

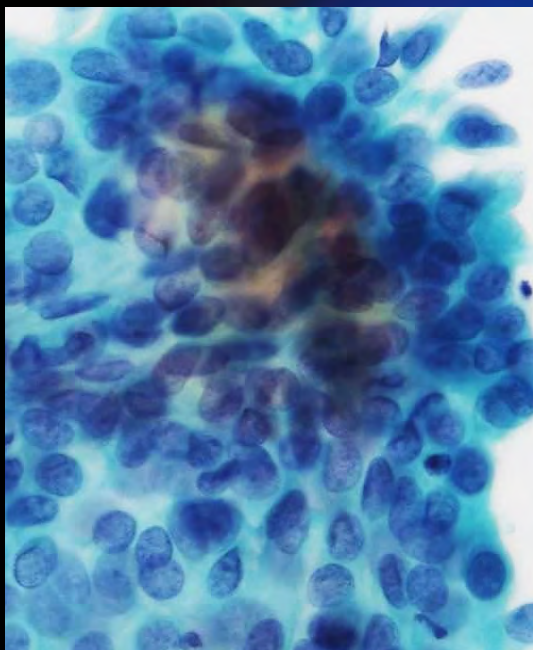
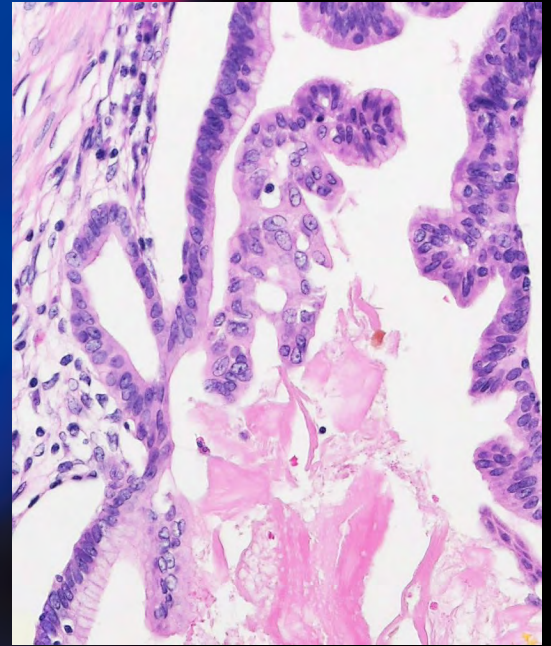
ONLINE ISSN 1882-7233
PRINT ISSN 0387-1193

日臨細胞誌
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第59卷 第1号 令和2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.59 No.

Jan. 2020

1

目次

巻頭言.....川本 雅司

〈原 著〉

胆管擦過細胞診における5-アミノレブリン酸蛍光染色を用いた光力学的診断併用の有用性
.....労働者健康安全機構大阪労災病院中央検査部 三村 明弘・他 (1)

〈症 例〉

膵癌との鑑別が問題となった慢性膵炎の1例
.....JA 広島厚生連尾道総合病院病理研究検査科 佐々木健司・他 (7)

〈特 集〉 本邦における「唾液腺細胞診ミラノシステム」の実際の運用と問題点
特集によせて
.....沖縄協同病院病理診断科 樋口佳代子・他 (12)

唾液腺細胞診ミラノシステムの概要の解説
.....沖縄協同病院病理診断科 樋口佳代子・他 (13)

唾液腺穿刺吸引細胞診の国際報告様式ミラノシステムの実際の運用における有用性
.....成田富里徳洲会病院病理診断科 加藤 拓・他 (18)

唾液腺領域の穿刺吸引細胞診におけるミラノシステムを用いた後方視的な検討
.....久留米大学病院病理診断科・病理部 秋葉 純・他 (24)

当施設におけるミラノシステムを用いた唾液腺細胞診の検討とその有用性
.....藤田医科大学医学部病理診断学講座 浦野 誠・他 (30)

唾液腺細胞診断におけるミラノシステムの有用性——当院における前向き検証——
.....九州大学病院病理診断科・病理部 野上美和子・他 (38)

投稿規定.....(47)

ヘルシンキ宣言.....(54)

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針.....(58)

編集委員会.....(81)

＊

〈表紙写真〉

膵癌との鑑別が問題となった慢性膵炎

(左：パパニコロウ染色，右：H-E 染色) (佐々木健司・他，左：Photo. 4, 9頁，右：Photo. 8, 10頁)

CONTENTS

Editorial.....Masashi Kawamoto

Original Article

Utility of photodynamic diagnosis using 5-aminolevulinic acid fluorescent staining in biliary tract cytology
Akihiro Mimura, et al. (Dept. of Lab. Med., Worker Health and Safety Org. Osaka Rosai Hosp., Osaka)(1)

Clinical Article

A case of chronic pancreatitis caused by differential diagnosis of pancreatic cancer
Kenji Sasaki, et al. (Dept. of Path., JA Onomichi General Hosp., Hiroshima)(7)

Special Articles The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology—Practical approach and problems in Japanese institutions—

Introduction of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology (MSRSGC)
Kayoko Higuchi, et al. (Section of Surg. Path., Okinawa Kyodo Hosp., Okinawa)(13)

Usefulness in application of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology
Taku Kato, et al. (Div. of Path., Naritatomisato Tokushukai Hosp., Chiba)(18)

A retrospective analysis of fine needle aspiration findings in the salivary gland region using the Milan System
for Reporting Salivary Gland Cytopathology
Jun Akiba, et al. (Dept. of Diag. Path., Kurume Univ. Hosp., Fukuoka)(24)

Application and Utility of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology in our institution
Makoto Urano, et al. (Dept. of Diag. Path., Fujita Health Univ., School of Med., Aichi)(30)

Diagnostic utility of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology—A prospective study—
Miwako Nogami, et al. (Div. of Diag. Path., Kyushu Univ. Hosp., Fukuoka)(38)

Notice to contributors.....(47)

Cover Photo

Chronic pancreatitis caused by differential diagnosis of pancreatic cancer
(Left : Pap. stain, Right : H-E stain) (Kenji Sakaki, et al., Left : Photo. 4, p9, Right : Photo. 8, p10)



巻頭言

Masashi Kawamoto

川本雅司

公益社団法人日本臨床細胞学会副理事長
帝京大学医学部附属溝口病院病理診断科

▶ 昭和，平成，そして令和へ



令和という元号になり初めての新年を迎え，ここに新年号をお届けできることを喜ばしく思います。

振り返れば 1959 年（昭和 34 年），東京細胞診研究会が活動を開始し，その 2 年後に発足した婦人科細胞学談話会と合同で 1961 年（昭和 36 年）7 月に開催されたのが，本学会の第 1 回学術集会とされています（石川正臣学会長，増淵一正世話人）。では，本会誌はといえば，学会発足の翌年である 1962 年（昭和 37 年）に創刊号が世に出，平成を越えて令和へと，ついに 3 つの時代を跨いで，新年号は「第 59 巻第 1 号」となります。そして 59 巻に達した本会誌は則ち日本における細胞診・臨床細胞学の学問的エビデンスであり，細胞診の濫觴からゲノム時代へと時代を経てきた医療・医学の歴史でもあります。

では，現代の本会誌はゲノムや記号，グラフだらけなのかということ……，形態好きの私としてはうれしいほど細胞の写真が満載です。生命そのものが神秘であることは令和になっても変わりませんが，生命を構築する細胞，組織の美しさは自然や宇宙の美しさと同様で，畏怖の念に打たれます。そのような細胞を畏怖だけの対象から，科学的に読み解こうとするのが我々ではないでしょうか。自然災害を防ごうと努力するのと同様に，私たちは病気を阻止，予防しようと努力しているともいえるかもしれません。そして，その努力，謎解きのヒントが生まれた時に，本会誌は日本語でも発表でき，かつその知見を日本語でも読むことができるという優れた利点を有しています。新知見は経験を積んだものだけに与えられる特権ではありません。もちろん，何が新知見であるのかを見極めるためには経験と知識が必要ですが，以前（昭和!?!）と違い，インターネット等を介した情報のおかげで，初学者であっても短時間のうちに，自分が目の前にしているものが新知見であるのか否かを検索することができるようになりました。経験に頼っていた比率の多い自分が，「ほう～ そんなことがまだ報告されていないんだ」などと，PC の画面や若い同僚から教えられることも珍しくなくなったように思います（有効に使えば，ネットは経験値の差をゼロ近くまで縮めてくれるものでしょうね）。さて，そうやって新知見を得たのなら，それを開示・公開することが進歩への貢献となります。学術集会での発表は，その一つで



巻頭言

すが、折角の新知見、もうちょっとの努力で半永久的に残る資料となるのが論文です。そう、ほんのちょっとの努力で論文化できるのが本会誌（その努力とは、投稿規定にあわせた文献の記載法など、基本的なことだけかもしれません。それは共著者にもしっかりチェックしてもらってなど、投稿者の最低限の義務を果たすことで実現できてしまいます）。なかには、学術集会や研究会での発表は苦手だけど、論文ならば喋らなくてもいいので、という人もいるかもしれません。そんなときも気軽に本会誌に投稿をしてみてください。もちろん、英語でも構いません（ただし投稿規定は厳密に守ってくださいね！）。

「こんなことがわかってきました」「こんな症例がありました」と、本学会を起し本会誌を発刊、継続してくださった先輩方にお示しできるように、（かつ気軽に）（たくさんの）論文を載せていくことを、公益社団法人日本臨床細胞学会会員は令和新年の誓いといたしましょう。

さて、新年号はどんな新しいことが載っているのでしょうか。胸をふくらませてページをめくって（スクロールして）みましょう。

原 著

胆管擦過細胞診における 5-アミノレブリン酸蛍光染色を用いた
光力学的診断併用の有用性三村 明弘¹⁾ 金田香央里¹⁾ 岡部美由紀¹⁾ 小倉 啓介¹⁾
浦芝 敬¹⁾ 谷口 一磨¹⁾ 森 秀夫²⁾ 三輪 秀明²⁾労働者健康安全機構大阪労災病院中央検査部¹⁾, 同 病理診断科²⁾

目的：今回われわれは、胆管擦過細胞診の診断精度の向上をめざして、通常の胆管擦過細胞診に 5-アミノレブリン酸 (5-aminolevulinic acid : 5-ALA) 蛍光染色を用いた光力学的診断 (photodynamic diagnosis : PDD) を併用することの有用性について検討した。

方法：当院にて胆管狭窄のため逆行性胆管膵管造影を行い、胆管擦過細胞診を施行された 102 例を対象に、PDD 単独・通常の細胞診・通常の細胞診に PDD を加味した併用法の結果について、感度・特異度・陽性的中率・陰性的中率・正診率を比較検討した。

成績：通常の細胞診の診断能は、感度 86%・特異度 100%・陽性的中率 100%・陰性的中率 67%・正診率 80%であり、PDD 単独での診断能は、感度 65%・特異度 93%・陽性的中率 96%・陰性的中率 52%・正診率 67%で、いずれも通常の細胞診が上回った。一方併用法の結果は、感度 89%・特異度 100%・陽性的中率 100%・陰性的中率 79%・正診率 88%であり、感度と陰性的中率および正診率において向上を認めた。

結論：5-ALA を用いた PDD を通常の細胞診に併用することで、診断精度の向上が期待できるとともに、判定困難症例を減らすことで、より診断の客観性を高められると考えられた。

Key words : 5-aminolevulinic acid, Photodynamic diagnosis, Endoscopic retrograde cholangiopancreatography, Bile duct brush cytology

I. はじめに

5-アミノレブリン酸 (5-aminolevulinic acid : 5-ALA) は蛍光物質で、いくつかの腫瘍において、腫瘍細胞に特異的に

取り込まれ蓄積されることが知られており¹⁾、術中に腫瘍範囲を決定することを目的に、近年その臨床的応用が広まってきている^{2~6)}。膵腫瘍に関しては、Ikeura らにより超音波内視鏡下穿刺吸引法 (endoscopic ultrasound-fine needle aspiration : 以下, EUS-FNA) 検体を対象とした 5-ALA を用いた光力学的診断 (photodynamic diagnosis : 以下, PDD) の有用性が報告されている⁷⁾。

今回われわれは、以前に腎盂・尿管カテーテル尿細胞診において、その有用性を報告した簡易 5-ALA 蛍光染色法⁸⁾を胆管擦過細胞診材料に応用し、その結果と通常細胞診の結果を比較検討した。さらに、通常細胞診に PDD の結果を加味することで診断能を一定程度向上させたことを報告する。

Utility of photodynamic diagnosis using 5-aminolevulinic acid fluorescent staining in biliary tract cytology

Akihiro MIMURA¹⁾, C.T., Kaori KANEDA¹⁾, C.T., Miyuki OKABE¹⁾, C.T., Keisuke OGURA¹⁾, C.T., Takashi URASHIBA¹⁾, C.T., Kazuma TANIGUCHI¹⁾, C.T., Hideo MORI²⁾, M.D., Hideaki MIWA²⁾, M.D.

¹⁾Department of Laboratory Medicine, ²⁾Department of Diagnostic Pathology, Worker Health and Safety Organization Osaka Rosai Hospital
論文別刷請求先 〒 591-8025 堺市北区長曾根町 1179 の 3 労働者健康安全機構大阪労災病院中央検査部 三村明弘

平成 30 年 12 月 30 日受付

平成 31 年 3 月 19 日受理

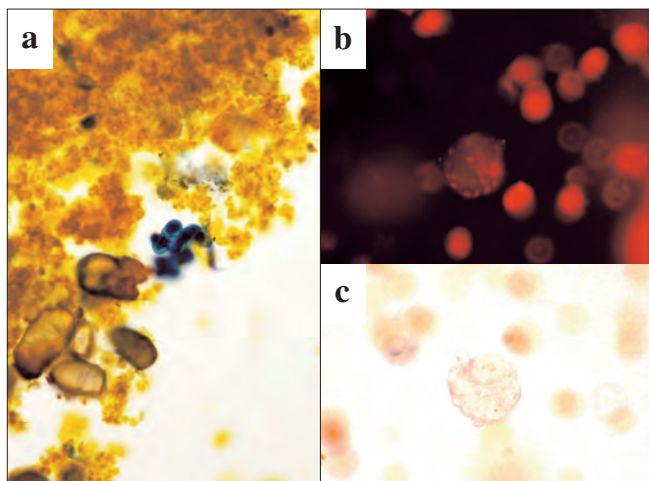


Photo. 1 Bilirubin crystals emitting fluorescence (a : Pap. staining, ×20, b : 5-ALA fluorescence staining, ×40, c : White light, ×40).

II. 対象および方法

1. 対象

2016年1月～2017年12月までの期間に、当院にて胆管狭窄のため内視鏡的逆行性胆管膵管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography : ERCP)にて胆管擦過細胞診を施行された102例(男性60例・女性42例, 年齢52～89歳・平均72歳)を対象とした。

2. 方法

胆管擦過細胞診標本作製法および5-ALA蛍光染色法は以下に行った。

胆管を擦過したブラシはシランコートスライドガラスに直接塗抹後95%エタノールにて固定し、通常通り細胞診標本作製した。残ったブラシはブラシ部分をニッパーで切り落とし、最少必須培地(minimum essential medium, Life Technical社製:以下, MEM)に回収した。外筒チューブ内に残った液は10mlシリンジを用いてMEMで洗浄し、ブラシ部分のMEMと合せた。これをボルテックスミキサーにかけてブラシから細胞を落とし、ブラシを撮子で取り出した後、1500回転5分で遠心し、上清をアスピレーターで吸引し、沈査は通常の細胞診として標本作製に供した。

そして、残った沈査の一部を5-ALA含有MEM(MEM 500ml+5-ALA 100mg)に移した。

5-ALA含有MEMに移した検体は、37℃の遮光孵卵器で2時間反応させ、1500回転5分で遠心後沈査を回収し、ただちに励起用の400-440nm bandpass filterと吸収用の610nm longpass filter装填の蛍光顕微鏡で、赤色の蛍光発色を

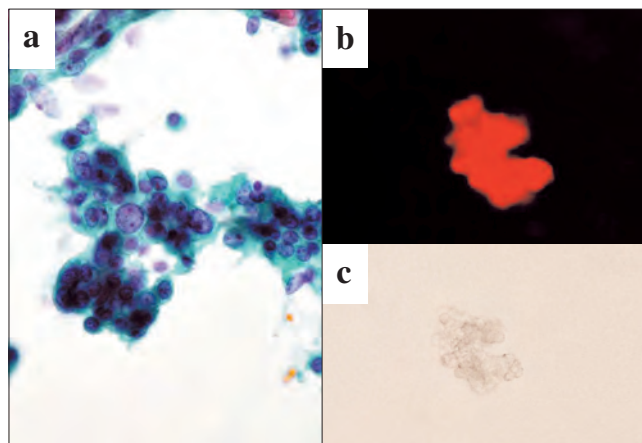


Photo. 2 Cholangiocarcinoma cells exhibiting PDD (5-ALA fluorescent staining) positivity (a : Pap. staining, showing malignant cells, ×60, b : 5-ALA fluorescence staining and white light, ×40, c : White light, ×40).

観察した。

検鏡に際しては、ビリルビン結晶が高度の蛍光発光を呈し、目的の腫瘍細胞がわかりにくくなるため(Photo. 1)、ビリルビン結晶を多く認める症例は対象から除いた(104例中2例)。また、白色光にて通常の沈査として観察して上皮細胞集塊であることを確認したうえで、蛍光観察し、珊瑚紅色調を呈した赤色の蛍光発色を示す上皮細胞集塊のみを陽性と判断した。通常細胞診判定は、陰性あるいは良性・鑑別困難・悪性疑い・悪性の4段階で判定し、PDDの結果は陽性と陰性の2段階で判定した(Photo. 2, 3)。さらに、通常の細胞診判定にPDDの結果を加味して再判定を行った(Photo. 4)。結果の感度については検出に鋭敏なMcNemar検定を用い検定を行った。

III. 成績

1. 通常細胞診の結果

102例のうち生検または外科的手術および画像診断等の臨床所見にて悪性腫瘍と診断された症例は72例(71%)、生検または外科的手術もしくは、保存的治療が行われ症状の軽減、画像上の腫瘍不明瞭化などがみられ臨床的に良性と診断された症例は30例(29%)であった。

通常の細胞診の結果は、検体不適0例、陰性あるいは良性30例、鑑別困難10例、悪性疑い10例、悪性52例であり、病理組織学的あるいは臨床的に良性と診断された症例の細胞診判定は検体不適0例、陰性あるいは良性26例、鑑別困難4例、悪性疑い0例、悪性0例で、病理組織学的に悪性と診断された症例の細胞診判定は、検体不適0例、陰

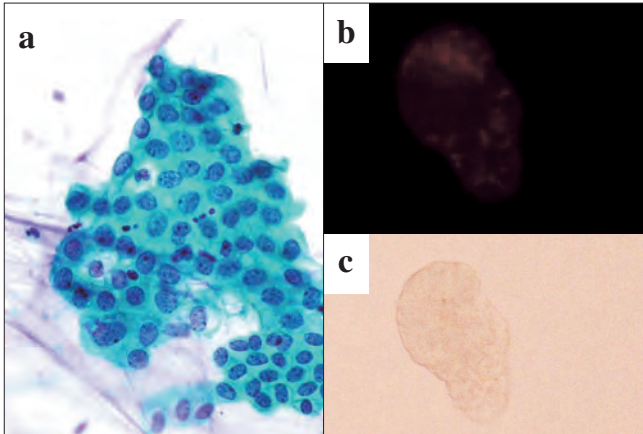


Photo. 3 Benign bile duct epithelium showing a negative result of PDD (5-ALA fluorescence staining) (a : Pap. staining, showing benign cells, $\times 60$, b : 5-ALA fluorescence staining and white light, $\times 40$, c : White light, $\times 40$).

性あるいは良性4例, 鑑別困難6例, 悪性疑い10例, 悪性52例であった (Table 1).

悪性疑いおよび悪性と判定した症例はすべて悪性腫瘍であったため, 悪性疑い以上を悪性と考えた場合の細胞診の診断能は, 感度 86%・特異度 100%・陽性的中率 100%・陰性的中率 67%・正診率 80%であった.

2. 5-ALA を用いた PDD の結果

5-ALA を用いた PDD の結果は, 検体不適 9 例, 陰性 48 例, 陽性 45 例で, 病理組織学的あるいは臨床的に良性と診断された症例の結果は検体不適 1 例, 陰性 25 例, 陽性 2 例であり, 病理組織学的に悪性と診断された症例の結果は検体不適 8 例, 陰性 23 例, 陽性 43 例であった (Table 2). PDD の診断能は, 感度 65%・特異度 93%・陽性的中率 96%・陰性的中率 52%・正診率 67%であり, すべてにおいて通常細胞診を下回る成績であった. しかし, PDD は陽性細胞が明確であり細胞診判定のような経験による判定者間差を生じない判定法であると思われた.

3. 通常細胞診判定に PDD を加味した結果

通常細胞診判定に PDD の結果を加味し判定を変更した. ただし, 細胞診判定が悪性・悪性疑いはすべて悪性であったため PDD の結果は加味せず, 鑑別困難および陰性あるいは良性であった症例について PDD の結果を加味することとした. 細胞診で鑑別困難の 10 例のうち 4 例が PDD 陽性で, これらはすべて組織診断では悪性であった. 細胞診で陰性あるいは良性の 30 例のうち 4 例が PDD 陽性で, これらは組織診断では良性 2 例, 悪性 2 例であった (Table 3). PDD 陽性例の鑑別困難を悪性疑いに, PDD 陽性例の陰性あるいは良性を鑑別困難に, 判定を変更した (Table 4). その結果, 感度 89%・特異度 100%・陽性的中率

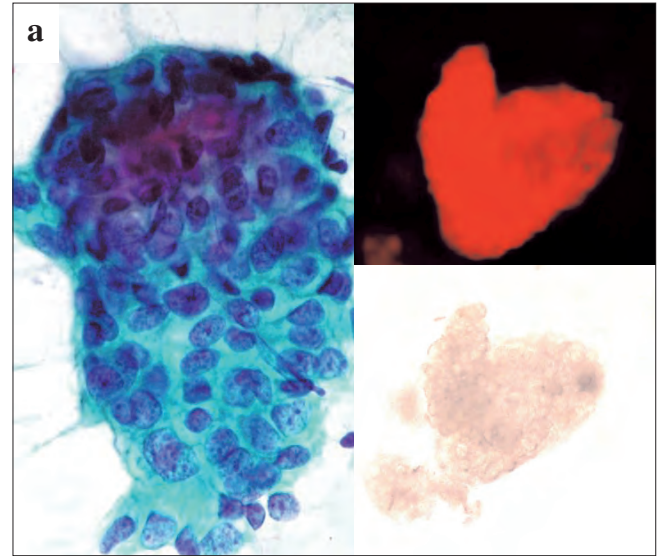


Photo. 4 Indeterminate bile duct epithelium associated with a positive result and negative result of PDD (a : left-Pap. staining, $\times 60$, right upper-PDD (positive), right lower-white light, $\times 40$, b : left-Pap. staining, $\times 60$, right upper-PDD (negative), right lower-white light, $\times 40$).

100%・陰性的中率 79%・正診率 88%と感度・陰性的中率および正診率において向上を認めた, この結果は McNemar 検定において, p 値 0.0455 で, 5%水準で優位であった (Table 5).

そして, 陰性あるいは良性判定となった悪性症例が 6 例から 4 例に減少した.

PDD 単独法の診断能が通常型細胞診の診断能よりも劣る結果となった最大の原因は, 検体 (沈査) の一部のみしか PDD に使用しなかったため, 癌細胞が PDD 検体に含まれていなかった可能性が考えられた. また, 腺癌の一部の組織型では PDD で染色されない可能性も示唆された.

Table 1 Conventional cytology vs. histological diagnosis (n = 102)

Cytological diagnosis	Histological diagnosis	
	Benign	Malignant
Inadequate material	0	0
Benign	30	4
Indeterminate	10	6
Suspected malignancy	10	10
Malignant	52	52
Total	102	72

Table 3 Comparison of conventional cytology, PDD and histological diagnosis (n = 102)

Cytology	PDD	Histology	
		Benign	Malignant
Inadequate material (n=0)	(n=9)	1	8
Benign (n=30)	Negative (n=25)	21	4
	Positive (n=4)	2	2
Indeterminate (n=10)	Negative (n=6)	4	2
	Positive (n=4)	0	4
Suspected Malignancy (n=10)	Negative (n=3)	0	3
	Positive (n=7)	0	7
Malignant (n=52)	Negative (n=14)	0	14
	Positive (n=30)	0	30
Total		28	74

IV. 考 察

膵・胆道系腫瘍性病変の発見は、画像診断や内視鏡検査の進歩に伴い飛躍的に向上したが、画像診断では質的診断が困難であること、また内視鏡生検では、採取される検体量が不十分で診断が難しいことなどから、胆管狭窄時の質的診断には胆汁細胞診や ERCP 下の擦過細胞診が一般に行われている^{9,10)}。

胆管擦過細胞診の成績は報告によって異なるが、陽性的中率はいずれの報告でも 100%と良好であるのに対し、感度は 40~80%と報告間差異が大きい。この原因は、擦過操作による細胞採取の困難さ、検体処理時の細胞回収の困難さ、細胞判定の難しさなどによると報告されている^{11,12)}。また、胆管癌のうち慢性胆管上皮障害を背景として多段階の発癌過程を経て発生する癌では、胆管上皮内腫瘍性病変は前癌病変として位置づけられているが¹³⁾、細胞診において明確な定義はなされていない。

5-ALA は 1987 年に Malik らによって報告された、内因性

Table 2 PDD results vs. histological diagnosis (n = 102)

PDD	Histological diagnosis	
	Benign	Malignant
Inadequate material	9	8
Negative	48	23
Positive	45	43
Total	102	74

PDD : Photodynamic Diagnosis

ポルフィリン物質でありヘムの前駆物質である。5-ALA は腫瘍細胞内に能動的に取り込まれミトコンドリア内で蛍光物質である Protoporphyrin IX (以下, PpIX) に変換される。腫瘍細胞内では Ferrochelatase 活性の低下により PpIX が大量に蓄積するため、腫瘍細胞は赤色の蛍光を発光する。現在、消化器癌、皮膚癌、悪性脳腫瘍、膀胱癌、前立腺癌などを対象に診断・治療に試行されるようになってきた¹¹⁾。5-ALA 染色による PDD は明確な赤色発光(珊瑚紅色調)を陽性判定とし、曖昧なものは陰性と判定することで、陽性・陰性判定が明らかであるため、結果に個人差が生じにくい判定方法である。

Ikeura らは EUS-FNA 施行前に直接生体に 5-ALA を投与し、EUS-FNA を施行後、得られた検体の蛍光発光を確認することで、100%膵癌の診断が可能で、細胞診より良好な結果であったと報告している。しかし、この方法は一般病院では施行が困難であり、また光過敏症を伴ったり、プロトポルフィリン尿症の患者には使用できないという弱点がある。今回、われわれが提案する方法は生体外で行うため、いずれの患者においても使用可能である。

今回われわれは、PDD の結果を通常細胞診の鑑別困難症例に適用し、陽性例を悪性疑い、陰性例を良性と分けることによって、8%の正診率の向上を得た。しかしながら、5-ALA-PDD 単独の結果は細胞診より劣っていた。これは細胞診判定を優先する必要があるため、5-ALA-PDD 用に十分な細胞量が確保できなかったことによるもので、十分な細胞量が確保できた場合は良好な結果が得られるものと期待できる。ただし、5-ALA-PDD 疑陽性を呈するものにビリルビン結晶と炎症細胞があるため、白色光での判定に際しては、上皮細胞の確認が必要であることがわかった。今回検討した 104 例のうち 2 例は、ビリルビン結晶が非常に多かったため対象から除外した。なお、foamy gland pattern などミトコンドリアの少ないあるいは活性の低いタイプの腫瘍では、5-ALA 蛍光染色が減弱することが予想されるため¹⁴⁾、5-ALA-PDD 判定には慎重を要すると思われる。このように PDD の判定はあくまで細胞観察に基づいて、境界

Table 4 Comparison of conventional cytology and combined PDD plus cytology (n = 102)

	Conventional cytology (%)	Combination cytology (%)
Benign	30 (29%)	26 (25%)
Indeterminate	10 (10%)	10 (10%)
Suspected malignancy	10 (10%)	14 (14%)
Malignant	52 (51%)	52 (51%)
Total	102 (100%)	102 (100%)

Table 5 Diagnostic evaluation

	Conventional cytology	Combination cytology
Sensitivity	86%	89%
Specificity	100%	100%
PPV	100%	100%
NPV	67%	79%
Accuracy	80%	88%

p = 0.0455

PPV : positive predictive value, NPV : negative predictive value

Abstract

Objective : In order to improve biliary duct rubbing cytology, we examined the usefulness of photodynamic diagnosis (Photodynamic Diagnosis : PDD) using 5-aminolevulinic acid (5-ALA) fluorescence staining.

Study Design : Samples of biliary duct rubbing cytology were obtained from 102 patients with strictures of the bile duct by retrograde biliary duct pancreatography and prepared for PDD and conventional cytology. The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and correct diagnosis rate of PDD and conventional cytology were examined.

Results : PDD alone showed 65% sensitivity, 93% specificity, 96% positive predictive value, 52% negative predictive value, and 67% correct diagnostic rate. On the other hand, conventional cytology showed 86% sensitivity, 100% specificity, 100% positive predictive value, 67% negative predictive value and 80% correct diagnosis rate. The results of combined cytology plus PDD improved the sensitivity, and negative predictive value and accuracy (89%, 79% and 88%, respectively).

Conclusion : Combined cytology improves the diagnostic ability of biliary duct rubbing cytology and contributes to diminishing the discrepancies in judgment among conventional judges.

文 献

- 1) Malik, Z., Lugaci, H. Destruction of erythroleukaemic cells by photoactivation of endogenous porphyrins. *Br J Cancer* 1987 ; 56 : 589-595.
- 2) 田中 徹, 石塚昌宏, 小倉俊一郎, 井上克司. 5-アミノレブリン酸を用いたPDD, PDTの現状と将来. *Jpn J Endourol* 2011 ; 24 : 29-34.
- 3) Navone, N. M., Polo, C. F., Frisardi, A. I., Andrade, N. E., Battle, A. M. Heme biosynthesis in human breast cancer-mimetic "in vitro" studies and some heme enzymic activity levels. *Int J Biochem* 1990 ; 22 (12) : 1407-1411.
- 4) 原田義規. 5-アミノレブリン酸 (5-ALA) を用いた消化器癌転移リンパ節の診断. *京府医大誌* 2013 ; 122 (4) : 181-188/641-1642.
- 5) 伊藤直子, 杉立彰夫, 高橋正浩, 眞壁健二, 菅野将史, 長谷川康・ほか. 光学的診断法による胆汁細胞診と術前化学療

病変に対して良悪の推定コメントを付与することで, 細胞診の補助診断手段として有用性を発揮できると考えられた。

膀胱癌においては, 5-ALA を併用した経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TUR-BT) において, 通常のTUR-BTより有意に膀胱癌の再発率が低下したとの報告があり, 癌のみならず前癌病変を含めた, 癌検出能の向上があったと考えられている¹⁵⁾。胆道系腫瘍においては, 前癌病変を術前診断において, 診断することは現在では困難である。今回の症例の中で, 細胞診では良性と考えられ, PDD が陽性であった症例において, その後症状の軽減がみられず, 腫瘍が否定できず経過観察されている症例がみられた。よってPDD陽性を根拠に悪性よりのコメントを付与することは妥当であると考えられた。このような細胞診良性かつPDD陽性のケースを集めてfollowすることで, 癌の早期発見に寄与できる可能性が考えられた。

V. 結 語

今回の検討で, 胆管擦過細胞診材料における5-ALAを用いたPDDは, その結果を通常の細胞診に加味することで, 診断の正確さの向上が期待できると考えられた。

筆者らは開示すべき利益相反はありません。
当院倫理委員会の承認を受けています。

- 法への対策の試み. *Jpn J Cancer Chemotherapy* 2013 ; 40 (12) : 1641-1643.
- 6) Kriegmair, M., Baumgartner, R., Knuechel, R., Steinbach, P., Ehsan, A., Lumper, W., et al. Fluorescence photodetectin of neoplastic urothelial lesions following intravesical instillation of 5-aminolevulinic acid. *Urology* 1994 ; 44 (6) : 836-841.
- 7) Ikeura, T., Takaoka, M., Uchida, K., Shimatani, M., Miyoshi, H., Kato, K., et al. Fluorescence cytology with 5-aminolevulinic acid in EUS-guided FNA as method for differentiating between malignant and benign lesion. *Gastrointest Endosc* 2015 ; 81 (6) : 1457-1462.
- 8) 三村明弘, 岡部美由紀, 小倉啓介, 浦芝 敬, 金田香央里, 三輪秀明. 腎盂・尿管カテーテル尿細胞診における5-アミノレブリン酸蛍光染色法の有用性. *日臨細胞会誌* 2016 ; 55(5) : 302-307.
- 9) Kitajima, Y., Ohara, H., Nakazawa, T., Ando, T., Hayashi, K., Takada, H., et al. Usefulness of transpapillary bile duct brushing cytology and forceps biopsy for improved diagnosis in patients with biliary strictures. *J Gastroenterol Hepatol* 2007 ; 22 : 1615-1620.
- 10) 稲山久美子, 本田知子, 若狭朋子, 新宅雅幸, 岡部純弘. 胆管擦過細胞診における検体処理法の改良とその細胞像—正診率向上を目標に—. *日臨細胞会誌* 2012 ; 51 (1) : 1-6.
- 11) Dumonceau, J. M., Macias Gomez, C., Casco, C., Genevay, M., Marcolongo, M., Bongiovanni, M., et al. Grasp or brush for biliary sampling at endoscopic retrograde cholangiography? A blinded randomized control train. *Am J Gastroenterol* 2008 ; 103 : 333-340.
- 12) 桜井博文, 上垣内明子, 丸山 聡, 北沢彩子, 保坂典子. 胆・膵管擦過細胞診標本における疑陽性 (Class III) の検討. *日臨細胞会誌* 2008 ; 47 (6) : 416-419.
- 13) Aishima, S., Kuroda, Y., Nishihara, Y., Iguchi, T., Taguchi, K., Taketomi, A., et al. Proposal of progression model for intrahepatic cholangiocarcinoma : clinicopathologic differences between hilar type and peripheral type. *Am J Surg Pathol* 2007 ; 31 : 1059-1067.
- 14) Adsay, V., Logani, S., Sarkar, F., Crissman, J., Vaitkevicius, V. Foamy gland pattern of pancreatic ductal adenocarcinoma : a deceptively benign-appearing variant. *Am J Surg Pathol* 2000 ; 24 (4) : 493-504.
- 15) 小山政史. 5-アミノレブリン酸を用いた光力学的診断 : 泌尿器科腫瘍への臨床的取り組み. *埼玉医科大学誌* 2014 ; 41 : 7-13.
-

症 例

膵癌との鑑別が問題となった慢性膵炎の1例

佐々木健司 杉山 佳代 神田 真規 米原 修治

JA 広島厚生連尾道総合病院病理研究検査科

背景：慢性膵炎は反応性の異型細胞や膵上皮内腫瘍性病変（pancreatic intraepithelial neoplasia : PanIN）を伴うことが知られている。ここでは、低異型度 PanIN を伴った慢性膵炎の超音波内視鏡ガイド下穿刺吸引細胞診（endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology : EUS-FNAC）の1例を呈示し、高分化型膵管癌との鑑別を中心に報告する。

症例：50歳代、男性で膵頭部の腫瘍性病変を指摘されたため、当院に紹介された。EUS-FNACでは、膵管上皮細胞はシート状から不規則重積配列を示した。核は腫大し、大小不同や核形不整が認められたが、クロマチンは細顆粒状で均等分布を示した。

結論：慢性膵炎にみられる異型を示す良性細胞と高分化型膵管癌細胞との鑑別には、クロマチン分布の所見が最も有用であると考えられた。

Key words : Chronic pancreatitis, Pancreatic cancer, Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology, Differential diagnosis, Case report

I. はじめに

II. 症 例

慢性膵炎は反応性の異型細胞や膵上皮内腫瘍性病変（pancreatic intraepithelial neoplasia : PanIN）を伴うことが知られており、これらの異型細胞が超音波内視鏡ガイド下穿刺吸引細胞診（endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology : EUS-FNAC）で得られた場合には、膵管癌との鑑別を要し、診断の落とし穴となる¹⁻⁴⁾。ここでは、EUS-FNACにおいて、高分化型膵管癌との鑑別が問題となった低異型度 PanIN を伴う慢性膵炎の1例を呈示する。

患者：50歳代、男性。
主 訴：膵頭部腫瘍。
既往歴：アルコール性肝障害。
嗜好歴：喫煙煙草15本/日 35年、飲酒日本酒3合/日 35年。
家族歴：特記すべき事項なし。
現病歴：心窩部痛を主訴として他院を受診し、急性胆嚢炎が疑われて入院した。入院後、保存的治療（絶食、補液、抗生剤投与）により、症状は改善したが、腹部コンピュータ断層撮影（computed tomography : CT）検査で膵頭部の腫瘍性病変を指摘されたため、精査加療目的にて当院に紹介された。各種画像検査およびEUS-FNACで悪性が疑われたことから、膵頭十二指腸切除術を受けた。

来院時臨床検査成績：CEA 6.0 ng/ml, CA19-9 126.7 U/ml。

腹部造影 CT 所見：膵頭部には、造影効果の乏しい境界不明瞭な20 mm 大の腫瘤影と尾側の主膵管拡張を認めた（Photo. 1a）。

A case of chronic pancreatitis caused by differential diagnosis of pancreatic cancer

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

Department of Pathology, JA Onomichi General Hospital

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

平成31年3月29日受付

令和元年6月21日受理

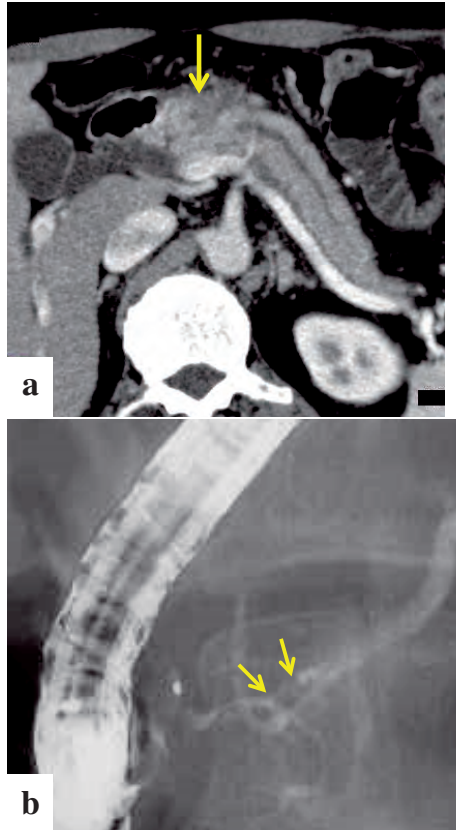


Photo. 1 a : Contrast enhanced CT showing a mass shadow in the pancreas head (arrow). b : ERCP showed a stenosis in the pancreatic duct (arrows).

内視鏡的逆行性胆管膵管造影 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography : ERCP) 所見 : 膵頭部の Wirsung 管は狭窄し, Santorini 管は描出されなかった。また, 尾側の主膵管の拡張がみられた (Photo. 1b)。

EUS 所見 : 膵頭部に 25×20 mm 大の境界不明瞭で内部不均一な低エコー腫瘤を認めた (Photo. 2)。

EUS-FNAC 所見 : 採取細胞量は豊富であり, シート状から不規則重積配列を示す大小の膵管上皮細胞集団がみられた (Photo. 3)。膵管上皮細胞の核は腫大し, 大小不同や核形不整を示した。クロマチンの増量は軽度で細顆粒状に均等分布し, 単個の小型核小体が観察された (Photo. 4)。標本には, 粘液と蛋白様物質が豊富に認められる部分があり, 好中球やリンパ球などの炎症細胞を伴った (Photo. 5)。膵管上皮細胞の配列, 核の大きさ, 核形より高分化型膵管癌を疑った。

摘出臓器の剖面肉眼像 : 膵頭部に一致して境界不明瞭な灰白色病変を認めた (Photo. 6)。

病理組織学的所見 : 膵管内には, 蛋白様の物質が貯留し, 腺房の消失と高度の線維化, 炎症細胞浸潤を示す慢性膵炎の像を認めた (Photo. 7)。主膵管や分枝膵管の上皮細

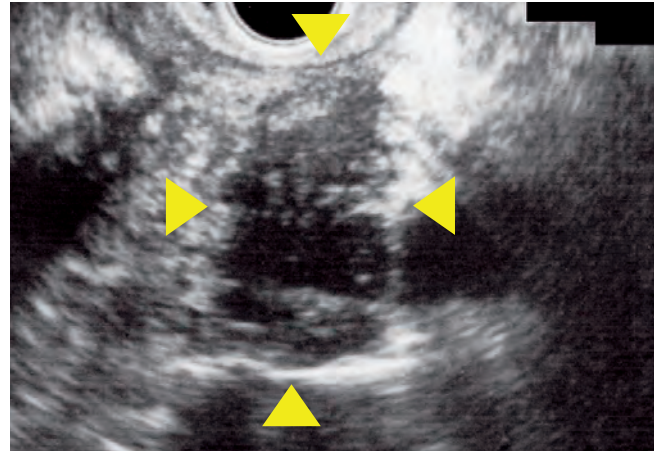


Photo. 2 EUS revealed an internal, uneven hypoechoic mass with an unclear border in the pancreatic head (arrow-heads).

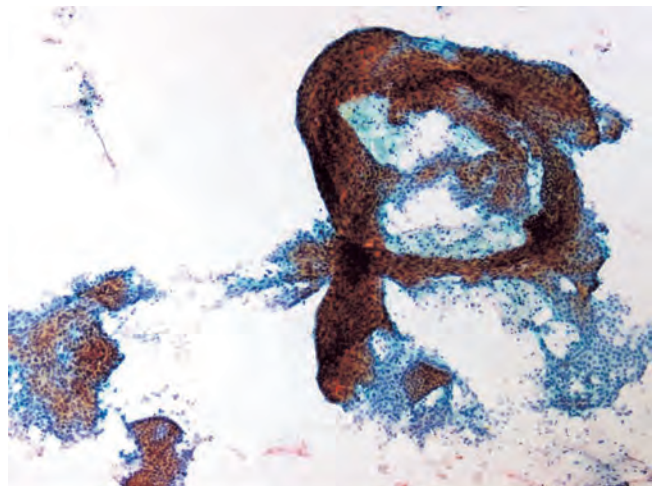


Photo. 3 The cells are arranged in flat sheets to three-dimensional clusters (Pap. staining, ×5).

胞は乳頭状に増殖し, 核の腫大, 核小体の明瞭化を示したが, 悪性と思しうる所見ではなく, 抗 p53 抗体を用いた免疫染色は陰性であった (Photo. 8)。以上の所見は低異型度 PanIN (PanIN-2) に一致した。

III. 考 察

慢性膵炎は持続性炎症による不規則な膵実質の破壊や脱落に伴う線維化とリンパ球を中心とする慢性炎症細胞浸潤を特徴とする疾患である。原因はアルコール性, 特発性, 胆石のほか, 遺伝性や副甲状腺機能亢進症などがあるが, 男性では, アルコール性が最も多い。

本例の切除膵剖面には, 腺房の脱落と線維化を示す限局的な灰白色病変を認めた。腹部造影 CT では, 病理組織学

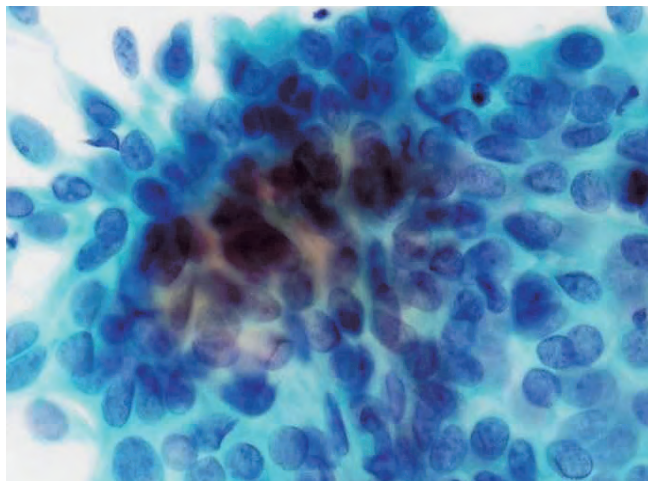


Photo. 4 Cells forming irregular multilayered aggregates, however, the chromatin distribution is even (Pap. staining, ×40).

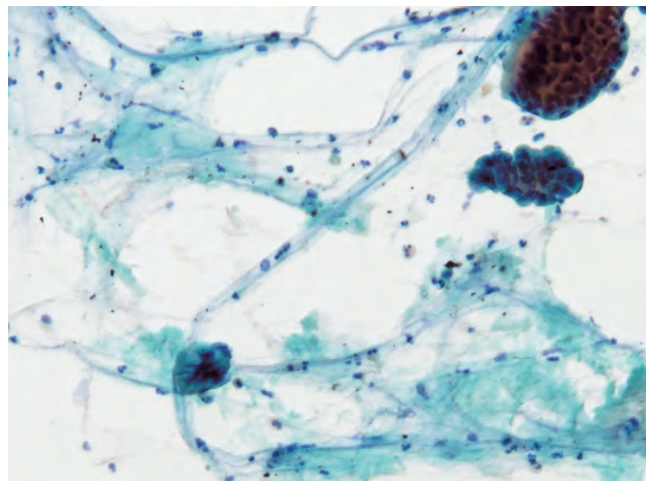


Photo. 5 Mucus, protein-like materials, inflammatory cells, and clusters of ductal cells are observed (Pap. staining, ×20).

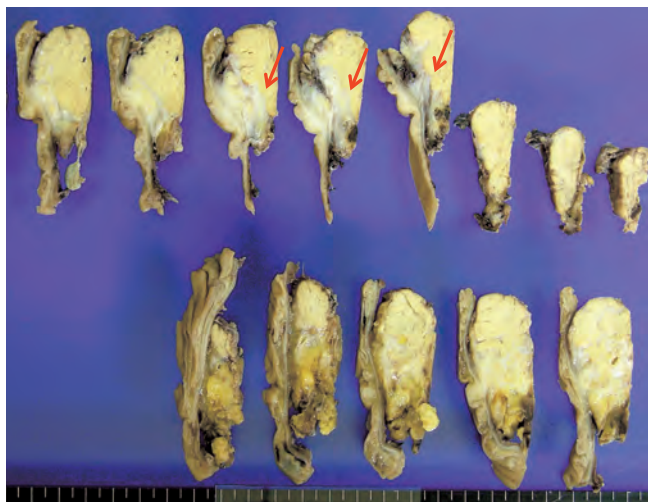


Photo. 6 Gross findings. The sectioned tissue surface was grayish-white, with unclear boundaries (arrows).

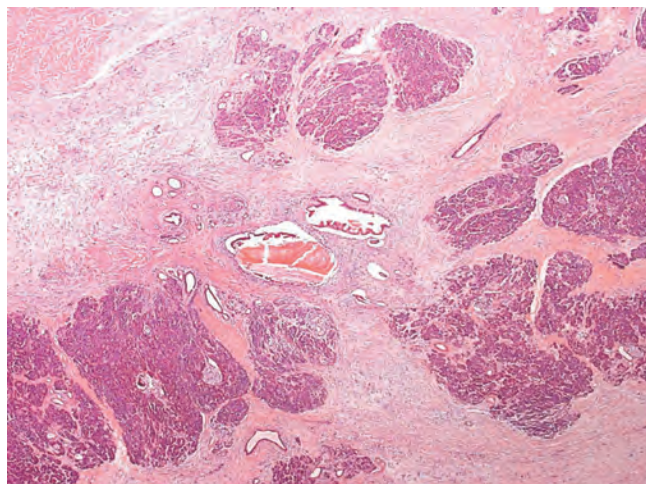


Photo. 7 Loss of acini, marked fibrosis, and inflammatory cell infiltration are observed (H. E. staining, ×2.5).

的所見を反映して早期相では造影効果が乏しく、遅延相で濃染を示した。EUSも境界不明瞭な低エコー腫瘍が認められ、断面肉眼像に一致した。しかし、これら画像所見は膵癌の特徴でもあり、膵管の狭窄と拡張像に加え、膵内の石灰化や膵石がみられないことを考慮して悪性を疑った。また、CA19-9の膵癌検出感度は80%とされているが、本例のごとく急性、慢性膵炎症例においても約10%が陽性を示すことから、その解釈は慎重に行うべきである⁵⁾。

慢性膵炎は反応性の異型細胞やPanINを伴うことが知られており、これらの病変からEUS-FNACで異型細胞が得られた場合には、膵管癌との鑑別が問題となる¹⁻⁴⁾。今までに報告されている慢性膵炎に出現する異型細胞は、より良性に近い細胞から核の大小不同や核形不整、クロマチンの

増量を示すものまでさまざまであり、異型の程度には幅がある¹⁻³⁾。一方、高分化型膵管癌の92~99%の症例に認められる細胞所見についてLinら⁶⁾は、①核の大小不同(4倍以上の核径差)、②核膜の不整、③核密集集塊/核の重なり/三次元的構造、④核の腫大(赤血球2個分より大)の4所見を挙げている。本例ではLinらのいう高分化型膵管癌の4所見のうち、②③④の3所見が一致したことから悪性を疑ったが、これらの所見は慢性膵炎に出現する異型を示す良性細胞の特徴とオーバーラップする。さらに核所見についてLinら⁶⁾は、クロマチンの増量は高分化型膵管癌の36%の症例に観察され、クロマチンの淡明化と大型核小体の出現率はそれぞれ14%にすぎなかったと述べている。それに対し、Robins⁷⁾らは、膵管癌診断におけるクロマチン

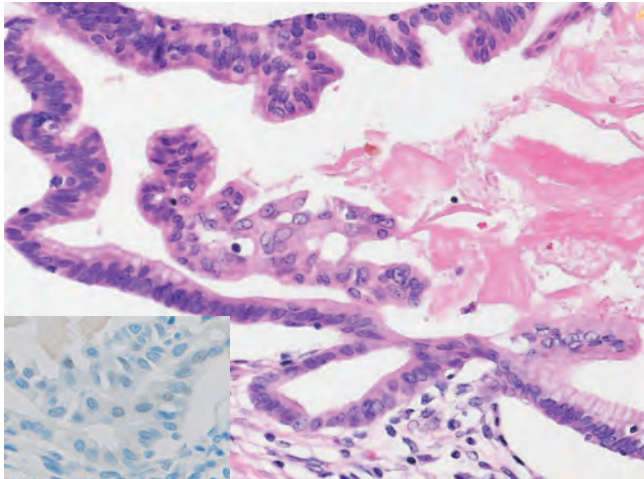


Photo. 8 Papillary proliferation of ductal cells with enlarged nuclei and prominent nucleoli is seen (H. E. staining, $\times 20$). (inset : immunohistochemical staining for p53 is negative, $\times 40$).

の不均等分布の有用性を指摘しているが、高分化型膵管癌では、クロマチンは同一核内で濃淡を示し、淡明な核質を背景に粗顆粒状クロマチンが不均等に分布する (Photo. 9)。本例のクロマチンは細顆粒状で均等分布を示しており、Robins らの指摘のごとくクロマチン分布の所見を重視して鑑別困難とし、再検を促すべきであったと考える。また、慢性膵炎の報告例では、クロマチンの分布についての記載はみられないが、不均等分布は目立たないものと思われる。

その他、慢性膵炎の細胞学的特徴は、種々の量の膵管上皮細胞と炎症細胞や石灰化物が混在する debris、腺房細胞を含む線維性間質集塊の出現である⁸⁾。本例もいくつかの所見で一致したが、慢性膵炎の像が目立つ標本では、出現する異型細胞は良性の可能性を考慮して慎重に判断する必要がある。PanIN は膵管内の限局的な上皮内増殖性病変であり、形態的变化 (構造ないし細胞異型) により低異型度 (PanIN-1A, 1B, 2) と高異型度 (PanIN-3) の 2 段階に分類される⁹⁾。PanIN-2, 3 は一般的に胞体内の粘液は減少するのに対し、高分化型膵管癌では、粘液をもつ蜂の巣状構造を示すシート状の細胞集団からなる症例がみられる。これらの細胞は大きさや形、核配列が不規則であり、“drunken honeycomb”と呼ばれている¹⁰⁾。PanIN と高分化型膵管癌との鑑別は容易ではないが、粘液をもつ蜂の巣状構造が両者の鑑別に役立つ可能性がある。本例は異型細胞の由来が問題となったが、後ろ向きの検討では、シート状から不規則重積配列を示す細胞集団は PanIN の乳頭状増殖を反映しているものと思われた。

以上、低異型度 PanIN を伴う慢性膵炎の 1 例を呈示し、

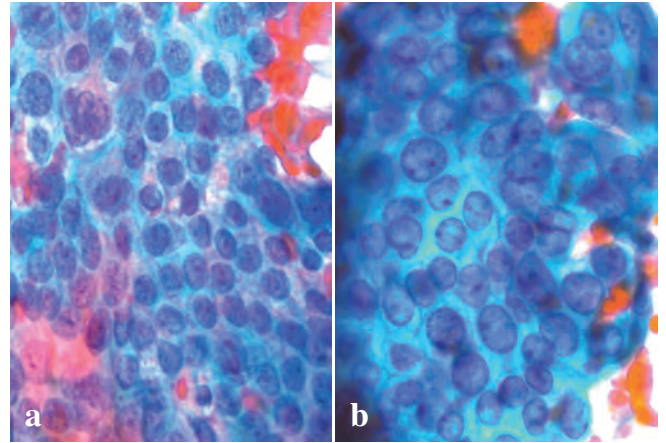


Photo. 9 Microscopic findings of well-differentiated adenocarcinoma. a, b : The chromatin is irregularly distributed, with areas of clumping and condensation, while other areas show clearing (Pap. staining, $\times 40$).

高分化型膵管癌との鑑別を中心に述べた。診断はさまざまな所見を観察して総合的に行う必要があるが、慢性膵炎に出現する異型を示す良性細胞と高分化型膵管癌との鑑別には、クロマチン分布の所見が最も有用であると考えられる。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Background : It is known that chronic pancreatitis can be associated with reactive atypical cells and pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN). Here, we present a case of chronic pancreatitis associated with low-grade PanIN, which was examined by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology (EUS-FNAC), and report mainly on the differentiation of chronic pancreatitis associated with low-grade PanIN from well-differentiated adenocarcinoma.

Case : A male in his 50 s was referred to our hospital because of a tumorous lesion detected in the pancreatic head. EUS-FNAC indicated proliferating pancreatic ductal cells arranged in flat sheets or irregular multilayered aggregates. Enlarged nuclei of various sizes and irregular shape were observed ; however, the finely granular chromatin was evenly distributed.

Conclusion : The chromatin distribution was considered as the most useful characteristic for differentiating between atypical benign cells found in chronic pancreatitis and the cells in well-differentiated adenocarcinoma.

文 献

- 1) Jarboe, E. A., Layfield, L. J. Cytologic features of pancreatic intraepithelial neoplasia and pancreatitis : Potential pitfalls in

- the diagnosis of pancreatic ductal carcinoma. *Diagn Cytopathol* 2011 ; 39 : 575-581.
- 2) Bergeron, J. P., Perry, K. D., Houser, P. M., Yang, J. Endoscopic ultrasound-guided pancreatic fine-needle aspiration : potential pitfalls in one institution's experience of 1212 procedures. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2015 ; 123 : 98-107.
 - 3) Afify, A. M., Al-Khafaji, B. M., Kim, B., Scheiman, J. M. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration of the pancreas. Diagnostic utility and accuracy. *Acta Cytol* 2003 ; 47 : 341-348.
 - 4) Hruban, R. H., Takaori, K., Klimstra, D. S., Adsay, N. V., Albores-Saavedra, J., Biankin, A. V., et al. An illustrated consensus on the classification of pancreatic intraepithelial neoplasia and intraductal papillary mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2004 ; 28 : 977-987.
 - 5) 岡野匡雄. 5. 腫瘍マーカー CA 19-9. 西崎 統. 村田 満, 編. 検査値の読み方・考え方 専門医からのアドバイス 第2版. 東京 : 総合医学社 ; 2014. 205-206.
 - 6) Lin, F., Staerckel, G. Cytologic criteria for well differentiated adenocarcinoma of the pancreas in fine-needle aspiration biopsy specimens. *Cancer (Cancer Cytopathol)* 2003 ; 99 : 44-50.
 - 7) Robins, D. M., Katz, R. L., Evans, D. B., Atkinson, E. N., Green, L. Fine needle aspiration of the pancreas. In quest of accuracy. *Acta Cytol* 1995 ; 39 : 1-10.
 - 8) Stelow, E. B., Bardales, R. H., Lai, R., Mallery, S., Linzie, B. M., Crary, G. S., et al. The cytological spectrum of chronic pancreatitis. *Diagn Cytopathol* 2005 ; 32 : 65-69.
 - 9) 日本膵臓学会, 編. 膵癌取扱い規約 第7版. 東京 : 金原出版 ; 2016.
 - 10) Demay, R. M. *The Art and Science of Cytopathology*, vol2. Chicago : ASCP Press : 1996. 1059-1062.
-

〈特集〉 本邦における「唾液腺細胞診ミラノシステム」の実際の運用と問題点

特集によせて

唾液腺細胞診は唾液腺病変の質的評価のために広く用いられているが、唾液腺腫瘍の組織学的特性のため、細胞診での良悪性の判定や組織型推定が困難な場合がある。このような唾液腺腫瘍の特殊性に対処するために国内では「唾液腺細胞診の新報告様式」が提唱されてきたが、2018年3月に「唾液腺細胞診ミラノシステム」が英文で発刊され、2019年6月には日本語訳が出版された。これは子宮頸部や甲状腺のベセスダシステム、尿細胞診のパリシステムにならう形で唾液腺細胞診のための国際報告様式として新たに提案されたものである。

「唾液腺細胞診ミラノシステム」の発刊を受けて、2018年の第57回日本臨床細胞学会秋期大会におけるシンポジウム「唾液腺細胞診ミラノシステムの実際の運用と問題点」が企画された。これは唾液腺細胞診について比較的経験の豊富な4施設において国内で初めて「唾液腺細胞診ミラノシステム」を実際に運用していただき、国内の各施設で導入する場合の留意点や、運用した場合の有用性や問題点などを討議するというものであった。本特集は主にその内容に基づいてミラノシステムの運用経験をまとめたものである。内容は掲載順に以下の通りである。

1. 唾液腺細胞診ミラノシステムの概要の解説
(沖縄協同病院病理診断科 樋口佳代子・他)
2. 唾液腺穿刺吸引細胞診の国際報告様式ミラノシステムの実際の運用における有用性
(成田富里徳洲会病院病理診断科 加藤 拓・他)
3. 唾液腺領域の穿刺吸引細胞診におけるミラノシステムを用いた後方視的な検討
(久留米大学病院病理診断科・病理部 秋葉 純・他)
4. 当施設におけるミラノシステムを用いた唾液腺細胞診の検討とその有用性
(藤田医科大学医学部病理診断学講座 浦野 誠・他)
5. 唾液腺細胞診におけるミラノシステムの有用性——当院における前向き検証——
(九州大学病院病理診断科・病理部 野上美和子・他)

まず「唾液腺細胞診ミラノシステム」の概要について説明があり、次に4施設からの後ろ向きあるいは前向きの運用結果が報告されている。各著者にはミラノシステムの各診断区分に設定されている悪性のリスク (risk of malignancy-以下 ROM) の数値と各施設の ROM との比較や、ミラノシステムの各診断区分への振り分け時の問題点などを具体的にあげて、ミラノシステムの有用性と運用上の留意点をまとめた。

今回の検討結果からはミラノシステムに設定されている診断区分はおおむね妥当で国内でも大きな問題なく導入可能と推測されるが、施設間で ROM の値に差異がみられ、導入にあたっては各区分への振り分けの指標について国内でのコンセンサス形成が望まれる。またすべての施設に共通して、「良悪性不明な腫瘍 (Salivary gland neoplasm of uncertain malignant potential-SUMP)」の ROM がミラノシステムでの設定値よりも高い傾向があることから、SUMP への振り分け基準や設定値の妥当性などについて国内での検討が必要と考えられた。

「唾液腺細胞診ミラノシステム」は唾液腺細胞診の国際報告様式として今回初めて提案されたものであり、我が国においてより有用なものとするために今後の検証とデータの蓄積が不可欠である。

樋口佳代子 (沖縄協同病院病理診断科)

浦野 誠 (藤田医科大学医学部病理診断学講座)

特 集

唾液腺細胞診ミラノシステムの概要の解説

樋口佳代子¹⁾ 浦野 誠²⁾沖縄協同病院病理診断科¹⁾, 藤田医科大学医学部病理診断学講座²⁾

唾液腺細胞診は唾液腺病変の質的評価に有用で広く用いられているが唾液腺腫瘍の特性のため良悪性の判定や特定の組織型推定が困難な場合がある。このような唾液腺細胞診の特殊性に対処するために、国内では「唾液腺細胞診の新報告様式」が提唱されてきたが、昨年新たに唾液腺細胞診報告の国際標準として「唾液腺細胞診ミラノシステム」が出版された。ミラノシステムはⅠ. 不適正, Ⅱ. 非腫瘍性, Ⅲ. 意義不明な異型, Ⅳ. 腫瘍 (A. 良性および B. 良悪性不明), Ⅴ. 悪性の疑い, Ⅵ. 悪性の6つの診断区分より構成され、それぞれの区分に悪性のリスクと臨床的対応が記載されており臨床家にとっても有用である。唾液腺病変は臨床的には、良悪性にかかわらず腫瘍であれば原則手術適応となることから、腫瘍性病変の拾い上げに重点をおき腫瘍と非腫瘍を区別した診断区分となっていること、細胞診検体を用いた補助診断や臨床画像所見との対比を推奨していることなどが特徴である。本システムは唾液腺細胞診の特殊性に対応した報告様式として有用と考えられ、今後国内でも広く普及することが期待される。

Key words : Salivary gland, Reporting system for cytopathology, The Milan System

Ⅰ. はじめに

唾液腺細胞診ではこれまで標準化された報告様式がなかったため、良悪性の判定や組織型推定がしばしば困難である唾液腺細胞診が一層複雑で難しいものになっていた。唾液腺細胞診のこうした問題に対処するため、このたび唾液腺細胞診報告の国際標準としてミラノシステム (The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology : 以下 MSRSGC) が提案され¹⁾, 2018年3月に英語版アトラスが出版された²⁾。その概要と有用性について解説する。

Introduction of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology (MSRSGC)

Kayoko HIGUCHI¹⁾, M. D., F. I. A. C., Makoto URANO²⁾, M. D.

¹⁾Section of Surgical Pathology, Okinawa Kyodo Hospital

²⁾Department of Diagnostic Pathology, Fujita Health University

論文別刷請求先 〒900-8558 沖縄県那覇市古波蔵4の10の55 沖縄協同病院病理診断科 樋口佳代子

平成31年4月10日受付

令和元年5月29日受理

Ⅱ. 唾液腺細胞診の特殊性

唾液腺の穿刺吸引細胞診 (fine needle aspiration : 以下 FNA) は大唾液腺 (主に耳下腺, 顎下腺) の腫瘍性病変の質的評価のために広く実施されており、頻度の高い良性腫瘍 (多形腺腫, ワルチン腫瘍) を高率に診断でき、また病変が炎症性か腫瘍か、悪性リンパ腫か上皮性腫瘍か、原発性腫瘍なのか転移かなどを鑑別するのに有用で、臨床・画像情報と対比して判定することで治療方針決定に役立つ³⁻⁸⁾。新 WHO 分類では術前診断法としての FNA の有用性に鑑み、悪性腫瘍を中心に多くの腫瘍でその細胞所見が記載されている⁹⁾。しかし唾液腺腫瘍の細胞診断にはこの臓器特有の問題点がある。唾液腺腫瘍では FNA で診断可能な多形腺腫, ワルチン腫瘍などが大半を占める一方で、頻度が低く、細胞学的知見の蓄積が乏しいため、FNA では組織型推定が難しい腫瘍が多くある。また多形腺腫に代表される筋上皮・基底細胞関連腫瘍では、Giemsa 染色で異染性を示す硝子球・粘液球の出現や異型に乏しい類基底細胞の増生を示す、形態的に類似した腫瘍が良悪性にわたって存在する^{10,11)}。具体例としては腺様嚢胞癌と基

Table 1 Reporting system of salivary gland aspiration cytology

I. Specimen adequacy
A. Non-diagnostic : Non-diagnostic specimens should be reported as “non-results,” accompanied by comments. The rate of inadequate specimens in salivary gland FNA should be 10% or lower.
B. Adequate : Adequate specimens should be classified into four diagnostic categories
II. Diagnostic categories
A. Normal or Benign
B. Indeterminate : The rate of salivary gland FNA in this category should be 10% or lower. The risk of malignancy should be 20% or lower. This category should include four subgroups. ①benign lesions with a few “malignant-appearing” cells or highly cellular areas ②malignant neoplasms with few atypical (malignant) cells or mild atypia ③tumors that require histological confirmation of infiltrative growth for the diagnosis of malignancy ④tumors with predominantly cribriform pattern or a rich stromal component
C. Suspicious for malignancy : FNA specimens suggestive, but not conclusive, of malignancy The risk of malignancy should be 70% or higher.
D. Malignant : FNA specimens containing atypical cells definitely diagnostic of malignancy
III. Reporting
The cytologic report should include the 1) specimen adequacy, 2) cytologic category and diagnosis, and 3) cytologic findings with comments. ※ In the sample preparation, air-dried preparations should also be made for Romanowsky staining, in addition to Papanicolaou staining. Romanowsky-type stains (May-Grünwald-Giemsa stain, Diff-Quik stain, Wright stain) have metachromatic dyes and are useful for detecting stromal mucin.

底細胞腺腫や富細胞性多形腺腫との鑑別があげられる。加えて腺房細胞癌に代表されるように異型に乏しい悪性腫瘍もあり、しばしばFNAによる良悪性の判定や組織型推定が困難である¹²⁾。

III. 「唾液腺細胞診ミラノシステム」の概要について

前述したような唾液腺腫瘍の細胞診の特徴を考慮して、国内では2004年に、廣川らによって、「唾液腺細胞診の新報告様式」(Reporting system of salivary gland aspiration cytology : 以下RSSGC)が提案された(Table 1)¹³⁾。以来、本様式が国内では唯一の唾液腺細胞診報告方式であったが、近年国際的にも唾液腺細胞診報告様式の標準化の機運が高まり、2015年のミラノにおけるヨーロッパ細胞学会で唾液腺細胞診ミラノシステムの素案が提案された。その後、米国細胞病理学会や国際細胞学会の後援のもと、各国から細胞診断医のみならず頭頸部外科医や放射線科医も加わって検討が重ねられた結果、唾液腺細胞診報告様式の国際標準としてミラノシステムが完成し、2018年3月にSpringer社より、「The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology」(唾液腺細胞診ミラノシステム)として図譜を含む解説書が出版され、今後国際的に普及すると期待されている²⁾。

本解説書は各細胞診断区分の解説に加えて、細胞検体を

用いた補助診断法、各診断区分に対する臨床的対応や組織分類の解説までも含む包括的な内容となっており、細胞検査士、細胞診断医のみでなく、頭頸部外科医、耳鼻咽喉科医、口腔外科医など諸家にとっても大変有用と考えられる。

唾液腺細胞診ミラノシステムは、米国のNCCN (The National Comprehensive Cancer Network) のガイドライン¹⁴⁾に則り「唾液腺腫瘍は良悪性にかかわらず原則手術適応である」という考え方に基づいて、腫瘍性病変を確実に拾い上げることに重点をおいて考案されている。

本システムの特徴をまとめると、1. 6つの診断区分——I. 不適正, II. 非腫瘍性, III. 意義不明な異型, IV. 腫瘍 (A. 良性およびB. 良悪性不明), V. 悪性の疑い, VI. 悪性より構成され、腫瘍と非腫瘍が別の診断区分とされている、2. 各診断区分について悪性のリスクや臨床的対応が記載されており臨床家にとって有用である、3. 悪性腫瘍においては低悪性と高悪性の区別を推奨している、4. セルブロックや液状細胞診検体などを用いた補助診断 (免疫染色、遺伝子検査、フローサイトメトリーなど) を推奨している、5. 臨床・画像所見との対比の重要性を記載していることである。ミラノシステムの各診断区分と悪性のリスクおよび臨床的対応をTable 2にまとめた。

Table 2 The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology : implied risk of malignancy and recommended clinical management

Diagnostic Category	Risk of Malignancy (%) ^a	Management
I. Non-diagnostic	25	Clinical and radiologic correlation/repeat FNA
II. Non-neoplastic	10	Clinical follow-up and radiologic correlation
III. Atypia of undetermined significance (AUS)	20	Repeat FNA or surgery
IV. Neoplasm		
A. Benign	<5	Surgery or clinical follow-up
B. Salivary gland neoplasm of uncertain malignant potential (SUMP)	35	Surgery
V. Suspicious for malignancy	60	Surgery
VI. Malignant	90	Surgery ^b

^aThe following ranges of “risk of malignancy” for the above diagnostic categories have been cited in the literature : Non-diagnostic 0% – 67% ; Non-neoplastic 0% – 20% ; AUS 10% – 35% ; Neoplasm : Benign 0% – 13% ; SUMP 0% – 100% ; Suspicious for malignancy 0% – 100% ; Malignant 57% – 100%

^bThe extent of surgery depends on the type and grade of malignancy

IV. ミラノシステムの各診断区分についての説明

I. 不適正 (Non-diagnostic)

定義：量的・質的に不十分で有用な情報が得られない検体。

説明：「検体適正」については確立された基準はないが最低 60 個以上の細胞が目安となる。不良検体に加えて、臨床的に腫瘍があるにもかかわらず正常唾液腺成分しかみられない検体や非粘液性嚢胞液は腫瘍内嚢胞変性を考慮して良性とは判定せず、本カテゴリーに分類する。異型を示す検体はこの区分には分類しない。悪性のリスク；risk of malignancy (以下 ROM) : 25%.

II. 非腫瘍性 (Non-neoplastic)

定義：良性の非腫瘍性の細胞所見を示す検体で、炎症性変化、組織構造の変化、感染症などを含む。臨床・画像所見と対比して診断する。

説明：唾石症、急性唾液腺炎、(IgG4-関連)慢性唾液腺炎、肉芽腫性唾液腺炎、反応性リンパ節腫大、良性リンパ上皮性病変などを含む。感染が疑われる検体では培養や PCR との併用、リンパ球豊富な検体ではフローサイトメトリの併用を推奨。ROM : 10%.

III. 意義不明な異型 (Atypia of undetermined significance-AUS)

定義：質的あるいは量的に非腫瘍性か腫瘍性かを確定できない検体。

説明：異型を示す検体は細胞量がわずかであっても不適正とはせずこの区分に分類する。反応性異型、腫瘍細胞が少量のみ採取された場合、腫瘍を否定できない扁平上皮化生や好酸性化生などの化生性変化、リンパ増殖性疾患を否定できないリンパ節やリンパ性病変などが含まれる。また

粘液性嚢胞液は低異型粘表皮癌の可能性を否定できないためこの区分に分類する。ROM : 20%.

IV. 腫瘍 (Neoplasm)

A. 良性 (Benign) : 確立した診断基準をもって明らかに良性と診断できる腫瘍。多形腺腫、ワルチン腫瘍、脂肪腫など。ROM : 5% 未満。

B. 良悪性不明な腫瘍 (Salivary gland neoplasm of uncertain malignant potential-SUMP) : 腫瘍性であることは明らかであるが特定の組織型分類が困難で悪性が否定できない病変。細胞成分豊富な良性腫瘍、類基底細胞腫瘍、類好酸性細胞腫瘍、淡明細胞腫瘍、異型のある腫瘍性病変、低悪性腫瘍などが多くを占める。ROM : 35%.

V. 悪性の疑い (Suspicious for malignancy)

定義：悪性所見がすべて揃っていないが全体として悪性が示唆される検体。

説明：高度異型細胞がみられる不良検体、特定の悪性腫瘍の細胞所見の一部がみられる場合、悪性所見と良性所見が混在している場合、リンパ球に富み悪性リンパ腫を疑う検体などがある。ROM : 60%.

VI. 悪性 (Malignant)

定義：細胞所見のみあるいは補助診断と合わせて悪性と確定できる検体。可能であれば高悪性、低悪性の区別、亜型の確定が望ましい。ROM : 90%.

V. 「唾液腺細胞診ミラノシステム」に基づく細胞診断の進め方

ミラノシステムに沿って細胞診断を行う場合の手順は以下ようになる。

1. 標本全体を観察し標本の適正、不適正を区別し、不適正

標本については評価せずその理由を報告書に記載する。

2. 適正検体について腫瘍性か、反応性病変かを鑑別する。
3. 反応性病変は非腫瘍性と分類する。
4. 腫瘍と確定できないが、完全に腫瘍を否定できない場合は意義不明な異型 (AUS) に分類する。
5. 明らかな良性腫瘍 (多形腺腫, ワルチン腫瘍など) は良性腫瘍と分類し、特定の診断名を記載する。
6. 腫瘍性と考えられるが特定の組織型の推定が困難あるいは良悪性の鑑別が困難であれば良悪性不明な腫瘍 (SUMP) に分類する。例外として基底細胞腺腫が推定される場合は、基底細胞腺腫との鑑別が困難であることより SUMP に分類することが推奨されている。
7. 悪性を疑うが確定は困難であれば悪性の疑いに分類する。
8. 悪性と推定可能であれば悪性と分類し、できれば特定の組織型および悪性度 (高悪性か低悪性か) を記載する。
9. 診断にあたっては精度の向上のため、補助診断を活用

Table 3 Correlations between The Milan and Reporting systems of salivary gland aspiration cytology

RSSGC ^a	MSRSGC ^b
Non-diagnostic	Non-diagnostic
Normal or Benign	Non-neoplastic
Indeterminate	AUS ^c
	Neoplasm, Benign
Suspicious for malignancy	Neoplasm, SUMP ^d
Malignant	Suspicious for malignancy
	Malignant

^aReporting system of salivary gland aspiration cytology

^bThe Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology

^cAtypia of Undetermined Significance

^dSalivary Gland Neoplasm of Uncertain Malignant Potential

し, AUS, SUMP の比率をできるだけ下げる努力をするべきと考えられる。

VI. 従来の報告様式との比較と今後の課題

Table 3 に新報告様式における細胞診診断区分とミラノシステムにおける診断区分の対応表を示した。

ミラノシステムでは従来の区分の良性群が反応性病変と良性腫瘍に、鑑別困難群が AUS と SUMP に振り分けられると考えられ腫瘍と非腫瘍の区別がより明確になると推測される。その結果、臨床家には手術適用の情報が明確に伝えられ臨床対応に有用な分類と考えられる。またミラノシステムでは診断区分のそれぞれに ROM が設定されており、従来使用されてきた不適正を含む 5 段階の診断区分に比して、悪性のリスクの層別化がより詳細かつ明解である。加えて細胞診にあたって組織型推定の困難な低異型悪性腫瘍や悪性腫瘍との鑑別が困難な富細胞性の良性腫瘍などを SUMP に分類可能となることは細胞診業務を容易にし、診断者のストレスを軽減する。

また診断区分が不適正を含めて実際には 7 段階と多く一見複雑に感じるが、その構成は Table 4 に示すように甲状腺ベセスダシステム¹⁵⁾などと共通点があり、この診断区分は妥当なものと思われる。しかしミラノシステムはこれまでの文献のデータに基づいて今回初めて考案されたものであり、今後は実際の運用の中で現在設定されている ROM や診断区分の構成などについて再評価と検証を重ね、よりよいものへと改訂していく必要がある。

VII. まとめ

新たに提案された国際的な唾液腺細胞診報告様式である「唾液腺細胞診ミラノシステム」の概要とその有用性について

Table 4 Comparison between the Milan system and the Bethesda system for reporting thyroid cytopathology

MSRSGC ^a	The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology
Non-diagnostic	Non-diagnostic
Non-neoplastic	Benign
AUS ^b	AUS or FLUS ^d
Neoplasm, benign	Follicular neoplasm or Suspicious for a follicular neoplasm
Neoplasm, SUMP ^c	
Suspicious for malignancy	Suspicious for malignancy
Malignant	Malignant

^aThe Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology

^bAtypia of Undetermined Significance

^cSalivary gland neoplasm of uncertain malignant potential

^dFollicular lesion of undetermined significance

て、唾液腺細胞診の特殊性とともに解説した。ミラノシステムが我が国においても受け入れられて普及し、標準化された細胞診断基準に基づいて、唾液腺細胞診データの蓄積と解析が進み、唾液腺細胞診の精度向上、ひいては患者診療の向上につながることを期待したい。

著者らは開示すべき利益相反はありません。

Abstract

Fine needle aspiration (FNA) has come to be widely accepted as an efficient first-line diagnostic test for salivary gland lesions. However, the inherent complexity of salivary gland FNAC poses unique challenges. Therefore, a new reporting system for salivary gland cytology specimens has been developed as an international standard, and is designated as The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology (MSRSGC). The MSRSGC consists of the following six diagnostic categories: "Non-diagnostic", "Non-neoplastic", "Atypia of undetermined significance (Aus)", "Neoplasm", which is subcategorized into "Benign" and "Salivary gland neoplasm of uncertain malignant potential (SUMP)", "Suspicious for malignancy," and a "Malignant". It is an evidence-based system derived from the literature, and the diagnostic categories have been shown to be correlated with the risk of malignancy (ROM) and to reliably guide clinical management strategies. Neoplastic salivary gland lesions are usually managed surgically. Thus, the MSRSGC differentiates between neoplastic and non-neoplastic salivary gland lesions as separate categories. In addition, ancillary studies and clinical and radiological correlations are also recommended. The MSRSGC is a practical and useful reporting system that meets clinical needs and is expected to become widely accepted in Japan.

文 献

- 1) Rossi, E. D., Faquin, W. C., Baloch, Z., Barkan, G. A., Foschini, M. P., Puztaszeri, M., et al. The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology : analysis and suggestions of initial survey. *Cancer Cytopathol* 2017 ; 125 : 757-766.
- 2) Faquin, W. C., Rossi, E. D. eds. *The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology*. Cham : Springer : 2018.
- 3) Ashraf, A., Shaikh, A. S., Kamal, F., Sarfraz, R., Bukhari, M. H. Diagnostic reliability of FNAC for salivary gland swellings : a comparative study. *Diagn Cytopathol* 2010 ; 38 : 499-504.
- 4) Contucci, A. M., Corina, L., Sergi, B., Fadda, G., Paludetti, G. Correlation between fine needle aspiration biopsy and histologic findings in parotid masses. Personal experience. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2003 ; 23 : 314-318.
- 5) Mairembam, P., Jay, A., Beale, T., Morley, S., Vaz, F., Kalavrezos, N. et al. Salivary gland FNA cytology : role as a triage tool and an approach to pitfalls in cytomorphology. *Cytopathology* 2016 ; 27 : 91-96.
- 6) Naz, S., Hashmi, A. A., Khurshid, A., Faridi, N., Edhi, M. M., Kamal, A. et al. Diagnostic role of fine needle aspiration cytology (FNAC) in the evaluation of salivary gland swelling : an institutional experience. *BMC Res Notes* 2015 ; 8 : 101-105.
- 7) Eveson, J. W., Auclair, P., Gnepp, D. R., EL-Naggar, A. K. *Tumours of the salivary glands : Introduction*. Chapter 5 *Tumours of the salivary gland*. Barnes, L., Eveson, W., Rechart, P., Sidransky, D., eds. *World Health Organization classification of tumours, pathology and genetics of head and neck tumours*. Lyon : IARC Press : 2005. 212-215.
- 8) 横山繁生, 長尾俊孝, 浦野 誠, 加藤 拓, 河原明彦, 駄阿勉・ほか. 唾液腺. 公益社団法人日本臨床細胞学会, 編. *細胞診ガイドライン5 消化器*. 東京 : 金原出版 : 2015. 94-109.
- 9) El-Nagger, A. K., Chan, J. K. C., Grandis, J. R., Tkat, T., Slootweg, P. J. Chapter 7 *Tumours of salivary gland*. *World Health Organization classification of Head and Neck tumours*. Lyon : IARC Press : 2017, 159-202.
- 10) Rossi, E. D., Wong, L. Q., Bizzarro, T., Petrone, G., Mule, A., Fadda, G. et al. The impact of FNAC in the management of salivary gland lesions : institutional experiences leading to a risk-based classification scheme. *Cancer Cytopathol* 2016 ; 124 : 388-396.
- 11) Tyagi, R., Dey, P. Diagnostic problems of salivary gland tumors. *Diagn Cytopathol* 2015 ; 43 : 495-509.
- 12) Kljanienko, J., Vielh, P. Fine-needle sampling of salivary gland lesions V : cytology of 22 cases of acinic cell carcinoma with histologic correlation. *Diagn Cytopathol* 1997 ; 17 : 347-352.
- 13) 廣川満良, 越川 卓, 樋口佳代子, 湊 宏, 都竹正文, 向井 清. 唾液腺細胞診報告様式の提案. *日臨細胞会誌* 2007 ; 46 : 160-163.
- 14) *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline)*. *Head and Neck Cancers version 2*. 2018. NCCN org. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx (2019.8.31)
- 15) Ali, S. Z., Cibas, E. S., eds. *The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology*. 2nd edition. Cham : Springer : 2018.

唾液腺穿刺吸引細胞診の国際報告様式ミラノシステムの 実際の運用における有用性

加藤 拓¹⁾ 松本 敬²⁾ 久山 佳代^{2,3)}

成田富里徳洲会病院病理診断科¹⁾, 日本大学松戸歯学部付属病院病理診断科²⁾, 日本大学松戸歯学部病理学講座³⁾

目的: 近年, 唾液腺細胞診のミラノシステムが欧米で提案されている. 今回当院の唾液腺穿刺吸引細胞診症例をミラノシステムに従って再分類し, ミラノシステムの有用性について検討した.

方法: 唾液腺穿刺吸引細胞診を行い, 組織学的に診断された150例をミラノシステムで判定し, 評価した.

成績: 「不適正」12例 (8.0%), 「非腫瘍性」12例 (8.0%), 「意義不明な異型」9例 (6.0%), 「良性腫瘍」80例 (53.3%), 「良悪性不明な腫瘍」14例 (9.3%), 「悪性の疑い」6例 (4.0%), 「悪性」17例 (11.3%). Risk of malignancy (以下 ROM) は順に 41.7%, 0%, 11.1%, 2.5%, 42.9%, 66.7%, 100%であった.

結論: 「非腫瘍性」「良性腫瘍」「悪性」はそれぞれ組織学的に100%, 93.8%, 100%が一致した. 「不適正」「意義不明な異型」「良悪性不明な腫瘍」は全体の10%以下であったが, 「良悪性不明な腫瘍」は低く抑えるための努力と方法が必要と思われた. ROMは「非腫瘍性」が0%, 「悪性」で100%となり悪性リスクとして妥当であった. ミラノシステムは各判定区分とROMの関係を理解して臨床的判断を行えば有用性は高いと考えられた.

Key words: Salivary gland, Aspiration cytology, Milan system, Risk of malignancy

I. はじめに

唾液腺穿刺吸引細胞診の国際報告様式ミラノシステムは2015年イタリア・ミラノでのヨーロッパ細胞学会において提案され, 米国細胞病理学会と国際細胞学会の支援の下に運用が進められている. 病理診断の根拠に基づき, 臨床

の治療につながる報告様式として現在, 運用が注目されている¹⁻³⁾.

II. 材料と方法

唾液腺穿刺吸引細胞診を行い組織学的に診断された150例について国際報告様式ミラノシステムで判定し, 詳細に検討した. 標本作製は通常の湿固定でPapanicolaou染色と乾燥固定でMay-Giemsa染色を行った. 症例は非腫瘍性病変23例, 良性腫瘍92例, 悪性腫瘍35例であり, その組織学的診断の内訳をTable 1に示す.

III. 結 果 (Table 2)

- 「不適正」は12例で組織学的に非腫瘍性病変3例, 良性腫瘍4例, 悪性腫瘍5例であった. 不適正の基準は標本上での採取細胞成分を60個未満とした. 細胞成分が乏しかった原因として病巣が硬い(唾石を伴って

Usefulness in application of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology

Taku KATO¹⁾, C. T., C. F. I. A. C., Takashi MATSUMOTO²⁾, C. T., I. A. C., Kayo KUYAMA^{2,3)}, D. D. S.

¹⁾Division of Pathology, Naritatomisato Tokushukai Hospital

²⁾Department of Diagnostic Pathology, Nihon University Hospital at Matsudo

³⁾Department of Pathology, Nihon University School of Dentistry at Matsudo

論文別刷請求先 〒286-0201 千葉県富里市日吉台1の1の1 成田富里徳洲会病院病理診断科 加藤 拓

平成31年4月10日受付

令和元年7月18日受理

Table 1 Follow-up histological diagnosis in 150 cases examined by salivary gland aspiration cytology

	Cases
Non neoplastic lesions 23	
Granulation change	6
Chronic sialadenitis	6
Lymphoepithelial lesion	5
Sjogren's disease	3
Cyst	2
Degenerative salivary gland	1
Benign neoplasms 92	
Pleomorphic adenoma	62
Warthin's tumor	23
Basal cell adenoma	3
Myoepithelioma	2
Oncocytoma	2
Malignant neoplasms 35	
Mucoepidermoid carcinoma	7
Adenoid cystic carcinoma	7
Acinic cell carcinoma	7
Carcinoma ex pleomorphic adenoma	4
Polymorphous adenocarcinoma	1
Salivary duct carcinoma	1
Myoepithelial carcinoma	1
Epithelial myoepithelial carcinoma	1
Secretory carcinoma	1
Sebaceous adenocarcinoma	1
Undifferentiated carcinoma	1
Lymphoepithelial carcinoma	1
Squamous cell carcinoma	1
MALT lymphoma	1
Total	150

いる硝子化した腫瘍)や病変部が小さく、細胞採取困難などが挙げられた。

- 「非腫瘍性」は 12 例あり、いずれも非腫瘍性病変(慢性唾液腺炎 4 例 (Photo. 1), 肉芽形成病変 4 例, シェーグレン症候群 3 例, 変性唾液腺 1 例)で炎症を伴うものが多く、背景にはリンパ球と線維芽細胞などがみられた。
- 「意義不明な異型」(Atypia of undetermined significance: 以下 AUS)は 9 例で非腫瘍性病変 5 例, 良性腫瘍 3 例, 悪性腫瘍 1 例であった。非腫瘍性病変 5 例はリンパ上皮性嚢胞で嚢胞液を背景にリンパ球, 上皮性細胞などが採取され, ワルチン腫瘍との鑑別を必要とした。良性腫瘍はワルチン腫瘍の嚢胞液(リンパ球と壊死様嚢胞物質)の中にわずかに好酸性上皮細胞がみられた 2 例と多形腺腫の間質性粘液のみの 1 例 (Photo. 2)であった。悪性腫瘍は粘表皮癌の 1 例で粘液成分のみが認められた。
- 「良性腫瘍」は 80 例あり, 非腫瘍性病変 3 例, 良性腫瘍 75 例, 悪性腫瘍 2 例であった。非腫瘍性病変は慢性唾液腺炎 1 例と嚢胞 2 例であり, いずれもワルチン腫瘍を疑った。良性腫瘍は多形腺腫 56 例とワルチン腫瘍 18 例 (Photo. 3), オンコサイトーマ 1 例であった。悪性腫瘍は腺様嚢胞癌と多形腺腫由来癌で少数の腫瘍細胞と間質性粘液が採取され, いずれも多形腺腫を考えた 2 例であった。
- 「良悪性不明な腫瘍」(Salivary gland neoplasm of uncertain malignant potential: 以下 SUMP)は 14 例あり, 良性腫瘍 8 例, 悪性腫瘍 6 例であった。良性腫瘍は基底細胞腺腫 2 例 (Photo. 4), 筋上皮腫 2 例, 富細胞性多形腺腫 2 例および好酸性細胞に異型を伴うと考えたワルチン腫瘍 2 例であった。悪性腫瘍は低悪性度粘表皮癌 1 例, 上皮筋上皮癌 1 例, 多形腺癌 1 例, 脂腺癌 1 例および単一細胞で構成された腺房細

Table 2 Correlations between salivary gland FNA diagnosis and the follow-up histological diagnosis

	Histological diagnosis			Cases (%)	ROM
	Non-neoplastic	Benign neoplasm	Malig. neoplasm		
Non-diagnostic	3	4	5	12 (8.0)	41.7
Non-neoplastic	12			12 (8.0)	0
AUS	5	3	1	9 (6.0)	11.1
Benign neoplasm	3	75	2	80 (53.3)	2.5
SUMP		8	6	14 (9.3)	42.9
Susp. for malig.		2	4	6 (4.0)	66.7
Malignant			17	17 (11.3)	100
Total	23	92	35	150	

Susp. for malig. : Suspicious for malignancy, Malig. : Malignant

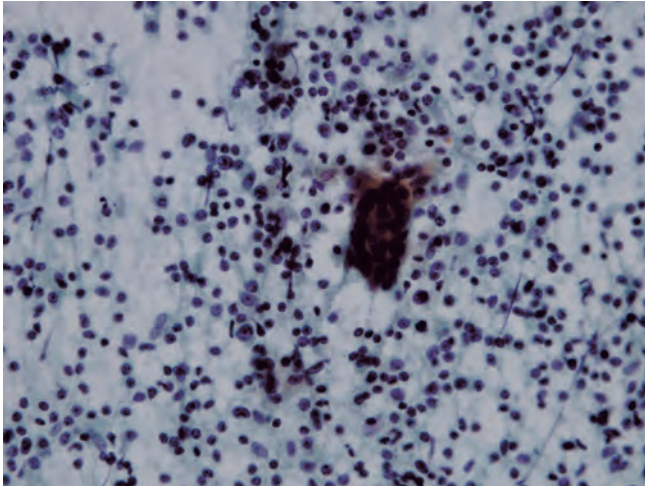


Photo. 1 Non-neoplastic. A few ductal epithelial cell clusters with many lymphocytes in the background. Chronic sialadenitis was considered (Papanicolaou staining, $\times 40$).

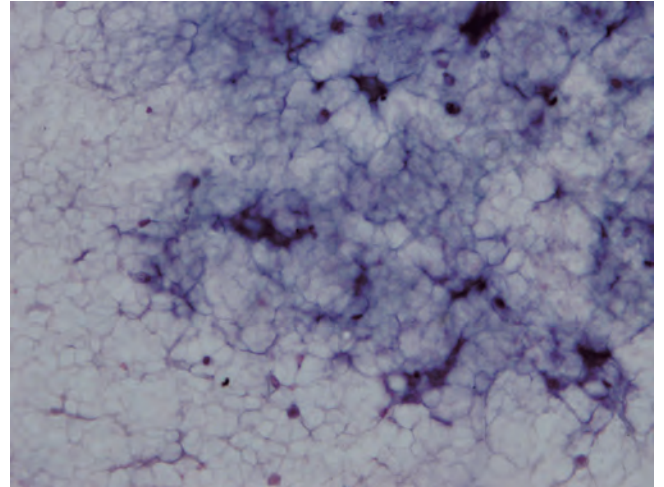


Photo. 2 AUS. Only a little myxomatous substance was seen. Although pleomorphic adenoma was suspected, the diagnosis could not be confirmed (Papanicolaou staining, $\times 40$).

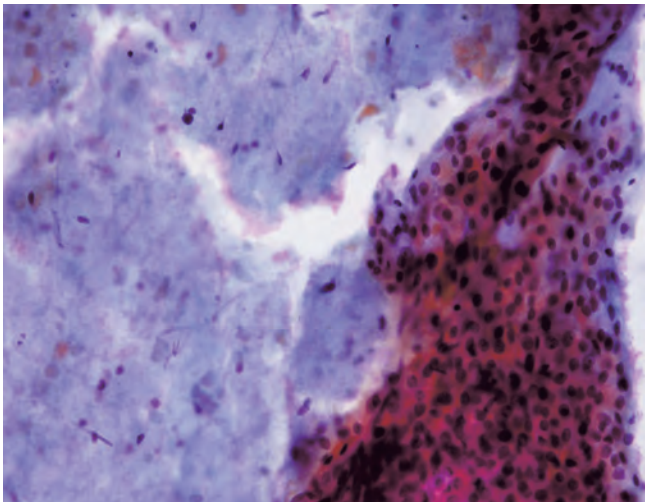


Photo. 3 Benign neoplasm. Oxyphilic cell clusters with lymphocytes and mucinous substance in the background. Warthin's tumor was considered (Papanicolaou staining, $\times 40$).

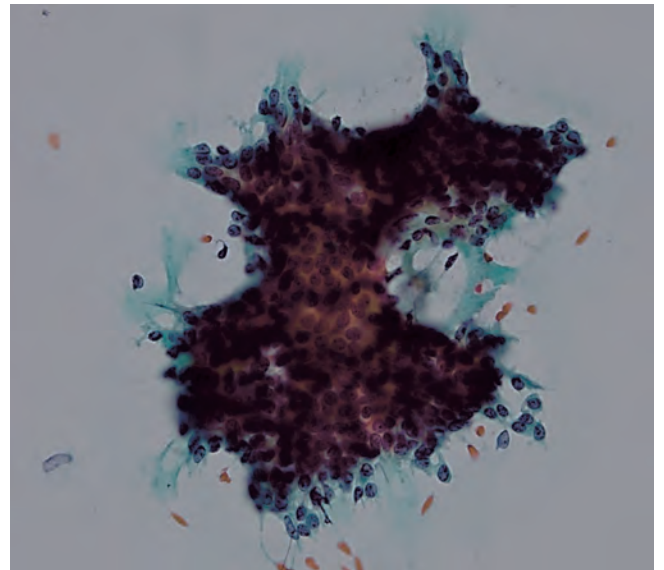


Photo. 4 SUMP. Tightly packed cell clusters with tubular and cribriform structures. Basal cell adenoma was suspected (Papanicolaou staining, $\times 40$).

胞癌 1 例, MALT リンパ腫 1 例であった。

6. 「悪性の疑い」は 6 例あり, 良性腫瘍 2 例, 悪性腫瘍 4 例であった。良性腫瘍は多形腺腫 1 例と基底細胞腺腫 1 例で, 少数の間質性粘液と上皮の篩状配列がみられ, いずれも腺様嚢胞癌を疑った。悪性腫瘍では腺様嚢胞癌, 分泌癌 (Photo. 5), 多形腺腫由来癌, 筋上皮癌 1 例ずつであり, 採取細胞に特徴的所見がみられず, 細胞異型が乏しいものが多く「悪性」と断定できなかった。しかし細胞量が豊富で, 散在性の細胞と単一な細胞形態から悪性が強く疑われた。
7. 「悪性」は 17 例全例が悪性腫瘍であった。粘表皮癌 5

例, 腺房細胞癌 4 例, 腺様嚢胞癌 2 例, 多形腺腫由来癌 2 例 (Photo. 6), 唾液腺導管癌 1 例, 扁平上皮癌 1 例, 低分化癌 1 例, リンパ上皮癌 1 例であった。低悪性度腫瘍 (粘表皮癌, 腺房細胞癌) および中悪性度腫瘍 (腺様嚢胞癌) でも細胞量が多く, 典型的な細胞像が出現しており判定可能であった。また, 高悪性度腫瘍 (粘表皮癌, 唾液腺導管癌, 多形腺腫由来癌, 扁平上皮癌, 低分化癌) の異型が強い細胞が多数採取され, 判定が容易であった。

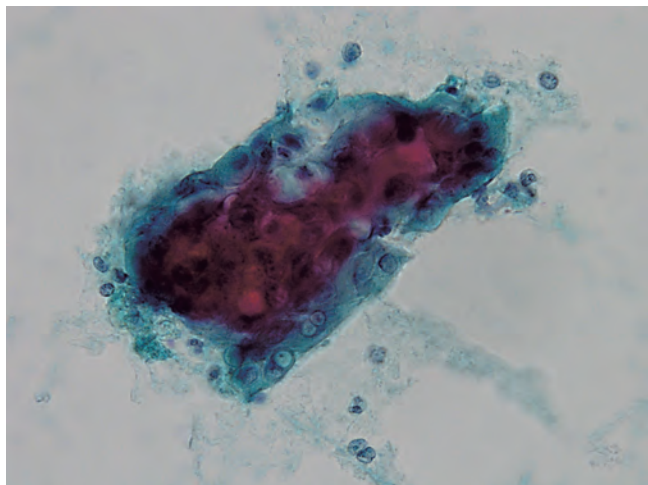


Photo. 5 Suspicious for malignancy. Cell clusters with follicular structures consisting of monotonous nuclei and a vesicular cytoplasm. Secretory carcinoma was suspected (Papanicolaou staining, $\times 40$).

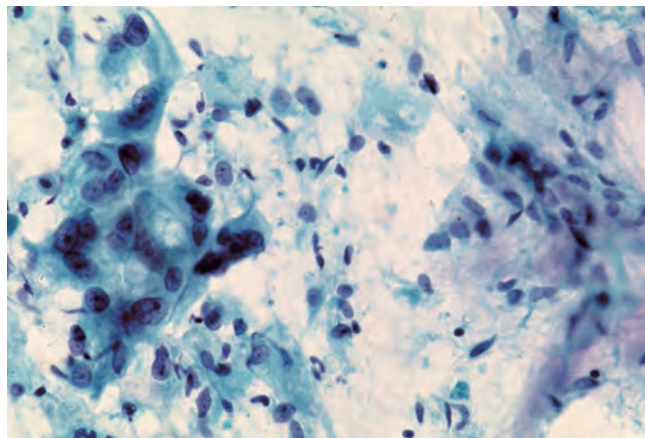


Photo. 6 Malignant. Atypical cell clusters with nuclei of various sizes were recognized within a myxomatous stroma. Carcinoma ex pleomorphic adenoma was considered (Papanicolaou staining, $\times 40$).

8. 各診断区分の頻度は「不適正」8.0%, 「非腫瘍性」8.0%, 「AUS」6.0%, 「良性腫瘍」53.3%, 「SUMP」9.3%, 「悪性の疑い」4.0%, 「悪性」11.3%であった。
9. 各診断区分を組織学的に診断された非腫瘍性病変, 良性腫瘍, 悪性腫瘍で分類すると非腫瘍性病変は「非腫瘍性」で100%, 「AUS」で55.6%であった。良性腫瘍は「良性腫瘍」で93.8%, 「SUMP」で57.1%であった。悪性腫瘍は「悪性の疑い」で66.7%, 「悪性」で100%であった。
10. 悪性リスク (risk of malignancy: ROM) は「不適正」41.7%, 「非腫瘍性」0%, 「AUS」11.1%, 「良性腫瘍」2.5%, 「SUMP」42.9%, 「悪性の疑い」66.7%, 「悪性」100%であり, 「不適正」を除くと「非腫瘍性」, 「良性腫瘍」, 「AUS」, 「SUMP」, 「悪性の疑い」, 「悪性」の順に高くなった。

IV. 考 察

唾液腺穿刺吸引細胞診の従来の報告様式は細胞異型を基本とするパパニコロウ分類が主体であった⁴⁻⁶⁾が, 2004年第45回日本臨床細胞学会総会において廣川らによって新報告様式が提案された。これは標本の適否と4つの判定区分からなり, 報告内容は組織像を念頭に入れた質的診断を意識するものであった。また報告後の精度管理も必要とされた。

ヨーロッパ細胞学会で提案されたミラノシステムは診断カテゴリー, ROM および治療方針からなる。実際の運用として診断カテゴリーを決めていくために必要な知識とし

ては, ①頭頸部領域に発生する皮下腫瘤形成病変 (唾液性病変を主体にリンパ節病変, 頸部嚢胞, 皮膚病変など) の病理学的知識, ②唾液腺病変は WHO 分類を含めた唾液腺腫瘍の細胞病理学的知識, ③画像診断 (エコー, CT など) の読影力, ④唾液腺腫瘍の臨床的治療方針の知識などが求められた。

診断区分でみると「不適正」および「AUS」は全検体の10%以下に抑えるべきとされている。「不適正」の判定基準は細胞成分60個未満とした。しかし出現頻度の多い単純嚢胞の場合は漿液のみの採取となることが多く, これも「不適正」とするには疑問が残った。「不適正」が10%を超える場合は実際に採取する臨床医と診断側とのカンファレンスが必要とされる。「AUS」の判断は腫瘍性を否定できない検体とされている。判定に戸惑うこともあるが^{7,8)}, 多くは細胞成分が乏しいことが多い。10%を超える場合は細胞検査士と細胞診専門医 (病理医) とのカンファレンスが必要とされ, 頻度を低く抑えるための対策を考える必要がある。

「SUMP」の区分には富細胞性良性腫瘍と低悪性度腫瘍などが含まれ, 唾液腺腫瘍において診断が難しいとされる型がこの区分に入る。Liu ら⁹⁾は basaloid 腫瘍 (良性 3 type, 悪性 4 type) と oncocytic 腫瘍 (良性 4 type, 悪性 3 type) があるとされ, Hollyfield ら¹⁰⁾は良悪性があることにより ROM の判定が難しいとしている。本検討でも 57.1% (8/14) が basaloid 腫瘍であり, 良性 6 例と悪性 2 例がみられた。判定に迷う症例が増えればゴミ箱的な区分になる可能性がある。この判定区分においても10%を超える可能性があれば細胞検査士と細胞診専門医 (病理医) とのカンファレンスを行い, パパニコロウ染色, ギムザ染色とともにその他の染色法で詳細な細胞観察を行い, またその他の技術

的な方法を用いて「良性腫瘍」または「悪性の疑い」の区分へと診断できるものは移動し、症例をできるだけ少なくする努力が必要と考える。

ミラノシステムと新報告様式を比較してみるとミラノシステムは①各診断区分別に ROM と治療方針が記載されていること。②新報告様式で「良性」と判定された症例はミラノシステムの区分では「非腫瘍性」と「良性腫瘍」が該当する。本検討では組織学的に100%と93.8%が一致した。「良性」症例が「非腫瘍性」と「良性腫瘍」に区分される意義はその後の治療を考えるうえで大きい。③新報告様式の「良・悪性鑑別困難」はミラノシステムでは「AUS」と「SUMP」が該当する。主に「AUS」は非腫瘍性病変が多く、「SUMP」は腫瘍性となる。本検討ではこれらのROMは11.1%と42.9%であった。「良・悪性鑑別困難」症例が2つに区分され、それぞれ臨床的治療方針が決められやすくなると考えられた。以上の点でミラノシステムの有用性は大きいと思われた。

診断区分別のROMは臨床医への提示とともに診断側での精度管理にもなると考えられた^{11,12)}。本検討で「非腫瘍性」が0%で、「良性腫瘍」、「AUS」、「SUMP」、「悪性の疑い」と徐々に高くなり、「悪性」で100%になったことは理想の悪性リスクを意味していると考えられた。

最近、ミラノシステムに関する論文が欧米で報告されているが、いずれも唾液腺穿刺吸引細胞診の信頼性を高め、臨床医とのコミュニケーションを促進することができ有用性があるとされている^{13,14)}。

著者らは開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Objective : The Milan system was recently Proposed in Europe and America for the cytological diagnosis of salivary gland tumors. we applied the Milan System and examined the usefulness of it.

Study Design : Salivary gland aspiration cytology was performed, and the Milan system was used for the judgment of 150 cases in whom the diagnosis was confirmed by histopathology.

Results : Of all the cases, 12 (8.0%) were labeled as "Non-diagnostic," 12 (8.0%) as "Non-neoplastic," 9 (6.0%) as "Atypia of undetermined significance (AUS)," 80 (53.3%) as "Benign neoplasm," 14 (9.3%) as "Salivary gland neoplasm of uncertain malignant potential (SUMP)," 6 (4.0%) as "Suspicious for malignancy," and 17 (11.3%) as "Malignant." The Risk of malignancy (ROM) values were 41.7%, 0%, 11.1%, 2.5%, 42.9%, 66.7%, and 100%, respectively, for the aforementioned categories.

Conclusion : The percentages of cases classified as "Non-neoplastic", "benign neoplasm", and "malignant" in which histological agreement

was obtained were 100%, 93.8%, and 100%, respectively. On the other hand, the percentages of cases classified as "Non-diagnostic", "AUS", and "SUMP" in which histological agreement was obtained were $\leq 10\%$. Extra effort and a method were required to suppress the ratio of cases classified as "SUMP" at a low level. The ROM was 0% for the cases classified as "Non-neoplastic" and 100% for those classified as "malignant" : thus, the categorization was appropriate to stratify the risk of malignancy. The Milan system was useful to stratify the ROM, and was considered to be highly useful when combined with clinical information.

文 献

- Rossi, E. D., Faquin, W. C., Baloch, Z., Barkan, G. A., Foschini, M. P., Pusztaszeri, M., et al. The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology : Analysis and suggestions of initial survey. *Cancer Cytopathol* 2017 ; 125 (10) : 757-766.
- Rohilla, M., Singh, P., Rajwanshi, A., Gupta, N., Srinivasan, R., Dey, P., et al. Three-year cytohistological correlation of salivary gland FNA cytology at a tertiary center with the application of the Milan system for risk stratification. *Cancer Cytopathol* 2017 ; 125 (10) : 767-775.
- Wei, S., Layfield, L. J., LiVolsi, V. J., Montone, K. T., Baloch, Z. W. Reporting of fine needle aspiration (FNA) specimens of salivary gland lesions : A comprehensive review. *Diagn Cytopathol* 2017 ; 45 (9) : 820-827.
- 加藤 拓, 高橋久雄, 井田喜博, 増田 卓, 武田 敏. 唾液腺病変の穿刺吸引細胞診—55例の解析—. *臨床病理* 1994 ; 42 (6) : 648-655.
- 加藤 拓, 高橋久雄, 徳泉美幸, 安藤智子, 津島朋子, 上原俊敬. 唾液腺病変の穿刺吸引細胞診における有用性の検討. *日臨細胞会誌* 2000 ; 39 (3) : 160-164.
- 加藤 拓, 九十九葉子, 諏訪朋子, 徳泉美幸, 高橋久雄, 上原敏敬. 唾液腺病変穿刺吸引細胞診—多形腺腫の診断におけるピットホール—. *日臨細胞会誌* 2002 ; 41 (1) : 22-27.
- Pusztaszeri, M., Baloch, Z., Vielh, P., Faquin, W. C. Application of the Milan system for reporting risk stratification in salivary gland cytopathology. *Cancer Cytopathol* 2018 ; 126 (1) : 69-70.
- Rohilla, M., Gupta, N., Singh, P., Rajwanshi, A. Reply to Application of the Milan system for reporting risk stratification in salivary gland. *Cancer Cytopathol* 2018 ; 126 (1) : 71.
- Liu, H., Ljungren, C., Lin, F., Zarka, M. A., Chen, L. analysis of histologic follow-up and risk of malignancy for salivary gland neoplasm of uncertain malignant potential proposed by the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology. *Cancer Cytopathol* 2018 ; 126 (7) : 490-497.
- Hollyfield, J. M., O'Connor, S. M., Maygarden, S. J., Greene, K. G., Scanga, L. R., Tang, S., et al. Northern Italy in the American South : Assessing interobserver reliability within the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology. *Cancer Cytopathol* 2018 ; 126 (6) : 390-396.

- 11) Viswanathan, K., Sung, S., Scognamiglio, T., Yang, G. C. H., Siddiqui, M. T., Rao, R. A. The role of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology : A 5-year institutional experience. *Cancer Cytopathol* 2018 ; 126 (8) : 541-551.
 - 12) Savant, D., Jin, C., Chau, K., Hagan, T., Chowdhury, M., Koppenhafer, J., et al. Risk stratification of salivary gland cytology utilizing the Milan system of classification. *Diagn Cytopathol* 2019 ; 47 (3) : 172-180.
 - 13) Montezuma, D., Canberk, S., Aydın, O., Dermirhas, M. P., Vieira, A. F., Goksel, S., et al. A comparison study of the reporting systems for salivary gland fine needle aspirations : Are they really different?. *Diagn Cytopathol* 2018 ; 46 (10) : 859-863.
 - 14) Farahani, S. J., Baloch, Z. Retrospective assessment of the effectiveness of the Milan system for reporting salivary gland cytology : A systematic review and meta-analysis of published literature. *Diagn Cytopathol* 2019 ; 47 (2) : 67-87.
-

唾液腺領域の穿刺吸引細胞診におけるミラノシステムを用いた後方視的な検討

秋葉 純 河原 明彦 安倍 秀幸 吉田 友子
高瀬頼妃呼 福満 千容 村田 和也 尾崎由佳子
内藤 嘉紀

久留米大学病院病理診断科・病理部

目的：新たに提唱された唾液腺領域の穿刺吸引細胞診の報告様式であるミラノシステムを用いて後方視的な検討を行い、カテゴリー別の細胞学的所見を明らかにする。

方法：久留米大学病院で穿刺吸引細胞診が施行された402例のうち、その後、組織学的な検索が行われた121例を対象とした。

成績：不適正9例(7.4%)、非腫瘍性4例(3.3%)、意義不明な異型14例(11.6%)、腫瘍性・良性57例(47.1%)、腫瘍性・良悪性不明19例(15.7%)、悪性の疑い3例(2.5%)、悪性15例(12.3%)で、カテゴリー別のrisk of malignancy (ROM)は、それぞれ、0%、0%、35.7%、1.7%、36.8%、100%、100%であった。意義不明な異型のROMがミラノシステムで提唱されるROM(20%)よりも高値を示した。また、腫瘍性・良悪性不明と診断した症例の共通する細胞学的な特徴の一つに基底細胞様細胞が優位に出現する様式を呈した。

結論：ミラノシステムで新たに導入された意義不明な異型および腫瘍性・良悪性不明となりやすい細胞所見を理解することが重要であると思われた。

Key words : Salivary gland, Aspiration, Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology

I. はじめに

唾液腺領域の穿刺吸引細胞診は唾液腺領域の腫瘍性病変の治療方針の決定に有効な手段であり、比較的侵襲が低い

ことから、広く臨床的に用いられている。しかしながら、原発性唾液腺腫瘍は組織型が多岐にわたること、細胞像が多彩であることから細胞診断の難しい領域の一つである。わが国では唾液腺領域の穿刺吸引細胞診の報告にクラス分類が用いられてきたが、唾液腺腫瘍の細胞診の特徴を考慮して、2004年に廣川らによって、唾液腺細胞診新報告様式(Reporting system of salivary gland aspiration cytology)が提唱された¹⁾。

一方、唾液腺腫瘍に対する臨床的対応を考慮した報告様式の必要性から、2015年のヨーロッパ細胞学会において、国際的な唾液腺細胞診報告様式であるミラノシステムが提案された²⁾。ミラノシステムは不適正、非腫瘍性、意義不明な異型、腫瘍性(良性、良悪性不明)、悪性の疑い、悪性の6つの診断カテゴリーから構成され、各カテゴリーについて悪性のリスクが示されており、臨床医にとって次にとるべき対応がわかりやすい内容となっている。

A retrospective analysis of fine needle aspiration findings in the salivary gland region using the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology

Jun AKIBA, M. D., Akihiko KAWAHARA, C. T., I. A. C., Hideyuki ABE, C. T., I. A. C., Tomoko YOSHIDA, C. T., I. A. C., Yorihiro TAKASE, C. T., I. A. C., Chihiro FUKUMITSU, C. T., I. A. C., Kazuya MURATA, C. T., I. A. C., Yukako OSAKI, C. T., Yoshiaki NAITO, M. D.

Department of Diagnostic Pathology, Kurume University Hospital
論文別刷請求先 〒830-0011 福岡県久留米市旭町67 久留米大学病院病理診断科・病理部 秋葉 純

平成31年3月25日受付

平成31年4月7日受理

Table 1 Case distribution and risk of malignancy in each category in Reporting system of salivary gland aspiration cytology

	Case number (%)	ROM
Non-diagnostic	7 (5.8%)	14.2%
Normal or Benign	89 (73.5%)	6.7%
Indeterminate	7 (5.8%)	85.7%
Suspicious for malignancy	3 (2.5%)	100%
Malignancy	15 (12.3%)	100%
Total	121 (100%)	

ROM : risk of malignancy

今回、われわれは新たに提唱されたミラノシステムを用いて後方視的な検討を行い、廣川らによって提唱された唾液腺細胞診新報告様式の対比を行うとともにミラノシステムで6つのカテゴリーに分類される組織型や細胞学的な所見を紹介する。特にミラノシステムで新たに導入された意義不明な異型、腫瘍性・良悪性不明に重点的に検討を加えた。

II. 材料と方法

2013年1月～2017年12月までの5年間に久留米大学病院で穿刺吸引細胞診が施行された402例のうち、その後、組織学的な検索が行われた121例を対象とした。病変の局在は耳下腺104例(86%)、顎下腺17例(14%)であった。組織診断の内訳は非腫瘍性病変7例(5.8%)、良性腫瘍83例(68.6%)、悪性腫瘍31例(25.6%)であった。

検体の標本作成は主に湿固定と乾燥固定を通常法にて作成し、Liquid based cytology (LBC : BD SurPath™, BD, Franklin Lakes, NJ, USA) を併用した。染色法はパパニコロウ染色とメイギムザ染色の両方を行った。

診断は唾液腺穿刺吸引細胞診の新報告様式とミラノシステムに準拠して行い、両者の比較を行った。

なお、本検討は久留米大学倫理委員会の承認(18286)を得ている。

III. 結果

唾液腺穿刺吸引細胞診の新報告様式での症例の分布およびrisk of malignancy (ROM) を Table 1 に示す。検体不適正7例(5.8%)、正常あるいは良性89例(73.5%)、鑑別困難7例(5.8%)、悪性の疑い3例(2.5%)、悪性15例(12.3%)で、カテゴリー別のROMはそれぞれ14.2%、6.7%、85.7%、100%、100%であった。

同症例をミラノシステムで評価した際の症例の分布およ

Table 2 Case distribution and risk of malignancy of each category in MSRSGC

	Case number (%)	ROM
Non-diagnostic	9 (7.4%)	0%
Non-neoplastic	4 (3.3%)	0%
AUS	14 (11.6%)	35.7%
Neoplasm. benign	57 (47.1%)	1.7%
Neoplasm. SUMP	19 (15.7%)	36.8%
Suspicious for malignancy	3 (2.5%)	100%
Malignancy	15 (12.3%)	100%
Total	121 (100%)	

ROM : risk of malignancy, MSRSGC : Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology, AUS : atypia of undetermined significance, SUMP : salivary gland neoplasm of uncertain malignant potential

びROMをTable 2に示す。不適正9例(7.4%)、非腫瘍性4例(3.3%)、意義不明な異型14例(11.6%)、腫瘍性・良性57例(47.1%)、腫瘍性・良悪性不明19例(15.7%)、悪性の疑い3例(2.5%)、悪性15例(12.3%)で、カテゴリー別のROMはそれぞれ0%、0%、35.7%、1.7%、36.8%、100%、100%であった。

新報告様式で検体不適正とした症例は7例で、ROMは14.2%であった。一方ミラノシステムで不適正とした症例は9例で、ROMは0%であった。新報告様式で検体不適正とし、組織診で悪性と診断した1例は上皮筋上皮癌でミラノシステムでは、意義不明な異型と診断した。

ミラノシステムのカテゴリー別の内訳を以下に示す。

不適正とした9例の組織診断の内訳は多形腺腫3例、基底細胞腺腫2例、リンパ上皮性嚢胞2例、ワルチン腫瘍1例、脂肪腫1例で、細胞診標本にいずれも細胞成分が認められないものであった。

非腫瘍性とした4例の組織診断の内訳はIgG4関連疾患2例、肉芽腫1例、耳下腺炎1例であった。

意義不明な異型とした14例の組織診断の内訳と細胞学的所見の特徴をTable 3に示す。顎下腺炎1例、ワルチン腫瘍7例、多形腺腫1例、リンパ腫3例、上皮筋上皮癌1例、転移性扁平上皮癌1例であった。最終的にリンパ腫と診断された症例では異型の乏しいリンパ球が観察されるのみであった。上皮筋上皮癌と診断された症例では同定不能な上皮細胞が少数認められるのみであった。転移性扁平上皮癌と診断された症例では異型の乏しい扁平上皮癌成分が少数認められるのみであった(Photo. 1a, b)。ワルチン腫瘍とした7例は変性した無核好酸性細胞や嚢胞内容物が採取された症例であった(Photo. 1c, d)。

腫瘍性・良性とした57例の組織診断の内訳は多形腺腫44例、ワルチン腫瘍12例、多形腺腫由来癌1例であった。

Table 3 Histological diagnosis and cytological findings diagnosed as AUS in MSRSGC

Histological diagnosis	Cytological findings
Sialoadenitis (1 case)	degenerative cells without nuclei
Warthin tumor (7 cases)	degenerative eosinophilic cells without nuclei
Pleomorphic adenoma (1 case)	metaplastic squamous cells
Lymphoma (3 cases)	lymphocytes with mild atypia
EMC (1 case)	a few epithelial cells of unknown origin
Metastatic SCC (1 case)	a few squamous cells with mild atypia

MSRSGC : Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology, AUS : atypia of undetermined significance, EMC : epithelial myoepithelial carcinoma, SCC : squamous cell carcinoma

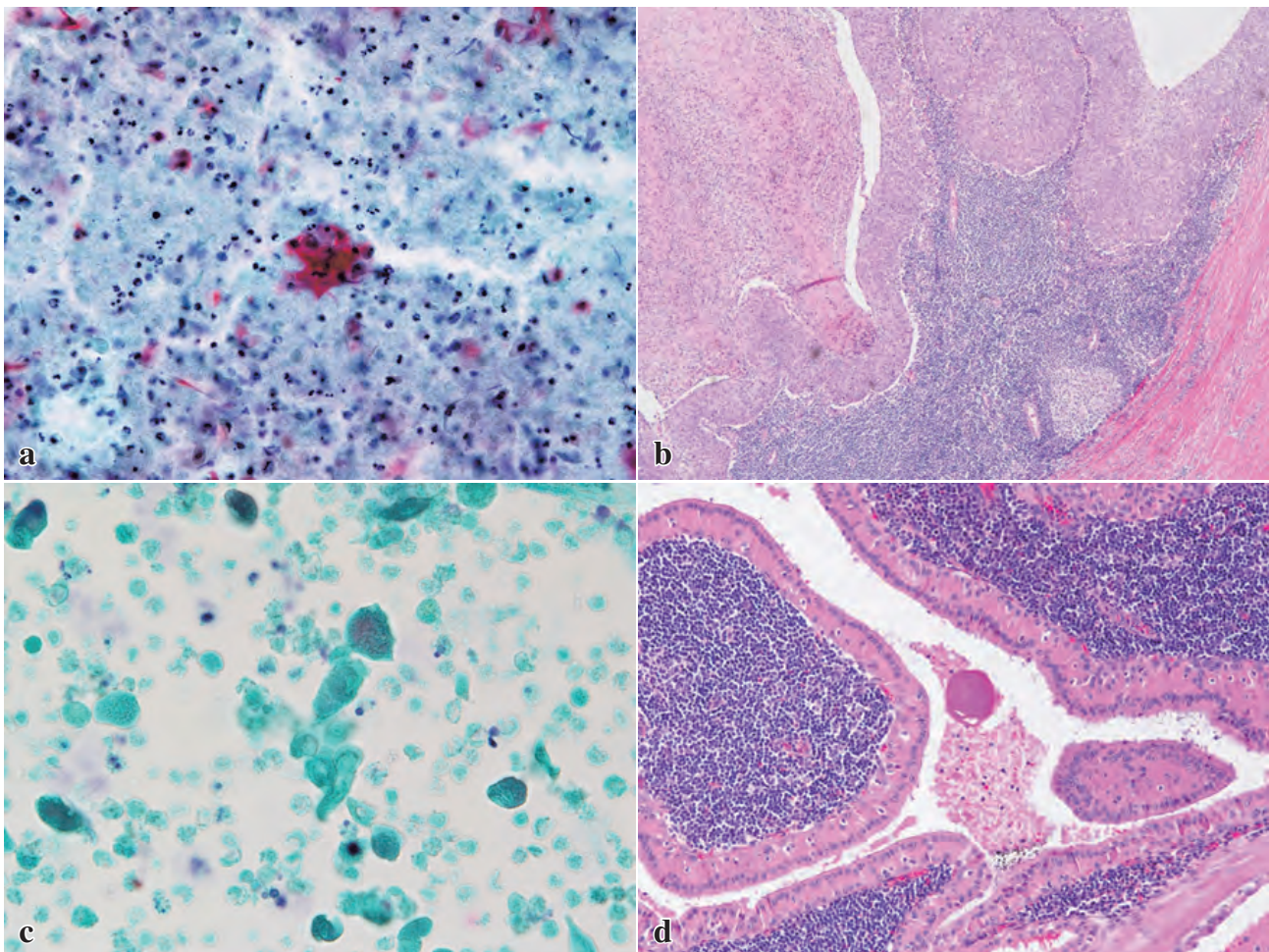


Photo. 1 Cases diagnosed as atypia of undetermined significance (AUS) based on the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology. a and b show a case diagnosed cytologically as AUS and histologically as squamous cell carcinoma, respectively. a shows the cytological findings diagnosed as AUS. A cell cluster with mild atypia can be observed against a necrotic background. b demonstrates atypical squamous cells proliferating in a sheet-like pattern. c and d present findings from the case diagnosed cytologically as AUS and histologically as a Warthin tumor, respectively. In c degenerative cells can be seen without nuclei in cystic fluid. d demonstrates typical histological features of a Warthin tumor (a : Papanicolaou stain, $\times 200$, b : Hematoxylin-Eosin stain, $\times 100$, c : Papanicolaou stain, $\times 400$, d : Hematoxylin-Eosin stain, $\times 200$).

Table 4 Histological diagnosis and cytological findings diagnosed as SUMP in MSRSGC

Histological diagnosis	Cytological findings
PA (7 cases)	basaloid cell dominant atypical squamous epithelium atypical myoepithelial cells
Basal cell adenoma (5 cases)	basaloid cell dominant
Basal cell adenocarcinoma (2 cases)	basaloid cell dominant
Carcinoma ex PA (2 cases)	a few carcinoma cells
Low grade MEC (1 case)	atypical cells with mild atypia
EMC (1 case)	atypical cells with mild atypia
Adenocarcinoma, NOS (1 case)	a few carcinoma cells

SUMP : salivary gland neoplasm of uncertain malignant potential, MSRSGC : Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology, PA : pleomorphic adenoma, MEC : mucoepidermoid carcinoma, EMC : epithelial myoepithelial carcinoma, NOS : not otherwise specified

多形腺腫由来癌とした症例で細胞診標本では多形腺腫の成分のみ観察された症例であった。

腫瘍性・良悪性不明とした19例の組織診断の内訳と細胞学的所見の特徴をTable 4に示す。多形腺腫7例, 基底細胞腺腫5例, 基底細胞腺癌2例においては, 共通する細胞学的所見として, 基底細胞様細胞が優勢に出現する症例であった(Photo. 2)。多形腺腫においては, 化生に由来すると推定される異型扁平上皮が観察された。その他, 多形腺腫由来癌2例, 粘表皮癌1例, 上皮筋上皮癌1例, 腺癌1例が, 腫瘍性・良悪性不明と診断され, それらは, 腫瘍細胞の異型が乏しいか, 細胞量が乏しい症例であった。

悪性の疑いとした3例の内訳は, 腺様嚢胞癌1例, 導管内癌1例, 粘表皮癌1例であった。いずれも腫瘍細胞の異型が乏しいか, 細胞量が乏しい症例であった。

悪性とした15例の内訳は, 腺様嚢胞癌3例, 粘表皮癌1例, 多形腺腫由来癌2例, 扁平上皮癌2例, 導管内癌1例, 分泌癌1例, 唾液腺導管癌3例, リンパ腫2例であった。

IV. 考 察

今回, われわれは唾液腺穿刺吸引細胞において, 本邦で広く用いられている診新報告様式と新たに提唱されたミラノシステムを比較し, その対応および分布を明らかにし, 特に意義不明な異型と腫瘍性・良悪性不明の症例の内訳, ROM, 細胞学的な特徴について詳細に報告した。

新報告様式とミラノシステムの比較においてそれぞれ検体不適正, 不適正と判断した症例数とROMに差異が生じた。この原因として, それぞれの判定基準における分類の定義に差異があることが考えられる。新報告様式では細胞

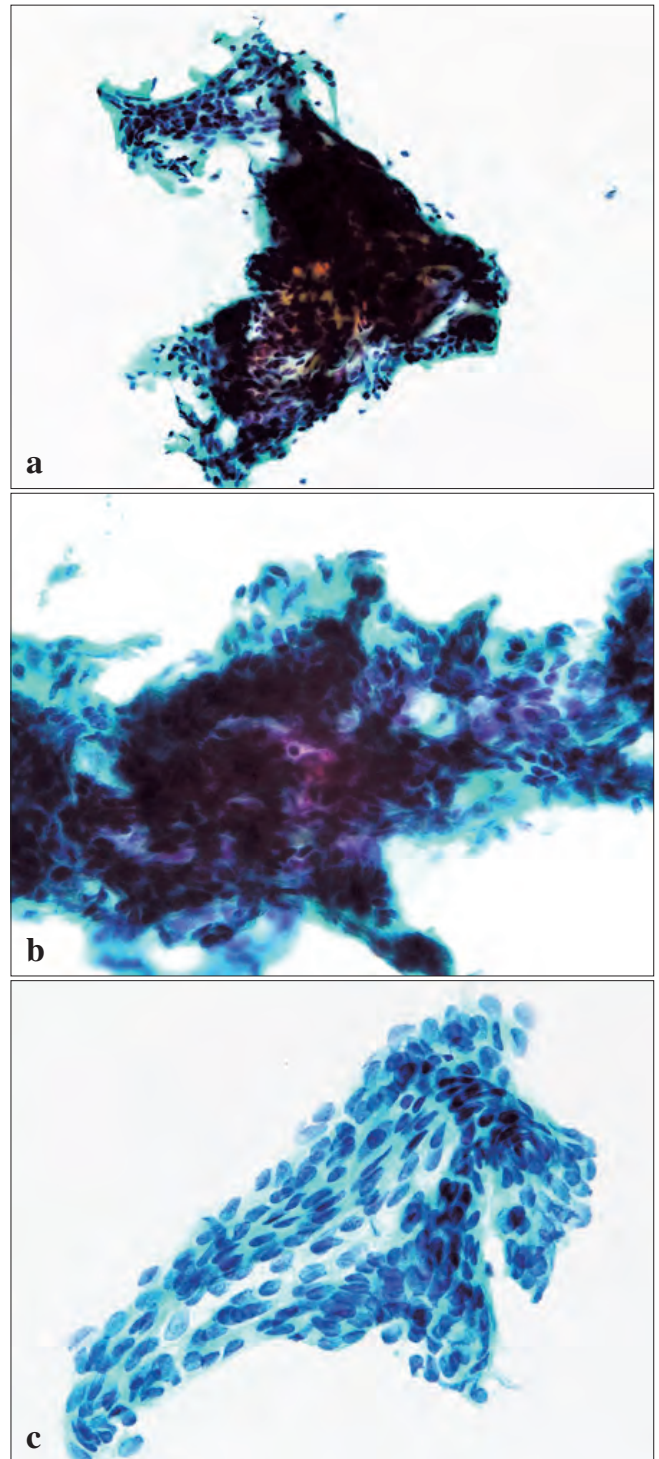


Photo. 2 Cases diagnosed as Neoplasm and salivary gland neoplasia of uncertain malignant potential (SUMP) based on the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology. a, b and c demonstrate findings of pleomorphic adenoma, basal cell adenoma and basal cell adenocarcinoma, respectively. Cells with a high nucleus/cytoplasm ratio can be observed in these cases (a : Papanicolaou stain, $\times 100$, b : Papanicolaou stain, $\times 200$, c : Papanicolaou stain, $\times 200$).

数が乏しい場合は検体不適正となるが、ミラノシステムでは正常腺房細胞のみが出現した際には不適正と判断される。新報告様式で検体不適正と診断し、最終的に悪性と組織学的に診断された上皮筋上皮癌の1例は出現細胞数に乏しく、検体不適正と判断した。診断に際して、それぞれのカテゴリーの定義を明確に理解する必要がある。また、意義不明な異型は10%以下であることが望ましいとされているが、今回のわれわれの検討では11.6%であった。その理由の一つとして、意義不明な異型と診断した症例の中にワルチン腫瘍が7例含まれていたことが挙げられる。これらの症例は嚢胞内に浮遊する変性を伴った無核の好酸性細胞が主体にみられた症例であった。ワルチン腫瘍の推測は可能であるが、変性所見を観察しているため、ワルチン腫瘍と断定しにくい症例であった。

今回、われわれはこのような症例を意義不明な異型と判断したが、今後の議論が必要であると思われる。

ミラノシステムではそれぞれのカテゴリーでROMの割合が提唱されている。不適正、非腫瘍性、意義不明な異型、腫瘍性・良性、腫瘍性・良悪性不明、悪性の疑い、悪性で、それぞれ25%、10%、20%、5%未満、35%、60%、90%とされている。今回のわれわれの検討では、ROMの割合は順に0%、0%、35.7%、1.7%、36.8%、100%、100%であった。意義不明な異型以外はおおむねミラノシステムで提唱される割合であった。

Viswanathanらは意義不明な異型のROMを38.9%であったと報告している³⁾。また、Farahaniらは意義不明な異型のROMを34%と報告している⁴⁾。次に意義不明な異型と細胞診で診断された症例の内訳を詳細に検討してみるとわれわれの検討では、悪性リンパ腫が3例で最も多くみられた。2例は、びまん性大細胞性リンパ腫で、1例は、MALTリンパ腫であった。Viswanathanらは、意義不明な異型と診断され、最終的に悪性と診断された7例中2例が、B-cell non Hodgkin lymphomaであったと報告している³⁾。また、Hollyfieldらは、意義不明な異型と診断され、最終的に悪性と診断された3例中3例が、リンパ腫であったと報告している⁵⁾。経験のあるcytopathologistでも低異型度リンパ腫を除外することが難しいとされている^{6,7)}。また、LBCは、リンパ腫などのリンパ増殖性疾患の診断に不向きであるために通常のパパニコロウ染色とメイギムザ染色による診断を行っていく必要があるが、今回、われわれが意義不明な異型とした3例のリンパ腫はメイギムザ染色を加えたとしても腫瘍性と断定するには難しい症例であった。

つまり、最も偽陰性となる頻度が高いと思われるリンパ腫を適切に診断することが、ROMをミラノシステムで提唱されている値に近づけることにつながると思われる。し

かしながら、細胞形態のみではリンパ腫、特に低悪性度リンパ腫を診断することは困難であるので、免疫細胞化学、flow cytometry、遺伝子検査などを積極的に活用するとともに臨床との密接な連携が診断精度の向上につながると思われる。腫瘍性・良悪性不明と診断した症例は、19例(15.7%)で従来の報告に比して、やや高い割合を示した。その原因の一つとして基底細胞系腫瘍が、7例と比較的多く含まれていることが挙げられると思われる。その内訳は、基底細胞腺腫(5例)、基底細胞腺癌(2例)であったが、細胞所見のみから両者の判別は困難で、組織学的に浸潤の有無を確認することによってのみ判別可能である。また、同様のことは筋上皮腫と筋上皮癌にも該当する。これらの病変をいずれのカテゴリーに入れるべきか、さらなる議論が必要と思われる。

また、細胞診で腫瘍性・良悪性不明と診断したうち、組織学的に悪性と診断されたのは7例で、ROMは、36.8%であった。ミラノシステムで提唱されている割合(35%)とおおよそ近似していた。また、報告されている腫瘍性・良悪性不明のROMは24.1~42%とされており、報告によりばらつきがみられる^{3,4,8)}。われわれの検討では良性病変、悪性病変を含め、共通する細胞所見の一つとして基底細胞様細胞が優位に出現する症例であった。さらに多形腺腫においては、異型扁平上皮細胞や異型筋上皮細胞の出現なども合わせてみられた。文献的に腫瘍性・良悪性不明と診断される症例の細胞学的特徴として、次のものが報告されている^{8,9)}。①基底細胞優位の細胞像を示す症例、②オンコサイトあるいは扁平上皮様の細胞が出現する症例、③筋上皮優位の細胞像を示す症例。また、これらの症例には組織学的に浸潤の有無の確認が必要とされる腫瘍性病変が多く含まれている。

①に該当するものとして、良性では基底細胞腺腫、多形腺腫、悪性では腺様嚢胞癌、上皮筋上皮癌、転移性類基底細胞癌が挙げられる。②に該当するものとして、良性ではワルチン腫瘍、オンコサイトーマ、石灰化上皮腫、慢性唾液腺炎、悪性では粘表皮癌、腺房細胞癌、分泌癌、唾液腺導管癌が挙げられる。③に該当するものとして良性では基底細胞腺腫、多形腺腫、筋上皮腫、悪性では、腺様嚢胞癌、多形腺腫由来癌、筋上皮癌が挙げられる。これらの報告はわれわれが腫瘍性・良悪性不明とした症例の細胞像とおおむね合致するものと思われる。上記の①あるいは③に相当する症例を診断する際にはLBCのみでは不十分で、ギムザ染色を併用し、異染性を示す基底細胞系あるいは筋上皮系の細胞を同定することで診断精度の向上が図れると思われる。

また、腫瘍性・良悪性不明のもう一つの細胞像の特徴と

して、腫瘍細胞の採取量が乏しく、悪性の疑いあるいは悪性と診断することに躊躇する症例が含まれている。このような症例の診断には、診断する cytopathologist の経験や臨床所見などが診断に大きく影響するものと思われる。

われわれのこの報告の limitation として、手術材料を用いた後ろ向きの検討であること、症例数が比較的少ないこと、さらにわれわれの施設は紹介症例が多く、唾液腺領域の腫瘍の精査目的に来院する症例が多く、腫瘍性病変に偏りがあることなどが挙げられる。

今回、われわれは、当施設で経験した 121 例を用いて後方視的にミラノシステムを用いて再評価した。いわゆる“indeterminate category”に相当する意義不明な異型、腫瘍性・良悪性不明の ROM や症例の内訳、細胞学的所見について文献的考察を踏まえて報告した。ミラノシステムは新たに提唱された診断基準であり、今後、この診断基準を広めていくには、cytopathologist のみならず、唾液腺領域の腫瘍性疾患に携わる臨床医との密な協力が必要と思われる。そして、ミラノシステムが唾液腺領域の診療に関わる医療関係者の共通言語として広く使用されることを期待したい。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Objective : We examined retrospective analyses of fine needle aspiration (FNA) samples in the salivary gland region using the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology (MSRSGC) to clarify the histological type and cytological characteristics in each category.

Study Design : One hundred twenty one cases, who had undergone surgical resection in Kurume University Hospital in the period from 2013 to 2017, were included in the present study.

Results : The total number of entities and risk of malignancy (ROM) in 121 reviewed cases were as follows : non-diagnostic 9 (7.4%) (ROM 0%), non-neoplastic 4 (3.3%) (ROM 0%), atypia of undetermined significance (AUS) 14 (11.6%) (ROM 35.7%), benign neoplasm 57 (47.1%) (ROM 1.7%), salivary gland neoplasm of uncertain malignant potential (SUMP) 19 (15.7%) (ROM 36.8%), suspicious for malignancy 3 (2.5%) (ROM 100%), malignancy 15 (12.3%) (ROM 100%). ROM of AUS in our series was high compared to that in the proposal figure in MSRSGC. Out of cases finally diagnosed as malignant in AUS, malignant lymphoma was the most frequent histologic type. One of the common cytological findings observed in SUMP was a pattern with basaloid

cell predominance.

Conclusion : It is important to clearly understand the histological types and cytological characteristics in each category, especially regarding AUS and SUMP in the MSRSGC.

文 献

- 1) 廣川満良, 越川 卓, 樋口佳代子, 湊 宏, 都竹正文, 向井 清・ほか. 【新報告様式に基づいた唾液腺穿刺吸引細胞診実際の運用と問題点】唾液腺細胞診新報告様式の提案. 日臨細胞会誌 2007 ; 46 (3) : 160-163.
- 2) Rossi, E. D., Faquim, W. C., Baloch, Z., Barkan, G. A., Foschini, M. P., Pusztaszeri, M., et al. The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology : Analysis and suggestions of initial survey. *Cancer Cytopathol* 2017 ; 125 (10) : 757-766.
- 3) Viswanathan, K., Sung, S., Scognamiglio, T., Yang, G. C. H., Siddiqui, M. T., Rao, R. A. The role of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology : A 5-year institutional experience. *Cancer Cytopathol* 2018 ; 126 (8) : 541-551.
- 4) Farahani, S. J., Baloch, Z. Retrospective assessment of the effectiveness of the Milan system for reporting salivary gland cytology : A systematic review and meta-analysis of published literature. *Diagn Cytopathol* 2019 ; 47 (2) : 67-87.
- 5) Hollyfield, J. M., O'Connor, S. M., Maygarden, S. J., Greene, K. G., Scanga, L. R., Tang, S., et al. Northern Italy in the American South : Assessing interobserver reliability within the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology. *Cancer Cytopathol* 2018 ; 126 (6) : 390-396.
- 6) Canovi, S., Campioli, D. Accuracy of flow cytometry and cytomorphology for the diagnosis of meningeal involvement in lymphoid neoplasms : A systematic review. *Diagn Cytopathol* 2016 ; 44 (10) : 841-856.
- 7) Cozzolino, I., Rocco, M., Villani, G., Picardi, M. Lymph Node Fine-Needle Cytology of Non-Hodgkin Lymphoma : Diagnosis and Classification by Flow Cytometry. *Acta Cytol* 2016 ; 60 (4) : 302-314.
- 8) Liu, H., Ljungren, C., Lin, F., Zarka, M. A., Chen, L. Analysis of histologic follow-up and risk of malignancy for salivary gland neoplasm of uncertain malignant potential proposed by the Milan System for reporting Salivary Gland Cytopathology. *Cancer Cytopathol* 2018 ; 126 (7) : 490-497.
- 9) Hang, J. F., Alruwaili, F., Zeng, B. R., Lai, C. R., Wu, H. H. Subtyping salivary gland neoplasm of uncertain malignant potential based on cell type demonstrates differential risk of malignancy. *Cancer Cytopathol* 2018 ; 126 (11) : 924-933.

当施設におけるミラノシステムを用いた 唾液腺細胞診の検討とその有用性

浦野 誠¹⁾ 川島 佳晃²⁾ 藤原 真紀²⁾ 伊藤 里美²⁾
 竹内沙弥花²⁾ 須藤 健助²⁾ 磯村まどか¹⁾ 桑原 一彦¹⁾
 中川 満¹⁾ 岡部 麻子¹⁾ 酒井 康弘¹⁾ 山田 勢至¹⁾

藤田医科大学医学部病理診断学講座¹⁾, 藤田医科大学病院病理部²⁾

目的：当施設における唾液腺細胞診ミラノシステムの運用と有用性の検討を行った。

方法：唾液腺および頸部腫瘤に対する穿刺細胞診施行106例中、組織診断が得られた70例についてミラノシステムを用いて検討し、各診断カテゴリーにおける risk of malignancy (ROM) を算出し、細胞診断と組織診断の不一致例について検討した。

成績：70例の内訳は「不適正」16例 (以下 ROM 0%), 「非腫瘍性」3例 (33%), 「意義不明な異型」9例 (56%), 「良性腫瘍」20例 (0%), 「良悪性不明な腫瘍」8例 (63%), 「悪性の疑い」4例 (100%), 「悪性」10例 (100%) であった。富リンパ球性病変、低悪性の癌腫は判定が困難であった。対象を頸部リンパ節を除く唾液腺病変に限ると AUS, SUMP カテゴリーの ROM は低下した。

結論：ミラノシステムは不適正の判断を明確化し、従来の鑑別困難を AUS, SUMP として、臨床医に ROM に基づく適切な取り扱い指針を示すことが可能である。ミラノシステムは唾液腺病変を対象としているが、実臨床ではリンパ節を区別して穿刺することは容易でなく、臨床像との対比や補助診断を用いて ROM を下げる努力をすべきである。

Key words : Salivary gland, Fine needle aspiration cytology, The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology, Risk of malignancy, Clinical management

I. はじめに

Application and Utility of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology in our institution

Makoto URANO¹⁾, M. D., Yoshiaki KAWASHIMA²⁾, C. T., I. A. C., Maki FUJIWARA²⁾, C. T., I. A. C., Satomi ITOH²⁾, C. T., I. A. C., Sayaka TAKEUCHI²⁾, C. T., I. A. C., Kensuke SUDOH²⁾, C. T., I. A. C., Madoka ISOMURA¹⁾, D. D. S., Kazuhiko KUWAHARA¹⁾, M. D., Mitsuru NAKAGAWA¹⁾, M. D., Asako OKABE¹⁾, M. D., Yasuhiro SAKAI¹⁾, M. D., F. I. A. C., Seiji YAMADA¹⁾, M. D.

¹⁾Department of Diagnostic Pathology, Fujita Health University, School of Medicine

²⁾ Department of Pathology, Fujita Health University Hospital

論文別刷請求先 〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪1の98
 藤田医科大学医学部病理診断学講座 浦野 誠

令和元年7月8日受付

令和元年7月29日受理

唾液腺病変は組織像が多様な割に疾患頻度が低いことから、細胞検査士や病理医個々が十分な経験を積めず、細胞診断の修練が行いにくい領域の一つである。一方で穿刺吸引細胞診はスクリーニングとしてではなく、すでに疾患(腫瘍)が存在する前提で行われており、臨床医は治療方針の決定や予後予測のための、より詳細な疾患および組織型推定を期待している。

従来、欧米の文献では唾液腺細胞診の感度および特異度はそれぞれ79~100%、90~100%相当、また誤陰性率および誤陽性率は1~15%および5~8%相当とされてきたが¹⁻³⁾、本邦においては診断者間や施設間格差が少なくな

Table 1 Total FNA cases

Milan System Category	Number of FNA cases	Number of surgical resections	ROM
I Non-diagnostic	32 (30%)	16 (23%)	0%
II Non-neoplastic	10 (9%)	3 (4%)	33%
III AUS	12 (12%)	9 (13%)	56%
IV-A Neoplasm, Benign	28 (27%)	20 (29%)	0%
IV-B SUMP	9 (8%)	8 (11%)	63%
V Suspicious for malignancy	4 (4%)	4 (6%)	100%
VI Malignant	11 (10%)	10 (14%)	100%
Total	106 (100%)	70 (100%)	

ROM : risk of malignancy

いという問題点があり, 統一した診断基準や報告様式の作成が望まれてきた。日本臨床細胞学会は2004年にワーキンググループによる唾液腺細胞診の新報告様式を提案したが⁴⁾, 十分な普及がなされないまま現在に至っている⁵⁾。また欧米でもこれまでいくつかの独自の診断様式の提案がなされてきている⁶⁻⁸⁾。

一方で1990年代以降, 臨床的対応に十分な役割を果たすことを目的に作成されたベセスダシステム, パリシステムのような実臨床に有用な細胞診の報告様式にならぬ, 世界的に共通する唾液腺領域の報告様式として“The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology” (ミラノシステム) が提唱され, 2018年に発刊された⁹⁾。ミラノシステムの重要な目的は, それを利用することで唾液腺病変を取り扱う細胞検査士, 細胞診専門医と臨床医, 画像診断医を有機的に結び付け, 唾液腺腫瘍の診断と治療に有益な指針を提供することである。

今回, 当施設においてミラノシステムの運用を行い, その有用性, 問題点の検討を行ったので報告する。

本研究は藤田医科大学医学研究倫理審査 HM19-036 の承認を受けている。

II. 材料と方法

2017年10月から2019年5月までの間, 藤田医科大学病院で施行された唾液腺および頸部腫瘍に対する穿刺吸引細胞診施行例中, 組織学的最終診断が得られた症例について従来の新報告様式およびミラノシステムを用いて検討し, 各診断カテゴリーにおける悪性の危険度 (risk of malignancy : 以下 ROM) を算出した。併せて細胞診断と組織診断の不一致症例について検討した。新報告様式における判定区分は, ①不適正, ②正常または良性, ③鑑別困難, ④悪性の疑い, ⑤悪性の5段階に, ミラノシステムにおける各診断カテゴリーは, I. 不適正 (Non-diagnostic), II. 非腫瘍性 (Non-neoplastic), III. 意義不明な異型 (Atypia

of undetermined significance : 以下 AUS), IV. 腫瘍 (neoplasm)-A. 良性 (Benign), -B. 良悪性不明な腫瘍 (Salivary gland neoplasm of uncertain malignant potential : 以下 SUMP), V. 悪性の疑い (Suspicious for malignancy), VI. 悪性 (Malignant) の6段階7項目に分類した。

標本作製は全例に対して通常の湿固定によるパパニコロウ染色, 乾燥固定によるメイギムザ染色および Liquid based cytology (LBC : BD SurePath™, Becton Drive, Franklin Lakes, NJ, USA) を併用した。

III. 結 果

検討期間内に施行された唾液腺・頸部細胞診総数は106例であり, そのうち最終組織診断が確定された症例は70例 (66%) であった。この70例の内訳は平均年齢55歳 (11~89歳), 男性36例, 女性34例で, 病変部位は耳下腺38例, 顎下腺11例, 舌下腺2例, 口蓋などの小唾液腺5例, リンパ節・頸部腫瘍14例であった。

これらをパパニコロウ染色, メイギムザ染色および LBC にて総合的に判定し従来の報告様式で層別化した結果は, 不適正16例 (23%) : ROM 0%, 正常または良性23例 (33%) : ROM 4%, 鑑別困難17例 (24%) : ROM 59%, 悪性の疑い4例 (6%) : ROM 100%, 悪性10例 (14%) : ROM 100%であった。一方, ミラノシステムでの層別化は不適正16例 (23%) : ROM 0%, 非腫瘍性3例 (4%) : ROM 33%, AUS 9例 (13%) : ROM 56%, 良性腫瘍20例 (29%) : ROM 0%, SUMP 8例 (11%) : ROM 63%, 悪性の疑い4例 (6%) : ROM 100%, 悪性10例 (14%) : ROM 100%であった (Table 1)。

さらに, 対象症例を「リンパ節・頸部腫瘍」を除いた大小唾液腺病変に絞った場合, 細胞診総数は90例であり, そのうち最終組織診断が確定された症例は56例 (62%) であった。

これらを従来の報告様式で層別化した結果は, 不適正15

Table 2 Cases excluding lymph node and extra-glandular mass specimens

Milan System Category	Number of FNA cases	Number of surgical resections	ROM
I Non-diagnostic	31 (34%)	15 (27%)	0%
II Non-neoplastic	8 (9%)	2 (4%)	50%
III AUS	7 (8%)	4 (7%)	25%
IV-A Neoplasm, Benign	27 (30%)	20 (36%)	0%
IV-B SUMP	7 (8%)	6 (10%)	50%
V Suspicious for malignancy	2 (2%)	2 (4%)	100%
VI Malignant	8 (9%)	7 (12%)	100%
Total	90 (100%)	56 (100%)	

ROM : risk of malignancy

Table 3 Summary of discordant cases in the Non-diagnostic, Non-neoplastic, AUS and SUMP Milan Scale categories

Milan System Category	Results of histological diagnosis
I Non-diagnostic	PA, WT, Cystic BCA, Schwannoma, Paraganglioma, Lipoma, Chronic sialadenitis, Epithelioid granuloma, Others
II Non-neoplastic	MALToma, IgG4-related sclerosing sialadenitis, Other
III AUS	FL, MALToma, LPD, Infarcted WT, Metastatic SCC, Granulomatous lymphadenitis
IV-B SUMP	MEC, SC, CXPA, DLBCL, Metastatic PTC, PA, nodular oncocytic hyperplasia

PA : pleomorphic adenoma, WT : Warthin tumor, BCA : basal cell adenoma, MALToma : MALT lymphoma, FL : follicular lymphoma, LPD : lymphoproliferative disorder, SCC : squamous cell carcinoma, MEC : mucoepidermoid carcinoma, SC : secretory carcinoma, CXPA : carcinoma ex pleomorphic adenoma, DLBCL : diffuse large B cell lymphoma, PTC : Papillary thyroid carcinoma

例 (27%) : ROM 0%, 正常または良性 22 例 (39%) : ROM 5%, 鑑別困難 10 例 (18%) : ROM 10%, 悪性の疑い 2 例 (4%) : ROM 100%, 悪性 7 例 (12%) : ROM 100%であった。一方, ミラノシステムでの層別化は不適正 15 例 (27%) : ROM 0%, 非腫瘍性 2 例 (4%) : ROM 50%, AUS 4 例 (7%) : ROM 25%, 良性腫瘍 20 例 (36%) : ROM 0%, SUMP 6 例 (10%) : ROM 50%, 悪性の疑い 2 例 (4%) : ROM 100%, 悪性 7 例 (12%) : ROM 100%であった (Table 2)。

ミラノシステム判定における細胞診断と最終組織診断が一致しなかった主な症例の一覧を Table 3 に示す。「カテゴリー I 不適正」では, 多形腺腫 (部位 : 耳下腺), ワルチン腫瘍 (耳下腺), 嚢胞化を生じた基底細胞腺腫 (耳下腺), サルコイドーシスが疑われた類上皮細胞性肉芽腫性炎 (耳下腺), 慢性唾液腺炎 (顎下腺), 神経鞘腫 (口蓋) (Photo. 1), 傍神経節腫 (副咽頭間隙), 脂肪腫 (頸部) などがみられた。

「カテゴリー II 非腫瘍性」においては, IgG4 関連硬化性唾液腺炎 (顎下腺) (Photo. 2), MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) リンパ腫 (舌下腺) などであった。

「カテゴリー III AUS」における例は, ワルチン腫瘍 3 例 (耳下腺) (Photo. 3), MALT リンパ腫 1 例 (耳下腺) (Photo. 4), 濾胞性リンパ腫 2 例 (リンパ節), 免疫不全関連リンパ増殖症 1 例 (リンパ節), 転移性扁平上皮癌 1 例 (リンパ節), 肉芽腫性リンパ節炎 1 例 (リンパ節) であった。ワル

チン腫瘍 3 例中 1 例は梗塞を伴っていた。

また, 「カテゴリー IV-B SUMP」における例は, 多形腺腫 2 例 (耳下腺), 低悪性粘表皮癌 (歯肉) (Photo. 5), 分泌癌 (耳下腺) (Photo. 6), 多形腺腫由来筋上皮癌 (顎下腺), 結節性オンコサイト過形成 (耳下腺), 甲状腺乳頭癌の転移 (リンパ節), びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫 (リンパ節) 各 1 例であった。

IV. 考 察

ミラノシステムがこれまでの報告様式と大きく異なる点は, 6 段階 7 項目の層別化を採用したことにより, まず細胞診検体を「不適正」, 「非腫瘍」, 「腫瘍」の 3 つに大きく判定分類し, さらに非腫瘍性としてカテゴリー II を, 非腫瘍か腫瘍かの判別が困難なグループとしてカテゴリー III を割り当て, 良性腫瘍グループと, 腫瘍とは判断されるが良悪性の判断が困難なグループをカテゴリー IV の A と B に細分化して各カテゴリーの ROM を文献に基づき数値化して明示したことである⁹⁾。すなわち従来の「鑑別困難」群に含まれていたさまざまな病変の多くがカテゴリー III (AUS) とカテゴリー IV-B (SUMP) に振り分けられ, 詳細かつ適切な臨床対応を導くことを意図している。

これまでにミラノシステムを用いた, 主として後方視的なさまざまな検討がなされており, その有用性が示されている^{3,10-16)}。

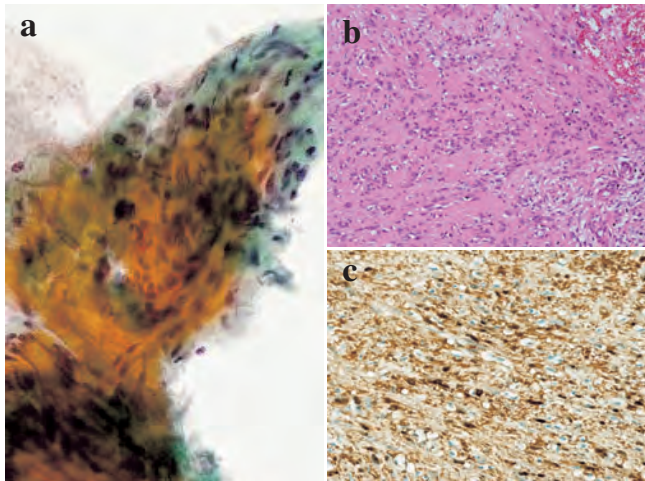


Photo. 1 Category I Non-diagnostic : Schwannoma.
 a : Only a few bland spindle cell clusters are seen, interpreted as insufficient material for cytological diagnosis (Pap. staining, $\times 400$).
 b : Spindle cell proliferation can be observed with nuclear palisading (HE staining, $\times 200$).
 c : Immunohistochemical staining is positive for S-100, $\times 200$.

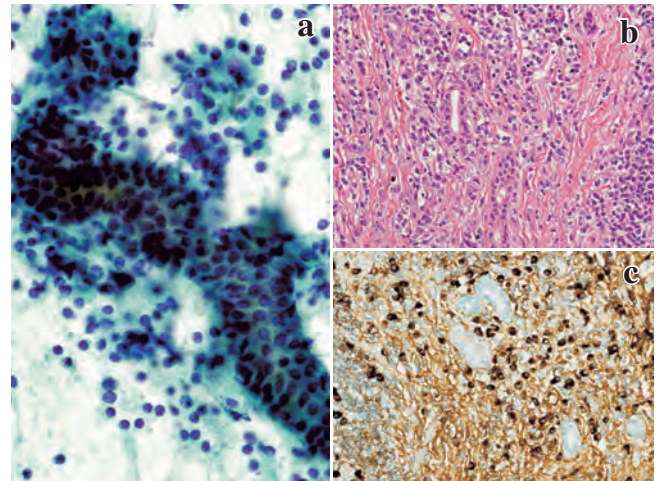


Photo. 2 Category II Non-neoplastic : IgG4-related sclerosing sialadenitis.
 a : Cohesive epithelial cell clusters are seen with abundant lymphocytes indicating chronic inflammation (Pap. staining, $\times 400$).
 b : Peri-glandular plasmacytes infiltration accompanies fibrosis (HE staining, $\times 200$).
 c : Immunohistochemical staining of plasma cells, positive for IgG4 ($\times 200$).

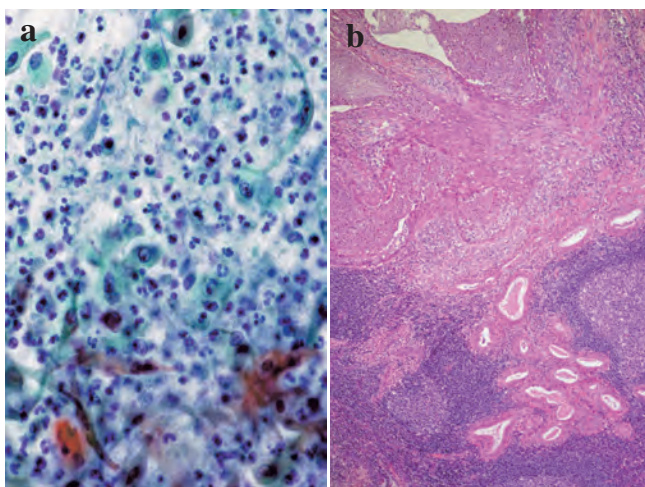


Photo. 3 Category III AUS : Infarcted Warthin tumor.
 a : Numerous neutrophils and degenerated keratinized cells suggest atypical squamous cell proliferation (Pap. staining, $\times 400$).
 b : Warthin tumor with infarcted change (upper half, HE staining, $\times 40$).

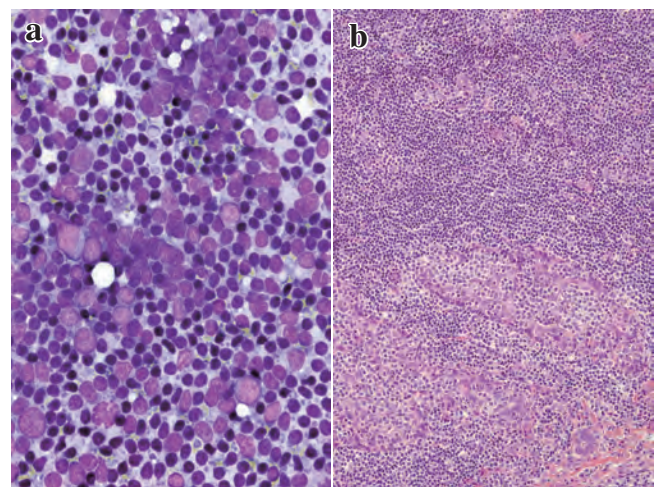


Photo. 4 Category III AUS : MALT lymphoma.
 a : Various sizes of rich lymphocytes are observed lacking epithelial cell cluster, and are difficult to interpret as a low grade lymphoma (Giemsa staining, $\times 400$).
 b : Medium-sized lymphocytes have proliferated, forming lymphoepithelial lesions (LELs) (HE staining, $\times 100$).

以下に、特に判定が問題となる 4 つのカテゴリー：I, II, III, IV-B について、本検討の結果に基づいて文献的に考察する。

1. Category-I : 「不適正」について

ミラノシステムにおいて、「カテゴリー I 不適正」は、

量的、質的に不十分で診断できない検体、「病変から採取されていない」と考えられる検体、唾液腺の正常構成成分、非粘液性嚢胞内容と定義されているが⁹⁾、不適正とする確立した細胞数(量)の基準はない。参考値として甲状腺へ

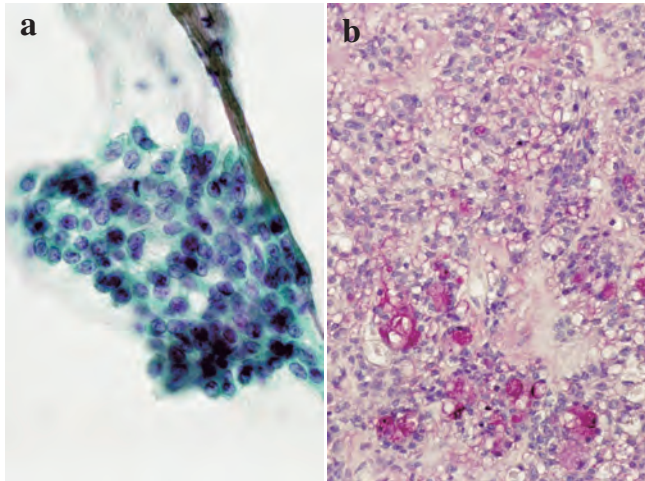


Photo. 5 Category IV-B SUMP : Low-grade mucoepidermoid carcinoma.

a : Overlapping of hyperchromatic cell clusters without remarkable mucin are suspected as indicating a neoplasm of uncertain malignant potential (Pap. staining, $\times 400$).

b : Cytoplasmic mucin highlighted by mucicarmine staining is conclusive for mucoepidermoid carcinoma (Mucicarmine staining, $\times 200$).

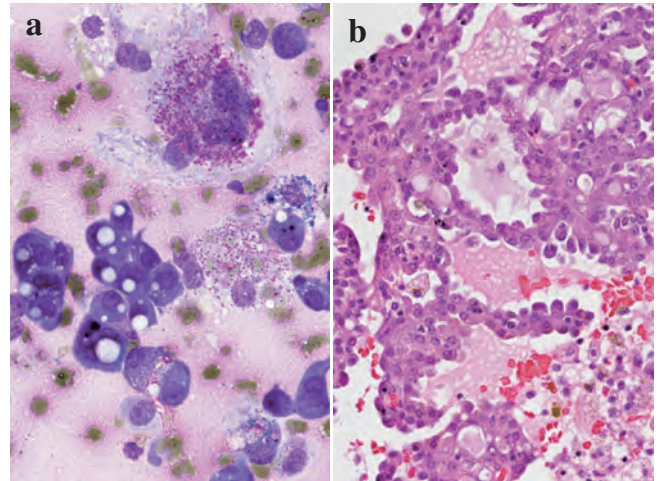


Photo. 6 Category IV-B SUMP : Secretory carcinoma.

a : Mild atypical vacuolated epithelial cells and eosinophilic granules suggest a secretory carcinoma (Giemsa staining, $\times 400$).

b : Hobnail-shaped atypical cell proliferation is observed with eosinophilic secretion (HE staining, $\times 200$).

セスダシステムの方針に準じ“less than 60 lesional cells”と記載されているが、甲状腺濾胞性腫瘍のような間質成分に乏しい均一な腫瘍と異なり、唾液腺腫瘍は上皮、間質成分ともに多種多様な細胞集団を含むことが多く、細胞数「60個」を一律な評価基準にすることは困難と思われる。基本的に原病変を反映する細胞が出現していないと想定される場合を「不適正」とすべきであり、そのためには臨床像や画像情報との十分な対比のうえでの判断が求められる。また複数の診断者がかかわる施設内では基準の統一が必要となる。

ミラノシステムでは不適正の割合は全体の10%未満が望ましいとしている⁹⁾。文献的には8.1~28.2% (平均16.2%)と報告されているが^{2,3,7,8,13,15~17)}、本検討での不適正は全体の30%を占めており、ミラノシステムの標準から大きく外れていた。この要因として臨床側から適切な穿刺検体が安定的に提供されていない、また rapid on-site cytology (ROSE) が施行されていないといった要因が考えられる。

Griffith ら⁷⁾は、同一施設内での年次的不適正率が7年間で46%低下したと報告しているが、不適正率の改善には病理と臨床間での共同の努力が必要である。

ミラノシステムの不適正に陥りやすい疾患群としては、頻度の高い腫瘍におけるサンプリングエラー、小型病変、良性嚢胞性変化、嚢胞腺癌や嚢胞化を伴う転移、ワルチン

腫瘍、粘表皮癌、腺房細胞癌等の炎症の随伴を伴うことのある腫瘍、また hypocellular な性状を示す軟部病変として血管腫、脂肪腫、結節性筋膜炎等が挙げられている^{7,9,16,18)}。

特に嚢胞性病変は穿刺で破綻してしまい、その後手術されないことがあるため、不適正における正確な ROM の算出は難しい。生検や手術がされていない段階では「良性病変」とみなされるため ROM に寄与することがなく、偽陰性となる可能性は否定できない。

本検討の不適正例においても組織診断が確定した症例を振り返ると、サルコイドーシスが疑われた肉芽腫性炎症、基底細胞腺腫やワルチン腫瘍のような嚢胞化や炎症性変化を伴う良性腫瘍、また神経鞘腫、傍神経節腫、脂肪腫といった軟部病変が多かった。

したがって、本カテゴリーを診断する際は特に臨床像、画像所見との対比が重要であり、採取細胞数に厳密にこだわることなく臨床画像相関を図る必要がある。採取細胞の絶対数が不十分な場合も、適切な臨床画像相関によりほかのカテゴリーへ振り分けることが可能な場合があるものと考えられる。

不適正検体の初回診断後の臨床的対応は非常に重要かつ議論のあるところである。当施設では臨床的判断で約半数の症例において手術を含めた組織学的検索がなされていたが悪性例は認めなかった。ミラノシステムに関する国際的サーベイでは不適正では67%の施設で細胞診の再検を、また13%の施設ではそのまま引き続いて手術を行うとして

いる¹⁰⁾。ミラノシステムの標準 ROM が25%であること⁹⁾を考えると、不適正検体については積極的に臨床側と連携を図り、再検や組織学的検索を適切に行うことが重要であろう。また、再FNAに際しては画像モニタリング下でのROSEの併用が推奨されている¹⁶⁾。

2. Category-II: 「非腫瘍性」について

「カテゴリーII 非腫瘍性」は良性の非腫瘍性細胞所見を示す検体で、炎症性変化、反応性変化、感染症等を含むと定義されている。臨床・画像所見と対比して診断することが重要であり、唾石症、急性・慢性唾液腺炎、IgG4関連硬化性唾液腺炎、反応性リンパ節腫大、良性リンパ上皮性病変などが該当する。標準 ROM は10%である⁹⁾。

文献的な非腫瘍性カテゴリーの割合は2.0~28.5% (平均15.3%)^{3,7,13,15~17)}、ROM は0~17.4% (平均9.6%) とされている^{3,11,12,13,15~17)}。

Griffith ら⁷⁾は、非腫瘍性と分類された症例のうち組織診断で真に非腫瘍性であったものは32%であり、残りの68%は良性腫瘍であったとしている。Bajwa ら⁸⁾は非腫瘍性カテゴリーのうち、後の組織診断では40%が腫瘍性で、悪性病変も含まれていたと述べており、感度は64.3%と低かったとしている。

本検討では非腫瘍性は全検体106例のうち9%を占めていたが、組織診断70例では4%に過ぎなかった。非腫瘍性群はそもそも明らかな炎症性変化については臨床的判断により穿刺後の組織診断の対象になることが少ない。したがって相対的にROMが上がりやすい傾向にあると思われる。本検討でも3例中1例がMALTリンパ腫であったため、ROMは33%となった。また耳下腺内および唾液腺周囲リンパ節腫大はさまざまな非特異的および特異的炎症性変化や反応性リンパ節腫大、良性リンパ上皮性病変として現れ、細胞標本上で低悪性度リンパ腫との鑑別がしばしば困難であることを病理、臨床側双方がよく理解し、適切な判断を導くことが必要である⁹⁾。マクロファージ、類上皮組織球、扁平上皮化生を伴う導管細胞がみられる場合も非腫瘍性の判定がなされやすいとされる¹⁶⁾。

3. Category-III: 「意義不明な異型: AUS」について

「カテゴリーIII AUS」は、非腫瘍性か腫瘍性かを確定するための細胞所見が質的、量的に不十分な細胞検体、反応性異型、もしくは不適正にできない異型細胞を含む細胞採取の不十分な腫瘍性病変が含まれる⁹⁾。本カテゴリーの意義は「非腫瘍性」カテゴリーにおける偽陰性と「腫瘍性」カテゴリーにおける疑陽性を減少させることである⁹⁾。

ミラノシステムの標準ではAUSは全検体の10%以下が望ましく、ROMは20%としているが、文献的なAUSカテゴリーの割合は6.0~11.0% (平均6.7%)^{3,13,15~17)}、ROMは

27.6~38.9% (平均34.1%) とされており^{3,12,13,15~17)}、ROMはやや高い傾向がうかがわれる。これは診断者間で一律の診断基準を設けにくく「非腫瘍」、「腫瘍」の判別がしばしば容易でないこと、異型性の程度の判断がunder-diagnosisになる傾向があることによると思われる。

本検討では、AUSカテゴリーは組織診断70例中9例、13%であったが、ROMは56%と高い値を示した。これら9例はワルチン腫瘍と低異型度のリンパ腫がほとんどを占めていた。ワルチン腫瘍例では上皮成分が確認できない場合とリンパ球成分の異型性の評価が困難な例が含まれていたが、文献的にも唾液腺炎、ワルチン腫瘍、悪性リンパ腫、リンパ上皮腫瘍等がAUSに含まれる可能性が指摘されており注意が必要と思われた^{3,16)}。本検討ではAUS9例中5例は唾液腺外のリンパ節穿刺材料を評価していたもので、集計からリンパ節、頸部腫瘍の穿刺例を除いた場合、AUSは4例(7%)、ROM25%と大幅な割合の減少とROM値の改善を認めた。したがって細胞診断にあたり穿刺時の画像情報は極めて大切で、唾液腺か唾液腺外腫瘍からの検体かの認識が重要である。

4. Category-IV-B: 「良悪性不明な腫瘍: SUMP」について

「カテゴリーIV-B SUMP」は、細胞学的な特徴により腫瘍性と判断できるが、細胞像から良性腫瘍と悪性腫瘍を明確に区別できないものである⁹⁾。この診断区分に含まれる悪性腫瘍のほとんどは低悪性癌とされる。組織診断で基底細胞腺腫、筋上皮腫、嚢胞腺腫に分類される良性腫瘍では細胞学的特徴が悪性腫瘍と類似するため、本カテゴリーに判定される傾向が高い⁹⁾。

ミラノシステムの標準ではSUMPのROMを35%としている。文献的な本カテゴリーの割合は5.9~12.0% (平均9.4%)^{3,13,15~17)}、ROMは33.0~50.0% (平均40.4%) である^{3,11~13,15~17)}。

本検討では、SUMPは組織診断70例中8例、11%であったが、AUS同様、ROMは63%と高い値を示した。悪性例には低悪性粘表皮癌、分泌癌、多形腺腫由来筋上皮癌、甲状腺乳頭癌のリンパ節転移、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫が含まれ、低異型度の癌腫や筋上皮細胞の増殖が優勢な腫瘍が多かった。集計からリンパ節、頸部腫瘍の穿刺例を除いた場合、SUMPは6例(10%)、ROM50%と改善を認めた。

文献的にSUMPカテゴリーで多かった組織型は基底細胞腺腫、多形腺腫、筋上皮腫、オンコサイトーマ、低悪性粘表皮癌、筋上皮癌、腺様嚢胞癌、多形腺腫由来癌、リンパ上皮性嚢胞などとされ^{3,16)}、特に同カテゴリーに入りやすい集団の特徴として好酸性/扁平上皮様腫瘍

(ROM : 30~61%), 類基底細胞性腫瘍(ROM : 35~40%), 筋上皮性腫瘍が挙げられている^{7,17,19}。

また複数の診断者間での検討では SUMP カテゴリーの診断一致率は低く、診断者は SUMP という診断選択に慣れていないため、SUMP よりは AUS や 良性腫瘍の用語を使用する傾向があるとされる¹³。

5. 穿刺病変部位の判断と補助診断について

本検討において、対象から「リンパ節・頸部腫瘍」を除き、純粋な大小唾液腺に絞った場合、AUS および SUMP の占める割合と ROM が大幅に減少したことから、ピットフォールになった症例の多くはリンパ増殖性病変であったことがわかる。したがって、特に AUS および SUMP カテゴリーの ROM を改善するためには詳細な細胞観察による診断の修練はもちろんであるが、臨床医による穿刺部位の選択とその情報の病理側への伝達が行われることで「リンパ節・頸部腫瘍」を穿刺対象に含めたミラノシステムの診断精度の向上が図られるものと考えられる。

また国際的サーベイでは 67% の施設でフローサイトメトリーを、95% の施設でセルブロックの免疫染色を、25% の施設で FISH が行われており¹⁰、本邦でのこれらの補助診断の広い普及を期待したい。

V. 結 語

ミラノシステムの特徴は、「不適正」区分の明確化、粘液成分の取り扱い、さらにこれまで多くの割合を占めていた「鑑別困難」区分を非腫瘍、腫瘍に振り分けて AUS, SUMP とし、臨床医に ROM に基づく適切な取り扱い指針を示すことである。しかしながら、現時点で記載されている各カテゴリーの ROM 値は絶対恒久的なものではなく、各診断施設でデータの集積を図り定期的に ROM を算出し、その情報を臨床側と病理側が共有することで、検体採取と細胞診断における適切な精度管理を行っていくことが極めて重要と思われる。

筆者らは開示すべき利益相反状態を有しない。

Abstract

Objective : We adopted The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology (MSRSGC) and performed an analysis for evaluation of the risk of malignancy (ROM) with a cyto-histological correlation.

Study Design : Fine needle aspiration (FNA) cytology samples received between 2017 and 2019 from the salivary glands and the neck masses were assigned a diagnostic category from the MSRSGC as fol-

lows : Non-diagnostic, Non-neoplastic, Atypia of undetermined significance (AUS), Neoplasm-benign, Neoplasm of uncertain malignant potential (SUMP), Suspicious for malignancy, or Malignant. A correlation with the follow-up histopathology was performed, and the ROM was calculated for all diagnostic categories.

Results : A total of 106 aspirates were collected and classified under the MSRSGC. Follow up histopathology was available for 70 cases and the ROMs for the different categories were as follows : 0% Non-diagnostic ; 33% Non-neoplastic ; 56% AUS ; 0% Neoplasm-benign ; 63% SUMP ; 100% Suspicious for malignancy ; and 100% Malignant. The ROMs in AUS and SUMP were higher than the proposal by the MSRSGC due to low grade malignant lymphoma and low grade carcinoma cases corresponded with this group.

Conclusion : MSRSGC is a beneficial diagnostic form to categorize FNA cytological samples and will contribute to patient clinical management. To reduce the ROMs on AUS and SUMP, however, an appropriate ancillary study and a clinicopathologic correlation are required.

文 献

- 1) Faquin, W. C., Powers, C. N. Introduction to FNA and Salivary Gland Neoplasia. Rosenthal, D. L., eds. Salivary Gland Cytopathology. New York, USA : Springer : 2008. 1-16.
- 2) Schmidt, R. L., Hall, B. J., Layfield, L. J. A systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasound-guided core needle biopsy for salivary gland lesions. Am J Clin Pathol 2011 ; 136 : 516-526.
- 3) Viswanathan, K., Sung, S., Scognamiglio, T., Yang, G. C. H., Siddiqui, M. T., Rao, R. A. The role of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology : A 5-year institutional experience. Cancer Cytopathol 2018 : 126 : 541-551.
- 4) 廣川満良, 越川 卓, 樋口佳代子, 湊 宏, 都竹正文, 向井 清. 新報告様式に基づいた唾液腺穿刺吸引細胞診 実際の運用と問題点. 唾液腺細胞診新報告様式の提案. 日臨細胞会誌 2007 ; 46 (3) : 160-163.
- 5) 樋口佳代子, 河原明彦. 唾液腺穿刺吸引細胞診に関するアンケート結果の報告. 日臨細胞会誌 2014 ; 53 (2) : 152-157.
- 6) Wang, H., Fundakowski, C., Khurana, J. S., Jhala, N. Fine-needle aspiration biopsy of salivary gland lesions. Arch Pathol Lab Med 2015 ; 139 : 1491-1497.
- 7) Griffith, C. C., Pai, R. K., Schneider, F., Duvvuri, U., Ferris, R. L., Johnson, J. T., et al. Salivary gland tumor fine-needle aspiration cytology. A proposal for a risk stratification classification. Am J Clin Pathol 2015 ; 143 : 839-853.
- 8) Bajwa, M. S., Rose, S. J., Mairebam, P., Nash, R., Hotchen, D., Godden, D., et al. Feasibility of a novel classification for parotid gland cytology : A retrospective review of 512 cytology reports taken from 4 United Kingdom general hospitals. Head Neck 2016 ; 38 : 1596-1603.
- 9) Faquin, W. C., Rossi, E. D., eds. The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology. Cham, Switzerland : Springer ;

- 2018.
- 10) Rossi, E. D., Faquin, W. C., Baloch, Z., Barkan, G. A., Fischini, M. P., Puzstaszeri, M., et al. The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology : Analysis and suggestions of initial survey. *Cancer Cytopathol* 2017 ; 125 : 757-766.
 - 11) Rohilla, M., Singh, P., Rajwanshi, A., Gupta, N., Srinivasan, R., Dey, P., et al. Three-year cytohistological correlation of salivary gland FNA cytology at a tertiary center with the application of the Milan System for risk stratification. *Cancer Cytopathol* 2017 ; 125 : 767-775.
 - 12) Farahani, S. J., Baloch, Z. Retrospective assessment of the effectiveness of the Milan system for reporting salivary gland cytology : A systematic review and meta-analysis of published literature. *Diagn Cytopathol* 2019 ; 47 : 67-87.
 - 13) Hollyfield, J. M., O'Connor, S. M., Maygarden, S. J., Greene, K. G., Scanga, L. R., Tang, S., et al. Northern Italy in the American South : Assessing interobserver reliability within the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology. *Cancer Cytopathol* 2018 ; 126 : 390-396.
 - 14) Liu, H., Ljungren, C., Lin, F., Zarka, M. A., Chen, L. Analysis of histologic follow-up and risk of malignancy for salivary gland neoplasm of uncertain malignant potential proposed by the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology. *Cancer Cytopathol* 2018 ; 126 : 490-497.
 - 15) Maleki, Z., Baloch, Z., Lu, R., Shafique, K., Song, S. J., Viswanathan, K., et al. Application of the Milan System for Reporting submandibular gland cytopathology : An international, multi-institutional study. *Cancer Cytopathol* 2019 ; 127 (5) : 306-315.
 - 16) Savant, D., Jin, C., Chau, K., Hagan, T., Chowdhury, M., Koppenhafer, J., et al. Risk stratification of salivary gland cytopathology utilizing the Milan System of Classification. *Diagn Cytopathol* 2019 ; 47 : 172-180.
 - 17) Hang, J. F., Alruwaili, F., Zeng, B. R., Lai, C. R., Wu, H. H. Subtyping salivary gland neoplasm of uncertain malignant potential based on cell type demonstrates differential risk of malignancy. *Cancer Cytopathol* 2018 ; 126 : 924-933.
 - 18) Chapter 11 : Salivary gland. Mac DeMay, R., eds. *The art and science of cytopathology. Superficial aspiration cytology. 2nd ed.* Chicago : ASCP press ; 2012. 785.
 - 19) Griffith, C. C., Schmitt, A. C., Pantanowitz, L., Monaco, S. E. A pattern-based risk stratification scheme for salivary gland cytology : A multi-institutional, interobserver variability study to determine applicability. *Cancer Cytopathol* 2017 ; 125 : 776-785.
-

唾液腺細胞診断におけるミラノシステムの有用性

——当院における前向き検証——

野上美和子¹⁾ 山元 英崇^{1,2)} 大久保文彦¹⁾ 小田 義直^{1,2)}

九州大学病院病理診断科・病理部¹⁾, 九州大学大学院医学研究院形態機能病理学²⁾

目的：最近提唱された唾液腺細胞診報告様式ミラノシステムの有用性を明らかにする。

方法：2018年1~12月に唾液腺穿刺吸引細胞診が施行された89例に対し、ミラノシステムを用いて前向き検証を行った。Risk of malignancy (ROM) は、組織学的診断を得た48例で検証した。

成績：ミラノシステム各カテゴリーの頻度、ROMと悪性例の組織型は以下の通りであった。Ⅰ. 不適正14.6% (13例), ROM 25% (1/4例; 低悪性度粘表皮癌)。Ⅱ. 非腫瘍性14.6% (13例), ROM 33.3% (1/3例; T-zone リンパ腫)。Ⅲ. 意義不明な異型 (AUS) 20.2% (18例), ROM 30% (3/10例; 濾胞性リンパ腫, 腺様嚢胞癌, 唾液腺導管癌)。Ⅳ. -A 良性腫瘍30.3% (27例), ROM 5.9% (1/17例; 腺様嚢胞癌)。Ⅳ. -B 良悪性不明な腫瘍 (SUMP) 7.9% (7例), ROM 40% (2/5例; 腺様嚢胞癌, 上皮筋上皮癌)。Ⅴ. 悪性の疑い2.2% (2例), ROM 100% (2/2例; 濾胞性リンパ腫, 多形腺腫由来癌)。Ⅵ. 悪性10.1% (9例), ROM 100% (7/7例; 転移性腫瘍3例, 唾液腺導管癌 (多形腺腫由来含む) 2例, 腺房細胞癌1例, 腺様嚢胞癌1例)。細胞診と組織診の良悪性一致率は93.1%であったが、採取量が少ない検体や唾液腺周囲リンパ節病変で組織診断との乖離が認められた。

結論：ミラノシステムは唾液腺細胞診断に有用であり、特にAUSやSUMPは、非腫瘍性か腫瘍性か、あるいは良性か悪性の判別に苦慮する病変を具体的に記述するのに役立つと考えられた。

Key words : Salivary gland, Cytology, Milan System, Prospective study

I. はじめに

唾液腺腫瘍には多彩な組織型が存在するため、細胞診での診断が困難な場合が少なくない。過去の報告では、良悪

性の正診率は81~98%、組織型判定の精度は良性腫瘍では80~90%、悪性腫瘍では60~75%とされている¹⁾。そのため、従来細胞診で使われているパパニコロウ分類での問題点が指摘されており、本邦ではそれに代わる新報告様式の提案がなされている^{2,3)}。さらに2017年5月には、国際的な唾液腺細胞診の報告様式ミラノシステムが提唱された⁴⁾。

ミラノシステムは6つの診断カテゴリーからなり、量的・質的に不十分で細胞診断ができない検体をⅠ. 不適正 (non-diagnostic)、炎症性変化、化生性変化、感染症などを含む良性の非腫瘍性の細胞所見を示す検体をⅡ. 非腫瘍性 (non-neoplastic)、非腫瘍性か腫瘍性かを確定できない検体あるいは細胞異型があり“診断不能”には分類できない検体をⅢ. 意義不明な異型 (atypia of undetermined significance, 以下AUS)、腫瘍性病変のうち、確立された細胞学的診断基準にもとづいて明らかに良性腫瘍といえる病変を

Diagnostic utility of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology—A prospective study—

Miwako NOGAMI¹⁾, C. T., I. A. C., Hidetaka YAMAMOTO^{1,2)}, M. D., Fumihiko OKUBO¹⁾, C. T., I. A. C., Yoshinao ODA^{1,2)}, M. D.

¹⁾Division of Diagnostic Pathology, Kyushu University Hospital

²⁾Department of Anatomic Pathology, Pathological Sciences, Graduate School of Medical Science, Kyushu University

論文別刷請求先 〒812-8582福岡市東区馬出3の1の1 九州大学病院病理診断科・病理部 山元英崇

平成31年4月10日受付

令和元年6月26日受理

IV.-A 良性腫瘍 (neoplasm, benign), 腫瘍性だが良悪性鑑別困難な検体をIV.-B 良悪性不明な腫瘍 (salivary gland neoplasm of uncertain malignant potential, 以下 SUMP), 悪性所見のすべてが揃っているわけではないが, 悪性所見のいくつかのみがみられ, 全体として悪性であることが示唆される検体をV. 悪性の疑い (suspicious for malignancy), 細胞所見で, あるいは補助診断と合わせて悪性と診断される検体をVI. 悪性 (malignant) と定義している。さらに, 各カテゴリーに悪性の危険率 risk of malignancy (以下 ROM) や臨床的対応が記載されているため, 細胞診断結果をよりの確に臨床医に伝える効果が期待されている。しかし, 本邦ではミラノシステムを用いた細胞診断を前向きに検証した報告はない。今回われわれは, ミラノシステムを試験的に運用し, 前向き検証を行った結果について報告する。

II. 対象と方法

対象は, 2018年1~12月までの12ヵ月に当施設にて唾液腺穿刺吸引細胞診が施行された89例である。方法は, 触診あるいはエコーガイド下で施行された唾液腺穿刺吸引細胞診を細胞検査士2~3名(うち1名固定)と細胞診専門医1名(固定)で診断し, ミラノシステムを用いて判定し, 前向き検証を行った。ROMは, 89例のうち細胞診施行後に腫瘍摘出術が行われ2019年2月末日までの14ヵ月間に組織学的診断が得られた48例において検証した。これらの症例を用いて細胞診と組織診の結果の対比を行い, 以下の3点について検証した。

1. 細胞診と組織診における良悪性の一致率について

検証の条件として, 組織診が行われた48例のうち, I. 不適正と, 良性と悪性いずれの可能性も含むカテゴリーであるIII. AUSおよびIV.-B SUMPを除いた29例を対象とし, II. 非腫瘍性とIV.-A 良性腫瘍を「良性」, V. 悪性の疑いとVI. 悪性を「悪性」と定義して細胞診と組織診の良悪性の一致率を検証した。

2. 細胞診と組織診の組織型の一一致率について

検証の条件として, 組織診が行われた48例のうち, I. 不適正と, III. AUSを除外した。AUSは, 腫瘍成分の微量採取や上皮成分に乏しい粘液性嚢胞液検体など, 病変全体を反映していない検体を含むカテゴリーであり, 組織型推定には適さない場合も少なくないため, この検討からは除外した。本研究においては組織型一致の条件として, ①細胞診と組織診の結果が完全に一致した場合, ②細胞診で鑑別疾患として推定組織型に挙げることができた場合, または③細胞所見に反映されていたと思われる組織像がオー

バーラップする場合, 例えば富細胞性の多形腺腫と基底細胞腺腫など細胞所見では鑑別が困難なものは一致とした。また, 細胞診で良性としたが組織診で悪性だったもの, および細胞診で鑑別疾患として挙げることができなかったものは不一致とした。

3. 各診断カテゴリーの細胞所見と組織型について

ミラノシステムの各診断カテゴリーに該当する細胞像の詳細な所見と, 組織診における組織型について検証した。

III. 結果

1. ミラノシステムカテゴリー別の頻度とROM(Table 1)

当院におけるミラノシステムに基づく頻度とROMは, I. 不適正14.6% (13例), ROM 25% (1/4例), II. 非腫瘍性14.6% (13例), ROM 33.3% (1/3例), III. AUS 20.2% (18例), ROM 30% (3/10例), IV.-A 良性腫瘍30.3% (27例), ROM 5.9% (1/17例), IV.-B SUMP 7.9% (7例), ROM 40% (2/5例), V. 悪性の疑い2.2% (2例), ROM 100% (2/2例), VI. 悪性10.1% (9例), ROM 100% (7/7例)であった。

2. ミラノシステムによる細胞診と組織診における良悪性の一致率 (Table 2)

細胞診と組織診との良悪性の一致率について, 良性の一致率は90% (18/20例), 悪性の一致率は100% (9/9例)であった。細胞診で良性とし組織診で悪性であった割合は10% (2/20例)であった。これらの結果より, 良悪性の一致率は93.1% (27/29例)であった。不一致の2例には, II. 非腫瘍性(反応性リンパ球)を推定したが組織診ではT-zoneリンパ腫であった1例(case 7), IV.-A 良性腫瘍(基底細胞腺腫)を推定したが組織診では腺様嚢胞癌であった1例(case 34)が含まれていた(Table 3, 詳細は後述する)。

3. ミラノシステムによる細胞診と組織診の組織型の一一致率

細胞診と組織診の組織型の一一致率は, 91.2% (31/34例)であった。不一致の3例には, 充実性腺様嚢胞癌などの低分化癌を推定したが組織診では中咽頭扁平上皮癌の顎下部リンパ節転移であった1例(case 44)と, 前述の良悪性不一致の2例(case 7, 34)が含まれていた。

4. 各診断カテゴリーの細胞所見と組織型 (Table 3)

I. 不適正13例の内訳は, 血液成分のみが5例, 非粘液性嚢胞液成分4例, 異型のない上皮細胞, 間質細胞や異型の乏しいリンパ球など採取量少量であったもの3例, 細胞成分をほとんど認めないもの1例であった。非粘液性嚢胞液成分4例のうち組織学的検索がされた3例の内訳は, ワルチン腫瘍1例(case 1), リンパ上皮性嚢胞1例(case 2),

Table 1 The results of 89 cases of salivary gland fine needle aspiration cytology according to the Milan System

Category	Number of Cases	ROM	
		Malignant/Resected cases	Recommended ROM
I. Non-diagnostic	13 (14.6%)	1/4 (25%)	25%
II. Non-neoplastic	13 (14.6%)	1/3 (33.3%)	10%
III. AUS	18 (20.2%)	3/10 (30%)	20%
IV.-A Neoplasm, benign	27 (30.3%)	1/17 (5.9%)	<5%
IV.-B SUMP	7 (7.9%)	2/5 (40%)	35%
V. Suspicious for malignancy	2 (2.2%)	2/2 (100%)	60%
VI. Malignant	9 (10.1%)	7/7 (100%)	90%
Total	89	17/48 (35.4%)	—

低悪性度粘表皮癌 1 例 (case 3) であった。ただし、低悪性度粘表皮癌であった case 3 の細胞像の再検討では少量の粘液が一部に認められ、真の「非粘液性嚢胞液」ではないことが判明した (Photo. 1)。異型のない上皮細胞、間質細胞などが少量であった 3 例のうち組織学的検索がされた 1 例 (case 4) は、多形腺腫であった。

II. 非腫瘍性 13 例の内訳は、異型のないリンパ球主体 9 例、多数の好酸球と壊死を伴った液状検体や、多数の扁平上皮細胞を伴った液状検体であったため嚢胞性病変と判定したもの 2 例、好中球を多数認めた炎症性病変疑い 1 例、類上皮細胞、多核組織球やリンパ球を認めた類上皮肉芽腫疑い 1 例であった。リンパ球主体 9 例のうち組織学的検索がされた 3 例の内訳は、非特異的炎症が 1 例 (case 5)、良性リンパ上皮性病変が 1 例 (case 6)、リンパ節の T-zone リンパ腫が 1 例 (case 7) であった (Photo. 2)。T-zone リンパ腫は末梢性 T 細胞リンパ腫の組織パターンの一つであるが、組織学的には反応性胚中心が残存しており、細胞診検体に反映されたことで、反応性リンパ球性病変を推定したと考えられた。

III. AUS 18 例の内訳は、異型の乏しい紡錘形細胞集塊を認めたもの (3 例)、鑑別困難な腺房細胞集塊を認めたもの (3 例)、異型の乏しいリンパ球主体であったもの (3 例)、炎症細胞や壊死が主体を占めワルチン腫瘍が否定できない所見であったもの (3 例)、脂腺細胞集塊を認めたもの (2 例)、多形腺腫を否定できない筋上皮細胞を少量認めたもの (1 例)、リンパ球と基底細胞集塊を少量認めたもの (1 例)、異型細胞集塊を少量認めたもの (1 例)、裸核状の異型細胞集塊をごく一部に認めたもの (1 例) であった。これらのうち 10 例において組織学的診断が得られた。異型の乏しい紡錘形細胞集塊を認めたもの (3 例) のうち組織学的検索がされた 2 例の内訳は、神経鞘腫 1 例 (case 8)、軽度炎症を伴う線維化組織 1 例 (case 9) であった。異型の乏しいリンパ球主体であったもの (3 例) のうち組織学的検索がされた 2 例の内訳は、リンパ上皮性嚢胞 1 例 (case

Table 2 The diagnostic accuracy of the Milan System cytology to predict histologically benign or malignant lesions

		Histology	
		Benign (n = 18)	Malignant (n = 11)
Cytology*	Benign (n = 20)	18/20 (90%)	2/20 (10%)
	Malignant (n = 9)	0/9 (0%)	9/9 (100%)

*Benign cytology includes “Non-neoplastic” and “Neoplasm, benign” by the Milan System, whereas malignant cytology includes “Suspicious for malignancy” and “Malignant”.

10)、濾胞性リンパ腫 1 例 (case 11) であった。炎症細胞や壊死が主体を占めワルチン腫瘍が否定できない所見であったもの (3 例) のうち組織学的検索がされた 1 例 (case 12) は、結節性オンコサイト過形成であった。脂腺細胞集塊を認めたもの (2 例) のうち組織学的検索がされた 1 例 (case 13) は、脂肪腫であった。多形腺腫を否定できない筋上皮細胞を少量認めた 1 例 (case 14) と、リンパ球と基底細胞集塊を少量認めた 1 例 (case 15) は、組織学的にいずれも多形腺腫であった。異型細胞集塊を少量認めた 1 例 (case 16) は、組織学的に唾液腺導管癌であった。裸核状の異型細胞集塊をごく一部に認めた 1 例 (case 17) は、組織学的に腺様嚢胞癌であった (Photo. 3)。

IV.-A 良性腫瘍 27 例の内訳は、多形腺腫疑い 14 例、ワルチン腫瘍疑い 9 例、基底細胞腺腫疑い 3 例、好酸性細胞からなる良性腫瘍あるいは腫瘍様病変疑い 1 例であった。17 例において組織学的検索が行われ、細胞診に合致して 12 例 (case 18~29) は多形腺腫であり、3 例 (case 30~32) はワルチン腫瘍であった。1 例 (case 33) は類基底細胞が密に増生していたため基底細胞腺腫を疑ったが、組織学的には富細胞性多形腺腫であった。また、細胞異型は乏しく類基底細胞の楕円形集塊を少量認めたため基底細胞腺腫を推定した 1 例 (case 34) は、組織学的には腺様嚢胞癌であった (Photo. 4)。

Table 3 Comparison between the cytological and histological diagnoses in 48 cases

Case No.	Site	Milan category	Cytological diagnosis (suspected lesion)	Histological diagnosis
1	parotid gland	Non-diagnostic	non-mucinous cyst	WT
2	parotid gland	Non-diagnostic	non-mucinous cyst	lymphoepithelial cyst
3	parotid gland	Non-diagnostic	non-mucinous cyst	MEC, low grade
4	parotid gland	Non-diagnostic	a few epithelial cells	PA
5	parotid gland	Non-neoplastic	reactive lymphocyte	non-specific lymphadenitis
6	parotid gland	Non-neoplastic	reactive lymphocyte	BLES
7	parotid gland	Non-neoplastic	reactive lymphocyte	T-zone lymphoma
8	parotid gland	AUS	spindle cell lesion	schwannoma
9	parotid region, subcutis	AUS	spindle cell lesion	fibro-collagenous stroma
10	parotid gland	AUS	lymphocytic cyst	lymphoepithelial cyst
11	parotid gland	AUS	reactive lymphocyte, malignant lymphoma, sebaceous lymphadenoma etc.	Follicular lymphoma
12	parotid gland	AUS	necrotic material of WT	nodular oncocytic hyperplasia
13	parotid gland	AUS	sebaceous cell	lipoma
14	parotid gland	AUS	myoepithelial cell	PA
15	parotid gland	AUS	basaloid cell and lymphocyte	PA
16	parotid gland	AUS	atypical epithelial cell	SDC
17	submandibular gland	AUS	atypical epithelial cell	AdCC
18, 19, 21, 22, 24~29	parotid gland	Neoplasm, benign	PA	PA
20, 23	submandibular gland	Neoplasm, benign	PA	PA
30~32	parotid gland	Neoplasm, benign	WT	WT
33	submandibular gland	Neoplasm, benign	BCA	PA, cellular type
34	submandibular gland	Neoplasm, benign	BCA	AdCC
35	parotid gland	SUMP	cellular myoepithelial/basaloid neoplasm	myoepithelioma
36	parotid gland	SUMP	cellular myoepithelial/basaloid neoplasm	BCA, solid type
37	parotid gland	SUMP	cellular myoepithelial/basaloid neoplasm	EMC
38	submandibular gland	SUMP	neoplasm of cribriform pattern such as PA, BCA, AdCC	AdCC
39	parotid gland	SUMP	oncocytic neoplasm	nodular oncocytic hyperplasia
40	parotid gland	suspicious for malignancy	ML, suspected	Follicular lymphoma
41	parotid gland	suspicious for malignancy	CXPA, suspected	CXPA, non-invasive
42	parotid gland	malignant	AcCC	AcCC
43	submandibular gland	malignant	solid AdCC, PDCA	AdCC, solid type
44	submandibular gland	malignant	solid AdCC, PDCA	metastatic OPSCC
45	parotid gland	malignant	metastatic carcinoma	metastatic sebaceous carcinoma
46	parotid gland	malignant	metastatic melanoma	metastatic melanoma
47	parotid gland	malignant	SDC or MEC, high grade	SDC
48	parotid gland	malignant	SDC or ADCNOS or CXPA	CXPA, invasive

WT : Warthin tumor, MEC : mucoepidermoid carcinoma, PA : pleomorphic adenoma, BLES : benign lymphoepithelial sialadenitis, SDC : salivary duct carcinoma, AdCC : adenoid cystic carcinoma, BCA : basal cell adenoma, EMC : epithelial-myoeplithelial carcinoma, ML : malignant lymphoma, CXPA : carcinoma ex pleomorphic adenoma, AcCC : acinic cell carcinoma, PDCA : poorly differentiated carcinoma, OPSCC : oropharyngeal squamous cell carcinoma, ADCNOS : adenocarcinoma not otherwise specified

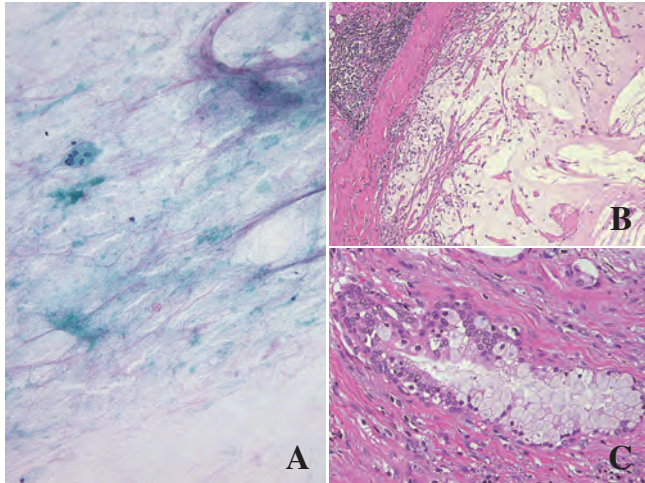


Photo. 1 Low-grade mucoepidermoid carcinoma showing only mucinous materials in the cytology specimen (case 3). This case was initially judged as Non-diagnostic, but reappraisal indicated that it should have been designated as AUS (A : Papanicolaou stain, objective, $\times 10$, B : HE stain, objective, $\times 4$, C : HE stain, objective, $\times 10$).

IV.-B SUMP 7例の内訳は、筋上皮細胞が高度に増殖する富細胞性の多形腺腫、筋上皮腫、上皮筋上皮癌が鑑別に挙げられたものが3例、基底細胞が密に増殖しており基底細胞性腫瘍を疑ったものが2例、篩状構造を呈し、基底細胞腺腫、多形腺腫、腺様嚢胞癌が鑑別に挙げられたものが1例、軽度の核異型や核の大小不同を伴う好酸性細胞集塊を多数認め、オンコサイトーマ、結節性オンコサイト過形成や細胞密度の高いワルチン腫瘍などが鑑別に挙げられた好酸性細胞腫瘍疑いが1例であった。組織学的検索は5例において行われた。細胞診で富細胞性の筋上皮・基底細胞性腫瘍が疑われた3例の内訳は、筋上皮腫1例 (case 35)、充実型基底細胞腺腫1例 (case 36)、上皮筋上皮癌1例 (case 37) (Photo. 5)であった。また、篩状構造を呈する腫瘍を疑った1例 (case 38)は、腺様嚢胞癌であった (Photo. 6)。好酸性細胞腫瘍疑いの1例 (case 39)は、組織学的に結節性オンコサイト過形成であった。

V. 悪性の疑い2例の内訳は、中型の異型リンパ球主体の像で一部に核異型や空胞状の細胞質を認めたため悪性リ

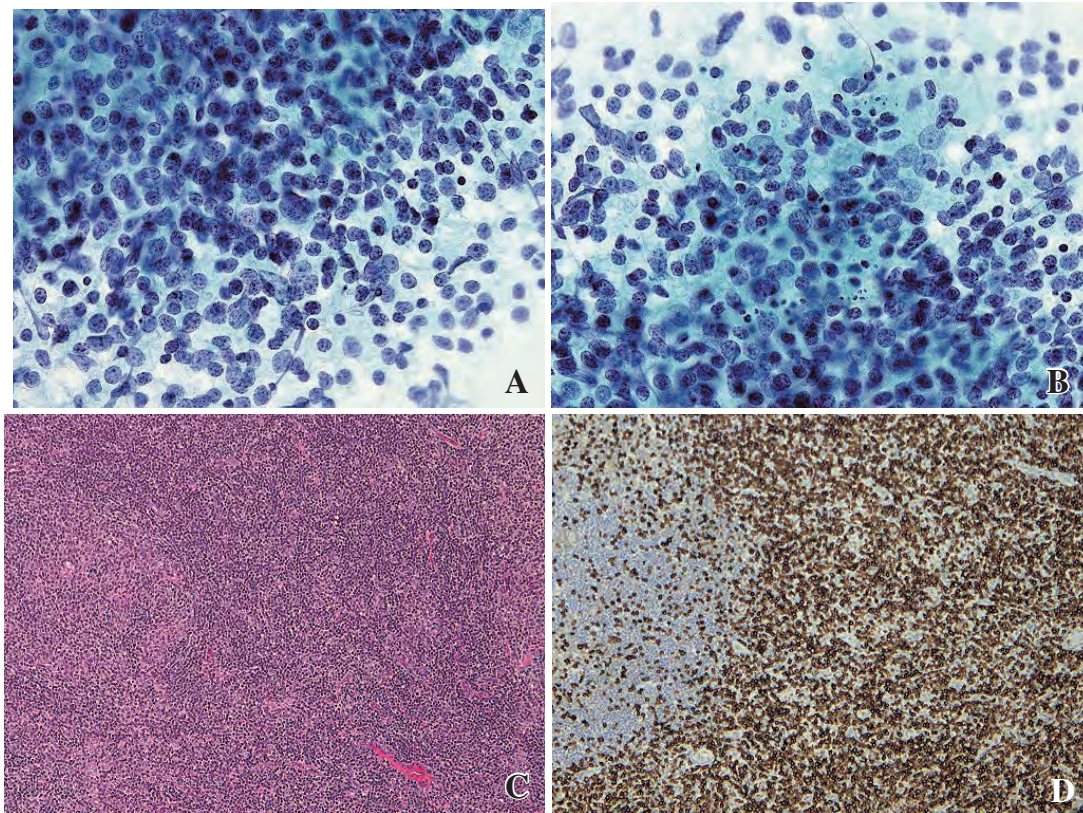


Photo. 2 T-zone lymphoma mimicking reactive lymphoid tissue in the cytology specimen (case 7). Small-to-medium-sized lymphocytes without any remarkable atypia are seen (A : Papanicolaou stain, objective, $\times 20$). Tingible body macrophages are also observed, suggesting the presence of a reactive germinal center (B : Papanicolaou stain, objective, $\times 20$). This case was initially judged as Non-neoplastic ; however, histology shows proliferation of small-to-medium-sized T-lymphocytes in the interfollicular area, suggestive of so-called T-zone lymphoma (C : HE stain, objective, $\times 4$, D : Immunohistochemical staining for CD3, objective, $\times 10$).

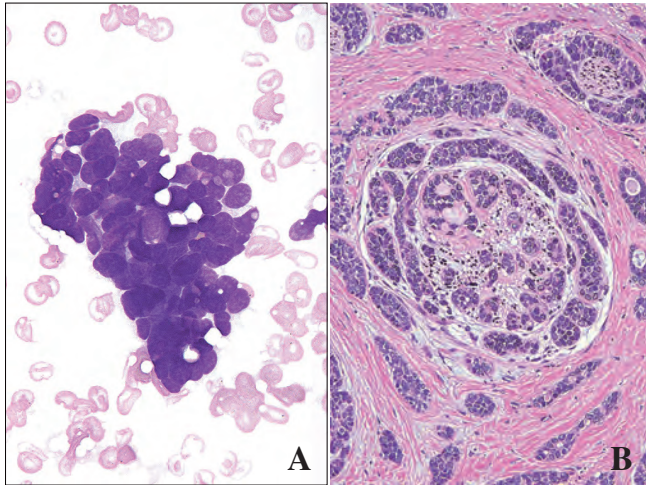


Photo. 3 Adenoid cystic carcinoma showing only a few, small clusters of cells with a high N/C ratio in the cytology specimen (case 17). This case was judged as AUS (A : Giemsa stain, objective, $\times 40$). Histology shows carcinoma cells proliferating in solid nests and focal tubular pattern (B : HE stain, objective, $\times 10$).

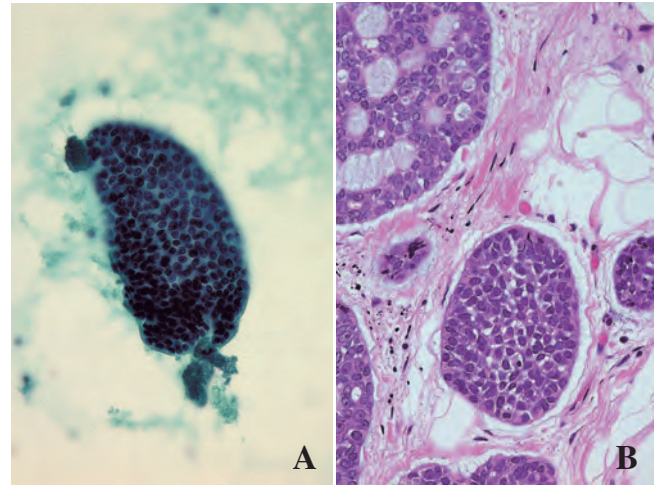


Photo. 4 Adenoid cystic carcinoma showing only one tightly packed, hypercellular cluster of cells with a high N/C ratio in the cytology specimen (case 34). This case was initially judged as Neoplasm, benign : however, reappraisal suggested that it should have been designated as SUMP (A : Papanicolaou stain, objective, $\times 20$). Histology shows adenoid cystic carcinoma with a solid component (B : HE stain, objective, $\times 20$).

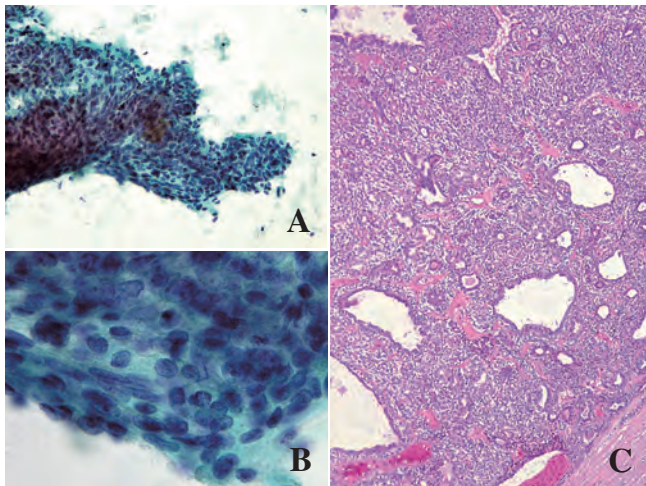


Photo. 5 Epithelial-myoepithelial carcinoma showing hypercellular clusters of mildly to moderately atypical cells with hyperchromatic nuclei in the cytology specimen (case 37). This case was diagnosed as SUMP (A : Papanicolaou stain, objective, $\times 10$, B : Papanicolaou stain, objective, $\times 40$). Histology shows proliferation of ductal/glandular structures and sheets of myoepithelial cells with clear cytoplasm (C : HE stain, objective, $\times 4$).

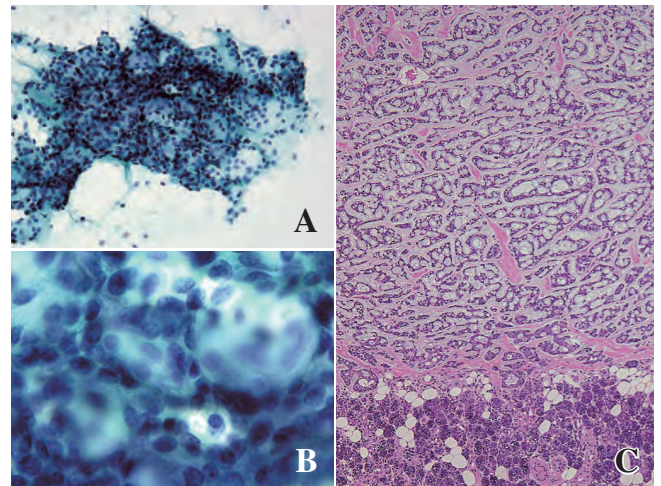


Photo. 6 Adenoid cystic carcinoma showing a cribriform pattern, which can morphologically overlap with basal cell adenoma and pleomorphic adenoma, in the cytology specimen (case 38). This case was diagnosed as SUMP (A : Papanicolaou stain, objective, $\times 10$, B : Papanicolaou stain, objective, $\times 40$). Histology shows conventional adenoid cystic carcinoma with a cribriform pattern (C : HE stain, objective, $\times 4$).

リンパ腫を疑ったものが1例, 典型的な多形腺腫の所見の一部に細胞異型を伴う集塊を少量認めたため多形腺腫由来癌を疑ったものが1例であった。組織学的検索の結果, 悪性リンパ腫を疑った1例 (case 40) は濾胞性リンパ腫であっ

た。また, 多形腺腫由来癌を疑った1例 (case 41) は, 組織学的に非浸潤性多形腺腫由来癌であった (Photo. 7)。

Ⅵ. 悪性9例のうち, 低悪性度癌を疑ったのは1例で, 核小体が明瞭な小型の均一な核を有し, 細胞質が泡沫状の

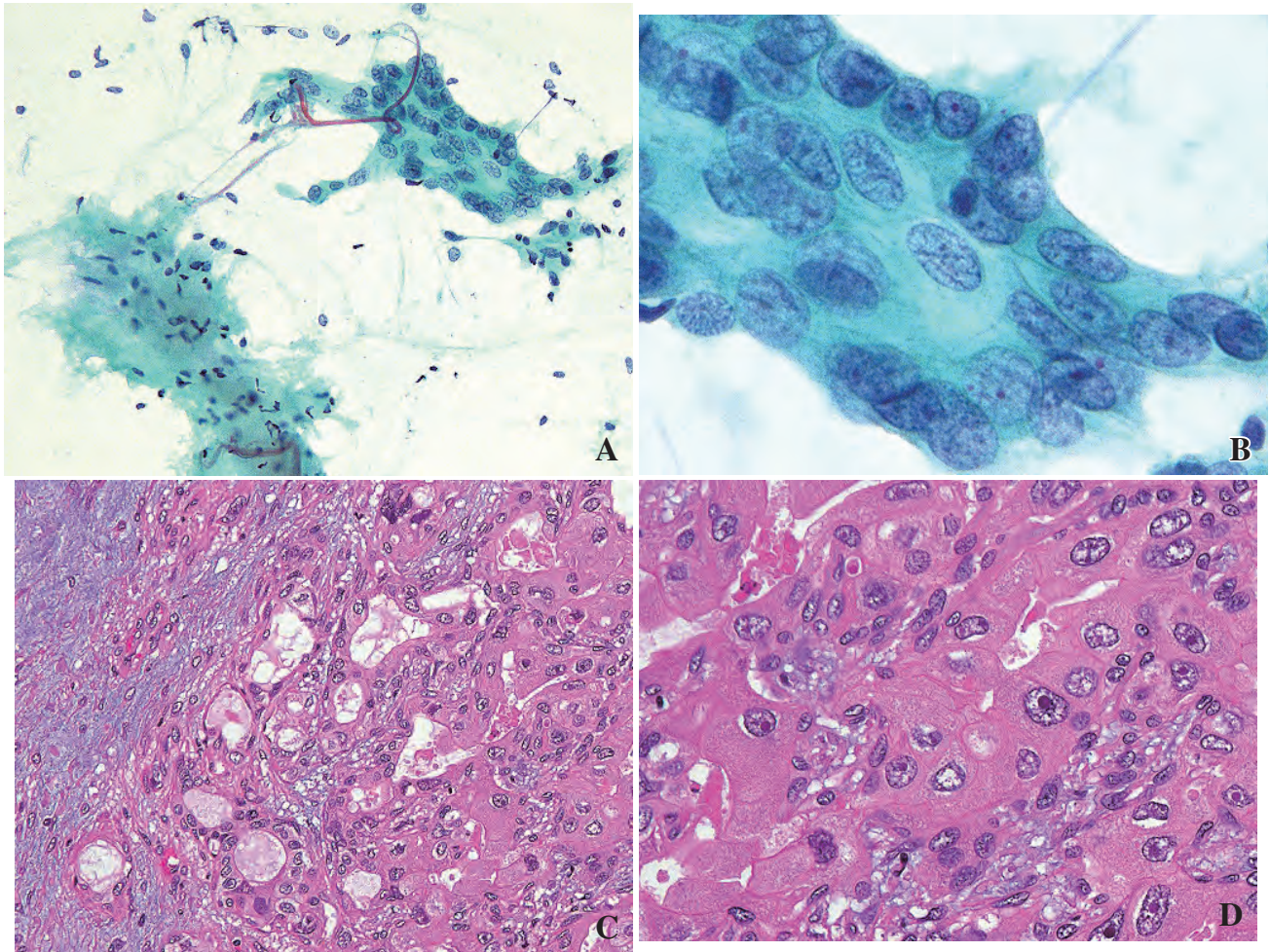


Photo. 7 Carcinoma ex pleomorphic adenoma, non-invasive type in the cytology specimen (case 41). In addition to the typical findings of pleomorphic adenoma, clusters of severely atypical epithelial cells with hyperchromatic nuclei are also noted. This case was judged as Suspicious for malignancy (A : Papanicolaou stain, objective, $\times 10$, B : Papanicolaou stain, objective, $\times 40$). Histology shows intraductal carcinoma within a pleomorphic adenoma (C : HE stain, objective, $\times 10$, D : HE stain, objective, $\times 20$).

異型細胞集塊を多数認めたため腺房細胞癌を推定した。高悪性度癌/腫瘍を疑ったのは8例で、N/C比の高い小型核からなり高度のクロマチン増量を認めるが特定の構築を示さず、充実型腺様嚢胞癌や低分化癌が鑑別に挙げたものが3例、形態的に唾液腺腫瘍とは異なるため転移性腫瘍を疑ったものが3例、大型核、高度の細胞異型、比較的豊かな細胞質と緩やかな集塊形成を示し、多形腺腫由来癌や高悪性度粘表皮癌など高悪性度癌が疑われたものが2例であった。7例において組織学的検索が行われた。低悪性度癌を疑った1例(case 42)は細胞診に合致して腺房細胞癌であった。充実型腺様嚢胞癌や低分化癌が鑑別に挙げた2例のうち、1例(case 43)は充実型腺様嚢胞癌であり、1例(case 44)は中咽頭の非角化型扁平上皮癌の顎下部リンパ節転移であった。転移性腫瘍疑い2例のうち、眼瞼由来の転移性脂腺癌が1例(case 45)、悪性黒色腫の耳下腺内

リンパ節転移が1例(case 46)であった。また、唾液腺導管癌や高悪性度粘表皮癌など高悪性度癌疑い2例の内訳は、唾液腺導管癌1例(case 47)と浸潤性多形腺腫由来癌・唾液腺導管癌亜型1例(case 48)であった(Photo. 8)。

IV. 考 察

ミラノシステム診断カテゴリーに基づいた当院におけるROMは、I. 不適正, II. 非腫瘍性, III. AUS, IV.-A 良性腫瘍, IV.-B SUMP, V. 悪性の疑い, VI. 悪性がそれぞれ25%, 33.3%, 30%, 5.9%, 40%, 100%, 100%であった。一方、Viswanathanら⁵⁾の報告では、カテゴリーI.~VI.の順にROMは6.7%, 7.1%, 38.9%, 5.0%, 34.2%, 92.9%, 92.3%であり、Songら⁶⁾はROMをそれぞれ16.1%, 17.9%, 30.6%, 2.2%, 46.6%, 78.9%, 98.5%と報告して

いる (Table 4). ミラノシステムで推奨されている ROM はそれぞれ 25%, 10%, 20%, <5%, 35%, 60%, 90% である. これらのデータを比較すると, I. 不適正と II. 非腫瘍性の ROM は報告者・推奨値間でばらつきがあり, III. AUS と V. 悪性の疑いに関してはいずれの報告でも推奨値より ROM が高いことがわかる. これらの原因, すなわちカテゴリー判定に影響を与える要因として, 検体採取量や判定基準が施設間や診断者間で異なる可能性が推測される. われわれの結果で I. 不適正の ROM (25%) は Viswanathan らや Song らのそれよりも高かった. 非粘液性嚢胞液成分を認めたため I. 不適正としたが, 組織学的には低悪性度粘表皮癌であった 1 例 (case 3) の再鏡検を行った結果, 明らかな異型細胞は認めなかったが, 組織球, 多核組織球や壊死成分を伴う淡い染色性を示す桃色の粘液性背景があった. 診断時は粘液や壊死を不定形成分と捉えていたため, 非粘液性嚢胞液とし I. 不適正と判定したが,

ミラノシステム診断カテゴリーに基づく, III. AUS と判定し, 臨床医に再検査や精査を促す必要があったと思われる. また, II. 非腫瘍性のうち組織学的にリンパ節の T-zone リンパ腫であった 1 例 (case 7) については, 細胞診で胚中心を推定する中型~大型のリンパ球と tingible body macrophages とともに小型リンパ球を認めたため反応性を疑ったが, 正常の濾胞間に異型の乏しい腫瘍性の小型リンパ球が増生するタイプの T-zone リンパ腫であり, 細胞診での推定は困難であった. この 1 例を細胞診では II. 非腫瘍性と判定したため, 同カテゴリーの ROM が高くなった (33.3%, 1/3 例) 原因と考えられた. Viswanathan ら⁵⁾の検証では, 唾液腺穿刺細胞診検体の悪性腫瘍の中では悪性リンパ腫がもっとも代表的で, 悪性腫瘍の 28.2% を占めており, さらに 13 例の false-negative のうち 5 例が悪性リンパ腫であったと報告している. また, Rossi ら⁷⁾は, ミラノシステムカテゴリー II. 非腫瘍性における false-negative の主な要因は, 悪性リンパ腫であったと報告しており, 唾液腺穿刺吸引細胞診において, 細胞異型の乏しいあるいは認められない悪性リンパ腫は推定診断が極めて困難であると思われる. しかしながら, 唾液腺, 特に顎下腺の穿刺吸引検体において, リンパ球主体の細胞所見を目にすることが少なくない. 実際, 自験例 89 例のうち, 唾液腺穿刺吸引細胞診として提出されたが, リンパ球主体が 13 例 (14.6%) (非腫瘍性 9 例, AUS 3 例, 悪性の疑い 1 例) であり, 組織学的検索が行われた 48 例中 3 例 (6.3%) がリンパ節の悪性リンパ腫であった. 唾液腺, 特に顎下腺の穿刺に際し, 画像上, 顎下腺本体なのか顎下腺周囲リンパ節なのかの区別が難しいことも多く, リンパ球主体の検体の場合は唾液腺ではなくリンパ節病変の可能性も留意する必要があることが示唆された. さらに, 本検証において細胞診断悪性 9 例のうち 3 例が耳下腺内リンパ節への転移性腫瘍 (癌や悪性黒色腫) であり, その可能性を十分考慮することが重要と考えられた.

III. AUS と判定し組織学的に腺様嚢胞癌であった 1 例 (case 17) については, 細胞診ではギムザ染色標本の 1 ヶ所に裸核状の異型細胞集塊を認めるのみであったが, 細胞

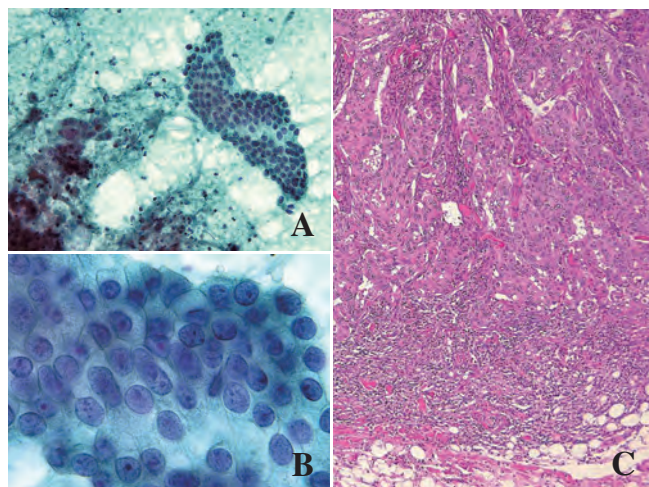


Photo. 8 Salivary duct carcinoma in the cytology specimen (case 48). Clusters of severely atypical epithelial cells with hyperchromatic nuclei as well as necrosis are noted. The diagnosis of Malignant was straightforward (A : Papanicolaou stain, objective, ×10, B : Papanicolaou stain objective, ×40). Histology shows infiltrative growth of carcinoma cells (C : HE stain, objective, ×4).

Table 4 Comparison of the reported risk of malignancy (ROM) in salivary gland cytology

Category	I.	II.	III.	IV. -A	IV. -B	V.	VI.
	Non-diagnostic	Non-neoplastic	AUS	Neoplasm, benign	SUMP	Suspicious for malignancy	Malignant
Present study	25%	33.3%	30%	5.9%	40%	100%	100%
Viswanathan ⁵⁾	6.7%	7.1%	38.9%	5.0%	34.2%	92.9%	92.3%
Song ⁶⁾	16.1%	17.9%	30.6%	2.2%	46.6%	78.9%	98.5%
Milan System	25%	10%	20%	<5%	35%	60%	90%

異型が疑われたためⅢ. AUSと判定し、臨床医に再検査を促すことにつながった。しかしながら、Ⅳ.-A 良性腫瘍を推定するも結果的に腺様嚢胞癌であった1例 (case 34) については、細胞異型の乏しい類基底細胞集塊を少量認めるのみであったため、採取量が少ない場合は、無理に診断せず、AUSあるいはSUMPなどを効果的に活用して臨床医に伝えることが重要と考えられた。一方で、核異型の乏しいあるいは核異型のない細胞集塊、例えば紡錘形細胞集塊を認めた場合には、腫瘍か非腫瘍かの判断に苦慮するためAUSと判定することがあるが、核異型が乏しいにもかかわらず“atypia”という言葉を使用することに筆者らはやや違和感を覚える。臨床医が誤解しないための配慮が必要であり、われわれはオリジナルの atypia of undetermined significanceにかわる用語として“abnormality of undetermined significance (AUS)”を提言したい。

われわれのSUMP 7例のうち、3例は筋上皮細胞が密に増殖し多形腺腫、筋上皮腫、筋上皮癌が鑑別に挙げられたが、筋上皮細胞主体の像で細胞密度が高い場合、良性腫瘍とするかSUMPとするかの量的または質的な異型の程度の判断が困難な場合があった。ミラノシステムでは、富細胞性の基底細胞性腫瘍や好酸性細胞腫瘍に関する記述はあるが、富細胞性の筋上皮性腫瘍に関しては、その形態的多様性から富細胞性の基底細胞性腫瘍や好酸性細胞腫瘍に関する項の一部で述べられているに留まる。富細胞性の基底細胞性腫瘍や好酸性細胞腫瘍と同様に、富細胞性の筋上皮性腫瘍に関する詳細な記述がミラノシステムに付記されることを期待する。

V. 結 語

総じてミラノシステムは唾液腺細胞診断に有用であり、特にAUSやSUMPは、非腫瘍性か腫瘍性か、あるいは良性か悪性かの判別に苦慮する病変を具体的に記述するのに役に立つと考えられた。

筆者らは開示すべき利益相反はありません。

Abstract

Objective : The aim of this study was to elucidate the potential diagnostic usefulness of the Milan system for fine needle aspiration cytology (FNAC) of salivary gland lesions.

Study Design : A prospective analysis was conducted of 89 cases of salivary gland FNAC specimens obtained in 2018. The risk of malignancy (ROM) was calculated in the 48 cases for which histological

confirmation was available.

Results : The frequency, ROM and histological malignancies in each category were as follows : Non-diagnostic, 14.6% (n=13), ROM 25% (1/4 cases : low-grade mucoepidermoid carcinoma) ; Non-neoplastic, 14.6% (n=13), ROM 33.3% (1/3 cases : T-zone lymphoma) ; Atypia of undetermined significance (AUS), 20.2% (n=18), ROM 30% (3/10 cases : follicular lymphoma, adenoid cystic carcinoma [ADCC], salivary duct carcinoma [SDC]) ; Neoplasm, benign 30.3% (n=27), ROM 5.9% (1/17 cases : ADCC) ; Salivary gland neoplasm of uncertain malignant potential (SUMP), 7.9% (n=7), ROM 40% (2/5 cases : ADCC, epithelial-myoepithelial carcinoma) ; Suspicious for malignancy 2.2% (n=2), ROM 100% (2/2 cases : follicular lymphoma, carcinoma ex pleomorphic adenoma [CXPA]) ; Malignant 10.1% (n=9), ROM 100% (7/7 cases : metastatic cancer 3, SDC/CXPA 2, acinic cell carcinoma 1, ADCC 1). The diagnostic accuracy was 93.1%, but pitfall was present in there were the pitfalls of inadequate specimens and lymph node lesions.

Conclusion : The Milan system seems useful for salivary FNAC, especially in cases where cytological differentiation between non-neoplastic and neoplastic lesion or between benign and malignant lesions is difficult.

文 献

- 樋口佳代子. 穿刺吸引細胞診の意義. 森永正二郎, 高田 隆, 長尾俊孝, 編. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 頭頸部腫瘍Ⅰ 唾液腺腫瘍. 東京: 文光堂; 2015. 223-230.
- 廣川満良, 越川 卓, 樋口佳代子, 湊 宏, 都竹正文, 向井 清. 唾液腺細胞診新報告様式の提案. 日臨細胞会誌 2007; 46: 160-163.
- 唾液腺. 日本臨床細胞学会, 編. 細胞診ガイドライン5 消化器. 東京: 金原出版; 2015. 82-150.
- Faquin, W. C., Rossi, E. D., Baloch, Z., Barkan, G. A., Foschini, M., Kurtycz, D. F. I., et al. The Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology. Berlin : Springer International Publishing ; 2018.
- Viswanathan, K., Sung, S., Scognamiglio, T., Yang, G. C. H., Siddiqui, M. T., Rao, R. A. The Role of the Milan System for Reporting Salivary Gland Cytopathology : A 5-Year Institutional Experience. Cancer Cytopathol 2018 ; 126 : 541-551.
- Song, S. J., Shafique, K., Wong, L. Q., Livolsi, V. A., Montone, K. T., Baloch, Z. The utility of the Milan System as a risk stratification tool for salivary gland fine needle aspiration cytology specimens. Cytopathology 2019 ; 30 : 91-98.
- Rossi, E. D., Wong, L. Q., Bizzarro, T., Petrone, G., Mule, A., Fadda, G., et al. The Impact of FNAC in the Management of Salivary Gland Lesion : Institutional Experiences Leading to a Risk-Based Classification Scheme. Cancer Cytopathol 2016 ; 124 : 388-396.

日本臨床細胞学会雑誌投稿規定

1. 投稿資格

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

2. 掲載論文

- 1) 論文の種別は総説, 原著, 調査報告, 症例報告, 特集, 短報, 読者の声である。
- 2) 投稿論文は臨床細胞学の進歩に寄与しうるもので, 他誌に発表されていないものに限る。
- 3) 論文作成に際しては, プライバシー保護の観点も含め, ヘルシンキ宣言(ヒトにおける biomedical 研究に携わる医師のための勧告)ならびに人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(文部科学省, 厚生労働省(平成26年12月22日, 平成29年2月28日一部改正))が遵守されていること。
※これらの指針は, 学会誌1号に記載。
- 4) 論文の著作権は本学会に帰属し, 著者は当学会による電子公開を承諾するものとする。セルフ・アーカイブ(自身のホームページ, 所属機関のリポジトリなど)においては表題, 所属, 著者名, 内容抄録の公開は学会誌の発行の後に認められる。
- 5) 論文投稿に際し, 著者全員の利益相反自己申告書(様式2)を添付すること。なお, 書式は <http://jscc.or.jp/coi/> からダウンロードし用いる。この様式2の内容は論文末尾, 文献の直前の場所に記される。規定された利益相反状態がない場合は, 同部分に, 「筆者らは, 開示すべき利益相反状態はありません。」などの文言を入れる。

3. 投稿形式

- 1) 原則として“電子投稿”とする。
- 2) 電子投稿の際には, 以下のサイトからアクセスする。
<https://www.editorialmanager.com/jscc/>

4. 執筆要項

- 1) 文章と文体
 - (1) 用語は和文または英文とする。
 - (2) 平仮名, 常用漢字, 現代仮名づかいを用いる。ただし, 固有名詞や一般に用いられている学術用語はその限りではない。英文での投稿原稿の場合も和文の

場合に準ずる。

- (3) 度量衡単位は cm, mm, μm , cm^2 , ml, l, g, mg など CGS 単位を用いる。
 - (4) 外国人名, 適当な和名のない薬品名, 器具および機械名, または疾患名, 学術的表現, 科学用語については原語を用いる。大文字は固有名詞およびドイツ語の名詞の頭文字に限る。
 - (5) 医学用語は日本臨床細胞学会編集の「細胞診用語解説集」に準拠すること。また, その略語を用いても良いが, はじめに完全な用語を書き, 以下に略語を用いることを明らかにする。
- 2) 原稿の書き方(電子投稿でない場合)

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

以下の電子ファイル形式を推奨する。
Word, WordPerfect, RTF, TXT, LaTeX2e (英文のみ), AMSTeX, TIFF, GIF, JPEG, EPS, Postscript, PICT, PDF, Excel, PowerPoint。
なお, 写真の解像度は, 雑誌掲載サイズで300dpi以上が目安である。
 - 4) 総説・原著・調査報告・症例報告・短報論文の様式

(1) 構成

タイトルページ, 内容抄録, 索引用語(key words), 本文, 利益相反状態の開示, 英文抄録, 文献, 写真, 図, 表の順とする。原稿には通し頁番号をふる。タイトルページ(1枚目)には, 当該論文における修正稿回数(初回, 修正1など), 論文の種別(原著, 症例報告, 短報など), 和文の表題(50字以内), 著者名, 所属のほか論文別刷請求先, 著作権の移譲と早期公開に対する同意を明記する。2枚目には内容抄録, 索引用語を記載する。本文は内容抄録とは別に始める。

(2) 著者

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

原著: 12名以内

調査報告：10名以内
 症例報告：10名以内
 短報：6名以内
 総説：1名を原則とする

(3) 内容抄録

短報を除いて500字以内にまとめ、以下のような小見出しをつける。

原著と調査報告：目的、方法、成績、結論
 症例報告：背景、症例、結論
 総説と特集：論文の内容に応じて適宜設定

(4) 索引用語

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

key words 例：

胆嚢穿刺吸引細胞診—胆嚢癌4例の細胞像と組織像—

Gallbladder, Aspiration, Cancer, Morphology
 肝細胞癌についての1考察

Hepatocellular carcinoma, Morphology, Review
 喀痰中に卵巣明細胞腺癌細胞が見出されたまれな1例

Clear cell adenocarcinoma, Cytology, Sputum,
 Metastasis, Case report

(5) 本文および枚数制限

a. 原著・総説・調査報告

本文、文献を含め10,000字以内 (A4判20頁) とする。

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

b. 症例報告

本文、文献を含め6,000字以内 (A4判12頁以内) とする。

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

c. 短報

出来上がり2頁以内とする。

写真は2枚以内 (組み合わせは各々2枚以内)、
 図表は計1枚までとする。

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

(6) 英文抄録

本文とは別紙に、表題の英訳およびローマ字つづりの著者名、所属の英文名、および抄録内容を記す。著者名のあとに、以下の略号を用いてそれぞれの称号あるいは資格を付記する。

医師：M. D., M. D., M. I. A. C., M. D., F. I. A. C.

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

臨床検査技師：M. T., C. T., J. S. C., C. T., I. A. C., C. T., C. M. I. A. C., C. T., C. F. I. A. C.などを記載する。
 抄録内容は英語で200語以内 (ただし表題、著者名、所属名はのぞく) とし、以下のような小見出しをつけてまとめる。

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

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

総説：論文の内容に応じて適宜設定

短報：小見出しをつけずに100語以内にまとめる

(7) 文献

a. 主要のものに限る。

原著・特集・調査報告：30編以内

症例報告：15編以内

短報：5編以内

総説：特に編数の制限を定めない

b. 引用順にならべ、本文中に肩付き番号を付す。

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

【雑誌の場合】

著者名 (和名はフルネームで、欧文名は姓のみをフルスペル、その他はイニシャルのみで6名まで表記し、6名をこえる場合はその後を“・ほか”, “et al”と略記する)。表題 (フルタイトルを記載)。雑誌名 発行年 (西暦); 巻: 頁-頁。

【単行本の場合】

著者名、表題、発行地: 発行所; 発行年 (西暦)。なお、引用が単行本の一部である場合には表題の次に編者名、単行本の表題を記し、発行年、頁-頁。他者の著作物の図表を論文中で使用する場合は、原著者 (あるいは団体) より投稿論文を電子公開することを含めた許諾が必要で、これを証明する書類を添付する。

(8) 図・表・写真

a. 図、表は英文で作成する。写真、図、表はPhoto。

1, Fig. 1, Table 1 などのようにそれぞれの番号をつけ, 簡単な英文のタイトルと説明を付記する.

- b. 本文中には写真, 図, 表の挿入すべき位置を明示する.
- c. 顕微鏡写真には倍率を付する. 光顕写真(細胞像, 組織像)の倍率は撮影時の対物レンズ倍率を用いるが, 写真へのスケールの挿入が好ましい. 電顕写真については撮影時の倍率を表示するか, または写真にスケールを入れる.

5) 特集論文の様式

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

6) 読者の声

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

- (1) 表題は和文50字以内とする. 表題に相当する英文も添える.

改行して本文を記述する.

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

- (2) 掲載の可否は編集委員会にて決定する. なお, 投稿内容に関連して当事者ないし第三者の意見の併載が必要であると本委員会が認めた場合には, 本委員会より該当者に執筆を依頼し, 併列して編集することがある.

7) 英文投稿の場合

A4縦にダブルスペースで10頁以内とする.

和文抄録を付し, 図・表その他は和文の場合に準ずる.

5. 別 刷

別刷を希望するときは, 校正時に部数を明記して申し込む.

6. 論文の審査

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

7. 校 正

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

8. 掲 載 料

出来上がり4頁までを無料とし, 超過頁の掲載料は著者負担とする. 白黒写真製版代およびカラー写真印刷代は無料とするが, その他の図版費(図の製版代), 英文校正料, 別刷代は著者負担とする. また, 邦文論文の英文校正料と別刷代については半額免除とし, 英文論文の場合は図版費を含めて掲載料を免除する.

9. 依頼原稿

依頼原稿は, 総説または原著の形式とし, 査読を必要とせず, 著者校正を行う. 依頼原稿の著者は, 日本臨床細胞学会会員に限らない. 図・表・写真に関しては, 和文での作成を許容する. また掲載料に関しては全額免除とする.

10. 本規定の改定

投稿規定は改定することがある.

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

添付1 Acta Cytologica への投稿について

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

添付2 以下の2項目は毎年の1号に掲載する.

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

NOTICE TO CONTRIBUTORS

1. Authorial responsibility :

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

2. Categories of articles published :

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

2) The submitted articles should contribute to the advancement of clinical cytology and must be submitted exclusively to this journal.

3) Authors must observe the Declaration of Helsinki (recommendations for physicians conducting biomedical studies in humans) and the Ethical Guidelines for Medical and Health Research Involving Human Subjects (Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Ministry of Health, Labour and Welfare, March, 2015), including privacy protection.

* These guidelines appear in the first issue of the journal.

4) Copyright for articles published in this journal will be transferred to the Japanese Society of Clinical Cytology, and the authors must agree that the articles will be published electronically by the Society. The authors are permitted to post the title, affiliations, authors' names and the abstract of their article on a personal website or an institutional repository, after publication.

5) All authors will be required to complete a conflict of interest disclosure form as part of the initial manuscript submission process. The corresponding author is responsible for obtaining completed forms from all authors of the manuscript. The form can be downloaded from (<http://jscc.or.jp/coi/>) The statement has to be listed at the end of the text.

3. Submission style :

1) As a general rule, manuscripts should be submitted electronically.

2) For initial submission, please access the site below.

(<https://www.editorialmanager.com/jjscc/>)

4. Instructions for manuscripts :

1) Text and writing style

(1) Manuscript is to be written in Japanese or English.

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

(3) Weights and measures are expressed in CGS units (cm, mm, μm , cm^2 , ml, l, g, mg, etc.).

(4) Names of non-Japanese individuals, drugs, instruments / machines, or diseases that have no proper Japanese terms, academic expressions and scientific terms are to be written in the original language. Upper case letters should be used only for proper nouns and the first letter of German nouns.

(5) Medical terms should be in accordance with the "Saibou-shinn yougo kaisetsu-syu (Handbook of cytological terminology)" edited by the Japanese Society of Clinical Cytology. Abbreviations of medical terms may be used, but the terms should be spelled out in full at their first occurrence in the text and the use of abbreviations is to be mentioned.

2) Manuscript preparation

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

3) Electronic files

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

A minimum resolution of 300 dpi size is required for photographs for publication.

4) Style of *review articles*, *original articles*, *investigation reports*, *case reports* and *brief notes*.

(1) Manuscript format

The parts of the manuscript are to be presented in the following order : Title page, abstract, key words, text, conflict of interest disclosure, English abstract, references, photographs, figures and tables. The pages of the manuscript should be numbered consecutively. The number of revisions (initial submission, first revision, etc.), the category of paper (*original article, case report, brief note, etc.*), Japanese title (not exceeding 50 characters), name (s) of author (s), authors' affiliations, address for reprint requests, and agreement of copyright transfer and early publication must be clearly written on the title page (the first page).

The abstract and key words are to be written on the second page. There should be a separation between the abstract and the start of the text.

(2) Authors

Authors will be limited to persons directly involved in the research. The number of authors is to be as follows, and other persons involved should be mentioned in the *Acknowledgments* section at the end of the paper.

Original articles : no more than 12

Investigation reports : no more than 10

Case reports : no more than 10

Brief notes : no more than 6

Review articles : just one author, as a general rule

(3) Abstract

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

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

Case reports : Background, Case (s), Conclusion

Review articles and *special articles* : headings are to be selected according to content.

(4) Key words

No more than 5 key words indicative of the content of the paper are to be supplied. As a general rule, the first term usually indicates the subject, the second term, the method, the third term and beyond, the content.

[Titles followed by examples of appropriate key words in parentheses]

Examples of Key words :

– Gallbladder aspiration cytology — Cytological and histological findings in four cases of gallbladder cancer — (Gallbladder, Aspiration, Cancer, Morphology)

– A review of hepatocellular carcinoma (Hepatocellular carcinoma, Morphology, Review)

– A rare case of ovarian clear cell adenocarcinoma cells detected in sputum (Clear cell adenocarcinoma, Cytology, Sputum, Metastasis, Case report)

(5) Text and page limitations

a. *Original articles, review articles, and investigation reports* :

The manuscript should not exceed 10,000 characters (20 pages of A4 size), including text and references.

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

b. *Case reports* :

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

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

c. *Brief notes* :

A brief note should not exceed two printed pages.

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

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

(6) English abstract

An English translation of the title, authors' names in Roman letters, authors' affiliations in English, and English abstract should be given on a page separate from the text. The authors' degrees/qualifications are to be written after their names using

the following abbreviations.

For physicians : MD ; MD, MIAC ; MD, FIAC.

For dentists : DDS, with other degrees or qualifications abbreviated the same as for physicians.

For clinical laboratory technologists : MT ; CT ; JSC ; CT, IAC ; CT, CMIAC ; CT, CFIAC.

The text of the abstract should not exceed 200 words (exclusive of the title, authors' names and affiliations), and the following headings are to be used.

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

Case reports : Background, Case (s), Conclusion

Review articles : headings should be selected according to their content.

Brief notes : abstracts for brief notes should consist of no more than 100 words and no headings are to be used.

(7) References

- a. Only major references are to be listed.

Original articles, special articles, and investigation reports : no more than 30 titles

Case reports : no more than 15 titles

Brief notes : no more than 5 titles

Review articles : no limit

- b. References are to be listed in the order in which they appear in the text, and indicated by superscript numbers in the text.

- c. The references should be listed in the Vancouver style, and the journal abbreviations in Japanese and English references according to the Japan Medical Abstracts Society and Index Medicus, respectively. Examples are shown below.

For journals :

Name (s) of the author (s) (full names for Japanese names ; for European names, surnames of the first 6 authors spelled out, with initials for the rest of the name, and other authors' names abbreviated "*et al*"). Title (full title should be given). Name of the journal (space) Year of publication ; Volume : Page numbers.

For books :

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

publication ; Name of the publisher ; Year of publication (If a citation is just one part of an independent book, the title should be followed by the name of the editor, the title of the book, and the year of publication). Page numbers.

If figures and tables from another author's work are used in the article, permission for publication, including electronic publication, must be obtained from the original author (or organization), and the documents certifying this permission must be attached.

(8) Figures, tables and photographs

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

5) **Style of special articles**

Special articles are composed of several papers (*original articles* or *reviews*) on a single topic. The planners of *special articles* need to prepare the title of the whole special issue (in Japanese and English) and a synopsis (equivalent to an introduction) of no more than 1,200 characters. The style of *special articles* should be the same as for *original articles* and *review articles*.

6) **Reader's voices**

Submissions which do not fit the above-described categories for scientific papers, including opinions on papers already published in the journal, the operation and activities of the Japanese Society and Clinical Cytology, are also published, but only if they have not been presented elsewhere. Submissions should be in accordance with the following prescribed form and procedure.

- (1) The title is not to exceed 50 characters, and a corresponding English title should be provided.

The text should be started on a new line.

At the end of the text, the name (s) of author (s) (with the authors' qualifications), institutional affiliations and addresses should be written in Japanese and English on separate lines. As a general rule, there should be just one author. References can be added at the end, but no tables, pictures and figures. All of the above should be no more than 1,000 characters (no more than 2 pages of A4 size).

- (2) The editorial board will decide whether a submission will be published. If the Committee finds it necessary to also publish the opinion of a person referred to in the manuscript or a third party in regard to the content of the paper submitted, the Committee will request that the person concerned write it, and the two will be published together.

7) English manuscripts

English manuscripts are to be written double-spaced on A4 paper, and should not exceed 10 pages.

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

5. Reprints :

When reprints are desired, the author should state the number of copies to be ordered when returning the first galley proof.

6. Review of the manuscript :

Whether a manuscript submitted for publication will be accepted is determined by a review conducted by the editorial board, and the first author will be notified of the results. The referee system is used to conduct these reviews. The editorial board will be responsible for the layout and format used in printing the manuscript.

7. Proofreading :

The publisher will send the first galley proof to the first author, who should check and return it within three days. When the person responsible for proofreading is someone other than the first author, the person's name and address must be clearly stated when the manuscript is submitted. Only errors can be corrected on proofs. Nothing that is

not already in the manuscript can be added or corrected.

8. Publishing fee :

Authors will be charged for space in excess of 4 printed pages. There will be no charge for the cost of printing black-and-white and color photographs. However, authors will be charged for plate making for figures other than photographs, English proofreading and reprints. In addition, half the charges for English proofreading and reprints of Japanese articles will be waived, and the publishing fees, including plate making charges, for English articles will be waived.

9. Revision of these rules :

The rules for submitting manuscripts may change.

(Partial revision June 1992)

(Partial revision June 1994)

(Partial revision June 1997)

(Partial revision June 1999)

(Partial revision June 2009)

(Partial revision November 2009)

(Partial revision April 2010)

(Partial revision September 2010)

(Partial revision March 2011)

(Partial revision April 2012)

(Partial revision May 2014)

(Partial revision November 2014)

(Partial revision December 2014)

(Partial revision March 2015)

(Partial revision January 2017)

(Partial revision November 2018)

(Partial revision May 2019)

Appendix 1. Submission of manuscripts to *Acta Cytologica*

Please go the new *Acta Cytologica* website (www.karger.com/acy) and read guidelines for manuscript submission. Submission of manuscripts to the Japanese Editorial Office for preparatory review has been abolished.

Appendix 2. The following 2 items will appear in the first issue of every year.

- Declaration of Helsinki
- Ethical Guidelines for Medical and Health Research Involving Human Subjects
March, 2015

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	60
第 1 章 総則	60
第 1 目的及び基本方針	60
第 2 用語の定義	60
第 3 適用範囲	63
1 適用される研究	63
2 日本国外において実施される研究	63
第 2 章 研究者等の責務等	63
第 4 研究者等の基本的責務	63
1 研究対象者等への配慮	63
2 研究の倫理的妥当性及び科学的合理性の確保等	64
3 教育・研修	64
第 5 研究責任者の責務	64
1 研究計画書の作成及び研究者等に対する遵守徹底	64
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	64
3 研究実施後の研究対象者への対応	65
第 6 研究機関の長の責務	65
1 研究に対する総括的な監督	65
2 研究の実施のための体制・規程の整備等	65
3 研究の許可等	65
4 大臣への報告等	65
第 3 章 研究計画書	65
第 7 研究計画書に関する手続	65
1 研究計画書の作成・変更	65
2 倫理審査委員会への付議	66
3 研究機関の長による許可	66
4 研究終了後の対応	66
第 8 研究計画書の記載事項	66
第 9 研究に関する登録・公表	67
1 研究の概要及び結果の登録	67
2 研究結果の公表	67
第 4 章 倫理審査委員会	68
第 10 倫理審査委員会の設置等	68

1	倫理審査委員会の設置の要件	68
2	倫理審査委員会の設置者の責務	68
第11	倫理審査委員会の役割・責務等	68
1	役割・責務	68
2	構成及び会議の成立要件等	68
3	迅速審査	69
4	他の研究機関が実施する研究に関する審査	69
第5章	インフォームド・コンセント等	69
第12	インフォームド・コンセントを受ける手続等	69
1	インフォームド・コンセントを受ける手続等	69
2	研究計画書の変更	72
3	説明事項	72
4	研究対象者等に通知し, 又は公開すべき事項	73
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	73
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	73
7	インフォームド・コンセントの手続等の簡略化	73
8	同意の撤回等	73
9	海外にある者へ試料・情報を提供する場合の取扱い	74
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	74
1	代諾の要件等	74
2	インフォームド・アセントを得る場合の手続等	75
第6章	個人情報等及び匿名加工情報	75
第14	個人情報等に係る基本的責務	75
1	個人情報等の保護	75
2	適正な取得等	75
第15	安全管理	75
1	適正な取扱い	75
2	安全管理のための体制整備, 監督等	76
第16	保有する個人情報の開示等	76
1	保有する個人情報に関する事項の公表等	76
2	開示等の求めへの対応	76
第17	匿名加工情報の取扱い	77
第7章	重篤な有害事象への対応	78
第18	重篤な有害事象への対応	78
1	研究者等の対応	78
2	研究責任者の対応	78
3	研究機関の長の対応	78
第8章	研究の信頼性確保	79
第19	利益相反の管理	79
第20	研究に係る試料及び情報等の保管	79
第21	モニタリング及び監査	79
第9章	その他	79
第22	施行期日	79
第23	見直し	80
附則		80

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、^{せん}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らる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適當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

- ⑱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
- ⑲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
- ⑳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
- ㉑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
- ㉒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
- ㉓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
- ㉔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
- ㉕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・コンセントを受けられる場合の手続等（インフォームド・コンセントを受けられる場合には、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。

- 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あつてはその用途
- 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、本人等が容易かつ的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をも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 (令和元年~3年)

委員長: 矢納 研二					
担当理事: 大平 達夫	竹島 信宏	三上 芳喜			
委員: 伊藤以知郎	河原 明彦	九島 巳樹	黒川 哲司	近藤 英司	品川 明子
田中 良太	長尾 俊孝	二村 梓	野村 秀高	則松 良明	廣川 満良
古田 則行	前田 宜延	的田 眞紀	棟方 哲	柳井 広之	
幹事: 大沼 利通	西川 武				
査読委員: 青木 裕志	明石 京子	明瀬 光里	秋葉 純	浅見 志帆	阿部 仁
阿部 彰子	阿部 英二	安倍 秀幸	新井 正秀	荒木 邦夫	有田 茂実
有廣 光司	有安 早苗	五十嵐 誠治	伊倉 義弘	池上 雅博	池田 聡
池田 純一郎	池田 徳彦	池畑 浩一	池本 理恵	伊古田 勇人	石井 真美
石岡 伸一	石川 雄一	石田 和之	出馬 晋二	磯西 成治	井谷 嘉男
市村 友季	伊東 恭子	伊藤 崇彦	伊藤 雅文	稲垣 宏	稲山 嘉明
井野 元智恵	今井 裕	今井 律子	今野 元博	今村 好章	井村 穰二
入江 準二	岩崎 雅宏	岩瀬 春子	岩田 卓	岩屋 啓一	上田 和
宇佐 美知香	碓井 宏和	白田 実男	内田 克典	内山 智子	宇津木 久仁子
梅澤 敬	浦野 誠	卜部 理恵	卜部 省悟	江口 正信	蝦名 康彦
遠藤 浩之	小穴 良保	及川 洋恵	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	大城 久	太田 善夫
大谷 博	大塚 重則	大沼 利通	大野 喜作	大橋 隆治	大原 樹
大森 真紀子	岡 輝明	小賀 厚徳	岡田 真也	緒方 衝	岡 俊郎
岡部 義信	岡本 聡	岡本 三四郎	岡本 吉明	小倉 豪	小椋 聖子
刑部 光正	尾崎 敬	尾崎 聡	小田 義直	小野里 香織	小野瀬 亮
尾松 公平	小山 徹也	甲斐 敬太	利部 正裕	垣花 昌俊	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
片岡 史夫	片山 博徳	香月 奈穂美	加戸 伸明	加藤 拓	加藤 一喜
加藤 智美	加藤 友康	門田 球一	金尾 祐之	金山 清二	金山 和樹
金子 千之	鹿股 直樹	神尾 多喜浩	鴨井 青龍	川崎 隆	川崎 朋範
川瀬 里衣子	川名 敬	河野 光一郎	河野 哲也	河原 邦光	河村 憲一
川村 直樹	神田 浩明	菊池 朗	木佐 貫篤	岸野 万伸	鬼島 宏
岸本 浩次	北澤 理子	北澤 莊平	木下 勇一	木村 文一	喜友名 正也
清川 貴子	草苺 宏有	草野 弘宣	久慈 志保	串田 吉生	工藤 明子
久布 白兼行	熊木 伸枝	久山 佳代	黒瀬 圭輔	黒田 敬史	黒田 直人
黒田 一	孝橋 賢一	小材 和浩	小島 淳美	小塚 祐司	小林 佑介
小林 裕明	小林 博久	小林 陽一	小宮 山慎一	小山 芳徳	近藤 哲夫
近内 勝幸	齋藤 生朗	嵯峨 泰	坂谷 貴司	坂本 優	佐川 元保
桜井 孝規	佐々木 陽介	佐々木 素子	笹野 公伸	佐治 晴哉	佐藤 誠也
佐藤 正和	佐藤 美紀子	佐藤 慎也	佐藤 康晴	佐藤 由紀子	郷 久晴朗
澤田 達男	塩澤 哲	澁木 康雄	渋田 秀美	澁谷 潔	渋谷 信介
島田 宗昭	島田 啓司	清水 和彦	清水 健	清水 道生	清水 禎彦
下釜 達朗	白石 泰三	菅井 有	須貝 美佳	杉田 好彦	杉山 裕子
酒々井 夏子	鈴木 雅子	鈴木 淳	鈴木 直	鈴木 正人	鈴木 美和

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

(50音順)

令和二年一月二十二日発行

編集兼
発行人

公益社団法人
日本臨床細胞学会
代表者 矢納 研二

〒100-1062 東京都千代田区神田駿河台二丁目一
番一
駿河台サンライズビル三階
発行所 公益社団法人 日本臨床細胞学会
電話〇三(五七七)四六八〇 振替〇〇一〇一〇一三三五四五