったと思い、顔が上げられずに目の前に注がれたコーヒーとケーキを見つめていたことを昨日の様に覚えております。私もその時の先生方と同じ様な年齢になったのかと思ひ、「光陰矢の如し」という言葉が身に沁みます。日本臨床細胞学会は、諸先輩方や会員の皆様のたゆまぬ努力の結果、日本医学会に加盟することが実現し、NPO法人から公益社団法人へと変革を遂げ、社会的にも認知度が向上して学会としてとても成熟してきたと感じております。その成果物の一つとしてこの日本臨床細胞学会雑誌が存在しており、会員の皆様が苦勞して絞り出した新しい知見を会員や他の医療者に伝えるという役割を担ってくれております。私としてはこの素晴らしい学会を、更に次世代に継承するために財務面からも世の中の変化に応じた持続可能性を検討し、提案していければと考えております。計理委員会は主として、予算の策定や執行状況などを確認しながら決算を作成し、監事の先生方に点検していただき、会員の皆様にお諮りすることが主たる職務となっております。少し細かい話をいたしますと、公益社団法人は財務上「財務3基準」と言われる「収支相償」「公益目的事業比率50%以上」「遊休財産額が1年間の公益目的事業の経常費用を超え



ない」をクリアすることが求められており、会計が公益目的事業会計（学会の目的を果たすために必要なお金の出入り）と法人会計（事務手続きなどに必要なお金の出入り）に分かれております。収支相償のために公益目的事業会計はやや赤字にする必要がありますが、組織を安定的に継続させるためには、当然全体の収支は黒字にする必要がありますので、会計事務所の方にお世話になりながら公益社団法人として財務が適正に運用されるように努めております。学会活動の経費を確保しつつ、事務経費などでスリム化できる部分が無いかなど今後検討しながら職責を果たしていきたいと思っております。会員の皆様にもご理解とご協力をいただければ幸いです。

学会として成熟してきたとはいえ、まだまだ学会として解決していくべき問題もあるように思います。対外的には、日本専門医機構のサブスペシャリティー学会に対する認定制度の構築は新たな段階に入りつつあり、本学会がどのような形で専門医機構と向き合うべきなのかは早急に検討する必要がある課題であります。また、ご承知のように子宮頸がん検診における細胞診の役割についても大きく変化する可能性が高く、本邦の子宮頸がん検診に大きく貢献してきた本学会がこの変革の時期にイニシアチブを取り、プレゼンスを示すことがとても重要だと考えます。また、学会内部の課題としては前回の第64回総会・春期大会の際に専門医会でもお話しさせていただきました通り、成熟過程の学会運営に必要なであった施行細則で現状にそぐわなくなっているものが散見されており、それらを整理して様々な手続きをスリム化することが必要なのではないかと思います。日本臨床細胞学会は、細胞検査士、歯科医師、医師という異なる職種の会員から構成されており、医師も病理医、産婦人科医、呼吸器外科医、内科医などを始めとした幅広い専門性をもった会員が存在しており、それらの会員が互いに切磋琢磨しながら細胞診に関する知見や技術を共有して高め合っており、正に今流行りの多様性をもった学術団体だと言えらると思えます。私個人としては、全ての会員の方に公平でわかり易く、納得できるルール作りを今後も継続的に目指したいと考えております。これらの事は一朝一夕にできることではありませんが、まずはどこに問題点があるのかを共有して進み始めることができればと思えます。皆様からの一層の御指導御鞭撻のほどどうぞ宜しくお願い申し上げます。

原 著

コロナ禍における細胞診業務への影響に関するアンケート調査

田路 英作^{1,12)} 伊藤 仁^{2,12)} 阿部 仁^{3,12)} 今枝 義博^{4,12)}
 小松 京子^{5,12)} 佐々木伸也^{6,12)} 澁木 康雄^{7,12)} 姫路由香里^{8,12)}
 三宅 真司^{9,12)} 山城 篤^{10,12)} 若狭 朋子¹¹⁾

森ノ宮医療大学医療技術学部臨床検査学科¹⁾, 東海大学医学部付属病院病理検査技術科²⁾,
 がん研究会有明病院臨床病理センター細胞診断部³⁾, 社会福祉法人聖霊会聖霊病院臨床検査技術科⁴⁾,
 つくば臨床検査教育・研究センター⁵⁾, 堺市立総合医療センター臨床検査技術科⁶⁾,
 国立研究開発法人国立がん研究センター中央病院臨床検査科⁷⁾,
 一般財団法人下越総合健康開発センター病理・細胞診検査課⁸⁾, 東京医科大学病院病理診断科⁹⁾,
 那覇市立病院医療技術部検査室¹⁰⁾, 近畿大学奈良病院病理診断科¹¹⁾, 日本臨床細胞学会細胞検査士会¹²⁾

目的：新型コロナウイルス感染症が世界中に蔓延し，本邦でも社会活動を制限する緊急事態宣言が発出された．本邦におけるコロナ禍の細胞診業務への影響を調査する．

方法：日本臨床細胞学会細胞検査士会会員に対し，ホームページを通じて業務実態影響調査アンケートを実施した．調査期間は，第1回：2020年5月1日～2020年6月1日，第2回：2021年5月13日～2021年7月9日であった．

成績：第1回は293名，第2回は397名からの回答を得た．初回緊急事態宣言の細胞診業務への影響は大きく，2021年になっても多くの施設で業務への影響が続いていた．日常業務とは異なる病理細胞診以外の業務内容が増加していた．細胞診検体数が年間で40%以上も減少がみられた施設が存在していた．がん検診受診数は自治体検診が最も減少していた．細胞診業務での感染対策に課題がある施設が存在した．

結論：細胞診検体処理のための安全キャビネットの配備や使用方法で十分な対策がなされていない施設があった．がん検診の実施方法にも工夫が必要である．感染症対策を含めた今後の細胞診業務のあり方についての問題が明らかになった．

Key words : COVID-19, Cytology, Cytotechnologists, Cancer screening, Work environment

Questionnaire-based survey on the impact of the COVID-19 pandemic on cytology service in Japan

Eisaku TOJI^{1,12)}, C. T., I. A. C., Hitoshi ITOH^{2,12)}, C. T., C. F. I. A. C., Hitoshi ABE^{3,12)}, C. T., C. M. I. A. C., Yoshihiro IMAEDA^{4,12)}, C. T., I. A. C., Kyoko KOMATSU^{5,12)}, C. T., C. F. I. A. C., Shinya SASAKI^{6,12)}, C. T., J. S. C., Yasuo SHIBUKI^{7,12)}, C. T., C. M. I. A. C., Yukari HIMEJI^{8,12)}, C. T., I. A. C., Shinji MIYAKE^{9,12)}, C. T., C. M. I. A. C., Atsushi YAMASHIRO^{10,12)}, C. T., J. S. C., Tomoko WAKASA¹¹⁾, M. D., F. I. A. C.

¹⁾Department of Medical Technology, Faculty of Medical Science Technology, Morinomiya University of Medical Science

²⁾Division of Diagnostic Pathology, Tokai University Hospital

³⁾Department of Cytology, The Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research

⁴⁾Department of Clinical Laboratory, Holy Spirit Hospital

⁵⁾Tsukuba Medical Laboratory of Education and Research

⁶⁾Department of Clinical Laboratory, Sakai City Medical Center

⁷⁾Department of Clinical Laboratory, National Cancer Center Hospital

⁸⁾Department of Pathology and Cytology, Shibata Comprehensive Health Care Service Center

⁹⁾Department of Diagnostic Pathology, Tokyo Medical University Hospital

¹⁰⁾Department of Clinical Laboratory Medicine, Naha Municipal Hospital

¹¹⁾Department of Diagnostic Pathology, Nara Hospital, Kindai University

¹²⁾Japanese Society of Cytotechnologists

論文別刷請求先 〒559-8611 大阪市住之江区南港北1の26の16 森ノ宮医療大学医療技術学部臨床検査学科 田路英作

令和4年3月31日受付

令和5年5月8日受理

I. はじめに

2020年当初より新型コロナウイルス感染症（以下COVID-19）が世界的に急速に流行し、同年3月のWHOによる「世界的大流行（パンデミック）」宣言に続き、わが国においても4月に1回目の緊急事態宣言が発令された。その後も複数回の緊急事態宣言および、まん延防止等重点措置が発令され、人々の移動は制限され、社会生活は停滞し、コロナ禍というべき大きな社会の変化に見舞われた。

さらに、2020年3月2日より春季休業の開始日まで小・中・高等学校などを臨時休業とする通達が出され¹⁾、同年4月7日に政府は東京、神奈川、埼玉、千葉、大阪、兵庫、福岡の7都府県に緊急事態宣言を発出し、4月16日に対象を全国に拡大した²⁾。これにより社会生活がほぼ停止し医療への影響も拡大していった。その後も社会生活を動かしながらも緊急事態宣言が2021年1月8日に2回目が、そして2021年4月25日に3回目が発出され、医療現場でもさまざまな変化に見舞われた。2022年に入っても新型コロナウイルスは次々と新たな変異株に置き換わり感染拡大が続いている状況である。感染者数、濃厚接触者数の増加に伴い、健常者においても感染拡大に伴う心理的影響による行動低下、行政による行動制限などが複合的に絡み合い、社会生活の活力が低下していると推測する。日本対がん協会の発表では、2020年の子宮頸がん検診の受診者数は感染拡大前の2018年比で74.6%であったと報告されている³⁾。

このような状況下にあつて、COVID-19流行の細胞診業務への影響は、がん検診を含めた細胞診の検体数の変化にとどまらず、労働時間など労働環境の変化、感染予防対策、講習会の中止による生涯教育の機会の喪失など多岐にわたると考えられる。公益社団法人日本臨床細胞学会では、その影響の大きさを調査するため、日本臨床細胞学会細胞検査士会会員に向けて2回にわたりアンケート調査を実施した。その結果を報告する。

II. 方 法

アンケート調査は日本臨床細胞学会細胞検査士会会員を対象とした。第1回アンケートは、1回目の緊急事態宣言が発出された直後の2020年5月1日から6月1日に行われた。日本臨床細胞学会のホームページからアンケートの入ったMS Word ファイルをダウンロードし、記入した後に日本臨床細胞学会の指定メールアドレスに送付してもらった。MS Word ファイルから個人が特定される情報を除いた以下の調査項目のみを抽出し、以下の解析に用いた。調査

項目は2020年4月1日時点での施設区分、新型コロナウイルス感染拡大による業務への影響の有無とその時期、2020年4月1日から4月30日までの検体数と検体数の例年4月との比較、感染対策、雇用状況、細胞検査士資格更新に必要な単位の取得状況、がん検診の実施状況についての11項目であった（Table 1）。

第2回アンケートは3回目の緊急事態宣言が発出された直後の2021年5月13日から2021年7月9日に行われた。第2回アンケートでは日本臨床細胞学会のホームページからGoogle form (Google Inc., Mountain View, California) を用いてホームページ上から無記名での直接回答を記入してもらい回収する方法をとった。調査項目は施設区分、2020年度の業務内容、業務量、影響期間、検体数、感染対策、雇用状況、細胞検査士資格更新、がん検診の実施状況についての14項目とした（Table 2）。施設区分については初回アンケートで病院とした区分を大学病院、一般病院（COVID-19患者受け入れあり）、一般病院（COVID-19患者受け入れなし）の3つに分けた。

アンケート調査への協力は回答者の自由意志により無記名で行った。

本研究は、森ノ宮医療大学の倫理委員会の承認を得て行った。

有意差検定は統計ソフトR (ver. 3.6.3) : R Development Core Team を用いてピアソンのカイ二乗検定（有意水準 $p < 0.05$ ）を行った。

III. 結 果

アンケート調査で得られた回答数は第1回293、第2回397であった。

施設区分回答数をTable 3に示す。アンケート調査における第1回293回答と第2回397回答の同一区分による施設区分集計は同様の分布を示していた。アンケート実施期間は第1回が1ヵ月間、第2回は2ヵ月間であったが第2回の98%は1ヵ月以内に回答されていた。

1. 第1回アンケート結果

質問1の施設区分回答数は、病院239（82%）、検診施設25（8%）、検査所24（8%）、その他5（2%）であった。

質問2では、「はい」254（87%）、「いいえ」35（12%）、「わからない」4（1%）であった（Table 4）。「はい」と回答した施設への追加質問3、4、5では、影響が出始めたのは3月頃125（50%）、4月から100（40%）であった。質問4では緊急事態宣言によって183（71%）が「影響を受けた」と回答した。

質問5には249施設より回答があり、例年の検体数と、

Table 1 第 1 回目アンケート項目

1. 施設区分 ①病院 ②検診施設 ③検査所 ④その他[]
2. 業務に影響は出ていますか. ① はい ②いいえ ③わからない
※「②いいえ, ③わからない」を回答された方は下記 3, 4, 5 の回答は不要です.
3. いつ頃から影響が開始しましたか. ① 1 月頃 ② 2 月頃 ③ 3 月頃 ④ 4 月から
4. 「緊急事態宣言」が出てから大きく変化がありましたか. ①はい ②いいえ ③わからない
5. 4 月の検体数は例年に比べてどれくらい減少していますか. (大まかな数字で構いません) []%くらい減少 *例年の 4 月は[]件くらいの件数がある
6. 現在業務実施にあたり工夫されている事がありましたら記載下さい.
7. 現在の常勤職員の勤務状況をお尋ねします. ①通常と同じ ②勤務時間が変更になった ③解雇された (週 3 回の勤務や時短になった等) *変更状況を記載下さい
8. 現在の非常勤職員の勤務状況をお尋ねします. ①通常と同じ ②勤務時間が変更になった ③解雇された (週 3 回の勤務や時短になった等) *変更状況を記載下さい
9. 細胞検査士資格更新のための単位取得についてに関し 新型コロナウイルス感染拡大を受け次回の更新に影響しますか. ①影響する ②影響しない ③わからない 影響するに○をつけた人にお尋ねします. ① Web による単位取得を現状より多く認めて欲しい. ② その他 (意見)
※下記 10, 11, はがん検診実施施設に対する質問です.
10. がん検診に影響が出た検診団体についてお聞きます. (複数回答あり) ①自治体検診 ②職域検診 ③その他[]
11. 今後のがん検診事業の予定に影響は出ていますか. ① はい ②いいえ ③わからない 「①はい」と回答された方は, 具体的にどのような影響が出ているか記載下さい.

2020 年 4 月の検体数の例年の検体数に対する減少率の両方に記載があったのは 160 施設であった. 160 施設の減少率の平均は 46.2%で, 例年の検体数から算出された減少数は合計 109536 件となった (Table 5).

質問 6 の回答内容は多種多様であったが, 得られた 227 回答のうち, 最も多かったのは「検温」168 であった.

勤務状況についての質問 7, 8 では常勤, 非常勤とも 80%以上が「通常と同じ」であったが, 非常勤の 241 回答のうち「解雇された」が 1 回答あった.

質問 9 の資格更新のための単位取得についての質問には 290 回答が得られ, 「影響する」96 (33%), 「影響しない」85 (29%), アンケート実施時点で「わからない」109 (38%)であった.

がん検診実施施設に対する質問 10, 11 には 133 回答が得られ, 質問 11 では「はい」100 (75.2%), 「いいえ」1 (0.8%), 「わからない」32 (24%)であった. 「はい」とし

た 100 回答中 93 回答において検診状況の記載があり, 「検診中止」が 48 (52%), 「延期」が 34 (37%), 「わからない」とした 32 回答 (34%) 中の 22 回答が「中止」または「延期」の重複回答であった. 残りの 7 回答は「がん検診の日程変更が決まっていない」, 3 回答が「日程が決まっていない」の回答であった. その他は 8 回答あり, これを除く 85 回答 (91%) において検診の中止, あるいは日程変更が予定されていた.

2. 第 2 回アンケート結果

質問 1 の施設区分回答数は, 大学病院 70 (18%), COVID-19 患者を受け入れている一般病院 231 (58%), COVID-19 患者を受け入れていない一般病院 29 (7%), 検診施設 24 (6%), 検査所 29 (7%), その他 14 (4%) であり, COVID-19 患者を受け入れている一般病院からの回答が最も多かった. 第 2 回アンケート回答施設数を 2020 年度日本臨床細胞学会施設認定年報と比較すると, 2020 年度施

Table 2-1 第2回目アンケート項目

-
1. 施設区分
- ①大学病院 ②一般病院 (COVID19 受け入れ)
③一般病院 (COVID19 受け入れなし) ④検診施設 ⑤衛生研究所
⑥その他[]
2. この1年間で業務に影響は出ましたか.
- ① はい ②いいえ ③わからない
- ※「②いいえ, ③わからない」を回答された方は下記3, 4, 5, 6の回答は不要です.
3. どれくらいの期間影響がでていますか.
- ① 現在も継続している
② すでに影響は終息した [影響が出た期間: カ月] [時期: 月~ 月]
③ わからない
4. コロナ禍 (2020年度) で業務内容 (種類) が変わったところはありますか.
- ① 以前と同じ
② 業務種類が増えた どの様な検査ですか [例: コロナ関連の検査]
③ 業務種類が減った どの様な検査ですか [例: 当直検査]
④ 業務の配置換えがあった どの様な検査へ変わりましたか
[例: 病理細胞診から血液検査]
⑤ わからない
5. コロナ禍 (2020年度) で業務量 (時間) に変化がありましたか.
- ① 以前と同じ
② 業務量が増えた どの様な仕事ですか [例: 消毒に関わる時間が増えた]
③ 業務量が減った どの様な仕事ですか [例: 細胞診に関わる時間が減った]
④ わからない
6. 2020年の細胞診検体数は例年と比べどれくらい変化していますか.
(大まかな数字で構いません)
- ① []% ぐらい増加 * 例年は年間[]件 ぐらいの件数がある
② []% ぐらい減少 * 例年は年間[]件 ぐらいの件数がある
③ わからない
7. 細胞診担当職員の人員配置についてお尋ねします.
- ①前年と同じ ②増員となった ③減員となった
8. 細胞診担当の常勤職員の勤務状況をお尋ねします.
- ①通常と同じ ②勤務時間が増えた
③勤務時間が減った ④解雇された
(週3回の勤務や時短になった等)
* よろしければ変更状況を具体的に記載下さい
9. 細胞診担当の非常勤職員の勤務状況をお尋ねします.
- ①通常と同じ ②勤務時間が増えた
③勤務時間が減った ④解雇された
(週3回の勤務や時短になった等)
* よろしければ変更状況を具体的に記載下さい
- 10-1. 呼吸器検体を扱う上で安全キャビネットはありますか.
- ① はい ②いいえ ③わからない
- 10-2. 生検体を用いたサイトスピンなどの集細胞標本作製装置をお使いの施設にお尋ねします. 貴施設では, どのような感染対策をして使用されていますか (例: 安全キャビネット内で使用している)
- 呼吸器検体を扱う上での安全対策について, 他の取り組みがあれば記載下さい.
11. 個人防護具 (PPF) の供給は十分ですか?
- ① はい ②いいえ ③わからない
12. 細胞検査士資格更新のための単位取得状況はいかがですか.
- ①通常と同じ ②増加した ③減少した ④わからない
②③に丸をつけた人にお尋ねします.
(1) 増減が起こった原因を記載下さい
(2) その他 (ご意見)
-

Table 2-2 第 2 回目アンケート項目

※下記 13, 14 は, がん検診実施施設に対する質問です.

13. がん検診に影響が出た検診団体別の増減についてお聞きします. (複数回答あり)
 (分かる範囲の適当な数字で構いません)
- ①自治体検診 増加 ・ 減少 ・ 不明
 [増減率: %] * 例年は年間[]件ぐらいの件数がある
- ②職域検診 増加 ・ 減少 ・ 不明
 [増減率: %] * 例年は年間[]件ぐらいの件数がある
- ③その他[] 増加 ・ 減少 ・ 不明
 [増減率: %] * 例年は年間[]件ぐらいの件数がある
14. 2020 年は多くのがん検診が中止され, 受診機会が減少しました. 特に 2 年に 1 回とされている自治体検診においては受診間隔の延長が危惧されています. 貴施設の自治体では救済措置は取られていますか? (受診期間の延長, 検診日の増設など)
- ①はい ②いいえ ③わからない
- 「①はい」と回答された方は, 具体的にどのような影響が出ているか記載下さい.
 (例: がん検診日程の変更があるが具体的な日時は決まっていない等)

Table 3 Profiles of the Participating Institutions

Institution (minor group)	2020 May		2021 May		Total Number of JSCC Accredited Laboratories (2020)	
	Number	(%)	Number	(%)	Number	(%)
Hospitals	239	(82)	330	(83)	678	(84)
University Hospitals			70	(18)	108	(13)
Other Hospitals			260	(65)	570	(71)
Cancer Screening Facilities	25	(8)	24	(6)	42	(5)
Clinical Laboratories	24	(8)	29	(7)	85	(11)
Others	5	(2)	14	(4)	3	(0.4)
Total	293	(100)	397	(100)	808	(100)

JSCC : The Japanese Society of Clinical Cytology

Table 4 Impact of the COVID-19 pandemic in 2020 May

	Yes (%)	No (%)	Undetermined (%)
Was your laboratory affected by the COVID-19 outbreak? (n=293)	254 (87)	35 (12)	4 (1)
Was your laboratory affected by the emergency declaration? (n=258)	183 (71)	44 (17)	31 (12)

Table 5 Number of cytology specimens

	Number of responses	April 1, 2019, to April 30, 2019	April 1, 2020, to April 30, 2020	Rate of reduction (%)
1st survey	160	237346	127810	46.2
2nd survey	216	Jan 1, 2019, to Dec 31, 2019 2670078	Jan 1, 2020, to Dec 31, 2020 2308609	13.5

施設認定総数が 808 施設に対し第 2 回アンケート総数が 397 回答で割合は 0.49 であった. 各施設区分の施設認定数に対するアンケート回答数 (%) は, 大学病院 108 施設 70 回答 (65%), 一般病院 570 施設 260 回答 (46%), 検診施設 42 施設 24 回答 (57%), 検査所 85 施設 29 回答 (34%), その他 3 施設 14 回答であった (Table 3)⁴⁾.

施設区分 5 群間の第 2 回アンケート回答数と 2020 年施設

認定数のカイ二乗検定では $p < 0.05$ と有意差を認めた. さらに残差分析を行うと, 大学病院とその他において $p < 0.05$ で有意差を認め, 大学病院からの回答率が有意に高かった.

業務全般への影響の有無に対する質問 2, 3 では 397 回答中, 「はい」と回答した施設は 319 施設 (80%) で, 「いいえ」と回答したのは 58 施設 (15%) であった. また「は

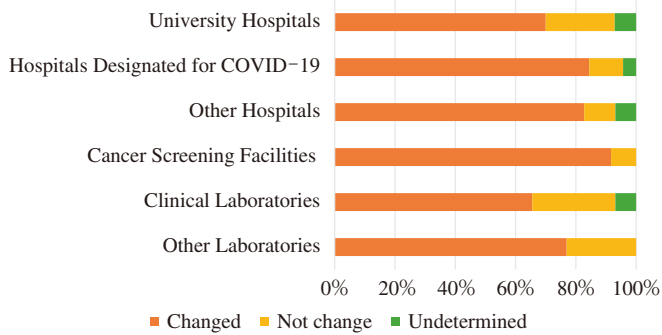


Fig. 1 Work Environment (2021 May)

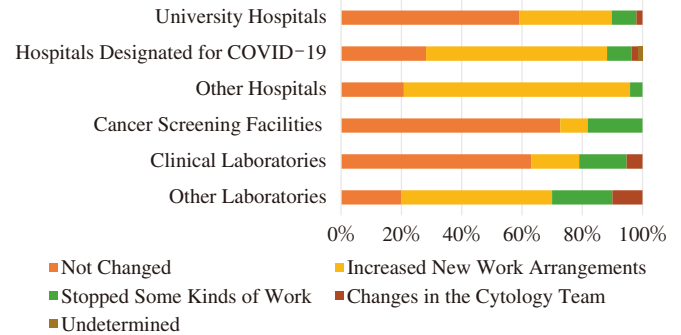


Fig. 2 Changes in Cytology Practice

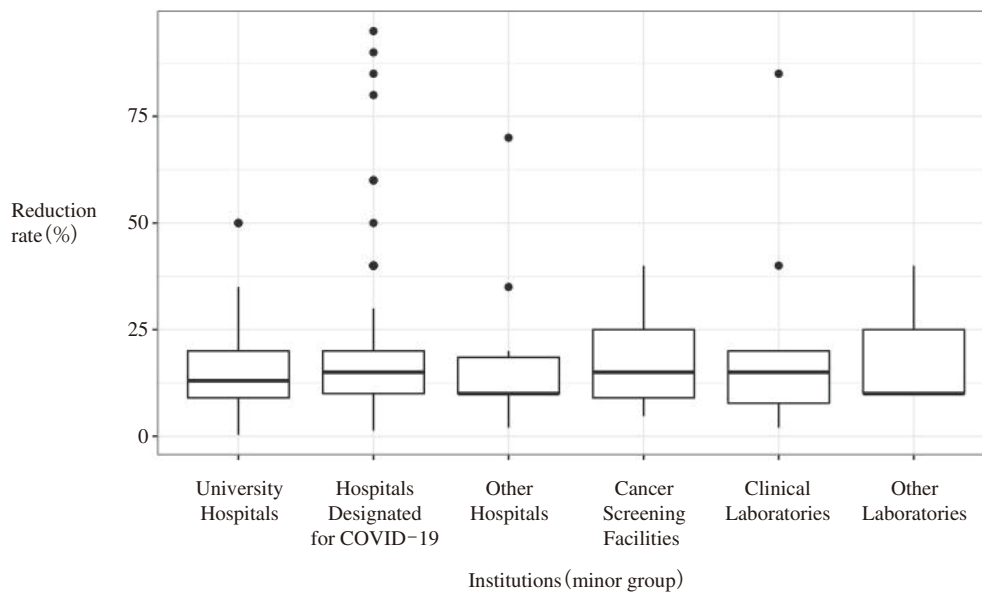


Fig. 3 Rate of reduction in cytology caseloads

い」と回答した施設のうち 279 施設 (87%) は現在もまだ業務への影響が継続しているとの回答であった。施設区別にみると「はい」と回答した割合が最も多かったのは検診施設 22 施設 (92%) で、「いいえ」と回答した割合が最も多かったのが検査所 8 施設 (28%) であった (Fig. 1)。

質問 4, 5 では業務内容の変化について、業務の種類、業務量に分けて質問した。319 回答あり、業務の種類についての質問 4 では「以前と同じ」119 (37%), 「業務種類が増えた」160 (50%), 「減った」30 (9%), 「配置転換」が 7 (2%) だった。「業務種類が増えた」とする施設を施設区別にみると、COVID-19 患者を受け入れていない一般病院では 18 施設 (75%), COVID-19 患者を受け入れている一般病院 117 施設 (60%), 大学病院 15 施設 (31%) であった (Fig. 2)。質問 5 は業務量について質問したが、「以前と同じ」113 施設 (36%), 「増えた」が 86 施設 (27%), 「減った」が 103 施設 (32%) であった。「増えた」と回答した業務内容は 51 施設 (59%) がコロナ関連検査業務であった。

具体的な検体数についての質問 6 には 216 施設より回答をいただいた。「検体数が減少した」202 回答の検体減少数の合計は 361469 件 (13.5%) であったが、「検体数が増加した」が 14 回答、検体増加数の合計は 19307 件あった (Table 5)。減少率を施設区別に集計すると少数であるがどの施設区分においても、検体数が例年の 40% 以上減少する深刻な状況が発生した施設が存在していることが判明した (Fig. 3)。

質問 7, 8, 9 には 397 回答が得られた。細胞診担当職員数は 341 施設 (86%) が前年と同じとしているが、34 施設 (9%) は減員となったと回答している。減員となった回答の中には「非常勤職員が解雇された」が 3 回答あった。

質問 10, 11, 12 には 397 回答が得られ、質問 10-1 で「安全キャビネットあり」258 (65%), 「なし」117 (29%) であった。未固定検体を処理する集細胞標本作製装置の使用施設 153 における感染対策についての質問 10-2 では、集細胞標本作製装置を検査室内の安全キャビネット内に設置が

Table 6 Ownership of the Safety Cabinet in Institutes Having Cytospin (N = 153)

	Have a safety cabinet		Do not have a safety cabinet (%)	Total
	In the cabinet (%)	Out of the cabinet (%)		
University Hospitals	15 (38)	14 (36)	10 (26)	39
Hospitals Designated for COVID-19	35 (36)	41 (43)	20 (21)	96
Other Hospitals	3 (60)	0 (0)	2 (40)	5
Cancer Screening Facilities	0 (0)	1 (33)	2 (67)	3
Clinical Laboratories	3 (38)	1 (13)	4 (50)	8
Others	2 (100)	0 (0)	0 (0)	2
Total	58 (38)	57 (37)	38 (25)	153

Table 7 Impact on the Cancer Screening Program

Number of specimens	Cancer screening offered at the municipality level		Cancer screening offered at the workplace level		Other	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Increased	8	(4)	11	(5)	7	(3)
Decreased	75	(36)	36	(18)	46	(23)
Not answered	126	(60)	153	(77)	147	(74)
Total	209	(100)	200	(100)	200	(100)

58 (38%), 検査室に安全キャビネットはあるが集細胞標本作製装置は安全キャビネットの外に設置が 57 (37%), 検査室内に安全キャビネットなしが 38 (25%) であった。集細胞標本作製装置を安全キャビネット内に設置していない、または安全キャビネットがないとした回答において、未固定検体を取り扱う際の感染対策についての間に、特別な対策はなしとした回答が最も多く 39 施設で集細胞標本作製装置使用施設の 25% であった (Table 6)。質問 11 では、大学病院と COVID19 を受け入れている一般病院の約 80% で供給が十分であった。また質問 12 では「通常と同じ」212 (53%), 「増加した」69 (17%), 「減少した」94 (24%) で増加した原因として挙げられたものはすべて「学会等の Web 開催」であった。

質問 13 には 217 施設より回答があった。自治体検診については 209 施設より回答があり、「増加」8 施設 (4%), 「減少」75 施設 (36%), 「不明」126 施設 (60%)。職域検診については 200 施設より回答があり、「増加」11 施設 (5%), 「減少」36 施設 (18%), 「不明」153 施設 (77%)。その他検診については 200 施設より回答があり、「増加」7 施設 (3%), 「減少」46 施設 (23%), 「不明」147 施設 (74%) であった (Table 7)。「減少」と回答した施設数の割合を自治体検診と、職域検診およびその他検診それぞれで 2 群の有意差検定を行った。自治体検診と職域検診では $p < 0.01$ 、自治体検診とその他検診では $p < 0.01$ で、自治体検診が有意に減少していた。

質問 14 の自治体検診における救済措置は、「はい」13、

「いいえ」32、「わからない」201 で、「はい」13 回答の内訳は、検診期間延長 8、検診日増設 2、日程変更 2、検診数増加 1 であった。

IV. 考 察

本研究では COVID-19 流行が始まってから拡大に至る過程で、細胞診業務にどのような影響が出たかを解析した。日本臨床細胞学会では 2 回にわたりアンケートを実施した。

第 2 回アンケート回答施設数、2020 年度日本臨床細胞学会施設認定年報の認定施設数、施設区分 5 群でカイ二乗検定を実施し、残差分析の結果、有意差があったのは大学病院とその他であった。第 2 回アンケート回答数と 2020 年度認定施設数の割合は、大学病院は 0.65、その他 4.66 であり、この 2 つの区分からは比較的多くの回答が得られたことによると考える。有意差がなかった施設区分の回答数と認定数の割合は、検診施設 0.57、一般病院 0.46、検査所 0.34 と低く、アンケートによる情報収集が十分にできていない可能性がある。また、認定施設 808 施設中一般病院数は 570 施設であり、割合が最も低かった検査所と一般病院については情報に大きな偏りがあると推測する。

本アンケートは、日本臨床細胞学会のホームページで告知したことから、通常より学会ホームページを閲覧している者、学会活動に熱心な者が主として回答していると考えられる。また、無記名回答であることから同じ施設から複数の回答が寄せられている可能性がある。このように、本

アンケートは必ずしも当学会会員の全体像を示すものではないが、認定施設の49%という、アンケート調査としてはかなり高い回収率であった。

第1回アンケートでは、COVID-19による影響が業務に始まった時期について2020年1月に影響が出始めたとした回答が1施設あったが、感染第1波の感染者数がピークとなる4月に先立ち3月に影響が出始めたとする回答が最も多かった。新型コロナウイルスへの対応策が確立せず、マスクなどの個人防護具の供給も不安定な時期であったため、国民の中に受診を控える風潮が起り、感染者数が急増した時期より早い時期から影響が出たのであろうと考えられる^{5,6)}。

2020年4月の初回緊急事態宣言では全国的に社会生活が停滞してしまう状況となり、がん検診の中止や延期、また病院や各施設における細胞診検体が減少した。2回実施したアンケートからの推計値ではあるが、年間減少数の31%を2020年4月のみの単月が占めている。検診では影響があったのは100回答(75%)で、検診状況の記載があった施設93回答中91%、全体の64%で検診中止や延期、検診予定が立たないと回答し、2020年4月時点では多くの施設で検診が実施されていないことがわかった。

業務量の増減に関しては、「業務の質・量ともに増加した」と回答したのは全体の3割程度であった。これは病院においてコロナ関連検査業務が増加している一方、病理細胞診業務が減少しているため業務量が相殺されたためと考えられる。しかし個人々の細胞検査士にとっては、通常と異なる新しい検査業務を行うこととなり、その時間的な業務負担に加え、心理的負担は大きかったと推測される。

細胞診検査室における感染対策の状況を把握するために、集細胞標本作製装置保有施設における安全キャビネットの使用状況について調査を行った。細胞診に提出される検体のうち、擦過細胞診、穿刺吸引細胞診の検体はエタノールなどで固定され、感染力を失った状態で検査室に持ち込まれるが、喀痰、胸水、尿などは採取されてすぐに、感染力を保った状態で検査室に運び込まれる。これら感染性検体を処理するために必要な安全キャビネットの保有の有無と液状検体から標本作製するときに用いる集細胞標本作製装置の感染対策について質問をした。安全キャビネット保有をしていると答えた施設であっても、半数は集細胞標本作製装置が安全キャビネット外に設置されており、感染性のある検体を全部安全キャビネットの中で取り扱うとは言えない状況であることがわかった。さらに安全キャビネット未保有の施設が全体の25%あり、喀痰、胸水など呼吸器検体の取り扱いについては感染対策が十分と言える状況ではないことがわかった。

がん検診の実施状況については実施主体別に、自治体・職域・その他に分けて調査した。検診の区分の中で、検診数が減少したとの回答が最も多かったのが自治体検診であった。職域検診より住民検診(自治体検診)が大きく減少した理由として高橋らは、①厚生労働省による延期推奨の影響を、がん検診の実施主体となる市区町村が職域に比べ大きく受け、実施を控えたこと、②受診者が受診を自発的に控えたこと、③検診実施機関ががん検診の実施に消極的だったこと、④診療を行う医療機関においては新型コロナウイルス感染患者の受け入れのためにキャパシティーが不足したこと、の4点を挙げている⁷⁾。

検診実施機関の検診数が大きく減少した理由としては、検診実施施設における集団検診方式の問題が考えられる。病院で実施される検診は個別方式で行われるが、一般に検診実施施設では大勢を集めて行う集団検診方式で行われる。2020(令和2)年5月26日、厚生労働省から健康診査実施機関における新型コロナウイルス感染症対策について、(情報提供)別添「健康診断実施時における新型コロナウイルス感染症対策について」の連絡に示された内容にのっとり、感染対策のため1日あたりの受診者数を制限せざるをえない状況が発生したと考えられる。さらに、多くの検診機関においては、検診日程は前年度中に1年分の実施予定が決まっていることが多く、5月以降に日程を増やす、変更することも困難であったと考えられる。

2020年の結果を受けて、第2回アンケートでは緊急事態宣言により検診を受ける機会を逃した方に対する救済措置の実施状況についても調査した。検診期間の延長、検診日増設、日程変更、1日あたりの検診数増加などの具体的な対策が取られていたのは5%のみで、82%が救済措置の有無がわからないと回答している。この回答はアンケートの97%が2021年5月時点での回答であり、この時点でも混乱が継続していることを示している。

日本対がん協会の発表では、COVID-19流行によりがん検診の受診者数が減少していることが報告されている³⁾。また、国立がん情報対策センター『院内がん登録2020年全国集計 都道府県推薦病院等含』では、検診で発見されたいわゆる「検診発見がん」について詳細な解析が行われている。2020年通年で過去4ヵ年との増減比較では、がん検診発見例では全がんで87.9%(15568件減)であり、特に2020年5月と6月は、すべての検診発見がんが大きく減少していた⁸⁾。われわれの2回のアンケートにおいても、COVID-19流行は細胞診、がん検診の実施に大きな影響を及ぼしており、がん検診の実施数が減少していることがわかった。がん検診の実施数が減ったことにより、検診発見がんの発見数が減ったと考えられる。

国民の健康を保持するためには、必要な細胞診を適切に行い、速やかに診断に結びつけて、医療を停滞させないことが重要である。2022 年に入っても COVID-19 流行が続いている以上、流行中であってもがん検診を実施していく方策を考えなくてはならない。COVID-19 の流行の中で適切にがん検診、細胞診を行うためにはいくつかの課題がある。

一つには細胞診以外の分野に配置転換になった細胞検査士の能力の維持である。さまざまな検査の中でも細胞診は形態学であり、その判定は手作業であり、機械化は現時点では困難である。細胞診の精度、感度は細胞検査士個人の能力に大きく依存している。細胞診の精度、感度を保つためには細胞検査士の労働環境を良好に保ち、環境の変化はできるだけ少なくすることが肝要である^{9,10}。この意味からも細胞検査士の配置転換や勤務時間の減少は作業環境の変動であり、細胞診スクリーニングや細胞診判定における精度低下につながると予想される。今回のアンケートでは「コロナ禍で業務種類が増えた」という回答が 160 施設 (50%) 存在した。COVID-19 関連の業務が増えることは当然のことであるが、そのような場合であっても細胞診の精度低下につながらない教育体制、管理体制を構築することが重要と考える。具体的には少ない数であっても定期的に細胞診業務に携わることが必要である。そして感染が収束した暁には施設管理者および細胞診検査を管理する医師は、それぞれの細胞検査士が元の労働環境に戻れるように注意を払っていただきたい。

二つ目として、各検診施設においては感染対策を行ったうえで、希望する受診者をすべて受け入れられるように、2019 年当時と同数の受診者を受け入れるための受付時間や検診順路、環境整備の手順などのこまやかな設定などの工夫が求められる。

最後に、日本臨床細胞学会としても感染症対策への意識および技術の向上を図るため、感染症対策教育や感染症対策講習会を実施することが求められ、学会員も積極的に受講することが求められる。

本研究の結果は COVID-19 流行に伴う細胞診業務の変化、特に細胞検査士のおかれた状況の変化を表すデータとして有用と考えられる。緊急事態宣言による医療や細胞診業務への短期的な影響についてはさまざまな分野から報告されている^{5-7,11}。しかし 1 年を超えての長期間の影響についての調査は現時点では少ない。COVID-19 流行は 2 年以上が経過し長期化している。細胞診業務が COVID-19 流行により被った大きな影響が今後、挽回されるのか、そして細胞診業務を取り巻く環境が COVID-19 流行以前のレベルに復帰するのかどうかを、注意深く見守っていく必要がある。

筆者らに、開示すべき利益相反状態はありません。

謝辞 本研究は、日本臨床細胞学会が実施したアンケートによるもので、回答にご協力いただいた本学会会員、細胞検査士会会員ならびに施設関係者の皆さまとアンケート実施および集計結果に伴う対応にご尽力をいただいた、本学会役員の理事・監事および細胞検査士委員会、細胞検査士会役員に深謝致します。

Abstract

Objective : The purpose of this study was to examine the impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on various aspects of cytology practice in Japan.

Study Design : We distributed an online questionnaire to members of the Japanese Society of Cytotechnologists to investigate the changes in cytology workflow and workload. The survey was conducted in May 2020 and May 2021.

Results : A total of 293 cytotechnologists responded to the survey in 2020 and 397 responded in 2021. The survey results demonstrated that the number of cytology specimens examined decreased significantly during the COVID-19 pandemic. The impact of the first emergency declaration on the cytology workload continued in many facilities in 2021. Many cytotechnologists reported that their work environment had changed, and that they had begun to implement new work arrangements. In some facilities, the number of cytology specimens decreased by more than 40% per year. The number of cancer screenings offered at the municipality level fell in 36% of facilities, while that offered at the workplace level fell in 18% of facilities. Some facilities had infection control challenges in their cytology practice.

Conclusion : Some facilities did not take sufficient infection control measures for cytology specimen processing. Furthermore, new cancer screening methods need to be devised.

文 献

- 1) 文部科学省ホームページ : https://www.mext.go.jp/content/202002228-mxt_kouhou01-000004520_1.pdf (2022.2.26)
- 2) 内閣官房ホームページ : https://corona.go.jp/expert-meeting/pdf/senmonka_sidai_r020422.pdf (2022.2.18)
- 3) 公益財団法人 日本対がん協会. 対がん協会報 第 701 号 2021 年 5 月 1 日
- 4) 日本臨床細胞学会ホームページ : <http://jscc.or.jp/facility/report.html> (2022.3.14.)
- 5) 小山史穂子, 竹内研時. COVID-19 感染拡大下における歯科受診行動. 口腔衛生会誌 2020 ; 70 : 168-174.
- 6) 元吉忠寛. 新型コロナウイルス感染症による人々への心理的影響. 社会安全学研究 2021 ; 11 : 97-108.
- 7) 高橋宏和, 町田涼子. 新型コロナウイルス感染症によるがん検診への影響. 日本がん検診・診断学会誌 2022 ; 29 : 173-177.
- 8) 国立がん情報対策センター : 『院内がん登録 2020 年全国集計 都道府県推薦病院等含』 https://ganjoho.jp/public/qa_links/

report/hosp_c/pdf/2020_report.pdf

- 9) 廣川満良. 細胞診の精度管理. 臨床検査 2000 ; 44(11) : 1199-1201.
 - 10) 武井英博. 米国における子宮頸部細胞診 (Pap smear) の精度管理. 日臨細胞会誌 2004 ; 43 (1) : 82-88.
 - 11) Maringe, C., Spicer, J., Morris, M., et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK : a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol* 2020 ; 21 : 1023-1034. doi : 10.1016/S1473-2045 (20) 30888-0
-

症 例

胸水セルブロックが診断に有用であった心臓血管肉腫の1例

迫頭 直子¹⁾ 平山 三国¹⁾ 今泉 利信¹⁾ 田中 圭¹⁾
 黒濱 大和¹⁾ 穴見 正信²⁾ 岸川 正大²⁾ 重松 和人³⁾
 安倍 邦子³⁾ 岡野 慎士¹⁾

長崎大学病院病理診断科・病理部¹⁾, 長崎病理診断科²⁾, 日本赤十字社長崎原爆病院病理診断科³⁾

背景：乳癌と心臓血管肉腫の同時重複がん患者の右血性胸水に対しセルブロック作製により診断確定に至った症例を経験したので報告する。

症例：患者は40歳代、女性で、呼吸困難と全身性浮腫を主訴に前医を受診した。精査で大動脈・右心房を取り囲む腫瘍、心嚢液貯留、左乳房腫瘍が指摘された。心嚢液の細胞診にて腺癌が疑われ、乳房腫瘍は生検組織診にて浸潤性乳癌と診断されたため、心臓腫瘍の精査と治療目的に当院に転院となった。心臓腫瘍生検が施行され、血管肉腫と診断された。胸水貯留も認められ、細胞診にて悪性と判定し、異型細胞の由来特定のため胸水セルブロックを作製した。この胸水セルブロックを用いた免疫組織化学的検索により、胸水中の異型細胞は血管肉腫由来であると判断された。

結論：細胞形態学的診断に苦慮する症例において、セルブロックを用いることにより、同一の細胞塊から複数切片の作製および免疫染色による検討ができ、腫瘍細胞の特定、原発巣の推定が可能となる。今回、同時重複がん患者の胸水中に出現した異型細胞の由来特定に苦慮する症例を経験し、体腔液の診断におけるセルブロックの有用性を再認識した。

Key words : Angiosarcoma, Cell block, Double cancer, Case report

I. はじめに

血管肉腫は腫瘍細胞が血管内皮細胞への分化を示す悪性

腫瘍であり、全肉腫の1%未満とまれで皮膚や浅在性軟部組織に好発する予後不良な腫瘍である¹⁾。細胞診においては上皮様細胞が目立つ例があり、腺癌との鑑別が難しい場合も多い²⁾。

心臓の血管肉腫は原発性心臓悪性腫瘍の多くを占める³⁾が、心嚢液細胞診による悪性細胞の検出率は約3%と低いとされている⁴⁾。また心臓腫瘍では転移性腫瘍が圧倒的に多いため⁵⁾、心嚢液中に悪性細胞が検出された場合、これらの鑑別が問題となる。

今回、われわれは心嚢液および胸水において悪性細胞が検出され、胸水セルブロックの作製により診断確定にいたった乳癌と心臓血管肉腫の同時重複がん症例を経験したので報告する。

II. 症 例

患 者：40歳代、女性。

A case of primary angiosarcoma of the heart in which preparation of cell blocks from pleural fluid was useful for the diagnosis

Naoko SAKOGASHIRA¹⁾, C. T., J. S. C., Mitsukuni HIRAYAMA¹⁾, C. T., I. A. C., Toshinobu IMAIZUMI¹⁾, C. T., I. A. C., Kei TANAKA¹⁾, C. T., I. A. C., Hirokazu KUROHAMA¹⁾, M. D., Masanobu ANAMI²⁾, C. T., I. A. C., Masao KISHIKAWA²⁾, M. D., F. I. A. C., Kazuto SHIGEMATSU³⁾, M. D., Kuniko ABE³⁾, M. D., Shinji OKANO¹⁾, M. D.

¹⁾Department of Diagnostic Pathology, Nagasaki University Hospital

²⁾Nagasaki Diagnostic Pathology Clinic

³⁾Department of Pathology, Japanese Red Cross Nagasaki Genbaku Hospital

論文別刷請求先 〒852-8501 長崎県長崎市坂本1の7の1 長崎大学病院病理診断科・病理部 迫頭直子

令和4年8月26日受付

令和5年2月23日受理

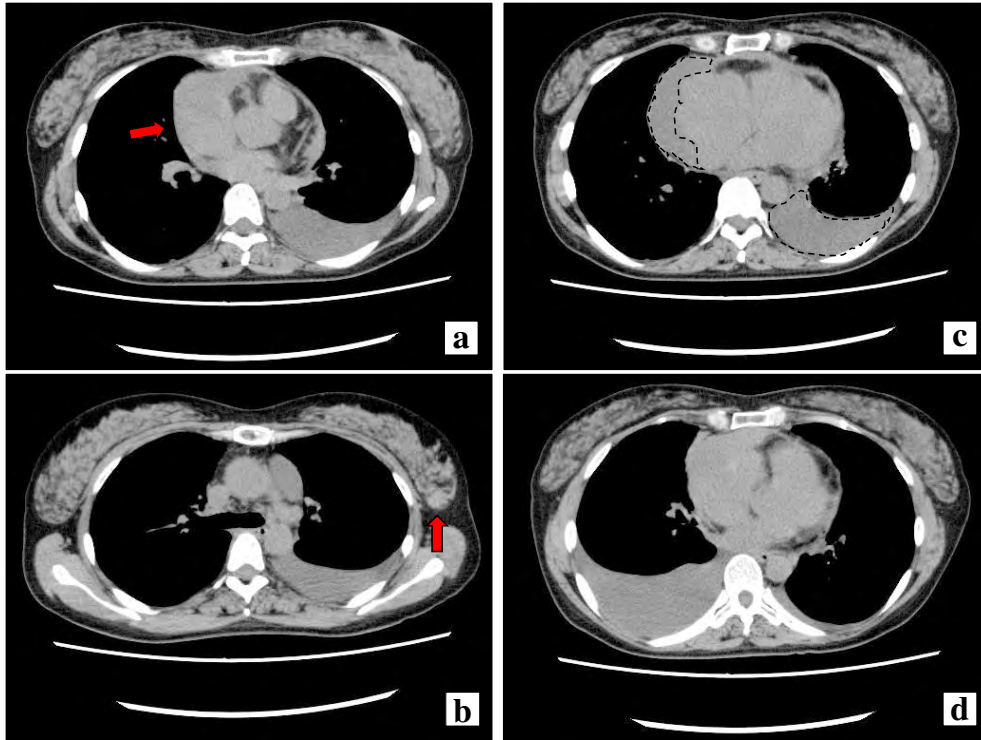


Fig. 1 Chest CT images. a : A low-density mass is seen in the right atrial wall (arrow). b : A slightly high-density mass is seen in the left breast (arrow). c : Both pericardial and left pleural effusion can be seen (areas surrounded by dot lines). d : A right pleural effusion was also apparent on the CT.

主 訴：呼吸困難と浮腫。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：患者は呼吸困難，全身性浮腫を主訴に前医を緊急受診した。Computed Tomography (CT) で大動脈，右心房を取り囲む腫瘍，心エコー上で心嚢液を認め，緊急処置として心嚢ドレナージを施行し，同時に施行された細胞診で腺癌が疑われた。

心臓腫瘍の精査のため全身の造影 CT が施行され，上行大動脈上部周囲や左上縦隔にも進展する心膜・心嚢浸潤を呈する右心房腫瘍と，同時に左乳腺腫瘍が確認された。左乳腺腫瘍は乳腺エコーで悪性が疑われ，生検で浸潤性乳管癌と診断された。心臓腫瘍に関しては，画像的に転移よりも原発性心臓腫瘍が疑われたため，原発巣不明の重複がんの可能性も視野に心臓腫瘍の診断，治療目的に当院へ転院となった。

当院での経過：CT にて右心房腫瘍，左乳腺腫瘍，心嚢液および胸水の貯留が確認された (Fig. 1a-c)。初診から約 1 ヶ月後，心腔内エコーガイド下に心臓腫瘍生検が施行され，組織診で血管肉腫と診断された。心臓腫瘍生検と同時に心嚢液が採取され，細胞診が施行されたが，異型細胞数が少ないため断定にはいたらず，鑑別困難と判定報告した。

後日，右胸水の増加が確認され (Fig. 1d)，細胞診により悪性と判定されたが原発巣の推定は困難であった。形態的には腺癌に類似する所見を呈していたが，その他の悪性腫瘍を否定できず，分子病理学的検査のためセルブロックを作製した。

このセルブロックを用いた免疫染色にて，胸水中の腫瘍細胞は，浸潤性乳管癌由来ではなく，血管肉腫由来であると判断された。以上より，心臓血管肉腫は胸腔内まで浸潤があると判断され，乳癌の合併はあるが乳癌は相対的に低悪性度であることから，心臓腫瘍の治療を優先する方針となった。

CT や MRI などの画像から原発巣の腫瘍摘出手術は困難と判断され，化学療法を開始した。治療導入後，右心房腫瘍の縮小はみられたが，肺などへの転移性腫瘍の増大と，それに伴う病状の進行により，呼吸不全のため初診から約 12 ヶ月後に永眠された。

III. 材料および方法

細胞診に関しては，検体より引きガラス法にて標本作製し，95%エタノールにて湿固定後，Papanicolaou 染色を施

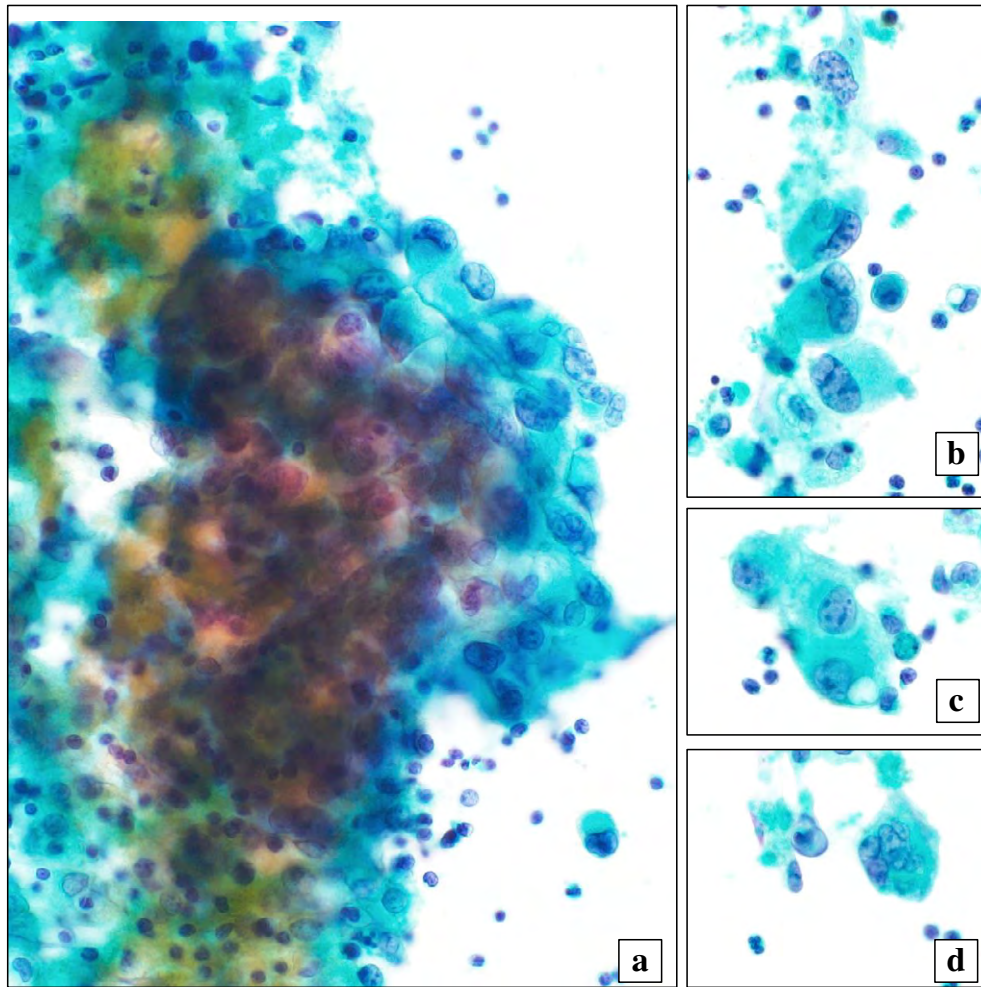


Fig. 2 Pericardial fluid cytopathology (Papanicolaou staining, $\times 20$). a : Small clusters of atypical cells are seen against a background of inflammatory cells. b : Individual atypical cells. Atypical cells showing nuclear swelling, increased chromatin levels, and distinct nucleoli. c : Vacuoles can be seen in the cytoplasm of some atypical cells. d : Multinucleated cell.

行したものと、冷風乾燥後 Giemsa 染色を施行したものを
用いた。組織診に関しては、検体をホルマリン固定後パラ
フィン包埋し、薄切後 Hematoxylin-Eosin (H-E) 染色を
行った。セルブロック作製はアルギン酸ナトリウム法を用
いた。また当院での免疫染色は 1 次抗体に CD31 (Clone :
JC70A, DAKO 社), CD34 (Clone : QBEnd/10, Roche
社), Pan keratin (Clone : AE1/AE3/PCK26, Roche 社) (以
下 AE1/AE3), Podoplanin (Clone : D2-40, Roche 社) (以
下 D2-40), Estrogen receptor (Clone : SP1, Roche 社) (以
下 ER), Progesterone receptor (Clone : 1E2, Roche 社)
(以下 PgR), Ki-67 (Clone : 30-9, Roche 社) を用い、酵素
抗体間接法にて行った。CD31 は Leica 社の BOND-III で
BOND Polymer Refine Detection を用い、その他は Roche
社の VENTANA BenchMark ULTRA でベンタナ ultra View
DAB を用いた。

IV. 細胞診

前医の心嚢液細胞診では、炎症細胞を背景に、中皮細胞
とともに異型細胞が孤在性～小集塊で認められた (Fig. 2a,
b)。個々の細胞は核腫大、クロマチンの増量、明瞭な核小
体を有し、多核も認められた (Fig. 2)。悪性が疑われたが、
組織型の鑑別は困難であった。

当院の胸水細胞診では、リンパ球を主体とした炎症性細
胞を背景に、中皮細胞とともに異型細胞が孤在性～大小の
集塊で多数出現していた (Fig. 3a)。集塊の細胞結合性は比
較的強く、立体的な配列や腺管様の構造を示した (Fig. 3b,
c)。個々の細胞では、細胞質は泡沫状～均質、核は偏在し
て N/C 比が高く、大小不同、核形不整および核膜の不均衡
肥厚、クロマチンは顆粒状で増量し、核小体は好酸性で

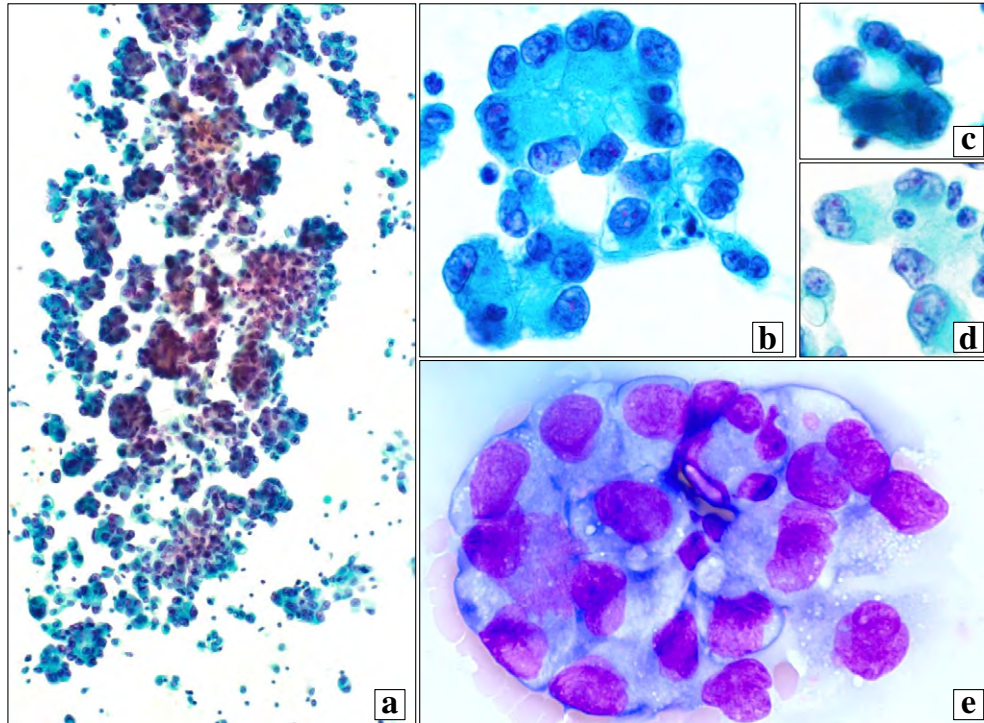


Fig. 3 Pleural fluid cytopathology. a : Small and large clusters of atypical cells are seen (Papanicolaou staining, $\times 10$). b, c : Gland-like structure (Papanicolaou staining, $\times 40$). d : Acidophilic nucleoli (Papanicolaou staining, $\times 40$). e : Atypical cell clumps (Giemsa staining, $\times 40$).

単～複数個みられた (Fig. 3). 個々の細胞所見は心嚢液でみられた異型細胞と類似した所見であった. 集塊は心嚢液のものより結合性を疑わせる所見であったが, 高度な細胞異型や多形性に富む像もみられ, 乳管癌および他の臓器で発生した原発悪性腫瘍との鑑別が困難であった.

V. 組織診

右心房の腫瘍生検では, 赤血球を包含するスリット状の空隙の形成 (Fig. 4a) が認められ, 核異型の著明な紡錘形細胞や多角形の異型細胞が束状に錯走して増殖し (Fig. 4b, c), 核分裂像も散見された. 腫瘍細胞は CD31, CD34 が陽性, D2-40 が focal に陽性, AE1/AE3, ER, PgR が陰性, Ki-67 陽性率は 40% (Table 1), p53 は野生型発現であった. この結果と総合判断のもとに血管肉腫と診断された.

左乳房の腫瘍針生検では, 硝子化を呈する線維間質増生を伴って, 不規則な胞巣状から索状配列を示して浸潤増殖する異型細胞が認められ, 硬性型の浸潤性乳管癌と診断された (Fig. 5). 核グレード分類は Grade 1 (核異型スコア 2 点, 核分裂像スコア 1 点), 免疫染色で ER, PgR はともに陽性 (J-score3b), HER2 陰性, Ki-67 陽性率は 6.4% であった (Table 1).

VI. 胸水セルブロック

出血性でリンパ球, 好中球を背景に, クロマチン増量した偏在核と淡い好酸性を呈する豊富な細胞質を有する異常細胞が, 孤在性～集簇してみられ (Fig. 6a), 好酸性の明瞭な核小体 (Fig. 6b), 好中球や赤血球の細胞質内取り込み像 (Fig. 6c, d), 多核化も認められた (Fig. 6e). 免疫染色で, CD31 がびまん性に陽性, CD34 は部分的に陽性, AE1/AE3, ER, PgR は陰性であった (Fig. 7a-e). 免疫染色の結果 (Table 1) より, 腫瘍細胞は血管肉腫由来と診断された.

VII. 考察

血管肉腫は腫瘍細胞が血管内皮細胞への分化を示す悪性腫瘍であり, 全肉腫の 1% とまれで, 皮膚や浅在性軟部組織で好発する予後不良な腫瘍である. 当院では 2002 年から 2021 年までに血管肉腫が 26 例診断され, そのうち 2 例が心臓原発であった. 本例はそのうちの 1 例である.

心臓原発の血管肉腫については, 好発年齢 40～50 歳でわずかに男性に多く, 約 80% が房室間溝近くの右心房で発生するとされる^{3,6)}. また, 肺や骨髄, 腹膜臓器などへの遠隔

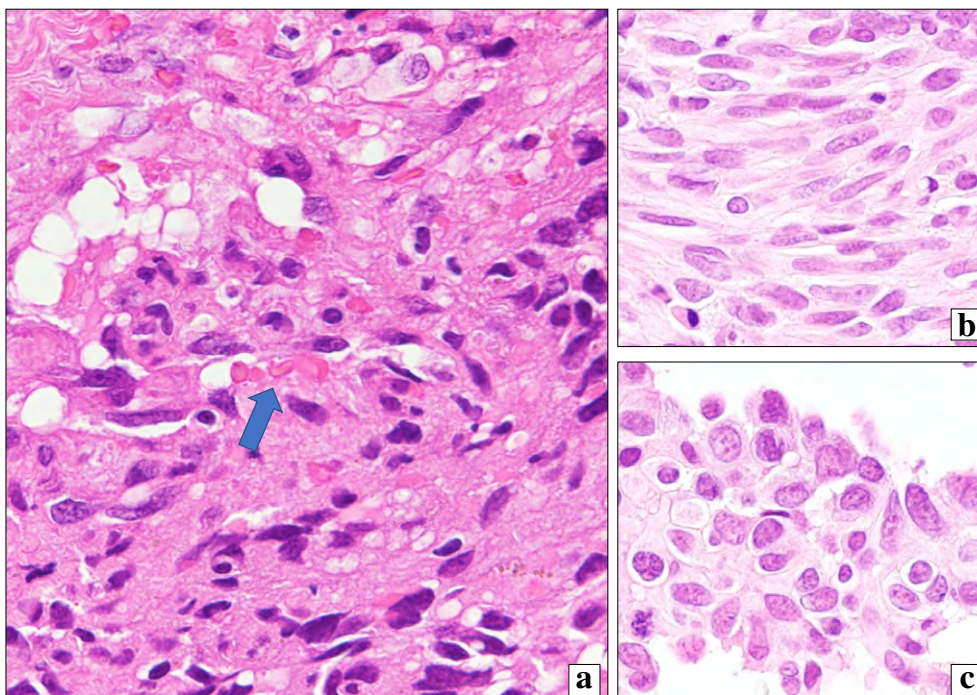


Fig. 4 Biopsy of the right atrial tumor. a : Slit-shaped lumina containing red blood cells are seen (arrow) (hematoxylin and eosin staining, $\times 40$). b : Spindle-shaped atypical cells are seen arranged in bundles (hematoxylin and eosin staining, $\times 40$). c : Polygonal atypical cells with nuclear atypia (hematoxylin and eosin staining, $\times 40$).

Table 1 Summary of the results of immunohistochemical staining

Sample	Core needle biopsy of the left breast	Biopsy of the right atrial tumor	Cell block prepared from the pleural fluid
CD31	ND	+	+
CD34	ND	+	+
D2-40	ND	+	ND
AE1/AE3	ND	-	-
ER	+	-	-
PgR	+	-	-
Ki-67	6.4%	40.0%	ND

+ : Positive ; - : Negative ; ND : Not determined

転移の合併もまれではなく^{5,7)}, 予後不良で, Sultan らは心臓血管肉腫の 5 年生存率は 6.5% と他の原発性心臓腫瘍と比較して低いと報告している⁸⁾. もっとも一般的な初期症状は胸痛, 心嚢液貯留および胸水貯留に関連する呼吸困難, 再発性心膜炎, 上室性不整脈とされ³⁾, 本例でも初期症状に呼吸困難がみられた. しかし, これらの臨床症状は血管肉腫に特異的ではなく, 確定診断には病理組織学的検査が不可欠である.

組織学的に血管肉腫は完全ないし不完全な血管腔の形成を特徴とし, 血管腫状部・紡錘形細胞部・未分化部の 3 種の発育形態があり, これらが相互に移行しつつ混在するとされている. 原発部位によって多少の傾向があり, 上皮様

細胞が主体となったものは主に軟部由来でみられ, 心臓由来ではまれであるとされている^{1,3)}. 本例では紡錘形細胞および上皮様の多角形腫瘍細胞が認められ, 中～低分化型の血管肉腫であった. また, 低分化の血管肉腫では, 平滑筋肉腫などの紡錘形細胞を有する腫瘍や低分化の癌腫, 悪性黒色腫などの鑑別を要し, 確定診断には免疫組織化学的検索が必要である.

免疫組織化学的には血管内皮マーカーである CD31, CD34, Factor-VIII が陽性, また D2-40 や上皮様細胞では cytokeratin が陽性を示すことがあるとの報告がある¹⁾. 本例の心臓腫瘍においても, 血管腔形成を示唆する組織所見に加え CD31, CD34, D2-40 が陽性を示したため血管肉腫

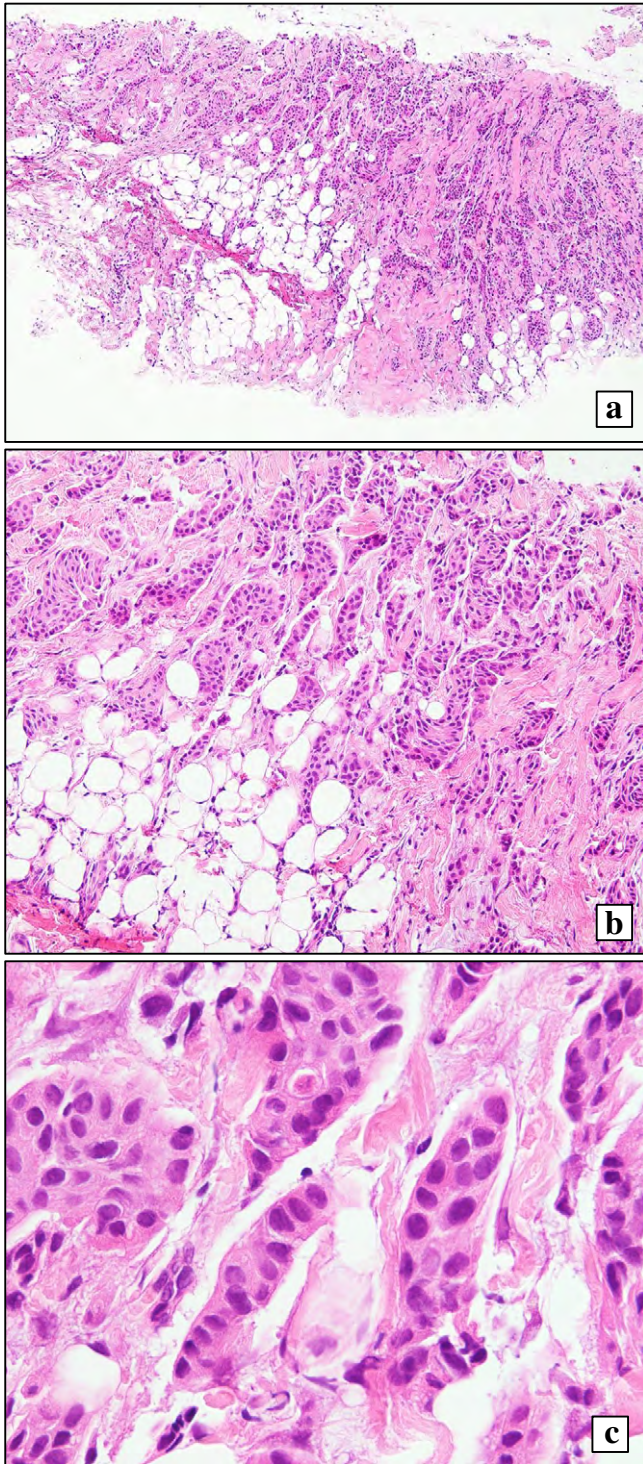


Fig. 5 Core needle biopsy of the left breast. a : Low-power image showing scirrhous arrangement of atypical cells (hematoxylin and eosin staining, $\times 4$). b : Cancer cells infiltrating the surrounding tissue in an alveolar or trabecular manner, with hyalinized desmoplastic stroma (hematoxylin and eosin staining, $\times 10$). c : High-power image (hematoxylin and eosin staining, $\times 40$).

と診断された。この結果を踏まえて胸水セルブロックにおいても CD31, CD34 が陽性, AE1/AE3 が陰性を示したことに加え、乳腺腫瘍では陽性であった ER と PgR が陰性を示したことから、胸水中の異型細胞は血管肉腫由来と診断された。体腔液細胞診においては本例のように悪性細胞の証明はもちろんのこと、その原発巣の検索が重要であるが、形態的に鑑別が困難である場合には複数の抗体を用いた免疫染色を組み合わせることで検討を行うことが必要である。細胞診標本においても免疫染色は可能であるが、多くの場合既存の標本から作製するため染色できる枚数が限られる。その点において、セルブロックは同一の細胞塊から複数の切片を作製し、複数の免疫染色について相互に検討することが可能である。またパラフィン包埋されているため長期にわたって保存でき、必要に応じて追加で薄切・染色が可能である。今回のような多種類の免疫染色による検討が必要となる腫瘍細胞の原発巣の検索において、セルブロックは有用であったといえる。

心臓血管肉腫において、心嚢液細胞診による悪性細胞の検出率は約 3% と低いとされているが⁴⁾、本例は心嚢液においても悪性細胞が検出されたまれな症例であった。細胞診でも本疾患を疑うことは重要であるが、体腔液においては非上皮性由来の細胞はときに集簇することが報告されており、血管肉腫だけでなくその他の肉腫においても、腫瘍細胞が腺様構造を有する集塊として出現することがある⁹⁾。体腔液におけるこの所見は血管肉腫とその他の肉腫、また上皮性腫瘍との鑑別を困難にする一因であり、また血管肉腫自体が細胞診で腺癌との鑑別が難しいとの報告があることも加味すると、特に体腔液において形態のみで血管肉腫を診断することは困難と言える。また、文献では細胞診における血管肉腫の診断について、正しく診断された割合は 15~37% であったと報告¹⁰⁾されており、その診断の難しさがうかがえる。本例の心嚢液・胸水中においても、細胞形態から悪性を推定することは容易であったが、上皮様を思わせる細胞集塊が多数みられたこともあり、形態的特徴のみでは組織型の特定は困難であり、セルブロックによる免疫組織化学的検索が非常に有用であった。

血管肉腫の細胞像については、組織像と同様に紡錘形細胞が目立つものや腺癌様細胞にみえるものなど、症例によってかなりの幅があり、その幅を知っておくことが正しい診断につながる¹¹⁾。血管肉腫の細胞像の特徴として Geller らは、壊死、異常核分裂像、血管腔形成像、細胞集塊の立体的構造、孤在細胞、紡錘形細胞、類上皮細胞、複数の著明な核小体、棒状の核小体、核小体から放射状に伸びたクロマチン鎖、赤血球の細胞内取り込み像、細胞の相互封入像、細胞質空胞や空胞内の赤血球、好中球侵入像な

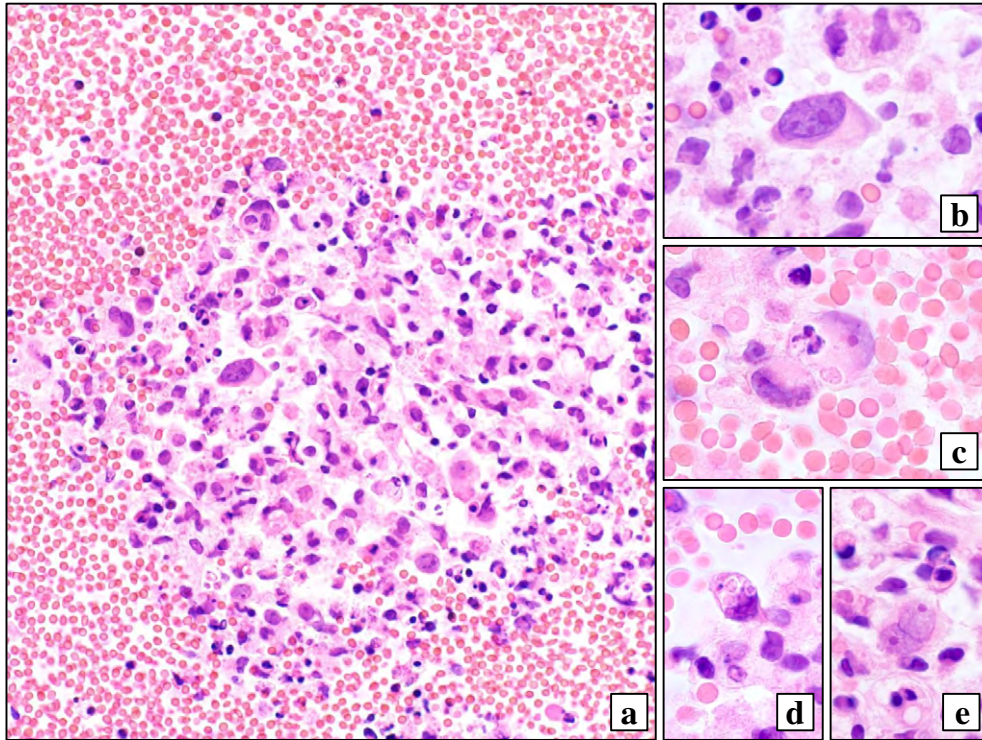


Fig. 6 Cell block prepared from the pleural fluid. a : Tumor cells with eccentric nuclei and dense chromatin and abundant pale eosinophilic cytoplasm scattered among inflammatory cells (hematoxylin and eosin staining, $\times 20$). b : A conspicuous eosinophilic nucleolus (hematoxylin and eosin staining, $\times 40$). c, d : Tumor cells with the cytoplasm containing neutrophils (c) and red blood cells (d) (hematoxylin and eosin staining, $\times 40$). e : Multinucleated cell (hematoxylin and eosin staining, $\times 40$).

どを挙げ、中でも血管形成性の特徴は血管肉腫を強く示唆する特徴的所見であるとしている¹²⁾。

本例の胸水細胞診を再鏡検すると、異常核分裂像、孤在性細胞や細胞質空胞、細胞の相互封入像、紡錘形細胞、赤血球様物質の細胞内取り込み像など、これらと合致する複数の所見 (Fig. 8a-f) がみられ、体腔液検体においてもこれらの所見を確認することは血管肉腫を診断するうえで有用な指標となると考えられた。また、林らによる腫瘍捺印と体腔液を用いた検討では、腫瘍細胞の2列併走配列や細胞質内の halo を伴う赤血球様物質の存在が血管肉腫を示唆する所見として報告しているが¹³⁾、本例では前者は確認できず、腫瘍細胞質内の halo を伴う赤血球様物質と思われる所見のみ確認できた (Fig. 8g)。この所見は Geller らが報告した「細胞質空胞内の赤血球」と同一であると思われ、血管肉腫を示唆する細胞学的所見として特に重要であると考えられる。また本例の心嚢液中にみられた多核細胞は特異的な所見ではないが、血管肉腫において多く報告されている。体腔液中の血管肉腫の細胞像について小堺らは、血管肉腫細胞は体腔液中で高頻度に細胞集塊を形成すると考察している¹⁴⁾。また、体腔液中では類円型の細胞が比較的

多く観察されたとの報告があり¹³⁾、Xiaowei らも腹水では大型の上皮様悪性細胞がみられたと報告している¹⁵⁾。本心臓血管肉腫症例でも心嚢液、胸水でみられた腫瘍細胞のほとんどが上皮様の類円形細胞であり、集塊を形成するものが多くみられた。本例でこの腫瘍細胞は乳癌との鑑別が重要であった。その鑑別のみで言えば、出現形態での鑑別は非常に難しいが、乳癌の核グレード分類は Grade 1 と低かったため、体腔液中の異型細胞の核異型の強さや核分裂像を考慮すると、より血管肉腫を疑う所見になりえたかと思われる。

VIII. ま と め

本例は、乳癌と心臓血管肉腫の同時重複がん患者で心嚢液および胸水細胞診にて悪性細胞が検出されたが、その細胞由来の特定に苦慮した症例であった。

セルブロックにより免疫組織化学染色による検討を行うことで、胸水中の腫瘍細胞は血管肉腫由来であるとの診断にいたり、原発性心臓血管肉腫は胸腔内進展と判断した。

セルブロックは体腔液での原発巣の特定に有用であり、

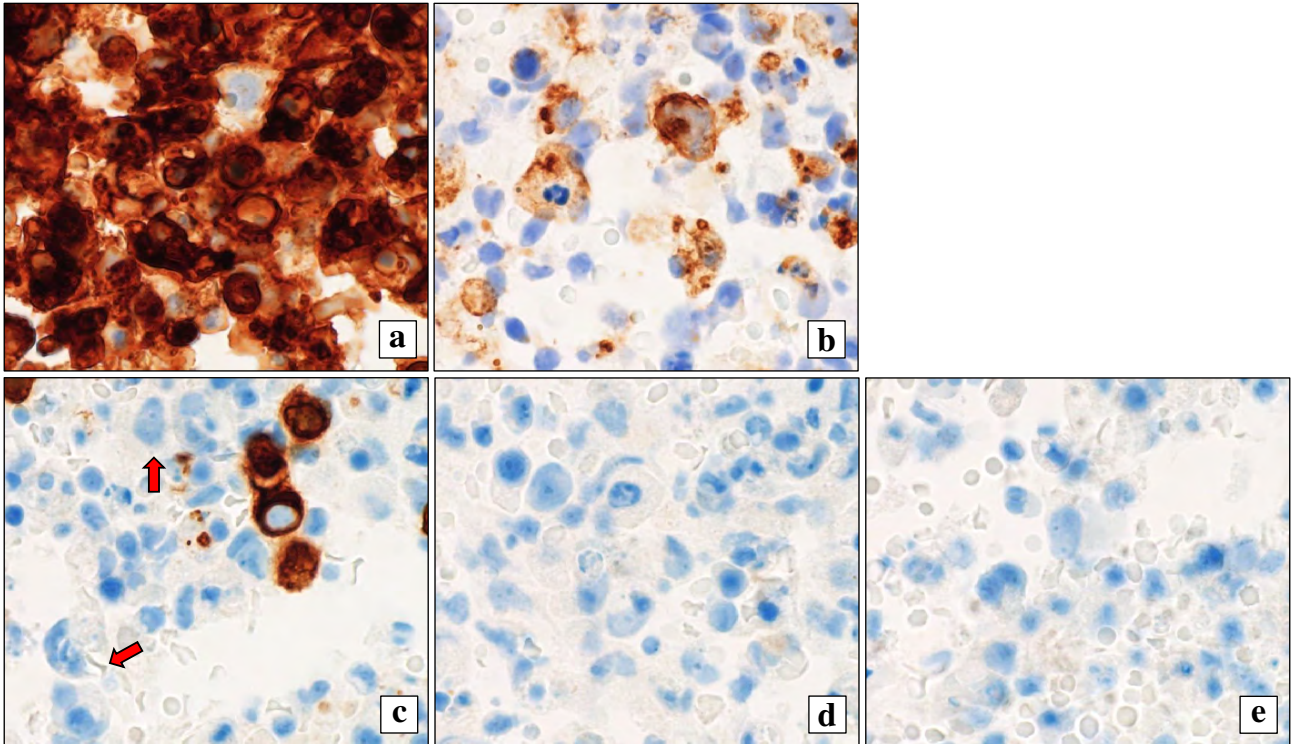


Fig. 7 Immunohistochemical findings in sections of cell blocks prepared from the pleural fluid. The atypical cells showed positive staining for CD31 (a), partially positive staining for CD34 (b), and negative staining for AE1/AE3 (the atypical cells are indicated by arrows) (c), ER (d) and PgR (e). Cells showing positive staining for AE1/AE3 are mesothelial cells (a : CD31 immunohistochemical staining, $\times 40$; b : CD34 immunohistochemical staining, $\times 40$; c : AE1/AE3 immunohistochemical staining, $\times 40$; d : ER immunohistochemical staining, $\times 40$; e : PgR immunohistochemical staining, $\times 40$).

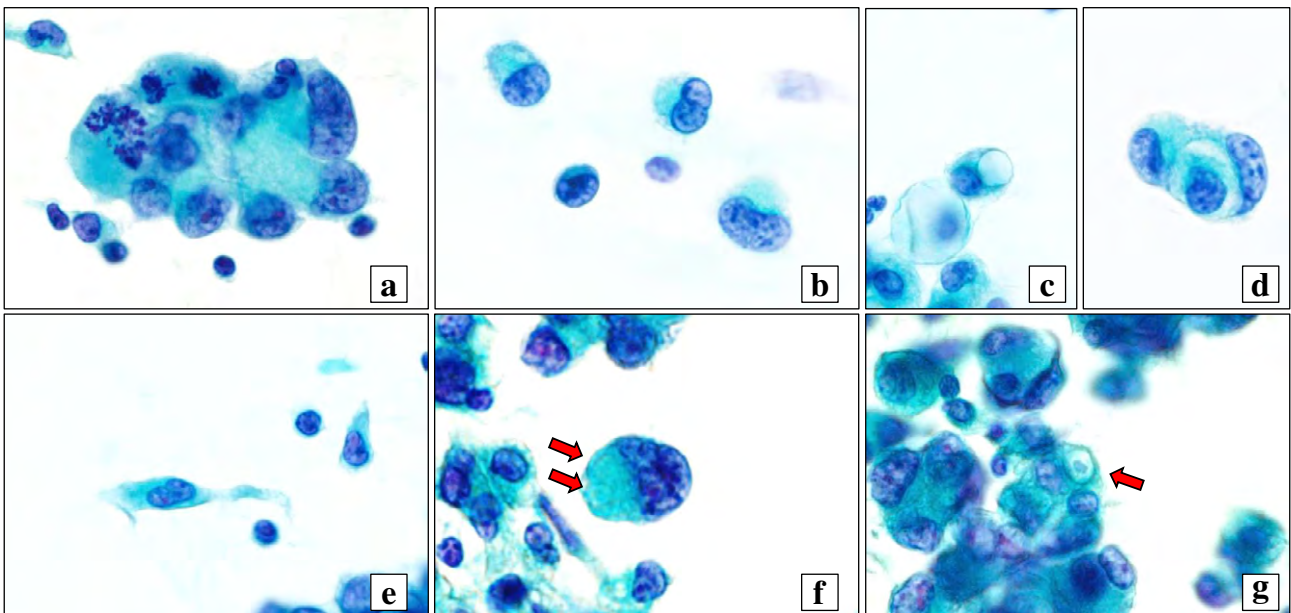


Fig. 8 Pleural fluid cytopathology (Papanicolaou staining, $\times 40$). a : Abnormal mitoses. b : Individual cells. c : Cytoplasmic vacuoles. d : Tumor cells wrapped around other tumor cells (endothelial wrapping). e : Spindle cells. f : Cytoplasmic red blood cell-like substance (arrows). g : A red blood cell-like substance with a halo in the tumor cytoplasm (arrow).

診断において大きな役割を果たしたといえる。

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 60 回日本臨床細胞学会秋期大会にて発表した。

Abstract

Background : Angiosarcoma is a rare disease, and diagnosis of this tumor by cytopathology alone is challenging. We report a case of synchronous primary cardiac angiosarcoma and primary left breast invasive ductal carcinoma. The angiosarcoma was diagnosed by cytology, and immunohistochemistry using cells blocks prepared from the bloody pleural fluid confirmed invasion of the pleura by the cardiac angiosarcoma, contributing to appropriate treatment selection.

Case : A 40-year-old woman presented to a previous hospital with dyspnea and generalized anasarca. Clinical examination showed a mass surrounding the aorta and right atrium, a left breast mass, and pericardial and pleural effusions. Findings of pericardial fluid cytology led to the suspicion of adenocarcinoma. The breast mass was diagnosed as invasive ductal carcinoma by biopsy. The patient was transferred to our hospital for further diagnostic evaluation of the cardiac mass. Biopsy of the cardiac tumor revealed the diagnosis of angiosarcoma. Cytopathology of the pleural fluid showed aggregated and individual atypical cells with abundant pale cytoplasm and hyperchromatic nuclei, suggestive of malignancy, but differential diagnosis between a primary cardiac neoplasm and metastatic breast cancer was difficult. Immunohistochemistry performed on a cell block prepared from the pleural fluid showed features of angiosarcoma, suggesting infiltration of the pleura by the cardiac angiosarcoma.

Conclusion : We encountered a case in which preparation of cell blocks for immunohistochemistry was useful for determining the origin of the atypical cells observed on pleural fluid cytology in a patient with synchronous double cancers. Molecular analysis is useful for the definitive diagnosis in cases in which morphological diagnosis is difficult.

文 献

- 1) 長谷川匡, 小田義直. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 軟部腫瘍. 文光堂, 東京, 2013. 95-100.
- 2) 松本誠一, 神田浩明, 吉田則行. 希少がんと細胞診 1 軟部肉腫. 武藤化学, 東京, 2018. 51.
- 3) Travis, W. D., Brambilla, E., Burke, A. P., et al. WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press, Lyon, 2015. 329-330.
- 4) Rettmar, K., Stierle, U., Sheikhzadeh, A., et al. Primary angiosarcoma of the heart. Report of a case and review of the literature. Japanese Heart Journal 1993 ; 34 : 667-683.
- 5) 鬼頭義次, 小原邦義, 川副浩平・ほか. 心臓腫瘍. 心臓 1989 ; 21 : 3-10.
- 6) Burke, A. P., Cowan, D., Virmani, R. Primary sarcomas of the heart. Cancer 1992 ; 69 : 387-395.
- 7) Bjerregaard, P., Baandrup, U. Haemangioendothelioma of the heart. Diagnosis and treatment. British Heart Journal 1979 ; 42 : 734-737.
- 8) Sultan, I., Bianco, V., Habbertheuer, A., et al. Long-Term Outcomes of Primary Cardiac Malignancies : Multi-Institutional Results From the National Cancer Database. Journal of the American College of Cardiology 2020 ; 75 : 2338-2347.
- 9) 森脇昭介, 山内政之, 宇佐美孝子・ほか. 平滑筋肉腫の細胞学的研究. 日臨細胞会誌 1978 ; 17 : 333-339.
- 10) Pohar-Marinšek, Ž., Lamovec, J. Angiosarcoma in FNA smears : diagnostic accuracy, morphology, immunocytochemistry and differential diagnoses. Cytopathology 2010 ; 21 : 311-319.
- 11) 山田 喬, 高木道生, 本間浩一・ほか. 血管肉腫の細胞診—11 症例の分析—. 日臨細胞会誌 1983 ; 22 : 202-208.
- 12) Geller, R. L., Hookim, K., Sullivan, H. C., et al. Cytologic Features of Angiosarcoma : A Review of 26 Cases Diagnosed on FNA. Cancer Cytopathology 2016 ; 124 : 659-668.
- 13) 林 亮, 中野嘉子, 小川 勝・ほか. 血管肉腫 : 4 例の細胞学的検討. 日臨細胞会誌 1994 ; 33 : 1033-1038.
- 14) 小堺智文, 西澤和世, 石田章子・ほか. 胸膜転移の診断に胸水セルブロックを用いた免疫組織化学的検討が有用であった皮膚血管肉腫の 1 例. 日臨細胞会誌 2013 ; 52 : 459-465.
- 15) Xiaowei, C., Stephen, M. L., John, P., et al. Cytological Diagnosis of Angiosarcoma Arising in an Immunosuppressed Patient 6 Years After Multi-Visceral Transplantation : A Case Report and Literature Review. Diagnostic Cytopathology 2013 ; 42 : 884-889.

症 例

EUS-FNA で診断された膵 insulinoma の 1 例

満下 淳地^{1,2)} 田中 優子³⁾ 鈴木 文³⁾ 松本裕美子³⁾
 林 陽介³⁾ 飯塚 実加³⁾ 白倉いすず³⁾ 金子 司³⁾
 小川 晃³⁾

前橋赤十字病院産婦人科¹⁾, がん研究会がん研究所病理部²⁾, 国立病院機構高崎総合医療センター病理診断科³⁾

背景：超音波内視鏡下穿刺吸引法（EUS-FNA）によって、膵神経内分泌腫瘍（NEN）の細胞診断や組織診断が可能になってきた。われわれは、NEN を疑って EUS-FNA を行い、インスリノーマと確定診断し、治療に結び付けた症例を経験した。

症例：患者は 47 歳、女性である。体重増加傾向が 5 年前よりみられ、発話に混乱が 1 年前よりみられた。某日、全身性強直性の痙攣を起こし、当院へ紹介された。初診時、血糖 58 mg/dl, Insulin 8.6 μU/l, Insulin/C-peptide ratio = 0.34 であった。ソマトスタチン受容体シンチグラフィで弱く集積する膵頭充実性腫瘍を認め、EUS-FNA を行った。細胞学的には、ごま塩状クロマチンを有する円形核と、ライトグリーン淡染で多角形細胞質の腫瘍細胞が充実性配列していた。免疫染色では chromogranin A, synaptophysin, CD56, NSE, insulin が陽性で、Ki-67 は 1% 陽性であった。インスリノーマと診断し、他院へ紹介し、膵脾合併切除術が行われた。

結論：膵 NEN が疑われた腫瘍に対し、EUS-FNA が有用であった。

Key words : Neuroendocrine neoplasm, Insulinoma, EUS-FNA, Pancreas, Case report

I. はじめに

膵腫瘍の細胞診断は、膵液細胞診による膵癌の診断がこれまで主として行われてきた。しかし、最近是比较的低

A case of insulinoma of the pancreas, diagnosed by EUS-FNA

Junji MITSUSHITA^{1,2)}, M. D., Yuko TANAKA³⁾, M. D., Aya SUZUKI³⁾, M. D., Yumiko MATSUMOTO³⁾, C. T., J. S. C., Yosuke HAYASHI³⁾, C. T., J. S. C., Mika IIZUKA³⁾, C. T., J. S. C., Isuzu SHIRAKURA³⁾, C. T., J. S. C., Tsukasa KANEKO³⁾, C. T., J. S. C., Akira OGAWA³⁾, M. D.

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Japanese Red Cross Maebashi Hospital

²⁾Department of Pathology, The Cancer Institute of the Japanese Foundation for Cancer Research (JFCR)

³⁾Department of Pathology, National Hospital Organization Takasaki General Medical Center

論文別刷請求先 〒 370-0829 群馬県高崎市高松町 36 国立病院機構高崎総合医療センター病理診断科 小川 晃

令和 4 年 9 月 16 日受付

令和 5 年 4 月 6 日受理

侵襲の EUS-FNA (endoscopic ultrasonography guided-fine needle aspiration) によって、膵液を採取せずとも神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine neoplasm : NEN) や、良性腫瘍の細胞診断や組織診断も可能になった。

膵臓の NEN は、臨床症状や画像で疑われても内分泌学的検査が正常のことがあるため、細胞学的診断が必要である。また、良性・悪性の判定や多彩な内分泌機能を推定するためには免疫染色が有用である。EUS-FNA は、比較的侵襲の小さい手技であり、膵臓の NEN が疑われた場合にまず検討すべき検査方法だと思われる。

今回われわれは、血中インスリン値は正常であったが、臨床症状、画像診断から膵 insulinoma を疑い、EUS-FNA で細胞診断および免疫染色で良性 insulinoma と診断し、治療に結び付けた症例を経験した。

II. 症 例

患 者：47 歳、女性。

Table 1 Laboratory data

Item (unit)	Data at the time of the patient's first visit	Reference value range
RBC (10000/ μ l)	430	353-466
Hb (g/dl)	13.2	12-16
Ht (%)	39.7	32.1-42.7
Plt (10000/ μ l)	24.6	13.8-30.9
WBC (/ μ l)	6100	3000-7800
TP (g/dl)	7.5	6.5-8.0
Blood sugar (mg/dl)	58	78-109
HbA1c (%)	4.3	4.6-6.2
Insulin (μ U/l)	8.6 (=0.052 nmol/l)	5-20
C-peptide (ng/ml)	0.46 (=0.152 nmol/l)	1-2
TSH (μ IU/l)	3.207	0.36-3.67
PTH-Intact (pg/ml)	42	10-65
Gastrin (pg/ml)	200	\leq 200
E2 (pg/ml)	21.9	<47.0*
Cortisol (μ g/dl)	10.3	7.07-19.6
DHEA-S (μ g/dl)	140	19-231
Prolactin (μ g/dl)	12.1	3.12-15.39*
GH (ng/dl)	0.06	0.13-9.88
Somatomedin C (ng/dl)	100	83-221
LH (mIU/ml)	44.57	5.72-64.31*
FSH (mIU/ml)	93.22	<157.79*
Glucagon (pg/ml)	145	70-174
Anti GAD Ab (U/ml)	<5.0	<5.0
Anti insulin Ab (U/ml)	<0.4	<0.4

*Postmenopausal.

既往歴：心房中隔欠損手術（5歳）。

家族歴：低血糖，尿管結石，内分泌腫瘍の家族歴はない。

現病歴：当院受診の5年前より体重増加傾向がみられた。さらに1年前より朝の起床後はもうろうとし，意味の通らないことを話すことがあった。

某日，昼食前に全身性強直性の痙攣を起こし，近医に救急搬送された。同医で検査された血糖値は36 mg/dlと低値であった。ブドウ糖投与や食事によっても低血糖が持続したため，精査のため当院へ紹介された。初診時血液検査結果を Table 1 に示す。Insulin/C-peptide モル濃度比は0.34であった。

画像診断：造影 CT で膵頭部に非常に強い造影効果を有する類円形腫瘍を認めた (Fig. 1a)。ソマトスタチン受容体シンチグラフィ (Indium-111-pentetreotide) で膵頭部腫瘍に一致して弱い集積を認めた (Fig. 1b)。

EUS-FNA 所見：Endoscopic ultrasonography (EUS) では，被膜を伴う iso-echoic な膵頭部腫瘍を認めた (Fig. 2a)。径は 13.9×11.2 mm で，ドップラー超音波では血流は乏しかった。超音波ガイド下に，fine needle aspiration (FNA) を行った (Fig. 2b)。

経過と治療：画像診断および EUS-FNA による細胞診断，

組織診断により膵原発神経内分泌腫瘍である insulinoma と診断した。高次医療施設へ紹介し，膵脾合併切除手術が行われた。摘出標本の病理診断は膵・インスリノーマであった。術後インスリン強化療法が行われ，さらにインスリンポンプが設置された。術後3年が経過した時点での生存が確認されている。

III. 細胞所見

きれいな背景に多角形の小型均一な細胞小集団が充実性・シート状に配列していた (Fig. 3a, b)。細胞の結合は疎であった。細胞質はレース状でライトグリーンに淡染した (Fig. 3c)。核・細胞質比は大きかった。核は偏在性，円形で，小型の核小体と細顆粒状のクロマチンを含み，ごま塩状 (salt-and-pepper-like) であった (Fig. 3c)。

IV. 組織所見

EUS-FNA により採取した組織を組織学的に調べた。HE 染色では，クロマチンを豊富に含む円形の核と両染性の細胞質からなる多角形の腫瘍細胞が充実性の胞巣を形成して

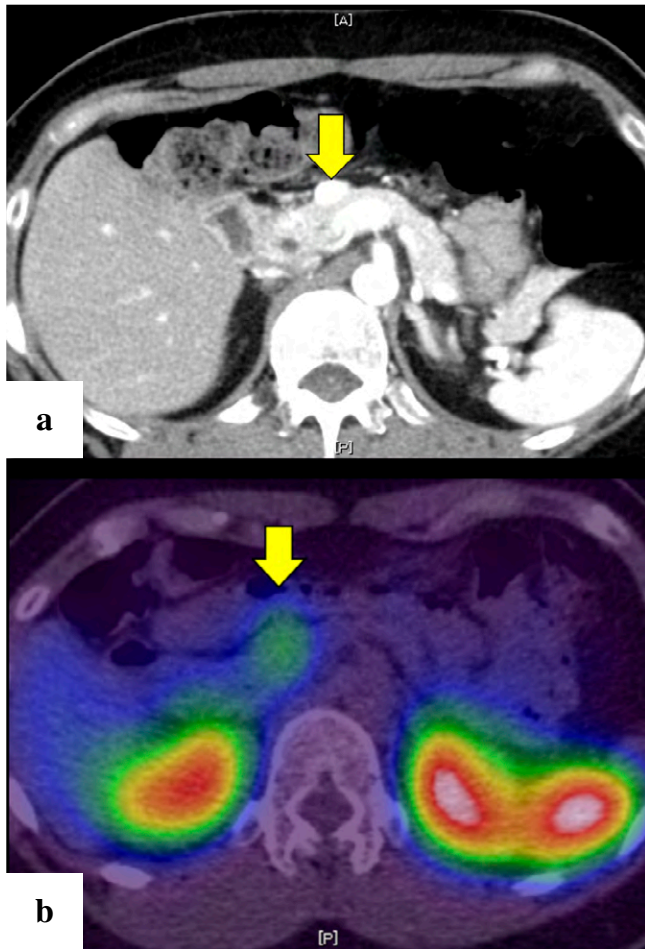


Fig. 1 Computed tomography (CT) and somatostatin receptor scintigraphy. a : An enhancing solid tumor is seen in the pancreatic head (arrow). b : Somatostatin receptor scintigraphy revealed Indium-111-pentetreotide accumulation in the tumor (arrow).

いた (Fig. 4a-c). Rosette やりボン状構造や腺管形成はみられなかった。

特殊染色および免疫染色では, Grimelius 染色, chromogranin A, synaptophysin, CD56, NSE, insulin が陽性であった (Fig. 4d-i). MIB1 (Ki-67) 陽性細胞は 1% であった (Fig. 4j). FSH は陰性であった。

免疫染色はホルマリン固定パラフィン包埋切片を使い, VENTANA 社製免疫染色全自動システム BENCHMARK XT を用いた。抗体には以下を用いた(カッコ内は社名, クローン名)。Chromogranin A (Roche, 760-2519), synaptophysin (Nichirei, 27G12), CD56 (Nichirei, MRQ-42), NSE (Nichirei, 422081), insulin (Novus Biologicals, 2D11-H5), Ki-67 (Santa Cruz Biotechnology, sc-181061)。

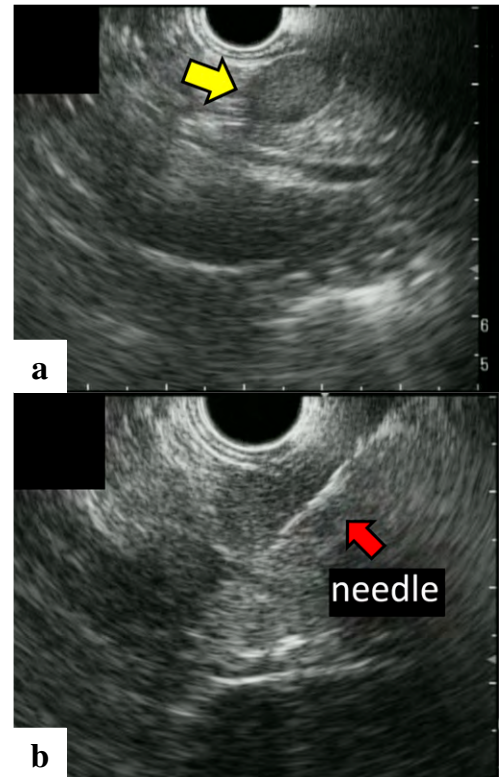


Fig. 2 Endoscopic ultrasonography (EUS). a : The pancreatic head tumor was isoechoic, measuring 13.9×11.2 mm in diameter (arrow). b : EUS-guided fine needle aspiration (FNA) was performed (needle indicated by the arrow).

V. 考 察

本例は低血糖発作により発症した。画像的にはソマトスタチン受容体シンチグラフィで集積する膵頭充実性腫瘍を認めた。Insulin/C-peptide モル濃度比は 0.34 であった。このため、膵・インスリノーマが疑われた。

膵充実性腫瘍に対しては EUS-FNA による細胞診断が有用である。本例の細胞診断は, NEN の特徴を有していたため, 診断推定を行うことができた。インスリノーマは NEN である。NEN は, 細胞診断上, 比較的均一な細胞が小集団としてあらわれる。核は偏在し, 核縁は整である。細胞質は顆粒状あるいはレース状である。クロマチンパターンは「salt and pepper」と呼ばれる。核小体は目立たない。NEN と鑑別が重要なのは高分化型腺癌である¹⁻⁴⁾。特に NEN が低分化である場合には, 両者の鑑別が難しいこともある⁴⁾。高分化型腺癌は, 細胞診断上, 重積性のある不整形な細胞集団としてあらわれる。核の局在に規則性はみられず, 核縁は不整である。核の大小不同がみられる。クロマチンが

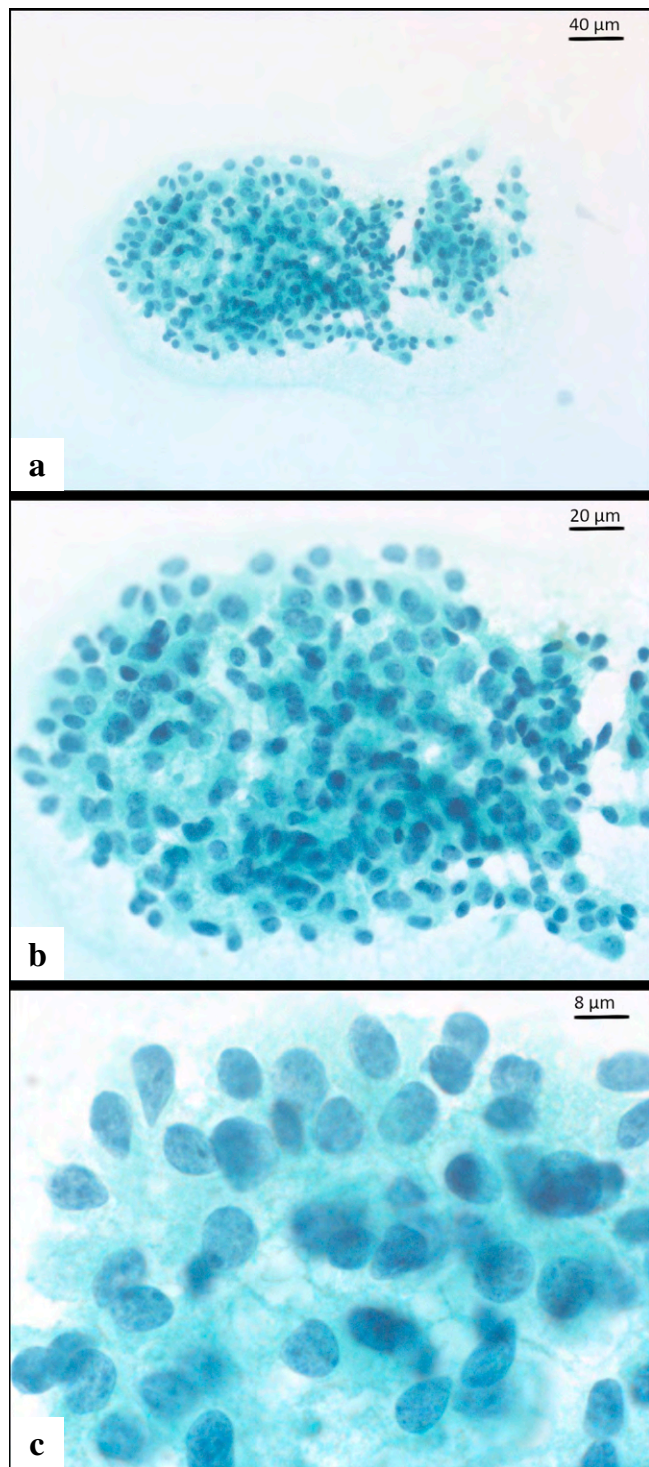


Fig. 3 Cytology of the pancreatic head tumor (Papanicolaou staining). a : Monotonous cells in a small fragment ($\times 20$). b : Polygonal cells with light-green cytoplasm arranged in solid nests ($\times 40$). c : The nuclei are round with fine or "salt and pepper" like chromatin and small nucleoli ($\times 100$).

増量し、核小体はしばしば明瞭である。

本例では EUS-FNA 時に組織生検も行った。インスリノーマは組織学的には比較的均一な腫瘍細胞が充実性ないしは索状に増殖し、細胞質には内分泌顆粒を含むため HE 染色で淡好酸性ないしは両染色に染まる。ときに管腔構造を形成することもある。良性 insulinoma (G1) の場合、Ki-67 染色は 2% 未満とされる²⁾。本例での Ki-67 染色は 1% であった。

インスリノーマを含む NEN は、神経内分泌細胞に由来する腫瘍の総称である¹⁾。神経内分泌細胞は発生学的には神経外胚葉に由来するペプチド産生細胞であり、外胚葉由来の臓器やペプチドホルモン産生臓器に広く分布する。そのため、NEN は下垂体、肺、膵臓、消化管、子宮頸部などさまざまな臓器に発生する。神経内分泌細胞に由来するため、シナプス小胞上にある synaptophysin や、ペプチドホルモン前駆体である chromogranin が免疫染色で陽性となる。

NEN は、高分化型腫瘍である neuroendocrine tumor (NET) と、低分化型腫瘍である neuroendocrine carcinoma (NEC) に細分類される。さらに前者の NET は、ホルモンを産生してさまざまな臨床症状を起こす functioning と、ホルモンを産生しない non-functioning に分けられる。また、NET は機能性による分類以外に悪性度でも分類され、Ki-67 免疫染色が 20% を超える場合を NET G3、それ以下の場合を NET G1/2 とする^{1,5)}。NET の発生には *MEN1* 遺伝子や mTOR 経路の遺伝子などの変異が関与していると考えられている⁶⁾。

膵臓に発生する NET (pancreatic neuroendocrine tumor : PNET) は人口 10 万人あたり 1.01 人の罹患率である⁷⁾。PNET のうち 34.5% が functioning である。そのうち一番多いのは insulinoma、次いで gastrinoma, glucagonoma, VIPoma, somatostatinoma の順となっている⁷⁾。日本では 2010 年の 1 年間で 266 例の膵 insulinoma が報告された⁷⁾。

Insulinoma からは間歇的にインスリンが分泌される。そのため、振戦、動悸、意識混濁、錯乱といった低血糖症状を引き起こすが、糖の投与により速やかに症状が改善することが多い⁸⁾。検査値では高インスリン血症を示すことが多いが、インスリンが正常値であっても Insulin/C-peptide モル濃度比が 1 未満の場合、感度 88.9%、特異度 100% で insulinoma と診断できる⁷⁾。画像的には充実性腫瘍として認め、ソマトスタチン受容体シンチグラフィで腫瘍への集積がみられる。ソマトスタチン受容体シンチグラフィによる診断精度向上により、NEN は画像のみで診断されることもある⁹⁾。

膵腫瘍の細胞診断は、膵液・膵管擦過細胞診による膵癌

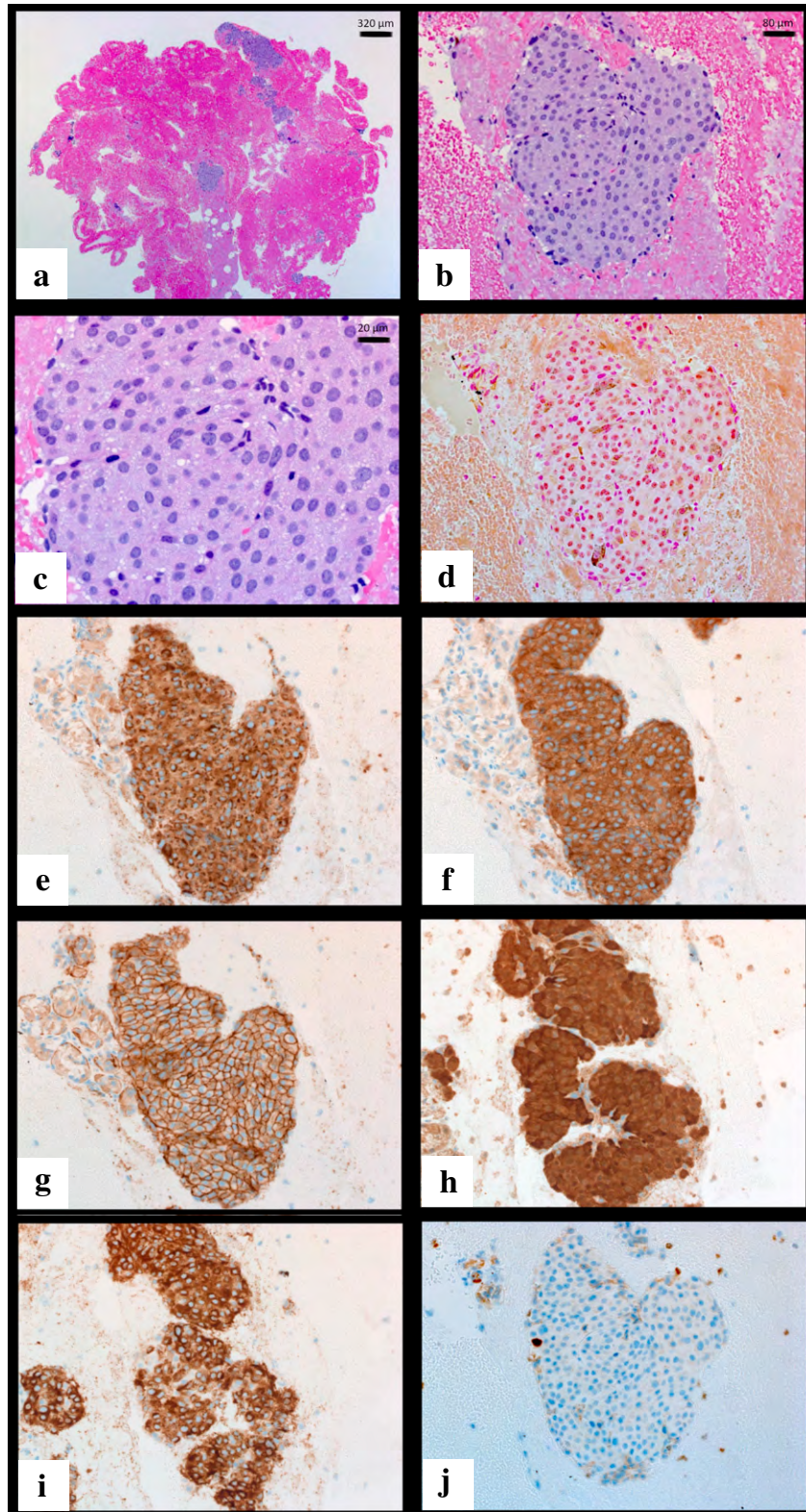


Fig. 4 Histological findings of the pancreatic head tumor. a : Loupe magnification of the biopsy specimen (Hematoxylin and Eosin staining, $\times 2.5$). b, c : Polygonal cells with amphophilic cytoplasm and chromatin-rich nuclei forming solid nests (Hematoxylin and Eosin staining, b, $\times 10$; c, $\times 40$). No rosette-, ribbon-like or glandular structures are seen. d-j : Immunohistochemical findings of the pancreatic head tumor ($\times 10$). The tumor cells showed positive staining for Grimelius stain (d), chromogranin A (e), synaptophysin (f), CD56 (g), NSE (h), insulin (i). The Ki-67 index was 1% (j).

の診断がこれまで行われてきた。この場合、膵液に腫瘍細胞が排出されていなければ診断できない。しかし、EUS-FNA は腫瘍に直接穿刺するため、膵液に腫瘍細胞が排出されていなくても細胞診断や組織診断が可能である。これにより NEN や良性腫瘍と悪性腫瘍の鑑別を術前に行えるようになった意義は大きい。

VI. 結 語

Insulinoma が疑われた膵充実性腫瘍に対し、EUS-FNA が診断に有用であった 1 例を報告した。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

謝辞 本稿執筆に多大なる貢献を賜りました国立病院機構高崎総合医療センター消化器内科・安岡 秀敏先生に深謝いたします。

Abstract

Background : Cytological and immunohistochemical evaluation are necessary for accurate diagnosis of pancreatic neuroendocrine neoplasms (NENs), as diagnosis by endocrine tests or imaging examinations alone is difficult. A recently developed technique, endoscopic ultrasonography guided-fine needle aspiration (EUS-FNA), enables the diagnosis of pancreatic NENs. Herein, we present a case in which cytology and immunohistopathology of specimens obtained by EUS-FNA confirmed the diagnosis of insulinoma in a suspected case of pancreatic NEN.

Case : A 47-year-old woman presented with a 5-year history of weight gain and 1-year history of incoherent speech. She was transported by ambulance to a nearby hospital, and thence to our hospital, when she experienced a tonic seizure. The results of laboratory examination were as follows : blood glucose, 58 mg/dl ; plasma insulin, 8.6 μ U/l ; plasma C-peptide, 0.46 ng/ml ; plasma insulin/C-peptide ratio, 0.34. Abdominal computed tomography revealed a solid tumor on the pancreatic head with a positive result of somatostatin receptor scintigraphy. Pancreatic NEN was suspected, and EUS-FNA was performed. Cytology revealed polygonal cells with light-green cytoplasm, and round nuclei with a "salt and pepper" like chromatin structure. Immunohistochemistry showed

positive staining for chromogranin A, synaptophysin, CD56, NSE, and insulin, and the Ki-67 index was 1%. Based on these findings, the tumor was diagnosed as an insulinoma, and the patient was referred to another hospital for pancreatectomy and splenectomy.

Conclusion : EUS-FNA was useful for the accurate diagnosis of insulinoma in a case with suspected pancreatic NEN.

文 献

- 1) WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive System Tumours : WHO Classification of Tumours 5th edition. IARC, Lyon, 2019.
- 2) van Bon, A. C., Benhadi, N., Endert, E., et al. Evaluation of endocrine tests. D : the prolonged fasting test for insulinoma. *Neth J Med* 2009 ; 67 : 274-278.
- 3) 笠島敦子, 笹野公伸. 膵・消化管神経内分泌腫瘍の病理組織像と最近の話題. *内分泌甲状腺外会誌* 2014 ; 31 : 284-289.
- 4) Sigel, C., Reidy-Lagunes, D., Lin, O., et al. Cytological features contributing to the misclassification of pancreatic neuroendocrine tumors. *Am Soc Cytopathol* 2016 ; 5 : 266-276.
- 5) Kasajima, A., Konukiewitz, B., Schlitter, A. M., et al. An analysis of 130 neuroendocrine tumors G3 regarding prevalence, origin, metastasis, and diagnostic features. *Virchows Arch* 2021 ; 10.1007/s00428-021-03202-6.
- 6) Schmitt, A. M., Marinoni, I., Blank, A., et al. New genetics and genomic data on pancreatic neuroendocrine tumors : implications for diagnosis, treatment, and targeted therapies. *Endocr Pathol* 2016 ; 27 : 200-204.
- 7) Ito, T., Igarashi, H., Nakamura, K., et al. Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan : a nationwide survey analysis. *J Gastroenterol* 2015 ; 50 : 58-64.
- 8) Okabayashi, T., Shima, Y., Sumiyoshi, T., et al. Diagnosis and management of insulinoma. *World J Gastroenterol* 2013 ; 19 : 829-837.
- 9) Barrio, M., Czernin, J., Fanti, S., et al. The Impact of Somatostatin Receptor-Directed PET/CT on the Management of Patients with Neuroendocrine Tumor : A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nucl Med* 2017 ; 58 : 756-761.

症 例

SurePath[®] 液状化検体を併用した耳下腺原発粘表皮癌の
穿刺吸引細胞診の 1 例

牧野 諒央¹⁾ 河原 明彦¹⁾ 安倍 秀幸¹⁾ 高瀬頼妃呼¹⁾
 村田 和也¹⁾ 熊谷 天斗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：粘表皮癌は代表的な唾液腺悪性腫瘍であり、60~70%の症例において *CRTC1/CRTC3-MAML2* 融合遺伝子を有することが知られている。今回われわれは、液状化検体細胞診（LBC）の残余検体で FISH 解析を施行し、術前に粘表皮癌と診断しえた症例を経験したので報告する。

症例：10 歳代、男性は左耳下部の腫瘍を自覚した。超音波検査にて左耳下腺に多房性嚢胞を伴う腫瘍が認められ、穿刺吸引細胞診が施行された。細胞像は粘液とリンパ球を背景に、異型に乏しい粘液細胞と中間細胞の混在した集塊がみられた。細胞形態より粘表皮癌が疑われたため、LBC 残余検体を用いたセルブロック標本による *MAML2* FISH 検査が施行された。その結果、腫瘍細胞に split signal（48%）が確認され、術前報告は唾液腺細胞診ミラノシステムに従い、悪性（malignant）、低悪性度粘表皮癌と診断した。切除検体でも低悪性粘表皮癌と診断した。

結論：若年者の低悪性粘表皮癌症例の多くは、細胞所見のみで正確な悪性腫瘍の診断は困難かもしれない。補助検査は唾液腺腫瘍の組織型推定をさらに進め、唾液腺ミラノシステムの精度を高めるのに役立つ。

Key words : Mucoepidermoid carcinoma, The Milan system for Reporting Salivary Gland Cytology, Ancillary test, *MAML2* rearrangement, Case report

I. 背 景

粘表皮癌は耳下腺などの大唾液腺および口腔内の小唾液

A case of mucoepidermoid carcinoma of the parotid gland diagnosed by fine-needle aspiration cytology using SurePath[®] liquid-based sampling

Ryo MAKINO¹⁾, 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., Takato KUMAGAE¹⁾, C. T., J. S. C., Takuya FURUTA¹⁾, M. D., Yoshiaki NAITO²⁾, M. D., Jun AKIBA¹⁾, M. D.

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

論文刷請求先 〒 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 牧野諒央

令和 5 年 1 月 10 日受付

令和 5 年 4 月 25 日受理

腺に発生する最も発生頻度の高い代表的な唾液腺悪性腫瘍であり^{1,2)}、小児や若年者にも発生する腫瘍である³⁾。本腫瘍は粘液細胞、中間細胞および扁平上皮細胞から構成される腫瘍であるが、穿刺吸引細胞診では常にこれらのすべての構成細胞が標本中にみられるとは限らない⁴⁾。また、大きな嚢胞形成を伴う低悪性度粘表皮癌の穿刺吸引細胞像は、異型性の乏しい腫瘍細胞とともに組織球などの炎症細胞がみられるため、良性の嚢胞性病変のように診断されることもある⁵⁾。近年、唾液腺細胞診の新しい報告様式としてミラノシステムが導入された⁶⁾。唾液腺腫瘍の中には細胞所見のみでは正確な唾液腺腫瘍の判別が困難なものがあり、このような診断困難例への対応として、免疫染色あるいは遺伝子検査を用いた補助検査の実践が望まれている。

今回われわれは、穿刺吸引細胞診に併用した液状化検体細胞診（liquid-based cytology : LBC）検体を用いてセルブ

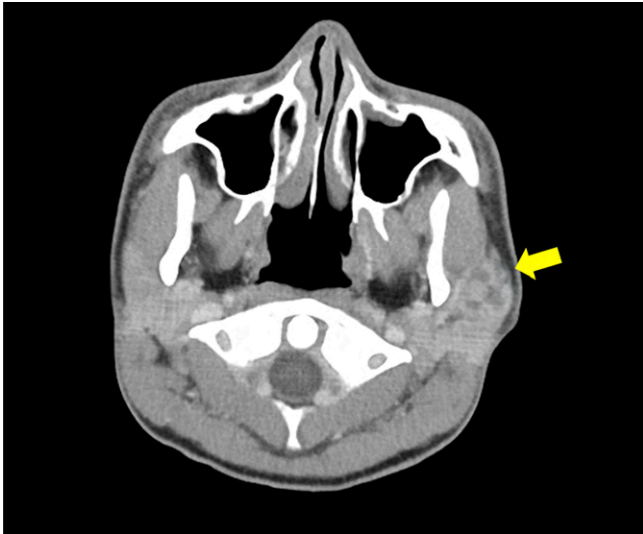


Fig. 1 CT image showing a heterogeneously dense solid-cystic mass (measuring 25 × 20 × 33 mm, arrow) in the superficial lobe of the left parotid gland.

ロックパラフィン切片を作製し、fluorescence *in situ* hybridization (FISH) 解析の結果を踏まえ、術前に粘表皮癌と診断しえた症例を経験したので報告する。

II. 症 例

患 者：10 歳代, 男性。

既往歴：なし。

家族歴：なし。

現病歴：患者は 3 ヶ月前から左耳下部の腫瘍を自覚し、かかりつけ耳鼻咽喉科を受診した。その後、精査加療目的にて当院紹介となった。超音波検査にて左耳下腺に、多房性嚢胞を伴う腫瘍が認められた。質的診断を目的に腫瘍部からの穿刺吸引細胞診が施行された。CT 検査では、対側よりやや腫大した左耳下腺内に、造影にて多房性嚢胞状に描出される低吸収域と結節状にやや強く造影される長径約 2.5 cm 大の腫瘍性病変が認められた (Fig. 1)。MRI 検査では、耳下腺周囲リンパ節への転移が疑われたため、左耳下腺腫瘍とその周囲リンパ節の切除術が施行された。

III. 穿刺吸引細胞診の細胞所見

穿刺吸引細胞診標本では、粘液成分とともに幼若および成熟リンパ球の集簇が背景にみられ、上皮細胞成分は全体的に少量であった (Fig. 2a)。集塊はライトグリーン好性細胞質と淡明な細胞質を有する細胞からなり、個々の細胞は小型で N/C は小さく異型に乏しかった (Fig. 2b)。メイグ

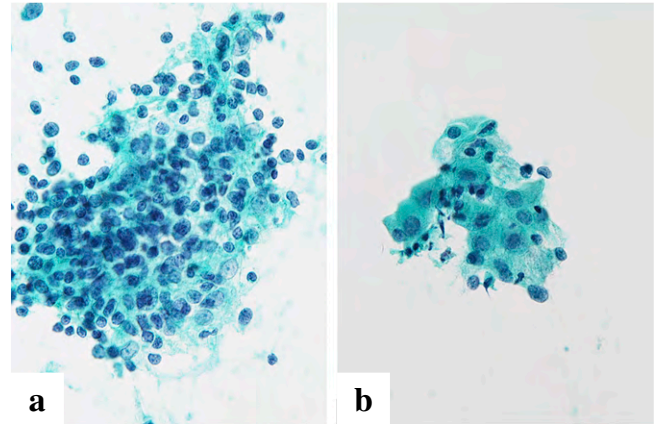


Fig. 2 Fine-needle aspiration cytology smear showing lymphoid cells (a) and a small cluster of bland epithelial cells (b). (a, b : Papanicolaou staining, ×40)

リュンワルドギムザ標本において、背景の粘液に明らかな異染性はみられなかった。穿刺吸引後にサイトリッチレッド (BD サイトリッチ™ レッド) 保存液を用いて針洗浄を施行し、その後 LBC 標本を作製した。LBC 標本には中等度量の上皮細胞成分がみられ、細胞質内に粘液を有する粘液細胞とライトグリーン好性で重厚な細胞質を有する扁平上皮細胞および基底細胞よりは大きく、扁平上皮細胞よりはやや小型な中間細胞がみられた (Fig. 3)。これらの細胞所見から粘表皮癌が疑われたため、術前の組織型推定を目的に、LBC 残余検体を用いてアルギン酸ナトリウム法でセルブロック標本を作製した⁷⁾。セルブロック標本において腫瘍細胞は PAS 反応陽性を示した (Fig. 4)。MAML2 プロブ (ZytoLight SPEC MAML2 Dual Color Break Apart Probe) を用いた FISH 解析において、split signal (48%) が腫瘍細胞に確認された (Fig. 5)。なお、FISH 解析には 4 μm 厚の切片を使用した。術前報告は唾液腺細胞診ミラノシステムに従い、悪性 (malignant)、低悪性度粘表皮癌と診断した。

IV. 組織所見

摘出された左耳下腺組織は、肉眼的に粘液を含む嚢胞を形成し、その内腔に黄白色調充実性結節がみられ、周囲の正常腺房組織との境界は不明瞭であった (Fig. 6)。腫瘍細胞は大小の嚢胞を形成しながら増殖しており、間質には胚中心を伴うリンパ組織がみられた。嚢胞壁の内腔側は杯細胞に類似した粘液細胞で覆われていた。充実性増殖を示す結節部は粘液細胞、中間細胞および扁平上皮細胞がみられ、粘液細胞は periodic acid schiff (PAS) 反応陽性を示した (Fig. 7)。切除組織でも同様に MAML2 FISH 解析において、split signal (69%) が粘液細胞および中間細胞の腫瘍

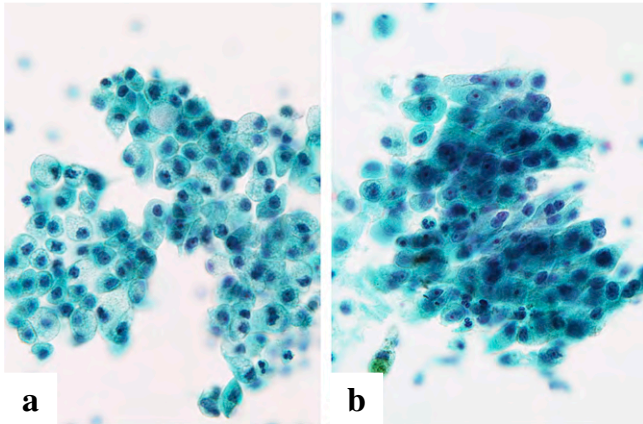


Fig. 3 Liquid-based cytology smear showing clusters of mucous (a) and intermediate/squamoid (b) cells. (a, b: Papanicolaou staining, ×40).

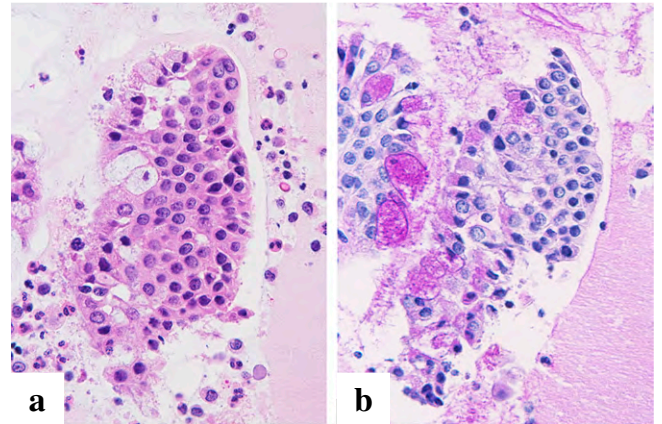


Fig. 4 Cell block prepared from liquid-based cytology samples. Hematoxylin and eosin-stained section showing tumor nests consisting of mucinous and intermediate cells (a). Positive PAS reaction demonstrated in the mucinous cells (b). (a: cell block section, hematoxylin and eosin staining, ×40; b: cell block section, PAS staining, ×40)

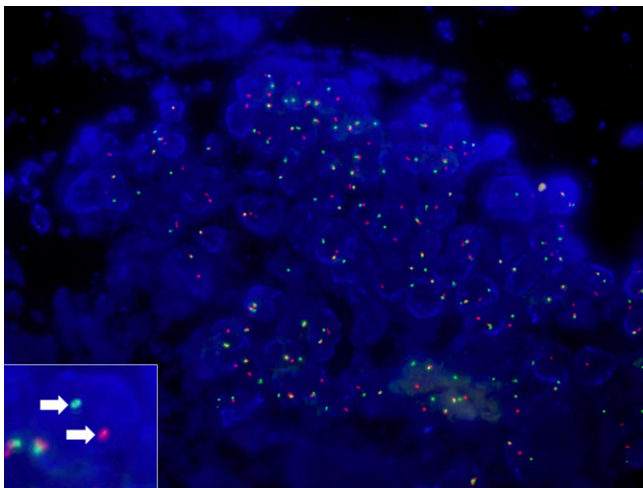


Fig. 5 Fluorescence *in situ* hybridization using the cell block specimen. Fluorescence *in situ* hybridization analysis showed evidence of mastermind-like transcriptional coactivator 2 (*MAML2*) gene rearrangements in the tumor cells. Inset shows a nucleus with *MAML2* rearrangement (inset, arrows).

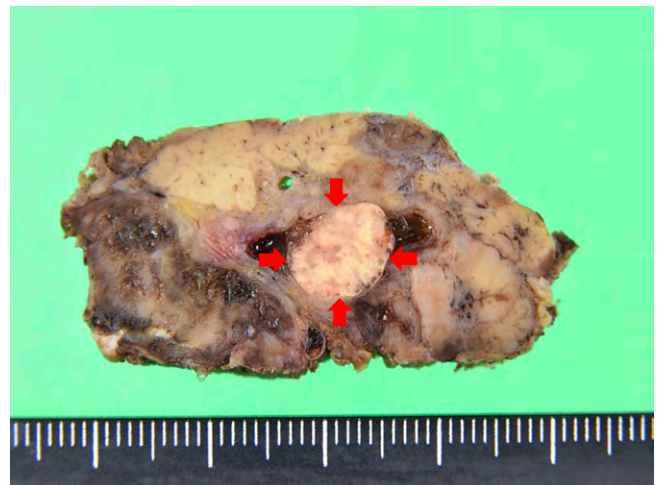


Fig. 6 Gross morphological examination of the resected mass revealed solid and cystic areas (arrows).

細胞に確認できた (Fig. 8). なお, FISH 解析にはセルブロック同様 4 μm 厚の切片を使用した. 以上の所見より, 粘表皮癌と診断した.

V. 考 察

粘表皮癌の細胞像は悪性度 (分化度) に応じてその細胞所見はさまざまである^{5,8)}. 本例の穿刺吸引細胞診標本には, 腫瘍細胞の出現数に乏しかったが, LBC 標本には中等程度の腫瘍細胞を認めることができた. これは嚢胞性病変を伴う唾液腺腫瘍に対する LBC の併用効果であったと考

える⁹⁾. 腫瘍細胞は, ①細胞質内の粘液に核が圧排され杯細胞様の形態を示す粘液細胞や, ②ライトグリーン好性のやや厚みのある細胞質を有する比較的核中心性の中間細胞ないし扁平上皮細胞が混在してみられた. 画像的に嚢胞を伴う腫瘍であるという臨床的所見と上述する細胞所見を踏まえ, 低悪性粘表皮癌が疑われた. しかしながら, 低悪性粘表皮癌は細胞異型に乏しい腫瘍であるため細胞診断は容易ではなく, 本例においても細胞異型に乏しかったことに加え, 若年者発生の耳下腺腫瘍であったことから, 若年者に発生する唾液腺腫瘍の代表である多形腺腫や分泌癌が鑑別に挙げられた^{1,2,4)}. これらの鑑別を目的に LBC の残余検

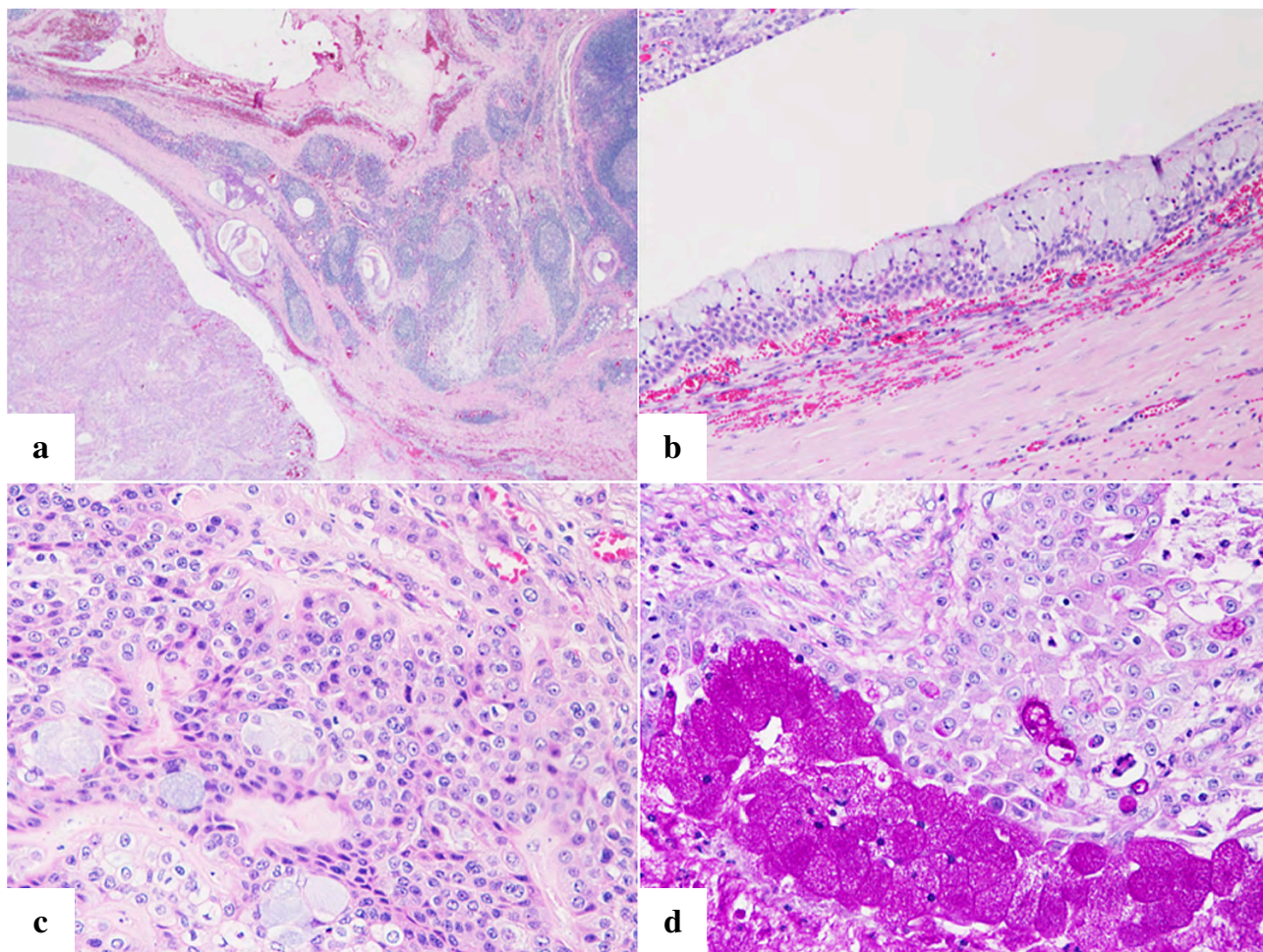


Fig. 7 Microscopic examination of the resected parotid gland tumor.

a : The tumor consisted of a multi-cystic epithelial proliferation with a lymphoid stroma containing germinal centers.

b : The cystic epithelial lining consisted of bland intermediate and mucous cells.

c : Squamous, intermediate, and mucinous cells are observed in the solid tumor cell nests.

d : Mucous cells showing positive PAS reaction.

(a : hematoxylin and eosin staining, $\times 1.25$; b : hematoxylin and eosin staining, $\times 20$; c : hematoxylin and eosin staining, $\times 20$; d : PAS staining, $\times 20$).

体からセルブロックを作製し、FISH解析を試みた。その結果、腫瘍細胞の48%に *MAML2* split signal が確認され、術前に粘表皮癌と診断できた。

唾液腺細胞診ミラノシステムは6つのカテゴリーから構成されている⁶⁾。低悪性粘表皮癌は、穿刺吸引にて十分な細胞量が得られず非腫瘍性か腫瘍性かどうかの鑑別が困難である意義不明な異型“atypia of undetermined significance (AUS)”判定とする場合や粘表皮癌のすべての構成細胞が得られず良悪性不明な唾液腺腫瘍として“salivary gland neoplasia of uncertain malignant potential (SUMP)”判定とする可能性がある。ミラノシステムにおけるAUSやSUMPの判定は、補助検査を用いて減らすことができる。粘表皮癌の *CRTC1/CRTC3-MAML2* 融合遺伝子は、FISH法やRT-

PCR法により検出可能である¹⁰⁾。この融合遺伝子は粘表皮癌の約60~70%にみられ、本腫瘍の診断において信頼性の高いバイオマーカーであると考えられている^{6,10)}。われわれはLBC残余検体からセルブロックを作製しFISH解析を施行することはすでに経験しており¹¹⁾、本例のように唾液腺穿刺吸引細胞診の補助検査としてもその有用性を検証できた。また、*MAML2* split signal は粘表皮癌の粘液細胞と中間細胞の両細胞に認められたため、微量検体であっても *MAML2* FISH解析は診断に有効であると考えられるが、この点に関してはさらなる検討が必要である。

ミラノシステムにおいて免疫染色を用いた補助検査の施行率は、Morandら¹²⁾は20.9%で、Dubucsら¹³⁾は23.2%と報告している。その中でもMorandら¹²⁾はSUMPで50%、

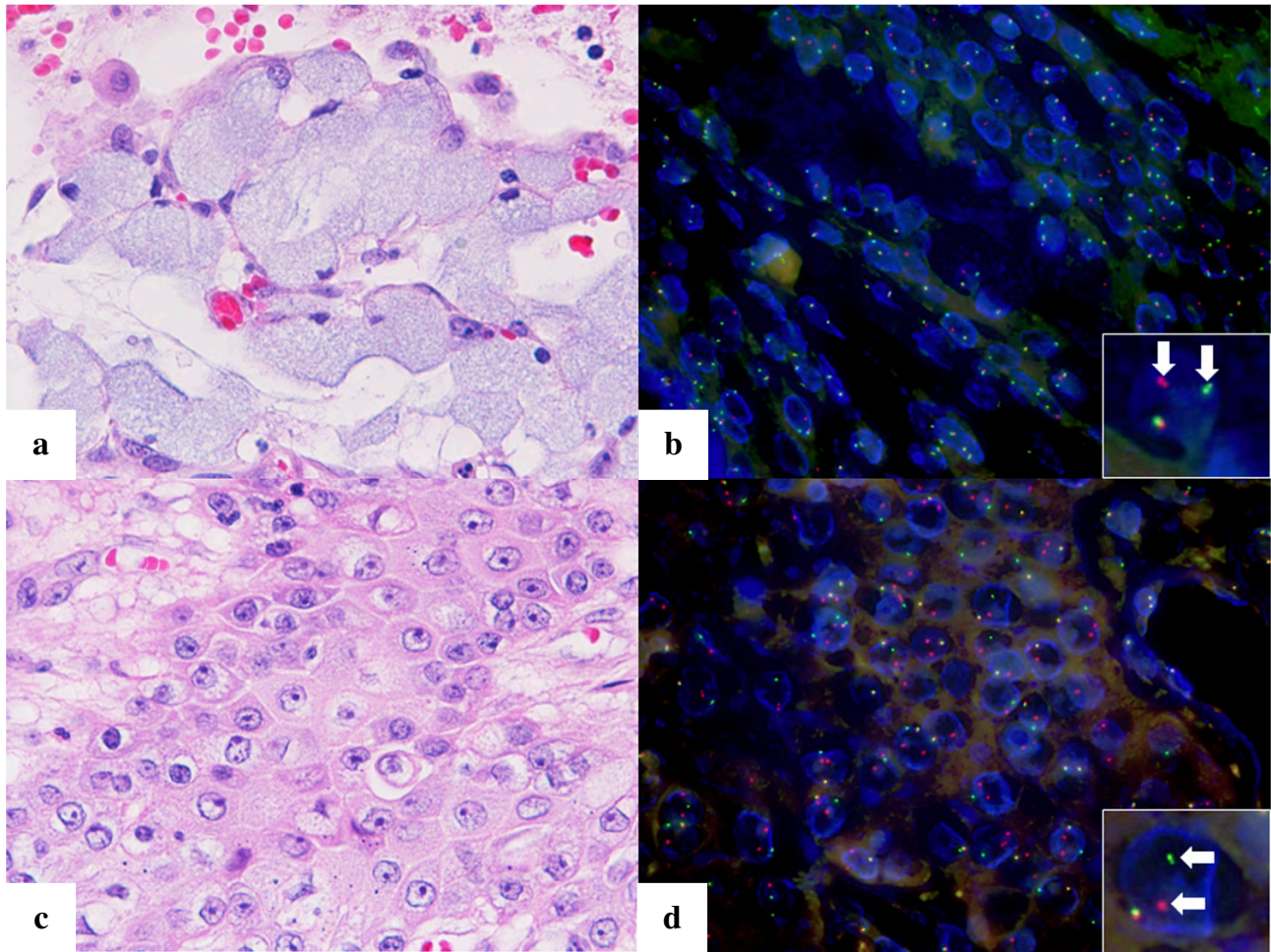


Fig. 8 Fluorescence *in situ* hybridization analysis in the surgically resected specimen. Break-apart FISH for *MAML2* revealed split signals in both the mucous (a, b) and squamoid (c, d) cells (b, d : inset, arrows). (a, c : hematoxylin and eosin, $\times 40$).

悪性疑い (suspicious for malignancy) で 75% および悪性 (malignant) で 68.4% の症例に免疫染色を施行し, Bağlan ら¹⁴⁾ は補助検査が最も有効なのは SUMP 症例であると結論づけている。一方, われわれが検索したかぎりでは, ミラノシステムにおいて FISH 法を用いた補助検査の報告は少なかった。Dubucs ら¹³⁾ は 14.6% の症例に FISH 法を施行し, 診断を確定できた症例はこの中の 33% のみであったと記載している。Dubucs ら¹³⁾ は穿刺吸引細胞診スミアを用いた FISH 法の問題点について指摘しており, 不十分な細胞量や自家蛍光によるシグナル観察不良を挙げている。したがって, FISH 法は陽性シグナルを確認すれば, 免疫染色に比べ高い診断効果を示すため, 標本作製を含めた症例ごとの工夫が必要である。唾液腺細胞診の補助検査は, ①腫瘍性であるか否か, ②特徴的な形態所見があるか否か, ③より具体的にミラノシステムカテゴリーを決定できるか否かに着目しながら遂行していく必要があると考える¹⁵⁾。

VI. 結 語

術前に診断しえた若年者の耳下腺原発粘表皮癌の症例を経験した。若年者の低悪性粘表皮癌症例の多くは, 細胞所見のみから正確な悪性腫瘍の判別が困難である。補助検査は唾液腺腫瘍の組織型推定をさらに進め, 唾液腺細胞診ミラノシステムの精度を高めるのに役立つと考える。

筆者らに開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Background : Mucoepidermoid carcinoma (MEC) of the salivary glands is the most commonly encountered primary salivary gland malignancy, and the tumor cells harbor *MAML2* rearrangements.

Herein, we report a case in which a definitive diagnosis of MEC was made preoperatively by *MAML2* FISH of liquid-based cytology (LBC) samples prepared from specimens obtained by fine-needle aspiration (FNA).

Case : The patient, in his 10 s, presented to us with a left parotid mass. Neck ultrasonography revealed a mass with multiple cysts in the left parotid gland, and FNA cytology was performed. The FNA smears showed mild-to-moderate cellularity with epithelial clusters, including bland mucous and intermediate cells, in a background of mucin and lymphocytes. Based on the cytomorphology, a diagnosis of low-grade MEC was suspected, and an ancillary *MAML2* FISH test was performed using a cell block specimen prepared from residual LBC samples. Break-apart FISH analysis for *MAML2* identified a split signal (48%) in the tumor cells. The final preoperative diagnosis was malignant, low-grade MEC. The resected histological specimens confirmed the diagnosis of MEC.

Conclusions : Ancillary studies help to fine-tune the histological typing of salivary gland tumors, thereby increasing the accuracy of the Milan system for reporting salivary gland cytology.

文 献

- 1) 長尾俊孝. 唾液腺, 深山正久, 森永正二郎, 編. 外科病理学 < I > 第 5 版. 文光堂, 東京, 2020, 180-199.
- 2) 原田博史, 河原明彦, 編. 唾液腺腫瘍の組織診・細胞診. メジカルビュー, 東京, 2018, 59-135.
- 3) El-Naggar, A. K., Chan, J., Takata, T., et al. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Head and Neck Tumors. IARC, Lyon, 2017.
- 4) 河原明彦, 横山俊朗, 杉島節夫・ほか. 耳下腺原発粘表皮癌の細胞学的検討. 日臨細胞会誌 1999 ; 38 : 497-503.
- 5) Vasudevan, G., Bishnu, A., Singh, B. M. K., et al. Mucoepidermoid Carcinoma of Salivary Gland : Limitations and Pitfalls on FNA. J Clin Diagn Res 2017 ; 11 : ER04-ER06.
- 6) 樋口佳代子, 浦野 誠, 監訳. 唾液腺細胞診ミラノシステム. 金芳堂, 東京, 2019.
- 7) 安倍秀幸, 河原明彦, 貞嶋栄司・ほか. 液状化検体細胞診を用いたセルブロック法の核酸品質の解析と保管への影響. 日臨細胞会誌 2021 ; 60 : 102-109.
- 8) Dombrowski, N. D., Wolter, N. E., Irace, A. L., et al. Mucoepidermoid carcinoma of the head and neck in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2019 ; 120 : 93-99.
- 9) 三宅まどか, 河原明彦, 河原真弓子・ほか. ワルチン腫瘍の診断における液状化検体細胞診の併用効果. 日臨細胞会誌 2016 ; 55 : 7-12.
- 10) Skálová, A., Stenman, G., Simpson, R. H. W., et al. The Role of Molecular Testing in the Differential Diagnosis of Salivary Gland Carcinomas. Am J Surg Pathol 2018 ; 42 : e11-e27.
- 11) Abe, H., Kawahara, A., Azuma, K., et al. Copy number gain in recurrent anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearrangement-lung adenocarcinoma in the pleural effusion. Diagn Cytopathol 2018 ; 46 : 744-747.
- 12) Morand, G. B., Alsayegh, R., Mlynarek, A. M., et al. Application of the Milan system for reporting salivary gland cytopathology using cell blocks. Virchows Arch 2022 ; 481 : 575-583.
- 13) Dubucs, C., Basset, C., D'Aure, D., et al. A 4-Year Retrospective Analysis of Salivary Gland Cytopathology Using the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytology and Ancillary Studies. Cancers (Basel) 2019 ; 11 : 1912.
- 14) Bağlan, T., Sak, S. D., Ersöz, C. C., et al. Contribution of small tissue biopsy and flow cytometry to preoperative cytological categorization of salivary gland fine needle aspirates according to the Milan System : Single center experience on 287 cases. Diagn Cytopathol 2021 ; 49 : 509-517.
- 15) Jo, V. Y., Krane, J. F. Ancillary testing in salivary gland cytology : A practical guide. Cancer Cytopathol 2018 ; 126 : 627-642.

症 例

腹水中に神経内分泌腫瘍細胞が出現した
子宮頸部大細胞神経内分泌癌の1例

栗田 智子¹⁾ 松浦 祐介²⁾ 西村 和朗¹⁾ 原田 大史¹⁾
植田多恵子¹⁾ 岡 春子³⁾ 中島 悠貴³⁾ 寺戸 信芳³⁾
名和田 彩³⁾ 吉野 潔¹⁾

産業医科大学医学部産科婦人科学講座¹⁾, 同 産業保健学部広域・発達看護学講座²⁾, 産業医科大学病院病理部³⁾

背景：子宮頸部の大細胞神経内分泌癌 (large cell neuroendocrine carcinoma : 以下 LCNEC) は子宮頸部腫瘍の 0.5% 程度とまれで、予後不良な腫瘍である。また、子宮頸癌における腹水細胞診陽性率は 2.7~15.0% と報告されている。今回子宮頸部から検体が採取できず、腹水中に神経内分泌腫瘍細胞が出現し、急激な転帰をとった子宮頸部 LCNEC の 1 例を経験したので報告する。

症例：41 歳，未妊女性。腹部膨満感と下肢浮腫のため当科を受診した。子宮体下部後壁から腫瘍が発生し、骨盤内を占拠，子宮頸部は恥骨側へ偏位していた。精神発達障害のため経腔的に組織検体が採取できなかった。審査腹腔鏡時の腹水細胞診では，明瞭な核小体，微細顆粒状のクロマチンを伴う重積性の強い腫瘍集塊が鋳型配列を呈していた。生検組織で Synaptophysin, Chromogranin A が陽性であり，LCNEC と診断された。

結論：子宮頸部から経腔的に検体採取ができなかったが，腹水細胞診および免疫組織化学染色を用いた組織診断が子宮頸部 LCNEC の診断に有用であった。

Key words : Large cell neuroendocrine carcinoma, Ascites cytology, Cervical cancer, Neuroendocrine tumor

I. 緒 言

Large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix with neuroendocrine tumor cells in the ascitic fluid

Tomoko KURITA¹⁾, M. D., Yusuke MATSUURA²⁾, M. D., F. I. A. C., Kazuaki NISHIMURA¹⁾, M. D., Hiroshi HARADA¹⁾, M. D., Taeko UEDA¹⁾, M. D., Haruko OKA³⁾, C. T., J. S. C., Yuuki NAKASHIMA³⁾, C. T., J. S. C., Nobuyuki TERADO³⁾, C. T., I. A. C., Aya NAWATA³⁾, M. D., Kiyoshi YOSHINO¹⁾, M. D.

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, ²⁾Department of Nursing of Human Broad Development, University of Occupational and Environmental Health, Japan

³⁾Department of Surgical Pathology, Hospital of the University of Occupational and Environmental Health, Japan

論文別刷請求先 〒 807-8555 北九州市八幡西区医生ヶ丘 1 の 1 産業医科大学医学部産科婦人科学講座 栗田智子

令和 5 年 1 月 19 日受付

令和 5 年 4 月 13 日受理

子宮頸部大細胞神経内分泌癌 (large cell neuroendocrine carcinoma : LCNEC) は子宮頸部腫瘍の 0.5% 程度とまれな腫瘍である¹⁾。早期に血行性転移を起し予後不良なため，迅速な診断が望まれる。また，子宮頸癌における腹水細胞診陽性率は 2.7~15.0% と報告されている²⁾。今回子宮頸部から検体が採取できず，腹水中に神経内分泌腫瘍細胞が出現し，急激な転帰をとった子宮頸部 LCNEC の 1 例を経験したので報告する。

II. 症 例

患 者：41 歳，女性，未妊。



Fig. 1 Abdominal MRI (T2-weighted sequence)
A mass arising from the posterior wall of the uterine cervix occupied the pelvis and reached the pelvic side wall.
(yellow arrow : tumor, red arrow : uterine cervix anterior wall : orange arrow : vagina)

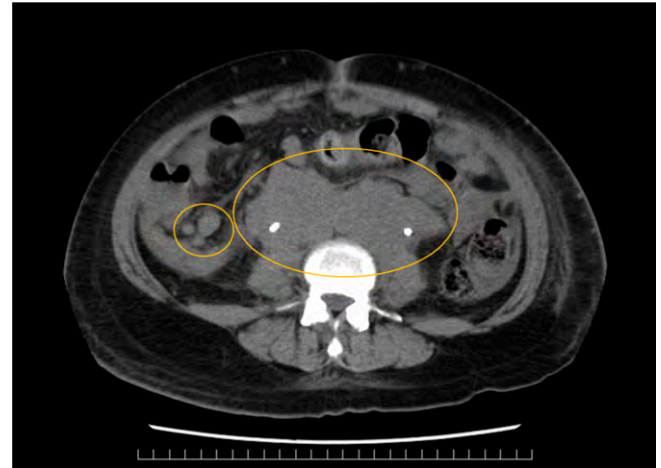


Fig. 2 Abdominal CT
Numerous metastatic para-aortic and pelvic lymph nodes and disseminated nodules in the abdominal cavity are observed.

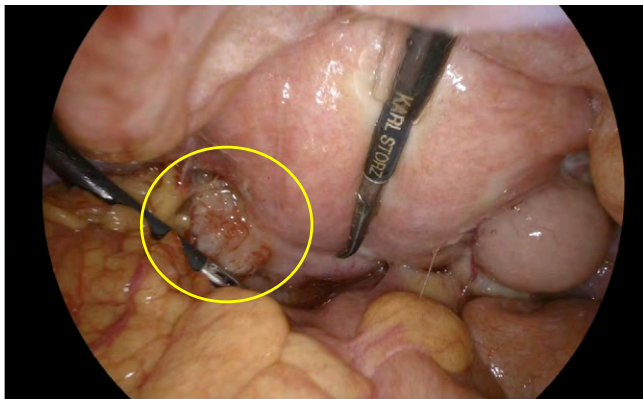


Fig. 3 Laparoscopic findings
The abdominal cavity was filled with yellow serous ascites. The posterior wall of the cervix was enlarged, and on the left side, a papillary mass lesion was found protruding from the serosal surface (yellow circle).

主 訴：腹部膨満感。

既往歴：統合失調症，精神発達障害，高血圧。

月経歴：初経 13 歳，整。

現病歴：1 ヶ月前から腹部膨満感・左下肢浮腫を自覚し，かかりつけ内科を受診した。貧血 (Hb : 8.7 g/dl : 基準値 11.6~14.8 g/dl) と炎症反応上昇 (CRP : 7.19 mg/dl : 基準値 0.00~0.14 mg/dl) が認められ，単純 CT 検査で骨盤内腫瘍と多発するリンパ節腫大，両側水腎症を指摘され，尿管ステント留置後に当科紹介受診となった。

統合失調症，精神発達障害のため，従命不可能で内診や腔鏡診を行うことができなかった。

骨盤部 MRI T2 強調画像検査 (Fig. 1) では，子宮頸部後壁から発生した腫瘍が骨盤内を占拠し，骨盤壁に達していた。単純 CT 検査 (Fig. 2) では，多数の傍大動脈や骨盤，鼠径リンパ節の腫大と腹腔内に播種結節が認められた。また，両下肢に静脈血栓症もあり，未分画ヘパリンの持続点滴が施行された。

経膈や鼠径部からの針生検が施行できず，腫瘍の発生部位，腹腔内所見の確認，腫瘍の直視下生検の目的で，審査腹腔鏡 (Fig. 3) が施行された。腔鏡診では子宮頸部は恥骨側へ偏位し確認できず，腫瘍により腔壁は膨隆していた。内診および直腸診では，子宮頸部後壁に硬く可動性不良な腫瘍を触知した。頸部から細胞診，組織診の検体は採取できなかった。腹腔内には黄色漿液性の腹水が貯留していた。両側付属器は正常外観で子宮頸部後壁が腫大し，左側は漿膜面から腫瘍が乳頭状に突出していた。腹水細胞診および腫瘍生検から，子宮頸癌 IVB 期 (T3bN1M1) LCNEC と診断された。術後家族付き添い下に抗癌剤治療を開始したが，2 コース目施行予定日に 38℃ 台の発熱と急激な腹水貯留を認め，翌々日には腎性腎不全となり永眠された。

III. 細胞学的所見

血性背景に弧在性あるいは集合性に多数の腫瘍細胞が認められた (Fig. 4)。核は大小不同で，核形は不整であり，高い N/C 比を有していた。微細顆粒状のクロマチンが増加し，明瞭な核小体が認められた (Fig. 5)。また，重積性の

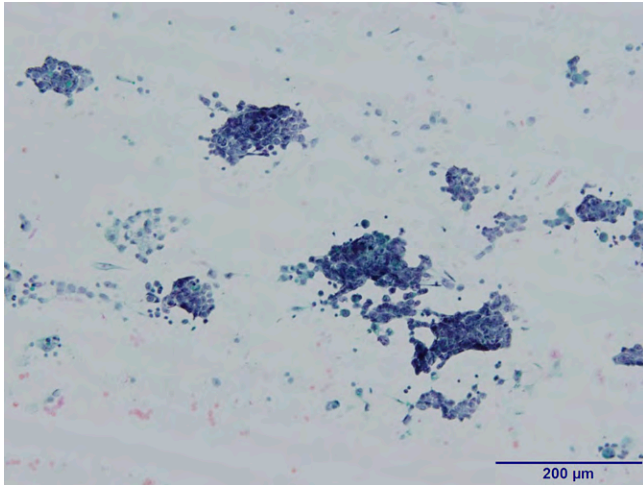


Fig. 4 Ascites cytology
Numerous tumor cells were observed in an arcuate or aggregate fashion in a hemorrhagic background (Papanicolaou staining, ×20).

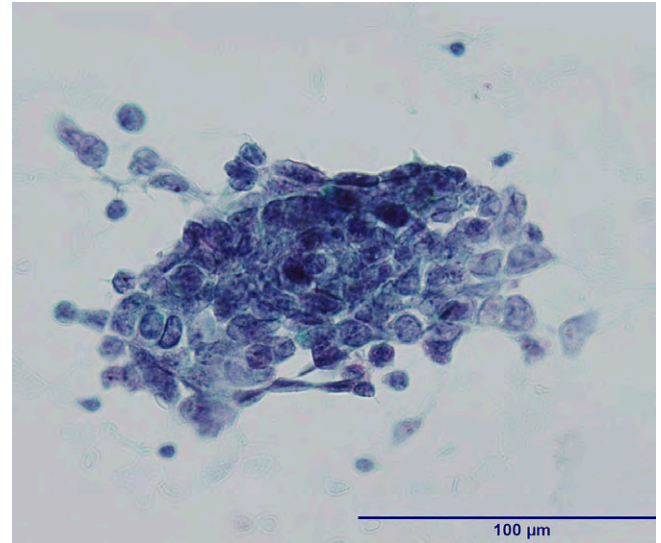


Fig. 5 Ascitic fluid cytology
The nuclei are hyperchromatic, with prominent nucleoli, and the N/C ratio is high (Papanicolaou staining, ×40).

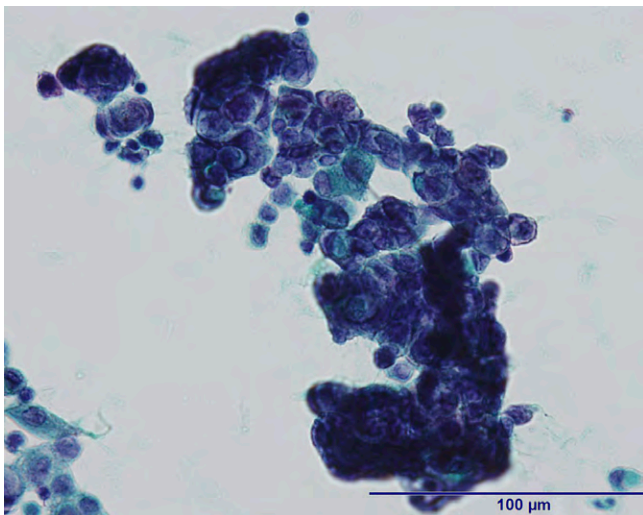


Fig. 6 Ascitic fluid cytology
The nuclei are hyperchromatic, with prominent nucleoli, and the N/C ratio is high (Papanicolaou staining, ×40).

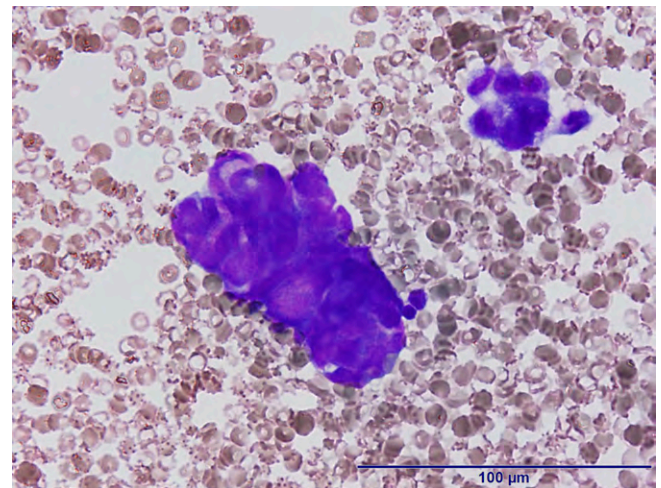


Fig. 7 Ascitic fluid cytology.
(Giemsa staining, ×40)

強い腫瘍細胞集塊で、上皮性結合を示唆する鋳型配列を伴う部分もみられた (Fig. 6)。一部の腫瘍細胞は大型で異型の強い核を有し核分裂像が目立ち、豊富な細胞質を有していた (Fig. 7, 8)。免疫組織化学染色ではシナプトフィジン陽性で (Fig. 9)、クロモグラニン A は細胞質内に顆粒状に陽性 (Fig. 10)、INSM-1 (insulinoma-associated protein-1) も核内に陽性 (Fig. 11) であった。細胞学的所見から、神経内分泌腫瘍を推定した。

IV. 組織学的所見

子宮後壁漿膜面に突出した易出血性乳頭状腫瘍を生検した。壊死性を伴う背景に、充実蜂巣状に腫瘍が増殖していた (Fig. 12)。細胞質は豊富で、クロマチンが増加した小細胞神経内分泌癌 (small cell neuroendocrine carcinoma: 以下 SCNEC) とは異なる腫瘍細胞であった (Fig. 13)。好酸性の細胞質や目立つ核小体の所見にはやや欠け、典型的な LCNEC 像ではないが、免疫組織染色で INSM-1、p53 およびシナプトフィジンがびまん性に陽性、クロモグラニン A

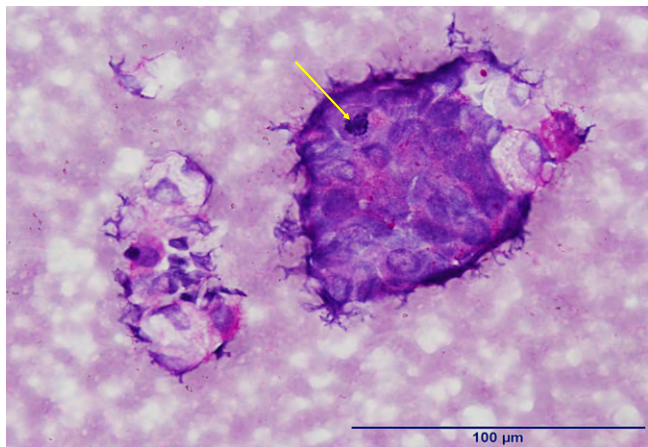


Fig. 8 Ascitic fluid cytology.
(PAS staining, $\times 40$. yellow arrow : mitosis)

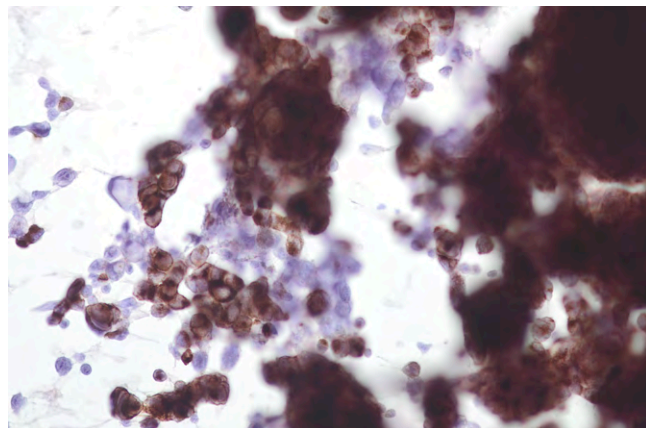


Fig. 9 Ascitic fluid cytology
LCNEC cells showed positive staining, while the surrounding mesothelial cells showed negative staining for synaptophysin.
(Synaptophysin staining, $\times 40$)

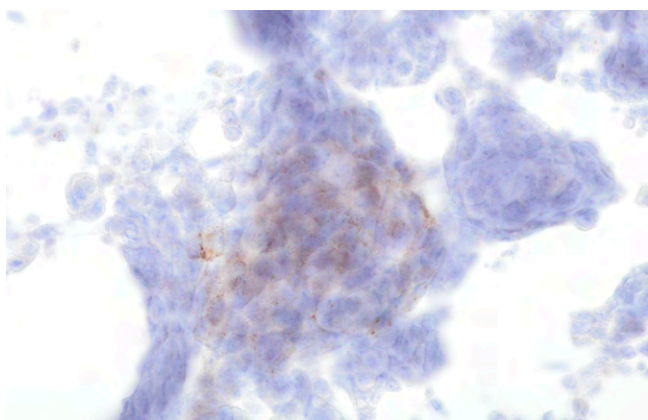


Fig. 10 Ascitic fluid cytology
Granular staining of the cytoplasm for chromogranin A.
(Chromogranin A staining, $\times 40$)

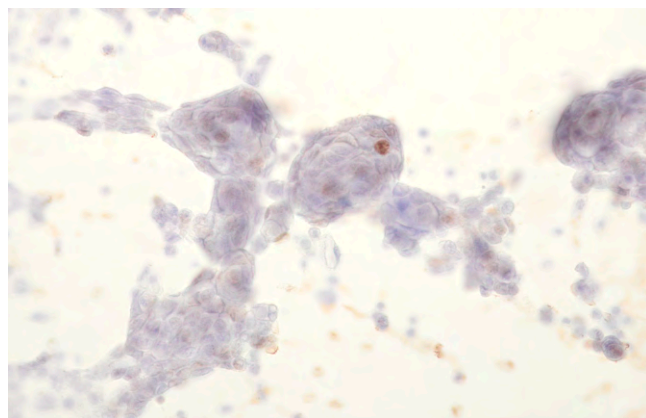


Fig. 11 Ascitic fluid cytology
Positive staining of the nuclei for INSM-1.
(INSM-1 staining, $\times 40$)

は一部陽性, ERは陰性であり, LCNECと診断した (Fig. 14).

V. 考 察

WHO分類では, 大細胞神経内分泌癌: LCNECは女性性器から発生した神経内分泌腫瘍のうち高悪性度神経内分泌癌に分類される³⁾. LCNECは女性性器のうち子宮頸部から最も多く発生する腫瘍と報告されている. 子宮頸部発生のLCNECは, 平均年齢は36歳と閉経前の若年に多く⁴⁾, ハイリスクHPV, 特に18型感染との関連が指摘されている. Castleらの報告では, 同じ高悪性度神経内分泌癌に分類されるSCNECに比べLCNECのHPV感染率は高く, 全体の88%と報告されている⁵⁾. 本例においては, 診察時に子宮頸部が確認できなかったことから, HPV検査は施行されな

かった.

LCNECの細胞診所見としては, ①強い壊死性背景, ②ロゼット様配列, ③柵状・木目込み状配列, ④核は類円形で大型(リンパ球の3~5倍)であり裸核, ⑤粗顆粒状・ごま塩状のクロマチン, ⑥著明な核小体が目立つ, ⑦核線の存在, ⑧核分裂像, ⑨一部に中等度もしくは豊富な細胞質などが挙げられる^{6,7)}. また小細胞癌との比較を検討した論文も報告されている⁸⁾. 小細胞癌では, 小型の腫瘍細胞が顆粒状のクロマチンを有し, 細胞質が乏しくシート状の配列を示す. 一方でLCNECは, 明瞭な核小体と豊富な細胞質を有する腫瘍細胞が重積しロゼット形成を示すと報告されている. 本例においては, 豊富な細胞質と明瞭な核小体, 大型の核を有する腫瘍細胞が索状配列やロゼット形成を示

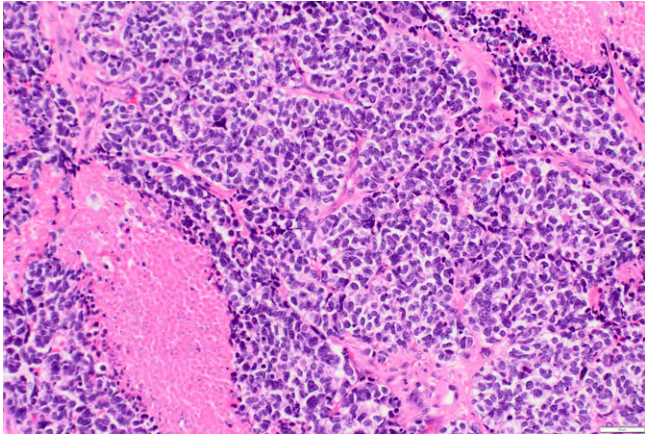


Fig. 12 Histopathological findings
The tumor cells showing sheet-like growth and areas of necrosis.
(HE staining, ×10)

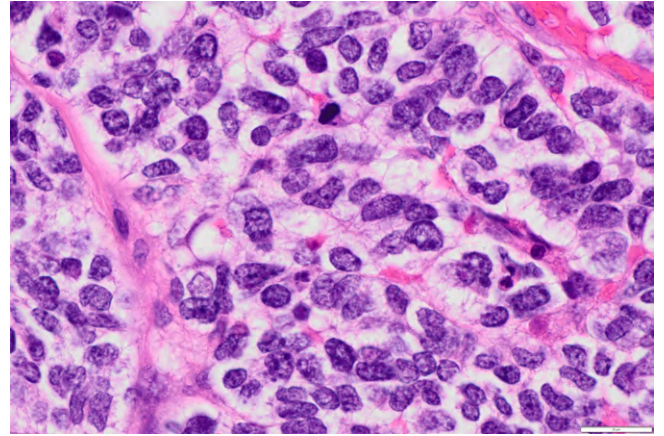


Fig. 13 Histopathological findings
The tumor cells contained sparse eosinophilic cytoplasm, and the tumor cell nuclei showed prominent nucleoli : the findings were not typical of LCNEC but were distinct from those of SCNEC lacked cytoplasm and increased nuclear chromatin (HE staining, ×40).

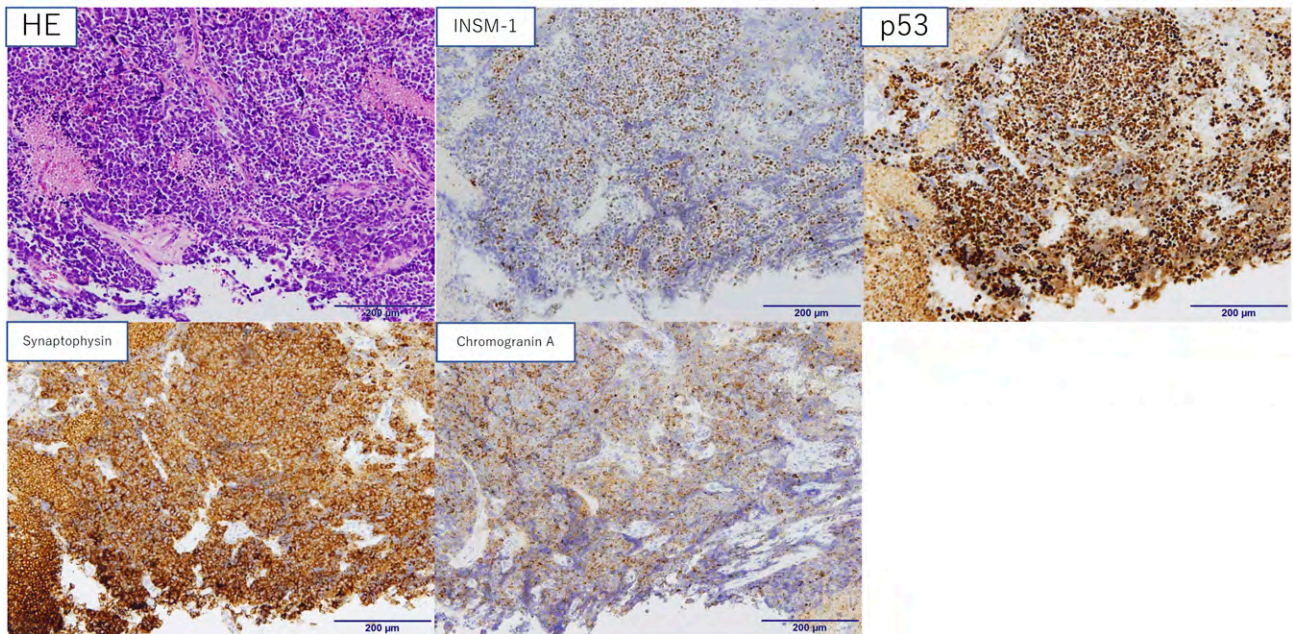


Fig. 14 Immunohistological findings (upper left : HE staining)
The tumor cells showed positive immunohistochemical staining for synaptophysin, chromogranin-A, INSM-1 (staining, ×10).

し、核分裂像も目立つことから神経内分泌腫瘍を疑った。
LCNECは他の神経内分泌腫瘍に比べ、正確な診断が困難である¹⁾。理由として子宮頸部発生のLCNECの頻度が低く、他の組織型の混在することが多いこと、壊死や出血などにより典型的な組織像がとらえにくいことが挙げられる。そのためLCNECの診断については、免疫組織化学染色が有用とされている。LCNECの診断にはシナプトフィ

ジン・クロモグラニンA・CD56のうち少なくとも一つが陽性であることが必要とされている³⁾。本例においてはシナプトフィジン・クロモグラニンAともに陽性であった。さらにシナプトフィジン・クロモグラニンAより神経内分泌腫瘍に感度・特異度の高いINSM-1も陽性であり、神経内分泌腫瘍であることが確認された。

子宮頸癌における腹水細胞診の陽性率は、2.7~15.0%と

報告されている^{2,9)}。特殊組織型や進行・多発リンパ節転移陽性症例に、腹水細胞診陽性率が高いと報告されている²⁾。本例では子宮頸部の偏位、腫瘍が後壁に発育していたことから頸管からの細胞・組織採取が不可能であり、さらに統合失調症・精神発達障害があり、経腔的な腫瘍針生検ができず、麻酔下での腹腔鏡検査を施行した。腹水細胞診の採取、腫瘍存在部位の確認および生検での病理組織の採取を腹腔鏡で低侵襲に行えたことは有用であったと考えられる。

子宮頸部発生の LCNEC は早期にリンパ行性・血行性転移を呈し、発見時にはすでに遠隔転移をきたしていることも多く、早期症例であっても予後不良とされている¹⁰⁾。Burkeen らが報告した子宮頸部発生の LCNEC 45 例レビューでは、全生存率の中央期間は 16 ヶ月⁴⁾であり、Pang らの報告では、169 人の全生存率の中央期間は 26 ヶ月であり、5 年生存率は 35.98%と報告している¹¹⁾。また IV 期症例における 5 年生存率は 6.8%であり、腹腔内播種や多数のリンパ節転移が認められた IV 期の本例においては予後不良であり、化学療法の効果が予後を左右することが予想された。子宮頸部 LCNEC に対しては、肺小細胞癌に準じて PE 療法 (Etoposide + Cisplatin) や TC 療法 (PTX + CBDCA) を行うことが多い^{12,13)}。本例においては大量腹水による低アルブミン血症や腎機能低下から、抗がん剤治療を 1 コース行った時点で急激に病状が進行し原病死された。

VI. 結 論

子宮頸部から検体採取ができなかったが、腹水細胞診および審査腹腔鏡での組織生検が診断に有用であった子宮頸部 LCNEC の症例を経験した。腹水細胞診では、孤在性あるいは重積性の細胞集塊、鋳型配列、大型で異型の強い核、明瞭な核小体、微細顆粒状のクロマチン増加や小細胞癌に比べ豊富な細胞質など、LCNEC に特徴的な細胞像が認められた。また免疫組織化学染色が確定診断に有用であった。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本例の要旨は、第 63 回日本臨床細胞学会総会春期大会 (東京都) において発表報告した。

Abstract

Background : Large cell neuroendocrine carcinoma (LCNEC) of the uterine cervix is rare, accounting for about 0.5% of all cervical tumors, and it carries a poor prognosis. The rate of positive ascitic fluid cytology in cases of cervical cancer reportedly ranges from 2.7% to 15.0%. Herein, we report a case of LCNEC of the uterine cervix in which a

specimen could not be obtained from the uterine cervix, but neuroendocrine tumor cells were detected in the ascitic fluid.

Case : A 41-year-old nulliparous woman presented with abdominal distention and leg edema. Clinical examination revealed a tumor originating from the posterior wall of the lower uterine body and occupying the pelvis, and the uterine cervix was deviated toward the pubic bone. The patient also had a mental developmental disorder and schizophrenia. Cell and tissue specimens were obtained transvaginally. Cytology of the ascitic fluid collected at the time of laparoscopy showed arrangement of closely stacked tumor cells with well-defined nucleoli and fine granular chromatin. Immunohistochemistry of a biopsy specimen showed positive staining for INSM-1, p53, synaptophysin, and chromogranin A.

Conclusion : Although transvaginal specimen collection from the uterine cervix was not possible, cytology of the ascitic fluid and immunohistochemical staining of the tumor tissue proved useful for the diagnosis of uterine cervical LCNEC in our case.

文 献

- 1) Rekhi, B., Patil, B., Deodhar, K. K., et al. Spectrum of neuroendocrine carcinomas of the uterine cervix, including histopathologic features, terminology, immunohistochemical profile, and clinical outcomes in a series of 50 cases from a single institution in India. *Ann Diagn Pathol* 2013 ; 17 (1) : 1-9.
- 2) Kurita, T., Matsuura, Y., Koi, C., et al. The Relationship between Positive Peritoneal Cytology and the Prognosis of Patients with Uterine Cervical Cancer. *Acta Cytologica* 2015 ; DOI : 10.1159/000382068
- 3) International Agency for Research on Cancer. WHO classification of tumors female reproductive organs. 5th edition. IARC Press, Lyon, 2020, 457-458.
- 4) Burkeen, G., Chauhan, A., Agrawal, R., et al. Gynecologic large cell neuroendocrine carcinoma : A review. *Rare tumors* 2020 ; 12 : 1-11.
- 5) Castle, P. E., Pierz, A., Stoler, M. H. A systematic review and meta-analysis on the attribution of human papillomavirus (HPV) in neuroendocrine cancers of the cervix. *Gynecol Oncol* 2018 ; 148 (2) : 422-429.
- 6) Kanayama, K., Yoneda, M., Hirokawa, Y., et al. A study of cervical smear cytology in large cell neuroendocrine carcinoma. *J Cytol Histol* 2012 ; 3 : 134.
- 7) Niwa, K., Nonaka-Shibata, M., Satoh, E., et al. Cervical large cell neuroendocrine carcinoma with cytologic presentation. *Acta Cytol* 2010 ; 54 (5) : 977-980.
- 8) Li, S., Zhu, H. Twelve Cases of Neuroendocrine Carcinomas of the Uterine Cervix : Cytology, Histopathology and Discussion of Their Histogenesis. *Acta Cytologica* 2013 ; 57 : 54-60.
- 9) Kuji, S., Hirashima, Y., Komeda, S., et al. The relationship between positive peritoneal cytology and the prognosis of patients with FIGO stage I / II uterine cervical cancer. *J Gyne-*

- col Oncol 2014 ; 25 : 90-96.
- 10) Embry, J. R., Kelly, M. G., Post, M. D., et al. Large cell neuroendocrine carcinoma of the cervix : prognostic factors and survival advantage with platinum chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2011 ; 120 (3) : 444-448.
 - 11) Pang, L., Chen, J., Chang, X. Large-cell neuroendocrine carcinoma of the gynecologic tract : Prevalence, survival outcomes, and associated factors. *Front Oncol* 2022 ; DOI : 10.3389/fonc.2022.970985.
 - 12) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Cervical Cancer Guideline (Version 1.2022). NCCN, Pennsylvania, 2022.
 - 13) 日本婦人科腫瘍学会, 編. 子宮頸癌治療ガイドライン 2022 年版. 金原出版, 東京, 2022.
-

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: 都築豊徳					
担当理事: 大平達夫	下田将之	藤井多久磨			
委員: 安倍秀幸	石田和之	伊藤以知郎	稲葉真由美	岡田真也	河原明彦
	黒川哲司	近藤哲夫	品川明子	鈴木美那子	田中良太
	内藤嘉紀	中里宜正	中澤久美子	二村 梓	野村秀高
	則松良明	星 利良	前田ゆかり	前田宜延	三宅真司
	棟方 哲	山口 倫			
幹 事: 石田克成	金山和樹	西川 武			
査読委員: 相島慎一	青木大輔	青木 弘	青木裕志	秋澤叔香	秋葉 純
	秋元太志	阿曾達也	阿部彰子	阿部英二	阿部直也
	安倍秀幸	荒木邦夫	有田茂実	有安早苗	飯田哲士
	碓 益代	池田勝秀	池田 聡	池田純一郎	池田真利子
	池畑浩一	石井脩平	石井真美	石岡伸一	石川 亮
	石田克成	市村友季	伊藤以知郎	伊東恭子	伊藤聡史
	伊藤崇彦	井上耕佑	井野元智恵	今井 裕	今野元博
	今村好章	岩瀬春子	岩田 卓	岩田英紘	岩本雅美
	上原 剛	碓井宏和	薄田勝男	白田実男	内田克典
	内山智子	宇月美和	梅澤 敬	浦野 誠	海野洋一
	蝦名康彦	小穴良保	大池信之	大石徹郎	大井恭代
	大金直樹	大久保陽一郎	大河戸光章	大崎博之	大澤幸希光
	大城由美	太田浩良	大塚重則	大沼一也	大橋瑠子
	大橋隆治	大森真紀子	小賀厚徳	緒方 衝	岡田真也
	岡 俊郎	岡本三四郎	岡山香里	奥川 馨	奥野高裕
	小椋聖子	尾崎 敬	小田瑞恵	尾田三世	小田義直
	小貫麻美子	小野瀬 亮	帯包妃代	小山徹也	甲斐敬太
	利部正裕	柿沼廣邦	垣花昌俊	笠井孝彦	風間暁男
	梶原直央	加勢宏明	片岡竜貴	片岡史夫	片山博徳
	加藤 拓	加藤久盛	門田球一	加戸伸明	金山和樹
	金子真弓	金田倫子	鹿股直樹	神尾多喜浩	川上 史
	川崎 隆	川瀬里衣子	川西なみ紀	河野哲也	河野裕夫
	河原明彦	河村憲一	神田浩明	菊池 朗	木佐貫 篤
	岸野万伸	岸本浩次	木下勇一	木村文一	喜友名正也
	京 哲	清永加菜	金 美善	草 莉宏有	草野弘宣
	工藤明子	久保勇記	熊木伸枝	久山佳代	栗田智子
	黒川哲司	小池勇輝	神田真規	孝橋賢一	古賀 裕
	小材和浩	小塚祐司	小西晴久	小林裕明	小林博久
	小林佑介	小松宏彰	小宮山慎一	小山芳徳	近藤英司
	近藤哲夫	才荷 翼	齋藤生朗	齊藤英子	斉藤元章
	酒井康弘	坂谷暁夫	桜井孝規	佐々木健司	佐々木伸也
	佐々木 優	佐々木陽介	笹 秀典	佐治晴哉	佐藤 啓
	佐藤慎也	佐藤美紀子	佐藤康晴	佐藤由紀子	塩沢英輔
	塩澤 哲	重田昌吾	品川明子	芝原一樹	島尻正平

島田宗昭	清水和彦	清水健	清水智美	清水禎彦	菅井有
須貝美佳	杉田好彦	杉原綾子	杉本澄美玲	杉山朋子	杉山裕子
助田葵	酒々井夏子	鈴木彩葉	鈴木直	鈴木正人	須藤一久
芹澤昭彦	仙谷和弘	園田顕三	高倉聡	高瀬頼妃呼	高田恭臣
高野忠夫	高野浩邦	高野政志	高橋顕雅	高橋恵美子	高橋芳久
高原大志	高松潔	田口健一	田口雅子	竹井裕二	竹内康英
武田麻衣子	竹中将貴	竹原和宏	橘啓盛	立山義朗	龍見重信
楯真一	田中京子	田中真理	田中綾一	田中良太	棚田諭
田沼順一	田原紳一郎	玉手雅人	玉野裕子	千酌潤	千葉知宏
千代田達幸	塚本徹哉	辻村亨	津田均	土田秀	筒井英光
寺井義人	寺田倫子	寺戸信芳	寺本典弘	寺本瑞絵	田路英作
時田和也	徳永英樹	戸澤晃子	枋木直文	刀稱龜代志	富永英一郎
富安聡	外山志帆	豊島将文	内藤子来	内藤嘉紀	中尾佳史
中川篤	中黒匡人	中里宜正	中澤久美子	永沢崇幸	長嶋健
永瀬智	中谷久美	中塚伸一	仲正喜	仲村勝	中村豊
中山淳	中山富雄	中山宏文	永山元彦	南部雅美	西尾浩
西川武	錦見恭子	西阪隆	西村広健	西村由香里	西村庸子
西村理恵子	西森誠	西山憲一	西山純司	二村梓	丹羽憲司
布引治	野島聡	能登原憲司	野村秀高	野村弘行	野本靖史
則松良明	野呂瀬朋子	羽賀博典	橋口真理子	橋本大輝	長谷川清志
畑中一仁	秦美暢	服部学	羽原利幸	濱川真治	林茂徳
林真也	林俊哲	原田憲一	坂東健次	阪埜浩司	東田太郎
東美智代	飛田陽	姫路由香里	平井秀明	平沢晃	平田哲士
平林健一	廣井禎之	廣瀬勝俊	福島裕子	福島万奈	福村由紀
福屋美奈子	藤井智美	藤田茂樹	藤田奈央	藤田大貴	伏見博彰
藤本翔大	藤本正数	藤山淳三	藤原寛行	二神真行	古田則行
古田玲子	古旗淳	星田義彦	星利良	堀江香代	堀由美子
前田純一	前田ゆかり	前田宜延	増田健太	町田知久	松井崇浩
松井成明	松浦基樹	松坂恵介	松澤こず恵	松下倫子	松田育雄
松田勝也	松永徹	松林純	松本光司	松本慎二	松元隆
松山篤二	真里谷奨	丸川活司	丸田淳子	丸山康世	三浦弘守
三浦弘之	三浦理絵	水野美香	三田村卓	湊宏	南口早智子
南優子	三村明弘	宮岡雅	宮城淳	三宅真司	宮崎龍彦
宮嶋葉子	宮本朋幸	棟方哲	村上功	村田和也	村田晋一
村田哲也	村松俊成	最上多恵	元井亨	元井紀子	許田典男
森下由紀雄	森泰輔	守都敏晃	森康浩	森村豊	安岡弘直
安田政実	安永昌史	矢田直美	谷田部恭	柳井広之	柳川直樹
柳田絵美衣	矢納研二	矢野恵子	矢野博久	矢野光剛	矢幡秀昭
山口知彦	山崎奈緒子	山下享子	山田恭輔	山田範幸	山田麻里沙
山ノ井一裕	山本晃人	山元英崇	矢持淑子	横尾英明	横瀬智之
横山俊朗	吉岡治彦	吉澤明彦	吉田功	吉田勤	吉野潔
龍あゆみ	和田直樹	渡邊純	渡辺寿美子	渡邊みか	渡部洋

(50音順)

日本臨床細胞学会雑誌投稿論文規定チェックリスト ver 1.2

2022 年 3 月 12 日

チェックポイント		
<共通項目>		
倫理規定の遵守	<input type="checkbox"/>	https://www.mhlw.go.jp/content/000909926.pdf
平仮名, 常用漢字, 現代仮名づかい	<input type="checkbox"/>	和文をこの範囲の文字で著す.
CGS 単位系の使用	<input type="checkbox"/>	cm, mm, μm, cm ² , ml, l, g, mg
医学用語	<input type="checkbox"/>	http://jscc.or.jp/wp-content/uploads/2015/05/kaisetsu.pdf
使用可能ファイル	<input type="checkbox"/>	本文, 図表の説明: Microsoft Word®, RTF, TXT, 図: TIFF, JPEG, PDF, 表: Excel
画像解像度	<input type="checkbox"/>	雑誌掲載サイズで 300 dpi 以上
索引用語	<input type="checkbox"/>	英語で 5 語以内 (原則として, 第 1 語: 対象, 第 2 語: 方法, 第 3 語以下: 内容を暗示する単語)
著者全員の利益相反自己申告書提出	<input type="checkbox"/>	http://www.jscc.or.jp/coi/
投稿論文の内容順	<input type="checkbox"/>	タイトルページ, 内容要旨, 索引用語 (Key words), 本文, 利益相反状態の記載, 英文要旨, 文献, 図及び表の説明, 図, 表, 利益相反自己申告書 (様式 2)
図, 表の説明を入れる位置	<input type="checkbox"/>	図, 表の上下左右ではなくテキストとして文献の後に入れる.

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

令和五年九月二十二日発行

編集兼
発行人

公益社団法人
日本臨床細胞学会
代表者 都 築 豊 徳

〒100-10061 東京都千代田区神田駿河台二丁目一
番一
駿河台サンライズビル三階
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