

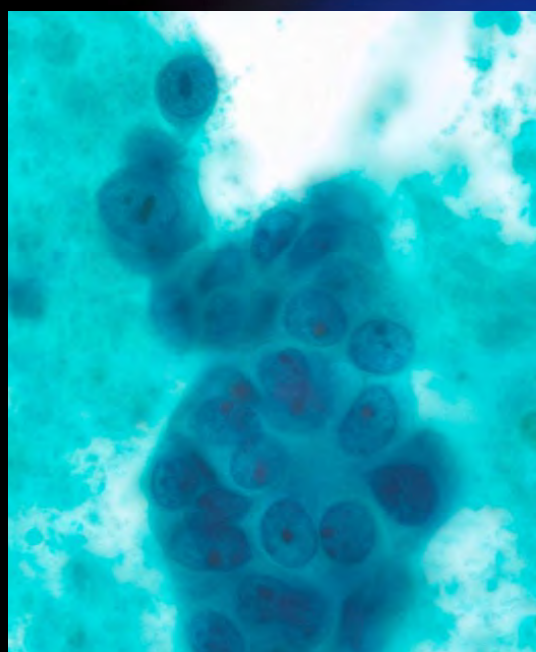
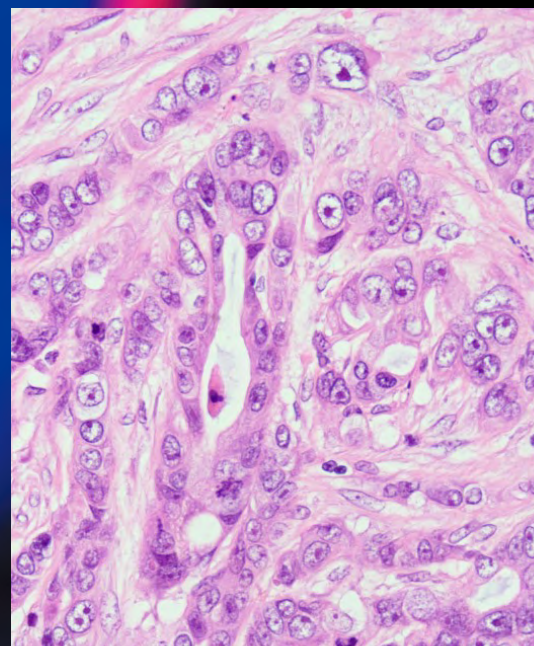
ONLINE ISSN 1882-7233
PRINT ISSN 0387-1193

日 臨 細 胞 誌
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第64巻 第5号 2025年9月

日本臨床細胞学会雑誌

THE JOURNAL
OF THE JAPANESE
SOCIETY OF CLINICAL
CYTOLOGY



公益社団法人
日本臨床細胞学会

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

Vol.64 No. **5**
Sept. 2025

目 次

巻頭言.....有廣 光司

〈原 著〉

BD SurePath™ 法において比重が与える塗抹への影響

.....京都橋大学大学院健康科学研究科 熊崎 彩・他 (217)

〈症 例〉

約 2 年の経過の後に確定診断に至った HPV 非依存性上皮内腺癌の 1 例

.....埼玉医科大学国際医療センター病理診断部 長谷部優弥・他 (223)

上顎に発生したエナメル上皮腫の 1 例

.....聖隷浜松病院臨床検査部 水野 章吾・他 (230)

嫌色素性腎細胞癌の診断に有用な細胞所見の検討

.....独立行政法人国立病院機構岩国医療センター臨床検査科 松田 正浩・他 (236)

尿細胞診で N/C 比 0.5 未満の小型変性細胞が多数出現した腎盂高異型度尿路上皮癌の 1 例

.....国立病院機構米子医療センター臨床検査科 平本 直美・他 (242)

胸腺嚢胞から発生したと考えられた胸腺腺癌の 1 例

.....国立病院機構金沢医療センター臨床検査科 梅原 瑤子・他 (249)

投稿規定.....(254)

編集委員会.....(264)

日本臨床細胞学会雑誌投稿論文規定チェックリスト.....(266)

＊

〈表紙写真〉

胸腺嚢胞から発生したと考えられた胸腺腺癌の 1 例

(左：パパニコロウ染色，右：H-E 染色) (梅原瑤子・他，左：Fig. 2b, 251 頁，右：Fig. 4b, 252 頁)

CONTENTS

Editorial.....	Koji Arihiro
----------------	--------------

Original Article

Effect of specific gravity on the smear in BD SurePath™ Aya KUMAZAKI et al. (Grad. Sch. Health Sci., Kyoto Tachibana Univ.)	(217)
--	-------

Clinical Articles

A case of HPV-independent adenocarcinoma <i>in situ</i> of the uterine cervix diagnosed after approximately 2 years Yuya HASEBE et al. (Dept. of Pathol., Saitama Med. Univ. Int. Med. Center)	(223)
Cytological findings of ameloblastoma of the maxilla —A case report— Shogo MIZUNO et al. (Dept. of Lab. Med., Seirei Hamamatsu Gen. Hosp.)	(230)
Useful cytological findings for the diagnosis of chromophobe renal cell carcinoma Masahiro MATSUDA et al. (Dept. of Clin. Lab., National Hosp. Org. Iwakuni Clin. Center)	(236)
A case of high-grade urothelial carcinoma of the renal pelvis with numerous small degenerated cells with a N/C ratio of less than 0.5 on urinary cytology Naomi HIRAMOTO et al. (Dept. of Lab. Med., National Hosp. Org. Yonago Med. Center)	(242)
Cytologic findings of thymic adenocarcinoma derived from a thymic cyst : a case report Yoko UMEHARA et al. (Dept. of Pathol., National Hosp. Org. Kanazawa Med. Center)	(249)
Notice to contributors.....	(258)

Cover Photo

Cytologic findings of thymic adenocarcinoma derived from a thymic cyst : a case report (Left : Pap. stain, Right : H-E stain) (Yoko Umehara, et al., Left : Fig. 2b, p 251, Right : Fig. 4b, p 252)
--



巻頭言

Koji Arihiro

有 廣 光 司

広島大学病院病理診断科

▶ 病理診断・細胞診のデジタル化と AI に関する現状



細胞診のデジタル画像（バーチャルスライド）あるいは whole slide image (WSI) に関する諸問題を、デジタルサイトロロジー・AI 検討ワーキンググループと関連する細胞診専門医委員会，細胞検査士委員会，教育委員会，施設認定制度委員会で横断的に検討することになりました。WSI を教育資源として利用することは今後も進み，さまざまなセミナーや試験あるいはコントロールサーベイにも使用されており，最早プレパラート標本に戻ることは考えにくいですが，一方でいくつかの問題も感じます。身近なところでは，本学医学部の学生たちは病理学実習でも WSI を使用するので，顕微鏡の扱い方を知らない学生たちがいるのです。一方，日常的に WSI を観ていない受験生に WSI での試験を課して良いのか，またいわゆるスクリーニング試験が WSI で可能なのかという議論もあります。加えて，学会がある目的で作成した WSI の知的財産権のあり方や別の目的で使用するものの是非，その場合の権利関係などについても議論と制度設計が必要です。

本邦における病理診断や細胞診のデジタル化については，欧米諸国に比較して立ち遅れていることは周知の通りです。日本病理学会でも，2016 年にガイドラインが制定された後，逐次改訂されて，病理診断の運用基準や機器が備えるべき機能などについて明文化されており，これに則った診療への応用が求められています。また 2023 年には，医薬品医療機器総合機構 PMDA により AI を活用した医療機器プログラム Software as a medical device (SaMD) を開発し，医療機器ソフトウェアとして社会実装する上での課題がまとめられ，開発のためのデータセットの妥当性やアノテーションの信憑性のみならず，市販後に実世界データを集積し学習を継続することで性能を変化させるように設計することも可能な製品の，評価法の困難さについても指摘されています。これは医療現場に大きな混乱をきたさないようにするためには非常に有用な「歯止め」になっていますが，見方を変えると手枷，足枷となり研究や開発の一步を踏み出すことを躊躇させる障壁にもなっているようです。

先日，2000 年代から AI を用いた病理診断システムの開発に取り組んでこられた企業の研究者の方と話す機会があったのですが，PMDA の認可を受けるためのハードルが高い，医療製品化できたとしても本邦での需要があるか，など多くの懸念があって，なかなか進



まない気がしました。一方、2025年7月現在、私たちが試行したデンマーク製の病理診断AIシステムは約1000万円の定価ですが、乳癌のバイオマーカー、腫瘍内浸潤リンパ球(TIL)の割合、Ki-67 labeling index、組織内腫瘍細胞割合などをかなりの精度で評価できるようです。「できるようです」としか記載できないのは、私たちが用意したTILを伴う乳癌切除標本、FNA-EUSで採取された膵癌生検標本、卵巣癌の腫瘍細胞割合の低いセルブロック標本を「乳癌診断用AI」で評価されただけで、検証は不十分だからです。現行の病理診断AIは臓器ごとに症例を集中して機械学習させるので、乳癌の病理診断AIを膵癌診断に用いることの妥当性などに問題が生じます。だからといって試してみないのはあまりに惜しいのです。

病理診断AIが医療機器としての認可を受けることは有効性と安全性が公的に承認されたと見做されるので、極めて重要で大きな進歩であることは論を待ちませんが、そのハードルがあまりに高いため挫折したり、システム開発自体を諦めたりすることは避けたいと考えています。医療機器認可の有無に関わらず、病理医は「良いシステム」であれば使います。病理診断AIが100%の精度で抽出、識別ができなかったとしても問題ではありません。ヒトの目は非がん細胞の中に少数のがん細胞を検出したり、その大雑把な含有割合を評価するのは得意ですが、細かい数値化をするのは苦手です。勿論、従来のように1000個中のがん細胞数をカウントするような方法がありますが、多くの時間と労力を要するのでここまで戻るのは最早無理です。

日本で病理診断や細胞診のデジタル化が進まない最大の原因は、多くの医療施設にwhole slide image (WSI)を作成するためのscannerがないためです。病理学会が、デジタル化された病理画像を用いた診断に対する保険点数の加算を厚生労働省との議論の俎上に載せる方向に舵を切りました。診療点数の改定でデジタル化加算が通り、もしも本邦でもデジタル化が進めば、一気に病理診断AIが普及するでしょうが、その際には医療機器として認可されているか否かで使用が決まるのではなく、「使えるかどうか」だと思います。そうすると先行している海外ベンダーの病理診断AIが一気に流入することでしょう。そうなった時に国内の情報系アカデミアや企業で開発されてきた病理診断AIが一気に駆逐されることに懸念を覚えます。言い過ぎかもしれませんが、さまざまな規制が自由な研究や開発自体を押さえつけることはあってはならないと思うのです。

最後に2025年11月29日、30日に広島で開催される第64回日本臨床細胞学会秋期大会に関するお知らせです。学会活動の一つの柱は学術集会に参加し、発表して議論を深め、また、さまざまなセッションで学ぶことで新たな着想や知識の整理をすることです。そしてもう一つの柱は本誌のような学術雑誌に著作物を投稿し、その過程で思考を深めることです。広島での学会のテーマ「シン・細胞診」の「シン」には複数の意味を込めていますが、よく考えてみますとここに記した学会活動の基本を言い表しているだけなのかもしれません。広島での学会にできるだけ多くの学会員の皆様にご参加いただき、ご発表の内容は本誌を含む学術雑誌に奮って投稿していただきますよう、切にお願い致します。

原 著

BD SurePath™法において比重が与える塗抹への影響

熊崎 彩¹⁾ 大澤幸希光^{1,2,3)} 正木 優翔¹⁾ 新美 大弥¹⁾
野村 渉真¹⁾ 小田嶋広和^{2,3)} 大西 崇文^{2,3)} 服部 学^{1,2,3)}

京都橘大学大学院健康科学研究科¹⁾, 京都橘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: BD SurePath™法の塗抹原理である自然沈降法は比重の高い細胞が優先的に塗抹されるといわれているが, 詳細な検証はなされていない. 本研究では, 固定により細胞比重が変化することを利用し, 比重が標本作製に与える影響を解析した.

方法: 試料に子宮頸癌細胞株 HeLa を用いた. 細胞比重は Percoll™ 上に細胞浮遊液を重層し遠心後に形成された細胞層から測定した. この結果を基に作製した低比重検体と高比重検体について標本作製を行い, 静置時間が 2.5 分, 5 分, 7.5 分, 10 分における塗抹細胞数を計測した.

成績: 固定時間を変えることで細胞比重の変化を認め, 0.5 時間固定のとき比重は 1.005, 6 時間固定のとき比重は 1.028 であった. また, 塗抹細胞数の中央値は低比重検体のとき, それぞれの静置時間で 1257, 3201, 4636, 6279 個となり, 高比重検体のとき 2318, 4287, 6316, 6990 個となった. Mann-Whitney *U* test より全ての静置時間において高比重検体は低比重検体より優位に多く塗抹されていた.

結論: SurePath™法において高比重細胞は優先的に塗抹されることが示唆された.

Key words : Cancer cell, Liquid-Based Cytology, Specific gravity

I. はじめに

1943 年に Papanicolaou らによって, 腔および子宮頸部の正常および異常な細胞を顕微鏡で観察する方法が報告され, これが子宮頸がん検査のゴールドスタンダードとな

り, 現在でも子宮頸がんの主要なスクリーニングツールとなっている^{1,2)}.

子宮頸がん検診における有効性の高い検査方法として, 全世界で広く普及した子宮頸部細胞診は, がんの早期発見に大きく寄与してきた. 一方で, 子宮頸がんスクリーニングにおける細胞診検査の精度管理が不十分であるため, 検査過誤が問題となり, 1987 年に米国の The Wall Street Journal に子宮頸部細胞診の誤陰性に関する記事が掲載された³⁾. その結果, 細胞診における精度管理の整備が急務となり, 精度向上を目指すべくあらゆる側面から検討が行われた⁴⁾. その中でも特に標本作製法の標準化のため, 子宮頸部細胞診の液状化検体細胞診 (liquid-based cytology : LBC) 法の開発・研究が進められた⁵⁾.

米国では, 従来法として広く用いられていた直接塗抹法は, 術者の手技によって採取およびスライドガラスに載る細胞量に差異が生じることで, 細胞診検査の精度管理を困難にしていたが, LBC 法は採取した細胞を固定保存液に回収した後に塗抹することで, 均一な厚さの標本が作製可能であるため標本作製の標準化につながるとして注目され,

Effect of specific gravity on the smear in BD SurePath™

Aya KUMAZAKI¹⁾, C. T., J. S. C., Yukihiko OSAWA^{1,2,3)}, C. T., I. A. C., Yuto MASAKI¹⁾, C. T., J. S. C., Hiroya NIIMI¹⁾, C. T., J. S. C., Shoma NOMURA¹⁾, C. T., J. S. C., Hirokazu ODASHIMA^{2,3)}, C. T., I. A. C., Takafumi ONISHI^{2,3)}, C. T., I. A. C., Manabu HATTORI^{1,2,3)}, 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 京都橘大学健康科学部臨床検査学科 大澤幸希光

2025 年 3 月 17 日受付

2025 年 4 月 30 日受理

急速に普及が拡大した⁶⁾。また LBC 法は塗抹面積の少なさによる鏡検者の負担軽減や、細胞回収率の高さと保存期間の長さ、液状検体やヒトパピローマウイルス検査などへの応用が可能であるという利点に加えて、ペセスダシステム判定など国際基準に基づいた精度管理を図るうえでも推進すべき事項である^{7,8)}。

本邦では LBC 標本作製法としてフィルター転写法の ThinPrep[®] 法や Cellprep 法、自然沈降法の BD SurePath[™] 法や TACAS 法が市販されており、用手法もしくは機器による自動化された方法で LBC 標本作製が可能である⁹⁾。今日本邦では LBC 法はコストの問題などから、ほかの先進諸外国と比較して広く浸透していないが、今後浸透していくことが期待される¹⁰⁾。

本研究では SurePath[™]法を用いた。SurePath[™]法は用手法での標本作製が可能であり、上記のコスト問題において専用の機械を必要としないことから、導入コストが抑えられる。そのため広く普及する可能性があり、研究の重要性は高い。

SurePath[™]法の特徴は大きく3点ある。1つ目は、採取器具先端を固定保存液に入れるため、採取した細胞を100%回収できることである。ThinPrep[®]法と比較して、採取器具を破棄せず保存することから SurePath[™]法の異型細胞の検出率が増加したという報告がある¹¹⁾。2つ目は、2回の遠心で血液、粘液、炎症細胞などを除去し、診断に重要な細胞沈渣を収集する密度勾配法を原理としている点である。ThinPrep[®]法におけるフィルター詰まりや粘液に絡んでいる細胞の損失がないことや、密度勾配法によって炎症細胞の50%と血液成分の90%以上を選択的に除去することで、細胞不鮮明による不適正標本の割合が ThinPrep[®]法と比較して少ないという報告もある^{12,13)}。3つ目は、荷電を利用して比重の重い細胞を優先的に吸着させる自然沈降法である。豊島らは腫瘍細胞が高比重であると報告をしている¹⁴⁾。また窪田らは SurePath[™]法が従来法に比べて、腫瘍細胞の検出率が高い理由として、SurePath[™]法の細胞比重を利用した原理により異型細胞の不明瞭化が回避されることを考察に挙げている¹⁵⁾。その一方で、SurePath[™]法において細胞比重の重い細胞が優先的に塗抹されることを裏付ける報告は皆無である。

斎藤らの報告では、固定により細胞比重は変化することが報告されている¹⁶⁾。そこで本研究では、SurePath[™]法において固定時間による細胞比重変化を利用し、細胞比重の違いが塗抹細胞数にどのような影響を与えるかについて検討する。

II. 対象と方法

1. 対象

対象として子宮頸癌細胞株 HeLa (RCB0007, RIKEN BRC CELL BANK, 日本)を用いた。HeLa の培養には10%ウシ胎児血清 (fetal bovine serum, CORNING, USA)、1% GlutaMAX[™] (Thermo Fisher Scientific, USA)、1% penicillin-streptomycin (Thermo Fisher Scientific, USA) を添加した MEM (Thermo Fisher Scientific, USA) 培地を用いた。HeLa は100 mm の細胞培養用シャーレ (Nunc[™] Delta Surface, Thermo Fisher Scientific, USA) に播種し、37℃、5% CO₂の条件下にて培養した。継代では0.25% Trypsin-EDTA (gibco, USA) を用いて細胞をシャーレから剥離させた。

2. サンプル作製

継代前の HeLa を継代時と同様に Trypsin-EDTA を用いてシャーレから剥離して回収した。細胞数を自動セルカウンター (Countess II FL, Thermo Fisher Scientific, USA) で計測し、BD SurePath[™]コレクションバイアル (以下バイアル) の固定保存液で固定した。

3. 比重測定

攪拌したバイアルから細胞沈渣をつくり Hank's 平衡塩溶液 (HBSS, ナカライテスク, 日本) を分注して細胞浮遊液を作製した。別のチューブに密度勾配用媒体 Percoll[™] (Cytiva, 日本) を HBSS で希釈し、10%, 20%, 30%, 40%, 50% および 60% 希釈 Percoll を作製し、希釈 Percoll の比重を比重計 (標準比重計, アズワン株式会社, 日本) で測定した。丸底チューブに 60%, 50%, 40%, 30%, 20% および 10% 希釈 Percoll、細胞浮遊液の順で 0.5 ml ずつ重層し、800 G、10 分間、20℃で遠心した (Fig. 1)。細胞層が形成された位置から、希釈 Percoll 濃度を確認した。これを固定時間が0.5時間、1時間、6時間、12時間、24時間時点のサンプルそれぞれについて3回ずつ施行した。

4. LBC 標本の作製

本研究では、BD SurePath[™]法の塗抹原理である自然沈降法に与える比重の影響を調べるため、BD SurePath[™]標本作製手順/婦人科材料用手法に基づいて、密度勾配法の手順を省き、標本作製を行った。よく攪拌したバイアルから検体を15 ml チューブに分注後、800 G で10分間遠心し、デカントにて上清を除去した。沈渣に精製水を分注して、細胞浮遊液の濃度を $5.0 \times 10^4/\text{ml}$ に調製した。静置時間が2.5分間、5分間、7.5分間、10分間となるようにあらかじめセットしておいた BD[™]セトリングチャンバー内に200 μl 分注した。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

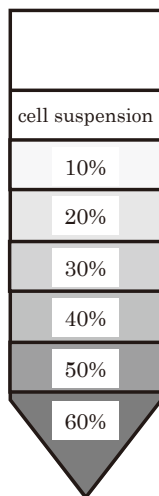


Fig. 1 Procedures of density gradient by Percoll. Percoll was diluted to 10%, 20%, 30%, 40%, 50% and 60% in Hank's Balanced Salt Solution (HBSS). The diluted Percoll was slowly poured into tubes in the order of increasing concentrations. A cell suspension was prepared by mixing the sample cell sediment with HBSS. The cell suspension was then poured on top.

ノールも同様にデカントで除去した。これを、固定時間が 0.5 時間、6 時間のサンプルそれぞれについて 7 回ずつ施行した。標本作製後、すべての標本に Papanicolaou 染色を行った。試薬は武藤化学株式会社（日本）のものを使用した。

5. 細胞数の計測

比重測定より得られた高比重検体と低比重検体の LBC 標本の塗抹細胞数を計測した。VS200 リサーチスライドスキャナー (SLIDEVIEW VS200, Olympus Corporation, 日本) で塗抹面の 1/3 を撮影し、撮影した画像から細胞を数取器で計数し、3 倍した数を塗抹細胞数とした。

6. 細胞面積測定

比重測定より得られた高比重検体と低比重検体の LBC 標本を用いて、それぞれ塗抹された細胞の面積を測定した。細胞の撮影、面積測定は対物レンズ 40 倍のオールインワン蛍光顕微鏡 (BZ-X800, 株式会社キーエンス, 日本) を用いて行った。画像は TIFF ファイルで保存し、試料ごとに無作為に 100 個ずつ細胞を抽出し細胞面積を計測した。

III. 結 果

1. 固定時間に伴う細胞比重の検討

10% 希釈 Percoll の比重は 1.010, 20% 希釈 Percoll は

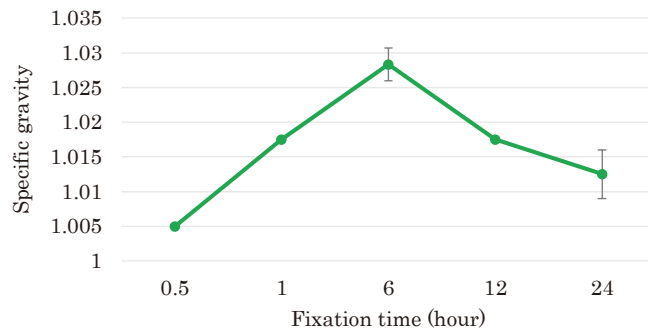


Fig. 2 Changes in the specific gravity of cells with changes in the fixation time.

The line graph shows the changes in the specific gravity of the cells with changes in the fixation time. Specimens fixed for 0.5 h showed the lowest specific gravity of the cells of 1.005, while those fixed for 6 h showed the highest specific gravity of the cells of 1.028.

1.025, 30% 希釈 Percoll は 1.035, 40% 希釈 Percoll は 1.050, 50% 希釈 Percoll は 1.060, 60% 希釈 Percoll は 1.075 であった。HeLa の比重は固定時間が 0.5 時間のとき 1.005, 1 時間のとき 1.018, 6 時間のとき 1.028, 12 時間のとき 1.018, 24 時間のとき 1.013 であった (Fig. 2)。以上の結果より固定時間が 0.5 時間の検体を低比重検体, 固定時間が 6 時間の検体を高比重検体とした。

2. 細胞比重差による塗抹細胞数への影響

低比重検体の塗抹細胞数の中央値 (IQR) は静置時間が 2.5 分間で 1257 (930~1391) 個, 5 分間で 3201 (2571~3445) 個, 7.5 分間で 4636 (4457~5523) 個, 10 分間で 6279 (5959~6628) 個であった。また高比重検体の塗抹細胞数は静置時間が 2.5 分間で 2318 (2061~2338) 個, 5 分間で 4287 (4189~4666) 個, 7.5 分間で 6316 (5715~6376) 個, 10 分間で 6990 (6799~7314) 個であった (Fig. 3)。Mann-Whitney *U* test より低比重検体と高比重検体間で、塗抹細胞数に有意な差が認められた (2.5 分間, $p=0.002$; 5 分間, $p=0.004$; 7.5 分間, $p=0.011$; 10 分間, $p=0.017$)。

3. 細胞面積差による沈降速度への影響

ストークスの式より、細胞の沈降速度は細胞の大きさの影響を受ける。したがって、塗抹された細胞を顕微的に観察し、低比重細胞と高比重細胞の形態を比較した。その結果、両者に形態学的な差異は認められなかった (Fig. 4)。また塗抹された細胞を撮影し、細胞面積を計測した。低比重検体の細胞面積の中央値 (IQR) は 152.5 (130~175) μm^2 , 高比重検体の細胞面積の中央値 (IQR) は 141.5 (123~170) μm^2 であった (Fig. 5)。Mann-Whitney *U* test より $p=0.107$ であり低比重検体と高比重検体間で細胞面積に有意な差は認められなかった。

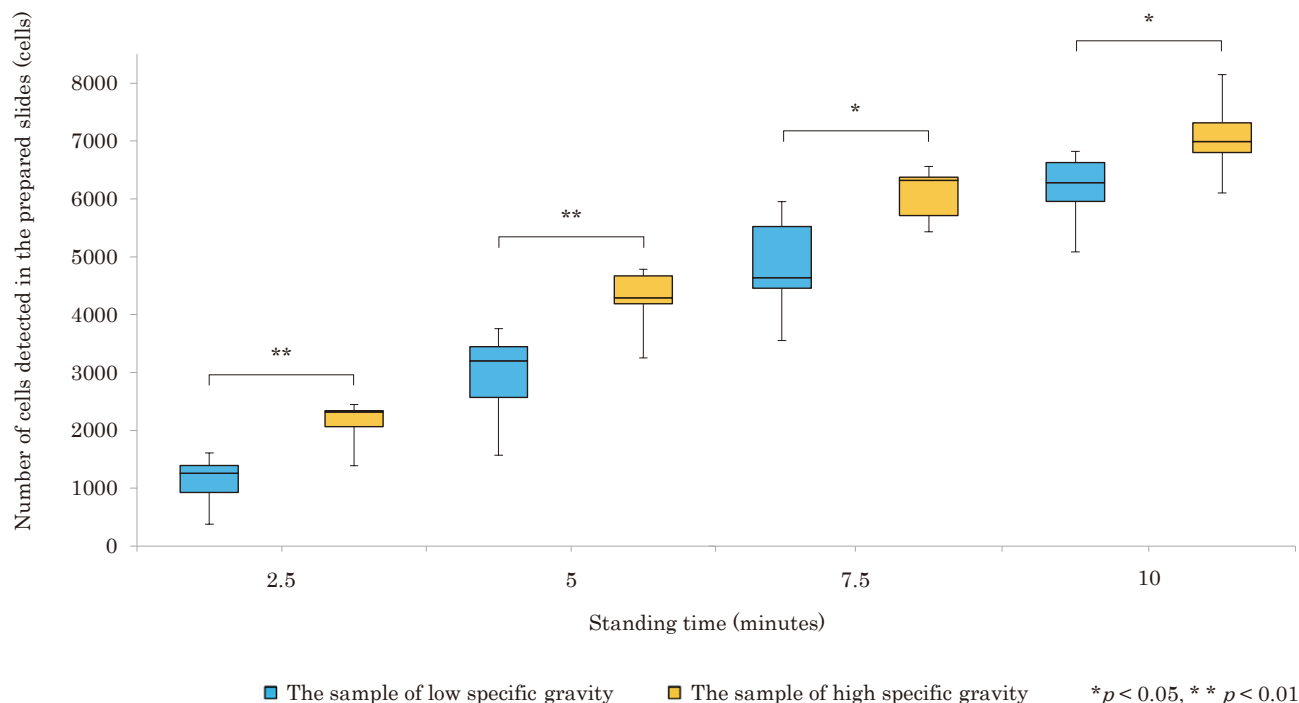


Fig. 3 Effects of differences in the specific gravity of the cells on the cell counts at different standing times.

Low-specific-gravity and high-specific-gravity specimens fixed for 0.5 hour and 6 hours, respectively, were smeared using the SurePath™ method. Box plot shows a comparison of the smear cell counts for the low- and high-specific-gravity specimens by the fixation time. The blue boxes represent the smear cell counts for the low-specific-gravity specimens and the yellow boxes represent the smear cell counts for the high-specific-gravity specimens. The smear cell counts in smears prepared from high-specific-gravity specimens were significantly higher than those in smears prepared from the low-specific-gravity specimens at all standing times (Mann-Whitney *U* test : 2.5 min, $p = 0.002$; 5 min, $p = 0.004$; 7.5 min, $p = 0.011$; 10 min, $p = 0.017$).

IV. 考 察

LBC 法の特徴として、細胞回収率が高く標本が乾燥しにくいことから、不適正標本の減少や、細胞塗抹面積が限られ、かつ細胞重積性が少なくなることから、検鏡時間の短縮、セルブロック作製や遺伝子検査への応用などが挙げられる^{17,18)}。以上のメリットから、今後 LBC 法が浸透していくと考えられ、その中でも用手法での標本作製が可能な SurePath™法の細胞塗抹原理である比重の影響を明らかにすることは重要である。

本研究では SurePath™法において細胞比重が標本作製に与える影響を調べた。斎藤らの「サコマノ法において細胞比重は固定により変化する」という報告¹⁶⁾から、われわれは SurePath™法においても同様の現象が起きるかを検証し、固定時間を変えることで 1 種類の細胞から低比重検体と高比重検体が取得できるか検討した。Fig. 2 に示すように HeLa の比重は、固定時間が 0.5 時間の時点から固定時間が 6 時間になるまで高くなり、以降の固定時間では比重が低くなった。このことから SurePath™法において、固

定時間を変えることによって細胞比重の変化が確認できた。アルコール固定により細胞が収縮することで比重は高くなった¹⁶⁾が、固定時間が 6 時間を経過した後に低比重となる理由は不明であり、今後検討していく必要がある。

次に、低比重検体と高比重検体の LBC 標本を SurePath™法で作製し、塗抹細胞数をそれぞれ計数し比較した。どの静置時間においても、塗抹細胞数の中央値は低比重検体に比べて高比重検体のほうが大きく、Mann-Whitney *U* test より、低比重検体と高比重検体間で塗抹細胞数に有意な差が認められた。静置時間が 7.5 分間、10 分間の p 値はそれぞれ 0.011, 0.017 であり、2.5 分間、5 分間の p 値はそれぞれ 0.002, 0.004 であったことから、静置時間早期に高比重検体は低比重検体より多く塗抹されたと考えられる。したがって塗抹過程の前半で高比重細胞は低比重細胞に比べ多く塗抹されるため、SurePath™法において高比重細胞は優先的に塗抹されることが示唆された。

また、比重測定に用いた Percoll の密度勾配遠心分離法の原理として「ストークスの式」が用いられている。ストークスの式とは、球体の沈降速度の方程式であり、この式から遠心力と液体粘度が一定の場合、沈降速度は粒子の大き

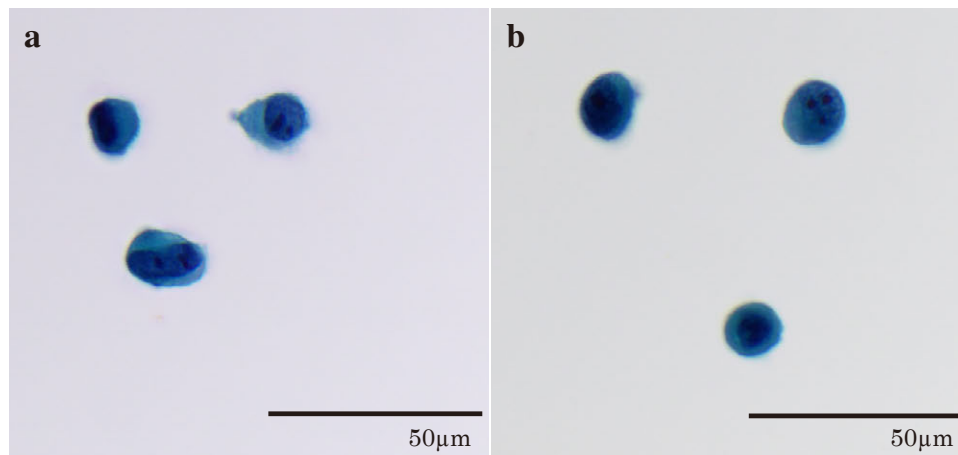


Fig. 4 Cell images in smears prepared from low- and high-specific-gravity specimens (Pap. staining, $\times 40$; bar = 50 μm).

a : Image of a smear prepared from a low-specific-gravity specimen.

b : Image of a smear prepared from a high-specific-gravity specimen.

The images show smears of SurePath™ specimens prepared from low- and high-specificity-gravity specimens. No morphological differences were observed.

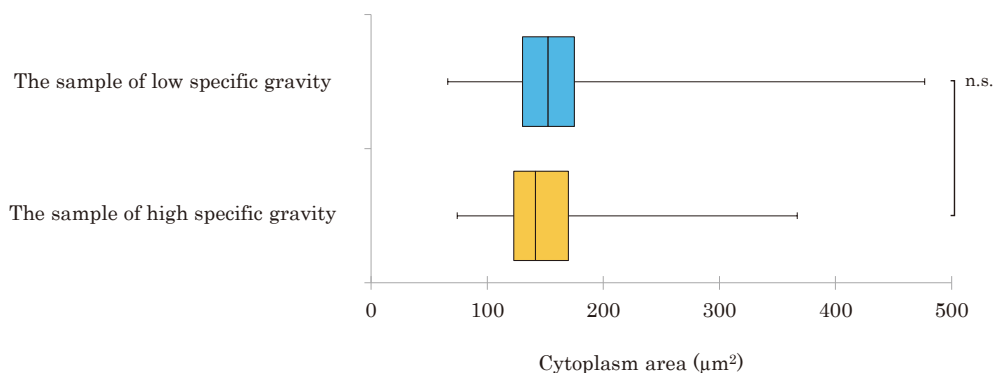


Fig. 5 Comparative measurement of the cytoplasmic areas in smears prepared from low- and high-specific-gravity specimens.

The box plot shows a comparison of the smeared cell areas in smears prepared from the low- and high-specific-gravity specimens. The blue boxes represent the cell areas in smears prepared from the low-specific-gravity specimens, and the yellow boxes represent the cell areas in smears prepared from the high-specific-gravity specimens. There was no significant difference in the smeared cell area between the two (Mann-Whitney U test : $p = 0.107$).

さおよびその密度と周囲の媒体の密度との差に比例するといえる。つまり粒子の沈降速度は粒子の大きさと比重に比例するとされている。そこで比重による影響をみるために、1種類の細胞株から取得した低比重検体と高比重検体の細胞面積を計測し、細胞の大きさを確認した。Mann-Whitney U test より、低比重検体と高比重検体間で細胞面積に有意な差は認められなかった。したがって、高比重検体が低比重検体より優先的に塗抹される理由として高比重であることが示唆された。

しかし、塗抹細胞数は沈降速度だけでなく、スライドガ

ラスへの接着しやすさや剥がれにくさの影響も受けると考えられる。SurePath™法は陰性荷電させた細胞を陽性荷電してある専用スライドガラスを使用することにより、細胞をスライドガラスに接着させる方法であるため、細胞の陰性荷電量が塗抹細胞数に影響すると考えられる。動物細胞の表層荷電基物質としてシアル酸、酸性ムコ多糖類、リン脂質など、さまざま報告されており、これらは幼若細胞や悪性腫瘍細胞で多く、細胞周期の段階によっても量的な変化があるといわれている^{19,20}。今回の検討では1種類の細胞株から固定時間を変えることで、低比重検体と高比重検

体を作製したため、表層荷電基物質の含量が変化した可能性は低く、より純粋な比重が塗抹細胞数に与える影響を検証できたと考えられる。

異型細胞のほとんどは正常細胞よりも比重が大きいとされる¹⁵⁾。今回の検討から塗抹時間を短縮することで塗抹、出現する異型細胞数の割合が増える可能性が示唆された。臨床検体においても、密度勾配法によって血液や粘液、炎症細胞、壊死物質などを除去し、診断に重要な細胞沈渣として正常細胞と異常細胞が収集されるため、異常細胞が優先的に塗抹される可能性が考えられる。また固定時間の変動により、細胞比重も変動することから、固定時間が塗抹細胞数に影響を与える可能性が示唆された。これは細胞診スクリーニングにおける異型細胞検出率の向上に寄与する可能性がある。

筆者らに、開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Objective : The sedimentation method, which is the smear principle of BD SurePath™, is believed to preferentially smear cells with a high specific gravity ; however, this has not yet been clearly verified. In this study, we analyzed the effect of specific gravity on specimen preparation by exploiting the fact that the specific gravity of the cells changes during fixation.

Study design : HeLa cervical cancer cells were used. The specific gravity of the cells was measured from the cell layer by percoll gradient centrifugation. Low- and high-specific-gravity specimens were prepared and the number of smeared cells was measured after standing times of 2.5, 5, 7.5, and 10 minutes.

Results : The specific gravity of the cells changed with the changes in fixation times. The specimens fixed for 0.5 h showed the lowest specific gravity of the cells of 1.005, while those fixed for 6 h showed the highest specific gravity of the cells of 1.028. For the low-specific-gravity specimens, the median smear cell counts after standing times of 2.5, 5, 7.5, and 10 minutes were 1257, 3201, 4636, and 6279, respectively, while the corresponding counts for the high-specific-gravity specimens 2318, 4287, 6316, and 6990, respectively. The Mann-Whitney *U* test revealed significantly more efficient smearing of the high-specific-gravity specimens than the low-specific-gravity specimens for all standing times.

Conclusion : These results suggest that high-specific-gravity cells are preferentially smeared in SurePath™.

文 献

- 1) Papanicolaou, G. N., Traut, H. F. Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear. Commonwealth Fund 1943.
- 2) Kitchen, F. L., Cox, C. M. Papanicolaou Smear. StatPearls 2022.

[Internet].

- 3) Bogdanich, W. the Pap test misses much cervical cancer through labs'errors. Wall Street Journal 1987.
- 4) 田中 昇. 細胞診の普及による問題点—とくに米国における現状と標準化に向けて—. 癌の臨 1996 ; 42 : 886-892.
- 5) 大塚重則, 須藤結花, 田中晶子・ほか. 子宮頸部細胞診—LBC法における標本作製のビットホール—. 総合健診 2014 ; 41 : 661-664.
- 6) 松波平晋. 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)—. モダンメディア 2016 ; 62 : 398-402.
- 7) 森定 徹. 子宮頸がん検診の現状と今後の方向性. 臨婦産 2024 ; 78 : 539-544.
- 8) 瀬戸口知里, 梅澤 敬, 館川夏那・ほか. 子宮頸部擦過細胞診に対する用手法 liquid-based cytology 導入と適用可能性についての検討. 医学検査 2023 ; 72 : 365-373.
- 9) 鈴木彩葉, 廣川満良, 宮内 昭. 甲状腺における液状化検体細胞診. 日内分泌甲状腺外会誌 2014 ; 31 : 120-124.
- 10) 林 由梨, 浅尾有紀, 根津幸穂・ほか. 子宮頸部細胞診の液状検体の利点と問題点. 臨婦産 2009 ; 63 : 1128-1133.
- 11) Rozemeijer, K., Penning, C., Siebers, A. G., et al. Comparing SurePath, ThinPrep, and conventional cytology as primary test method : SurePath is associated with increased CIN II + detection rates. Cancer Causes Control 2016 ; 27 : 15-25.
- 12) Kenyon, S., Sweeney, B. J., Happel, J., et al. Comparison of BD Surepath and ThinPrep Pap systems in the processing of mucus-rich specimens. Cancer Cytopathol 2010 ; 118 : 244-249.
- 13) Moriarty, A. T., Clayton, A. C., Zaleski, S., et al. Unsatisfactory reporting rates : 2006 practices of participants in the college of american pathologists interlaboratory comparison program in gynecologic cytology. Arch Pathol Lab Med 2009 ; 133 : 1912-1916.
- 14) 豊島弘行, 堀 真, 吉田彦太郎. Percoll を用いた密度勾配遠沈法による単離有し細胞癌細胞の比重と NC 比及び核切れ込み指数との関係. Skin Cancer 1989 ; 4 : 114-117.
- 15) 窪田裕美, 水野彩乃, 坂本真吾・ほか. 術中迅速細胞診における迅速 Liquid-based cytology 法の有用性—肺腫瘍の穿刺吸引細胞診について—. 松山赤十字病医誌 2016 ; 41 : 29-34.
- 16) 斎藤泰紀, 天野 謙, ジュンブルクサワン アヌサク・ほか. 液状検体の新しい細胞標本作製法. 日臨細胞会誌 1981 ; 20 : 115-122.
- 17) 志賀朋子, 志賀清彦, 菊池式子・ほか. 子宮頸がん検診における従来法と液状法の比較検討について. 人間ドック 2017 ; 32 : 525-529.
- 18) 曲師妃春, 金丸絃弓, 知野麻衣・ほか. 当院における液状化検体細胞診法の導入効果. 旭川赤十字病医誌 2018 ; 31 : 15-18.
- 19) 小島清秀. 細胞の表層荷電と表層構造—細胞電気泳動法を中心として—. 生物物理 1974 ; 14 : 18-27.
- 20) 山田 喬. 細胞電気泳動法による細胞表面の検索. 化と生 1970 ; 8 : 372-379.

症 例

約 2 年の経過の後に確定診断に至った
HPV 非依存性上皮内腺癌の 1 例長谷部優弥¹⁾ 加藤 智美¹⁾ 美山 優²⁾ 黒崎 亮³⁾
安田 政実^{1,2)}埼玉医科大学国際医療センター病理診断部¹⁾, 同 病理診断科²⁾, 同 婦人科腫瘍科³⁾

背景：子宮頸部（以下頸部）の HPV 非依存性上皮内腺癌は HPV 関連上皮内腺癌に比べて頻度が低く、詳細に経過を追った報告が明らかでない。

症例：55 歳，女性．不正性器出血を訴えたため，近医を経て当院を受診．当院初診時の頸部細胞診では，高円柱状の腺系異型細胞を集塊で認め，過染した不整な核をもち，やや密で不規則な柵状配列を示した．頸部組織診では軽度に腫大した楕円形核をもつ異型細胞の管状構造がみられたが，浸潤像は明らかではなかった．初診から 6 ヶ月後に液状細胞診残検体で HPV テスト（Cobas[®]）を施行し，ハイリスク HPV 陰性であった．初診から 19 ヶ月後に子宮摘出し，頸部移行帯付近において，異型細胞が既存腺管を置換して腔内に乳頭状に増殖し，全周性に広がっていたが間質浸潤は認めなかった．また，p16，HPV-RNA-ISH はいずれも陰性であった．慎重な経過観察を経て，約 2 年後に HPV 非依存性上皮内腺癌の確定診断を得た．

結論：HPV 関連検査が陰性であっても腫瘍性病変を考慮し，細胞検査士，病理医，婦人科医の間で互いに情報を共有することが，最終診断に至るうえで重要と考えられた．

Key words : HPV-independent, Liquid-Based Cytology, Adenocarcinoma *in situ*, Cervix

I. はじめに

WHO 分類第 5 版が 2020 年に発刊された．その後，子宮体癌や卵巣腫瘍の取扱い規約と同時に子宮頸癌（以下頸癌）取扱い規約も WHO 分類に準拠して改訂され，2022 年に病

理編第 5 版として発刊された．WHO 分類第 5 版において，頸癌は human papillomavirus（以下 HPV）感染の有無に基づいて再編成され，扁平上皮癌および腺癌ともに HPV-associated（以下 HPV 関連）と HPV-independent（以下 HPV 非依存性）の群に分けられた¹⁾．HPV 関連腺癌は，WHO 分類第 4 版で通常型内頸部腺癌（endocervical adenocarcinoma, usual type）に分類されていたものにおおむね相当する．一方で，胃型（gastric type），明細胞癌（clear cell carcinoma），中腎癌（mesonephric carcinoma）などは HPV 非依存性腺癌に分類された^{1,2)}．本邦では，頸癌に占める腺癌の割合は 21.4% で，頸部腺癌のうち HPV 関連とされる通常型が 72.8%，HPV 非依存性に置き換えられる胃型が 12.0% をそれぞれ占める³⁾．欧米では 1.5% であることから，胃型腺癌の頻度が高いことが本邦における特徴といえる⁴⁾．

子宮頸部（以下頸部）の上皮内腺癌/adenocarcinoma *in situ*（以下 AIS）の大部分が HPV 関連で，大半が HPV16・

A case of HPV-independent adenocarcinoma *in situ* of the uterine cervix diagnosed after approximately 2 years

Yuya HASEBE¹⁾, C. T., J. S. C., Tomomi KATO¹⁾, C. T., J. S. C., Yu MIYAMA²⁾, M. D., Ryo KUROSAKI³⁾, M. D., Masanori YASUDA^{1,2)}, M. D.

¹⁾Department of Pathology, ²⁾Department of Diagnostic Pathology, ³⁾Department of Gynecologic Oncology, Saitama Medical University International Medical Center

論文別刷請求先 〒350-1298 埼玉県日高市山根 1397 の 1 埼玉医科大学国際医療センター病理診断部 長谷部優弥

2024 年 7 月 22 日受付

2025 年 2 月 25 日受理

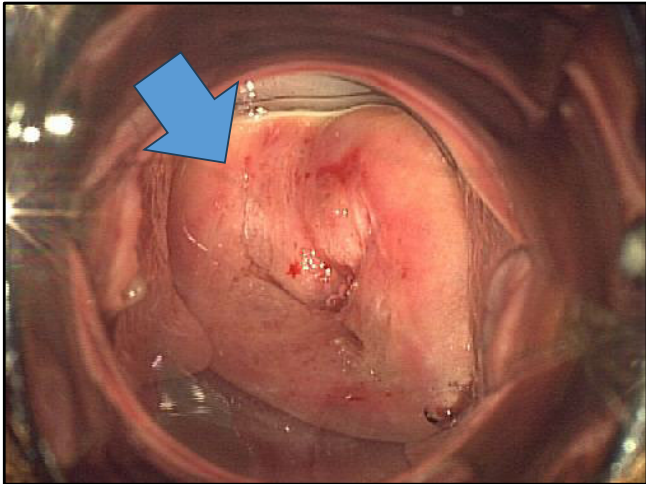


Fig. 1 Colposcopic image.
Mildly white epithelium was observed (arrow).

18型に代表されるハイリスク HPVに感染している²⁾。頻度が低い HPV 非依存性^{2,5,6)} AIS は胃型に代表され²⁾、HPV 関連 AIS との違いにおいて、分泌される黄色調の粘液で細胞学的に鑑別される可能性があるものの⁷⁾、確定的な診断に至るのは難しい。今回われわれは、約 2 年に及ぶ慎重な経過観察を経て確定診断を得た HPV 非依存性 AIS を経験した。

II. 症 例

患 者：55 歳，女性。閉経 53 歳。2 経妊 0 経産。

現病歴：不正性器出血を訴えて近医を受診した。頸部細胞診は atypical glandular cells (以下 AGC)，頸部組織診では AIS 疑いとされたため、当院を紹介された。

コルポスコピー：酢酸加工後、10～12 時の部位に軽度の白色上皮が認められた (Fig. 1)。

当院初診時細胞所見 (検体は子宮腔部の液状細胞診/liquid-based cytology, 以下 LBC 法)：クロマチンが過染した形状不整な核をもつ高円柱状の腺系異型細胞が認められた。核小体も一部にとらえられた。それらの異型細胞は細胞密度がやや高く、不規則な柵状配列を呈し、大小の集塊状に観察された (Fig. 2, 3)。核異型は比較的軽度で、核の飛び出し像は認められず、AIS 疑いと判定した。

当院初診時生検所見：子宮腔部の狙い組織診と子宮頸管内搔爬組織診が同時に行われた。軽度に腫大した楕円形核をもつ異型細胞による管状構造がみられたが、浸潤像は認められなかった (Fig. 4a)。それらの異型細胞は免疫組織化学的に p16 陰性、Ki-67 標識率 1% 未満を示した (Fig. 4b, c)。以上の所見より AIS 疑いと診断された。

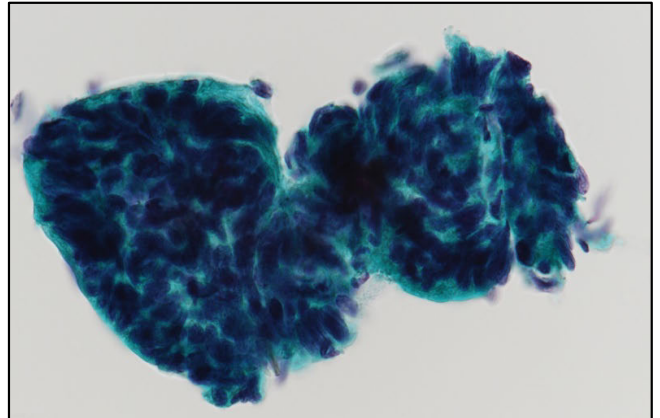


Fig. 2 LBC (CellPrep) at the initial outpatient consultation.
Atypical cells with hyperchromatic nuclei were densely arranged in stratified clusters, with regular smooth margins, occurring in a clear background (Pap. staining, $\times 40$).

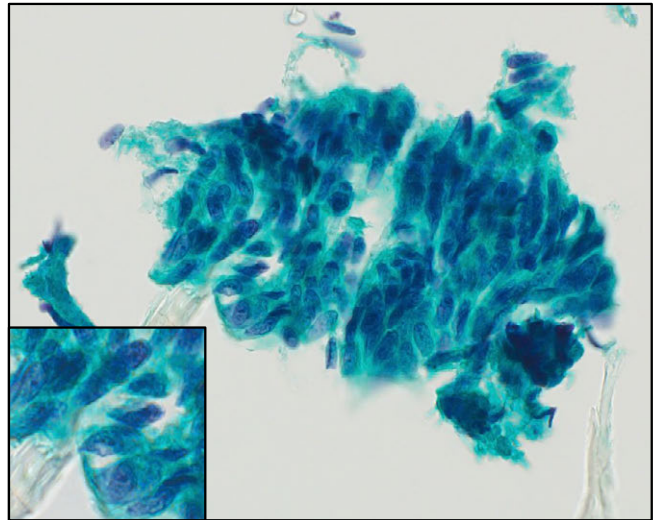


Fig. 3 LBC (CellPrep) at the 1st outpatient consultation.
Irregular fence-like arrangements were observed (Pap. staining, $\times 40$). Inset: The nucleoli were partially visible (Pap. staining, $\times 60$).

定例の臨床病理カンファレンスで臨床情報を共有して病理像を供覧のうえ、3 ヶ月間隔で定期的に検査を行い、経過を綿密に追う旨を確認した。

6 ヶ月後の細胞所見：初診時の細胞像と大きな変化はなく、LBC 残検体で HPV テスト (Cobas[®]) を施行し、ハイリスク HPV 陰性であった。異型細胞は核異型が弱く、黄色調の粘液はみられなかった。非腫瘍性の可能性も否定できず、この時点でも確定診断は困難であった。円錐切除術を施行すれば、病変をより多く評価することはできる一方で、skip lesion を取り残してしまう可能性があることや、円錐切除に伴う頸管狭窄により経過観察が困難となること

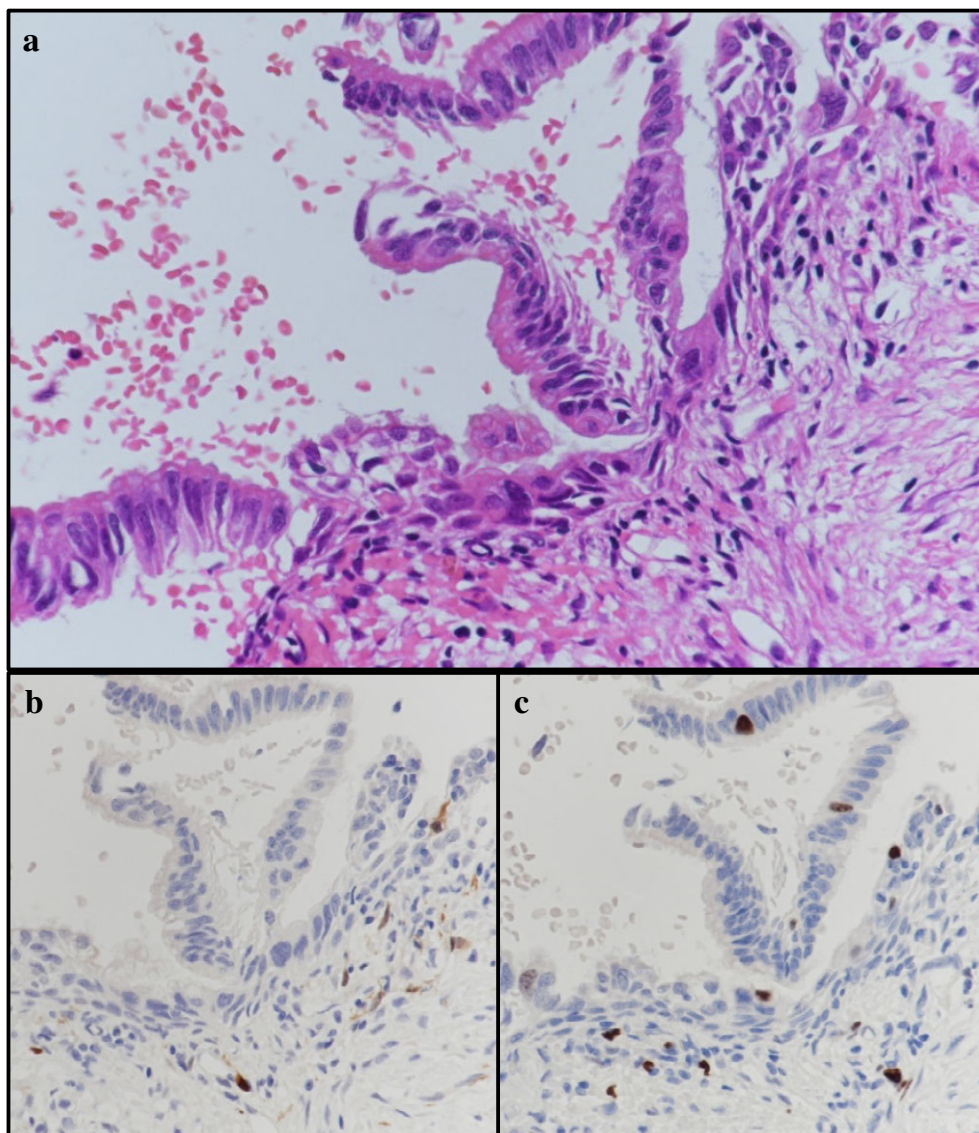


Fig. 4 Biopsy at the 1st outpatient consultation.

a : Atypical columnar cells with enlarged oval nuclei revealed a glandular architecture, with no obvious stromal invasion (HE staining, $\times 20$).

b : p16 immunorexpression was negative (Immunohistochemical staining, $\times 20$).

c : Ki-67 index was $<1\%$ (Immunohistochemical staining, $\times 20$).

などを配慮する必要があった。しかしながら、円錐切除術を行わなかった場合、浸潤癌の発見が遅れてしまうことがリスクとして考えられた。患者に対し、以上の利益・不利益を十分に説明したうえで、浸潤癌を疑う臨床所見に乏しいことを根拠に、患者の意思を尊重したうえで診断的円錐切除術を行わず経過観察の方針とした。

その後の細胞診・組織診でも同様な像であり、AGC・AIS疑いを繰り返した (Table 1)。15ヵ月後の細胞診では核クロマチンが細顆粒状、核小体がより目立つような部分もみられた (Fig. 5)。長期間にわたり持続して異型細胞集塊を認めていたため、腫瘍の可能性が高く、今後、浸潤癌

Table 1 Cytological/histological examinations were performed from the first visit of the patient until pre-surgery

Course	Cytology	Histology
First	AIS susp.	AIS susp.
3 months	AIS susp.	AIS susp.
6 months	AGC	Atypical glands
9 months	AGC	Atypical glands
12 months	AGC	Atypical glands
15 months	AIS susp.	Atypical glands

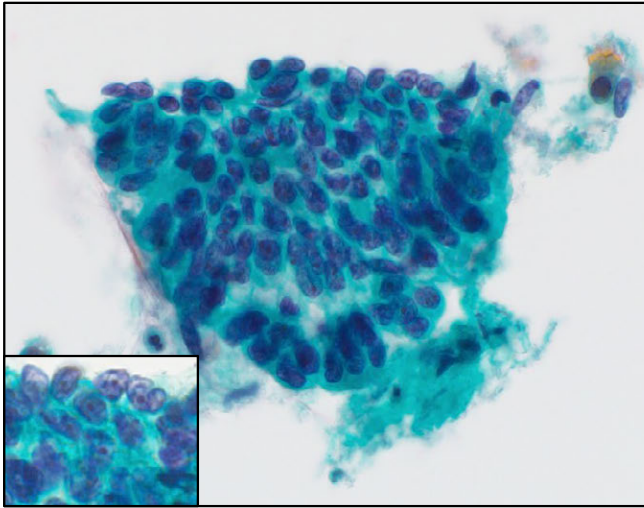


Fig. 5 LBC (CellPrep).

High cylindrical cells with enlarged nuclei and dense chromatin occurred in tubular structures (Pap. staining $\times 40$). Inset: The nucleoli were partially visible (Pap. staining $\times 60$).



Fig. 6 Gross examination of the total hysterectomy specimen.

No apparent abnormalities were observed in either the cervix or the body.

に発展するリスクがあることを、カンファレンスで協議した。その結果、診断かつ治療を目的とした子宮摘出が望ましいとの見解に至った。

子宮摘出検体所見 (19ヵ月後): 肉眼的に頸部に異常所見は明らかではなかった (Fig. 6)。組織学的に、扁平上皮は萎縮を示し、腺病変は頸部移行帯付近の表層に存在して全周性に広がっていた (Fig. 7a)。既存の腺管内にクロマチン過染性の腫大した楕円形核をもつ異型細胞が乳頭状もしくは平坦に増殖していたが、間質浸潤は認めなかった (Fig. 7b, c)。明らかな分葉状頸管腺過形成 (lobular endocervical glandular hyperplasia, 以下 LEGH) は認められず、扁平上皮内病変 Squamous intraepithelial lesion/cervical intraepithelial neoplasia (以下 SIL/CIN) との併存も確認されなかった。Alcian blue-pH2.5 染色 (以下 ALB), periodic acid-Schiff 反応 (以下 PAS) を施行し、異型細胞には正常頸管腺細胞とは異なる粘液保有像がみられた (Fig. 8)。異型細胞は免疫組織化学的に p16 陰性, Ki-67 標識率 50% 以上 (Fig. 7d, e), CA9 陽性, Claudin18 陽性, HIK1083 一部陽性 (Fig. 9) であった。ハイリスク HPV-RNA *in situ* hybridization (以下 ISH) では陽性像は確認されなかった。以上より HPV 非依存性 AIS, pTis と確定診断された。

III. 考 察

本邦では頸癌取扱規約第5版が発刊されて以降、組織分類の再編に基づいた全国規模の詳細な腫瘍統計を得るには至っていない。Nicolás らの検討では頸部の扁平上皮癌

はほとんどが HPV 関連 (92.8%) を示すのに対し、腺癌は HPV 関連が 84.6%, HPV 非依存性が 15.4% と報告されている。HPV 非依存性の割合は、腺癌では扁平上皮癌に比べると高いといえる⁸⁾。しかしながら、日常的に経験される AIS はほとんどが HPV 関連であり⁹⁾, Ye らの検討¹⁰⁾でも AIS と診断された 479 例中の 2.3% にあたる 11 例が HPV16・18 型陰性で、HPV 非依存性 AIS の頻度はきわめて低いことがわかる。

これまで当センターでは開院以来 17 年間に本例を含めた 5 例の HPV 非依存性 AIS を経験しているが (平均年齢 47 歳, 中央値 45 歳), AIS に占める HPV 非依存性の頻度は 4.6% (5/108 例) であった。いずれも円錐切除あるいは子宮摘出検体において p16 および ISH の検討から確定診断に至っている。これら 5 例のうち頸部細胞診 LBC 法は本例のみで、他 4 例は従来の直接塗抹法であるが、共通して高円柱状の異型細胞が不規則な柵状配列を呈していた。集塊の一部に核小体が見られたが、核の飛び出し像は認めなかった。また、核分裂やアポトーシスの所見を認めなかった。4 例の直接塗抹法標本では細胞境界明瞭、粘液物質を保有する所見をとらえたが、LBC 法では立体的集塊を示す傾向が考えられるため、細胞境界や粘液物質がはっきりしなかった。通常、胃型形質をもつ異型細胞は HPV 非依存性と考えられるが^{8,9)}、本例の LBC 法では異型細胞は黄色調の粘液はみられず、細胞境界は不明瞭で胃型形質の異型細胞とは同定できなかったことは、LBC 法は標本作製過程で分泌物などが消失しやすいために黄色調粘液を検出できないことも考慮された¹¹⁾。

組織学的に、HPV 非依存性 AIS は胃型 HPV 非依存性腺

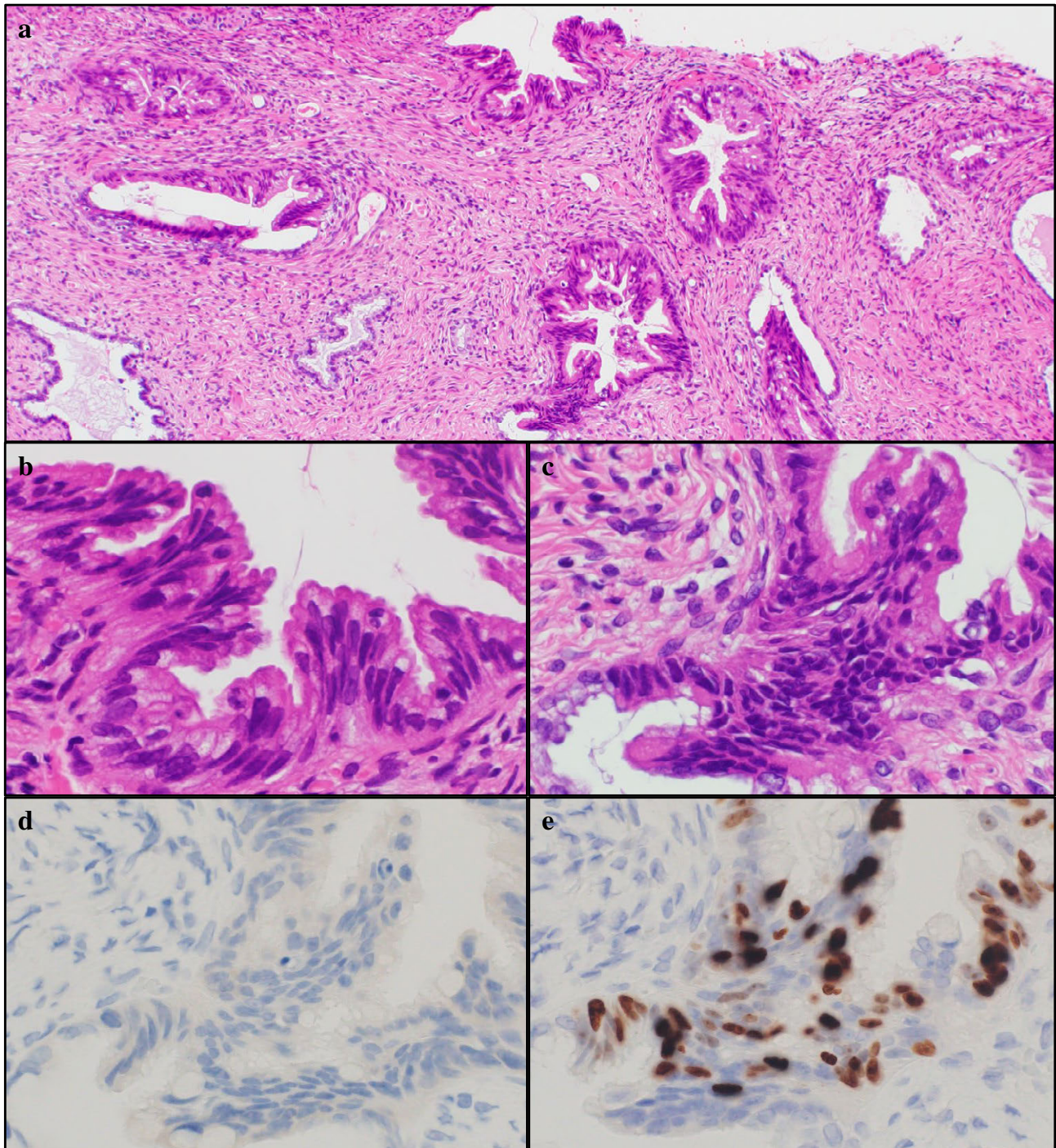


Fig. 7 Microscopic findings of the total hysterectomy specimen.

a : Atypical glands were observed within the pre-existing normal glands (HE staining, $\times 20$).

b, c : Atypical cells were protruding into the lumen with a papillary manner and the border (front) between tumor cells and normal cells were observed (HE staining, $\times 40$).

d : p16 immunopositivity of the tumor cells was positive (Immunohistochemical staining, $\times 40$).

e : Ki-67 index was $>50\%$ (Immunohistochemical staining, $\times 40$).

癌と同様の豊富で淡明ないし淡好酸性細胞質を有し、細胞境界が明瞭な異型円柱上皮細胞が既存の頸管腺上皮を置換するのが特徴であり²⁾、LEGHが胃型AISの前駆状態であ

る可能性が考えられている¹²⁾。浸潤性の胃型HPV非依存性腺癌と同様な性格をもつため、胃幽門腺上皮マーカーであるHIK1083, MUC6, Claudin18などが陽性となる²⁾。子宮

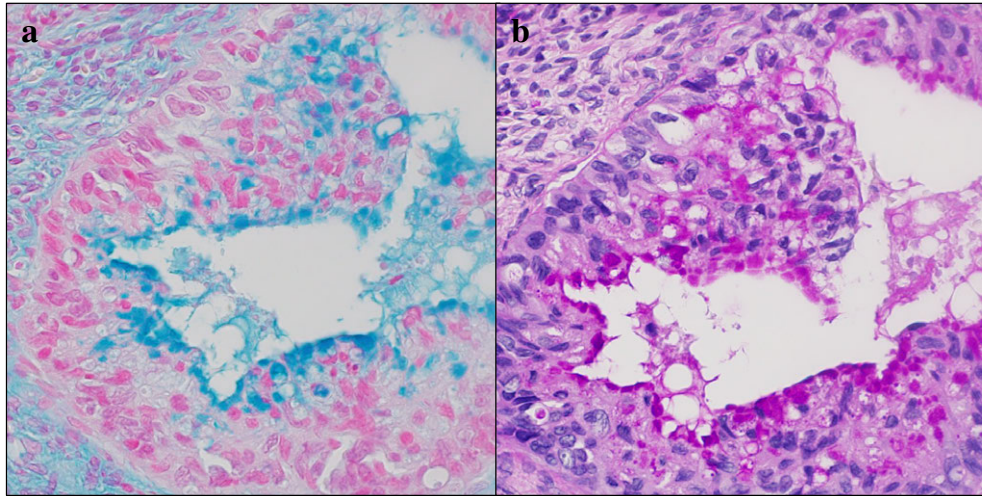


Fig. 8 a, b : Tumor cell mucus staining showed strong reaction on the luminal side of the cytoplasm (a : Alcian blue-pH2.5 staining, $\times 40$; b : Periodic acid-Schiff reaction, $\times 40$).

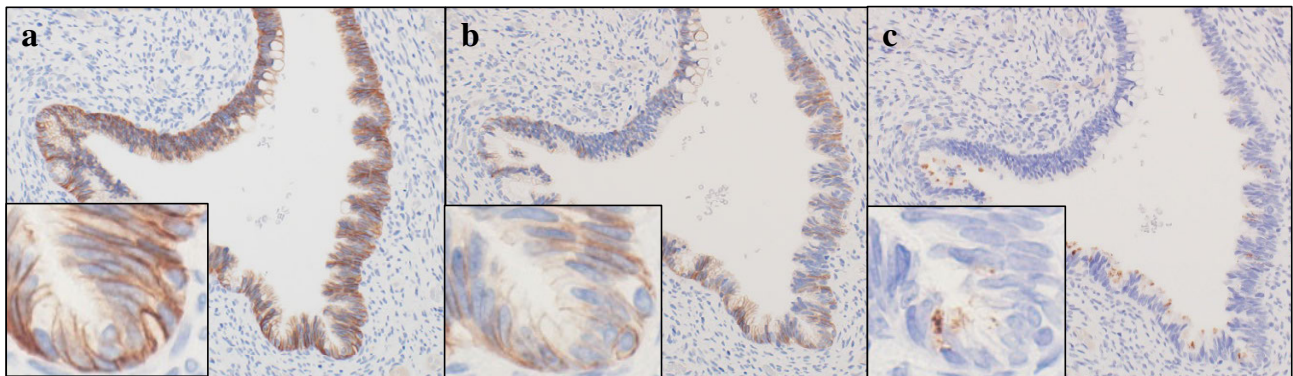


Fig. 9 Immunohistochemical staining.

- a : CA9 showed a positive expression along the tumor cell membrane ($\times 20$, Inset : $\times 60$).
 b : Claudin18 also showed a positive expression along the tumor cell membrane ($\times 20$, Inset : $\times 60$).
 c : HIK1083 showed reactive products in the cytoplasm ($\times 20$, Inset : $\times 60$).

摘出検体での本例の組織像は、既存の腺管内にクロマチン過染性の腫大した楕円形核をもつ異型細胞が、乳頭状あるいは平坦に増殖していた。HPV 関連 AIS で特徴的とされている異型細胞の管腔側にしばしばみられる^{9,13}核分裂やアポトーシスは認めなかった。背景に明らかな LEGH はとられず、本例の組織発生においては LEGH との関連が示唆されなかった。また、淡好酸性細胞質を有する異型細胞でも ALB, PAS 陽性を示す粘液保有がみられた。それらの異型細胞は免疫組織化学的に p16 陰性, Claudin18 陽性, HIK1083 一部陽性であった。HIK1083 では細胞質の一部に、かつ管腔側に陽性となる異型腺管がみられた。ALB, PAS では正常の頸管腺細胞は細胞質に強い陽性像を呈していたが、異型細胞では多くが細胞質の管腔側で陽性像を呈していた。このことから腫瘍化の過程で、粘液の質的、量

的、ならびに局在にも変化が生じていることが示唆され、細胞診標本においても細胞質の一部に偏在して観察される傾向があると考えられた。このことは本例の細胞像での粘液が目立たない異型細胞集塊としてとらえられることの要因ではないかと推察された。

当センターでは本例を含めて 5 例の HPV 非依存性 AIS では扁平上皮内病変 SIL/CIN の併存は認めなかった。Ye らの検討¹⁰)でも HPV 関連 AIS での扁平上皮内病変 SIL/CIN の併存は 37.2% を示すのに対し、HPV 非依存性 AIS での扁平上皮内病変 SIL/CIN の併存は 7.4% と報告されている。この点も、HPV 関連 AIS と非依存性との違いに挙げられる。

一般に HPV 非依存性 AIS は、淡明な細胞質をもつ、細胞境界明瞭である、粘液を産生する、核分裂やアポトーシ

スが目立たない, ことなどが特徴として挙げられ^{1,2)}, HPV 関連 AIS との鑑別点と考えられる。本例および他の 4 例の HPV 非依存性 AIS でも核分裂やアポトーシスは見出しがなかった。また, 本例のように異型が弱く, 良性か悪性かの判断に迷った場合, 細胞診・組織診の双方を経時的に検討することが正確な診断に至るうえで最も重要であると考えられる。HPV 検査が陰性であっても形態的に腫瘍性を疑う所見があれば, 細胞検査士, 病理医, 婦人科医と連携して経過を丹念に追うことの大切さや意義を本例から学ぶことができた。

利益相反の開示：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 41 回埼玉県臨床細胞学会・埼玉県臨床細胞医学会学術集会（2023 年 4 月）にて発表した。

Abstract

Background : Human papillomavirus (HPV)-independent adenocarcinoma *in situ* (AIS) of the uterine cervix is rather rare as compared to HPV-associated AIS. At present, there still appears to be no detailed follow-up reports on HPV-independent AIS of the uterine cervix.

Case : A 55-year-old female patient underwent cervicovaginal cytological examination, which revealed a number of cylindrical glandular atypical cells occurring in clusters of varying sizes. These atypical cells had strong chromatin-stained nuclei and exhibited a rather dense palisading arrangement. Examination of HPV test using the liquid-based cytology sample after 6 months revealed no high-risk HPV infection. In the resected specimen of hysterectomy performed after 19 months, it was found that atypical cells with enlarged oval nuclei replaced the pre-existing glands of the cervix, exhibiting a papillary architecture in their cavities. These cells spread circumferentially within the cervical transitional zone, with no stromal invasion. p16 immunoexpression was negative. HPV-RNA *in situ* hybridization assay returned a negative test result. A definitive diagnosis of HPV-independent AIS was made approximately 2 years after the initial visit of the patient, with several precise follow-up studies based on careful clinicopathological correlations.

Conclusions : Even in the face of negative results of HPV-related examinations, the neoplastic potential of the atypical cells should be considered. It is believed that a shared understanding of the lesion among gynecologists, pathologists, and cytotechnologists was essential for arriving at the final diagnosis.

Tumours 5th Edition Female Genital Tumours. International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2020.

- 2) 永瀬 智, 川名 敬, 小林裕明・ほか. 子宮頸癌取扱い規約病理編 第 5 版. 日本産婦人科学会・日本病理学会, 編. 金原出版, 東京, 2022.
- 3) 川名 敬, 梶山広明, 廣田 泰・ほか. 2021 年患者年報. 日産婦誌 2021 ; 75 : 1643.
- 4) Holl, K., Nowakowski, A. M., Powell, N., et al. Human papillomavirus prevalence and type-distribution in cervical glandular neoplasias : Results from European multinational epidemiological study. *Int J Cancer* 2015 ; 137 : 2858-2868.
- 5) Howitt, B. E., Herfs, M., Brister, K., et al. Intestinal-type endocervical adenocarcinoma in situ : An immunophenotypically distinct subset of AIS affecting older women. *Am J Surg Pathol* 2013 ; 37 : 625-633.
- 6) Talia, K. L., Stewart, C. I.L., Howitt, B. E., et al. HPV-negative Gastric Type Adenocarcinoma In Situ of the Cervix : A Spectrum of Rare Lesions Exhibiting Gastric and Intestinal Differentiation. *Am J Surg Pathol* 2017 ; 41 : 1023-1033.
- 7) Omori, M., Kondo, T., Nakazawa, K., et al. Interpretation of Endocervical Cells With Gastric-Type Mucin on Pap Smears A Proposal for a Cytologic Category "Atypical Endocervical Cells With Gastric-Type Mucin". *Am J Clin Pathol* 2018 ; 150 : 259-266.
- 8) Nicolás, I., Marimon, L., Bamadas, E., et al. HPV-negative tumors of the uterine cervix. *Modern Pathology* 2019 ; 32 : 1189-1196.
- 9) Stolnicu, S., Talia, K. L., McCluggage, W. G., et al. The Evolving Spectrum of Precursor Lesions of Cervical Adenocarcinomas. *Adv Anat Pathol* 2020 ; 27 : 278-293.
- 10) Ye, L., Gan, M., Yao, Y., et al. Retrospective analysis of cytology and high-risk HPV testing in 1067 endocervical adenocarcinomas and precursor lesions. *Cancer Cytopathol* 2024 ; 132 : 340-347.
- 11) 端 昌彦, 大森真紀子, 中澤久美子・ほか. 分葉状頸管腺過形成 (lobular endocervical glandular hyperplasia : LEGH) と細胞診. *J Jpn Soc Clin Cytol* 2019 ; 58 : 1-8.
- 12) 依田尚之, 久保光太郎, 田中佑衣・ほか. 分葉状頸管腺過形成の診断で腹腔鏡下子宮全摘出術を施行し, 子宮頸部上皮内胃型腺癌が判明した 1 例. *現代産婦人科* 2022 ; 71 : 99-103.
- 13) Stolnicu, S., Park, K., Kiyokawa, T., et al. Tumor Typing of Endocervical Adenocarcinoma : Contemporary Review and Recommendations From the International Society of Gynecological Pathologists. *Int J Gynecol Pathol* 2021 ; 40 : 75-91.

文 献

- 1) Dilani, L., Valerie, W., Ian, C., et al. WHO Classification of

症 例

上顎に発生したエナメル上皮腫の1例

水野 章吾¹⁾ 加藤 好洋¹⁾ 山田 真人¹⁾ 土戸 景子¹⁾
古田 政敏¹⁾ 池谷 知也¹⁾ 清水 進一²⁾ 新井 義文^{2,3)}
大月 寛郎²⁾

聖隷浜松病院臨床検査部¹⁾, 同 病理診断科²⁾, 豊橋市民病院病理診断科³⁾

背景：エナメル上皮腫は代表的な歯原性腫瘍であるが，その細胞所見に関する報告は本邦では少数である．上顎に発生した本腫瘍の1例を報告する．

症例：60歳代，男性．左頬部に増悪する無痛性腫脹を自覚した．画像的には上顎左側の膨張性発育を示す腫瘍で，上顎洞底部には一部に骨破壊を伴う多房性病変を認めた．穿刺吸引細胞診では，二相性形態を示す腫瘍細胞からなる上皮性細胞集塊を認めた．楕円形，紡錘形で比較的豊富な細胞質を有する扁平上皮様細胞は細胞密度の低いシート状増殖を示し，上皮真珠様小集塊を少数認めた．立方形，円柱状で細胞質が乏しく，核クロマチンの軽度増量を伴う基底細胞様細胞は密な増殖を示し，一部に核の柵状配列を認めた．悪性を示唆する細胞所見はなく，陰性と判定し，良性上皮性腫瘍の可能性を推定した．生検では線維性間質内に多彩な腫瘍胞巣が増殖し，胞巣には上皮真珠様小集塊の形成を伴う広範な扁平上皮化生，核の reverse polarity や柵状配列を示す基底細胞様細胞を認め，エナメル上皮腫，濾胞型と診断した．

結論：顎骨病変の穿刺吸引細胞診で上記のような腫瘍細胞の出現はエナメル上皮腫，濾胞型を示唆する所見と考える．

Key words : Ameloblastoma, Fine-needle aspiration cytology, Maxilla, Case report

I. はじめに

顎骨ではX線透過像を示す種々の病変が穿刺吸引細胞診 (fine-needle aspiration cytology : FNAC) の対象となり，代

表的な歯原性腫瘍であるエナメル上皮腫 (ameloblastoma : ABL) や嚢胞性病変の推定診断にFNACが有用なことが指摘されている¹⁾．しかし，歯原性病変はまれで，顎骨嚢胞では十分な細胞採取が困難な場合があり，さらに，細胞診従事者の歯原性病変に対する認識も十分でないことから，本邦ではFNACは顎骨病変の診断法として一般的ではなく，細胞所見の報告も少数である^{2,3)}．

上顎に発生したABL，濾胞型の1例を経験したので，その細胞および組織所見を報告する．

II. 症 例

患 者：60歳代，男性．

主 訴：左頬部の腫れ．

既往歴：腫瘍の既往はなし．

現病歴：左頬部に無痛性腫脹があり，約2ヵ月前から次第に増悪するため，当院を受診した．左頬部には下眼瞼，

Cytological findings of ameloblastoma of the maxilla—A case report—

Shogo MIZUNO¹⁾, C. T., J. S. C., Yoshihiro KATO¹⁾, C. T., J. S. C., Makoto YAMADA¹⁾, C. T., I. A. C., Keiko TSUCHIDO¹⁾, C. T., I. A. C., Masatoshi FURUTA¹⁾, C. T., J. S. C., Tomoya IKEYA¹⁾, C. T., I. A. C., Shin-ichi SHIMIZU²⁾, D. D. S., Yoshifumi ARAI^{2,3)}, M. D., Yoshiro OTSUKI²⁾, M. D.

¹⁾Department of Laboratory Medicine, ²⁾Department of Pathology, Seirei Hamamatsu General Hospital

³⁾Department of Pathology, Toyohashi Municipal Hospital

論文別刷請求先 〒430-8558 浜松市中央区住吉2の12の12 聖隷浜松病院臨床検査部 水野章吾

2024年7月31日受付

2025年4月22日受理

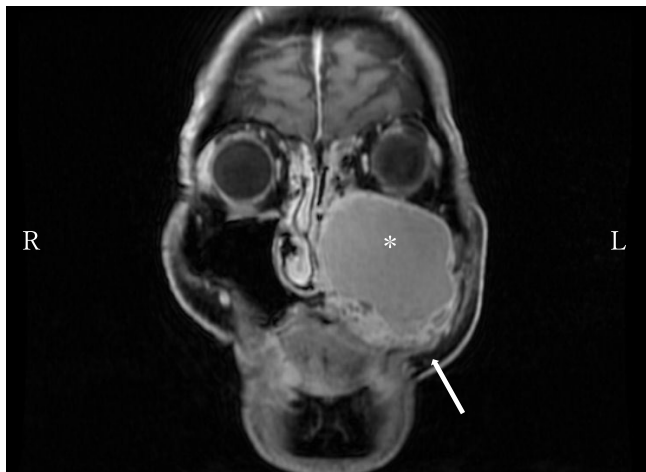


Fig. 1 Imaging findings.

MRI (gadolinium fat-suppression T1-weighted image) showing a multilocular expansile lesion in the left maxillary sinus floor (arrow) (asterisk : left maxillary sinus).

鼻翼, 上口唇, 耳珠に及ぶ膨隆があり, 口腔内にも上顎, 左切歯部から臼後部の口蓋側から頬側に骨膨隆を認めた. Computed tomography (CT) で悪性腫瘍の可能性が指摘され, 歯肉頬移行部より FNAC および切開生検を施行し, さらに, magnetic resonance imaging (MRI) による病変の再評価を行った. 画像的には上顎左側の膨張性発育を示す腫瘍で, 上顎洞底部には一部に骨破壊を伴う多房性病変を認めた. 埋伏歯はなく, 左上顎洞には粘液様物質が貯留し, 左鼻腔は閉塞していた (Fig. 1). 全身検索では他に腫瘍性病変はなかった.

III. 細胞所見

FNAC では吹付塗抹法で標本作製し, Papanicolaou 染色を行った. 少数, 孤在性の線維芽細胞, 腫瘍細胞および小リンパ球, 泡沫状組織球などの炎症細胞を含む漿液性成分を背景に, 種々の大きさや形態の上皮性細胞集塊が散見された. 大型細胞集塊には扁平上皮様および基底細胞様の二相性形態を示す腫瘍細胞を認めた. ライトグリーン淡好性の比較的豊富な細胞質を有する楕円形, 紡錘形の扁平上皮様細胞は細胞境界が不明瞭で, 細胞密度の低いシート状増生を示した (Fig. 2, 3). 角化細胞を含む小型, 類円形の上皮真珠様小集塊も少数みられた (Fig. 3). 核クロマチンの軽度増量を伴い細胞質の乏しい立方形, 円柱状の基底細胞様細胞は軽度の核重積を伴う密な増生を示した (Fig. 2, 3). 不規則な分岐, 突出やその折り重なりを伴う複雑な形態の大型集塊もごく少数みられ (Fig. 4), 一部に核の柵状配列を認めた (Fig. 5a). 周囲には小型や中型の細胞集塊も

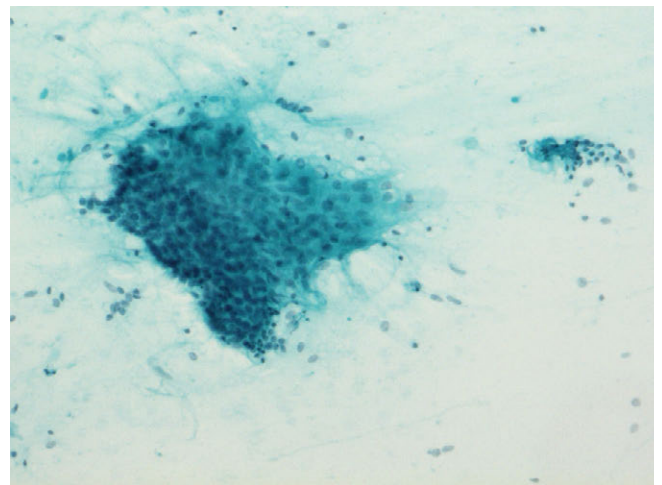


Fig. 2 Cytological findings.

FNAC smear containing epithelial cell clusters of various shapes and sizes and isolated cells. A large cluster showing proliferation of biphasic cell populations, including squamous and basaloid cells (Papanicolaou staining, $\times 10$).

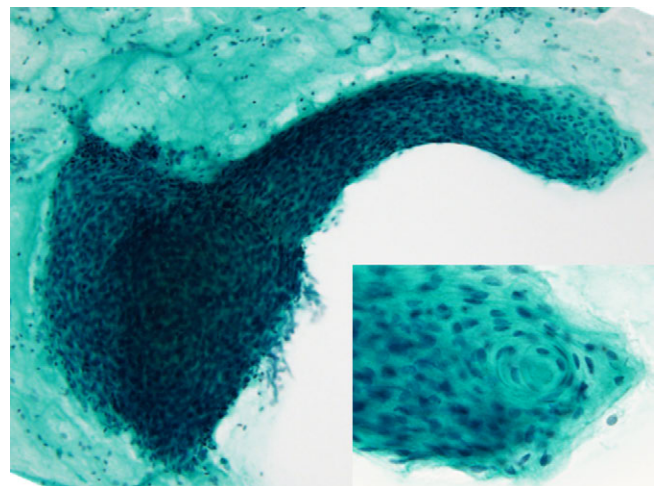


Fig. 3 Cytological findings.

A large cluster composed largely of basaloid cells and partly of squamous cells (Papanicolaou staining, $\times 10$). Inset : squamous cells with relatively ample cytoplasm exhibiting transition to an epithelial pearl-like aggregate (higher magnification of the tip of the cluster) (Papanicolaou staining, $\times 40$).

みられ, 辺縁が整で, 裸核状細胞が柵状配列を示すものもみられた (Fig. 5b). 集塊内に粘液細胞はみられなかった. 粘液様基質を伴う線維芽細胞の増殖からなる集塊も認められなかった. 腫瘍細胞に悪性を示唆する細胞異型, 核異型および明瞭な核小体は認められず, 核クロマチンは微細顆粒状で, 高度増量や凝集もなかった. 以上の所見から陰性

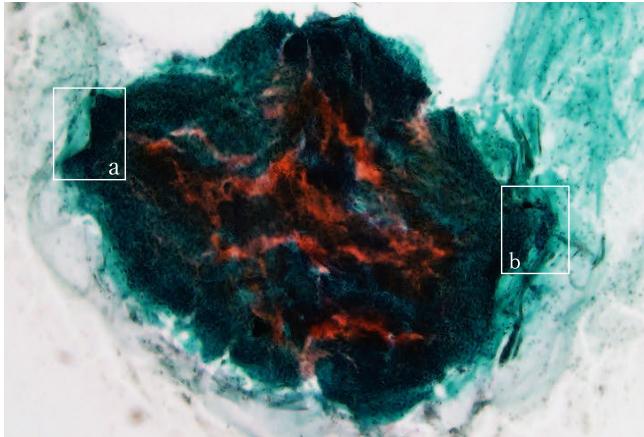


Fig. 4 Cytological findings.
Large cell cluster of a complicated shape showing irregular branching and protrusions (Papanicolaou staining, $\times 4$).

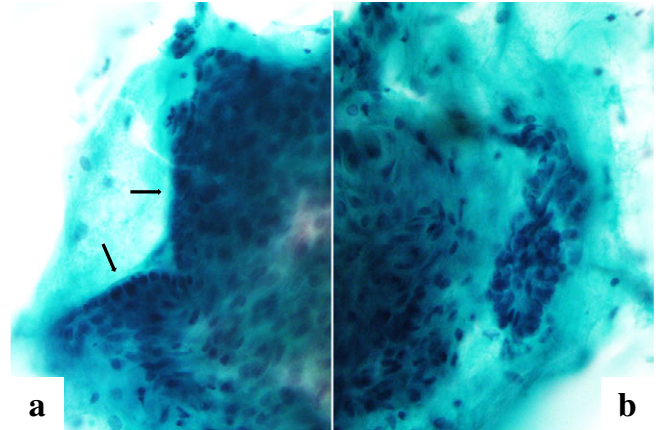


Fig. 5 Cytological findings.
a : Nuclear palisading at the cluster periphery (arrows) ; squamous cells are also observed.
b : Medium-sized clusters showing regular contours with a palisade-like arrangement of naked cells.
a, b : higher magnification of boxes a and b of Fig. 4, respectively (Papanicolaou staining, $\times 40$).

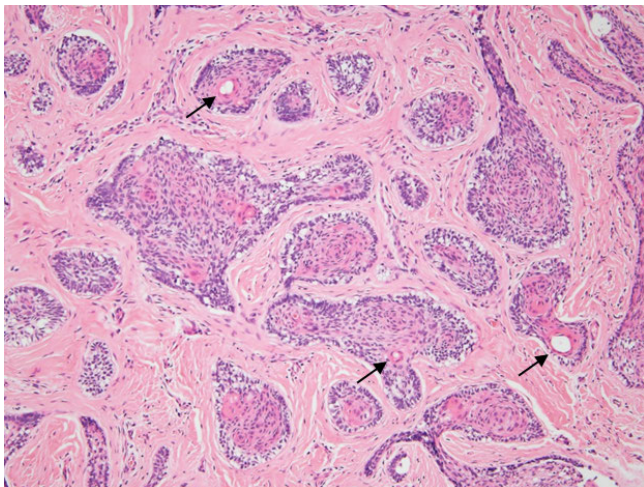


Fig. 6 Histological findings.
The tumor shows proliferation of many multifarious tumor nests with extensive squamous metaplasia and the occasional small cyst (arrows) (hematoxylin and eosin staining, $\times 10$).

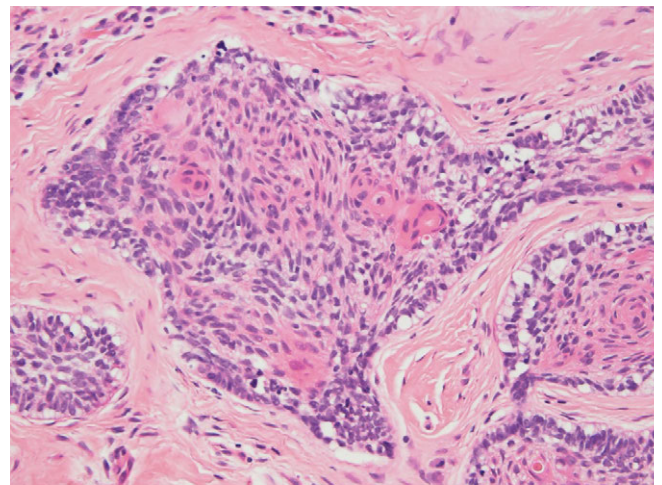


Fig. 7 Histological findings.
Tumor nests show reverse nuclear polarity and palisading, along with squamous metaplasia and epithelial pearl-like aggregate formation (hematoxylin and eosin staining, $\times 40$).

と判定し、良性上皮性腫瘍の可能性を推定した。

IV. 病理組織学的所見

生検では成熟した線維性間質内に種々の大きさや形態の腫瘍胞巣を多数認めた。胞巣には比較的豊富な好酸性細胞質を有する楕円形、紡錘形および扁平な細胞が増殖し、上皮真珠様小集塊の形成を伴う広範な扁平上皮化生を示し、小型嚢胞をみるものもあった (Fig. 6)。胞巣外層部には核クロマチンの軽度増量や細胞内空胞をみる立方形、円柱状の基底細胞様細胞が増殖し、一部に核の reverse polarity や

柵状配列を認めた (Fig. 7)。以上の所見から ABL、濾胞型と診断し、左上顎全摘術を施行した。

切除検体の剖面像では、画像所見に一致するように上顎洞底部に多房性病変を認めた (Fig. 8)。組織学的には生検同様の腫瘍胞巣が上顎骨から口蓋、鼻腔の粘膜下および洞底部に増殖し、胞巣全体を占めるような大型の実質嚢胞や基底細胞様細胞の増殖からなる充実性胞巣もみられた (Fig. 9)。腫瘍細胞にエナメル上皮癌を示唆する細胞異型、核異型、核分裂像および壊死はなく、神経周囲浸潤および

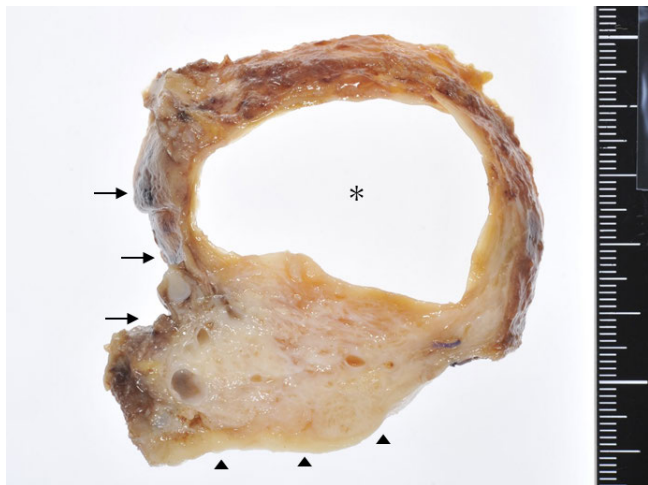


Fig. 8 Macroscopic findings.

Coronal section of the resected tumor showing the multi-locular tumor in the left maxilla (asterisk : left maxillary sinus, arrows : left nasal cavity, arrowheads : left palate).

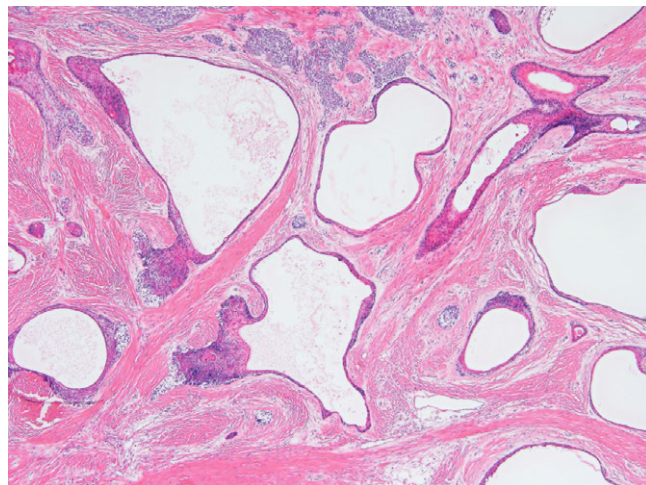


Fig. 9 Histological findings of the resected tumor.

Tumor nests forming large cysts occupying almost all parts of the nests ; a few solid nests are also observed (hematoxylin and eosin staining, $\times 10$).

脈管侵襲も認められなかった。間質は硝子化を伴う線維性組織からなり、粘液様基質を伴う粘液腫様の線維芽細胞の増殖はなかった。上顎洞粘膜は扁平上皮化生を示すが、ABLの進展や腫瘍性変化は認められず、口腔、鼻腔粘膜および小唾液腺にも腫瘍性変化はなかった。術後8年経過したが、局所再発や遠隔転移は認められない。

V. 考 察

ABLは30～40歳代、成人の下顎臼歯部から下顎枝に好発し、緩徐な増殖や局所侵襲性を示し、顎骨の無痛性膨隆を主症状とする代表的な菌原性腫瘍である。画像的にABL、通常型は単房性ないし石鹸の泡状といわれる特徴的な多房性透過像を示し、埋伏歯をみることもある^{4,5)}。ABLは顎骨病変の1%程度で、上顎での発生は下顎の1/5程度とまれである。上顎は解剖学的に複雑で、上顎骨は下顎骨に比べ骨梁が細く骨皮質も薄いことから、本例のように上顎のABLは下顎発生例に比べ発見が遅れ、骨外進展を示すなど、より進行した状態で10歳ほど年長者にみられることが多い⁵⁾。

組織学的にABL、通常型は腫瘍胞巣の形態や間質の性状により濾胞型と叢状型に分類される。濾胞型では腫瘍細胞は線維性間質内に胞巣状増殖を示し、胞巣外層部には核クロマチンの増量や細胞内空胞をみる基底細胞様細胞が増殖し、核が基底膜反対側に配列するreverse polarityや核の柵状配列を認める。内部には星芒状細胞が増殖し、扁平上皮化生や実質囊胞をみることがある。叢状型では索状の腫瘍胞巣が網状に吻合し、浮腫状の線維性間質内に増殖を示

す。さらに、胞巣内部に広範な角化や扁平上皮化生をみる棘細胞型、腫瘍細胞の細胞質に好酸性顆粒をみる顆粒細胞型、基底細胞様細胞の単調な増殖からなる基底細胞型などに分類される^{4,5)}。

顎骨ではX線透過像を示す病変がFNACの対象となり、病変の推定診断にその有用性が指摘され¹⁾、多数例の検討では正診率や感度、特異度の高いことも報告されている^{2,3,6,7)}。特徴的な細胞所見からABLなど菌原性病変の推定診断は可能と考えるが、本邦ではFNACは一般的な診断法とはいえず、細胞所見の報告も少数である^{2,3)}。ABL、濾胞型のFNACでは上記組織像を反映し、腫瘍細胞は比較的大型の細胞集塊で出現し、集塊には扁平上皮様および基底細胞様の二相性形態を示す細胞や星芒状細胞の増殖および核の柵状配列がみられ、扁平上皮化生を伴う場合には上皮真珠様小集塊も認められる^{1-3,6-9)}。

著者らは菌原性病変のFNACの経験はなく、その細胞所見についての認識もないことから本例では的確な推定診断はできなかった。また、本例では臨床的に悪性腫瘍の可能性のあることからMRIによる追加検索を行い、浸潤、破壊性増殖を示す扁平上皮癌のような上顎悪性腫瘍とは異なり、徐々に進行し膨張性発育を示すABLや低悪性度粘表皮癌の可能性が指摘された。しかし、MRIはFNACや切開生検後の施行であり、その所見は細胞診断に反映されなかった。なお、オルソパントモグラフィーによる検索は行っておらず、菌原性腫瘍の画像診断で重要な歯牙や病変辺縁部の状態は評価できなかった。

本例のFNACでは星芒状、多稜形細胞の増殖はないが、上記のようなABLに特徴的な出現様式や細胞所見^{1-3,6-9)}

を認めることから、ABLに関する認識があれば細胞学的な推定は可能であったと考える。大型実質嚢胞をみる腫瘍胞巣に由来する複雑な形態を示す大型細胞集塊の顕微鏡観察は難しいが、本例のように大型集塊や周辺の小型、中型集塊に菌原性病変の推定診断に有意な所見である核の柵状配列や極性を示す細胞配列を認めることもあり、慎重な観察や評価が必要である。

FNACでは扁平上皮への分化は扁平上皮様細胞のシート状集塊、上皮真珠様小集塊、ライトグリーン好性の重厚な細胞質を有する多稜形細胞、角化細胞および細胞間橋などから推定できる⁶⁻⁹⁾。しかし、FNACではその量的評価は難しく、さらに、広範な扁平上皮化生を伴うABL、濾胞型と棘細胞型の明確な組織学的診断基準もない^{4,5)}。本例のFNACでは扁平上皮様細胞のシート状集塊、角化細胞を含む少数の上皮真珠様小集塊を認め、組織学的にも上皮真珠様小集塊の形成を伴う広範な扁平上皮化生を認めるが、他の所見はないか不明瞭である。ABL、棘細胞型との区別は難しいが、本例は広範な扁平上皮化生を伴うABL、濾胞型とするのが妥当と考える。

本例の細胞像からは鑑別としてエナメル上皮線維腫、内反性乳頭腫および嚢胞性病変である菌原性角化嚢胞が挙げられる^{1-3,5)}。

エナメル上皮線維腫ではABL、通常型の上皮性細胞集塊とともに粘液腫様の線維性組織を認めることから³⁾、両病変の鑑別では間質成分の評価が重要である。本例では背景の孤在性の線維芽細胞はごく少数であり、間質成分の腫瘍性増殖を示唆するような粘液腫様の線維芽細胞の増殖からなる集塊状出現は認められず、エナメル上皮線維腫の可能性は否定できる。

ABLはまれに鼻腔、副鼻腔など顎骨外に発生することがあり、同部に発生する内反性乳頭腫^{4,5)}との鑑別も必要である。内反性乳頭腫は粘膜病変であり、扁平上皮様細胞が索状、胞巣状集塊で粘膜から粘膜下組織へ増殖し、円柱細胞や粘液細胞が混在し、ヒトパピローマウイルス感染細胞をみることもあるが、ABLのような基底細胞様細胞の増生や核の柵状配列は認められない。本例では顎骨病変を認め、粘膜病変を欠くという臨床所見やFNACの細胞所見から内反性乳頭腫は否定できる。また、ABL、骨外型/周辺型^{4,5)}も上記の臨床所見から除外できる。

顎骨では大型嚢胞もFNACの対象となるが、裏装上皮は菲薄で、FNACで採取される細胞集塊は小型、少量であり、核の柵状配列も不明瞭である。菌原性角化嚢胞では多量の錯角化型扁平細胞や鱗片状の角化物を認めることからABLとの鑑別は可能である¹⁻³⁾。ABL、単嚢胞型⁴⁾でも、細胞集塊に星芒状細胞や極性を示す基底細胞様細胞を認める

場合はABLの推定は可能なこともあるが、これら所見が不明瞭な場合にはその推定は困難と考える。

本例では臨床的に悪性腫瘍の可能性もあることから、FNACの細胞像からはエナメル上皮癌、悪性の扁平上皮成分をみる原発性骨肉腫 NOS の扁平上皮癌や粘表皮癌あるいは基底細胞様細胞の増殖を示す腺様嚢胞癌との鑑別も必要である。本例では出現細胞に菌原性腫瘍を示唆する所見を認めるが、悪性を考える異常所見はないことからエナメル上皮癌、扁平上皮癌は否定できる。さらに、粘表皮癌を示唆する粘液細胞や核偏在を示す細胞あるいは腺様嚢胞癌を示唆する基底細胞様細胞の篩状配列も認められず、これら悪性腫瘍も除外は可能である。

顎骨病変では特徴的な画像所見から診断の推定が可能ながある。一方、FNACでは病変への刺入針の到達や嚢胞性病変では十分な細胞採取が困難な場合があり、さらに、明確な診断基準を欠く病変もあることから推定診断には限界がある。顎骨病変のFNACが安全で診断精度の高い診断法として認知され、施行されるには臨床、画像診断および細胞診断への従事者が連携し、細胞の採取技術や診断能力の向上を図り、知見を蓄積する必要がある。

VI. 結 論

顎骨病変のFNACで扁平上皮様、基底細胞様細胞からなる細胞集塊や核の柵状配列はABL、濾胞型を示唆する所見と考える。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Background : Ameloblastoma (ABL) is the most commonly occurring odontogenic tumor ; however, its cytological findings have rarely been described in Japan. Herein, we report the cytological findings in a case of ABL arising in the maxilla.

Case : A male patient in his 60s presented with a gradually deteriorating painless swelling of the left cheek. Radiographic examination revealed a multilocular expansile lesion with partial bone destruction in the left maxilla. Fine-needle aspiration cytology (FNAC) revealed smears containing epithelial cell clusters of various shapes and sizes. Large clusters showed proliferation of biphasic cell populations, including spindle-shaped and ovoid squamous cells with relatively ample cytoplasm and ill-defined cell borders, and round, cuboidal, or columnar basaloid cells with scanty cytoplasm and slightly hyperchromatic nuclei. The squamous cells showed a cohesive arrangement at a low cellular density with epithelial pearl-like aggregates, and the basaloid cells exhibited a tight arrangement with focal nuclear palisading. The

tumor cells showed no atypical features suggestive of malignancy. Based on the findings, we suspected a benign epithelial tumor, but could not arrive at an accurate diagnosis. Histological examination of the biopsy specimen revealed proliferation of numerous multifarious epithelial nests in the fibrous stroma. Extensive squamous metaplasia with epithelial pearl-like aggregates, and basaloid cells with reverse polarity and nuclear palisading were observed in the nests. Therefore, the patient was diagnosed as having follicular-type ABL.

Conclusion : On FNAC of the jaw lesions, epithelial clusters showing the above-mentioned cytological findings and the characteristic cellular arrangements were distinctive features suggestive of follicular-type ABL.

文 献

- 1) Ramzy, I., Aufdemorte, T. B., Duncan, D. L. Diagnosis of radiolucent lesions of the jaw by fine needle aspiration biopsy. *Acta Cytol* 1985 ; 29 : 419-424.
- 2) 久山佳代, 松本 敬, 孫 燕・ほか. 顎骨内穿刺吸引細胞診の細胞学的および病理組織学的検討. *日臨細胞会誌* 2013 ; 52 : 101-106.
- 3) 久山佳代, 山本浩嗣. 菌原性腫瘍の細胞診. *病理と臨床* 2013 ; 31 : 535-540.
- 4) 小川郁子. 顎・口腔. 深山正久, 森永正二郎, 小田義直・ほか, 編. *外科病理学* (第 5 版). 文光堂, 東京, 2020, 137-170.
- 5) Evangelou, Z., Zarachi, A., Dumollard, J. M., et al. Maxillary ameloblastoma : A review with clinical, histological and prognostic data of a rare tumor. *In Vivo* 2020 ; 34 : 2249-2258.
- 6) Günhan, O. Fine needle aspiration cytology of ameloblastoma. A report of 10 cases. *Acta Cytol* 1996 ; 40 : 967-969.
- 7) Kaliamoorthy, S., Venkatapathy, R., Babu, P., et al. Practical significance of utilizing fine needle aspiration cytology as an adjunct diagnostic aid in the preoperative presumptive diagnosis of ameloblastoma. *J Cytol* 2013 ; 30 : 247-251.
- 8) Walke, V. A., Munshi, M. M., Raut, W. K., et al. Cytologic diagnosis of acanthomatous ameloblastoma. *J Cytol* 2008 ; 25 : 62-64.
- 9) Gupta, A., Das, S. N., Patro, S., et al. Fine-needle aspiration cytology as a useful diagnostic adjunct in the management of ameloblastoma : A report of four cases. *Natl J Maxillofac Surg* 2018 ; 9 : 103-105.

症 例

嫌色素性腎細胞癌の診断に有用な細胞所見の検討

松田 正浩¹⁾ 藤田 健太²⁾ 磯田 哲也²⁾ 神農 陽子²⁾
谷口 香³⁾

独立行政法人国立病院機構岩国医療センター臨床検査科¹⁾, 独立行政法人国立病院機構岡山医療センター臨床検査科²⁾,
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科法医学分野³⁾

背景：嫌色素性腎細胞癌は、腎細胞癌の約5%を占めるまれな腫瘍であるが、他の腎腫瘍と細胞形態の類似点が多く、鑑別に苦慮する。今回われわれは嫌色素性腎細胞癌の2例を経験し、細胞像について検討したので報告する。

症例：症例1は70歳代、女性。腹部不快感あり、CTにて左腎腫瘍を発見された。症例2は40歳代、女性。右腋窩のしこりを自覚し受診、CTにて右腎腫瘍を発見された。いずれもCTガイド下生検を施行し、組織診と捺印標本での細胞診を行った。組織診は免疫組織化学的検索も併せて、いずれも嫌色素性腎細胞癌と診断された。細胞診は好酸性細胞主体で孤立性から敷石状に出現していた。核は小型で二核細胞や核溝、核内細胞質封入体、核周囲明庭を認めた。Cyto Quick Giemsa染色では、核周囲明庭がより明瞭となり、症例2ではさらに細胞質辺縁の強調像を認めた。

結論：嫌色素性腎細胞癌の細胞像は、細胞境界明瞭で二核細胞、核溝、核周囲明庭、細胞質辺縁の強調が特徴とされている。今回の検討では、それらに加えて核内細胞質封入体がみられる点やCyto Quick Giemsa染色で核周囲明庭、細胞質辺縁の強調像がより明瞭となる点が明らかとなった。

Key words : Kidney, Chromophobe renal cell carcinoma, Cyto Quick Giemsa stain, Intranuclear cytoplasmic inclusion, Enhancement of cytoplasmic rims

I. はじめに

嫌色素性腎細胞癌は、腎細胞癌の約5%を占めるまれな悪性腫瘍であり¹⁾、細胞学的に他の腎腫瘍と鑑別の難しい症例が存在する。嫌色素性腎細胞癌の組織像は、淡明細胞と好酸性細胞が敷石状に増殖する古典的亜型が一般的であるが、好酸性細胞が多くを占める好酸性亜型もみられる^{2,3)}。前者は淡明細胞型腎細胞癌、後者はオンコサイトーマとの鑑別を要する。嫌色素性腎細胞癌の組織像に関する症例報告はいくつか確認できるが、細胞像についての報告は少ない。今回われわれは嫌色素性腎細胞癌2例の細胞像を中心に、他の腎腫瘍との鑑別に有用となりうる所見について検討したので報告する。

Useful cytological findings for the diagnosis of chromophobe renal cell carcinoma

Masahiro MATSUDA¹⁾, C. T., J. S. C., Kenta FUJITA²⁾, C. T., J. S. C., Tetsuya ISODA²⁾, M. D., Yoko SHINNO²⁾, M. D., Kaori TANIGUCHI³⁾, M. D.

¹⁾Department of Clinical Laboratory, National Hospital Organization Iwakuni Clinical Center

²⁾Department of Clinical Laboratory, National Hospital Organization Okayama Medical Center

³⁾Department of Legal Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

論文別刷請求先 〒740-8510 山口県岩国市愛宕町1の1の1 独立行政法人国立病院機構岩国医療センター病理診断科 松田正浩

2024年9月8日受付

2025年3月26日受理

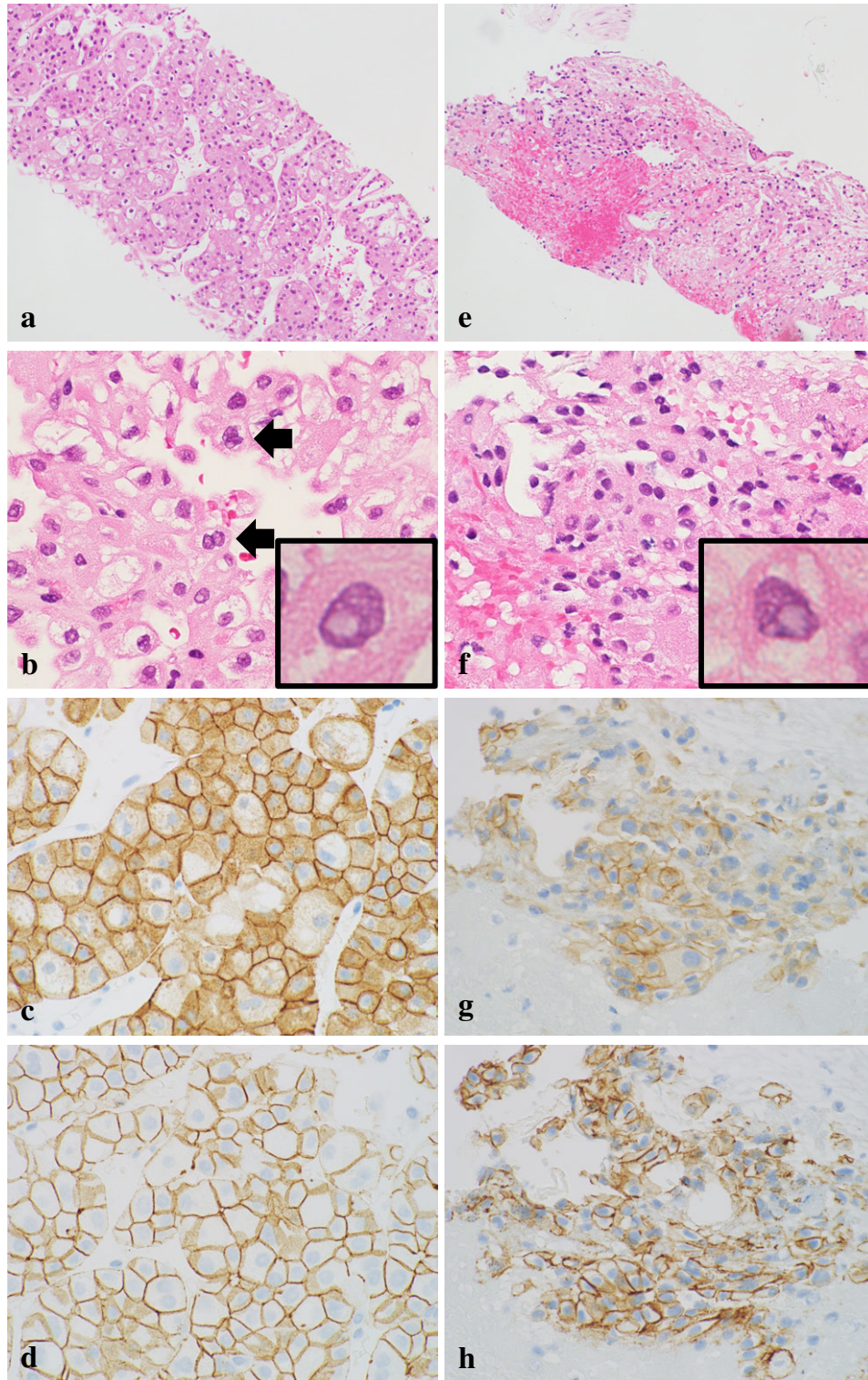


Fig. 1 Microscopic findings of needle biopsy specimens obtained from of the tumor.

a-d : Case 1, e-h : Case 2.

a, e : The tumor cells showing a pavement-like arrangement (a) or an alveolar pattern (e) (HE staining, $\times 10$).

b, f : Intranuclear cytoplasmic inclusion bodies are observed. In case 1, binucleate cells are seen (b) (arrows) (HE staining, $\times 40$). Insert : Intranuclear cytoplasmic inclusion body (HE staining, $\times 100$)

c, d, g, h : Positive immunohistochemical staining of the cell membrane for c-kit (c, g) and E-cadherin (d, h) ($\times 20$).

II. 症 例

1. 症例 1

70 歳代，女性，腹部不快感のため他院を受診し，CT で左腎門部に 4.5 cm 大の腫瘤を発見された。その後精査のため当院に紹介となり，CT ガイド下生検を施行し，組織診断と捺印標本での細胞診断を行った。

2. 症例 2

40 歳代，女性，右腋窩にしこりを自覚し受診，CT で偶発的に右腎門部に 2.6 cm 大の腫瘤を発見された。その後，CT ガイド下生検を施行し，組織診断と捺印標本での細胞診断を行った。右腋窩のしこりは反応性のリンパ節腫脹が疑われ，病理検査は行われず経過観察となった。

III. 組織学的所見

症例 1 の HE (hematoxylin eosin) 染色では，採取組織全体に好酸性から淡明な細胞質を有する細胞が数層の索状配列を示して増殖していた (Fig. 1a)。核周囲明庭を伴う細胞が多数みられ，一部に核内細胞質封入体を有する細胞や二核細胞を認めた (Fig. 1b)。症例 2 では，好酸性の細胞質を有する細胞が胞巣状に増殖していた (Fig. 1e)。また，核内細胞質封入体を有する細胞を少数認めた (Fig. 1f)。2 例ともに毛細血管網の発達は見られず，壊死や核分裂像は認めなかった。免疫組織化学的形質は，2 例とも CK7，c-kit (CD117)，E-cadherin に陽性を示し，CK7 陽性像は症例 1 ではびまん性，症例 2 では斑状であった (Fig. 1c,d,g,h)。症例 2 ではこのほかに PAS 反応陰性，CA9 陰性を確認した。これらの結果から，嫌色素性腎細胞癌と診断された。

症例 1, 2 ともにその後摘出手術が行われ，肉眼的にページュ色の境界明瞭な腫瘍が確認された (Fig. 2)。組織像も生検時と同様の所見であり，嫌色素性腎細胞癌と診断された。

IV. 細胞学的所見

症例 1 では，細胞境界明瞭な細胞が孤在性あるいは敷石状に出現していた (Fig. 3a)。細胞質は好酸性で一部に淡明で大型の細胞も認めた。核に大小不同があり，二核細胞や核溝，核小体をしばしば認めた (Fig. 3b)。また，核内細胞質封入体を有する細胞を少数認めた (Fig. 3c)。Papanicolaou 染色でははっきりとしないが，Cyto Quick Giemsa 染色で明らかな核周囲明庭を伴う細胞を認めた (Fig. 3d)。

症例 2 では，好酸性の細胞質を有する細胞が孤在性ある



Fig. 2 Macroscopic appearance of the tumor. A beige, well-demarcated solid tumor is seen on the cut surface of the kidney (yellow arrow). In case 2, some parts of the tumor are brownish in color.
a : Case 1, b : Case 2.

いは敷石状に出現していた (Fig. 3e)。細胞境界は明瞭で，二核細胞や核小体を有する細胞が多くみられ (Fig. 3f)，核溝や核内細胞質封入体を有する細胞を少数認めた (Fig. 3g)。また，症例 2 でも Cyto Quick Giemsa 染色で核周囲明庭が明瞭となる細胞がみられ，特に細胞質辺縁が赤紫色に強調されている像が目立った (Fig. 3h)。

V. 考 察

嫌色素性腎細胞癌の患者年齢は 21~92 歳 (平均 59 歳) で，男女比は 1.2 : 1 とほぼ均等である¹⁾。他疾患の精査中，偶発的に見出されることが多く，ほとんどは片側性である^{4~6)}。腫瘍の大きさは 1~30 cm まであり，平均的な大きさは 8 cm とされている。25% の症例で腫瘍中央に瘢痕がみられるが⁷⁾，本例ではいずれも明らかな瘢痕は認めなかった。

嫌色素性腎細胞癌は，肉眼的に充実性で境界明瞭である

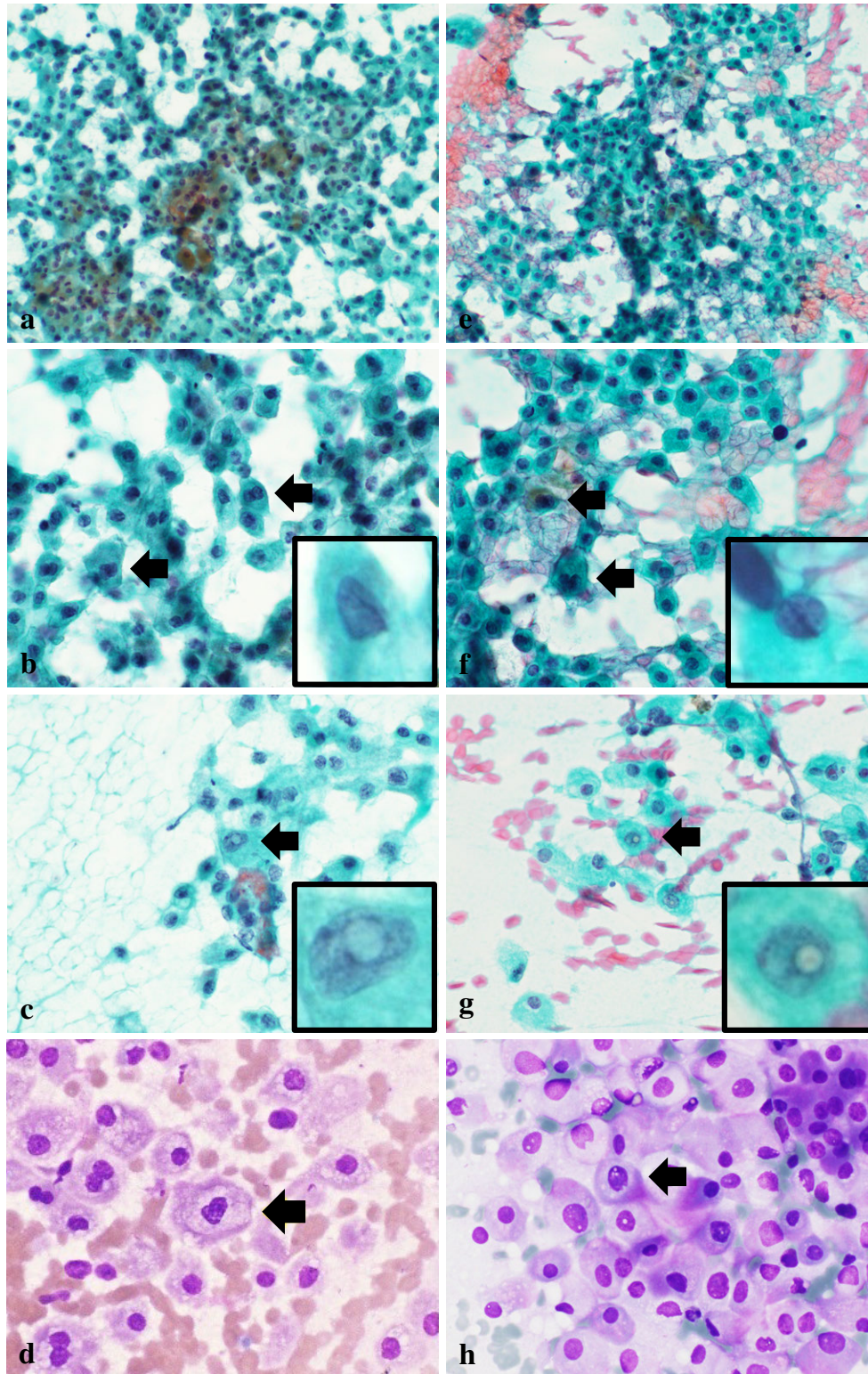


Fig. 3 Cytological findings of chromophobe renal cell carcinoma.

a-d : Case 1, e-h : Case 2.

a, e : The tumor cells are seen occurring as solitary cells or in a pavement-like arrangement. Eosinophilic cells are conspicuous in both cases (a) (e) (Pap. staining, $\times 20$).

b, f : Binucleate cells (arrows) and nuclear grooves are seen (Pap. staining, $\times 40$). Insert : Nuclear groove (Pap. staining, $\times 100$).

c, g : Intranuclear cytoplasmic inclusion bodies (arrow) are observed (Pap. staining, $\times 40$). Insert : Intranuclear cytoplasmic inclusion body (Pap. staining, $\times 100$).

d, h : Perinuclear halos and cytoplasmic rims (arrow) enhanced by Cyto Quick Giemsa staining ($\times 40$).

ことが多い。剖面はベージュ～褐色調であり、褐色の強さは好酸性細胞の量と相関する。また、大きな出血や壊死は認められない。組織学的には、腫瘍細胞は充実性、敷石状ないしは管状増殖を示し、その構成細胞は、大型で微細網状の細胞質を有する淡明細胞と、比較的小型で好酸性顆粒状の細胞質を有する好酸性細胞の2種類の細胞の混在からなり、細胞境界は明瞭である。また、好酸性細胞が80%を超えるものは好酸性型に分類される⁸⁾。類肉腫様変化、壊死、静脈侵襲を伴った症例は予後不良とされているが⁴⁻⁶⁾、本例では、いずれもそれらの予後不良成分は認めなかった。嚢胞性変化がまれに起こるとされているが⁷⁾、本例では認めなかった。免疫組織化学的形質では、CK7はびまん性に陽性、c-kit (CD117) と E-cadherin は陽性、CA9 や vimentin は陰性を示す。CD10 も部分的に陽性となることがあるとされるが、基本的には陰性となる。組織学的鑑別を要する淡明細胞型腎細胞癌では、CK7, c-kit (CD117), E-cadherin は陰性であり CA9, CD10, vimentin が陽性を示す。オンコサイトーマではCK7 と vimentin の陽性像は限局的であり、c-kit (CD117) や E-cadherin に陽性を示す報告があるが、CA9 は陰性である⁸⁻¹⁰⁾。本例ではいずれもCK7, c-kit (CD117), E-cadherin が陽性像を示し、症例2においてCK7は斑状の陽性像を示したが、PAS反応陰性、CA9陰性を確認したことで最終診断を得た。

嫌色素性腎細胞癌の特徴的な細胞所見としては、細胞境界明瞭、二核細胞、核溝、核周囲明庭、細胞質辺縁の強調が知られている^{2,3,11)}。本例1, 2の細胞診所見において重要な所見は、細胞境界が明瞭である点が挙げられる。淡明細胞型腎細胞癌やオンコサイトーマでは細胞境界が不明瞭な場合が多いとされている。また、本例1, 2に共通して認めたのは二核細胞と核周囲明庭であった。どちらも他の腎腫瘍では認めることが少ない所見であり、鑑別に有用である。二核細胞については、オンコサイトーマでも出現することがあるが、嫌色素性腎細胞癌ほど多くはないとされている¹⁰⁾。核溝は症例2では出現数が少ないが、症例1では多くの細胞で認められた。核溝を多数認める場合には、有意な所見となりうると思う。核周囲明庭は本例1, 2の双方において、Papanicolaou染色よりもCyto Quick Giemsa染色で明瞭であった。さらに症例2ではCyto Quick Giemsa染色にて細胞質辺縁が赤紫色に強調される点も特記すべき所見であった。腎腫瘍の捺印標本では、Giemsa染色も細胞診断に有用と考えられる。また、いずれの症例でも核内細胞質封入体を認めた。核内細胞質封入体は核膜の陥入により細胞質が侵入し生じるもので、核溝が多い症例で出現する可能性が高い。本例でみられた核内構造物は、空胞状の内部が細胞質と類似した染色性になっており、核溝も認

めることから核内空胞ではなく核内細胞質封入体とした。嫌色素性腎細胞癌の特徴的な所見として記載された文献は見当たらず、今回の検討により注目すべき所見の一つであると考えた。これらの所見を総合して判断することで、嫌色素性腎細胞癌の細胞診断は可能と考える。

VI. 結 語

今回検討した嫌色素性腎細胞癌の2例では、①細胞境界明瞭、②二核細胞、③核溝、④核周囲明庭、⑤細胞質辺縁の強調を認めた。これらは症例報告の多くに記載されている組織所見と一致した。これに加え、核内細胞質封入体も新たに重要な所見の一つになりうると思われた。また、Cyto Quick Giemsa染色で核周囲明庭がより明らかになり、細胞質辺縁の強調も観察された。すなわちCyto Quick Giemsa染色は、Papanicolaou染色では得られない所見が得られる可能性がある。

筆者らに、開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Background : Chromophobe renal cell carcinoma (ChRCC) is a rare tumor, accounting for only 5% of all renal cell carcinomas (RCCs). There are many similarities in cellular morphology between ChRCC and other RCCs, especially clear cell renal cell carcinoma, which sometimes makes it difficult to distinguish amongst these tumors. Herein, we report two cases of ChRCC and discuss their cytologic features.

Cases : Case 1 was a female patient in her seventies who presented with a history of abdominal discomfort ; abdominal computed tomography (CT) revealed a left renal mass. Case 2 was a female patient in her forties who presented with an enlarged right axillary nodule ; abdominal CT revealed a right renal mass. Both patients underwent CT-guided renal biopsies and histologic sections and stamp specimens were prepared. The histologic diagnosis was ChRCC in both cases, with the diagnosis confirmed by immunohistochemical staining. Cytologically, both cases showed pale eosinophilic cells that occurred as solitary cells or in a pavement-like arrangement. The tumor cell nuclei had grooves, intranuclear cytoplasmic inclusion bodies, and perinuclear halos, and some of the cells were binucleate. Cyto Quick Giemsa staining showed the perinuclear halos more clearly. Enhanced cytoplasmic rims were conspicuous in Case 2.

Conclusion : The ChRCCs were characterized by clear cell borders, and presence of some binucleate cells, nuclear grooves, perinuclear halos, and enhanced cytoplasmic rims. In addition, intranuclear cytoplasmic inclusion bodies were also observed, and the perinuclear halos and cytoplasmic rim were enhanced by Cyto Quick Giemsa staining. We consider that these features are extremely useful for the diagnosis of

ChRCC.

文 献

- 1) Tickoo, S. K., Reuter, V. E. Chromophobe renal cell carcinoma. In : Amin, M. B., Tickoo, S. K. Diagnostic Pathology. Genitourinary. Elsevier, Amsterdam, 2016, 90-97.
- 2) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会, 編. 泌尿器科・病理・放射線科 腎癌取扱い規約. 第5版. メディカルレビュー, 東京・大阪, 2020.
- 3) Thoenes, W., Storkel, S., Rumpelt, H. J. Human chromophobe cell renal carcinoma. Virchows Arch B cell Pathol 1985 ; 48 : 207-217.
- 4) Akhtar, M., Tulbah, A., Kardar, A. H., et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma : the chromophobe connection. Am J Surg Pathol 1997 ; 21 : 1188-1195.
- 5) Sharma, R., Kaushal, V. Sarcomatoid chromophobe renal cell carcinoma : A rare entity with prognostic significance. J Cancer Res Ther 2015 ; 11 : 1030.
- 6) Lohse, C. M., Gupta, S., Cheville, J. C. Outcome prediction for patients with renal cell carcinoma. Semin Diagn Pathol 2015 ; 32 : 172-183.
- 7) World Health Organization. WHO Classification of Tumours 5th ed., Vol. 8 Urinary and Male Genital Tumours. World Health Organization, Geneva, 2022, 53-54.
- 8) Amin, M. B., Paner, G. P., Alvarado-Cabrero, I., et al. Chromophobe renal cell carcinoma : histomorphologic characteristics and evaluation of conventional pathologic prognostic parameters in 145 cases. Am J Surg Pathol 2008 ; 32 : 1822-1834.
- 9) Huoa, L., Sugimura, J., Tretiakova, M. S., et al. C-kit expression in renal oncocytomas and chromophobe renal cell carcinomas. Hum Pathol 2005 ; 36 : 262-268.
- 10) 長嶋洋治, 黒田直人, 松寄 理. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 腎癌. 文光堂, 東京, 2013.
- 11) 深山正久, 森永正二郎. 外科病理学. 第5版. 文光堂, 東京, 2020, 933-935.

症 例

尿細胞診で N/C 比 0.5 未満の小型変性細胞が多数出現した
腎盂高異型度尿路上皮癌の 1 例平本 直美¹⁾ 正代 智也¹⁾ 谷口 香²⁾ 梅北 善久³⁾国立病院機構米子医療センター臨床検査科¹⁾, 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科法医学分野²⁾,
鳥取大学医学部病理学講座³⁾

背景：自然尿で比較的小型の異型細胞がみられる高異型度尿路上皮癌（HGUC）の場合、低異型度尿路上皮癌や良性変性細胞と鑑別を要す。特に腎盂癌では変性を伴い偽陰性のリスクがある。CK20 による免疫細胞化学での検討は、尿路上皮癌の細胞診断に有用だが陰性例もある。今回、自然尿で CK20 陰性、N/C 比 0.5 未満の小型変性細胞が多数出現し鑑別に苦慮した腎盂癌と、これを契機に発見された膀胱癌の重複癌を経験したので報告する。

症例：80 歳代、男性。顕微鏡的血尿を主訴に 2 回の尿細胞診で、*entosis*（いわゆる *pair cell*）と多数の小型変性上皮細胞を認めた。N/C 比が低く、判定は良悪性鑑別困難とした。膀胱鏡では異常を認めなかった。造影 CT で左腎盂癌とその転移を疑う膀胱癌を認め、左腎盂尿細胞診で HGUC を疑った。膀胱は超音波内視鏡下穿刺吸引法で腺癌を認め、重複癌を考えた。化学療法後に左腎尿管全摘術、膀胱癌切除術が施行され、浸潤性尿路上皮癌および浸潤性膀胱癌と診断された。

結論：尿細胞診において、細胞の多形性や *entosis* は、今回のような変性小型細胞が出現する HGUC の診断にも有用であった。

Key words : High-grade urothelial carcinoma, Voided urine, CK20, The Paris System, Entosis

I. はじめに

自然尿に比較的小型の異型細胞がみられる高異型度尿路上

皮癌（high grade urothelial carcinoma : HGUC）例では^{1,2)}、低異型度尿路上皮癌（low grade urothelial carcinoma : LGUC）や種々の良性細胞、すなわち、反応性尿路上皮細胞、尿管上皮細胞（renal tubular epithelial cells : RTEC）³⁾、前立腺肥大症（benign prostatic hyperplasia : BPH）の良性異型細胞^{4,5)}、精嚢細胞（seminal vesicle cells : SVC）⁶⁾などと鑑別を要する。The Paris system (TPS) では HGUC の鑑別に核/細胞質面積 (N/C) 比 0.5 以上を強調しており⁶⁾、諸家の検討でもおのおのの細胞形態学的特徴は示されているが^{3,5,7)}、尿検体は変性を伴うことが多いため定型例以外はその鑑別が容易ではない。いわゆる *pair cell*⁸⁾と称される *entosis*⁹⁾は、HGUC の細胞所見として用いられてきたが、変性細胞では判断が困難な場合がある。また、尿路上皮癌（urothelial carcinoma : UC）の鑑別に細胞免疫抗体法（immunocytochemistry : ICC）によるサイトケラチン（cytokeratin : CK）20 は有用であるが、CK20 陰性 UC

A case of high-grade urothelial carcinoma of the renal pelvis with numerous small degenerated cells with a N/C ratio of less than 0.5 on urinary cytology

Naomi HIRAMOTO¹⁾, C. T., I. A. C., Tomoya SHODAI¹⁾, C. T., J. S. C., Kaori TANIGUCHI²⁾, M. D., Yoshihisa UMEKITA³⁾, M. D.

¹⁾Department of Laboratory Medicine, National Hospital Organization Yonago Medical Center

²⁾Department of Legal Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences

³⁾Department of Pathology, Faculty of Medicine, Tottori University
論文別刷請求先 〒 683-0006 鳥取県米子市車尾 4 の 17 の 1 国立病院機構米子医療センター臨床検査科 平本直美

2024 年 10 月 9 日受付

2025 年 2 月 27 日受理

も 20% 程度存在する¹⁰⁾。

今回われわれは、自然尿中に良性細胞と見紛う N/C 比 0.5 未満の小型変性細胞が多数出現し、かつ、それらの細胞が CK20 陰性を示したことで診断に苦慮した腎盂癌と、これを契機に発見された膀胱癌の重複癌を経験したので報告する。

II. 症 例

症 例：80 歳代，男性。

主 訴：顕微鏡的血尿。

現病歴：2 年前より BPH で加療中であった。今回、蛋白尿と顕微鏡的血尿を認めたため、精査目的に自然尿による細胞診が施行された。判定は良悪性鑑別困難 (atypical urothelial cells : AUC) としたが、膀胱鏡では異常がみられず、3 ヶ月後に再検査となった。この時も良悪性鑑別困難、AUC としたが、その後、造影 CT で左腎盂癌と膀胱部病変を指摘された (Fig. 1)。4 ヶ月後の左腎盂尿細胞診では悪性疑い (suspicious for high grade urothelial carcinoma : SHGUC) と判定した。膀胱部病変は、造影 CT で腎盂癌の転移を疑われたが、膀胱超音波内視鏡下穿刺吸引法 (endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration : EUS-FNA) で腺癌細胞を認め、重複癌であった。

尿細胞像：3 検体いずれの標本にも、背景に小型細胞が孤立散在性に多数みられた。大多数は変性が強く核が小型で濃縮し、N/C 比 0.5 未満であった。LGUC も疑われたが、細胞形態は円形や多角形、有尾状など多形性を示し、LGUC の定型像ではなかった。一部に hobnail パターンや組織球様集塊を認め、既往から RTEC や SVC などの良性細胞も考えた。しかし、三日月状の核で細胞内に上皮細胞が内包された entosis⁹⁾や、それを疑う細胞、立体的な配列不整を示す小型細胞集塊をごく少数認め、HGUC も考えたが変性が強かった (Fig. 2)。再検査で、標本上 1 ヶ所に紡錘形細胞の束状集塊を認め (Fig. 3)、HGUC を強く疑ったが N/C 比は低かった。ICC による CK20 (DAKO monoclonal mouse anti human CK20 clone KS 20.8) は 2 回とも陽性細胞をほとんど認めなかった。

左腎盂尿は、同様の背景所見に核の大小不同と配列不整を示す小型異型細胞集塊を少数認めた (Fig. 4a, b)。腎盂尿の ICC も CK20 は大多数陰性 (1% 未満) であったが、ごく少数、小円形細胞の細胞質内に不均一な強陽性像を認めた (Fig. 4c-e)。

膀胱 EUS-FNA 細胞像および膀胱鏡組織像：EUS-FNA で、柵状配列や蜂巣状構造を伴う異型細胞集塊を認めた。核は偏在性で細胞質はアルシアン青陽性を示し、腺癌 (膀胱癌)

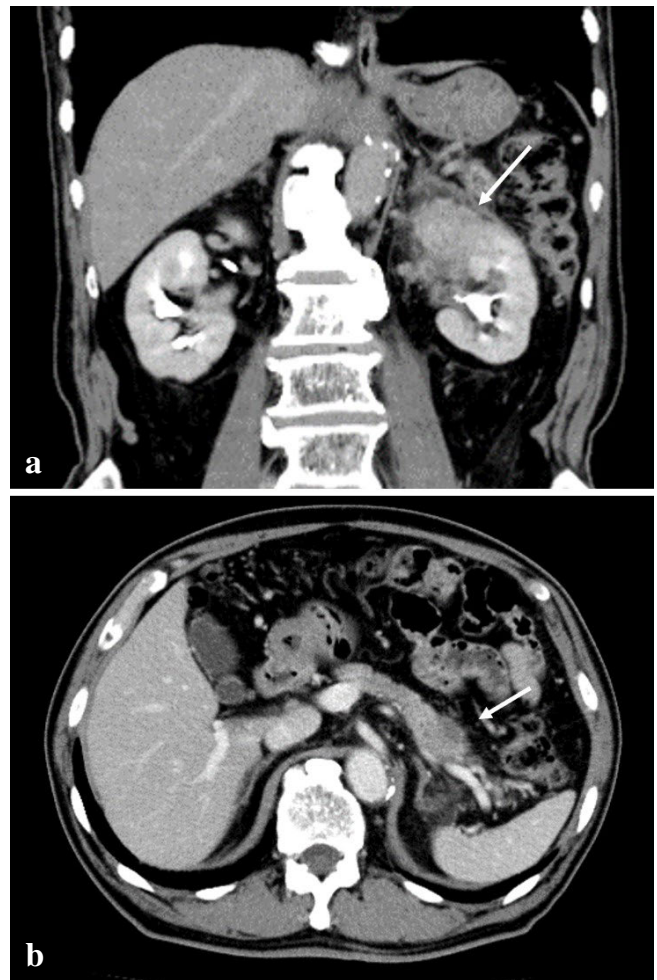


Fig. 1 Contrast-enhanced computed tomographic image showing findings suggestive of cancer in the left renal pelvis (a : arrow) and a suspected metastatic tumor in the pancreatic tail (b : arrow).

を考えた (Fig. 5a, b)。同部位からの針生検組織でも高分化腺癌の診断であった (Fig. 5c)。

化学療法：腎盂癌は、造影 CT で腎周囲への浸潤と左腎静脈腫瘍栓が疑われ、gemcitabine + cisplatin (GC) 療法の方針となった。GC 1 コース目の副作用により gemcitabine + carboplatin 療法に変更し 4 コースを終了したが、その後、間質性肺炎を発症した。膀胱癌は 2 cm 大で手術適応であり (ycT2N0M0, Stage II a ; 膀胱癌取り扱い規約第 8 版)、腎盂癌も縮小傾向のため (ycT4N0M0, Stage IV ; 腎盂・尿管・膀胱癌取り扱い規約第 2 版)、初回細胞診より 11 ヶ月で開放左腎尿管全摘術、膀胱部切除術が施行された。

左腎・膀胱摘出検体の肉眼所見：左腎、副腎、および脾、膀胱尾部が一塊として摘出された。ホルマリン固定後の左腎実質は断面全体が灰白色であったが、腎の基本構造は保たれ腎盂に明らかな腫瘍性病変は確認できなかった。切出

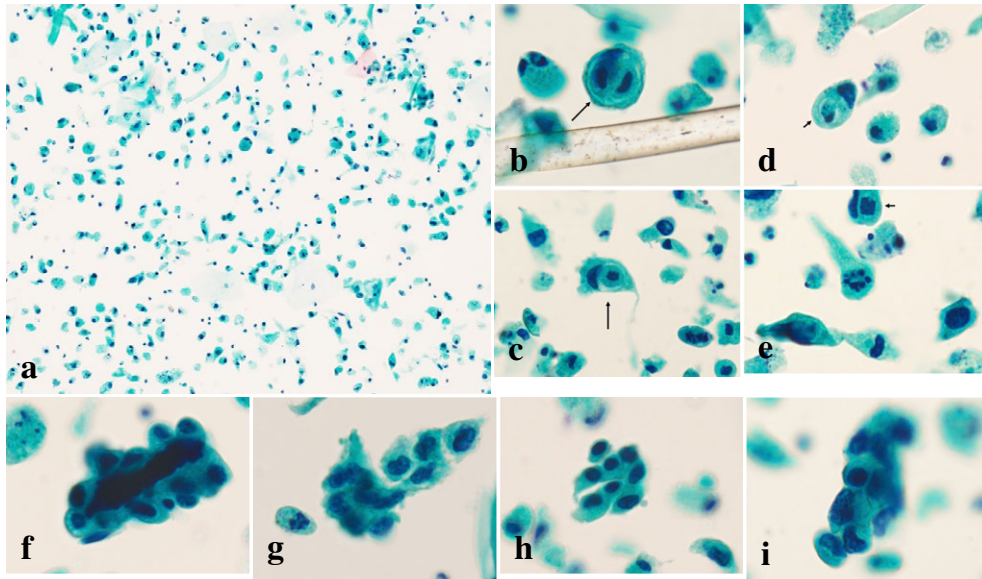


Fig. 2 Cytological findings of the first voided urine specimen (LBC, SurePath, Papanicolaou staining, a, $\times 20$, b-i, $\times 100$).

a : Numerous small and pleomorphic degenerated cells are seen.

b-e : Although the nuclei had dark smudged chromatin, no coarse chromatin was seen, and the N/C ratio was low (<0.5). Cell morphology variations : round, caudate, comet or polygonal cells, with pyknosis, apoptosis, entosis (long arrows), or suspected entosis (short arrows).

fi : The several patterns of clusters caused difficulty in differentiating HGUC from LGUC or benign degenerative cells, such as RTEC or SVC.

f : Hobnail pattern (possibly RTEC) ; g : Kidney-shaped nucleus-like histiocyte ; h : Polygonal and monotonous pattern-like LGUC ; i : Three-dimensional cluster with nuclear membrane irregularity and loss of polarity (possibly HGUC).

し時の検索では腎盂に数mm大の乳頭状病変と腎上極の被膜肥厚を認めた。左副腎は肥大し髓質に灰白色部分を認め、転移が疑われた。腓尾部には約20mm大の境界不明瞭な腫瘤を認め、腓尾部の一部が肥厚した腎被膜と癒着していた (Fig. 6)。

腎盂腫瘍の病理組織所見：腎盂の一部に数mm大の浸潤性乳頭状HGUCを認め (Fig. 7a-c)，実質内には小さな癌巣が広がっていた (Fig. 7d)。癌巣は左腎実質全体にみられ、組織切片上の病巣最大径は 100×64 mmであった。癌巣の多くはこれらを内包する管壁がD2-40陰性、CD31一部陽性で、動脈に随伴する像がみられ、静脈浸潤が主体であった。また、管壁のperiodic acid-Shiff (PAS) 反応は陰性で、尿細管や糸球体への浸潤は認めなかった。最終組織診断はinvasive urothelial carcinoma of the renal pelvisであり、左副腎浸潤のためypT4pN0M0、尿管断端および周囲切除断端は陰性であった。

腓腫瘍の病理組織所見：腓尾部腫瘤は 22×15 mm大の高～中分化浸潤性腓管癌で、腎盂癌と腓癌は作製標本上2 mmまで近接していたが、両者の衝突はみられなかった (Fig. 6)。腓の最終組織診断は、invasive ductal carcinoma of



Fig. 3 Cytological findings of the second voided urine specimen. Bundle-shaped cluster of tall urothelial cells (LBC, SurePath, Papanicolaou staining, $\times 40$).

the pancreatic tailであり、ypT3pNXM0、リンパ管、静脈、神経周囲、腓後方に浸潤を認めた。

術後経過：術前に基準値範囲内であった血清CA19-9が術後2ヵ月で100 U/ml以上に上昇し、造影CTで腹腔内に

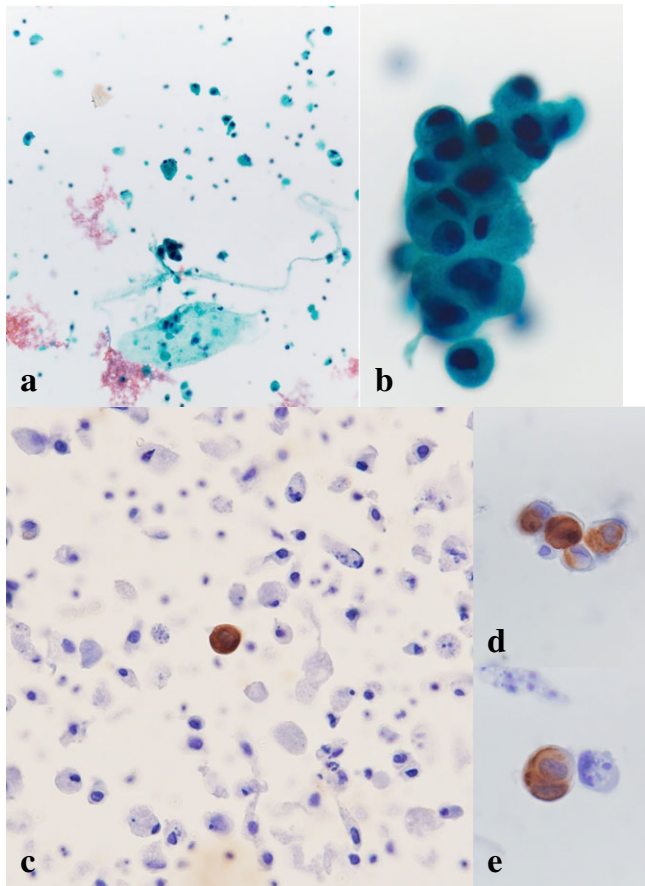


Fig. 4 Cytology of a catheterized urine specimen obtained from the renal pelvis (LBC, SurePath).

a : As in the specimen of voided urine, most of the urothelial cells were degenerated (Papanicolaou staining, $\times 20$).
b : Atypical urothelial cell cluster with inconsistent nuclear sizes and loss of polarity (Papanicolaou staining, $\times 100$).

c-e : Detection of CK20 by immunocytochemistry in a catheterized urine specimen obtained from the renal pelvis. Non-umbrella cells were rarely positive ($< 1\%$) and showed heterogeneous staining in the cytoplasm. The absence of umbrella cells as an internal control was unusual (CK20, immunocytochemistry, c, $\times 20$, d, e, $\times 100$).

再発を疑う軟部影を認めた。血清 CA19-9 はその後 2 万 U/ml 以上に上昇し、膀胱癌の再発により術後 7 ヶ月、病日 18 ヶ月で永眠された。

III. 考 察

本例は、細胞像からは予想できない特異な増殖形態を示す HGUC であった。切出し時には指摘されなかった腎杯周囲の白い縁取り像が HE 標本で癌包巣の分布と一致してお

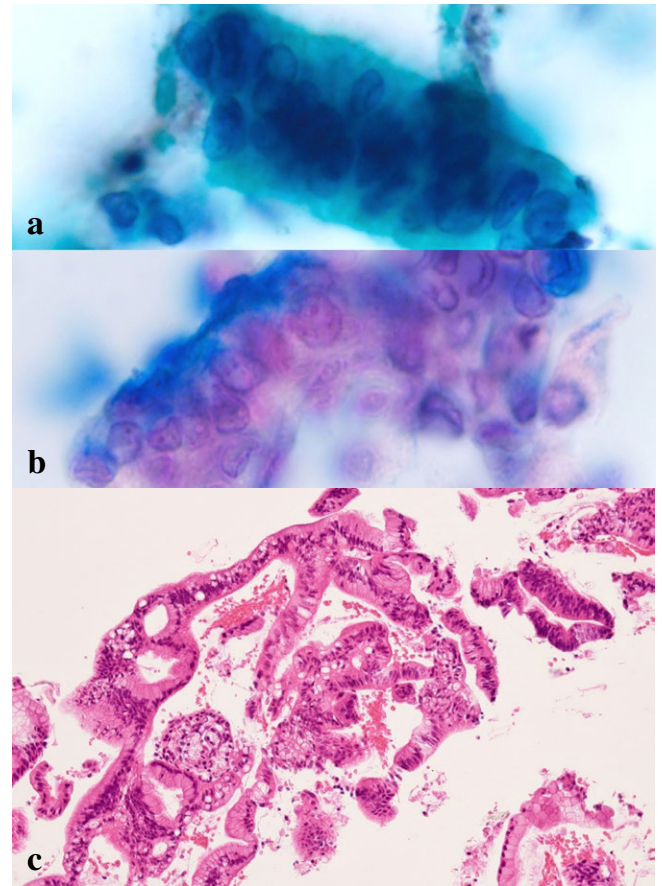


Fig. 5 a, b : Clusters of atypical cells detected in EUS-FNAC, suspected as pancreatic ductal adenocarcinoma. c : Histological findings of the pancreatic tail tumor detected by EUS-FNA.

a : The cluster composed of cylindrical cells shows a fenestrated arrangement (Papanicolaou staining, $\times 100$).
b : Alcian-Blue positive mucus is seen in the cytoplasm (Alcian-Blue staining, $\times 100$).
c : Well-differentiated adenocarcinoma suspected as a primary ductal adenocarcinoma (H&E staining, $\times 20$).

り、組織学的に弓状静脈浸潤と判断した (Fig. 6)。静脈浸潤を主体とした増殖像で腎皮質へ進展、腎被膜への直接浸潤とともに副腎へ進展したものと考えられた。

結果的に尿細胞診が有用であったが、ICC で CK20 陰性であったことや N/C 比 0.5 未満の小型変性細胞により、良悪性の鑑別に苦慮した。

当院では尿検体を liquid-based cytology (LBC) BD シュアパス法で標本作製しており、ICC での CK20 については、2021 年から必要に応じて LBC 残検体で染色を実施している。UC で陽性となるため、結石など良性異型との鑑別に貢献し、判定に苦慮する症例で一定の成果を挙げている。CK は変性に強く抗原性が長く保たれるため¹¹⁾、CK20 は自

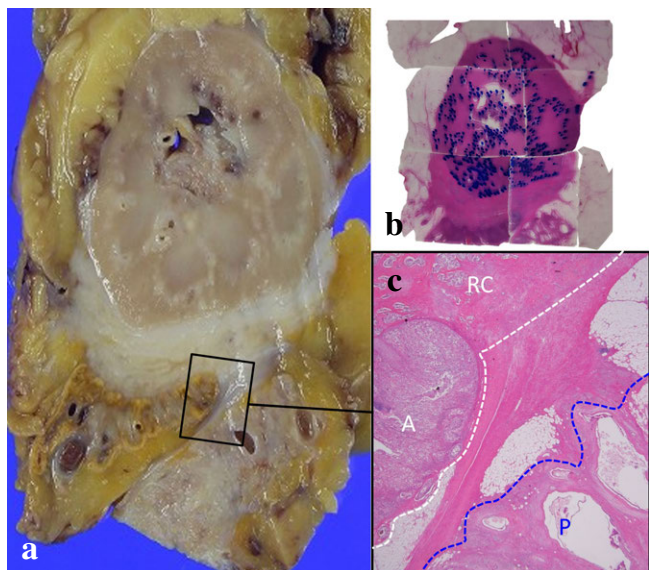


Fig. 6 Gross image (a) and mapping image of the tumor nests (b) in the left upper renal parenchyma.

The location of the renal capsule (RC), adrenal gland (A) with invasion by HGUC, and pancreatic ductal carcinoma (P) (c, H & E staining, $\times 4$).

The white area around the renal calyx and medulla on the gross image coincided with the distribution of the tumor cell nests, suggesting that the cancer cells may have invaded the arcuate veins and spread throughout.

c : The white and blue dotted lines indicate the boundaries of the HGUC and pancreatic cancer invasion, respectively. There was no contact between the cancer in the renal pelvis and the pancreatic cancer.

然尿で有利だが、本例は細胞変性が顕著で陰性細胞が多く抗原性低下を疑った。しかし、組織標本の免疫組織化学 (immunohistochemistry : IHC) で、CK20 の陽性像は UC のごく一部であり、CK5/6 陽性像が主体であったことから、変性による CK20 陰性化は否定的と考えた。膀胱癌ではゲノム解析により luminal と basal (basal/squamous) の subtype が提唱されている。IHC マーカーである CK20 と CK5 は相互排他的な関係にあり、luminal type は CK20 陽性、CK5 陰性、basal type はその逆となる¹²⁾。本例は組織所見で明らかな扁平上皮への分化を認めなかったが、basal type に相当する腫瘍と考えた。また、ICC での CK20 は一部の細胞質内に不均一な陽性像を少数認めたが、背景に内部対照となるアンブレラ細胞がみられず、これらも CK20 陰性 HGUC を考慮にいれるべき異常所見であったかもしれない。CK20 の判定は難しい症例があり、判定基準についてもさらに検討の余地があると考えた。

細胞像について、2 年前の初診時細胞診でも今回とほぼ同様の細胞像であったが、判定は陰性、所見に“変性細胞”

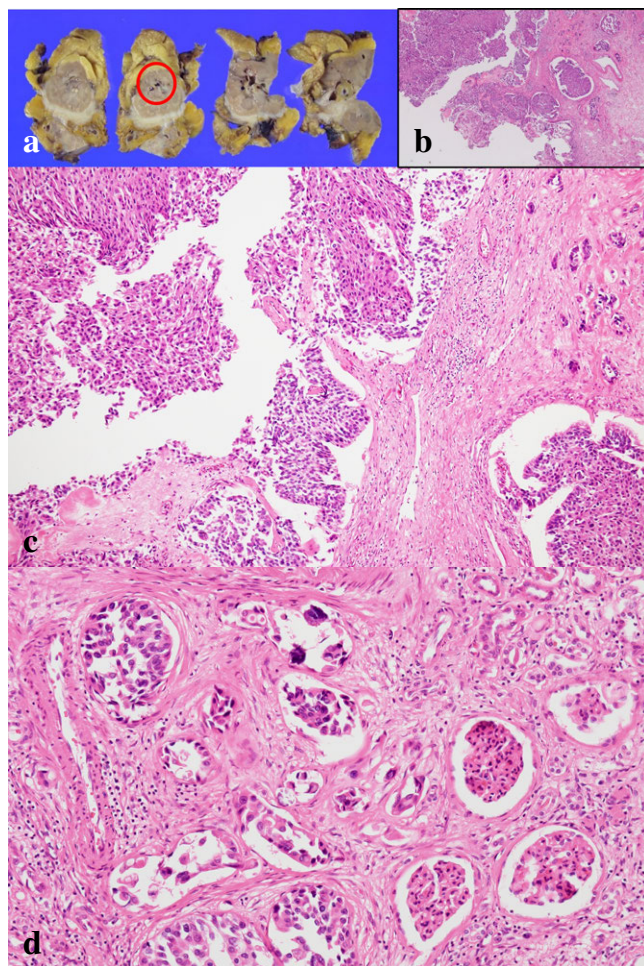


Fig. 7 Invasive papillary HGUC in the renal calyx, corresponding to the red circle, in the gross image (a) (H & E staining, b, $\times 4$, c, $\times 10$).

Nests of HGUC infiltrating the tissue adjacent to the renal glomeruli.

Small carcinoma nests extending throughout the renal parenchyma (H & E staining, d, $\times 20$).

と“decoy cell”の記載があった。再検討では AUC と考えたが、変性細胞に関する指針はなく、検査者により判定が分かれるものと思われる。

高齢男性は腎疾患や本例のように BPH も多く、変性した小型核濃染細胞が尿中に出現する頻度は比較的高い。当院の 2023 年度集計では、尿細胞診 755 検体中、小型核濃染細胞集塊を認め ICC を実施した陰性判定例が 114 検体 (15%)、男女比 4 : 1 で、うち BPH 患者は 54 検体 (47%) であった。こうした小型核濃染細胞の出現理由としては、BPH では尿道狭窄や前立腺炎などにより尿路障害が起こる¹³⁾ためとも考えられる。小型核濃染細胞が出現する陰性判定例のうち、背景に RTEC 様の多形性を示す孤立散在性の変性細胞を認める場合、まれに本症例のような上部尿路

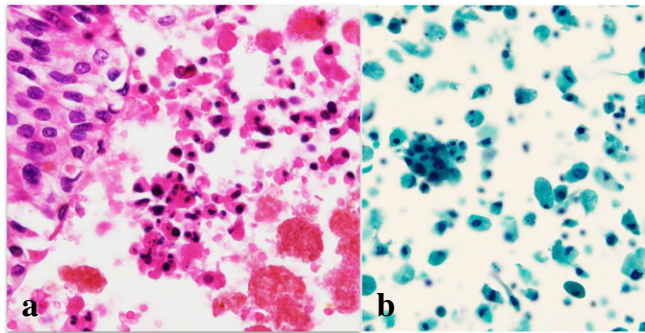


Fig. 8 Shrinking of urothelial carcinoma cells by degeneration.
 a : HGUC at the renal calyx. Urothelial carcinoma cells that fell into the lumen were less than half as shrunken as viable cells (H & E staining, $\times 40$).
 b : Degenerated atypical cells in the urine were similar to the degenerated shedding urothelial carcinoma cells shown in image “a” (LBC, SurePath, Papanicolaou staining, $\times 40$).

HGUC が潜在する例を経験する。HGUC の特徴である多形性は、統計的には良性異型と差がなく¹⁴⁾、両者が一見似ている場合があることが判断を誤る要因の一つと考える。しかし、多形性は弱拡大で認識しやすいという利点があり、本例も多形性を契機に entosis を認識できた。多形性について TPS では簡単な記載のみのため、より具体的な説明が望まれる。

また、上部尿路上皮癌の感度は、腫瘍による尿路の通過障害と関連しているが²⁾、膀胱より尿路が長く細胞変性しやすいとの見解があり¹⁵⁾、変性による癌細胞の小型化も検出感度に影響している可能性があるものとする。本例の組織標本を確認すると、変性細胞は viable な癌細胞の 1/2 以下に収縮していた (Fig. 8)。細胞診断は可能なかぎり viable な細胞で行うのが原則ではあるが、本例は再検しても変性が強かった。しかし、細胞の多形性と entosis は観察可能であり、着目すべき所見であった。

Entosis は cell-in-cell (CIC) 構造の一つで、同一種類の上皮細胞で起こる⁹⁾。形態的には、内側細胞が外側細胞内に完全に取り込まれ、外側細胞の核が三日月状、内側細胞周囲に空隙を認める、内側細胞の一部が生きている、などが特徴とされる。癌における entosis は予後や DNA 断片化に関与し近年注目されており⁹⁾、自然尿においては多くの HGUC 症例で経験されるが、良性での頻度は低い⁸⁾。また、RTEC や SVC など尿路上皮以外の良性異型でその報告をみないことから、実務的には診断に有用と考えるが、TPS では腎盂尿における非特異性変化として CIC が記述されているのみで、自然尿については記載がない。わが国では “pair cell” と表現するのが一般的であるが、近年の世界的な知見

から “entosis” と表現するのが妥当と考え、本稿では後者を採用した。UC における “pair cell” は、1996 年に金城らが表記し、呼称の問題にも触れている⁸⁾。“Pair cell” という用語の使い方については今後国内でも再検討する必要があると考える。

本稿に関する利益相反はありません。

本稿の一部は第 36 回鳥取県臨床細胞学会において発表した。

謝辞 本論文を投稿するにあたり、ご協力いただきました当院 泌尿器科部長 磯山忠広先生、消化器外科部長 奈賀卓司先生、消化器内科部長 原田賢一先生、臨床研究部長 富田桂公先生、臨床検査科病理部門 長廻 鍊先生に深謝いたします。

Abstract

Background : In voided-urine cytology, it is difficult to differentiate relatively small and degenerated cancer cells of high-grade urothelial carcinomas (HGUC) from the cells of low-grade urothelial carcinomas or benign degenerated cells.

Importantly, there are some reports of false-negative diagnosis of renal pelvic carcinomas.

Immunocytochemistry for cytokeratin 20 is useful for cytological diagnosis of urothelial carcinoma, but it is negative in about 20% of cases.

We encountered a case of double primary cancers of the left renal pelvis and pancreas. The former, HGUC, was difficult to diagnose because of the small, degenerated cytokeratin 20-negative atypical cells with a N/C ratio of less than 0.5 detected on urine cytology, and the latter was detected incidentally by further systemic examination.

Case : A man in his eighties underwent urine cytology for microscopic hematuria.

The cytology showed numerous small degenerated urothelial cells and the cytological diagnosis was atypical urothelial cells. No tumor was detected in the bladder, and a repeat urine cytology revealed the same findings. Contrast-enhanced CT revealed findings suggestive of cancer in the left renal pelvis and a suspected metastasis in the pancreatic tail. Cytology of a catheterized urine specimen obtained from the left renal pelvis showed findings suggestive of HGUC. In contrast, the pancreatic lesion was suggestive of primary pancreatic adenocarcinoma on Endoscopic Ultrasound-guided Fine Needle Aspiration Cytology.

The patient received chemotherapy, followed by total left nephroureterectomy and resection of the pancreatic tail. The postoperative histological diagnosis was invasive urothelial carcinoma and invasive pancreatic ductal carcinoma.

Conclusion : The variety of cell morphologies and the presence of entosis (cell in cell) were useful for the cytological diagnosis of the degenerated small cells in HGUC.

文 献

- 1) 大谷 博. 尿細胞診：The Paris System と標本の見方を中心に. 日臨細胞岡山会誌 2017；36：13.
- 2) 古賀文隆, 佐藤豊彦, 佐々木英夫・ほか. 上部尿路上皮癌の自然尿細胞診. 日臨細胞会誌 1998；37：279-285.
- 3) 大崎博之, 岸本修次, 高田多津男・ほか. 尿細管上皮細胞の細胞学的検討. 日臨細胞会誌 2000；39：437-444.
- 4) 吉田和彦. 尿中細胞診の診断的価値の検討. 泌尿紀要 1972；18：811-841.
- 5) 平本直美, 有安早苗, 佐藤正和・ほか. 尿細胞診における尿細管上皮細胞集塊の鑑別. 日臨細胞会岡山会誌 2007；26：27-28.
- 6) Wojcik, E. M., Kurtycz, D. F., Rosenthal, D. L. The Paris System for Reporting Urinary Cytology, 2nd ed. Springer Nature, Berlin, 2022.
- 7) 日本臨床細胞学会 泌尿器細胞診報告様式ワーキンググループ. 泌尿器細胞診報告様式 2015.
- 8) 金城 満, 渡辺寿美子, 濱野克彦・ほか. 尿中細胞診における Pair cell の意義. 日臨細胞会誌 1996；35（6）：651-652.
- 9) Borensztejn, K. Classification of Cell-in-Cell Structures：Different Phenomena with Similar Appearance. Cells 2021；10：2569.
- 10) Mi, Y., Zhao, Y., Shi, F., et al. Diagnostic accuracy of urine cytokeratin 20 for bladder cancer：A meta-analysis. J Clin Oncol Asian Pac 2019；15：11-19.
- 11) 日本組織細胞化学会, 編. 組織細胞化学 2011. 東京, 学際企画, 2011, 209-218.
- 12) Cox, A., Klümper, N., Stein, J., et al. Molecular urothelial tumor cell subtypes remain stable during metastatic evolution. Eur Urol 2024；85：328-332.
- 13) 日本泌尿器科学会, 編. 男性下部尿路症状・前立腺肥大症診療ガイドライン. リッチヒルメディカル, 東京, 71-75.
- 14) Brimo, F., Xu, B., Kassouf, W., et al. Urine cytology. J Am Soc Cytopathol 2015；4：232-238.
- 15) 三村明弘, 岡部美由紀, 小倉啓介. 腎盂・尿管カテーテル尿細胞診における 5-アミノレブリン酸蛍光染色の有用性. 日臨細胞会誌 2016；55：302-307.

症 例

胸腺嚢胞から発生したと考えられた胸腺腺癌の 1 例

梅原 瑤子 寺島 睦 寺井 貴志 山岸 豊
黒瀬 望 川島 篤弘

国立病院機構金沢医療センター臨床検査科

背景：胸腺癌の組織の多くは扁平上皮癌であるが、胸腺癌の中でも、腺癌はきわめてまれである。今回われわれは、胸腺嚢胞由来の胸腺腺癌の細胞像を検討する機会を得たので報告する。

症例：68 歳、男性。健診で PSA 高値を指摘された。腹部 MRI が施行され、前立腺右葉に結節状の高信号域を認めた。PET-CT で前縦隔に集積を認め、造影 CT で充実成分を含む最大径 32 mm 大の単房性嚢胞が指摘された。1 ヶ月後、胸腔鏡下前縦隔腫瘍摘出術が施行された。捺印細胞診では、壊死性背景に少数のリンパ球浸潤を伴う腺癌細胞集塊が認められた。異型に乏しい立方状の上皮細胞集塊もみられ、非腺癌性上皮と考えられた。組織学的に、嚢胞内腔には上皮内腺癌細胞と立方状細胞が被覆した。一部で間質浸潤を認めた。嚢胞性腫瘍の周囲には、萎縮した胸腺組織が認められた。

結論：嚢胞形成を伴う原発性の胸腺腺癌や続発性の胸腺腺癌が鑑別となったが、異型のない非腺癌性の立方上皮細胞の存在に着目することで、胸腺嚢胞を伴う腺癌の可能性が示唆された。

Key words : Thymic adenocarcinoma, Cytology, Thymic cyst, Case report

I. はじめに

胸腺癌は、胸腺上皮細胞に由来する悪性腫瘍で、全胸腺上皮性腫瘍の 14~22% を占める¹⁾。画像上、縦隔に境界不明瞭で被膜を欠く分葉状の腫瘤を形成し、肺や心膜といった近接臓器に直接浸潤する。ときに、壊死や嚢胞変性を伴う。胸腺腫とは、胸腺上皮細胞に明確な異型性がみられることで区別されている¹⁾。

今回われわれは、胸腺嚢胞から発生したと考えられた胸

腺癌の捺印細胞像を検討する機会を得たので、細胞学的所見を中心に報告する。

II. 症 例

患 者：68 歳、男性。

主 訴：前縦隔腫瘍の精査加療目的。

喫煙歴：なし。

既往歴：特記すべきことなし。

検査所見：血液生化学的検査に特記すべき異常所見はなかった。腫瘍マーカーは、CEA 3.7 ng/ml (基準値 3.5 ng/ml 以下) と PSA 24.137 ng/ml (基準値 4.0 ng/ml 以下) CA19-9 107.5 U/ml (基準値 37 U/ml 以下) が高値であった。CYFRA 1.2 ng/ml (基準値 3.5 ng/ml 以下) は基準値範囲内であった。自己抗体はリウマチ因子 11 IU/ml (基準値 20 IU/ml) のみ測定されており、基準値範囲内であった。

現病歴：生来健康であったが、健診にて PSA の高値を指摘された。腹部 MRI が施行され、前立腺右葉の移行帯に結節状の高信号域を認めた。前立腺の針生検にて、Gleason score 3+3=6 の腺房型腺癌が認められた。PET-CT を施行

Cytologic findings of thymic adenocarcinoma derived from a thymic cyst : a case report

Yoko UMEHARA, C.T., Mutsumi TERASHIMA, C.T., Takashi TERAJ, C.T., I.A.C., Yutaka YAMAGISHI, C.T., I.A.C., Nozomu KUROSE, M.D., Atsuhiko KAWASHIMA, M.D.

Department of Pathology, National Hospital Organization Kanazawa Medical Center

論文別刷請求先 〒 920-8650 石川県金沢市下石引町 1 の 1 国立病院機構金沢医療センター臨床検査科 黒瀬 望

2025 年 1 月 9 日受付

2025 年 5 月 8 日受理



Fig. 1 Computed tomographic image showing a unilocular cyst with a solid component (arrow head).

したところ、前縦隔に高集積を示す腫瘤を偶然認めた。造影 CT では、充実成分を含む最大径 32 mm 大の単房性の嚢胞状腫瘤が認められ、嚢胞状変性を伴う胸腺腫や胸腺癌が疑われた。胸部 MRI では、境界明瞭な嚢胞性病変の内部に T1 強調画像で高信号を示す液状物が貯留し、頭側には小結節が認められた (Fig. 1)。1 ヶ月後、胸腔鏡下前縦隔腫瘍摘出術が施行された。

III. 細胞学的所見

前縦隔腫瘍の捺印細胞診では、壊死性背景に、少数のリンパ球と組織球が認められた。不整に重積した多数の上皮細胞集塊も出現していた (Fig. 2a, b)。集塊の極性は乱れ、一部で腺腔様配列がみられた。核・細胞質比は高く、細胞質はライトグリーン淡染性であった。核は偏在傾向を示し、類円形で、明瞭な核小体を有していた。クロマチンは細顆粒状に増量していた。腺癌を示唆する細胞像であった。

異型に乏しい立方状の非腺癌性上皮細胞集塊も少数含まれていた (Fig. 2c, d)。極性の乱れや核の大小不同がなく、核は小型・均一で、クロマチンの増量を認めなかった。

IV. 病理組織学的所見

摘出された前縦隔腫瘍は、35×22×20 mm で、境界明瞭な単房性の嚢胞性病変であった (Fig. 3a)。嚢胞壁は線維性に肥厚し、部分的に石灰化を伴っていた。嚢胞の頭側には充実性の小結節が認められた (Fig. 3b)。

組織学的に、単房性嚢胞の内腔に壊死物が貯留していた。嚢胞の被覆上皮細胞の大部分は剥離していたが、部分的に、単層～多層化した非浸潤性の腺癌細胞が嚢胞内面を被覆していた (Fig. 4a)。低乳頭状に増殖する領域も認められた。頭側の小結節部分では、管状、索状に配列する浸潤性の腺癌細胞が認められ、線維化を伴いながら嚢胞壁内や嚢胞周囲の胸腺組織に浸潤していた (Fig. 4b)。リンパ管侵襲はなかったが、軽度の静脈侵襲が認められた。嚢胞内面には、異型に乏しい非腺癌性の単層の立方上皮細胞もわずかに被覆しており、非浸潤性の上皮内腺癌細胞との間で、明確なフロントを形成していた (Fig. 4c)。

嚢胞壁に気管支原性嚢胞を示唆する平滑筋線維や硝子軟骨はなかった。嚢胞に近接して、顕微鏡的な単房性の胸腺嚢胞が認められた。背景の胸腺組織は萎縮・脂肪化しており、多房性の胸腺嚢胞や過形成性のリンパ濾胞もみられなかった。

Table 1 に免疫染色結果を示す。浸潤性腺癌細胞は、AE1/3, CK19, CEA, CK7, CDX2, MUC-1 が陽性で、非浸潤性癌細胞は、AE1/3, CK19, CK7, CDX2 が陽性。どちらの細胞でも CK20, MUC5AC は部分的に陽性であった。立方上皮細胞は AE1/3 と CK19, CK7 のみ陽性であった。CD5 と p40, p63 はいずれの細胞でも陰性であった。肺癌、甲状腺癌、前立腺癌の転移を鑑別するため TTF-1, Thyroglobulin, PSA を施行したが、いずれも陰性であった。

最終的に、胸腺嚢胞由来の胸腺原発の腸型腺癌、(UICC 第 8 版; T1a, N0, M0, Stage I, 正岡分類; II 期) と診断した。

摘出術の 10 ヶ月後に、右肺下葉に小結節陰影が出現した。増大傾向があり、その 2 ヶ月後、肺部分切除術が施行され、胸腺原発腺癌の転移と診断された。

V. 考 察

胸腺癌で最も頻度が高い組織型は扁平上皮癌であるが、腺癌はまれで、胸腺上皮性腫瘍の 0.48% (29/6097 例) を占める。男女比は 2:1 で、平均発症年齢は 50 歳である²⁾。腺癌は低悪性度乳頭腺癌、粘液癌、腺様嚢胞癌類似胸腺癌、腸型腺癌、非特定型腺癌などの組織亜型が存在する²⁾。

胸腺の嚢胞性病変は大きく先天性と後天性に分類される。先天性の胸腺嚢胞は、胎生期 (6 週) に、第 3 および第 4 咽頭弓の一部が胸腔内に下降する際に形成された鰓管や胸腺咽頭管の遺残物から発生すると考えられている³⁾。通常、単房性で嚢胞壁は薄く、炎症反応に乏しい。これに対し、後天性嚢胞は多房性で、嚢胞壁は肥厚し、ヒト免疫不全ウイルスの感染や自己免疫性疾患 (重症筋無力症、全

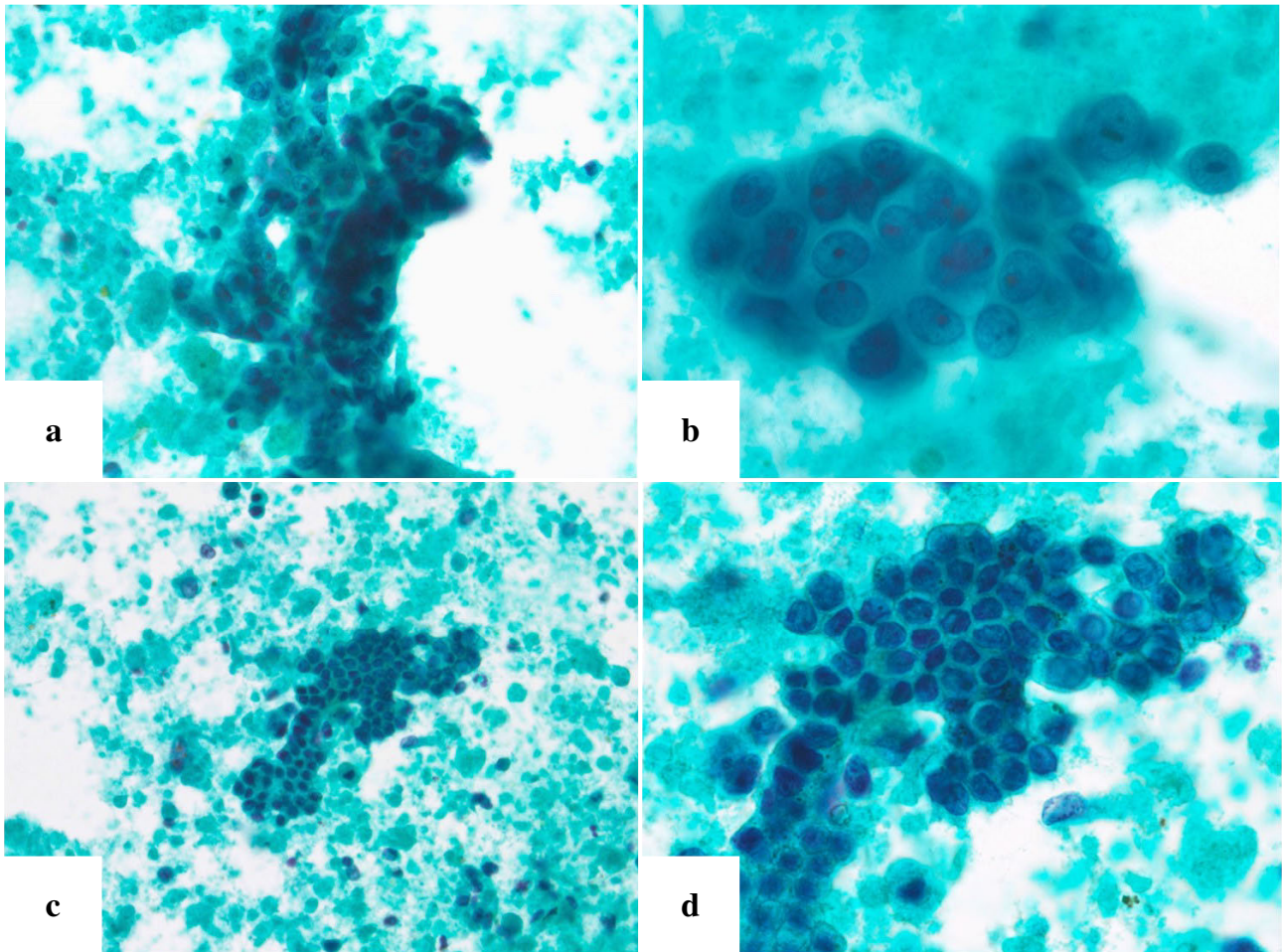


Fig. 2 Cytological findings.

a : Touch smear cytology revealed numerous adenocarcinoma cell nests in a necrotic background (Papanicolaou stain, $\times 40$).

b : Tumor cells with prominent nucleoli showing formation of glandular structures (Papanicolaou stain, $\times 100$).

c : Non-adenocarcinomatous cuboidal epithelial cell nests are seen (Papanicolaou stain, $\times 40$).

d : High-powered view of non-adenocarcinomatous cuboidal epithelial cells. The internuclear distances of individual cells are uniform (Papanicolaou stain, $\times 100$).

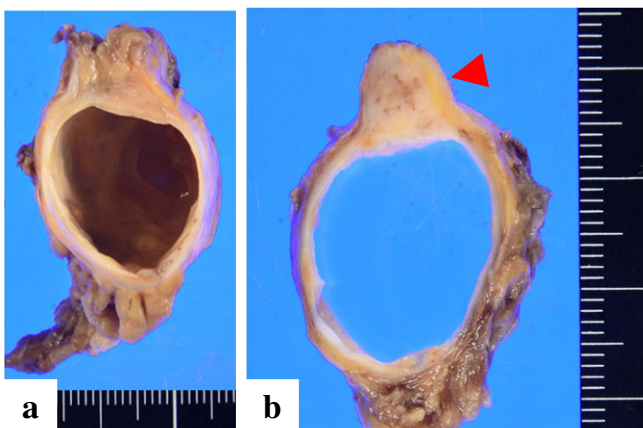


Fig. 3 Macroscopic finding of excised thymus.

a : Gross appearance of the anterior mediastinal tumor with a unilocular cyst.

b : Solid-nodular lesion is seen at the head side (arrow head).

身性エリテマトーデス, Sjögren 症候群), 腫瘍 (悪性リンパ腫やセミノーマ, 胸腺腫) などの後天性の炎症性機転が発生の引き金となる⁴⁾. 嚢胞形成性の胸腺腺癌の発生病因として, 胸腺嚢胞の悪性転化や胸腺癌の嚢胞変性が想定されている⁴⁾.

胸腺嚢胞を由来とする腺癌の発生病頻度はきわめて低く, 13 例が報告されているのみである⁵⁾. 男女比は 1 : 2 で, 平均年齢は 50 歳 (22~82 歳) である. いずれも前縦隔に発生し, 腫瘍の最大径は 4~14.5 cm である. 臨床症状として, 腫瘍の圧排に伴う咳・呼吸困難・嚥下困難があるが, 無症状の場合もある. 乳頭腺癌や粘液癌がそれぞれ 5 例あり, 非特定型が 3 例ある⁵⁾.

川畑らは, 嚢胞を伴った胸腺乳頭状腺癌の 1 例を報告し, その細胞学的所見を詳細に検討している⁶⁾. 穿刺吸引細胞診中に, 腺癌細胞に加え, 核異型に乏しい腺上皮細胞の集

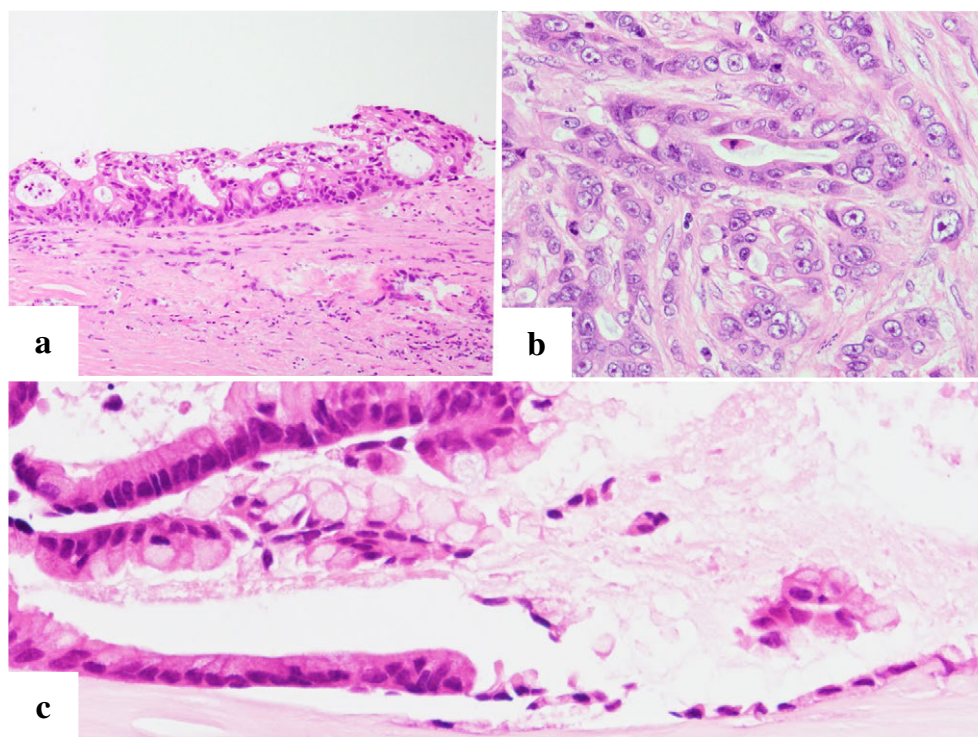


Fig. 4 Histological findings for the tumor.

a : Intra-epithelial adenocarcinoma cells are seen lining the cystic cavity (Hematoxylin-Eosin stain, $\times 20$).

b : Adenocarcinoma cell nests showing extra-mural invasion (Hematoxylin-Eosin stain, $\times 40$).

c : Intra-epithelial adenocarcinoma and non-adenocarcinomatous epithelial cells are seen lining the cystic cavity (Hematoxylin-Eosin stain, $\times 40$).

Table 1 Results of immunohistochemical staining

	Invasive adenocarcinoma	Non-invasive adenocarcinoma	Columnar epithelium
CK AE1/AE3	+	+	+
CK19	+	+	+
CK7	+	+	+
CK20	+ *	+ *	—
CEA	+	—	—
p40	—	—	—
p63	—	—	—
CDX2	+	+	—
MUC1	+	—	—
MUC5AC	+ *	+ *	—
CD5	—	—	—
p53	3%	0%	0%
Ki-67 (MIB-1)	80%	3%	0%

* : Partial

塊を見出し、両者の組織学的な連続性・移行像を示している。

本例は、胸腺嚢胞の悪性転化に伴って発生したと考えられた胸腺原発腺癌の1例で、組織学的に異型に乏しい非腺

癌性の単層の立方上皮細胞と非浸潤性の上皮内腺癌細胞との間で明確なフロントが確認されたが、両者の連続性・移行像の評価は困難な部位もみられた。免疫組織化学的に、CK20、CDX2が陽性であり、腸型形質を有していると考えられた。細胞学的に、腺癌細胞に加えて、異型に乏しい非腺癌性の立方状上皮細胞集塊の存在に着目することで、胸腺嚢胞を伴う腺癌の可能性が示唆された。

筆者らに、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第65回日本臨床細胞学会春期大会（大阪）にて発表した。

謝辞 稿を終えるにあたり、貴重な症例を提供くださいました当院呼吸器外科 太田安彦先生に深謝いたします。

Abstract

Background : The most common histological thymic carcinoma subtype is squamous cell carcinoma, while thymic adenocarcinoma is extremely rare. Herein, we report the cytological findings of thymic adenocarcinoma derived from a thymic cyst.

Case : A 68-year-old man who presented with an elevated serum

prostate-specific antigen level underwent further evaluation. Abdominal magnetic resonance imaging revealed a nodular, hyperintense area in the right prostatic lobe. Positron emission tomography/computed tomography revealed accumulation in the anterior mediastinum, and contrast-enhanced computed tomography revealed a unilocular cyst with a solid component, 32 mm in maximum diameter. A month later, we performed thoracoscopic resection of the mediastinal tumor. Touch smear cytology revealed numerous adenocarcinoma cell nests in a necrotic background, accompanied by a small number of infiltrating lymphocytes. Several cuboidal epithelial cell nests without atypia, suggestive of non-adenocarcinomatous epithelium, were also observed. Histologically, intraepithelial adenocarcinoma and non-adenocarcinomatous cuboidal cells were seen lining the cystic cavity. Focal stromal invasion was present. Atrophic thymic tissue was found around the cystic tumor.

Conclusion : Although distinguishing between primary and secondary thymic adenocarcinoma with cyst formation was difficult, the presence of cuboidal epithelial cells without atypia facilitated the diagnosis of thymic adenocarcinoma derived from a thymic cyst.

文 献

- 1) Chan, J. K. C., Detterbeck, F., Marx, A., et al. World Health Classification of Tumours. Thoracic Tumours. Thymic carcinoma : Introduction. IARC Press 2020 : 351-353.
- 2) Zheng, Y. W., Bai, L. L., Jiang, G. Y., et al. Thymic adenocarcinoma accompanied by type A thymoma and pulmonary minimally invasive adenocarcinoma and harboring distinct gene alterations. *Medicine* 2021 ; 100 : 1-5.
- 3) 松野吉宏, 縦 隔, 深山正久, 森永正二郎, 編. 外科病理学. 第 5 版. 文光堂, 東京, 2020 : 386-387.
- 4) Minato, H., Kinoshita, E., Nakada, S., et al. Thymic lymphoid hyperplasia with multilocular thymic cysts diagnosed before the Sjögren syndrome diagnosis. *Diagn Pathol* 2015 ; 10 : 103.
- 5) Wang, L., Wang, D., Qian, K., et al. Thymic adenocarcinoma associated with thymic cyst : a case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2015 ; 8 : 5890-5895.
- 6) 川畑圭子, 原 明, 吉見直己. 嚢胞を伴った胸腺乳頭状腺癌の 1 例. *日臨細胞会誌* 2010 ; 49 : 30-35.

- 1) Chan, J. K. C., Detterbeck, F., Marx, A., et al. World Health Clas-

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り (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、令和 5 年 3 月 27 日一部改正))<https://www.mhlw.go.jp/content/001077424.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。

通常の診療以外の目的を有する場合は「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」の規定する「研究」に該当することから、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に基づき執筆者の属する施設での倫理委員会の承認番号を本文中に明記すること (承認番号: XXX などと記載)。9 例までのケース・シリーズの記述的研究は、原則として症例報告と同様に扱う。ただし、対象群と比較研究や通常の診療行為を超えるもの等は「研究」の範疇に含まれる。報告の内容によっては、対象患者の同意を得るもしくは倫理委員会の承認を受けてアウトの機会を提供するなどの対応が必要となる。

- 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 <https://jscc.or.jp/formality/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/jjscc/>

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」(https://jscc.or.jp/publications/saiboushin_yougo/) 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/jjscc/>)。
- 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 語以内にまとめる

(7) 文献

a. 主要のものに限る.

原著・特集・調査報告: 30 編以内

症例報告: 15 編以内

短報：10 編以内

編集者への手紙：6 編以内

総説：特に編数の制限を定めない

- b. 引用順に並べ、本文中に肩付き番号を付す。
- c. 文献表記はバンクーバー・スタイルとし、誌名略記について和文文献は医学中央雑誌刊行会、英文文献は Index Medicus に準ずる。参考として以下に例を記載する。

【雑誌の場合】

著者名（和名はフルネームで、欧文名は姓のみをフルスベル、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、同住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, 以下の場合に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 Edi-

tors. 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 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/001077424.pdf>)

1962 年本誌発刊
2003 年 7 月 30 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 <https://jscc.or.jp/formality/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 <https://jscc.or.jp/formality/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 (2025~2026 年度)

委員長：都築豊徳

担当理事：大平達夫

委員：安倍秀幸

近藤英司

田沼順一

則松良明

南口早智子

幹事：西川武

査読委員：相島慎一

秋元太志

安倍秀幸

碓益代

池畑浩一

石田克成

伊藤崇彦

今村好章

上原剛

内山智子

蝦名康彦

大金直樹

大城由美

大橋隆治

岡俊郎

小椋聖子

小貫麻美子

利部正裕

梶原直央

加藤拓

金子真弓

川崎隆

河原明彦

岸野万伸

京哲

工藤明子

黒川哲司

小材和浩

小林佑介

近藤哲夫

酒井康弘

佐々木優

佐藤慎也

塩澤哲

佐治晴哉

有安早苗

近藤哲夫

内藤嘉紀

藤井多久磨

三宅真司

青木大輔

畔上公子

新井正秀

伊倉義弘

池本理恵

石橋ますみ

稲垣宏

岩崎雅宏

宇佐美知香

内山瞳

遠藤浩之

大久保文彦

大谷博

大原樹

岡部義信

刑部光正

小野里香織

香川聖子

梶原博

加藤智美

金子佳恵

川崎朋範

河原邦光

鬼島宏

清川貴子

久布白兼行

黒田一

小嶋基寛

小林陽一

今野良

坂谷暁夫

佐々木素子

佐藤誠也

重田昌吾

岡田真也

酒井康弘

長尾俊孝

古田則行

山口倫

青木弘

阿曾達也

荒木邦夫

池田勝秀

石井脩平

市村友季

井上耕佑

岩瀬春子

碓井宏和

宇月美和

小穴良保

大久保陽一郎

太田浩良

大森真紀子

岡本三四郎

尾崎敬

小野瀬亮

柿沼廣邦

加勢宏明

加藤久盛

金田倫子

川瀬里衣子

河村憲一

岸本浩次

清永加菜

久保勇記

小池勇輝

小塚祐司

小松宏彰

才荷翼

坂谷貴司

佐々木陽介

佐藤美紀子

品川明子

河原明彦

品川明子

中里宜正

星利良

山元英崇

青木裕志

阿部彰子

有田茂実

池田聡

石井真美

伊藤以知郎

井野元智恵

岩田卓

薄田勝男

梅澤敬

大池信之

大河戸光章

大塚重則

小賀厚徳

岡山香里

小田瑞恵

帯包妃代

垣花昌俊

片岡竜貴

門田球一

鹿股直樹

川西なみ紀

神田浩明

木下勇一

金美善

熊木伸枝

神田真規

小西晴久

小宮山慎一

齋藤生朗

桜井孝規

笹秀典

佐藤康晴

芝原一樹

久山佳代

下田将之

中澤久美子

前田ゆかり

秋澤叔香

阿部英二

有安早苗

池田純一郎

石岡伸一

伊東恭子

今井裕

岩田英紘

臼田実男

浦野誠

大石徹郎

大崎博之

大沼一也

緒方衝

奥川馨

尾田三世

小山徹也

笠井孝彦

片岡史夫

加戸伸明

神尾多喜浩

河野哲也

菊池朗

木村文一

草苅宏有

久山佳代

孝橋賢一

小林裕明

小山芳徳

齊藤英子

佐々木健司

佐治晴哉

佐藤由紀子

澁谷潔

黒川哲司

田中良太

野村秀高

前田宜延

秋葉純

阿部直也

飯田哲士

池田真利子

石川亮

伊藤聡史

今野元博

岩本雅美

内田克典

海野洋一

大井恭代

大澤幸希光

大橋瑠子

岡田真也

奥野高裕

小田義直

甲斐敬太

風間暁男

片山博徳

金山和樹

川上史

河野裕夫

木佐貫篤

喜友名正也

草野弘宣

栗田智子

古賀裕

小林博久

近藤英司

斉藤元章

佐々木伸也

佐藤啓

塩沢英輔

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	園田顯三	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	橋啓盛	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	栃木直文	刀稱亀代志	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
中川篤智	中黒匡人	中里宜正	中澤久美子	永沢崇幸	長嶋健
永瀬淳	中山富雄	中塚伸一	仲正喜	仲村勝美	中村豊
中山武	錦見恭子	中山宏文	永山元彦	南部雅美	西尾浩
西川理恵子	西森誠	西阪憲一	西村広健	西村由香里	西村庸子
布引治	野島聡	西山憲司	西山純司	二村梓	丹羽憲司
則松良明	野呂瀬朋子	能登原憲司	野村秀高	野村弘行	野本靖史
畑中一仁	秦美暢	羽賀博典	橋口真理子	橋本大輝	長谷川清志
林真也	林俊哲	服部憲一	羽原利幸	濱川真治	林茂徳
東美智代	飛田陽	原田憲一	坂東健次	阪埜浩司	東田太郎
平林健一	廣井禎之	姫路由香里	平井秀明	平沢晃	平田哲士
福屋美奈子	藤井智美	廣瀬勝俊	福島裕子	福島万奈	福村由紀
藤本翔大	藤本正数	藤田茂樹	藤田奈央	藤田大貴	伏見博彰
古田玲子	古旗淳	藤山淳三	藤原寛行	二神真行	古田則行
前田純一	前田ゆかり	星田義彦	星利良	堀江香代	堀由美子
松井成明	松浦基樹	前田宜延	増田健太	町田知久	松井崇浩
松田勝也	松永徹	松坂恵介	松澤こず恵	松下倫子	松田育雄
松山篤二	真里谷奨	松林純司	松本光司	松本慎二	松元隆
三浦弘之	三浦理絵	丸川活司	丸田淳子	丸山康世	三浦弘守
南優子	三村明弘	水野美香	三田村卓	湊宏	南口早智子
宮嶋葉子	宮本朋幸	宮岡雅哲	宮城功	三宅真司	宮崎龍彦
村田哲也	村松俊成	棟方多恵	村上亨	村田和也	村田晋一
森下由紀雄	森泰輔	最上敏晃	元井康浩	元井紀子	許田典男
安田政実	安永昌史	矢田直美	森谷部恭久	森村豊	安岡弘直
柳田絵美衣	矢納研二	矢野恵子	矢野博久	柳井広之	柳川直樹
山口知彦	山崎奈緒子	山下享子	山田恭輔	矢野光剛	矢幡秀昭
山ノ井裕朗	山本晃人	山元英崇	矢持淑子	山田範幸	山田麻里沙
横山俊	吉岡治彦	吉澤明彦	吉田功	横尾英明	横瀬智之
龍あゆみ	和田直樹	渡邊純	渡辺寿美子	吉田勤	吉野潔
				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	☐	https://www.mhlw.go.jp/content/000909926.pdf
平仮名、常用漢字、現代仮名づかい	☐	和文をこの範囲の文字で著す。
CGS 単位系の使用	☐	cm, mm, μm , cm^2 , ml, l, g, mg
医学用語	☐	https://jscc.or.jp/publications/saiboushinyougo/
使用可能ファイル	☐	本文、図表の説明：Microsoft Word®, RTF, TXT, 図：TIFF, JPEG, PDF, 表：Excel
画像解像度	☐	雑誌掲載サイズで 300 dpi 以上
索引用語	☐	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	☐	https://jscc.or.jp/formality/coi/
投稿論文の内容順	☐	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	☐	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？	☐	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	☐	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）	☐	50 字以内								
内容要旨字数制限	☐	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	☐	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	☐	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	☐	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	☐	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	☐	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	☐	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）	☐	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）	☐	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）	☐	登場順に並べ本文中に肩書番号を付す								

二〇二五年九月二十二日発行

編集兼
発行人

公益社団法人
日本臨床細胞学会
代表者 都 築 豊 徳

発行所

公益社団法人 日本臨床細胞学会
〒100-0100 東京都千代田区内神田二丁目四十二番一
一広クロールビル七階