

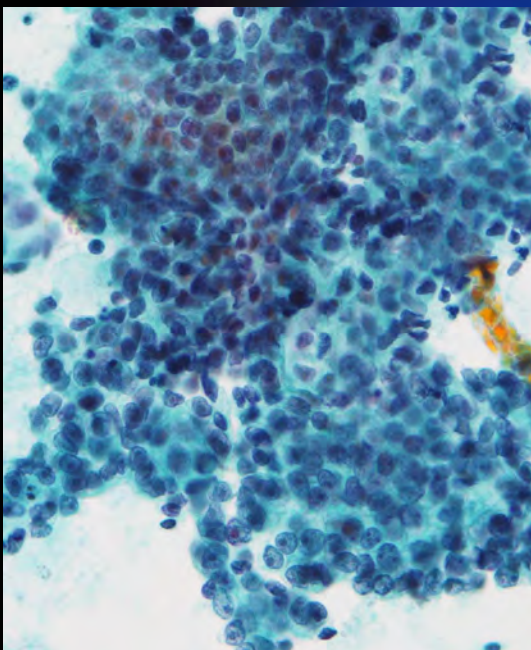
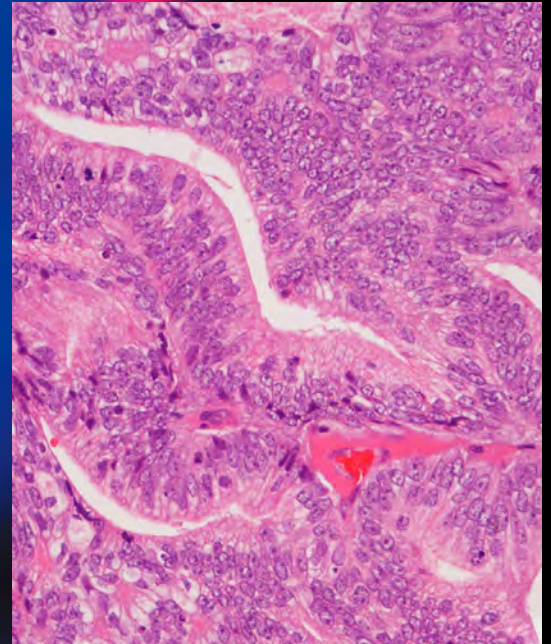
ONLINE ISSN 1882-7233  
PRINT ISSN 0387-1193

日臨細胞誌  
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第57卷 第1号 平成30年1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.57 No.**

**Jan. 2018**

**1**



目 次

編集委員巻頭言	古田 則行
〈原 著〉	
子宮頸がん集団検診における陰性標本の再検鏡の現状	(公財) 福島県保健衛生協会 森村 豊・他 (1)
妊婦の子宮頸部細胞診におけるブラシ使用の安全性と有用性	札幌医科大学産婦人科 石岡 伸一・他 (7)
BD シュアパス™ 法で高度扁平上皮内病変と評価した 250 例の hyperchromatic crowded cell groups の出現頻度と細胞診断上の意義	東京慈恵会医科大学葛飾医療センター病院病理部 梅澤 敬・他 (13)
〈班研究報告〉	
子宮頸部細胞診精度管理における自動スクリーニング支援システムの有用性について	頸部細胞診の自動化判定に関する研究班 杉山 裕子・他 (19)
〈症 例〉	
関節液細胞診が術前診断に有用と考えられた膝関節滑膜軟骨腫症の 1 例	青森市民病院医療技術局臨床検査部病理検査室 八木橋祐弥・他 (35)
転移巣で肉腫様変化を示した唾液腺導管癌の 1 例	栃木県立衛生福祉大学校臨床検査学部臨床検査学科 上田 香織・他 (39)
髄液で診断しえた中枢性神経細胞腫 (central neurocytoma) の 1 例	川崎医科大学総合医療センター病理部 成富 真理・他 (45)
胸水中に IgG4 陽性形質細胞浸潤を証明できた, IgG4 関連疾患と考えられる 1 例	北海道大学病院病理診断科/病理部 吹谷 美佳・他 (50)
子宮頸部小細胞癌の 3 例	春日井市民病院臨床検査技術室 齋藤 知央・他 (56)
〈短 報〉	
膀胱洗浄液にみられた前立腺導管腺癌の 1 例	関西医科大学附属病院病理部・病理診断科 蛭子 佑翼・他 (62)
投稿規定	(64)
ヘルシンキ宣言	(71)
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針	(75)
編集委員会	(98)

＊

〈表紙写真〉

前立腺導管癌の細胞

(左: パパニコロウ染色, 右: H-E 染色) (蛭子佑翼・他, 左: Photo. 1b, 右: Photo. 2b, とともに 63 頁)

## CONTENTS

Editorial.....Noriyuki Furuta

### *Original Articles*

Re-screening of negative smears in uterine cervical cancer mass screening

Yutaka Morimura, et al. (Fukushima Preservation Service Assoc. of Health, Fukushima) .....( 1 )

Safety and usefulness of the Cervex brush<sup>®</sup> for uterine cervical cancer screening of pregnant women

Shinichi Ishioka, et al. (Dept. of Obst. and Gynecol., Sapporo Med. Univ., Hokkaido) .....( 7 )

Hyperchromatic crowded cell groups in BD SurePath<sup>™</sup> method

—Frequency of occurrence of high-grade squamous intraepithelial lesion in 250 cases—

Takashi Umezawa, et al. (Dept. of Path., Jikei Univ. Katsushika Med. Center, Tokyo) .....( 13 )

### *The Japanese Society of Clinical Cytology Study Group Report*

Benefits of an automated screening system for quality control of cervical cytology

Yuko Sugiyama, et al. (The Study Group of Japanese Society of Clin. Cytol. : on the use of

Automated Screening Systems for Quality Control purposes regarding Cervical Cytol., Tokyo) .....( 19 )

### *Clinical Articles*

A case of synovial chondromatosis of the knee joint

—Feasibility of synovial fluid cytology for preoperative diagnosis—

Yuya Yagihashi, et al. (Dept. of Clin. Lab., Aomori City Hosp., Aomori) .....( 35 )

A case of salivary duct carcinoma exhibiting sarcomatoid changes in the metastatic lesions

Kaori Ueta, et al. (Dept. of Clin. Lab., Tochigi Pref. Med. and Social Welfare Vocational School, Tochigi) .....( 39 )

Cytologic diagnosis of central neurocytoma (CN) in cerebrospinal fluid—Report of a case—

Mari Naritomi, et al. (Dept. of Path., Kawasaki Med. Univ. General Med. Center, Okayama) .....( 45 )

Cytologically proven IgG4-positive plasma cells in pleural effusion of a patient clinically compatible with IgG4-related disease

Mika Fukiya, et al. (Dept. of Path., Hokkaido Univ. Hosp., Hokkaido) .....( 50 )

Three cases of small cell carcinoma of the uterine cervix

Tomohiro Saito, et al. (Dept. of Clin. Lab. Med., Kasugai Municipal Hosp., Aichi) .....( 56 )

### *Brief Note*

A case of prostate ductal adenocarcinoma in the bladder washing fluid specimen

Yusuke Ebisu, et al. (Dept. of Diag. Path., Kansai Med. Univ. Hosp., Osaka) .....( 62 )

Notice to contributors.....( 64 )

### *Cover Photo*

Prostate ductal adenocarcinoma

(Left : Pap. stain, Right : H-E stain) (Yusuke Ebisu, et al., Left : Photo. 1b, Right : Photo. 2b, p63)



## 編 集 委 員 卷 頭 言

Noriyuki Furuta

# 古 田 則 行

がん研究会有明病院臨床病理センター細胞診断部

### ▶ 温故知新



平成30年、数字の上では区切りのよい年の新春に無事、日本臨床細胞学会雑誌第57巻第1号を発行できることになりました。昨今の医療現場では、遺伝子解析が加速的に進み、それに伴い分子標的薬が開発されています。細胞診といった形態学はもはや過去の産物で、「形態だけで何がわかるのか」という声も聴かないわけではありません。細胞材料を使用した分子生物学的解析など、新たな手法への挑戦も盛んに行われています。また、超音波内視鏡が普及し、現場での対応も必要となっています。GIST診療ガイドラインの中には、「病理医、細胞検査士が現場に立ち会い、細胞が確実に採取されているか確認すること」の一文が入っています。見方を変えると、細胞診に多様性が求められるようになった、ともいえるのではないのでしょうか。

第57巻第1号をみると、原著3編のすべてが、細胞診の原点である婦人科子宮頸部に関する論文でした。特に森村論文「子宮頸がん集団検診における陰性標本の再検鏡の現状」は精度管理上有用な論文であり、膨大な数の再検討から導きだされた結果には頭が下がる思いです。一読をお勧めします。他2編も採取器具の検討、Liquid based cytologyの検討で子宮頸部細胞診として基本的かつ細胞診の原点ともいえる内容です。さらに班研究報告、「子宮頸部細胞診精度管理における自動スクリーニング支援システムの有用性について」はこれらの論文に同調した内容で、原著論文と併せて重要な参考資料ともいえるのが、第57巻第1号です。

Papanicolaou標本ではある程度3次元的な細胞の観察ができます。HE標本やギムザ標本のように2次元的な標本とは異なった観察法、評価の仕方がまだまだあるはず。遺伝子異常が核や細胞質にも表れている可能性だってあるはず。新たな手法から得られた結果を細胞診、細胞像にフィードバックすることで、別な細胞の見方をする事ができるように思います。細胞診の原点ともいえる論文がたくさん見受けられた第57巻第1号を拝読し、「温故知新」という言葉が頭に浮かんできました。





## 原 著

## 子宮頸がん集団検診における陰性標本の再検鏡の現状

森村 豊<sup>1,2)</sup> 寅磐 亮子<sup>1)</sup> 野口 真貴<sup>1)</sup> 佐藤 奈美<sup>1)</sup>  
 佐藤美賀子<sup>1)</sup> 神尾 淳子<sup>1)</sup> 野村 真司<sup>3)</sup> 添田 周<sup>3)</sup>  
 渡辺 尚文<sup>3)</sup> 藤森 敬也<sup>3)</sup>

(公財) 福島県保健衛生協会<sup>1)</sup>, 羽生総合病院婦人科<sup>2)</sup>, 福島県立医科大学医学部産科婦人科学講座<sup>3)</sup>

目的：子宮頸がん集団検診における精度向上のための、陰性判定例の再検鏡に関する状況を明らかにし、有効性や意義を検討する。

方法：7年間の検診で、初回スクリーニングでNILMと判定された症例533848例中20987例にダブルチェックを行った。再検鏡でのup gradeの頻度や、組織診の結果を調査し、初回スクリーニングの感度やダブルチェックによる偽陰性例の状況を明らかにした。

成績：NILM判定528402例から20987例を再検鏡し、再検鏡率は3.97%であった。ASC-US以上にup gradeされた症例は44例であった。ASC-US 16例、ASC-H 9例、LSIL 17例、HSIL 1例、AGC 1例であった。初回スクリーニングの感度は99.8%、偽陰性率は0.21%と算出された。偽陰性例からCIN1が12例(29.3%)、CIN2が8例(19.5%)検出され、CIN3が4例(9.8%)検出された。

結論：陰性標本の一部のダブルチェックで、初回スクリーニングの感度が明らかとなった。偽陰性例の発見率は低いものの、CIN病変の検出も皆無ではなかった。子宮頸がん検診の精度向上のために、ダブルチェックの重要性が明らかとなった。

**Key words** : Re-screening, Pseud-negative smear, Uterine cervical cancer mass screening

## I. はじめに

子宮頸部細胞診による子宮頸がん検診は、子宮頸癌やそ

の前駆病変を早期発見し、子宮頸がん死亡の減少に貢献している。

しかし、子宮頸部細胞診には、多くの要因で異常細胞の見逃し、すなわち偽陰性判定が発生することは避けられない。偽陰性例、見落とし例の減少による診断の感度を上げ、細胞診の精度を向上のためにinternal quality controlの試みがなされてきた。Woodは精度向上のために、検体の10%をダブルチェックすることを提唱し<sup>1)</sup>、1988年に米国ではThe Clinical Laboratory Improvement Amendmentsが陰性と判定された標本の10%をランダムにダブルチェックすることが推奨された<sup>2,3)</sup>。陰性例のダブルチェックにより偽陰性例の発見が細胞診の感度を上昇させることが期待された。わが国でも、日本臨床細胞学会が2000年に陰性標本の10%以上を再検鏡するダブルチェックに努めるよう見解を出し<sup>4)</sup>、2004年には精度管理ガイドラインに関する会告で、細胞診認定施設を始め細胞診業務においては陰性例の10%以上のダブルチェックを行うことを基本として

Re-screening of negative smears in uterine cervical cancer mass screening

Yutaka MORIMURA<sup>1,2)</sup>, M. D., Ryoko TORAIWA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Maki NOGUCHI<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Nami SATOH<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Mikako SATOH<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Junko KAMIO<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Shinji NOMURA<sup>3)</sup>, M. D., Shu SOEDA<sup>3)</sup>, M. D., Takafumi WATANABE<sup>3)</sup>, M. D., Keiya FUJIMORI<sup>3)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Fukushima Preservation Service Association of Health

<sup>2)</sup>Department of Gynecology, Hanyu General Hospital

<sup>3)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Fukushima Medical University School of Medicine

論文印刷請求先 〒348-8505 埼玉県羽生市上岩瀬551 羽生総合病院婦人科 森村 豊

平成28年9月7日受付

平成29年9月19日受理

掲げている<sup>5)</sup>。

当施設でも、2008年から子宮頸がん集団検診での陰性標本の一部のダブルチェックを開始した。ダブルチェックの有用性を明らかにするため、陰性標本のダブルチェックで偽陰性例の発生数や発生率、さらにはその後の組織診の結果を確認した。

## II. 対象と方法

福島県保健衛生協会では、全市町村の委託を受けて福島県内のすべての子宮頸がん集団検診の検体を収集し、判定している。検体採取はスパーテルまたはブラシで行い、綿棒は用いていない。95%アルコールで固定し、従来法で標本作製している。ASC-US (atypical squamous cells undetermined significance) で HPV (human papillomavirus) 陽性例や ASC-H (atypical squamous cells cannot ruled out high grade lesion), SIL (squamous intraepithelial lesion) 例等は原則としてコルポスコープ下組織診を行っている。組織診検体は当協会の病理課に送付のうえ、病理医が判定している。その結果を婦人科腫瘍専門医、細胞診専門医が確認し、経過追跡や治療の指針を決定している。

7年間(2008~2014年度)で、のべ533848例がスクリーニングされた。その中でNILM (negative for intraepithelial lesion or malignancy)と判定された528402例に対し、20987例にダブルチェックを行った。ダブルチェックは、対象を「初回受診者あるいは25~44歳」の症例の中からランダムに選択した。

ダブルチェックでNILMからASC-USやSILにup gradeされた症例数を偽陰性例としてカウントし、偽陰性の発生率や初回スクリーニングの感度を算出した。初回スクリーニングの感度として、「スクリーニング陽性数/スクリーニング陽性数+ダブルチェック陽性数」を用いた。初回スクリーニングの感度は本来、「初回スクリーニング陽性/真の陽性」で算出されるが、集団検診で対象のダブルチェック全例を精査するのは実際的ではない。従来報告でも「初回スクリーニング陽性数/初回スクリーニング陽性数+ダブルチェック陽性数」としている<sup>6~11)</sup>。本検討も従来報告にならって偽陰性、感度を定義した。

さらに、初回スクリーニングとダブルチェックで拾い上げられた症例の判定内訳や組織診でのCINの発見率を比較した。比較には $\chi^2$ 検定を用い、危険率0.05以下をもって有意差ありと判定した。

本検討は福島県保健衛生協会の倫理委員会の承認を得て、個人情報の漏洩のないように留意して行った。

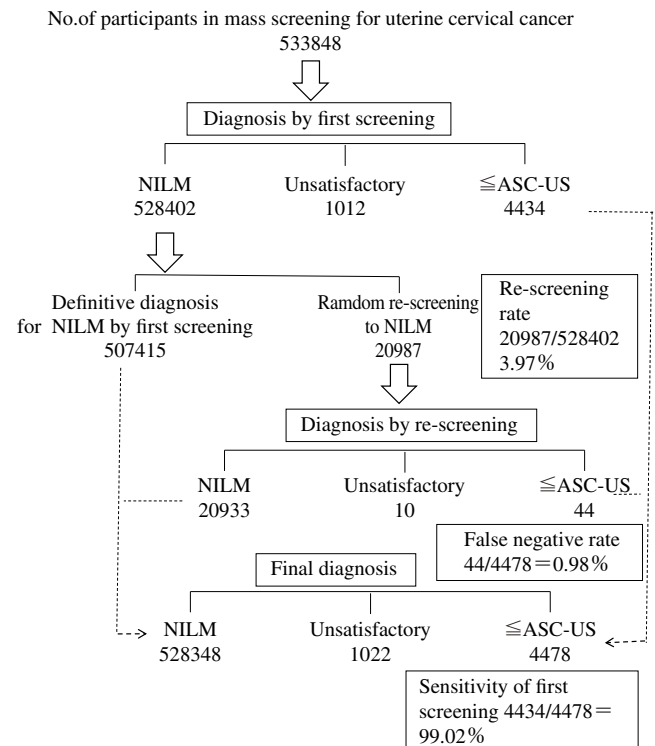


Fig. 1 Diagram for diagnosis of first screening and re-screening in uterine cervical cancer mass screening

## III. 結 果

7年間の子宮頸がん集団検診の受診者はのべ533848例で、要精検者は4478例、要精検率0.84%であった。CIN3およびがん発見数は912例、発見率0.17%であった。

初回スクリーニングでNILM判定は528402例(99.0%)で、その内から20987例にダブルチェックが実施された。再検鏡実施率は3.97%であった。Fig. 1に示すように、NILMで変更なしが20933例(99.7%)、細胞診異常例にup gradeされた例は44例(0.21%)で、10例(0.05%)が不適正標本とされた。初回スクリーニングの偽陰性率は0.21%(44/20987例)で、初回スクリーニングの感度は99.8%(20943/20987例)と算出された。

44例の細胞診異常例の内訳はTable 1に示すように、ASC-USが16例(36.4%)、ASC-Hが9例(20.5%)、AGC (atypical glandular cells)が1例(2.3%)、LSIL (low-grade intraepithelial squamous lesion)が17例(38.6%)、HSIL (high-grade intraepithelial squamous lesion)が1例(2.3%)であった。AIS (adenocarcinoma *in situ*), SCC (squamous cell carcinoma), Adenocarcinomaへのup gradeはみられなかった。

初回スクリーニング判定では、ASC-USが776例



**Table 1** Comparison of cytologic results in patients detected by first screening and in patients detected by re-screening

	First screening	Re-screening	p-value
Abnomal Cytology	4434	44	—
No. of screening	533848	20987	—
Cytologic diagnosis			
ASC-US	776	16	.0013
ASC-H	329	9	.0013
AGC	198	1	.4401
LSIL	1900	17	.5361
HSIL	1051	1	.0008
SCC	66	0	—
AIS	13	0	—
Adeno.	53	0	—
Others	4	0	—

**Table 2** Comparison of histologic results in patients detected by first screening and in patients detected by re-screening

	First screening	Re-screening	p-value
Abnomal Cytology	4434	44	—
Histologic results			
Reactive	1162	17	.1020
CIN1	1102	12	.8780
CIN2	738	8	.9174
CIN3	687	4	.1901
Malignant	221	0	.0418*
Lost	524	3	

\*containing CIN3 and Malignant

(17.5%), ASC-Hが329例(7.4%), LSILが1900例(42.9%), HSILが1051例(23.7%), SCCが66例(1.5%), AGCが198例(4.5%), AISが13例(0.3%), Adenocarcinomaが53例(1.2%), Othersが4例(0.1%)であった。Table 1のように初回スクリーニング判定に比して再検鏡で up gradeされた判定の割合は, ASC-USとASC-Hが有意に高く ( $p=0.0013$  &  $0.0013$ ), HSILは有意に少なかった ( $p=0.0008$ )。

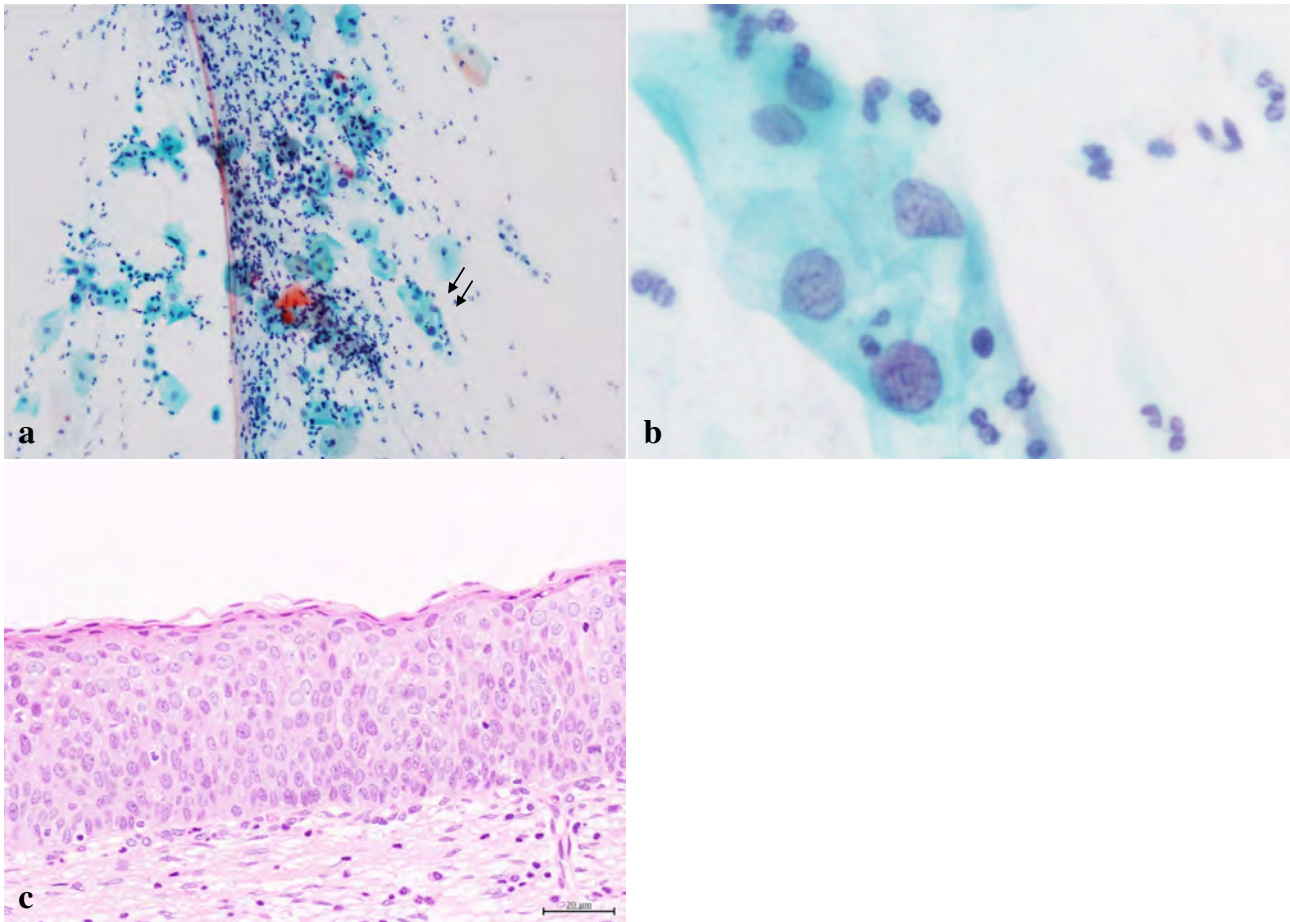
再検鏡で up gradeされた44例中41例に組織診が行われ, Table 2のように, CIN (cervical intraepithelial neoplasm) 1が12例(29.3%), CIN2が8例(19.5%), CIN3が4例(9.8%)検出された。17例(41.5%)はCINや悪性所見は検出されなかった。初回スクリーニング判定では, 細胞診異常で組織診が行われた3910例中, CIN1が1102例(28.2%), CIN2が738例(18.9%), CIN3が687例(17.6%), 癌が221例(5.7%)で検出された。初回スクリーニングの細胞診異常判定例と再検鏡での細胞診異常判定例からのCIN1, CIN2の検出率には差はみられなかったが ( $p=0.8780$  &  $0.9174$ ), CIN3の検出は, Table 2のように, 初回

スクリーニングが再検鏡例より高い傾向を示した ( $p=0.1901$ )。CIN3と癌を合わせた症例は, 初回スクリーニング群が再検鏡群より有意に多かった ( $p=0.0418$ )。

偽陰性例を示す。Photo. 1は異型細胞が好中球に覆われてSILと判定できなかったCIN2の症例である。Photo. 2は異型細胞が少なく見逃されたHSIL例でCIN3が検出された。偽陰性の要因については, 詳細な解析はしていないが, 主に異型細胞が血液や炎症細胞に覆われていた例や異型細胞が少なかった例であった。

#### IV. 考 察

子宮頸部細胞診における陰性判定標本の10%以上の再検鏡, ダブルチェックの効果と初回スクリーニングの偽陰性率については多くの報告がある。Jones<sup>6)</sup>は0.5%, Johnsonら<sup>7)</sup>は9.1%, Tabbaraら<sup>8)</sup>は0.11%の偽陰性率であったと報告している。Naryshkinら<sup>9)</sup>は2~8%, Wibur<sup>10)</sup>は10~30%も偽陰性が見つかる報告している。施設間, 検者間で偽陰性の発生率に差があるが, 近年ではManrique<sup>11)</sup>は



**Photo. 1** This specimen from Case 1 was diagnosed as NILM by the initial screening and as LSIL by re-screening. Histological examination revealed CIN2. A small number of atypical superficial and intermediate squamous cells with slightly large, irregularly shaped nuclei containing fine granular chromatin (arrows) were observed, admixed with numerous inflammatory cells (a : Papanicolaou Staining,  $\times 10$ , b : Papanicolaou Staining,  $\times 40$ , c : H & E Staining,  $\times 20$ ).

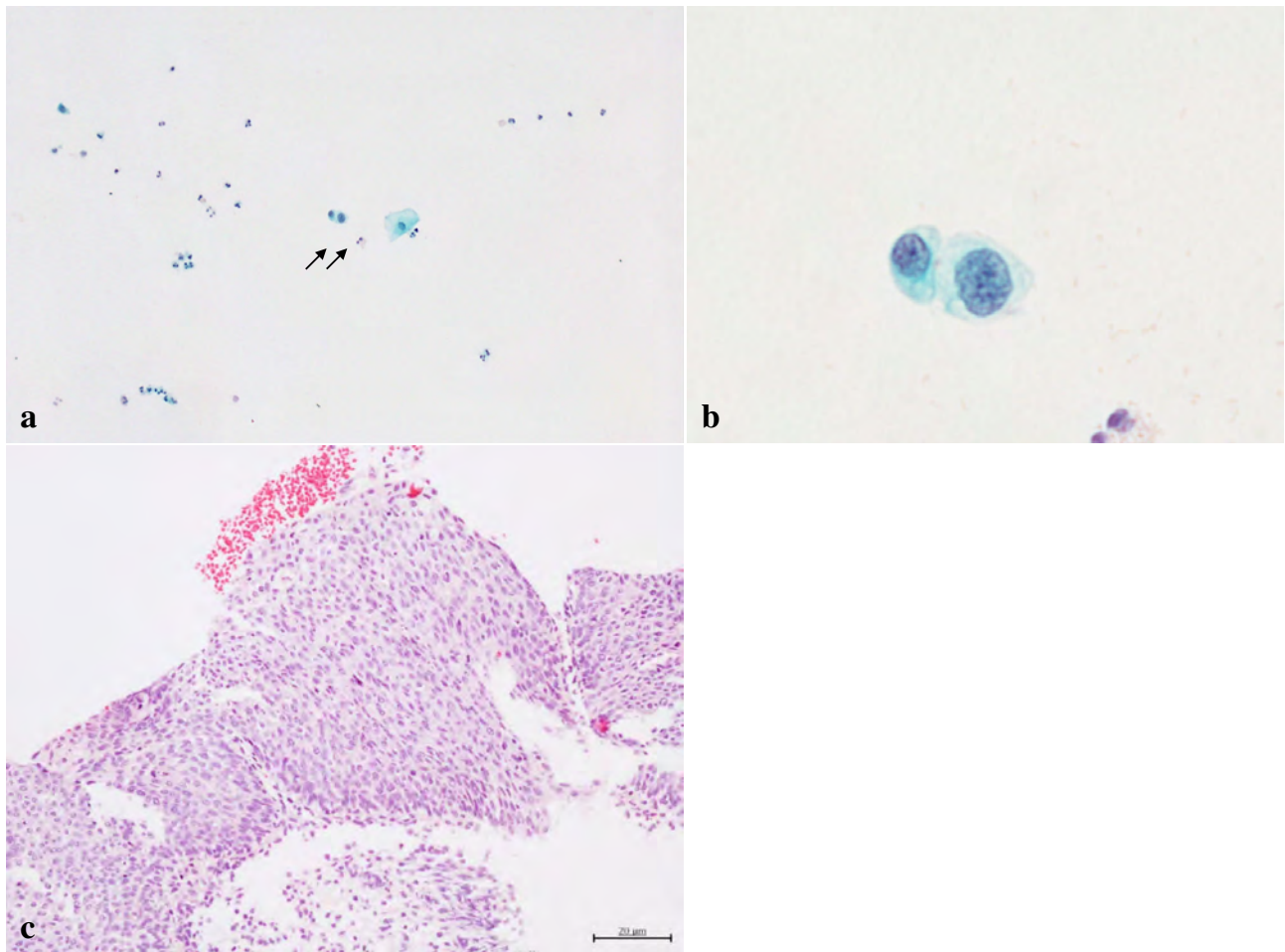
1.38%の偽陰性率を報告している。Chivukulaら<sup>12)</sup>はHSILに関しては0.08%増加したと報告している。Tavaresら<sup>13)</sup>は0.11%、Currensら<sup>14)</sup>が0.19%の偽陰性率を報告している。わが国では伊藤ら<sup>15)</sup>が偽陰性率0.16%、宇留島ら<sup>16)</sup>は偽陰性率0.11%と報告している。おおむね1%以下の偽陰性率の報告が多い。当施設でも、再検鏡の偽陰性率は0.21%で、1%以下にとどまり、初回スクリーニングの感度は99.8%であることから、初回スクリーニングは有効に機能しているとうかがえる。

また、再検鏡でのup grade群は、初回スクリーニング群に比して、ASC-USやASC-H例が有意に多く、LSILが同等で、HSILが有意に少なかったことから治療や予後に影響する見逃し、偽陰性例は多くはないと考えられる。

一方、細胞診異常例のその後の組織診では、初回スクリーニング群に比してダブルチェック群ではCIN3以上の要治療とされる病変の検出は有意に少なかったが、皆無ではなかった。ダブルチェックで初回スクリーニングでの偽

陰性例をみつけだすことは、治療や予後に影響する見逃し症例の減少に寄与すると考えられる。

当施設では陰性標本の再検鏡率は3.97%で日本臨床細胞学会の提唱する10%には及んでいない。検診の繰り返し受診者でNILMを繰り返す例が多く、再検鏡実施率の割合の母数が大きいことが要因と考えられる。多数のNILM例から無作為に10%を再検鏡することは、マンパワーや時間的制約から不可能に近いと思われる。さらには、多くの繰り返すNILM例をダブルチェックすることは、ほとんどがNILMと再判定されることが予想され、効率が良くないと考えられた。そこでわれわれは再検鏡の対象例を「初回受診者あるいは25~44歳」に限定した。これは、初回受診者では癌やSILの発見率が高いこと<sup>17)</sup>、子宮頸がんは、若年者で増加しており、この年代での過少診断、見落としが浸潤癌につながると子宮全摘等で妊孕能を喪失する危険があることなどから、このような高危険群に再検鏡の対象を絞ることで、効率よく偽陰性例を拾い上げ、治療や予後に影



**Photo. 2** This specimen from Case 2 was diagnosed as NILM by the initial screening because of small number of atypical cells (arrows) and as ASC-H by re-screening. The histological diagnosis was CIN3. A few number of atypical parabasal squamous cells with large nuclei and coarse chromatin were observed (a : Papanicolaou Staining,  $\times 10$ , b : Papanicolaou Staining,  $\times 40$ , c : H & E Staining,  $\times 20$ ).

響する症例を1例でも回避することにつながると考えられた。今後は、ダブルチェックの実施率や効率を高めるための方策として、対象症例の選定や人員の配置(ダブルチェックに専心するか、スクリーニングをしながらダブルチェックも行うかなど)を検討していきたい。また、細胞診自動スクリーニング装置の導入も有効な方法<sup>11,18,19)</sup>として検討していきたい。

今回の検討では、初回スクリーニングは十分な感度を維持していた。しかし、ダブルチェックで初回スクリーニングNILM例から細胞診異常例、すなわち偽陰性例が少数ながら発見された。さらにその中からCIN病変が検出された。ダブルチェックを行うことは、初回スクリーニングの感度を明らかにするために重要である。さらに、偽陰性例を拾い上げ、CIN等の有病変例の見逃し防止につながる。ダブルチェックを行うことが、細胞診の精度向上につながると考えられた。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

## Abstract

**Objective :** Re-screening of smears diagnosed as negative for intraepithelial lesion or malignancy (NILM) by routine screening has been recommended to increase the accuracy of cytological diagnosis. We conducted this study to clarify the effectiveness and significance in uterine cancer screening.

**Study Design :** Re-screening of specimens diagnosed as NILM by routine screening revealed false-negative cases. The false-negative rate was calculated. In addition, the histologic findings of the cases with false-negative smears were compared with those of the negative smears confirmed by re-screening.

**Results :** We performed re-screening of 20987 cases (3.97%) out of the 528402 cases routinely diagnosed as NILM over a 7-year period. Upon re-screening, the cytologic result changed from negative to abnormal in 44 cases. Thus, the false negative rate was determined to



be 0.99% and the sensitivity of routine screening was calculated to be 99.01%. The cytologic diagnoses in aforementioned 44 cases were ASC-US (16 cases), ASC-H (9 cases), LSIL (17 cases), HSIL (1 case) and ACG (1 case). Histological examination of 41 of the 44 cases diagnosed as abnormal by re-screening revealed CIN1 in 12 cases (29.3%), CIN2 in 8 cases (19.5%) and CIN3 in 4 cases (9.8%).

**Conclusion** : In mass screening for uterine cervical cancer, re-screening of negative smears improves the sensitivity over that of the first screening. Re-screening may improve the sensitivity and accuracy of cytologic diagnosis, and occasionally allow detection of cervical neoplastic lesions.

## 文 献

- 1) Wood, R. J., Hicklin, M. D. Rescreening as a quality control procedure in cytopathology. *Acta Cytol* 1977 ; 21 : 240-246.
- 2) US Department of Health and Human Services. Clinical laboratory improvement amendments of 1988. Final rule. *Federal register* 1992 ; 57 : 7001-7186.
- 3) From the centers for disease control regulations for implementing clinical laboratory improvement Amendments of 1988 : A Summary. *JAMA* 1992 ; 267 : 1725-1734.
- 4) 野澤志朗, 植木 實. 日本臨床細胞学会の見解. 細胞診陰性例に対するダブルチェックの必要性ならびに署名の励行について. *日臨細胞会誌* 2000 ; 39 : iv.
- 5) 蔵本博行, 石原得博. 細胞診業務の精度管理ガイドラインに関する会告. *日臨細胞会誌* 2005 ; 44 : iii-iv.
- 6) Jones, B. A. Rescreening in gynecological cytology. Rescreening of 8096 previous cases for current low-grade and indeterminate-squamous intraepithelial lesion diagnoses. —a College of American Pathologists Q-Probes study of 323 laboratories. *Arch Pathol Lab Med* 1996 ; 20 : 519-522.
- 7) Johnson, S. J., Hair, T., Gibson, L., Ridley, B., Wadehra, V. An assessment of partial rescreening as an internal quality control method for cervical smears. *Cytopathol* 1995 ; 6 : 376-387.
- 8) Tabbara, S. O., Sidawy, M. K. Evaluation of the 10% rescreen of negative gynecologic smears as a quality assurance measure. *Diagn Cytopathol* 1996 ; 14 : 84-86.
- 9) Naryshkin, S. The false-negative fraction for Papanicolaou smears. How often are “abnormal” smears not detected by a “standard” screening cytologist? *Arch Pathol Lab Med* 1997 ; 121 : 270-272.
- 10) Wibur, D. C. False negative in focused rescreening of Papanicolaou smears. How frequency are “abnormal” cells detected in retrospective review of smears preceding cancer or high-grade intraepithelial neoplasia? *Arch Pathol Lab Med* 1997 ; 121 : 273-276.
- 11) Manrique, E. J., Amaral, R. G., Souza, N. L., Tavares, S. B., Albuquerque, Z. B., Zeferino, L. C. Evaluation of 100% rapid rescreening of negative cervical smears as a quality assurance measure. *Cytopathol* 2006 ; 17 : 116-120.
- 12) Chivukula, M., Saad, R. S., Elishaev, E., White, S., Mauser, N., Dabbs, D. J. Introduction of the Thin Prep Imaging System (TIS). Experience in a high volume academic practice. *Cytotjournal* 2007 ; 4 : 6.
- 13) Tavares, S. B., Alves de Sousa, N. L., Manrique, E. J., Pinheiro de Albuquerque, Z. B., Zeferino, L. C., Amaral, R. G. Comparison of the performance of rapid prescreening, 10% random review, and clinical risk criteria as methods of internal quality control in cervical cytopathology. *Cancer* 2008 ; 114 : 165-170.
- 14) Currens, H. S., Nejkauf, K., Wagner, L., Raab, S. S. Effectiveness of rapid prescreening and 10% rescreening in liquid-based Papanicolaou testing. *Am J Clin Pathol* 2012 ; 137 : 150-155.
- 15) 伊藤良彌, 石田禮載, 天神美夫, 坂井義太郎, 杉下 匡, 徳留省吾・ほか. コルポ診からみた子宮癌集団検診における細胞診陰性例の検討. *日臨細胞会誌* 1977 ; 2 : 249-257.
- 16) 宇留島美恵, 佐藤晶子, 高尾みつ江, 原之園邦子, 樋口千鶴子, 藤 幸子・ほか. 子宮癌集団検診における細胞診の精度に関する検討. *日臨細胞会誌* 1980 ; 19 : 519-523.
- 17) Schwarz, P. J., Fasal, E., Simmons, M. E. 12-county program. Screening of 34318 women for cervical cancer in California, 1975-78. *Public Health Rep* 1981 ; 96 : 547-554.
- 18) Renshaw, A. A. The human false-negative rate of rescreening Pap tests. Measured in a two-arm prospective clinical trial. *Cancer* 2001 ; 93 : 106-110.
- 19) Ashfaq, R., Liang, Y., Saboorian, M. H. Evaluation of PAPNET system for rescreening of negative cervical smears. *Diagn Cytopathol* 1995 ; 13 : 31-36.

## 原 著

## 妊婦の子宮頸部細胞診におけるブラシ使用の安全性と有用性

石岡 伸一<sup>1)</sup> 金 美善<sup>1)</sup> 郷久 晴朗<sup>1)</sup> 寺本 瑞絵<sup>1)</sup>  
 田中 綾一<sup>1)</sup> 岩崎 雅宏<sup>1)</sup> 杉田真太郎<sup>2)</sup> 長谷川 匡<sup>2)</sup>  
 齋藤 豪<sup>1)</sup>

札幌医科大学産婦人科<sup>1)</sup>, 同 病理診断科・病理部<sup>2)</sup>

**目的:** 妊婦子宮頸部細胞診における細胞採取は、通常ブラシの使用は禁忌とされ綿棒が用いられることが多いが、綿棒はブラシに比較して細胞採取量が少なく、false negative の原因ともなる。今回同意の下、妊婦子宮頸部細胞診を Cervex ブラシ<sup>®</sup> を用いて行い、その安全性、有用性につき検討した。

**方法:** 179 人の妊婦に Cervex ブラシ<sup>®</sup> を用いた子宮頸部細胞診を施行、ブラシ使用に伴う出血や産科合併症の有無につき検討した。また、妊娠前細胞診異常を認めた5例にブラシと綿棒擦過細胞採取を同時に行い、細胞診結果の違いにつき検討した。

**成績:** ブラシ使用に伴う出血は75%で全く認めず、2日以上続いたのは2例のみであった。施行時期、細胞診結果と出血の間に関連は認めなかった。またブラシ使用が原因と考えられた産科の合併症は1例も認めなかった。綿棒擦過とブラシ擦過の同時施行例では、5検体中4検体で綿棒で細胞数不足から正確な評価ができなかった。

**結論:** 妊婦への子宮頸部細胞診は、Cervex ブラシ<sup>®</sup> 使用で安全に施行可能であり、正確な細胞診結果を得るためにも有用であった。

**Key words :** Cervical cancer screening, Cervex brush, Pregnancy, Complications

## I. はじめに

子宮頸癌患者の約30%は生殖年齢に発症し、約3%が妊娠中に診断されている<sup>1)</sup>。したがって、若年女性に対する細胞診の施行は子宮頸癌制圧のためにもきわめて重要な検

査であり、妊婦に対する細胞診は多くの自治体の助成対象ともなっている。通常子宮頸部細胞診における細胞採取は、ブラシやスパーテルなどを用いた擦過による方法が広く用いられている。しかしながら、ブラシによる子宮頸部の擦過は妊婦に対して、妊娠10週以降では禁忌とされ、細胞採取には綿棒などが用いられることが多い<sup>2,3)</sup>。しかしながら綿棒による細胞採取はブラシに比較して細胞採取量が少なく、false negative の原因となることも報告されている<sup>4)</sup>。当科では妊婦に対する子宮頸部細胞診を患者同意のもと、ブラシ(Cervex ブラシ<sup>®</sup>)を用いて主に妊娠初期に行っているが、本研究では妊婦に対するブラシを用いた細胞診の安全性と有用性につき検討した。

## II. 対象および方法

2014年10月~2016年3月まで、十分な説明と同意を得た179人の妊婦に対してCervex ブラシ<sup>®</sup>を用いた塗抹法に

Safety and usefulness of the Cervex brush<sup>®</sup> for uterine cervical cancer screening of pregnant women

Shinichi ISHIOKA<sup>1)</sup>, M. D., Misono KIM<sup>1)</sup>, M. D., Seiro SATOHISA<sup>1)</sup>, M. D., Mizue TERAMOTO<sup>1)</sup>, M. D., Ryoichi TANAKA<sup>1)</sup>, M. D., Masahiro IWASAKI<sup>1)</sup>, M. D., Shintaro SUGITA<sup>2)</sup>, M. D., Tadashi HASEGAWA<sup>2)</sup>, M. D., Tsuyoshi SAITO<sup>1)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, <sup>2)</sup>Department of Surgical Pathology, Sapporo Medical University

論文別刷請求先 〒060-8543 札幌市中央区南1条西16 札幌医科大学産婦人科 石岡伸一

平成29年1月23日受付

平成29年9月13日受理



**Table 1** Clinical characteristics of enrolled patients

Number of cases		179 cases (184 samples)
Age median (range)		33 y. o (16-45)
Weeks of gestation at screening	Before 10 weeks of gestation	61 samples
	At or after 10 weeks of gestation	123 samples
Weeks of gestation at screening. Median (range)		pregnancy 11 weeks (5-19 weeks)
Average weeks of gestation at delivery	Screening before 10 weeks of gestation	37 weeks 6 days
	Screening at or after 10 weeks of gestation	38 weeks 1 day
Results of cytology	NILM	163 samples (88.6%)
	ASC-US	7 samples (3.8%)
	LSIL	3 samples (1.6%)
	HSIL	9 samples (4.9%)
	Others	2 samples (1.1%)

NILM : negative for intraepithelial lesion and malignancy ; ASUC-US : atypical squamous cells of undetermined significance ; LSIL : low-grade squamous intraepithelial lesion ; HSIL : high-grade squamous intraepithelial lesion ; Others : AGC (atypical glandular cells) and ASC-H (atypical squamous cells cannot exclude HSIL).

**Table 2** Scoring of severity of bleeding at the time of sampling

(-)	No bleeding
(±)	Slight bleeding after sampling, controllable by compression with a cotton ball
(+)	Bleeding for less than a day
(++)	Bleeding for longer than 1 day

よる子宮頸部細胞診を施行し、細胞診異常に伴う複数回施行症例も含めて、合計 184 検体を得た。Table 1 に患者の臨床背景を示した。初回細胞診は主に公費補助による妊娠初期検査の一環として施行したため通常、妊娠が判明した妊娠初期、妊娠 5 週～13 週に施行した。妊娠 14 週以降に他院より紹介されて、かつ細胞診未施行であった 6 例は妊娠 14 週～19 週に施行した。184 検体中 163 検体、88.6% が正常細胞診 NILM (negative for intraepithelial lesion and malignancy) であった。初回細胞診で異常を認めた症例に対しては妊娠中～後期に再度細胞診を施行した。Cervex ブラシ® による出血の程度は、肉眼的、臨床的所見により全く出血なし (-) から 2 日以上続く出血 (++) までの 4 段階に分けた (Table 2)。これをもとに細胞診施行時期別、細胞診結果別の出血の程度について検討するとともに、ブラシ使用に伴う産科合併症発症についても検討した。なお、細胞診検査は通常の塗抹法によった。細胞固定、染色も通常の Papanicolaou 染色の方法に基づいて施行した。

また、妊娠前に LSIL (low-grade squamous intraepithelial lesion) 以上の細胞診異常を認めた 5 例に対してこれも患者同意の下、綿棒擦過とブラシ擦過の両方の細胞採取を同時に行った。綿棒とブラシによる細胞診の違いについては、画像解析ソフト、“Image J” (<https://imagej.net/Welcome>)

を用いた子宮頸部扁平上皮細胞数の定量化も行った。

統計的検討は、出血の程度と細胞診結果の関連に関しては Kruskal-Wallis 検定、細胞診結果、採取時期と出血の関連及びイメージ J を用いた細胞数の比較に関しては 2 群間の分散を確認した上での t 検定を、EXCELL for Mac (2016 年版) を用いて行った。

### III. 結 果

ブラシを用いた擦過細胞診に伴う出血の有無は、全体の 75% で全く認めず、出血が 2 日以上続いたのは 2 例のみであった (Fig. 1)。これら 2 例も何ら医学的処置を講じることなく自然に止血された。出血の程度と細胞診の結果の間にも関連は認めず、妊婦において異形成など認めるからといって出血が多くなるという傾向は認めなかった ( $p=0.77$ ) (Fig. 2)。また、細胞診施行時期と出血の間にも関連は認めず ( $p=0.74$ ) (Fig. 3)、妊娠 10 週未満に細胞診を施行した 61 例にも、一般にブラシを用いないこととされる妊娠 10 週以降に細胞診を施行した 118 例にも、その後の細胞診による刺激や出血が原因と考えられた子宮内感染、切迫流産、流産は認められなかった (Table 3)。

またもう一つの検討で、妊娠前に LSIL 以上の細胞診異常を認め、子宮頸部狙い組織診にて mild dysplasia 以上の子宮頸部異型上皮を認めた 5 例に対して患者の同意の下、綿棒擦過とブラシ擦過を同時に行った。ブラシによる影響を排除するために、最初に綿棒による擦過を行ったのち、Cervex ブラシ® による擦過を行った。Photo. 1 に症例 B の綿棒とブラシによる代表的所見を示した。対物 20 倍下に比較的細胞の重なるの少ない 3 視野で、イメージ J によるス

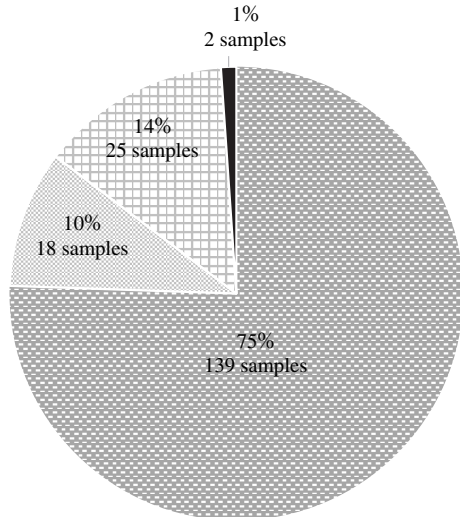


Fig. 1 Severity of bleeding at the time of Cervex brush® sampling in the 179 patients (184 samplings).

99% of pregnant patients showed no bleeding or only slight bleeding within 24 hours after Cervex brush® sampling.

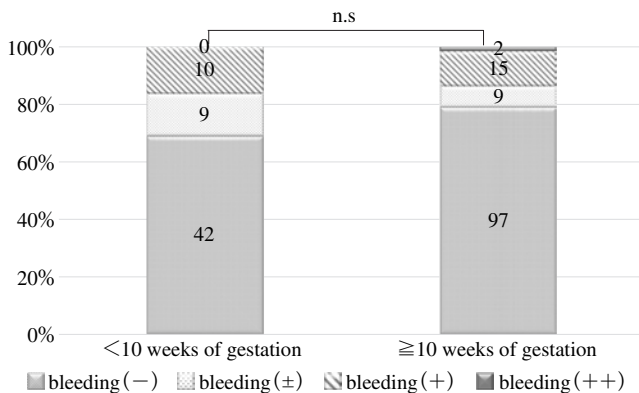


Fig. 3 Relationship of the degree of bleeding and the weeks of gestation at the time of the cytology sampling.

The severity of bleeding was not related to the gestational duration. Genital bleeding longer than 24 hours after sampling was not seen in patients with <10 weeks of gestation and was seen only in two patients with ≥10 weeks of gestation with the use of Cervex brush®.

ライド標本上の細胞数の計測を行った。擦過採取された頸部扁平上皮細胞のうち、表層性細胞と考える細胞の割合がブラシでは平均  $72 \pm 10.0\%$  に対して、綿棒では平均  $89\% \pm 8.5\%$  と有意 ( $p < 0.05$ ) に表層性細胞の割合が多く、きわめて少数の限定的な検討ではあるが、妊婦でもブラシの方がより中層性以下の細胞が採取されやすいことが示された。そのため綿棒擦過における細胞診では、5 例中 4 検体で綿棒では十分な細胞が得られず、false negative, あるいは

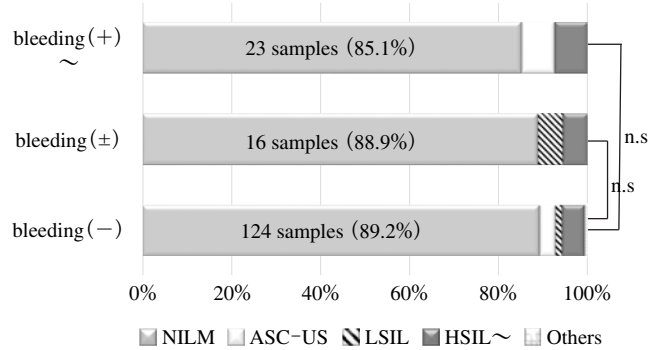


Fig. 2 Relationship of the degree of bleeding with the cytological results.

NILM : negative for intraepithelial lesion and malignancy ; ASUC-US : atypical squamous cells of undetermined significance ; LSIL : low-grade squamous intraepithelial lesion ; HSIL : high-grade squamous intraepithelial lesion.

The severity of bleeding was not related to the cytological results with the use of the Cervex brush®.

The proportion of NILM in patients with bleeding (+) was not different from that in patients with bleeding (-) or bleeding (±).

under-diagnosis となる傾向にあった (Table 4). しかしながら、症例 E のように綿棒で異型細胞が見つかり、ブラシではみつからなかった症例もあり、ブラシの綿棒に対する優越性に関しては擦過の強度、範囲も含めさらなる検討が必要と考えられた。

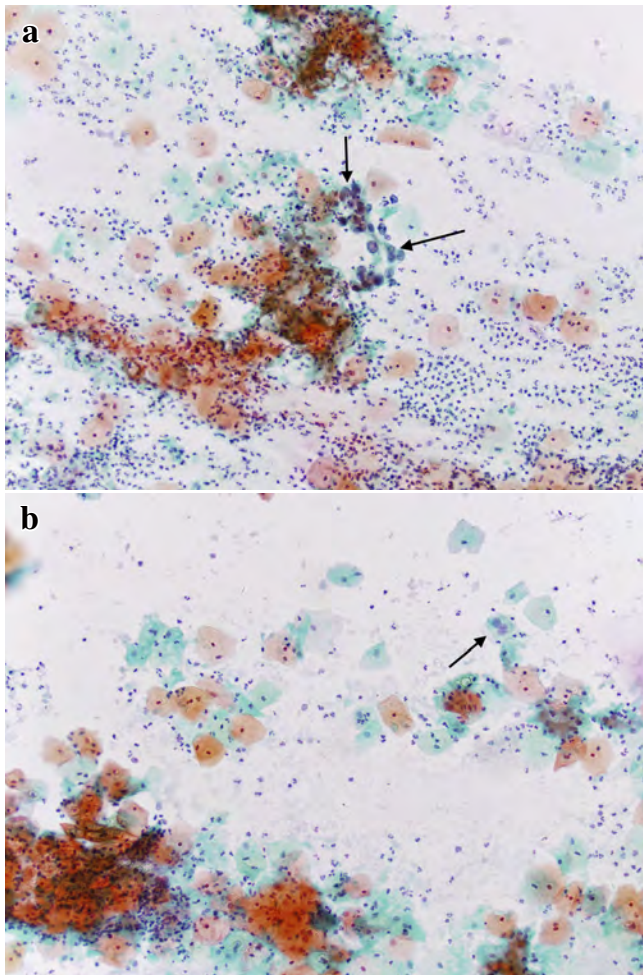
#### IV. 考 察

通常、子宮頸部細胞診は陰鏡を挿入後、扁平円柱上皮境界 (squamocolumnar junction) (SCJ) を中心に細胞を採取する。標本作成は、ヘラ (スパーテルやサイトピックなど) やブラシ (Cervex ブラシ® など)、綿棒などを用いて採取しスライドガラス上に塗抹する従来からの塗抹法だけでなく、近年ではブラシなどで細胞を採取したのち、専用の保存液につけて標本作成を行う LBC (Liquid based cytology) 法が、特に HPV (human papillomavirus) 検査と合わせて行なわれている。どの方法であれ正確な診断のためには、適切な部位から十分な細胞数を得ることが重要であるが、赤松らは、Cervex ブラシ® を用いた LBC 法が従来の塗抹法に比して適正標本の作成に優れていることを報告している<sup>5)</sup>。しかしながら、LBC 法は塗抹法に比べ標本作成費用が高く、費用対効果の面で塗抹法を用いる施設もまだ多い。

採取器具に関しても、赤松らは Cervex ブラシ® を用いた場合、綿棒に比して有意に子宮内病変の検出に有効であることを報告している<sup>6)</sup>。土岐らも、採取器具による標本の

**Table 3** Obstetrical complications after Cervex brush® sampling

	Obstetrical complications thought to be caused by brush sampling	
Sampling before 10 weeks of pregnancy (61 cases)	Abortion/Preterm birth	0
	Threatened abortion	0
Sampling at or after 10 weeks of pregnancy (118 cases)	Intra uterine infection	0
	Vaginitis	0



**Photo. 1** Cytological findings of the uterine cervical smear (Pap-staining,  $\times 20$ ). Arrows indicate dyskaryotic cells. a: Uterine cervical cytology of a sample obtained using the Cervex brush® (case B). Numerous normal intermediate to parabasal type cells as well as surface type cells are seen. b: Uterine cervical cytology of a sample obtained using a cotton swab (case B). Normal cells are predominantly surface-type cells. The number of dyskaryotic cells is also fewer as compared with that in the samples obtained by the brush method.

不適率は綿棒で約30%ときわめて高く、スパーテル7.3%、Cervex ブラシ®で1.2%となっていること、綿棒使用ではEC (endocervical) 細胞(-)の比率が高い、すなわちSCJ付近の細胞採取が不十分になることを報告している<sup>7)</sup>。小林らも細胞診異常妊婦に対するサイトピックと綿棒による細胞診を比較して、サイトピックによる採取のほうが綿棒によるものに比べて組織診での一致率が高かったと報告<sup>8)</sup>、武智らも同様の報告をしている<sup>9)</sup>。今回のわれわれの同一患者におけるブラシと綿棒の比較でも、ブラシのほうが綿棒よりも正確な診断に適切な細胞が質、量ともに多く採取された。なお、ブラシによる組織ダメージの影響を防ぐために綿棒による採取を先に行った。今回は5例ときわめて症例数は少ないが、綿棒採取では明らかに中層～基底細胞系の細胞が少なく基底細胞層近くまでの正確な擦過は不可能であること、そのためunder-diagnosisになりやすいことが推定された。したがって現状ではブラシ使用による細胞採取が最も効率的と考えるが、妊婦に対する細胞診では、施行医師や患者自身の擦過に伴う出血に対する危惧から、ブラシではなく綿棒を用いることが多い。また、ブラシメーカーの取扱い説明書においてもほぼ全メーカー、妊娠10週以降のブラシ採取は原則禁忌となっている。さらに、2014年版婦人科診療ガイドラインにおいても、“妊娠女性以外は、綿棒でなく、ヘラ、ブラシ(ブルーム型含む)での細胞採取を行なう”(推奨レベルC)としており、“妊娠女性においては、細胞採取率が少ないという欠点を熟知したうえで、侵襲の少ない綿棒採取が容認される。”と記載され、妊婦に対するブラシ使用による細胞診には慎重な姿勢をとっている<sup>2)</sup>。

妊婦に対する子宮頸部細胞診では、①出血に対する恐れから不十分な擦過になりやすい。②頸管粘液の増加、③頸管腺細胞の細胞融解などから非妊婦に比べてunder-diagnosisになりやすいことが報告されている<sup>10)</sup>。こうした状況下、2017年3月に発表された日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会発表の患者年報によれば、2015年度のわが国の子宮頸癌患者数は7527人、そのうち40歳未満のいわゆるreproductive ageの患者が全体の21%を占めていると報告されている<sup>11)</sup>。子宮頸癌はこうした若年女性に最も多い癌で、かつ先進国の中でわが国のみが若年女性において増加



**Table 4** Difference in the cytological results between brush sampling and cotton swab sampling

Case	Cotton swab sampling	Brush sampling	Histology before pregnancy
A (12 weeks)	NILM	LSIL	mild dysplasia
B (16 weeks)	ASC-US	HSIL	moderate dysplasia
B (26 weeks)	ASC-US	HSIL	
C (12 weeks)	NILM	NILM	mild dysplasia
D (30 weeks)	NILM	ASC-US	moderate dysplasia
E (12 weeks)	LSIL	NILM	moderate dysplasia

( ) after case : gestational weeks A-E.

NILM : negative for intraepithelial lesion and malignancy ; ASUC-US : atypical squamous cells of undetermined significance ; LSIL : low-grade squamous intraepithelial lesion ; HSIL : high-grade squamous intraepithelial lesion.

傾向を示している<sup>10)</sup>。したがって子宮頸癌は妊婦に対しては最も注意すべき癌の一つであり、出血を恐れず正確な細胞診を施行することが重要となる。今回のわれわれの検討でも確かに約 25% は細胞診により少量の出血を認めたが、全症例、それが原因で流早産になることはなかった。妊娠初期の流早産の原因の多くは染色体異常であり、初期～中期にかけては経管無力症や感染が大きな要因となる。流早産の原因となる子宮頸管の感染は、主に頸管短縮や頸管無力症などによるいわゆる子宮頸管バリアの破綻、腔内のデーデルライン桿菌の減少に伴う腔内細菌叢の変化による細菌性陰症や大きな子宮頸管ポリープの存在、絨毛膜下血腫などに伴う長引く腔内出血などが引き金になると考えられる。細胞診に伴う極程度の出血や粘膜の創が感染を助長するかどうかという点については、現在までそれを肯定する報告も否定する報告もない。しかしながら、今回のわれわれの検討では、細胞診による出血が原因となった切迫流早産、破水などは 1 例もなく、ブラシによる感染の心配はないと考える。ただし、現在すでに切迫流早産で治療中、あるいは頸管短縮があるというハイリスクな妊婦などは禁忌なのはいうまでもない。認定周産期専門医の立場から、われわれも細胞診施行時に妊婦に対して最大 2 日程度の少量の出血の可能性があるが、妊娠経過に影響を与えることはない旨をしっかりと説明しており、それに対して妊婦もそれを理解し受け入れている状況である。

現在、特に妊娠 10 週以降での使用を禁忌としているところも多いが、今回のわれわれの検討をみるかぎり、妊娠 10 週以前であれ妊娠 10 週以降であれ、出血の程度に差はなく妊娠に与える影響も全くなく、妊娠 10 週を基準とする根拠もなかった。さらに異型上皮をもつ症例が出血しやすいということもなく、正確な診断を行うためには、どの時期であれ妊婦に対してブラシの使用を躊躇する理由はないと考える。

今回のわれわれの検討により、妊婦に対する Cervex プ

ラシ<sup>®</sup> 使用の安全性が示された。しかしながら、Cervex ブラシ<sup>®</sup> 使用の綿棒に対する優越性に関しては、1 例ながらブラシで検出できなかった症例を認めた。この原因は不明であるが、微妙な細胞採取の部位のずれ、あるいは塗抹の仕方などが関係するのかもしれない。塗抹の強度、厚さなどの違いによる影響を避けるためには、塗抹法より LBC 法のほうが良いのかもしれない。今後こうした点も含めてさらなる検討が必要と考える。近年は医療技術の進歩により、円錐切除後、さらには広汎子宮頸部摘出術（トラケクトミー）後といった流早産のきわめてハイリスクの妊娠も増えてきている<sup>12,13)</sup>。こうした症例や、さらには切迫早産にて頸管長が短縮している症例に対してもブラシを用いるかは難しい問題である。こうした症例では、妊娠自体が正常妊娠とは異なった、腔内細菌叢、頸部の感染防御能、腹緊、子宮頸管長といった因子の微妙なバランスの上に成り立っており<sup>14)</sup>、ブラシの刺激に影響を受けないとまでは言い切れないかもしれない。しかしながら、少なくとも特に問題のない正常妊娠においては、細胞採取におけるブラシの使用は問題なく推奨されるべきものと考えられる。また、今後はさらに粘液の増加、子宮腔部の軟化など妊娠に伴う子宮腔部の変化も考慮したうえで、新しいアプローチでの、より効果的な細胞採取の方法も検討していく必要があると考える。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

この論文の要旨は第 57 回日本臨床細胞学会春季大会（横浜）で発表した。

## Abstract

**Objective** : An attempt was made to confirm the safety and diagnostic value of the Cervex brush<sup>®</sup> for uterine cervical cancer screening of pregnant women.

**Study Design** : We conducted cancer screening using the Cervex brush® in a total of 179 pregnant women between 2014 and 2016, and obtained 184 samples. The severity of bleeding at the time of screening was scored from (-) to (++). Five patients with abnormal cytology underwent both Cervex brush® sampling and cotton swab sampling at the same time.

**Results** : In the group from which samples were obtained with the use of the Cervex brush®, about 99% showed no bleeding or only slight bleeding within 24 hours after the sampling. The severity of bleeding was not related to the gestational duration or the cytological results. No severe obstetrical complications were encountered after the Cervex brush® sampling. The proportion of inappropriate smears was higher for cotton swab sampling than for Cervex brush® sampling.

**Conclusion** : Cervical cancer screening using a Cervex brush® can be performed safely in pregnant women, and is a more efficient sampling method than cotton swab sampling for accurate cytological diagnosis.

## 文 献

- 1) Donegan, W. L. Cancer and pregnancy. CA Cancer J Clin 1983 ; 33 : 194-214.
- 2) 日本産科婦人科学会/日本産婦人科医会, 編. 子宮頸部細胞診の適切な採取法は?. 産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2014. 東京: 日本産科婦人科学会; 2014 : 34-35.
- 3) Foster, J. C., Smith, H. L. Use of the Cytobrush for Papanicolaou smear screens in pregnant women. J Nurse Midwifery 1996 ; 41 : 211-217.
- 4) 土岐利彦, 方山揚誠, 並木恒夫. Cervex-brush と綿棒による子宮頸部扁平上皮病変の細胞診断の比較. 日臨細胞会誌 1993 ; 32 : 26-30.
- 5) 赤松 節, 姫路由香里, 生田直美, 島垣二佳子, 丸岡 央, 児玉省二. 子宮頸がん検診標本の適否状況と発見病変. 日臨細胞会誌 2008 ; 47 : 420-424.
- 6) 赤松 節, 姫路由香里, 松田真由美, 長澤優子, 山田美弥子, 板垣由香里・ほか. 子宮がん集団検診における細胞採取器具の評価—Cervex ブラシと綿棒の比較—. 日臨細胞会誌 2004 ; 43 : 161-165.
- 7) 土岐利彦, 熊谷幸枝, 高坂公雄, 方山揚誠. 妊娠例の子宮頸部細胞診における細胞採取法の比較. 日臨細胞会誌 1993 ; 32 : 469-470.
- 8) 小林陽一, 斉藤 馨, 香西洋介, 野田誠子, 庄司 潔, 水原浩・ほか. 妊婦の子宮頸癌スクリーニングにおけるサイトピックの有用性の検討—綿棒採取との比較—. 日臨細胞会誌 1999 ; 38 : 201-204.
- 9) 武智昭和, 土屋菊枝, 野口美果, 築場久美子, 杉山田隆男, 土屋正和・ほか. 子宮頸癌 2 次検診時における細胞診の正診率について—綿棒とサイトピックの比較—. 日臨細胞会誌 1992 ; 31 : 431-438.
- 10) 滝沢 薫, 木村祐子, 黒瀬雅美, 井口登美子, 武田佳彦. 妊娠に合併した子宮頸部高度異形成・上皮内癌および浸潤癌の細胞診. 日臨細胞会誌 1993 ; 32 : 900-905.
- 11) 日本産科婦人科学会婦人科腫瘍委員会. 婦人科腫瘍委員会報告. 2015 年度患者年報. 日産婦会誌 2017 ; 69 : 1171-1216.
- 12) 石岡伸一. 周産期サイドよりみた浸潤子宮頸癌に対する妊孕性温存療法の現状と課題. 日産婦会誌 2010 ; 62 : 2096-2106.
- 13) Kim, M., Ishioka, S., Endo, T., Baba, T., Mizuuchi, M., Saito, T. Possibility of less radical treatment for patients with early invasive uterine cervical cancer. J Obstet Gynecol Res 2016 ; 42 : 876-882.
- 14) Kim, M., Ishioka, S., Endo, T., Akashi, Y., Morishita, M., Adachi, H., et al. Importance of uterine cervical cerclage to maintain a successful pregnancy for patients who undergo vaginal radical trachelectomy. Int J Clin Oncol 2014 ; 19 : 906-911.



## 原 著

## BD シュアパス™法で高度扁平上皮内病変と評価した 250 例の hyperchromatic crowded cell groups の出現頻度と細胞診断上の意義

梅澤 敬<sup>1)</sup> 梅森 宮加<sup>2)</sup> 堀口 絢奈<sup>2,4)</sup> 土屋 幸子<sup>2)</sup>  
 春間 節子<sup>2)</sup> 鷹橋 浩幸<sup>2)</sup> 落合 和徳<sup>3)</sup> 岡本 愛光<sup>3)</sup>  
 沢辺 元司<sup>4)</sup> 池上 雅博<sup>5)</sup>

東京慈恵会医科大学葛飾医療センター病院病理部<sup>1)</sup>, 東京慈恵会医科大学附属病院病理部<sup>2)</sup>,  
 東京慈恵会医科大学産婦人科学講座<sup>3)</sup>, 東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科分子病態検査学分野<sup>4)</sup>,  
 東京慈恵会医科大学病理学講座<sup>5)</sup>

目的：BD シュアパス™法の HSIL で認められる，3-D 状の hyperchromatic crowded cell groups (HCG) の出現頻度と細胞像，生検組織診との一致率について検討した。

方法：サーベックスブラシ®を用いて採取し，ブラシ先端を専用バイアルに回収し，BD シュアパス™法の手順に従い標本作製した。本研究は慈恵医大倫理委員会より承認を受けた [22-189 (6366)]。

成績：BD シュアパス™法で HSIL と評価した 250 例の平均年齢は 38.0 歳であった。生検は 250 例中 206 例 (82.4%) で実施され，良性 (10 例)，CIN1 (43 例)，CIN2 (99 例)，CIN3 (47 例) および微小浸潤扁平上皮癌 (7 例)，であった。HSIL での HCG の出現頻度は 69.3% であった。生検との一致率は，組織診が CIN2 以上で 74.3%，CIN1 以上で 95.1% であった。

結論：BD シュアパス™法の HSIL では，核分裂像や apoptotic body を含む 3-D 状の HCG が高頻度であった。その HCG は HSIL 発見の手掛かりとして重要な細胞所見であると考えられた。

**Key words** : Uterine cervix, High-grade squamous intraepithelial lesions, Hyperchromatic crowded cell groups, BD SurePath, Liquid based cytology

## I. はじめに

子宮頸部擦過細胞診は，その検体処理法から従来法と Liquid based cytology (以下：LBC) の 2 種類に分けられ，

同一病変でも従来法と LBC，あるいは LBC の種類や採取器具によって細胞採取量や細胞像が異なり，標本作製に用いる機器の特性とその細胞像を十分理解する必要がある。

LBC はフィルター法が原理のシンプレップ (ホロジックジャパン株式会社)<sup>1)</sup> およびセルプレップ (ロシュ・ダイ

Hyperchromatic crowded cell groups in BD SurePath™ method  
 —Frequency of occurrence of high-grade squamous intraepithelial  
 lesion in 250 cases—

Takashi UMEZAWA<sup>1)</sup>, C. T., C. M. I. A. C., Miyaka UMEMORI<sup>2)</sup>, C. T., I. A. C., Ayana HORIGUCHI<sup>2,4)</sup>, C. T., I. A. C., Sachiko TSUCHIYA<sup>2)</sup>, C. T., I. A. C., Setsuko HARUMA<sup>2)</sup>, C. T., I. A. C., Hiroyuki TAKAHASHI<sup>2)</sup>, M. D., Kazunori OCHIAI<sup>3)</sup>, M. D., Aikou OKAMOTO<sup>3)</sup>, M. D., Motoji SAWABE<sup>4)</sup>, M. D., Masahiro Ikegami<sup>5)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Departments of Pathology, Jikei University Katsushika Medical Center

<sup>2)</sup>Departments of Pathology, Jikei University Hospital

<sup>3)</sup>Departments of Obstetrics and Gynaecology, Jikei University School of Medicine

<sup>4)</sup>Section of Molecular Pathophysiology, Graduate School of Health Care Sciences, Tokyo Medical and Dental University

<sup>5)</sup>Departments of Pathology, Jikei University School of Medicine

論文別刷請求先 〒125-8506 東京都葛飾区青戸 6 の 41 の 2 東京慈恵会医科大学葛飾医療センター病院病理部 梅澤 敬

平成 29 年 1 月 13 日受付

平成 29 年 5 月 23 日受理

アグノスティックス株式会社)<sup>2)</sup>, 前処理が標準化された BD シュアパス™法 (日本ベクトン・ディッキンソン株式会社)<sup>3)</sup>およびタクアス法 (株式会社医学生物学研究所)<sup>4)</sup>に大別される。

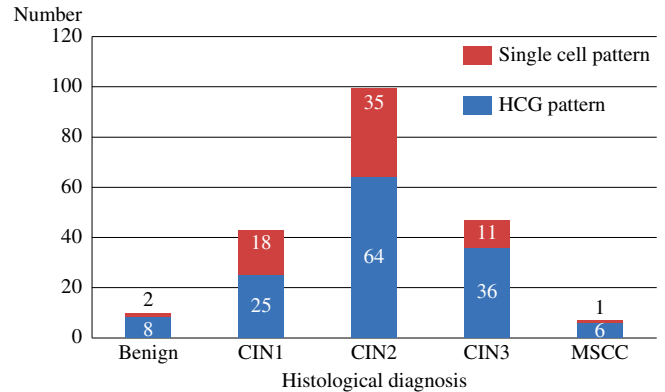
BD シュアパス™法で作製された標本では, hyperchromatic crowded cell groups (以下: HCG) と呼ばれる, N/C 比の高い細胞による 3-dimensional (以下: 3-D) フラグメントが良悪性でみられるようになり<sup>5-9)</sup>, over/under-diagnosis に注意が必要であると報告されている<sup>9)</sup>. HCG は従来法で報告されたのが最初で microbiopsy とも呼ばれ, ブラシのような採取器具を用いて頸管領域を擦過した際, 標本上では黒色調のフラグメントとして観察されるものである<sup>5-15)</sup>. Evered ら<sup>6)</sup>は, BD シュアパス™標本を対象に HCG の大きさ, 形状, 染色性などを画像解析し, HCG を 6つのカテゴリーに分類し normal と abnormal HCG に大別した. 良性でみられる normal HCG は萎縮扁平上皮細胞, 内膜由来の変性細胞および正常頸管腺細胞の集塊として<sup>10)</sup>, 腫瘍性病変でみられる abnormal HCG は, high-grade squamous intraepithelial lesions (以下: HSIL), 上皮内腺癌, 扁平上皮癌および腺癌でみられ, 特に BD シュアパス™法では重要な細胞所見と論じられている<sup>5-9)</sup>.

当院では採取器具にサーベックスブラシ® (日本ベクトン・ディッキンソン株式会社)を用い, BD シュアパス™システムで標本作製を実施しており, 今回, BD シュアパス™法で HSIL と評価した 250 例に対して, Abnormal HCG の出現頻度とその細胞像, 生検組織診との一致率について検討した.

## II. 対象と方法

対象は 2011 年 7 月~2012 年 12 月の間に, 子宮頸部異常を指摘され東京慈恵会医科大学産婦人科を受診した 20 歳以上の女性とした. サーベックスブラシ®を子宮頸部に押し当て, 時計方向に 5 回転させて細胞を採取後, ただちにブラシ先端を保存液が入った専用バイアルに落とし込み, すべての細胞を回収, 固定した.

標本作製は, 全例とも半自動化による BD シュアパス™システムで実施した. 最初にボルテックスを用いブラシに付着した検体を溶液中に落とし, 次に検体を BD プレップメイト™ (日本ベクトン・ディッキンソン株式会社) にセットし, 10 ml 中 8.0 ml を採取し, あらかじめ分離用試薬 4.0 ml が入ったスピッツに重層させた. その後, 検体が入ったラックごと遠心機に移し, 200 G/2.0 分間 (1 回目) の遠心後, 夾雑物を含む上清をバキュームし, さらに 800 G/10 分 (2 回目) の遠心ですべての細胞成分を沈渣物とし



Abbreviations CIN: Cervical intraepithelial neoplasia; HCG: hyperchromatic crowded cell groups; MSCC: microinvasive squamous cell carcinoma.

**Fig. 1** Frequency of hyperchromatic crowded cell groups in high-grade squamous intraepithelial lesion in the BD Sure-Path™ system (n=206)

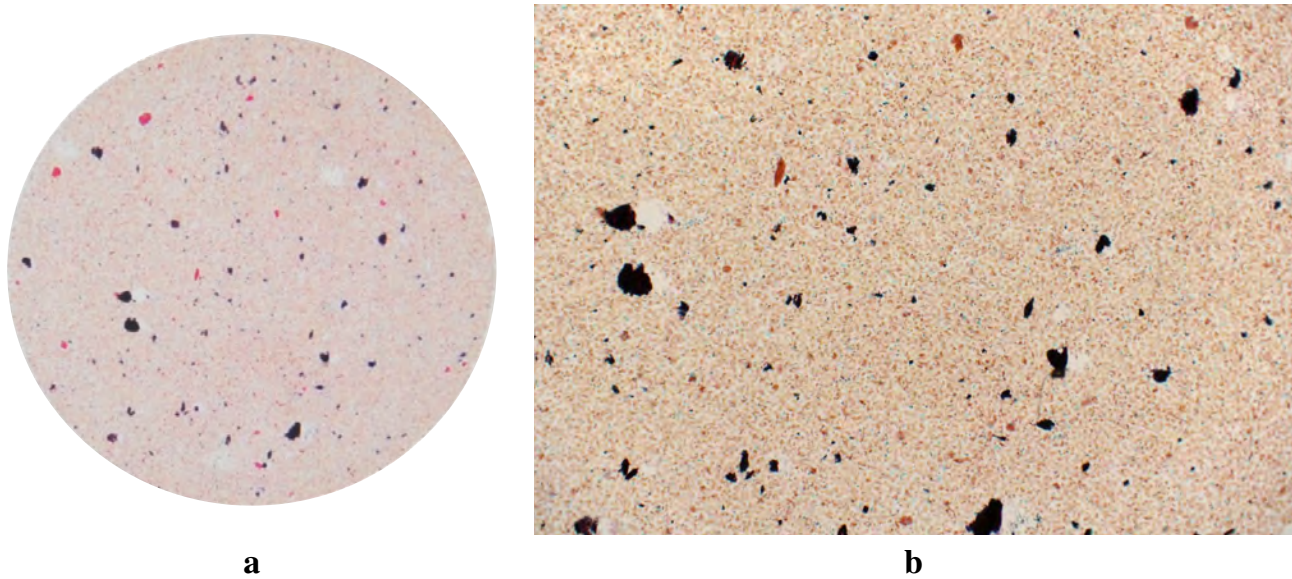
て回収した. 塗抹は BD プレップステイン™ (日本ベクトン・ディッキンソン株式会社)で自然沈降により行い Papanicolaou 染色まで行った.

細胞診の評価はベセスダシステムに準拠し, HSIL の一致率を生検組織診と比較した. Abnormal HCG は低倍率 ( $\times 10$  倍) で, 黒色調の立体的集塊として認識可能なものとした. 組織診との不一致例は, シュアパス標本を再評価し, その要因を分析した. 実施に先立ち, 慈恵医大倫理委員会より承認を受け [受付番号 22-189 (6366)], 患者の説明と同意を取得した.

## III. 結 果

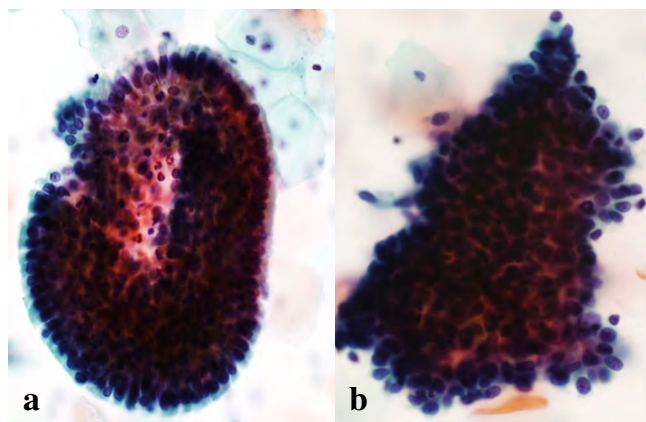
BD シュアパス™法で HSIL と評価した 250 例の平均年齢は 38.0 歳 (22.0~68.0 歳) であった. 生検組織診は 82.4% (250 例中 206 例) に実施され, benign (10 例), cervical intraepithelial neoplasia (以下: CIN) 1 (43 例), CIN2 (99 例), CIN3 (47 例), 微小浸潤扁平上皮癌 (7 例) であった (Fig. 1). BD シュアパス™法における CIN2 以上の正診率は 74.3%, CIN1 以上では 95.1% であった. Abnormal HCG の出現率は, 生検組織診が CIN2 以上で 69.3% (153 例中 106 例) (Fig. 1), CIN2-3 では 146 例 (CIN2: 99 例, CIN3: 47 例) 中 100 例 (CIN2: 64 例, CIN3: 36 例) (68.5%), CIN3 では 76.6% (47 例中 36 例) であった.

BD シュアパス™標本での塗抹範囲は 13 mm 円内と定まっており (Photo. 1a), 粘液や血液の夾雑物が除去されるため, HCG と扁平上皮細胞のコントラストが鮮明に観察された (Photo. 1b). Abnormal HCG は細胞の N/C が高い小型細胞で構成される 3-D 状のフラグメントで, 核は不揃いで細胞密度が著しく高く (Photo. 2), 高倍率では核形不



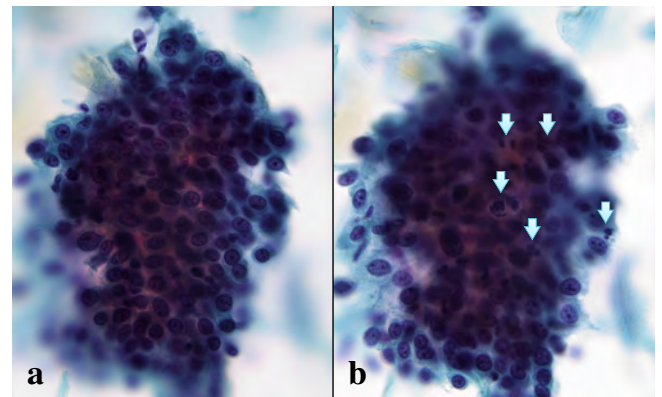
**Photo. 1** BD SurePath™ preparation.

a : The BD SurePath™ slide presents a well-preserved population of stained cells present within a 13mm diameter circle.  
 b : Hyperchromatic crowded cell groups are observed as densely crowded 3-D clusters of darkly staining cells (Papanicolaou staining, ×4).



**Photo. 2** BD SurePath™ preparation.

Hyperchromatic crowded cell groups.  
 a : Normal endocervical cells. Nuclei is small equality, and cell border presents flattring (Papanicolaou staining, ×40).  
 b : These groups represent 3-D clusters of darkly staining cells that are easily detectable at high magnification (Papanicolaou staining, ×40).



**Photo. 3** High-grade squamous intraepithelial lesions with hyperchromatic crowded cell groups in SurePath™ cervical samples.

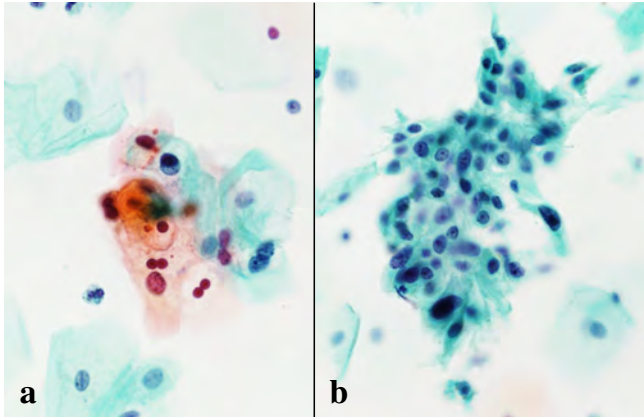
a : Advanced nuclear atypia and (b) mitotic figure (arrow) are found (Papanicolaou staining, ×40).

整とクロマチン増加, 核分裂像が全例に観察された (Photo. 3). 一部の症例では apoptotic body が観察された. 上記の細胞所見をもった明らかな abnormal HCG が一つでも出現していれば HSIL と判定した.

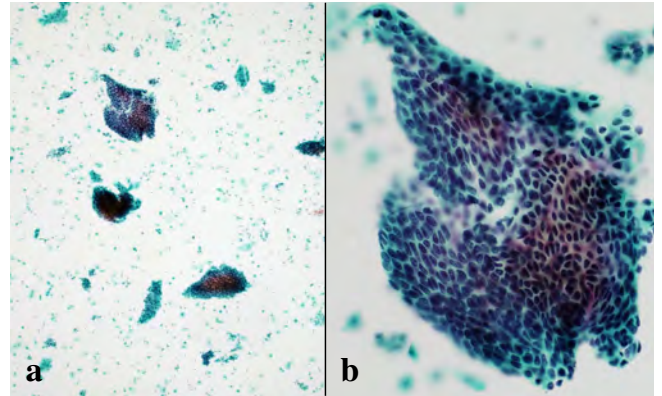
生検組織診で Benign (10 例) と CIN1 (43 例) と診断された 53 例中 50 例の BD シュアパス™標本を再評価した. その内訳は, HSIL (30 例), low-grade (以下: LSIL) (15

例), negative for intraepithelial lesion or malignancy (以下: NILM) (1 例), atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesions (以下: ASC-H) (4 例) であった. 再評価後も HSIL 症例の 30 例中 20 例で HSIL を示唆する abnormal HCG が, 27 例で single cell の HSIL が観察された. LSIL (15 例) (Photo. 4a) では, 扁平上皮化生細胞由来の normal HCG を (Photo. 4b), NILM (1 例) では閉経後の萎縮扁平上皮細胞の normal HCG (Photo. 5) の過剰評価が要因であった. 萎縮扁平上皮由来の normal

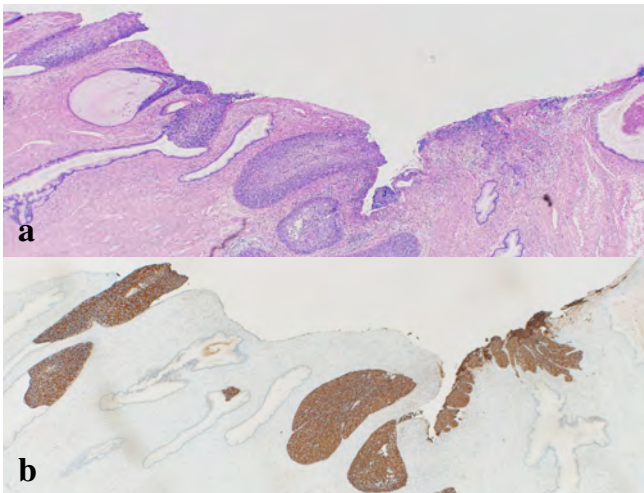




**Photo. 4** Over classification samples.  
 a : Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL). Mature squamous cells with enlarged nuclei and perinuclear cavitation in the cytoplasm, and multinucleation (Papanicolaou staining,  $\times 40$ ).  
 b : Squamous metaplastic cells. Metaplastic cells with spidery cytoplasmic processes (Papanicolaou staining,  $\times 40$ ). Cervical biopsy revealed a LSIL.



**Photo. 5** False-positive samples in thick crowded hyperchromatic cell groups (postmenopausal woman).  
 a : Atrophic squamous cells in thick crowded hyperchromatic cell groups. They were positive with a concurrent low-grade lesion in biopsy (Papanicolaou staining,  $\times 4$ ).  
 b : Atrophic squamous cells with high nuclear-cytoplasmic ratio (Papanicolaou staining,  $\times 40$ ).



**Photo. 6** Microinvasive squamous cell carcinoma of uterine cervix (Conization).  
 a : Abrasion of uterine cervical mucosa when using a Cervex-Brush<sup>®</sup> (H-E staining,  $\times 4$ ).  
 b : 34 $\beta$ E12 positivity of neoplastic cells with endocervical gland involvement (Immunohistochemical staining,  $\times 4$ ).

HCG は、核は小型均一で規則性に配列し、abnormal HCG のような細胞密度や核分裂像を欠いていた (Photo. 5b).

サーベックスブラシ<sup>®</sup>で擦過後の子宮頸部円錐切除術で、微小浸潤扁平上皮細胞癌と診断された症例を示した (Photo. 6). 子宮頸部粘膜が欠損し、筋層が露出してびらん状となり (Photo. 6a), cytokeratin (34 $\beta$ E12) の免疫染

色では、腺管侵襲部の high-grade SIL は残存するが、粘膜の欠損が明瞭に観察され、サーベックスブラシ<sup>®</sup>では粘膜が全周性に剥離し多くの細胞が採取され、細胞診では abnormal HCG として観察されることがわかった (Photo. 6b).

#### IV. 考 察

子宮頸部擦過細胞診の重要な役割の一つとして、子宮頸部円錐切除術で治癒可能な HSIL や上皮内腺癌を発見することである。その細胞診検査のクオリティーを向上させるため LBC が用いられつつあるが、LBC 標本では従来法と異なった細胞形態や出現パターンを呈するようになり、LBC 標本での評価法が必要である。BD シュアパス<sup>TM</sup>法で作製された標本では、HCG と呼ばれる N/C 比の高い細胞が密集した 3-D 状のフラグメントが HSIL や悪性で出現するようになる<sup>5-9</sup>。

本研究では、BD シュアパス<sup>TM</sup>法で HSIL と評価した 250 例を対象に abnormal HCG の出現頻度を検討したところ、生検組織診が CIN2-3 では 146 例 (68.5%), CIN3 においては 36 例 (76.6%) と高い頻度でみられ、HSIL を評価するうえで重要な細胞所見であることがわかった。BD シュアパス<sup>TM</sup>法は、塗抹範囲が 13 mm 円内と狭いためストレスなく鏡検は可能であり、abnormal HCG がみられた際には、標本を丹念に観察し single cell の HSIL をみつけることも重要なことである。

特に HSIL 以上において HCG が BD シュアパス<sup>TM</sup>法でみ

られる理由は二つある。一つ目は採取器具として推奨されるサーベックスブラシ®である。サーベックスブラシ®は粘膜を広範囲に削ぎ落とす, shave biopsy と表現される採取器具であり, ブラシを回転させることにより, 子宮頸管~腔部粘膜を全周性に擦過できることから細胞量が多く採取される。さらに頸管内ではブラシが外に広がる力が生じ, 繰り返し回転させることにより粘膜が剥離し断片化しやすいためである。二つ目は標本作製原理である。BD シュアパス™法の前処理により夾雑物が除去された後, HCG を含む採取細胞が荷電の力でスライドガラスに強力に吸着されるためである。これらを支持する論文として, BD シュアパス™法による子宮内膜細胞診では, 大きな内膜組織片でも良好に吸着され, 組織構築が鮮明に観察できると報告されている<sup>16-18)</sup>。子宮頸部円錐切除後の組織標本で微小浸潤扁平上皮癌と診断された症例では, 頸管から腔部の広範囲において粘膜が欠損していた。この欠損部分はサーベックスブラシ®により採取され, HCG となり, 多数みられることが示唆された。梅森ら<sup>19)</sup>は, BD シュアパス™標本を用いてグロコット染色を行い, 染色時の加熱でも細胞は剥離することなく保持され, 荷電による細胞吸着の利点を述べている。

再評価後も HSIL であった 30 例中 20 例では, 核クロマチン増加と核分裂像を有する abnormal HCG が観察され, HSIL と再評価された。これら生検組織診と細胞診のミスマッチが明らかな 30 例は現在経過観察中である。再評価後 LSIL であった 15 例では, LSIL に含まれる扁平上皮化生細胞由来の normal HCG を, NILM となった 1 例では萎縮扁平上皮細胞の normal HCG を, HSIL と過剰評価したことが要因であった。萎縮扁平上皮由来の normal HCG は, 核は小型均一で規則性に配列し, abnormal HCG のような著しい細胞密度の増加や核分裂像は観察されなかった。閉経後では, 萎縮扁平上皮細胞由来の normal HCG と abnormal HCG との間にコントラストを欠くため, 双方の鑑別が難しい場合があり, 強拡大で細胞配列, クロマチンパターン, apoptotic body や核分裂像の有無を観察し慎重に評価すべきである。Abnormal と normal HCG との鑑別が難しい場合には, LBC の残り検体を用いて標本を再作製し, ki-67 と p16 の二重染色が有効であるとの報告があり<sup>13)</sup>。今後, LBC で HSIL と萎縮扁平上皮細胞との鑑別として期待がもたれる。

サーベックスブラシ®は, 移行帯由来の細胞が採取されるため, 良性や LSIL に混在する normal HCG の過剰評価に注意が必要である。しかし, それら移行帯由来の normal HCG は, 適正な部位より細胞採取が行われたことを裏付ける重要な細胞所見の一つでもある。Narine ら<sup>20)</sup>は, BD

シュアパス™法で標本適否を大規模に検討したところ, 移行帯を含む適正標本では不適正標本に比べ有意に SIL の検出率が増加し, 逆に不適正標本では適正標本に比べ HSIL の検出率が有意に低下すると述べている。

BD シュアパス™法での HSIL は, 核分裂像や apoptotic body を含む 3-D 状の abnormal HCG が高頻度で観察され, HSIL 発見の手掛かりとして重要な細胞所見であると考えられた。

筆者らは, 開示すべき利益相反状態はありません。

## Abstract

**Objectives** : Dark 3-dimensional tissue fragments which called hyperchromatic crowded cell groups (HCG) are frequently observed in the BD SurePath (SP) liquid-based cytology (LBC). In this study, we evaluated the frequency of HCG in HSIL specimens by BD SP system.

**Study Design** : Cytology specimens of 250 women categorized as HSIL were assessed. They were taken from women on routine cervical check-up, collected with Cervex-Brush, and processed by BD SP LBC system. This study was approved by the ethical committee of the Jikei University School of Medicine (22-189 [6366]).

**Results** : The patients' age ranged from 22 and 68 years (average 38 years). HCG were observed in 69.3% of HSIL. The cervical biopsy was performed in 206 of 250 patients (82.4%). The histology showed benign in 10 patients (atrophy in 1, immature metaplasia in 9), CIN) 1 in 43, CIN2 in 99 cases, CIN3 in 47, Microinvasive squamous cell carcinoma in 7. The diagnostic accuracy in those of lesions more than CIN2 was 74.3%, and that of more than CIN1 was 95.1%.

**Conclusions** : HCG were frequently present in the cytology specimens with HSIL by BD SP system. Although Abnormal are easy to find on cytological screening, we must carefully differentiate them from atrophic squamous epithelium or immature metaplastic cells.

## 文 献

- 1) Halford, J. A., Batty, T., Boost, T., Duhig, J., Hall, J., Lee, C., et al. Comparison of the sensitivity of conventional cytology and the ThinPrep Imaging System for 1,083 biopsy confirmed high-grade squamous lesions. *Diagn Cytopathol* 2010 ; 38 : 318-326.
- 2) ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社ホームページ. 液状化細胞診システムセルプレップ. (<http://www. Roche-Diagnostics.jp/news/14/05/14.html>) 2016 年 11 月 4 日
- 3) Narine, Y., Young, W. Transformation zone sampling rate is a useful performance indicator for practitioners collecting cervical samples using SurePath™ liquid-based cytology system. *Cytopathology* 2007 ; 18 : 220-224.
- 4) Kuramoto, H., Sugimoto, N., Iwami, Y., Kato, C., Hori, M., Iida, M. Evaluation of a new automated processing system (TACAS™



- Pro) for Liquid-Based Procedures. *Acta Cytol* 2015 ; 59 : 207-212.
- 5) Croll, E., Rana, D. N., Walton, L. J. Hyperchromatic crowded cell groups in gynaecological liquid-based cytology samples. *Br J Biomed Sci* 2010 ; 67 : 154-163.
- 6) Evered, A., Edwards, J., Powell, G. Image analysis of hyperchromatic crowded cell groups in SurePath cervical cytology. *Cytopathology* 2013 ; 24 : 113-122.
- 7) Gupta, N., Desai, M., Hermansen, P., Davies, J. Tennis racket cells in severe dyskaryosis in hyperchromatic crowded cell groups of SurePath™ cervical samples. *Cytopathology* 2013 ; 24 : 136-138.
- 8) Chivukula, M., Austin, R. M., Shidham, V. B. Evaluation and significance of hyperchromatic crowded groups (HCG) in liquid-based paps. *Cytojournal* 2007 ; 4 : 2.
- 9) Gupta, N., John, D., Dudding, N., Crossley, J., Smith, J. H. Factors contributing to false-negative and potential false-negative cytology reports in Sure Path liquid-based cervical cytology. *Cytopathology* 2013 ; 24 : 39-43.
- 10) Demay, R. M. Hyperchromatic crowded groups : pitfalls in pap smear diagnosis. *Am J Clin Pathol* 2000 ; 114 : 36-43.
- 11) Renshaw, A. A., Mody, D. R., Wang, E., Haja, J., Colgan, T. J. Hyperchromatic crowded groups in cervical cytology—Differing appearances and interpretations in conventional and Thin-Prep preparations a study from the College of American Pathologists. Interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology. *Arch Pathol Lab Med* 2006 ; 130 : 332-336.
- 12) Hoda, R. S. Non-gynecologic cytology on liquid-based preparations : A morphologic review of facts and artifacts. *Diagn Cytopathol* 2007 ; 35 : 621-634.
- 13) Ge, Y., Mody, D. R., Smith, D., Anton, R. p16 (INK4a) and ProEx C immunostains facilitate differential diagnosis of hyperchromatic crowded groups in liquid-based Papanicolaou tests with menstrual contamination. *Acta Cytol* 2012 ; 56 : 55-61.
- 14) Umezawa, T., Umemori, M., Horiguchi, A., Nomura, K., Takahashi, H., Yamada, K., et al. Cytological variations and typical diagnostic features of endocervical adenocarcinoma in situ : A retrospective study of 74 cases. *Cytojournal* 2015 ; 12 : 1-8.
- 15) 梅澤 敬. 従来法と液状化検体細胞診断の見方. 婦人科. 扁平上皮癌 : シュアパス, 上皮内腺癌 : シュアパス, AGC-NOS vs AGC-FN : シュアパス, 腺癌 : シュアパス, 小細胞癌 : シュアパス. 畠 榮, 則松良明, 亀井敏昭, 金城 満, 編. 液状化検体細胞診断マニュアル. 東京 : 篠原出版新社 ; 2016. 46-47,53-55,59,62-63.
- 16) 則松良明. 無排卵周期に伴う endometrial glandular and stromal breakdown の細胞像—従来法と LBC 法の比較—. *日臨細胞会誌* 2013 ; 52 : 77-86.
- 17) Norimatsu, Y., Sakamoto, S., Ohsaki, H., Ozaki, S., Yokoyama, T., Shimizu, K., et al. Cytologic features of the endometrial adenocarcinoma : Comparison of ThinPrep and BD surepath preparations. *Diagn Cytopathol* 2013 ; 41 : 673-681.
- 18) 梅澤 敬, 柳田絵美衣. ニチレイホームページ免疫染色玉手箱. Endometrial glandular and stromal breakdown の免疫細胞組織化学的染色. (<http://www.nichirei.co.jp/bio/tamatebako/>) 2016年11月4日
- 19) 梅森宮加, 梅澤 敬, 高橋 潤, 堀口絢奈, 土屋幸子, 沢辺元司・ほか. BD シュアパス™液状標本を用いたグロコット染色の検討—喀痰・気管支洗浄液—. *医学検査* 2014 ; 63 : 758-761.
- 20) Narine, N., Young, W. Transformation zone sampling rate is a useful performance indicator for practitioners collecting cervical samples using SurePath™ liquid-based cytology system. *Cytopathology* 2007 ; 18 : 220-224.

## 班研究報告

## 子宮頸部細胞診精度管理における 自動スクリーニング支援システムの有用性について

杉山 裕子<sup>1,2)</sup> 佐々木 寛<sup>1,3)</sup> 小松 京子<sup>1,2)</sup> 藤山 淳三<sup>1,2)</sup>  
 藪下 竜司<sup>1,4)</sup> 上野喜三郎<sup>1,4)</sup> 小田 瑞恵<sup>1,5)</sup> 矢納 研二<sup>1,6)</sup>  
 植田 政嗣<sup>1,7)</sup> 田路 英作<sup>1,8)</sup> 板持 広明<sup>1,9)</sup> 大石 徹郎<sup>1,9)</sup>  
 奥川 馨<sup>1,10)</sup> 加藤 聖子<sup>1,10)</sup> 藤田 博正<sup>1,11)</sup> 田上 稔<sup>1,11)</sup>  
 田勢 亨<sup>1,12)</sup> 飯原久仁子<sup>1,13)</sup> 上坊 敏子<sup>1,14)</sup> 鈴木 雅子<sup>1,15)</sup>  
 三宅 真司<sup>1,16)</sup> 大塚 重則<sup>1,17)</sup> 畠山 重春<sup>1,18)</sup> 森谷 卓也<sup>1,19)</sup>

頸部細胞診の自動化判定に関する研究班<sup>1)</sup>, がん研究会有明病院細胞診断部<sup>2)</sup>,  
 東京慈恵会医科大学附属柏病院産婦人科<sup>3)</sup>, 東京セントラルパソロジーラボラトリー検査部<sup>4)</sup>,  
 こころとからだの元氣プラザ婦人科<sup>5)</sup>, JA 三重厚生連鈴鹿中央総合病院産婦人科<sup>6)</sup>,  
 大阪がん循環器病予防センター婦人科検査部<sup>7)</sup>, 同 検査科<sup>8)</sup>,  
 鳥取大学医学部産科婦人科<sup>9)</sup>, 九州大学病院産科婦人科<sup>10)</sup>, 北海道対がん協会札幌がん検診センター婦人科<sup>11)</sup>,  
 宮城県立がんセンター婦人科<sup>12)</sup>, 独立行政法人地域医療機能推進機構東京山手メディカルセンター病理診断科<sup>13)</sup>,  
 独立行政法人地域医療機能推進機構相模野病院婦人科<sup>14)</sup>, 栗山会飯田病院臨床検査科<sup>15)</sup>,  
 東京医科大学病院病理診断科<sup>16)</sup>, 藤間病院病理科<sup>17)</sup>, ヒッサンメディカルサポートセンター病理<sup>18)</sup>,  
 川崎医科大学病理学<sup>19)</sup>

Benefits of an automated screening system for quality control of cervical cytology

Yuko SUGIYAMA<sup>1,2)</sup>, M. D., F. I. A. C., Hiroshi SASAKI<sup>1,3)</sup>, M. D., F. I. A. C., Kyoko KOMATSU<sup>1,2)</sup>, C. T., C. F. I. A. C., Junzo FUJIIYAMA<sup>1,2)</sup>, C. T., C. M. I. A. C., Ryuji YABUSHITA<sup>1,4)</sup>, C. T., C. M. I. A. C., Kisaburo UENO<sup>1,4)</sup>, C. T., C. M. I. A. C., Mizue ODA<sup>1,5)</sup>, M. D., F. I. A. C., Kenji YANO<sup>1,6)</sup>, M. D., F. I. A. C., Masatsugu UEDA<sup>1,7)</sup>, M. D., F. I. A. C., Eisaku TOJI<sup>1,8)</sup>, C. T., C. M. I. A. C., Hiroaki ITAMOCHI<sup>1,9)</sup>, M. D., Tetsuro OISHI<sup>1,9)</sup>, M. D., Kaoru OKUGAWA<sup>1,10)</sup>, M. D., Kiyoko KATO<sup>1,10)</sup>, M. D., Hiromasa FUJITA<sup>1,11)</sup>, M. D., F. I. A. C., Minoru TAGAMI<sup>1,11)</sup>, C. T., C. M. I. A. C., Toru TASE<sup>1,12)</sup>, M. D., F. I. A. C., Kuniko IIHARA<sup>1,13)</sup>, M. D., F. I. A. C., Toshiko JOBO<sup>1,14)</sup>, M. D., F. I. A. C., Masako SUZUKI<sup>1,15)</sup>, M. D., F. I. A. C., Shinji MIYAKE<sup>1,16)</sup>, C. T., C. M. I. A. C., Shigenori OHTSUKA<sup>1,17)</sup>, C. T., C. M. I. A. C., Shigeharu HATAKEYAMA<sup>1,18)</sup>, C. T., C. M. I. A. C., Takuya MORIYA<sup>1,19)</sup>, M. D., F. I. A. C.

<sup>1)</sup>The Study Group of Japanese Society of Clinical Cytology : on the use of Automated Screening Systems for Quality Control purposes regarding Cervical Cytology

<sup>2)</sup>Department of Cytopathology, Cancer Institute Hospital

<sup>3)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Jikei University Kashiwa Hospital

<sup>4)</sup>Tokyo Central Pathology Laboratory Co., LTD.

<sup>5)</sup>Department of Gynecology, Genki Plaza Medical Center For Health Care

<sup>6)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, JA Suzuka General Hospital

<sup>7)</sup>Cytopathology and Gynecology, <sup>8)</sup>Department of Clinical Laboratory, Osaka Center for Cancer and Cardiovascular Disease Prevention

<sup>9)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Tottori University School of Medicine

<sup>10)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Kyushu Medical University Hospital

<sup>11)</sup>Department of Gynecology, Hokkaido Cancer Society

<sup>12)</sup>Department of Gynecology, Miyagi Cancer Center

<sup>13)</sup>Department of Pathology, Tokyo Yamate Medical Center

<sup>14)</sup>Department of Gynecology, Sagamino Hospital

<sup>15)</sup>Department of Pathology, Iida Hospital

<sup>16)</sup>Department of Pathology, Tokyo Medical University Hospital

<sup>17)</sup>Department of Pathology, Touma Hospital

<sup>18)</sup>Department of Pathology, Hissan-Medical Support Center

<sup>19)</sup>Department of Pathology, Kawasaki Medical School

論文別刷請求先 〒135-8550 東京都江東区有明3の8の31 公益財団法人がん研究会有明病院細胞診断部 杉山裕子  
 平成29年2月24日受付  
 平成29年7月19日受理

子宮頸部細胞診による子宮頸がん検診は、老人保健法により1983年より全国で開始され、2002年より現在の健康増進法に引き継がれている。2012年に策定されたがん対策推進基本計画では、「5年以内に受診率50%以上」の目標値が掲げられているが、子宮頸がん検診の受診率は、2013年が32.7%で、欧米諸国の受診率80%以上と比較すると極端に低いのが問題である。検診受診率50%以上の目標達成を考えると、今後子宮頸部細胞診検体数が増加することは確実で、細胞診断に携る細胞検査士や細胞診専門医の大幅な負担増加が予想される。その結果、偽陰性すなわち、見落とし例の増加が懸念される。

日本臨床細胞学会では、偽陰性を少なくするため、細胞診断に関する精度管理の内容を定め、細胞検査士により陰性と判定された標本の10%以上について、細胞診専門医もしくは細胞検査士によるダブルチェックによる再検査を推奨している。したがって現状では、細胞検査士により陰性と判定された標本の約90%が再検査されることなく、陰性と報告されている。わが国が用いているこの10%ランダム再検査に比較して自動スクリーニング支援システムを使用したほうがより効率的に偽陰性を発見できるという事実から、米国では自動スクリーニング支援システムを精度管理目的に使用することが1996年FDAで承認され、広く用いられている。

すでにわれわれは、多施設共同研究として、「子宮頸部細胞診精度管理における自動スクリーニング支援システムの有用性に関する検討」を施行し、細胞検査士により陰性と判定された標本を本システムで再検査した。その結果、偽陰性すなわち、見落とし例が117例(1.19%)検出でき、その内高度扁平上皮内病変以上と判定されたものが、40例(34.2%)も検出でき、精度管理上本システムが有用であることを報告した。

今後子宮頸部細胞診検体数が増加する現状を考えた場合、偽陰性を減少させる効率的なシステム作りが精度管理上喫緊の課題である。本報告では、自動スクリーニング支援システムの子宮頸部細胞診精度管理における有用性について概説し、多施設共同研究の追加研究結果と合わせて報告する。

**Key words** : Cervical cancer screening, Cervical cytology, False negative, Automated screening system, Quality control

## I. はじめに

### 1. 子宮頸がん検診の現状と問題点

子宮頸部細胞診による子宮頸がん検診は、老人保健法による対策型がん検診として1983年より全国で開始され、2002年より現在の健康増進法に引き継がれている。当初対象は30歳以上で毎年施行されていたが、2004年からは対象が20歳以上になり、検診間隔は2年となった。

わが国の2007年子宮頸がん検診受診者数は5937011人で、受診率は20.18%と報告<sup>1)</sup>されている。その受診率は、欧米諸国の同年(2007年)の受診率80%以上<sup>2)</sup>に比較して極端に低いため、2012年に策定された「がん対策推進基本計画」では、受診率対策として、「5年以内に受診率50%以上」の目標値が掲げられた。2012年子宮頸がん検診受診者数は7759911人で、現状では受診率はまだ26.02%<sup>3)</sup>と低率であるが、「受診率50%以上」の目標達成の推進、実現の過程で、子宮頸部細胞診検体数が増加することは確実である。その結果、細胞診断に携る細胞検査士や細胞診専門医の大幅な負担増加が予想され、偽陰性すなわち、見落とし例の増加が懸念される。

### 2. 子宮頸部細胞診精度管理の現状と問題点

子宮頸部細胞診は、「子宮頸がん死亡率減少効果を示す相応な証拠があるため、対策型検診及び任意型検診として、細胞診(従来法・液状化検体法)による子宮頸がん検診を実施することを推奨する。」<sup>4,5)</sup>と記載され子宮頸がん検診に用いられている。しかし、「精度管理を改善するための検討が必要である。」とも記載<sup>4,5)</sup>されている。本章では、子宮頸部細胞診の精度管理の現状と問題点に関して概説する。

米国では、1974年Husain<sup>6)</sup>らによって子宮頸部細胞診の精度管理の必要性が初めて指摘された。その後1977年Wood<sup>7)</sup>らより精度向上のために陰性と判定された子宮頸部細胞診検体の10%を再検鏡することが提唱されたが制度化にはいたらなかった。1987年The Wall Street Journalから「細胞診検査の精度に問題がある」という記事(Bogdanich W, The Wall street journal. 1987)が出されたのを契機に、米国検査室規制法(Clinical Laboratory Improvement Amendments : CLIA)が1988年施行され、細胞検査士の「見落とし」により生じる「偽陰性」を減らすため、「陰性と判定された標本の10%をランダムに再検査することが子宮頸部細胞診の精度管理上重要である」と規定された<sup>8)</sup>。

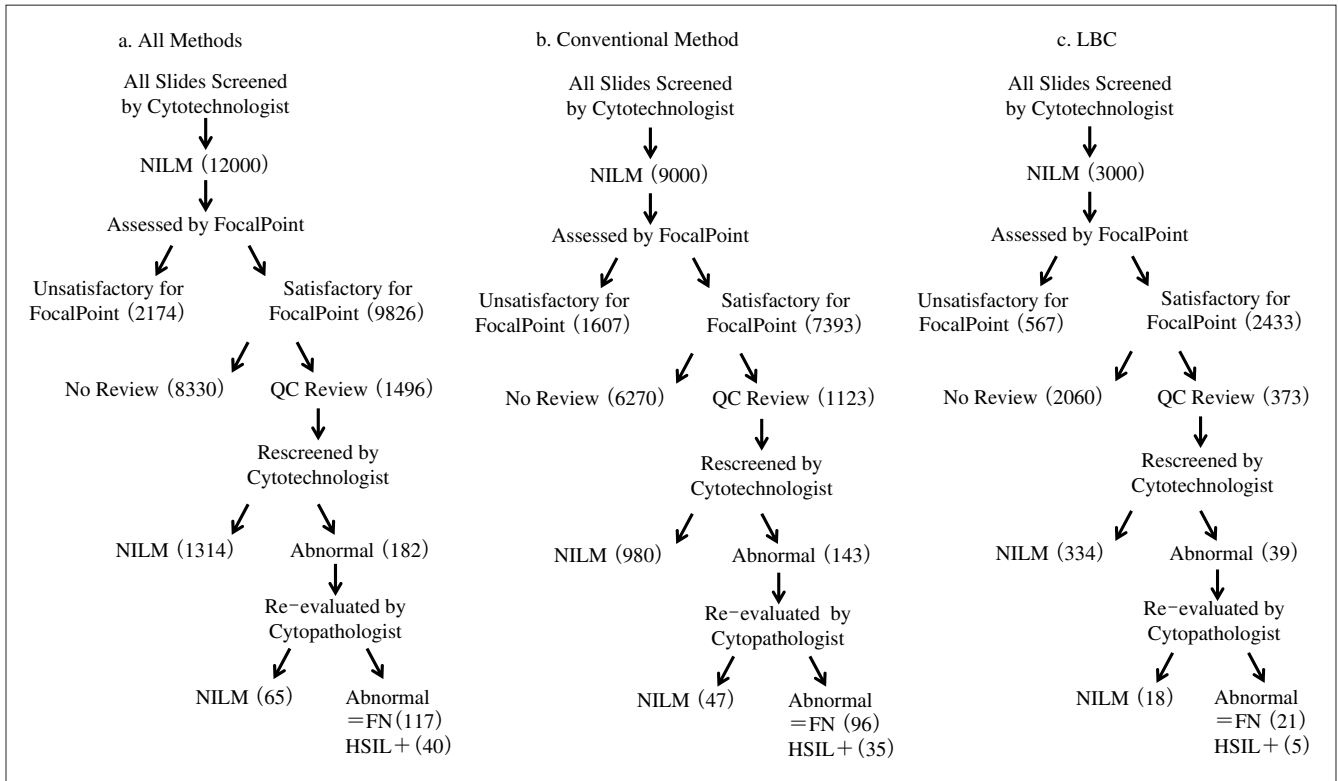


Fig. 1 FocalPoint rescreening results

a. FocalPoint rescreening results of all slides, b. FocalPoint rescreening results of conventional slides, c. FocalPoint rescreening results of LBC slides, NILM : negative for intraepithelial lesion or malignancy, QC Review : Quality control review, Abnormal : other than NILM, FN : false negative, HSIL+ : high-grade squamous intraepithelial lesion and greater, LBC : Liquid based cytology. Parenthesis indicates the number of slides.

その後、自動スクリーニング支援システムを用いて再検鏡するほうが、10%ランダム再検査と比較して、より効率的に偽陰性を発見できるという報告<sup>9-11)</sup>が出され、米国Food and Drug Administration (FDA) は1995年、自動スクリーニング支援システム(以降フォーカルポイント・1995年当時の製品名: AutoPap 300 NeoPath Inc., Washington, USA)の精度管理目的使用を承認した<sup>12)</sup>。このフォーカルポイントは、測定部の本体とワークステーションで構成された装置で、スライドガラスに塗抹され、パパンニコロウ染色法で染色処理済みの子宮頸部細胞診標本を、本体に内蔵されたカメラで撮影し画像を解析し、異常細胞を含んだ標本を検出し「異常度」に応じて数値化する機器である。また、「異常度」の高い順にランク付けも可能である<sup>12)</sup>。すでに、米国より10%ランダム再検査とフォーカルポイントを精度管理目的に使用した場合の偽陰性検出率を比較した報告が多く出されており、フォーカルポイントを用いたほうが偽陰性を3-8倍も多く発見できたと報告<sup>9-11,13-16)</sup>されている。また、偽陰性の基準を高度扁平上皮内病変(high-grade squamous intraepithelial lesion: HSIL)以上とした場合で

も、3.5-5.2倍も多く偽陰性を発見できたと報告<sup>16-18)</sup>されており、現在欧米諸国を中心に精度管理目的に使用されている。

わが国の細胞診における精度管理は、1995年に日本臨床細胞学会で精度管理に関する小委員会(岡島弘幸小委員長)が発足したのが始まりで、偽陰性率減少対策が議論され、2000年には同学会より「細胞診検査施設の責任者は、陰性標本のダブルチェックの必要性を改めて喚起し、陰性標本の10%以上のスライドについて再検査を行うよう努めること。」との見解<sup>19)</sup>(野澤志朗会長・植木實委員長)が初めて出された。その後、2005年に「細胞診業務の精度管理ガイドラインに関する会告」<sup>20)</sup>(蔵本博行理事長・石原得博委員長)が出され、陰性標本の10%以上のダブルチェックに関する指針に加え、内部精度管理および外部精度管理体制の調査・評価の実施に関してもその指針が示され今日にいたっている。したがってわが国の子宮頸部細胞診報告の現状は、細胞検査士により陰性と判定された標本は、約90%が再検査されることなく陰性と報告されている。精度管理上は陰性と判定された標本すべての再検鏡が理想である



**Table 1** Review of the FocalPoint rescreening results (conventional method)

1st author (year)	Sugiyama Y (2016)	Ueno K (2001)	Ueda M (2001)	Colgan TJ (1995)	Patten SF Jr. (1997)	Fetterman B (1999)	Marshall CJ (1999)	
Total number of samples	7393	56674	816	3487	12048	5034	31240	
QC %	15	20	20	13.8	10	20	10	
TBS category, number								
ASC-US	53	0	3	23	39	74	281	
AGC	1*	0	0	5	11	20	2	
LSIL	7	22	2	18	28	37	59	
ASC-H	18	0	0	0	0	0	0	
HSIL	14**	4	0	4	8	10	13	
SCC	3	0	0	0	0	1	0	
FN (other than NILM), number (FNR %)	96 (1.30)	26 (0.05)	5 (0.61)	50 (1.43)	86 (0.71)	142 (1.18)	44 (0.87)	353 (1.13)
HSIL+ (ASC-H, HSIL and SCC), number (FNR %)	35 (0.47)	4 (0.01)	0	4 (0.11)	8 (0.07)	11 (0.09)	7 (0.14)	13 (0.04)
HSIL+ / FN rate (%)	36.46	15.38	0.00	8.00	9.30	7.75	15.90	3.68

QC : Quality control review, TBS category : The 2001 Bethesda System classification category, FN : false negative, FNR : false negative rate, HSIL+ : high-grade squamous intraepithelial lesion and greater. \* : ASC-US+AGC 1 case include, \*\* : HSIL+ AGC 1 case included  
Proportion was calculated using the total sample number of slides as a denominator with number of slides with FN and HSIL+ as numerators.

**Table 2** FocalPoint rescreening results in two facilities

TBS category	Conventional n=2391 (%)	LBC n=2433 (%)
NILM (no review)	2003 (83.77)	2060 (84.67)
NILM (rescreening)	351 (14.68)	352 (14.47)
ASC-US	11 (0.46)	10 (0.41)
LSIL	3 (0.13)	6 (0.25)
ASC-US+AGC	1 (0.04)	0 (0.00)
ASC-H	18 (0.75)	4 (0.16)
HSIL	4 (0.17)	1 (0.04)
NILM	2354 (98.45)	2412 (99.14)
FN (other than NILM)	37 (1.55)	21 (0.86)

TBS category : The 2001 Bethesda System classification category  
LBC : Liquid based cytology, FN : false negative

が、標本数が多く、現実的に実施不可能である。今後子宮頸部細胞診検体数が増加する現状を考えた場合、より効率的に偽陰性を発見できるシステム作りが精度管理上喫緊の課題である。

## II. 子宮頸部細胞診偽陰性の現状と問題点

### 1. 子宮頸部細胞診精度管理における自動スクリーニング支援システムの有用性

すでにわれわれは、婦人科細胞診精度管理におけるフォーカルポイントの有用性を検討するため、わが国で初めて多施設共同研究を施行し報告した<sup>21)</sup>。その研究は、属性の異なる9施設(検診施設:4施設, 検査センター:1施設, 一般病院:1施設, 大学病院:1施設, 癌専門病院:2

施設)の細胞検査士68名が子宮頸部細胞診で陰性と判定した標本を対象とした。

はじめに予備研究として、スクリーニング精度を検証するために、陰性例および陽性例が混じった30例のテスト標本を参加施設の細胞検査士68名に回覧し鏡検によるスクリーニングを施行した。68名の細胞診結果の一致率は85.9%で、細胞検査士間でスクリーニング精度の再現性は比較的良好であることが確認された。

研究の方法は、参加9施設で施行された子宮頸部細胞診で細胞検査士が陰性(negative for intraepithelial lesion or malignancy : NILM)と判定した標本を、フォーカルポイント(Nippon Becton Dickinson Company, Tokyo, Japan)にて再評価し、「異常度」の高い上位ランク15%に選ばれた標本を中央判定委員である別の2名の細胞検査士がベセスダ分類<sup>22)</sup>に基づき再判定し、「陰性(NILM)以外」と判定された標本を、中央判定委員である別の3名の細胞診専門医が再判定し、再度「陰性(NILM)以外」と判定された標本を偽陰性(false negative : FN)標本とし、偽陰性率(false negative rate : FNR)を検討した。

結果をFig. 1(a:全体, b:従来(Conventional)法, c:液状化検体(Liquid based cytology : LBC)法)に示す。LBC法にはBD SurePath LBC system(Nippon Becton Dickinson Company, Tokyo, Japan)を用いた。フォーカルポイントにて実測不能と判定された標本が全体で2174例(従来法1607例, LBC法567例)存在した。再評価可能であった9826例(従来法7393例, LBC法2433例)から上位約15%の1496例(従来法1123例, LBC法373例)が再検鏡標本(Quality control review : QC Review)として抽出され



**Table 3** FocalPoint rescreening results (conventional method)

	(1st author, year)	9 facilities, n (%) (Sugiyama Y, 2016)	4 facilities, n (%)
Assessed slides		9000	4000
Unsatisfactory slides		1607	555
Satisfactory slides		7393	3445
QC review slides		1123	540
TBS category	NILM	1027	470
	ASC-US	53	31
	ASC-US + AGC	1	1
	LSIL	7	4
	ASC-H	18	17
	HSIL	13	13
	HSIL + AGC	1	1
	SCC	3	3
FN (other than NILM)		96 (1.30)	70 (2.03)
HSIL + (ASC-H, HSIL, HSIL + AGC and SCC)		35 (0.47)	34 (0.99)
HSIL + /FN rate (%)		36.46	48.57

QC review : Quality control review, TBS category : The 2001 Bethesda System classification category

FN : false negative, HSIL + : high-grade squamous intraepithelial lesion and greater. Proportion was calculated using the total number of satisfactory slides as a denominator with the number of slides with FN and HSIL + as numerators.

**Table 4** Rescreening results with or without clinical information (conventional slides : n = 3445)

Without clinical information		With clinical information	
TBS category	n (%)	TBS category	n (%)
ASC-US	31 (0.90)	ASC-US	23 (0.67)
		NILM	8
ASC-US + AGC	1 (0.03)	ASC-US + AGC	0
		NILM	1
LSIL	4 (0.12)	LSIL	4 (0.12)
ASC-H	17 (0.49)	ASC-H	6 (0.17)
		NILM	11
HSIL (include one case of HSIL + AGC)	14 (0.41)	HSIL	14 (0.41)
SCC	3 (0.09)	SCC	3 (0.09)
FN (other than NILM)	70 (2.03)		50 (1.45)
HSIL + (ASC-H, HSIL, HSIL + AGC and SCC) FN	34 (0.99)		23 (0.67)
HSIL + /FN rate (%)	48.57		46.00

TBS category : the 2001 Bethesda System classification category

FN : false negative, HSIL + : high-grade squamous intraepithelial lesion and greater

Proportion was calculated using the total number of conventional slides as a denominator with the number of slides with FN and HSIL + as numerators.

た。再検鏡の結果、FN と判定された標本は 117 例（従来法 96 例、LBC 法 21 例）存在した。FNR は再評価された 9826 例中 117 例で 1.19% であった。117 例中 HSIL 以上 (HSIL+) に再評価された標本は、40 例 (0.41%) で、その内訳は従来法 35 例、LBC 法 5 例であった。結論として、精度管理上フォーカルポイントの使用が有用であることが示唆された。

## 2. 追加研究結果

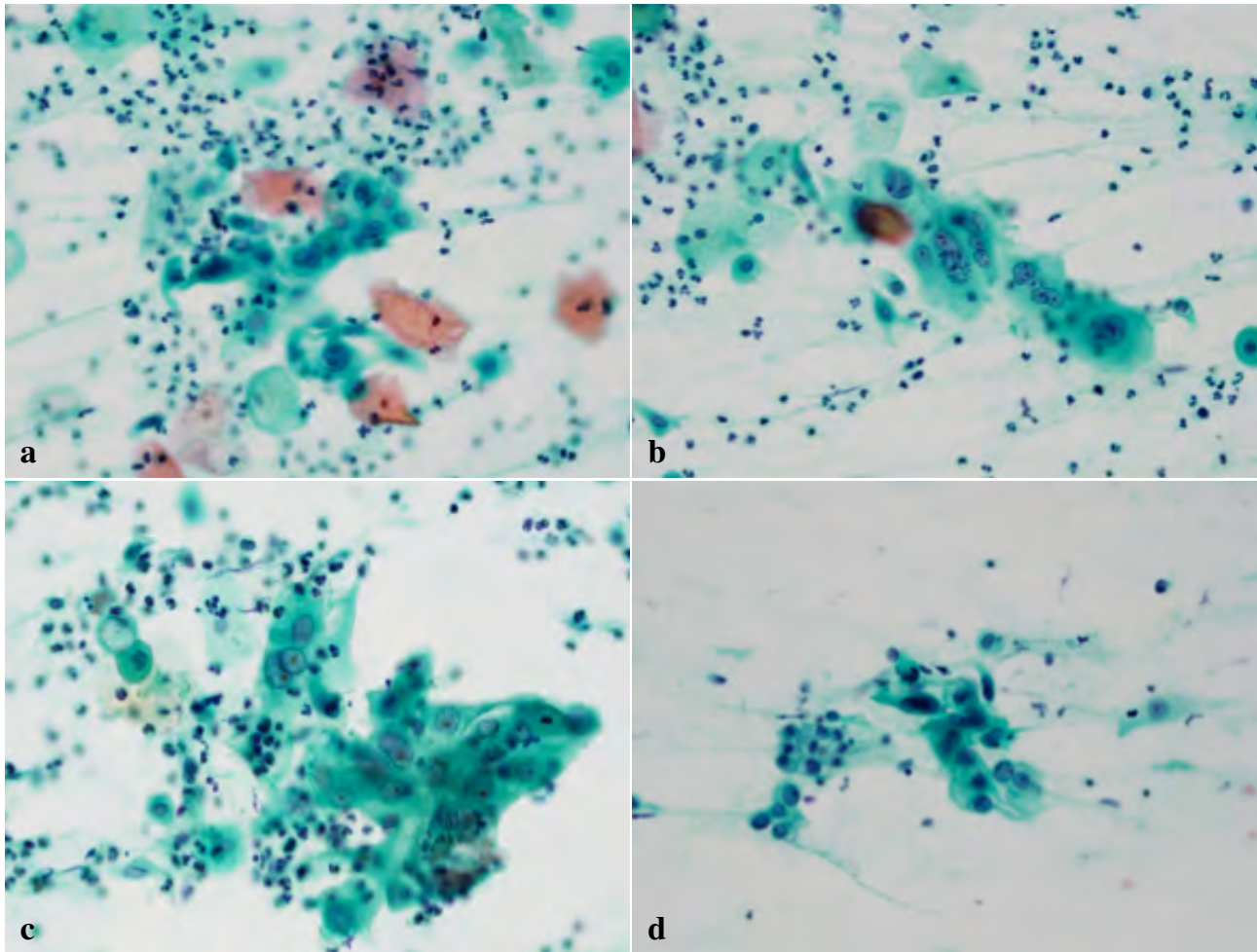
多施設共同研究<sup>21)</sup>の追加研究として以下の項目を調査し

解析した。文献的考察も含めて解説する。

### 1) 従来法における偽陰性 (FN) と偽陰性率 (FNR)

Table 1 に従来法標本をフォーカルポイントにて再検討した従来の報告をまとめて示す。「異常度」の高い上位ランクから何%を再検鏡したか (QC %) は各論文により異なっているが、QC は 10-20% であり大差はなかった。

わが国からは、2001 年に検査センターからの報告として上野らが FNR 0.05%<sup>23)</sup>、同年検診施設からの報告として植田らが FNR 0.61%<sup>24)</sup>であったと報告している。一方米国で



**Photo. 1** Four conventional false negative slides diagnosed as ASC-US (a, b) and ASC-H (c, d). These diagnoses were revised to NILM after receiving clinical information. The entire clinical information consisted of a history of cervical conization therapy within 6 months before the PAP specimens were taken (Pap. staining,  $\times 20$ ).

**Table 5** False negative according to “Gold standard” (conventional slides : n = 3445)

Gold standard	Cytology-confirmed, n (%)		Biopsy-confirmed, n (%)
	-	+	+
Clinical information	-	+	+
FN (other than NILM)	70 (2.03)	50 (1.45)	16 (0.46)
HSIL+ or CIN2+ FN	34 (0.99)	23 (0.67)	10 (0.29)

FN : false negative

HSIL+ : high-grade squamous intraepithelial lesion and greater included ASC-H, HSIL, HSIL+ AGC and SCC

CIN2+ : cervical intraepithelial neoplasia 2 and greater included CIN2, CIN3 and SCC

Proportion was calculated using the total number of conventional slides as a denominator with the number of slides with FN, HSIL+ and CIN2+ as numerators.

は、FNRは1.43% (1995年)<sup>9)</sup>, 0.71%, 1.18% (1997年)<sup>10)</sup>, 0.87% (1999年)<sup>13)</sup>, 1.13% (1999年)<sup>14)</sup>と報告されており、わが国のFNRは低いと認識されていた。しかし今回われわれ<sup>21)</sup>は、FNRを属性の異なる9施設で検討した結果、陰性(NILM)以外のFNが96例(1.30%)検出され、従来の単一施設からの報告より多く、米国の結果と同等になった。また、FNとされた標本中、治療が必要と考えられるHSIL+と判定された症例が35例(0.47%)も存在し、偽陰性例に占めるHSIL+の割合は、36.46%(35/96)と高率で、従来のわが国の割合(15.38<sup>23)</sup>, 0<sup>20)</sup>%)および米国の割合(8.00<sup>9)</sup>, 9.30<sup>10)</sup>, 7.75<sup>10)</sup>, 15.90<sup>13)</sup>, 3.68<sup>24)</sup>%)いずれの報告と比較しても非常に高い結果となった。すなわち、従来法においてフォーカルポイントの使用は精度管理上、陰性(NILM)以外のみならず、HSIL+の病変におけるFN検出に関しても有用であることが示唆された。

**Table 6** Correlation between cytology and biopsy-confirmed FN

Cytology results TBS category	Total	Biopsy results					
		Negative	Atypical epithelium	CIN1	CIN2	CIN3	SCC
ASC-US	6	2	2	1	1	0	0
LSIL	2	1	0	1	0	0	0
ASC-US + AGC	1	1	0	0	0	0	0
ASC-H	17	14	1	0	2	0	0
HSIL	8	1	1	0	1	4	1
HSIL + AGC	1	0	0	0	0	1	0
SCC	2	2	0	0	0	0	0
Total	37	21	4	2	4	5	1

TBS category : the 2001 Bethesda System classification category, CIN : cervical intraepithelial neoplasia

**Table 7** Review of the unsatisfactory slides by FocalPoint

Methods	Sugiyama Y (2016)			Ueno K (2001)	Ueda M (2001)	Colgan TJ (1995)	Patten SF Jr. (1997)	Marshall CJ (1999)	Saieg MA (2014)
	All	Conventional	LBC	Conventional	Conventional	Conventional	Conventional	Conventional	Conventional
Total number	12000	9000	3000	56674	816	3577	12810	35027	120
Unsat. (%)	2174 (18.1)	1607 (17.9)	567 (18.9)	6969 (12.3)	84 (10.3)	90 (2.5)	762 (5.9)	1671 (4.8)	37 (30.8)
PR (%)	1113 (9.3)	753 (8.4)	360 (12.0)	—	66 (8.1)	—	762 (5.9)	—	37 (30.8)
SC (%)	1061 (8.8)	854 (9.5)	207 (6.9)	—	18 (2.2)	—	—	—	—

LBC : Liquid based cytology, Unsat. : unsatisfactory slides

PR : process review (unsatisfactory slides due to the specimen preparation procedure failure such as insufficient staining)

SC : scant cellularity (unsatisfactory slides due to the specimen collection process failure such as poor cellularity)

2) LBC 法における偽陰性 (FN) と偽陰性率 (FNR)

Fig. 1b, c に示すように, 検体処理法別の FNR は, 従来法で FNR 1.30% (96/7393), LBC 法で FNR 0.86% (21/2433) で, 処理法による FNR に有意差を認めなかったことを既に報告<sup>21)</sup>した. 一方, 処理法別の FNR を検討した米国の報告<sup>25)</sup>では, 従来法で 16-11%, LBC 法で 7-5% の FNR を認め, LBC 法で FN が少ないと報告されている. Table 2 に従来法と LBC 法ともに施行した 2 施設 (癌専門病院と検査センター) の検体処理法別 FN 結果を示す. FN は従来法 37 例 (1.55%), LBC 法 21 例 (0.86%) であり LBC 法で FN 例が少なく (Fisher の直接確率検定:  $p < 0.05$ ), 米国の報告と同様の結果となりフォーカルポイントの使用は精度管理上 LBC 法でも有用であることが示唆された. しかし, 今回検討した LBC 検体は BD SurePath LBC system にて作製された標本で, 他社の LBC 標本に関しては検討していない. また, 今回検討した 2 施設の内, 検査センターでは, フォーカルポイント推奨の染色法を使用しており, 癌専門病院では, 推奨の染色法を用いていない. しかも, 評価した検体数が 2000 例と少ないため, 従来法に比較して LBC

法にて精度管理上よりフォーカルポイントが有用であるかどうかを検証するためには, LBC 標本と従来法標本をフォーカルポイントが推奨する染色法に変更し, 改めて前向き研究にて検討する必要があると考えられた.

3) 追跡調査結果

前回の多施設共同研究では, 参加 9 施設で従来法 9000 例, LBC 法 3000 例, 計 12000 例の陰性 (NILM) 標本を臨床情報 (年齢, 月経周期, 臨床診断名, 治療歴等) がない状態で再検鏡し評価した結果を報告した. 今回は, 前回検討した従来法 9000 例中, 2 年以上経過観察が可能で臨床情報の入手が可能であった 4 施設 4000 例の従来法検体を対象に追加解析を施行した. 以下に文献的報告も含めて解説する.

(1) 臨床情報の有無による偽陰性 (FN) と偽陰性率 (FNR)

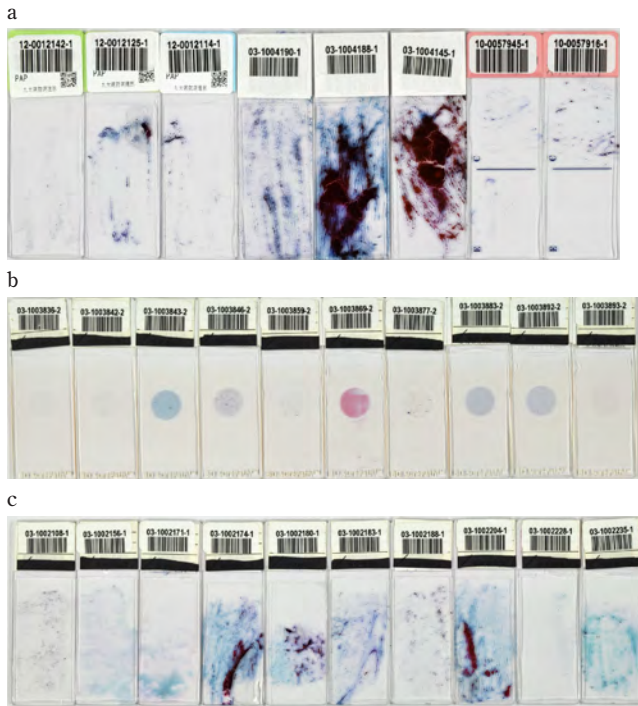
Table 3 に前回報告<sup>21)</sup>した参加 9 施設 (従来法 9000 例) のフォーカルポイントを用いた再評価の結果と, 今回追加解析の対象となった 4 施設 (従来法 4000 例) のみの結果を示す. 4 施設の施設属性の内訳は, 検診施設が 2 施設, 癌



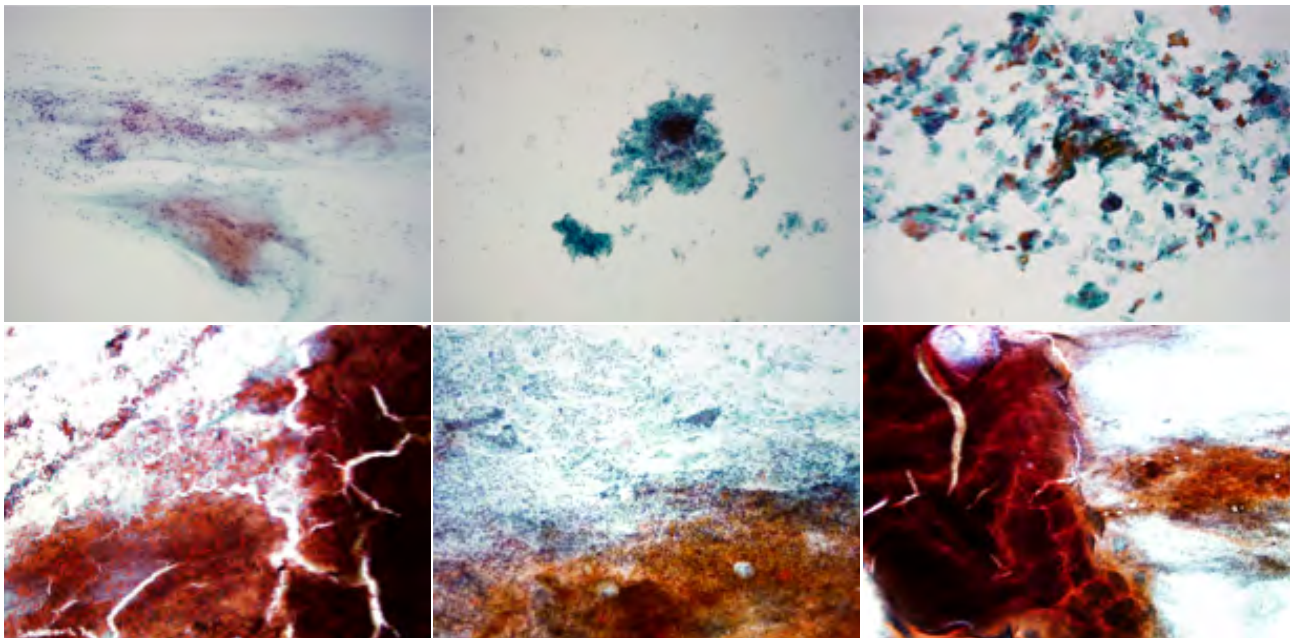
専門病院が2施設であった。今回検討した4施設でのFNは、70例(2.03%)、HSIL+が34例(0.99%)、HSIL+/FN率は48.57%(34/70)と前回の9施設(FN:1.30%、

HSIL+:0.47%、HSIL+/FN:36.46%)と比較していずれも高く、HSIL+35例中34例が今回追加解析した4施設に含まれていた。

陰性例4000例(従来法)中フォーカルポイントにて再評価可能であった3445例を対象に、臨床情報(年齢、月経周期、臨床診断名、治療歴等)の有無でFN、FNRを再検討した結果をTable 4に示す。臨床情報がない場合のFNは70例(2.03%)、ある場合のFNは50例(1.45%)で、HSIL+をFNにした場合も臨床情報がない場合は34例(0.99%)、ある場合のFNは23例(0.67%)で、両者とも、臨床情報がある場合のFNRが有意に低率であった(McNemar's検定: $p<0.001$ )。一方HSIL+/FN率はそれぞれ48.57%、46%で差を認めなかった。また、臨床情報の有無によるベセスダ分類を用いた判定結果をTable 4に示す。意義不明な異型扁平上皮細胞(atypical squamous cells of undetermined significance:ASC-US)とHSILを除外できない異型扁平上皮細胞(atypical squamous cells cannot exclude HSIL:ASC-H)の判定が臨床情報の有無にて著明に変化した。すなわち、臨床情報がない場合31例がASC-USと判定されたが、臨床情報があった場合23例がASC-US、8例が陰性(NILM)の判定に変更となった。同様に臨床情報がない場合17例がASC-Hと判定されたが、臨床情報があった場合6例がASC-H、11例が陰性(NILM)の判定に変更となった。年齢(閉経後)、治療歴(円錐切除後、放射線療法中または後)、他院組織診後等の臨床情報があった場合、陰性(NILM)に判定変更される例が多く存

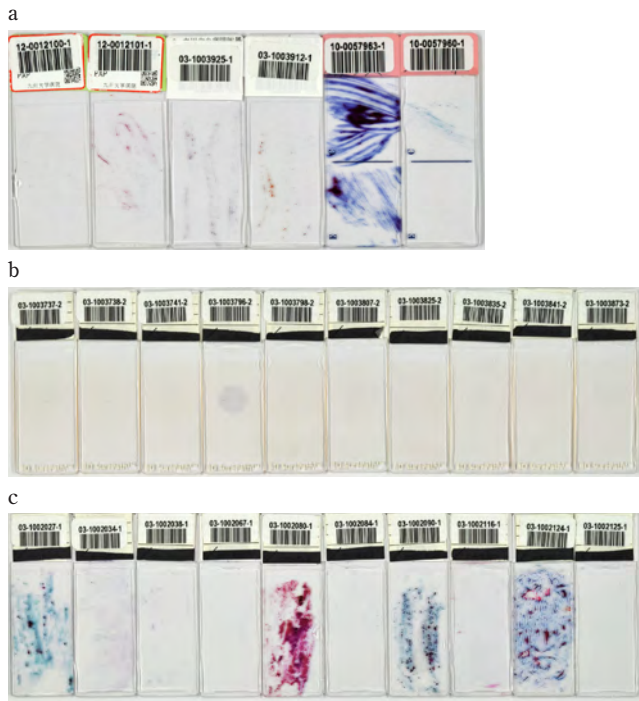


**Photo. 2** These photos show unsatisfactory slides, which were disqualified due to insufficient staining, from three different facilities (a), LBC slides (b) and conventional slides (c) from one facility.



**Photo. 3** A magnified view of 6 unsatisfactory conventional slides from Photo. 2c disqualified due to insufficient staining. Specimen smearing was done unevenly (Pap. staining,  $\times 4$ ).





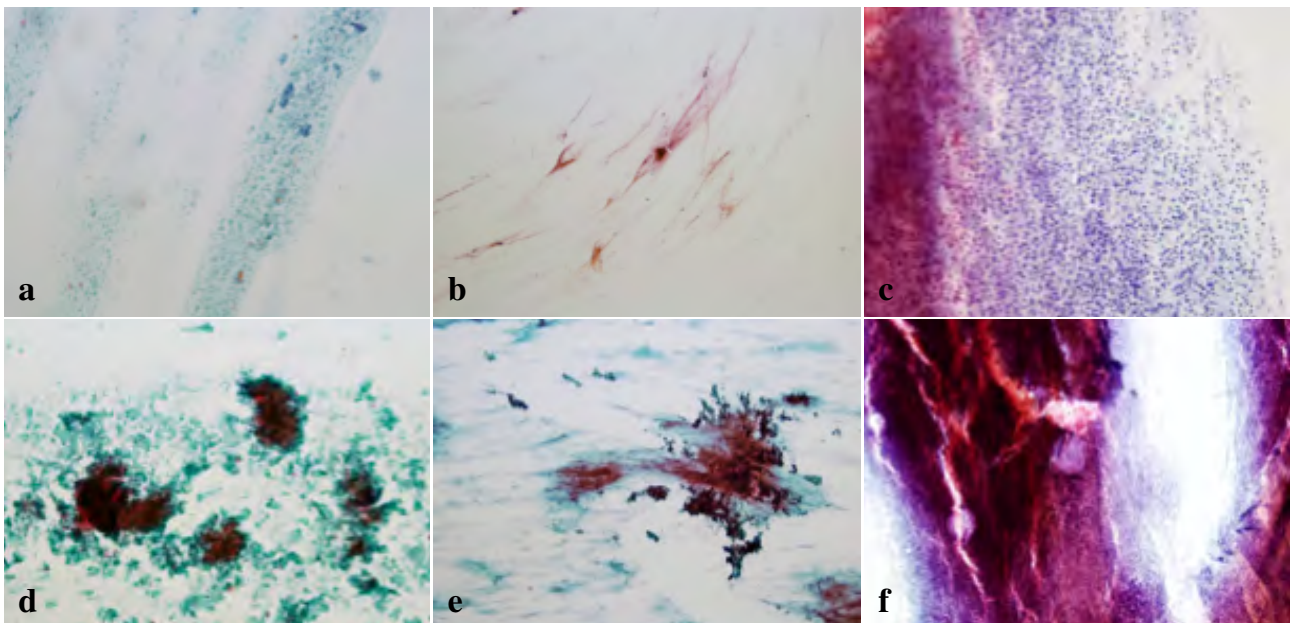
**Photo. 4** These photos show unsatisfactory slides, which were disqualified due to inadequate cell count or poor cellularity, from three different facilities (a), LBC slides (b) and conventional slides (c) from one facility.

在した。当初の ASC-US から陰性 (NILM) と判定がかわった例の細胞像を Photo. 1a, b に, 当初の ASC-H から陰性 (NILM) と判定がかわった例の細胞像を Photo. 1c, d に示す。どの症例も円錐切除後 6 ヶ月以内に細胞診が施行されており, 細胞質がライトグリーンに好染色し, 核の肥大および大小不同, 核小体の明瞭化および腫大, 核クロマチンの増量等の修復・再生性の変化を臨床情報がないため当初は ASC-US や ASC-H と判定していた。

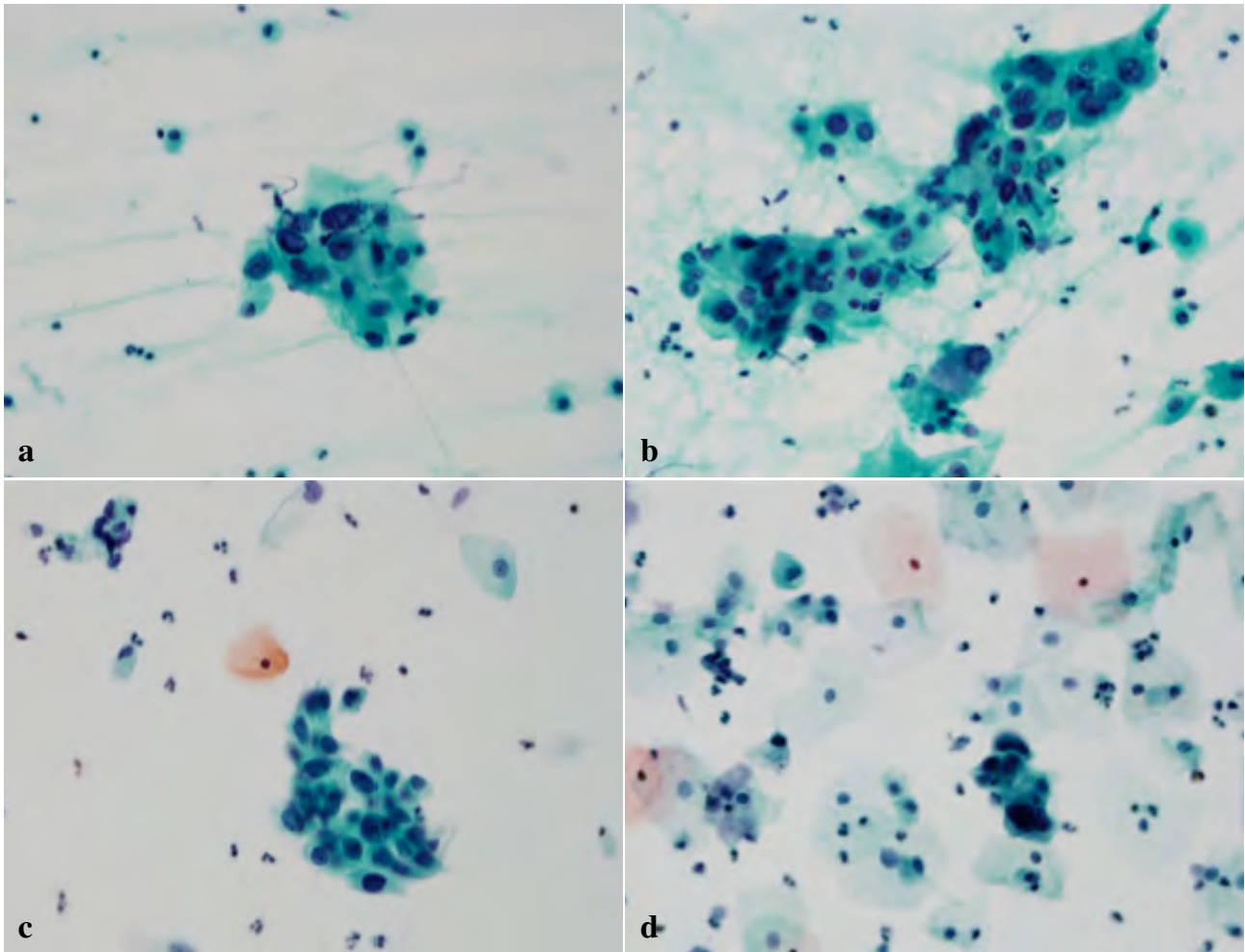
一方, low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), HSIL, squamous cell carcinoma (SCC) は臨床情報の有無によって判定は変化しなかった。FNR を低くするためには, 正確な臨床情報が重要と考えられた。特に, 円錐切除等治療歴の臨床情報がない場合は, ASC-US や ASC-H と判定され, 過剰診断となる可能性が示唆された。臨床情報によって FN は低くなり陽性適中率を向上させる可能性が示唆された。

(2) 組織診を判定基準とした場合の偽陰性 (FN) と偽陰性率 (FNR)

4施設における追加研究で, 細胞診による再検にて FN と判定された全症例 (Table 3 FN : 70 例) 中, 経過観察期間が 2 年以上でその間 2 回以上子宮頸部細胞診が施行された症例, または初回の細胞診検査で FN と判定されて (見落とされた時期) から 6 ヶ月以内に組織診が施行された症例, または両者が施行された症例を評価の対象として追跡調査



**Photo. 5** A magnified view of the 6 unsatisfactory conventional slides from photo 4c disqualified due to inadequate cell count or poor cellularity. a and b were unsatisfactory slides due to scant squamous cellularity. c was an unsatisfactory slide due to excessive blood and inflammatory cells. d, e and f were unsatisfactory slides due to poor cellularity even though a large number of cells are present. These slides are adequate for the TBS category (Pap. staining,  $\times 4$ ).



**Photo. 6** These photos show four false negative conventional (a, b) and LBC (c, d) slides diagnosed as ASC-H. A small amount of intermediate to parabasal type atypical squamous cells with hyperchromatic nuclei can be seen (Pap. staining,  $\times 20$ ).

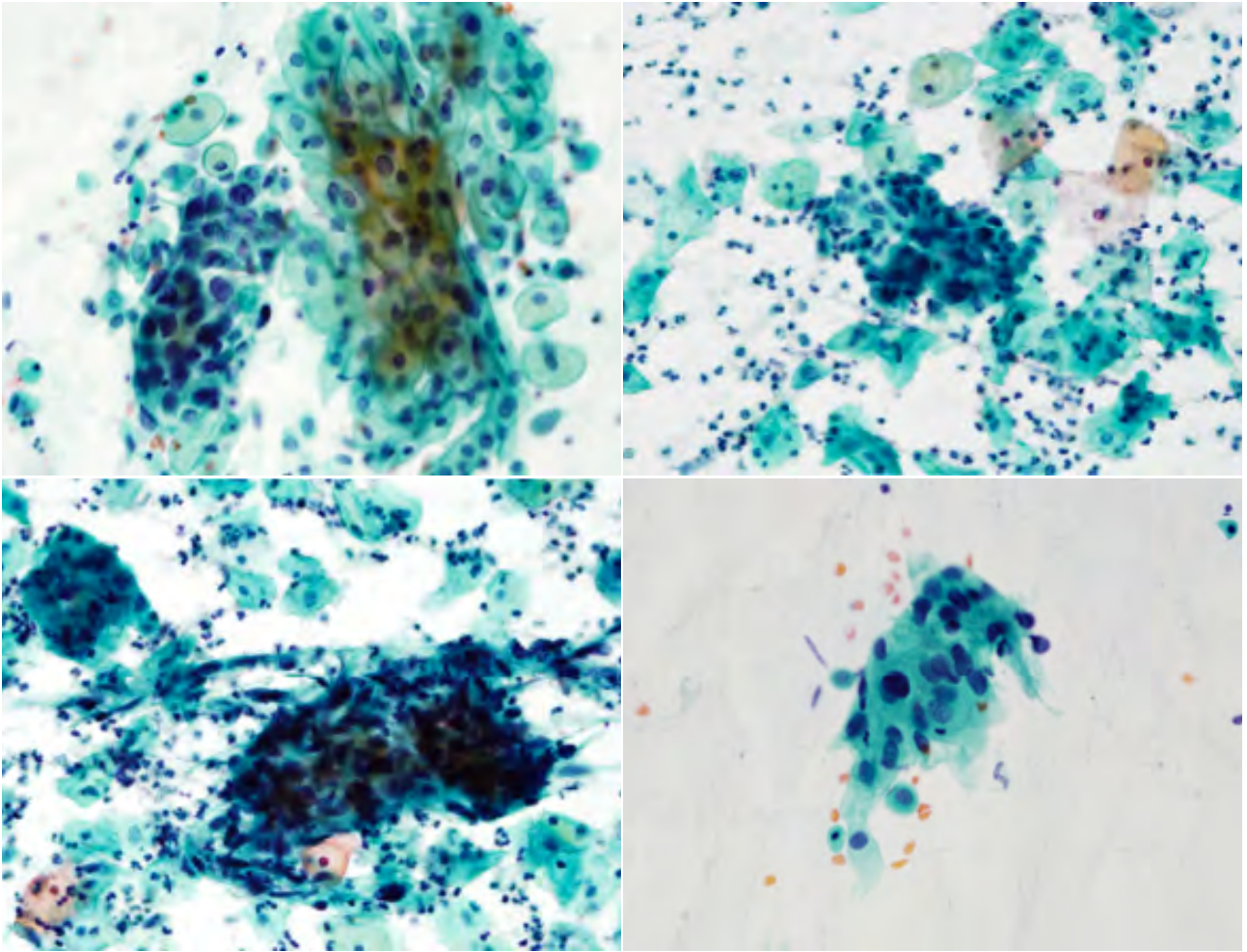
を行った。その結果70例中8例は経過観察期間が2年以上であったが、上記基準をみたしておらず、評価対象外とした。残りの評価可能62例中、追跡期間中組織診は施行されていないが、細胞診が2回以上施行されともに“陰性(NILM)”と判定された25例は臨床的に陰性と判定した(clinically negative)。残り37例は初回“陰性(NILM)”と判定されたが、6ヵ月以内に組織診が施行されており、その結果、組織診陰性(biopsy negative)を21例、陽性(biopsy positive)を16例認めた。16例の内訳は、異型上皮(atypical epithelium)4例、軽度異形成(cervical intraepithelial neoplasia: CIN1)2例、中等度異形成(CIN2)4例、高度異形成または上皮内癌(CIN3)5例、扁平上皮癌(SCC)1例であった。この16例を組織診を基準に用いた場合の偽陰性例とした。

Table 5に偽陰性基準“Gold standard”の違いによるFNを示す。細胞検査士と細胞診専門医による細胞診再検結果

を基準に用いた場合を“細胞診を判定基準(Cytology-confirmed)”と記載した。一方追跡調査で細胞診と組織診の情報を基準に用いた場合を“組織診を判定基準(Biopsy-confirmed)”と記載した。細胞診を判定基準(Cytology-confirmed)とした場合のFNは、臨床情報なしの場合2.03%(HSIL+FN: 0.99%)、ありの場合1.45%(HSIL+FN: 0.67%)で、組織診を判定基準(Biopsy-confirmed)とした場合のFNは0.46%(CIN2+FN: 0.29%)であった。組織診を判定基準とした場合は細胞診のFNどちらと比較しても低率になっているが(McNemar's検定:  $p < 0.001$ )、組織診にてただちに治療が必要な扁平上皮癌や中～高度扁平上皮内病変と確定診断されたFN症例が10例(CIN2+FN: 0.29%)も含まれていたことは、注目すべきことである。

Table 6に細胞診と組織診がともに施行された37例の結果を示す。細胞診にて“陰性(NILM)”以外と判定された





**Photo. 7** These photos show four false negative conventional slides diagnosed as HSIL. A small amount of intermediate to parabasal type atypical squamous cells with hyperchromatic nuclei, enlarged nuclei and irregular nuclear contour can be seen (Pap. staining,  $\times 20$ ).

37 例中 21 例が組織診にて“陰性”すなわち FN でないと判定されている。その内訳としては、ASC-H が 14 例と最も多く、14 例中 11 例は、年齢（閉経後）、治療歴（円錐切除後、放射線療法中または後）、他院組織診後等の臨床情報にて細胞診で陰性と再判定された症例（Table 4）であった。一方、細胞診にて HSIL と判定された 9 例（HSIL 8 例、HSIL+AGC 1 例）は組織診結果にて、1 例が CIN2、5 例が CIN3、1 例が扁平上皮癌（SCC）と判定され、7 例が CIN2 以上の病変で、78%（7/9）で組織診の結果と一致していた。文献的には、細胞診にて HSIL+ と判定された場合の組織診結果との一致率は 86%<sup>16)</sup>、72%<sup>17)</sup>、85%<sup>18)</sup> で今回の結果と同等であった。

一方、細胞診にて扁平上皮癌（SCC）と判定された 2 例は組織診では陰性で両者の結果に解離を認めた。1 例は 60 歳代閉経後の症例で漿膜下筋腫・卵巣線維腫の臨床診断のもとに初回の調査以降 2 年 7 ヶ月以上経過観察されている

が、細胞診陰性が継続しており頸部病変も認めていない。他の 1 例は、60 歳代子宮頸癌 II a 期放射線治療終了直後の症例で、細胞診採取時に施行された組織診は陰性であった。

従来の報告では、フォーカルポイントを使用した場合、細胞診、組織診どちらを判定基準にした場合も精度管理上有用であることが報告されている<sup>16-18)</sup>。また、今回の結果同様、細胞診を判定基準とした場合は組織診を判定基準とした場合の偽陰性率にくらべ高率となり、過剰評価されることはすでに報告<sup>16)</sup>されている。正確な臨床情報により、ASC-US、ASC-H 例を減少させることで、過剰評価を防ぎ、陽性適中率を向上させ、より精度の高い診断が可能になることが示唆された。

#### 4) 細胞像の検討

##### (1) 実測不能検体の細胞像の特徴

Table 7 にフォーカルポイントにおける実測不能標本に関する従来の報告をまとめて示す。前回われわれの検討で

**Table 8** Diagnostic Concordance rate of cytotechnologist rescreening results

a All slides						
Cytotechnologist 1	TBS category	Cytotechnologist 2		Concordance rate (%)	Kappa coefficient	95% confidence interval
		Other than NILM	NILM			
Cytotechnologist 1	Other than NILM	54	129	91.4	0.4236	0.3459-0.5013
	NILM	0	1313			
Cytotechnologist 1	TBS category	Cytotechnologist 2		Concordance rate (%)	Kappa coefficient	95% confidence interval
		HSIL+	Other than HSIL+			
Cytotechnologist 1	HSIL+	22	47	96.7	0.4547	0.3296-0.5798
	Other than HSIL+	3	1424			
b Conventional						
Cytotechnologist 1	TBS category	Cytotechnologist 2		Concordance rate (%)	Kappa coefficient	95% confidence interval
		Other than NILM	NILM			
Cytotechnologist 1	Other than NILM	41	102	90.9	0.4123	0.3243-0.5003
	NILM	0	980			
Cytotechnologist 1	TBS category	Cytotechnologist 2		Concordance rate (%)	Kappa coefficient	95% confidence interval
		HSIL+	Other than HSIL+			
Cytotechnologist 1	HSIL+	20	39	96.3	0.4790	0.3448-0.6131
	Other than HSIL+	2	1062			
c LBC						
Cytotechnologist 1	TBS category	Cytotechnologist 2		Concordance rate (%)	Kappa coefficient	95% confidence interval
		Other than NILM	NILM			
Cytotechnologist 1	Other than NILM	13	27	92.8	0.4623	0.2976-0.6270
	NILM	0	333			
Cytotechnologist 1	TBS category	Cytotechnologist 2		Concordance rate (%)	Kappa coefficient	95% confidence interval
		HSIL+	Other than HSIL+			
Cytotechnologist 1	HSIL+	2	8	97.6	0.2990	-0.0264-0.6245
	Other than HSIL+	1	362			

Diagnostic Concordance rate of cytotechnologist rescreening results in all slides (a), conventional slides (b) and LBC slides (c). TBS category : the 2001 Bethesda System classification category

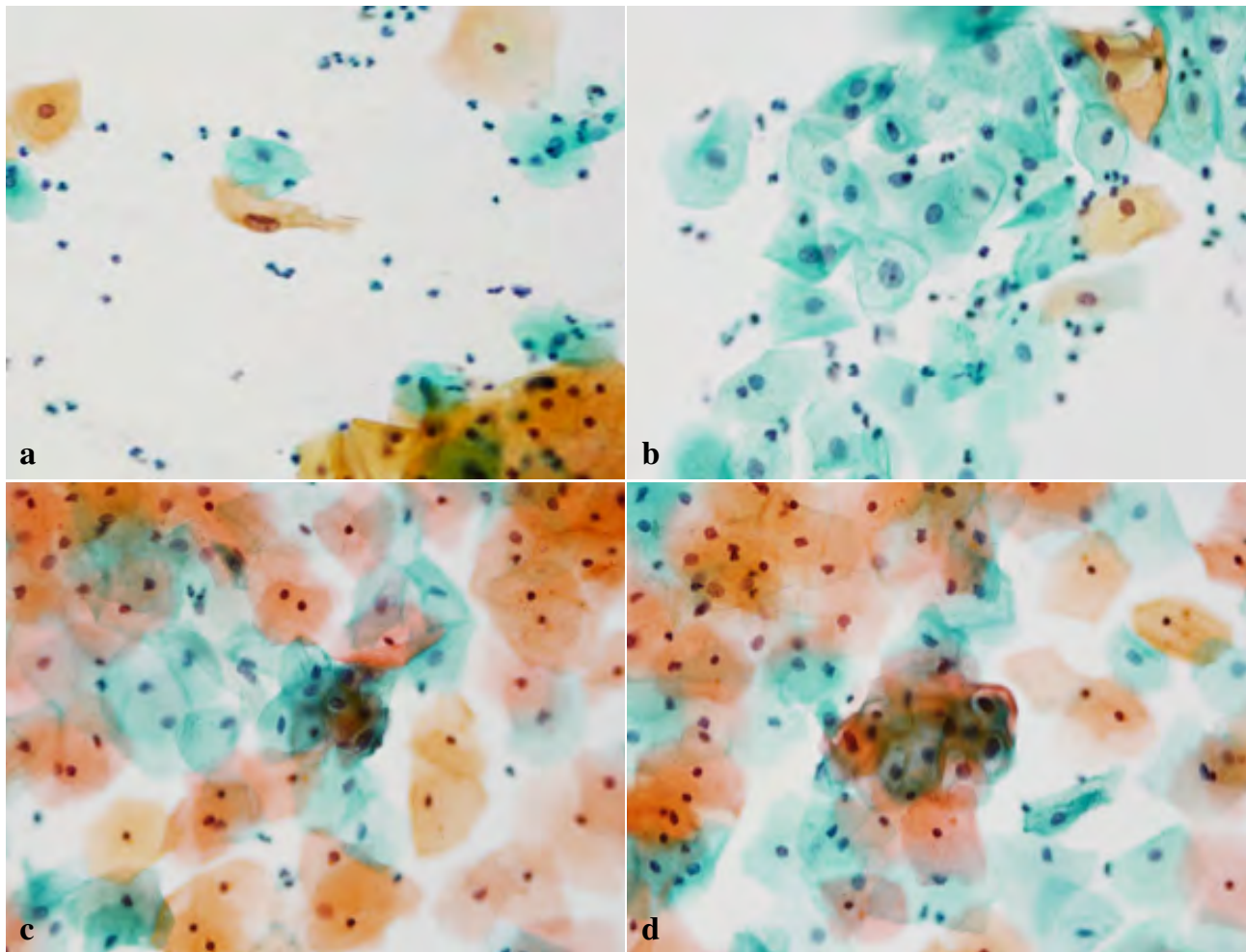
は、検体処理法にかかわらず、実測不能標本が一定の割合で存在した。すなわち全検討標本 12000 例中 2174 例 (18.1%) が実測不能と判定され、評価されなかった。その内訳は、染色不足など標本作製過程に問題があると判定 (process review : PR) された標本が 1113 例 (PR 率 9.3%)、細胞不足等採取法に問題があると判定 (scant cellularity : SC) された標本が 1061 例 (SC 率 8.8%) であった。わが国からの報告では実測不能率は 12.3%<sup>23)</sup>、10.3% (PR 率 : 8.1%, SC 率 : 2.2%)<sup>24)</sup>、と報告されており、米国の実測不能率 2.5%<sup>9)</sup>、5.9%<sup>10)</sup>、4.8%<sup>14)</sup>と比較すると、われわれの報告を含めたわが国の実測不能率は高率であった。一

方、Saieg らにより最近出された報告<sup>26)</sup>では、従来法での実測不能率は 30.8%と高率で、内訳は、塗抹肥厚による染色不良 14 例 (37.8%) といった標本作製上の問題 (PR) がほとんどの原因であったと報告されている。

検体処理法別に実測不能検体率 (Table 7) をみると、PR は従来法で 753 例 (8.4%)、LBC 法で 360 例 (12.0%) であり LBC 法で高率 (Fisher の直接確率検定 :  $p < 0.05$ ) であり、SC は、従来法で 854 例 (9.5%)、LBC 法で 207 例 (6.9%) であり従来法で高率 (Fisher の直接確率検定 :  $p < 0.05$ ) であった。

フォーカルポイントにて染色不足など標本作製過程に問





**Photo. 8** These photos show four instances of diagnostic discordance between cytotechnologists. a and b showed diagnostic discordance between NILM and ASC-US, which was confirmed as NILM by cytopathologists. c and d showed diagnostic discordance between ASC-US and LSIL, which was confirmed as LSIL by cytopathologists (Pap. staining,  $\times 20$ ).

題があると判定 (PR) された標本のマクロ像を Photo. 2 に示す。Photo. 2a は異なる 3 施設からの標本のマクロ像である。いずれの標本にも塗抹むらを認めた。Photo. 2b, c は同一施設における, LBC 法 (Photo. 2b) と従来法 (Photo. 2c) 標本のマクロ像である。PR は従来法 (8.4%) に比較して LBC 法 (12.0%) に多くみられた (Table 7)。その原因としては, LBC 法では染色不良標本が多く, 従来法では塗抹むら標本が多く, PR と判定された標本の内容に違いを認めた。Photo. 3 に Photo. 2c の従来法で PR と判定された 6 例の標本の拡大像 (対物  $\times 4$  倍) を示す。いずれの標本も血液・粘液等で塗抹むらを認めるが, 肉眼にて検鏡可能な標本であった。また PR 率は, 施設間で差を認め, 従来法の 9 施設の PR 率は 2.2-25.8%, LBC 法の 2 施設の PR 率は 2.3%, 16.9% であった<sup>21)</sup>。9 施設の内 1 施設は, すでに通常業務にフォーカルポイントを導入しており, 染色を含めた検体作製法を工夫しているため, PR 率 5.8% (従来

法), 2.3% (LBC 法) で他施設に比較すると低値であった。

フォーカルポイントにて細胞不足等採取法に問題があると判定 (SC) された標本のマクロ像を Photo. 4 に示す。Photo. 4a は異なる 3 施設からの標本のマクロ像である。いずれの標本も細胞採取量の不足を認めた。Photo. 4b, c は同一施設における, LBC 法 (Photo. 4b) と従来法 (Photo. 4c) 標本のマクロ像である。SC は LBC 法 (6.9%) に比較して従来法 (9.5%) に多くみられた (Table 7)。また, SC の頻度は施設間で差 (0.8-17.1%) を認め<sup>21)</sup>, 採取器具に綿棒を使用している施設に SC が多い傾向を認めた。Photo. 5 に Photo. 4c の従来法で SC と判定された 6 例の標本の拡大像 (対物  $\times 4$  倍) を示す。Photo. 5a, b, c に示すように, 細胞採取量の不足があきらかな標本と, Photo. 5d, e, f に示すように, 細胞採取量は十分なのに SC と判定された標本が存在した。その特徴としては, 検体が均一に塗抹されていない標本が多く, ベセスダシステムにおける細胞採取

量基準を満たしていても、フォーカルポイントではSCと判定され、実測不能検体と評価されていた。

いずれにしても、実測不能標本を少なくするためには、細胞採取器具・採取法・塗抹を含めた検体作製法をフォーカルポイントに合わせる工夫が必要と考えられた。

#### (2) 偽陰性例検体における細胞像の特徴

Photo. 6にASC-Hと判定された偽陰性4例の細胞像(従来法:6a, b, LBC法:6c, d)を示す。いずれの場合も中層～傍基底型の核異常細胞を認めるが、核の変性を認め、また異常細胞の出現量が少なく見落としの原因になったと考えられた。4例ともその後の組織診の結果CIN2(中等度異形成)と診断された。

Photo. 7に従来法でHSILと判定された偽陰性4例の細胞像を示す。いずれの場合も中層～傍基底型の核異常細胞を認めるが、異常細胞の出現量が少なく見落としの原因になったと考えられた。4例ともその後の組織診の結果CIN3(高度異形成)と診断された。

(3) 中央判定委員再評価における細胞検査士間または細胞診専門医間での判定一致率と判定不一致となった細胞像  
前回の検討<sup>21)</sup>では、細胞検査士が陰性(NILM)と判定した標本をフォーカルポイントにて再評価し、上位約15%に選ばれた標本を2名の経験豊富な中央判定委員である細胞検査士がベセスダ分類に基づき再判定し、少なくとも1名の検査士が「陰性(NILM)以外」と判定した標本を、細胞診専門医3名にて再検鏡し、最終判定を行った。Table 8に2名の中央判定細胞検査士の再判定結果の一致率を示す。Table 8aに示すように全再検標本1496例での一致率は、偽陰性をNILM以外とした場合91.4%、偽陰性をHSIL+とした場合96.7%であった。同様に、従来法の場合(Table 8b)はそれぞれ90.9%、96.3%、LBC法の場合(Table 8c)はそれぞれ92.8%、97.6%であり、いずれの場合もHSIL+の判定にて一致率が高かった。

最終判定を行った細胞診専門医3名の全再検標本(182例)での一致率は、偽陰性をNILM以外とした場合97.1%、偽陰性をHSIL+とした場合98.0%であった。同様に、従来法の場合はそれぞれ、96.3%、97.9%、LBC法の場合はそれぞれ、100%、98.3%であり、ほとんどの判定が一致していた。

Photo. 8に中央判定細胞検査士間で判定が分かれた4例の細胞像を示す。Photo. 8a, bは中央判定細胞検査士間でNILMとASC-USで判定が分かれ、最終的に中央判定細胞診専門医3名により陰性(NILM)と判定された。Photo. 8c, dはASC-USとLSILで判定が分かれ、最終的にLSILと判定された。

### III. 精度管理向上を目指した自動スクリーニング支援システム利用の展望

自動スクリーニング支援システムは精度管理を目的として利用される以外に、1次スクリーニング目的にも利用されている。1998年にフォーカルポイント(BD Diagnostic system社)<sup>11)</sup>が2003年にThinPrep Imaging System(TIS)(Hologic社)<sup>27,28)</sup>が1次スクリーニングシステムとして米国FDAの承認を受け、2008年にはフォーカルポイントの次世代機器であるフォーカルポイントGS Imaging System(GS)が米国FDAの承認を受けた。現在TISとGSが自動スクリーニング支援システムとして精度管理および1次スクリーニング目的に欧米で広く用いられている。また、米国では自動スクリーニング支援システムを用いた精度管理の推奨基準<sup>29)</sup>が定まっている。

今回の多施設共同研究では、自動スクリーニング支援システム(フォーカルポイント)を精度管理目的に使用し有効であることを報告した。しかし、フォーカルポイントで実測不能検体が18.1%も存在し、本システムを1次スクリーニング目的に使用した場合、この実測不能検体への対応が必要となり、細胞検査士の負担を増加させる懸念がある。今後子宮頸部細胞診検体数が増加する現状を考えた場合、細胞検査士の負担を増やさず、偽陰性を減少させる効率的なシステム作りが重要と考えられる。

前回の報告と今回の追加研究の結果から、細胞検査士による1次スクリーニングの結果陰性と判定された標本を、自動スクリーニング支援システムを使用し、上位15%に選ばれた標本を再検査することで効率的に偽陰性を発見でき、また、細胞検査士による1次スクリーニング時の臨床情報によって偽陰性率は低くなり、陽性適中率を向上させることが明らかになった。

### IV. おわりに

子宮頸がん検診の受診率50%以上の目標達成を考えると、今後子宮頸部細胞診検体数が増加することは確実で、細胞診断に携る細胞検査士や細胞診専門医の大幅な負担増加が予想される。今後子宮頸部細胞診検体数が増加する現状を考えた場合、偽陰性を減少させる効率的な方法として自動スクリーニング支援システムによる精度管理体制の確立が必要と思われる。

筆者らは開示すべき利益相反状態はありません。

謝辞:本研究は、日本臨床細胞学会主導「子宮頸部細胞診精度管理における自動スクリーニング支援システムの有用性に関する検討」研

究費によりサポートされた。統計解析を担当して下さった公益財団法人・先端医療振興財団臨床研究情報センターの中谷英仁先生、鍵村達夫先生、自動スクリーニング支援システム補助作業をして下さった伊藤崇彦細胞検査士、スクリーニング精度検証研究に協力していただいた 68 名の細胞検査士の方に感謝します。

### Abstract

Currently in Japan, cytology quality control (QC) guidelines state that from cytology samples that are diagnosed as negative by a cytotechnologist, 10% are arbitrarily chosen to be rescreened, while the other 90% are not further evaluated. In a previous study, we found 117 (1.19%) False Negatives (FN). This FN rate was higher than the expected value including previous studies in Japan (FN rate : 0.05%, 0.61%). As stated in the "Basic Plan to Promote Cancer Awareness" in 2012 we have a target for the cervical cancer screening rate of 50% (up from 26%). This goal will dramatically increase the number of samples and increase the workload for cytotechnologists that will in turn lead to a potentially large number of FN cytology samples which could be missed, thus leading to a higher mortality rate. The present study looked at reports on the use of an automated rescreening system for samples diagnosed as negative by a cytotechnologist. Based on our results, we found that the automated screening system could be effective for the QC rescreening of cervical cytology samples.

### 文 献

- 1) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」国民生活基礎調査による都道府県別がん検診受診率データ 2007.
- 2) Health Care Quality Indicators Projects 2007 Data Collection Update Report. Organization for Economic Co-operation and Development Health Working Papers.
- 3) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」国民生活基礎調査による都道府県別がん検診受診率データ 2012.
- 4) 「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班・「がん検診の評価とあり方に関する研究」班, 編. 有効性評価に基づく子宮頸がん検診ガイドライン. 2009 ; 3 : 277.
- 5) Hamashima, C., Aoki, D., Miyagi, E., Saito, E., Nakayama, T., Sagawa, M., et al. The Japanese guideline for cervical cancer screening. *Jpn J Clin Oncol* 2010 ; 40 : 485-502.
- 6) Husain, O. A. N., Butler, E. B., Evans, D. M. D., Macgregor, J. E., Yule, R. Quality control in cervical cytology. *J Clin Path* 1974 ; 27 : 935-944.
- 7) Wood, R. J., Hicklin, M. D. Rescreening as a quality control procedure in cytopathology. *Acta Cytol* 1977 ; 21 : 240-246.
- 8) Bachner, P., Hamlin, W. Federal regulation of clinical laboratories and the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988-Part II. *Clin Lab Med* 1993 ; 13 : 987-994.
- 9) Colgan, T. J., Patten, S. F. Jr., Lee, J. S. A clinical trial of the AutoPap 300 QC system for quality control of cervicovaginal cytology in the clinical laboratory. *Acta Cytol* 1995 ; 39 : 1191-1198.

- 10) Patten, S. F. Jr., Lee, J. S., Wilbur, D. C., Bonfiglio, T. A., Colgan, T. J., Richart, R. M., et al. The AutoPap 300 QC System multicenter clinical trials for use in quality control rescreening of cervical smears : I. A prospective intended use study. *Cancer* 1997 ; 81 : 337-342.
- 11) Patten, S. F. Jr., Lee, J. S., Wilbur, D. C., Bonfiglio, T. A., Colgan, T. J., Richart, R. M., et al. The AutoPap 300 QC System multicenter clinical trials for use in quality control rescreening of cervical smears : II. Prospective and archival sensitivity studies. *Cancer* 1997 ; 81 : 343-347.
- 12) Wilbur, D. C., Bibbo, M. Automation in cervical cytology. In Wilbur, D. C., Bibbo, M., eds. *Comprehensive cytopathology 4th edition*. London : Elsevier ; 2015. 871-887.
- 13) Fetterman, B., Pawlick, G., Koo, H., Hartinger, J., Gilbert, C., Connell, S. Determining the utility and effectiveness of the Neo-Path AutoPap 300 QC System used routinely. *Acta Cytol* 1999 ; 43 : 13-22.
- 14) Marshall, C. J., Rowe, L., Bentz, J. S. Improved quality-control detection of false-negative Pap smears using the Autopap 300 QC system. *Diagn Cytopathol* 1999 ; 20 : 170-174.
- 15) Renshaw, A. A., Lezon, K. M., Wilbur, D. C. The human false-negative rate of rescreening Pap tests. Measured in a two-arm prospective clinical trial. *Cancer Cytopathol* 2001 ; 93 : 106-110.
- 16) Wilbur, D. C., Bonfiglio, T. A., Rutkowski, M. A., Atkison, K. M., Richart, R. M., Lee, J. S., et al. Sensitivity of the AutoPap 300 QC System for cervical cytologic abnormalities. Biopsy data confirmation. *Acta Cytol* 1996 ; 40 : 127-132.
- 17) Wilbur, D. C., Prey, M. U., Miller, W. M., Pawlick, G. F., Colgan, T. J., Taylor, D. D. Detection of high grade squamous intraepithelial lesions and tumors using the AutoPap System : Results of a primary screening clinical trial. *Cancer Cytopathol* 1999 ; 87 : 354-358.
- 18) Wertlake, P. Results of AutoPap system-assisted and manual cytologic screening. A comparison. *J Repro Med* 1999 ; 44 : 11-17.
- 19) 野澤志朗, 植木 實. 日本臨床細胞学会の見解. 細胞診陰性例に対するダブルチェックの必要性ならびに署名の励行について. *日臨細胞会誌* 2000 ; 39 (4) : iv.
- 20) 蔵本博行, 石原得博. 細胞診業務の精度管理ガイドラインに関する会告. *日臨細胞会誌* 2005 ; 44 (1) : iii-iv.
- 21) Sugiyama, Y., Sasaki, H., Komatsu, K., Yabushita, R., Oda, M., Yanoh, K., et al. Multi-institutional Feasibility Study on the use of Automated Screening System for Quality Control Rescreening of Cervical Cytology. *Acta Cytol* 2016 ; 60 : 451-457.
- 22) Solomon, D., Davey, D., Kurman, R., Moriarty, A., O'Connor, D., Prey, M., et al. The 2001 Bethesda system : terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002 ; 287 : 2114-2119.
- 23) 上野喜三郎, 長谷部鏡子, 大塚重則, 山内一弘, 田中 昇, 西田 浩. 検査センターにおける細胞診自動化の現状と将来像について. *日臨細胞会誌* 2001 ; 40 : 211-215.
- 24) 植田政嗣, 植木 實, 森川政夫, 清水 章, 布引 治, 野田



- 定・ほか. 細胞診自動診断装置 AutoPap を用いた子宮頸部細胞診の精度管理. 日臨細胞会誌 2001 ; 40 : 200-203.
- 25) Cengel, K. A., Day, S. J., Davis-Devine, S., Adams, C. L., Madison-Henness, D., Hartman, M. E., et al. Effectiveness of the SurePath liquid-based Pap test in automated screening and in detection of HSIL. *Diagn Cytopathol* 2003 ; 29 : 250-255.
- 26) Saieg, M. A., Motta, T. H., Fodra, M. E., Scapulatempo, C., Longatto-Filho, A., Stiepcich, M. M. Automated screening of conventional gynecological cytology smears : feasible and reliable. *Acta Cytol* 2014 ; 58 : 378-382.
- 27) Biscotti, C., Dawson, A., Dziura, B., Galup, L., Darragh, T., Rahemtulla, A., et al. Assisted primary screening using the automated ThinPrep Imaging System. *Am J Clin Pathol* 2005 ; 123 : 281-287.
- 28) Dziura, B., Quinn, S., Richard, K. Performance of an imaging system vs. manual screening in the detection of squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. *Acta Cytol* 2006 ; 50 : 309-311.
- 29) Elsheikh, T. M., Austin, R. M., Chhieng, D. F., Miller, F. S., Moriarty, A. T., Renshaw, A. A., American Society of Cytopathology. American Society of Cytopathology workload recommendations for automated Pap test screening : developed by the productivity and quality assurance in the era of automated screening task force. *Diagn Cytopathol* 2013 ; 41 : 174-178.
-



## 症 例

## 関節液細胞診が術前診断に有用と考えられた 膝関節滑膜軟骨腫症の1例

八木橋祐弥<sup>1)</sup> 長谷川多紀子<sup>1)</sup> 中田ゆかり<sup>1)</sup> 楠美 智巳<sup>2)</sup>青森市民病院医療技術局臨床検査部病理検査室<sup>1)</sup>, 同 病理診断科<sup>2)</sup>

背景：関節液細胞診が術前診断に有用と考えられた膝関節滑膜軟骨腫症の1例を経験した。

症例：34歳，女性。1年前に左膝を打撲後，疼痛，腫脹が改善せず当院を受診した。MRI等の画像検査では関節液の増量を認めるのみで，疾患の特定にはいたらなかった。関節液細胞診では軟骨細胞の結節状集塊を認めた。核は大小不同性を示し，核密度は高く，少数の2核細胞を混在していた。細胞間には軟骨基質とみられるヘマトキシリン好染性の粘液様物質が介在していた。関節鏡では滑膜組織塊を認め，組織学的には既存の滑膜組織と軟骨組織により構成される遊離体であり，軟骨細胞は細胞診同様に軽度の異型性を示した。核や同心円状発育の像は観察されなかった。骨化，石灰化は明らかでなく，原発性滑膜軟骨腫症と診断された。

結論：画像検査で原因が特定できない場合，関節液細胞診は術前診断の一助となると考えられた。

**Key words** : Synovial chondromatosis, Synovial fluid cytology, Case report

### I. はじめに

滑膜軟骨腫症は滑膜や腱に発生する軟骨形成性病変であり，多くは画像検査により診断可能である<sup>1)</sup>。今回われわれは，画像診断が困難な滑膜軟骨腫症において，関節液細胞診が術前診断に有用と考えられた1例を経験したので報告する。

### II. 症 例

34歳，女性。1年ほど前に階段で転倒し左膝を打撲した。

趣味のダンスを続け痛みが増悪し，半年ほど前から腫脹を生じるようになった。近医にて保存的治療を受けるも軽快せず，当院を紹介受診した。単純X線写真では明らかな異常所見はみられず (Photo. 1a, b)，magnetic resonance image (MRI) では関節液の増量を認めるものの (Photo. 1c, d)，遊離体や関節軟骨および関節半月の損傷は明らかでなく，原因は不明であった。関節穿刺では炎症細胞増多や結晶は明らかでなく，黄色透明の関節液内に多数の浮遊物を認めた。関節鏡では膝蓋上囊および膝蓋骨下極周囲に滑膜組織塊を認めた (Photo. 2)。

### III. 細胞所見

泡沫組織球や滑膜細胞様の類円形細胞とともに，軟骨細胞の大型結節状集塊を認めた (Photo. 3a)。軟骨細胞の核は大小不同性を示し，核密度は高く，少数の2核細胞を混在していた (Photo. 3b)。細胞間には軟骨基質とみられるヘマトキシリン好染性の粘液様物質が介在していた (Photo. 3c)。炎症細胞はほとんどみられなかった。再生性の軟骨細胞か軟骨腫等の腫瘍性細胞か鑑別が困難であった。

A case of synovial chondromatosis of the knee joint—Feasibility of synovial fluid cytology for preoperative diagnosis—

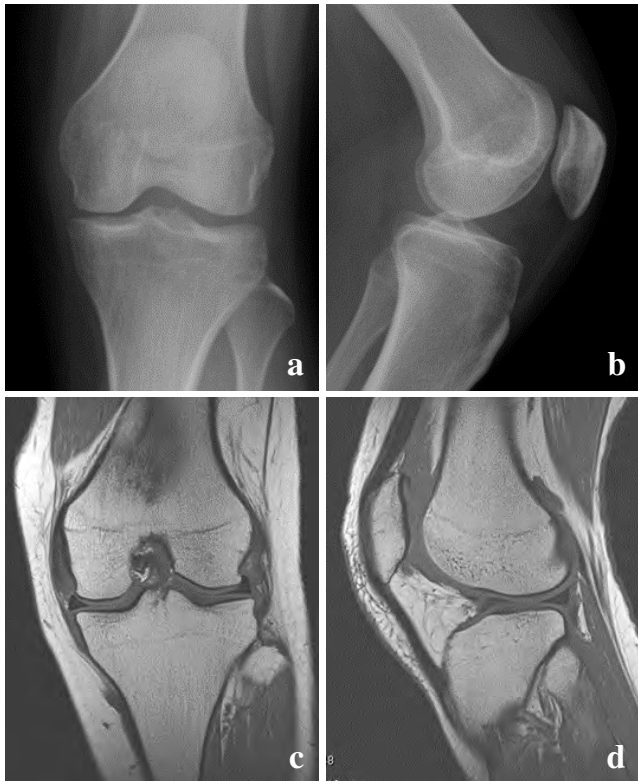
Yuya YAGIHASHI<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Takiko HASEGAWA<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Yukari NAKATA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Tomomi KUSUMI<sup>2)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Department of Clinical Laboratory, <sup>2)</sup>Department of Pathology, Aomori City Hospital

論文別刷請求先 〒030-0821 青森県青森市勝田1の14の20 青森市民病院医療技術局臨床検査部病理検査室 八木橋祐弥

平成29年1月12日受付

平成29年8月9日受理



**Photo. 1** Radiographic findings

a, b : Plain X- ray photographs show no findings of abnormalities ( a : anteroposterior view, b : lateral view). c, d : T1- weighted magnetic resonance images reveal increased synovial fluid ( c : coronal view, d : sagittal view).

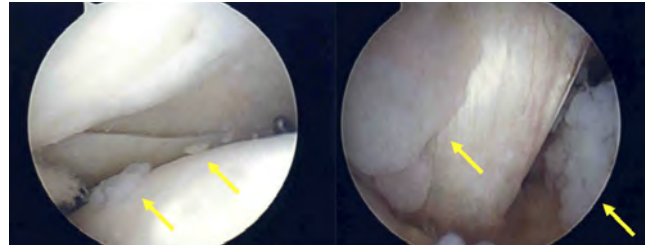
There are no findings of loose bodies or injury.

#### IV. 病理組織所見

既存の滑膜組織と軟骨組織により構成される遊離体を認めた(Photo. 4a). 硝子軟骨組織が集簇して滑膜細胞下に多結節状に増生し (Photo. 4b), 細胞密度は高く, 核の大小不同など軽度異型性がみられ (Photo. 4c), 細胞診と同様の所見を示した. 核や同心円状発育の像は観察されなかった. 骨化, 石灰化は明らかでなく, 原発性滑膜軟骨腫症と診断された.

#### V. 考 察

滑膜軟骨腫症は原発性(腫瘍性)と変形性関節症や外傷にともなう二次性のものに分類される<sup>1,2)</sup>. 本例では外傷の既往があったものの, 組織所見より原発性滑膜軟骨腫症と考えられた. 石灰化や骨化を示さないものは単純X線写真での描出は困難であるが, MRI T1 強調像では低信号, T2



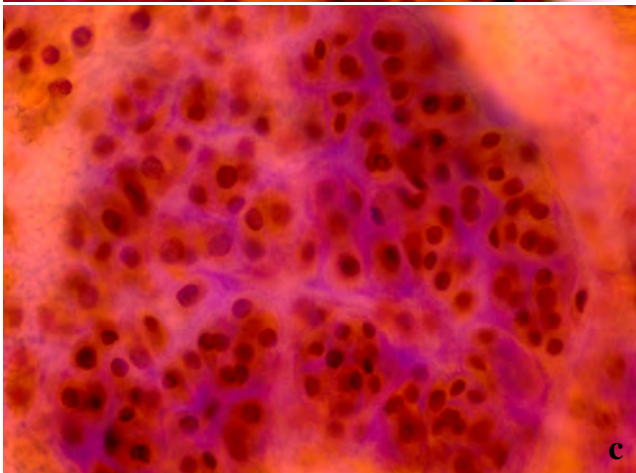
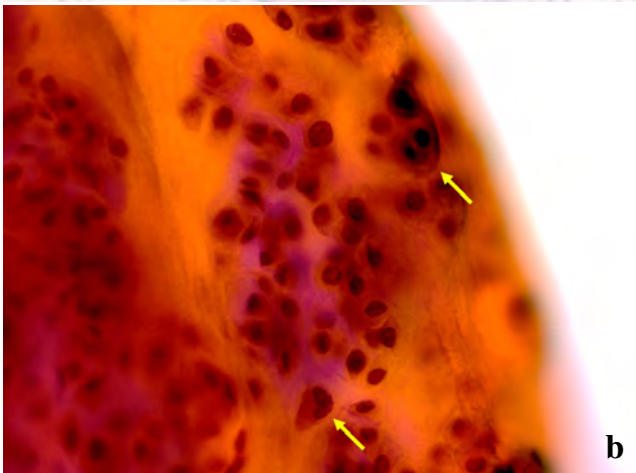
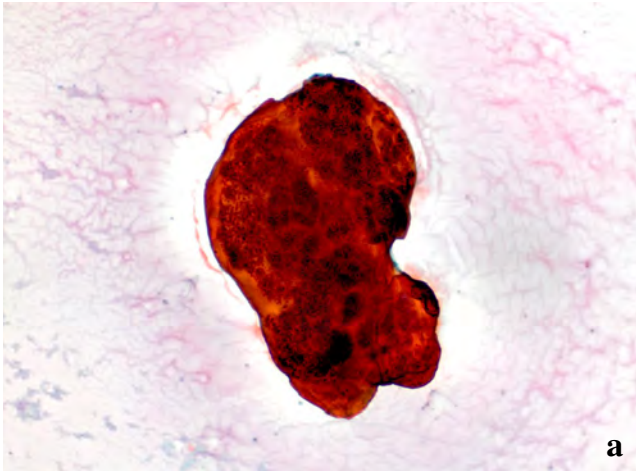
**Photo. 2** Arthroscopy shows whitish synovial tissue and scattered cotton-like tiny white fragments (arrow).

強調像では高信号を呈し, 画像診断が可能である<sup>1)</sup>. しかし本例では, MRI においても遊離体が描出されず, 術前診断が得られていなかった. 理由としては, 遊離体が小型かつ少数のため画像で捉えられなかった可能性を考える.

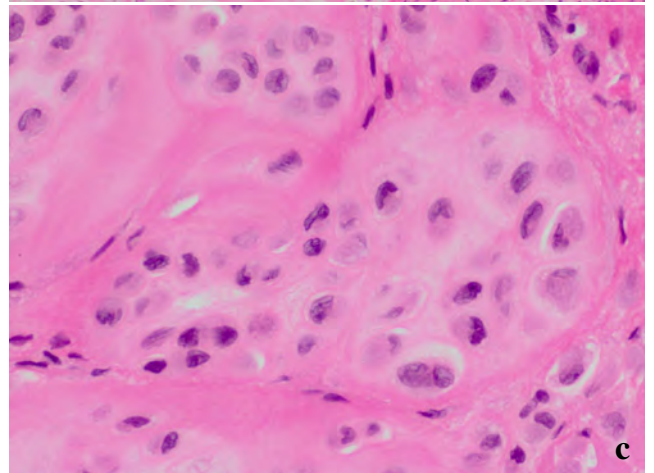
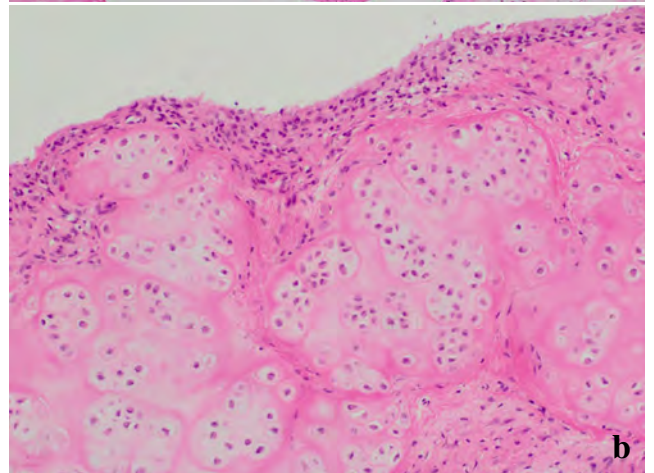
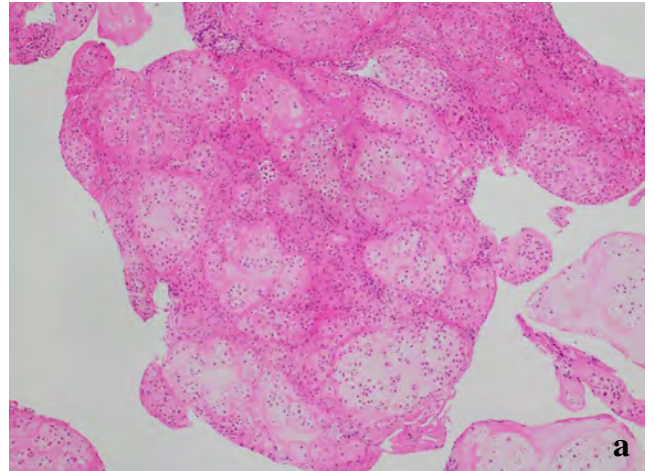
細胞学的報告文献は少ないが, 自験例とおおむね同様の所見を示していた. すなわち, 軟骨基質を背景に軟骨細胞の結節状集塊がみられ, 軟骨細胞は核腫大, 2核, 核小体出現などの核異型をともなっていた<sup>3-6)</sup>. 組織学的にもおおむね同様の所見を示すことから, 関節液細胞診で滑膜軟骨腫症を推定することが可能であると考えられた. 一方, 軟骨肉腫相当の異型性を示す例もまれではなく, また, 滑膜軟骨腫症に続発する軟骨肉腫例もあることから, 最も重要な鑑別疾患となる<sup>1,4,7)</sup>. 滑膜軟骨肉腫 10 例の臨床病理学的検討をした Bertoni らによると, 滑膜軟骨腫症との鑑別において最も信頼できる診断基準は転移であり, 臨床所見および画像所見での鑑別は困難であるとしている<sup>7)</sup>. 一方, 組織学的にはいくつかの特徴がみられ, 軟骨細胞の結節状増生の欠如, 粘液変性, 壊死, 集塊辺縁の紡錘形核, 骨梁破壊性浸潤を認めた場合, 滑膜軟骨肉腫を疑う重要な所見であると報告している<sup>7)</sup>. 細胞診標本では浸潤の有無は判定できないものの, その他の所見は良悪性の鑑別に有用である可能性がある. しかしながら, 細胞診標本上での判定には限界があると考えられることから, 滑膜軟骨腫症では核異型が目立つ症例があること, 滑膜に発生する軟骨肉腫は非常にまれな病変であること<sup>7,8)</sup>などに留意し, 過剰診断しないことが肝要である.

上述のように, 滑膜軟骨腫症の多くは画像診断が可能である. 筆者が検索しえたかぎりでは, 画像所見が記載されている細胞学的報告文献は 4 例あり, 2 例は単純 X 線写真で点状石灰化を認め<sup>3,4)</sup>, そのうち 1 例では滑膜軟骨腫症の画像診断が得られている<sup>3)</sup>. その他の 2 例では単純 X 線写真で石灰化が描出されず, 1 例では CT, MRI で顎関節腫瘍が疑われ<sup>5)</sup>, 残りの 1 例では MRI や超音波検査により滑膜軟骨腫症や関節内悪性腫瘍が疑われている<sup>6)</sup>. したがって, 画像診断が得られている場合, 関節液細胞診は診断の裏付





**Photo. 3** a : Cytological findings of the synovial fluid containing nodular clusters of chondrocytes. b, c : Chondrocytes are surrounded with a chondroid matrix and show mild nuclear atypia, i. e. anisonucleosis, binucleation (arrow), small nucleoli and high cellularity (a : Papanicolaou staining,  $\times 4$ , b, c : Papanicolaou staining,  $\times 40$ ).



**Photo. 4** Histological findings of synovial tissue  
a, b : Nodular proliferation of chondrocytes beneath the synovium. c : Chondrocytes with mild nuclear atypia (a : Hematoxylin and Eosin staining,  $\times 4$ , b : Hematoxylin and Eosin staining,  $\times 10$ , c : Hematoxylin and Eosin staining,  $\times 40$ ).

けとして有用であり、また、画像上なんらかの病変として描出されているものの診断にいたらない場合においては、関節液細胞診は術前診断に有用な手段となるものと考えられる。一方、本例のように画像上病変が明らかではなく、関節液細胞診のみが滑膜軟骨腫症を示唆する所見を呈する症例も存在することから、画像診断が得られない原因不明の関節炎様症状がみられた場合には、関節液一般検査のみならず関節液細胞診を行い、軟骨細胞の結節状増生所見を捉えることで術前診断の一助となると考えられた。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

### Abstract

**Background** : Synovial chondromatosis is a cartilaginous neoplasm of the synovial membrane and usually diagnosed based on clinical and radiological findings. We report herein on a case of synovial chondromatosis diagnosed based on the synovial fluid cytology, which was thought to be feasible for preoperative diagnosis.

**Case** : A 34-year-old woman visited our hospital because of pain and swelling of the left knee from one year previously. Radiological examination showed increased synovial fluid, but no obvious findings of underlying disease. Synovial fluid cytology was performed and the smear revealed nodular clusters of chondrocytes surrounded with a chondroid matrix. The cells showed mild nuclear atypia such as anisonucleosis, binucleation, small nucleoli and high cellularity. The arthroscopic findings revealed whitish synovial tissues and a synovectomy was performed. Histological examination showed primary synovial chondromatosis.

**Conclusion** : Synovial fluid cytology is useful for preoperative diagnosis of synovial chondromatosis, when diagnosis based on radiologic examination is difficult.

### 文 献

- 1) Howard, D. D., Bogdan, C. Dorfman and Czerniak's bone tumors, 2nd ed. Philadelphia : Elsevier Saunders : 2016.
- 2) Sciort, R., Bridge, J. A. Synovial chondromatosis. Fletcher, C. D. M., Bridge, J. A., Hogendoorn, P. C. W., Mertens, F., eds. World Health Organization Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone, 4th ed. Lyon : IARC Press : 2013. 261.
- 3) Gupta, R. K., Naran, S., Cheung, Y. K. Cytodiagnosis of synovial chondromatosis of knee joint from an aspirate. *Diagn Cytopathol* 1999 ; 20 : 111-112.
- 4) Leslie, G. D., Nancy, M. M. Fine-needle aspiration cytology of articular and periarticular lesions. *Cancer (Cancer Cytopathology)* 2002 ; 96 : 157-165.
- 5) 林 智子, 篠原 淳, 山田陽一, 大村元信, 林 富雄, 風岡宜暁. 顎関節穿刺吸引細胞診が有効であった滑膜軟骨腫症の1例. *日口診誌* 2015 ; 28 (1) : 5-10.
- 6) Batheja, N. O., Wang, B. Y., Springfield, D., Hermann, G., Lee, G., Burstein, D. E., et al. Fine-needle aspiration diagnosis of synovial chondromatosis of the tibiofibular joint. *Ann Diagn Pathol* 2000 ; 4 (2) : 77-80.
- 7) Bertoni, F., Unni, K. K., Beabout, J. W., Sim, F. H. Chondrosarcomas of the synovium. *Cancer* 1991 ; 67 : 155-162.
- 8) Davis, R. I., Hamilton, A., Biggart, J. D. Primary synovial chondromatosis : a clinicopathologic review and assessment of malignant potential. *Hum Pathol* 1998 ; 29 : 683-688.



## 症 例

## 転移巣で肉腫様変化を示した唾液腺導管癌の1例

上田 香織<sup>1,2)</sup> 星 暢夫<sup>3)</sup> 中野 公子<sup>2)</sup> 小倉祐紀子<sup>2)</sup>  
 小林 美穂<sup>3,4)</sup> 星 サユリ<sup>3)</sup> 平林かおる<sup>3)</sup>

栃木県立衛生福祉大学校臨床検査学部臨床検査学科<sup>1)</sup>, 地方独立行政法人栃木県立がんセンター臨床検査科<sup>2)</sup>  
 同 病理診断科<sup>3)</sup>, 一般財団法人慈山会医学研究所附属坪井病院病理診断科<sup>4)</sup>

背景：唾液腺導管癌 (salivary duct carcinoma : SDC) は耳下腺好発の比較的多発性高悪性度腫瘍である。われわれは肉腫様成分が多発転移した耳下腺原発の唾液腺導管癌を経験したので報告する。

症例：70歳代，女性。左耳下腺腫瘍に対しての術前の穿刺吸引細胞診では，腫瘍細胞が重積性集塊でみられ，悪性の判定であったが組織型の推定にはいたらなかった。手術で摘出された腫瘍部捺印細胞診では，SDCに矛盾しない細胞像が観察された。顎下腺およびリンパ節摘出検体の組織診においては，腺癌成分とともに肉腫様成分が認められ，2つの成分に移行像がみられた。初回治療の9ヵ月後には，肺・副腎に転移をきたし，気管支擦過細胞診では，肉腫様細胞が観察された。

結論：SDCの細胞診断では，典型的な細胞像だけでなく，亜型の存在や転移による細胞像の変化を念頭において総合的に判定する必要がある。

**Key words** : Salivary duct carcinoma, Imprint cytology, Metastasis, Recurrence, Sarcomatoid

液腺導管癌の1例を経験したので報告する。

## I. はじめに

唾液腺導管癌 (salivary duct carcinoma : SDC) は，局所再発や遠隔転移を起こす高悪性度腫瘍であるため，細胞診による組織型推定の意義は大きい。今回，経過中に多発転移をきたし，転移巣で肉腫様変化を示した耳下腺原発の唾

## II. 症 例

症 例：70歳代，女性。

既往歴：糖尿病，左耳前部汗孔癌（1年前に切除）。

主訴および現病歴：左顎下部の腫瘍を自覚した。その後，左耳下部にも腫瘍を認めるようになり，近医を受診した。精査にて左耳下腺癌，頸部リンパ節転移を指摘され，その治療目的に当院紹介受診となった。

術前の左耳下腺部腫瘍からの穿刺吸引細胞診より，悪性所見が認められたため，左耳下腺浅葉切除術と左保存的頸部郭清術が施行された。リンパ節転移も認められたため，術後に放射線療法が施行された。初回治療後6ヵ月で局所再発を生じたために耳下腺全摘術が追加された。

さらに，その3ヵ月後には肺，副腎等に遠隔転移病巣を認め，その2ヵ月後に死亡した。

A case of salivary duct carcinoma exhibiting sarcomatoid changes in the metastatic lesions

Kaori UETA<sup>1,2)</sup>, C. T., Nobuo HOSHI<sup>3)</sup>, M. D., Kimiko NAKANO<sup>2)</sup>, C. T., Yukiko OGURA<sup>2)</sup>, C. T., Miho KOBAYASHI<sup>3,4)</sup>, D. D. S., Sayuri HOSHI<sup>3)</sup>, M. D., Kaoru HIRABAYASHI<sup>3)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Department of Clinical Laboratory, Tochigi Prefectural Medical and Social Welfare Vocational School

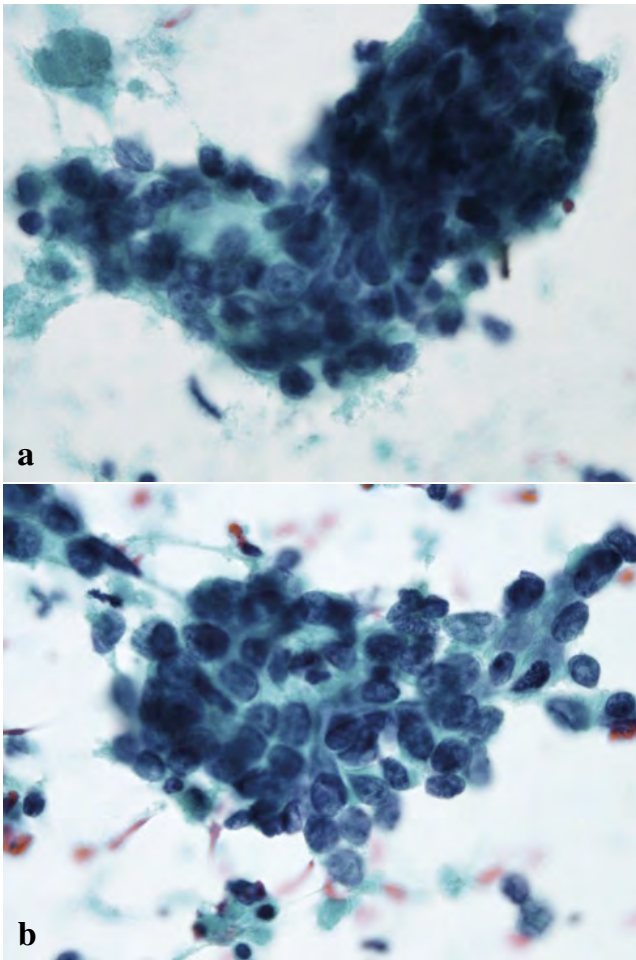
<sup>2)</sup>Division of Clinical Laboratory, <sup>3)</sup>Division of Diagnostic Cytopathology, Tochigi Cancer Center

<sup>4)</sup>Division of Diagnostic Cytopathology, Jizankai Medical Foundation Tsuboi Cancer Center Hospital

論文別刷請求先 〒320-0834 栃木県宇都宮市陽南4の2の1 栃木県立衛生福祉大学校臨床検査学部臨床検査学科 上田香織

平成29年1月26日受付

平成29年9月13日受理

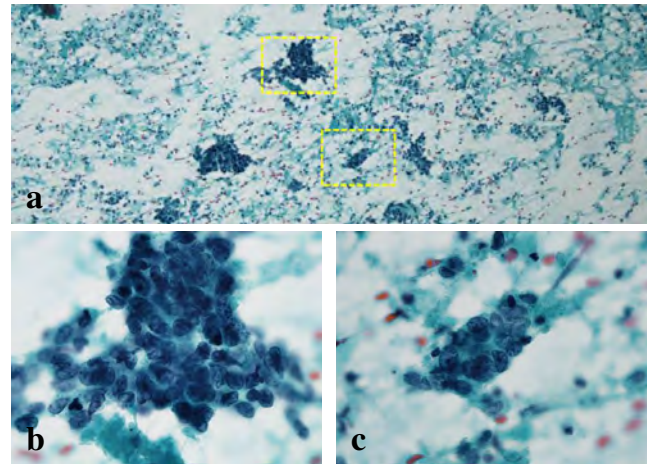


**Photo. 1** FNAC of the tumor from the parotid gland. Cell clusters were composed of polygonal tumor cells with round to oval hyperchromatic nuclei and prominent nucleoli (a), some of the cells show weak cell to cell adhesion (b) (Pap. staining,  $\times 100$ ).

### III. 細胞学的所見

初回治療時の術前左耳下腺部腫瘍穿刺吸引細胞診：軽度に重積した細胞集塊が出現していた。N/C比は高く、核形不整のある細胞で、クロマチンが核全体に顆粒状に増量していた。細胞質はライトグリーン好染性でやや不明瞭であった。一部に腺腔様配列を呈しており、腺癌を考ふる所見であったが、一部の細胞に裸核細胞がみられたことや神経内分泌分化を示唆するクロマチンパターンであったことから、診断は Carcinoma, NOS (not otherwise specified) とした (Photo. 1)。

初回治療時の耳下腺腫瘍部捺印細胞診：壊死性背景に、腺腔様構造を示す重積性集塊が散見された (Photo. 2a)。核形不整、明瞭な核小体を有しており、クロマチンが核全体に顆粒状に増量していた。細胞質はライトグリーン好染性



**Photo. 2** Imprint cytology of the tumor from the parotid gland. The specimen marked tumor cells in clusters against a necrotic background (Pap. staining,  $\times 10$ ) (a), cell clusters formed by aggregation of irregularly shaped tumor cells (b), some cells forming glandular structures (c) (Pap. staining,  $\times 100$ ).

で淡く、やや不明瞭であり、腺系腫瘍を考ふる細胞像であった (Photo. 2b, c)。一部に篩状構造や ICL (intracytoplasmic lumina) を有する細胞も観察された (Photo. 3)。

肺転移巣の気管支擦過細胞診：異型細胞は、紡錘形～類円形的大型細胞で、核形不整、明瞭な核小体といった肉腫の特徴ともされる所見を示していた。また一部に上皮性結合のある細胞も認められた (Photo. 4)。

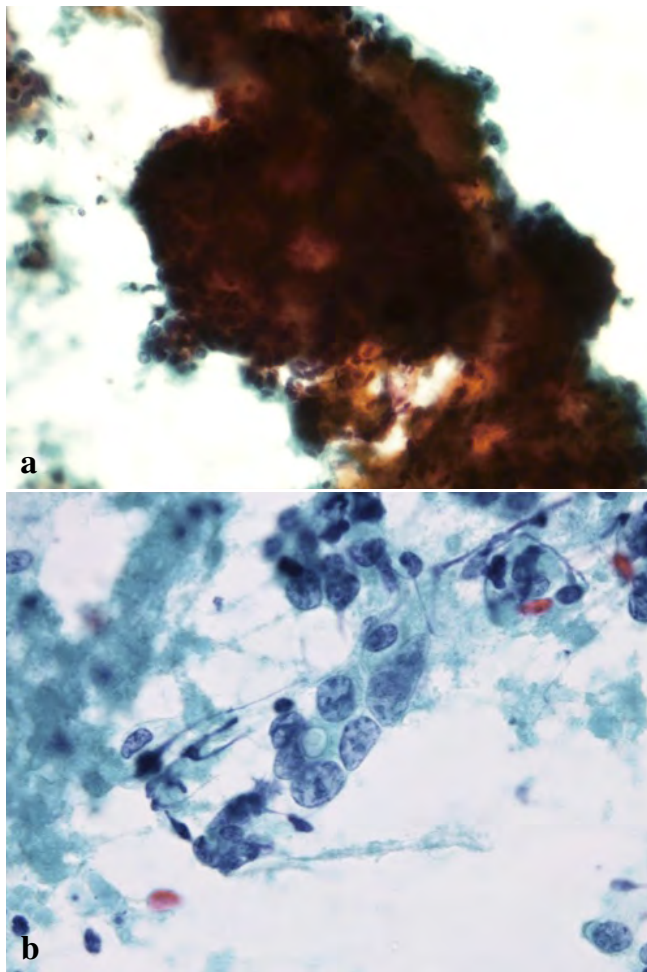
### IV. 肉眼的所見・組織学的所見

初回治療時の肉眼的所見・組織学的所見：摘出された左耳下腺では、径 50 mm の白色の多結節状腫瘍を認め、内部に壊死が観察された (Photo. 5a)。組織学的には、充実性腺巢や篩状、管腔構造を呈して増殖する癌病巣が存在し、comedo 型壊死も一部にみられ、乳管癌に類似した腺癌病変であった (Photo. 5b, c)。一部には導管内に *in situ* lesions が観察された。また、部分的に淡明な細胞質を有する癌細胞の増殖部位や扁平上皮様の成分を認めた。多形腺腫の像は認めなかった。

顎下腺およびリンパ節では、肉眼的に径 50 mm の白色と灰白色よりなる充実性腫瘍を認めた (Photo. 6a)。組織では、耳下腺で認められた腺癌成分に加えて、紡錘形腫瘍細胞の増生からなる肉腫様成分が認められた (Photo. 6b)。腺癌成分と肉腫様腫瘍成分の間には組織像の移行を認め、肉腫様成分内には骨・軟骨等の異所性成分は含まれていなかった (Photo. 7a)。

免疫組織化学では、両腫瘍成分ともに CK (AE1/3)、CK-





**Photo. 3** Imprint cytology of the tumor from the parotid gland. Note the differences from the cribriform pattern at the primary site (a), some tumor cells show intracytoplasmic lumina (ICL) (b) (Pap. staining,  $\times 100$ ).

HMW にびまん性に陽性を示し, S-100 タンパク, SMA, desmin, androgen receptor (AR), GCDFP-15, estrogen receptor (ER), progesteron receptor (PgR), HER2 にはいずれも陰性であった。

また, CK5/6 は腺癌成分に優位に陽性で, vimentin は, 肉腫様成分に優位に陽性を示した (Photo. 7b). p63 は肉腫様成分にのみ部分的に陽性を示した。

導管内病変を有する乳管癌類似の腺癌病変であることより, 組織診断は左耳下腺原発の SDC とした。また転移病巣には紡錘形腫瘍細胞主体の肉腫様成分が混在しており, SDC の sarcomatoid variant (sarcomatoid SDC) に相当する所見を呈していた。

肺転移巣の組織所見: 気管支鏡下での肺生検検体中には, 肉腫様成分のみを認めた (Photo. 8a)。腫瘍細胞は, 頸部リンパ節転移巣と類似の組織像であり, 異型細胞の一部は CK5/6 に陽性を示した (Photo. 8b)。

## V. 考 察

SDC は, 唾液腺腫瘍の 0.5~3.9% を占めており, 主に耳下腺に好発し, 中高年の男性に多い。SDC の遠隔転移率は約 50%, リンパ節転移率は約 60%, および死亡率は約 65% といずれも高率で, 死亡例の大多数は 4 年以内の転帰をとる悪性度の高い腫瘍である<sup>1~7)</sup>。肉眼的には腫瘍は境界不明瞭で, 断面では灰黄白色を呈し, 散在性の小嚢胞形成や著明な壊死巣を認める。組織学的には乳管癌と同様で, 好酸性の豊かな細胞質を有する核小体の目立つ異型細胞が篩状形成を示し, その中心部には comedo carcinoma に類似した壊死を認める<sup>8,9)</sup>。WHO 分類では, 肉腫様亜型, 富粘液亜型, 浸潤性微小乳頭亜型が提唱されていたが, 現在は SDC の範疇となっている<sup>10)</sup>。SDC における免疫組織化学では, AR では 43% に, HER2 は 44% に発現を示し, 両マーカーともに発現する割合は 60% との報告がある<sup>11)</sup>。WHO 分類においても AR の発現率は SDC の症例の 70%, HER2 の発現率では, 25-30% にとどめており<sup>10)</sup>。SDC に特異的ではないが, 補助的診断として有用であるとされる。

本例の耳下腺腫瘍部組織では, 強い壊死や篩状構造の存在が浸潤性乳管癌と類似しており, SDC が考えられた。また, 再発・転移をきたしており, SDC が高悪性度の腫瘍であることが再認識できた。

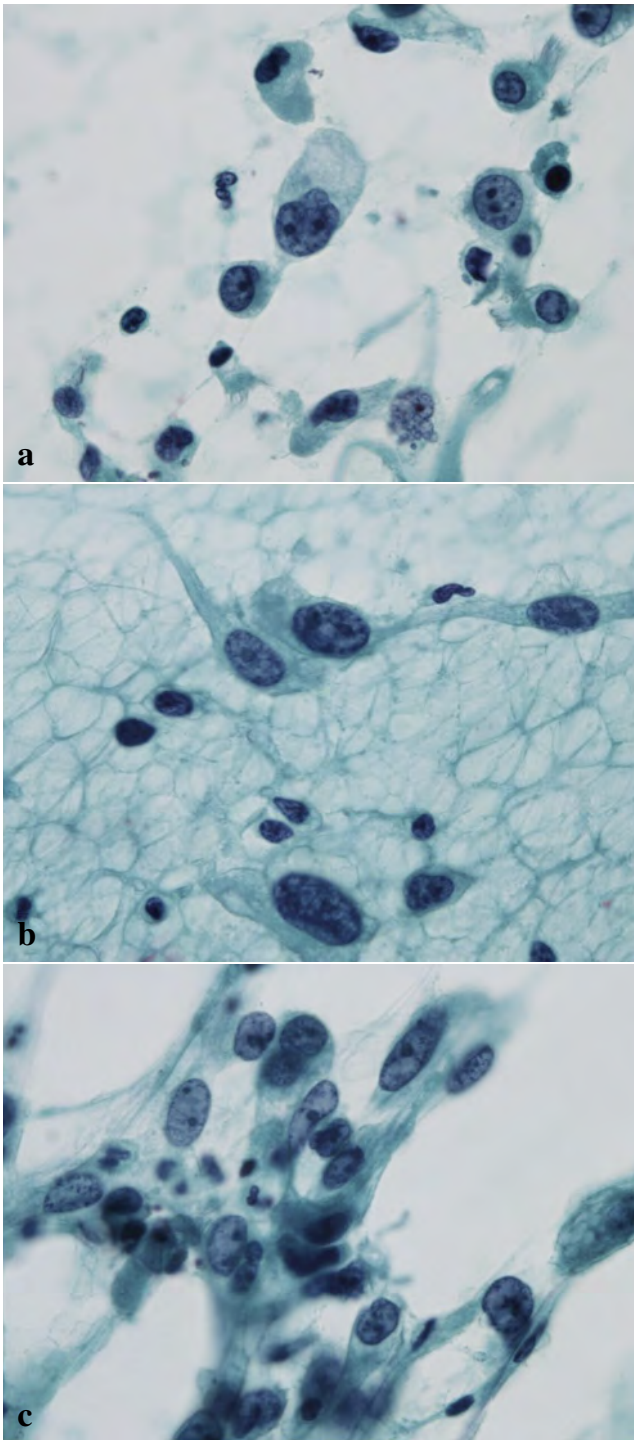
また, 既往に汗孔癌があったため, 既往の再発の可能性を考慮したが, 汗孔癌は孔細胞類似の癌細胞の充実性増殖からなり, 耳下腺腫瘍とは組織像が異なっていた。

さらに耳下腺導管内に *in situ* lesions も観察されたことから耳下腺原発の SDC であると判断した。

sarcomatoid SDC については Nagao らによると, 病変の癌腫成分が SDC であること, 他臓器で診断される肉腫様癌と同様に, 肉腫様成分が癌腫成分と移行的であると定義している<sup>12)</sup>。本例も顎下腺およびリンパ節では SDC 細胞に加えて肉腫様細胞も観察され, 多彩な印象であり, 両成分には移行像が確認された。免疫組織化学においても, 腺癌成分・肉腫様成分ともに CK (AE1/3) と CK-HMW がびまん性に陽性で, S-100 タンパク, SMA, desmin, AR, GCDFP-15, ER, PgR, HER2 が陰性と染色性が一致していたことから, 2つの細胞成分の起源は同一であることが考えられた。CK5/6, vimentin, p63 では両成分の染色性が異なって観察された。このことについては, 腺癌成分から肉腫様成分への形質転換により細胞の性格が変化したためであると推測された。

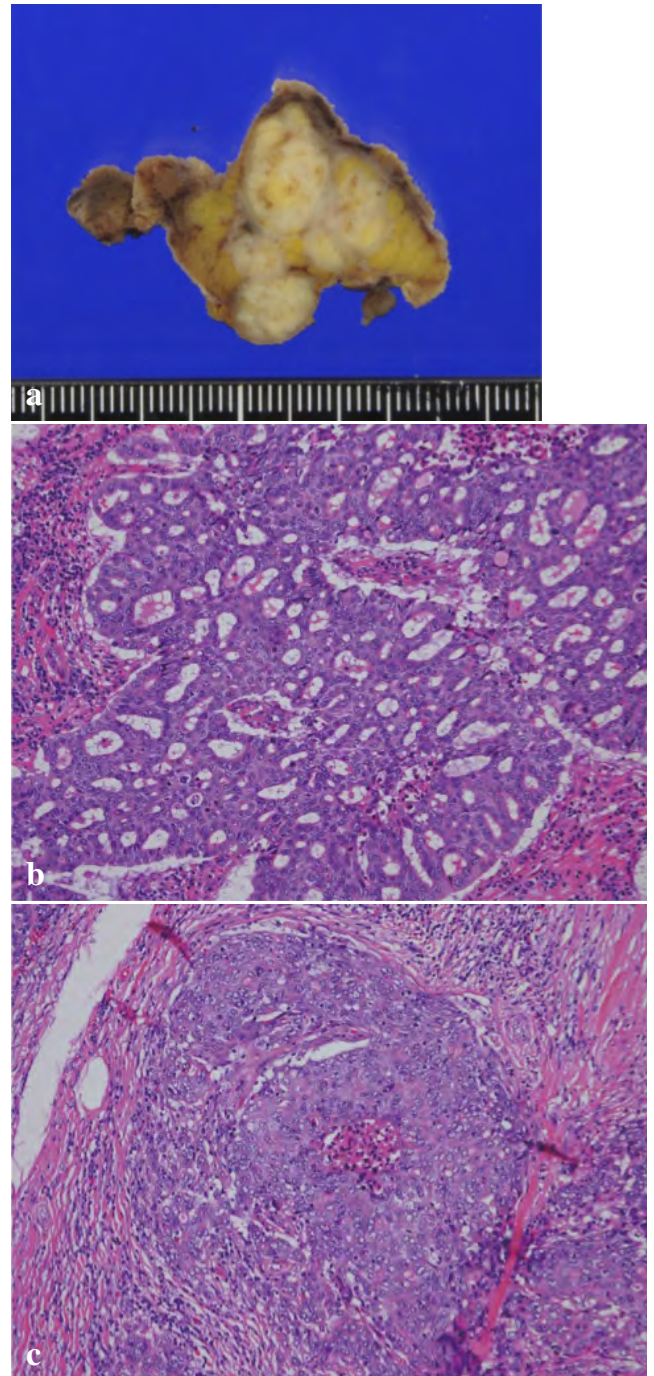
SDC の特徴的な細胞所見として, ①壊死性背景, ②集塊に腺腔様構造や篩状構造を示す, ③好酸性で厚みのある,





**Photo. 4** Bronchial scraping cytology of the tumor from the lung showing sarcomatoid cells(a-c) (Pap. staining, × 100).

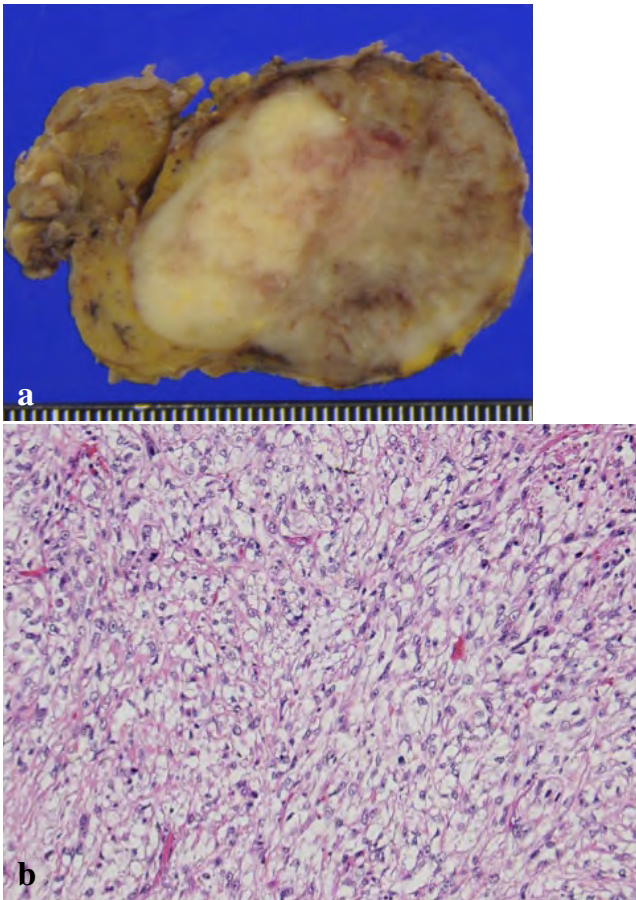
豊かな顆粒状の細胞質を有する，④クロマチン増量や明瞭な核小体などの核異型を伴う，⑤ときにICLを認める，などが報告されている<sup>5)</sup>。本例では，SDCで認められる壊死，篩状構造から特に腺癌NOS，転移性腺癌との鑑別が重要となった。いずれも腺系分化を伴い，増殖パターンが管状，



**Photo. 5** The primary tumor in the left parotid gland. Macroscopically, lobulated, tan-to-white colored tumor in the parotid gland (a). Histologically, the carcinomatous cell nests were similar to that in breast carcinoma, showing a cribriform pattern (b) and comedo necrosis (c) (H. E. staining, × 20).

乳頭状，充実性など多彩であるため，実際の診断では組織診断に依るところが大きい。本例の術前穿刺細胞診では，細胞量や細胞異型より悪性を示唆する所見であったが，前述の特徴的な所見は認められず，SDCの推定にはいたらな

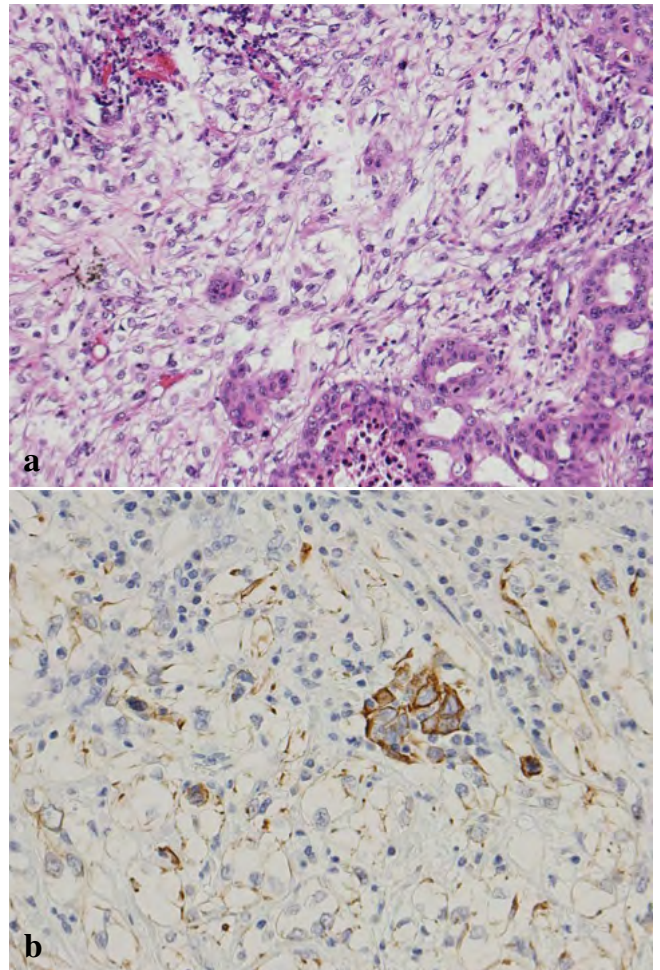




**Photo. 6** Metastatic lesions of the submandibular gland and adjacent lymph node. Macroscopically, tan-to-white colored tumor exhibiting expansive growth (a). The specimen shows proliferating spindle-shaped tumor cells, compatible with sarcomatoid components (b) (H. E. staining,  $\times 20$ ).

かった。大唾液腺腫瘍における術前診断としての穿刺吸引細胞診の意義については、低侵襲であり、生検ほどの播種の危険がなく組織型を推定できる点が有用であるが、悪性腫瘍の正診率が低いことが問題とされている<sup>13)</sup>。この原因として、判定に必要な細胞が採取されていない、採取されても十分に標本上に塗抹されていない、乾燥・挫滅標本であることが挙げられる。このことから、標本作製の質の向上が肝要であるといえる。また、腫瘍捺印標本では、SDC に特徴的な所見が認められていたことから、十分な細胞量があり、形態学的構造が保たれていれば細胞診における組織型推定も可能であると考えられた。

一方、肺転移巣の気管支擦過細胞診では、一部に上皮性結合も確認されたが、核異型の強い紡錘形細胞が孤在性に出現した肉腫様の所見を示しており、原発巣と様相が異なる細胞像であった。発生部位と特徴的な細胞所見から、肺原発の多形癌とも考えられたが、SDC の既往歴があるこ



**Photo. 7** Transitional zone between the carcinomatous and sarcomatoid components in the metastatic lesion shown in Photo. 6a (a) (H. E. staining,  $\times 20$ ). Positive staining of both the carcinomatous and sarcomatoid components for CK5/6 ( $\times 20$ ) (b).

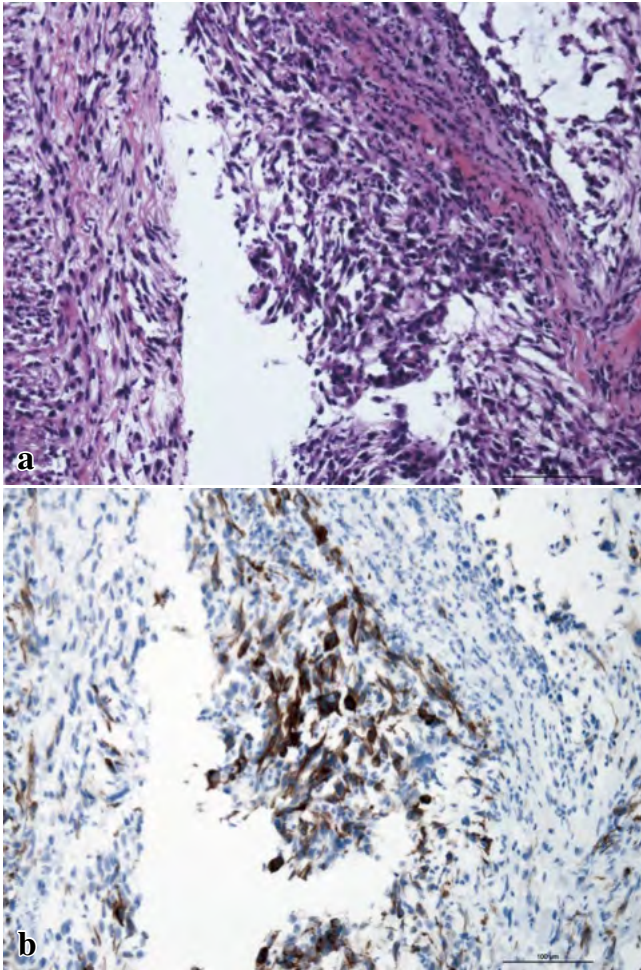
と、加えて SDC の再発・転移率の高さを考慮し、SDC の転移であると考えるにいたった。

一般的に肉腫様変化は上皮悪性腫瘍組織内に生じる組織形態変化であり、各臓器のさまざまな癌腫で起こりうる。肉腫様変化の起こる原因としては癌の浸潤や転移の機序と同様に上皮間葉転換が関与しているとされるが、肉腫様変化と転移・浸潤カスケードの相互の関係性は証明されていない<sup>14,15)</sup>。したがって、本例のように転移巣で肉腫様変化を生じたことはあまり報告されていないが、癌の再発や転移の過程で肉腫様成分が優位になった可能性が考えられた。

SDC の細胞診断では、典型的な細胞像に加えて、亜型の存在の認識、さらに転移等による細胞像の変化を念頭において総合的に判定する必要がある。

筆者らは開示すべき利益相反状態はありません。





**Photo. 8** Metastatic lesion in the lung showing sarcomatoid components alone (a) (H. E. staining,  $\times 20$ ). Positive staining of the tumor cells for CK5/6 (b) ( $\times 20$ ).

謝辞 本例について、臨床情報を提供していただきました国立病院機構福山医療センター耳鼻咽喉・頭頸部外科 中谷宏章先生、当センター歯科口腔外科 榎本康治先生に深謝いたします。

### Abstract

**Background** : Salivary duct carcinomas (SDCs) are high-grade malignant tumors of the salivary glands that are frequently encountered in clinical practice. Herein, we report a case of SDC of the parotid gland with multiple metastases that showed sarcomatoid components.

**Case** : A woman in her 70's presented to us with swellings in her left parotid and submandibular regions. Fine needle aspiration cytology revealed large clusters of malignant cells, however, the histological features could not be predicted prior to the surgery. The findings of imprint cytology from the excised tumor were consistent with SDC and the tumor was diagnosed by histopathological examination as SDC. The specimens revealed both adenocarcinomatous and sarcomatoid components, and the latter were also observed in the metastatic tumors in the

submandibular gland and lymph nodes. Nine months after the initial treatment, metastatic tumors were detected clinically in the lungs and adrenals. Transbronchial scraping cytology revealed sarcomatoid cells alone.

**Conclusion** : When conducting cytological examinations of SDC, it is necessary to consider alterations of the cellular morphology caused by metastasis.

### 文 献

- 1) Seifert, G., Caselitz, J. Epithelial salivary gland tumors : tumor markers. *Prog Surg Pathol* 1989 ; 9 : 157-187.
- 2) Kane, W. J., McCaffrey, T. V., Olsen, K. D., Lewis, J. E. Primary parotid malignancies. A clinical and pathologic review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1991 ; 117 : 307-315.
- 3) Lewis, J. E., Mckinney, B. C., Weiland, L. H., Ferreiro, J. A., Olsen, K. D. Salivary duct carcinoma : clinicopathologic and immunohistochemical review of 26 cases. *Cancer* 1996 ; 77 : 223-230.
- 4) Lewis, J. E., Olsen, K. D., Sedo, T. J. Carcinoma ex pleomorphic adenoma : pathologic analysis of 73 cases. *Hum Pathol* 2001 ; 32 : 596-604.
- 5) 樋口佳代子, 中山 淳, 南口早智子, 岩佐葉子, 中野 聡, 石橋恵津子・ほか. 唾液腺導管癌 3 例の穿刺吸引細胞像. *日臨細胞会誌* 2005 ; 44 (2) : 77-83.
- 6) 高木 實. 口腔病理アトラス (第 2 版). 東京 : 文光堂 ; 2006. 302-303.
- 7) 長尾俊孝. 耳下腺癌の病理. *耳鼻と臨* 2013 ; 59 (補 1) : S32-S37.
- 8) Kleinsasser, O., Klein, H. J., Hubner, G. Salivary duct carcinoma. A group of salivary gland tumors analogous to mammary duct carcinoma. *Arch Klin Exp Ohren Nasen Kehlkoptheikd* 1968 ; 192 : 100-105.
- 9) Seifert, G. *Histological Typing of Salivary Gland Tumours*. 2nd ed. Berlin, New York : Springer-Verlag ; 1991. 27-28.
- 10) El-Naggar, A. K., Chan, K. C., Grandis, J. R., Takata, T., Slootweg, P. J., eds. *World Health Organization Classification of Head and Neck Tumours*. Lyon : IARC ; 2017. 173-174.
- 11) Locati, L. D., Perrone, F., Losa, M., Mela, M., Casieri, P., Orsenigo, M., et al. Treatment relevant target immunophenotyping of 139 salivary gland carcinomas (SGCs). *Oral Oncology* 2009 ; 45 : 986-990.
- 12) Nagao, T., Gaffey, T. A., Serizawa, H., Iwaya, K., Watanabe, A., Yoshida, T., et al. Sarcomatoid variant of salivary duct carcinoma. *Am J Clin Pathol* 2004 ; 122 (2) : 222-231.
- 13) 竹内洋介, 伊丹真紀子, 平田哲士. 大唾液腺腫瘍における穿刺吸引細胞診の問題点. *日臨細胞会誌* 2007 ; 46 (3) : 164-167.
- 14) Sung, C. O., Choi, H., Lee, K. W., Kim, S. H. Sarcomatoid carcinoma represents a complete phenotype with various pathways of epithelial mesenchymal transition. *J Clin Pathol* 2013 ; 66 (7) : 601-606.
- 15) Boström, A. K., Möller, C., Nilsson, E., Elfving, P., Axelson, H., Johansson, M. E. Sarcomatoid conversion of clear cell renal cell carcinoma in relation to epithelial-to-mesenchymal transition. *Human pathology* 2012 ; 43 : 708-719.



## 症 例

## 髄液で診断しえた中枢性神経細胞腫 (central neurocytoma) の 1 例

成富 真理<sup>1)</sup> 畠 榮<sup>2)</sup> 高須賀博久<sup>1)</sup> 日野 寛子<sup>1)</sup>  
物部 泰昌<sup>1)</sup>

川崎医科大学総合医療センター病理部<sup>1)</sup>, 神戸常盤大学保健科学部医療検査学科<sup>2)</sup>

背景：髄液で診断しえた中枢性神経細胞腫の 1 例を経験したので報告する。

症例：30 歳代，女性。会社で転倒，前額部を打撲したため当院受診。意識消失なく，頭痛や嘔吐等の症状はみられなかった。画像検査で右側脳室に 43 mm 大の分葉状腫瘤を認めた。内視鏡下脳室内腫瘍生検施行時，髄液が採取され，液状化検体細胞診を行った。比較的均一な異型細胞が大～小集塊あるいは散在性に多数認められた。異型細胞は，細胞質がライトグリーンに淡染，核は類円形，核クロマチンはごま塩状，核小体は不明瞭であった。一部にロゼット様配列や線維状構造物がみられた。免疫細胞学的に synaptophysin が陽性であった。組織学的には，細胞境界明瞭な小型類円形細胞が繊細な小血管を伴いながらシート状に増殖し，ところどころで Homer Wright 型ロゼットを形成していた。免疫組織学的には synaptophysin 陽性で，MIB-1 index は 3% であった。中枢性神経細胞腫，WHO grade II と診断した。

結論：髄液検体でも積極的に LBC 法を活用し，免疫染色を併せることで，的確な診断が可能であった。

**Key words** : Central neurocytoma, Cerebrospinal fluid, Liquid based cytology, Case report

## I. はじめに

中枢性神経細胞腫 (central neurocytoma, 以下: CN) は，神経細胞への分化を示す，均一な小型円形細胞で，主に側脳室に発生し，脳腫瘍の 0.25~0.5% を占めるまれな腫瘍である<sup>1)</sup>。中枢性神経細胞腫の細胞診断は，術中迅速診断時に捺印および圧挫標本で行われる場合が多く，本邦において，われわれの調べたかぎり，髄液細胞診による報告はみ

られない。今回，われわれは，髄液で診断しえた中枢性神経細胞腫の 1 例を経験したので，細胞像を中心に報告する。

## II. 症 例

患者は 30 歳代，女性。会社で転倒し，前額部を打撲したため，当院を受診した。意識消失，頭痛，嘔吐等の症状は認めなかった。computed tomography (CT) および magnetic resonance imaging (MRI) では，右側脳室に 43 mm 大の分葉状腫瘤がみられ，多くの嚢胞を認めた。充実成分は T2 強調画像で低信号を呈し，造影効果は乏しかった。右側脳室は，腫瘤による通過障害のため拡張していた。脳実質への浸潤や脳室，くも膜下腔への播種はみられなかった (Photo. 1)。内視鏡下脳室内腫瘍生検が施行され，術中迅速診断が行われた。同時に採取された髄液約 1 ml から BD シュアパス™法で，液状化検体細胞診 (Liquid based cytology, 以下: LBC) 標本を作製した。また，提出された生検材料から圧挫・すり合わせ標本および生検材料の保存液から LBC 標本を作製した。

Cytologic diagnosis of central neurocytoma (CN) in cerebrospinal fluid—Report of a case—

Mari NARITOMI<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Sakae HATA<sup>2)</sup>, C. T., C. F. I. A. C., Hirohisa TAKASUGA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Hiroko HINO<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Yasumasa MONOBE<sup>1)</sup>, M. D.

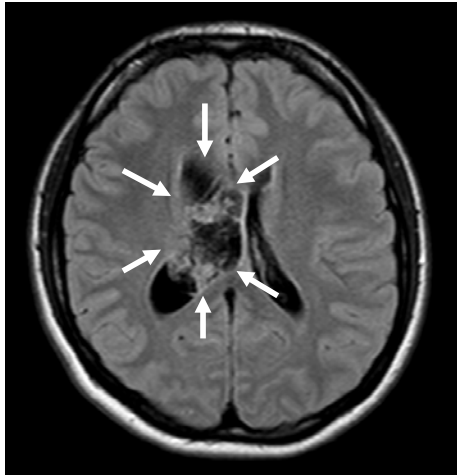
<sup>1)</sup>Department of Pathology, Kawasaki Medical University General Medical Center

<sup>2)</sup>Department of Medical Technology, Kobe Tokiwa University Faculty of Health Sciences

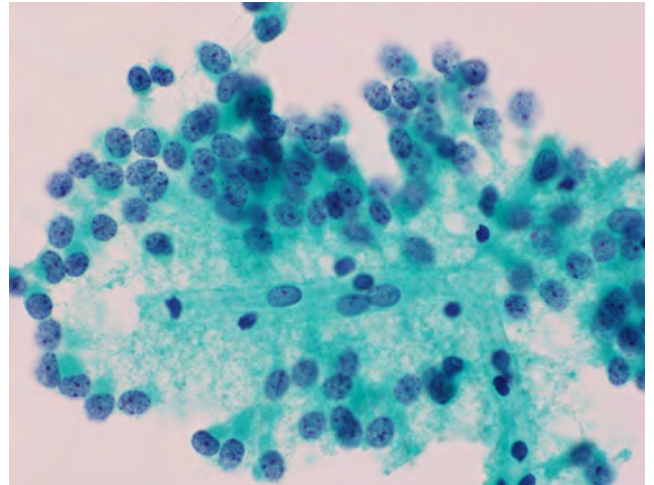
論文別刷請求先 〒700-8505 岡山市北区中山下2の6の1 川崎医科大学総合医療センター病理部 成富真理

平成 29 年 3 月 24 日受付

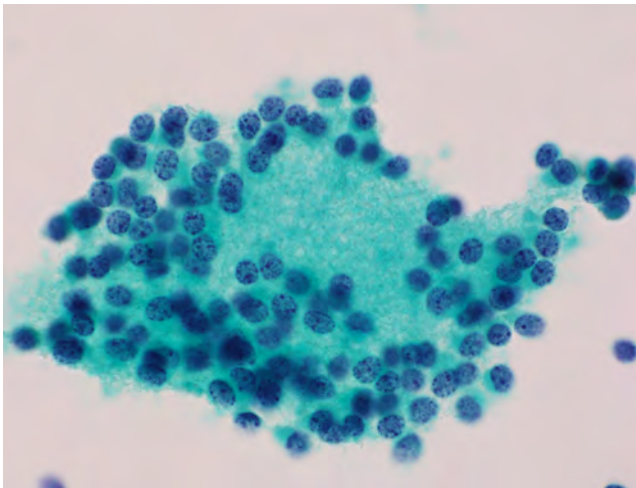
平成 29 年 8 月 2 日受理



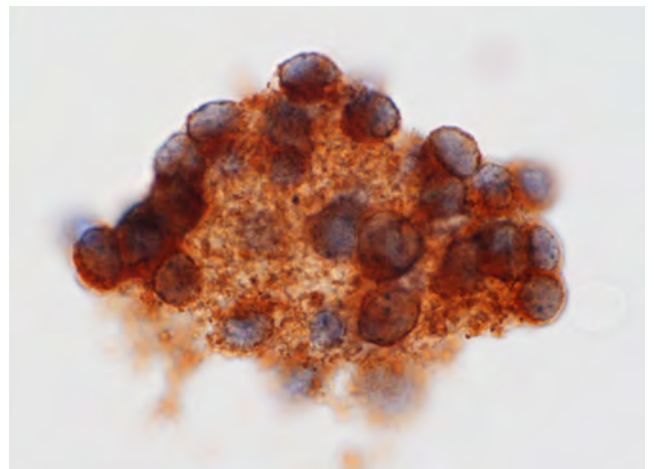
**Photo. 1** Magnetic resonance imaging (MRI) of the head showing a tumor measuring 43 mm in diameter in the right lateral ventricle (MRI) (arrow).



**Photo. 2** Liquid based cytology of cerebrospinal fluid. Capillary blood vessels are surrounded by tumor cells and a neuropil matrix (Pap. staining, ×40).



**Photo. 3** Liquid based cytology of cerebrospinal fluid. Tumor cells with pale light green cytoplasm and round nuclei with finely granular chromatin and ill-defined nucleoli are seen, some forming rosettes, a finely fibrillated neuropil matrix (Pap. staining, ×40).



**Photo. 4** Liquid based cytology cerebrospinal fluid. Tumor cells showing positive staining for synaptophysin (Immunohistochemical staining, ×10).

### III. 細胞所見

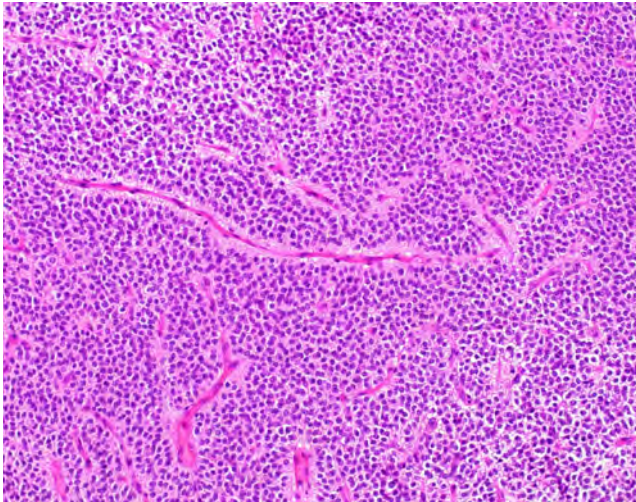
髄液のLBC標本では、多数の均一な小型類円形細胞が毛細血管とともに緩い結合性の集塊、重積性あるいは散在性に出現していた (Photo. 2)。細胞質はライトグリーン好染し、時に線維状を呈していた。核は類円形～楕円形で偏在、核クロマチンはごま塩状、小型の核小体が認められた (Photo. 2)。毛細血管周囲を神経細線維基質と異型細胞が

取り囲む像もみられた (Photo. 2)。一部で、神経細線維基質を中心に、Homer wright 型ロゼット様配列がみられた (Photo. 3)。生検材料から作製した圧挫・すり合わせ標本およびLBC標本でも同様の所見がみられた。髄液LBC標本を用いた免疫細胞学的では、異型細胞と神経細線維基質に synaptophysin が陽性であった (Photo. 4)。

### IV. 組織所見

比較的均一で、小型類円形の腫瘍細胞が小血管を伴いながら、敷石状・蜂の巣様に増殖していた (Photo. 5)。腫瘍細胞の細胞質は淡明、核は類円形で核周囲明庭を認め、核





**Photo. 5** Histologically, the tumor consisted of small round tumor cells in a sheet-like arrangement with fine capillary arcades (H. E. staining,  $\times 4$ ).

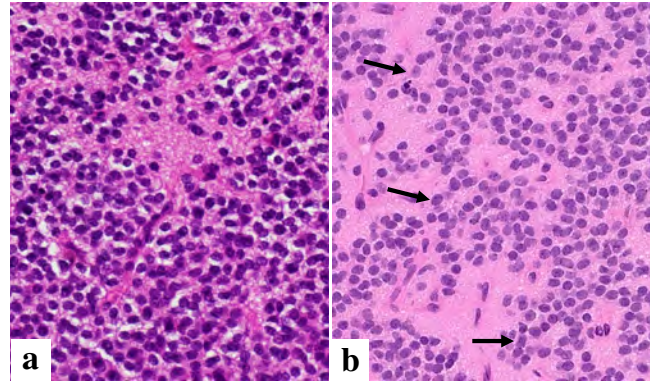
クロマチンはごま塩状であった(Photo. 6a). 一部で Homer Wright 型ロゼットが観察された(Photo. 6b). 細胞間には, 神経細線維基質がみられた. 免疫組織化学では, synaptophysin, CD56 (NCAM), S100 蛋白陽性, GFAP が一部陽性, chromogranin A, neurofilament, cytokeratin AE1/AE3, Vimentin は陰性で, MIB-1 index は 3% であった. 以上から中枢性神経細胞腫, WHO grade II と診断した.

## V. 考 察

中枢性神経細胞腫は, 神経細胞への分化を示す腫瘍で, 側脳室前半部の Monroe 孔付近に好発し, 一側に限局するものが多く, 左側が右側の 2 倍多い<sup>1,2)</sup>. 発症年齢は若年成人に多く, 約 7 割が 20~40 歳代で, 性差はない<sup>1,2)</sup>. 本例は, 30 歳代女性で, 腫瘍は右側脳室に限局していた.

組織学的に, 小型均一な腫瘍細胞が敷石状, 蜂巣様構造を示し, 細胞間には毛細血管が散在する. 細胞質は淡明, 核は類円形で, 核異型に乏しく, 核分裂像は少ない<sup>1,2)</sup>. 時に Homer Wright 型ロゼットがみられ, 細胞間に神経細線維基質が形成される. 石灰沈着もしばしば認められる<sup>1,2)</sup>. 免疫組織化学では, synaptophysin が神経細線維基質と腫瘍細胞に強陽性を示す<sup>3)</sup>. 本例も, 小型均一細胞が小血管を伴いながら敷石状・蜂巣様に増殖し, 時に Homer Wright 型ロゼットや細胞間に神経細線維基質がみられ, synaptophysin 陽性であった.

CN の細胞学的特徴について, Hernandez-Martinez らは, 18 例の細胞所見を報告している<sup>4)</sup>. これに, 本邦報告 2 例を合わせ計 20 例の細胞所見を比較した<sup>4~6)</sup> (Table 1). 検体



**Photo. 6** a : Histologically, the tumor showed small round cells with perinuclear haloes and a neuropil matrix (H. E. staining,  $\times 10$ ). b : Tumor cells forming Homer Wright-type rosettes (arrow) (H. E. staining,  $\times 10$ ).

採取法は, 20 例すべて術中診断時に行われ, 擦過あるいは圧挫標本であった<sup>4~6)</sup>. 20 例中 14 例 (70%) 以上の症例にみられた細胞所見は, ①細胞量が多い, ②シート状集塊, ③細胞質は豊富あるいは顆粒状, 空胞状, 線維状, ④核は小型, 類円形, 卵円形, 偏在, ⑤核小体は小型あるいは不明瞭, ⑥毛細血管の出現などであった<sup>4~6)</sup>. その他の所見として, 無細胞線維領域あるいは神経細線維網として出現する神経細線維基質は, 20 例中 4 例 (20%) のみ確認された. 「目玉焼き様」細胞を示す, いわゆる核周囲明庭は, 20 例中 7 例 (35%) にみられた. ロゼット形成は, 特に圧挫標本で明瞭に確認できるが<sup>6)</sup>, 9 例 (45%) の頻度であった. 本例の髄液 LBC 標本においても, ①~⑥の所見が観察された. その他の所見として, 髄液 LBC 標本でも, 毛細血管周囲やロゼット様構造とともに, 異型細胞に取り囲まれた神経細線維基質が確認できた. 本例は, 内視鏡下腫瘍摘出術時に採取された髄液で, 機械的操作が加わったことで, 毛細血管や神経細線維基質が採取されたものと考えられる. 蜂巣様構造は, ホルマリン固定組織標本では明瞭であったが, 髄液 LBC 標本や圧挫標本では観察されなかった. おそらく, このような所見の異なりは, 標本作製法の違いや出現している細胞が集塊を形成し, 重積性により個々の細胞質が観察しにくかったためと考える.

鑑別疾患として, 年齢, 腫瘍発生部位や均一な小型類円形細胞で観察されることから, 中枢性神経細胞腫, 乏突起膠腫や上衣腫などが挙がる. 乏突起膠腫の細胞所見は CN より細胞質に乏しく, 細胞突起は不明瞭, 毛細血管網が特徴で, 神経細線維基質やロゼット形成はみられない点で鑑別可能とされる<sup>6~7)</sup>. 上衣腫では, 亜型である明細胞上衣腫で, 核周囲明庭がみられることがあり, 特に鑑別を要する. 上衣腫の細胞学的特徴は, 血管周囲偽ロゼットや口



**Table 1** Cytologic features described in the present case and in cases of CN reported by other authors

	Present cases		Other authors report number (%)
	CF (LBC)	crush	scrape, imprint, crush
High cellularity	+	+	15 (75)
Sheets of cells	+	+	18 (90)
Single, naked cells	+	+	6 (30)
Cytoplasm : ill-defined or scant, wispy, absent	+	+	9 (45)
Cytoplasm : well-defined or granular, vacuolated, fibrillary	+	+	14 (70)
Nuclei : small, round, oval, eccentric	+	+	17 (85)
Nucleoli : small, inconspicuous	+	+	16 (80)
Oligodendrocyte-like cells (perinuclear haloes)	-	-	7 (35)
Rosette formation	+	+	9 (45)
Tree-like configuration with background fibrils	+	+	4 (20)
Capillary-sized vessels	+	+	17 (85)
Calcific material	-	-	5 (25)
Giant cells with hemosiderin	-	-	1 (5)
Reactive astrocytes present	-	-	6 (30)

CN : central neurocytoma, CF : cerebrospinal fluid

ゼットの中心部に管腔を形成し、その周囲の細胞内に好酸性の顆粒を有する blephaloplast を認める上衣ロゼット、毛細血管を軸として、腫瘍細胞が集簇したシダの葉様集塊が観察される点で、CN と鑑別可能とされる<sup>1,5)</sup>。これらの細胞所見に加え、免疫組織学的に CN は神経細線維基質と腫瘍細胞で synaptophysin 陽性、乏突起膠腫は Olig2 陽性、上衣腫は腫瘍細胞や血管周囲ロゼットの線維が glial fibrillary acidic protein (以下 : GFAP) 陽性、腫瘍細胞の中にリング状に epithelial membrane antigen (EMA) が陽性となり、鑑別の一助となる<sup>1,7)</sup>。しかし、synaptophysin は乏突起膠腫でも陽性となることもあり、GFAP も乏突起膠腫および CN の腫瘍細胞の一部で陽性となる場合があるので注意が必要である<sup>1)</sup>。本例は、髄液 LBC 標本を用いて免疫細胞化学法を行い、異型細胞および神経細線維基質ともに synaptophysin 陽性で診断の確定が可能であった。

## VI. ま と め

髄液で診断しえた中枢性神経細胞腫の 1 例を報告した。中枢性神経細胞腫の細胞学的特徴は、①細胞量が多い、②シート状集塊、③細胞質は豊富あるいは顆粒状、空胞状、線維状、④核は小型、類円形、卵円形、偏在、⑤核小体は小型あるいは不明瞭、⑥毛細血管の出現、その他の所見として、神経線維基質、目玉焼き様細胞 (核周囲明庭)、ロゼット形成であった。脳室内に発生する腫瘍においては、少量の髄液検体でも積極的に LBC 法を活用し、免疫細胞化学法を併せることで、的確に診断することが可能であった。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

## Abstract

**Background** : We report a case of CN diagnosed by cerebrospinal fluid cytology.

**Case** : A 30-year-old female patient seen at this hospital for a blow injury to the head was found on head MRI to have a tumor measuring 43 mm in diameter in the right lateral ventricle. In the intraoperative cerebrospinal fluid cytology preparations, tumor cells were observed in clusters or singly, with pale light green cytoplasm and round nuclei with finely granular chromatin and ill-defined nucleoli, some forming rosettes, a finely fibrillated neuropil matrix. The cells were immunocytochemically positive for synaptophysin. Histologically, the tumor was composed of small round tumor cells in a sheet-like arrangement with fine capillary arcades, some forming Homer Wright-type rosettes. Immunohistochemically, the tumor cells showed positive staining for synaptophysin ; the MIB-1 labeling index was 3%. The histological diagnosis was CN, WHO grade II .

**Conclusion** : In cerebrospinal fluid cytology, use of LBC and immunohistochemical staining, could allow precise diagnosis of CN.

## 文 献

- 1) 久保田紀彦, 佐藤一史. 脳腫瘍の病理と臨床. 東京 : 診断と治療社 ; 2002.
- 2) 日本脳神経外科学会脳腫瘍全国統計委員会, 日本病理学会, 編. 脳腫瘍取扱い規約, 第 3 版. 東京 : 金原出版 ; 2009.
- 3) 河本圭司, 吉田 純, 中里洋一, 編. 脳腫瘍臨床病理アトラス. 東京 : 医学書院 ; 2009.

- 4) Hernandez-Martinez, J. S., Leija-Portilla, O. J., Medellin-Sanchez, R. Cytologic features during intraoperative assessment of central neurocytoma : a report of three cases and review of the literature. *Acta Cytol* 2013 ; 57 : 400-405.
  - 5) 稲川初美, 石澤圭介, 島田哲也, 茅野秀一, 小倉弘章, 西川亮・ほか. 左側脳室に発生した中枢性神経細胞腫. *日臨細胞会誌* 2002 ; 41 : 1-5.
  - 6) 岡崎哲也, 古谷津純一, 竹田桂子, 中村 博, 簾藤絃子, 山崎滋孝・ほか. 右側脳室に発生した中枢性神経細胞腫の 1 例—特にその細胞像と病理組織学的特徴について—. *日臨細胞会誌* 2004 ; 43 : 380-385.
  - 7) 松本慎二, 鍋島一樹. B-Ⅷ脳・髄液 乏突起膠細胞系腫瘍 VS 中枢性神経細胞腫. 元井 信, 畠 榮, 小林孝子, 亀井敏昭, 編. *細胞診断マニュアル—細胞像の見方と診断へのアプローチ—*. 東京 : 篠原出版新社 ; 2014. 218-219.
-

## 胸水中に IgG4 陽性形質細胞浸潤を証明できた、 IgG4 関連疾患と考えられる 1 例

吹谷 美佳    丸川 活司    清水 知浩    宮越 里絵  
安孫子光春    畑中佳奈子    三橋 智子    松野 吉宏

北海道大学病院病理診断科/病理部

**背景：** IgG4 関連疾患は全身諸臓器に多彩な病態を呈するが、体腔液中の細胞所見に関する報告は少ない。今回、臨床像等から IgG4 関連疾患と考えられた 1 例の胸水中に IgG4 陽性形質細胞浸潤を証明できたので報告する。

**症例：** 70 歳代、女性。CT にて両側胸水、心嚢液貯留、胸膜の軽度肥厚を認めた。血中 IgG および IgG4 も高値であった。悪性疾患除外目的に胸水穿刺された。胸水細胞像では小リンパ球主体の背景に、異型の乏しい形質細胞が多数みられた。明らかな悪性細胞は確認できず、臨床所見から IgG4 関連疾患が疑われたが、組織生検標本や細胞診標本での IgG4 陽性形質細胞の証明や形質細胞腫瘍の否定が困難であった。胸水セルブロック切片の細胞所見も同様であったが、免疫組織化学染色にて IgG 陽性形質細胞の約 50% 強が IgG4 陽性を示した。Ig 軽鎖制限は認めず、臨床所見など総合的に考慮し IgG4 関連疾患に伴う形質細胞浸潤と判断した。

**結論：** 本例では、セルブロックを併用したことにより IgG4 陽性形質細胞の証明や腫瘍性疾患の除外が可能となった。IgG4 関連疾患の診断のためには体腔液細胞診とセルブロック作製も有用な情報を提供すると思われる。

**Key words :** IgG4-related disease, Cytology, Pleural effusion, Cell block, Case report

### I. はじめに

近年注目されている免疫グロブリン (Immunoglobulin, 以下 Ig) G4 関連疾患とは、血中 IgG4 高値に加え、全身諸

臓器に IgG4 陽性形質細胞浸潤や線維化を伴う腫瘍性病変を特徴とし、時間的、空間的に多発する疾患である。IgG4 関連疾患の歴史は、2001 年に本邦より自己免疫性膵炎患者における高 IgG4 血症について報告されたことにはじまり<sup>1)</sup>、その後、2003 年に自己免疫性膵炎とそれに伴う膵外病変を総称して IgG4 関連疾患という疾患概念が本邦より提唱された<sup>2)</sup>。2011 年には厚生労働省研究事業により「IgG4 関連疾患包括診断基準」が提唱され、広く用いられている。また、シェーグレン症候群の一亜型とされてきたミクリッツ病に関しても、高 IgG4 血症と組織中に IgG4 陽性形質細胞浸潤所見がみられることから、IgG4 関連疾患であると報告されている<sup>3)</sup>。現在では、自己免疫性下垂体炎、炎症性偽腫瘍、間質性肺炎、間質性腎炎、炎症性動脈瘤、後腹膜線維症など全身諸臓器にわたる病態の中に IgG4 関連疾患が含まれると考えられており、罹患臓器に

Cytologically proven IgG4-positive plasma cells in pleural effusion of a patient clinically compatible with IgG4-related disease

Mika FUKIYA, C. T., Katsuji MARUKAWA, C. T., C. M. I. A. C., Tomohiro SHIMIZU, C. T., Rie MIYAKOSHI, C. T., I. A. C., Mitsuharu ABIKO, C. T., I. A. C., Kanako HATANAKA, M. D., Tomoko MITSUHASHI, M. D., Yoshihiro MATSUNO, M. D.

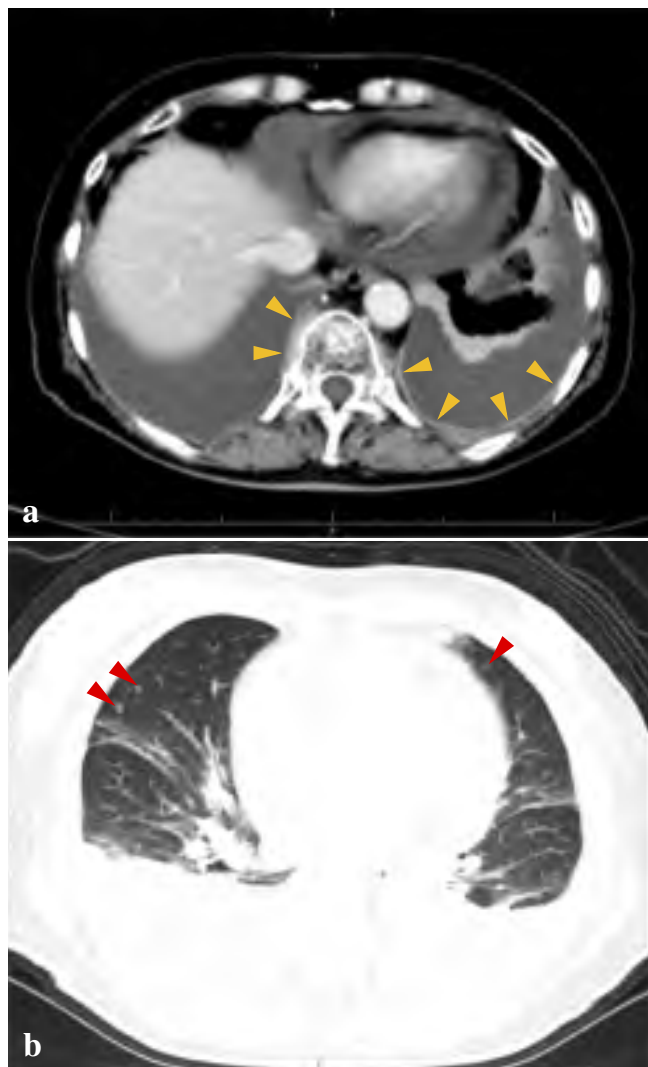
Department of Pathology, Hokkaido University Hospital

論文別刷請求先 〒060-8648 札幌市北区北 14 条西 5 丁目 北海道大学病院病理部 吹谷美佳

平成 29 年 6 月 5 日受付

平成 29 年 9 月 24 日受理





**Photo. 1** a : Computed tomography showing mild pleural thickening (yellow arrow) with bilateral pleural and pericardial effusion. b : A few small nodules in the lung field (red arrow).

よっては診断基準が確立されている。ステロイド治療が著効するといわれているが、IgG4 関連疾患の発生機序や病因はいまだ明らかではない。

本疾患経過中の胸膜炎や胸水貯留の報告はまれで、胸水細胞診に関する知見は少ない。今回われわれは、臨床像から IgG4 関連疾患を強く疑われながらも診断基準は満たさなかったが、セルブロック検体を利用することにより胸水中に高比率の IgG4 陽性形質細胞浸潤を明確に証明できた 1 例を経験したので報告する。

## II. 症 例

患 者：70 歳代，女性。

既往歴：高血圧，脂質異常症にて前医通院中。

現病歴：1 月前から咳嗽，喀痰（時々黒色調）が出現。

画像所見：胸部 X 線にて両側胸水，心嚢液貯留を指摘された。CT では両側胸水，心嚢液の貯留のほか，上顎洞にも滲出液の貯留や粘膜の肥厚を認めた。また，壁側胸膜の軽度肥厚，肺野に数個の小結節（Photo. 1）が指摘され，腓尾部，回盲部周囲，骨盤内には脂肪織炎の所見がみられた。腓腫大は認められなかった。胆嚢は体部から底部への移行部で限局性に肥厚していた。IgG4 関連腎臓疾患の特徴的画像所見とされている，内腔の凹凸を伴わない両側腎盂～上部尿管壁の肥厚もみられた。全身状態等から胸膜生検の施行は困難と判断され，悪性疾患除外目的に胸水穿刺された。

検査所見：

- ・血液検査所見 IgG 3877 mg/dl, IgG4 >1500 mg/dl, QuantiFERON (以下 QFT) 陰性

- ・胸水検査所見 性状：黄色調でやや混濁し，滲出性，IgG 3269 mg/dl, IgG4 1280 mg/dl, Adenosine deaminase (以下 ADA) 75.4 U/l, 結核菌群 PCR 陰性，チール・ネルゼン染色陰性

- ・骨髓生検 年齢相応の軽度低形成性髄で，多発性骨髓腫などの形質細胞性腫瘍を疑う所見は認められない。免疫染色では重篤な非特異染色により，IgG4 陽性細胞の定量的評価は困難であった。

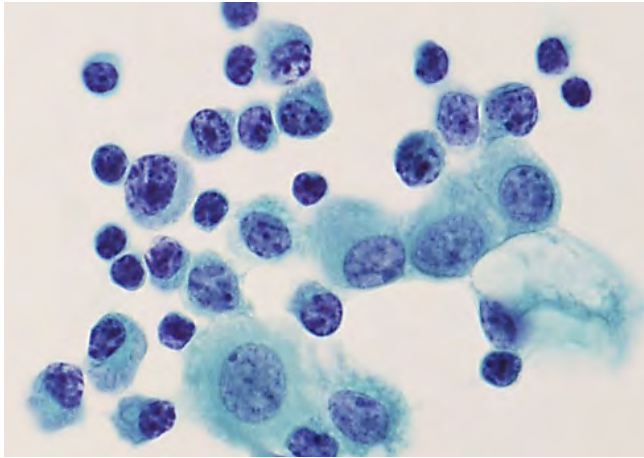
- ・鼻腔ポリープ生検 粘膜上皮下の間質に著明なリンパ球・形質細胞浸潤がみられた。線維化は付属腺周囲に局限して軽度みられるのみであった。免疫染色では重篤な非特異染色により，IgG4 陽性細胞の定量的評価は困難であった。

臨床経過：胸水穿刺後，ステロイド治療がよく奏効し，経過良好である。

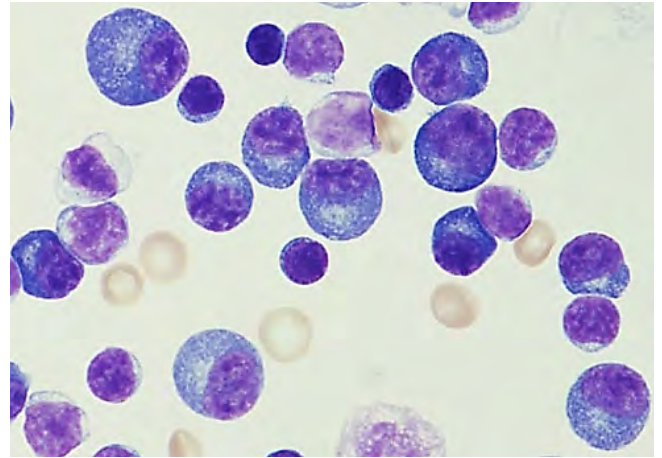
## III. 胸水細胞所見

背景は小リンパ球が主体で，組織球，中皮細胞が出現している。その中に，車軸核を有し，核偏在傾向を呈する異型に乏しい類円形細胞を多数認めた（Photo. 2）。ギムザ染色でこれらの細胞は細胞質が好塩基性に染色され，核周明庭も観察されること（Photo. 3），さらに免疫細胞化学的に細胞膜が CD138 陽性を示したことから，形質細胞と判断した。

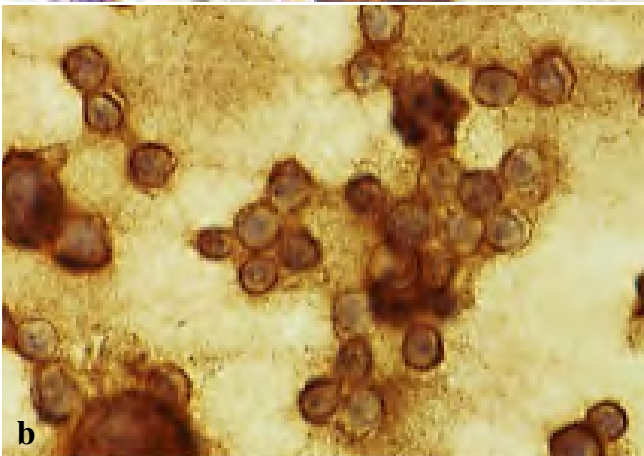
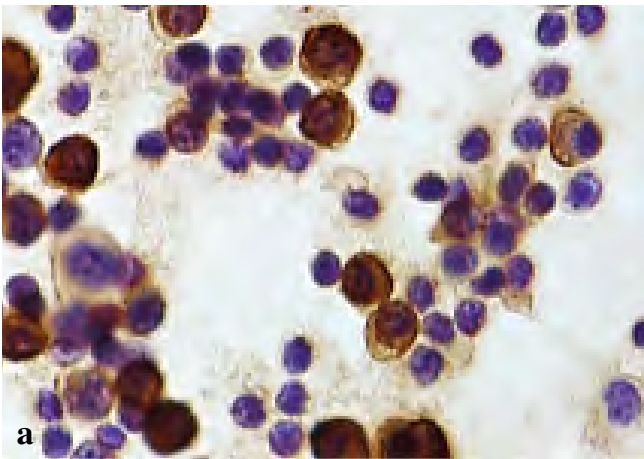
胸水細胞像より，鑑別診断として，悪性リンパ腫，多発性骨髓腫/形質細胞腫，結核性胸膜炎による慢性炎症，また臨床所見も加味し IgG4 関連疾患の 4 つを挙げた。まず，背景に多数出現しているリンパ球は，小型で核異型には乏



**Photo. 2** Cytological features of the pleural effusion (Papanicolaou staining,  $\times 100$ ). Mononuclear cells with eccentric, axle-shaped nuclei are present among histiocytes, mesothelial cells and small lymphocytes.



**Photo. 3** Cytological features of the pleural effusion (Giemsa staining,  $\times 100$ ). Cells with eccentric nuclei have abundant basophilic cytoplasm with a perinuclear halo, and were judged to be plasma cells.



**Photo. 4** Immunocytochemical findings. Immunopositivity for membranous CD138 confirmed the presence of a large number of plasma cells (a,  $\times 100$ ). However, immunostaining for IgG4 failed to demonstrate positivity in these plasma cells due to severe nonspecific background staining, probably due to a high serum IgG4 level (b,  $\times 100$ ).

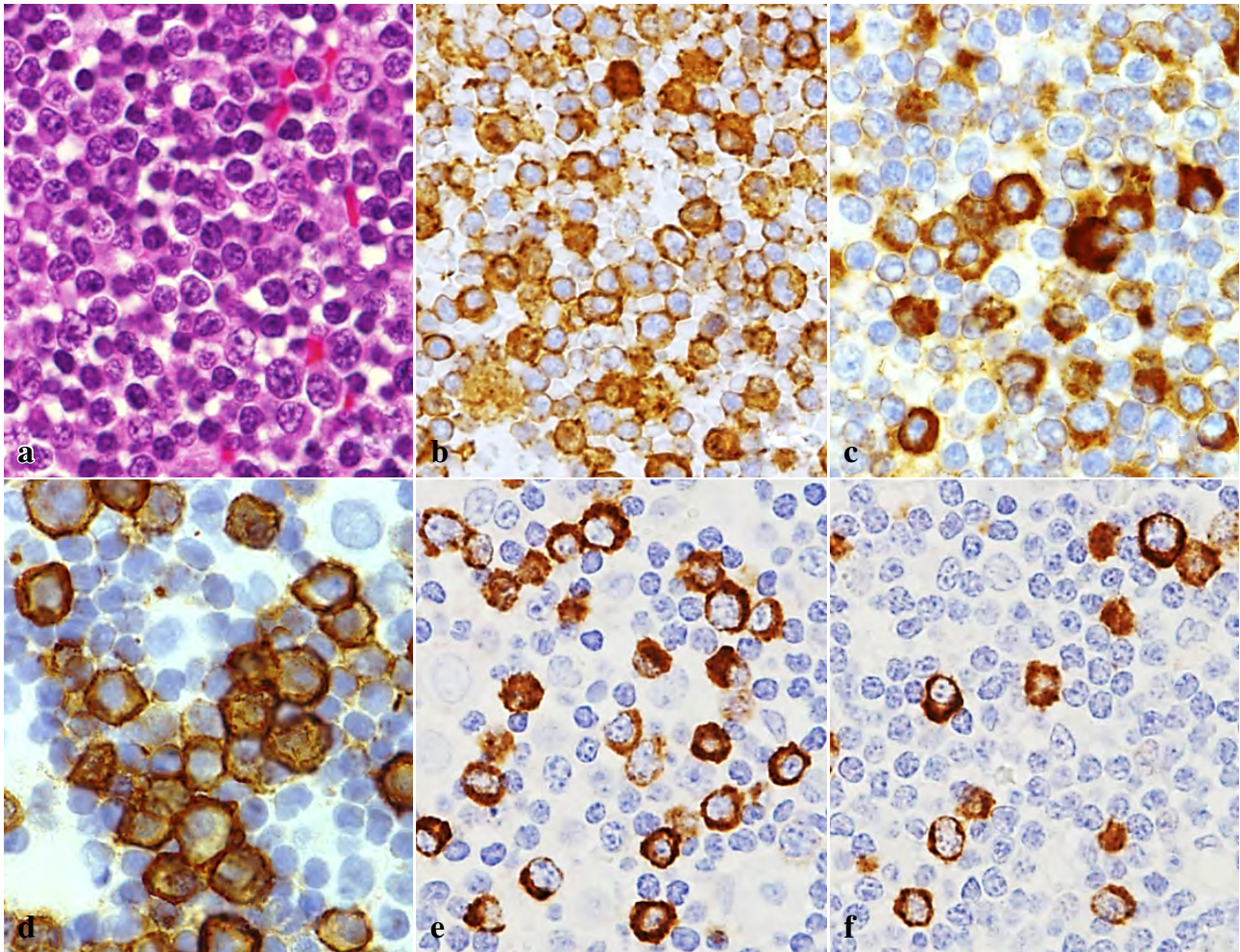
しく、積極的に悪性リンパ腫を疑わせるものではなかった。また、形質細胞も比較的多くみられたがいずれも成熟した形態を示し、核異型や多核の形質細胞はみられず、細胞質内小胞体である Russell 小体、核内封入体である Dutcher 小体といった多発性骨髄腫/形質細胞腫を示唆する所見も認められなかった。QFT 検査、結核菌群 PCR 検査、胸水を用いたチール・ネルゼン染色も陰性であることから、結核性胸膜炎も否定的であった。血液検査所見等から IgG4 関連疾患も疑われていたため、免疫細胞化学染色を試みたが非特異反応が生じてしまい、IgG4 陽性形質細胞浸潤の証明ができなかった (Photo. 4)。以上より、胸水細胞像のみでは出現する形質細胞の良悪性の明確な判定にはいたらず、indeterminate と報告した。

#### IV. 胸水セルブロック切片の細胞所見

胸水細胞像にて形質細胞が確認されたことから、遠心管法にて胸水セルブロックを作製した。

胸水セルブロック切片でも胸水細胞診所見同様、小リンパ球とともに核偏在傾向を呈し、車軸核、好塩基性に染色された細胞質を有し、核周明庭を示す形質細胞を多数認めた。また、免疫組織化学染色において細胞膜に CD138 陽性を示し、免疫形質からも形質細胞と確認された。これら形質細胞の中には細胞質に IgG 陽性を示す細胞が含まれており、その約 50% 強が IgG4 陽性を示した (Photo. 5)。Ig 軽鎖の *in situ* hybridization では Ig 軽鎖  $\kappa/\lambda$  比に有意な偏りは認めず、形質細胞性腫瘍や形質細胞分化を示す B 細胞リンパ腫は否定的であった。ほかに感染性胸膜炎を示唆する所見や悪性細胞も認められないことから、臨床所見などを





**Photo. 5** Cytopathologic features of the cell block preparation. Lymphocytes, histiocytes and plasma cells are present (a, HE staining,  $\times 100$ ), the latter being positive for CD138 (d,  $\times 100$ ) in the cell membrane. Immunohistochemical staining showed that more than 50% of the plasma cells were IgG4-positive (b, IgG,  $\times 100$ ) (c, IgG4,  $\times 100$ ). *In situ* hybridization for the immunoglobulin  $\kappa$  (e,  $\times 100$ ) and  $\lambda$  (f,  $\times 100$ ) light chains confirmed the polyclonal nature of these plasma cells.

総合的に判断し、IgG4 関連疾患に伴う形質細胞浸潤として矛盾しないと報告した。

## V. 考 察

IgG4 関連疾患に伴う胸膜炎に関しては、Ishida らが 11 例を報告している<sup>4)</sup>。うち 6 例で胸水貯留を呈しており、胸水に関しては、滲出性、リンパ球優位、胸水中の IgG4 高値、胸水細胞診では悪性所見が得られなかった点が報告されている<sup>5~9)</sup>。Ishida らは、IgG4 関連胸膜炎の特徴として、胸水貯留を呈し、胸膜がびまん性の硬化性炎症によって肥厚し胸膜下組織に侵入すること、また、リンパ球、形質細胞が主体の炎症細胞浸潤を伴い、好酸球浸潤もみられることを挙げている。その他の所見として心膜炎や縦隔リンパ節腫脹を認めることもあると提示している。Zen らは、肺

胸膜病変を有する IgG4 関連疾患 21 例の病理学的検討を行っており、他臓器と同様に線維性変化を伴いリンパ球や形質細胞を主とする炎症細胞浸潤がみられることを報告しているが<sup>10)</sup>、胸水貯留の有無に関しては記載されていない。胸水の性状に関しては、滲出性で、リンパ球優位、胸水中の IgG4 高値のほかに、胸水中の ADA 値も高値となるという報告もあるが<sup>8,11)</sup>、結核性胸膜炎との鑑別が重要となってくる。結核性胸膜炎で貯留した胸水には反応性中皮細胞はごく少数で小型リンパ球が多数みられ、類上皮細胞や Langhans 型多核巨細胞が出現することはまれとされており<sup>12)</sup>、本例の細胞像のみでは完全には否定できず、胸水中の ADA も高値であったが、QFT 検査、結核菌群 PCR 検査、チール・ネルゼン染色がいずれも陰性であり、結核性胸膜炎は否定的であった。ただし、QFT 検査、結核菌群 PCR 検査ともに陰性であったにもかかわらず、のちに結核



菌が培養された報告もあり<sup>11)</sup>、慎重な判断が望まれる。ADAはリンパ球の活性化に関与しており、もし仮にIgG4関連疾患が自己免疫によるものであれば、リンパ球の活性化が胸水中のADA高値に関与しているという可能性も示唆されているが<sup>13)</sup>、解析症例数が少なく、今後の症例蓄積が必要と思われる。

本例では、胸水細胞像のみでは出現する形質細胞の良悪性の明確な判定にはいたらなかった。Kintzerらは、多発性骨髄腫ではさまざまな機序で胸水貯留をきたしうるが、そのほとんどがうっ血性心不全等による二次的なものであり、骨髄腫細胞の胸膜浸潤等によって胸水中に異型細胞が出現する頻度は1%未満であると報告している<sup>14)</sup>。Geisingerらも、多発性骨髄腫における胸水中に出現した異型形質細胞の核は典型的な車軸状のクロマチンパターンを示すことはまれであったと報告している<sup>15)</sup>。だが、本例には核異型をみる形質細胞や多核の形質細胞はみられず、Russell小体や核内封入体であるDutcher小体といった形質細胞腫を示唆する所見も認められなかった。また、血液検査所見よりIgG4関連疾患が鑑別に挙げられ、免疫細胞化学染色が試みられたが、一般に血清値の高いタンパク質の免疫細胞化学染色は非特異反応が重篤となりやすく、細胞質における信頼性の高い検出は難しいことが知られており、本例でも非特異反応が生じてしまい、IgG4陽性形質細胞浸潤の証明にはいたらなかった。しかし今回、セルブロック検体を用いることにより、非特異反応は抑制され、本検体においては体腔液中にもIgG4陽性形質細胞が多数出現しうることの証明が可能であった。

本例は、臨床経過や画像所見、検査所見はIgG4関連疾患に合致し、実際、IgG4関連疾患包括診断基準に照らせば、複数臓器に及ぶびまん性あるいは限局性肥厚性病変や結節、血液学的に高IgG4血症(135 mg/dl以上)といった基準を満たしていた。しかしながら、臨床状況から胸膜生検や腎盂生検は施行できず、また鼻腔ポリープ生検、骨髄生検でもIgG4陽性形質細胞の定量的評価は困難で、線維化も限局的であったことから確定診断にいたらなかった。現在のところ、IgG4関連疾患包括診断基準に含まれる組織細胞形態評価は組織検体での診断基準となっており、胸水や腹水といった体腔液から得られる細胞所見は全く評価されていない。セルブロック検体は細胞診と組織診の中間に位置しているが、本例で示されたごとく、セルブロック検体を用いることによって体腔液中のIgG4陽性形質細胞浸潤が比較的容易に確認できる。今後検証を重ねることにより、確定診断困難例の疾患認定に際し、病理組織所見を補完しうる補助的評価項目の一つとして有用な診断法となる可能性が期待される。

## VI. ま と め

IgG4関連疾患が強く疑われ、胸水中に多数のIgG4陽性形質細胞の出現が証明されたまれな1例を経験した。胸水細胞像にて異型の乏しい形質細胞がみられる場合、血中IgG4高値の際にはIgG4関連疾患に伴う胸水を疑って積極的に細胞学的鑑別診断を進める必要がある。本例では、画像にて指摘された病変部の検体採取や形質細胞の評価が困難であり診断に苦慮したが、細胞診にて異型の乏しい形質細胞を確認したことから、さらに胸水セルブロックを作製し、IgG4陽性形質細胞浸潤の証明や形質細胞性腫瘍の除外が可能となり、胸水細胞診とセルブロック作製が診断にきわめて有用であった。

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54回日本臨床細胞学会秋期大会(2015年、名古屋)にて発表した。

謝辞：稿を終えるにあたり、臨床情報を提供していただいた第二内科 久田諒先生、渥美達也先生に深謝致します。

## Abstract

**Background** : The cytopathologic features of body cavity effusion in patients with IgG4-related disease have not been well documented. We report a case clinically compatible with IgG4-related disease, in which cytological examination successfully proved the presence of IgG4-positive plasma cells in pleural effusion.

**Case** : Computed tomography demonstrated mild pleural thickening with bilateral pleural and pericardial effusion in a female patient in her 70s. The serum levels of IgG and IgG4 were both elevated. Conventional cytology of the pleural effusion revealed numerous infiltrating plasma cells with small lymphocytes, but no malignant cells. Although IgG4-related disease was suspected, IgG4 positivity could not be readily demonstrated in the plasma cells, either on a cytological smear or biopsy tissues, and plasma cell neoplasia could not be excluded. Immunostaining of a cell block preparation demonstrated that more than 50% of the plasma cells were IgG4-positive, without evidence of clonal immunoglobulin light chain restriction. In addition to the clinical features, the infiltrating plasma cells in the pleural effusion were considered to be associated with IgG4-related disease.

**Conclusion** : Use of a cell block preparation of the pleural effusion, combined with conventional cytological evaluation, seems to be effective for diagnosis of IgG4-related disease.

## 文 献

- 1) Hamano, H., Kawa, S., Horiuchi, A., Unno, H., Furuya, N., Akamatsu, T., et al. High serum IgG4 concentrations in patients

- with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 732-738.
- 2) Kamisawa, T., Funata, N., Hayashi, Y., Eishi, Y., Koike, M., Tsuruta, K., et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003 ; 38 : 982-984.
  - 3) Yamamoto, M., Takahashi, H., Ohara, M., Suzuki, C., Naishiro, Y., Yamamoto, H., et al. A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod Rheumatol* 2006 ; 16 : 335-340.
  - 4) Ishida, M., Hodohara, K., Furuya, A., Fujishiro, A., Okuno, H., Yoshii, M., et al. Concomitant occurrence of IgG4-related pleuritis and periaortitis : a case report with review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol* 2014 ; 7 : 808-814.
  - 5) Miyake, K., Moriyama, M., Aizawa, K., Nagano, S., Inoue, Y., Sadanaga, A., et al. Peripheral CD4 + T cells showing a Th2 phenotype in a patient with Mikulicz's disease associated with lymphadenopathy and pleural effusion. *Mod Rheumatol* 2008 ; 18 : 86-90.
  - 6) Rossi, G., Marchioni, A., Guicciardi, N., Cadioli, A., Cavazza, A. Recurrent pleural and pericardium effusions in a white woman with IgG4-related syndrome. *Am J Surg Pathol* 2009 ; 33 : 802-803.
  - 7) Yamashita, K., Haga, H., Kobashi, Y., Miyagawa-Hayashi, A., Yoshizawa, A., Manabe, T. Lung involvement in IgG4-related lymphoplasmacytic vasculitis and interstitial fibrosis : Report of 3 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2008 ; 32 : 1620-1626.
  - 8) Yamamoto, H., Suzuki, T., Yasuo, M., Kobayashi, O., Tsushima, K., Ito, M., et al. IgG4-related pleural disease diagnosed by a re-evaluation of chronic bilateral pleuritic in a patient who experienced occasional acute left bacterial pleuritis. *Intern Med* 2011 ; 50 : 893-897.
  - 9) Sekiguchi, H., Horie, R., Utz, J. P., Ryu, J. H. IgG4-related systemic disease presenting with lung entrapment and constrictive pericarditis. *Chest* 2012 ; 142 : 781-783.
  - 10) Zen, Y., Inoue, D., Kitano, A., Onodera, M., Abo, H., Miyayama, S., et al. IgG4-related lung and pleural disease : a clinicopathologic study of 21 case. *Am J Surg Pathol* 2009 ; 33 : 1886-1893.
  - 11) 鈴木信明, 佐伯敬子, 島岡雄一, 栗山英之, 西堀武明, 江部佑輔・ほか. IgG4 関連疾患に胸膜炎を合併した 2 症例の検討. *日呼吸会誌* 2009 ; 49 : 97-102.
  - 12) 公益社団法人日本臨床細胞学会. *細胞診ガイドライン 4 呼吸器・胸腺・体腔液・リンパ節* 2015 版. 東京 : 金原出版 : 2015. 140-141.
  - 13) 田中秀幸, 一安秀範, 野津手大輔, 山下明寿, 濱本淳二, 興梠博次. 胸水貯留を契機に診断された全身性 IgG4 関連疾患の 1 例. *日呼吸会誌* 2011 ; 49 : 214-220.
  - 14) Kintzer, J. S. Jr., Rosenow, E. C. 3rd, Kyle, R. A. Thoracic and pulmonary abnormalities in multiple myeloma : A Review of 958 Cases. *Arch Intern Med* 1978 ; 138 : 727-730.
  - 15) Geisinger, K. R., Buss, D. H., Kawamoto, E. H., Ahl, E. T. Jr. Multiple myeloma. The diagnostic role and prognostic significance of exfoliative cytology. *Acta Cytol* 1986 ; 30 (4) : 334-340.
-

## 症 例

## 子宮頸部小細胞癌の3例

齋藤 知央<sup>1)</sup> 渡邊 弥生<sup>1)</sup> 西尾 淳<sup>1)</sup> 加藤 浩<sup>1)</sup>  
 伊藤 修<sup>1)</sup> 立山 尚<sup>2)</sup>

春日井市民病院臨床検査技術室<sup>1)</sup>, 同 病理診断科<sup>2)</sup>

**背景**：子宮頸部小細胞癌はまれな腫瘍で早期から遠隔転移をきたし、予後が不良である。今回われわれは子宮頸部原発の小細胞癌の3例を経験したので報告する。

**症例**：症例1. 80歳代，水様性帯下と不正性器出血を主訴に来院。症例2. 50歳代，下腹部痛と不正性器出血を主訴に来院。症例3. 70歳代，不正性器出血を主訴に来院。いずれの症例も子宮頸部に腫瘤を認め、細胞診と生検が施行された。細胞診では壊死性の背景に裸核状の腫瘍細胞を散在性，集塊状に多数認め、一部に異型扁平上皮と異型円柱上皮を少数認めた。組織学的にはクロマチンの増加した核を有する胞体の乏しい細胞が密に増殖し、一部に扁平上皮癌と腺癌の成分がみられた。免疫染色でCD56, synaptophysin, NSEが陽性となり，子宮頸部小細胞癌と診断された。p16がびまん性に陽性となり，HPVとの関連が示唆された。また，2例でc-kitが局所的に陽性となった。

**結論**：小細胞癌はまれではあるが予後不良であり，扁平上皮癌や腺癌の成分を伴うことがあることから，正確な診断が重要である。2例でc-kitが陽性となり，分子標的治療等を含めた今後の検討が期待される。

**Key words** : Small cell carcinoma, Cytology, Uterine cervix, c-kit, Immunohistochemistry

## I. はじめに

神経内分泌腫瘍は，神経内分泌細胞への分化を示す腫瘍と定義され，まれに子宮頸部にも発生する<sup>1)</sup>。子宮頸癌取扱い規約では，子宮頸部神経内分泌腫瘍はカルチノイド，非定型的カルチノイド，小細胞癌，大細胞神経内分泌癌の4つに重分類されている<sup>2)</sup>。子宮頸部小細胞癌は早期から遠隔転移をきたす非常に予後不良な腫瘍であり，迅速かつ正確な診断が必要である<sup>1)</sup>。発癌には他の子宮頸癌と同様

に高リスク型ヒトパピローマウイルス (human papillomavirus : HPV) が関与していると考えられている<sup>3,4)</sup>。今回われわれは子宮頸部原発の小細胞癌の3例を経験し，その細胞学的所見とともに病理組織学および免疫組織学的検討を行ったので報告する。

## II. 症 例

## 症例1

**患者**：80歳代，2経妊2経産，54歳閉経。  
**既往歴**：高血圧，高コレステロール血症。

**現病歴**：子宮頸癌の検診歴はない。10日前より無色水様性の帯下と不正性器出血に気づき当院受診。内診にて子宮頸部1時方向に10mm大の表面がやや粗な硬い腫瘤を認めた。頸部擦過時に易出血性であり，ガーゼによる圧迫止血を要した。細胞診と生検が施行され，小細胞癌と診断された。術前のMRIおよびCT検査にて子宮傍組織への浸潤と左外腸骨リンパ節と肺の多発性転移が疑われ，子宮頸部小細胞癌IVB期 (T2bN1M1) と診断された。放射線および化

Three cases of small cell carcinoma of the uterine cervix

Tomohiro SAITO<sup>1)</sup>, C. T., Yayoi WATANABE<sup>1)</sup>, C. T., Jun NISHIO<sup>1)</sup>, C. T., Hiroshi KATO<sup>1)</sup>, C. T., Osamu ITO<sup>1)</sup>, C. T., Hisashi TATEYAMA<sup>2)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Department of Clinical Laboratory Medicine, <sup>2)</sup>Department of Pathology, Kasugai Municipal Hospital

論文別刷請求先 〒486-8510 愛知県春日井市鷹来町1の1の1 春日井市民病院臨床検査技術室 齋藤知央

平成29年4月11日受付

平成29年9月11日受理



学療法のために転院された。

#### 症例 2

患者：50 歳代，2 経妊 1 経産。

既往歴：月経困難症。

現病歴：2 年半前と 1 年前に子宮頸癌の検診を受けているが，異常は指摘されていない。今回，下腹部痛と不正性器出血を主訴に来院。内診にて子宮頸部にびらん和筋腫様の結節を認め，細胞診と生検が施行された。術前の MRI および CT 検査で子宮頸部に 35 mm 大の結節がみられた。CT 検査で多発性肝転移と骨転移，骨盤内リンパ節転移が疑われ，最終的に子宮頸部小細胞癌 IVB 期 (T1b1N1M1) と診断された。放射線および化学療法を施行されたが，初診時から 7 ヶ月後に死亡された。

#### 症例 3

患者：70 歳代，3 経妊 2 経産，50 歳閉経。

既往歴：乳癌。

現病歴：10 年前に子宮頸癌の検診を受けているが異常は指摘されず，その後は受診していない。今回，不正性器出血を主訴に来院。経膈超音波検査にて子宮頸部に腫瘍を認め，細胞診と生検が行われた。術前の MRI および CT 検査で子宮頸部に 49 mm 大の結節を認めるとともに，転移を疑う肝の多発性結節と左閉鎖および傍大動脈リンパ節の腫大を認めた。最終的に子宮頸部小細胞癌 IVB 期 (T1b2N1M1) と診断された。放射線および化学療法を施行されたが，初診時から 14 ヶ月後に死亡された。

### III. 細胞学的所見

細胞像は 3 例とも同様の所見であり，壊死性の背景に裸核状の腫瘍細胞が散在性～集塊状に多数認められた (Photo. 1a)。腫瘍細胞は小リンパ球の 2～3 倍の大きさで N/C 比が非常に高く (Photo. 1b)，木目込み状や索状の配列を認めた (Photo. 1c)。一部の集塊には裸核状のほつれ像がみられた (Photo. 1d)。核は円形から類円形で不整が目立ち，核縁は薄く，クロマチンは細顆粒状で核小体はほとんどみられなかった。以上の所見に加え，すべての症例で核のクロマチンの増加と角化を示す異型扁平上皮を (Photo. 1e)，症例 2 と症例 3 では腫大とクロマチンの増加を示す核と明瞭な核小体をもつ異型円柱上皮をそれぞれ少数認めた (Photo. 1f, g)。

### IV. 病理組織学的所見

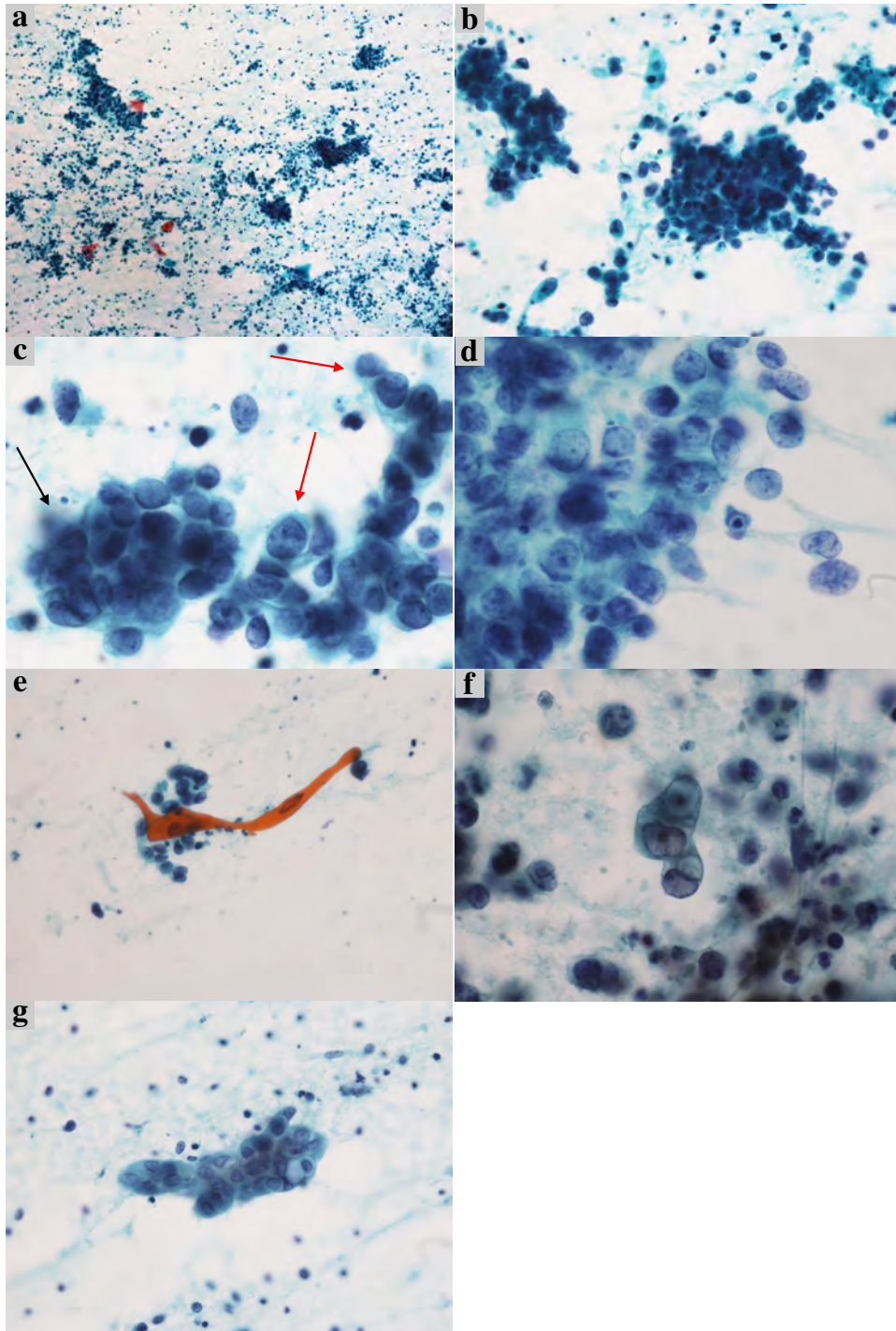
いずれの症例においても，広範囲に壊死を伴い，やや小型でクロマチンの増加と不整を示す核をもつ胞体の乏しい

N/C 比の高い細胞が密に増殖するのを認めた (Photo. 2a)。核分裂像やアポトーシスも散在性にみられた (Photo. 2b)。症例 1 では一部に扁平上皮癌の成分が (Photo. 2c)，症例 2, 3 では一部に扁平上皮癌と腺癌の成分が認められた (Photo. 2d)。免疫組織染色の結果を Table 1 に示す。腫瘍細胞は CD56, synaptophysin (Photo. 3a), NSE (neuron-specific enolase) に陽性となり，chromogranin A, p63 (Photo. 3b) は陰性であった。一部に認められた扁平上皮癌成分，腺癌成分はいずれも synaptophysin, NSE とともに陰性となった。細胞所見，病理組織所見と合わせ，最終的に子宮頸部の小細胞癌と診断した。また，腫瘍細胞はいずれの症例でも p16 にびまん性に陽性となり (Photo. 3c)，症例 1 と症例 3 で c-kit (CD117) がそれぞれ 50% と 40% 程度に (Photo. 3d)，症例 3 で TTF-1 がそれぞれ局所的に陽性となった。

### V. 考 察

子宮頸部に発生する小細胞癌は子宮頸部浸潤癌の中でも 1% 未満とまれであるが，1 年前の検診では異常を認めなかった症例 2 にみられるように，早期に遠隔転移をきたす予後不良な腫瘍である<sup>1)</sup>。そのため，組織型を鑑別することは予後を決定するうえで非常に重要である。今回の 3 例はいずれも小細胞癌に特徴的といわれる細胞所見を認めた。すなわち①背景は腫瘍壊死物質が多く，炎症細胞が少ない，②腫瘍細胞は，孤立散在性あるいは結合性の弱い上皮性集塊として認められる，③集塊は細胞配列に一定の方向性 (流れ) を示さず，また，裸核状のほつれ像やインディアンファイル状配列がみられることがある，④N/C 比は著しく高度で，核は円形～類円形，核縁は薄く，クロマチンは細顆粒状，核小体は目立たない，⑤扁平上皮癌や腺癌を伴うことがある，などの所見である<sup>5,6)</sup>。

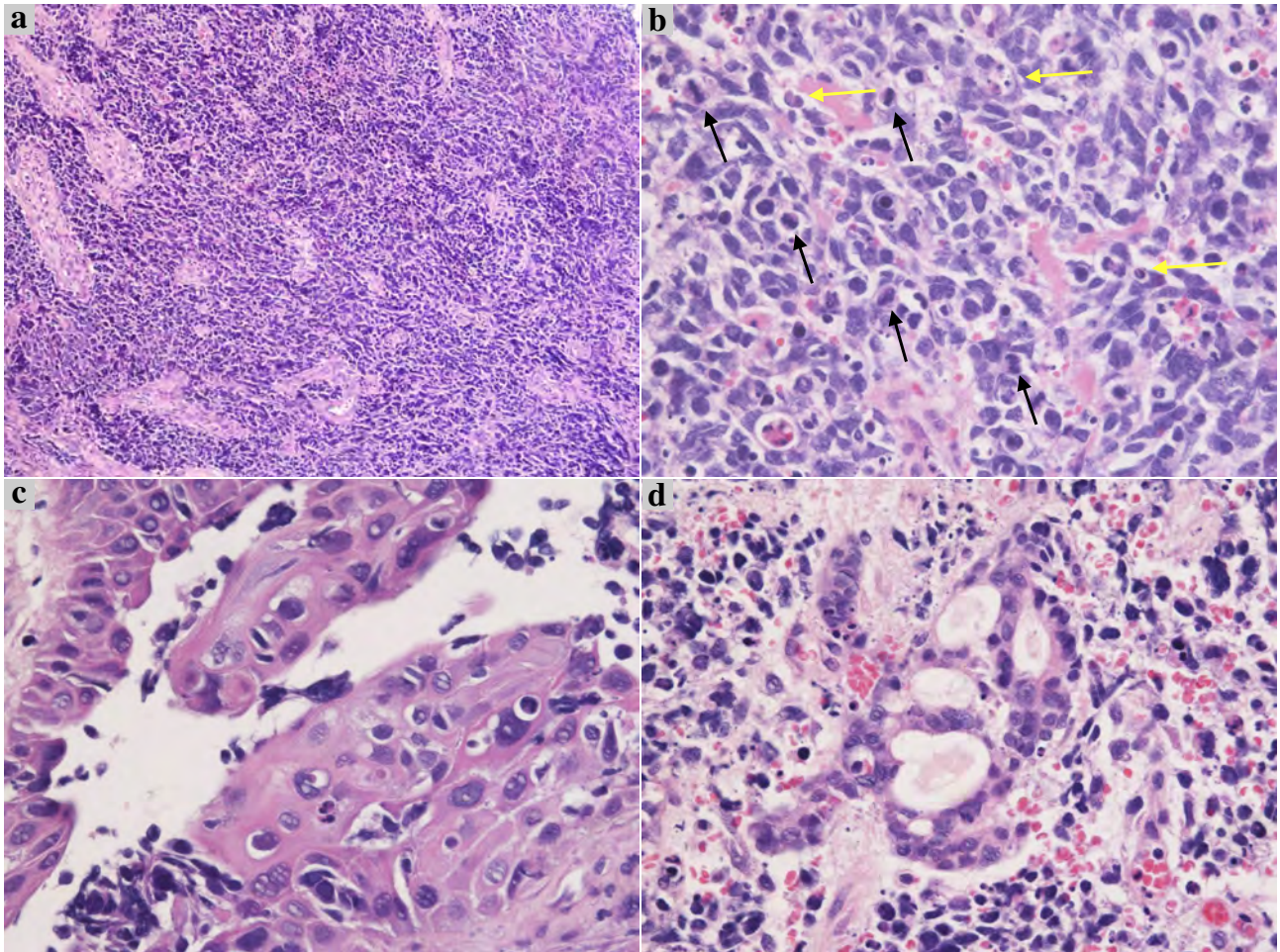
今回の 3 例には一部に扁平上皮癌が，2 例には腺癌の成分がみられた。小細胞癌の一部に扁平上皮癌や腺癌の成分を伴うことはまれではない<sup>3,7)</sup>。発癌因子として子宮頸部の扁平上皮癌や腺癌と同様に，高リスク型 HPV，特に 16 型と 18 型 HPV 感染との関連が指摘されている<sup>3,4)</sup>。ウイルスの複製に関与する蛋白質の一つである E7 の活性化に伴い，細胞周期に抑制的に作用する p16 蛋白の発現亢進がみられる<sup>4)</sup>。今回の免疫組織学的検討においても，p16 が腫瘍細胞にびまん性に陽性となり，HPV 感染を支持する所見であった。腫瘍発生の可能性としては，扁平上皮癌や腺癌とは別の非腫瘍性幼若神経内分泌細胞由来，扁平上皮癌や腺癌の一部が神経内分泌性格を有した細胞に分化，多分化能幹細胞由来の 3 つが考えられるが，最近の遺伝子解析により小



**Photo. 1** Cytological findings

- a : case 1 Numerous tumor cells are present either singly or in clusters in a necrotic background (Pap. staining,  $\times 10$ ).
- b : case 1 Tumor cells with a very high N/C ratio occurring in loose clusters (Pap. staining,  $\times 40$ ).
- c : case 1 Tumor cells showing finely granular chromatin, scant cytoplasm, nuclear molding (indicated by the black arrow), and cord-like arrangement (indicated by the red arrows) (Pap. staining,  $\times 100$ ).
- d : case 1 Isolated tumor cells with bare nuclei are present around the clusters (Pap. staining,  $\times 100$ ).
- e : case 1 Atypical squamous cells with keratinization (Pap. staining,  $\times 40$ ).
- f : case 2 Atypical columnar cells with increased nuclear chromatin, prominent nucleoli, and cytoplasmic mucin (Pap. staining,  $\times 100$ ).
- g : case 3 Atypical columnar cells with increased nuclear chromatin (Pap. staining,  $\times 40$ ).





**Photo. 2** Histological findings

- a : case 1 Densely packed small tumor cells (H. E. staining, ×10).
- b : case 2 Mitotic figures (indicated by the black arrows) and apoptotic bodies (indicated by the yellow arrows) are frequent (H. E. staining, ×40).
- c : case 1 Focal squamous cell carcinoma component (H. E. staining, ×40).
- d : case 2 Focal adenocarcinoma component (H. E. staining, ×40).

**Table 1** Results of the immunohistochemical findings

	Case 1	Case 2	Case 3
CD56	+	+	+
synaptophysin	+	+	+
chromogranin A	-	-	-
NSE	+	+	+
p16	+	+	+
p63	-	-	-
TTF-1	-	-	+(focal)
c-kit	+(focal)	-	+(focal)

細胞癌と併存する扁平上皮癌や腺癌が同じ遺伝子異常を示すことから、多分化能を有する幹細胞由来とする説が有力視されている<sup>7)</sup>。

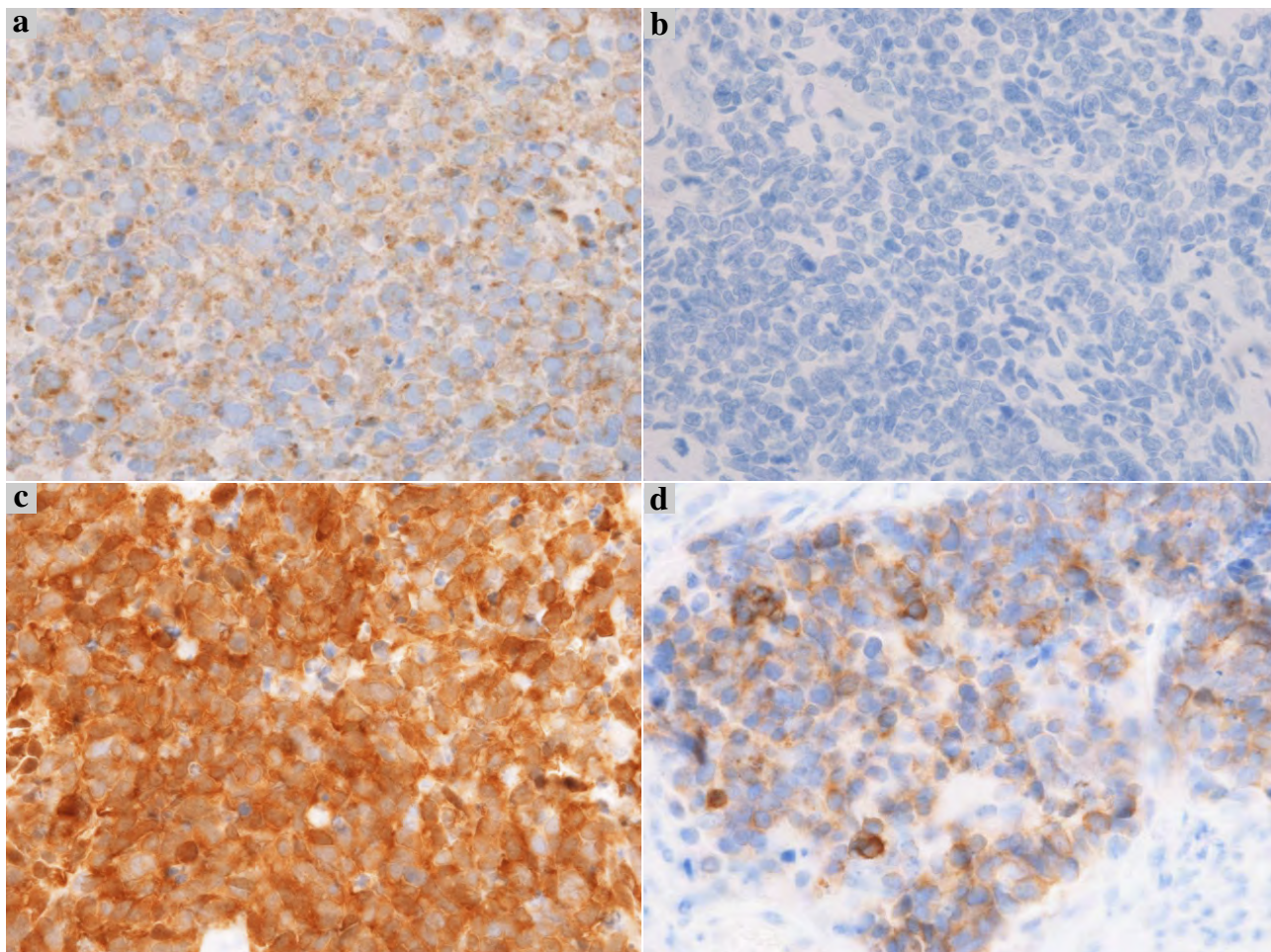
扁平上皮癌や腺癌と小細胞癌が併存することがあること

から、細胞診を行ううえでも注意が必要である。特に、小細胞性非角化型扁平上皮癌との鑑別が困難となる。小細胞癌は裸核状で類円形を呈し、核縁が菲薄で、細顆粒状優位の核クロマチンパターンを示す。一方、小細胞非角化型扁平上皮癌は、小型の細胞であるが核縁の不整肥厚と粗顆粒状で分布不均一なクロマチンの増加、乏しいものの明らかな胞体を有することが鑑別のポイントとなる。

症例 3 では腫瘍細胞の一部に TTF-1 が陽性となった。TTF-1 は肺原発の腺癌に陽性となり、腺癌の原発部位を推定するのに非常に有用な抗体である<sup>8)</sup>。肺原発小細胞癌でも高率に陽性となるが、子宮頸部を含め他臓器原発の小細胞癌でも陽性となることがある<sup>9)</sup>。症例 3 では初診時の画像検査で肺には結節を認めず、子宮頸部原発と考えられる。

子宮頸部小細胞癌は悪性度が高い腫瘍で、進行が速く予





**Photo. 3** Immunohistochemical findings of case 1

Tumor cells are diffusely positive for synaptophysin (a), p16 (c), focally positive for c-kit (d), and negative for p63 (b) (a : synaptophysin staining,  $\times 40$ , b : p63 staining,  $\times 40$ , c : p16 staining,  $\times 40$ , d : c-kit staining,  $\times 40$ ).

後不良な疾患であるが、症例数も少ないことから有効な治療法が確立されていない。今回の3例も初診時にすでに遠隔転移をきたしており、治療としては放射線および化学療法を選択せざるを得なかった。1名は治療中で、2名は7ヵ月後と14ヵ月後に死亡されている。免疫組織染色で2例の腫瘍細胞が局所的ながらc-kitが陽性となった。最近、子宮頸部の小細胞癌の中でc-kitが陽性になることが報告されている<sup>10)</sup>。遺伝子解析を含めた今後の検討が期待される。

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55回日本臨床細胞学会秋季大会（2016年11月）において発表した。

### Abstract

**Background** : Small cell carcinoma (SmCC) of the uterine cervix is a rare and highly aggressive tumor, which often presents with early dis-

tant metastasis and carries a poor prognosis. Herein, we report three cases of uterine cervical SmCC.

**Cases** : All the patients, who were in their 50's to 80's, presented with irregular vaginal bleeding. Physical examination revealed a tumor mass in the uterine cervix, and cervical smears and biopsy specimens were obtained from each patient. Cytological examination showed proliferation of uniformly small tumor cells with scant cytoplasm arranged singly or in clusters in a necrotic background. Histologically, the tumor consisted of densely packed small tumor cells with scant cytoplasm and increased nuclear chromatin, admixed with focal squamous and adenocarcinoma components. Immunohistochemically, the tumor cells were positive for CD56, synaptophysin, and NSE. The tumor cells were also positive for p16, suggesting that cervical SmCC may be causally related to human papilloma virus infection. In two cases, the tumor cells were focally positive for c-kit.

**Conclusion** : SmCC of the uterine cervix is a rare, but clinically aggressive tumor. Therefore, precise cytological interpretation is important for early diagnosis of cervical SmCC. Positive staining for c-kit in two of our three cases indicates that the tumor may respond to molecular-targeted therapy, although further investigation is needed.

## 文 献

- 1) 田中都生. 子宮頸部小細胞癌, 臨床成績と鑑別診断. 日臨細胞会誌 2008 ; 47 (2) : 148-149.
- 2) 日本産婦人科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会, 編. 子宮頸癌取扱い規約, 第 3 版. 東京 : 金原出版 ; 2012.
- 3) Abeler, V. M., Holm, R., Nesland, J. M., Kjørstad, K. E. Small cell carcinoma of the cervix. A clinicopathologic study of 26 patients. *Cancer* 1994 ; 73 : 672-677.
- 4) Horn, L.-C., Lindner, K., Szepankiewicz, G., Edelman, J., Hentschel, B., Tannapfel, A., et al. p16, p14, p53, and cyclin D1 expression and HPV analysis in small cell carcinomas of the uterine cervix. *Int J Gynecol Pathol* 2006 ; 25 : 182-186.
- 5) 山脇孝晴, 手島英雄, 荒井祐司, 秋山 太, 都竹正文, 藤本郁野・ほか. 子宮頸部 small-cell neuroendocrine carcinoma の細胞診. 日臨細胞会誌 1995 ; 34 (6) : 1064-1069.
- 6) Li, S., Zhu, H. Twelve cases of neuroendocrine carcinomas of the uterine cervix : cytology, histopathology and discussion of their histogenesis. *Acta Cytol* 2013 ; 57 : 54-60.
- 7) Emerson, R. E., Michael, H., Wang Zhang, S., Roth, L. M., Cheng, L. Cervical carcinomas with neuroendocrine differentiation : A report of 28 cases with immunohistochemical analysis and molecular genetic evidence of common clonal origin with coexisting squamous and adenocarcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 2016 ; 35 : 372-384.
- 8) Yatabe, Y., Mitsudomi, T., Takahashi, T. TTF-1 expression in pulmonary adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 2002 ; 26 : 767-773.
- 9) McCluggage, W. G., Kennedy, K., Busam, K. J. An immunohistochemical study of cervical neuroendocrine carcinomas : neoplasms that are commonly TTF1 positive and which may express CK20 and p63. *Am J Surg Pathol* 2010 ; 34 : 525-532.
- 10) Wang, H. L., Lu, D. W. Overexpression of c-kit protein is an infrequent event in small cell carcinomas of the uterine cervix. *Mod Pathol* 2004 ; 17 : 732-738.

## 膀胱洗浄液にみられた前立腺導管腺癌の1例

蛭子 佑翼 石田 光明 岡本 久 植村 芳子 葛 幸治

関西医科大学附属病院病理部・病理診断科

### I. はじめに

前立腺導管腺癌は、前立腺導管由来のまれな高悪性度腺癌の亜型で、純粋型の頻度は全前立腺癌の0.2~0.4%程度である<sup>1)</sup>。尿中に出現した導管腺癌の細胞像については少数報告されているのみである<sup>2~4)</sup>。

今回、膀胱洗浄液に出現した導管腺癌の1例を経験したので、細胞学的鑑別診断についての考察を加え、報告する。

### II. 症 例

症例は80歳代、男性。約1年前から肉眼的血尿を認め、他院で膀胱腫瘍を指摘され、当院を紹介受診した。CT検査および膀胱鏡検査では、膀胱右側全体を占める乳頭状腫瘍を認め、膀胱洗浄液細胞診検査が施行された。その後MRI検査で、膀胱癌の前立腺浸潤または前立腺癌の膀胱浸潤が疑われ、経尿道的膀胱腫瘍切除術(TUR-BT)および前立腺生検が施行された。

術前血清PSA値は44.0 ng/mlと上昇していた。

### III. 細胞学的所見

出血性背景に、高円柱状異型細胞が細胞密度の高い不規則重積性集塊を形成し、多数出現していた(Photo. 1a)。集塊内には腺腔様構造が観察され、集塊辺縁部では核の柵状配列を認めた(Photo. 1a, b)。腫瘍細胞は高円柱状で、核は大型・類円形で、核は重積していた。核クロマチンは粗

顆粒状に増量し、明瞭な核小体を認めた(Photo. 1b)。

腫瘍細胞は結合性の保たれた大型集塊での出現が主であり、孤在性腫瘍細胞は極少数認めるのみであった。

免疫細胞化学染色で、腫瘍細胞はPSA陽性を示した(Photo. 1b inset)。

### IV. 病理組織所見

TUR-BTおよび前立腺生検標本ともに高円柱異型細胞が、管状・乳頭状・篩状構造を示し浸潤性に増殖していた(Photo. 2a)。腫瘍細胞は淡好酸性から淡明な細胞質をもち、核小体のみられる腫大した類円形核を有し、核の偽重層がみられた(Photo. 2b)。通常の腺房腺癌成分は確認できなかった。

免疫組織化学染色では、腫瘍細胞はPSA陽性(Photo. 2b inset)、サイトケラチン7陰性、サイトケラチン20陰性、p63陰性、P504S (AMACR)陽性であった。

以上より、前立腺導管腺癌の膀胱浸潤と診断した。

### V. 考 察

前立腺導管腺癌の特徴的な細胞学的特徴として、i) 細胞密度の高い三次元的な不規則重積性・乳頭状大型集塊の出現、ii) 集塊辺縁部で柵状配列がみられる、iii) 腫瘍細胞は円柱状で、N/C比が高く、重積を示す円形から類円形のクロマチンが増量した大型核をもつ、iv) 核溝がみられる、が挙げられる<sup>2~4)</sup>。本例では、核溝はみられなかったものの、基本的に上記の細胞学的特徴を満たしていた。本例の特徴的な細胞像として、高円柱状の腫瘍細胞が大型の重積性集塊を形成し、腺腔様構造がみられた点が挙げられる。この特徴は、導管腺癌が高円柱状の腫瘍細胞からなり、管状・乳頭状・篩状腺管を形成する病理組織学的な特徴をよく反映しているものと考えられ、本腫瘍の特徴的な細胞像と考えられる。

本例では、癌との細胞診断は容易であるが、当初高悪性度尿路上皮癌を推定した。しかし、腫瘍細胞が高円柱状で、腺腔形成が観察され、臨床的に前立腺にも腫瘍が存在した

A case of prostate ductal adenocarcinoma in the bladder washing fluid specimen

Yusuke EBISU, C. T., I. A. C., Mitsuki ISHIDA, M. D., Hisashi OKAMOTO, C. T., I. A. C., Yoshihiko UEMURA, M. D., Koji TSUTA, M. D.

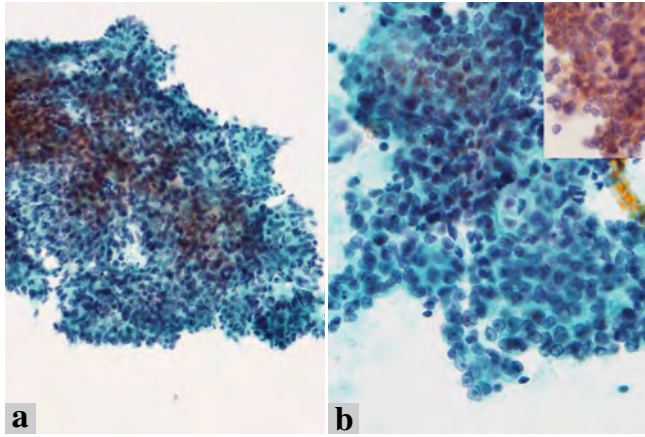
Department of Diagnostic Pathology, Kansai Medical University Hospital

論文刷請求先 〒573-1191 大阪府枚方市新町2の3の1 関西医科大学附属病院病理部 蛭子佑翼

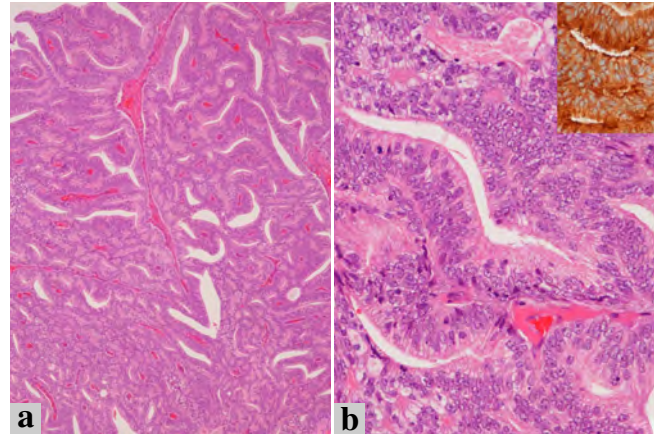
平成28年10月14日受付

平成29年8月2日受理





**Photo. 1** Findings of bladder washing fluid cytology. a : Tight aggregates of tall columnar cells showing a papillary structure, peripheral nuclear palisading, and glandular formation. (Papanicolaou staining,  $\times 10$ ). b : The tumor cells have large round-to-oval nuclei containing conspicuous nucleoli and vesicular chromatin. On immunocytochemistry, the tumor cells showed positive staining for PSA (Papanicolaou staining,  $\times 40$  ( $\times 40$ , inset)).



**Photo. 2** Histopathological features of the bladder tumor. a : Proliferation of columnar cells forming papillary, tubular and cribriform structures (HE staining,  $\times 10$ ). b : The columnar neoplastic cells have large round-to-oval nuclei. On immunohistochemistry, the tumor cells showed positive staining for PSA (HE staining,  $\times 40$  ( $\times 40$ , inset)).

ことから、前立腺癌の膀胱浸潤の可能性も疑われ、さらに免疫細胞染色で PSA 陽性であったため前立腺導管腺癌と細胞診断した。Sathiyamoorthy と Ali による前立腺導管腺癌がすでに診断されている 7 例の報告では、導管腺癌と細胞診断された症例はわずか 1 例で、4 例が異型尿路上皮細胞、1 例が尿路上皮癌の疑い、1 例が癌の疑いと診断されており<sup>2)</sup>、尿路上皮癌との鑑別が日常診断では最も問題となる。細胞学的鑑別診断には、高異型度尿路上皮癌、膀胱原発腺癌、尿膜管癌などが挙げられる。高異型度尿路上皮癌との鑑別では、高異型度尿路上皮癌は腫瘍細胞が高円柱状になることや腺系配列を示すことはまれで、核は多形性が強く、核小体が多発し、角ばった核をもつことが多いことが鑑別点となりうる<sup>2)</sup>。また、高異型度尿路上皮癌は結合性の低下により、洗浄尿においても結合性の良好な集塊のみで出現することはまれで、孤在性異型細胞を多く認める点も鑑別点となりうる。

膀胱原発腺癌および尿膜管癌では背景に粘液がみられ、また空胞状の細胞質を有する腫瘍細胞が出現することがあり、鑑別点となりうるが、細胞形態のみでの鑑別は必ずしも容易ではなく、その診断には PSA の免疫染色が有用である<sup>3)</sup>。

前立腺導管腺癌は前立腺部尿道の精丘部に外向性の乳頭状腫瘍を形成することが多く<sup>1)</sup>、通常の前立腺腺房癌と比較して尿中に腫瘍細胞が出現する可能性が高いと考えられる<sup>4)</sup>。したがって、尿中に高円柱異型細胞からなる乳頭状集塊を認めた際には本腫瘍を鑑別の一つに挙げる必要があり、その細胞診断には細胞学的所見とともに PSA の免疫細胞染色が有用であると考えられた。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第 57 回日本臨床細胞学会総会 (2016.5.29 横浜) において発表した。

## Abstract

A case of prostatic ductal adenocarcinoma demonstrated in the bladder washing fluid specimen prompted us to write a case report.

An 80-year-old man presented with gross hematuria. Cytological examination of bladder wash specimens revealed tight aggregates of tall columnar cells showing a papillary structure, peripheral nuclear palisading, and glandular formation. The neoplastic cells had large round-to-oval nuclei containing conspicuous nucleoli and vesicular chromatin. Immunocytochemically, the tumor cells showed positive staining for PSA.

Prostatic ductal adenocarcinoma must be included in the differential diagnosis when atypical tall columnar cells are detected in urine/bladder wash specimens. The combination of the cytological features and positive immunocytochemical staining for PSA helps in the differential diagnosis.

## 文 献

- 1) Egevad, L., Epstein, J. I., Hameed, O., Humphrey, P. A., Samaratunga, H. Ductal adenocarcinoma. In : Moch, H., Humphrey, P. A., Ulbright, T. M., Reuter, V. E., eds. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon : IARC ; 2016. 166-167.
- 2) Sathiyamoorthy, S., Ali, S. Z. Urinary cytology of prostatic duct adenocarcinoma : a clinicopathologic analysis. Acta Cytol 2013 ; 57 : 184-188.
- 3) Vandersteen, D. P., Wiemerslage, S. J., Cohen, M. B. Prostatic duct adenocarcinoma : a cytologic and histologic case report with review of the literature. Diagn Cytopathol 1997 ; 17 : 480-483.
- 4) 鮫島彩香, 田上圭二, 神尾多喜浩. 尿路上皮癌との鑑別が困難であった前立腺導管腺癌の 1 例. 日臨細胞会誌 2015 ; 54 : 174-175.
- 5) Bardales, R. H., Pitman, M. B., Stanley, M. W., Korourian, S., Suhlrand, M. J. Urine cytology of primary and secondary urinary bladder adenocarcinoma. Cancer 1998 ; 84 : 335-343.

## 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。

## 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)ならびに臨床研究に関する倫理指針 (厚生労働省 (平成 15 年 7 月 30 日, 平成 16 年 12 月 28 日全部改正, 平成 20 年 7 月 31 日全部改正) 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://www.jacc.or.jp/member.html> 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/jjacc/>

## 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,  $\mu\text{m}$ ,  $\text{cm}^2$ , 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 30 mm 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：10 名以内  
 調査報告：8 名以内  
 症例報告：8 名以内  
 短報：5 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. 顕微鏡写真(細胞像, 組織像)の倍率は撮影時の対物レンズ倍率を用いるが, 写真へのスケールの挿入が好ましい. 顕微鏡写真については撮影時の倍率を表示するか, または写真にスケールを入れる.

#### 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3月一部改定)
(平成6年6月一部改定)	(平成23年8月一部改定)
(平成9年6月一部改定)	(平成24年4月一部改定)
(平成11年6月一部改定)	(平成26年5月一部改定)
(平成21年5月一部改定)	(平成26年11月一部改定)
(平成21年6月一部改定)	(平成26年12月一部改定)
(平成21年11月一部改定)	(平成27年3月一部改定)
(平成22年4月一部改定)	(平成29年1月一部改定)
(平成22年9月一部改定)	(平成29年11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](http://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

## NOTICE TO CONTRIBUTORS

### 1. Authorial responsibility :

All authors of this journal including coauthors must be members of the Japanese Society of Clinical Cytology.

### 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 Ethics Guidelines for Clinical Research (Ministry of Health, Labour and Welfare, July 30, 2003, Revised on December 28, 2004 and July 31, 2008), 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://www.jbcc.or.jp/member.html>) 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/jbcc/>)

### 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,  $\mu\text{m}$ ,  $\text{cm}^2$ , 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 10

*Investigation reports* : no more than 8

*Case reports* : no more than 8

*Brief notes* : no more than 5

*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 corre-

sponding 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)

#### Appendix 1. Submission of manuscripts to *Acta Cytologica*

Please go the new *Acta Cytologica* website ([www.karger.com/acy](http://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

## WORLD MEDICAL ASSOCIATION

## ヘルシンキ宣言

## 人間を対象とする医学研究の倫理的原則

- 1964 年 6 月 第 18 回 WMA 総会（ヘルシンキ，フィンランド）で採択
- 1975 年 10 月 第 29 回 WMA 総会（東京，日本）で修正
- 1983 年 10 月 第 35 回 WMA 総会（ベニス，イタリア）で修正
- 1989 年 9 月 第 41 回 WMA 総会（九龍，香港）で修正
- 1996 年 10 月 第 48 回 WMA 総会（サマーセットウェスト，南アフリカ）で修正
- 2000 年 10 月 第 52 回 WMA 総会（エジンバラ，スコットランド）で修正
- 2002 年 10 月 WMA ワシントン総会（米国）で修正（第 29 項目明確化のため注釈追加）
- 2004 年 10 月 WMA 東京総会（日本）で修正（第 30 項目明確化のため注釈追加）
- 2008 年 10 月 WMA ソウル総会（韓国）で修正
- 2013 年 10 月 WMA フォルタレザ総会（ブラジル）で修正

## 序 文

1. 世界医師会（WMA）は、特定できる人間由来の試料およびデータの研究を含む、人間を対象とする医学研究の倫理的原則の文書としてヘルシンキ宣言を改訂してきた。本宣言は全体として解釈されることを意図したものであり、各項目は他のすべての関連項目を考慮に入れて適用されるべきである。
2. WMA の使命の一環として、本宣言は主に医師に対して表明されたものである。WMA は人間を対象とする医学研究に関与する医師以外の人々に対してもこれらの諸原則の採用を推奨する。

## 一 般 原 則

3. WMA ジュネーブ宣言は、「私の患者の健康を私の第一の関心事とする」ことを医師に義務づけ、また医の国際倫理綱領は、「医師は、医療の提供に際して、患者の最善の利益のために行動すべきである」と宣言している。
4. 医学研究の対象とされる人々を含め、患者の健康、福

- 利、権利を向上させ守ることは医師の責務である。医師の知識と良心はこの責務達成のために捧げられる。
5. 医学の進歩は人間を対象とする諸試験を要する研究に根本的に基づくものである。
  6. 人間を対象とする医学研究の第一の目的は、疾病の原因、発症および影響を理解し、予防、診断ならびに治療（手法、手順、処置）を改善することである。最善と証明された治療であっても、安全性、有効性、効率性、利用可能性および質に関する研究を通じて継続的に評価されなければならない。
  7. 医学研究はすべての被験者に対する配慮を推進かつ保証し、その健康と権利を擁護するための倫理基準に従わなければならない。
  8. 医学研究の主な目的は新しい知識を得ることであるが、この目標は個々の被験者の権利および利益に優先することがあってはならない。
  9. 被験者の生命、健康、尊厳、全体性、自己決定権、プライバシーおよび個人情報の秘密を守ることは医学研究に関与する医師の責務である。被験者の保護責任は常に医師またはその他の医療専門職にあり、被験者が同意を与えた場合でも、決してその被験者に移ることはない。
  10. 医師は、適用される国際的規範および基準はもとより人間を対象とする研究に関する自国の倫理、法律、規制上の規範ならびに基準を考慮しなければならない。国内的または国際的倫理、法律、規制上の要請がこの宣言に示されている被験者の保護を減じあるいは排除してはならない。
  11. 医学研究は、環境に害を及ぼす可能性を最小限にするよう実施されなければならない。
  12. 人間を対象とする医学研究は、適切な倫理的および科学的な教育と訓練を受けた有資格者によってのみ行われなければならない。患者あるいは健康なボランティアを対象とする研究は、能力と十分な資格を有する医師またはその他の医療専門職の監督を必要とする。
  13. 医学研究から除外されたグループには研究参加への機会が適切に提供されるべきである。
  14. 臨床研究を行う医師は、研究が予防、診断または治療



する価値があるとして正当化できる範囲内にあり、かつその研究への参加が被験者としての患者の健康に悪影響を及ぼさないことを確信する十分な理由がある場合に限り、その患者を研究に参加させるべきである。

15. 研究参加の結果として損害を受けた被験者に対する適切な補償と治療が保証されなければならない。

### リスク、負担、利益

16. 医療および医学研究においてはほとんどの治療にリスクと負担が伴う。

人間を対象とする医学研究は、その目的の重要性が被験者のリスクおよび負担を上まわる場合に限り行うことができる。

17. 人間を対象とするすべての医学研究は、研究の対象となる個人とグループに対する予想し得るリスクおよび負担と被験者およびその研究によって影響を受けるその他の個人またはグループに対する予見可能な利益とを比較して、慎重な評価を先行させなければならない。

リスクを最小化させるための措置が講じられなければならない。リスクは研究者によって継続的に監視、評価、文書化されるべきである。

18. リスクが適切に評価されかつそのリスクを十分に管理できるとの確信を持たない限り、医師は人間を対象とする研究に関与してはならない。

潜在的な利益よりもリスクが高いと判断される場合または明確な成果の確証が得られた場合、医師は研究を継続、変更あるいは直ちに中止すべきかを判断しなければならない。

### 社会的弱者グループおよび個人

19. あるグループおよび個人は特に社会的な弱者であり不適切な扱いを受けたり副次的な被害を受けやすい。

すべての社会的弱者グループおよび個人は個別の状況を考慮したうえで保護を受けるべきである。

20. 研究がそのグループの健康上の必要性または優先事項に応えるものであり、かつその研究が社会的弱者でないグループを対象として実施できない場合に限り、社会的弱者グループを対象とする医学研究は正当化される。さらに、そのグループは研究から得られた知識、実践または治療からの恩恵を受けるべきである。

### 科学的要件と研究計画書

21. 人間を対象とする医学研究は、科学的文献の十分な知識、その他関連する情報源および適切な研究室での実験ならびに必要な応じた動物実験に基づき、一般に認知された科学的諸原則に従わなければならない。研究に使用される動物の福祉は尊重されなければならない。

22. 人間を対象とする各研究の計画と実施内容は、研究計画書に明示され正当化されていなければならない。

研究計画書には関連する倫理的配慮について明記され、また本宣言の原則がどのように取り入れられてきたかを示すべきである。計画書は、資金提供、スポンサー、研究組織との関わり、起こり得る利益相反、被験者に対する報奨ならびに研究参加の結果として損害を受けた被験者の治療および／または補償の条項に関する情報を含むべきである。

臨床試験の場合、この計画書には研究終了後条項についての必要な取り決めも記載されなければならない。

### 研究倫理委員会

23. 研究計画書は、検討、意見、指導および承認を得るため研究開始前に関連する研究倫理委員会に提出されなければならない。この委員会は、その機能において透明性がなければならず、研究者、スポンサーおよびその他いかなる不適切な影響も受けず適切に運営されなければならない。委員会は、適用される国際的規範および基準はもとより、研究が実施される国または複数の国の法律と規制も考慮しなければならない。しかし、そのために本宣言が示す被験者に対する保護を減じあるいは排除することを許してはならない。

研究倫理委員会は、進行中の研究をモニターする権利を持たなければならない。研究者は、委員会に対してモニタリング情報とくに重篤な有害事象に関する情報を提供しなければならない。委員会の審議と承認を得ずに計画書を修正してはならない。研究終了後、研究者は研究知見と結論の要約を含む最終報告書を委員会に提出しなければならない。

### プライバシーと秘密保持

24. 被験者のプライバシーおよび個人情報の秘密保持を厳守するためあらゆる予防策を講じなければならない。

## インフォームド・コンセント

25. 医学研究の被験者としてインフォームド・コンセントを与える能力がある個人の参加は自発的でなければならない。家族または地域社会のリーダーに助言を求めることが適切な場合もあるが、インフォームド・コンセントを与える能力がある個人を本人の自主的な承諾なしに研究に参加させてはならない。
26. インフォームド・コンセントを与える能力がある人間を対象とする医学研究において、それぞれの被験者候補は、目的、方法、資金源、起こり得る利益相反、研究者の施設内での所属、研究から期待される利益と予測されるリスクならびに起こり得る不快感、研究終了後条項、その他研究に関するすべての面について十分に説明されなければならない。被験者候補は、いつでも不利益を受けることなしに研究参加を拒否する権利または参加の同意を撤回する権利があることを知らされなければならない。個々の被験者候補の具体的情報の必要性のみならずその情報の伝達方法についても特別な配慮をしなければならない。
- 被験者候補がその情報を理解したことを確認したうえで、医師またはその他ふさわしい有資格者は被験者候補の自主的なインフォームド・コンセントをできれば書面で求めなければならない。同意が書面で表明されない場合、その書面によらない同意は立会人のもとで正式に文書化されなければならない。
- 医学研究のすべての被験者は、研究の全体的成果について報告を受ける権利を与えられるべきである。
27. 研究参加へのインフォームド・コンセントを求める場合、医師は、被験者候補が医師に依存した関係にあるかまたは同意を強要されているおそれがあるかについて特別な注意を払わなければならない。そのような状況下では、インフォームド・コンセントはこうした関係とは完全に独立したふさわしい有資格者によって求められなければならない。
28. インフォームド・コンセントを与える能力がない被験者候補のために、医師は、法的代理人からインフォームド・コンセントを求めなければならない。これらの人々は、被験者候補に代表されるグループの健康増進を試みるための研究、インフォームド・コンセントを与える能力がある人々では代替して行うことができない研究、そして最小限のリスクと負担のみ伴う研究以外には、被験者候補の利益になる可能性のないような研究対象に含まれてはならない。

29. インフォームド・コンセントを与える能力がないと思われる被験者候補が研究参加についての決定に賛意を表することができる場合、医師は法的代理人からの同意に加えて本人の賛意を求めなければならない。被験者候補の不賛意は、尊重されるべきである。
30. 例えば、意識不明の患者のように、肉体的、精神的にインフォームド・コンセントを与える能力がない被験者を対象とした研究は、インフォームド・コンセントを与えることを妨げる肉体的・精神的状態がその研究対象グループに固有の症状となっている場合に限って行うことができる。このような状況では、医師は法的代理人からインフォームド・コンセントを求めなければならない。そのような代理人が得られず研究延期もできない場合、この研究はインフォームド・コンセントを与えられない状態にある被験者を対象とする特別な理由が研究計画書で述べられ、研究倫理委員会で承認されていることを条件として、インフォームド・コンセントなしに開始することができる。研究に引き続き留まる同意はできるかぎり早く被験者または法的代理人から取得しなければならない。
31. 医師は、治療のどの部分が研究に関連しているかを患者に十分に説明しなければならない。患者の研究への参加拒否または研究離脱の決定が患者・医師関係に決して悪影響を及ぼしてはならない。
32. バイオバンクまたは類似の貯蔵場所に保管されている試料やデータに関する研究など、個人の特定が可能な人間由来の試料またはデータを使用する医学研究のためには、医師は収集・保存および／または再利用に対するインフォームド・コンセントを求めなければならない。このような研究に関しては、同意を得ることが不可能か実行できない例外的な場合があり得る。このような状況では研究倫理委員会の審議と承認を得た後に限り研究が行われ得る。

## プラセボの使用

33. 新しい治療の利益、リスク、負担および有効性は、以下の場合を除き、最善と証明されている治療と比較考量されなければならない：
- 証明された治療が存在しない場合、プラセボの使用または無治療が認められる；あるいは、説得力があり科学的に健全な方法論的理由に基づき、最善と証明されたものより効果が劣る治療、プラセボの使用または無治療が、その治療の有効性あるいは安全性を決定するために必要な場合、

そして、最善と証明されたものより効果が劣る治療、プラセボの使用または無治療の患者が、最善と証明された治療を受けなかった結果として重篤または回復不能な損害の付加的リスクを被ることがないと予想される場合、この選択肢の乱用を避けるため徹底した配慮がなされなければならない。

#### 研究終了後条項

34. 臨床試験の前に、スポンサー、研究者および主催国政府は、試験の中で有益であると証明された治療を未だ必要とするあらゆる研究参加者のために試験終了後のアクセスに関する条項を策定すべきである。また、この情報はインフォームド・コンセントの手続きの間に研究参加者に開示されなければならない。

#### 研究登録と結果の刊行および普及

35. 人間を対象とするすべての研究は、最初の被験者を募集する前に一般的にアクセス可能なデータベースに登録されなければならない。
36. すべての研究者、著者、スポンサー、編集者および発行者は、研究結果の刊行と普及に倫理的責務を負ってい

る。研究者は、人間を対象とする研究の結果を一般的に公表する義務を有し報告書の完全性と正確性に説明責任を負う。すべての当事者は、倫理的報告に関する容認されたガイドラインを遵守すべきである。否定的結果および結論に達しない結果も肯定的結果と同様に、刊行または他の方法で公表されなければならない。資金源、組織との関わりおよび利益相反が、刊行物の中には明示されなければならない。この宣言の原則に反する研究報告は、刊行のために受理されるべきではない。

#### 臨床における未実証の治療

37. 個々の患者の処置において証明された治療が存在しないかまたはその他の既知の治療が有効でなかった場合、患者または法的代理人からのインフォームド・コンセントがあり、専門家の助言を求めたうえ、医師の判断において、その治療で生命を救う、健康を回復するまたは苦痛を緩和する望みがあるのであれば、証明されていない治療を実施することができる。この治療は、引き続き安全性と有効性を評価するために計画された研究の対象とされるべきである。すべての事例において新しい情報は記録され、適切な場合には公表されなければならない。



# 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)

## 目次

前文	77
第 1 章 総則	77
第 1 目的及び基本方針	77
第 2 用語の定義	77
第 3 適用範囲	80
1 適用される研究	80
2 日本国外において実施される研究	80
第 2 章 研究者等の責務等	80
第 4 研究者等の基本的責務	80
1 研究対象者等への配慮	80
2 研究の倫理的妥当性及び科学的合理性の確保等	81
3 教育・研修	81
第 5 研究責任者の責務	81
1 研究計画書の作成及び研究者等に対する遵守徹底	81
2 研究の進捗状況の管理・監督及び有害事象等の把握・報告	81
3 研究実施後の研究対象者への対応	82
第 6 研究機関の長の責務	82
1 研究に対する総括的な監督	82
2 研究の実施のための体制・規程の整備等	82
3 研究の許可等	82
4 大臣への報告等	82
第 3 章 研究計画書	82
第 7 研究計画書に関する手続	82
1 研究計画書の作成・変更	82
2 倫理審査委員会への付議	83
3 研究機関の長による許可	83
4 研究終了後の対応	83
第 8 研究計画書の記載事項	83
第 9 研究に関する登録・公表	84
1 研究の概要及び結果の登録	84
2 研究結果の公表	84
第 4 章 倫理審査委員会	85
第 10 倫理審査委員会の設置等	85

1	倫理審査委員会の設置の要件	85
2	倫理審査委員会の設置者の責務	85
第11	倫理審査委員会の役割・責務等	85
1	役割・責務	85
2	構成及び会議の成立要件等	85
3	迅速審査	86
4	他の研究機関が実施する研究に関する審査	86
第5章	インフォームド・コンセント等	86
第12	インフォームド・コンセントを受ける手続等	86
1	インフォームド・コンセントを受ける手続等	86
2	研究計画書の変更	89
3	説明事項	89
4	研究対象者等に通知し、又は公開すべき事項	90
5	同意を受ける時点で特定されなかった研究への試料・情報の利用の手続	90
6	研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究の取扱い	90
7	インフォームド・コンセントの手続等の簡略化	90
8	同意の撤回等	90
9	海外にある者へ試料・情報を提供する場合の取扱い	91
第13	代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続等	91
1	代諾の要件等	91
2	インフォームド・アセントを得る場合の手続等	92
第6章	個人情報等及び匿名加工情報	92
第14	個人情報等に係る基本的責務	92
1	個人情報等の保護	92
2	適正な取得等	92
第15	安全管理	92
1	適正な取扱い	92
2	安全管理のための体制整備、監督等	93
第16	保有する個人情報の開示等	93
1	保有する個人情報に関する事項の公表等	93
2	開示等の求めへの対応	93
第17	匿名加工情報の取扱い	94
第7章	重篤な有害事象への対応	95
第18	重篤な有害事象への対応	95
1	研究者等の対応	95
2	研究責任者の対応	95
3	研究機関の長の対応	95
第8章	研究の信頼性確保	96
第19	利益相反の管理	96
第20	研究に係る試料及び情報等の保管	96
第21	モニタリング及び監査	96
第9章	その他	96
第22	施行期日	96
第23	見直し	97
附則		97

## 前文

人を対象とする医学系研究は、医学・健康科学及び医療技術の進展を通じて、国民の健康の保持増進並びに患者の傷病からの回復及び生活の質の向上に大きく貢献し、人類の健康及び福祉の発展に資する重要な基盤である。また、学問の自由の下に、研究者が適正かつ円滑に研究を行うことのできる制度的枠組みの構築が求められる。その一方で、人を対象とする医学系研究は、研究対象者の身体及び精神又は社会に対して大きな影響を与える場合もあり、様々な倫理的、法的又は社会的問題を招く可能性がある。研究対象者の福利は、科学的及び社会的な成果よりも優先されなければならない。また、人間の尊厳及び人権が守られなければならない。

このため文部科学省及び厚生労働省においては、研究者が人間の尊厳及び人権を守るとともに、適正かつ円滑に研究を行うことができるよう、日本国憲法、我が国における個人情報保護に関する諸法令及び世界医師会によるヘルシンキ宣言等に示された倫理規範も踏まえ、平成 14 年に文部科学省及び厚生労働省で制定し平成 19 年に全部改正した疫学研究に関する倫理指針(平成 19 年文部科学省・厚生労働省告示第 1 号)及び平成 15 年に厚生労働省で制定し平成 20 年に全部改正した臨床研究に関する倫理指針(平成 20 年厚生労働省告示第 415 号)をそれぞれ定めてきた。しかしながら、近年、これらの指針の適用対象となる研究の多様化により、その目的・方法について共通するものが多くなってきているため、これらの指針の適用範囲が分かりにくいとの指摘等から、今般、これらの指針を統合した倫理指針を定めることとした。

この指針は、人を対象とする医学系研究の実施に当たり、全ての関係者が遵守すべき事項について定めたものである。また、研究機関の長は研究実施前に研究責任者が作成した研究計画書の適否を倫理審査委員会の意見を聴いて判断し、研究者等は研究機関の長の許可を受けた研究計画書に基づき研究を適正に実施することを求められる。この指針においては、人を対象とする医学系研究には多様な形態があることに配慮して、基本的な原則を示すにとどめている。研究者等、研究機関の長及び倫理審査委員会をはじめとする全ての関係者は高い倫理観を保持し、人を対象とする医学系研究が社会の理解及び信頼を得て社会的に有益なものとなるよう、これらの原則を踏まえつつ、適切に対応することが求められる。

## 第 1 章 総則

### 第 1 目的及び基本方針

この指針は、人を対象とする医学系研究に携わる全ての関係者が遵守すべき事項を定めることにより、人間の尊厳及び人権が守られ、研究の適正な推進が図られるようにすることを目的とする。全ての関係者は、次に掲げる事項を基本方針としてこの指針を遵守し、研究を進めなければならない。

- ①社会的及び学術的な意義を有する研究の実施
- ②研究分野の特性に応じた科学的合理性の確保
- ③研究対象者への負担並びに予測されるリスク及び利益の総合的評価
- ④独立かつ公正な立場に立った倫理審査委員会による審査
- ⑤事前の十分な説明及び研究対象者の自由意思による同意
- ⑥社会的に弱い立場にある者への特別な配慮
- ⑦個人情報等の保護
- ⑧研究の質及び透明性の確保

### 第 2 用語の定義

この指針における用語の定義は、次のとおりとする。

#### (1) 人を対象とする医学系研究

人(試料・情報を含む。)を対象として、傷病の成因(健康に関する様々な事象の頻度及び分布並びにそれらに影響を与える要因を含む。)及び病態の理解並びに傷病の予防方法並びに医療における診断方法及び治療方法の改善又は有効性の検証を通じて、国民の健康の保持増進又は患者の傷病からの回復若しくは生活の質の向上に資する知識を得ることを目的として実施される活動をいう。この指針において単に「研究」という場合、人を対象とする医学系研究のことをいう。

#### (2) 侵襲

研究目的で行われる、<sup>せん</sup>穿刺、切開、薬物投与、放射線照射、心的外傷に触れる質問等によって、研究対象者の身体又は精神に傷害又は負担が生じることをいう。

侵襲のうち、研究対象者の身体及び精神に生じる傷害及び負担が小さいものを「軽微な侵襲」という。

#### (3) 介入

研究目的で、人の健康に関する様々な事象に影響を与える要因(健康の保持増進につながる行動及び医療における傷病の予防、診断又は治療のための投薬、検査等を含む。)の有無又は程度を制御する行為(通常の診療を超える医療行為であって、研究目的で実施するものを含む。)をいう。



- (4) 人体から取得された試料  
血液、体液、組織、細胞、排泄物及びこれらから抽出したDNA等、人の体の一部であって研究に用いられるもの（死者に係るものを含む。）をいう。
- (5) 研究に用いられる情報  
研究対象者の診断及び治療を通じて得られた傷病名、投薬内容、検査又は測定の結果等、人の健康に関する情報その他の情報であって研究に用いられるもの（死者に係るものを含む。）をいう。
- (6) 試料・情報  
人体から取得された試料及び研究に用いられる情報をいう。
- (7) 既存試料・情報  
試料・情報のうち、次に掲げるいずれかに該当するものをいう。  
①研究計画書が作成されるまでに既に存在する試料・情報  
②研究計画書の作成以降に取得された試料・情報であって、取得の時点においては当該研究計画書の研究に用いられることを目的としていなかったもの
- (8) 研究対象者  
次に掲げるいずれかに該当する者（死者を含む。）をいう。  
①研究を実施される者（研究を実施されることを求められた者を含む。）  
②研究に用いられることとなる既存試料・情報を取得された者
- (9) 研究機関  
研究を実施する法人、行政機関及び個人事業主をいい、試料・情報の保管、統計処理その他の研究に関する業務の一部についてのみ委託を受けて行う場合を除く。
- (10) 共同研究機関  
研究計画書に基づいて研究を共同して実施する研究機関をいい、当該研究のために研究対象者から新たに試料・情報を取得し、他の研究機関に提供を行う機関を含む。
- (11) 試料・情報の収集・分譲を行う機関  
研究機関のうち、試料・情報を研究対象者から取得し、又は他の機関から提供を受けて保管し、反復継続して他の研究機関に提供を行う業務を実施する機関をいう。
- (12) 研究者等  
研究責任者その他の研究の実施（試料・情報の収集・分譲を行う機関における業務の実施を含む。）に携わる関係者をいい、研究機関以外において既存試料・情報の提供のみを行う者及び委託を受けて研究に関する業務の一部に従事する者を除く。
- (13) 研究責任者  
研究の実施に携わるとともに、所属する研究機関において当該研究に係る業務を統括する者をいう。
- (14) 研究機関の長  
研究を実施する法人の代表者、行政機関の長又は個人事業主をいう。
- (15) 倫理審査委員会  
研究の実施又は継続の適否その他研究に関し必要な事項について、倫理的及び科学的な観点から調査審議するために設置された合議制の機関をいう。
- (16) インフォームド・コンセント  
研究対象者又はその代諾者等が、実施又は継続されようとする研究に関して、当該研究の目的及び意義並びに方法、研究対象者に生じる負担、予測される結果（リスク及び利益を含む。）等について十分な説明を受け、それらを理解した上で自由意思に基づいて研究者等又は既存試料・情報の提供を行う者に対し与える、当該研究（試料・情報の取扱いを含む。）を実施又は継続されることに関する同意をいう。
- (17) 代諾者  
生存する研究対象者の意思及び利益を代弁できると考えられる者であって、当該研究対象者がインフォームド・コンセントを与える能力を欠くと客観的に判断される場合に、当該研究対象者の代わりに、研究者等又は既存試料・情報の提供を行う者に対してインフォームド・コンセントを与えることができる者をいう。
- (18) 代諾者等  
代諾者に加えて、研究対象者が死者である場合にインフォームド・コンセントを与えることができる者を含めたものをいう。
- (19) インフォームド・アセント  
インフォームド・コンセントを与える能力を欠くと客観的に判断される研究対象者が、実施又は継続されようとする研究に関して、その理解力に応じた分かりやすい言葉で説明を受け、当該研究を実施又は継続されることを理解し、賛意を表することをいう。
- (20) 個人情報  
生存する個人に関する情報であって、次に掲げるいずれかに該当するものをいう。  
①当該情報に含まれる氏名、生年月日その他の記述等（文書、図画若しくは電磁的記録（電磁的方式（電子

的方式、磁気的方式その他の知覚によっては認識することができない方式をいう。(22)②において同じ。)で作られる記録をいう。)に記載され、若しくは記録され、又は音声、動作その他の方法を用いて表された一切の事項(個人識別符号を除く。)をいう。以下同じ。)により特定の個人を識別することができるもの(他の情報と照合することができ、それにより特定の個人を識別することができることとなるものを含む。)

#### ②個人識別符号が含まれるもの

#### (21) 個人情報等

個人情報に加えて、個人に関する情報であって、死者について特定の個人を識別することができる情報を含めたものをいう。

#### (22) 個人識別符号

次に掲げるいずれかに該当する文字、番号、記号その他の符号のうち、個人情報の保護に関する法律施行令(平成 15 年政令第 507 号)その他の法令に定めるものをいう。

①特定の個人の身体の一部の特徴を電子計算機の用に供するために変換した文字、番号、記号その他の符号であって、当該特定の個人を識別することができるもの

②個人に提供される役務の利用若しくは個人に販売される商品の購入に関し割り当てられ、又は個人に発行されるカードその他の書類に記載され、若しくは電磁的方式により記録された文字、番号、記号その他の符号であって、その利用者若しくは購入者又は発行を受ける者ごとに異なるものとなるように割り当てられ、又は記載され、若しくは記録されることにより、特定の利用者若しくは購入者又は発行を受ける者を識別することができるもの

#### (23) 要配慮個人情報

本人の人種、信条、社会的身分、病歴、犯罪の経歴、犯罪により害を被った事実その他本人に対する不当な差別、偏見その他の不利益が生じないようにその取扱いに特に配慮を要する記述等が含まれる個人情報をいう。

#### (24) 匿名化

特定の個人(死者を含む。以下同じ。)を識別することができることとなる記述等(個人識別符号を含む。)の全部又は一部を削除すること(当該記述等の全部又は一部を当該個人と関わりのない記述等に置き換えることを含む。)をいう。

#### (25) 対応表

匿名化された情報から、必要な場合に研究対象者を識別することができるよう、当該研究対象者と匿名化の際に置き換えられた記述等とを照合することができるようにする表その他これに類するものをいう。

#### (26) 匿名加工情報

次に掲げる個人情報(個人情報の保護に関する法律(平成 15 年法律第 57 号。以下「個人情報保護法」という。)に規定する個人情報に限る。以下この(26)において同じ。)の区分に応じてそれぞれ次に定める措置を講じて特定の個人を識別することができないように個人情報を加工して得られる個人に関する情報であって、当該個人情報を復元することができないようにしたもの(同法の規定の適用を受けるものに限る。)をいう。

①(20)①に該当する個人情報 当該個人情報に含まれる記述等の一部を削除すること(当該一部の記述等を復元することのできる規則性を有しない方法により他の記述等に置き換えることを含む。)

②(20)②に該当する個人情報 当該個人情報に含まれる個人識別符号の全部を削除すること(当該個人識別符号を復元することのできる規則性を有しない方法により他の記述等に置き換えることを含む。)

#### (27) 非識別加工情報

次に掲げる個人情報(行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律(平成 15 年法律第 58 号。以下「行政機関個人情報保護法」という。)又は独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律(平成 15 年法律第 59 号。以下「独立行政法人等個人情報保護法」という。)の規定により非識別加工情報に係る加工の対象とされている個人情報に限る。以下この(27)において同じ。)の区分に応じてそれぞれ次に定める措置を講じて特定の個人を識別することができないように個人情報を加工して得られる個人に関する情報であって、当該個人情報を復元することができないようにしたもの(行政機関個人情報保護法又は独立行政法人等個人情報保護法の規定の適用を受けるものに限る。)をいう。

①(20)①に該当する個人情報 当該個人情報に含まれる記述等の一部を削除すること(当該一部の記述等を復元することのできる規則性を有しない方法により他の記述等に置き換えることを含む。)

②(20)②に該当する個人情報 当該個人情報に含まれる個人識別符号の全部を削除すること(当該個人識別符号を復元することのできる規則性を有しない方

法により他の記述等に置き換えることを含む.)。

#### (28) 有害事象

実施された研究との因果関係の有無を問わず、研究対象者に生じた全ての好ましくない又は意図しない傷病若しくはその徴候（臨床検査値の異常を含む。）をいう。

#### (29) 重篤な有害事象

有害事象のうち、次に掲げるいずれかに該当するものをいう。

- ①死に至るもの
- ②生命を脅かすもの
- ③治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの
- ④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの
- ⑤子孫に先天異常を来すもの

#### (30) 予測できない重篤な有害事象

重篤な有害事象のうち、研究計画書、インフォームド・コンセントの説明文書等において記載されていないもの又は記載されていてもその性質若しくは重症度が記載内容と一致しないものをいう。

#### (31) モニタリング

研究が適正に行われることを確保するため、研究がどの程度進捗しているか並びにこの指針及び研究計画書に従って行われているかについて、研究責任者が指定した者に行わせる調査をいう。

#### (32) 監査

研究結果の信頼性を確保するため、研究がこの指針及び研究計画書に従って行われたかについて、研究責任者が指定した者に行わせる調査をいう。

### 第3 適用範囲

#### 1 適用される研究

この指針は、我が国の研究機関により実施され、又は日本国内において実施される人を対象とする医学系研究を対象とする。ただし、他の指針の適用範囲に含まれる研究にあっては、当該指針に規定されていない事項についてはこの指針の規定により行うものとする。

また、次に掲げるいずれかに該当する研究は、この指針（既に作成されている匿名加工情報又は非識別加工情報（個人情報保護法に規定する大学その他の学術研究を目的とする機関若しくは団体又はそれらに属する者により学術研究の用に供する目的で用いられるものに限る。）のみを用いる研究にあっては、第17を除く。）の対象としない。

ア 法令の規定により実施される研究

イ 法令の定める基準の適用範囲に含まれる研究

ウ 試料・情報のうち、次に掲げるもののみを用いる研究

- ①既に学術的な価値が定まり、研究用として広く利用され、かつ、一般に入手可能な試料・情報
- ②既に匿名化されている情報（特定の個人を識別することができないものであって、対応表が作成されていないものに限る。）
- ③既に作成されている匿名加工情報又は非識別加工情報

#### 2 日本国外において実施される研究

(1) 我が国の研究機関が日本国外において研究を実施する場合（海外の研究機関と共同して研究を実施する場合を含む。）は、この指針に従うとともに、実施地の法令、指針等の基準を遵守しなければならない。ただし、この指針の規定と比較して実施地の法令、指針等の基準の規定が厳格な場合には、この指針の規定に代えて当該実施地の法令、指針等の基準の規定により研究を実施するものとする。

(2) この指針の規定が日本国外の実施地における法令、指針等の基準の規定より厳格であり、この指針の規定により研究を実施することが困難な場合であって、次に掲げる事項が研究計画書に記載され、当該研究の実施について倫理審査委員会の意見を聴いて我が国の研究機関の長が許可したときには、この指針の規定に代えて当該実施地の法令、指針等の基準の規定により研究を実施することができるものとする。

- ①インフォームド・コンセントについて適切な措置が講じられる旨
- ②研究の実施に伴って取得される個人情報等の保護について適切な措置が講じられる旨

### 第2章 研究者等の責務等

#### 第4 研究者等の基本的責務

##### 1 研究対象者等への配慮

- (1) 研究者等は、研究対象者の生命、健康及び人権を尊重して、研究を実施しなければならない。
- (2) 研究者等は、研究を実施するに当たっては、原則としてあらかじめインフォームド・コンセントを受けなければならない。
- (3) 研究者等は、研究対象者又はその代諾者等（以下「研究対象者等」という。）及びその関係者からの相談、問合せ、苦情等（以下「相談等」という。）に適切かつ迅速に対応しなければならない。
- (4) 研究者等は、研究の実施に携わる上で知り得た情



報を正当な理由なく漏らしてはならない。研究の実施に携わらなくなった後も、同様とする。

- (5) 研究者等は、研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合には、速やかに研究機関の長及び研究責任者に報告しなければならない。

## 2 研究の倫理的妥当性及び科学的合理性の確保等

- (1) 研究者等は、法令、指針等を遵守し、倫理審査委員会の審査及び研究機関の長の許可を受けた研究計画書に従って、適正に研究を実施しなければならない。
- (2) 研究者等は、研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合((3)に該当する場合を除く。)には、速やかに研究責任者に報告しなければならない。
- (3) 研究者等は、研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合には、速やかに研究責任者又は研究機関の長に報告しなければならない。

## 3 教育・研修

研究者等は、研究の実施に先立ち、研究に関する倫理並びに当該研究の実施に必要な知識及び技術に関する教育・研修を受けなければならない。また、研究期間中も適宜継続して、教育・研修を受けなければならない。

## 第5 研究責任者の責務

### 1 研究計画書の作成及び研究者等に対する遵守徹底

- (1) 研究責任者は、研究の実施に先立ち、適切な研究計画書を作成しなければならない。研究計画書を変更するときも同様とする。
- (2) 研究責任者は、研究の倫理的妥当性及び科学的合理性が確保されるよう、研究計画書を作成しなければならない。また、研究計画書の作成に当たって、研究対象者への負担並びに予測されるリスク及び利益を総合的に評価するとともに、負担及びリスクを最小化する対策を講じなければならない。
- (3) 研究責任者は、侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって通常の診療を超える医療行為を伴うものを実施しようとする場合には、当該研究に関連して研究対象者に生じた健康被害に対する補償を行うために、あらかじめ、保険への加入その他の必要な措置を適切に講じなければならない。
- (4) 研究責任者は、第9の規定により、研究の概要そ

他の研究に関する情報を適切に登録するとともに、研究の結果については、これを公表しなければならない。

- (5) 研究責任者は、研究計画書に従って研究が適正に実施され、その結果の信頼性が確保されるよう、当該研究の実施に携わる研究者をはじめとする関係者を指導・管理しなければならない。

## 2 研究の進捗状況の管理・監督及び有害事象等の把握・報告

- (1) 研究責任者は、研究の実施に係る必要な情報を収集するなど、研究の適正な実施及び研究結果の信頼性の確保に努めなければならない。
- (2) 研究責任者は、研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合（(3)に該当する場合を除く。）には、遅滞なく、研究機関の長に対して報告し、必要に応じて、研究を停止し、若しくは中止し、又は研究計画書を変更しなければならない。
- (3) 研究責任者は、研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合には、速やかに研究機関の長に報告し、必要に応じて、研究を停止し、若しくは中止し、又は研究計画書を変更しなければならない。
- (4) 研究責任者は、研究の実施において、当該研究により期待される利益よりも予測されるリスクが高いと判断される場合又は当該研究により十分な成果が得られた若しくは十分な成果が得られないと判断される場合には、当該研究を中止しなければならない。
- (5) 研究責任者は、侵襲を伴う研究の実施において重篤な有害事象の発生を知った場合には、速やかに、必要な措置を講じなければならない。
- (6) 研究責任者は、研究計画書に定めるところにより、研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況を研究機関の長に報告しなければならない。
- (7) 研究責任者は、研究を終了（中止の場合を含む。以下同じ。）したときは、研究機関の長に必要な事項について報告しなければならない。
- (8) 研究責任者は、他の研究機関と共同で研究を実施する場合には、共同研究機関の研究責任者に対し、当該研究に関連する必要な情報を共有しなければならない。

### 3 研究実施後の研究対象者への対応

研究責任者は、通常の診療を超える医療行為を伴う研究を実施した場合には、当該研究実施後においても、研究対象者が当該研究の結果により得られた最善の予防、診断及び治療を受けることができるよう努めなければならない。

## 第6 研究機関の長の責務

### 1 研究に対する総括的な監督

- (1) 研究機関の長は、実施を許可した研究について、適正に実施されるよう必要な監督を行うとともに、最終的な責任を負うものとする。
- (2) 研究機関の長は、研究の実施に携わる関係者に、研究対象者の生命、健康及び人権を尊重して研究を実施することを周知徹底しなければならない。
- (3) 研究機関の長は、その業務上知り得た情報を正当な理由なく漏らしてはならない。その業務に従事しなくなった後も、同様とする。
- (4) 研究機関の長は、研究に関する業務の一部を委託する場合には、委託を受けた者が遵守すべき事項について、文書による契約を締結するとともに、委託を受けた者に対する必要かつ適切な監督を行わなければならない。

### 2 研究の実施のための体制・規程の整備等

- (1) 研究機関の長は、研究を適正に実施するために必要な体制・規程を整備しなければならない。
- (2) 研究機関の長は、当該研究機関の実施する研究に関連して研究対象者に健康被害が生じた場合、これに対する補償その他の必要な措置が適切に講じられることを確保しなければならない。
- (3) 研究機関の長は、研究結果等、研究に関する情報が適切に公表されることを確保しなければならない。
- (4) 研究機関の長は、当該研究機関における研究がこの指針に適合していることについて、必要に応じ、自ら点検及び評価を行い、その結果に基づき適切な対応をとらなければならない。
- (5) 研究機関の長は、研究に関する倫理並びに研究の実施に必要な知識及び技術に関する教育・研修を当該研究機関の研究者等が受けることを確保するための措置を講じなければならない。また、自らもこれらの教育・研修を受けなければならない。
- (6) 研究機関の長は、当該研究機関において定められた規程により、この指針に定める権限又は事務を当該研究機関内の適当な者に委任することができる。

### 3 研究の許可等

- (1) 研究機関の長は、研究責任者から研究の実施又は

研究計画書の変更の許可を求められたときは、倫理審査委員会に意見を求め、その意見を尊重し、当該許可又は不許可その他研究に関し必要な措置について決定しなければならない。

- (2) 研究機関の長は、研究責任者をはじめとする研究者等から研究の継続に影響を与えられ得る事実又は情報について報告を受けた場合には、必要に応じて倫理審査委員会に意見を求め、その意見を尊重するとともに、必要に応じて速やかに、研究の停止、原因の究明等、適切な対応をとらなければならない。
- (3) 研究機関の長は、倫理審査委員会が行う調査に協力しなければならない。
- (4) 研究機関の長は、研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報について報告を受けた場合には、速やかに必要な措置を講じなければならない。
- (5) 研究機関の長は、研究責任者から研究の終了について報告を受けたときは、当該研究に関する審査を行った倫理審査委員会に必要な事項について報告しなければならない。

### 4 大臣への報告等

- (1) 研究機関の長は、当該研究機関が実施している又は過去に実施した研究について、この指針に適合していないことを知った場合には、速やかに倫理審査委員会の意見を聴き、必要な対応を行うとともに、不適合の程度が重大であるときは、その対応の状況・結果を厚生労働大臣（大学等にあつては厚生労働大臣及び文部科学大臣。以下単に「大臣」という。）に報告し、公表しなければならない。
- (2) 研究機関の長は、当該研究機関における研究がこの指針に適合していることについて、大臣又はその委託を受けた者（以下「大臣等」という。）が実施する調査に協力しなければならない。
- (3) 研究機関の長は、侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であつて介入を行うものの実施において、予測できない重篤な有害事象が発生した場合であつて当該研究との直接の因果関係が否定できないときは、3 (2) の対応の状況・結果を速やかに厚生労働大臣に報告し、公表しなければならない。

## 第3章 研究計画書

### 第7 研究計画書に関する手続

#### 1 研究計画書の作成・変更

- (1) 研究責任者は、研究を実施（研究計画書を変更し

て実施する場合を含む。以下同じ。)しようとするときは、あらかじめ研究計画書を作成し、研究機関の長の許可を受けなければならない。

- (2) 研究責任者は、他の研究機関と共同して研究を実施しようとする場合には、各共同研究機関の研究責任者の役割及び責任を明確にした上で研究計画書を作成しなければならない。
- (3) 研究責任者は、当該研究責任者の所属する研究機関における研究に関する業務の一部について委託しようとする場合には、当該委託業務の内容を定めた上で研究計画書を作成しなければならない。

## 2 倫理審査委員会への付議

- (1) 研究機関の長は、研究責任者から、当該研究機関における研究の実施の許可を求められたときは、当該研究の実施の適否について、倫理審査委員会の意見を聴かなければならない。ただし、研究機関の長は、公衆衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため緊急に研究を実施する必要があると判断する場合には、倫理審査委員会の意見を聴く前に許可を決定することができる。この場合において、研究機関の長は、許可後遅滞なく倫理審査委員会の意見を聴くものとし、倫理審査委員会が研究の停止若しくは中止又は研究計画書の変更をすべきである旨の意見を述べたときは、当該意見を尊重し、研究責任者に対し、研究を停止させ、若しくは中止させ、又は研究計画書を変更させるなど適切な対応をとらなければならない。
- (2) 研究機関の長は、他の研究機関と共同して実施する研究について倫理審査委員会の意見を聴く場合には、共同研究機関における研究の実施の許可、他の倫理審査委員会における審査結果及び当該研究の進捗に関する状況等の審査に必要な情報についても倫理審査委員会へ提供しなければならない。
- (3) 研究機関の長は、他の研究機関と共同して実施する研究に係る研究計画書について、一つの倫理審査委員会による一括した審査を求めることができる。

## 3 研究機関の長による許可

研究機関の長は、倫理審査委員会の意見を尊重し、研究の実施の許可又は不許可その他研究について必要な措置を決定しなければならない。この場合において、研究機関の長は、倫理審査委員会が研究の実施について不相当である旨の意見を述べたときには、当該研究の実施を許可してはならない。

## 4 研究終了後の対応

- (1) 研究責任者は、研究を終了したときは、その旨及

び研究の結果概要を文書により遅滞なく研究機関の長に報告しなければならない。

- (2) 研究機関の長は、研究責任者から(1)の規定による報告を受けたときは、当該研究に関する審査を行った倫理審査委員会に、研究終了の旨及び研究の結果概要を文書により報告しなければならない。

## 第8 研究計画書の記載事項

- (1) 研究計画書((2)の場合を除く。)に記載すべき事項は、原則として以下のとおりとする。ただし、倫理審査委員会の意見を受けて研究機関の長が許可した事項については、この限りでない。

- ①研究の名称
- ②研究の実施体制(研究機関の名称及び研究者等の氏名を含む。)
- ③研究の目的及び意義
- ④研究の方法及び期間
- ⑤研究対象者の選定方針
- ⑥研究の科学的合理性の根拠
- ⑦第12の規定によるインフォームド・コンセントを受ける手続等(インフォームド・コンセントを受ける場合には、同規定による説明及び同意に関する事項を含む。)
- ⑧個人情報等の取扱い(匿名化する場合にはその方法、匿名加工情報又は非識別加工情報を作成する場合にはその旨を含む。)
- ⑨研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策
- ⑩試料・情報(研究に用いられる情報に係る資料を含む。)の保管及び廃棄の方法
- ⑪研究機関の長への報告内容及び方法
- ⑫研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
- ⑬研究に関する情報公開の方法
- ⑭研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
- ⑮代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合には、第13の規定による手続(第12及び第13の規定による代諾者等の選定方針並びに説明及び同意に関する事項を含む。)
- ⑯インフォームド・アセントを得る場合には、第13の規定による手続(説明に関する事項を含む。)
- ⑰第12の6の規定による研究を実施しようとする場合には、同規定に掲げる要件の全てを満たしていることについて判断する方法



- ⑬研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容
  - ⑭侵襲（軽微な侵襲を除く.）を伴う研究の場合には、重篤な有害事象が発生した際の対応
  - ⑮侵襲を伴う研究の場合には、当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容
  - ⑯通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応
  - ⑰研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む.）の取扱い
  - ⑱研究に関する業務の一部を委託する場合には、当該業務内容及び委託先の監督方法
  - ⑲研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供される可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容
  - ⑳第 21 の規定によるモニタリング及び監査を実施する場合には、その実施体制及び実施手順
- (2) 試料・情報を研究対象者から取得し、又は他の機関から提供を受けて保管し、反復継続して他の研究機関に提供を行う業務（以下「収集・分譲」という.）を実施する場合の研究計画書に記載すべき事項は、原則として以下のとおりとする。ただし、倫理審査委員会の意見を受けて研究機関の長が許可した事項については、この限りでない。
- ①試料・情報の収集・分譲の実施体制（試料・情報の収集・分譲を行う機関の名称及び研究者等の氏名を含む.）
  - ②試料・情報の収集・分譲の目的及び意義
  - ③試料・情報の収集・分譲の方法及び期間
  - ④収集・分譲を行う試料・情報の種類
  - ⑤第 12 の規定によるインフォームド・コンセントを受けるとする等（インフォームド・コンセントを受けるとする場合には、同規定による説明及び同意に関する事項を含む.）
  - ⑥個人情報等の取扱い（匿名化する場合にはその方法、匿名加工情報又は非識別加工情報を作成する場合にはその旨を含む.）
  - ⑦研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

- ⑧試料・情報の保管及び品質管理の方法
- ⑨収集・分譲終了後の試料・情報の取扱い
- ⑩試料・情報の収集・分譲の資金源等、試料・情報の収集・分譲を行う機関の収集・分譲に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の収集・分譲に係る利益相反に関する状況
- ⑪研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
- ⑫研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容
- ⑬研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む.）の取扱い
- ⑭研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために他の研究機関に提供される可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容

## 第 9 研究に関する登録・公表

### 1 研究の概要及び結果の登録

研究責任者は、介入を行う研究について、国立大学附属病院長会議、一般財団法人日本医薬情報センター又は公益社団法人日本医師会が設置している公開データベースに、当該研究の概要をその実施に先立って登録し、研究計画書の変更及び研究の進捗に応じて適宜更新しなければならない。また、研究を終了したときは、遅滞なく、当該研究の結果を登録しなければならない。ただし、研究対象者等及びその関係者の人権又は研究者等及びその関係者の権利利益の保護のため非公開とすることが必要な内容として、倫理審査委員会の意見を受けて研究機関の長が許可したものについては、この限りでない。

### 2 研究結果の公表

研究責任者は、研究を終了したときは、遅滞なく、研究対象者等及びその関係者の人権又は研究者等及びその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じた上で、当該研究の結果を公表しなければならない。また、侵襲（軽微な侵襲を除く.）を伴う研究であって介入を行うものについて、結果の最終の公表を行ったときは、遅滞なく研究機関の長へ報告しなければならない。

## 第 4 章 倫理審査委員会

### 第 10 倫理審査委員会の設置等

#### 1 倫理審査委員会の設置の要件

倫理審査委員会の設置者は、次に掲げる要件を満たしていなければならない。

- ①審査に関する事務を的確に行う能力があること。
- ②倫理審査委員会を継続的に運営する能力があること。
- ③倫理審査委員会を中立的かつ公正に運営する能力があること。

#### 2 倫理審査委員会の設置者の責務

- (1) 倫理審査委員会の設置者は、当該倫理審査委員会の組織及び運営に関する規程を定め、当該規程により、倫理審査委員会の委員及びその事務に従事する者に業務を行わせなければならない。
- (2) 倫理審査委員会の設置者は、当該倫理審査委員会が審査を行った研究に関する審査資料を当該研究の終了について報告される日までの期間（侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を行うものに関する審査資料にあつては、当該研究の終了について報告された日から5年を経過した日までの期間）、適切に保管しなければならない。
- (3) 倫理審査委員会の設置者は、当該倫理審査委員会の運営を開始するに当たって、倫理審査委員会の組織及び運営に関する規程並びに委員名簿を倫理審査委員会報告システムにおいて公表しなければならない。

また、倫理審査委員会の設置者は、年1回以上、当該倫理審査委員会の開催状況及び審査の概要について、倫理審査委員会報告システムにおいて公表しなければならない。ただし、審査の概要のうち、研究対象者等及びその関係者の人権又は研究者等及びその関係者の権利利益の保護のため非公開とすることが必要な内容として倫理審査委員会が判断したものについては、この限りでない。

- (4) 倫理審査委員会の設置者は、当該倫理審査委員会の委員及びその事務に従事する者が審査及び関連する業務に関する教育・研修を受けることを確保するため必要な措置を講じなければならない。
- (5) 倫理審査委員会の設置者は、当該倫理審査委員会の組織及び運営がこの指針に適合していることについて、大臣等が実施する調査に協力しなければならない。

## 第 11 倫理審査委員会の役割・責務等

### 1 役割・責務

- (1) 倫理審査委員会は、研究機関の長から研究の実施の適否等について意見を求められたときは、この指針に基づき、倫理的観点及び科学的観点から、研究機関及び研究者等の利益相反に関する情報も含めて中立的かつ公正に審査を行い、文書により意見を述べなければならない。
- (2) 倫理審査委員会は、(1)の規定により審査を行った研究について、倫理的観点及び科学的観点から必要な調査を行い、研究機関の長に対して、研究計画書の変更、研究の中止その他当該研究に関し必要な意見を述べることができる。
- (3) 倫理審査委員会は、(1)の規定により審査を行った研究のうち、侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であつて介入を行うものについて、当該研究の実施の適正性及び研究結果の信頼性を確保するために必要な調査を行い、研究機関の長に対して、研究計画書の変更、研究の中止その他当該研究に関し必要な意見を述べるすることができる。
- (4) 倫理審査委員会の委員及びその事務に従事する者は、その業務上知り得た情報を正当な理由なく漏らしてはならない。その業務に従事しなくなった後も同様とする。
- (5) 倫理審査委員会の委員及びその事務に従事する者は、(1)の規定により審査を行った研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点並びに当該研究の実施上の観点及び審査の中立性若しくは公正性の観点から重大な懸念が生じた場合には、速やかに倫理審査委員会の設置者に報告しなければならない。
- (6) 倫理審査委員会の委員及びその事務に従事する者は、審査及び関連する業務に先立ち、倫理的観点及び科学的観点からの審査等に必要な知識を習得するための教育・研修を受けなければならない。また、その後も、適宜継続して教育・研修を受けなければならない。

### 2 構成及び会議の成立要件等

- (1) 倫理審査委員会の構成は、研究計画書の審査等の業務を適切に実施できるよう、次に掲げる要件の全てを満たさなければならない。①から③までに掲げる者については、それぞれ他を同時に兼ねることはできない。会議の成立についても同様の要件とする。
  - ①医学・医療の専門家等、自然科学の有識者が含まれていること。

- ②倫理学・法律学の専門家等，人文・社会科学の有識者が含まれていること。
- ③研究対象者の観点も含めて一般の立場から意見を述べることのできる者が含まれていること。
- ④倫理審査委員会の設置者の所属機関に所属しない者が複数含まれていること。
- ⑤男女両性で構成されていること。
- ⑥5名以上であること。

(2) 審査の対象となる研究の実施に携わる研究者等は，倫理審査委員会の審議及び意見の決定に同席してはならない。ただし，当該倫理審査委員会の求めに応じて，その会議に出席し，当該研究に関する説明を行うことはできる。

(3) 審査を依頼した研究機関の長は，倫理審査委員会の審議及び意見の決定に参加してはならない。ただし，倫理審査委員会における当該審査の内容を把握するために必要な場合には，当該倫理審査委員会の同意を得た上で，その会議に同席することができる。

(4) 倫理審査委員会は，審査の対象，内容等に応じて有識者に意見を求めることができる。

(5) 倫理審査委員会は，特別な配慮を必要とする者を研究対象者とする研究計画書の審査を行い，意見を述べる際は，必要に応じてこれらの者について識見を有する者に意見を求めなければならない。

(6) 倫理審査委員会の意見は，全会一致をもって決定するよう努めなければならない。

### 3 迅速審査

倫理審査委員会は，次に掲げるいずれかに該当する審査について，当該倫理審査委員会が指名する委員による審査（以下「迅速審査」という。）を行い，意見を述べることができる。迅速審査の結果は倫理審査委員会の意見として取り扱うものとし，当該審査結果は全ての委員に報告されなければならない。

①他の研究機関と共同して実施される研究であって，既に当該研究の全体について共同研究機関において倫理審査委員会の審査を受け，その実施について適当である旨の意見を得ている場合の審査

②研究計画書の軽微な変更に関する審査

③侵襲を伴わない研究であって介入を行わないものに関する審査

④軽微な侵襲を伴う研究であって介入を行わないものに関する審査

### 4 他の研究機関が実施する研究に関する審査

(1) 研究機関の長が，自らの研究機関以外に設置された倫理審査委員会に審査を依頼する場合には，当該

倫理審査委員会は，研究の実施体制について十分把握した上で審査を行い，意見を述べなければならない。

(2) 倫理審査委員会は，他の研究機関が実施する研究について審査を行った後，継続して当該研究機関の長から当該研究に関する審査を依頼された場合には，審査を行い，意見を述べなければならない。

## 第5章 インフォームド・コンセント等

### 第12 インフォームド・コンセントを受ける手続等

#### 1 インフォームド・コンセントを受ける手続等

研究者等が研究を実施しようとするとき，又は既存試料・情報の提供を行う者が既存試料・情報を提供しようとするときは，研究機関の長の許可を受けた研究計画書に定めるところにより，それぞれ次の(1)から(4)までの手続に従って，原則としてあらかじめインフォームド・コンセントを受けなければならない。ただし，法令の規定により既存試料・情報を提供する場合又は既存試料・情報の提供を受ける場合については，この限りでない。

(1) 新たに試料・情報を取得して研究を実施しようとする場合のインフォームド・コンセント

研究者等は，それぞれ次のア又はイの手続に従って研究を実施しなければならない。この場合において，研究に用いられる試料・情報を共同研究機関へ提供する場合は，当該試料・情報の提供に関する記録を作成しなければならない。

研究責任者は，研究者等が作成した当該記録を当該試料・情報の提供をした日から3年を経過した日までの期間保管しなければならない。

また，他の研究機関から研究に用いられる試料・情報の提供を受ける場合は，研究者等は，当該試料・情報の提供を行う者によって適切な手続がとられていること等を確認するとともに，当該試料・情報の提供に関する記録を作成しなければならない。

研究責任者は，研究者等が作成した当該記録を当該研究の終了について報告された日から5年を経過した日までの期間保管しなければならない。

#### ア 侵襲を伴う研究

研究者等は，3の規定による説明事項を記載した文書により，インフォームド・コンセントを受けなければならない。

#### イ 侵襲を伴わない研究

##### (ア) 介入を行う研究

研究者等は，必ずしも文書によりインフォー



ムド・コンセントを受けることを要しないが、文書によりインフォームド・コンセントを受けない場合には、3の規定による説明事項について口頭によりインフォームド・コンセントを受け、説明の方法及び内容並びに受けた同意の内容に関する記録を作成しなければならない。

(イ) 介入を行わない研究

①人体から取得された試料を用いる研究

研究者等は、必ずしも文書によりインフォームド・コンセントを受けることを要しないが、文書によりインフォームド・コンセントを受けない場合には、3の規定による説明事項について口頭によりインフォームド・コンセントを受け、説明の方法及び内容並びに受けた同意の内容に関する記録を作成しなければならない。

②人体から取得された試料を用いない研究

(i) 要配慮個人情報取得して研究を実施しようとする場合

研究者等は、必ずしもインフォームド・コンセントを受けることを要しないが、インフォームド・コンセントを受けない場合には、原則として研究対象者等の適切な同意を受けなければならない。

ただし、適切な同意を受けることが困難な場合であって、学術研究の用に供するときその他の研究に用いられる情報を取得して研究を実施しようとすることに特段の理由があるときは、当該研究の実施について、4①から⑥までの事項を研究対象者等に通知し、又は公開し、研究が実施又は継続されることについて、研究対象者等が拒否できる機会を保障することによって、取得した要配慮個人情報を利用することができる。

(ii) (i) 以外の場合

研究者等は、必ずしもインフォームド・コンセントを受けることを要しないが、インフォームド・コンセントを受けない場合には、当該研究の実施について、4①から⑥までの事項を研究対象者等に通知し、又は公開し、研究が実施又は継続されることについて、研究対象者等が拒否できる機会を保障しなければならない(ただし、共同研究機関へ提供する場合は、学術研究の用に

供するときその他の研究に用いられる情報を取得して共同研究機関へ提供することに特段の理由があるときに限る.)。

(2) 自らの研究機関において保有している既存試料・情報を用いて研究を実施しようとする場合のインフォームド・コンセント

ア 人体から取得された試料を用いる研究

研究者等は、必ずしも文書によりインフォームド・コンセントを受けることを要しないが、文書によりインフォームド・コンセントを受けない場合には、3の規定による説明事項について口頭によりインフォームド・コンセントを受け、説明の方法及び内容並びに受けた同意の内容に関する記録を作成しなければならない。ただし、これらの手続を行うことが困難な場合であって次の(ア)から(ウ)までのいずれかに該当するときには、当該手続を行うことなく、自らの研究機関において保有している既存試料・情報を利用することができる。

(ア) 当該既存試料・情報が次に掲げるいずれかに該当していること。

①匿名化されているもの(特定の個人を識別することができないものに限る。)であること。

②匿名加工情報又は非識別加工情報であること。

(イ) 当該既存試料・情報が(ア)に該当しない場合であって、その取得時に当該研究における利用が明示されていない別の研究についての研究対象者等の同意のみが与えられているときには、次に掲げる要件を満たしていること。

①当該研究の実施について、4①から④までの事項を研究対象者等に通知し、又は公開していること。

②その同意が当該研究の目的と相当の関連性があると合理的に認められること。

(ウ) 当該既存試料・情報が(ア)又は(イ)のいずれにも該当しない場合であって、社会的に重要性の高い研究に当該既存試料・情報が利用されるときにおいて、次に掲げる要件の全てを満たしていること。

①当該研究の実施について、4①から⑥までの事項を研究対象者等に通知し、又は公開していること。

②研究が実施されることについて、原則として、研究対象者等が拒否できる機会を保障すること。

### イ 人体から取得された試料を用いない研究

研究者等は、必ずしもインフォームド・コンセントを受けることを要しないが、インフォームド・コンセントを受けない場合には、次の(ア)から(ウ)までのいずれかに該当していなければならない。

(ア) 当該研究に用いられる情報が次に掲げるいずれかに該当していること。

- ①匿名化されているもの(特定の個人を識別することができないものに限る.)であること。
- ②匿名加工情報又は非識別加工情報であること。

(イ) 当該研究に用いられる情報が(ア)に該当しない場合であって、その取得時に当該研究における利用が明示されていない別の研究についての研究対象者等の同意のみが与えられているときには、次に掲げる要件を満たしていること。

- ①当該研究の実施について、4①から④までの事項を研究対象者等に通知し、又は公開していること。
- ②その同意が当該研究の目的と相当の関連性があると合理的に認められること。

(ウ) 当該研究に用いられる情報が(ア)又は(イ)のいずれにも該当しない場合であって、学術研究の用に供するときその他の当該情報を用いて研究を実施しようとするに特段の理由があるときは、次に掲げる要件を満たしていること。

- ①当該研究の実施について、4①から⑥までの事項を研究対象者等に通知し、又は公開していること。
- ②研究が実施又は継続されることについて、原則として、研究対象者等が拒否できる機会を保障すること。

(3) 他の研究機関に既存試料・情報を提供しようとする場合のインフォームド・コンセント

他の研究機関に対して既存試料・情報の提供を行う者は、必ずしも文書によりインフォームド・コンセントを受けることを要しないが、文書によりインフォームド・コンセントを受けない場合には、3の規定による説明事項(既存試料・情報を提供する旨を含む.)について口頭によりインフォームド・コンセントを受け、説明の方法及び内容並びに受けた同意の内容に関する記録を作成しなければならない。ただし、これらの手続を行うことが困難な場合で

あって次のアからウまでのいずれかに該当するときは、当該手続を行うことなく、既存試料・情報を提供することができる。

なお、既存試料・情報の提供に当たり、既存試料・情報の提供を行う者が所属する機関(以下「既存試料・情報の提供を行う機関」という.)の長は、適正に既存試料・情報を提供するために必要な体制及び規程を整備しなければならない。また、既存試料・情報の提供を行う者は、当該既存試料・情報の提供に関する記録を作成し、当該記録を当該試料・情報の提供をした日から3年を経過した日までの期間保管しなければならない。

ア 当該既存試料・情報が次に掲げるいずれかに該当していることについて、既存試料・情報の提供を行う機関の長が当該既存試料・情報の提供について把握できるようにしていること。

- (ア) 匿名化されているもの(特定の個人を識別することができないものに限る.)であること。
- (イ) 匿名加工情報又は非識別加工情報であること。

(ウ) 学術研究の用に供するときその他の当該既存試料・情報を提供することに特段の理由があり、かつ、4①から④までの事項を研究対象者等に通知し、又は公開している場合であって、匿名化されているもの(どの研究対象者の試料・情報であるかが直ちに判別できないよう、加工又は管理されたものに限る.)であること。

イ 既存試料・情報がアに該当しない場合であって、学術研究の用に供するときその他の当該既存試料・情報を提供することに特段の理由があるときは、次に掲げる要件を満たしていることについて、倫理審査委員会の意見を聴いた上で、既存試料・情報の提供を行う機関の長の許可を得ていること。

(ア) 当該研究の実施及び当該既存試料・情報の他の研究機関への提供について、4①から⑥までの事項を研究対象者等に通知し、又は公開していること。

(イ) 研究が実施されることについて、原則として、研究対象者等が拒否できる機会を保障すること。

ウ 社会的に重要性の高い研究に用いられる既存試料・情報が提供される場合であって、当該研究の方法及び内容、研究に用いられる試料・情報の内

容その他の理由によりア及びイによることができないときには、必要な範囲で他の適切な措置を講じることについて、倫理審査委員会の意見を聴いた上で、既存試料・情報の提供を行う機関の長の許可を得ていること。なお、この場合において、7(1)の①から④までの要件の全てに該当していなければならない。また、7(2)①から③までのものうち適切な措置を講じなければならない。

(4)(3)の手続に基づく既存試料・情報の提供を受けて研究を実施しようとする場合のインフォームド・コンセント

研究者等は、次に掲げる事項を確認するとともに、当該既存試料・情報の提供に関する記録を作成しなければならない。

研究責任者は、研究者等が作成した当該記録を当該研究の終了について報告された日から5年を経過した日までの期間保管しなければならない。

ア 当該試料・情報に関するインフォームド・コンセントの内容又は(3)の規定による当該試料・情報の提供に当たって講じた措置の内容

イ 当該既存試料・情報の提供を行った他の機関の名称、住所及びその長の氏名

ウ 当該既存試料・情報の提供を行った他の機関による当該試料・情報の取得の経緯

また、特定の個人を識別することができる既存試料・情報を用いる場合(研究者等がインフォームド・コンセントを受ける場合を除く.)には、当該研究の実施について、4①から⑥までの事項を公開し、かつ、研究が実施されることについて、原則として、研究対象者等が同意を撤回できる機会を保障しなければならない。

なお、(3)ア(ウ)に該当することにより(3)の規定による提供を受けた場合には、研究者等は、当該研究の実施について、4①から④までの事項を公開しなければならない。

## 2 研究計画書の変更

研究者等は、研究計画書を変更して研究を実施しようとする場合には、変更箇所について、原則として改めて1の規定によるインフォームド・コンセントの手続等を行わなければならない。ただし、倫理審査委員会の意見をを受けて研究機関の長が許可した変更箇所については、この限りでない。

## 3 説明事項

インフォームド・コンセントを受ける際に研究対象者等に対し説明すべき事項は、原則として以下のとお

りとする。ただし、倫理審査委員会の意見をを受けて研究機関の長が許可した事項については、この限りでない。

- ①研究の名称及び当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けている旨
- ②研究機関の名称及び研究責任者の氏名(他の研究機関と共同して研究を実施する場合には、共同研究機関の名称及び共同研究機関の研究責任者の氏名を含む。)
- ③研究の目的及び意義
- ④研究の方法(研究対象者から取得された試料・情報の利用目的を含む。)及び期間
- ⑤研究対象者として選定された理由
- ⑥研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益
- ⑦研究が実施又は継続されることに同意した場合であっても随時これを撤回できる旨(研究対象者等からの撤回の内容に従った措置を講じることが困難となる場合があるときは、その旨及びその理由)
- ⑧研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な取扱いを受けない旨
- ⑨研究に関する情報公開の方法
- ⑩研究対象者等の求めに応じて、他の研究対象者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法
- ⑪個人情報等の取扱い(匿名化する場合にはその方法、匿名加工情報又は非識別加工情報を作成する場合にはその旨を含む。)
- ⑫試料・情報の保管及び廃棄の方法
- ⑬研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
- ⑭研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
- ⑮研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容
- ⑯通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、他の治療方法等に関する事項
- ⑰通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応
- ⑱研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得ら



れる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の取扱い

- ⑱ 侵襲を伴う研究の場合には、当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容
- ⑳ 研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供される可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容
- ㉑ 侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を行うもの場合には、研究対象者の秘密が保全されることを前提として、モニタリングに従事する者及び監査に従事する者並びに倫理審査委員会が、必要な範囲内において当該研究対象者に関する試料・情報を閲覧する旨

#### 4 研究対象者等に通知し、又は公開すべき事項

1又は9の規定において、研究対象者等に通知し、又は公開すべき事項は以下のとおりとする。

- ① 試料・情報の利用目的及び利用方法（他の機関へ提供される場合はその方法を含む。）
- ② 利用し、又は提供する試料・情報の項目
- ③ 利用する者の範囲
- ④ 試料・情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称
- ⑤ 研究対象者又はその代理人の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用又は他の研究機関への提供を停止すること。
- ⑥ ⑤の研究対象者又はその代理人の求めを受け付ける方法

#### 5 同意を受ける時点で特定されなかった研究への試料・情報の利用の手続

研究者等は、研究対象者等から同意を受ける時点で想定される試料・情報の利用目的等について可能な限り説明した場合であって、その後、利用目的等が新たに特定されたときは、研究計画書を作成又は変更した上で、新たに特定された利用目的等についての情報を研究対象者等に通知し、又は公開し、研究が実施されることについて、原則として、研究対象者等が同意を撤回できる機会を保障しなければならない。

#### 6 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究の取扱い

研究者等は、あらかじめ研究計画書に定めるところにより、次に掲げる要件の全てに該当すると判断したときは、研究対象者等の同意を受けずに研究を実施することができる。ただし、当該研究を実施した場合に

は、速やかに、3の規定による説明事項を記載した文書によりインフォームド・コンセントの手続を行わなければならない。

- ① 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じていること。
- ② 介入を行う研究の場合には、通常の診療では十分な効果が期待できず、研究の実施により研究対象者の生命の危機が回避できる可能性が十分にあると認められること。
- ③ 研究の実施に伴って研究対象者に生じる負担及びリスクが必要最小限のものであること。
- ④ 代諾者又は代諾者となるべき者と直ちに連絡を取ることができないこと。

#### 7 インフォームド・コンセントの手続等の簡略化

(1) 研究者等又は既存試料・情報の提供を行う者は、次に掲げる要件の全てに該当する研究を実施しようとする場合には、研究機関の長の許可を受けた研究計画書に定めるところにより、1及び2の規定による手続の一部を簡略化することができる。

- ① 研究の実施に侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴わないこと。
- ② 1及び2の規定による手続を簡略化することが、研究対象者の不利益とならないこと。
- ③ 1及び2の規定による手続を簡略化しなければ、研究の実施が困難であり、又は研究の価値を著しく損ねること。
- ④ 社会的に重要性が高い研究と認められるものであること。

(2) 研究者等は、(1)の規定により1及び2の規定による手続が簡略化される場合には、次に掲げるものうち適切な措置を講じなければならない。

- ① 研究対象者等が含まれる集団に対し、試料・情報の収集及び利用の目的及び内容（方法を含む。）について広報すること。
- ② 研究対象者等に対し、速やかに、事後的説明（集団に対するものを含む。）を行うこと。
- ③ 長期間にわたって継続的に試料・情報が収集され、又は利用される場合には、社会に対し、その実情を当該試料・情報の収集又は利用の目的及び方法を含めて広報し、社会に周知されるよう努めること。

#### 8 同意の撤回等

研究者等は、研究対象者等から次に掲げるいずれかに該当する同意の撤回又は拒否があった場合には、遅滞なく、当該撤回又は拒否の内容に従った措置を講じ

るとともに、その旨を当該研究対象者等に説明しなければならない。ただし、当該措置を講じることが困難な場合であって、当該措置を講じないことについて倫理審査委員会の意見を聴いた上で研究機関の長が許可したときは、この限りでない。なお、その場合、当該撤回又は拒否の内容に従った措置を講じない旨及びその理由について、研究者等が研究対象者等に説明し、理解を得るよう努めなければならない。

- ①研究が実施又は継続されることに関して与えた同意の全部又は一部の撤回
- ②研究について通知され、又は公開された情報に基づき、当該研究が実施又は継続されることの全部又は一部に対する拒否（第 13 の 1 (1) イ (ア) ②の拒否を含む。）
- ③6 の規定によるインフォームド・コンセントの手続における、研究が実施又は継続されることの全部又は一部に対する拒否
- ④代諾者が同意を与えた研究について、研究対象者からのインフォームド・コンセントの手続における、当該研究が実施又は継続されることの全部又は一部に対する拒否

9 海外にある者へ試料・情報を提供する場合の取扱い  
海外にある者に対し、研究に用いられる試料・情報を提供する場合（当該試料・情報の取扱いの全部又は一部を海外にある者に委託する場合を含む。）は、当該者が個人情報の保護に関する法律施行規則（平成 28 年個人情報保護委員会規則第 3 号。以下「個人情報保護法施行規則」という。）に定められた国にある場合若しくは個人情報保護法施行規則に定める基準に適合する体制を整備している場合又は法令の規定により試料・情報を提供する場合を除き、当該者に対し研究に用いられる試料・情報を提供することについて、研究対象者等の適切な同意を受けなければならない。

また、法令の規定により試料・情報を提供する場合を除き、研究者等は、当該試料・情報の提供に関する記録を作成しなければならない。

研究責任者は、研究者等が作成した当該記録を当該試料・情報の提供をした日から 3 年を経過した日まで期間保管しなければならない。

ただし、適切な同意を受けることが困難な場合であって次の (1) から (3) までのいずれかに該当するときには、当該研究に用いられる試料・情報を海外にある者に提供することができる。

(1) 当該試料・情報が次に掲げるいずれかに該当していることについて、試料・情報の提供を行う機関の

長が当該試料・情報の提供について把握できるようにしていること。

- ①匿名化されているもの（特定の個人を識別することができないものに限る。）であること。
- ②匿名加工情報又は非識別加工情報であること。
- ③学術研究の用に供するときその他の当該試料・情報を提供することに特段の理由があり、かつ、4①から④までの事項を研究対象者等に通知し、又は公開している場合であって、匿名化されているもの（どの研究対象者の試料・情報であるかが直ちに判別できないよう、加工又は管理されたものに限る。）であること。

(2) (1) に該当しない場合であって、学術研究の用に供するときその他の当該試料・情報を提供することに特段の理由があるときは、次に掲げる要件を満たしていることについて、倫理審査委員会の意見を聴いた上で、試料・情報の提供を行う機関の長の許可を得ていること。

- ①当該研究の実施及び当該試料・情報の海外にある者への提供について、4①から⑥までの事項を研究対象者等に通知し、又は公開していること。
  - ②研究が実施されることについて、原則として、研究対象者等が拒否できる機会を保障すること。
- (3) (1) 又は (2) のいずれにも該当しない場合であって、社会的に重要性の高い研究と認められるものであるときにおいては、7 (2) ①から③までのもののうち適切な措置を講じることについて、倫理審査委員会の意見を聴いた上で、試料・情報の提供を行う機関の長の許可を得ていること。

### 第 13 代諾者等からインフォームド・コンセントを受けする場合の手続等

#### 1 代諾の要件等

(1) 研究者等又は既存試料・情報の提供を行う者が、第 12 の規定による手続において代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合には、次に掲げる要件がいずれも満たされていなければならない。

ア 研究計画書に次に掲げる事項が記載されていること。

- ①代諾者等の選定方針
- ②代諾者等への説明事項（イ（ア）又は（イ）に該当する者を研究対象者とする場合には、③に関する説明を含む。）
- ③イ（ア）又は（イ）に該当する者を研究対象者とする場合には、当該者を研究対象者とする必要がある理由

イ 研究対象者が次に掲げるいずれかに該当していること。

(ア) 未成年者であること。ただし、研究対象者が中学校等の課程を修了している又は16歳以上の未成年者であり、かつ、研究を実施されることに関する十分な判断能力を有すると判断される場合であって、次に掲げる事項が研究計画書に記載され、当該研究の実施について倫理審査委員会の意見を聴いた上で研究機関の長が許可したときは、代諾者ではなく当該研究対象者からインフォームド・コンセントを受けるとする。

①研究の実施に侵襲を伴わない旨

②研究の目的及び試料・情報の取扱いを含む研究の実施についての情報を公開し、当該研究が実施又は継続されることについて、研究対象者の親権者又は未成年後見人が拒否できる機会を保障する旨

(イ) 成年であって、インフォームド・コンセントを与える能力を欠くと客観的に判断される者であること。

(ウ) 死者であること。ただし、研究を実施されることが、その生前における明示的な意思に反している場合を除く。

(2) 研究者等又は既存試料・情報の提供を行う者が、第12の規定による手続において代諾者等からインフォームド・コンセントを受けるときは、(1)ア①の選定方針に従って代諾者等を選定し、当該代諾者等に対して、第12の3の規定によるほか(1)ア②の説明事項を説明しなければならない。

(3) 研究者等又は既存試料・情報の提供を行う者が、代諾者からインフォームド・コンセントを受けた場合であって、研究対象者が中学校等の課程を修了している又は16歳以上の未成年者であり、かつ、研究を実施されることに関する十分な判断能力を有すると判断されるときには、当該研究対象者からもインフォームド・コンセントを受けなければならない。

## 2 インフォームド・アセントを得る場合の手続等

(1) 研究者等又は既存試料・情報の提供を行う者が、代諾者からインフォームド・コンセントを受けた場合であって、研究対象者が研究を実施されることについて自らの意向を表すことができると判断されるときには、インフォームド・アセントを得よう努めなければならない。ただし、1(3)の規定により研究対象者からインフォームド・コンセントを受

けるときは、この限りでない。

(2) 研究責任者は、(1)の規定によるインフォームド・アセントの手続を行うことが予測される研究を実施しようとする場合には、あらかじめ研究対象者への説明事項及び説明方法を研究計画書に記載しなければならない。

(3) 研究者等及び既存試料・情報の提供を行う者は、(1)の規定によるインフォームド・アセントの手続において、研究対象者が、研究が実施又は継続されることの全部又は一部に対する拒否の意向を表した場合には、その意向を尊重するよう努めなければならない。ただし、当該研究を実施又は継続することにより研究対象者に直接の健康上の利益が期待され、かつ、代諾者がそれに同意するときは、この限りでない。

## 第6章 個人情報等及び匿名加工情報

### 第14 個人情報等に係る基本的責務

#### 1 個人情報等の保護

(1) 研究者等及び研究機関の長は、個人情報、匿名加工情報及び非識別加工情報の取扱いに関して、この指針の規定のほか、個人情報保護法、行政機関個人情報保護法、独立行政法人等個人情報保護法及び地方公共団体において制定される条例等を遵守しなければならない。

(2) 研究者等及び研究機関の長は、死者の尊厳及び遺族等の感情に鑑み、死者について特定の個人を識別することができる情報に関しても、生存する個人に関するものと同様に、2及び第15の規定により適切に取り扱い、必要かつ適切な措置を講じなければならない。また、第16の規定に準じて適切に対応し、必要な措置を講じるよう努めなければならない。

#### 2 適正な取得等

(1) 研究者等は、研究の実施に当たって、偽りその他の不正の手段により個人情報等を取得してはならない。

(2) 研究者等は、原則としてあらかじめ研究対象者等から同意を受けている範囲を超えて、研究の実施に伴って取得された個人情報等を取り扱ってはならない。

### 第15 安全管理

#### 1 適正な取扱い

(1) 研究者等は、研究の実施に伴って取得された個人情報等であって当該研究者等の所属する研究機関が保有しているもの(委託して保管する場合を含む。以下「保有する個人情報等」という。)について、漏



えい、滅失又はき損の防止その他の安全管理のため、適切に取り扱わなければならない。

- (2) 研究責任者は、研究の実施に際して、保有する個人情報等が適切に取り扱われるよう、研究機関の長と協力しつつ、当該情報を取り扱う他の研究者等に対して、必要な指導・管理を行わなければならない。

## 2 安全管理のための体制整備、監督等

- (1) 研究機関の長は、保有する個人情報等の漏えい、滅失又はき損の防止その他保有する個人情報等の安全管理のため、必要かつ適切な措置を講じなければならない。
- (2) 研究機関の長は、当該研究機関において研究の実施に携わる研究者等に保有する個人情報等を取り扱わせようとする場合には、その安全管理に必要な体制及び規程を整備するとともに、研究者等に対して、保有する個人情報等の安全管理が図られるよう必要かつ適切な監督を行わなければならない。

## 第16 保有する個人情報の開示等

### 1 保有する個人情報に関する事項の公表等

- (1) 研究機関の長は、研究対象者等に係る個人情報に関し、第12の規定により、研究対象者等に説明し、又は個人情報の取扱いを含む研究の実施についての情報を研究対象者等に通知し、若しくは公開している場合を除き、研究の実施に伴って取得された個人情報であって当該研究機関が保有しているもの（委託して保管する場合を含む。以下「保有する個人情報」という。）に関し、次に掲げる事項について、当該個人情報によって識別される特定の個人（以下「本人」という。）又はその代理人が容易に知り得る状態（本人又はその代理人（以下「本人等」という。）の求めに応じて遅滞なく回答する場合を含む。以下同じ。）に置かななければならない。

- ①研究機関の名称及び研究機関の長の氏名
- ②保有する個人情報の利用目的について、研究に用いられる情報にあっては研究に用いられる旨（他の研究機関へ提供される場合には、その旨を含む。）、研究に用いられる情報でないものについてはその用途
- ③(2)又は2(1)、(3)、(4)若しくは(6)の規定による求め（以下「開示等の求め」という。）に応じる手続（2(2)の規定により手数料の額を定めた場合には、その手数料の額を含む。）
- ④保有する個人情報の取扱いに関する相談等の窓口

- (2) 研究機関の長は、本人等から、保有する個人情報のうちその本人を識別することができるものについ

て、その利用目的の通知を求められた場合には、その求めをした本人等（以下「請求者」という。）に対し、遅滞なく、これを通知しなければならない。

- (3) (1)②及び(2)の規定は、次に掲げるいずれかに該当する場合には適用しない。

- ①利用目的を容易に知り得る状態に置くこと又は請求者に対して通知することにより、研究対象者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- ②利用目的を容易に知り得る状態に置くこと又は請求者に対して通知することにより、当該研究機関の権利又は正当な利益を害するおそれがある場合
- (4) 研究機関の長は、(2)の規定による利用目的の通知について、(3)の規定により通知しない旨の決定をした場合には、請求者に対し、遅滞なく、その旨を通知しなければならない。また、請求者に対し、その理由を説明し、理解を得るよう努めなければならない。

### 2 開示等の求めへの対応

- (1) 研究機関の長は、本人等から、保有する個人情報のうちその本人を識別することができるものについて、開示（保有する個人情報にその本人が識別されるものが存在しない場合に、その旨を通知することを含む。以下同じ。）を求められた場合には、請求者に対し、遅滞なく、該当する個人情報を開示しなければならない。ただし、開示することにより次に掲げるいずれかに該当する場合には、その全部又は一部を開示しないことができる。また、法令の規定により、保有する個人情報の開示について定めがある場合には、当該法令の規定によるものとする。

- ①研究対象者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- ②研究機関の研究業務の適正な実施に著しい支障を及ぼすおそれがある場合
- ③法令に違反することとなる場合

- (2) 研究機関の長は、1(2)の規定による利用目的の通知又は(1)の規定による開示を求められたときは、その措置の実施に関し、手数料を徴収することができる。ただし、その場合には、実費を勘案して合理的と認められる範囲内において、その手数料の額を定めなければならない。

- (3) 研究機関の長は、本人等から、保有する個人情報のうちその本人を識別することができるものについて、その内容が事実でないという理由によって、当該内容の訂正、追加又は削除（以下「訂正等」とい

- う。)を求められた場合には、当該内容の訂正等に関して法令の規定により特別の手続が定められている場合を除き、利用目的の達成に必要な範囲内において、遅滞なく必要な調査を行い、その結果に基づき、当該内容の訂正等を行わなければならない。
- (4) 研究機関の長は、本人等から、保有する個人情報のうちその本人を識別することができるものについて、第14の2(1)の規定に反して取得されたものであるという理由又は同(2)の規定に反して取り扱われているという理由によって、該当する個人情報の利用の停止又は消去(以下「利用停止等」という。)を求められた場合であって、その求めが適正と認められるときは、当該規定に反していることを是正するために必要な限度で、遅滞なく、当該個人情報の利用停止等を行わなければならない。ただし、当該個人情報の利用停止等を行うことが困難な場合であって、当該本人の権利利益を保護するため必要なこれに代わるべき措置をとるときは、この限りでない。
- (5) 研究機関の長は、(1)の規定により求められた措置の全部若しくは一部について当該措置をとらない旨の決定をした場合又は(3)若しくは(4)の規定により求められた措置の全部若しくは一部について当該措置をとった場合若しくは当該措置をとらない旨の決定をした場合には、請求者に対し、遅滞なく、その旨(訂正等を行った場合には、その内容を含む。)を通知しなければならない。また、(1)、(3)又は(4)の規定により、本人等から求められた措置の全部又は一部について、当該措置をとらない旨を通知する場合又は当該措置と異なる措置をとる旨を通知する場合には、請求者に対し、その理由を説明し、理解を得よう努めなければならない。
- (6) 研究機関の長は、本人等から、特定の個人を識別することができる試料・情報が第12の規定に反して他の研究機関(共同研究機関を含む。以下同じ。)に提供されているという理由によって、当該試料・情報の他の研究機関への提供の停止を求められた場合であって、その求めが適正と認められるときは、遅滞なく、当該試料・情報の他の研究機関への提供を停止しなければならない。ただし、当該試料・情報の他の研究機関への提供を停止することが困難な場合であって、当該本人の権利利益を保護するため必要なこれに代わるべき措置をとるときは、この限りでない。
- (7) 研究機関の長は、(6)の規定により提供の停止を

求められた特定の個人を識別することができる試料・情報の全部又は一部について、他の研究機関への提供を停止した場合又は他の研究機関への提供を停止しない旨の決定をした場合には、請求者に対し、遅滞なく、その旨を通知しなければならない。また、他の研究機関への提供を停止しない旨を通知する場合又は他の研究機関への提供の停止と異なる措置をとる旨を通知する場合には、請求者に対し、その理由を説明し、理解を得よう努めなければならない。

- (8) 研究機関の長は、開示等の求めに応じる手続として、次に掲げる事項を定めることができる。なお、その場合には本人等に過重な負担を課するものとならないよう、その負担の軽減に努めなければならない。また、本人等が当該手続によらずに開示等の求めを行ったときは、請求者に対し、開示等の求めに応じることが困難である旨を通知することができる。
- ①開示等の求めの申出先
  - ②開示等の求めに際して提出すべき書面(電子的方式、磁気的方式その他の知覚によっては認識することができない方式で作られる記録を含む。)の様式その他の開示等の求めの方式
  - ③開示等の求めをする者が本人等であることの確認の方法
  - ④(2)の規定により手数料を定めた場合には、その徴収方法
- (9) 研究機関の長は、本人等から開示等の求めがあった場合において、請求者に対し、その対象となる保有する個人情報を特定するに足りる事項の提示を求めることができる。なお、本人等が容易かつ確に開示等の求めを行うことができるよう、当該個人情報の特定に資する情報の提供その他本人等の利便を考慮するとともに、本人等に過重な負担を課するものとならないよう配慮しなければならない。

#### 第17 匿名加工情報の取扱い

- (1) 研究者等(個人情報保護法の適用を受ける大学その他の学術研究を目的とする機関若しくは団体又はそれらに属する者であって、その個人情報又は匿名加工情報を取り扱う目的の全部又は一部が学術研究の用に供する目的である者に限る。以下この第17において同じ。)は、匿名加工情報(匿名加工情報データベース等(匿名加工情報を含む情報の集合体であって、特定の匿名加工情報を電子計算機を用いて検索することができるように体系的に構成したものその他特定の匿名加工情報を容易に検索することができるように体系的に

- 構成したものをいう。)を構成するものに限る。以下同じ。)を作成するときは、特定の個人を識別すること及びその作成に用いる個人情報に復元することができないようにするために必要な基準に従い、当該個人情報を加工しなければならない。
- (2) 研究者等は、匿名加工情報を作成したときは、その作成に用いた個人情報から削除した記述等及び個人識別符号並びに(1)の規定により行った加工の方法に関する情報の漏えいを防止するために必要なものとして定められる基準に従い、これらの情報の安全管理のための措置を講じなければならない。
- (3) 研究者等は、匿名加工情報を作成したときは、当該匿名加工情報に含まれる個人に関する情報の項目を公表しなければならない。
- (4) 研究者等は、匿名加工情報を作成して当該匿名加工情報を他の研究機関に提供するときは、あらかじめ、他の研究機関に提供される匿名加工情報に含まれる個人に関する情報の項目及びその提供の方法について公表するとともに、当該他の研究機関に対して、当該提供に係る情報が匿名加工情報である旨を明示しなければならない。
- (5) 研究者等は、匿名加工情報を作成して自ら当該匿名加工情報を取り扱うに当たっては、当該匿名加工情報の作成に用いられた個人情報に係る本人を識別するために、当該匿名加工情報を他の情報と照合してはならない。
- (6) 研究者等は、匿名加工情報を作成したときは、当該匿名加工情報の安全管理のために必要かつ適切な措置、当該匿名加工情報の作成その他の取扱いに関する苦情の処理その他の当該匿名加工情報の適正な取扱いを確保するために必要な措置を自ら講じ、かつ、当該措置の内容を公表するよう努めなければならない。
- (7) 研究者等は、匿名加工情報(自ら個人情報を加工して作成したものを除く。以下この第17において同じ。)を他の研究機関に提供するときは、あらかじめ、他の研究機関に提供される匿名加工情報に含まれる個人に関する情報の項目及びその提供の方法について公表するとともに、当該他の研究機関に対して、当該提供に係る情報が匿名加工情報である旨を明示しなければならない。
- (8) 匿名加工情報の提供を受けた研究者等は、当該匿名加工情報を取り扱うに当たっては、当該匿名加工情報の作成に用いられた個人情報に係る本人を識別するために、当該個人情報から削除された記述等若しくは個人識別符号若しくは(1)の規定により行われた加工の

方法に関する情報を取得し、又は当該匿名加工情報を他の情報と照合してはならない。

- (9) 匿名加工情報の提供を受けた研究者等は、当該匿名加工情報の安全管理のために必要かつ適切な措置、匿名加工情報の取扱いに関する苦情の処理その他の匿名加工情報の適正な取扱いを確保するために必要な措置を自ら講じ、かつ、当該措置の内容を公表するよう努めなければならない。

## 第7章 重篤な有害事象への対応

### 第18 重篤な有害事象への対応

#### 1 研究者等の対応

研究者等は、侵襲を伴う研究の実施において重篤な有害事象の発生を知った場合には、3(1)の規定による手順書等に従い、研究対象者等への説明等、必要な措置を講じるとともに、速やかに研究責任者に報告しなければならない。

#### 2 研究責任者の対応

(1) 研究責任者は、侵襲を伴う研究の実施において重篤な有害事象の発生を知った場合には、速やかに、その旨を研究機関の長に報告するとともに、3(1)の規定による手順書等に従い、適切な対応を図らなければならない。また、速やかに当該研究の実施に携わる研究者等に対して、当該有害事象の発生に係る情報を共有しなければならない。

(2) 研究責任者は、他の研究機関と共同で実施する侵襲を伴う研究の実施において重篤な有害事象の発生を知った場合には、速やかに当該研究を実施する共同研究機関の研究責任者に対して、当該有害事象の発生に係る情報を共有しなければならない。

#### 3 研究機関の長の対応

(1) 研究機関の長は、侵襲を伴う研究を実施しようとする場合には、あらかじめ、重篤な有害事象が発生した際に研究者等が実施すべき事項に関する手順書を作成し、当該手順書に従って適正かつ円滑に対応が行われるよう必要な措置を講じなければならない。

(2) 研究機関の長は、2(1)の規定により研究責任者から重篤な有害事象の発生について報告がなされた場合には、手順書に従って速やかに必要な対応を行うとともに、当該有害事象について倫理審査委員会の意見を聴き、必要な措置を講じなければならない。

(3) 侵襲(軽微な侵襲を除く。)を伴う研究であって介入を行うものの実施において予測できない重篤な有害事象が発生し、当該研究との直接の因果関係が否定できない場合には、当該有害事象が発生した研究



機関の長は、速やかに、厚生労働大臣に報告するとともに、(2)の規定による対応の状況及び結果を公表しなければならない。

## 第8章 研究の信頼性確保

### 第19 利益相反の管理

- (1) 研究者等は、研究を実施するときは、個人の収益等、当該研究に係る利益相反に関する状況について、その状況を研究責任者に報告し、透明性を確保するよう適切に対応しなければならない。
- (2) 研究責任者は、医薬品又は医療機器の有効性又は安全性に関する研究等、商業活動に関連し得る研究を実施する場合には、当該研究に係る利益相反に関する状況を把握し、研究計画書に記載しなければならない。
- (3) 研究者等は、(2)の規定により研究計画書に記載された利益相反に関する状況を、第12に規定するインフォームド・コンセントを受ける手続において研究対象者等に説明しなければならない。

### 第20 研究に係る試料及び情報等の保管

- (1) 研究者等は、研究に用いられる情報及び当該情報に係る資料（研究に用いられる試料・情報の提供に関する記録を含む。以下「情報等」という。）を正確なものにしなければならない。
- (2) 研究責任者は、人体から取得された試料及び情報等を保管するときは、(3)の規定による手順書に基づき、研究計画書にその方法を記載するとともに、研究者等が情報等を正確なものにするよう指導・管理し、人体から取得された試料及び情報等の漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう必要な管理を行わなければならない。
- (3) 研究機関の長は、人体から取得された試料及び情報等の保管に関する手順書を作成し、当該手順書に従って、当該研究機関が実施する研究に係る人体から取得された試料及び情報等が適切に保管されるよう必要な監督を行わなければならない。
- (4) 研究責任者は、(3)の規定による手順書に従って、(2)の規定による管理の状況について研究機関の長へ報告しなければならない。
- (5) 研究機関の長は、当該研究機関の情報等について、可能な限り長期間保管されるよう努めなければならない。侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を行うものを実施する場合には、少なくとも、当該研究の終了について報告された日から5年を経過した日又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から3年を経過した日のいずれか遅い日までの期

間、適切に保管されるよう必要な監督を行わなければならない。また、匿名化された情報について、当該研究機関が対応表を保有する場合には、対応表の保管についても同様とする。また、試料・情報の提供に関する記録について、試料・情報を提供する場合は提供をした日から3年を経過した日までの期間、試料・情報の提供を受ける場合は当該研究の終了について報告された日から5年を経過した日までの期間、適切に保管されるよう必要な監督を行わなければならない。

- (6) 研究機関の長は、試料・情報等を廃棄する場合には、特定の個人を識別することができないようにするための適切な措置が講じられるよう必要な監督を行わなければならない。

### 第21 モニタリング及び監査

- (1) 研究責任者は、研究の信頼性の確保に努めなければならない。侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を行うものを実施する場合には、研究機関の長の許可を受けた研究計画書に定めるところにより、モニタリング及び必要に応じて監査を実施しなければならない。
- (2) 研究責任者は、研究機関の長の許可を受けた研究計画書に定めるところにより適切にモニタリング及び監査が行われるよう、モニタリングに従事する者及び監査に従事する者に対して必要な指導・管理を行わなければならない。
- (3) 研究責任者は、監査の対象となる研究の実施に携わる者及びそのモニタリングに従事する者に、監査を行わせてはならない。
- (4) モニタリングに従事する者は、当該モニタリングの結果を研究責任者に報告しなければならない。また、監査に従事する者は、当該監査の結果を研究責任者及び研究機関の長に報告しなければならない。
- (5) モニタリングに従事する者及び監査に従事する者は、その業務上知り得た情報を正当な理由なく漏らしてはならない。その業務に従事しなくなった後も同様とする。
- (6) 研究機関の長は、(1)の規定によるモニタリング及び監査の実施に協力するとともに、当該実施に必要な措置を講じなければならない。

## 第9章 その他

### 第22 施行期日

この指針は、平成27年4月1日から施行する。ただし、第20の規定は、平成27年10月1日から施行する。

## 第23 見直し

この指針は、必要に応じ、又は施行後5年を目途としてその全般に関して検討を加えた上で、見直しを行うものとする。

## 附則

(平成29年2月28日 文部科学省・厚生労働省告示第1号)

1 この告示は、個人情報の保護に関する法律及び行政手続における特定の個人を識別するための番号の利用等に関する法律の一部を改正する法律の施行の日(平成29年5月30日)から施行する。ただし、附則第4項の規定は、公布の日から施行する。

2 平成15年7月29日までに着手された臨床研究(臨床研究に関する倫理指針(平成20年厚生労働省告示第415号)に規定する臨床研究をいう。以下同じ。)及び既に連結不可能匿名化されている情報のみを用いる研究(疫学研究に関する倫理指針(平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号)又は人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(以下この項において「医学系指針」という。)において既に連結不可能匿名化(特定の個人を識別することができないように、当該個人と新たに付された符号又は番号との対応表を残さない方法による匿名化をいう。)されている情報のみを用いる研究をいう。以下同じ。)に対するこの告示による改正後の医学系指針(以下「新医学系指針」という。)の規定(第4の1(3)、第5の1(3)及び(4)並びに2(5)及び(6)並びに3、第6の1(4)並びに2(2)及び(3)、第7の1(2)及び(3)、第9、第13、第18の1及び2、第19、第20(2)から(6)まで(試料・情報の提供に関する記録の規定を除く。)並びに第21の規定に限る。)の適用については、なお従前の例によることができる。

また、新医学系指針の規定(第4の2(1)及び3、第5の1(1)、第6の2(1)及び(5)並びに3(1)、第7の1(1)、2(1)及び3、第10の1及び2(1)から(4)まで並びに第11の規定に限る。)の適用については、こ

の告示の施行の日(以下「施行日」という。)から起算して6月を経過する日までの間は、なお従前の例によることができる。

3 この告示の施行の際現に廃止前指針(平成26年文部科学省・厚生労働省告示第3号(人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を定める件)による廃止前の疫学研究に関する倫理指針又は臨床研究に関する倫理指針をいう。)の規定により実施中の研究(人を対象とする医学系研究に関する倫理指針第2(1)に規定する人を対象とする医学系研究をいう。以下同じ。)に対する新医学系指針の規定(第4の1(3)、第5の1(3)及び(4)並びに2(5)及び(6)並びに3、第6の1(4)並びに2(2)及び(3)、第7の1(2)及び(3)、第9、第13、第18の1及び2、第19、第20(2)から(6)まで(試料・情報の提供に関する記録の規定を除く。)並びに第21の規定に限る。)の適用については、なお従前の例によることができる。

また、平成15年7月30日以後に着手された臨床研究及び疫学研究に関する倫理指針に基づく研究(既に連結不可能匿名化されている情報のみを用いる研究を除く。)に対する新医学系指針の規定(第4の3、第6の2(1)及び(5)、第10の1及び2(1)から(4)まで並びに第11の規定に限る。)の適用については、施行日から起算して6月を経過する日までの間は、なお従前の例によることができる。

4 新医学系指針第2(13)に規定する研究責任者その他の関係者は、施行日前においても、新医学系指針の規定による研究計画書の作成、変更その他の必要な準備行為をすることができる。

5 施行日前になされた本人の個人情報(新医学系指針第2(20)に規定する個人情報をいう。)の取扱いに関する同意がある場合において、その同意が新医学系指針第12の9の規定による個人情報の海外にある者への提供を認める旨の同意に相当するものであるときは、当該同意があったものとみなす。

## 日本臨床細胞学会編集委員会 (平成 29 年～30 年)

委員長：竹島信宏					
担当理事：井上 健	三上芳喜				
委員：伊藤以知郎	岡本三四郎	九島巳樹	清水 健	芹澤昭彦	寺井義人
富永英一郎	古田則行	星 利良	的田眞紀	矢納研二	
幹事：岡田真也	河内茂人	谷川輝美			
査読委員：相島慎一	青木裕志	明石京子	明瀬光里	秋葉 純	阿部彰子
阿部英二	安倍秀幸	阿部 仁	荒木邦夫	有泉 泰	有田茂実
有廣光司	有馬良一	飯田哲士	伊倉義弘	池田仁恵	池田桂子
池田 聡	池田純一郎	池本理恵	石井真美	石岡伸一	石川雄一
石谷 健	出馬晋二	磯西成治	井谷嘉男	市原 周	市村友季
伊東恭子	伊藤雅文	稲田健一	井野元智恵	今井 裕	今井律子
今野元博	今村好章	井村穰二	伊豫田 明	岩井幸子	岩崎雅宏
岩田 卓	上田善彦	上原 剛	宇佐美知香	碓井宏和	薄田勝男
白田実男	内田克典	内田好明	宇津木久仁子	馬屋原健司	梅澤 聡
梅澤 敬	浦野 誠	卜部省悟	卜部理恵	江口正信	蝦名康彦
遠藤浩之	小穴良保	及川洋恵	大井章史	大石徹郎	大井恭代
大金直樹	大亀真一	大久保文彦	大崎博之	大崎能伸	大谷 博
太田善夫	大塚重則	大野喜作	大林千穂	大原 樹	大平達夫
大森真紀子	緒方 衝	岡 輝明	岡 俊郎	岡部義信	岡本 聡
岡本吉明	小倉 豪	小椋聖子	尾崎 聡	尾崎 敬	小田義直
小野瀬 亮	尾松公平	小山田裕行	小山徹也	甲斐敬太	利部正裕
柿沼廣邦	垣花昌俊	郭 翔志	覚野綾子	笠井孝彦	笠松高弘
梶原直央	梶原 博	加勢宏明	片岡竜貴	片山博徳	香月奈穂美
加藤一喜	加藤 拓	加藤智美	加藤利奈	門田球一	加戸伸明
金尾祐之	金山清二	金子千之	鹿股直樹	神尾多喜浩	神山晴美
鴨井青龍	川越俊典	川崎朋範	川瀬里衣子	河野光一郎	河野裕夫
河原明彦	河原 栄	河原邦光	河村憲一	川村直樹	神田浩明
紀川純三	菊池 朗	木佐貫 篤	岸野万伸	鬼島 宏	岸本浩次
北澤莊平	北澤理子	北村隆司	木下勇一	木村文一	喜友名正也
京 哲	清川貴子	草苺宏有	串田吉生	工藤明子	久布白兼行
久山佳代	黒川哲司	黒住昌史	黒瀬圭輔	黒田 一	黒田 誠
小島淳美	小島 勝	小塚祐司	小西 登	小林裕明	小林博久
小林佑介	小林陽一	小宮山慎一	小山芳徳	近藤英司	近藤哲夫
近内勝幸	齊尾征直	齋藤生朗	坂谷貴司	坂本 優	嵯峨 泰
佐川元保	桜井孝規	笹川寿之	佐々木素子	笹 秀典	佐治晴哉
佐藤慎也	佐藤誠也	佐藤美紀子	郷久晴朗	澤崎 隆	澤田達男
塩澤 哲	品川明子	澁木康雄	澁田秀美	澁谷 潔	澁谷信介
島田宗昭	清水和彦	清水道生	清水禎彦	下釜達朗	下条久志
白波瀬浩幸	白山裕子	菅井 有	杉島節夫	杉谷雅彦	杉山 徹
杉山裕子	鈴木 淳	鈴木 直	鈴木雅子	鈴木正人	鈴木美和
進 伸幸	関田信之	関根浄治	園田顕三	駄阿 勉	多比良朋希



高倉 聡	高田 恭臣	高野 忠夫	高橋 顕雅	高橋 恵美子	高橋 円
高橋 芳久	高松 潔	田口 健一	田口 雅子	武井 英博	竹井 裕二
竹下 盛重	武田 麻衣子	武田 玲郁	竹原 和宏	田尻 琢磨	田勢 亨
橘 啓盛	楯 真一	田中 一朗	田中 耕平	田中 尚武	田中 浩彦
田中 綾一	田中 良太	棚田 諭	田沼 順一	田畑 務	玉田 裕
田村 浩一	千酌 潤	塚田 ひとみ	塚本 徹哉	辻 浩介	都鳥 由紀雄
津田 浩史	土田 秀	筒井 英光	角田 肇	寺戸 信芳	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	富田 裕彦	豊島 将文	豊田 進司	鳥居 貴代
内藤 嘉紀	中泉 明彦	中尾 佳史	長坂 徹郎	中里 宜正	中澤 久美子
長嶋 健	永瀬 智	中谷 行雄	中塚 伸一	中村 栄男	仲村 勝
中村 力也	中山 淳	中山 富雄	中山 宏文	南部 雅美	新倉 仁
西尾 浩	西ヶ谷 順子	西川 鑑	錦見 恭子	西野 幸治	西村 由香里
西村 理恵子	西森 誠	西山 憲一	布引 治	野田 裕	能登 原憲司
野中 道子	野村 秀高	野村 弘行	野本 靖史	則松 良明	羽賀 博典
端 晶彦	橋口 真理子	長谷川 清志	長谷川 哲哉	畠 榮	畑中 一仁
秦 美暢	蜂須賀 徹	服部 学	羽鳥 努	羽原 利幸	濱川 真治
林 茂徳	林 俊哲	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	姫路 由香里	平沢 晃	平田 哲士	平林 健一
廣井 禎之	廣川 満良	廣島 健三	廣田 誠一	福島 裕子	福島 万奈
福留 伸幸	福屋 美奈子	藤井 丈士	藤田 茂樹	藤田 勝	伏見 博彰
藤山 淳三	藤原 潔	藤原 寛行	二神 真行	古田 玲子	古旗 淳
干川 晶弘	星田 義彦	細根 勝	堀 由美子	本間 慶一	前田 純一
前田 宜延	増田 健太	増田 しのぶ	町田 知久	松井 成明	松浦 基樹
松浦 祐介	松岡 和子	松下 宏	松田 陽子	松永 徹	松林 純
松本 光司	松本 慎二	松元 隆	丸川 活司	丸田 淳子	丸山 康世
丸 喜明	三浦 弘守	三浦 弘之	三上 幹男	水野 美香	三田 和博
三橋 暁	皆川 幸久	湊 宏	南口 早智子	南 優子	三村 明弘
宮井 由美	宮城 悦子	宮城 淳	三宅 真司	三宅 康之	宮嶋 葉子
宮本 朋幸	棟方 哲	村田 哲也	望月 紀英	元井 亨	元木 葉子
森 定徹	森澤 宏行	森下 明博	森下 由紀雄	森 康浩	森村 豊
安岡 弘直	安田 政実	矢田 直美	谷田部 恭	柳井 広之	矢野 恵子
矢野 博久	山上 亘	山口 知彦	山口 倫	山崎 龍王	山下 博
山田 壮亮	山田 恭輔	山田 隆司	山田 隆	山田 鉄也	山田 範幸
山本 晃人	山元 英崇	横井 豊治	横尾 英明	横瀬 智之	横山 俊朗
横山 宗伯	横山 良仁	吉岡 治彦	吉澤 明彦	吉田 浩一	吉田 勤
吉田 朋美	吉野 潔	吉見 直己	米田 操	米山 剛一	梁 善光
若狭 朋子	鷺谷 清忠	和田 直樹	渡邊 純	渡辺 寿美子	渡部 洋

(50 音順)







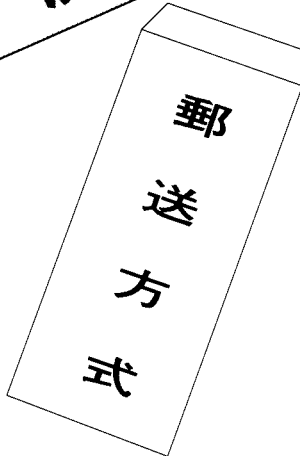


左側：長期間喫煙者の肺



右側：非喫煙者の肺

# 肺がん予防・早期発見のために たんのけんさ 喀痰細胞診のすすめ



## 【特長】

- 1 簡便な「ポスト投函」による郵送で、高い受診回収率が期待できます。
- 2 携帯便利な「ボックス型」で、「何時」でも「何処」でも「採痰」が可能です。
- 3 採痰後、「迅速かつ効率的」な「直接塗抹法」で高い処理能力を有し、検診に適しています。
- 4 保存液は、「細胞の形態保存」「染色性」に十分な配慮がされています。
- 5 検鏡下で、「生痰と同様な所見」が得られ、検索が容易です。
- 6 蓄痰法で、特に肺門部癌の「陽性率80%」以上の検出率です。

本品は、東京医科大学早田 義博名誉教授、加藤 治文名誉教授のご指導で作製しました。50%エタノール、2%カーボックス、0.5%チモール、生食水を保存液とした「郵送方式を特長」とし、肺がんの早期発見を目的とした喀痰細胞診専用容器です。

※容器発注及び受検方法などの詳細は、  
下記へお問い合わせ下さい。

製造発売元



### メディカルケアセンター

〒340-0017 埼玉県草加市吉町5丁目11番8号 ☎048-927-3628

推薦 東京医科大学外科学教室