

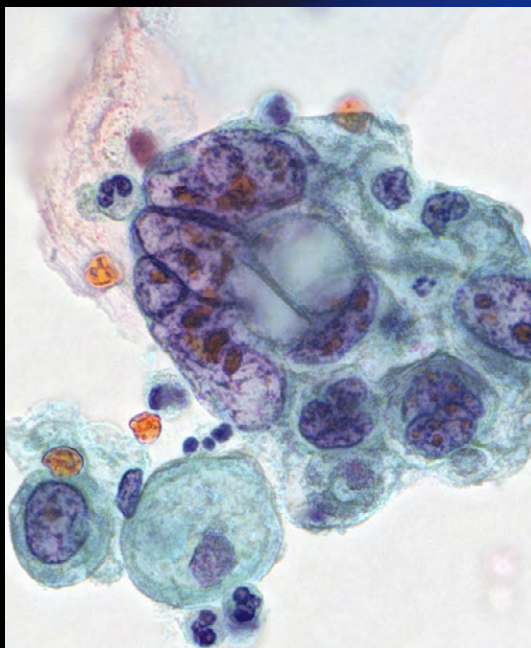
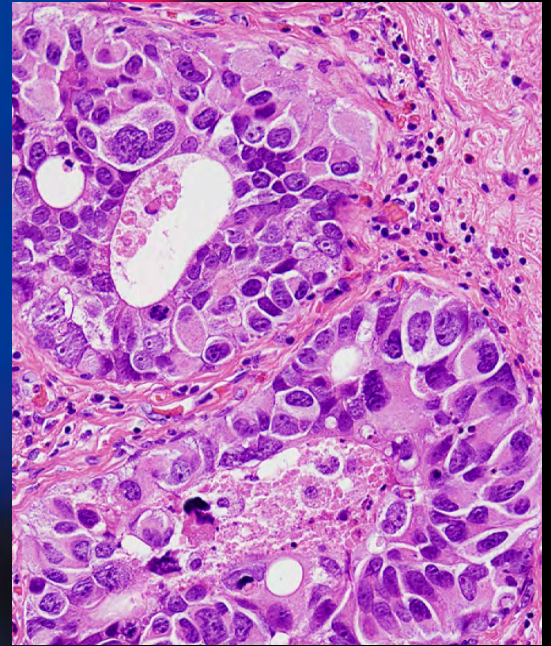
ONLINE ISSN 1882-7233
PRINT ISSN 0387-1193

日臨細胞誌
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第62卷 第6号 2023年11月

日本臨床細胞学会雑誌

THE JOURNAL
OF THE JAPANESE
SOCIETY OF CLINICAL
CYTOLOGY



公益社団法人
日本臨床細胞学会

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

Vol.62 No. **6**
Nov. 2023

目 次

巻頭言.....近内 勝幸

〈原 著〉

SurePath™ を用いた液状化検体細胞診における異常細胞検出細胞数の検討
.....京都橋大学大学院健康科学研究科 寺尾 友伽・他 (279)

〈症 例〉

液状化検体細胞診で診断した子宮頸部明細胞癌の 1 例
.....鹿児島大学病院病理部・病理診断科 窪田 恵美・他 (287)

浸潤性尿路上皮癌の 1 例——栄養膜細胞への分化を伴う尿路上皮癌細胞の細胞像を中心に——
.....帝京大学ちば総合医療センター病院病理部 花見 恭太・他 (293)

肝細胞癌からの転移性卵巣腫瘍の 1 例
.....産業医科大学医学部産科婦人科学講座 赤路（梶尾）悠・他 (300)

EUS-FNAC で術前診断しえた膵重複腫瘍の症例
.....淀川キリスト教病院病理課 深田 知也・他 (307)

総目次.....(311)

索引用語.....(315)

投稿規定.....(318)

編集委員会.....(328)

日本臨床細胞学会雑誌投稿論文規定チェックリスト.....(330)

＊

〈表紙写真〉

栄養膜細胞への分化を伴う尿路上皮癌

(左：パパニコロウ染色，右：H-E 染色) (花見恭太・他，左：Fig. 2c, 295 頁，右：Fig. 5a, 297 頁)

CONTENTS

Editorial.....Katsuyuki Konnai

Original Article

Examination of the number of malignant cells detected in liquid-based cytology using SurePath™
Yuka Terao, et al. (Graduate School of Health Sciences, Kyoto Tachibana Univ., Kyoto)(279)

Clinical Articles

A case of clear cell cancer of the cervix diagnosed by liquid-based cytology
Emi Kubota, et al. (Dept. of Path./Path. Diagnosis, Kagoshima Univ. Hosp., Kagoshima)(287)

A case of invasive urothelial carcinoma
—Focusing on the cytological features of urothelial carcinoma with trophoblastic differentiation—
Kyota Hanami, et al. (Dept. of Path., Teikyo Univ. Chiba Med. Center, Chiba)(293)

A case of hepatocellular carcinoma with metastasis to the ovary
Haruka Akaji (Kajio), et al.
(Dept. of Obst. and Gynecol., Univ. of Occupational and Environmental Health, Japan, Fukuoka)(300)

A case of double ductal adenocarcinoma and neuroendocrine tumor of the pancreas
Tomoya Fukada, et al. (Dept. of Path., Yodogawa Christian Hosp., Osaka)(307)

Index of Contents.....(311)

Index of Key words.....(315)

Notice to contributors.....(318)

Cover Photo

Urothelial carcinoma, trophoblastic differentiation
(Left : Pap. stain, Right : H-E stain) (Kyota Hanami, et al., Left : Fig. 2c, p295, Right : Fig. 5a, p297)



巻頭言

Katsuyuki Konnai

近内 勝幸

神奈川県立がんセンター婦人科

▶ 日本専門医機構認定専門医について



現在専門医は、日本専門医機構が認定した基本領域 18 学会（日本病理学会、日本産科婦人科学会など）および総合診療専門医、学会が認定した専門医に分かれています。日本臨床細胞学会は現在、学会認定専門医です。

■ 広告規制の緩和

2002 年 4 月 1 日に厚生労働大臣告示により医療機関の広告規制が緩和されました。緩和に伴い医師等の専門性に関し、告示で定める基準を満たすものとして厚生労働省に届け出がなされた団体（学会等）の認定する資格名を広告できることとなりました。日本臨床細胞学会の「細胞診専門医」は、2003 年 12 月 3 日に厚生労働省に届出が受理され、広告が可能な資格となっています。

■ 日本専門医機構の発足

専門医の在り方に関する検討会報告書（2013 年 4 月 22 日）に記載されています。

- ・ 専門医制度を持つ学会が乱立して、制度の統一性、専門性の質の担保に懸念を生じる専門医制度も出現するようになった結果、現在の学会主導の専門医制度は患者の受診行動に必ずしも有用な制度になっていないため、質が担保された専門医を学会から独立した中立的な第三者機関で認定する新たな仕組みが必要である。
- ・ 専門医の広告に関しては、患者の適切な選択に資する観点から、今後、第三者機関において、専門医の認定基準やサブスペシャリティ領域の範囲等を明確にした上で、基本的に、同機関が認定する専門医を広告可能とすべきである。
- ・ 第三者機関以外の学会等が認定する資格名の広告の取扱いについては、今後、引き続き検討する必要がある。その際、第三者機関が認定する専門医と学会等が認定する資格名との間に、名称等において何らかの区別を設けることが必要である。
- ・ 専門医の認定と養成プログラムの評価・認定の 2 つの機能を担うとともに、その際の専門医の認定・更新基準や養成プログラム・研修施設の基準の作成も第三者機関で統一的に行うこと。

2014 年 5 月 7 日、一般社団法人日本専門医機構が発足しました。

**■機構専門医制度の開始**

新しい専門医制度は2017年から開始予定でしたが、地域医療への影響等の懸念から延期され、2018年から開始されました。2021年に機構認定専門医が誕生しました。

■規制の緩和の改正

2021年9月29日に厚生労働省医政局長より広告することができる事項の一部を改正する告示の施行についての通知がなされました。改正の概要は、1) 機構認定専門医は広告することができる事項に追加する、2) 学会認定専門医は広告することができる事項から除くこととする、というものです。ただし、改正に伴い学会認定専門医は、当分の間、広告することができるという経過措置が講じられることとなりました。この当分の間というのがどの位の期間を指しているのかは不明です。厚生労働省が経過措置を終了してしまうと学会認定専門医は広告することができなくなってしまいます。

■機構認定を目指す動き

日本臨床細胞学会は、2022年9月専門医機構にサブスペシャルティ領域専門医の申請を行いました。その後進展がなく経過していましたが、2023年8月29日に第1回機構認定サブスペシャルティ領域懇談会が開催されました。サブスペシャルティ専門研修細則が改定され、新たな方法で申請、審査される見込みとなりました。10月の機構理事会後に詳細が判明しますが、12月までに整備基準とカリキュラムの提出がなされれば、年度内に結果が返却される予定です。

■研修カリキュラムと教育研修指導医

専門医機構に認定されますと、細胞診専門医を目指す専攻医は、カリキュラムに沿った研修を行うこととなります。カリキュラムは研修手帳の内容を参考にしながら行われることとなりますが、教育研修指導医が研修内容を評価、フィードバックする必要性がでてきます。また、最終評価として専攻医の研修修了を行うこととなります。教育研修指導医の先生方に置かれましては、現在以上に負担・責任が高まることをご理解いただき、来たるべき新専門医制度に準備していただければ幸いです。

原 著

SurePath™を用いた液状化検体細胞診における
異常細胞検出細胞数の検討寺尾 友伽¹⁾ 大澤幸希光^{2,3)} 岩下 玄基¹⁾ 小田嶋広和^{2,3)}大西 崇文^{2,3)} 岡田 仁克^{2,3)} 服部 学^{2,3)}京都橋大学大学院健康科学研究科¹⁾, 京都橋大学健康科学部臨床検査学科²⁾, 同 生命健康科学研究センター³⁾

目的：SurePath™は採取した細胞を効率よく回収できるとされているが、異常細胞がどの程度採取できていれば標本からの異常細胞の検出が可能であるかは明らかではない。本検討では、一定数の正常細胞に対して異常細胞数を調整し、作製した標本から異常細胞の検出が可能となる閾値を検討した。

方法：正常細胞として重層扁平上皮細胞，異常細胞としてヒト子宮頸癌由来培養細胞株 HeLa を用いた。検体サンプルを，正常細胞 50 万個に対し HeLa 5000 個，500 個，50 個，5 個の条件で作製し，標本を作製した。これを 3 回行った。

成績：検体サンプル内に混合した HeLa が 5000 個の条件では平均 57.3 個，500 個の条件では平均 4.7 個の HeLa が検出された。50 個の条件では 3 枚の標本のうち 1 枚でのみ HeLa を検出した。5 個の条件では標本から HeLa は検出されなかった。

結論：標本上で HeLa を検出するためには，検体サンプルに 500 個以上の HeLa が含まれている必要があることが示唆された。

Key words : Malignant cell, Liquid-based cytology, Lower threshold

I. はじめに

液状化検体細胞診 (liquid-based cytology ; LBC) は新たな標本作製技術として子宮頸癌スクリーニング検査を中心にイギリスやアメリカでは高い普及率で，特にイギリスでの普及率は 100% とされている^{1,2)}。また，米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration ; FDA) では細胞検査として ThinPrep® (Hologic, MA, USA) および SurePath™ (Becton, Dickinson and Company, NJ, USA) による LBC が認可されている³⁾。LBC は本邦でも普及し始めており¹⁾，今後さらなる LBC 標本の広がり期待される。LBC の標本作製における最大の特徴は，手順がマニュアル化されたことで作製者による技術差が発生しにくい点であろう^{4,5)}。加えて塗抹面が小さな円状になったことから鏡検する面積が減り，細胞検査士や細胞診専門医の負担が緩和された^{3,6)}。また，各企業からそれぞれ独自の固定液が開発され細胞の

Examination of the number of malignant cells detected in liquid-based cytology using SurePath™

Yuka TERAO¹⁾, C. T., J. S. C., Yukihiko OSAWA^{2,3)}, C. T., I. A. C., Genki IWASHITA¹⁾, C. T., J. S. C., Hirokazu ODASHIMA^{2,3)}, C. T., J. S. C., Takafumi ONISHI^{2,3)}, C. T., I. A. C., Yoshikatsu OKADA^{2,3)}, M. D., Manabu HATTORI^{2,3)}, C. T., C. F. I. A. C.

¹⁾Graduate School of Health Sciences, Kyoto Tachibana University

²⁾Department of Medical Technology and Sciences, Faculty of Health Sciences, ³⁾Research Center for Life and Health Sciences, Kyoto Tachibana University

論文別刷請求先 〒 607-8175 京都市山科区大宅山田 34 京都橋大学大学院健康科学研究科 寺尾友伽

2023 年 3 月 16 日受付

2023 年 6 月 26 日受理

保存が可能となったことで、遺伝子検査や免疫細胞化学などの追加ができるようになり検査の幅が広がった^{2,5,6)}。

そのLBCの標本作製には、さまざまな方法が開発されている^{1,2)}。本研究では、LBCの一方法であるSurePath™法を用いている。SurePath™法は、沈殿法を用いたLBC標本作製法³⁾で、用手法でも標本作製が可能のため機械の導入は必ずしも必要ではないことが特徴である。また、サーベックスブラシのブラシ部分を専用のコレクションバイアル内で外すことができ、採取した細胞を100%回収することが可能になるとされている^{7,8)}。しかし、検体内には標的となる細胞以外にも正常細胞や好中球などの血球類、粘液等が含まれることもあり、必ずしも採取できた検体すべてが意義のある細胞で、適正な標本が作製されるとは限らない。また、採取した検体をスライドガラスに直接塗抹する従来法と異なり、LBCでは標本作製の過程が煩雑化していることからその過程で細胞が失われる可能性も考えられる。そのためLBCで作製された標本内から標的となる異常細胞を検出するにはある程度の数の異常細胞を採取する必要があると考えた。しかしながらLBCで作製した標本から異常細胞を確実に検出するには、どの程度異常細胞を採取していれば良いかは明らかになっていない。そこで本研究では、培養細胞を用いて婦人科LBC検体モデルを作製し、異常細胞の細胞数を変化させて標本上で確認が可能となる異常細胞の採取量を明らかにするため、SurePath™を用いて検討を行った。加えて、標本作製過程でどの程度細胞が消失しているのかを検討した。

II. 材料と方法

1. 細胞培養

今回使用した細胞株は、JCRB細胞バンク（国立研究開発法人 医薬基盤・健康・栄養研究所，大阪，日本）より入手したヒト子宮頸癌由来培養細胞 HeLa で、37°C，二酸化炭素濃度 5% の環境下で培養を行った。HeLa の培養には 10% FBS (CORNING, NY, USA) と 1% L-Glutamine (MP Biomedicals, CA, USA)，1% Pen./Strep. (gibco, MA, USA) を添加した MEM (gibco, MA, USA) を用いた。継代では 0.25% Trypsin-EDTA (gibco, MA, USA) を用いて細胞をシャーレから剥離させた。遠心条件は 1500 rpm，3 分間，培養皿 (CORNING, NY, USA) は直径 100 mm サイズを用いた。

2. サンプル作製

継代前の HeLa を 1 枚の培養皿から継代時と同様に 0.25% Trypsin-EDTA を用いて細胞を培養皿から剥離して回収し、HeLa の細胞浮遊液を作製した。この細胞浮遊液

中に含まれる HeLa の細胞数を自動セルカウンター Countess II FL (Thermo Fisher Scientific, MA, USA) で計測した。その結果を基に、HeLa が 1 ml あたり 5000 個含まれるように、リン酸緩衝食塩水で希釈して細胞浮遊液を調整した。本研究では、婦人科 LBC を想定した検体サンプルにするため、HeLa に加え正常細胞として重層扁平上皮細胞を使用することとした。しかしながら子宮頸部擦過細胞は採取が困難なため、自己口腔粘膜をサーベックスブラシ (Rovers Medical Device B.V, KV, NLD) を用いて採取し代用した。採取した扁平上皮細胞は、一度 BD SurePath™コレクションバイアル (Becton, Dickinson and Company, NJ, USA) (以下コレクションバイアル) に回収し、自動セルカウンター Countess II FL で細胞数を計測した。この値から扁平上皮細胞を 50 万個含むことのできる量を算出した。HeLa は上記で作製した細胞浮遊液 (5000/ml) から 5000 個，500 個，50 個，5 個の 4 つの条件になるようにそれぞれ新たな細胞浮遊液を作製した。これら 2 種類の細胞を、各条件に合わせて検体サンプルとするコレクションバイアルに分注した。また、陽性コントロールとして HeLa のみを 5000 個分注したもの、陰性コントロールとして扁平上皮細胞のみを 50 万個分注したのも検体サンプルとして作製した。

3. LBC 標本の作製

本研究では、BD SurePath™を用いて LBC 標本の作製を行った。標本作製は用手法で行い、BD SurePath™標本作製手順/婦人科材料用手法に則り施行した。BD®分離用試薬 (Becton, Dickinson and Company, NJ, USA) (以下分離用試薬) を 4 ml 分注した BD®遠心チューブ (Becton, Dickinson and Company, NJ, USA) (以下遠心チューブ) に、コレクションバイアルをよく攪拌して検体を 8 ml 重層した。その後 200 G で 2 分間遠心し、上清 8 ml を除去した。800 G で 10 分間再び遠心し、デカントにて上清を除去した。沈渣に精製水 1 ml を加えよく攪拌しうち 200 μ l を、あらかじめセットしておいた BD®セトリングチャンバー (Becton, Dickinson and Company, NJ, USA) (以下セトリングチャンバー) 内に分注し 10 分間静置した。その後デカントで余分な水分を除去し、95%エタノールを 1 ml 加えて洗浄を 2 回行った。95%エタノールも同様にデカントで除去した。これにより 1 つの検体サンプルにつき 1 枚の標本作製し、各条件 3 回施行した。標本作製後、すべての標本に Papanicolaou 染色を行った。Papanicolaou 染色では染色液としてギル・ヘマトキシリン 5 (武藤化学株式会社，東京，日本)，OG-6 (武藤化学株式会社，東京，日本)，EA-50 (武藤化学株式会社，東京，日本) を用いた。

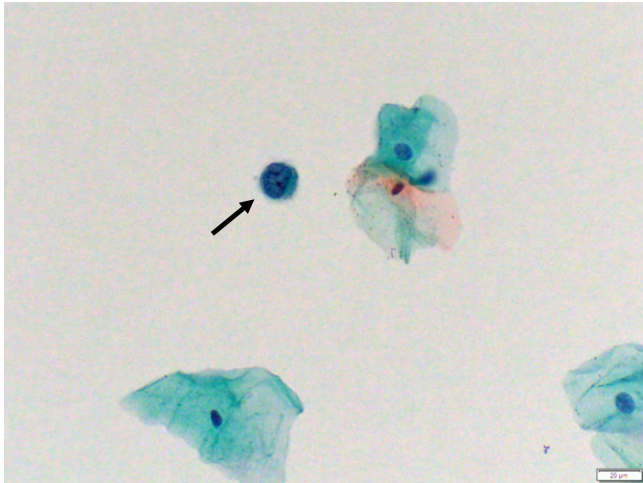


Fig. 1 A HeLa cell in a slide (Pap. staining, $\times 40$, bar = 20 μm). HeLa cell is indicated by the arrow. The cell diameter is about 15-20 μm . The cells have a higher N/C ratio and larger nuclei than the squamous cells.

4. 細胞数の計測

作製した標本を顕微鏡で観察し、標本の塗抹面全体において検出された HeLa を形態学的に判断し、数取器でその細胞数を計測した。HeLa の大きさは 15~20 μm 程度であり、扁平上皮細胞と比較して核が大きく N/C 比が高いのが特徴である (Fig. 1)。標本は各条件で 3 枚ずつ ($n=3$) 作製しており、各条件において検出した HeLa の細胞数の平均値も算出した。また、すべての標本に対し任意の 20 視野を対物レンズ 20 倍で観察して扁平上皮細胞の数を計測し、20 視野での平均を直径 13 mm 円の塗抹面に換算することにより標本全体の扁平上皮細胞数を算出した。この扁平上皮細胞の細胞数に実数の HeLa の細胞数を加えたものを総細胞数とした。

5. 標本作製過程で消失する細胞の検討

LBC では従来法に比べ標本作製過程が増えたことからその過程で細胞が消失している可能性があると考えた。本研究で用いた BD SurePath™ 標本作製手順/婦人科材料用手法では、いくつか溶液を廃棄する過程がある。具体的には、95%エタノールで洗浄・固定するまでには①分離用試薬を分注した遠心チューブに検体を 8 ml 重層後、200 G で 2 分間遠心した後上清から 8 ml を取り除く過程、②800 G で 10 分間再遠心した後にデカントで上清をすべて除去する過程、③精製水 1 ml を加えた後 200 μl をセトリングチャンバーに分注し、10 分間静置した後デカントで廃液を除去する過程が挙げられる (Fig. 2)。これらの過程で本来であれば除去される溶液を回収し、作製した標本を観察することにより各過程でどの程度の細胞が損失されているのかを検討した。この検討では SurePath™ の標本作製過程で実際

に標本上に溶液を静置する過程のセットのみを利用し、沈殿法にて標本作製した。また、この検討では、細胞間の性質の差を除去するため HeLa のみをコレクションバイアル内に 48 万個分注したものを検体サンプルとした。①の過程で発生する 8 ml の上清を回収して細胞を遠沈し、精製水 1 ml を添加しその全量を静置して標本作製した。②の過程でデカントする上清も同様の処理を行い、標本作製した。③の過程では 200 μl の残余分をデカントせずに回収し、そのままその全量を別のセットに分注し標本作製した。この検討では BD SurePath™ 標本作製手順/婦人科材料用手法とは標本作製方法が異なるため、その方法に合わせるため検体サンプルとしたコレクションバイアルに残った 2 ml を利用して標本作製し、比較対象とした。

III. 結 果

1. HeLa 検出数

それぞれ作製した標本から顕微鏡で塗抹部分全体を観察し、実際に認められた HeLa の数を数取器で数えたものを示した (Table 1)。また、本研究ではすべての標本に対し任意の 20 視野での扁平上皮細胞の細胞数から算出した標本全体の概算の扁平上皮細胞の細胞数と実数の HeLa の細胞数を合算して標本上の総細胞数を算出しており、陽性・陰性コントロールを除いた合計 12 標本の平均総細胞数は 7455 個であった。婦人科細胞診における LBC 標本では標本に 5000 個の細胞数が確保される必要があるが、この結果から本研究での細胞数条件は妥当であるとした。扁平上皮細胞 50 万個に対し、5000 個の HeLa を混合した検体サンプルから作製された標本からは平均 57.3 個の HeLa を検出した。また同様に、500 個の HeLa を混合した検体サンプルから作製された標本からは平均 4.7 個、50 個の HeLa を混合した検体サンプルからは 3 回の施行のうち 1 回のみ HeLa を 1 個検出した。検体サンプル内に 5 個の HeLa を混合した検体から作製した標本からは HeLa は検出されなかった。それぞれの条件の検体サンプルから作製された標本の代表的な細胞像も示した (Fig. 3)。また、HeLa のみを 5000 個コレクションバイアルに採取した検体サンプルから作製した標本からは 50 個の HeLa が、扁平上皮細胞のみを 50 万個コレクションバイアルに採取した検体サンプルから作製した標本からは 8081 個の扁平上皮細胞が検出された (Table 1)。

2. 標本作製過程で消失する細胞数

SurePath™ 法の用手法における標本作製過程で廃棄する上清や廃液内に残った細胞について検討した結果を示した (Fig. 4)。先述した①の過程で生じる上清から作製した

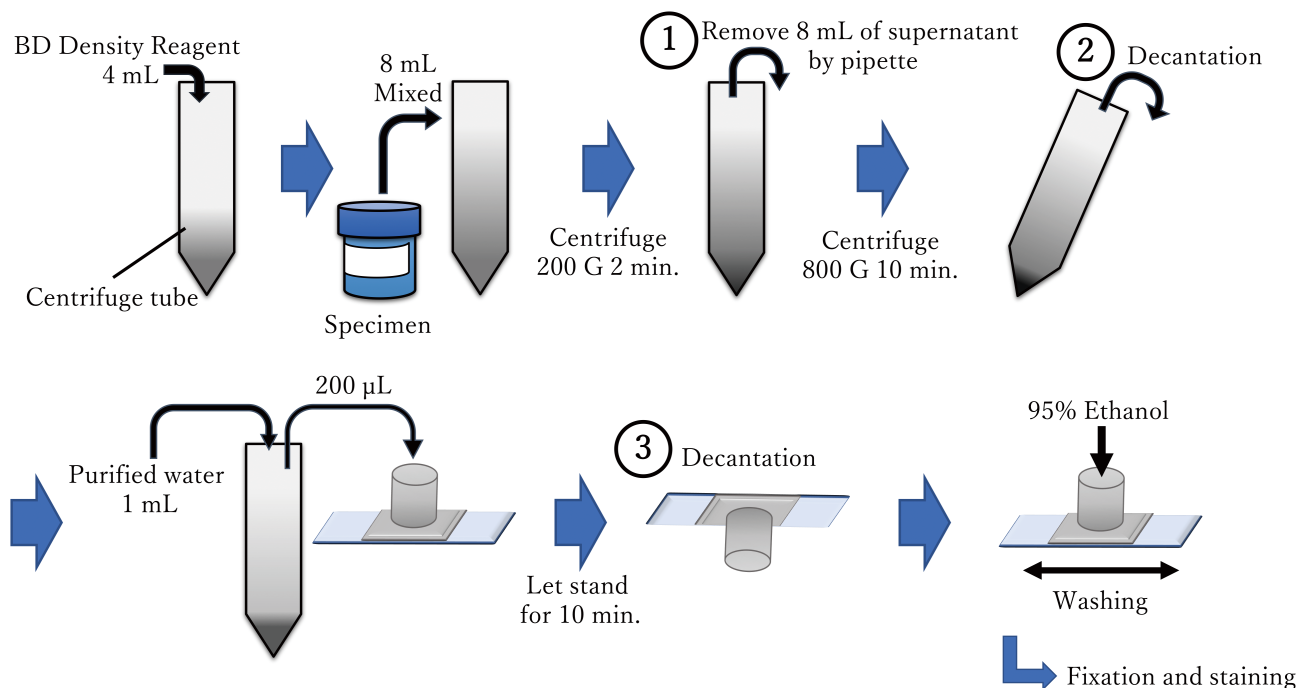


Fig. 2 Processes causing cell loss during slide preparation.

Processing after specimen preparation. The processes that result in cell loss are listed below (①-③). ①Centrifugation at 200 G for 2 min. and removal of 8 ml of the supernatant ; ②Removal of the supernatant by decantation after centrifugation at 800 G for 10 min. ③Dispensing of 200 μ l on to a slide set in a settling chamber and allowing it to stand for 10 min., followed by removal of the waste liquid by decantation.

標本からは、どの視野からも HeLa が検出された (Fig. 4a). ②の過程で生じる上清から作製した標本からは、いくつかの視野では HeLa が検出されたが、視野によっては検出されず全体の出現数は少なかった (Fig. 4b). ③の過程で生じる廃液から作製した標本から検出された HeLa も比較的多く、Fig. 4a に比べると少ないもののどの視野からも検出された (Fig. 4c). また、先述のようにほかの標本作製方法と合わせるため残余検体からセトリングチャンバーへ直接分注して作製した標本を比較基準とした (Fig. 4d).

IV. 考 察

今回の検討では、扁平上皮細胞 50 万個と各条件の HeLa を混合したものを検体サンプルとしてコレクションバイアルに分注した。HeLa を 5000 個入れた検体サンプルから作製した標本からは 3 枚すべてで十分量の HeLa が検出され、どの視野からも異常細胞として検出できた。また、その数が 500 個になっても、平均 4.7 個と、異常細胞としての検出は可能であると考えられる。しかしながら検体サンプルに含まれる HeLa が 50 個の場合は 3 枚の標本中 2 枚、5 個の場合は 3 枚すべてで標本から HeLa を検出することがで

きなかった。つまり扁平上皮細胞 50 万個に対して混合した HeLa が 50 個以下の条件では、HeLa を確実に検出するためには細胞数が不十分であったと考えられる。これらの結果から、検体を採取して 100% コレクションバイアル内へ回収することができたとしても、その細胞数が 500 個以上でないと検出できない可能性が示唆された。しかしながら 500 個から 50 個までには広い幅があるため、閾値はこの間にあると考えられる。本検討では HeLa の細胞数を条件として、その違いを把握しやすくするため扁平上皮細胞の添加量は適正標本の基準である 5000 個以上の細胞が標本に出現すると想定した最低限の細胞数で設定した。しかしながら、実際の婦人科検体採取の際は、擦過するにあたって異常細胞だけでなく正常細胞も多く含まれることも想定され、この場合も今回の結果のように HeLa が 500 個以上コレクションバイアルに含まれていても必ずしも異常細胞として検出可能であるとは限らない可能性がある。この課題についても今後の展望として合わせて検討する必要がある。

一般的に、腫瘍の臨床検出段階は腫瘍径が約 1~2 cm とされており、HeLa を含む長径約 20 μ m 程度の腫瘍細胞であれば約 10 億個 (10^9 個) の腫瘍細胞が含まれているとされている⁹⁾。このことを考慮すると、細胞数 500 個は全体

Table 1 Number of cells detected in the prepared slides

Number of HeLa added to 500000 squamous cells in the specimen (cells)	Total number of cells on the slide (cells)	HeLa detected on the slide (cells)
5000	10058	45
	9351	77
	4956	50
500	6424	6
	11294	4
	4254	4
50	7258	0
	7375	0
	7511	1
5	8971	0
	5897	0
	6115	0
Positive control (Only 5000 HeLa)	50	50
Negative control (Only 500000 squamous cells)	8081	0

The total cell count was calculated by adding the number of HeLa cells to the number of squamous cells estimated from 20 arbitrary views ($\times 20$) on slides: HeLa cells were the actual number counted by observing the entire slide.

の 200 万分の 1 となり, きわめて少数な一部の細胞が採取できていれば, 今回の検討における SurePath™では異常細胞が検出可能であるということである. このことから LBC の細胞標本化率が非常に高いことがうかがえる. 従来法と LBC では検出感度に有意差はないという報告¹⁰⁾もある一方で, LBC では細胞学的異常の検出感度が向上したという報告もある¹¹⁾. これらの研究では作製された標本上での検出感度を比較しており, その理由として LBC の高い細胞標本化率が関与している可能性が考えられる.

また, 今回の検討では, 扁平上皮細胞 50 万個, HeLa は最大で 5000 個を含んだ検体サンプルを用いている. その検体サンプルは SurePath™法のコレクションバイアル全量 10 ml のうち 1 枚の標本を作製するのに 8 ml を使用している. つまり, 今回の条件における最大総細胞数 50 万 5000 個の検体サンプルの場合, 細胞の種類を考慮せずに計算すると理論上は 40 万 4000 個が実際に標本作製へ使用された細胞数と仮定できる. しかしながらこれだけの細胞を標本作製に使用していても, 今回作製された標本から検出されたのは約 1.6% の細胞数であった. つまり標本作製過程で多くの細胞が消失した可能性が考えられる. 先述した①~③の過程で消失する細胞についての検討では, ①の過程では検出された細胞数が 3 つの過程の中で最も多く, この 200 G, 2 分間の 1 度目の遠心後の上清には細胞が多く残っている可能性があることが示唆された. ②の過程は①の過程に比べると検出した細胞数は少なかった. このことから標本作製過程で消失したとされる細胞の多くが 1 度目の遠

心過程が原因であることが考えられる. また, Fig. 4c は③の 200 μ l 分注した後に生じる廃液から作製した標本の細胞像であり, この廃液内にも細胞が含まれていることが明らかとなった. つまり接着面が十分にあったとしても 10 分間の静置内では接着できずに液中に残ってしまった, あるいは接着しても再度浮遊してしまったと考えられる細胞も存在することが示唆された. また, 標本作製過程で細胞が消失する可能性のある過程として染色過程も挙げられるが, 今回は検討していない. 本研究の条件下では, HeLa を 500 個混合した検体サンプルから作製した標本では HeLa の検出が可能だったという結果を考慮すると, 標本作製過程における細胞の消失量を減らすことが可能になれば, より少ない採取細胞数からでも異常細胞の検出ができ, 正診率の向上や早期発見への貢献がなされることが期待される. 消失量を減らすという方法の追求だけでなく, その消失した細胞を有効に利用するという面からも考えることができる. SurePath™ではコレクションバイアル内の残余検体で遺伝子検査や免疫細胞化学などの追加検査ができるとされている^{12,13)}が, 今回の検討結果からコレクションバイアルに残る検体だけでなく, 標本の作製過程で発生する廃液からも別の標本の作製あるいは併用検査を行うことが可能であると考えられる. 子宮頸癌の発生には *human papilloma-virus* (HPV) が関連しているとされており¹⁴⁾, HPV 検査では HPV-DNA を同定することで感染の有無を調べることができる¹⁵⁾. 今回の検体モデルは婦人科細胞診検体を想定しており, 子宮頸部の細胞診では HPV 検査を併用すること

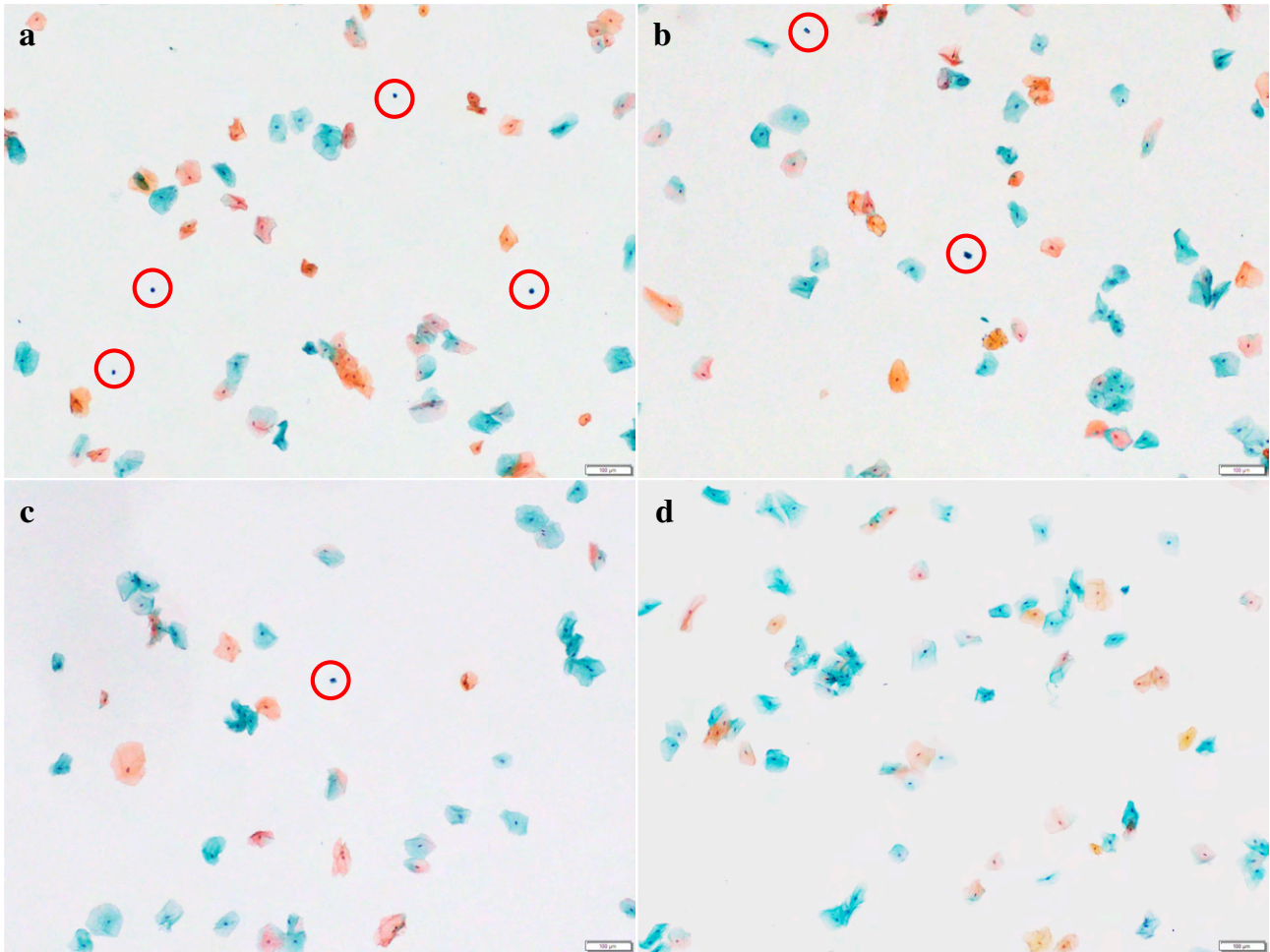


Fig. 3 Squamous and HeLa cells under each condition (Pap. staining, $\times 10$, bar = 100 μm).

The images show the number of HeLa cells detected in the slides under each condition. There were no significant differences in the number of squamous cells in different condition. The circles indicate the detected HeLa cells. The number of HeLa cells detected in the slide decreased as the number of admixed HeLa cells decreased.

a : Image of a slide prepared from a specimen containing 5000 HeLa cells.

b : Image of a slide prepared from a specimen containing 500 HeLa cells.

c : Image of a slide prepared from a specimen containing 50 HeLa cells.

d : Image of a slide prepared from a specimen containing 5 HeLa cells.

で子宮頸癌あるいは前癌病変の発見率が向上するという報告もある¹⁶⁾。これは併用検査の重要性を示すものであり、今回明らかとなった残余検体以外の廃液の利用の可能性について検討する価値があると考え。今回の検討ではHeLaのみで検討したため、大きさの異なる扁平上皮細胞がどのような動向を示すかは不明であるが、HeLaの損失に影響する可能性については検討しなければならない課題である。

本研究の結果から、検体として異常細胞がどの程度採取されていれば標本から異常細胞として検出が可能になるかが明らかになった。臨床現場で実際に細胞の数を数えることは現実的ではないが、これはLBC標本作製における一つ

の指標となる可能性がある。しかしながら本検討は限られた条件のみの検討で、より有効な検討を行うにはさまざまな視点からLBC標本作製について考える必要がある。また、標本作製過程での細胞の消失の程度も明らかとなった。標本上で異常細胞を検出するために検体として必要な異常細胞の数と標本作製過程で消失される細胞に関するそれぞれの検討から、標本作製過程で細胞は消失するものの検体として異常細胞が500個採取できていれば標本上で検出可能であることが示唆されている。つまり、標本作製過程での消失を想定しても、LBCは採取細胞量が少数の場合でも標本上で捉えることができるということである。これはLBCの有用性を示しているであろう。SurePath™法で

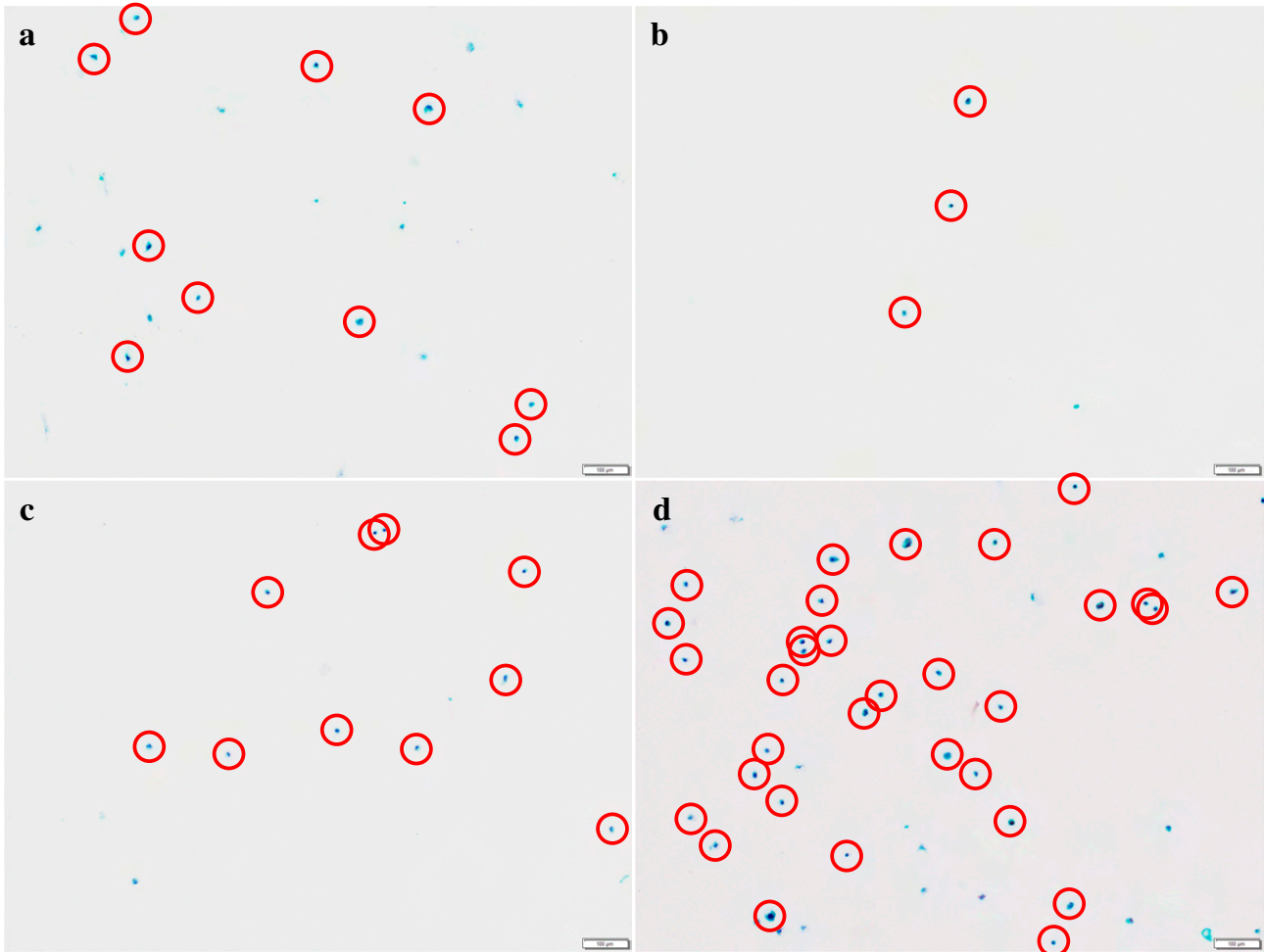


Fig. 4 HeLa cells in slides prepared from the supernatant or waste fluid collected during the preparation process of each slide (Pap. staining, $\times 10$, bar = 100 μm).

Images of slides prepared from the supernatant fluid or effluent collected in during the preparation process of each slide. The circles indicate the detected HeLa cells. Several cells observed in d were also observed in a. Even in c, cells could be detected in the entire smear area, although the number of cells was lower than that in a. Few cells were detected in b, and they did not appear in some smear areas.

a : Cell image of a slide prepared from the supernatant fluid after the first centrifugation (200 G, 2 min.).

b : Cell image of a slide prepared from the supernatant fluid after the second centrifugation (800 G, 10 min.).

c : Cell image of a slide prepared from the waste fluid after the specimen was dispensed into the chamber and allowed to stand for 10 min.

d : Cell image of a slide prepared from a specimen of fluid remaining in the collection vials.

は、細胞の自然沈降と荷電を利用することによって標本作製することができ³⁾、仕組みとしては明快で今後の検討次第でさらなる標本作製効率の向上が見込まれる。今回は標本作製過程である程度細胞を消失するものの標本には有効に利用できたと示唆されたが、細胞には大きさや形、集塊形成のしやすさなどさまざまな特徴の違いがある。それらの違いが LBC 標本作製において細胞が最終的な標本への出現のされやすさを左右している可能性があるならばその対策をしなければならない。LBC が今後より普及していくためには、LBC 標本への信頼と利点を主張していく必要

があるだろう。今回の検討から明らかになったように、採取した細胞から標本作製するにあたり多くの細胞が消失してしまっているのであれば、細胞の性質についての基礎的検討を行い、方法を改善、開発していく必要があると考える。

本論文に関して申告すべき利益相反は存在しない。

本論文の要旨は第 38 回京都臨床細胞学会学術集会にて発表した。

Abstract

Objective : The use of liquid-based cytology for standardization of preparation and high cell recovery rates has attracted attention. Although SurePath™ has been demonstrated as being an efficient method to collect cells, it is unclear how many malignant cells might be needed for detection of the cells in a slide. Therefore, in this study, the smallest number of malignant cells necessary for detection in a prepared slide was examined using simulated specimens, which contained an admixture of malignant and normal cells.

Study Design : Squamous and HeLa cells were used as normal and malignant cells, respectively. Slides were prepared using SurePath™ specimens containing 5000, 500, 50, and 5 HeLa cells per 500000 squamous cells. The number of HeLa cells detected in the slides was counted under a microscope.

Results : An average of 57.3 HeLa cells was detected in the slides prepared from specimens containing 5000 HeLa cells and 4.7 HeLa cells was detected in slides prepared from specimens containing 500 HeLa cells. Any HeLa cells were detected at all in only one of the three slides prepared from specimens containing 50 HeLa cells. No HeLa cell was detected in the slides prepared from the specimens containing 5 HeLa cells.

Conclusion : The results suggest that for HeLa cells to be detected in a slide, the specimen must contain a minimum of 500 HeLa cells.

文 献

- 1) 香川昭博, 則松良明, 寺本典弘・ほか. 7種の臨床材料を使用した液状化検体細胞診3方法における細胞所見の比較. 医学検査 2017 ; 66 : 60-67.
- 2) 南口早智子. LBCの利点と問題点. 臨床検査, 2014 ; 58 : 670-676.
- 3) 大塚重則, 須藤結香, 田中晶子・ほか. 子宮頸部細胞診—LBCにおける標本作製のピットホール—. 総合健診 2014 ; 41 : 661-664.
- 4) Fischer, A. H., Clayton, A. C., Bentz, J. S., et al. Performance differences between conventional smears and liquid-based preparation of thyroid fine-needle aspiration samples : analysis of 47,076 responses in the College of American Pathologists Inter-

laboratory Comparison in Non-Gynecologic Cytology. Arch Pathol Lab Med 2012 ; 137 : 26-31.

- 5) 松並平晋, 細根 勝. 細胞診検査を取り巻く環境変化—ベセスダシステムと液状化検体細胞診 (LBC) —. 医学検査のあゆみ 2016 ; 62 : 20-24.
- 6) Itonaga, M., Ashida, R., Kitano, M. The usefulness of Liquid-based cytology for endoscopic ultrasound-guided tissue acquisition of solid pancreatic masses. Front Med 2022 ; 16 : 943792.
- 7) 松浦祐介, 岡ハル子, 小原光祥・ほか. 液状処理法と従来法での採取器具による子宮頸部細胞像の比較検討. 日臨細胞会誌 2013 ; 52 : 87-95.
- 8) Hutchinson, M., Patton, F. W., Stelzer, G. T., et al. Study of cell loss in the conventional Papanicolaou smear. Acta Cytol 1992 ; 26 : 577.
- 9) Donovan, J. C. H., Slingerland, J., Tannock, I. F. Cell proliferation and tumor growth. Tannock, I.F., Hill, R.P., Bristow, R.G., et al. The basic science of oncology. McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York, 2005, 167-193.
- 10) 久布白兼行. 液状検体細胞診. 日産婦誌 2010 ; 62 : 194-199.
- 11) Beerman, H., van Dorst, E. B. L., Kuenen-Boumeester, V., et al. Superior performance of liquid-based versus conventional cytology in a population-based cervical cancer screening program. Gynecol Oncol 2009 ; 112 : 572-576.
- 12) 川西なみ紀, 則松良明, 入野了士. シュアパス-LBC保存液を用いた免疫細胞化学染色の検討. 医学検査 2018 ; 67 (4) : 519-523.
- 13) 田村愛結子, 落合隆永, 嶋田勝光・ほか. 液状化検体細胞診固定液で回収された口腔粘膜細胞 RNA の安定性. 松本歯学 2014 ; 40 : 35-39.
- 14) Boshart, M., Gissmann, L., Ikenberg, H., et al. A new type of papillomavirus DNA, its presence in genital cancer biopsies and in cell lines derived from cervical cancer. EMBO Journal 1984 ; 3 : 1151-1157.
- 15) 平井康夫. 新規に保険収載された検査法 : ヒトパピローマウイルス (HPV) ジェノタイプ判定検査. モダンメディア 2013 ; 59 : 284-290.
- 16) Leyden, W. A., Manos, M. M., Geiger, A. M., et al. Cervical Cancer in Women With Comprehensive Health Care Access : Attributable Factors in the Screening Process. JNCI 2005 ; 97 : 675-683.

症 例

液状化検体細胞診で診断した子宮頸部明細胞癌の 1 例

窪田 恵美¹⁾ 北菌 育美¹⁾ 岩切かおり¹⁾ 切田ゆかり¹⁾
 田崎 貴嗣²⁾ 東 美智代¹⁾ 築詰伸太郎³⁾ 小林 裕明³⁾
 谷本 昭英^{1,2)}

鹿児島大学病院病理部・病理診断科¹⁾, 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科病理学分野²⁾,
 同 生殖病態生理学³⁾

背景：子宮頸部原発明細胞癌はまれであり，液状化検体細胞診（liquid-based cytology : LBC）の細胞像の報告はほとんどない．われわれは，LBC 標本で診断しえた子宮頸部明細胞癌の 1 例を経験したので，塗抹標本所見との異同および他の腺癌との鑑別点について検討し報告する．

症例：70 歳代，女性．約 1 年前より持続する性器出血があり，子宮頸部のポリープ状腫瘍を指摘された．擦過細胞診および組織診で明細胞癌と診断された．LBC 標本では，異型細胞が重積性のある集塊状や孤立性に認められ，腺腔構造や乳頭状構造および hobnail 状の核の突出も認めた．異型細胞の核は軽度の腫大を示す類円形を呈しており，大型で明瞭な核小体を認め，細胞質は豊富で，淡く微細顆粒状を呈していた．

結論：LBC 標本においても，塗抹標本と同様に明細胞癌の特徴とされる，大型で明瞭な核小体および豊富な細胞質を有する異型細胞を認め，LBC 標本で明細胞癌の診断を行う際にも重要な細胞所見である．

Key words : Uterine cervix, Liquid-based cytology, Clear cell carcinoma, Case report

I. 緒 言

子宮頸部原発の明細胞癌は子宮頸部腺癌の約 4% を占めるまれな腫瘍であり¹⁾，液状化検体細胞診（liquid-based cytology : LBC）標本での細胞像についての邦文論文報告

はない．まれな腫瘍であることから細胞診断による組織型推定がしばしば困難であるとされている²⁾．われわれは，子宮頸部明細胞癌を LBC 標本で診断する機会を得たことから，塗抹標本の細胞像との異同および子宮頸部擦過細胞診で遭遇する他の腺癌の LBC 標本での細胞像との鑑別点を検討し報告する．

II. 症 例

70 歳代，女性．3 妊 2 産，閉経は 59 歳．約 1 年前より性器出血を認めたため，産婦人科を受診した．外子宮口を覆うような 5 cm 大のポリープ状腫瘍を指摘され，擦過細胞診および組織診が行われた．腫瘍は脆く易出血性であり，診察時にポリープ状腫瘍の一部が脱落し，組織診に提出された．Polymerase chain reaction 検査で human papillomavirus (HPV) は検出されなかった．細胞診および組織診で明細胞癌が示唆され，広汎子宮全摘術，両側付属器切除術および骨盤リンパ節郭清術が行われた．摘出子宮では，頸部に約 1.5 cm のポリープ状の腫瘍が認められた．手術後，化

A case of clear cell cancer of the cervix diagnosed by liquid-based cytology

Emi KUBOTA¹⁾, C. T., J. S. C., Ikumi KITAZONO¹⁾, M. D., Kaori IWAKIRI¹⁾, C. T., J. S. C., Yukari KIRITA¹⁾, C. T., J. S. C., Takashi TASAKI²⁾, M. D., Michiyo HIGASHI¹⁾, M. D., Shintaro YANAZUME³⁾, M. D., Hiroaki KOBAYASHI³⁾, M. D., Akihito TANIMOTO^{1,2)}, M. D.

¹⁾Department of Pathology/Pathology Diagnosis, Kagoshima University Hospital

²⁾Department of Pathology Field, ³⁾Department of Reproductive Pathophysiology (Obstetrics and Gynecology Classroom), Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

論文別刷請求先 〒 890-8544 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘 8 の 35 の 1 鹿児島大学病院病理部・病理診断科 窪田恵美

2022 年 9 月 2 日受付

2023 年 5 月 25 日受理

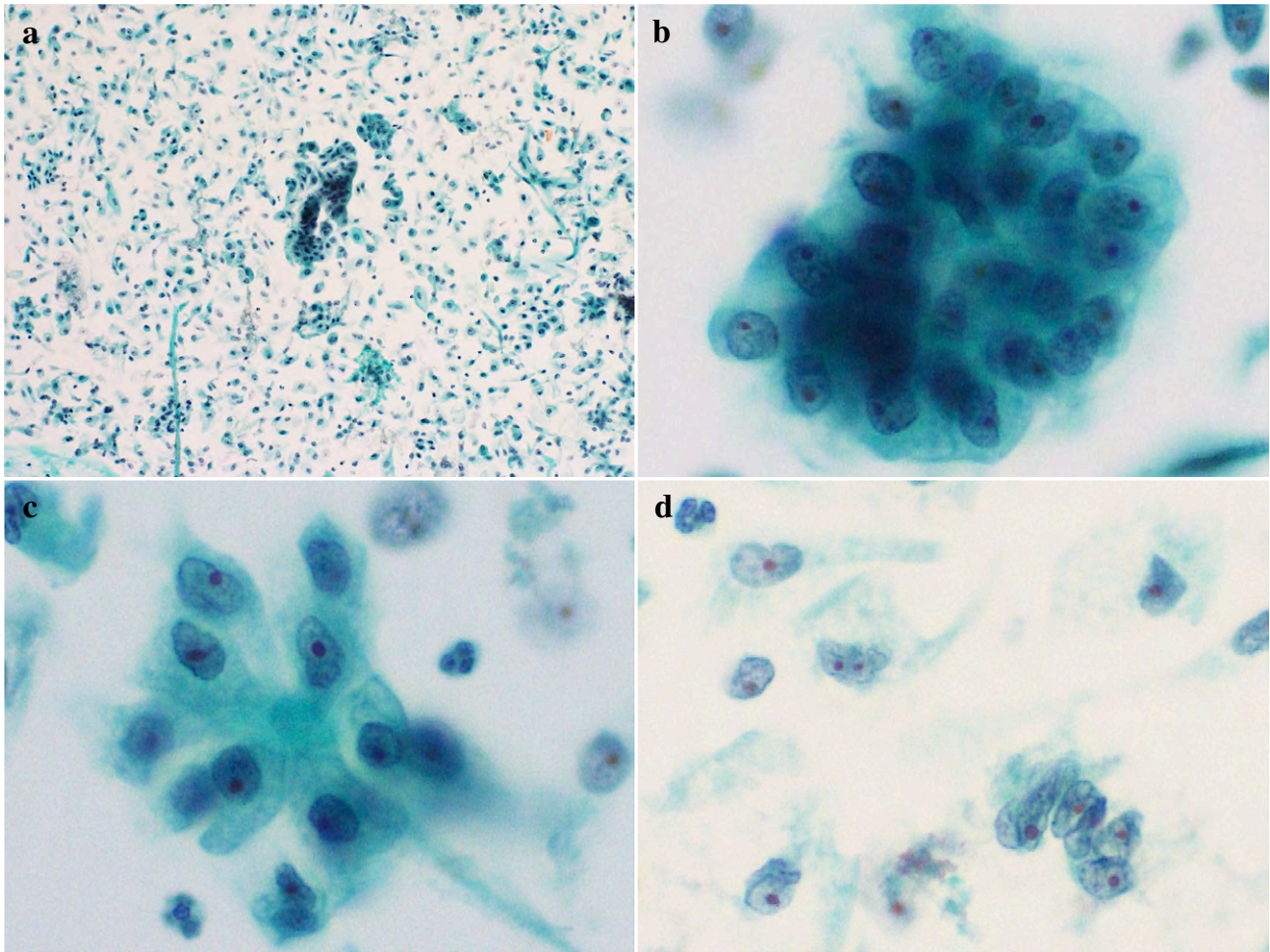


Fig. 1 LBC findings of cervical scrapings (a-d : Pap. staining, a : $\times 10$, b-d : $\times 40$).

a : Numerous scattered tumor cells and small tumor cell clusters are seen in a mildly necrotic background.

b : Tumor cells forming glandular structures. The tumor cells have abundant and fine granular cytoplasm, and round nuclei with large nucleoli.

c : Tumor cells with eccentric nuclei.

d : Tumor cells with naked nuclei.

学療法が行われ、術後15ヵ月で再発、他臓器への転移は認めない。

III. 細胞所見

LBC標本で、壊死性背景に多数の円形異型細胞を小集塊状から孤立散在性に認めた (Fig. 1a)。集塊には重積性がみられ、腺腔様ないし乳頭状構造が認められた (Fig. 1b)。核が突出する hobnail 像も認めた (Fig. 1c)。異型細胞の核は類円形で、細顆粒状のクロマチンは均等に分布し、大型明瞭な核小体を認めた。豊富な細胞質は淡く微細顆粒状であった。少数の裸核状腫瘍細胞も認めた (Fig. 1c, d)。核縁の肥厚は目立たなかった。多核巨細胞や硝子様物質を反映したライトグリーン好性の無構造物質は認めなかった。

IV. 組織所見

生検組織診に提出された腫瘍 (Fig. 2a) では、壊死物質を伴い明瞭な核小体を有する類円形核と淡明な細胞質からなる腫瘍細胞が充実性に増殖し、乳頭状や管状構造もみられ、明細胞癌が示唆される所見であった。

摘出子宮では、頸部後唇の頸管腺領域に付着部を有する 1.5×1.5 cm のポリープ状の腫瘍を認め (Fig. 2b)、組織学的には、生検と同様の腫瘍細胞が増殖しており、hobnail 状の核所見を認めた。腫瘍間質には硝子様物質を認めた (Fig. 2c, d)。免疫組織化学染色で腫瘍細胞は、HNF1 β および Napsin A が陽性 (Fig. 2e, f) で、HIK1083 と MUC6 は陰性であった。腫瘍細胞は頸部表層への浸潤を認めたが、子

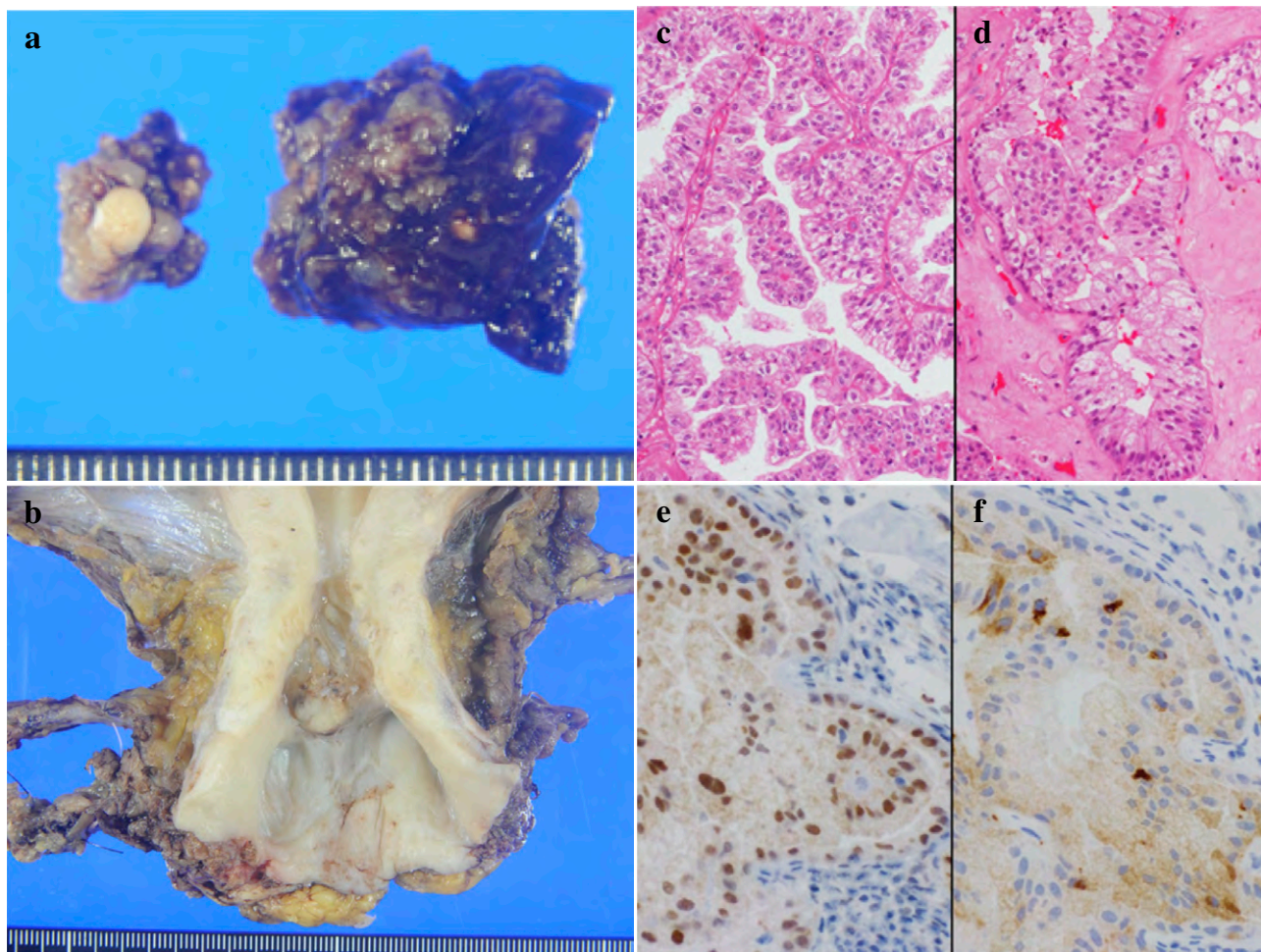


Fig. 2 Macroscopic and histological findings.

a : Macroscopic findings of the biopsy specimen. Desquamated polypoid tumor.

b : Macroscopic findings of the hysterectomy specimen. A polypoid tumor is seen arising from the posterior cervical wall.

c, d : Histological findings (H-E staining, $\times 10$). Papillary growth pattern of tumor cells with clear to eosinophilic cytoplasm (c) and hyalinized stroma (d).

e, f : Immunohistochemical findings ($\times 20$). The tumor cells showing positive staining for HNF1 β (e) and Napsin A (f).

宮頸部にとどまり、リンパ節転移は認めなかった。子宮内膜、両側付属器に悪性所見はなく、子宮頸部明細胞癌と診断した。

V. 細胞像の比較

1. 頸部明細胞癌のLBC標本と塗抹標本との細胞像の比較 (Fig. 3, Table 1)

本例 (LBC 標本) と過去に当院で診断した子宮頸部明細胞癌症例の塗抹標本を比較した。塗抹標本症例は、壊死性背景や炎症性背景が認識しやすく (Fig. 3a), 異型細胞はより大型で観察が容易で、重積性や腺腔構造、乳頭状の集塊で多数出現しており、裸核状腫瘍細胞も多数認めた。個々の異型細胞は軽度腫大した円形核で、大小不同が目立ち、

円形の明瞭な核小体を認め、豊富な細胞質は淡いライトグリーン好性を示す泡沫状～細顆粒状であった (Fig. 3b)。

2. LBC 標本における明細胞癌と粘液性癌 (胃型)、漿液性癌 (体部原発)、類内膜癌 (体部原発) との比較 (Fig. 4, Table 2)

粘液性癌 (胃型) では、粘液空胞が目立ち、辺縁が明瞭な細胞質を有している (Fig. 4a)。核形不整は目立つが、明細胞癌のような大型類円形の核小体は認められない。漿液性癌 (体部原発) の核は核形不整、大小不同が目立ち、明細胞癌のような類円形の明瞭な核小体はみられない (Fig. 4b)。漿液性癌 (体部原発) の核小体と比較して明細胞癌の核小体は類円形であり、単一である細胞が多い。漿液性癌 (体部原発) と比較して、明細胞癌はより豊富で淡い細胞質を有する。類内膜癌は、明細胞癌に比し重積性がより

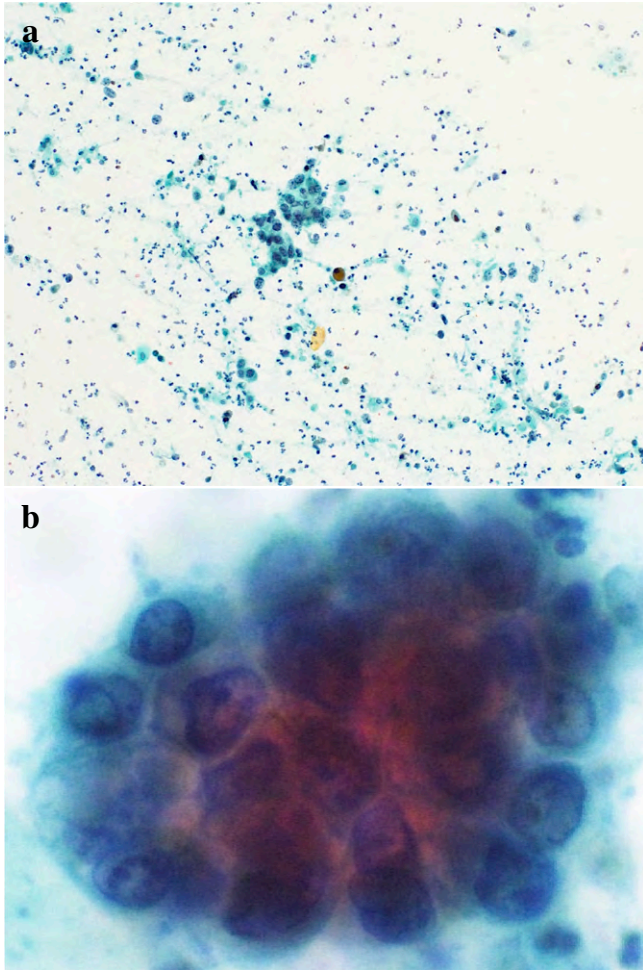


Fig. 3 Smear cytology findings of cervical clear cell carcinoma (Pap. staining, a, $\times 10$, b, $\times 40$).

a : A few tumor cells are seen in a necrotic and inflammatory background.

b : Tumor cells forming papillary clusters patterns. The tumor cells are larger than the cells seen on LBC.

強く、腺腔様構造を認め (Fig. 4c 矢頭), 細胞質内粘液空胞や扁平上皮化生がみられる場合がある。核形不整は目立つが、明細胞癌のような大型類円形の核小体は認められない。

VI. 考 察

子宮頸部原発の明細胞癌は非常にまれであるが、形態的には子宮内膜や卵巣原発の明細胞癌と同様の所見を呈する³⁾。淡明あるいは淡好酸性細胞質を有する腫瘍細胞が乳頭状や管状、充実性あるいは嚢胞状など多彩な構造を呈して増殖し、核が飛び出る hobnail 構造や硝子様間質、硝子球がみられることが特徴である。母親が妊娠初期に diethylstilbestrol (DES) を投与されたことによる、胎内曝露歴

のある女性の膣や子宮頸部に発症することが知られているが、本邦では DES は使用されていない。

子宮頸部明細胞癌の肉眼的発育形態は、結節状や点状潰瘍病変などさまざまであると報告されている⁴⁾。Reich らは DES 非暴露例 15 例のうち、内向性発育を示す症例が 12 例、内向性および外向性発育の両方がみられた症例が 3 例で、外向性発育のみの症例はなかったと報告している⁵⁾。本例のようにポリープ状に外向性発育を示す子宮頸部明細胞癌は、本邦から牛島らおよび小林らの 2 例の報告があるが、比較的可成りな増殖形態と考えられる。これらの 2 例と同様に、本例でも、子宮頸部にとどまる病変であった^{6,7)}。牛島らは、ポリープ状の外向性発育であったことで、細胞診と組織診による早期術前診断が可能であったと報告している⁶⁾。本例の LBC 標本にも診断に十分な異型細胞が採取されていた。

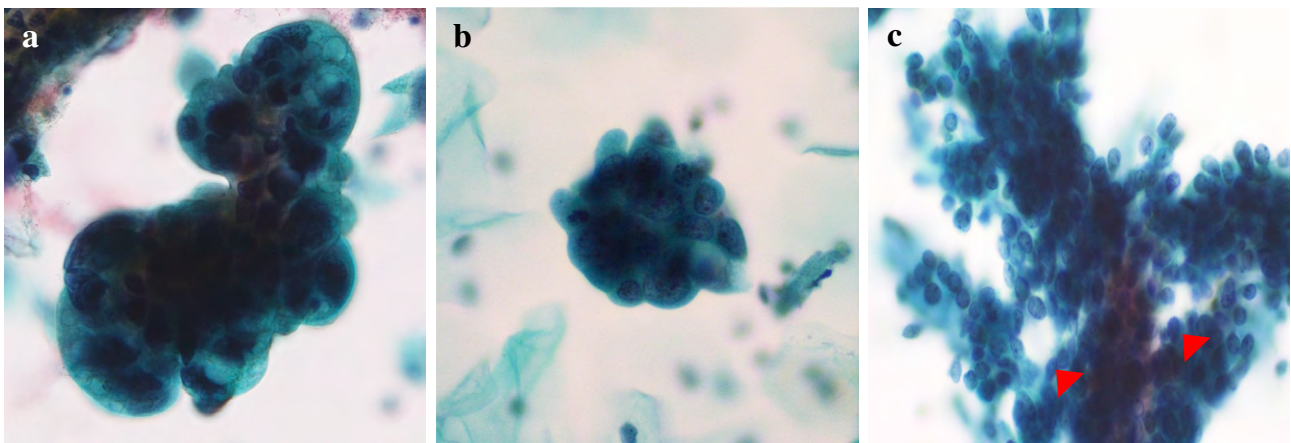
梅澤らは、子宮頸部あるいは膣原発の明細胞癌の塗抹標本での細胞学的特徴として、①裸核状腫瘍細胞の出現、② hobnail 細胞の出現、③核形は円形～卵円形で核縁の肥厚は認めない、④クロマチンパターンは細顆粒状で密に均等分布、⑤核小体は大型明瞭、形状は円形で単一が主体、⑥細胞質は豊富で顆粒状～淡明、⑦硝子様物質の出現、⑧少数例だが bizarre な多核巨細胞が混在するものや多形性の乏しいものもあるという 8 項目を挙げている。本例の LBC 標本でも②③④⑤⑥に合致する細胞学的所見が捉えられ、細胞学的所見は、塗抹標本および LBC 標本いずれでも共通していた²⁾。

一般的に、LBC 標本に比較して、塗抹標本では壊死や炎症所見などの背景所見が認識しやすく、細胞も大型で観察が容易であるという特徴がある。今回の検討においても、過去の塗抹標本症例では、壊死および好中球主体の炎症性背景がより目立ち、異型細胞は大型で、観察が容易であった。LBC 標本においても、壊死物質は認識できたが、塗抹標本のほうが認識しやすかった。LBC 標本の異型細胞は小型ながら、梅澤らの報告にある明細胞癌の特徴的細胞所見を有しており、LBC 標本においても、塗抹標本で報告されてきた細胞所見を観察することは可能である²⁾。

組織標本では、硝子様間質や硝子球がみられることが明細胞癌の特徴の一つとされているが、本例の LBC 標本に硝子様物質は認められなかった。梅澤らによる明細胞癌の報告においても、硝子様物質が認められたのは 6 例中 2 例であり、必ずしも細胞診標本で認められるものではない²⁾。明細胞癌でみられる乳頭状や管状、嚢胞状あるいは充実性増殖のうち乳頭状増殖が目立つ症例においては、集塊内に硝子様物質を有するミラーボール状集塊が認められると報告されている^{5,6)}。本例でも組織標本 (手術標本) では乳頭

Table 1 Cytologic findings in this case (LBC) and of smear cytology of another case of cervical clear cell carcinoma

	This case LBC	The other case smear
Background	Necrosis, mild	Necrosis, severe Inflammation
Cytoplasm	Abundant Finely granular	Abundant Foamy to finely granular
Nuclei		
Shape	Round	Round
Pleomorphism	-	+
Membrane	Regular	Regular
Chromatin structure	Finely granular	Finely granular
Chromatin distribution	Regular	Regular
Nucleoli	Large Round	Large Round
Other findings		
Hobnail pattern	+	+
Naked nuclei cells	+, a few	+, many
Multinucleated giant cells	-	-

**Fig. 4** LBC findings of mucinous carcinoma, gastric type, serous carcinoma, and endometrioid carcinoma (Pap. staining, $\times 40$).

a : Mucinous carcinoma, gastric type. The cytoplasm with mucinous vesicles and fine cell borders.

b : Serous carcinoma. The cytoplasm is scanty, and nuclear pleomorphism is prominent.

c : Endometrioid carcinoma. Prominent stacking of tumor cells and glandular cavity-like structures (arrowheads).

状増殖が目立つ部分があり、硝子様間質や硝子球を認めた。

LBC 標本では、組織標本と同様に免疫細胞化学染色を行うことが可能で、組織型の推定に有用であると考えられるが、本例では行っていない。

子宮頸部の扁平上皮癌のほとんどが HPV 関連癌であるが、子宮頸部腺癌は WHO 分類第 5 版では、HPV 関連癌、HPV 非関連癌に分けられ、HPV 非関連癌には明細胞癌および粘液性癌（胃型）が含まれている⁸⁾。漿液性癌は頸部に原発する証拠がないとして、WHO 分類第 5 版では除外された⁸⁾。また、類内膜癌も粘液の乏しい HPV 関連腺癌

や内膜原発腫瘍の頸部進展を慎重に除外する必要があるとされており、頸部原発は非常にまれであるとされている⁸⁾。これに伴い子宮頸癌取扱い規約病理編第 5 版にも HPV 関連腺癌、HPV 非依存性腺癌として記載されている⁹⁾。しかしながら、内膜原発の漿液性癌や類内膜癌が頸部細胞診で採取されることはしばしば経験され、これらの組織型を鑑別することは、原発巣の推定や治療方針の決定に関与する可能性があり、重要であると考えられる。明細胞癌との鑑別点として、粘液性癌は細胞内粘液や明瞭な細胞境界が認められ、漿液性癌（体部原発）との鑑別では、淡く微細顆粒状で豊富な

Table 2 Comparison of the findings of LBC cytology in clear cell carcinoma, mucinous carcinoma, serous carcinoma, and endometrioid carcinoma

	CCC	MC, gastric type	SC	EC, G1
Cytoplasm	Abundant Finely granular	Intracytoplasmic mucin Clear border	Scant	Intracytoplasmic mucin
Nuclei				
Shape	Round	Irregular	Irregular	Irregular
Pleomorphism	-	+	+	+
Chromatin structure	Finely granular	Coarse granular	Finely granular	Coarse granular
Nucleoli	Round Large	Round	Inconspicuous	Round
Other findings	Hobnail pattern Naked nuclear Hyalin-like granules	Mucinous material	Psammoma body	Squamous metaplasia Mucinous material

CCC : clear cell carcinoma, MC : mucinous carcinoma, SC : serous carcinoma, EC : endometrioid carcinoma

細胞質，単一で類円形の明瞭な核小体の存在や高度な核形不整や細胞重積がないことが明細胞癌を支持する所見と考えられる。類内膜癌では細胞質内粘液や扁平上皮化生があることが鑑別点となりうる。

子宮頸部明細胞癌のLBC標本においても，従来の塗抹標本と同様の細胞学的特徴を認め，特に，淡い細顆粒状の豊富な細胞質や単一の類円形大型で明瞭な核小体は，診断の一助となると考えられた。

利益相反状態の開示

小林裕明

講演料など：中外製薬株式会社，アストラゼネカ株式会社，MSD株式会社

研究費：シスメックス株式会社，インテュイティブサージカル合同会社

奨学寄附金：中外製薬株式会社

他の著者らは，開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Background : Few studies have investigated the usefulness of liquid-based cytology (LBC) specimens in patients with primary clear cell carcinoma of the cervix, a rare neoplasm. Herein, we report the case of a patient who was diagnosed as having primary clear cell carcinoma of the cervix based on LBC, and discuss the differences between LBC and smear cytology, and useful findings for differentiation from other adenocarcinomas.

Case : The patient was a 70-year-old woman. LBC examination revealed both isolated tumor cells and tumor cells in clusters : glandular, papillary, and hobnail-like formations were also observed. On LBC, tumor cells with abundant and fine granular cytoplasm, enlarged round

nuclei, and large and prominent nucleoli were observed.

Conclusion : These findings could be helpful in the diagnosis of cervical cell carcinoma using LBC.

文 献

- 1) Noller, K. L., Decker, D. G., Dockerty, M. B., et al. Mesonephric (Clear cell) carcinoma of the vagina and cervix. A retrospective analysis. *Obstet Gynecol* 1974 ; 43 : 640-644.
- 2) 梅澤 聡, 春間節子, 金網友木子・ほか. 子宮頸部・膣原発の明細胞腺癌6例の細胞学的検討. *日臨細胞会誌* 2001 ; 40 : 439-444.
- 3) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会, 編. 子宮頸癌取扱い規約 病理編 第4版. 金原出版, 東京, 2017.
- 4) Kurman, R. J., Norris, H. J., Wilkinson, E. J. Tumor of the cervix, vagina, and valva. Atlas of tumor pathology. Third Series, Fascicle 4. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D. C., 1992, 88-91.
- 5) Reich, O., Tamussino, K., Lahousen, M., et al. Clear cell carcinoma of the uterine cervix : Pathology and prognosis in surgically treated stage I B-II B disease in women not exposed in utero to diethylstilbestrol. *Gynecol Oncol* 2000 ; 76 : 331-335.
- 6) 牛島倫世, 山川義寛, 高越祐子・ほか. 子宮頸部明細胞腺癌の1例. *日臨細胞会誌* 2012 ; 51 : 143-146.
- 7) 小林志津子, 北村隆司, 実原正明・ほか. 乳頭状増殖を主体とした子宮頸部明細胞腺癌の1例. *日臨細胞会誌* 2004 ; 43 : 166-170.
- 8) WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of Tumours, 5th Edition. Female Genital Tumours. IARC, Lyon, 2019.
- 9) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会, 編. 子宮頸癌取扱い規約 病理編 第5版. 金原出版, 東京, 2022.

症 例

浸潤性尿路上皮癌の1例

——栄養膜細胞への分化を伴う尿路上皮癌細胞の細胞像を中心に——

花見 恭太¹⁾ 安達 純世¹⁾ 豊永 安洋¹⁾ 石田 康生²⁾山崎 一人¹⁾帝京大学ちば総合医療センター病院病理部¹⁾, 千葉県済生会習志野病院病理診断科²⁾

背景：膀胱尿路上皮癌のうち、栄養膜細胞への分化を伴う亜型は診断時に進行癌のことが多く予後不良とされている。今回われわれは浸潤性膀胱癌手術症例 54 例の細胞診・病理組織検体を再検討する機会に、栄養膜細胞への分化を伴う浸潤性尿路上皮癌の 1 例を認めたので、その性状について報告する。

症例：82 歳、女性。膀胱炎症状を主訴に来院。超音波検査にて膀胱前壁に腫瘍を認めた。尿細胞診では不規則乳頭状の異型尿路上皮集塊と、豊かなレース状の細胞質と粗造なクロマチンの増量を示す単核細胞や多核・核の過分葉を示す多形細胞を孤立性に認めた。TURBT 標本、膀胱全摘標本においては表層側に通常型の浸潤性尿路上皮癌、深部においては広く栄養膜細胞への分化を示す成分がみられ、固有筋層への浸潤と尿管侵襲を認めた。免疫染色においては多核・核の過分葉を示す細胞や多形を示す単核細胞などが HSD3B1 に陽性を示した。術後 3 年で多臓器に転移をきたし永眠された。

結論：栄養膜細胞への分化を伴う浸潤性尿路上皮癌を早期に診断するうえで尿細胞診の果たすべき役割は大きい。確実な推定診断には特異性の高いマーカーを用いた免疫染色が有用と考える。

Key words : Urothelial carcinoma, Trophoblastic differentiation, β -HCG, HSD3B1, Cytology

I. はじめに

栄養膜細胞への分化を示す浸潤性尿路上皮癌 (invasive urothelial carcinoma with trophoblastic differentiation, 以下、IUCTD) は上部・下部尿路のいずれにも発生するま

A case of invasive urothelial carcinoma—Focusing on the cytological features of urothelial carcinoma with trophoblastic differentiation—

Kyota HANAMI¹⁾, C. T., I. A. C., Sumiyo ADACHI¹⁾, C. T., I. A. C., Yasuhiro TOYONAGA¹⁾, C. T., I. A. C., Yasuo ISHIDA²⁾, M. D., Kazuto YAMAZAKI¹⁾, M. D.

¹⁾Department of Pathology, Teikyo University Chiba Medical Center

²⁾Department of Diagnostic Pathology, Chibaken Saiseikai Narashino Hospital

論文別刷請求先 〒 299-0111 千葉県市原市姉崎 3426 の 3 帝京大学ちば総合医療センター病院病理部 花見恭太

2022 年 10 月 17 日受付

2023 年 5 月 24 日受理

れな悪性腫瘍で、現行の腎盂・尿管・膀胱癌取扱い規約では、種々の組織分化 (divergent differentiation) を伴う浸潤性尿路上皮癌の亜型として分類されている¹⁾。IUCTD は同一腫瘍内に通常型の高異型度尿路上皮癌成分を有する場合が多いが、診断時に進行癌のことが多く、しばしば通常型尿路上皮癌に対する化学療法や放射線治療に抵抗性を示し、通常型の浸潤性尿路上皮癌・高異型度よりも予後不良とされている²⁾。高異型度の筋層非浸潤癌 (pT1) における本亜型の存在は、本邦を含め各国のガイドラインで膀胱全摘除術を考慮すべき超高リスク群に分類されている³⁾。よって、生検および transurethral resection of bladder tumor (以下、TURBT) 検体においても栄養膜細胞への分化を示す成分を認めた場合には、その量の多寡にかかわらず診断名として記載する必要がある¹⁾。一方、細胞診においては合胞体栄養膜細胞様の多核巨細胞の出現が特徴とされているものの⁴⁾、詳細な細胞像の報告は少ない。今回われわれは、2011 年から 2020 年に経験した浸潤性膀胱癌手

術症例 54 例の細胞診・病理組織検体を再検討する機会に、IUCTD の 1 例を認めたので、その性状について考察を加えて報告する。

II. 症 例

患 者：82 歳，女性。

主 訴：膀胱炎様症状（頻尿・排尿時違和感）。

既往歴：2 型糖尿病，狭心症，僧帽弁閉鎖不全症，大動脈弁狭窄症，アルツハイマー型老年認知症，CKD。

現病歴および経過：20XX 年 1 月，頻尿，排尿時違和感を主訴に近医を受診。尿細胞診にて悪性，TURBT にて尿路上皮内癌疑いの診断となった。精査・加療目的にて当院泌尿器科を受診し，MRI 検査にて膀胱前壁から内腔に突出する腫瘍を認めた。当院での尿細胞診，膀胱洗浄細胞診では高異型度尿路上皮癌（high grade urothelial carcinoma，以下 HGUC）・悪性と判定した。その後，当院で行われた TURBT 検体の病理組織診断では，浸潤性尿路上皮癌・G3，腫瘍進行期 pT1 とされ BCG 療法が導入された。BCG 療法中に一度だけ尿細胞診が陰性となるも，その後は悪性の判定が続き，BCG 治療抵抗性のため 10 ヶ月後に膀胱・尿道全摘除術が施行された。摘出検体の病理組織診断は腺上皮および栄養膜細胞への分化を伴う浸潤性尿路上皮癌（pT2aN0，LV1，pStage II）であった。腎機能低下のため後療法を実施せずに経過観察としたが，術後 3 年目に肝転移，傍大動脈リンパ節転移がみられ，全身状態悪化のため永眠された。この間に血清 beta-human chorionic gonadotropin（以下， β -HCG）値の測定は行われていない。

III. 細胞所見

当院での TURBT 施行前の尿細胞診・膀胱洗浄細胞診では炎症性・血性背景に，大小の異型細胞が不規則重積を示す集塊状，または孤在性に出現していた。重積集塊を構成する細胞はやや厚みのある細胞質と大小不同に腫大した類円形の核を有し，粗顆粒状の核クロマチンの増量や明瞭な核小体を認めた（Fig. 1）。重積集塊を構成するこれらの細胞は通常型の高異型度尿路上皮癌として矛盾しない所見であったが，孤在性に分布する細胞には顆粒状・レース状の豊かな細胞質と大型類円形核を有する単核の大型細胞や粗造なクロマチンパターンを示す過分葉核を有する大型細胞，および多核の細胞が散見された（Fig. 2）。術前細胞診では HGUC を推定したが，retrospective に観察すると孤在性にみられた大型細胞は栄養膜細胞への分化を伴う浸潤性尿路上皮癌由来の細胞として矛盾しないものと考えられ

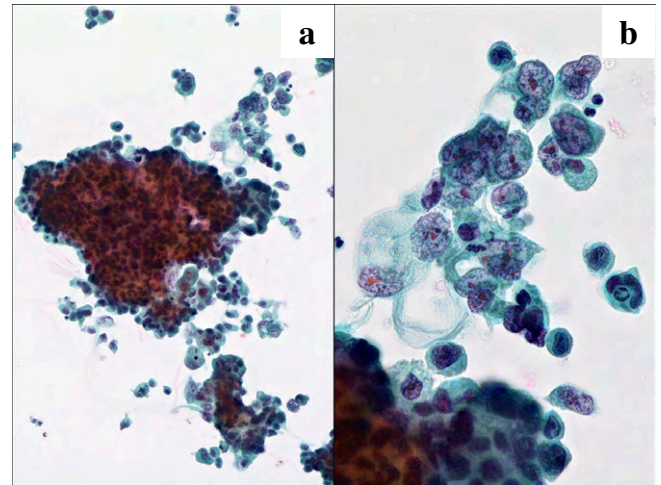


Fig. 1 Findings of urinary cytology (Papanicolaou staining). a, b : Atypical cells found scattered or in clusters with irregular nuclei, suggestive of high-grade urothelial carcinoma (a, $\times 10$; b, $\times 60$).

た。後日，細胞転写法を用いて同尿細胞診検体標本の免疫染色を実施した（Table 1）。 β -HCG に陽性を示す細胞はみられなかったが，hydroxy-delta-5-steroid dehydrogenase, 3 beta- and steroid delta-isomerase 1（以下，HSD3B1）の染色においては多形を示す異型細胞の細胞質が染色された（Fig. 3）。

IV. 組織所見

当院で行われた TURBT 検体においては，表層側に異型上皮の充実乳頭状増生がみられ，深部には多形を示す異型細胞の充実索状浸潤を認めた。表層側の成分は通常型の浸潤性尿路上皮癌・G3 の形態を示したが，深部に浸潤する成分においては単核および過分葉核を有する大型の異型細胞がみられ，両者の間には移行像を認めた（Fig. 4）。

膀胱・尿道全摘除術標本においては，膀胱底部におよそ 3.0 cm 径の範囲に固有筋層までの浸潤を示す腫瘍の残存を認めた。多形を示す単核および過分葉核を有する細胞が不規則索状，もしくは管状に増生しており，少数だが細胞境界の不明瞭な合胞性の多核巨細胞も認めた（Fig. 5a-c）。また，索状の浸潤を示す細胞の一部には分化傾向の不明瞭な未分化癌様の成分も認めた（Fig. 5d）。腺管様配列を示す成分においては，明瞭な細胞質をもつ円柱上皮が不規則管状に増生しており，これらの腺管には癒合傾向がみられ腺腔には debris を認め，個々の細胞には核下空胞を認めた（Fig. 5e）。明瞭なリンパ管侵襲，静脈侵襲が観察されたが，廓清されたリンパ節には転移を認めなかった。免疫組織化学的には，すべての腫瘍細胞が Cytokeratin 7, Cytokeratin 20,

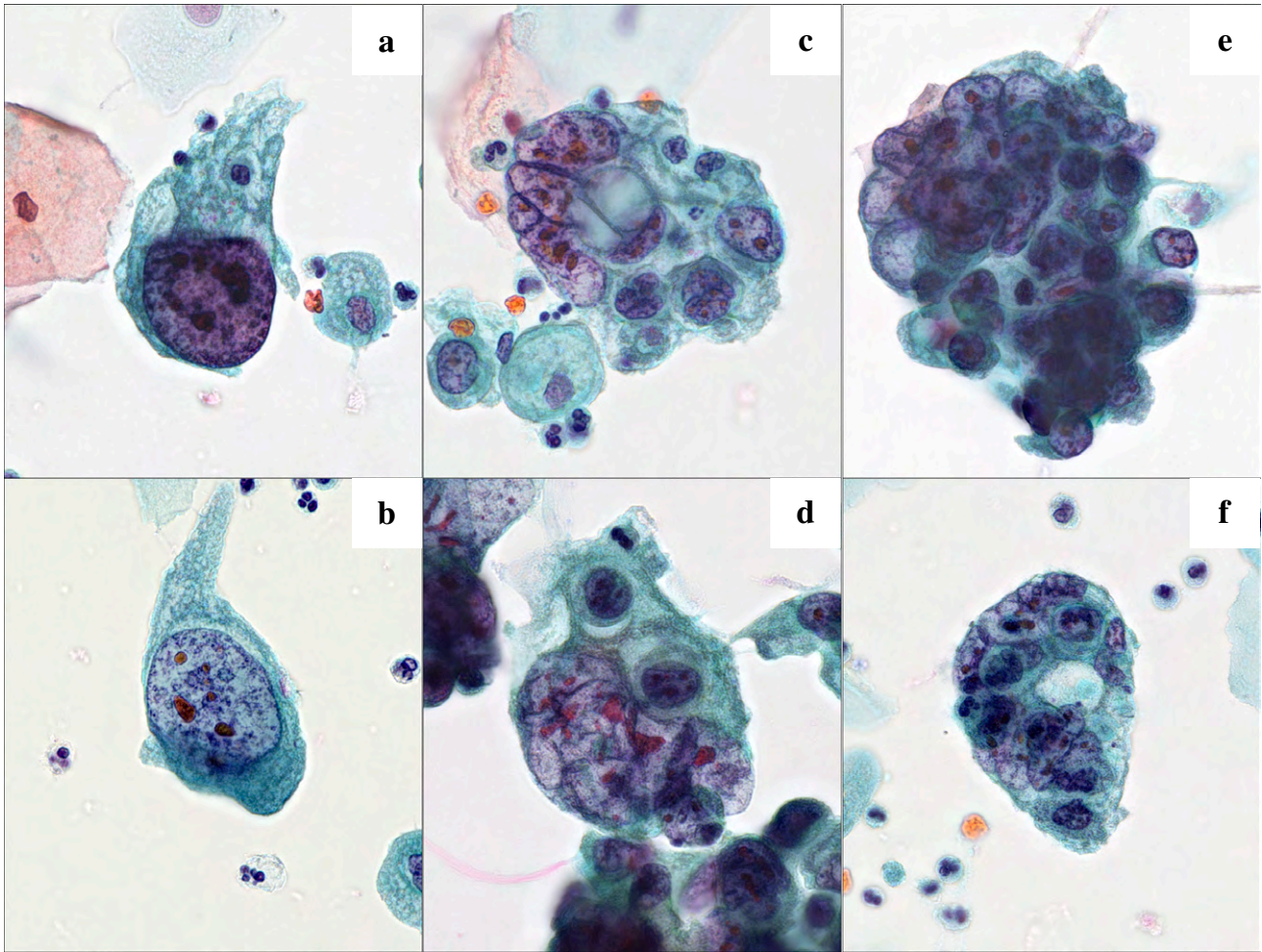


Fig. 2 Findings of urinary cytology (Papanicolaou staining, ×100).
 Discohesive pleomorphic cells showing with marked variations of the size and shape. The large cells showing diverse nuclear shapes : a mononucleated trophoblastic cell (a, b), a multinucleated trophoblastic cell (c, d), and a trophoblastic cell with a hypersegmented nucleus (e, f). Prominent nucleoli are seen in all the cells (a-f).

Table 1 Results of immunohistochemistry and immunocytochemistry

Primary antibody	Distributor	Clone	Dilution	Antigen retrieval	Result	
					Immunohistochemistry	Immunocytochemistry
β-HCG	Nichirei	C6405	Ready-to-use	Proteinase k	Negative	Negative
HSD3B1	Abnova	3C11-D4	×4000	CC1	Positive	Positive
PLAP	DAKO	8A9	×50	CC1	Negative	ND
SALL4	Abnova	6E3	×200	CC1	Positive	ND
Glypican 3	Santacruz	1G12	×50	CC1	Positive	ND
alpha-fetoprotein	Nichirei	Z007	Ready-to-use	CC1	Positive	ND
Oct-4	Leica	N1NK	×50	CC1	Negative	ND
CEA	DAKO	II-7	×100	CC1	Positive	ND
CA19-9	Leica	C241 : 5 : 1 : 4	×200	CC1	Positive	ND
GATA3	Roche	EP1582Y	Ready-to-use	CC1	Positive	ND
Cytokeratin7	Leica	RN7	×100	CC1	Positive	ND
Cytokeratin20	DAKO	Ks20.8	×100	CC1	Positive	ND

CC1 : Heat with EDTA based buffer, pH 8.5.

Proteinase k : Room temperature, 16 min.

ND : Not done

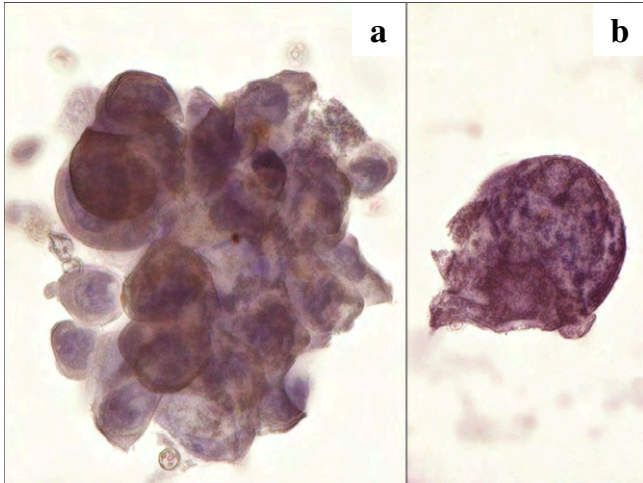


Fig. 3 Immunocytochemical staining using the cell transfer technique.
a, b : The pleomorphic atypical cells showing positive staining of the cytoplasm for HSD3B1 ($\times 100$).

GATA3に強い染色性を示した。 β -HCG, PLAP, Oct-4の染色に陽性を示す細胞はみられなかったが、壁深部に浸潤する多形を示す細胞は alpha-fetoprotein, SALL4, Glypican3の染色に種々の程度に陽性を示した。CEA, CA19-9の染色には細胞質が強く陽性を示した。栄養膜細胞への分化を示す細胞に特異性が高いとされるHSD3B1の発現を免疫染色にて検索したところ、乳頭状に増生する表層側の腫瘍細胞と深部に索状・管状に浸潤する多形を示す腫瘍細胞のいずれも細胞質が強く染色された (Fig. 6, Table 1)。以上の所見から、本腫瘍は腺上皮および栄養膜細胞への分化を伴う浸潤性尿路上皮癌 (pT2aN0, LV1, pStage II) と診断した。

V. 考 察

尿路原発 IUCTD は近年提唱された尿路原発絨毛癌を含む疾患概念である。Przybycin らは 16 例の IUCTD の臨床病理学的性状を検証して報告しており、発生部位別の内訳は膀胱 14 例 (88%)、尿管 1 例 (6%)、前立腺部尿道 1 例 (6%) としている。その組織学的内訳は、合胞体栄養膜細胞を含む浸潤性尿路上皮癌 6 例 (38%)、絨毛癌を伴う浸潤性尿路上皮癌 8 例 (50%)、絨毛癌を伴う尿路上皮内癌 1 例 (6%) で、純系の絨毛癌は 1 例 (6%) であったとしている⁵⁾。本例においては明瞭な栄養膜細胞への分化を示す成分が腫瘍の深部にみられたものの、表層側に乳頭状に発育する成分は通常型の高異型度尿路上皮癌として矛盾しない形態を示していた。このような通常型の高異型度尿路上皮癌との混在は IUCTD としては定型的なものであったと考

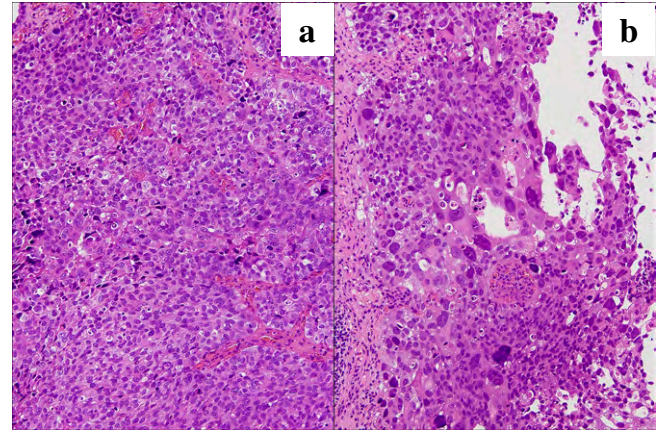


Fig. 4 Histopathological findings of the surgical specimen obtained by transurethral resection of the bladder tumor (hematoxylin-eosin staining, $\times 10$).
a : The tumor component showing solid papillary growth on the superficial side has a morphology similar to that of conventional invasive urothelial carcinoma (G3).
b : Solid cord-like arrangement of the pleomorphic atypical cells in the deep portion, and large, atypical cells containing single, multiple, or hypersegmented nuclei.

えられる。

IUCTD の発生機序として以前は生殖細胞の遺残からの発生とする胎芽残存説が提唱されていたが、近年では尿路上皮癌の transformation による脱分化説が広く受け入れられてきている⁶⁾。その理由として、大部分の IUCTD は尿路上皮癌を伴うこと、その発生に先立って通常型尿路上皮癌の発生がしばしば先行すること、また、高異型度の尿路上皮癌は高率に β -HCG の免疫組織染色に陽性を示すことなどが挙げられる⁷⁾。本例の TURBT 前の細胞診検体においては形態的に通常型尿路上皮癌細胞と区別がつかない細胞が多数含まれており、著しい多形を示す孤在性の大型細胞は少数であった。おそらくは先行する通常型尿路上皮癌の段階から多形や合胞体栄養膜細胞様の形態を示す細胞への移行段階を反映していたものと推察される。しかしながら、この段階では細胞診検体で IUCTD を推定するにはいたらなかったが、細胞像を再検討したところ単核の大型異型細胞の核は最大で好中球の 6 倍程度と非常に大きく、G3 の HGUC と比較してもさらに大型であった。多核もしくは過分葉核を示す異型細胞において核形不整は強く、核小体も大型明瞭であった。このような多形を示す細胞は通常型 HGUC にはみられないもので、IUCTD の推定にはいたらずともその可能性をコメントとして報告するべきであったと考える。

Przybycin らの IUCTD 16 例の組織学的検討によれば、5 例 (31%) が扁平上皮、腺上皮、脂肪細胞、脊索、肉腫様

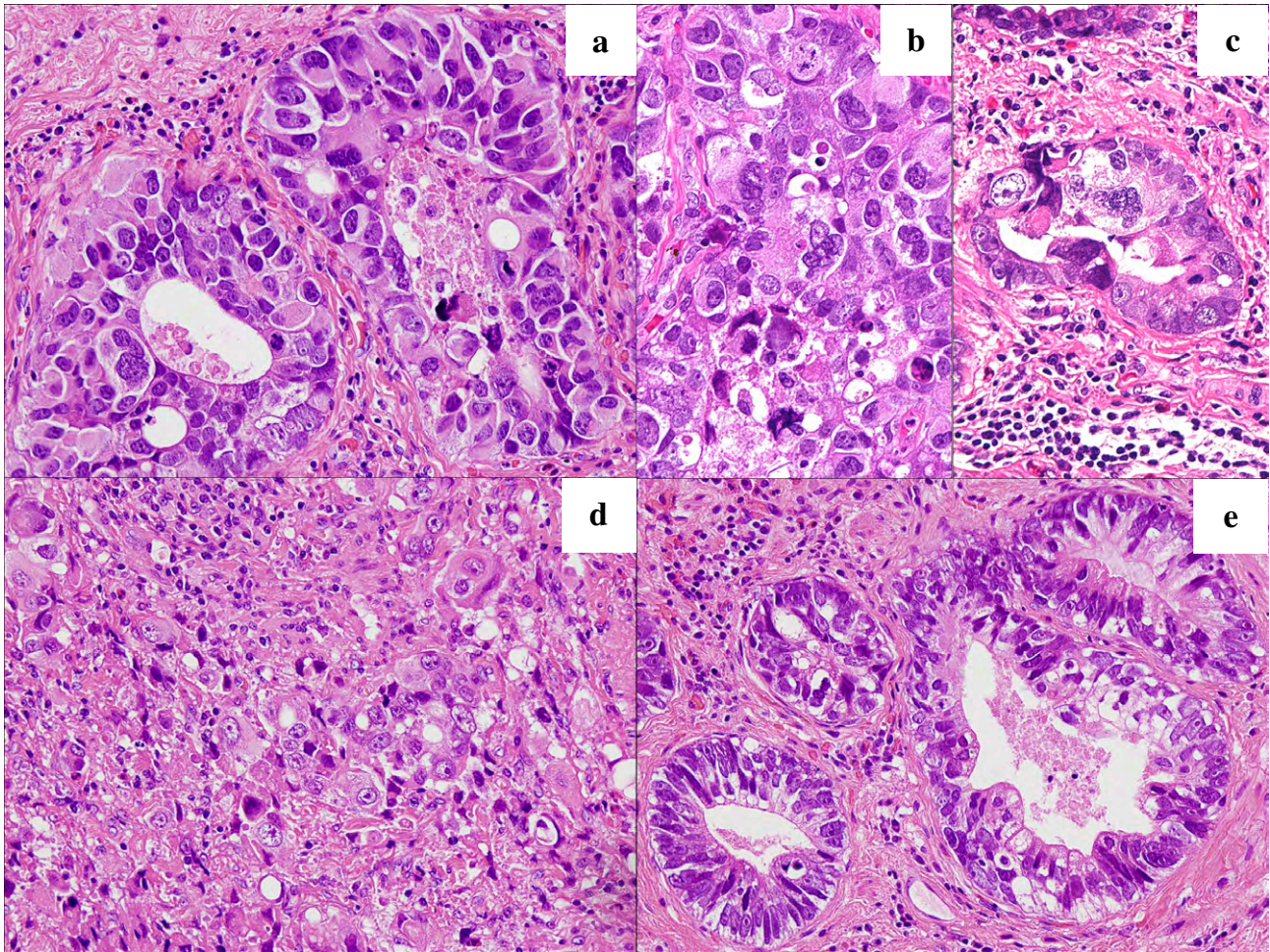


Fig. 5 Histopathological findings in the bladder on hematoxylin-eosin staining.

a : Proliferating pleomorphic tumor cells arranged in irregular cords or gland-like formations ($\times 20$).

b, c : Tumor cells exhibiting single, multiple, or hypersegmented nuclei ($\times 40$).

d : Undifferentiated carcinoma-like components with an unclear differentiation tendency in some of the cells showing cord-like arrangement ($\times 20$).

e : Proliferating columnar epithelium with clear cytoplasm in an irregular glandular form in the component showing duct-like arrangements. The glandular ducts showing a tendency to coalesce, with debris evident in the glandular lumina. Subnuclear vacuoles are conspicuous in individual cells, showing a morphology similar to that of fetal gastrointestinal epithelium. Nuclei are not arranged regularly on the basal side in the component showing glandular arrangement, and multiple layers and subnuclear vacuoles are evident ($\times 20$).

などの多彩な分化を示したと報告している⁵⁾。本例の TURBT 検体にみられた腫瘍表層の成分には乳頭状増生を示す通常型 HGUC の成分と IUCTD の成分が混在してみられたが、膀胱摘除術検体にみられた深部病変においても腺様化生を示唆する豊富な腺管構造がみられ、多様な分化能を反映しているものと考えられた。細胞診検体では腺上皮への分化を示す細胞は確認できなかったが、IUCTD の尿細胞診においてはこのような多様な分化傾向を示す腫瘍細胞が出現する可能性があることを念頭におく必要があると考える。

IUCTD の免疫染色における β -HCG の陽性率は 93~

100%と報告されており、その感度は高い⁵⁾。しかしながら、形態的に栄養膜細胞への分化を示す成分を含まない通常型 HGUC の多くが β -HCG の免疫染色に陽性を示すことも報告されており⁸⁾、 β -HCG は特異性の高い IUCTD のマーカーとはいえない。現行の取扱い規約においても、腫瘍細胞の β -HCG 陽性像のみをもって栄養膜細胞への分化としないことに留意する必要があるとしている¹⁾。一方、本例でその発現を検討した HSD3B1 は合胞体栄養膜細胞や中間型栄養膜細胞に高発現する酵素の一つで、栄養膜細胞への分化を示す多様な臓器の腫瘍においても高い発現を示すことが知られている⁹⁾。ステロイド代謝酵素である

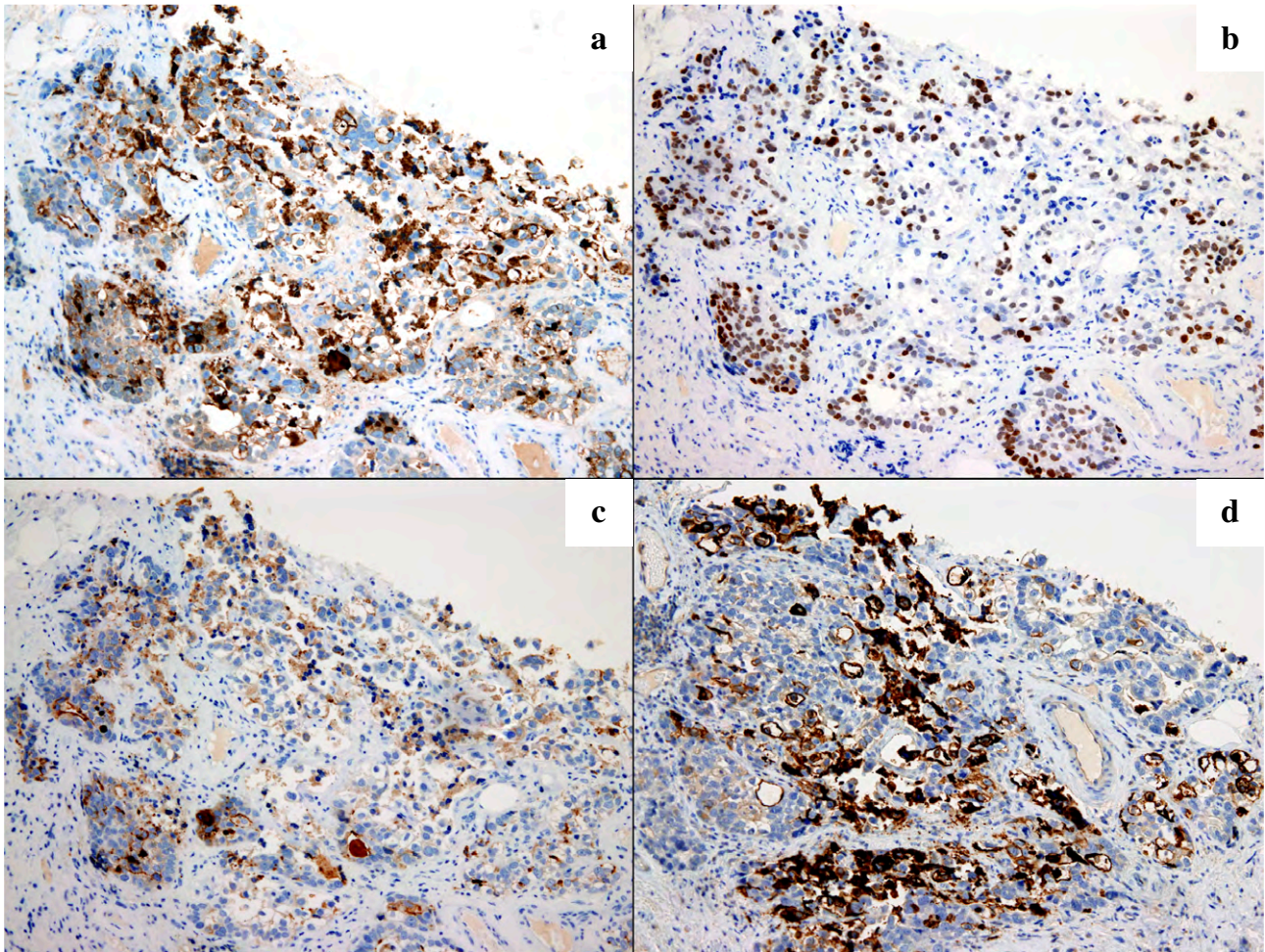


Fig. 6 Findings of immunohistochemistry. Tumor cells showing strongly positive staining for (a) alpha-fetoprotein, (b) SALL4, (c) glypican 3, and (d) HSD3B1 (a-d, $\times 20$).

HSD3B1はエストロゲン前駆体やテストステロンの産生に関与し、活性型アンドロゲンを不活性型に変換する作用を有するとされている。このため、ステロイドホルモンを産生する副腎皮質、特に球状層に発現がみられ、HSD3B1の発現を示す副腎皮質線腫の報告がみられる¹⁰⁾。また、ステロイドホルモンによってその活性の調節を受ける乳癌や前立腺癌においてもしばしば発現がみられることが報告されている^{11,12)}。しかしながら、ステロイドホルモンの調節を受けない臓器に発生する腫瘍にその発現はみられないとされている¹⁰⁾。Przybycinらは通常型尿路上皮癌成分を含むIUCTDにおけるHSD3B1の発現を免疫組織化学的に検索し、通常型尿路上皮癌の成分はほぼ陰性で、栄養膜細胞への分化を示す成分は全例で陽性を示したと報告している⁵⁾。これらのことからHSD3B1は尿路原発のIUCTDの有用なマーカーと考えられた。本例においてもIUCTDの成分は β -HCGの染色に陰性であったが、索状の成分、腺様の分化を示す成分のいずれも多形を示す細胞が強く

HSD3B1の染色に陽性を示し、栄養膜細胞への分化を反映しているものと考えられた。細胞診検体を用いた染色においても多形を示す大型細胞はHSD3B1の染色に陽性を示したことから、尿細胞診にてIUCTDを疑うべき多形を示す大型細胞が検出された場合は、HSD3B1を加えた免疫染色のパネルを用いて検索を行うのが望ましく、本例で示したように転写法による免疫染色も活用しうる手技であると考える。

IUCTDにはかつて絨毛癌として報告された症例も含まれている。一般的な絨毛癌の免疫染色において胚細胞腫瘍のマーカーとされるSALL4は、細胞性/中間型栄養膜細胞様細胞が強陽性を示し、合体栄養膜細胞様細胞は陰性から弱陽性になるとされている^{5,13)}。また、Glypican3は合体栄養膜細胞様細胞が強陽性を示し、細胞性/中間型栄養膜細胞様細胞はおおよそ弱陽性となる¹⁴⁾。いずれもOct4には陰性で絨毛癌とIUCTDは同様の染色様態を示す。本例においてはおおよそその腫瘍細胞は細胞性/中間型栄養膜

細胞様細胞に類似した単核細胞で、免疫染色においても絨毛癌でみられる細胞性/中間型栄養膜細胞と同様の性状を示した。SALL4 は ES 細胞や iPS 細胞に発現亢進をみる核内因子で幹細胞の多能性を生み出す役割を有し、絨毛癌、胎児性癌、卵黄嚢腫瘍などの胚細胞腫瘍に発現することが知られている。IUCTD の 50% 程度は SALL4 の免疫染色に陽性を示すとされており⁵⁾、胚細胞腫瘍に近い性質を有するものと推察される。実際に、近年の報告には IUCTD に対して性腺外胚細胞腫瘍に用いられる BEP 療法の有効性を示唆するものが多数みられ、IUCTD の治療に性腺外胚細胞腫瘍としての化学療法を優先させ、残存腫瘍に対して手術療法の追加を検討することを推奨する報告もみられる¹⁵⁾。

本例においては術前の尿細胞診と TURBT 検体に多形を示す細胞を認めたものの、IUCTD の可能性を指摘できなかった。IUCTD の存在する膀胱癌は、筋層非浸潤癌であっても膀胱全摘除術を考慮すべき超高リスク群であるが、結果として膀胱・尿道全摘除術の実施が遅れ、長期の予後は得られなかったことは反省すべき点として認識している。IUCTD の可能性を早期に指摘することは、個々の患者におけるすみやかな組織学的検索や治療方針の策定に寄与し、最終的には患者の利益につながるものと考えられる。その意味で尿細胞診の役割は重要であり、確実な推定診断のためには特異性の高いマーカーを用いた免疫染色を活用することが有用と考える。

筆者らに開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Background : Invasive urothelial carcinoma of the bladder with trophoblastic differentiation is usually diagnosed at an advanced stage and carries a poor prognosis. Herein, we report a case of invasive urothelial carcinoma with trophoblastic differentiation that was detected on a repeat cytopathologic review of 54 archived cases of surgically resected invasive bladder cancer.

Case : An 82-year-old woman with symptoms of cystitis was detected by ultrasonographic examination as having a tumor in the anterior wall of the urinary bladder. Urinary cytology showed papillary clusters identical to those in urothelial carcinoma, scattered giant mononuclear cells with lacy abundant cytoplasm and large nuclei containing coarse chromatin, and pleomorphic cells with multiple or hypersegmented nuclei. Histological examination of the tumor showed the features of papillary urothelial carcinoma with syncytiotrophoblast-like giant cells, muscle invasion, and lymphovascular involvement. Immunohistochemistry showed positive staining of the giant cells for HSD3B1, a specific marker of trophoblastic differentiation. The patient developed multiple

distant metastases and died 3 years after surgery.

Conclusion : Urinary cytology can contribute to early diagnosis of invasive urothelial carcinoma with trophoblastic differentiation. Immunostaining using specific markers can be useful for reliable cytologic diagnosis.

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会, 日本臨床腫瘍学会, 編. 腎盂・尿管・膀胱癌取り扱い規約 第2版. 医学図書出版, 東京, 2021.
- 2) Cheng, H. L., Chou, L. P., Tsai, H. W., et al. Urothelial carcinoma with trophoblastic differentiation : Reappraisal of the clinical implication and immunohistochemically features. *Urol Oncol* 2021 ; 39 : 732.e17-23.
- 3) 日本泌尿器科学会, 編. 膀胱癌診療ガイドライン 2019年版. 医学図書出版, 東京, 2019.
- 4) 齊藤直敏, 中村修治, 栢尾 茂. Trophoblast への分化を伴う腎盂尿路上皮癌の1例. *日臨細胞誌* 2005 ; 44(4) : 235-239.
- 5) Przybycin, C. G., McKenney, J. K., Nguyen, J. K., et al. Urothelial carcinomas with trophoblastic differentiation, including choriocarcinoma : clinicopathologic series of 16 cases. *Am J Surg Pathol* 2020 ; 44 (10) : 1322-1330.
- 6) Minamino, K., Adachi, Y., Okamura, A., et al. Autopsy case of primary choriocarcinoma of the urinary bladder. *Pathol Int* 2005 ; 55 (4) : 216-222.
- 7) 井上貴昭, 杉 素彦, 増田朋子・ほか. 絨毛癌成分を伴った膀胱・尿管癌の1例. *泌尿器科紀要* 2011 ; 57 : 633-637.
- 8) Campo, E., Algaba, F., Palacin, A., et al. Placental proteins in high-grade urothelial neoplasms. *Cancer* 1989 ; 63 (12) : 2497-2504.
- 9) Mao, T. L., Kurman, R. J., Jeng, Y. M., et al. HSD3B1 as a novel trophoblast-associated marker that assists in the differential diagnosis of trophoblastic tumors and tumor-like lesions. *Am J Surg Pathol* 2008 ; 32 (2) : 236-242.
- 10) Chou, Y. Y., Jeng, Y. M., Mao, T. L. HSD3B1 is a specific trophoblast-associated marker not expressed in a wide spectrum of tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2013 ; 23 (2) : 343-347.
- 11) Chang, Y. C., Chen, C. K., Chen, M. J., et al. Expression of 3β-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 in Breast Cancer is Associated with Poor Prognosis Independent of Estrogen Receptor Status. *Ann Surg Oncol* 2017 ; 24 (13) : 4033-4041.
- 12) Montgomery, R. B., Mostaghel, E. A., Vessella, R. L., et al. Maintenance of Intratumoral Androgens in Metastatic Prostate Cancer : A Mechanism for Castration-Resistant Tumor Growth. *Cancer Res* 2008 ; 68 (11) : 4447-4454.
- 13) Markku, M., Zengfeng, W., Peter, A. M., et al. SALL4 Expression in Germ Cell and Non-Germ Cell Tumors : A Systematic Immunohistochemical Study of 3215 Cases. *Am J Surg Pathol* 2014 ; 38 (3) : 410-420.
- 14) Debra, L. Z., Nikolay, D. D., Chunyan, L., et al. Glypican 3 : A Novel Marker in Testicular Germ Cell Tumors. *Am J Surg Pathol* 2006 ; 30 (12) : 1570-1575.
- 15) 道面尚久, 井上貴浩, 原 寛彰・ほか. 原発性膀胱絨毛癌の1例. *信州医誌* 2018 ; 66 (6) : 451-455.

症 例

肝細胞癌からの転移性卵巣腫瘍の1例

赤路(梶尾)悠¹⁾ 栗田 智子¹⁾ 田尻 亮祐¹⁾ 原田 大史¹⁾
植田多恵子¹⁾ 吉野 潔¹⁾ 岡 春子²⁾ 寺戸 信芳²⁾
名和田 彩²⁾ 松浦 祐介³⁾

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

背景：肝細胞癌の卵巣転移はきわめてまれである。腫瘍捺印細胞診が特徴的であった肝細胞癌からの転移性片側卵巣腫瘍について報告する。

症例：60歳代、女性。9年前に肝硬変を発症し、6年後に肝細胞癌へ進行し手術が施行された。術後1年半で多発肝内再発を認め肝動脈化学塞栓術が施行された。再発治療後2年の胸腹部CT検査で63×56mm大の左原発性卵巣腫瘍が疑われ、診断目的に腹腔鏡下両側付属器摘出術を施行した。左卵巣腫瘍は黄褐色調で脆く血管新生に富んでいた。腫瘍捺印細胞診ではきれいな背景の中に、腫瘍細胞は索状および孤在性、一部重積性に出現していた。好酸性の豊富な細胞質を有し、核の大小不同、クロマチンの増量を伴い、腫大した明瞭な核小体が認められた。腫瘍細胞質内には胆汁を確認し、肝細胞由来を示唆する所見であった。組織診では異型を伴う腫瘍細胞が索状に増殖し、豊富な好酸性細胞質や胆汁を認めることから肝細胞類似の組織であった。また免疫組織化学染色では散在性にhepatocyte paraffin 1が陽性であり、肝細胞癌からの転移性左卵巣腫瘍と診断した。

結論：腫瘍捺印細胞診で肝細胞類似の腫瘍細胞が胆汁色素を含んだ特徴的な所見を示し、肝細胞癌からの転移性卵巣腫瘍を経験した。

Key words : Metastatic ovarian tumor, Hepatocellular carcinoma

I. 緒 言

肝細胞癌は直接浸潤や血行性、リンパ行性により肺、腹膜、副腎、骨に転移しやすいが¹⁾、卵巣への転移は著しくまれと報告されている²⁾。今回肝細胞癌の治療後に片側の卵巣に充実性腫瘍として出現した、転移性卵巣腫瘍の症例を経験したので、腫瘍捺印細胞診所見を含めて報告する。

II. 症 例

患 者：60歳代女性、2妊2産。

主 訴：卵巣腫瘍の精査・加療。

既往歴：肝細胞癌、肝硬変、食道静脈瘤、2型糖尿病。

内服薬：リナグリプチン、ラベプラゾールナトリウム。

家族歴：特記なし。

A case of hepatocellular carcinoma with metastasis to the ovary

Haruka AKAJI (KAJIO)¹⁾, M. D., Tomoko KURITA¹⁾, M. D., Ryosuke TAJIRI¹⁾, M. D., Hiroshi HARADA¹⁾, M. D., Taeko UEDA¹⁾, M. D., Kiyoshi YOSHINO¹⁾, M. D., Haruko OKA²⁾, C. T., J. S. C., Nobuyuki TERADO²⁾, C. T., I. A. C., Aya NAWATA²⁾, M. D., Yusuke MATSUURA³⁾, M. D., F. I. A. C.

¹⁾Department of Obstetrics and Gynecology, University of Occupational and Environmental Health, Japan

²⁾Department of Surgical Pathology, Hospital of the University of Occupational and Environmental Health, Japan

³⁾Department of Nursing of Human Broad Development, University of Occupational and Environmental Health, Japan

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

2023年1月31日受付

2023年5月10日受理

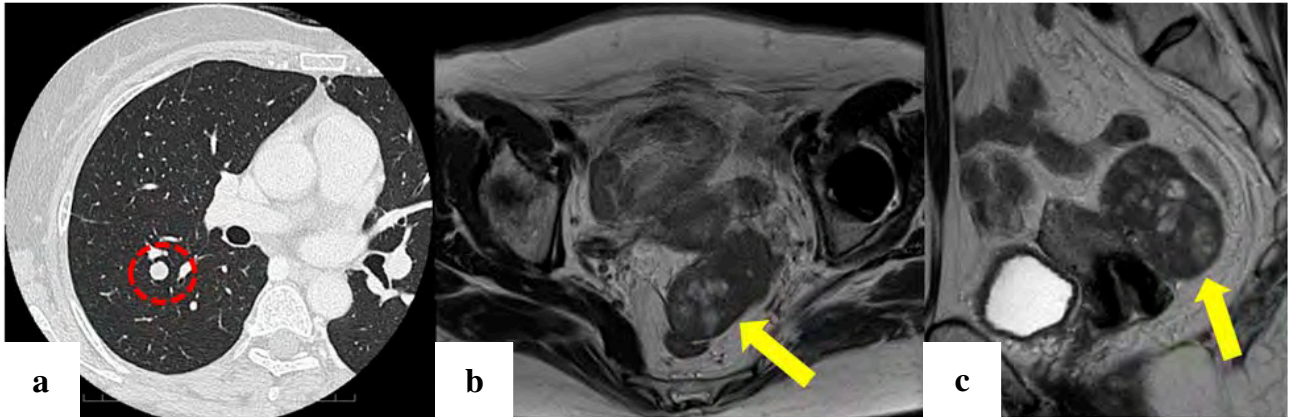


Fig. 1 a : Computed tomography of the chest
Pulmonary nodule measuring about 10 mm in diameter is seen in the right lower lobe.
b : Pelvic MRI T2-weighted image-coronal section.
c : Pelvic MRI T2-weighted image-sagittal section.
A well-defined, substantial mass with a smooth margin measuring 69 mm in diameter is observed in the left posterior part of the uterus. Some high-signal-intensity nodules suggestive of hemorrhage, and mottled high-signal-intensity areas suggestive of cysts are observed.

月経歴：49 歳閉経。

現病歴：9 年前に腹部膨満感を主訴に近医を受診し、前医で肝硬変と診断された。その6年後に PIVKA-II の上昇と S6 領域に 4.5 cm 大の腫瘤を認め、肝細胞癌 Stage IIへ進行したため肝部分切除術が施行された。術後1年半で多発肝内再発を認めたため、肝動脈化学塞栓術が施行された。以後前医で再発なく経過観察されていたが、再発治療後2年の定期スクリーニングの胸腹部 CT 検査で、63×56 mm 大の左付属器腫瘍と右肺下葉に 10 mm 大の単発性結節 (Fig. 1a) を指摘された。原発性卵巣腫瘍が疑われ当科紹介となった。骨盤 MRI 検査では、子宮左後方に 69 mm 大の境界明瞭で辺縁平滑な充実性腫瘤を認めた。T2 強調画像では一部出血を疑う高信号結節や、嚢胞を疑う斑状の高信号域を認めた (Fig. 1b, c)。拡散強調画像では、出血を疑う領域には拡散制限があるものの、充実部には高信号域は認められなかった。右付属器腫大や腹水貯留は指摘されなかった。腫瘍マーカーは CA19-9 : 38.8 U/ml が軽度上昇していたが、AFP (2.8 ng/ml) と PIVKA-II (14.3 mAU/ml) は正常値であった。積極的に悪性腫瘍を疑う所見はなく、診断目的に腹腔鏡下両側付属器摘出術が施行された。

腹腔内所見では、肝臓は表面不整で肝硬変の所見を示していた (Fig. 2a)。腸間膜、腹膜、ダグラス窩に明らかな播種病変を認めなかった。腹水は淡血性、少量で細胞診は陰性であった。子宮、右卵巣は正常外観であったが (Fig. 2b)、左卵巣は約 7 cm 大に腫大しており、黄褐色調で非常に脆く血管新生に富んでいた (Fig. 2c)。両側の付属器を摘出し、回収袋に入れ細切しながら臍創部から摘出した。肝硬

変のため術前の血液検査で血小板が $75 \times 10^3 / \mu\text{l}$ に低下していたが、出血傾向なく経過良好であり、術後4日目に退院した。

術後病理組織学的検査で、肝細胞癌からの転移性左卵巣腫瘍と診断された。術前に指摘された肺結節も肝細胞癌からの転移である可能性を考慮し、前医へ精査・治療を依頼した。

III. 捺印細胞診所見

比較的きれいな背景の中に、腫瘍細胞は索状および孤在性、一部は重積性に出現していた (Fig. 3)。好酸性の豊富な細胞質を有し、核の大小不同は軽度で、クロマチンの増量を伴っていた。また、腫大した明瞭な核小体が認められた (Fig. 4)。一部の細胞質には、黄褐色の胆汁を疑う色素顆粒を認め (Fig. 5, 6)、肝細胞由来の細胞であると判定した。

IV. 病理組織所見

肉眼像は、脆い黄褐色調の充実性腫瘍であった (Fig. 7a)。ルーペ像では卵巣間質内に、壊死・出血を伴う腫瘍部分が認められた (Fig. 7b, c)。

ミクロ像では腫大した核と明瞭な核小体、好酸性の細胞質をもつ異型上皮様細胞が、索状ないしは偽腺管構造を形成して増殖していた (Fig. 8)。管腔内にはグメリン法：緑色 (Fig. 9)、ベルリン・ブルー染色：陰性、マッソンフォ

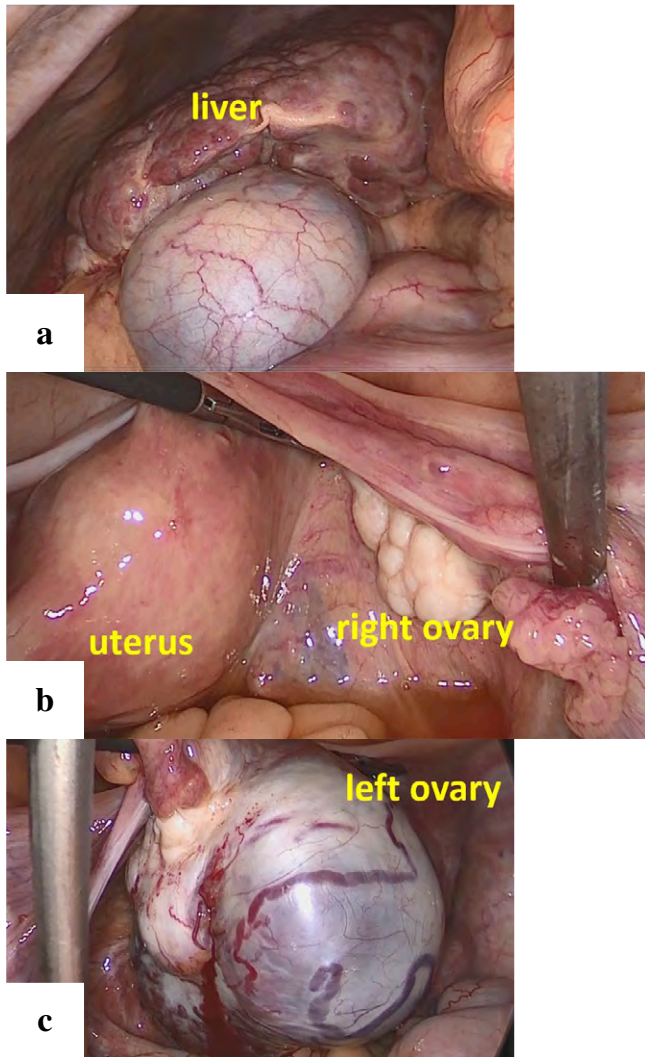


Fig. 2 Intra-abdominal and intrapelvic findings
 a : The liver shows findings suggestive of cirrhosis.
 b : The uterus and right ovary are normal in appearance.
 c : The left ovary is enlarged to approximately 7 cm in diameter and exhibits prominent angiogenesis.

ンタナ染色：陰性の茶褐色の胆汁を認めた。豊富な好酸性細胞質や胆汁を認めることから肝細胞類似の組織であった (Fig. 10)。免疫組織化学染色では肝細胞のマーカーである hepatocyte paraffin 1 が散在性に陽性であり (Fig. 11), AE1/AE3, inhibin, Calretinin, melan A は陰性であった。右付属器, 左卵管には所見なく, 以上より肝細胞癌からの転移性左卵巣腫瘍と診断した。

V. 考 察

肝癌診療ガイドラインによると, 初回治療時の肝細胞癌の肝外転移は 1.0~2.3% と低い¹⁾。また再発時の肝外転移の頻度は 21~24% であり, 転移巣としては肺 (6~29%),

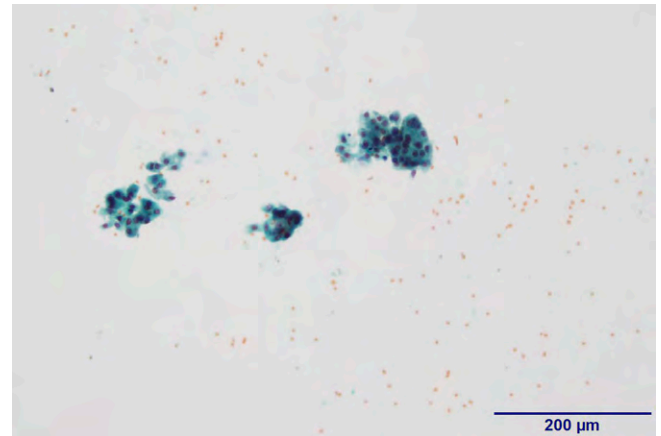


Fig. 3 Touch imprint cytology of the left ovarian tumor
 Solitary tumor cells are seen in a relatively clean background (Papanicolaou staining, ×10).

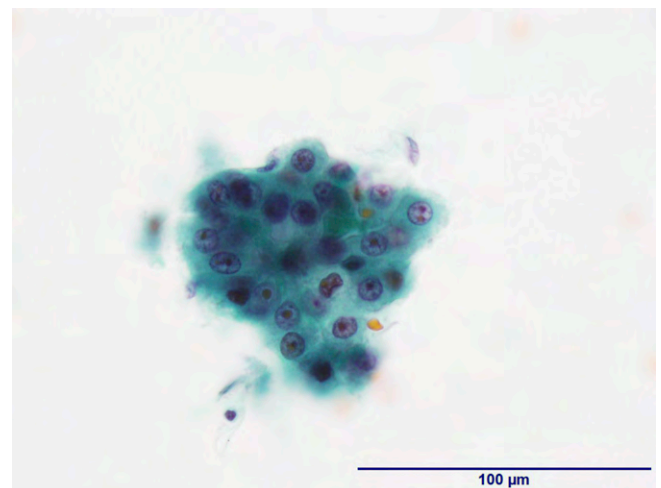


Fig. 4 Touch imprint cytology of the left ovarian tumor
 The tumor cells have abundant eosinophilic cytoplasm and contain nuclei showing mild variability in size and increased chromatin. In addition, large and prominent nucleoli are also observed (Papanicolaou staining, ×40).

リンパ節 (5~20%), 骨 (2~10%), 副腎 (1~10%), 脳 (0.2~0.6%) の順に頻度が高いと報告されている¹⁾。肝細胞癌の卵巣への転移は非常にまれで, 十数例ほどの症例報告のみである。本例を含むこれまでに報告された, 肝細胞癌の転移性卵巣腫瘍 17 例を表に示す (Table 1)^{2~8)}。今回の症例を含めて 17 例中, 11 例が片側性であった。転移性卵巣腫瘍は両側性が多いとされているが, 肝細胞癌由来の卵巣腫瘍は片側性が多いといえる。一方で転移性卵巣腫瘍の観点からみると, 転移性卵巣腫瘍の原発としては, 胃が 76% と最多であり, 結腸・直腸が 11%, 乳腺が 4%, 胆嚢・胆管が 3% の順に多く, 約 80% が両側性であると報告されている⁸⁾。原発巣が消化器癌であるクルケンベルグ腫瘍の

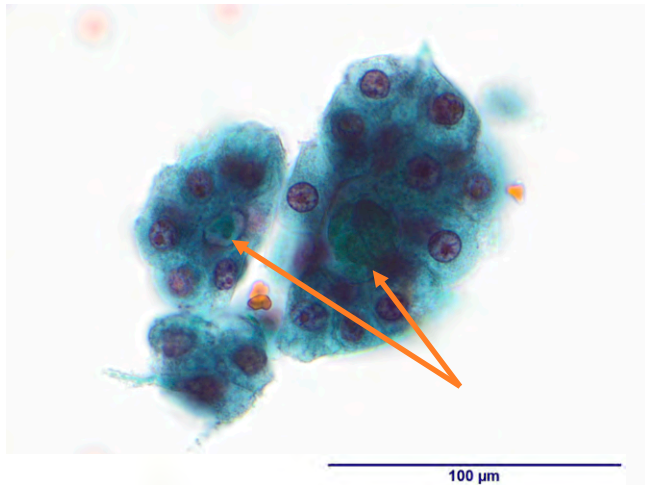


Fig. 5 Touch imprint cytology of the left ovarian tumor. Figure shows bile within the cytoplasm (Papanicolaou staining, $\times 40$).

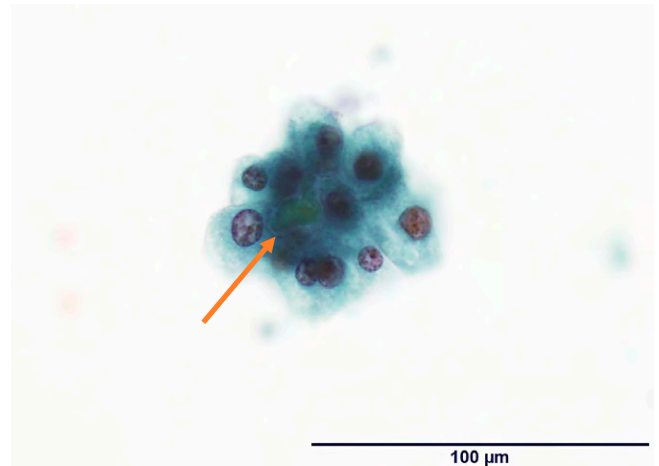


Fig. 6 Touch imprint cytology of the left ovarian tumor. Figure shows bile within the cytoplasm (Papanicolaou staining, $\times 40$).

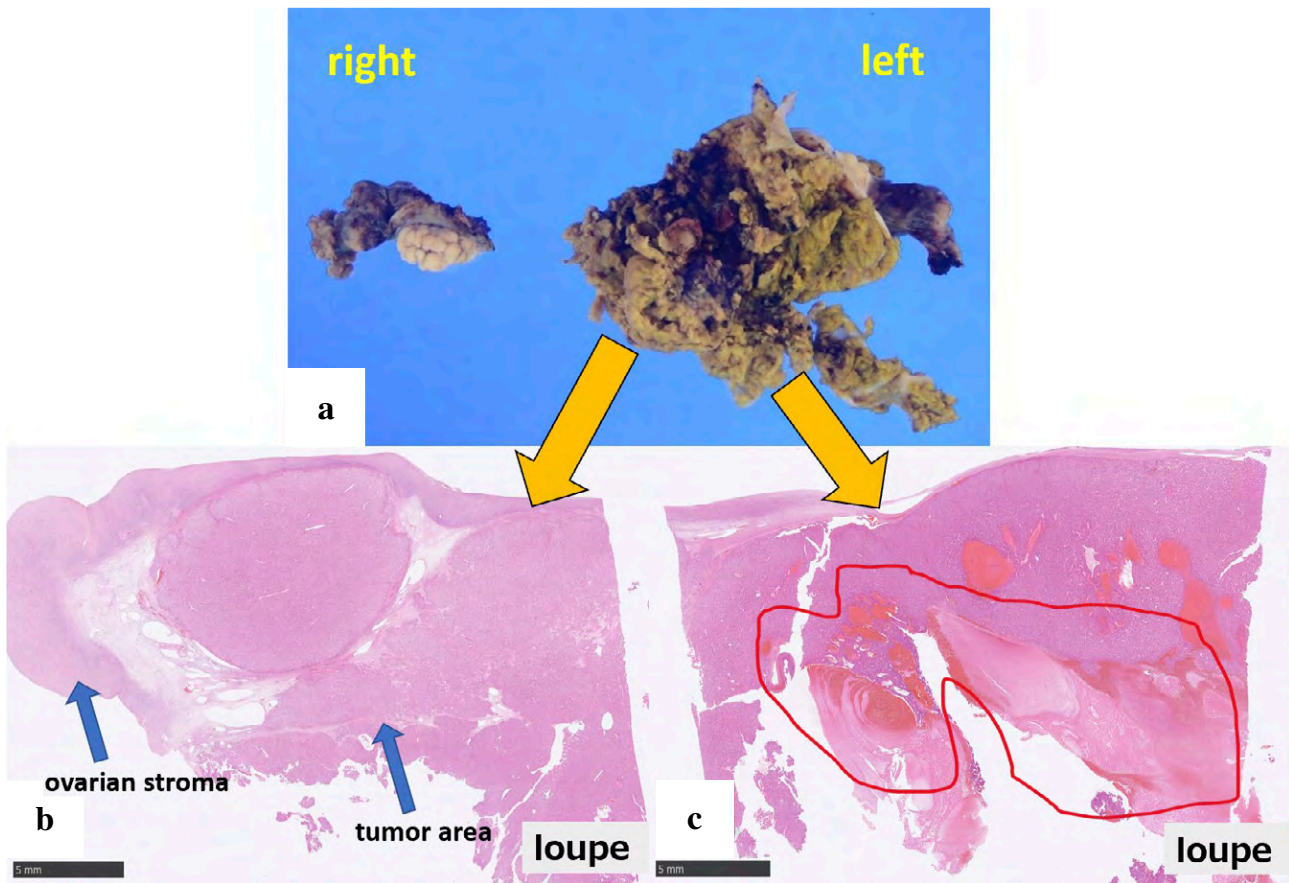


Fig. 7 a : Macroscopic view and loupe image of the tumor. The tumor section is yellowish brown, soft, and granular in appearance. b, c : Histological section showing an area of tumor tissue within the ovarian stroma with necrosis and hemorrhage (hematoxylin-eosin staining, b : $\times 1$, c : $\times 1$).

転移経路はリンパ行性を主体とする報告が多く⁹⁾, 両側卵巢に転移しやすいと考えられる. 一方で, 本例のような肝細胞癌からの転移は血行性のため片側性が多く, 転移形式

の違いが関与している可能性が考えられた.

過去 13 年間に当院で経験した転移性卵巢腫瘍の詳細を Table 2 に示す. 2010 年 1 月~2022 年 5 月まで当院で施行

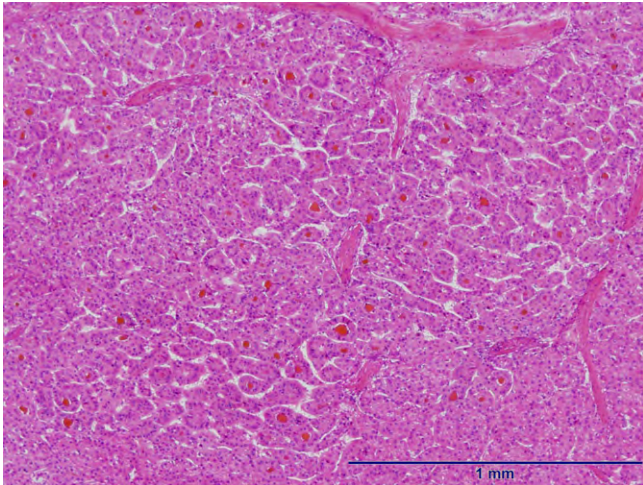


Fig. 8 The tumor cells are arranged in a pseudo glandular growth pattern with brisk mitotic activity and contain bile (hematoxylin-eosin staining, $\times 10$).

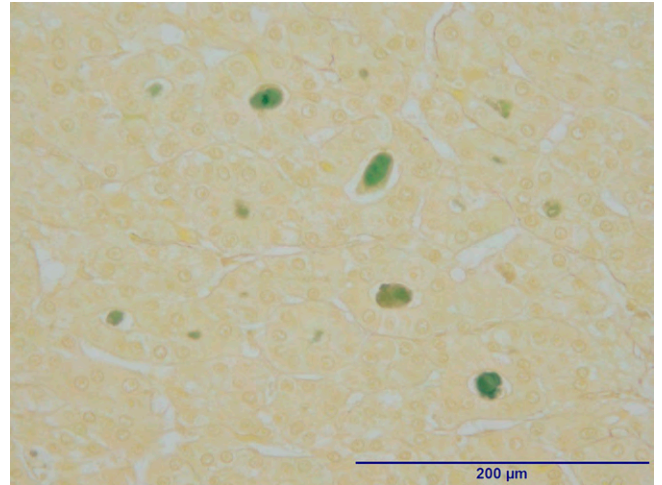


Fig. 9 The tumor tissue stained by Gmelin method showed green pigment granules in the tumor cells, suggestive of bile ($\times 20$).

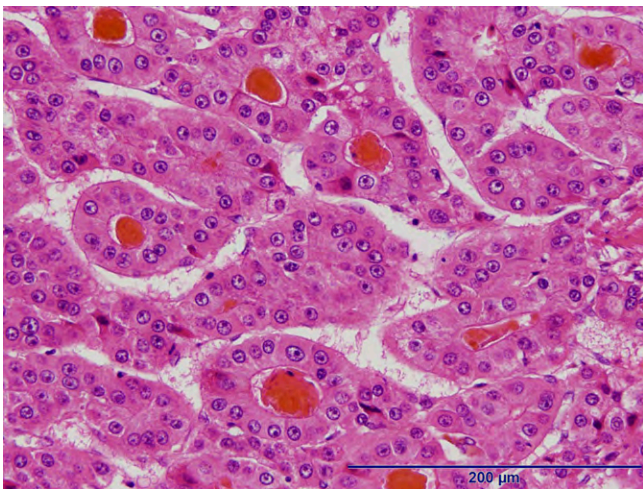


Fig. 10 Atypical cells with hyperchromatic nuclei, prominent nucleoli, and eosinophilic granular or pale eosinophilic cytoplasm (Hematoxylin-eosin staining, $\times 20$).

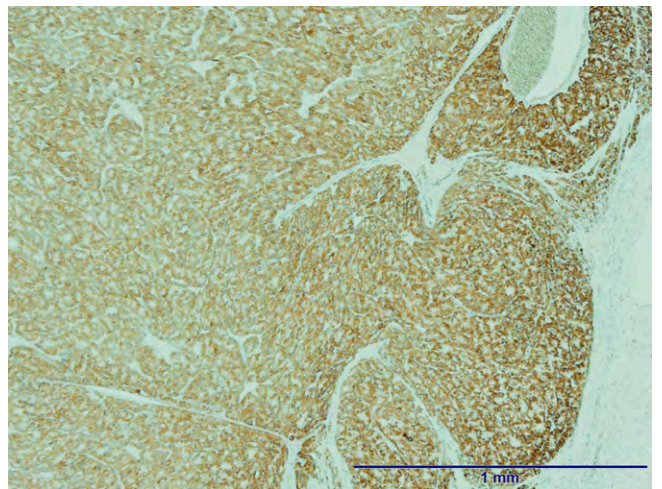


Fig. 11 Immunohistochemical findings. The atypical cells showing diffusely positive staining for hepatocyte paraffin 1 ($\times 10$).

した卵巣悪性腫瘍の手術件数は366例であり、うち転移性卵巣腫瘍は本例も含めて13例であった。原発巣は本例と乳癌からの転移を除いた11例が消化器がんであり、11例が両側性であった。

肝細胞癌の細胞像としては正常肝細胞との類似性や、豊富で泡沫状の細胞質の輪郭が不明瞭で、核は大小不同、不均等なクロマチン分布や核小体の腫大が挙げられている。本例においても正常肝細胞に比べ、核の大きさは不揃いで核小体は腫大し明瞭化しており、クロマチンが粗く不均等に分布していた。また腫瘍捺印細胞診で細胞内の褐色調色素顆粒が認められた。捺印細胞診検体を用いた色素染色が

困難であったため、腫瘍組織を用いてグメリン法やベルリン・ブルー染色、マッソンフォンタナ染色を行った結果、胆汁色素と確認された。緑色ヘパトーマという名称がつけられることがあるように、胆汁が存在していれば肝細胞癌に特有な所見と考えてもよいと報告されている¹⁰⁾。腫瘍捺印細胞診所見に加え、色素顆粒が胆汁色素であることから、本例は肝細胞癌からの転移性卵巣腫瘍と診断した。

肉眼所見では、黄褐色調で腫瘍表面に豊富な血管新生が認められ、非常に脆弱な腫瘍であった。肝細胞組織を含む可能性のある奇形腫などの卵巣腫瘍とは異なる所見であり、既往歴に肝細胞癌があったこと、および捺印細胞診所

Table 1 Report of ovarian metastasis from hepatocellular carcinoma

Case	Report	Age	Site	Size (cm)	AFP (ng/ml)	Treatment	Time to recurrence
1 ^{2,3)}	1983	36	Left	6	18800	TAH + BSO	1 (year)
2 ^{2,3)}	1992	38	Left	—	14819	TAH + BSO	3 (months)
3 ^{2,3)}	1992	31	Bilateral	—	2700	BSO	—
4 ^{2,3)}	1992	68	Bilateral	—	11000	BSO + omentectomy	—
5 ^{2,3)}	1994	66	Bilateral	17	55	BSO	—
6 ⁴⁾	1999	56	Left	15	534	TAH + BSO + sigmoid colostomy	—
7 ⁵⁾	2000	47	Right	20	4	BSO	2 (years)
8 ^{2,3)}	2001	61	Right	—	350000	TAH + BSO	5 (months)
9 ^{2,3)}	2004	39	Right	—	60000<	chemo	9 (months)
10 ⁶⁾	2005	43	Left	6.5	140	BSO, TACE, chemo	—
11 ⁷⁾	2005	44	Bilateral	11	58	BSO	—
12 ^{2,3)}	2006	40	Bilateral	—	2150	—	13 (months)
13 ²⁾	2011	43	Right	7	336520	RSO	8 (months)
14 ^{2,3)}	2013	76	Left	—	—	LSO + hepatectomy	—
15 ⁸⁾	2017	44	Right	5.7	—	BSO	4 (years)
16 ³⁾	2021	61	Bilateral	11	1862	TAH + BSO + peritoneal resection	5 (years)
17	this case	60 s	Left	7	2.8	BSO	1.5 (years)

TAH : abdominal total hysterectomy, BSO : bilateral salpingo-oophorectomy, LSO : left salpingo-oophorectomy, RSO : right salpingo-oophorectomy, TACE : transcatheter arterial chemoembolization

Table 2 Cases of ovarian metastases from hepatocellular carcinoma encountered at our hospital

Case	Age	Site	Primary lesion	Treatment	Time to recurrence
1	44	Bilateral	stomach cancer	TAH + BSO	2 (years)
2	37	Bilateral	inferior colorectal cancer	BSO	—
3	46	Bilateral	small intestine cancer	SVH + BSO	3 (years)
4	43	Bilateral	breast cancer	BSO	1 (year)
5	39	Bilateral	stomach cancer	BSO	3 (years)
6	56	Bilateral	stomach cancer	BSO	2 (years)
7	52	Bilateral	stomach cancer	BSO	1.5 (years)
8	70	Bilateral	sigmoid colon cancer	BSO	1 (year)
9	32	Bilateral	small intestine cancer	LC	—
10	78	Left	colorectal carcinoma	LSO	6 (years)
11	44	Bilateral	stomach cancer	BSO	1.5 (years)
12	43	Bilateral	stomach cancer	BSO	2.5 (years)
13 (this case)	60 s	Left	hepatocellular carcinoma	BSO	1.5 (years)

TAH : abdominal total hysterectomy, BSO : bilateral salpingo-oophorectomy, LSO : left salpingo-oophorectomy, SVH : supra-vaginal hysterectomy, LC : laparoscopic cystectomy

見と合わせ病理組織結果判明前に、肝細胞癌からの転移が推察された。

鑑別診断として卵黄嚢腫瘍が挙げられる。卵黄嚢腫瘍は若い女性に好発し、血清 AFP 値が上昇するのが特徴である。多彩な組織パターンを示し、その中でも肝様パターン (hepatoid pattern) があり、このパターンは肝細胞に類似し好酸性細顆粒状の細胞が、索状・充実性に増殖する特徴がある¹¹⁾。若い女性に多いという臨床的背景から鑑別可能である。また卵巣類肝細胞癌も鑑別として挙げられる。卵

巣類肝細胞癌は Ishikura らにより提唱された疾患であり、婦人科悪性腫瘍においてまれな疾患とされている¹²⁾。病理組織学的所見では、AFP 産生能をもった肝細胞類似の組織を示す¹²⁾。以前は卵巣腫瘍取扱い規約において起源不明の腫瘍に分類されていた疾患であるが¹³⁾、現在本邦の卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドラインでは分類されていない¹⁴⁾。

AFP、PIVKA-II は肝細胞癌の予後因子であり、再発時に血清 AFP 値の上昇を示すことが多いと報告されている¹⁾。

これまでの報告でも、確認できた多くの症例でAFP値の上昇を認めており、本例のようにAFP値が正常値であった症例は少ない。片側性でAFP値が正常値であったことから、術前に肝細胞癌からの卵巣転移と診断できなかった。

VI. 結 論

きわめてまれな肝細胞癌の転移性片側卵巣腫瘍を経験した。腫瘍捺印細胞診では、比較的きれいな背景の中に孤在性、一部重積性に出現した腫瘍細胞は、胆汁を含む好酸性の豊富な細胞質を有し、核の大小不同は軽度であったが、クロマチンの増量を伴い、腫大した明瞭な核小体が認められた肝細胞癌からの転移を示唆する所見であった。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第61回日本臨床細胞学会秋期大会（仙台）において発表した。

Abstract

Background : Ovarian metastasis from hepatocellular carcinoma is extremely rare. Herein, we report a case of a metastatic ovarian tumor in a patient with hepatocellular carcinoma with characteristic findings of tumor imprint cytology, along with a review of the literature.

Case : A woman in her 60s was admitted to the hospital for treatment of a pelvic tumor. She began to receive treatment for hepatic cirrhosis 9 years previously and also undergone surgical treatment for hepatocellular carcinoma 3 years previously. She was being followed up by her previous doctor, but computed tomography of the chest and abdomen revealed a nodule in the right lung measuring 10 mm in diameter and a tumor in the left pelvis measuring 63×56 mm in size. A primary ovarian tumor was suspected, and laparoscopic bilateral adnexectomy was performed. Intra-abdominal examination revealed no disseminated lesions, and ascitic fluid cytology was negative. The left ovarian tumor was yellowish brown in color, very fragile, and highly angiogenic. The tumor cells were solitary or arranged in cords, against a relatively clean background. Tumor touch imprint cytology showed tumor cells with abundant eosinophilic cytoplasm, hyperchromatic nuclei with mild variability in size, increased chromatin, and prominent nucleoli. Bile was observed within the cytoplasm, which is a characteristic, but extremely rare finding. Histological examination revealed cord-like proliferation of tumor cells with atypia and abundant acidophilic cytoplasm and bile, resembling the features of hepatocellular carcinoma. Immunohistochemistry showed sporadically positive staining of the tumor cells

for hepatocyte paraffin 1.

Conclusion : The findings of tumor imprint cytology were suggestive of ovarian metastasis from hepatocellular carcinoma.

文 献

- 1) 一般社団法人日本肝臓学会, 編. 肝臓診療ガイドライン 2021 年版. 金原出版, 東京, 2021.
- 2) Lee, J. M., Park, K. M., Lee, S. Y., et al. Metastasis of Hepatocellular Carcinoma to the Ovary : A Case Report and Review of the Literature. *Gut and Liver* 2011 ; 5 : 543-547.
- 3) Motegi, S., Yokoo, T., Nozawa, R., et al. Long-term survival of 11 years with multidisciplinary therapy for hepatocellular carcinoma metastasis to the ovary and peritoneum : a case report. *Clinical Journal of Gastroenterology* 2021 ; 14 : 1211-1220.
- 4) Khunamornpong, S., Siriaunkgul, S., Chunduan, A. Metastatic hepatocellular carcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Obstet* 1999 ; 64 : 189-191.
- 5) Groot, M. E., Dukel, L., Chadha-Ajwani, S., et al. Massive solitary metastasis of hepatocellular carcinoma in the ovary two years after liver transplantation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000 ; 90 : 109-111.
- 6) Kim, M. J. A case of metastatic hepatocellular carcinoma of the ovary : an immunohistochemical study and literature review. *Korean J Pathol* 2005 ; 39 : 287-290.
- 7) Stippel, D. L., Kasper, H. U., Schleimer, K., et al. Successful use of sirolimus in a patient with bulky ovarian metastasis of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Transplant Proc* 2005 ; 37 : 2185-2187.
- 8) Yoon, S. W., Jeong, J-S., Kim, S. Y., et al. A Case of needle-tract implantation of hepatocellular carcinoma in the ovary after radiofrequency ablation. *Kosin Med J* 2017 ; 32 : 251.
- 9) 川村一郎, 岡崎慎史, 矢野充泰・ほか. 転移性両側卵巣腫瘍で発見された小腸癌の1例. *日本臨床外科学会雑誌* 2019 ; 80 : 2043-2049.
- 10) 松尾 武, 林田蓉子, 穴見正信. 原発性肝癌の細胞診. *日臨細胞会誌* 1981 ; 20 : 56-63.
- 11) 森谷卓也, 手島伸一. 卵巣・卵管腫瘍病理アトラス 改訂・改題第2版. 文光堂, 東京, 2016.
- 12) Ishikura, H., Scully, R. E. Hepatoid carcinoma of the ovary. A newly described tumor. *Cancer* 1987 ; 60 : 2775-2784.
- 13) 日本産婦人科学会, 日本病理学会, 編. 卵巣腫瘍取扱い規約 第2版 第1部 組織分類ならびにカラーアトラス. 金原出版, 東京, 2009.
- 14) 日本婦人科腫瘍学会, 編. 卵巣がん・卵管癌・腹膜癌治療ガイドライン 2020 年版. 金原出版, 東京, 2020.

症 例

EUS-FNAC で術前診断しえた膵重複腫瘍の症例

深田 知也¹⁾ 高柳 悠希¹⁾ 野崎 祐子¹⁾ 小田井 学¹⁾
 三好真由美¹⁾ 田中 幸¹⁾ 菅野 天裕²⁾ 大谷 恭子²⁾
 稲葉真由美²⁾

淀川キリスト教病院病理課¹⁾, 同 病理診断科²⁾

背景：膵悪性腫瘍において内分泌腫瘍と外分泌腫瘍が重複する症例はまれである。ここで提示する症例は、超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診 (endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology : 以下, EUS-FNAC) にて重複腫瘍と術前診断しえた 1 例である。

症例：70 歳代, 男性。腹部の違和感を訴え, 当院を受診した。超音波内視鏡検査にて膵頭部に 18 mm 大, 膵尾部に 7 mm 大の低エコー腫瘍を認めた。EUS-FNAC を施行し, 膵頭部腫瘍, 膵尾部腫瘍に対しそれぞれ腺癌, 神経内分泌腫瘍もしくは腺房細胞癌疑いと診断した。その後, 膵全摘術を施行しそれぞれ中～高分化型腺癌, 神経内分泌腫瘍と診断した。

結論：正確な細胞診断は外科的術式選択の一助になりうる。1 つの病変にとらわれず, 腫瘍が混在, 重複して存在することを念頭に置いて慎重に検査や診断することが重要であると考ええる。

Key words : Pancreas, Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology, Double tumor, Ductal adenocarcinoma, Neuroendocrine tumor

I. はじめに

膵神経内分泌腫瘍は, 全膵腫瘍の 1~2% とまれな腫瘍である。一方, 膵管癌は原発性膵腫瘍の 80~90% を占めている¹⁾。両者が重複した症例は若干数の報告があるのみで貴重な症例と考えられる。細胞像と文献的考察を交えて報告する。

A case of double ductal adenocarcinoma and neuroendocrine tumor of the pancreas

Tomoya FUKADA¹⁾, C. T., J. S. C., Yuki TAKAYANAGI¹⁾, C. T., J. S. C., Yuko NOZAKI¹⁾, C. T., J. S. C., Manabu ODAI¹⁾, C. T., J. S. C., Mayumi MIYOSHI¹⁾, C. T., J. S. C., Sachi TANAKA¹⁾, C. T., J. S. C., Tenyu SUGANO²⁾, M. D., Kyoko OTANI²⁾, M. D., Mayumi INABA²⁾, M. D.

¹⁾Department of Pathology, ²⁾Department of Diagnostic Pathology, Yodogawa Christian Hospital

論文別刷請求先 〒 533-0024 大阪市東淀川区柴島 1 の 7 の 50 淀川キリスト教病院病理課 深田知也

2023 年 2 月 9 日受付

2023 年 6 月 6 日受理

II. 症 例

患者：70 歳代, 男性。

主 訴：腹部の違和感。

既往歴：糖尿病。

現病歴：腹部の違和感を自覚したため当院の外来を受診した。

画像検査：単純 CT 検査・MRI にて総胆管の拡張を認めた。下部胆管癌や乳頭部癌, 膵癌が疑われた。

ダイナミック CT：膵頭部に 18 mm 大の血乏性腫瘍を認め, 膵頭部癌と診断された。周囲のリンパ節の腫大はなかった。

超音波内視鏡検査：膵尾部に 7 mm 大の低エコー腫瘍を認めた。

腫瘍マーカー値：CEA 9.7 ng/ml, CA19-9 218.7 U/ml, DUPAN-2 1000 U/ml, Span-1 64 U/ml と上昇を認めた。

迅速細胞診 (rapid on-site cytologic evaluation : 以下, ROSE)：22 G SHARK CORE™で超音波内視鏡下穿刺吸引

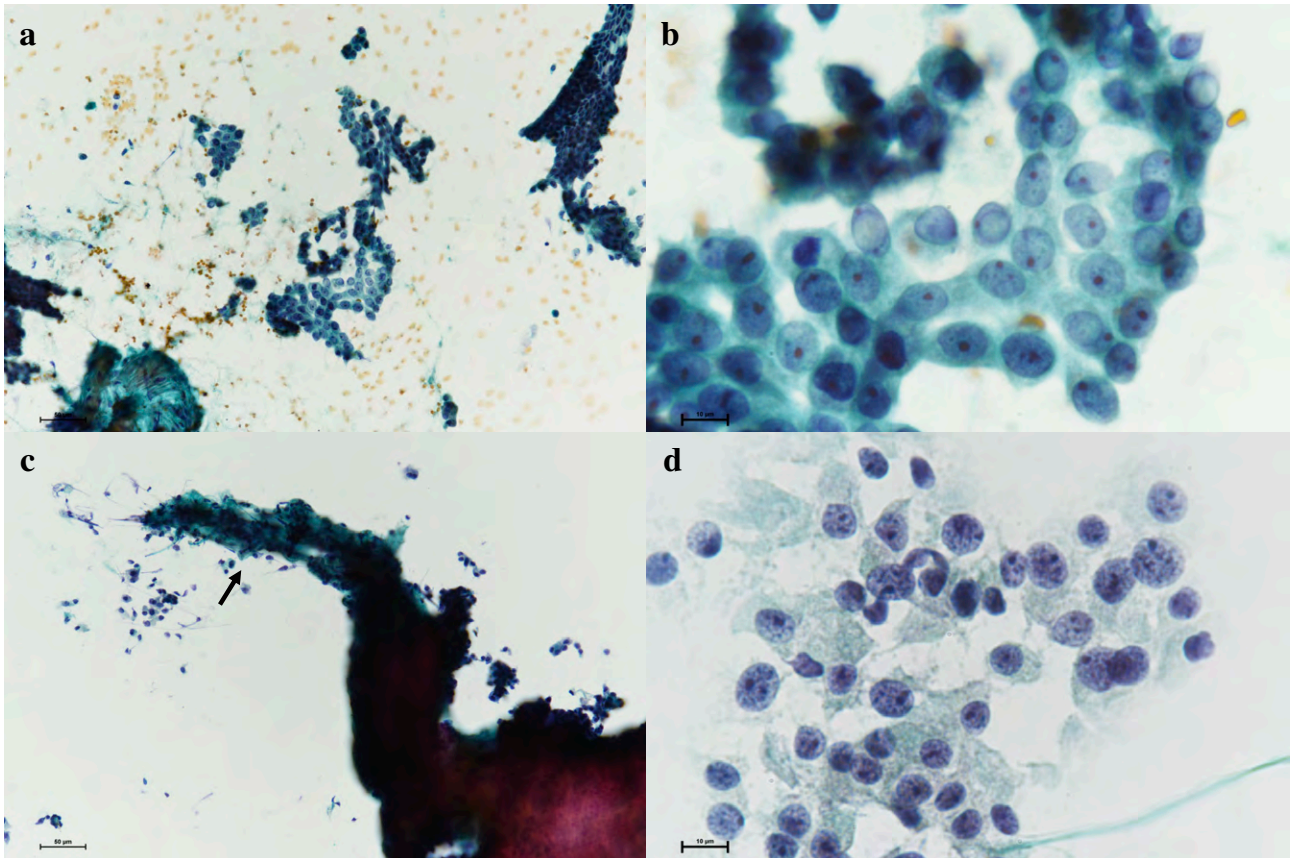


Fig. 1 Cytological findings.

a : The tumor cells are arranged in irregular clusters (Papanicolaou staining, $\times 20$).

b : Several nuclei show nuclear inclusions (Papanicolaou staining, $\times 100$).

c : Individual tumor cells are present and some are seen forming loosely cohesive clusters within a fibrous stroma (arrow) (Papanicolaou staining, $\times 20$).

d : Tumor cells showing enlarged nuclei and coarsely granular chromatin (Papanicolaou staining, $\times 100$).

細胞診 (endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology : 以下, EUS-FNAC) を施行し, 膵頭部腫瘍, 膵尾部腫瘍に対しそれぞれ悪性 : 腺癌, 悪性 : 神経内分泌腫瘍や腺房細胞癌疑いと診断した.

臨床経過 : 膵癌 cStage I A に対して, 膵癌診療ガイドラインに従い術前補助化学療法 GS (ゲムシタピン塩酸塩 + S-1) 2クール施行後, 膵全摘術 (D2 郭清) を施行し, 組織学的に膵頭部腫瘍は中～高分化型腺癌, 膵尾部腫瘍は神経内分泌腫瘍と診断した.

III. 細胞学的所見

1. 膵頭部

細胞集塊は不整な配列を呈しており, 細胞質は淡くレース状を呈していた. 核は腫大し偏在していた. クロマチンは細顆粒状を呈しており, 明瞭な核小体や核内封入体, 核分裂像を認めた (Fig. 1a, b). 悪性 : 腺癌と診断した.

2. 膵尾部

線維性間質を背景に, 細胞は孤立性に出現し, 類円形や多稜形を呈していた. 細胞質は顆粒状を呈しており, 核は腫大し, クロマチンは salt and pepper pattern を呈していた (Fig. 1c, d). 明瞭な核小体を認めた. 悪性 : 神経内分泌腫瘍や腺房細胞癌を疑うと診断した.

IV. 病理組織学的所見

EUS-FNAC

1. 膵頭部

不整な腺腔様構造を示す異型細胞を認めた. 個々の細胞の N/C 比は高く, 核異型や大小不同が目立った. 異形成～腺癌を疑うが少量であり, 確定診断には至らなかった.

2. 膵尾部

大半が血液成分であり, 腫瘍性病変や悪性を示唆する所見は認められなかった.

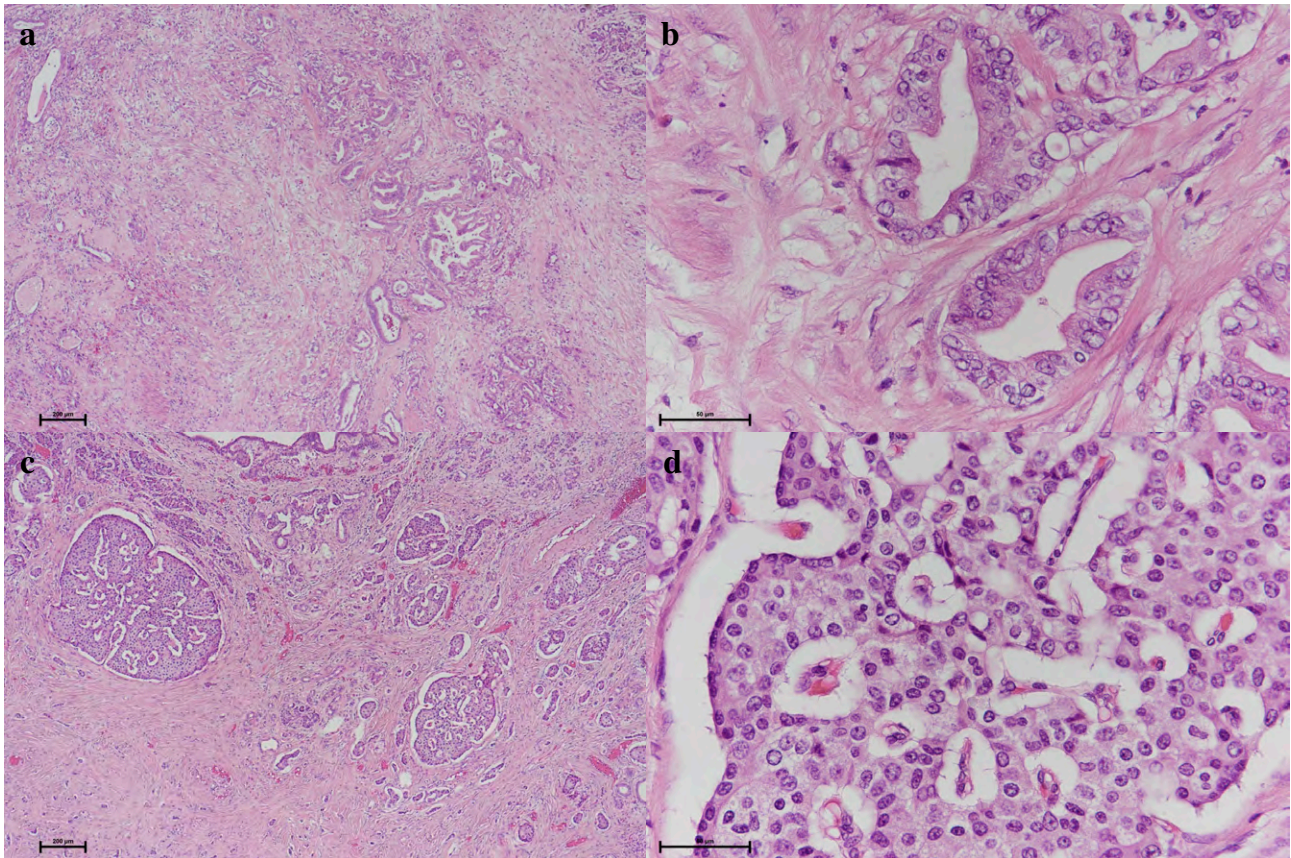


Fig. 2 Histological findings.

a : Histology shows back-to-back ducts composed of columnar epithelium (HE staining, $\times 10$).

b : Tumor cells with nuclear atypia and variations in nuclear size are seen (HE staining, $\times 40$).

c : Histologic image showing both solid areas and cells arranged in a trabecular pattern (HE staining, $\times 10$).

d : Tumor cells showing enlarged nuclei, coarsely granular chromatin, and eosinophilic cytoplasm (HE staining, $\times 40$).

3. 手術摘出標本

肉眼的には睪頭部に不整な白色の浸潤性病変を認めた。睪体尾部の主睪管は拡張していたが、睪尾部の病変は確認できなかった。

組織学的には、睪頭部に高度の膠原線維増生を背景にN/C比の高い細胞が不整な腺腔や癒合状腺管を形成し増殖、浸潤していた。個々の細胞は核異型や大小不同、極性の乱れが顕著にみられた (Fig. 2a, b)。中～高分化型腺癌と診断した。リンパ節への直接浸潤を認め、進行度はypStage II Bと判定した。治療効果判定は間質の線維化は高度であったが、腫瘍腺管にほとんど変性や消失は認められず、Grade 1aと判定した。

睪尾部では6 mmの範囲に篩状構造や索状構造をとり増殖する淡好酸性顆粒状細胞質を有する細胞を認めた。核は腫大しており、クロマチンはsalt and pepper patternを呈していた (Fig. 2c, d)。核分裂像は0個/10高倍率視野であった。免疫染色ではSynaptophysin, ChromograninA, INSM1がいずれも陽性、Trypsin, bcl-10は陰性、ki-67 indexは

1.5%であった。神経内分泌腫瘍 Grade 1と診断した。腫瘍細胞の変性や消失所見はみられず、治療効果はほぼないと判定した。

V. 考 察

本邦における睪内に外分泌腫瘍と内分泌腫瘍が存在する「広義の睪併存腫瘍」の症例報告は少なく、その多くは最近10年以内の報告である。Changら²⁾は「広義の睪併存腫瘍」を病理学的な細胞分布から①Amphicrine (内分泌・外分泌細胞両方の特徴を併せ持つ)、②Mixed (内分泌・外分泌細胞が混合して存在する)、③Collision (互いが衝突するような形態をとり、一部で組織学的に混合・移行して存在する)、④Solitary concomitant (隔壁を有して衝突し、互いに移行像を認めない)、⑤Multiple concomitant (互いに離れている)の5つに分類した。本例は腫瘍が互いに離れて存在していたことから⑤Multiple concomitantに該当すると考えられる。⑤に該当する症例は最もまれだが、離れた部

位にも腫瘍が存在することがあるので病理診断だけでなく、画像診断やEUSにおけるスクリーニング検査においても慎重な検索が重要である。

充実性膵腫瘍の確定診断においてEUS-FNACは必須の検査となっている。近年ではROSEの導入や針の先端の形状の開発により、以前と比較して診断に十分量の検体がより少ない穿刺回数で採取されることが多い。その一方で、新しく開発された穿刺針では、高度な線維性間質を伴う腫瘍では線維性間質も豊富に採取されることが多く、診断に苦慮する場面も少なくない。Hijiokaら³⁾は、EUS-FNACの診断不能因子として、線維化が30%以上の神経内分泌腫瘍を挙げている。また、腫瘍径が10mm以下の病変に対するEUS-FNACの感度は40%、特異度は80%、正診率は47%と報告されており、10mm以上の病変と比較すると感度、正診率はどちらも低い⁴⁾。本例においても、腫瘍部の線維化の程度が50%を超えていたことに加えて腫瘍径が7mmと小さく、腫瘍細胞は少数しか認められず組織型の断定には至らなかった。一般的に、神経内分泌腫瘍と腺房細胞癌では後者のほうがより核クロマチンは粗く、核小体も大型で目立つ。しかしながら、どちらもロゼット様配列や、類円形の核で偏在傾向を示すことがあり、細胞像のみでの両者の鑑別は困難な場合も多い¹⁾。その場合は免疫組織化学染色が有用である。しかし、ROSEで悪性疑いと診断し膵頭部、膵尾部ともに1回の穿刺で検査を終了できたことは、穿刺経路播種のリスク低減や身体への負担減少など患者にとって有益であったと考える。

線維性間質を伴う膵神経内分泌腫瘍は、セロトニン産生の症例が多く、若年性であり、リンパ節の転移が少ないと報告されている⁵⁾。今回の症例では、明らかな臨床症状はなく非機能的神経内分泌腫瘍と考えられたが、術前に詳細な血液検査は行っていないため、免疫染色を用いてホルモン産生について確認した。インスリン、グルカゴン、ソマトスタチン、膵ポリペプチド、ガストリン、血管作動性腸管ポリペプチド(VIP)、セロトニン、カルシトニン、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)、成長ホルモン放出ホルモン(GRH)、副甲状腺ホルモン(PTH)を染色した結果、すべて陰性であり非機能的神経内分泌腫瘍であった。

今回われわれは、膵管癌と膵神経内分泌腫瘍が重複した症例を経験した。組織学的に診断できない症例では細胞診断が外科的術式選択の一助になりうる。1つの病変にとら

われず、腫瘍が混在、重複して存在することを念頭に置いて慎重に、検査や診断を行うことが重要であると考えられる。

開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第61回日本臨床細胞学会秋期大会(2022年11月)で報告した。

Abstract

Background : We report a case of double ductal adenocarcinoma and neuroendocrine tumor of the pancreas, which was diagnosed preoperatively by endoscopic ultrasound-fine needle aspiration cytology (EUS-FNAC).

Case : A man in his 70s presented to us with a history of abdominal pain. EUS revealed a hypoechoic mass measuring 18 mm in diameter in the head of the pancreas and another hypoechoic mass measuring 7 mm in diameter in the tail of the pancreas. EUS-FNAC was performed, which led to a histopathological diagnosis of double ductal adenocarcinoma and suspected neuroendocrine tumor or acinar cell carcinoma.

Conclusion : It is important to make a careful diagnosis, keeping in mind that multiple tumors could be present, rather than just a single type of lesion.

文 献

- 1) 鬼島 宏, 福嶋敬宜. 腫瘍病理診断アトラス 胆道癌・膵癌. 文光堂, 東京, 2015.
- 2) Chang, S. M., Yan, S. T., Wei, C. K., et al. Solitary concomitant endocrine tumor and ductal adenocarcinoma of pancreas. *World J Gastroenterol* 2010 ; 16 : 2692-2697.
- 3) Hijioka, S., Hara, K., Mizuno, N., et al. Diagnostic performance and factors influencing the accuracy of EUS FNA of pancreatic neuroendocrine neoplasms. *J Gastroenterol* 2016 ; 51 : 923-930.
- 4) Siddiqui, A., Brown, L., Hong, S., et al. Relationship of Pancreatic Mass Size and Diagnostic Yield of Endoscopic Ultra-sound Guided Fine Needle Aspiration. *Digestive Diseases and Sciences* 2011 ; 56 : 3370-3375.
- 5) MacCell, C. M., Shi, C., Klein, A. P., et al. Serotonin expression in pancreatic neuroendocrine tumors correlates with a trabecular histologic pattern and large duct involvement. *Hum Pathol* 2012 ; 43 : 1169-1176.

日本臨床細胞学会雑誌 第 62 卷 (2023 年) 総目次

原 著

扁平上皮内病変 (SIL) および子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) に関連する細胞形態の検討……………北 健二・他	1
胆管生検デバイス (Trefle®) を用いて, 同時に得られた組織診断と細胞診結果の不一致例に 関する検討……………中村 豊・他	10
超音波気管支鏡ガイド下針生検施行時のサイトクイック染色を用いたオンサイト迅速細胞診の 有用性……………大西 雅子・他	17
甲状腺 MALT リンパ腫の細胞診判定基準……………丸田 淳子・他	25
オーセレックスブラシ ^{RT} と BD シュアパス TM 法を用いた腔断端細胞診 6260 例の評価 ——当施設での運用——……………土屋 幸子・他	91
新型コロナウイルス感染症の細胞診への影響 ——日本臨床細胞学会認定施設年報集計からみた全国調査報告——……………佐々木伸也・他	139
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・他	227
SurePath TM を用いた液状化検体細胞診における異常細胞検出細胞数の検討……………寺尾 友伽・他	279

症 例

確定診断より 11 年前の穿刺吸引細胞診を検討できた好酸性細胞型濾胞癌の 1 例……………筒井 宏行・他	32
液状化検体細胞診を用い解析した神経内分泌への分化を伴う HPV 関連子宮頸部低分化型腺癌, I A1 期の 1 例……………梅澤 敬・他	38
EUS-FNA における ROSE で推定したアミロイド沈着を伴う 膵神経内分泌腫瘍 (インスリノーマ) の 1 例……………梅澤 敬・他	44
肺癌治療中に発症した HHV8-negative common effusion lymphoma の 1 剖検例……………清水 香織・他	98
多分葉核が目立った PEL-like lymphoma と考えられた 1 例……………水口 聖哉・他	105
穿刺吸引細胞診で多数の破骨細胞様巨細胞を認めた浸潤性乳癌の 1 例……………伊藤 沙織・他	111
左上頸部の皮下に発生した異型脂肪腫様腫瘍の穿刺吸引細胞診断に Giemsa 染色が有用であった 1 例……………佐々木健司・他	116
IUD 捺印細胞診にて診断された子宮放線菌症の 1 例 ——NGS を用いた菌叢解析による起因菌の模索——……………今枝 慶蓉・他	145
多数の印環細胞が出現した中皮腫の 1 例——細胞学的な鑑別診断に注目して——……………鶴岡 慎悟・他	151
尿細胞診で便成分が検出された結腸膀胱瘻の 3 例……………二ツ谷千鶴・他	159
右中葉下葉間に存在した孤在性線維性腫瘍の 1 例……………喜多 花緒・他	181
甲状腺穿刺吸引細胞診に LBC を用いて副甲状腺腺腫と診断しえた 1 例……………浮ヶ谷瑞希・他	188
慢性リンパ球性白血病 / 小リンパ球性リンパ腫の治療中に発生した未分化大細胞型リンパ腫 の 1 例……………藤澤 宏樹・他	193
EBUS-TBNA で印環細胞成分を含む ALK 陽性肺癌を認めた 1 例……………岩瀬 大輔・他	204
粘液化生を伴うワルチン腫瘍の 1 例……………熊谷 天斗・他	209
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・他	237
EUS-FNA で診断された膵 insulinoma の 1 例……………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……………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……………栗田 智子・他	258
液状化検体細胞診で診断した子宮頸部明細胞癌の 1 例……………窪田 恵美・他	287

浸潤性尿路上皮癌の1例

- 栄養膜細胞への分化を伴う尿路上皮癌細胞の細胞像を中心に—— ……花見 恭太・他 293
- 肝細胞癌からの転移性卵巣腫瘍の1例 ……赤路（梶尾）悠・他 300
- EUS-FNACで術前診断しえた膵重複腫瘍の症例 ……深田 知也・他 307

短 報

- 同一の細胞診スライドで甲状腺乳頭癌の未分化転化を判定しえた1例 ……高橋 弥冴・他 122
- 細胞像の経時的变化が確認された甲状腺好酸性細胞型濾胞癌の1例 ……有我こずえ・他 164

The Journal of the Japanese Society of Clinical Cytology Vol.62 (2023)

Index of Contents

Original Articles

Cytomorphology associated with squamous intraepithelial lesion and cervical intraepithelial neoplasia	Kenji Kita, et al.	1
Discordance between the cytological diagnosis and histological diagnosis in biliary tract cytology specimens obtained using the Trefle® device	Yutaka Nakamura, et al.	10
Usefulness of rapid onsite cytological evaluation using Cyto Quick staining in endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration cytology	Masako Onishi, et al.	17
Scoring criteria for cytodiagnosis of MALT lymphoma of the thyroid	Junko Maruta, et al.	25
Evaluation of 6260 cases of vaginal stump cytology using the Orcellex Brush ^{RT} and BD SurePath TM method at our facility—A single institutional study experience—	Sachiko Tsuchiya, et al.	91
Impact of the COVID-19 pandemic on cytopathology services in Japan —Based on annual reports of accredited facilities—	Shinya Sasaki, et al.	139
Questionnaire-based survey on the impact of the COVID-19 pandemic on cytology service in Japan	Eisaku Toji, et al.	227
Examination of the number of malignant cells detected in liquid-based cytology using SurePath TM	Yuka Terao, et al.	279

Clinical Articles

Retrospective evaluation of fine-needle aspiration cytology for a thyroid tumor that was histopathologically diagnosed as follicular carcinoma, oncocytic variant —A case report—	Hiroyuki Tsutsui, et al.	32
A case of stage I A1 poorly differentiated cervical adenocarcinoma, HPV-associated, with neuroendocrine features—Detected by liquid-based cytology—	Takashi Umezawa, et al.	38
A case of pancreatic neuroendocrine tumor with amyloid deposition (insulinoma) predicted by rapid on-site evaluation of pancreatic endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration specimen	Takashi Umezawa, et al.	44
An autopsy case of HHV8 negative common effusion lymphoma that developed during treatment for lung carcinoma	Kaori Shimizu, et al.	98
A case of primary effusion lymphoma-like lymphoma in which the tumor cells showed prominent multilobulated nuclei	Seiya Mizuguchi, et al.	105
A case of invasive ductal carcinoma with multiple osteoclast-like giant cells in fine needle aspiration cytology specimen	Saori Ito, et al.	111
Giemsa staining proved useful for fine-needle aspiration cytology of an atypical lipomatous tumor arising in the subcutaneous tissue of the left upper neck —A case report—	Kenji Sasaki, et al.	116
A case of uterine actinomycosis in which <i>Actinomyces mediterranea</i> was detected by analysis of the bacterial flora in microbiologic analysis of an intrauterine lavage specimen in a patient with long-term IUD implantation	Keiyo Imaeda, et al.	145
Mesothelioma with many signet ring cells —Focusing on the cytological differential diagnosis—	Shingo Tsuruoka, et al.	151

Three cases of enterovesical fistula with fecaluria detected by urinary cytology	Chizuru Futatsuya, et al.	159
A case of solitary fibrous tumor between the middle and lower lobes of the right lung	Hanao Kita, et al.	181
Parathyroid adenoma diagnosed by thyroid fine-needle aspiration cytology using the LBC method—A case report—	Mizuki Ukigaya, et al.	188
A case report of anaplastic large cell lymphoma that developed during treatment for chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma	Hiroki Fujisawa, et al.	193
A case in which the signet ring cell component of ALK-positive pulmonary carcinoma was detected by EBUS-TBNA	Daisuke Iwase, et al.	204
Warthin tumor with mucoepidermoid carcinoma-like mucous metaplasia —A case report—	Takato Kumagae et al.	209
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.	237
A case of insulinoma of the pancreas, diagnosed by EUS-FNA	Junji Mitsushita, et al.	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.	252
Large cell neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix with neuroendocrine tumor cells in the ascitic fluid	Tomoko Kurita et al.	258
A case of clear cell cancer of the cervix diagnosed by liquid-based cytology	Emi Kubota, et al.	287
A case of invasive urothelial carcinoma—Focusing on the cytological features of urothelial carcinoma with trophoblastic differentiation—	Kyota Hanami, et al.	293
A case of hepatocellular carcinoma with metastasis to the ovary	Haruka Akaji (Kajio), et al.	300
A case of double ductal adenocarcinoma and neuroendocrine tumor of the pancreas	Tomoya Fukada, et al.	307

Brief Notes

A case of papillary thyroid carcinoma with anaplastic transformation evaluated in one cytology slide	Misa Takahashi, et al.	122
A case of thyroid oxyphilic cell follicular carcinoma followed-up by fine needle aspiration cytology	Kozue Ariga, et al.	164

日本臨床細胞学会雑誌 第 62 卷 (2023 年) 索引用語

	Page [No.]		
β -HCG	293 [6]	Chronic thyroiditis	25 [1]
16S rRNA sequencing	145 [3]	CIN	1 [1]
A		Clear cell carcinoma	287 [6]
A case report	122 [2]	COVID-19	139 [3], 227 [5]
Accredited facilities	139 [3]	Cyto Quick stain	17 [1]
<i>Actinomyces mediterranea</i>	145 [3]	Cytology	105 [2], 111 [2], 151 [3], 159 [3], 181 [4], 193 [4], 227 [5], 293 [6]
Anaplastic large cell lymphoma	193 [4]	Cytomorphology	1 [1]
Anaplastic lymphoma kinase	204 [4]	Cytotechnologists	227 [5]
Anaplastic transformation	122 [2]	D	
Ancillary test	252 [5]	Double cancer	237 [5]
Angiosarcoma	237 [5]	Double tumor	307 [6]
Annual report	139 [3]	Ductal adenocarcinoma	307 [6]
Ascites cytology	258 [5]	E	
Aspiration	32 [1], 164 [3]	EBUS-TBNA	17 [1]
Aspiration cytology	25 [1]	Endobronchial ultrasound-guided trans bronchial needle aspiration	204 [4]
Atypical lipomatous tumor	116 [2]	Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration	44 [1]
B		Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology	307 [6]
BD SurePath™	91 [2]	Enterovesical fistula	159 [3]
Bile duct biopsy	10 [1]	ERCP	10 [1]
Bile duct cytology	10 [1]	EUS-FNA	246 [5]
Bile duct stenosis	10 [1]	F	
Breast	111 [2]	Fecaluria	159 [3]
C		Fine-needle aspiration cytology	116 [2], 122 [2], 209 [4]
Cancer screening	227 [5]	Follicular carcinoma oncocyctic variant	32 [1]
Case report	32 [1], 38 [1], 44 [1], 98 [2], 116 [2], 145 [3], 151 [3], 159 [3], 181 [4], 188 [4], 193 [4], 209 [4], 237 [5], 246 [5], 252 [5], 287 [6]	G	
Cell block	237 [5]	Giemsa stain	116 [2]
Cells mimicking SCC	1 [1]		
Cervical cancer	258 [5]		
Check-up system	38 [1]		
Chronic lymphocytic leukemia	193 [4]		

- H**
- Hepatocellular carcinoma 300[6]
 HHV-8 105[2]
 HHV8-negative common effusion lymphoma 98[2]
 HSD3B1 293[6]
- I**
- Immunohistochemistry 181[4]
 Insulinoma 44[1], 246[5]
 Intrauterine device 145[3]
 Invasive ductal carcinoma 111[2]
- L**
- Large cell neuroendocrine carcinoma 258[5]
 LBC 188[4]
 Liquid-based cytology 91[2], 98[2], 279[6], 287[6]
 Liquid-based cytology with rapid on-site evaluation 44[1]
 Lower threshold 279[6]
- M**
- Malignant cell 279[6]
 MALT lymphoma 25[1]
MAML2 rearrangement 252[5]
 Mesothelioma 151[3]
 Metastatic ovarian tumor 300[6]
 Morphology 164[3]
 Mucinous metaplasia 209[4]
 Mucoepidermoid carcinoma 252[5]
 Multilobulated nuclei 105[2]
 Multiple primary cancers 98[2]
- N**
- Neuroendocrine neoplasm 246[5]
 Neuroendocrine tumor 258[5], 307[6]
 Number of parabasal type atypical cells 1[1]
- O**
- Orcellex Brush^{RT} 91[2]
- Osteoclast-like giant cell 111[2]
 Oxyphilic cell follicular carcinoma 164[3]
- P**
- Pancreas 246[5], 307[6]
 Pancreas neuroendocrine tumor with amyloid deposit
 44[1]
 Papillary thyroid carcinoma 122[2]
 Parathyroid adenoma 188[4]
 Pleura 181[4]
 Pleural effusion 105[2]
 Poorly differentiated adenocarcinoma with neuroendocrine
 feature 38[1]
 Previous year ratio of the number in 2020 to that in 2019
 139[3]
 Primary effusion lymphoma 98[2]
 Primary effusion lymphoma-like lymphoma 105[2]
- R**
- ROSE 17[1]
- S**
- Salivary gland 209[4]
 Scoring criteria 25[1]
 Signet ring 151[3]
 Signet ring cell carcinoma 204[4]
 SIL 1[1]
 Small lymphocytic lymphoma 193[4]
 Solitary fibrous tumor 181[4]
 Stage I A1 38[1]
- T**
- The Milan system for Reporting Salivary Gland Cytology
 252[5]
 The number of specimens 139[3]
 Thyroid 25[1]
 Thyroid fine needle aspiration cytology 188[4]
 Trefle 10[1]
 Trophoblastic differentiation 293[6]

U		W	
Unsatisfactory rate	91 [2]	Warthin tumor	209 [4]
Urothelial carcinoma	293 [6]	Work environment	227 [5]
Uterine actinomycosis	145 [3]		
Uterine cervix	38 [1], 287 [6]		
 V			
Vaginal stump smear	91 [2]		

公益社団法人日本臨床細胞学会雑誌投稿規定

1. 投稿資格

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

2. 掲載論文

- 1) 論文の種別は総説、原著、調査報告、症例報告、特集、短報、編集者への手紙 (Letter to the Editor)、読者の声である。(依頼原稿については後述)
- 2) 投稿論文は臨床細胞学の進歩に寄与しうるもので、他誌に発表されていないものに限る (10 章にて詳述)。
- 3) 論文作成に際しては、プライバシー保護の観点も含め、ヘルシンキ宣言 (ヒトにおける biomedical 研究に携わる医師のための勧告) ならびに「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省、経済産業省 (令和 3 年 3 月 23 日、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、所属のほかに論文別刷請求先、著作権の移譲と早期公開に対する同意を明記する。

2 枚目には内容要旨、索引用語を記載する。本文は内容要旨とは別に始める。

(2) 著者

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

原著：12 名以内

調査報告：10 名以内

症例報告：10 名以内

短報：6 名以内

編集者への手紙：6 名以内

総説：1 名を原則とする

(3) 内容要旨

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

原著と調査報告：目的, 方法, 成績, 結論

症例報告：背景, 症例, 結論

短報：原著または症例報告に準ずる

総説と特集：論文の内容に応じて適宜設定

(4) 索引用語

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

key words 例：

胆嚢穿刺吸引細胞診—胆嚢癌 4 例の細胞像と組織像—

Gallbladder, Aspiration, Cancer, Morphology

肝細胞癌についての 1 考察

Hepatocellular carcinoma, Morphology, Review

喀痰中に卵巣明細胞腺癌細胞が見出されたまれな 1 例

Clear cell adenocarcinoma, Cytology, Sputum,

Metastasis, Case report

(5) 本文及び枚数制限

a. 原著・総説・調査報告

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

表は, 10 枚以内とする。

図 (写真を含む) の枚数に制限はないが, 必要最小限の枚数とする。

b. 症例報告

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

表は, 5 枚以内とする。

図 (写真を含む) に制限はないが, 必要最小限の枚数とする。

c. 短報

文字数を 3000 字以内とする。

図は 4 枚以内, 表は計 1 枚までとする。

d. 編集者への手紙

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

(6) 英文要旨

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

著者名のあとに, 以下の略号を用いてそれぞれの称号あるいは資格を付記する。

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

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

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

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

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

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

総説：論文の内容に応じて適宜設定

短報：小見出しをつけずに 100 語以内にとめる

(7) 文献

a. 主要のものに限る。

原著・特集・調査報告：30 編以内

症例報告：15 編以内

短報：10 編以内

編集者への手紙：6 編以内

総説：特に編数の制限を定めない

b. 引用順に並べ, 本文中に肩付き番号を付す。

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

【雑誌の場合】

著者名 (和名はフルネームで, 欧文名は姓のみを

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

【単行本の場合】

著者名, 表題, 出版社名, 出版社所在都市名, 発行年(西暦).

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

(8) 図(写真を含む)・表

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

5) 特集論文の様式

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

6) 読者の声

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

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

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

- (2) 掲載の可否は編集委員会にて決定する. なお, 投稿

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

7) 英文投稿の場合

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

和文要旨を付し, 図・表その他は和文の場合に準ずる.

8) 英文校正証明書

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

5. 別 刷

別刷を希望するときは, 校正時に部数を明記して申し込む.

6. 論文の審査

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

7. 校 正

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

8. 掲 載 料

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

9. 依 頼 原 稿

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

10. 二重投稿の取り扱いについて

二重投稿の定義に関しては, 日本臨床細胞学会としては

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

1. 既に同一言語で他誌に発表されたか、あるいは他誌に投稿中の論文と内容が同じとみなされた場合
2. 本誌に投稿された論文の図表等の一部が既に他誌に発表されているにもかかわらず、既報の論文を引用していない場合
3. 言語を問わず、既報の論文を故意に引用していない場合ただし、以下の場合は二重投稿とみなさない。
 - 1) 政府が命じた調査や、国民の健康衛生上早急に公表されねばならない情報で、公的機関や他の学協会から掲載を依頼され、編集委員会(委員長)が認めたもの
 - 2) 学会発表の抄録あるいはポスターとして発表されたもの(本文中にその旨を記入。例:本論文の要旨は第〇回〇〇学会にて発表した。)
 - 3) 極めて限定された読者を対象とした刊行物(例えば院内ニュースレターなど)に掲載された論文
 - 4) ICMJE¹⁾が是認している、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 6月一部改定
- 1994年 6月一部改定
- 1997年 6月一部改定
- 1999年 6月一部改定
- 2009年 5月一部改定
- 2009年 6月一部改定
- 2009年 11月一部改定
- 2010年 4月一部改定
- 2010年 9月一部改定
- 2011年 3月一部改定
- 2011年 8月一部改定
- 2012年 4月一部改定
- 2014年 5月一部改定
- 2018年 11月 17日一部改定
- 2019年 3月 23日一部改定
- 2019年 9月 24日一部改定
- 2020年 11月 21日一部改定(二重投稿に関する規定追加、等)
- 2021年 4月 17日一部改定
- 2022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年本誌発刊
- 2003年 7月 30日日本規定制定
- 2004年 12月 28日全部改正
- 2008年 7月 31日全部改正
- 2020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 (2023~2024 年度)

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	近藤英司	品川明子	鈴木美那子	田中良太
	内藤嘉紀	長尾俊孝	中澤久美子	二村 梓	野村秀高
	則松良明	古田則行	星 利良	前田宜延	三宅真司
	棟方 哲	柳井広之	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	畔上公子	阿部彰子	阿部英二	阿部直也
	安倍秀幸	新井正秀	有田茂実	有安早苗	飯田哲士
	碓 益代	伊倉義弘	池田 聡	池田純一郎	池田真利子
	池畑浩一	池本理恵	石井真美	石岡伸一	石川 亮
	石田克成	石橋ますみ	伊藤以知郎	伊東恭子	伊藤聡史
	伊藤崇彦	稲垣 宏	井野元智恵	今井 裕	今野元博
	今村好章	岩崎雅宏	岩田 卓	岩田英紘	岩本雅美
	上原 剛	宇佐美知香	碓井宏和	白田実男	内田克典
	内山智子	内山 瞳	宇月美和	梅澤 敬	海野洋一
	蝦名康彦	遠藤浩之	小穴良保	大池信之	大井恭代
	大金直樹	大久保文彦	大久保陽一郎	大河戸光章	大澤幸希光
	大城由美	大谷 博	太田浩良	大塚重則	大橋瑠子
	大橋隆治	大原 樹	大森真紀子	小賀厚徳	岡田真也
	岡 俊郎	岡部義信	岡本三四郎	岡山香里	奥野高裕
	小椋聖子	刑部光正	尾崎 敬	小田瑞恵	小田義直
	小貫麻美子	小野里香織	小野瀬 亮	帯包妃代	甲斐敬太
	利部正裕	香川聖子	柿沼廣邦	垣花昌俊	風間暁男
	梶原直央	梶原 博	加勢宏明	片岡竜貴	片山博徳
	加藤 拓	加藤智美	加藤久盛	門田球一	金山和樹
	金子真弓	金子佳恵	金田倫子	鹿股直樹	川上 史
	川崎 隆	川崎朋範	川瀬里衣子	川西なみ紀	河野裕夫
	河原明彦	河原邦光	河村憲一	神田浩明	菊池 朗
	岸野万伸	鬼島 宏	岸本浩次	木下勇一	木村文一
	京 哲	清川貴子	清永加菜	金 美善	草苺宏有
	工藤明子	久布白兼行	久保勇記	熊木伸枝	久山佳代
	黒川哲司	黒田 一	小池勇輝	神田真規	孝橋賢一
	小材和浩	小嶋基寛	小塚祐司	小西晴久	小林裕明
	小林佑介	小林陽一	小松宏彰	小宮山慎一	小山芳徳
	近藤哲夫	今野 良	才荷 翼	齋藤生朗	齊藤英子
	酒井康弘	坂谷暁夫	坂谷貴司	桜井孝規	佐々木健司
	佐々木 優	佐々木素子	佐々木陽介	笹 秀典	佐治晴哉
	佐藤慎也	佐藤誠也	佐藤美紀子	佐藤康晴	佐藤由紀子
	塩澤 哲	重田昌吾	品川明子	芝原一樹	澁谷 潔
					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, μ m, cm ² , ml, l, g, mg
医学用語	<input type="checkbox"/>	http://jscc.or.jp/wp-content/uploads/2015/05/kaisetsu.pdf
使用可能ファイル	<input type="checkbox"/>	本文, 図表の説明: Microsoft Word®, RTF, TXT, 図: TIFF, JPEG, PDF, 表: Excel
画像解像度	<input type="checkbox"/>	雑誌掲載サイズで 300 dpi 以上
索引用語	<input type="checkbox"/>	英語で 5 語以内 (原則として, 第 1 語: 対象, 第 2 語: 方法, 第 3 語以下: 内容を暗示する単語)
著者全員の利益相反自己申告書提出	<input type="checkbox"/>	http://www.jscc.or.jp/coi/
投稿論文の内容順	<input type="checkbox"/>	タイトルページ, 内容要旨, 索引用語 (Key words), 本文, 利益相反状態の記載, 英文要旨, 文献, 図及び表の説明, 図, 表, 利益相反自己申告書 (様式 2)
図, 表の説明を入れる位置	<input type="checkbox"/>	図, 表の上下左右ではなくテキストとして文献の後に入れる.

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

二〇二三年十一月二十二日発行

編集兼
発行人

公益社団法人
日本臨床細胞学会
代表者 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
公益社団法人 日 本 臨 床 細 胞 学 会
発行所
電話〇三(五七七)四六八〇 振替〇〇一一〇一〇一三五五四五