

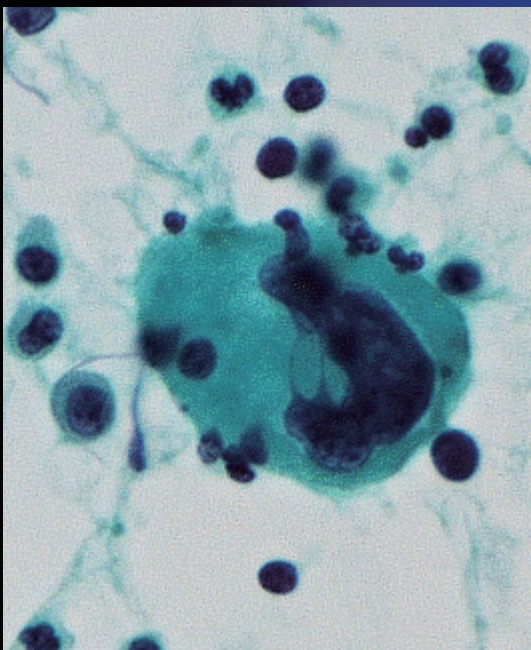
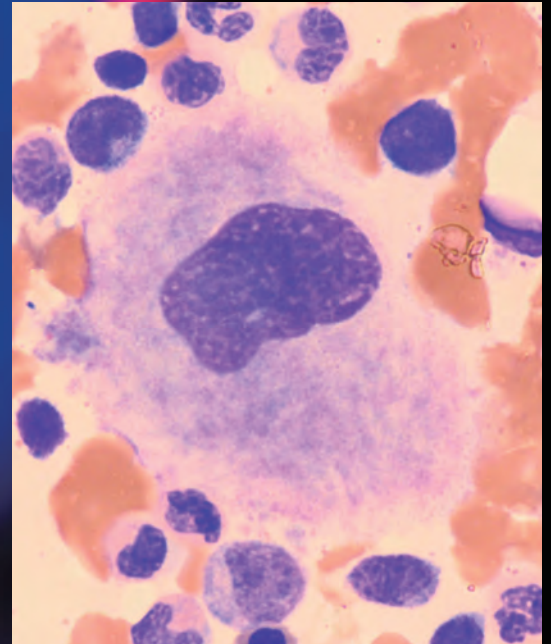
ONLINE ISSN 1882-7233
PRINT ISSN 0387-1193

日臨細胞誌
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第59巻 第3号 令和2年5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.59 No. **3**
May 2020

目 次

巻頭言.....中村 直哉

〈原 著〉

早期子宮体癌における腹腔細胞診に関する検討

.....札幌医科大学産婦人科学講座 西村 庸子・他 (125)

細胞診・HPV 検診 (併用検診) と HPV 陽性後に細胞診 (pHPV) を行った症例の細胞診異常の分布と頻度

.....北海道大野記念病院臨床検査部病理 土佐 文大・他 (129)

〈症 例〉

顎下腺にみられた細管状腺腫の 1 例

.....日本赤十字社和歌山医療センター病理診断科部 阪田 幸範・他 (135)

剖検時腹水細胞診が確定診断の一助となった adult granulosa cell tumor の 1 例

.....旭川医科大学病院病理部 宮川 京大・他 (141)

核内細胞質封入体を有する巨大核がみられた後腹膜傍神経節腫の 1 例

.....愛媛県立中央病院検査部 水野 彩乃・他 (147)

〈短 報〉

甲状腺穿刺検体中に出現した骨髓巨核球

.....JA 愛知厚生連安城更生病院臨床検査技術科 大島 康裕・他 (152)

捺印標本で腫瘍細胞とともに Charcot-Leyden 結晶を認めた未分化大細胞型リンパ腫の 1 例

.....JA 広島厚生連尾道総合病院病理研究検査科 佐々木健司・他 (154)

投稿規定.....(156)

編集委員会.....(163)

＊

〈表紙写真〉

甲状腺穿刺検体中に出現した骨髓巨核球

(左：パパニコロウ染色, 右：メイ・ギムザ染色) (大島 康裕・他, 左：Photo. 1b, 右：Photo. 2a, ともに 153 頁)

CONTENTS

Editorial.....Naoya Nakamura

Original Articles

A study of positive peritoneal cytology in patients with early-stage endometrial cancer

Yoko Nishimura, et al. (The Dept. of Gynecol., Sapporo Med. Univ., Hokkaido)(125)

Comparison of primary HPV screening and the combination of cytology and an HPV test in a gynecologic cancer clinic

Yoshihiro Tosa, et al. (Dept. of Clin. Lab. Path., Ohno Memorial Hosp., Hokkaido)(129)

Clinical Articles

A case report of canalicular adenoma in the submandibular gland

Yukinori Sakata, et al. (Dept. of Path., Japanese Red Cross Society Wakayama Med. Center, Wakayama)(135)

An autopsy case of a late recurrent, molecularly proven adult granulosa cell tumor of the ovary

—Diagnostic utility of cytomorphological examination—

Keita Miyakawa, et al. (Dept. of Diag. Path., Asahikawa Med. Univ. Hosp., Hokkaido)(141)

A case of paraganglioma of the retroperitoneum with intranuclear cytoplasmic inclusions in the giant tumor cells

Ayano Mizuno, et al. (Dept. of Clin. Lab., Ehime Pref. Central Hosp., Ehime)(147)

Brief Notes

Megakaryocytes detected in fine-needle aspiration cytology of the thyroid—A potential diagnostic pitfall—

Yasuhiro Oshima, et al. (Dept. of Clin. Lab., Anjo Kosei Hosp., Aichi)(152)

A case of anaplastic large cell lymphoma with Charcot-Leyden crystals with tumor cells in an imprint specimen

Kenji Sasaki, et al. (Dept. of Path., JA Onomichi General Hosp., Hiroshima)(154)

Notice to contributors.....(156)

Cover Photo

Megakaryocytes detected in fine-needle aspiration cytology of the thyroid

(Left : Pap. stain, Right : May-Giemsa stain) (Yasuhiro Oshima, et al., Left : Photo. 1b, Right : Photo. 2a, p153)



巻頭言

Naoya Nakamura

中村直哉

公益財団法人日本臨床細胞学会副理事長

東海大学医学部副学部長・基盤診療学系病理診断学教授

▶ ジャーナルとペーパー，ピアレビュー



中国武漢で発生した新型コロナウイルス感染症が世界に蔓延している。日本では2020年4月7日，7都府県に非常事態宣言が出され，ゴールデンウィーク明けまで我慢が続く。健康を守ることができるのか，また経済がいつまで耐えられるのか，この原稿が皆さんの目に触れる5月下旬には無事収束していることを願うが，悲観的な見方も多い。

現在，学会や研究会等，皆さんが集まって診断や研究に切磋琢磨する機会はほとんどない。学術研究，症例研究に取り組む時間も限られるが，この機会にジャーナル（学術雑誌）とペーパー（学術論文），ピアレビュー（査読）について最近の動向と私見を述べてみたい。皆さんの今後の糧になれば幸甚である。

サイエンス（科学）は，新しい知見を見出すこと，ペーパーとしてジャーナルに発表すること，両者からなる。サイエンスはペーパーとして発表された知見の集積であり，その頂点にたつノーベル賞の候補はペーパー業績から選ばれる。

20世紀は，ペーパーが出来上がると本文と図表を3-5部準備し，編集長への手紙を添えて国際郵便で送った（サブミッション，投稿）。ジャーナル編集事務局に届いたペーパーはその研究分野の複数のエキスパートに送られ，内容が吟味された（ピアレビュー）。ピアレビューをもとに編集長は採否（アクセプト，掲載可；リジェクト，掲載不可）を決定し，その結果が投稿者に届くまで少なくとも数ヵ月かかった。

ところが21世紀になりジャーナルの様相が変わってきた。現在はインターネットを用いてサブミッション，ピアレビューが行われ，決定まで一月もかからない雑誌も多くなり，隔世の感がある。「サブミッションを容易にすること」がサイエンスに寄与することは明らかである。同時にインターネットの普及は見たいペーパーをすぐ読むことができるようになった。これも「科学研究の成果にいつでもどこでも容易にアクセス（閲覧）できること」というサイエンスの理想に近づいたことになる。その過程で，オープンアクセスジャーナルが出現した。オンライン上のアクセスは無料かつ制限がないジャーナルをいう。印刷物を発行しないことも多い。このオープンアクセスジャーナルが爆発的に増えた。苦勞して作成したペーパーがジャーナルに掲載される機会が増えるのだから，研究者には優しいかもしれない。ただし，その中には大したピアレビューもしないで，アクセプトする代わり



に高い掲載料（例えば数十万円）をとるプレデタージャーナル（predator = 略奪者，ハゲタカジャーナルともいう）が含まれる。プレデタージャーナルに最も多く投稿しているのは日本人であるという有り難くないニュースも耳にする。ジャーナル，ペーパーの質は研究者の善意であるピアレビューにより担保されていたのであるが，そのシステムを破壊するジャーナルともいえる。しかし，プレデタージャーナルを除いても，ジャーナルの増加にピアレビューの質と人数が追い付かなくなっているとの危惧もある。将来はAIがピアレビューするかもしれないが，ピアレビューを含めたジャーナルの在り方がサイエンスにおける今後の課題になっている。

日本臨床細胞学会雑誌のピアレビューは学術評議員によりなされている。学術評議員の権利であり義務でもある。この雑誌は，投稿者のほか，編集者と査読者の努力によって成り立っている。皆さんに敬意を表するとともに，蛇足になるが，これから評議員になりピアレビューする方に私なりのアドバイスを最後に述べたい。投稿されたペーパーの秀でたところを誉め，欠点を指摘するだけでなく，どのように加筆修正を加えたらよりよいペーパーになるか，読者が納得するか，具体的に指示してあげてほしい。日本臨床細胞学会雑誌は皆さん（われわれ）で作り上げていくジャーナルです。

原 著

早期子宮体癌における腹腔細胞診に関する検討

西村 庸子 松浦 基樹 玉手 雅人 寺田 倫子
郷久 晴朗 岩崎 雅宏 齋藤 豪

札幌医科大学産婦人科学講座

目的：子宮体癌における腹腔細胞診の結果は2008年のFIGO分類において進行期の決定に考慮されなくなった。独立した予後因子になるとするいくつかの報告もあるが、現在のところ腹腔細胞診と予後との関係については、結論が得られていない。今回われわれは、術前1A期の診断で腹腔鏡下手術を行い、術後病理でも1Aと診断された症例の腹腔細胞診に関して検討した。

方法：2014年7月～2018年12月に術前1A期の診断で腹腔鏡下子宮全摘、両側付属器摘出術（症例によっては骨盤リンパ節郭清）を行った82例について検討した。

成績：82例のうち、5例（6.1%）は腹腔細胞診が陽性であった。5例のうち、1例は脈管侵襲陽性であり、4例は脈管侵襲陰性で、その他のリスク因子も認めなかった。5例のうち、2例は術後化学療法が行われ、いずれも再発はみられていないが、術後化学療法を行わなかった3例はいずれも再発を認めた。腹腔細胞診が陰性であった77例の中で再発をきたした症例は2例あり、1例は肺転移、もう1例は腹膜播種再発であった。

結論：今回の結果はフォローアップ期間も、症例数も限定的なものではあるが、低リスク子宮体癌であっても腹腔細胞診陽性であれば術後補助療法を施行した方が予後が改善する可能性が示唆された。

Key words : Early endometrial cancer, Peritoneal cytology, Retrospective study

I. 緒 言

子宮体癌における腹腔細胞診の結果は2008年のFIGO分類において進行期の決定に考慮されなくなった。独立した予後因子になるとするいくつかの報告もあるが、現在のところ腹腔細胞診と予後との関係については、結論が得られていない¹⁾。

また、早期子宮体癌に対する腹腔鏡下手術は、開腹術と

根治性に差がないことが示され、腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術は2014年より保険適用として認められた。術前推定Stage 1A期の類内膜癌（Grade 1あるいはGrade 2、以下G1, G2）を腹腔鏡下で手術している施設が増加し、現在わが国では年間3000件以上の腹腔鏡下子宮悪性腫瘍手術が行われている。

今回われわれは、術前Stage 1A期の類内膜癌の診断で腹腔鏡下手術を行い、術後病理でも1A期と診断された症例の腹腔細胞診に関して検討した。

II. 方 法

対象は2014年7月～2018年12月までに術前に子宮体癌Stage 1A期の診断で腹腔鏡下单純子宮全摘出術+両側付属器摘出術（1/2未満の筋層浸潤が疑われる症例では骨盤リンパ節郭清術を追加）を施行し、術後病理結果でもStage 1A期と診断された82例。手術体位は碎石位、約10度の頭低位で行い、気腹圧は8～10 mmHgで設定した。原則的に

A study of positive peritoneal cytology in patients with early-stage endometrial cancer

Yoko NISHIMURA, M. D., Motoki MATSUURA, M. D., Masato TAMATE, M. D., Noriko TERADA, M. D., Seiro SATOHISA, M. D., Masahiro IWASAKI, M. D., Tsuyoshi SAITO, M. D.

The Department of Gynecology, Sapporo Medical University
論文別刷請求先 〒060-8543 札幌市中央区南1条西16の291 札幌医科大学産婦人科学講座 西村庸子

平成31年4月12日受付

令和元年5月14日受理

Table 1 Characteristics of the overall study cohort

Number	82
Median age (range)	57y.o. (31~83)
Median BMI (range)	23.5 (15.2~42.2)
Number of previous operations	10
Average surgical time, min, (range)	146 min (61~364)
Average blood loss, ml, (range)	48.6 ml (0~365)
Number of adhesions	8
Operations performed	
TLH or LAVH + BSO (%)	46 (56.1%)
TLH or LAVH + BSO + PLN (%)	36 (43.9%)

TLH : Total Laparoscopic Hysterectomy, LAVH : Laparoscopic Assisted Vaginal Hysterectomy, BSO : Bilateral salpingo-oophorectomy, PLN : Pelvic Lymphadenectomy

マニピュレーターは使用しない。まず腹腔内に生理食塩水を約 20 ml 注入しネラトシカテーテルで吸引して腹腔細胞診を提出する。標本は Papanicolaou 染色を行っている。その後両側卵管をエネルギーデバイスにて焼灼しシーリングを行った。術中に腹腔内をよく観察し播種などがなければ特に術式の変更は行っていない。

これら 82 例の腹腔細胞診の結果、術後治療、再発の有無について検討した。

III. 成 績

82 例の患者背景を Table 1 に示す。年齢、BMI の中央値は 57 歳 (31~83 歳)、23.5 (15.2~42.2) であった。開腹既往がある症例は 10 例であった。手術時間、出血量の中央値は 146 分 (61~364 分)、48.6 ml (0~365 ml) であった。癒着を認めた症例は 8 例であった。術後最終病理結果での組織型は類内膜癌 G1/G2 が 77 例、G3 が 2 例、粘液性癌が 1 例、漿液性癌が 1 例、混合癌 (類内膜癌 + 粘液性癌) が 1 例であった。脈管侵襲陽性は 6 例であった (Table 2)。

腹腔細胞診が陽性であったのは 5 例 (6.1%) であった。Photo. 1 は腹腔細胞診陽性のスライドである。淡明な細胞質をもつ中皮細胞を背景に、中皮細胞よりやや大きく核は偏在し濃染している細胞を認める。この細胞は細クロマチンの増量、核縁不正肥厚、核小体の腫大が強く細胞質はライトグリーンを呈し空胞化しており腺癌の所見である。また、5 例の結果を Table 3 に示す。組織型はすべて類内膜癌 G1 または G2 であり、G3 や漿液性癌は認めなかった。またその他のリスク因子 (頸部間質浸潤、子宮外病変) も認めなかった。5 例のうち 1 例は脈管侵襲陽性、4 例は陰性であった。術後化学療法を施行したのは 2 例で、いずれも再発は認めていない。1 例は TC 療法 (カルボプラチン + パ

Table 2 Postoperative results of the overall study cohort

		Number (n = 82)	%
Histology	Endometrioid G1/G2	77	93.9
	Endometrioid G3	2	2.4
	Mucinous	1	1.2
	Serous	1	1.2
	Mixed	1	1.2
Peritoneal cytology	Positive	5	6.1
	Negative	77	93.9
LVSI	Positive	6	7.3
	Negative	76	92.7

LVSI : lymphovascular space invasion

クリタキセル)、1 例は DC 療法 (ドセタキセル + カルボプラチン) を 3 コース施行した。術後化学療法を勧めるも、患者の希望で化学療法を施行しなかった 3 例はすべての症例で再発を認めた。1 例は術後 9 ヶ月後に骨盤リンパ節に再発し、骨盤リンパ節郭清を行ったが、摘出後は再発を認めていない。1 例は肺転移を認め、単発の転移であり手術を行った。現在、術後 3 ヶ月で担癌生存中である。1 例は術後 13 ヶ月後に腹膜播種を認め、化学療法を施行し担癌生存中である。

腹腔細胞診陰性 77 例のうち、再発を認めたのは 2 例 (2.6%) であり、組織型はすべて類内膜癌 G1 または G2 であり、G3 や漿液性癌は認めなかった。またその他のリスク因子 (頸部間質浸潤、子宮外病変) も認めなかった。1 例は脈管侵襲陽性のため TC 療法 3 コースを施行したが、術後 24 ヶ月後に肺転移を認め肺部分切除後 TC 療法を施行し経過観察中である。もう 1 例は脈管侵襲を認めず経過観察していたが、術後 7 ヶ月目に腹膜播種を認め TC 療法施行し経過観察中である。

IV. 考 察

2008 年の FIGO 分類において、子宮体癌の進行期決定から腹腔細胞診が除外され、腹腔細胞診の結果は進行期の決定に考慮されなくなった。理由としては子宮に局限した症例においては独立した予後因子とはならないとする報告が示されたためである^{2,3)}。細胞増殖能の観点からみた腹腔内の腫瘍細胞は、子宮内に局限した体部腺癌症例の場合、1 型 2 型体癌のいずれも経卵管的な経路による腹腔内への落屑であり、そのほとんどが消退する経過をたどることが示唆されている⁴⁾。

しかし一方で腹腔細胞診が独立した予後因子になるという報告もある⁵⁾。一部の症例に限定すると増殖能が低値で

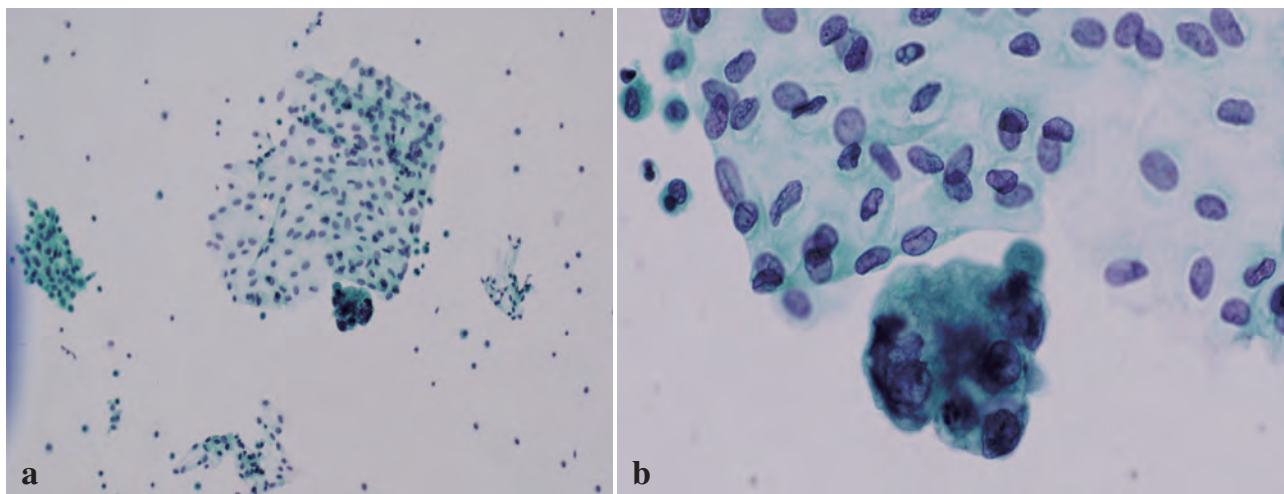


Photo. 1 Positive peritoneal cytology (Papanicolaou staining, a, $\times 10$, b, $\times 40$)

Table 3 Treatment and outcomes of patients with positive peritoneal cytology

	Operation	Histology	LVSI	Chemotherapy	Recurrence
①	TLH + BSO + PLN	Endometrioid G1	Negative	None	Pelvic lymph nodes
②	TLH + BSO	Endometrioid G2	Negative	None	Lung meta
③	TLH + BSO	Endometrioid G2	Positive	TC (3 courses)	None
④	TLH + BSO	Endometrioid G1	Negative	DC (3 courses)	None
⑤	TLH + BSO	Endometrioid G1	Negative	None	Peritoneal dissemination

TLH : Total Laparoscopic Hysterectomy, BSO : Bilateral salpingo-oophorectomy, PLN : Pelvic Lymphadenectomy, LVSI : lymphovascular space invasion, TC : Paclitaxel and Carboplatin, DC : Docetaxel and Carboplatin

あっても予後不良な経過をたどる 1 型体癌や細胞増殖能が高く腹膜播種へと進展する 2 型体癌も存在するとの報告がある⁴⁾。

そのため、子宮体がん治療ガイドラインでは「腹腔細胞診を行うことを強く勧める(グレード A)」とされている⁶⁾。すなわち、進行期から腹腔細胞診は除外されたが、将来再び進行期決定に際し必要な推奨検査として含まれる可能性があることから、日本産科婦人科学会 婦人科腫瘍委員会 婦人科悪性腫瘍登録事業においては、すべての症例で腹水細胞診の結果を登録の際に記録することとなっている⁷⁾。

特に早期子宮体癌症例における腹腔細胞診と予後との関係については結論が得られていない。理由としては十分な評価が可能な前方視的検討が行われていないこと、ステージング手術が行われている頻度や術後治療の内容が報告により異なり、正確な答えを出すことが困難であることが挙げられる⁶⁾。

Wethington らの報告では、低リスク子宮体癌(G1 or G2, 筋層浸潤 1/2 未満, 子宮頸部間質浸潤なし, 脈管侵襲なし)では腹腔細胞診陽性例は 4.1% に対し, そのほかの高リスク子宮体癌の腹腔細胞診陽性例は 32% であり有意差を認

めたが, 予後に影響しないと報告している⁸⁾。一方で腹水細胞診は, 14704 人の Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) のデータから再発に対して, 特殊組織型や類内膜癌 G3, 進行期などとともに独立した予後因子であると報告された⁹⁾。また Brandon らも早期症例については腹腔細胞診が独立した予後因子となると報告している¹⁰⁾。

当院で腹腔鏡下手術を施行し術後病理結果で Stage 1A と診断された症例で, 腹腔細胞診陽性となった症例は 5 例であった。これら 5 例のうち, 1 例は脈管侵襲陽性のため再発中リスクと考え, 化学療法を施行した。もう 1 例は一般的な予後不良因子は認めなかったが術後補助療法を希望され化学療法を施行し, 現在再発所見はない。残る 3 例(60%) は化学療法を施行せず, すべての症例で再発を認めた。再発部位は 3 例とも異なっており, 骨盤内リンパ節転移 1 例, 肺への血行性転移 1 例, 腹膜播種 1 例であった。組織型, 転移様式, 再発部位において関連する因子は認めなかった。しかし今回の結果は単一施設からの報告であり, フォローアップ期間も, 症例数も限定的なものではあるが, 特に早期症例においては低リスク子宮体癌であっても腹腔細胞診陽性であれば術後補助療法を施行した方が予

後が改善する可能性が示唆された。今後関連因子を検討することが重要である。

V. 結 語

早期子宮体癌の腹腔細胞診陽性の症例で術後化学療法を施行しなかった症例ではすべて再発を認めた。今後は再発症例の関連因子の検討が必要と考えられる。また、症例数が少ないため、今後も症例の蓄積が必要である。

すべての著者は開示すべき利益相反はない。

Abstract

Objective : The prognostic significance of positive peritoneal cytology in patients with early-stage endometrial cancer (Stage 1A) is controversial and unclear. The aim of this study was to investigate the influence of positive peritoneal cytology on survival in patients who had undergone laparoscopic surgery.

Study Design : Eighty-two cases of endometrial cancer Stage 1A treated with laparoscopic hysterectomy, salpingo-oophorectomy, and selective lymphadenectomy were retrieved and peritoneal cytology specimens were reviewed.

Results : Among the 82 patients, five (6.1%) had positive peritoneal cytology. Two of these five patients received adjuvant chemotherapy, and they did not have any recurrence. The remaining three patients did not receive adjuvant chemotherapy, and had recurrence.

Conclusion : This study demonstrates that positive peritoneal cytology in cases of early-stage endometrial cancer is a significant risk factor for recurrence.

文 献

- 1) Pecorelli, S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva,

- cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet* 2009 ; 105 : 103-104.
- 2) Kasamatsu, T., Onda, T., Katsumata, N., Sawada, M., Yamada, T., Tsunematsu, R., et al. Prognostic significance of positive peritoneal cytology in endometrial carcinoma confined to the uterus. *Br J Cancer* 2003 ; 88 : 245-250.
- 3) Ebina, Y., Hareyama, H., Sakuragi, N., Yamamoto, R., Furuya, M., Sogame, M., et al. Peritoneal cytology and its prognostic value in endometrial carcinoma. *Int Surg* 1997 ; 82 : 244-248.
- 4) 松井成明, 梶原 博, 山下和也. 子宮体部原発腺癌における腹腔細胞診の意義—細胞増殖能の観点からの検討—. *日臨細胞会誌* 2013 ; 52 (4) : 310-315.
- 5) Banghyun, L., Dong, S., Kidong, K., Jae, N., Yong, K. Influence of positive peritoneal cytology on prognostic factors and survival in early-stage endometrial cancer : a systematic review and meta-analysis. *Jpn J Clin Oncol* 2016 ; 46 (8) : 711-717.
- 6) 日本婦人科腫瘍学会, 編. 子宮体がん治療ガイドライン 2018 年版. 東京 : 金原出版 ; 2018.
- 7) 日本産科婦人科学会・日本病理学会. 子宮体癌取扱い規約病理編 第4編. 東京 : 金原出版 ; 2017.
- 8) Wethington, S., Barrera, N., Wright, J., Herzog, T. Prognostic significance and treatment implications of positive peritoneal cytology in endometrial adenocarcinoma : Unraveling a mystery. *Gynecol Oncol* 2009 ; 115 : 18-25.
- 9) Garg, G., Gao, F., Wright, J.D., Hagemann, A.R., Mutch, D.G., Powell, M.A. Positive peritoneal cytology is an independent risk factor in early stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2013 ; 128 : 77-82.
- 10) Brandon, L., Amy, L., Taliya, L., Shohreh, S. Prognosis and treatment of positive peritoneal cytology in early endometrial cancer : matched cohort analyses from the National Cancer Database. *Am J Obstet Gynecol* 2018 ; 218 : e1-15.

原 著

細胞診・HPV 検診（併用検診）と HPV 陽性後に
細胞診（pHPV）を行った症例の細胞診異常の分布と頻度土佐 文大¹⁾ 寒河江 悟^{2,3)} 笹木 加奈¹⁾ 田上 稔¹⁾村田 雅樹⁴⁾ 佐竹 秀夫⁵⁾ 高木 芳武⁶⁾北海道大野記念病院臨床検査部病理¹⁾, 同 婦人科²⁾, 札幌西孝仁会クリニック婦人科³⁾,
北海道大野記念病院病理診断科⁴⁾, 株式会社ジェネティックラボ病理解析センター病理部⁵⁾,
同 病理診断部⁶⁾

目的：わが国の子宮頸がん検診は細胞診単独法が主流である。当院では 2015 年から細胞診と HPV 検査の併用検診（以下、併用）を始めた。2017 年からは主に HPV 検査陽性後に細胞診でトリアージを行う primary HPV 検診（以下、pHPV）を行っている。われわれは 4 年間で蓄積された細胞診の結果を併用群と pHPV 群に分けて、その分布や頻度を比較検討したので報告する。

方法：調査対象は併用群 404 例、pHPV 群 265 例の 669 例であり、対象外の症例は 14 例あった。LBC 標本を作製して細胞診断を行った。HPV 検査はロシュ社の cobas® 4800 Systems を使用した。

成績：全 HPV 陽性者 119 例において、ASC-US 以上の所見判定の出現頻度は、併用群 63.6%と pHPV 群 66.0%で近似値を示した。HPV 検査と細胞診断をともに実施した 458 例のうち、pHPV 群の異常細胞出現率が 78.6%であった。それに対し、細胞診を行った全症例のうち HPV 陰性だった 347 例の異常細胞出現率は 8.9%だった。

結論：pHPV 法は併用法の代替検診法として期待できる結果となった。今後の課題として未受診者に対する受診勧奨や、HPV 検査と細胞診の不一致症例についての検診アルゴリズムおよび陽性者トリアージの確立が求められる。

Key words : Cervical cancer screening, HPV test, Cytology, Combination, Primary HPV

Comparison of primary HPV screening and the combination of cytology and an HPV test in a gynecologic cancer clinic

Yoshihiro TOSA¹⁾, C. T., Satoru SAGAE^{2,3)}, M. D., Kana SASAKI¹⁾, C. T., Minoru TAGAMI¹⁾, C. T., Masaki MURATA⁴⁾, M. D., Hideo SATAKE⁵⁾, C. T., Yoshitake TAKAGI⁶⁾, M. D.

¹⁾Department of Clinical Laboratory Pathology, ²⁾Department of Gynecology, Ohno Memorial Hospital

³⁾Department of Gynecology, Sapporo Nishi Kojinkai Clinic

⁴⁾Department of Clinical Pathology, Ohno Memorial Hospital

⁵⁾Department of Pathology, ⁶⁾Department of Diagnostic Pathology, Pathology Center, GeneticLab Co., Ltd

論文別刷請求先 〒063-0052 札幌市西区宮の沢 2 条 1 の 16 の 1
北海道大野記念病院臨床検査部病理 土佐文大

令和元年 9 月 12 日受付

令和 2 年 1 月 30 日受理

I. 緒 言

日本では HPV (human papillomavirus) 検査の研究が進み、細胞診と HPV 検査の併用検診（以下併用）に関する報告が挙げられている¹⁻³⁾。しかしながら、わが国の子宮頸がん検診の現状は細胞診単独法が一般的である。今後 HPV 検査の精度管理体制が整備され、臨床に導入されることが期待されている。

欧米では併用法の有用性を示す無作為化比較試験⁴⁻⁸⁾が多数行われている。子宮頸がん検診の先進国とされるオランダ⁹⁾では 2016 年から一次検診に HPV 単独検査を行い、陽性と判定された症例に対して細胞診でトリアージを行う

primary HPV 検診（以下 pHPV）が実施されている。各国もそれに続いて HPV 単独検査の導入を検討している¹⁰⁾。

当院では 2015 年から併用法を導入していたが、2017 年にこれまで国内ではほぼ報告例がない pHPV 法による検診を試みた。今回われわれは、これまでに蓄積された症例を併用群と pHPV 群に分類して、細胞診異常に関する分布や頻度について比較検討を行ったので報告する。

II. 対象および方法

2015 年から 4 年間に札幌西孝仁会クリニック内で子宮頸がん検診の際に採取された検体 683 例のうち、併用群 404 例、pHPV 群 265 例の合計 669 例を対象とした。HPV 検査後に細胞診未実施だった 12 例、年単位にわたって複数回 HPV 陽性と陰性を繰り返し、細胞診でも同様に陽性と陰性を繰り返している 1 例、検診時 HPV 陰性および細胞診陽性であったが過去に HPV 陽性だった 1 例を含めた計 14 例は対象外とした。

検体は Cervex-Brush[®]（日本ベクトン・ディッキンソン社製）を用いて子宮腔部から採取され、BD SurePath[™] Collection Vial¹¹⁾（日本ベクトン・ディッキンソン社製）の中にブラシの先端を入れて提出された。その検体から細胞診用に LBC (Liquid based cytology) 標本を作製したのち、残検体から 1 ml 程度抽出して cobas[®] 4800 System¹²⁾（ロシュ・ダイアグノスティックス社製）を用いて HPV 検査を行った。当該機器は簡易ジェノタイプ判定として、HPV16 型、18 型の同定およびその他 12 種（31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 型）の high risk HPV（以下、hrHPV）を一括検出することが可能である。判定結果は 16 型、18 型とその他 12 種を others として陽性あるいは陰性で報告された。細胞診は The Bethesda System 2014 の報告様式を参考に実施された。調査期間中の細胞診および HPV 検査は、(株) ジェネティックラボ病理解析センターで行われた。併用群の細胞診は全例で HPV 検査の結果が出る前に出されており、HPV 感染の有無をあらかじめ把握していなかった。

統計解析¹³⁾は Bellcurve for excel (version2.14) を用いた。対象とした全症例群（以下全症例、all cases）、併用群（combination group of cytology and HPV test）、pHPV 群（pHPV group）、の 3 群で、年齢分布に関して t 検定を行った。HPV 陽性例で併用群、pHPV 群の両群における各細胞診判定の出現頻度に関して Cochran-Armitage 傾向検定を行った。併用群と pHPV 群におけるそれぞれの異常細胞出現率に関しては Fisher の直接確率検定を用いた。いずれも $p < 0.05$ を統計学的有意差ありとして判定した。

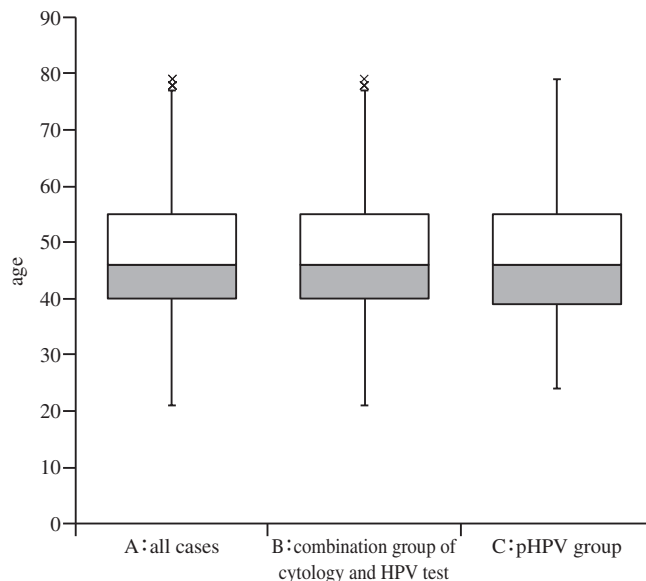


Fig. 1 Age distribution of three cervical cancer screening groups.

Each box plot shows the age distribution of all the cases (A : range, 21.0 to 79.0 ; average, 47.9 ; median, 46.0 ; n = 669), the combination group of cytology and an HPV test (B : range, 21.0 to 79.0 ; average, 47.8 ; median, 46.0 ; n = 404) and pHPV (C : range, 24.0 to 79.0 ; average, 48.2 ; median, 46.0 ; n = 265).

III. 結果

全症例群、併用群、pHPV 群の 3 群で対象年齢の分布に偏りはなかった (Fig. 1)。併用群と pHPV 群それぞれの細胞診の結果について実数を Table 1 に、割合を Table 2 に示す。ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance) 以上の所見を細胞診異常とした。数値は少数第二位を四捨五入した。pHPV 群では通常 HPV 陰性後の細胞診は行わないが、NILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy) とした 9 名と ASC-US の 3 名は子宮筋腫や他疾患の治療後に経過観察で細胞診が行われた。

当院で HSIL (high-grade squamous intraepithelial lesion) 以上と診断された 30 例のうち組織診断を施行された症例は 22 例であった。8 例は凍結療法や転院により組織診断による精査が確認できない、あるいは施行されていない症例であった。組織診実施率は併用群では 19/22 例 (86.4%) と高値であるのに対し、pHPV 群では 3/8 例 (37.5%) と低値であった。CIN (cervical intraepithelial neoplasia) 3 以上の症例は併用群で 9/19 例 (47.3%)、pHPV 群で 1/3 例 (33.3%) であった。

HPV 陽性者と HPV 陰性者を比較して、以下の 4 点が注

Table 1 Distribution of abnormal cytology in the combination group and pHPV group

		NILM	ASC-US	LSIL	ASC-H	HSIL	SCC	AGC	Total
HPV	-	307	20	3	1	3	0	1	335
	+	25	14	9	3	17	1	0	69
Total		332	34	12	4	20	1	1	404

Table 1a : Distribution of abnormal cytology in the combination group

		NILM	ASC-US	LSIL	ASC-H	HSIL	SCC	AGC	Unimplemented cases	Total
HPV	-	9	3	0	0	0	0	0	203	215
	+	9	18	6	1	8	0	0	8	50
Total		18	21	6	1	8	0	0	211	265

Table 1b : Distribution of abnormal cytology in the pHPV group

NILM : negative for intraepithelial lesion or malignancy, ASC-US : atypical squamous cells of undetermined significance, LSIL : low-grade squamous intraepithelial lesion, ASC-H : atypical squamous cells, cannot exclude HSIL, HSIL : high-grade squamous intraepithelial lesion, SCC : squamous cell carcinoma, AGC : atypical glandular cells

Table 2 Percentage of abnormal cytology in HPV positive and HPV negative cases

HPV positive	NILM	ASC-US	LSIL	ASC-H	HSIL	SCC	AGC	Unimplemented cases	Total abnormal cytology*
Combination group	36.2	20.3	13.0	4.3	24.6	1.4	0.0	0.0	63.6
pHPV group	18.0	36.0	12.0	2.0	16.0	0.0	0.0	16.0	66.0

Table 2a : Percentage of abnormal cytology in HPV positive cases

*Percentage of abnormal cytology is the total from ASC-US to AGC.

HPV negative	NILM	ASC-US	LSIL	ASC-H	HSIL	SCC	AGC	Unimplemented cases	Total abnormal cytology*
Combination group	91.6	6.0	0.9	0.3	0.9	0.0	0.3	0.0	8.4
pHPV group	4.2	1.4	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	94.4	1.4

Table 2b : Percentage of abnormal cytology in HPV negative cases

*Percentage of abnormal cytology is the total from ASC-US to AGC.

NILM : negative for intraepithelial lesion or malignancy, ASC-US : atypical squamous cells of undetermined significance, LSIL : low-grade squamous intraepithelial lesion, ASC-H : atypical squamous cells, cannot exclude HSIL, HSIL : high-grade squamous intraepithelial lesion, SCC : squamous cell carcinoma, AGC : atypical glandular cells

目された。第 1 に、HPV 陽性者 (Table 2a) の異常細胞の出現割合は、併用群で 63.6%、pHPV 群は 66.0% と近似した値であり、各細胞診判定の出現傾向に関して統計学的な有意差はみられなかった。第 2 に、HPV 陽性例 (Table 2a) における ASC-US の割合は pHPV 群 36.0% で、併用群 20.3% より高い傾向を示した。第 3 に、HPV 陽性例 (Table 2a) における細胞診 NILM の割合は pHPV 群 18.0% に対して併用群で 36.2%、HPV 陰性例 (Table 2b) で細胞診異常を示した割合は pHPV 群で 1.4%、併用群で 8.4% と HPV 検査と細胞診の結果が不一致であった症例数が一定の割合で認められた。第 4 に、pHPV 群で HPV 陽性者 (Table 2a) の細胞診未実施率が 16.0% みられた。

次に、HPV 検査が 1 次検診としての有用性を評価する目

的で細胞診と HPV 検査の両方の結果がある 458 例に対して、併用群と pHPV 群に分けて異常細胞の出現率を比較した。比較対象は「A 群 : pHPV 群のうち、HPV 陽性症例 (n=42)」、「B 群 : 併用群のうち、HPV 陽性症例 (n=69)」、「C 群 : 細胞診を行った全症例のうち、HPV 陰性症例 (n=347)」に、対照として「D 群 : 細胞診を行った全症例 (n=458)」の 4 群とした。細胞診の結果を NILM (白)、ASC-US (灰)、LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion) 以上を LSIL+ (黒) として棒グラフ (Fig. 2) で示した。A 群と B 群の両群間でのみ異常細胞の出現率に有意差がみられなかったが、他の群間では相互に有意差がみられた (p<0.001)。灰色で示している ASC-US と、黒で示している LSIL+ の症例を足した異常細胞出現率は、A 群 : 78.6%、

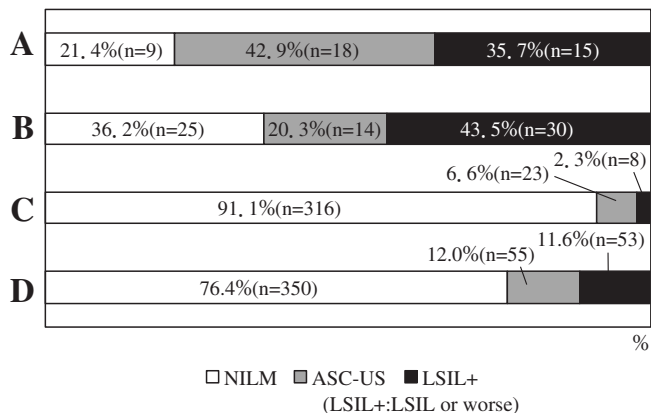


Fig. 2 Ratio of abnormal cytology.

The cytodiagnosics were based on The Bethesda System 2014. Results were classified into 3 categories: NILM (white), ASC-US (gray), and LSIL or worse (black). We compared the incidence of abnormal cells between HPV (+) cases of the pHPV group (A: n = 42), HPV (+) cases in the combination group (B: n = 69), HPV (-) cases in all the cytodiagnostic cases (C: n = 347), and all cytodiagnosis cases (D: n = 458). Significant differences were seen in A vs. C, A vs. D, B vs. C, B vs. D and C vs. D ($p < 0.001$).

B群: 63.8%, C群 8.9%, D群: 23.6%であった。最も高かったA群と最も低かったC群ではおよそ8.8倍の差があった。HPV陽性群は陰性群より明らかに異常細胞の出現割合が高く、特に HPV 陽性後に細胞診を行った pHPV 群が最も効率良く異常細胞を検出する結果となった。HSIL 以上の症例について、HPV を型別に集計すると、16 型と 18 型を合わせて 28.0%、その他 12 種が 20.0%であった。

IV. 考 察

本検討では、子宮頸がん検診における pHPV の有用性を示した。国内外を問わず、HPV 検査は将来子宮頸がん罹患するリスクを予測し、検診間隔を設定する目安として注目されている。Fujiwara ら¹⁴⁾は ASC-US かつ HPV 陽性の女性は前癌病変を発症するリスクをもち、HPV 陰性であれば検診間隔が延長されうると指摘している。さらに英国で行われた ARTISTIC 試験¹⁵⁾の報告では、HPV 検査陰性の 10 年後の累積 CIN3 リスク 0.31% と細胞診陰性の 3 年後のリスク 0.30% はほぼ同じとし、HPV 陰性女性の検診間隔延長の可能性を示唆した。HPV の genotype を判定し、その結果によって検診間隔を個々に設定することは検診事業の費用対効果を高めうると考えられる¹⁶⁾。Cox ら¹⁷⁾は HPV 陽性者に対して細胞診トリアージを限定して行う pHPV は感度と特異度のバランスを最大限に維持する手法であると考えている。HPV 検査は機器を用いて行うため再現性や客観性

が損なわれない検査法である。陽性や陰性で判断されるため、細胞診断で起こりうる判断ミスや見落としなどの人的ミスは関与しないと考えられている。さらに、細胞診単独法と比較し HPV 検査の感度は高いと考えられている。Mayrand ら¹⁸⁾は、30 歳以上の女性で CIN2 以上の病変検出感度は細胞診よりも HPV 検査の方が高い(細胞診 55.4%、HPV 検査 94.6%) と報告している。検診方法の有用性を比較検討した本検討においても、pHPV が最も効率良く異常細胞を検出できた。さらに併用と pHPV の両群で各細胞診判定の出現頻度に有意差がなかった。これらは、pHPV が現在行われている併用検診の代替法となりうることを示唆している。しかしながら、本検討のみでは症例数が少なく調査期間も短いため、pHPV の有用性の確立にはさらなる症例数の蓄積が必要と考える。

pHPV の検診導入に関し、問題と考えられているのが、HPV 検査の特異度が細胞診よりも低いことである。前述した Mayrand ら¹⁸⁾は特異度で細胞診が 96.8%、HPV 検査が 94.1% と HPV 検査が劣っていると指摘している。数値に差はあるが HPV 検査が細胞診と比べて特異度が低いという結論は多い¹⁹⁾。当院においても、組織診受診率に大きな差があるため直接比較することは難しいものの、組織診断が CIN3 以上の症例は pHPV 群と比べて併用群の割合が高かった。これらの結果は過剰な診断や治療が起こりうることを予測している²⁰⁾。HPV は性交渉で 8 割程度が感染するが、通常 1 年以内にウイルスは自己免疫で排除され、CIN1 相当でも 3 年程度で自然消滅すると考えられている。HPV の一過性感染で再検や精査を行うことは受診者にとって精神的苦痛や経済的出費、時間的拘束を強いることになる。

本検討で、HPV 陽性者における ASC-US の割合は、併用群 20.3% に対して、pHPV 群 (未受診者数含む) 36.0% と高い傾向を示した。ASC-US の判定基準については個人の知識や経験に依存することが多く、他施設でも数多く議論されている²¹⁾。HPV 検査で陽性判定後に細胞診を行う pHPV では、判断に苦慮する細胞に遭遇すると、HPV 検査の結果が細胞診断に何らかの影響を与えてしまう可能性は否定できない。患者負担軽減のために、今後、さらに症例を積み重ねることで、要再検者を効果的に選別可能な基準を策定することが重要であると考えられる。

さらに課題となる事項は、検査後にさまざまな理由で再来しない、あるいはできない未受診者についての対策である。本検討でも HPV 検査陽性後に一定期間受診履歴がない人が 20 名みられた。これらに対し、自宅に HPV 検査の結果を郵送し受診勧奨を行ったが、再受診したのは 12 名にとどまり、8 名は受診勧奨後も再来履歴はなかった。未受診の理由として、就労などで休暇が取れず平日の受診が困

難であることや、日本人に強く見受けられる羞恥心が原因であることが考えられる。現在その対策の一つとして、hrHPV検査の自己採取法について知見が集まりつつある。

Arbynら²²⁾の報告によると、細胞診に関しては自己採取と医師採取で陽性率に大幅な差を認めるが、HPV検査に関してはPCR法を用いることで陽性率に大きな差はなかった。しかしながら、自己採取HPV検査についての有効性評価ははまだ未知数で、現状では国内で認可されていない。未受診者対策の原因を払拭する手段の一つとして今後自己採取HPV検査の運用が期待される。

現在、HPV検査が一般的になるにつれ、細胞診では判定できない潜在的なリスク群とされる「HPV検査陽性かつ細胞診NILM」について、種々の課題が提唱されている²³⁾。本検討では併用群で36.2%、pHPV群(未受診者数含む)で18.0%がこれに該当する。これまでの文献^{2,10,16)}をもとに、HPV16型、18型の陽性例ではCIN2やCIN3を含む前癌病変のリスクが顕著に高まると結論付けた。この潜在的なリスク群を一定期間追跡調査することで、がんの早期発見やがん死亡率の減少というエビデンスが得られればHPV検査の導入はより現実的になる。がん検診の目的はがんの早期発見、早期治療における死亡率減少であることはいまでもないが、実現するには有効性評価のアセスメントと精度管理のマネジメントの両輪が必要である。本調査の場合「HPV検査陽性かつ細胞診NILM」についてのアルゴリズムの設定がアセスメントの整備に、未受診者の勧奨がマネジメントの改善に繋がっていくと考えられた。

CIN2やCIN3の進行率はHPV陰性群より陽性群で有意に高く、国内ではHPV陰性群と比較してCIN2への相対リスクはHPV陽性群で15.9倍、CIN3で16.1倍高かったとの報告がある²⁴⁾。Kurokawaら²⁾はCIN3を有する女性はHPV16型、18型陽性の割合が22.7%に対して、他のhrHPV12種の陽性率6.6%よりも有意に高いと示した。HPV陽性症例の中で、HPV16型、18型とその他のhrHPVを区別して10年経過観察するとCIN3+の発生頻度に明らかな差が認められた²⁵⁾。HPVの型別について当院でも集計してみた結果、HSIL以上の割合はHPV16型と18型で合わせて28.0%、その他12種で20.0%であった。HSIL以上の症例にHPV16型や18型が関係しているという主張はおおむね正しいように思われる。

今回の検討により、pHPVは併用検診の代替法として期待できる結論にいたった。現段階の精度管理とその問題点を注視するとともに、当院でできる取り組みは未受診者に対する受診勧奨や、HPV検査と細胞診の不一致症例も含めた検診アルゴリズムおよびその陽性者トリアージの確立である。今後もそれらを追究していきたい。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第60回日本臨床細胞学会春期大会(2019年6月、東京)にて発表した。

Abstract

Objective : Primary cytologic screening has been regularly performed in Japan. In our clinic, a combination of cytology and a human papillomavirus (HPV) test (COM) has been performed since 2015. The primary HPV screening with cytological triage (pHPV) has been mainly done since 2017. We examined the distribution and frequency of abnormal cytology by both COM and pHPV during the last four years.

Study Design : Six hundred and sixty-nine patients comprised 404 cases with COM and 265 cases with pHPV, with 14 cases being excluded. Liquid-based cytology (SurePath) and an HPV test (cobas® 4800) were used for sampling.

Results : Between the COM and pHPV groups, the percentage of abnormal cytology of HPV positive cases among all 669 patients was almost similar, with 63.6% and 66.0%, respectively. The percentage of abnormal cytology was 78.6% with HPV positive cases in the pHPV group. On the other hand, 8.9% among the cases in the COM group with HPV negative in 458 cases were evaluated with both methods.

Conclusion : We concluded that pHPV would be an alternative to COM. Further studies are mandatory with a recall system for patients with no regular visit and both a post-screening algorithm and an accurate triage system is required for cases who show any discrepancy between the cytology and HPV test.

文 献

- 1) Morisada, T., Teramoto, K., Takano, H., Sakamoto, I., Nishio, H., Iwata, T., et al. CITRUS, cervical cancer screening trial by randomization of HPV testing intervention for upcoming screening : design, methods and baseline data of 18,471 women. *Cancer Epidemiol* 2017 ; 50 : 60-67.
- 2) Kurokawa, T., Onuma, T., Shinagawa, A., Chino, Y., Kobayashi, M., Yoshida, Y. The ideal strategy for cervical cancer screening in Japan : result from the Fukui cervical cancer screening study. *Cytopathol* 2018 ; 29 : 361-367.
- 3) Hashiguchi, M., Nakao, Y., Honda, A., Kawaguchi, A., Hanashima, K., Nishiyama, S., et al. What has changed since the introduction of human papillomavirus testing with the cytology-based cervical cancer screening system in Japan? A social experiment. *Acta Cytol* 2019 ; 4 : 1-6.
- 4) Rijkaart, D. C., Berkhof, J., Rozendaal, L., van Kemenade, F. J., Bulkman, N. W., Heideman, D. A., et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer : final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012 ; 131 : 78-88.
- 5) Ronco, G., Giorgi-Rossi, P., Carozzi, F., Confortini, M., Dalla

- Palma, P., Del Mistro, A., et al. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia : a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 249-257.
- 6) Kitchener, H. C., Almonte, M., Thomson, C., Wheeler, P., Sargent, A., Stoykova, B., et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC) : a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009 ; 10 : 672-682.
- 7) Naucler, P., Ryd, W., Törnberg, S., Strand, A., Wadell, G., Elfgrén, K., et al. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2009 ; 101 : 88-99.
- 8) Katki, H. A., Kinney, W. K., Fetterman, B., Lorey, T., Poitras, N. E., Cheung, L., et al. Cervical cancer risk for women undergoing concurrent testing for human papillomavirus and cervical cytology : a population-based study in routine clinical practice. *Lancet Oncol* 2011 ; 12 : 663-672.
- 9) Bulkmand, N. W., Berkhof, J., Rozendaal, L., van Kemenade, F. J., Boeke, A. J., Bulk, S., et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer : 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007 ; 370 : 1764-1772.
- 10) Wright, T. C., Stoler, M. H., Behrens, C. M., Sharma, A., Zhang, G., Wright, T. L. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus : end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecol Oncol* 2015 ; 136 : 189-197.
- 11) Fremont-Smith, M., Marino, J., Griffin, B., Spencer, L., Bolick, D. Comparison of the SurePath liquid-based papanicolaou smear with the conventional papanicolaou smear in a multisite direct-to-vial study. *Cancer Cytopathol* 2004 ; 102 : 269-279.
- 12) Christine, W., Helen, K., Loretto, P., Carmel, R., Patrick, K., Linda, S., et al. Evaluation of the clinical performance of the cobas4800 HPV test in patients referred for colposcopy. *J Clin Microbiol* 2013 ; 51 : 3415-3417.
- 13) 荒瀬康司. 論文投稿に際しての統計学的記述の留意点. *人間ドック* 2018 ; 33 : 557-570.
- 14) Fujiwara, H., Suzuki, M., Morisawa, H., Sayama, M., Kimura, K. The impact of triage for atypical squamous cells of undetermined significance with human papillomavirus testing in cervical cancer screening in Japan. *Asian Pacific J Cancer Prevention* 2019 ; 20 : 81-85.
- 15) Gilham, C., Sargent, A., Kitchener, H. C., Peto, J. HPV testing compared with routine cytology in cervical screening : long-term follow-up of ARTISTIC RCT. *Health Technol Assess* 2019 ; 23 : 1-44.
- 16) Simms, K. T., Hall, M., Smith, M. A., Lew, J. B., Hughes, S., Yuill, S., et al. Optimal management strategies for primary HPV testing for cervical screening : cost-effectiveness evaluation for the National Cervical Screening Program in Australia. *PLoS One* 2017 ; 12 : e0163509.
- 17) Cox, J. T., Castle, P. E., Behrens, C. M., Sharma, A., Wright, T. C. Jr., Cuzick, J., et al. Comparison of cervical cancer screening strategies incorporating different combinations of cytology, HPV testing, and genotyping for HPV 16/18 : results from the ATHENA HPV study. *Am J Obstet Gynecol* 2013 ; 208 : 184.e1-11.
- 18) Mayrand, M. H., Duarte-Franco, E., Rodrigues, I., Walter, S. D., Hanley, J., Ferenczy, A., et al. Human papillomavirus DNA versus papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007 ; 357 : 1579-1588.
- 19) Cuzick, J., Clavel, C., Petry, K. U., Meijer, C. J., Hoyer, H., Ratnam, S., et al. Overview of the european and North American studies on HPV testing in primary cervical cancer screening. *Int J Cancer* 2006 ; 119 : 1095-1101.
- 20) Koliopoulos, G., Nyaga, V. N., Santesso, N., Bryant, A., Martin-Hirsch, P. P., Mustafa, R. A., et al. Cytology versus HPV testing for cervical cancer screening in the general population. *Cochrane Database Systematic Reviews* 2017 ; 8 : CD008587.
- 21) 立花美津子, 吉田美紀子, 大木洋子, 黒川裕子, 早田篤子, 武田 敏・ほか. ASC-US 症例における HPV-DNA テストと細胞像に関する検討. *日臨細胞会誌* 2012 ; 51 : 275-280.
- 22) Arbyn, M., Castle, P. E. Offering self-sampling kits for HPV testing to reach women who do not attend in the regular cervical cancer screening program. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2015 ; 24 : 769-772.
- 23) 齊藤英子, 藤井多久磨. 子宮頸がん検診における精度管理(マネジメント)体制の構築—新たな検診手法導入を念頭において—. *日産婦誌* 2019 ; 71 : 469-477.
- 24) Sasaki, Y., Iwanari, O., Arakawa, I., Moriya, T., Mikami, Y., Iihara, K., et al. Cervical cancer screening with human papillomavirus DNA and cytology in Japan. *Int J Gynecol Cancer* 2017 ; 27 : 525-529.
- 25) Khan, M. J., Castle, P. E., Lorincz, A. T., Wacholder, S., Sherman, M., Scott, D. R., et al. The elevated 10-year risk of cervical pre-cancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005 ; 97 : 1072-1079.

症 例

顎下腺にみられた細管状腺腫の1例

阪田 幸範 溝畑 知穂 奥村 寿崇 真谷亜衣子
 中山理祐子 小野 一雄

日本赤十字社和歌山医療センター病理診断科部

背景：細管状腺腫は小唾液腺にみられる良性腫瘍であり，大唾液腺での発生は非常にまれである．組織学的には特徴的な所見を示すが，小唾液腺も含め細胞像の報告が少ないため細胞診断は困難が予想される．今回われわれは，当初鑑別に苦慮した顎下腺発生の細管状腺腫を経験したので細胞所見を報告する．

症例：70歳代，女性．左顎下部に腫瘤を認め，当院耳鼻科を紹介受診した．穿刺吸引細胞診にて円柱状細胞を含む小型から中型の細胞集塊を多数認めた．細胞異型は弱く，集塊辺縁に柵状配列を認めたことからまずは基底細胞腺腫を疑ったが，腺様嚢胞癌や多型低悪性度腺癌などの可能性も否定できず，疑陽性（suspicious）で鑑別困難と報告した．その後左顎下腺摘出術が行われ，特徴的な組織像と免疫組織化学の結果より細管状腺腫と診断された．

結論：本例では，円柱状細胞の単調な像，断片化した細管状の集塊，集塊辺縁での柵状配列，多くの腺腔構造，密な結合性といった細管状腺腫の細胞学的特徴が観察できた．

Key words : Submandibular gland, Aspiration, Canalicular adenoma, Case report

I. はじめに

細管状腺腫（canalicular adenoma：以下CA）は小唾液腺の上口唇，次いで頬粘膜部に好発し，全唾液腺腫瘍の約1~3%未満とまれな腫瘍である．欧米では小唾液腺における発生頻度は多形腺腫や粘表皮癌に次いで高いという文献もあるが，アジアではそれよりも低いとされており本邦での報告も少ない¹⁻³⁾．今回われわれは顎下腺に発生し，基底細胞腺腫や腺様嚢胞癌，多型低悪性度腺癌（多型腺癌）

との鑑別が困難であったCAを経験した．診断が困難であった原因は，上記の腫瘍に類似した所見もみられたことや，CAの細胞像が文献的にも非常に少なかったためである．しかしその後の詳細な観察により，CAに特徴的と思われる所見も認められたので，鑑別点などを加えて報告する．

II. 症 例

症 例：70歳代，女性．

主 訴：左顎下部の腫脹．

現病歴：頸部の腫れを自覚し近医を受診したところ，超音波検査にて顎下部に腫瘤を認めたため，当院耳鼻科を紹介受診された．血液検査では明らかな異常所見はみられなかった．当院での超音波検査では左顎下部に約20mm大の血流豊富な低エコー腫瘤を認めた（Photo. 1a）．MRI検査では部分義歯による金属アーチファクトのため評価は困難であった．精査のため穿刺吸引細胞診が行われたが，疑陽性（suspicious）の鑑別困難と報告された．その後，転移の

A case report of canalicular adenoma in the submandibular gland
 Yukinori SAKATA, C. T., J. S. C., Chiho MIZOHATA, C. T., J. S. C.,
 Toshitaka OKUMURA, C. T., I. A. C., Aiko SHINTANI, C. T., I. A. C.,
 Ryuko NAKAYAMA, M. D., Kazuo ONO, M. D.

Department of Pathology, Japanese Red Cross Society Wakayama
 Medical Center

論文別刷請求先 〒640-8558 和歌山県和歌山市小松原通4の20
 日本赤十字社和歌山医療センター病理診断科部 阪田幸範

令和元年5月29日受付

令和元年6月12日受理

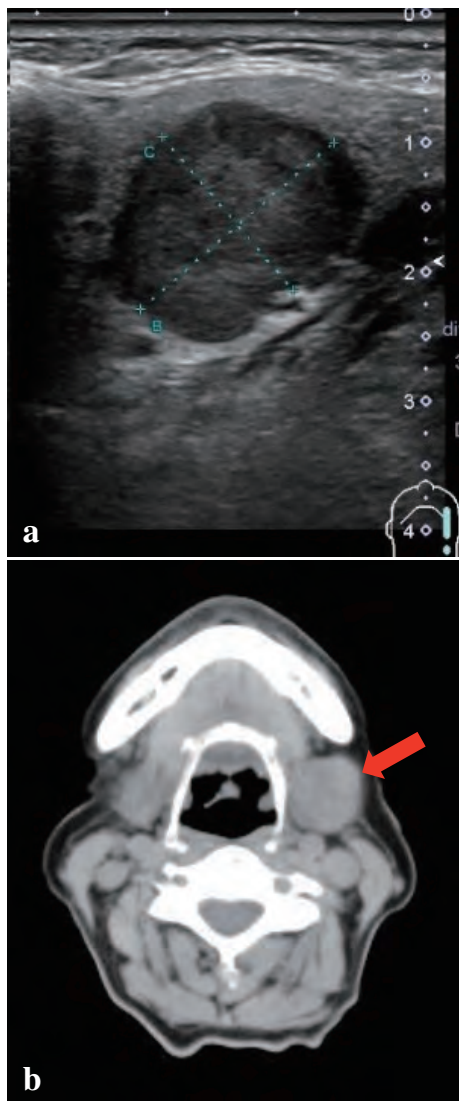


Photo. 1 a : Ultrasonography showing a low-echoic area in the left submandibular gland.
b : Computed tomography showing a tumor measuring 27 mm in diameter in the left submandibular gland (arrow).

除外目的で行われたCT検査でも同部に27 mm大の腫瘤を認めた(Photo. 1b)。明らかな転移は確認されず、診断をかねて左顎下腺の摘出術が行われた。

III. 細胞所見

出血性の背景に小型から中型の細胞集塊が出現しており、採取された細胞量は豊富であった。核は卵円形で核小体は目立たず、クロマチンは細顆粒状に増量が見られたが、細胞異型は軽度であった。細胞集塊は腺管状や乳頭状

で出現していた(Photo. 2a)。一部では細管状の集塊もみられた(Photo. 2b)。小型集塊や孤立性で出現し、細胞形態がはっきりと観察できる部分では円柱状の所見がみられたが(Photo. 2c)、大型集塊では重積性のために個々の細胞形態は観察困難であった。集塊では腺腔構造を呈する部分を多く認めた(Photo. 2d)。辺縁では柵状配列がみられ、いわゆる palisading 様の配列であった(Photo. 2e)。ギムザ染色ではメタクロマジーを示す基底膜様物質がわずかに認められた(Photo. 2f)。間質性粘液は明らかではなかった。以上の所見より、まずは良性の基底細胞腺腫を疑ったが、その他に悪性腫瘍として腺様嚢胞癌や多型低悪性度腺癌などの可能性も否定できないと考え、疑陽性(suspicious)で鑑別困難と報告した。

IV. 組織所見

摘出された左顎下腺には28×15 mm大の境界明瞭な黄白色充実性結節が認められ、一部出血を伴っていた(Photo. 3)。組織学的には卵円形核で異型に乏しい円柱状細胞が単調な細管状の配列でみられた(Photo. 4)。腫瘍の間質部分には浮腫～水腫様の変化がみられたが、壊死や被膜浸潤は認めなかった。切除断端は陰性であった。組織形態的に細管状腺腫および索状型の基底細胞腺腫が鑑別に挙げられた。免疫組織化学にてこの円柱状細胞は上皮マーカーのAE1/AE3が陽性、CK5/6がごく一部に陽性となり、筋上皮マーカーの α -SMAとp63は陰性であった。またS-100およびVimentinがびまん性に高度陽性であった(Photo. 5)。間質部分には一部にCollagen Type IV陽性の基底膜物質がみられた。特徴的な組織像と免疫組織化学の結果より、顎下腺発生はまれであるがCAと診断された。

V. 考 察

CAは小唾液腺に好発する腫瘍で、大唾液腺での報告は少ない。筆者らが確認できたのは8例ですべて耳下腺での発生であった。下顎部での報告はあるが、顎下腺での発生は現時点で確認できない。この腫瘍はcanalicular tumorとして1942年にMcFarland⁴⁾による記述以降、基底細胞腺腫の亜型として単形性腺腫と呼ばれていたこともあるが、WHO分類第2版以降はcanalicular adenomaとして独立した。2017年のWHO分類ではcanalicular adenoma and other ductal adenomaとして継承された。定義は、細胞の乏しい血管間質内に網吻合様に配置された単形性の腺上皮細胞で構成される良性唾液腺腫瘍であり、異型の弱い円柱状細胞が密な細管状やビーズ状の特徴的配列を示す^{3,5)}。しかしな

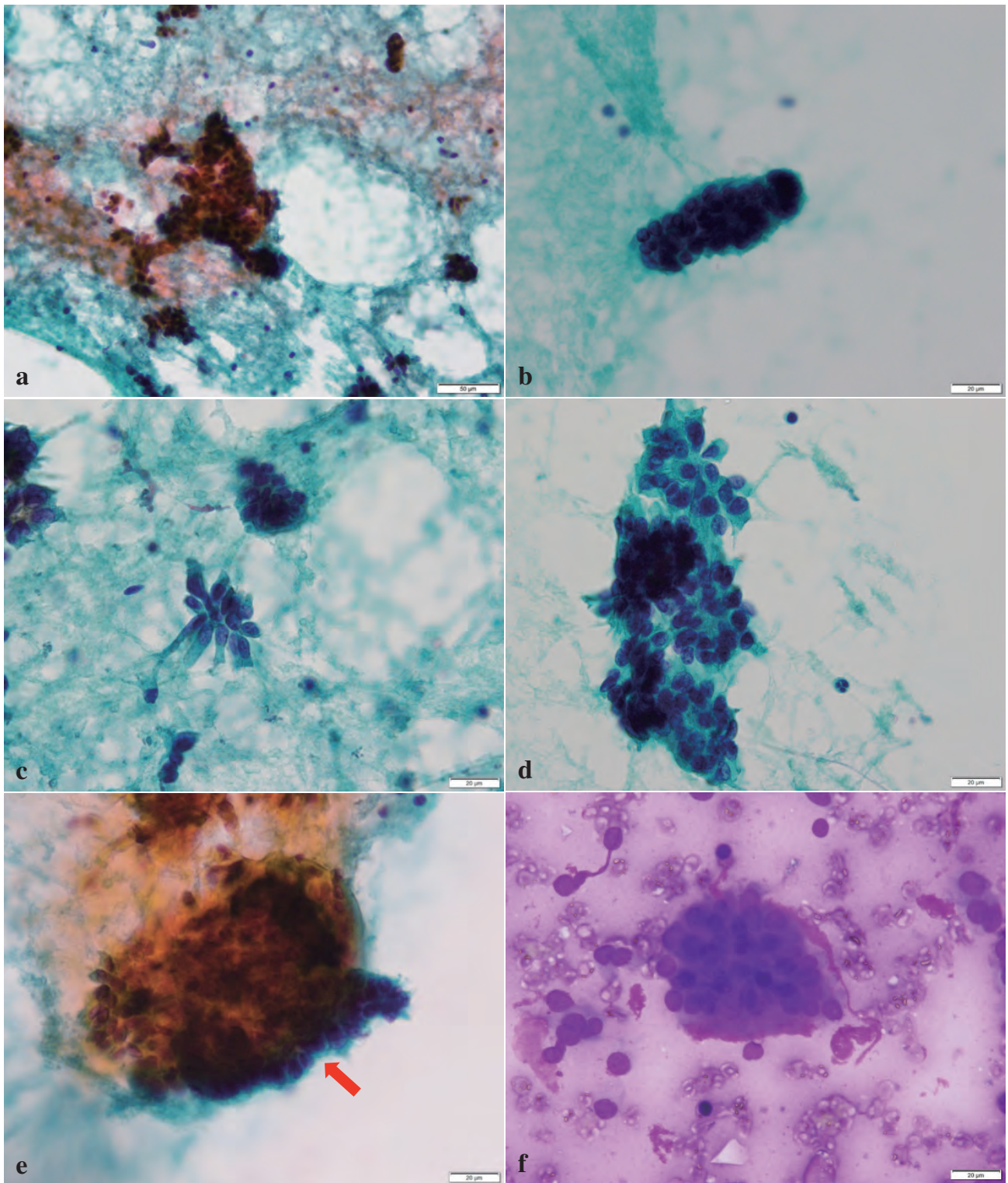


Photo. 2 Cytological findings. a : Glandular and papillary aggregates and stacks (Pap. staining, $\times 20$). b : Canaliculalike cell arrangement (Pap. staining, $\times 40$). c : Columnar cells observed in small cell clusters and as isolated cells (Pap. staining, $\times 40$). d : Cell cluster exhibiting many glandular structures (Pap. staining, $\times 40$). e : Some clusters showing a palisade array around the cell cluster (arrow) (Pap. staining, $\times 40$). f : Basement membrane material showing metachromasia at the periphery of the cell cluster (Giemsa staining, $\times 40$).

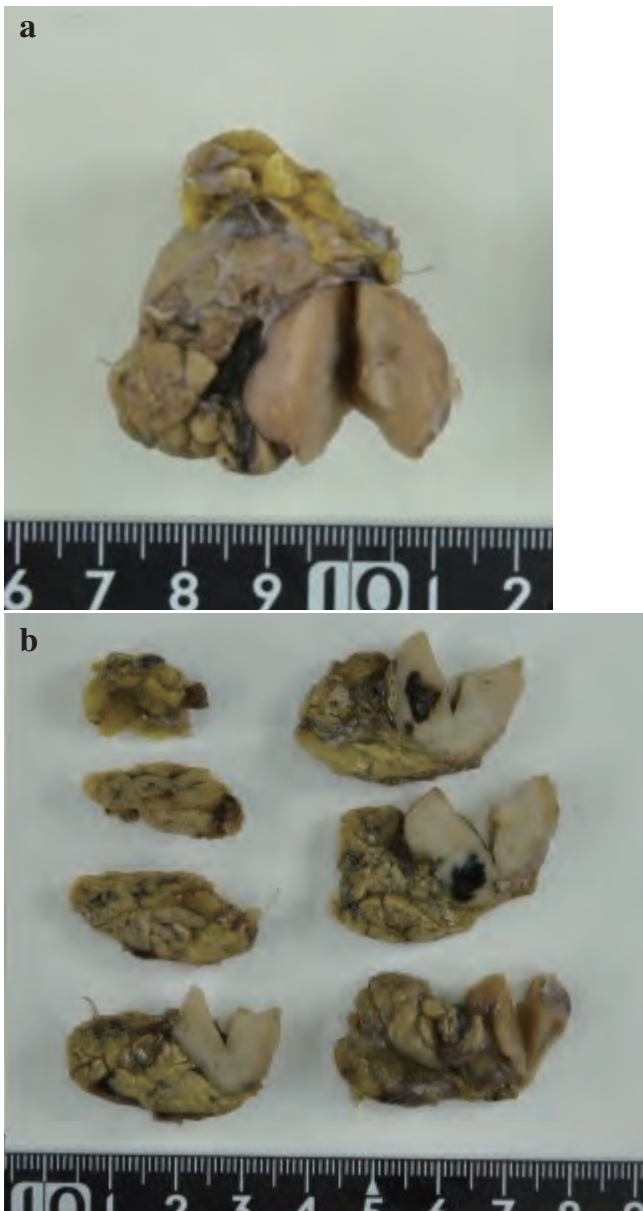


Photo. 3 Gross findings. a : A well-circumscribed nodule in the left submandibular gland. b : On cut section, it was a light-yellow nodule with hemorrhage.

がら細胞像に関しては Hruban ら⁶⁾による報告などわずかにみられるものの、その細胞所見は十分に解明されているとはいえない。

本例でみられた典型像を思わせる細胞学的所見や鑑別ポイントを中心に述べる。穿刺吸引細胞診では出血性背景に、卵円形核の円柱状細胞が単調な像でみられ、これらは組織像における細管状を示す円柱状細胞に由来していた。この円柱状細胞はクロマチンが細顆粒状に増量していたが、核小体は小型で目立たず、核形不整も認められなかった。細胞質の縦横比は約 2~5 : 1 程度であった。ほとんど

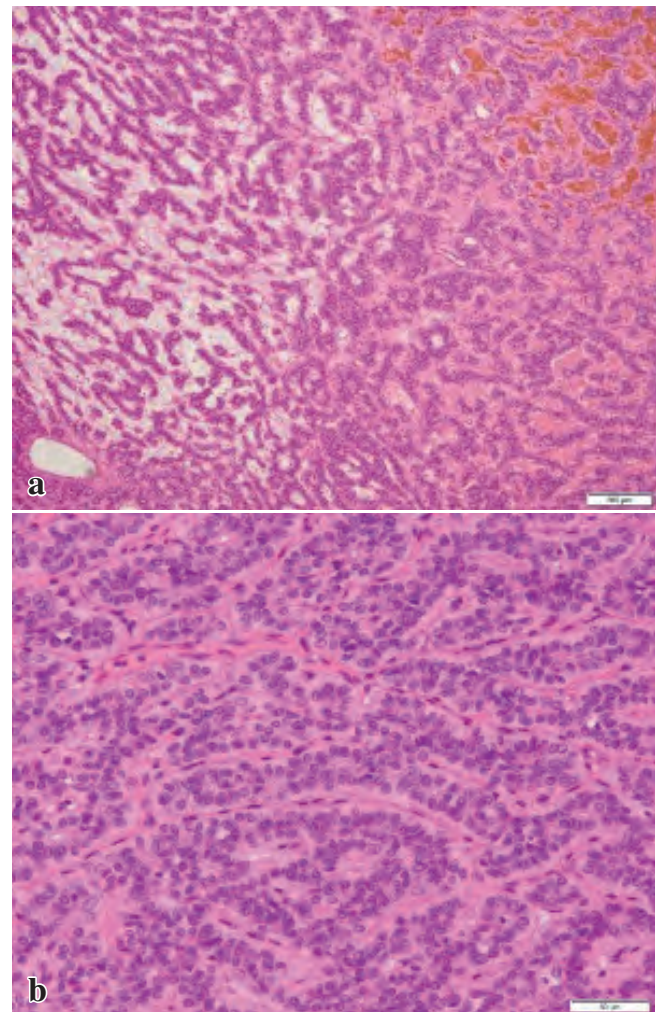


Photo. 4 Histology. a : Canal-like pattern of proliferation in an edematous background (HE staining, $\times 5$). b : Growth of columnar basaloid cells with round to oval nuclei (HE staining, $\times 20$).

は結合性の密な集塊で出現し、腺管状や乳頭状構造を呈した。一部では組織の細管状構造がそのまま細胞像として認められた。また、集塊辺縁には柵状配列が明瞭であった。ギムザ染色ではメタクロマジーを示す基底膜様物質もわずかにみられ、組織における基底膜物質を反映していると考えられた。その他にも組織学的に squamous ball/morule と呼ばれる構造や石灰化がみられることが報告されているが¹⁾、本例ではこれらを確認することはできなかった。

細胞診において、孤在性の細胞で円柱状の形態を確認することができ、単調な像であれば細管状腺腫を考慮すべきだと思われる。しかしながら、実際は集塊が多くみられ、重積性の影響で細胞質の形態が不明瞭であり、基底細胞腺腫や筋上皮腫、腺様嚢胞癌といった筋上皮を含む結合性に富んだ腫瘍との鑑別に苦慮することが予想される。細胞診

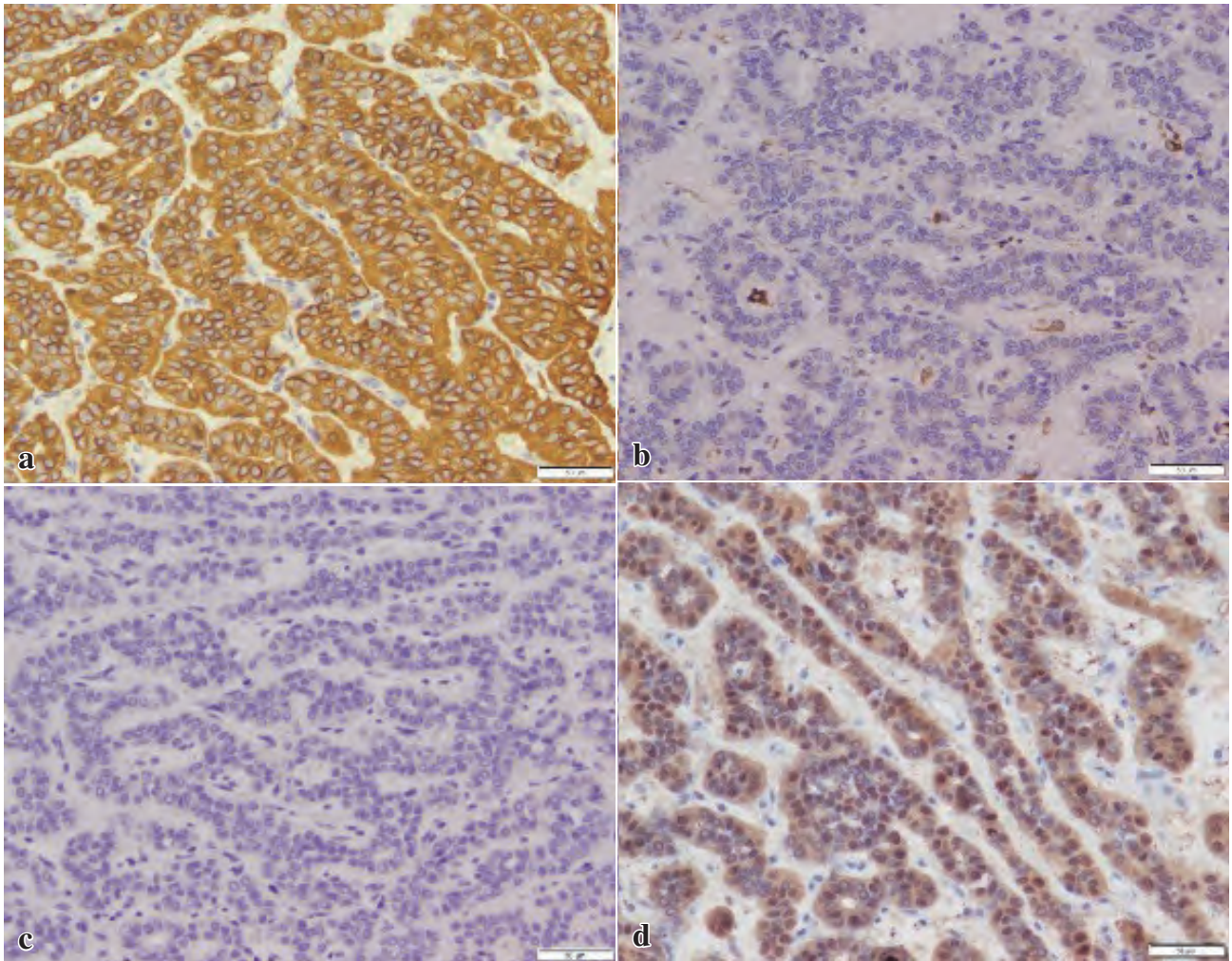


Photo. 5 On immunohistochemistry, the tumor cells showed positive staining for AE1/AE3 (a) and S-100 (d), but negative staining for p63 (c) and α -SMA (b) (a-d : $\times 20$).

Table 1 Cytological differences between CA and other tumors

	Canalicular adenoma	Basal cell adenoma	Myoepithelioma	Adenoid cystic carcinoma
Constituent cells	columnar	basaloid	spindle, epithelioid, plasmacyto	basaloid
Arrangement	papillary, tubular, canaliclar	densely packed	solitary, densely packed	cystic, densely packed
Palisading arrangement	+	+	-	-
Basement membrane-like material	\pm	+	-	-
Myxoma-like stroma	+	++	+	+
Grandular lumen	++	\pm	-	+

で CA との鑑別が必要と予想される腫瘍との鑑別点を Table 1 にまとめた。中でも柵状配列や基底膜物質は基底細胞腺腫と共通しており⁷⁾、鑑別困難と思われる。実際に、本邦では松井ら⁸⁾により基底細胞様細胞の集塊像が多く、基底細胞腺腫との鑑別が困難であった症例が報告されている。基底細胞腺腫は組織学的には筋上皮への分化傾向を示す類基底細胞と腺上皮細胞の二相性を示す腫瘍であるが、

細管状腺腫は通常筋上皮への分化を示す細胞は含まれず、腺系由来の円柱状細胞の単一成分からなる⁹⁾。そのため、本例の細胞診で腺腔構造が多く目立った点は、CA の特徴と思われる。さらに結合性は強いものの非常に密とは言い難く、ところどころで小集塊や孤在性の円柱状細胞がみられた。基底細胞腺腫はさらに強い結合性を示すと思われるので、鑑別点として挙げたい。筋上皮腫では辺縁の柵状配

列はみられず、腺腔構造はみられない。腺様嚢胞癌では柵状配列がみられないことに加え、しばしば間質性粘液が出現する点で鑑別可能と思われる。その他にも、組織学的には多型低悪性度腺癌との鑑別が問題となることが報告されている¹⁰⁾。CA同様に小唾液腺好発という特徴があり、細胞像の報告は少ない。組織では腺管状の部分が細管状腺腫に類似しているが、篩状や乳頭状などさまざまな配列を同一腫瘍内で示し、時に明細胞化やオンコサイト化もみられる¹¹⁾。よって、細胞診においても多型低悪性度腺癌では円柱状細胞以外にこのような多様な所見がみられるため鑑別可能だと考えられる。以上より、本例は特徴的な組織像を反映した典型的なCAの細胞像であったといえる。あまり遭遇することのない組織型ではあるが、①異型に乏しい円柱状細胞の単調像、②断片化した細管状の集塊、③集塊辺縁での柵状配列、④多くの腺腔構造、⑤密ではあるが基底細胞腺腫には及ばない結合性といった特徴が観察できた。

VI. 結 語

当初鑑別に苦慮したが、後に詳細に検討することでCAの細胞学的特徴を観察できた症例を報告した。まれな腫瘍ではあるが、小唾液腺のみならず大唾液腺においても上記の特徴的な細胞像がみられた場合は、CAの可能性も考慮する必要があると考える。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は、第57回日本臨床細胞学会秋期大会(平成30年11月於横浜)において発表した。

Abstract

Background : Canalicular adenoma is a benign tumor that typically arises from the minor salivary glands, but is also known to rarely originate from the major salivary glands. While its characteristic histopathological features are well-known little is known about its cytological features. Thus, cytological diagnosis of this tumor can be challenging. Herein, we report a case of canalicular adenoma.

Case : The patient was a 70-year-old woman with a submandibular lump. Fine-needle aspiration cytology revealed the presence of multiple clusters of small-to-medium-sized cylindrical cells. Most of the cells were not atypical, and the cells in the periphery of the clusters were arranged in a palisade. Based on these findings, we suspected that the mass was a basal cell adenoma. However, we reported it as suspicious cytology, because it was difficult to exclude the possibility of adenoid cystic carcinoma and polymorphous low-grade adenocarcinoma. We

subsequently performed excision of the left submandibular gland, and based on the characteristic histopathological and immunohistochemical features, the tumor was diagnosed as a canalicular adenoma.

Conclusion : In this case, the cytological features consisted of monotonous cylindrical cells, fragmented tubular cell clusters, palisade arrangement of the cells around the cluster, multiple glandular cavities, and dense connectivity of the cells.

文 献

- 1) Thompson, L. D., Bauer, J. L., Chiosea, S., McHugh, J. B., Seethala, R. R., Miettinen, M., et al. Canalicular adenoma : a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 67 case with a review of the literature. *Head Neck Pathol* 2015 ; 9 : 181-195.
- 2) Wang, D., Li, Y., He, H., Liu, L., Wu, L., He, Z. Intraoral minor salivary gland tumors in a Chinese population : a retrospective study on 737 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007 ; 104 : 94-100.
- 3) 大内知之. 細管状腺腫. 森永正二郎, 高田 隆, 長尾俊孝, 編. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 頭頸部腫瘍 I 唾液腺腫瘍. 東京 : 文光堂 ; 2015. 147-149.
- 4) McFarland, J. The histopathologic prognosis of salivary gland mixed tumors. *Am J Med Sci* 1942 ; 203 : 502-519.
- 5) El-Naggar, A. K., Chan, J. K. C., Grandis, J. R., Takata, T., Slootweg, P. J., eds. World Health Organization : classification of tumours. Pathology and genetics of head and neck tumours. Lyon : IARC Press ; 2017.
- 6) Hruban, R. H., Erozan, Y. S., Zinreich, S. J., Kashima, H. K. Fine-needle aspiration cytology of monomorphic adenomas. *Am J Clin Pathol* 1988 ; 90 : 46-51.
- 7) 御宮知礼子, 辻 求, 石崎幸恵, 棚田 論, 井上玲郁, 栗栖義賢・ほか. 耳下腺基底細胞腺腫の細胞学的特徴. *日臨細胞会誌* 2010 ; 49 : 1-6.
- 8) 松井英夫, 藤田昌宏, 北村哲也, 林 信, 佐藤利宏. 小唾液腺細管状腺腫の1例. *日臨細胞会誌* 2013 ; 52 : 23-27.
- 9) Zarbo, R. J., Prasad, A. R., Regezi, J. A., Gown, A. M., Savera, A. T. Salivary gland basal cell adenoma and canalicular adenomas immunohistochemical demonstration of myoepithelial cell participation and morphogenetic considerations. *Arch Pathol Lab Med* 2000 ; 124 : 401-405.
- 10) Samar, M. E., Avila, R. E., Fonseca, I. B., Anderson, W., Fonseca, G. M., Cantin, M. Multifocal canalicular adenoma of the minor labial salivary glands. *Int J Clin Exp Pathol* 2014 ; 7 : 8205-8210.
- 11) 高田 隆. 口腔病理 唾液腺腫瘍 : 改訂 WHO 分類の新しい疾患単位多型低悪性度腺癌 polymorphous low-grade adenocarcinoma (PLGA). *病理と臨* 1999 ; 17 : 826-827.

症 例

剖検時腹水細胞診が確定診断の一助となった adult granulosa cell tumor の 1 例

宮川 京大¹⁾ 小泉 昌代²⁾ 平森 裕樹¹⁾ 秋山 直子¹⁾
 鶴野 裕治¹⁾ 佐渡 正敏³⁾ 湯澤 明夏¹⁾ 山本 雅大⁴⁾
 谷野美智枝¹⁾ 武井 英博¹⁾

旭川医科大学病院病理部¹⁾, 北海道対がん協会細胞診センター²⁾,
 旭川医科大学病院臨床検査・輸血部³⁾, 山形大学医学部腫瘍分子医科学講座⁴⁾

背景：Adult granulosa cell tumor (AGCT) は、全卵巣腫瘍の約 1% を占める低悪性度性索間質性腫瘍で、長期経過後の再発がよく知られている。今回、既往不明で組織診断に苦慮した 17 年後の AGCT 再発症例で、剖検時の細胞学的所見が確定診断の一助となった 1 例を報告する。

症例：75 歳，女性。17 年前に子宮頸部上皮内癌で腹式子宮全摘出術＋両側付属器摘出術を施行。今回、腹部膨満感を主訴に受診し、腹腔内播種病変の組織診断で悪性とされたが、約 10 ヶ月間由来が特定できず、外部コンサルテーションを契機に、17 年前の卵巣 AGCT の既往が判明した。臨床的に AGCT として治療されたが、11 ヶ月後に死亡し、剖検が行われた。剖検時の腹水細胞診と捺印細胞診では均一な裸核状の類円形細胞が多数みられ、nuclear grooves が明瞭に観察された。腫瘍結節の遺伝子解析の結果も考慮して AGCT と確定診断された。

結論：本例は、AGCT の長期経過後の再発が既往不明な状態で発見され、組織診断に苦慮したが、剖検時の細胞所見は比較的典型的なものがみられ、確定診断の一助となった。

Key words : Ascites, Cytology, Adult granulosa cell tumor, Late recurrence, Case report

An autopsy case of a late recurrent, molecularly proven adult granulosa cell tumor of the ovary—Diagnostic utility of cytomorphological examination—

Keita MIYAKAWA¹⁾, C. T., Masayo KOIZUMI²⁾, C. T., Yuki HIRAMORI¹⁾, C. T., Naoko AKIYAMA¹⁾, C. T., Yuji UNO¹⁾, C. T., Masatoshi SADO³⁾, C. T., Sayaka YUZAWA¹⁾, M. D., Masahiro YAMAMOTO⁴⁾, M. D., Mishie TANINO¹⁾, M. D., Hidehiro TAKEI¹⁾, M. D.

¹⁾Department of Diagnostic Pathology, Asahikawa Medical University Hospital

²⁾Department of Cytology, the Japan Cancer Society, Hokkaido

³⁾Department of Clinical Laboratory and Transfusion Service, Asahikawa Medical University Hospital

⁴⁾Department of Molecular Cancer Science, Yamagata University School of Medicine

論文別刷請求先 〒 078-8510 北海道旭川市緑が丘東 2 条 1 の 1 の

1 旭川医科大学病院病理部 宮川京大

令和元年 7 月 4 日受理

令和元年 7 月 23 日受理

I. はじめに

Adult granulosa cell tumor (AGCT) は、全卵巣腫瘍の約 1% を占める比較的まれな性索間質性腫瘍で、再発や遠隔転移をきたしうる低悪性度腫瘍と認識されている¹⁾。再発、転移は、しばしば初回治療から 5 年以上後にみられ、時に 20 年以上の長期経過後にみられることもある¹⁾。腹水貯留は AGCT の 18.6% にみられ、腹水細胞診陽性症例は 5.9% との報告もある²⁾。組織学的に、AGCT は小型均一な類円形核を有する腫瘍細胞がしばしば多彩な組織構築の増殖を示し、濾胞状構造の内腔に好酸性基底膜様物質を含む Call-Exner body (CEB) や nuclear grooves は AGCT の診断に有用な所見として知られている³⁾。これらは体腔液細胞診においても AGCT の有用な所見であると報告されてい

る⁴⁾。免疫組織化学的には、inhibin- α 、calretininの発現がAGCTに比較的特異的で鑑別診断に有用である¹⁾。確定診断のためには、AGCTにほぼ特異的といわれているFOXJ2 c.402C>G mutationの遺伝子解析による検出が有用である⁵⁾。今回われわれは、術後17年目に腹腔内再発をきたしたAGCTの1剖検例で、既往が不明であったため組織学的形態からは診断に難渋したが、剖検時の細胞診検査が確定診断の一助となった1例を経験したため報告する。

II. 症 例

75歳，女性。

既往歴：子宮頸部上皮内瘤により腹式子宮全摘出術＋両側付属器摘出術を施行しており（X-17年），再発なく経過していた。（X年の手術から10ヵ月後，X-17年に卵巣AGCTもあったことが判明した）

家族歴：特記すべき事項なし。

現 症：X年，腹部膨満感を主訴に受診し，腹水貯留を指摘され，造影CTにて癌性腹膜炎と診断された。

CA125 299（基準値： ≤ 35 ）U/mlと高値を示し，腔鏡診，内診，上下部内視鏡検査で異常は認めなかった。

経腔超音波検査では，ダグラス窩に39 mm大の辺縁不整な充実性腫瘤と大量の腹水貯留を認めた。

腹水の一部が採取され，腹水細胞診を行ったが陰性と診断され，腔断端擦過細胞診でも明らかな悪性細胞はみられなかった。

腹部造影CTで腹膜播種を示唆する大網 cake，多量の腹水，腹膜の肥厚や多数の異常結節も認められた（Photo. 1a）。PET-CTにおいても腹膜に播種病変を示唆する集積を認め（Photo. 1b），臨床放射線学的に腹膜以外の原発巣を疑う病変は認めなかった。

診断的腹腔鏡を実施したところ，ダグラス窩に最大径4 cm程度の腫瘤，および腹膜表面に多数の播種病変を認めた。開腹時に貯留腹水の一部も採取されたが，腹水細胞診は陰性と診断された。腹腔内の播種病変は，迅速組織診断および組織診断で悪性腫瘍と診断されたが，由来の特定はできなかった。組織診断の約10ヵ月後に外部コンサルテーションによりAGCTの可能性が指摘され，17年前の卵巣AGCTの既往が判明した。臨床的にAGCTの再発としてパクリタキセル単剤投与などの化学療法が行われたが，11ヵ月後に死亡し，剖検が行われた。

III. 組織所見

腹膜病変，腹腔鏡下生検（Photo. 2）：小型均一な類円形

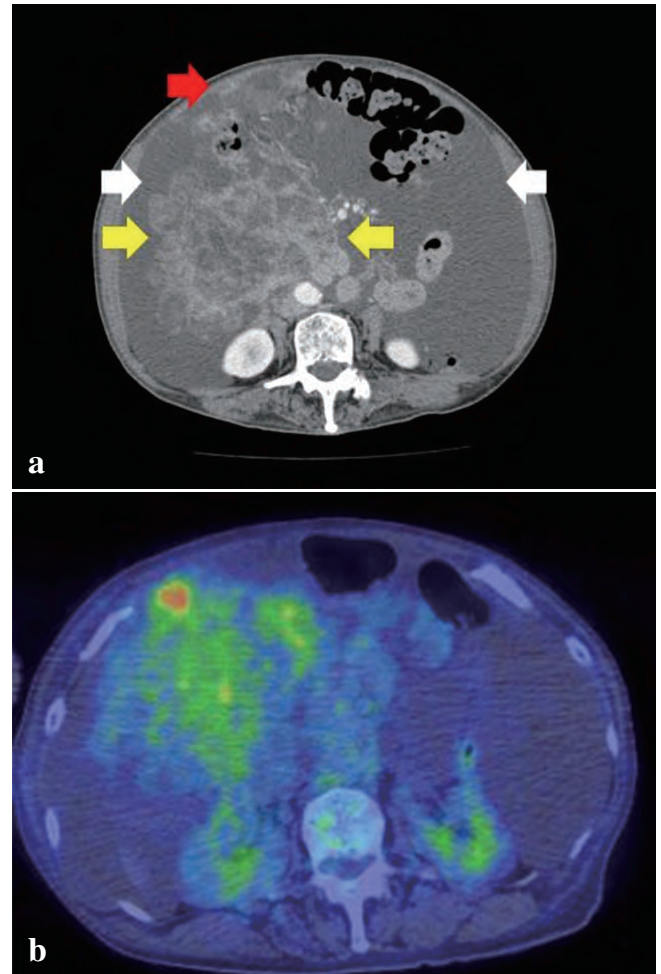


Photo. 1 Radiological findings.

a : Abdominal contrast-enhanced CT shows an abnormally thickened greater omentum, "omental cake" (yellow arrows), irregular peritoneal thickening (red arrow), and massive ascites (white arrows). b : 18F-fluorodeoxyglucose (FDG)-positron emission tomography reveals an FDG accumulation in the omentum and peritoneum.

細胞がシート状のびまん性増殖を示し，不明瞭ながらコード状，索状の構築も認められた。腫瘍細胞は小型均一で，狭小な細胞質を有し，核の淡染性，核長軸方向の向きが不規則な核配列がみられた。強拡大では，核に長軸方向のnuclear groovesが認められた。核分裂像は約5個/10高視野認められた。

免疫組織化学染色では，腫瘍細胞はBerEP4 (focal)，CD56，CD99 (equivocal)，D2-40，E-cadherin，inhibin- α ，MOC-31，PR，vimentin，WT-1陽性，AE1/AE3，CAM5.2，calretinin，cytokeratin (CK) 7，EMA，ER，synaptophysin陰性を示した（Table 1）。ただし，inhibin- α は生時には検討されていなかった。

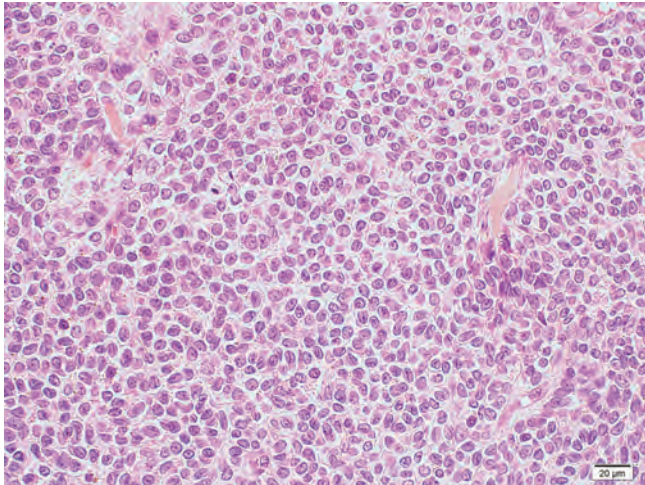


Photo. 2 Histological findings.

The tumor is composed of diffuse and solid sheets of uniform, relatively small cells. Tumor cells have scant cytoplasm and oval pale nuclei with small visible nucleoli. Nuclear grooves are observed (Hematoxylin-Eosin staining, $\times 40$).

IV. 病理解剖所見

肉眼所見：子宮、付属器はすでに摘出された状態で、腹腔内に最大 $17 \times 12 \times 8$ cm の大小さまざまな一部多嚢胞状の結節がびまん性に広がっており、血性腹水 3500 ml の貯留も認められた。

組織学的所見：腹膜播種病変は腹腔鏡下生検と同様の形態を示しており、肉眼のおよび組織学的に実質臓器内への転移は認めなかった。

細胞学的所見：腹水細胞診では、均一な小型類円形細胞が散在性あるいはシート状集塊、立体的な充実性集塊を形成しており (Photo. 3a)、一部に偽乳頭状の構築も認められた (Photo. 3b)。強拡大では、腫瘍細胞は小型均一的で N/C 比がきわめて高く、すりガラス状の繊細なクロマチン、明瞭な核小体が観察され (Photo. 3c)、核に長軸方向の nuclear grooves が明瞭に観察された (Photo. 3d)。明らかな小濾胞状の出現パターンや CEB は認められなかった。腹腔内腫瘍の捺印細胞診でも出現形式や個々の細胞形態は同様であった。

遺伝子検査：剖検時に採取された腹膜結節から DNA を抽出し、*FOXL2* 遺伝子変異を検討すると、AGCT の 9 割以上に認められる *FOXL2* c.402C>G mutation を認めた。

以上の組織学的、細胞学的形態と、免疫組織化学的所見、遺伝子変異、既往から、AGCT と確定診断された。

Table 1 Summary of immunohistochemical findings of the biopsy from the abdominal mass

Antibody	Company	Dilution	Results
AE1/AE3	Leica Biosystems	1 : 400	-
BerEP4	Dako	1 : 500	+/-
calretinin	Leica Biosystems	1 : 100	-
CAM5.2	BECTON DICKINSON	1 : 5	-
CD56	Dako	1 : 50	+
CD99	Dako	1 : 500	+/-
cytokeratin7	Dako	1 : 400	-
D2-40	Dako	1 : 150	+
E-cadherin	Dako	1 : 50	+
EMA	Dako	1 : 2	-
ER	Leica Biosystems	1 : 200	-
inhibin- α ※1	Leica Biosystems	1 : 1	+
MOC-31	Dako	1 : 250	+
synaptophysin	Leica Biosystems	1 : 200	-
PR	Leica Biosystems	1 : 800	+
vimentin	Dako	1 : 500	+
WT-1	Leica Biosystems	1 : 20	+

+ : positive, +/- : focally or equivocally positive, - : negative, detection kit : BOND Polymer Refine Detection (Leica Biosystems)

※1 : Bond™ Ready-to-Use Primary Antibody Inhibin Alpha (R1)

V. 考 察

文献的に報告されている体腔液細胞診における AGCT の細胞学的特徴は以下のようにまとめられる^{4,6,7}。

①出現形式：hypercellularity であることが多く、小濾胞状またはロゼット様の構築、緩い結合性のシート状ないし、立体的充実性集塊、散在性、間質ないし血管間質を軸とする偽乳頭状構造などの多彩な出現形式がみられ、時に好酸性基底膜様物質を中心に含む CEB がみられる。

②細胞形態：狭小で境界不明瞭な細胞質を有し、N/C 比が高く、一部裸核状、小型で大きさや形は均一である。

③核所見：類円形で微細～細顆粒状のクロマチンパターンが多く、核形不整や核大小不同は軽度で、核小体の明瞭化もしばしばみられる。全症例ではないが、coffee-bean-like nuclear grooves が認められることが多い。

本例の剖検時の腹水細胞診および腫瘍捺印細胞診では、報告されている①の特徴のうち、小濾胞状の出現パターンや CEB はみられなかったが、出現形式は多彩である点は合致していた。本例の個々の腫瘍細胞は、②、③の細胞所見によく合致しており、特に、細胞診では nuclear grooves が明瞭に観察され、AGCT として典型的な細胞学的形態と考えられた。これらの腹水細胞診における AGCT の特徴と

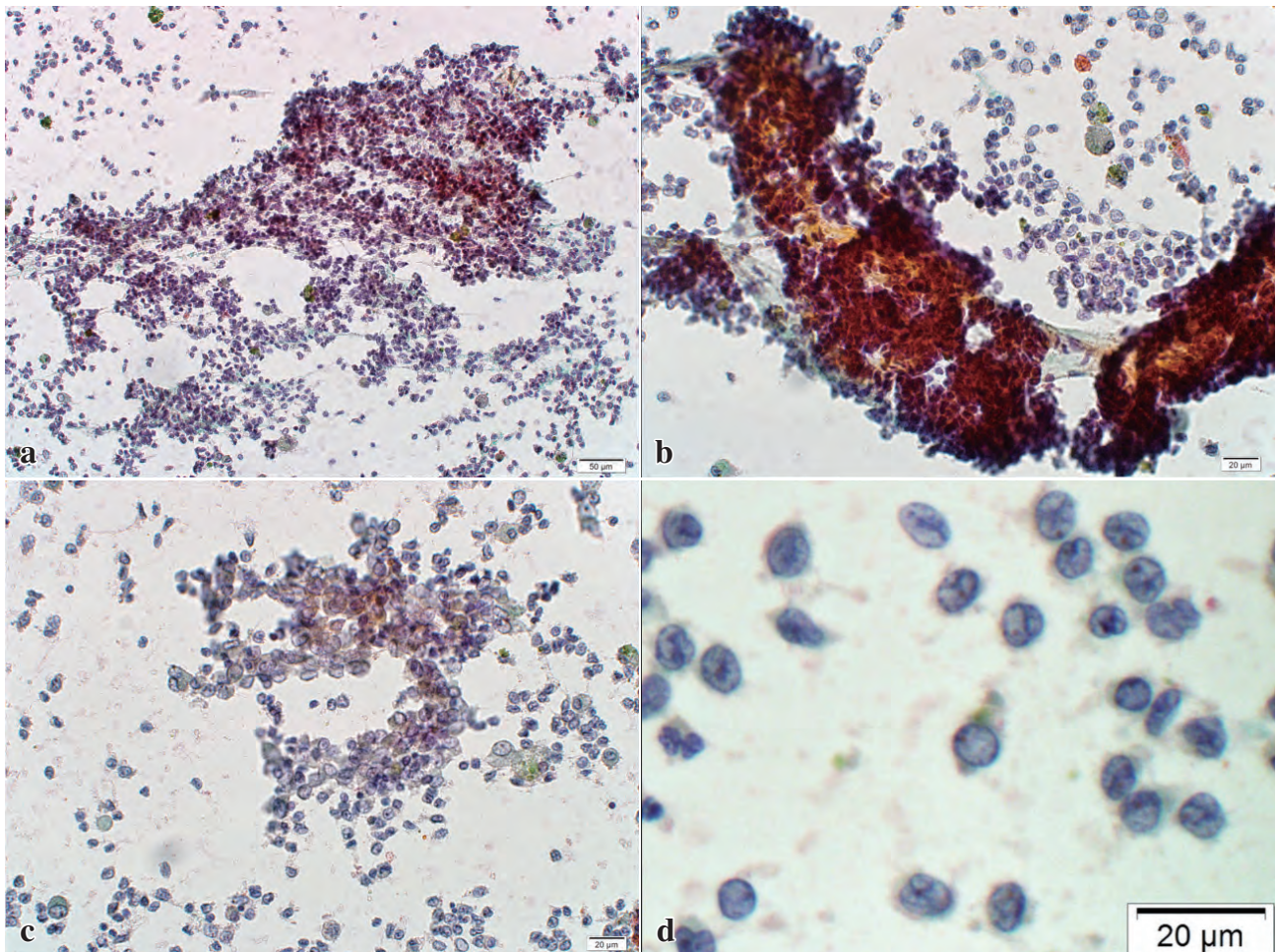


Photo. 3 Cytological findings of the ascitic smears at autopsy.

a : A low power view of the smear shows cohesive 3-dimensional and loose monolayered clusters ($\times 20$). b, c : Tumor cells form a pseudopapillary architecture ($\times 40$). d : The small monomorphic tumor cells have round to oval, pale nuclei with a finely granular chromatin pattern and visible nucleoli. Coffee bean-like nuclear grooves are often seen ($\times 40$). (a-d, Papanicolaou staining)

本例の腹水細胞診所見は Table 2 に示した。

組織学的に AGCT の比較的特徴的な所見とされている CEB と nuclear grooves は、必ずしも全症例に認められるわけではなく、症例によるばらつきがあり、いずれの所見の欠如も AGCT の診断に否定的な根拠にはならないことが知られている³⁾。体腔液細胞診におけるそれらの出現率は、CEB : 43%、nuclear grooves : 73% との報告もあり、組織診断と同様に診断に必須の所見ではないが、細胞学的にも明瞭に観察される有用な所見として認識されている⁴⁾。

Harbhajanka らは、AGCT 再発病変の穿刺吸引細胞診における細胞学的形態の特徴について 8 例を検討しており、nuclear grooves は 2 例 (25%)、CEB は 2 例 (25%) に認められ、いずれも核分裂像の増加は認められなかったと報告している⁸⁾。本例の腹水細胞診と腫瘍捺印細胞診においても、明らかな CEB と核分裂像は細胞診では認められな

かったが、nuclear grooves は高頻度にみられ、本例からも診断に有用な所見と考えられた。

高齢女性の腹水細胞診、腹腔内腫瘍の捺印細胞診における AGCT の鑑別疾患は、乳腺の lobular carcinoma を含めた adenocarcinoma や、neuroendocrine tumor (NET)、low grade lymphoma が代表的であり^{3,4,7,8)}、本例は原発不明の腹腔内腫瘍として発見されているため、いずれも重要な鑑別疾患である。AGCT は小型類円形で均一的な核、細顆粒状の繊細なクロマチン、nuclear grooves が比較的特徴的であるのに対し、adenocarcinoma の多くには核腫大、クロマチン増量、核形不整が目立ち、時に細胞質内粘液が認められる^{4,7,8,9)}。NET は salt and pepper 様のクロマチンパターンを示すことが AGCT との細胞学的鑑別に重要である^{4,7,8)}。low grade lymphoma は、細胞間の結合性の有無が重要な鑑別点の一つである⁸⁾。また、本例の免疫組織化学的所見は、

Table 2 Reported cytological features of adult granulosa cell tumor vs. our cytologic findings of ascitic fluid at autopsy

Reported cytological features	our case
Patterns of appearance	
hypercellularity	+
microfollicular (rosette) pattern	-
loosely cohesive clusters	+
monolayer clusters	+
3-dimensional clusters	+
pseudopapillary clusters	+
Call-Exner bodies	-
Cell characteristics	
scant and pale cytoplasm	+
high nuclear/cytoplasm ratio (almost naked cells)	+
monomorphic small round to oval cells	+
Nuclear characteristics	
round to oval	+
very fine chromatin pattern	+
visible nucleoli	+
coffee-bean-like nuclear grooves	+

+ : present, - : absent

上記の鑑別疾患のいずれに対しても否定的であり、鑑別の重要な根拠の一つと考えられた。

AGCT の確定診断には、遺伝子検査が有用であり、AGCT における *FOXL2* c.402C>G mutation は 97% に認められる¹⁰⁾。sex cord-stromal tumors では同様の mutation がみられることもあるが、卵巣癌やほかの悪性腫瘍にはみられず、その特異性は高いと報告されており^{5,10)}、本例においても既往や組織学的、細胞学的な形態とともに診断の決め手となった。

症例の術前、術中の腹水細胞診はいずれも陰性で、再度標本を確認したが、腫瘍細胞は認められなかった。病理解剖時の貯留腹水が 3500 ml であったのに対し、採取された腹水が少量であったことによる偽陰性の可能性が考えられる。

本例は、組織学的、細胞学的に個々の細胞形態は AGCT として矛盾しない所見であったが、組織学的構築はシート状のびまん性増殖が主体で特徴に乏しく、既往が不明であったため診断に苦慮した。一方、剖検時の腹水、腫瘍捺印細胞診では、細胞の均一性や nuclear grooves、微細顆粒状のクロマチンパターンなどが組織診より明瞭に観察され、これらの細胞学的所見は AGCT の確定診断の一助になると考えられた。

VI. 結 語

今回われわれは、既往が不明で組織診断に難渋した長期経過後の AGCT 再発症例を経験した。剖検時の腹水細胞診と腫瘍捺印細胞診では細胞の均一性、nuclear grooves や微細顆粒状のクロマチンパターンなどが明瞭に観察され、これらの細胞学的所見は AGCT の確定診断の一助になると考えられた。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は、第 57 回日本臨床細胞学会秋期大会 (平成 30 年 11 月 17 日, 18 日, 於横浜) において発表した。

Abstract

Background : Adult granulosa cell tumors (AGCTs) are a rare low-grade ovarian malignancy. This type of tumor is notorious for its tendency for late recurrence. We herein report on an autopsy case of late recurrent AGCT, in which ascitic and imprint tumor cytologies at autopsy were found to be useful for the definitive diagnosis.

Case : A 75-year-old woman underwent a diagnostic laparoscopy with a clinical diagnosis of probable peritoneal carcinoma. Histologically, the peritoneal nodules revealed a malignancy, not otherwise specified. Ten months later, her history of oophorectomy for AGCT 17 years prior was disclosed. Chemotherapy with paclitaxel was started with a clinical diagnosis of recurrent AGCT, but she died and an autopsy was performed. Ascitic and tumor imprint cytologies showed uniformly oval and naked tumor nuclei with obvious grooves. Call-Exner bodies were absent. A molecular analysis of the tumor revealed a *FOXL2* c.402C>G mutation.

Conclusion : This is a case of a late recurrent, molecularly proven AGCT, representing a case of difficulty in the histological diagnosis of AGCT without knowledge of crucial past medical history of AGCT. However, cytomorphologies, particularly nuclear grooves, were retained even in the late recurrent tumor and were of great help in the definitive diagnosis.

文 献

- Zaloudek, C. J., Mooney, E. E., Staats, P. N., Young, R. H. Sex cord-stromal tumors-pure sex cord tumors. In : Kurman, R. J., Carcangiu, M. L., Herrington, C. S., Young, R. H., eds. World Health Organization Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Lyon : IARC ; 2014. 50-52.
- Lee, I. H., Choi, C. H., Hong, D. G., Song, J. Y., Kim, Y. T., Kim, K. Y., et al. Clinicopathologic characteristics of granulosa cell tumors of the ovary : a multicenter retrospective study. J Gynecol Oncol 2011 ; 22 : 188-195.

- 3) Young, R. H. Ovarian sex cord-stromal tumours and their mimics. *Pathology* 2018 ; 50 : 5-15.
 - 4) Omori, M., Kondo, T., Yuminamochi, T., Nakazawa, K., Ishii, Y., Fukasawa, H., et al. Cytologic features of ovarian granulosa cell tumors in pleural and ascitic fluids. *Diagn Cytopathol* 2015 ; 43 : 581-584.
 - 5) Kim, M. S., Hur, S. Y., Yoo, N. J., Lee, S. H. Mutational analysis of FOXL2 codon 134 in granulosa cell tumour of ovary and other human cancers. *J Pathol* 2010 ; 221 : 147-152.
 - 6) Lal, A., Bourtsos, E. P., Nayar, R., DeFrias, D. V. Cytologic features of granulosa cell tumors in fluids and fine needle aspiration specimens. *Acta Cytol* 2004 ; 48 : 315-320.
 - 7) Atilgan, A. O., Tepeoglu, M., Ozen, O., Bilezikçi, B. Peritoneal washing cytology in an adult granulosa cell tumor : A case report and review of literature. *J Cytol* 2013 ; 30 : 74-77.
 - 8) Harbhajanka, A., Bitterman, P., Reddy, V. B., Park, J. W., Gattuso, P. Cytomorphology and Clinicopathologic Correlation of the Recurrent and Metastatic Adult Granulosa Cell Tumor of the Ovary : A Retrospective Review. *Diagn Cytopathol* 2016 ; 44 : 1058-1063.
 - 9) Kottarathil, V. D., Antony, M. A., Nair, I. R., Pavithran, K. Recent advances in granulosa cell tumor ovary : a review. *Indian J Surg Oncol* 2013 ; 4 : 37-47.
 - 10) Shah, S. P., Köbel, M., Senz, J., Morin, R. D., Clarke, B. A., Wiegand, K. C. Mutation of FOXL2 in granulosa-cell tumors of the ovary. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 2719-2729.
-

症 例

核内細胞質封入体を有する巨大核がみられた後腹膜傍神経節腫の1例

水野 彩乃¹⁾ 木下 幸正¹⁾ 木藤 克己²⁾ 杉田 敦郎²⁾
前田 智治²⁾

愛媛県立中央病院検査部¹⁾, 同 病理診断部²⁾

背景：傍神経節腫は、自律神経系に密接に関連した神経内分泌臓器である傍神経節由来のまれな腫瘍である。今回われわれは巨大な核に核内細胞質封入体や核溝を有する後腹膜発生の傍神経節腫の1例を経験したので報告する。

症例：80歳代、女性。CTで上部腹腔内腫瘤を指摘され当院紹介となった。悪性リンパ腫が疑われ診断目的にて腫瘍摘出術が施行された。腫瘍捺印細胞像では大小不同を伴う類円形の異型細胞がゆるい結合性ないし散在性に多数出現していた。細胞質境界は不明瞭、核は大小不同がみられ、クロマチンは粗大顆粒状で巨大核や多核がみられ、巨大核にしばしば核内細胞質封入体が見られた。単調な細胞の増生より腫瘍性病変が疑われたが、組織型の推定は困難であった。組織像では円形ないし多角形の上皮様細胞が胞巣状、索状に増殖し、胞巣辺縁には線維隔壁を伴う Zellballen 配列を認めた。免疫染色では synaptophysin, chromogranin A, CD56 が陽性であった。以上より、傍神経節腫と診断した。

結論：傍神経節腫は遭遇する頻度の少ない腫瘍であり、細胞診での診断は難しい。傍神経節腫はさまざまな細胞学的特徴があり、その中でも核内細胞質封入体は重要な所見の一つと考える。

Key words : Retroperitoneum, Paraganglioma, Cytology, Intranuclear cytoplasmic inclusion, Zellballen

I. はじめに

傍神経節腫は副腎外傍神経節のクロム親和性細胞に由来するまれな神経内分泌腫瘍である¹⁾。今回われわれは、腫瘍捺印細胞診で巨大な核に核内細胞質封入体や核溝を有し、細胞像で組織型の推定にいたらなかった後腹膜発生の傍神経節腫の1例を経験したので、組織細胞所見について文献的考察を含めて報告する。

A case of paraganglioma of the retroperitoneum with intranuclear cytoplasmic inclusions in the giant tumor cells

Ayano MIZUNO¹⁾, C. T., Kousei KINOSHITA¹⁾, C. T., Katsumi KITO²⁾, M. D., Atsurou SUGITA²⁾, M. D., Toshiharu MAEDA²⁾, M. D.

¹⁾Department of Clinical Laboratory, ²⁾Department of Diagnostic Pathology, Ehime Prefectural Central Hospital

論文別刷請求先 〒790-0024 愛媛県松山市春日町83 愛媛県立中央病院検査部 水野彩乃

令和元年8月20日受付

令和元年9月19日受理

II. 症 例

患者：80歳代、女性。

主訴：特記事項なし。

現病歴：総胆管結石、高血圧。

家族歴、既往歴：特記事項なし。

現病歴：総胆管結石で前医入院中、CTにて後腹膜腫瘍を指摘され、当院紹介となった。PET-CTにて肝S1に接した部位に3cm大の境界明瞭、均一な腫瘤を認め、単独病変ではあったが悪性リンパ腫が疑われた(Photo. 1)。その後、腹腔鏡下胆嚢摘出術・腫瘍摘出術が施行された。腫瘤はリンパ節として提出された。

III. 細胞学的所見

腫瘍捺印細胞所見：背景は清明で、多数の腫瘍細胞が散在性から一部集簇性に出現していた(Photo. 2a)。細胞質は

ライトグリーン好性で細胞質境界は不明瞭であった。核は類円形から楕円形を呈し、大小不同がありしわなどの不整を伴っていた。クロマチンは粗顆粒状で、硝子滴様物質 (Photo. 2b) や巨大核、多核細胞、核溝がみられ、一部の巨大核には核内細胞質封入体がみられた (Photo. 2c)。核小体は目立たなかった。Giemsa 染色では Pap 染色と同様の所見に加え、ゆるい結合性を疑う胞巣状の集簇が目立った (Photo. 2d)。以上の所見から、単調な細胞の増生を認めることより腫瘍性病変が疑われた。核内細胞質封入体が見られたことから悪性黒色腫が鑑別に挙げられたが、核小体が目立たないこと、メラニン色素のないこと、発生部位から悪性黒色腫は否定的と考えた。胞巣状の集簇も認めたが核内細胞質封入体を有するタイプの悪性リンパ腫を完全には除外できず、組織型の推定にはいたらなかった。

IV. 病理学的所見

肉眼・組織所見：肉眼的に約 3 cm 大の境界明瞭な充実性結節病変であり、周囲には線維性被膜を有していた。組織では円形ないし多角形の上皮様細胞が、胞巣状や索状に増殖していた。胞巣辺縁には線維隔壁がみられ Zellballen 配列を認めた (Photo. 3a)。一部の大型細胞には明瞭な核内細胞質封入体が見られた (Photo. 3b)。被膜外への腫瘍の浸潤は認められなかった。免疫染色は synaptophysin, chromogranin A, CD56 が陽性となり (Photo. 4)、以上の所見から傍神経節腫と診断した。

V. 考 察

傍神経節腫と褐色細胞腫の組織像はほぼ同様であり、組

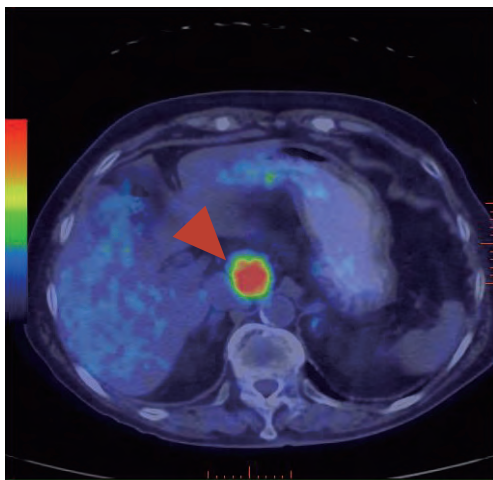


Photo. 1 Abdominal PET-CT. A solid mass in the retroperitoneum (arrow).

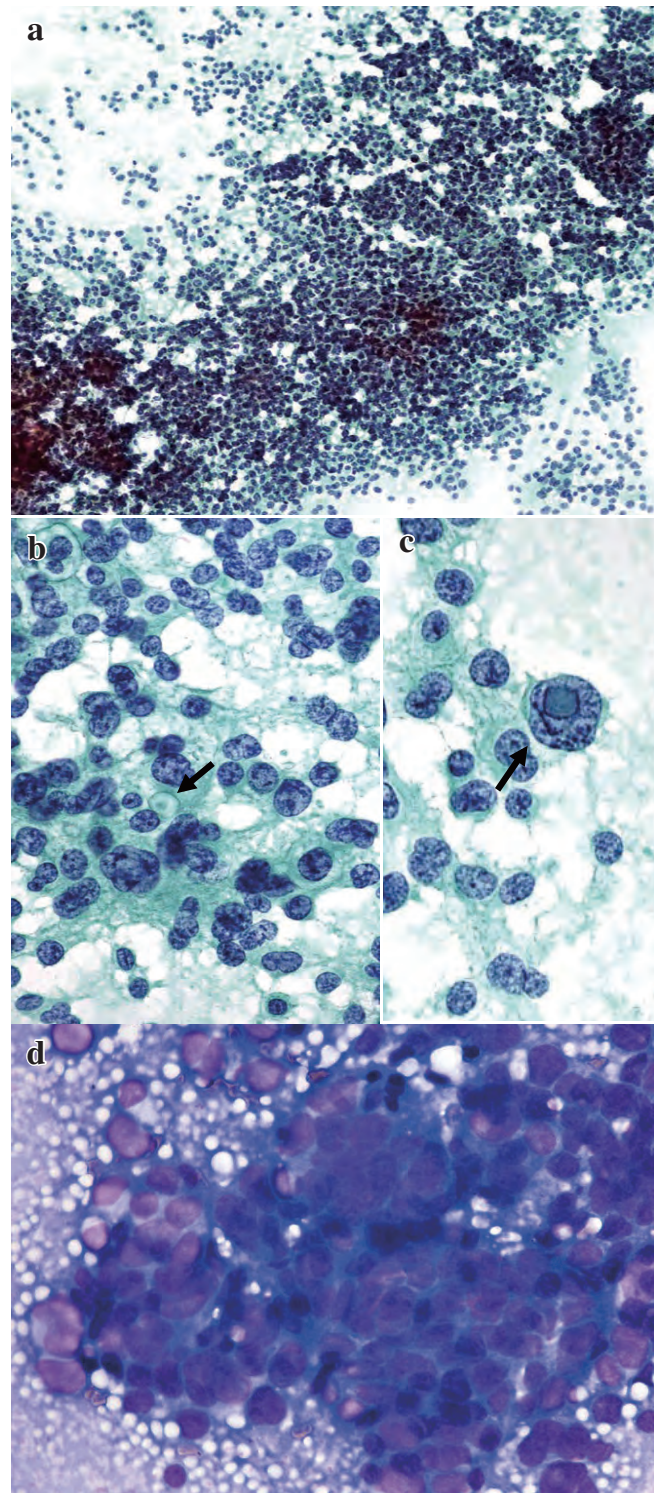


Photo. 2 Imprint cytology findings.

a : The tumor cells were distributed singly or loosely cohesive clusters (Pap. staining, $\times 10$).

b : Coarsely granular nuclear chromatin of the tumor cells. Glassy substance body (arrow, Pap. staining, $\times 100$).

c : Intranuclear cytoplasmic inclusion (arrow, Pap. staining, $\times 100$).

d : Alveolar cluster (Giemsa staining, $\times 40$).

組織学的特徴は、豊富な細胞質を有する大型の多稜形細胞より構成され、それらが索状または胞巣状構造を示し、線維性血管隔壁により Zellballen 配列をとるとされている^{1,2)}。Zellballen 配列は、正常のパラガングリオン構造を模倣したもので、他の腫瘍との鑑別点となりえる。免疫組織化学的には、神経内分泌顆粒に対するマーカーである chromogranin A または chromogranin B, synaptophysin などが陽

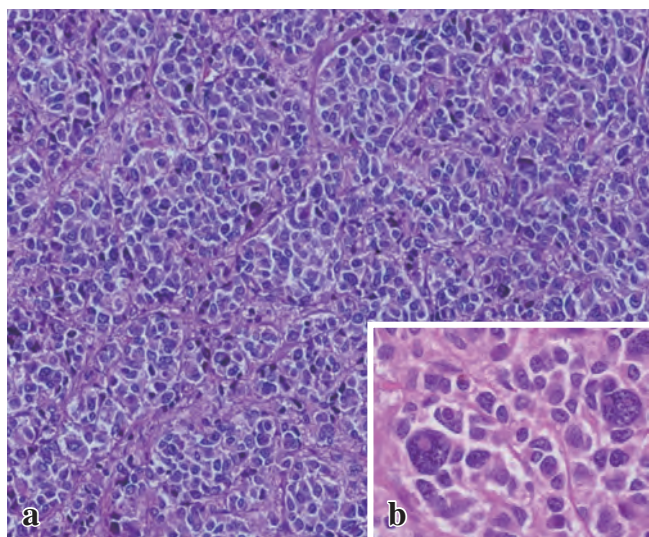


Photo. 3 Histopathological findings (HE staining).
a : The tumor cells were arranged in solid nests with intervening blood channels and sustentative cells, suggestive of the "Zellballen" pattern ($\times 20$).
b : Intranuclear cytoplasmic inclusions (inset) ($\times 100$).

性であるとされている³⁾。免疫染色は転移性腫瘍などとの鑑別のうえでも有用である。自験例においても、組織像では Zellballen 配列がみられ、免疫染色も傍神経節腫に合致する所見であった。

細胞学的特徴も腫瘍細胞の胞巣周囲を支持細胞と毛細血管が取り囲む Zellballen 配列を認めることであるが⁴⁾、自験例では明瞭な Zellballen 配列は認めなかった。構造が強固な支持細胞や毛細血管は、標本の作製状況によっては確認することが難しいと推測される。

他の細胞所見として畠ら⁵⁾は、①腫瘍細胞の多くは散在性に出現し、一部で上皮様集塊も認める。②核は円形から楕円形で、巨大核、多核、核内細胞質封入体などを認める。③細胞は円形から多辺形を呈し一部で紡錘形の細胞も混在する。④Giemsa 染色では好酸性や好塩基性の顆粒状物質を認める。⑤核・細胞質比が小さく、細胞質は豊富で、ライトグリーン好性、細顆粒状を呈する。⑥硝子滴、毛細血管の内皮細胞を認める。⑦ヘモジデリン顆粒やメラニン顆粒様の物質、嚢胞変性例ではコレステリン結晶を認める、といった所見を挙げている。自験例の細胞像では明らかな紡錘形細胞や血管内皮細胞、顆粒状物質は認めず、また細胞質境界が不明瞭であったため核・細胞質比は明らかでなかったが、細胞の出現形態や細胞質の性状の特徴は同様であり、巨大核や核内細胞質封入体なども認めた。

核内細胞質封入体は髄膜腫、甲状腺の硝子化索状腫瘍・乳頭癌、乳腺筋上皮腫瘍、母斑細胞性母斑・悪性黒色腫、肺腺癌、肝細胞癌など多くの腫瘍でみられ、褐色細胞腫/傍

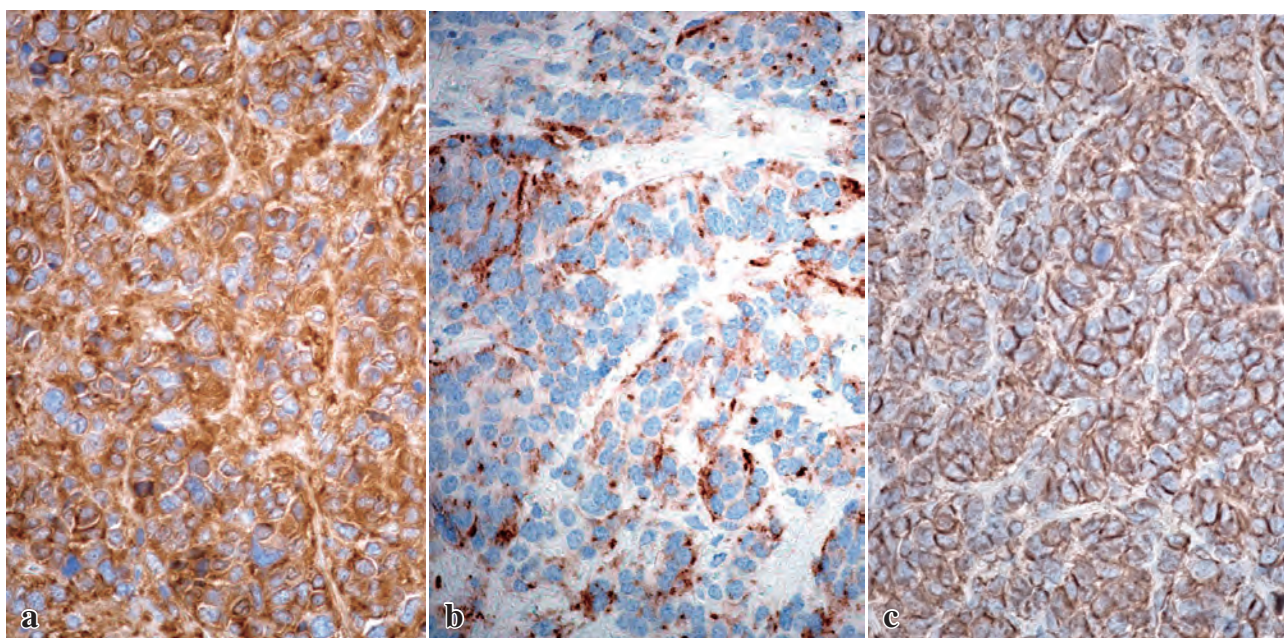


Photo. 4 Immunohistochemical examination revealed positive staining for synaptophysin (a), chromogranin A (b), CD56 (c) ($\times 40$).

Table 1 Clinical details and presence of intranuclear cytoplasmic inclusions in retroperitoneal paraganglioma (n = 7)

No.	Age/Sex	Size (cm)	Hypertension	Clinical diagnosis	Follow-up period and prognosis	Intranuclear cytoplasmic inclusion
1	83/F	3	+	Malignant lymphoma	one year, NED	+
2	8/M	8.5	NA	Retroperitoneal tumor	19 years, NED	+
3	49/M	4×3.2	NA	Paraganglioma	NA	-
4	70/F	5×7	NA	Castleman's disease	11 years, NED	+
5	61/F	4.9×3.9	-	Paraganglioma	2.5 years, NED	-
6	62/F	5.5×5	-	GIST	2 years, meta s/o	+
7	80/M	1.6	-	Paraganglioma	2 years, NED	-

No. 1 is the present case. NA, not available ; NED, no evidence of disease ; meta s/o, suggestive of metastasis

神経節腫でもしばしば認められる。褐色細胞腫/傍神経節腫の核内細胞質封入体は、細胞質の核への深い陥入を表しており、腫瘍細胞の高度の核の屈曲および分葉を反映しているとされている⁶⁾。核内細胞質封入体は、富ら⁵⁾は褐色細胞腫/傍神経節腫 11 例中 5 例に、Handa ら⁷⁾は傍神経節腫 7 例中 3 例に認められたと報告している。2000 年以降の当院の後腹膜傍神経節腫は今回の症例を含めて 7 例で、うち 4 例に組織像で明瞭な核内細胞質封入体が確認できた (Table 1)。

核内細胞質封入体を有する腫瘍で、自験例との鑑別が必要となる主な腫瘍は、悪性黒色腫、悪性リンパ腫、血管周囲類上皮細胞腫瘍 (perivascular epithelioid cell tumor : PEComa)、転移性低分化癌などが挙げられる。悪性黒色腫の細胞学的特徴は、明瞭な核小体やメラニン顆粒の存在である。傍神経節腫でメラニン顆粒を認める場合、メラニンを有する悪性黒色腫との細胞学的鑑別は、メラニン顆粒の大きさである。傍神経節腫の顆粒は粗大顆粒状から塊状であるが、悪性黒色腫では微細顆粒状を呈することが特徴である⁴⁾。また発生部位や、免疫染色で悪性黒色腫では HMB-45 が陽性となり傍神経節腫では陰性となることも鑑別において重要である。悪性リンパ腫は核内細胞質封入体を有するタイプもあるが、細胞同士の結合はなく、ときに細胞質内に空胞を認める。自験例のように形態のみで鑑別が困難な場合、神経内分泌系・リンパ球系マーカーなどの免疫染色が有用であると考えられる。血管周囲類上皮細胞腫瘍は間葉系腫瘍でさまざまな臓器に発生する。細胞像は自験例と類似点が多く鑑別は難しいが、HMB-45 が陽性となる⁸⁾。転移性低分化癌では小型～大型の核小体を認め、keratin, CEA が陽性となるのに対し、傍神経節腫では陰性となるとされている⁹⁾。傍神経節腫の推定診断を正確に行ううえで、免疫染色を施行することは有用と考えられる。

VI. ま と め

傍神経節腫は遭遇する頻度の少ない腫瘍であり細胞診での診断は難しいが、さまざまな細胞学的特徴があり、それらを理解しておくことで本疾患を鑑別に挙げることは可能である。いずれの腫瘍との鑑別も最終的には組織像および免疫染色に依拠するが、細胞診で核内細胞質封入体を持つ大型核がみられる場合は傍神経節腫を考慮すべき重要な所見の一つと考えられる。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第 27 回愛媛県臨床細胞学会学術集会 (2019 年 1 月) で報告した。

最後に、自験例について助言をいただいた神戸常磐大学保健科学部医療検査学科 島榮先生に深謝致します。

Abstract

Background : Paraganglioma is a rare tumor derived from the paraganglia, a neuroendocrine organ closely associated with the autonomic nervous system. Herein, we report a case of retroperitoneal paraganglioma with intranuclear cytoplasmic inclusions in the giant tumor cells.

Case : An 80-year-old woman was referred to our hospital because of an abdominal tumor detected by CT. Since a malignant lymphoma was suspected, a diagnostic excisional biopsy was performed.

Imprint cytology findings : The tumor cells were distributed singly or in loosely cohesive clusters, and showed anisokaryosis. Intranuclear cytoplasmic inclusions were also seen in some tumor cells.

Histopathological and immunohistochemical findings : The tumor cells showed a characteristic pattern of "Zellballen," and positive staining for synaptophysin, chromogranin A, and CD56. Based on the findings, we diagnosed the tumor as a paraganglioma.

Conclusion : Paraganglioma is difficult to diagnose by cytology. We think that the presence of intranuclear cytoplasmic inclusions is one of the important markers to support the diagnosis of paraganglioma.

文 献

- 1) 笹野公伸, 亀山香織, 編. 腫瘍病理鑑別アトラス NET・下垂体・副甲状腺・副腎. 東京: 文光堂; 2017. 251-257.
- 2) Lloyd, R. V., Osamura, R. Y., Kloppel, G., Rosai, J., eds. WHO Classification of Tumors of Endocrine Organs. Lyon: IARC Press; 2017. 127, 190-191, 194.
- 3) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 編. 副腎腫瘍取扱い規約改定第 2 版. 東京: 金原出版; 2005. 71-77.
- 4) 田中正純, 田中美帆, 坂根潤一, 西村俊直, 齊藤彰久, 倉岡和矢・ほか. 副腎および後腹膜原発 paraganglioma の 2 例. 日臨細胞会誌 2014; 53: 142-147.
- 5) 畠 榮, 大杉典子, 鐵原拓雄, 坂東美奈子, 山口昌江, 三宅康之・ほか. 褐色細胞腫および傍神経節腫の塗抹細胞像. 日臨細胞会誌 1995; 34: 634-639.
- 6) DeLellis, R. A., Suchow, E., Wolfe, H. J. Ultrastructure of nuclear "inclusions" in pheochromocytoma and paraganglioma. Human Pathology 1980; 11: 205-207.
- 7) Handa, U., Kundu, R., Mohan, H. Cytomorphologic spectrum in aspirates of extra-adrenal paraganglioma. Journal of Cytology 2014; 31: 79-82.
- 8) 三好真由美, 小竹千代, 小田井学, 田中 幸, 播谷規子, 上田佳世・ほか. 超音波内視鏡下穿刺吸引法 (EUS-FNA) で得られた大動脈周囲に発生した傍神経節腫の細胞像. 日臨細胞会誌 2018; 57: 125-128.
- 9) 田中正純, 田中美帆, 坂根潤一, 西村俊直, 齊藤彰久, 倉岡和矢・ほか. 腫瘍剖面捺印細胞診材料が診断に有用であった後腹膜原発 paraganglioma の 1 例. 日臨細胞広島会誌 2012; 33: 44-50.

甲状腺穿刺検体中に出現した骨髓巨核球

大島 康裕¹⁾ 山本 宗平²⁾ 黒木 雅子³⁾ 深井 美樹¹⁾ 酒井 優²⁾

JA 愛知厚生連安城更生病院臨床検査技術科¹⁾, 同 病理診断科²⁾, JA 愛知厚生連豊田厚生病院臨床検査技術科³⁾

I. はじめに

甲状腺穿刺吸引細胞診において多核巨細胞をみたとき、未分化癌や、多核組織球が出現しうる亜急性甲状腺炎あるいは肉芽腫形成性疾患が、まずは鑑別すべき疾患・病態として挙げられる。一方、きわめてまれではあるが、骨髓由来の巨核球が甲状腺穿刺吸引検体中に出現しうる事が報告されており、未分化癌などの高悪性度腫瘍との鑑別が問題となりうる¹⁻³⁾。

われわれは、甲状腺結節性病変内に形成された異所性骨化巣内の骨髓組織由来と考えられる巨核球が穿刺吸引標本中に複数出現し、未分化癌などとの鑑別が問題となった症例を経験したので報告する。

II. 症 例

43歳、女性、前頸部の腫瘤に気付き近医を受診した。特記すべき既往歴はなく、前頸部腫瘤以外に明らかな症状あるいは身体所見は認められなかった。血液検査と超音波検査が施行され、血液検査ではTSH (thyroid stimulating hormone) : 1.035 μ IU/ml (0.38~4.3 μ IU/ml), FT3 (free triiodothyronine) : 3.1 pg/ml (2.4~4.0 pg/ml), FT4 (free thyroxine) : 0.96 ng/dl (0.94~1.6 ng/dl), サイログロブリン : 3.72 ng/ml (<35 ng/ml) といずれも正常値範囲内であった。超音波検査にて、甲状腺左葉内に石灰化を伴う 1.0 cm 大の

結節性病変が指摘された (Photo. 1a)。精査目的に当院を受診し、エコーガイド下にて穿刺吸引細胞診が施行された。

III. 細胞所見

Papanicolaou 染色標本において、シート状の濾胞上皮集塊とともに、径 100 μ m 超の大型細胞が散在性に認められた (Photo. 1b, c)。これら大型細胞は、ライトグリーンに好染する豊かな細胞質と、濃縮調クロマチンパターンを呈する大型分葉状核を有しており、核小体は不明瞭であった。背景は血性で、微小骨片と脂肪滴が認められた。May-Giemsa 染色標本にて、前述の大型細胞とともに、各分化段階の顆粒球系および赤芽球系造血細胞が認められた (Photo. 2)。細胞転写法を用いた免疫染色を施行したところ、大型細胞の細胞質は CD42b (clone : MM2/174, Novocastra) に陽性を示した (Photo. 1d)。以上の所見から、前述の大型細胞は巨核球と考えられた。標本上の濾胞上皮細胞に明らかな核異型は認められず、結節性病変に関しては「良性 (腺腫様甲状腺腫の疑い)」と判定した。外科的切除は行われず、以後経過観察となっている。

IV. 考 察

甲状腺穿刺吸引細胞診において、分葉状大型核あるいは多核を有する巨細胞がみられた際、未分化癌や、多核組織球が出現しうる亜急性甲状腺炎あるいは肉芽腫性疾患が鑑別の上位として挙げられる。本例では、標本中の濾胞上皮に明らかな核異型は指摘されず、観察された大型細胞は、未分化癌で出現する異型巨細胞とは異なり、核小体は不明瞭で、核の多形性は目立たず、クロマチン不整分布や核分裂像は認められなかった。また、乳頭癌や亜急性甲状腺炎で出現する多核組織球とは異なり、濃縮調クロマチンパターンの分葉状核を呈していた。さらに免疫染色において明瞭な CD42b 発現が認められ、当該細胞を巨核球と判断しえた。

成人の甲状腺内に巨核球が出現する病態として、骨髓線維症や血球系腫瘍を基礎疾患とした髓外造血と、甲状腺結節

Megakaryocytes detected in fine-needle aspiration cytology of the thyroid—A potential diagnostic pitfall—

Yasuhiro OSHIMA¹⁾, C. T., Sohei YAMAMOTO²⁾, M. D., Masako KUROKI³⁾, C. T., Miki FUKAI¹⁾, C. T., Yu SAKAI²⁾, M. D.

¹⁾Department of Clinical Laboratory, ²⁾Department of Diagnostic Pathology, Anjo Kosei Hospital

³⁾Department of Clinical Laboratory, Toyota Kosei Hospital

論文別刷請求先 〒446-0026 愛知県安城市安城町東広畔 28 JA 愛知厚生連安城更生病院臨床検査技術科 大島康裕

令和元年 9 月 26 日受付

令和元年 10 月 8 日受理

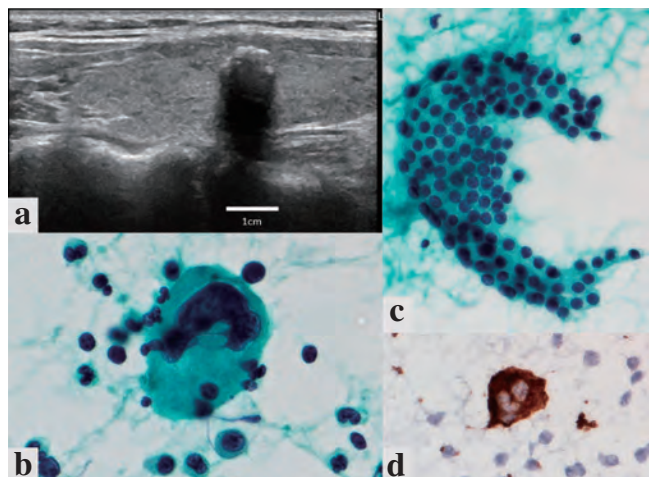


Photo. 1 Ultrasonographic findings of the thyroid and aspiration cytology of a thyroid nodule. (a) A thyroid nodule measuring 1.0 cm in diameter, with calcification. The specimen shows (b) giant cells with large lobulated nuclei and abundant cytoplasm in a background of (c) benign-appearing follicular cells (Papanicolaou staining, $\times 40$). (d) The giant cells are positive for CD42b (Immunocytochemistry, $\times 40$).

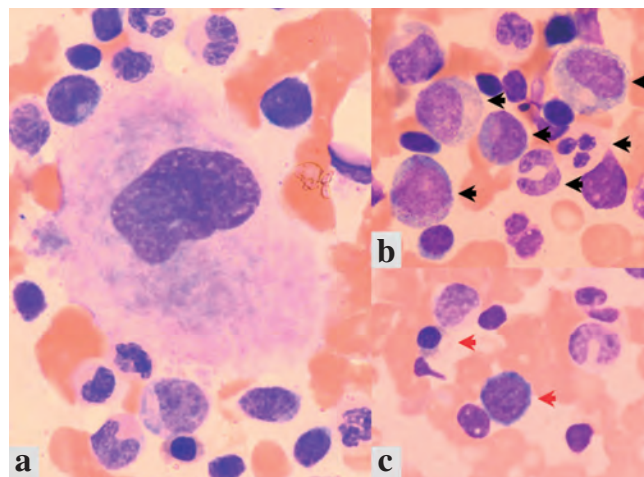


Photo. 2 Three lineages of bone marrow hematopoietic cells. Megakaryocytes (a) with giant nuclei and abundant granular cytoplasm, and (b, black arrows) myeloid and (c, red arrows) erythroid cells in various stages of development (May-Giemsa staining, $\times 100$).

性病変内に形成される異所性骨化巣内での骨髄形成が報告されている¹⁻⁵⁾。本例では、甲状腺結節性病変以外に身体的所見上特記すべきものはみられず、また、血液疾患を示唆する臨床兆候も認められなかった。さらに、穿刺吸引標本中にみられた顆粒球系および赤芽球系造血細胞および微小骨片や脂肪滴の存在から、結節性病変内の異所性骨化巣内に形成された造血組織が偶然的に採取されたものと推定された。

甲状腺結節性病変内に生じる二次的変性・化生所見の一つとして骨化が知られており、まれにそれら骨化巣内に骨髄組織が形成されうる。さらにきわめてまれながら、本例のように結節性病変からの穿刺吸引の際に、その造血組織が検体中に混入することがある¹⁻³⁾。その際に認められる大型細胞すなわち巨核球を、未分化癌などと誤認しないために、背景の他系統造血細胞や脂肪滴の存在に気付くことが重要である。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第60回日本臨床細胞学会総会春期大会(2019年6月, 東京)で発表した。

Abstract

We present a case of goiter with ectopic bone formation and extramedullary hematopoiesis in the thyroid, diagnosed by fine-needle aspiration cytology (FNAC). A 43-year-old female patient with a calcified thyroid nodule underwent ultrasound (US)-guided FNAC. Microscopic

examination showed mature megakaryocytes with multilobulated nuclei and abundant granular cytoplasm, and myeloid and erythroid cells in various stages of development in a background of benign thyroid follicular epithelial cells. Adipose tissue and fragmented bone materials were also found. Presence of hematopoietic cells in the thyroid gland is an unusual finding; moreover, detection of giant cells in FNAC of the thyroid could lead to the mistaken diagnosis of thyroid anaplastic carcinoma.

文 献

- 1) Been, L. C., Ogden, L., Traweek, S. T. Extramedullary hematopoiesis involving the thyroid: Fine-needle aspiration features and literature review. *J Am Soc Cytopathol* 2016; 5: 133-138.
- 2) Jan, I. S., Weng, M. H., Wang, C. Y., Chang, T. C., Shin, S. R. Extramedullary hematopoiesis involving the thyroid: A rare cytologic finding in otherwise healthy patients and review of literature. *J Formos Med Assoc* 2018; 117: 1108-1114.
- 3) Mizutori-Sasai, Y., Maeda, T., Suzuki, A., Hirokawa, M. An anomalous abundance of megakaryocytes in thyroid fine needle aspirates: two immunocytochemically confirmed cases. *Cytopathology* 2017; 28: 341-342.
- 4) Akbulut, S., Yavuz, R., Akansu, B., Sogutcu, N., Arikanoğlu, Z., Basbug, M. Ectopic bone formation and extramedullary hematopoiesis in the thyroid gland: report of a case and literature review. *Int Surg* 2011; 96: 260-265.
- 5) Lazzi, S., Als, C., Mazzucchelli, L., Kraft, R., Kappeler, A., Laisue, J. Extensive extramedullary hematopoiesis in a thyroid nodule. *Mod Pathol* 1996; 9: 1062-1065.

捺印標本で腫瘍細胞とともに Charcot-Leyden 結晶を認めた 未分化大細胞型リンパ腫の 1 例

佐々木健司 神田 真規 米原 修治

JA 広島厚生連尾道総合病院病理研究検査科

I. はじめに

Charcot-Leyden 結晶 (Charcot-Leyden crystal : CLC) は好酸球の崩壊によって形成される六方菱形の結晶であるが、悪性リンパ腫に出現したとする報告はみられない。ここで提示する症例は捺印細胞診標本において腫瘍細胞とともに CLC を認めた未分化大細胞型リンパ腫の 1 例である。

II. 症 例

症例は 30 歳代、男性。両側鼠径部腫瘍の精査加療目的にて当院外科に紹介された。末梢血では、白血球が $18800/\mu\text{l}$ と高値を示し、その 73% は好酸球であった。増多した好酸球の形態に異常はなく、異型細胞はみられなかった。確定診断のために右鼠径部腫瘍が摘出され、術中迅速組織検査および腫瘍剖面の捺印迅速細胞診検査が行われた。

III. 細胞学的所見

大型の異型細胞を孤立散在性に認めた。核は多形性を示し、腎形あるいはドーナツ状の核が混在していた。クロマチンは細から粗顆粒状で複数の明瞭な核小体を認めた。背景には、多数の好酸球が出現しており、好酸球の崩壊に

伴う顆粒状の物質やオレンジ G 好性の菱形の CLC が観察された (Photo. 1a)。核所見より未分化大細胞型リンパ腫を疑った。

IV. 病理組織学的所見

リンパ節の既存構造を破壊してびまん性に増殖する腫瘍組織を認めた。部分的に好酸球は集簇し、大小不規則な形の壊死巣を形成していた (Photo. 1b)。腫瘍細胞の核は多様であり、腎形ないし馬蹄形核が混在した。腫瘍細胞間には多数の好酸球浸潤を伴った。免疫組織化学的に腫瘍細胞は EMA, CK, AE1/AE3, CD3, CD4, CD20, CD56, CD79a, granzymeB, ALK に陰性、CD8, CD30 は細胞膜やゴルジ野に一致して陽性所見を示した (Photo. 2a)。Ki-67 標識率は高発現であり、未分化大細胞型リンパ腫、ALK 陰性型に一致した。また、壊死巣内には、光沢をもつ菱形の CLC を認めた (Photo. 2b)。

V. 考 察

末梢血の好酸球増多 (5% 以上、 $700/\mu\text{l}$) を示す代表的疾患はアレルギー性疾患であるが、さまざまな疾患が原因になる。血液疾患では、慢性好酸球性白血病、慢性骨髄性白血病、Hodgkin リンパ腫、T 細胞リンパ腫でしばしば好酸球増多をきたすが、未分化大細胞型リンパ腫ではまれである¹⁾。リンパ腫における好酸球増多のメカニズムは腫瘍化した T 細胞が種々のサイトカイン (IL-3, IL-5, GM-CSF) を放出し、好酸球の増殖が促進されると考えられている²⁾。また、近年のアレルギー性疾患の検討では、炎症の強い部位において好酸球は活性化して自発的な死にいたり、細胞外に線維状のクロマチンを放出する働きが明らかとなった。これらの細胞死は ETosis (extracellular trap cell death)

A case of anaplastic large cell lymphoma with Charcot-Leyden crystals with tumor cells in an imprint specimen

Kenji SASAKI, C. T., I. A. C., Masanori KODA, C. T., I. A. C., Shuji YONEHARA, M. D.

Department of Pathology, JA Onomichi General Hospital

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

令和元年 11 月 1 日受付

令和 2 年 1 月 30 日受理

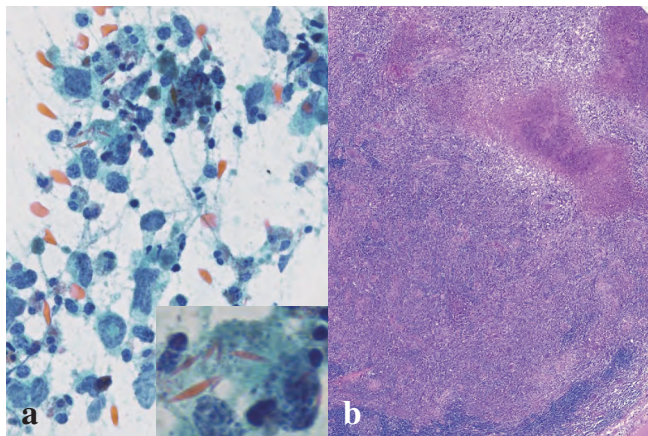


Photo. 1 a : Large atypical cells with irregular nuclei, eosinophils, and granular materials are observed (Pap. Staining, $\times 20$). Diamond-shaped Charcot-Leyden crystals are seen (inset, $\times 63$). b : Diffuse proliferation of tumor cells and irregular shaped necrotic areas are observed (HE staining, $\times 2.5$).

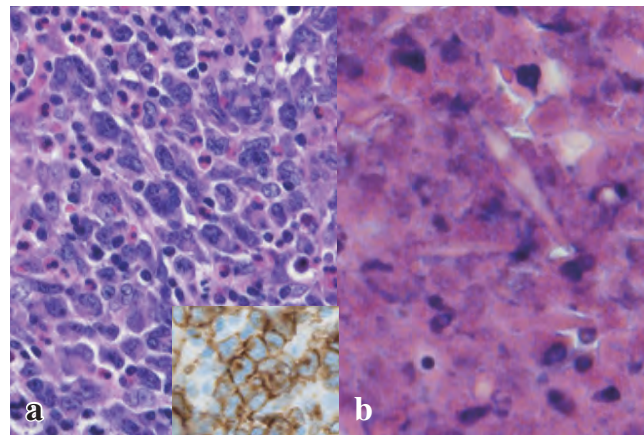


Photo. 2 a : Tumor cells show pleomorphism, and infiltration of numerous eosinophils is observed among the tumor cells (HE staining, $\times 40$) (inset : immunohistological staining for CD30, $\times 40$). b : Burnished rhombus-shaped crystals are observed in the necrotic lesion (HE staining, $\times 63$).

と呼ばれている³⁾. CLC 蛋白の本体はレクチンの一種の galectin-10 であるが, CLC の形成には ETosis の過程における galectin-10 の局在変化が関与しており, 好酸球が集簇している状態であれば, 細胞が壊れて細胞外に放出された galectin-10 は CLC を形成する³⁾. これらのメカニズムにより, 本例では CLC は壊死巣内に認められたものとする. CLC 形成には好酸球の増加だけではなく, ETosis が起こる必要があり, それらを反映して細胞診標本には, 背景に顆粒状の物質が認められた. CLC が出現したリンパ腫の報告はみられないが, 腫瘍性病変における ETosis の起因は不明であり, 今後, CLC を伴ったさまざまな症例を多角的に検討する必要があると思われる.

本例の術中迅速組織検査では, 上皮性悪性腫瘍との鑑別を要したが, 腫瘍断面の捺印迅速細胞診検査がリンパ腫の診断と CLC の認識において手助けとなった.

著者らは, 開示すべき利益相反状態はありません.

Abstract

We report herein on a case of anaplastic large cell lymphoma with

Charcot-Leyden crystals (CLCs). The patient was a male in his 30 s. Large lymphoma cells were found in an imprint specimen, and eosinophils and CLCs were observed in the background. The CLC formation involves ETosis (extracellular trap cell death) of eosinophils. The CLCs appeared with granular material associated with eosinophil disintegration. There have been no previous reports published on a lymphoma with CLCs, and the cause of the ETosis in the tumorous lesion is unknown. In the future, it will be necessary to examine various cases with CLCs with many different approaches.

文 献

- 1) 伊豆津宏二. 臨床検査データブック 2019-2020. 高久史磨, 監修, 黒川 清, 春日雅人, 北村 聖, 編. 東京: 医学書院: 2019. 350-353.
- 2) 松永卓也, 佐藤 勉, 井山 論, 田中信悟, 村瀬和幸, 佐藤康史・ほか. リンパ腫細胞由来のインターロイキン-5 が好酸球増多を来したと考えられる末梢性 T 細胞性リンパ腫. 臨床血液 2006 ; 47 : 1457-1462.
- 3) Ueki, S., Tokunaga T, Melo, R.C.N., Saito, H., Honda, K., Fukuchi, M., et al. Charcot-Leyden crystal formation is closely associated with eosinophil extracellular trap cell death. Blood 2018 ; 132 : 2183-2187.

日本臨床細胞学会雑誌投稿規定

1. 投稿資格

原則として投稿者は共著者も含め日本臨床細胞学会会員に限る。ただし、画像診断、治療などに直接関わった医師(2名以内)はこの限りではない。

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, 読者の声である。
- 2) 投稿論文は臨床細胞学の進歩に寄与しうるもので, 他誌に発表されていないものに限る。
- 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医学系研究に関する倫理指針(文部科学省, 厚生労働省(平成26年12月22日, 平成29年2月28日一部改正))が遵守されていること。
※これらの指針は, 学会誌1号に記載。
- 4) 論文の著作権は本学会に帰属し, 著者は当学会による電子公開を承諾するものとする。セルフ・アーカイブ(自身のホームページ, 所属機関のリポジトリなど)においては表題, 所属, 著者名, 内容抄録の公開は学会誌の発行の後に認められる。
- 5) 論文投稿に際し, 著者全員の利益相反自己申告書(様式2)を添付すること。なお, 書式は <http://jscc.or.jp/coi/> からダウンロードし用いる。この様式2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, 「筆者らは, 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) 原則として“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/jscc/>

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。英文での投稿原稿の場合も和文の

場合に準ずる。

- (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, 器具および機械名, 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。大文字は固有名詞およびドイツ語の名詞の頭文字に限る。
 - (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」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(電子投稿でない場合)

原稿はワープロを用い, A4 判縦に横書きし, 1行25字で20行を1枚におさめる。上下左右に30mm程度の余白をとり, 左揃えとする。文字は12ポイント相当以上を用いるのが望ましい。
 - 3) 電子ファイル

以下の電子ファイル形式を推奨する。
Word, WordPerfect, RTF, TXT, LaTeX2e (英文のみ), AMSTeX, TIFF, GIF, JPEG, EPS, Postscript, PICT, PDF, Excel, PowerPoint。

なお, 写真の解像度は, 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, 内容抄録, 索引用語(key words), 本文, 利益相反状態の開示, 英文抄録, 文献, 写真, 図, 表の順とする。原稿には通し頁番号をふる。タイトルページ(1枚目)には, 当該論文における修正稿回数(初回, 修正1など), 論文の種別(原著, 症例報告, 短報など), 和文の表題(50字以内), 著者名, 所属のほか論文別刷請求先, 著作権の移譲と早期公開に対する同意を明記する。

2枚目には内容抄録, 索引用語を記載する。本文は内容抄録とは別に始める。

(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
 総説：1名を原則とする

(3) 内容抄録

短報を除いて500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
 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) 本文および枚数制限

a. 原著・総説・調査報告

本文, 文献を含め10,000字以内 (A4判20頁) とする。

図・表 (写真を含まず) は, 10枚以内とする。
 写真の枚数に制限はないが, 必要最少限の枚数とする。

b. 症例報告

本文, 文献を含め6,000字以内 (A4判12頁以内) とする。

図・表 (写真を含まず) は, 5枚以内とする。
 写真の枚数に制限はないが, 必要最少限の枚数とする。

c. 短報

出来上がり2頁以内とする。

写真は2枚以内 (組み合わせは各々2枚以内),
 図表は計1枚までとする。

写真2枚と図表1枚が入った場合の本文 (I. はじめに〜) と文献は1,500字程度 (A4判3頁) を目安とする。

(6) 英文抄録

本文とは別紙に、表題の英訳およびローマ字つづりの著者名、所属の英文名、および抄録内容を記す。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., 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。抄録内容は英語で200語以内 (ただし表題、著者名、所属名はのぞく) 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：5編以内

総説：特に編数の制限を定めない

b. 引用順にならべ、本文中に肩付き番号を付す。

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

【雑誌の場合】

著者名 (和名はフルネームで、欧文名は姓のみをフルスペル、その他はイニシャルのみで6名まで表記し、6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。

【単行本の場合】

著者名, 表題, 発行地: 発行所; 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, 発行年, 頁-頁。他者の著作物の図表を論文中で使用する場合は, 原著者 (あるいは団体) 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。

(8) 図・表・写真

a. 図, 表は英文で作成する。写真, 図, 表はPhoto.

1, 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.本文中には写真，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。光顕写真（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。電顕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。

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（和文および英文）および特集の趣旨（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，同住所の和文およ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縦にダブルスペースで10頁以内とする。

和文抄録を付し，図・表その他は和文の場合に準ずる。

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。白黒写真製版代およびカラー写真印刷代は無料とするが，その他の図版費（図の製版代），英文校正料，別刷代は著者負担とする。また，邦文論文の英文校正料と別刷代については半額免除とし，英文論文の場合は図版費を含めて掲載料を免除する。

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・写真に関しては，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。

10. 本規定の改定

投稿規定は改定することがある。

(平成4年6月一部改定)	(平成23年8月一部改定)
(平成6年6月一部改定)	(平成24年4月一部改定)
(平成9年6月一部改定)	(平成26年5月一部改定)
(平成11年6月一部改定)	(平成26年11月一部改定)
(平成21年5月一部改定)	(平成26年12月一部改定)
(平成21年6月一部改定)	(平成27年3月一部改定)
(平成21年11月一部改定)	(平成29年1月一部改定)
(平成22年4月一部改定)	(平成29年11月一部改定)
(平成22年9月一部改定)	(平成30年11月一部改定)
(平成23年3月一部改定)	(平成31年3月一部改定)

添付1 Acta Cytologica への投稿について

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

添付2 以下の2項目は毎年の1号に掲載する。

- ・ヘルシンキ宣言
- ・人を対象とする医学系研究に関する倫理指針
平成26年12月22日
平成29年2月28日一部改正

NOTICE TO CONTRIBUTORS

1. Authorial responsibility :

All authors of this journal including coauthors must be members of the Japanese Society of Clinical Cytology. However, except for whom (within 2 authors) involved in the diagnosis, treatment, and so on.

2. Categories of articles published :

1) The categories of articles published in this journal are *review articles*, *original articles*, *investigation reports*, *case reports*, *special articles*, *brief notes*, and *reader's voices*.

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 Health Research Involving Human Subjects (Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Ministry of Health, Labour and Welfare, March, 2015), including privacy protection.

* These guidelines appear in the first issue of the 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 part of the initial manuscript submission process. The corresponding author is responsible for obtaining completed forms from all authors of the manuscript. The form can be downloaded from (<http://jscc.or.jp/coi/>) The statement has to be listed at the end of the text.

3. Submission style :

1) As a general rule, 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) Hiragana, daily use kanji and contemporary Japanese syllabic writing should be used, except for proper nouns and generally used technical terms. English manuscripts should be prepared essentially in the same manner as Japanese manuscripts.

(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. Upper case letters should be used only for proper nouns and the first letter of German nouns.

(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 using a word processor on vertical A4-size paper, with 25 characters per line and 20 lines per page. The top, bottom and side margins should be approximately 30 mm, and paragraphs left-justified. Twelve point or larger font size is preferable.

3) Electronic files

The following electronic file formats are recommended. Word, WordPerfect, RTF, TXT, LaTeX2e (English only), AMSTeX, TIFF, GIF, JPEG, EPS, Postscript, PICT, PDF, Excel, PowerPoint.

A minimum resolution of 300 dpi size is required for photographs 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, English abstract, references, photographs, figures and tables. The pages of the manuscript should be numbered consecutively. 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

Review articles : just one author, as a general rule

(3) Abstract

The text of the abstract should not exceed 500 characters, except for *brief notes*, and the headings should be comprised of the following.

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

Case reports : Background, Case (s), Conclusion

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 (20 pages of A4 size), including text and references.

Figures and tables (exclusive of photographs) should not exceed 10 pages. There are no restrictions on the number of photographs, but the minimum necessary should be submitted.

b. *Case reports* :

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

Figures and tables (exclusive of photographs) should not exceed 5 pages. There are no restrictions on the number of photographs, but the minimum necessary should be submitted.

c. *Brief notes* :

A brief note should not exceed two printed pages.

No more than two photographs (or combinations of no more than two photographs) and one figure or table can be included.

If two pictures and one figure or table are included, text (I. Introduction ...) and references should be approximately 1,500 characters (3 pages of A4 size).

(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 physicians.

For clinical laboratory technologists : MT ; CT ;

JSC ; CT, IAC ; CT, CMIAC ; CT, CFIAC.

The text of the abstract should not exceed 200 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 5 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 6 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.

For books :

Name (s) of the author (s). Title. Place of

publication ; Name of the publisher ; 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, and the year of publication). Page numbers.

If figures and tables from another author's 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.

(8) Figures, tables and photographs

- a. Figure and table titles are to be written in English. Photographs, figures and tables are to be numbered thus : Photo. 1, Fig. 1, Table 1, etc. Provide simple titles and explanations in English.
- b. Clearly state where the photographs, 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 photograph was taken will be used as the magnification for photomicrographs (photographs of cells or tissues). Authors are recommended to use scale bars in the photograph. For electron micrographs, the magnification at which the photograph was taken should be stated or scales included in the photograph.

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 and 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 10 pages.

A Japanese abstract should be provided, and figures, tables, etc. are to be prepared in the same manner as the Japanese manuscript.

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 photographs. However, authors will be charged for plate making for figures other than photographs, English proofreading and reprints. In addition, half the charges for English proofreading and reprints of Japanese articles will be waived, and the publishing fees, including plate making charges, for English articles will be waived.

9. Revision of these rules :

The rules for submitting manuscripts may change.

(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 2018)

(Partial revision May 2019)

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 Health Research Involving Human Subjects
March, 2015

日本臨床細胞学会編集委員会 (令和元年~3年)

委員長: 矢納研二

担当理事: 大平達夫

委員: 伊藤以知郎

田中良太

古田則行

幹事: 大沼利通

査読委員: 青木裕志

阿部彰子

有廣光司

池田純一郎

石岡伸一

市村友季

井野元智恵

入江準二

宇佐美知香

梅澤敬

遠藤浩之

大亀真一

大谷博

大森真紀子

岡部義信

刑部光正

尾松公平

笠井孝彦

片岡史夫

加藤智美

金子千之

川瀬里衣子

川村直樹

岸本浩次

清川貴子

久布白兼行

黒田一

小林裕明

近内勝幸

桜井孝規

佐藤正和

澤田達男

島田宗昭

下釜達朗

酒々井夏子

竹島信宏

河原明彦

長尾俊孝

前田宜延

西川武

明石京子

阿部英二

有安早苗

池田徳彦

石川雄一

伊東恭子

今井裕

岩崎雅宏

碓井宏和

浦野誠

小穴良保

大久保文彦

大塚重則

岡輝明

岡本聡

尾崎敬

小山徹也

笠松高弘

片山博徳

加藤友康

鹿股直樹

川名敬

神田浩明

北澤理子

草苺宏有

熊木伸枝

孝橋賢一

小林博久

齋藤生朗

佐々木陽介

佐藤美紀子

塩澤哲

島田啓司

白石泰三

鈴木雅子

三上芳喜

九島巳樹

二村梓

的田眞紀

明瀬光里

安倍秀幸

五十嵐誠治

池畑浩一

石田和之

伊藤崇彦

今井律子

岩瀬春子

白田実男

卜部理恵

及川洋恵

大崎博之

大沼利通

小賀厚徳

岡本三四郎

尾崎聡

甲斐敬太

梶原直央

香月奈穂美

門田球一

神尾多喜浩

河野光一郎

菊池朗

北澤莊平

草野弘宣

久山佳代

小材和浩

小林陽一

嵯峨泰

佐々木素子

佐藤慎也

澁木康雄

清水和彦

菅井有

鈴木淳

黒川哲司

野村秀高

棟方哲

秋葉純

新井正秀

伊倉義弘

池本理恵

出馬晋二

伊藤雅文

今野元博

岩田卓

内田克典

卜部省悟

大石徹郎

大崎能伸

大野喜作

岡田真也

岡本吉明

小田義直

利部正裕

梶原博

加戸伸明

金尾祐之

鴨井青龍

河野哲也

木佐貫篤

木下勇一

久慈志保

黒瀬圭輔

小島淳美

小宮山慎一

坂谷貴司

笹野公伸

佐藤康晴

渋谷秀美

清水健

須貝美佳

鈴木直

近藤英司

則松良明

柳井広之

浅見志帆

荒木邦夫

池上雅博

伊古田勇人

磯西成治

稲垣宏

今村好章

岩屋啓一

内山智子

江口正信

大井恭代

大城久

大橋隆治

緒方衝

小倉豪

小野里香織

垣花昌俊

加勢宏明

加藤拓

金山清二

川崎隆

河原邦光

岸野万伸

木村文一

串田吉生

黒田敬史

小塚祐司

小山芳徳

坂本優

佐治晴哉

佐藤由紀子

澁谷潔

清水道生

杉田好彦

鈴木正人

品川明子

廣川満良

阿部仁

有田茂実

池田聡

石井真美

井谷嘉男

稲山嘉明

井村穰二

上田和

宇津木久仁子

蝦名康彦

大金直樹

太田善夫

大原樹

岡俊郎

小椋聖子

小野瀬亮

覚野綾子

片岡竜貴

加藤一喜

金山和樹

川崎朋範

河村憲一

鬼島宏

喜友名正也

工藤明子

黒田直人

小林佑介

近藤哲夫

佐川元保

佐藤誠也

郷久晴朗

渋谷信介

清水禎彦

杉山裕子

鈴木美和

関田信之	芹澤昭彦	園田顕三	駄阿勉	多比良朋希	高倉聡
高瀬頼妃	高田恭臣	高野忠夫	高野浩邦	高野政志	高橋顕雅
高橋芳久	高橋恵美子	鷹橋浩幸	高松潔	田口雅子	田口健一
竹井裕二	武田麻衣子	竹原和宏	田尻琢磨	橘啓盛	楯真一
田中京子	田中綾一	田中一朗	田中尚武	田中浩彦	棚田論
谷川輝美	谷口智子	谷山清己	田沼順一	田原紳一郎	玉手雅人
田丸淳一	千酌潤	塚田ひとみ	辻村亨	津田均	土田秀
筒井英光	角田肇	寺井義人	寺田倫子	寺畑信太郎	寺本典弘
寺本瑞絵	土居正知	田路英作	徳田雄治	渡具知克	徳永英樹
戸澤晃子	栃木直文	富永英一郎	豊田進司	鳥居貴代	内藤子来
内藤嘉紀	永井雄一郎	中泉明彦	中尾佳史	長阪一憲	長坂徹郎
中里宜正	中澤久美子	長嶋健	永瀬智	中塚伸一	仲村勝
中山富雄	中山宏文	中山淳	南部雅美	新倉仁	西川鑑
西川武	錦見恭子	西田直代	西野幸治	西村理恵子	西森誠
西山憲一	布引治	野澤真由	能登原憲司	野中道子	野村弘行
野本靖史	橋口真理子	長谷川清志	秦美暢	畑中一仁	服部学
馬場洋一郎	羽原利幸	濱川真治	林茂徳	林真也	林俊哲
原由紀子	原田憲一	坂東健次	阪埜浩司	東田太郎	東美智代
樋口佳代子	飛田陽	秀島克己	平沢晃	平田哲士	平林健一
廣井禎之	廣島健三	廣田誠一	福島万奈	福島裕子	福屋美奈子
藤井丈士	藤田茂樹	伏見博彰	藤山淳三	藤原寛行	二神真行
古田玲子	古旗淳	星利良	星田義彦	細根勝	堀江香代
堀由美子	彭為霞	前田純一	前田ゆかり	増田健太	増田しのぶ
町田知久	松井成明	松浦基樹	松澤こず恵	松下宏	松田育雄
松田勝也	松永徹	松林純	松本光司	松本慎二	松元隆
松山篤二	丸喜明	丸川活司	丸田淳子	三浦弘守	三浦弘之
水野美香	三橋暁	湊宏	南優子	南口早智子	三村明弘
宮井由美	宮城淳	三宅真司	三宅康之	宮崎龍彦	宮嶋葉子
宮本朋幸	村田晋一	村田哲也	望月紀英	元井亨	物部泰昌
森定徹	森下由紀雄	森康浩	森村豊	八重樫伸生	安岡弘直
安田政実	矢田直美	柳田聡	矢野恵子	矢野博久	山上亘
山口知彦	山口浩	山口倫	山崎奈緒子	山下博	山田隆司
山田隆	山田麻里沙	山田恭輔	山田鉄也	山田範幸	山元英崇
山本晃人	矢持淑子	横井豊治	横尾英明	横瀬智之	横山俊朗
吉岡治彦	吉田勤	吉田浩一	吉野潔	吉見直己	米田操
米山剛一	梁善光	和田直樹	渡部洋	渡邊純	渡辺寿美子
渡邊みか					

(50音順)

令和二年五月二十二日発行

編集兼
発行人

公益社団法人
日本臨床細胞学会
代表者 矢納 研二

〒100-1061 東京都千代田区神田駿河台二丁目一
番一
駿河台サンライズビル三階
公益社団法人 日本臨床細胞学会
発行所
電話〇三(五七七)四六八〇 振替〇〇一〇一〇一三三五四五