

4 病理診断

1 病理診断

精巣腫瘍の大部分は胚細胞腫瘍であり、性索間質性腫瘍や悪性リンパ腫などの非胚細胞腫瘍は少数に留まる。2016年のWHO分類では、腫瘍発生・起源細胞の違いに基づいて胚細胞腫瘍分類の大幅な改訂がなされた。2022年のWHO分類でもその基本概念が継承されており、分類体系に大きな変更はない¹⁻³⁾。この分類の基軸は精細管内の腫瘍性胚細胞増殖である germ cell neoplasia in situ (GCNIS) の有無に基づく分類方法で、GCNISの有無により、胚細胞腫瘍はGCNIS由来胚細胞腫瘍とGCNIS非関連胚細胞腫瘍に大別される。

GCNIS由来胚細胞腫瘍は、セミノーマおよび非セミノーマ（胎児性癌、卵黄嚢腫瘍、絨毛性腫瘍、奇形腫）から構成される。その約半数は単一型のセミノーマ、約2割は単一型の非セミノーマであり、残りは混合性腫瘍（同一腫瘍内に複数の組織成分を有する病態。しばしば複数の組織成分が不規則または相互に移行しつつ混在する）である¹⁻³⁾。卵黄嚢腫瘍と奇形腫は、時に6歳未満の小児にそれぞれ単一の単一型、まれに両者の混合型として発生することや悪性度の低い病変であることが認識されていた。この腫瘍群はGCNISを伴わないことおよび近年の分子生物学的知見から、思春期以降に発生する同名の腫瘍とは異なる腫瘍発生経路をもつことが判明した。この知見に基づき、これらの病態を「卵黄嚢腫瘍、思春期前型」「奇形腫、思春期前型」としてGCNIS非関連胚細胞腫瘍に分類した^{1,3,6)}。それに伴い、思春期以降に発生する奇形腫および卵黄嚢腫瘍はGCNIS由来胚細胞腫瘍として「思春期後型」の用語が付記された。思春期後型のものに比して、思春期前型の奇形腫はよく器官化された成熟組織成分から構成される傾向があるが、卵黄嚢腫瘍は両者にGCNISの有無以外の組織学的差異はみられない。卵巣の成熟奇形腫と異なり、奇形腫、思春期後型は形態的に成熟・未熟成分いずれも転移能を有する悪性腫瘍である。したがって、精巣では思春期前型腫瘍を含め「成熟・未熟」の用語使用を廃止し、単に「奇形腫」と記載する。精粗細胞・精母細胞を起源とする、50歳以上に発生、予後が良好で、形態的にも通常型セミノーマとは異なる病態が存在しており、従来は精母細胞性「セミノーマ」と分類されていた。しかしながら、発生起源ならびに予後がセミノーマとは全く異なる腫瘍であることから、GCNIS非関連胚細胞腫瘍に分類され、精母細胞性腫瘍と名称が変更された^{1,3,7)}。

病理診断においては、肉眼所見の詳細な観察に基づく正確なサンプリングが重要である。出血、嚢胞状部分や色調の異なる腫瘍成分は、そのすべてから標本を作製する。肉眼的色調にかかわらず、腫瘍マーカー（LDH, AFP, β -hCG）の上昇を伴う場合には、顕微鏡的な非セミノーマ成分の検索のために必ず多数の標本を作製する必要がある。切り出し時のサンプリングエラーを防ぐ意味でも正確な臨床情報が必要となる。GCNISの有無を評価するため、腫瘍周囲の精巣実質を必ず標本化する。腫瘍浸潤範囲（深達度）評価のため、白膜、精巣網、精巣上体を含む領域、精索（断端、中央部、精巣近傍の3ヶ所程度が望ましい）を観察する。

4 資源利用

現在、本邦において精巣癌診療における micro RNA の測定は保険診療で行うことはできない。また、現時点では研究ベースの検査方法であり、自費で行うことも不可能である。

5 その他

現在、本邦において精巣癌診療における micro RNA の測定は保険診療で行うことはできず、研究的診断法であり推奨を決定する投票は回避することとなった。

6 今後の研究

上述の通り、本邦では精巣癌診療において micro RNA を測定することはできない。これまでの欧米からの研究報告で有用性が期待される miR-371a-3p の測定が本邦でも可能となった際に、従来のマーカーと比較しての診断精度や治療後病変残存の予測、予後予測、費用対効果などを検証し、推奨される検査となるか判断されることになると思われる。

参考文献

- 1) Diekmann KP, Radtke A, Gezi L, et al. Serum Levels of MicroRNA-371a-3p (M371 Test) as a New Biomarker of Testicular Germ Cell Tumors : Results of a Prospective Multicentric Study. J Clin Oncol. 2019 ; 37 : 1412-23.
- 2) Diekmann KP, Radtke A, Spiekermann M, et al. Serum Levels of MicroRNA miR-371a-3p : A Sensitive and Specific New Biomarker for Germ Cell Tumours. Eur Urol. 2017 ; 71 : 213-20.
- 3) Nappi L, Thi M, Lum A, et al. Developing a Highly Specific Biomarker for Germ Cell Malignancies : Plasma miR371 Expression Across the Germ Cell Malignancy Spectrum. J Clin Oncol. 2019 ; 37 : 3090-8.
- 4) Badia RR, Abe D, Wong D, et al. Real-World Application of Pre-Orchiectomy miR-371a-3p Test in Testicular Germ Cell Tumor Management. J Urol. 2021 ; 205 : 137-44.
- 5) Terbuch A, Adiprasito JB, Stiegelbauer V, et al. MiR-371a-3p Serum Levels Are Increased in Recurrence of Testicular Germ Cell Tumor Patients. Int J Mol Sci. 2018 ; 19 : 3130.
- 6) Rossas Plaza X, van Agthoven T, Meijer C, et al. miR-371a-3p, miR-373-3p and miR-367-3p as Serum Biomarkers in Metastatic Testicular Germ Cell Cancers Before, During and After Chemotherapy. Cells. 2019 ; 8 : 1221.
- 7) Lafin JT, Singla N, Woldu SL, et al. Serum MicroRNA-371a-3p Levels Predict Viable Germ Cell Tumor in Chemotherapy-naïve Patients Undergoing Retroperitoneal Lymph Node Dissection. Eur Urol. 2020 ; 77 : 290-2.
- 8) Morup N, Rajpert-De Meyts E, Juul A, et al. Evaluation of Circulating miRNA Biomarkers of Testicular Germ Cell Tumors during Therapy and Follow-up - A Copenhagen Experience. Cancers (Basel). 2020 ; 12 : 259.

これらの所見はいずれも治療方針に影響を与えうる。

精巣胚細胞腫瘍・性索間質性腫瘍の大部分は、HE染色標本のみでの組織診断が可能である。しかしながら、セミノーマの中の微小な非セミノーマ成分の特定、複雑に混在した非セミノーマの各組織型の判別、速縮性胚細胞腫瘍や高度の肉芽腫性炎症を伴う腫瘍など腫瘍細胞がごく少数の場合、非典型的な組織像を呈する胚細胞腫瘍と性索間質性腫瘍・悪性リンパ腫などの非胚細胞腫瘍との鑑別など、特定の状況では種々の免疫組織化学染色が診断に役立つ。胚細胞腫瘍のマーカ―には、GCNIS、セミノーマから一部胎児性癌に陽性となるOCT3/4、KIT、Nanogや、非セミノーマの各組織型（胎児性癌：CD30、SOX2；卵黄嚢腫瘍：AFP、glypican 3；絨毛性腫瘍：β-hCG）を特異的に検出可能なものが含まれる^{8,9)}。SALL4は胚細胞腫瘍全般に陽性を示すことから、非胚細胞腫瘍との鑑別および後述する体細胞型悪性腫瘍を伴う奇形腫と他臓器原発癌の転移との鑑別に有用である^{8,9)}。性索間質性腫瘍のマーカ―としてSF-1、FOXL2、Melan A、Inhibin-αが挙げられるが、いずれも性索間質性腫瘍全体に陽性を示す。セルトリ細胞腫、ライディッシュ細胞腫、顆粒膜細胞腫など各組織型の鑑別に有用な抗体は少ないが、β-cateninの核陽性像はセルトリ細胞腫に特異性が高いとされる^{9,10)}。

精巣胚細胞腫瘍は他臓器の悪性腫瘍に比して遺伝子変異数（tumor mutational burden）が低い、一方で染色体（の一部）の数的異常やDNAメチル化異常が腫瘍発生に深く関与する⁴⁻⁶⁾。その中でも第12染色体短腕の同染色体形成 [isochromosome 12p, i(12p)] を含む当該領域の増幅はGCNIS由来胚細胞腫瘍の90%以上に検出される。i(12p)はホルマリン固定・パラフィン包埋標本からでもfluorescence in situ hybridization (FISH)にて検出可能であり、i(12p)を伴わないGCNIS非関連胚細胞腫瘍や非胚細胞腫瘍との鑑別に有用である^{8,11)}。少数ながら20~30歳代の成人にも奇形腫、思春期前型の症例が報告されている。これらは思春期後型と異なり良性の経過を示すことから、過剰治療の危険性が指摘されている^{12,13)}。成人例の単一型奇形腫では、成熟し器官化された組織像、GCNISがないことに加え、FISHによるi(12p)の検出が推定される¹¹⁾。近年、腫瘍の化学療法抵抗性を予測する知見として、p53、MDM2の遺伝子異常や染色体3p25.3領域の増幅が報告されている¹⁴⁾。血清・血漿などの患者体液中から腫瘍由来micro RNAを測定するliquid biopsyのデータも急速に蓄積されている^{13,18)}。現時点では検討症例数が少なく、標準化された方法も確立されていない状況であるが、層別化・個別化治療に向けたこれらの動きの発展、推移にも注目する必要がある。

2 体細胞型悪性腫瘍を伴う奇形腫の病理診断

奇形腫、思春期後型には癌や肉腫などの体細胞（非胚細胞）型悪性腫瘍が合併することがある。胚細胞腫瘍に対するシスプラチンを主体とした標準化学療法に対し、この腫瘍成分は治療抵抗性を示す。従来用いられていた「悪性転化」を伴う奇形腫という用語は、すべてが悪性の経過を示す奇形腫、思春期後型の一部が良性であるという誤解を招きうるため、その使用は推奨されない¹³⁾。本腫瘍は精巣胚細胞腫瘍の2.5~8.0%に発生し、未治療の胚細胞腫瘍内にも起こりうるが、一般的には化学療法後のRPLND検体を含む転移巣にみられること

が多い^{3,15,16)}。治療方針、患者予後の観点から臨床的に問題となるのは主に後者の場合である¹⁷⁾。

体細胞型悪性腫瘍の組織診断には、同成分が弱拡大1視野（4倍対物レンズ、直径5mm）以上の範囲に認められる必要がある¹⁾。なお接眼レンズ視野数の違いにより、顕微鏡ごとの1視野の範囲に微妙な差異が生じることから、2022年のWHO分類ではマイクロメーターによる絶対値の測定を推奨し、「直径5mm以上」の基準のみを記載している³⁾。体細胞型悪性腫瘍が癌の形態を示す場合、その組織型は腺癌が大部分を占め、少数ながら扁平上皮癌、神経内分泌癌もみられる^{15,16)}。腺癌成分は高度の細胞異型、複雑な構造異型を呈し、異型の目立つ奇形腫成分との鑑別がしばしば問題となるが、この場合には体細胞型悪性腫瘍としての明確な領域性の有無が診断のポイントとなる^{3,15)}。肉腫では横紋筋肉腫、胎児型神経外胚葉性腫瘍（従来のprimitive neuroectodermal tumor, PNET）が多く、平滑筋肉腫、血管肉腫、腎芽腫の報告もある¹⁵⁻¹⁷⁾。PNETという用語は時代的変遷があるが、現在の病理学ならびに腫瘍学ではPNETはEWS遺伝子転座異常にて定義されるEwing肉腫とはほぼ同義で用いられる。以前に精巣原発「PNET」とされた症例のほとんどはこの遺伝子異常が検出されない。精巣では慣例的にPNETの名称が使用されてきたが、他臓器との整合性を取る観点から、2022年のWHO分類では胎児型神経外胚葉性腫瘍と記載された³⁾。体細胞型悪性腫瘍と診断されたものの半数程度が、腺癌様の管状増殖と肉腫様形態のいずれの組織像も呈しうる卵黄嚢腫瘍であったとする報告もあり¹⁶⁾。体細胞型悪性腫瘍を疑う腫瘍成分がAFP、glypican 3に陽性を示す場合には慎重な判断が必要である。体細胞型悪性腫瘍成分もGCNIS由来胚細胞腫瘍であり、大部分がi(12p)を伴うため、転移性腫瘍の除外にはFISHによる本遺伝子異常の検出が有用である¹⁸⁾。

参考文献

- 1) Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*. 2016; 70: 93-105.
- 2) Ulbright TM. Recently Described and Clinically Important Entities in Testis Tumors: A Selective Review of Changes Incorporated Into the 2016 Classification of the World Health Organization. *Arch Pathol Lab Med*. 2019; 143: 711-21.
- 3) Urinary and Male Genital Tumours 5th edition. WHO Classification of Tumours. Editorial Board IARC. 2022.
- 4) Rijlaarsdam MA, Tax DM, Gillis AJ, et al. Genome wide DNA methylation profiles provide clues to the origin and pathogenesis of germ cell tumors. *PLoS One*. 2015; 10: e0122146.
- 5) Oosterhuis JW, Looijenga LHJ. Human germ cell tumours from a developmental perspective. *Nat Rev Cancer*. 2019; 19: 522-37.
- 6) Cheng L, Albers P, Berney DM, et al. Testicular cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4: 29.
- 7) Hu R, Ulbright TM, Young RH. Spermatocytic Seminoma: A Report of 85 Cases Emphasizing Its Morphologic Spectrum Including Some Aspects Not Widely Known. *Am J Surg Pathol*. 2019; 43: 1-11.
- 8) Rajpert-De Meyts E, Nielsen JE, Skakkebaek NE, et al. Diagnostic markers for germ cell neoplasms: from placental-like alkaline phosphatase to micro-RNAs. *Folia Histochem Cytobiol*. 2015; 53: 177-88.
- 9) Ulbright TM. Pitfalls in the interpretation of specimens from patients with testicular tumours, with an

- emphasis on variant morphologies. *Pathology*. 2018 ; 50 : 88-99.
- 10) Cheng L, Lyu B, Roth LM. Perspectives on testicular germ cell neoplasms. *Hum Pathol*. 2017 ; 59 : 10-25.
 - 11) Looijenga LHJ, Van der Kwast TH, Grignon D, et al. Report from the International Society of Urological Pathology (ISUP) Consultation Conference on Molecular Pathology of Urogenital Cancers : IV : Current and Future Utilization of Molecular-Genetic Tests for Testicular Germ Cell Tumors. *Am J Surg Pathol*. 2020 ; 44 : e66-e79.
 - 12) Zhang C, Berney DM, Hirsch MS, et al. Evidence supporting the existence of benign teratomas of the postpubertal testis : a clinical, histopathologic, and molecular genetic analysis of 25 cases. *Am J Surg Pathol*. 2013 ; 37 : 827-35.
 - 13) Wagner T, Scandura G, Roe A, et al. Prospective molecular and morphological assessment of testicular prepubertal-type teratomas in postpubertal men. *Mod Pathol*. 2020 ; 33 : 713-21.
 - 14) Timmerman DM, Eleveld TF, Strim S, et al. Chromosome 3p25.3 Gain Is Associated with Cisplatin Resistance and Is an Independent Predictor of Poor Outcome in Male Malignant Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol*. 2022 (Epub ahead of print).
 - 15) Colicchia M, Necchi A, Paolini B, et al. Teratoma with somatic-type malignant components in germ cell tumors of the testis : a clinicopathologic analysis of 40 cases with outcome correlation. *Int J Surg Pathol*. 2011 ; 19 : 321-7.
 - 16) Magers MJ, Kao CS, Cole CD, et al. "Somatic-type" malignancies arising from testicular germ cell tumors : a clinicopathologic study of 124 cases with emphasis on glandular tumors supporting frequent yolk sac tumor origin. *Am J Surg Pathol*. 2014 ; 38 : 1396-409.
 - 17) Rice KR, Magers MJ, Beck SD, et al. Management of germ cell tumors with somatic type malignancy : pathological features, prognostic factors and survival outcomes. *J Urol*. 2014 ; 192 : 1403-9.
 - 18) Lobo J, Rodrigues A, Henrique R, et al. Morphological spectrum and molecular features of somatic malignant transformation in germ cell tumours. *Histopathology*. 2022 (Epub ahead of print).

I

治療

2 体細胞型悪性腫瘍を伴う奇形腫

1 体細胞型悪性腫瘍を伴う奇形腫

胚細胞腫瘍、特に奇形腫から新たに腺癌や肉腫などの体細胞腫瘍が発生することが知られている。胚細胞腫瘍の転移例の3~6%と比較的まれな病態であるが化学療法に抵抗性を示し、予後も不良とされている。体細胞型悪性腫瘍の組織型としては腺癌、横紋筋肉腫、胎児型神経外胚葉性腫瘍 (embryonic-type neuroectodermal tumor, ENET) の3者が多いが、横紋筋肉腫以外の肉腫、腎芽腫、白血病などの種々の悪性腫瘍が発生する¹⁾。このうち、ENETは、従来の primitive neuroectodermal tumor (PNET) が2022年のWHO分類で名を改められたものであり (1章「4. 病理診断」の項に詳細記載)、過去の文献を検索する際に注意が必要である。胎児型神経外胚葉性腫瘍については比較的まとまったエビデンスがあるので次項で概説する。

体細胞型悪性腫瘍を伴う奇形腫に関しては Giannatempo らによって報告された320例の集計データが参考になる²⁾。これによると胚細胞腫瘍の治療中に体細胞腫瘍が診断されたのは約4割で、残りは異時発生症例である。後者の場合、胚細胞腫瘍の診断から体細胞腫瘍診断までの期間は中央値で4年であり遅発再発症例が多い。原発巣に奇形腫がある症例と体細胞腫瘍組織中に奇形腫成分を含む症例が各々約7割を占め、この病態が密接に奇形腫と関連していることがわかる。Stage I 症例の5年全生存率 (overall survival: 以下、5年 OS) は83%と通常の胚細胞腫瘍に比べ不良であり、転移例でも予後良好群から不良群のすべてで、明らかに5年 OSは低値である。組織型の割合は ENET (31%) が最多で組織型を確定できない肉腫 (23%)、腺癌 (16%)、横紋筋肉腫 (14%) などとされている。多数例の解析ではかすべの組織型別の治療法などについては記載されていないが、予後に関しては ENET がほかのすべての組織型に比べて有意に不良であった。また、組織型を確定できない肉腫、腺癌、そのほかの組織型の予後はほぼ同等であり、横紋筋肉腫の予後が最も良好であった。後者については横紋筋肉腫の化学療法感受性がほかの組織型に比べて高いことが関与していると推察される。

体細胞型悪性腫瘍は基本的に化学療法抵抗性であるため、手術療法が重視されている。Stage I 症例に対して RPLND を行った場合の癌陽性率が約36%と高いとする報告²⁾もあり、厳重経過観察より RPLND を推奨する意見が多い²⁻⁵⁾。転移症例に対しても完全摘除が可能な場合は摘除術が推奨されている⁵⁾。完全摘除が不能な症例に化学療法を行う場合、通常の胚細胞腫瘍に対するシスプラチン併用化学療法と悪性転化した組織型に応じた化学療法のどちらを行うかについては結論が出ていないが、Giannatempo らの集計によると一次化学療法としては92%の症例で胚細胞腫瘍に対するシスプラチン併用化学療法が選択されている²⁾。ほかの後ろ向き解析でも一次化学療法として胚細胞腫瘍に対するシスプラチン併用化学療法が選択される傾向にある^{5,6)}。また、化学療法後の残存病巣に対して RPLND を施行することが

推奨されている³⁻⁶⁾。El Mesbahi らはシスプラチン併用化学療法後の再発例に対して、悪性転化した組織型に応じた化学療法を選択している⁷⁾。

2 胎児型神経外胚葉性腫瘍 (ENET)

Indiana 大学の Ehrlich らは76例の ENET 症例について解析している⁸⁾。これによると Stage I でも約5割の症例で後腹膜リンパ節に ENET もしくはほかの胚細胞腫瘍が存在し、この陽性率は通常の胚細胞腫瘍に比べ明らかに高い。そのため原発巣に ENET を認めた場合には Stage I でも RPLND が推奨される。また Stage II では全例で RPLND の摘除標本に ENET を認めている。これら ENET 陽性症例の約7割は癌死を免れており RPLND の重要性を示している。一方で、primary RPLND が選択できない症例では1例を除き BEP 療法などの胚細胞腫瘍化学療法が行われているが、化学療法後の手術で ENET 陽性であった症例はたとえ完全摘除であっても約6割が癌死しており予後は不良である。また、化学療法で完全寛解が得られたため手術を行わなかった症例の全例が ENET 再発をきたしている点にも注意が必要である。

Ehrlich らは ENET をターゲットとした化学療法としてドキソビシン+ビンクリスチン+シクロホスファミド (CAV) とイホスファミド+エトポシド (IE) を用いた交替療法 (CAV/IE) を選択している。転移症例10例では奏効率は約8割と良好ではあるが持続寛解例は1例に留まっている⁸⁾。このように進化した症例に対する CAV/IE の有効性は十分ではなく、より有効な化学療法の開発が望まれる。一方で、Indiana 大学は統報で RPLND をはじめとする転移巣の摘除術後に CAV/IE による術後補助化学療法を行った6例全例が長期観察で再発をきたさなかったとしている⁹⁾。

参考文献

- 1) Michalski W, Jonska-Gmyrek J, Poniatowska G, et al. Testicular teratomas: a growing problem? *Med Oncol*. 2018; 35: 153.
- 2) Giannatempo P, Pond GR, Sonpavde G, et al. Treatment and Clinical Outcomes of Patients with Teratoma with Somatic-Type Malignant Transformation: An International Collaboration. *J Urol*. 2016; 196: 95-100.
- 3) Speir R, Cary C, Foster RS, et al. Management of patients with metastatic teratoma with malignant somatic transformation. *Curr Opin Urol*. 2018; 28: 469-73.
- 4) Rice KR, Magers MJ, Beck SD, et al. Management of germ cell tumors with somatic type malignancy: pathological features, prognostic factors and survival outcomes. *J Urol*. 2014; 192: 1403-9.
- 5) Necchi A, Colechia M, Nicolai N, et al. Towards the definition of the best management and prognostic factors of teratoma with malignant transformation: a single-institution case series and new proposal. *BJU Int*. 2011; 107: 1088-94.
- 6) Spiess PE, Pisters LL, Liu P, et al. Malignant transformation of testicular teratoma: a chemoresistant phenotype. *Urol Oncol*. 2008; 26: 595-9.
- 7) El Mesbahi O, Terrier-Lacombe MJ, Rebischung C, et al. Chemotherapy in patients with teratoma with malignant transformation. *Eur Urol*. 2007; 51: 1306-11.
- 8) Ehrlich Y, Beck SD, Ulbright TM, et al. Outcome analysis of patients with transformed teratoma to

IV. その他の腫瘍

primitive neuroectodermal tumor. Ann Oncol. 2010 ; 21 : 1846-50.

- 9) Al-Hader AA, Jain A, Al-Nasrallah N, et al. Metastatic malignant transformation of teratoma to primitive neuroectodermal tumor (PNET) : results with PNET-based chemotherapy. Am J Clin Oncol. 2015 ; 38 : 364-6.

V

有害事象

精巣痛診療ガイドライン 2024 年版

2009 年10月20日 第1版 (2009 年版) 発行
2015 年1月20日 第2版 (2015 年版) 発行
2024 年2月29日 第3版 (2024 年版) 第1刷発行

福 泉 一般社団法人 日本泌尿器科学会

発行者 福村 直樹
発行所 金原出版株式会社
〒113-0034 東京都文京区湯島 2-31-14
電話 編集 (03)3811-7162
営業 (03)3811-7181
FAX (03)3813-0288 ©日本泌尿器科学会, 2009, 2024
振替口座 00120-4-151491 校印番号
<http://www.kanehara-shuppan.co.jp/> Printed in Japan
ISBN 978-4-307-43062-3 印刷・製本/三和社印刷部

＜出版者著作権管理機構 委託出版物＞

本書の無断複製は著作権法上での罰金を課せられています。複製される場合は、そのつと事前に、出版者著作権管理機構（電話 03-5244-5088, FAX 03-5244-5089, e-mail: info@jcopy.jp）の許可を得てください。

小社は捺印または貼付様をもって印刷を変更しません。
凡丁、落丁のものはお直し付留または小社にてお取り替え致します。

WEBアンケートにご協力ください

読者アンケート（所要時間約3分）にご協力いただいた方の中から
抽選で毎月10名の方に図書カード1,000円分を贈呈いたします。
アンケート回答はこちらから ➡
<https://forms.gle/USPa7JzJGlnaDn0B>

