

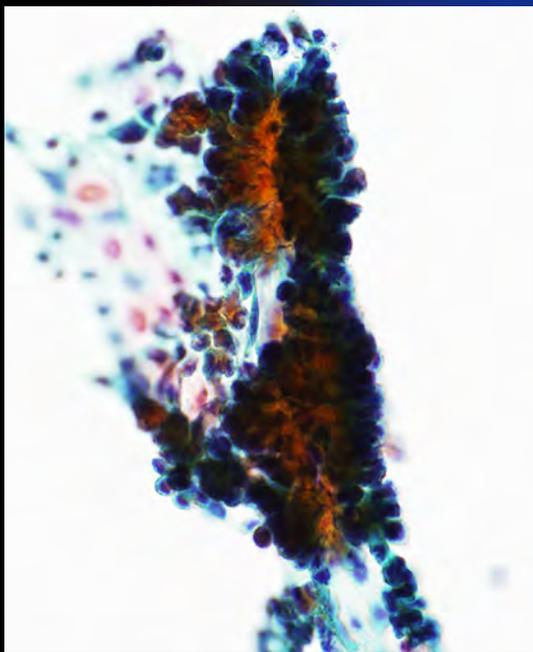
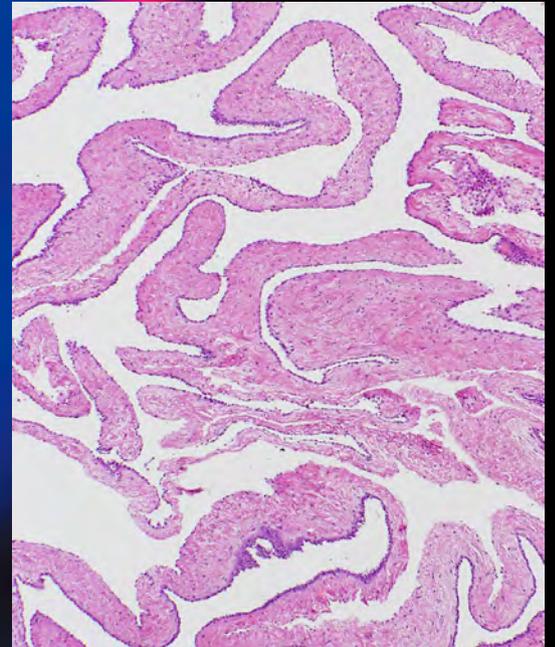
ONLINE ISSN 1882-7233  
PRINT ISSN 0387-1193

日臨細胞誌  
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第55卷 第1号 平成28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.55 No.**

**Jan. 2016**

**1**



目 次

編集委員巻頭言	矢納 研二
〈原 著〉	
子宮頸部細胞診の精度管理基準値についての検討	群馬県立がんセンター病理検査課 土田 秀・他 (1)
ワルチン腫瘍の診断における液状化検体細胞診の併用効果	社会医療法人天神会新古賀病院臨床検査課 三宅まどか・他 (7)
〈症 例〉	
粘液化生を伴った乳管腺腫の 1 例	香川医療生活協同組合高松平和病院病理科 佐藤 明・他 (13)
骨盤内腹膜に発生した benign multicystic mesothelioma の 1 例	徳島県立中央病院病理診断科 佐竹 宣法・他 (20)
胆管原発腺内分泌細胞癌の 1 例	
——採取検体による出現腫瘍細胞の形態差異と組織像の関連について——	
	東海大学医学部附属八王子病院臨床検査技術科 町田 知久・他 (26)
印環細胞型浸潤性小葉癌の 1 例	名古屋大学医学部附属病院医療技術部臨床検査部門 井関 文・他 (32)
腹腔内洗浄細胞診で腫瘍細胞を認めた腹腔内原発二相型滑膜肉腫の 1 例	広島県厚生農業協同組合連合会広島総合病院病理研究検査科 永田 郁子・他 (39)
神経内分泌癌を伴う卵巣癌肉腫の 1 例	群馬大学医学部附属病院病理部 竹淵 友弥・他 (46)
子宮内膜細胞診陽性のみを呈していたが、急速に腹腔内進展をきたした卵巣漿液性腺癌の 1 例	国立がん研究センター中央病院婦人腫瘍科 宮本雄一郎・他 (52)
〈短 報〉	
分泌性髄膜腫の 1 例	
——圧搾標本の細胞像について——	
	鹿児島大学病院病理部 西田ゆかり・他 (58)
投稿規定	(60)
ヘルシンキ宣言	(67)
臨床研究に関する倫理指針	(71)
編集委員会	(87)

＊

〈表紙写真〉

骨盤内に発生した Benign multicystic mesothelioma

(左：パパニコロウ染色，右：H-E 染色) (佐竹宣法・他，左：Photo. 2d, 20 頁，右：Photo. 4a, 22 頁)

## CONTENTS

Editorial.....Kenji Yanoh

### *Original Articles*

Standard values for managing the accuracy of cervical cytology

Shigeru Tsuchida, et al. (Dept. of Clin. Lab., Gunma Pref. Cancer Center, Gunma) .....( 1 )

The effectiveness of combined use of liquid based cytology and conventional methods in diagnosis of Warthin tumor

Madoka Miyake, et al. (Dept. of Clin. Lab., Tenjinkai Shinkoga Hosp., Fukuoka) .....( 7 )

### *Clinical Articles*

A case of ductal adenoma of the breast with mucinous metaplasia

Akira Sato, et al. (Dept. of Path., Kagawa Med. Health Corp., Takamatsu Heiwa Hosp., Kagawa) .....( 13 )

Benign cystic mesothelioma in the pelvic peritoneum—A case report—

Nobuo Satake, et al. (Dept. of Diag. Path., Tokushima Pref. Central Hosp., Tokushima) .....( 20 )

A case of mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC) of the biliary tract—Correlation of the cytological appearances of the tumor cells with the histology—

Tomohisa Machida, et al. (Div. of Lab. Med., Tokai Univ. Hachioji Hosp., Tokyo) .....( 26 )

A case of invasive lobular carcinoma of the signet-ring-cell type

Aya Iseki, et al. (Dept. of Med. Technique, Nagoya Univ. Hosp., Aichi) .....( 32 )

Peritoneal washings and imprint cytology in a case of primary intraabdominal biphasic synovial sarcoma—A case report—

Ikuko Nagata, et al. (Section of Path. Research and Lab., JA Hiroshima General Hosp., Hiroshima) .....( 39 )

A case of carcinosarcoma of the ovary with a neuroendocrine carcinoma component

Tomoya Takebuchi, et al. (Dept. of Path., Gunma Univ. Hosp., Gunma) .....( 46 )

A case of rapidly growing ovarian cancer manifesting as positive uterine cytology alone, in which it was difficult to diagnose the tumor origin

Yuichiro Miyamoto, et al. (The Dept. of Gynecol., National Cancer Center Hosp., Saitama) .....( 52 )

### *Brief Note*

A case of secretory meningioma with the cytological features on crush preparations

Yukari Nishida, et al. (Dept. of Path., Kagoshima Univ. Hosp., Kagoshima) .....( 58 )

Notice to contributors.....( 60 )

### *Cover Photo*

Benign multicystic mesothelioma in the pelvic peritoneum

(Left : Pap. stain, Right : H-E stain) (Nobuo Satake, et al., Left : Photo. 2d, p20, Right : Photo. 4a, p22)



## 編 集 委 員 卷 頭 言

Kenji Yanoh

# 矢 納 研 二

JA 三重厚生連鈴鹿中央総合病院産婦人科

### ▶ “一つ一つを大切に” ことの重要性



2016年初めの日本臨床細胞学会雑誌をお届けいたします。本誌では、2編の原著論文と7編の症例報告、1編の短報が収録されています。通常の本誌と比べますと、症例報告が多く収録されています。そのため、全体に目を通していただきますと、希少例ばかりを集めた細胞診アトラスをご覧になっていただいているように思われるかもしれませんが、これらの症例報告は、いずれも経験をなされた症例と真面目に向かい合い、経験に裏付けられた丁寧な観察と考察を積み重ねられて、最終的に報告として結実させたものばかりであり、細胞診断学に携わる者として、頭が下がる思いです。

細胞学会では、どうしてもワークショップやシンポジウムに注目が集まりがちです。論文では、原著論文に該当します。これは、そこで扱われる事柄の科学的重要性を考えると当然ではありますが、日常の診療において、観察者の間で顕微鏡を挟んで繰り返される議論の多くは、まさに、そこで観察される細胞所見、核所見などの、観察されている所見に関することです。この作業を大切にすることの積み重ねから症例報告が生まれますし、その集積が、原著論文やワークショップ、シンポジウムへ繋がっていくと思われまます。本誌に掲載されている論文から、その疾患に関する知識と、細胞診断に関する事柄を学んでいただけることは当然ながら、編集委員の一人としては、それぞれの著者の方々の、細胞診断学と向かい合う真摯な姿勢をくみ取っていただきたいと思います。

ところで、最近、本誌に限らず、学会雑誌の編集委員や査読委員に従事されておられる先生方から、投稿されてくる論文の中に、校正や文章の推敲が不十分なものがある、という指摘を頻繁に耳にするようになりました。どれだけ論文の内容が優れていても、それを読者に十分に、かつ正確に伝えるためには、一つ一つの日本語が正確に用いられている必要があります。この問題に対処される姿勢は、編集委員の先生のなかでもさまざまです。私は、個人的には適切な文章作成にたいへん厳格であった三重大大学の杉山陽一前産科婦人科学教授にご指導をいただいたこと、また、日本臨床細胞学会に入会させていただいてからは、学会の諸先輩の先生方から査読の機会を通して温かくご指導をいただいたことから、倫理的な問題等、掲載そのものに障害がある場合を除けば、すべて掲載をさせていただくというスタンスで担当をさせていただいてきました。それが、今までに頂戴したご恩



## 編 集 委 員 卷 頭 言

に報いることだと思い、これから細胞診断学を発展させていただく方々へのためになると信じているからです。しかし、最近、必ずしも、正しく真意をくみ取っていただけていないように思われる投稿者の方々が見受けられ、残念に思っています。われわれ論文の編集に従事させていただく立場の者たちは、どの論文においても、名前を掲載されない、共著者の一人としての覚悟をもって、担当をさせていただいていると思います。これからも、投稿をされた先生方と一緒に、良い論文を作らせていただきたいと願っておりますので、今後とも、なにとぞよろしくお願い申し上げます。

## 原 著

## 子宮頸部細胞診の精度管理基準値についての検討

土田 秀<sup>1)</sup> 小保方亜光<sup>4)</sup> 樋口由美子<sup>5)</sup> 鶴田 誠司<sup>6)</sup> 尾身麻理恵<sup>7)</sup>  
 今泉 智博<sup>8)</sup> 綱川 祥子<sup>9)</sup> 三浦 宏弥<sup>10)</sup> 飯島 美砂<sup>2)</sup> 鹿沼 達哉<sup>3)</sup>

群馬県立がんセンター病理検査課<sup>1)</sup>, 同 病理部<sup>2)</sup>, 同 婦人科<sup>3)</sup>,

独立行政法人地域医療機能推進機構群馬中央病院臨床検査部<sup>4)</sup>,

富士重工業健康保険組合太田記念病院臨床検査部<sup>5)</sup>,

伊勢崎市民病院中央検査科<sup>6)</sup>, 前橋赤十字病院病理診断科部<sup>7)</sup>,

桐生地域医療組合桐生厚生総合病院中央検査部<sup>8)</sup>,

伊勢崎佐波医師会病院臨床検査科<sup>9)</sup>, 公益財団法人高崎・地域医療センター検査課<sup>10)</sup>

**目的:** ベセスダシステム 2001 では検診における精度管理項目の基準値が設定されている。今回、この値が診療施設の基準値としてあてはまるのか検討を行った。

**方法:** 病院 9 施設と検診専門施設 1 施設の子宮頸部細胞診の報告数を集計し、精度管理項目を検診と診療などに分けて比較した。

**成績:** 婦人科全報告中の ASC の割合は、検診に比し診療で有意に高かったが、ASC 中の ASC-H の割合 (ASC-H/ASC) と ASC/SIL 比に有意差はみられなかった。しかしながら、診療の ASC-H/ASC は基準値よりも有意に高かった。SIL が全体に占める割合から SIL 率を算出し、診療施設を SIL 率の高い施設と低い施設に二分して比較したが、両者に有意差は認められなかった。

**結論:** 診療施設の子宮頸部細胞診には、検診で用いる精度管理項目の基準値と異なる値を設定する必要があると思われた。

**Key words :** The Bethesda System, Quality control, Uterine cervix, Atypical squamous cells, Cytology

## I. はじめに

本邦では、子宮頸部細胞診の判定にパパニコロウ分類を

基に考案された日母細胞診クラス分類が用いられてきたが、子宮頸がん検診にベセスダシステム<sup>1)</sup>(the Bethesda system : TBS) 2001 準拠細胞診報告様式が採用され、現在では多くの施設で検診以外の子宮頸部細胞診の判定にも

Standard values for managing the accuracy of cervical cytology

Shigeru TSUCHIDA<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Akane OBOKATA<sup>4)</sup>, C. T., I. A. C., Yumiko HIGUCHI<sup>5)</sup>, C. T., I. A. C., Seiji TSURUTA<sup>6)</sup>, C. T., J. S. C., Marie OMI<sup>7)</sup>, C. T., J. S. C., Tomohiro IMAIZUMI<sup>8)</sup>, C. T., J. S. C., Sachiko TSUNAKAWA<sup>9)</sup>, C. T., I. A. C., Hiroya MIURA<sup>10)</sup>, C. T., J. S. C., Misa IJIMA<sup>2)</sup>, M. D., Tatsuya KANUMA<sup>3)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Department of Clinical Laboratory, <sup>2)</sup>Department of Pathology, <sup>3)</sup>Department of Gynecology, Gunma Prefectural Cancer Center

<sup>4)</sup>Department of Clinical Laboratory, Japan Community Healthcare Organization Gunma Chuo Hospital

<sup>5)</sup>Department of Clinical Laboratory, Fuji Heavy Industries Health Insurance Society Ota Memorial Hospital

<sup>6)</sup>Department of Clinical Laboratory, Isesaki Municipal Hospital

<sup>7)</sup>Department of Clinical Laboratory, Japanese Red Cross Maebashi Hospital

<sup>8)</sup>Department of Clinical Laboratory, Kiryu Kosei General Hospital

<sup>9)</sup>Department of Clinical Laboratory, Isesaki-Sawa Medical Association Hospital

<sup>10)</sup>Department of Clinical Laboratory, Takasaki Regional Medical Center

論文別刷請求先 〒373-8550 群馬県太田市高林西町 617 の 1 群馬県立がんセンター病理検査課 土田 秀

平成 27 年 7 月 21 日受付

平成 27 年 10 月 16 日受理

TBSが用いられている。TBSでは新たな分類として異型扁平上皮細胞 (atypical squamous cells : ASC) が設けられ、ASC は意義不明な異型扁平上皮細胞 (atypical squamous cells of undetermined significance : ASC-US) と高度扁平上皮内病変 (high grade squamous intraepithelial lesion : HSIL) を除外できない異型扁平上皮細胞 (atypical squamous cells cannot exclude HSIL : ASC-H) に分けられる。精度管理を保つうえでASCの頻度は全体の5%以下に抑えること、ASC-USはASCの90%以上を占めASC-Hは10%以下であることが求められている<sup>1)</sup>。また、米国病理学会によるチェックリストではASC/squamous intraepithelial lesion (SIL) 比を細胞診判定結果に関する基準として統計データを記録するよう指示されており、その中央値は1.5である<sup>2)</sup>。ASC/SIL比が高いことはASC-USやASC-Hの診断を使いすぎている可能性を示し、1.5以下が望まれる<sup>3)</sup>。しかしながら、これらは初期スクリーニング検査の精度管理で用いられる基準値であり、精密検査などを目的とした診療施設で行われる子宮頸部細胞診にはあてはまらないと考える。しかし一方で、これら精度管理項目値が施設内で大きく変動することは精度管理上問題があり、年度別推移を評価・管理することも重要と思われる。今回、精度管理項目の基準値が診療施設にあてはまるのか検討を行ったところ、若干の知見を得たので報告する。

## II. 対象と方法

対象は集計結果の提示が可能であった群馬県内の病院9施設と検診専門施設1施設で、2011年度～2014年度に行われた子宮頸部細胞診の判定結果を施設ごとに集計した。病院9施設からは婦人科受診の値が9施設、健康診断の値が2施設、市町村個別検診の値が1施設から提示されたため、それぞれの判定結果を検診と診療に分類して集計した。今回の検討では、市町村個別検診と健康診断を検診として集計し、集計した値から子宮頸部細胞診の精度管理項目である全体中のASCの割合 (ASC率)、ASC中のASC-Hの割合 (ASC-H/ASC)、ASCとSILの比 (ASC/SIL) に加え、全体中のSILの割合 (SIL率) を算出して施設別、検診と診療の別および基準値と比較検討を行った。検定は検診と診療などの比較にはt検定を、基準値との比較にはz検定を用いて、5%以下の危険率をもって有意差ありと判定した。

## III. 結果

施設別の精度管理項目の値をTable 1に示した。集計結

**Table 1** Values of the items used for accuracy management at each center

Facilities	ASC rate ( $\leq 5\%$ )	ASC/SIL ratio ( $\leq 1.5$ )	ASC-H/ASC rate ( $\leq 10\%$ )
Clinical①	4.5 $\pm$ 1.7%	0.5 $\pm$ 0.2	28.3 $\pm$ 2.7%
Clinical②	6.8 $\pm$ 2.9%	0.7 $\pm$ 0.6	6.0 $\pm$ 2.5%
Screening②-2	1.2 $\pm$ 0.5%	1.5 $\pm$ 0.3	4.4 $\pm$ 4.1%
Clinical③	2.6 $\pm$ 1.6%	0.7 $\pm$ 0.1	21.7 $\pm$ 6.5%
Screening③-2	0.9 $\pm$ 0.5%	1.8 $\pm$ 1.0	25.9 $\pm$ 23.1%
Clinical④	4.5 $\pm$ 1.4%	0.5 $\pm$ 0.2	28.9 $\pm$ 11.7%
Clinical⑤	1.3 $\pm$ 0.6%	0.2 $\pm$ 0.0	6.3 $\pm$ 4.2%
Clinical⑥	6.7 $\pm$ 1.1%	1.6 $\pm$ 0.2	19.8 $\pm$ 4.3%
Clinical⑦	4.8 $\pm$ 1.3%	0.9 $\pm$ 0.1	23.6 $\pm$ 7.0%
Clinical⑧	3.3 $\pm$ 0.8%	1.0 $\pm$ 0.3	15.3 $\pm$ 4.9%
Screening⑧-2	1.8 $\pm$ 0.5%	1.9 $\pm$ 0.3	11.1 $\pm$ 9.2%
Screening⑨	1.6 $\pm$ 1.4%	1.3 $\pm$ 0.6	18.0 $\pm$ 3.7%
Clinical⑩	5.3 $\pm$ 0.9%	3.2 $\pm$ 1.2	23.7 $\pm$ 7.2%

果を初期スクリーニング検査の精度管理値で判定すると、ASC率は診療3施設で、ASC/SILは診療2施設と検診2施設で、ASC-H/ASCは診療7施設と検診3施設で基準値を超えていた。検診と診療の平均値を比較すると、ASC率は検診に比較し診療が有意に高かった (Fig. 1)。また、ASC/SILは検診に比較し診療はやや低い傾向であったが (Fig. 2)、ASC-H/ASC (Fig. 3) とともに有意差は認められなかった。診療施設の精度管理項目の平均値は、ASC率とASC/SILは基準値以下であったが、ASC-H/ASCは基準値を超えていた。基準値と診療および検診の平均値を比較すると、診療のASC-H/ASCが有意に高く、他の値に有意差は認められなかった (Table 2)。精度管理項目の年度別の増減を施設別にみると、ASC-H/ASCは検診の1施設で2011年度から2012年度で約20%、2013年度にはさらに約20%低値となっていた (Fig. 4)。また、ASC/SILは診療の1施設で2011年度～2012年度で約2倍になり、2013年度には再び低値となっていた (Fig. 5)。さらに、ASC率は診療の4施設と検診の3施設で年々高値となっていた (Fig. 6)。各施設の精度管理項目値の増減は施設ごとに異なり、一定の傾向は認められなかった。検診と診療で集計して比較すると、検診では有意差はみられなかったものの、年々ASC-H/ASCが低値となり、ASC/SILが高値となっていた。一方で、診療は両項目とも横ばいであった。ASC率は検診の2011年度～2012年度と、2012年度～2013年度、診療の2013～2014年度の増加に有意差がみられ、検診、診療ともに年々高値となっていた (Table 3)。

さらに、各診療施設の患者背景の違いにより、各精度管理項目の値に差がみられるかを調べるため、簡易的にSIL率の高い施設と低い施設の2群に分けて比較を行った。全

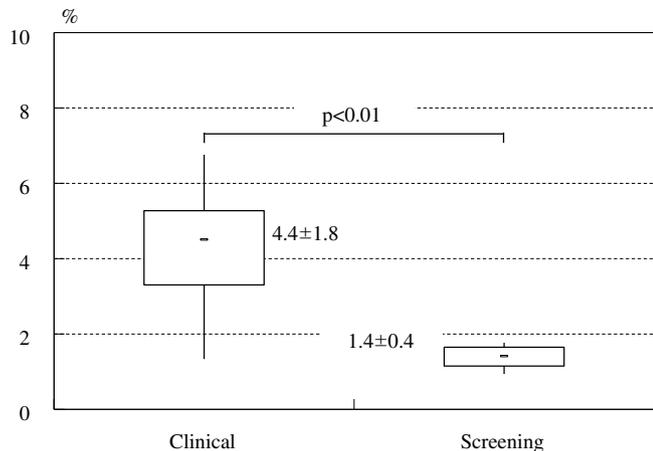


Fig. 1 Comparison of the ASC rate between the clinical facilities and screening facility

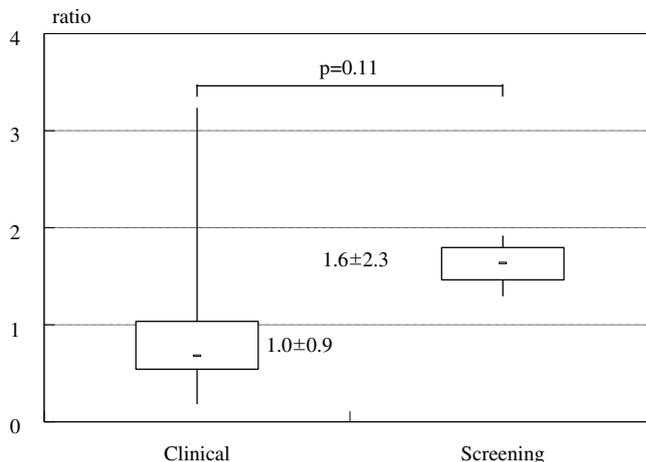


Fig. 2 Comparison of the ASC/SIL ratio between the clinical facilities and screening facility

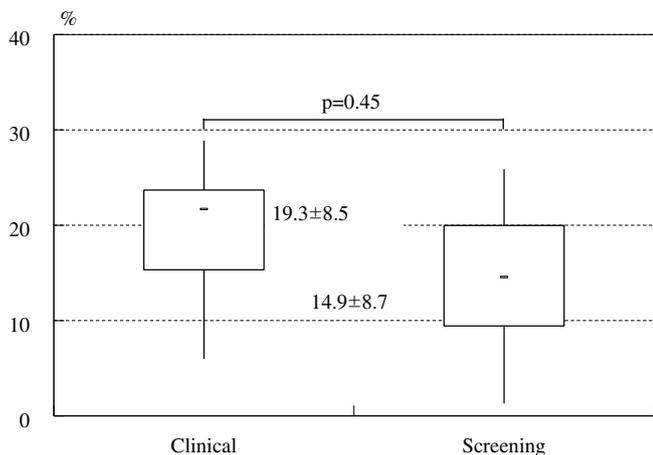


Fig. 3 Comparison of the ASC-H/ASC rate between the clinical facilities and screening facility

Table 2 Comparison of the standard values in clinical and screening facilities

	ASC rate	ASC/SIL ratio	ASC-H/ASC rate
Standard value	$\leq 5\%$	$\leq 1.5$	$\leq 10\%$
Clinical	$4.4 \pm 1.8\%$	$1.0 \pm 0.9$	$19.3 \pm 8.5\%$
p value	0.84	0.94	$< 0.01$
Screening	$1.4 \pm 0.4\%$	$1.6 \pm 2.3$	$14.9 \pm 8.7\%$
p value	1.0	0.18	0.14

施設の平均 SIL 率は  $5.8 \pm 2.8\%$ であったことから、診療施設を SIL 率 6%以上と 6%未満の 2 群に分けて比較したが、すべての項目で有意差は認められなかった (Table 4)。

#### IV. 考 察

今回、初期スクリーニングで用いられている精度管理項目基準値が精密検査などを目的とした診療施設の基準値としてあてはまるかを検討するためには、単に精度管理基準値と診療施設の集計結果を比較するだけでなく、基準値が設定されている検診施設の集計結果を含めて比較することも重要と考え、子宮頸部細胞診の精度管理項目を検診と診療で比較したところ、ASC 率は診療で有意に高かった。さらに、検診と診療で SIL 率を比較すると、診療が有意に高かったことは、検診受診者の多くが無症状であるのに対

し、診療では検診で有所見であった紹介患者や ASC、SIL の経過観察例、術後の経過観察例など、検査の対象や目的が異なることが原因と考えられる。検診に比較すると診療で ASC/SIL がやや低かったのも同様の理由と思われた。

このように子宮頸部細胞診は、検査の対象や目的の異なる診療と検診では有所見者の割合が異なり、同一の基準で精度管理することは困難であると考えられ、診療施設の特徴にあわせた基準値の設定が必要と思われた。今回の検討で、診療の ASC 率は検診と比較すると有意に高値であったが、 $4.4 \pm 1.8\%$ と基準値以下で、基準値との有意差もみられなかった。個々の施設でも多くの施設が基準値以下であったことを考慮すると、ASC 率は検診と同一の基準値が使用可能と考えられる。一方、診療の SIL 率は検診と比較すると有意に高く、診療の ASC/SIL の平均は検診よりも低く、1.0 程度の診療独自の値が設定可能と思われた。診療と検診では ASC-H/ASC に有意差は認められなかったが、診療の半数以上の 5 施設では 20%以上の高い値であった。また、基準値と比較すると診療の平均値は有意に高いことから、診療では検診よりも高い基準値を設定する必要があると思われた。

ASC-H は HSIL を除外できない異型扁平上皮細胞という

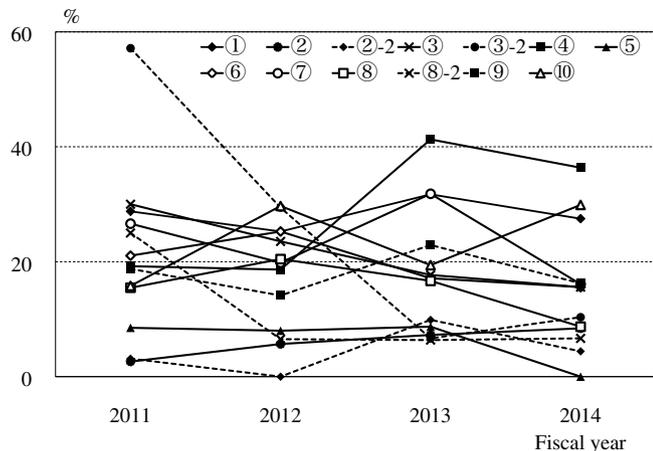


Fig. 4 Annual changes in the ASC-H/ASC rate at each center

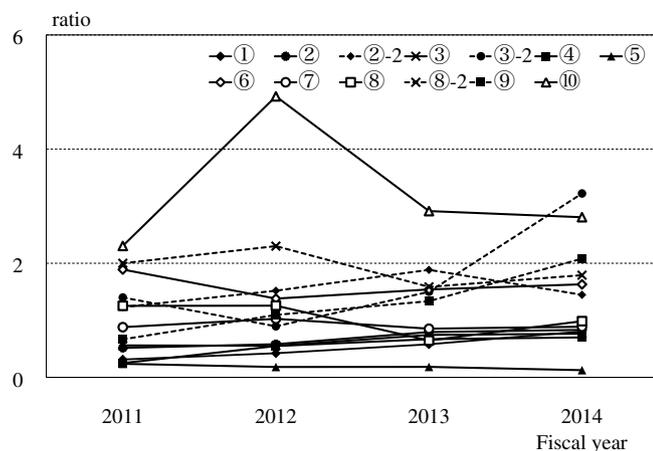


Fig. 5 Annual changes in the ASC/SIL ratio at each center

定義で、中等度異形成以上の高度の病変が疑われるが断定できない場合に用いられる。TBSでは特徴的なASC-Hの所見として、異型（未熟）化生の小集塊と密在するシート・パターンが提示されている<sup>1)</sup>。また、HSILを疑うが核の大きさやクロマチン所見などがHSILの基準を満たさない場合、異型を伴った萎縮性の扁平上皮細胞の出現、HSILを推測する細胞の出現がごく少数の場合にもASC-Hと判定される。40歳未満の若年、HPV陽性例、細胞診異常の既往例でASC-Hの陽性的中率は高く、高齢者は化生、炎症性変化、萎縮性変化が増えるため偽陽性が多くなるとされる<sup>4)</sup>。また、ASC-Hの陽性的中率を閉経前後で比較すると、有意差はみられなかったものの閉経後でより低値であったとの報告もある<sup>5)</sup>。

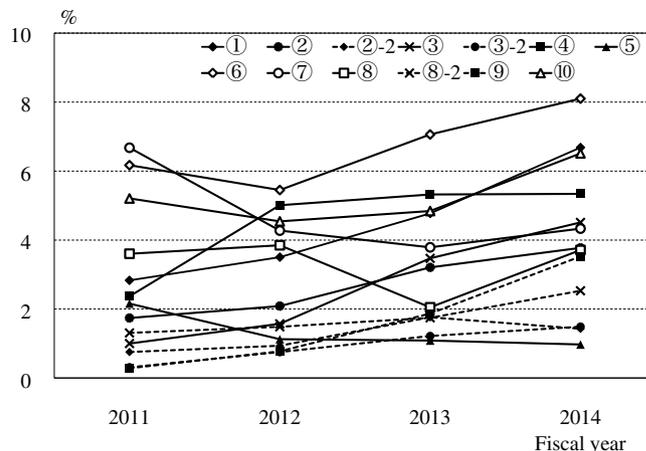


Fig. 6 Annual changes in the ASC rate at each center

Table 3 Values of the items used for accuracy management in clinical and screening facilities by year

Fiscal year	ASC-H/ASC rate		ASC/SIL ratio				ASC rate					
	Clinical	p value	Screening	p value	Clinical	p value	Screening	p value	Clinical	p value	Screening	p value
2011	18.7 ± 9.2%		26.0 ± 22.7		0.9 ± 0.8		1.3 ± 0.6		3.5 ± 2.0%		0.7 ± 0.5%	
2012	19.6 ± 8.0%	0.68	12.5 ± 12.7	0.11	1.2 ± 1.5	0.35	1.5 ± 0.6	0.59	3.5 ± 1.6%	0.94	1.0 ± 0.3%	<0.05
2013	21.3 ± 11.3%	0.64	11.5 ± 7.8	0.90	1.0 ± 0.8	0.39	1.6 ± 0.2	0.70	4.0 ± 1.8%	0.26	1.6 ± 0.3%	<0.05
2014	17.6 ± 11.6%	0.16	9.4 ± 5.2	0.46	1.1 ± 0.8	0.17	2.1 ± 0.8	0.31	4.9 ± 2.1%	<0.01	2.2 ± 1.0%	0.25

Table 4 Comparison of the accuracy management items among the study centers divided according to the SIL rate

	ASC rate	ASC/SIL ratio	ASC-H/ASC rate
Facilities with SIL rate ≥ 6%	4.2 ± 2.2%	0.5 ± 0.2	17.3 ± 12.8%
Facilities with SIL rate < 6%	4.5 ± 1.6%	1.5 ± 1.0	20.8 ± 3.5%
p value	0.83	0.09	0.62

ASC-H/ASCが診療で高くなる傾向については、検診よりも診療の受診者には高齢者が多く含まれ、頸管上皮の萎縮性変化などによりASC-Hと判定された偽陽性例が多く含まれている可能性が考えられたため、年齢の集計が可能であった検診1施設とASC-H/ASCの高かった診療1施設で60歳以上が全体に占める割合を集計したが、検診施設23%、診療施設24%と同程度であった。今後は受診者の年齢も考慮した検討が必要と考えた。

さらに診療施設のなかでも子宮頸部細胞診がスクリーニング的に行われている場合も少なくなく、がん専門病院と産科を主体としている施設のように、受診者、紹介患者の背景が異なる施設では、精度管理項目の基準値が異なる可能性も考えられたため、SIL率が平均よりも高い施設と低い施設に二分して比較したが、すべての項目で有意差は認められなかった。施設数を増やした追加検討や癌の手術件数が多い施設と低い施設での比較が必要と思われるが、現段階では診療施設は同一の基準値が設定可能と考えた。

施設別精度管理項目値の年度別変化をみると、ASC-H/ASCは検診の1施設で2011年度～2012年度で約20%、2013年度にはさらに約20%低値となっていた。また、ASC/SILは診療の1施設で2011年度～2012年度で約2倍になり、2013年度には再び低値となっていた。さらに、ASC率は診療の4施設と検診の3施設で年々高値となっていた。このように各施設の精度管理項目値の増減は施設ごとに異なり、一定の傾向は認められなかった。検診と診療で集計して比較すると、検診では有意差はみられなかったものの年々ASC-H/ASCが低値となり、ASC/SILが高値となっていた。一方で、診療は両項目とも横ばいであった。ASC率は検診の2011年度～2012年度と、2012年度～2013年度、診療の2013年度～2014年度の増加に有意差がみられ、検診、診療ともに年々高値となっていた。ASC-USを意識しすぎると、反応性異型を過大評価する傾向になる。診療ではASC-H/ASCが横ばい状態でASC率が年々高値となっていることを考えると、反応性変化の一部をASC-USとして、萎縮性の変化などをASC-Hと判定する傾向が同程度の割合で高まっている可能性がある。また、検診では有意差はみられなかったが、年々ASC-H/ASCが低値となり、ASC/SILが高値となっていることから、全体の診断のなかでASC-USの割合が高まっているものと考えられる。さらに、診療だけでなく検診でもTable 1のとおりASC-H/ASCが高い施設が多数認められた。TBSでは細胞診の結果に対応する臨床側のトリージが決められており、ASCの判定を使用しやすいと思われるが、精度管理項目値として全体中のASC率やASC-H/ASCが規定されていることから、ASCは安易に診断を避けるための手段として使用するべ

きではない<sup>6,7)</sup>。ASCの判定の注意点を記載した報告もあるが<sup>6,8-10)</sup>、ASCは個々の細胞に適用するものではなく、標本全体で判断すべきであり、代表的な細胞による判定基準の共通化は困難と思われる。しかし、それでも施設間差や検査担当者間差を可能な限り縮める判断基準の設定は必要と考えた。

今回、1施設のASC/SILで2倍程度の増減がみられたが、診療内容に変化が生じた場合などを除き、施設内の精度管理項目値の大きな変動は精度管理上問題である。また、7施設のASC率の増加から反応性変化や萎縮性の細胞の一部をASCと判定する傾向が高まっていることも推測され、精度管理項目値を集計するだけでなく、年度ごとに増減を評価・管理することも施設の診断精度向上の一助になると思われた。

## V. 結 語

診療施設では、初期検診とは一部異なる子宮頸部細胞診の精度管理項目基準値の設定が必要と思われた。また、施設間差や検査担当者間差を平準化する細胞の判断基準の設定、共有が重要と思われた。さらに、施設内の精度管理項目値の年度別推移を評価・管理することも重要と思われた。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

謝辞 稿を終えるにあたり集計にご協力いただいた独立行政法人国立病院機構西群馬病院臨床検査科 関口友一技師、富岡地域医療事務組合公立富岡総合病院検査科 須藤健治技師、ご指導いただいた独立行政法人地域医療機能推進機構群馬中央病院病理診断科 櫻井信司先生に深謝いたします。

## Abstract

**Objective** : The Bethesda System 2001 sets standard values for accuracy management in cervical cytology. We examined whether or not these values are applicable as reference values for medical centers.

**Study Design** : We compiled reports on cervical cytology from 9 medical centers and 1 laboratory that was intended only for screenings, and compared the accuracy management items between the clinical facilities and screening facility.

**Results** : The rate of ASC was higher in the clinical facilities than at the screening facility, although the rates of ASC-H (ASC-H/ASC rate) and ASC/SIL were similar among the ASC reports from the two types of facilities. However, the ASC-H/ASC rate was higher than the standard values at the clinical facilities. We calculated the rate of SIL as a percentage of the total cases, and divided the study centers into 2 groups : centers with a high SIL rate and those with a low SIL rate. However, no significant difference of the accuracy management items was noted between the 2 groups.

**Conclusion** : For accuracy management of cervical cytology performed at medical centers, there is a need to set standard values that are different from those used for screening.

## 文 献

- 1) Solomon, D., Nayar, R. (編), 平井康夫 (監訳). ベセスダシステム 2001 アトラス. 東京 : Springer Japan ; 2007.
- 2) Eversole, G. M., Moriarty, A. T., Schwartz, M. R., Clayton, A. C., Souers, R., Fatheree, L. A., et al. Practices of participants in the College of American Pathologists interlaboratory comparison program in cervicovaginal cytology, 2006. Arch Pathol Lab Med 2010 ; 134 : 331-335.
- 3) 井上正樹, 尾崎 聡. カラーアトラス子宮頸部腫瘍. 東京 : 医学書院 ; 2009. 64.
- 4) Sung, C. O., Oh, Y. L., Song, S. Y. Cervical cytology of atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intra-epithelial lesion : significance of age, human papillomavirus DNA detection and previous abnormal cytology on follow-up outcomes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2011 ; 159 : 155-159.
- 5) 加勢宏明, 井上清香, 鈴木久美子, 五十嵐俊彦. 子宮頸部細胞診 ASC-H 判定症例の検討. 日臨細胞会誌 2013 ; 52 : 535-539.
- 6) 荒井祐司, 平井康夫. ASC-US, ASC-H の概念と判断. 検査と技 2009 ; 37 : 533-536.
- 7) 伊藤 仁, 加戸伸明, 宮嶋葉子. ASC-US と ASC-H の問題点. 検査と技 2011 ; 39 : 989-993.
- 8) 佐々木寛, 土屋眞一 (編). 細胞診ガイドライン 1 婦人科・泌尿器 2015 年版. 東京 : 金原出版 ; 2015.
- 9) 窪田知美, 庄野幸恵. 子宮頸部細胞診での ASC-H 判定におけるピットフォール. 検査と技 2014 ; 42 : 787-789.
- 10) 加藤久盛. ベセスダシステムにおける ASC-US, ASC-H の細胞像. 病理と臨 2009 ; 27 : 1140-1143.

## 原 著

## ワルチン腫瘍の診断における液状化検体細胞診の併用効果

三宅まどか<sup>1)</sup> 河原 明彦<sup>2)</sup> 河原真弓子<sup>1)</sup> 貞嶋 栄司<sup>1)</sup>  
 木下 準子<sup>1)</sup> 山口 知彦<sup>2)</sup> 安倍 秀幸<sup>2)</sup> 多比良朋希<sup>2)</sup>  
 鹿毛 政義<sup>2)</sup> 徳永 藏<sup>3)</sup>

社会医療法人天神会新古賀病院臨床検査課<sup>1)</sup>, 久留米大学病院病理診断科・病理部<sup>2)</sup>,  
 社会医療法人天神会新古賀病院病理診断科<sup>3)</sup>

目的：ワルチン腫瘍の穿刺吸引細胞診において、従来法に加えて液状化検体細胞診（LBC法）を併用する有用性について検討を行った。

方法：耳下腺穿刺吸引細胞診で従来法とLBC法を併用しワルチン腫瘍と診断された28検体を対象とした。これらの検体を用いて、1) 好酸性細胞の出現検体数と形態の比較、2) 好酸性細胞出現検体数と集塊数の比較、3) 背景物質の比較に関して従来法とLBC法で検討を行った。

成績：従来法とLBC法ともに好酸性細胞がみられたのは20検体（71.4%）で、LBC法のみにもみられたのは6検体（21.4%）であった。LBC法における好酸性細胞の細胞像は、顆粒状細胞質を観察することはできたが、核の濃染化や核小体の明瞭化が多く観察された。高円柱状を呈する好酸性細胞や好酸性細胞集塊の出現数は、LBC法のほうが従来法に比べ有意に多く出現していた（ $p < 0.05$ ）。LBC法では出血のような背景物質は減少したが、一方、リンパ球の変性が多く認められた。

結論：ワルチン腫瘍の診断にLBC法を併用することで、好酸性細胞の出現数を明らかに確保することができ、嚢胞性変化を伴う唾液腺腫瘍の診断に有用と考えられた。

**Key words** : Warthin's tumor, Liquid based cytology, Fine-needle aspiration cytology, Salivary gland

## I. はじめに

ワルチン腫瘍は唾液腺良性腫瘍のうち多形腺腫に次いで

多く発生し、組織学的には高円柱状細胞を呈する好酸性細胞と立方状の基底細胞の二層性を示す。嚢胞状部分と充実性部分が種々の割合で混在し、嚢胞内には壊死変性様所見を呈する泥状物質が充満している<sup>1)</sup>。唾液腺腫瘍における穿刺吸引細胞診の正診率は報告によりさまざまであり、多形腺腫の正診率が80.3~94.1%であるのに対し、ワルチン腫瘍は66.7~84.0%と、多形腺腫と比べて低い傾向にある<sup>2~5)</sup>。ワルチン腫瘍の穿刺吸引細胞診断において、この嚢胞内物質がしばしば詳細な細胞観察を困難にさせている可能性がある。

近年、本邦において非婦人科領域にも液状化検体細胞診（LBC法：liquid based cytology）を診断に導入する施設が徐々に増えており、本誌における穿刺吸引細胞診の報告もみられるようになった。唾液腺腫瘍の細胞診断は基底膜様物質や間質性粘液などの異染性所見の観察が必要なためにパパニコロウ染色とメイギムザ染色の併用が推奨されてい

The effectiveness of combined use of liquid based cytology and conventional methods in diagnosis of Warthin tumor

Madoka MIYAKE<sup>1)</sup>, C. T., Akihiko KAWAHARA<sup>2)</sup>, C. T., C. F. I. A. C., Mayuko KAWAHARA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Eiji SADASHIMA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Junko KINOSHITA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Tomohiko YAMAGUCHI<sup>2)</sup>, C. T., C. M. I. A. C., Hideyuki ABE<sup>2)</sup>, C. T., C. M. I. A. C., Tomoki TAIRA<sup>2)</sup>, C. T., C. M. I. A. C., Masayoshi KAGE<sup>2)</sup>, M. D., Osamu TOKUNAGA<sup>3)</sup>, M. D.,

<sup>1)</sup>Department of Clinical Laboratory, Tenjinkai Shinkoga Hospital

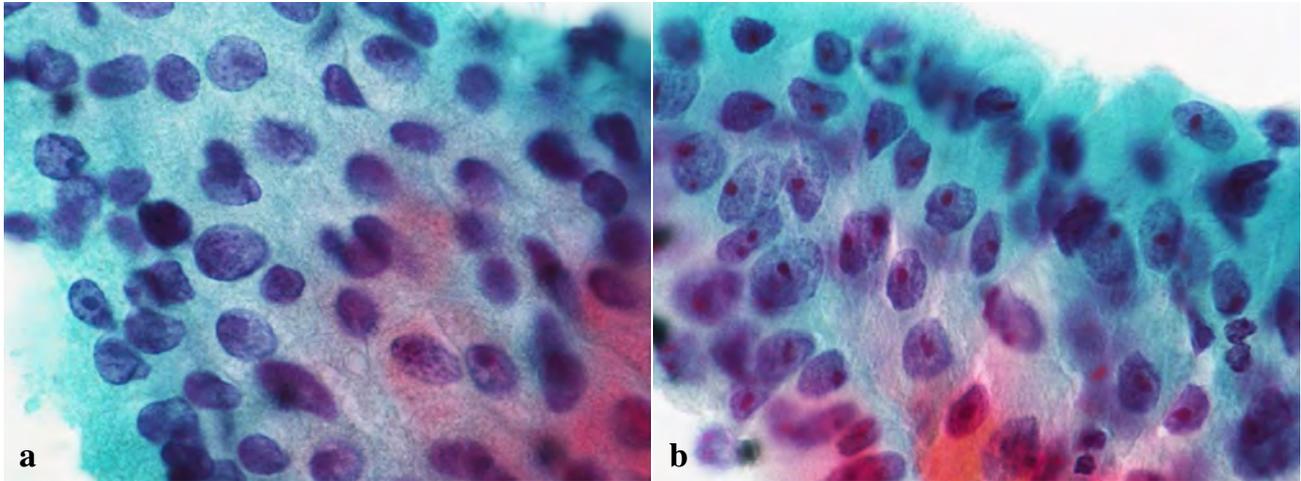
<sup>2)</sup>Department of Diagnostic Pathology, Kurume University Hospital

<sup>3)</sup>Department of Diagnostic Pathology, Tenjinkai Shinkoga Hospital

論文別刷請求先 〒 830-8577 福岡県久留米市天神町 120 社会医療法人天神会新古賀病院臨床検査課 三宅まどか

平成 27 年 7 月 21 日受付

平成 27 年 10 月 22 日受理



**Photo. 1** Representative cytological findings of Warthin's tumor. Oncocytic cells show granular cytoplasm in both conventional cytology (a) and LBC (b) (Papanicolaou stain,  $\times 100$ ).

る<sup>6)</sup>。したがって、LBC法単独での唾液腺腫瘍の診断運用は一般的に困難と考えられている。一方、嚢胞性変化を示す唾液腺腫瘍では、嚢胞内に浮遊する腫瘍細胞を効率的に集細胞し診断を行うことは、診断精度の向上につながると思われる。

今回われわれは、ワルチン腫瘍の穿刺吸引細胞診において従来法とLBC法の比較を行い、LBC法の併用が診断に役立つか否かの検討を行った。

## II. 対象および方法

対象症例は、2012年3月～2013年11月の間に久留米大学病院で耳下腺穿刺吸引細胞診を施行し、細胞診にてワルチン腫瘍と診断された症例で、同一患者の穿刺吸引細胞診従来直接塗抹法（以下、従来法）とLBC法でのパパニコロウ染色標本がある28検体（26例）である。平均年齢は64.6歳（47～82歳）で、男性が24例（両側性発生を2例含む）、女性が4例であった。検体は21ゲージの穿刺吸引針を用いて穿刺吸引後、注射針内の細胞をスライドガラスに噴出させ、2枚のスライドガラスを合わせて従来法の標本を作製し、95%エタノール固定を行った。その後ただちに、BDサイトリッチレッド保存液（BD社：Becton, Dickinson and Company）で注射針を洗浄し、採取固定された細胞はBDサイトリッチ用手法にてLBC標本を作製した。従来法とLBC法のそれぞれにおいてパパニコロウ染色を行った。

従来法とLBC法の比較を行うために、下記の3つの比較検討を行った。

1. 好酸性細胞の出現検体数と形態の比較：好酸性細胞が出現した検体数を比較した。好酸性細胞の顕微鏡的観察は、顆粒状細胞質所見、核小体の明瞭化と核濃縮に着目した。

**Table 1** Cytological findings of the oncocytic cells in Warthin's tumors in conventional and liquid based cytology (n=20)

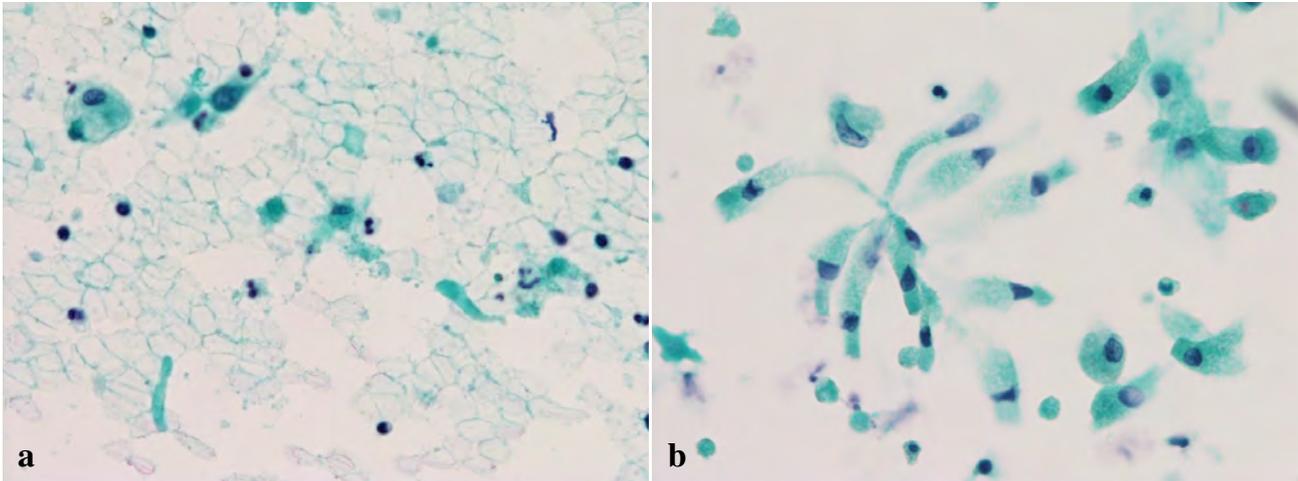
	Conventional cytology	Liquid based cytology
Granular cytoplasm	20 (100%)	20 (100%)
Nuclear pyknosis	2 (10%)	15 (75%)
Prominent nucleoli	8 (40%)	12 (60%)

2. 好酸性細胞数および集塊数の比較：好酸性細胞数は高円柱状を呈する細胞形状（無核・有核細胞をともに含む）に着目し、その出現検体数を算出した。集塊数は以下の定義によって2つに分類した。小集塊：好酸性細胞5個以上20個未満からなるもの、大集塊：好酸性細胞20個以上からなるもの。

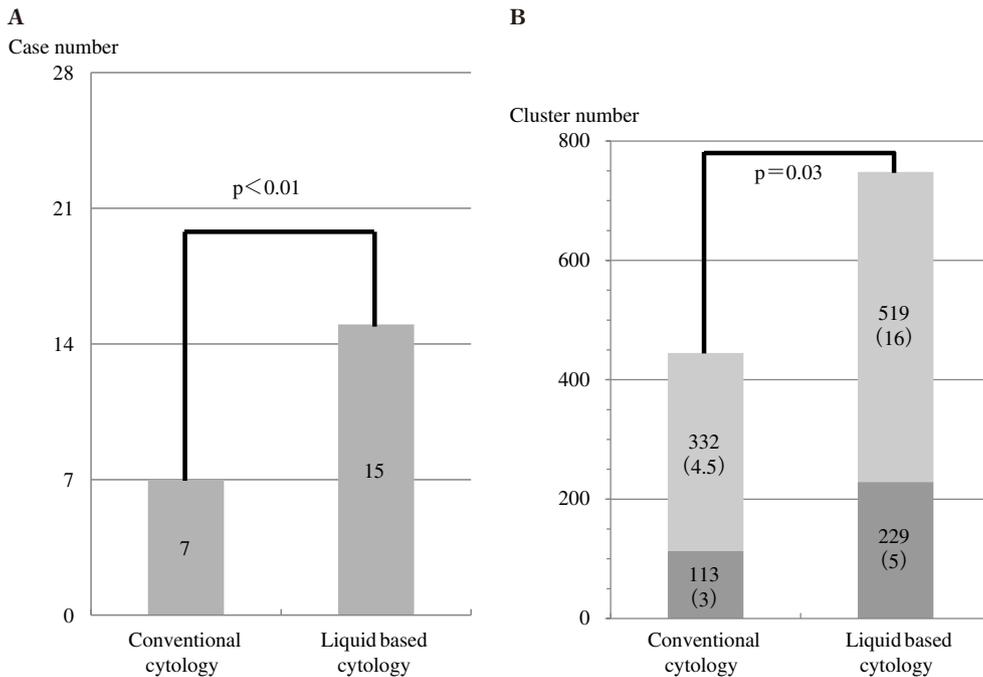
3. 背景物質の比較：背景物質は多量の出血、粘液および壊死様物質について観察を行った。また、リンパ球は核の膨化など変性の有無を観察した。

## III. 結果

ワルチン腫瘍の28検体において好酸性細胞が出現した検体数は、従来法で22検体（78.6%）、LBC法で26検体（92.9%）認められた。この内、両方法に好酸性細胞がみられたのは20検体（71.4%）で、従来法のみにもみられたのは2検体（7.1%）、LBC法のみにもみられたのは6検体（21.4%）であった。両方法において好酸性細胞が観察された20検体に対して細胞質および核所見の比較を行った結果、細胞質の顆粒状所見は両方法すべての検体で確認できた（Photo. 1）。一方、核濃縮や核小体の明瞭化を呈した検体は、従来法よりもLBC法に多く観察された（Table 1）。



**Photo. 2** Cytological findings of the high columnar oncocytic cells  
High columnar oncocytic cells can be observed clearly in the LBC preparation (b) as compared to the conventional preparation (a) (Papanicolaou stain,  $\times 40$ ).

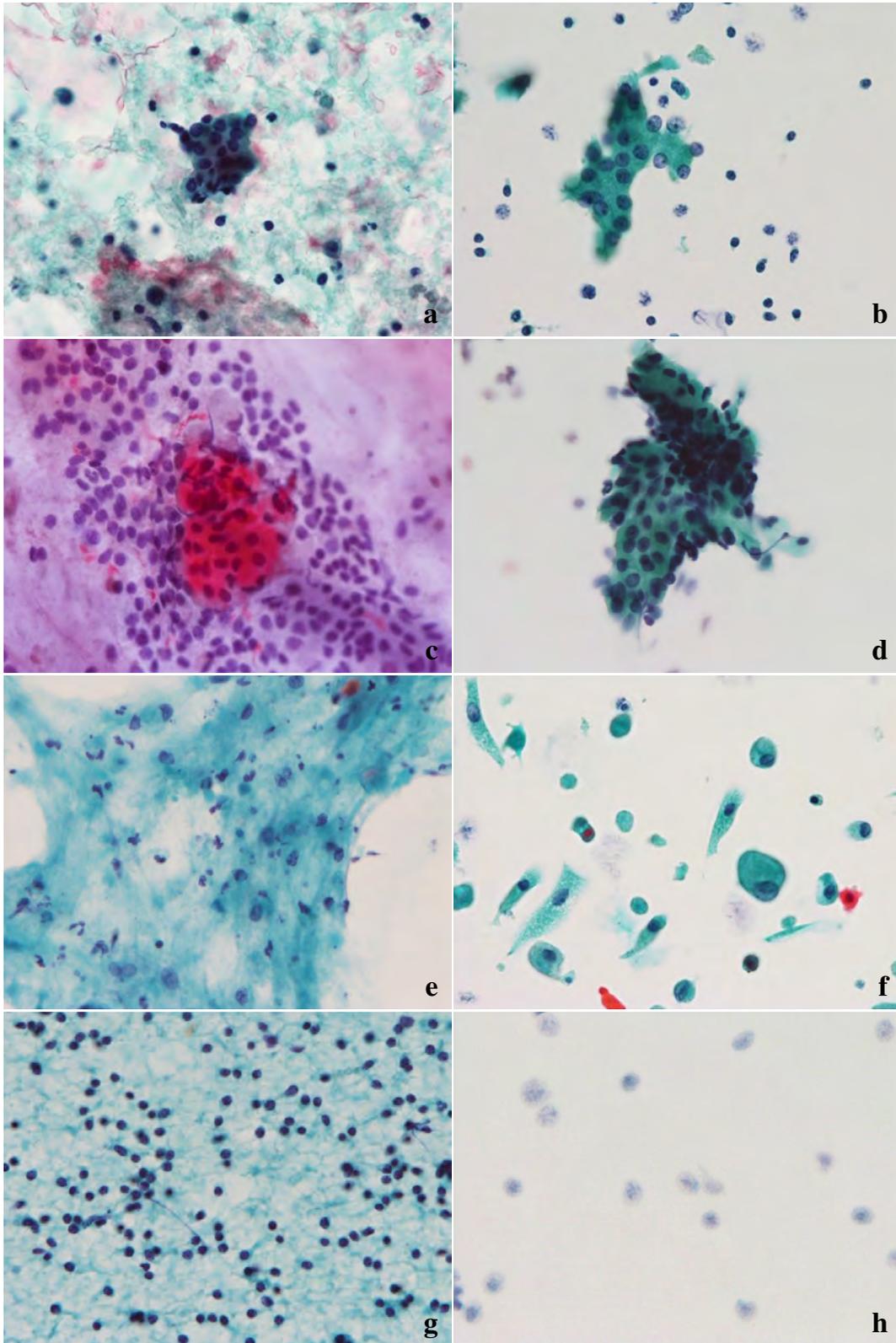


**Fig. 1** The number of high columnar oncocytic cells (A) and clusters (B) in conventional and LBC (n=28)

高円柱状を示す好酸性細胞の出現検体数は、従来法に比べLBC法のほうが有意に多かった (McNemar 検定,  $p < 0.01$ ) (Photo. 2, Fig. 1A). ワルチン腫瘍の28検体において、好酸性細胞の大集塊および小集塊の総集塊数は、従来法で445集塊 (中央値6.5集塊)であったのに対し、LBC法では748集塊 (中央値16集塊)と、LBC法のほうが従来法に比べ有意に多く観察された (Willcoxon 順位和検定,  $p = 0.03$ ) (Fig. 1B). また、好酸性細胞が従来法のみにもみられた2検体とLBC法のみにもみられた6検体の出現集塊数の

比較を行った結果、従来法は47集塊 (平均23.5集塊)であったのに対し、LBC法は193集塊 (平均32.2集塊)とLBC法のほうが十分な集塊数を得られていた (Willcoxon 順位和検定,  $p = 0.057$ ).

背景物質において、多量の出血、粘液および壊死様物質がみられた症例は、それぞれ8例、2例と10例であった。背景物質の出現率は従来法に比べLBC法で減少していた (Photo. 3a~f). また、リンパ球の変性所見は、LBC法のみ11検体にみられた (Photo. 3g, h, Table 2).



**Photo. 3** Background material in conventional cytology and LBC in Warthin's tumors  
 Bleeding with (a) mucoid (c) and necrotic material (e) is seen in conventional cytology preparation, whereas all of the above (b, d, f) are decreased in LBC. The lymphocytes in the LBC preparation (h) show degeneration as compared to the finding on conventional cytology (g). (a-h : Papanicolaou stain,  $\times 40$ ).

Table 2 Background material in conventional and liquid based cytology (n = 28)

	Number	Conventional cytology	Liquid based cytology
Red blood cell	8	8 (100%)	0 (0%)
Mucin	2	2 (100%)	0 (0%)
Abundant necrosis	10	9 (90%)	4 (40%)
Lymphocyte degeneration	11	0 (0%)	11 (100%)

#### IV. 考 察

唾液腺穿刺吸引細胞診は、近年多くの施設で施行されるようになってきたが、唾液腺腫瘍の多彩な組織像、出現する細胞の多彩性から、組織型の推定は必ずしも容易ではなく、補助的マーカーとして免疫細胞化学の検討も行われている<sup>7,8)</sup>。LBC法による欠点として標本作製の煩雑さや高いコストが挙げられている。しかしながら、LBC法の利点とされる高い集細胞能力と、保存検体による免疫染色への応用が可能であるため、LBC法の併用を検討する施設が増えてきている。ワルチン腫瘍に関する細胞学的検討はさまざま行われている。森永らによると、ワルチン腫瘍の細胞診では、実質部分の細胞が採取されてくる場合と嚢胞内溶液が採取されてくる場合とがあり、頻度としては後者のほうが多く、嚢胞内溶液が採取されてきた場合には脱落した好酸性細胞の同定が診断に重要と報告されている<sup>8)</sup>。嚢胞内溶液が採取された場合には、十分に吹き出しが行えずスライドガラス上に細胞が塗抹されにくいことがある。しかしながら、注射針内に残った細胞をLBC保存液にて回収し、好酸性細胞を同定することができれば、ワルチン腫瘍の診断はさらに向上すると考えられる。

本検討において、好酸性細胞の集塊数や高円柱状を呈する好酸性細胞は、LBC法のほうが従来法に比べ有意に多くみられた。そのため、LBC法の併用は、ワルチン腫瘍の診断に必須である好酸性細胞を確保することができ、不適正標本を減少させる効果はあると考えられた。実際に今回対象とした検体のうち従来法に好酸性細胞がみられず、LBC法の併用により診断が可能であった検体が6例あった。もう一つの併用効果として、出血や嚢胞内の壊死様物質のような背景物質の洗浄効果により、好酸性細胞の観察が容易になることがあげられる。今回用いたBDサイトリッチレッド保存液の溶血などの作用により、背景にみられた赤血球は消失し、従来法で確認されていた背景を覆い尽くすような多量の壊死様物質も減少したことで、ワルチン腫瘍の特徴であるリンパ球と好酸性細胞のtwo cell patternの観察が容易となった。ただし、LBC法ではリンパ球の変性や背景の粘液物質の減少をきたす場合があるため、LBC法単

独で診断に応用するにはさらに検討の余地があると思われる。好酸性細胞の細胞形態に関して、LBC法では検体によって核小体の明瞭化や核濃縮をきたす傾向があった。これは従来法と比べてLBC法の固定液や標本作製の影響と考えられる。しかしながら、好酸性細胞の特徴である細胞質の好酸性変化や顆粒状所見に違いはみられず、従来法と同様に好酸性細胞を同定することは可能であった。細胞診でワルチン腫瘍と鑑別が必要となる腫瘍として、オンコサイトーマを含めたオンコサイト症、腺房細胞癌、低悪性粘表皮癌や悪性リンパ腫があり、鑑別点としてリンパ球や壊死物質の有無、細胞異型などがあげられている<sup>9)</sup>。今回の検討では、LBC法で壊死物質の減少やリンパ球の変性をきたす検体があったが、腫瘍細胞の形態を観察することは可能であった。オンコサイト症は腺房や導管の広範囲なオンコサイト化生により唾液腺部の腫脹をきたす病変と考えられ、びまん性過形成オンコサイト症とオンコサイトの多巣性腺腫様過形成に分けられる<sup>10,11)</sup>。オンコサイトーマを含めたオンコサイト症は、背景のリンパ球がワルチン腫瘍と鑑別する重要な所見になると思われるが、好酸性細胞の形態はいずれも同様であるため、細胞診上、鑑別できない症例もあり、画像所見を考慮した診断が必要となる場合もある。

腺房細胞癌と低悪性粘表皮癌は、しばしばリンパ間質を伴う症例があるため、診断には留意すべきである。ワルチン腫瘍との鑑別点として、腺房細胞癌や低悪性粘表皮癌の腫瘍細胞は、重積異常と不整な配列を示しながら出現し、結合性が緩やかな集塊が多くみられる。腺房細胞癌は小型核で細顆粒状クロマチンを有し細胞異型に乏しいが、細胞質内空胞がより顕著にみられる点や好酸性変化を示さない点が鑑別所見として有用である<sup>12)</sup>。低悪性粘表皮癌も同様に細胞異型が乏しく、しばしば腫瘍細胞が好酸性変化をきたすが、細顆粒状クロマチンで偏在核と明るい泡沫状胞体を有する粘液産生細胞、核中心性でライトグリーン好染色の重厚な類円形ないし多稜形の胞体を有し、腫大した核小体を有する扁平上皮細胞と、細胞質に乏しく扁平上皮細胞と類似した染色態度を示す中間細胞を見出すことが鑑別所見になる<sup>13)</sup>。悪性リンパ腫との鑑別はLBC法よりもメイギムザ染色でリンパ球系異型細胞の核不整などの細胞所見を観察することが肝要と思われる。

最後に、唾液腺領域の細胞診断においてはパパニコロウ染色を中心に細胞観察を行いながらメイギムザ染色で異染性を確認することが肝要である。さらに、LBC法を併用することにより、嚢胞内に浮遊する少ない細胞を集細胞できることや嚢胞内の腫瘍細胞以外の成分の洗浄除去により嚢胞性変化を伴う唾液腺腫瘍の診断に有用であると思われる。今回ワルチン腫瘍におけるLBC法の併用効果を確認することができたが、他の唾液腺腫瘍についてもさらなる検討が必要であると考えられる。

筆者らは、開示すべき利益相反はありません。

本論文の要旨は、第53回日本臨床細胞学会秋期大会(2014年11月下旬)にて発表した。

### Abstract

**Objective** : The aim of this study was to examine the effectiveness of combined use of liquid based cytology (LBC) and conventional cytology (conventional) in fine-needle aspiration biopsy of Warthin's tumors.

**Study Design** : We investigated 28 specimens of Warthin's tumor using paired conventional cytology and LBC preparations. The conventional cytology and LBC preparations were compared in relation to the following : 1) number of cases with oncocytic cells and cytological findings, 2) number of oncocytic cells and clusters, and 3) the background material.

**Results** : Oncocytic cells were observed in both LBC and conventional cytology preparations in 20 cases (71.4%), and in the LBC preparation alone in 6 cases (21.4%). In terms of the cytological findings of the oncocytic cells, in the LBC preparation, the tumor cells showed granular cytoplasm, with nuclear pyknosis and prominent nucleoli. There was a significant difference between LBC and conventional cytology in the number of high columnar oncocytic cells or oncocytic cell clusters ( $p < 0.05$ ). The background material was decreased, and degeneration of the lymphocytes was observed in the LBC preparation.

**Conclusion** : In the diagnosis of Warthin's tumor, an adequate number of oncocytic cells is clearly obtainable by LBC. The LBC method is considered to be useful for qualitative diagnosis of salivary gland tumors showing cystic changes.

### 文 献

- 1) 大田秀一, 頭頸部・口腔細胞診アトラス. 山本浩嗣, 福成信博, 亀山香織, 北村隆司. 東京: 医療科学社出版; 2009. 114-117.
- 2) 加藤 拓, 高橋久雄, 徳泉美幸, 安藤智子, 津嶋朋子, 上原敏敬. 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: 160-164.
- 3) 和田江身子, 鴻池資啓, 木下康枝, 大橋 功, 弓場吉哲, 大橋陽一郎. 唾液腺穿刺吸引細胞診の診断成績に関する検討. 日臨細胞会誌 2004; 43: 155-160.
- 4) 石井祐貴, 遠藤周一郎, 松岡伴和, 増山敬祐. 当科における耳下腺腫瘍の臨床統計. 口咽科 2010; 23: 201-206.
- 5) 河田 了, 李 昊哲, 吉村勝弘, 西川周治, 荒木倫利. 手術を施行した耳下腺良性腫瘍300例の検討. 日耳鼻 2012; 115: 618-624.
- 6) 広川満良. 唾液腺穿刺吸引細胞診の見方. 診断病理 2001; 18: 333-338.
- 7) 塚本徹哉, 坂 久代, 小林雅子, 上山勇二, 谷田部 恭, 中村栄男・ほか. 唾液腺腺様嚢胞癌の免疫組織化学的および細胞学的解析—穿刺吸引細胞診における検討—. 日臨細胞会誌 2006; 45: 55-61.
- 8) 森永正二郎, 折笠英紀, 折幡雅子, 中山洋一, 河野健史, 山本由紀子・ほか. ワルチン腫瘍の細胞診: 組織像からみた細胞像. 日臨細胞会誌 2001; 40: 391-396.
- 9) 瀬山幸子, 政岡秀彦, 土居美枝子, 望野唯明, 金野美年子, 金 玲・ほか. ワルチン腫瘍の穿刺吸引細胞像の検討. 日臨細胞会誌 2012; 51: 241-247.
- 10) Takeda, Y. Diffuse hyperplastic oncocytosis of the parotid gland. Int J Oral Maxillofac Surg 1986; 15: 765-768.
- 11) 武田泰典. 唾液腺腫瘍のオンコサイトとオンコサイト症. 日唾誌 2001; 42: 1-8.
- 12) 広川満良, 田代 敬. 腺房細胞癌の診断. 臨床と病理 2002; 20: 33-38.
- 13) 原田博史, 河原明彦, 横山俊朗. 粘表皮癌の細胞診—捺印細胞診を用いた組織構築との比較検討—. 日臨細胞会誌 2001; 40: 397-404.

## 症 例

## 粘液化生を伴った乳管腺腫の 1 例

佐藤 明<sup>1)</sup> 宮西 智恵<sup>1)</sup> 横山 智子<sup>1)</sup> 安毛 直美<sup>2)</sup> 兼近 典子<sup>2)</sup>香川医療生活協同組合高松平和病院病理科<sup>1)</sup>, たけべ乳腺クリニック<sup>2)</sup>

背景：乳管腺腫は異型アポクリン化生細胞が多量に採取されるため過剰診断しないよう警告されてきたが、多量の粘液分泌がみられることは非常にまれである。

症例：患者は 60 歳代，女性。検診のマンモグラフィーで右 B 領域にカテゴリー 3 の腫瘤が発見された。穿刺吸引細胞診では稀薄ないし濃厚な多量の粘液，泡沫細胞，壊死物質を背景に，充実重積状，腺房状あるいはシート状パターンの細胞集塊と孤在性の腫瘍細胞が多数，採取された。少数の篩状や乳頭状パターンの細胞集塊もみられた。腫瘍細胞は比較的 N/C 比の低い均一な卵円形核と，淡橙色の細胞内粘液を有するものが多く，核が偏在する杯細胞も出現していた。粘液癌が疑われた。手術材料の組織診断では腫瘍細胞内粘液と粘液を貯留する嚢胞状腺管がみられる，粘液化生を伴った乳管腺腫であった。

結論：本例は穿刺吸引細胞診で多量の粘液が採取され，粘液化生を伴った乳管腺腫であった。細胞診では粘液癌や Mucocoele-like tumor との鑑別が問題となった。

**Key words** : Breast, Fine needle aspiration cytology, Ductal adenoma, Mucinous metaplasia, Case report

## I. はじめに

乳管内に孤立性ないし多発性腫瘤を形成する良性腺腫様病変として Azzopardi と Salm により報告された乳管腺腫<sup>1)</sup>は，しばしば異型を示すアポクリン化生細胞や偽浸潤像がみられることから，報告当初より悪性と間違わないよう警告されてきた。穿刺吸引細胞診(fine needle aspiration cytology : FNAC)においても異型アポクリン化生細胞を含む多量の細胞が採取されたり，まれに細胞内粘液をもつ細胞が出現することがあるため，過剰診断への注意が喚起されて

いる<sup>2)</sup>が，通常，多量の粘液がみられることはない。

今回われわれは FNAC で多量の粘液と異型細胞を含む多数の細胞が採取されたため粘液癌を疑った乳管腺腫の 1 手術例を経験したので報告する。

## II. 症 例

患 者：60 歳代，女性。検診のマンモグラフィーで右乳腺の B 領域に 1 年前にはなかったカテゴリー 3 の無自覚腫瘤が発見された(Photo. 1a)。超音波検査で辺縁が粗糙で内部エコーが不均一な径 10 mm の縦横比の低い不整形腫瘤がみられ(Photo. 1b)，脂肪抑制 T2 強調 MRI 像で 8×8×9 mm の高信号腫瘤がみられたため(Photo. 1c)悪性が疑われた。FNAC では混合型の粘液癌が疑われ，部分切除術とセンチネルリンパ節切除が施行された。センチネルリンパ節に転移はみられず，術後 4 年を経過するも再発などの異常はみられない。

## III. 細胞所見

稀薄ないし濃厚な多量の粘液，泡沫細胞，壊死物質を背

A case of ductal adenoma of the breast with mucinous metaplasia  
Akira SATO<sup>1)</sup>, M. D., Tomoe MIYANISHI<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Tomoko YOKOYAMA<sup>1)</sup>, C. T., Naomi YASUMO<sup>2)</sup>, C. T., Noriko KANECHIKA<sup>2)</sup>, C. T.

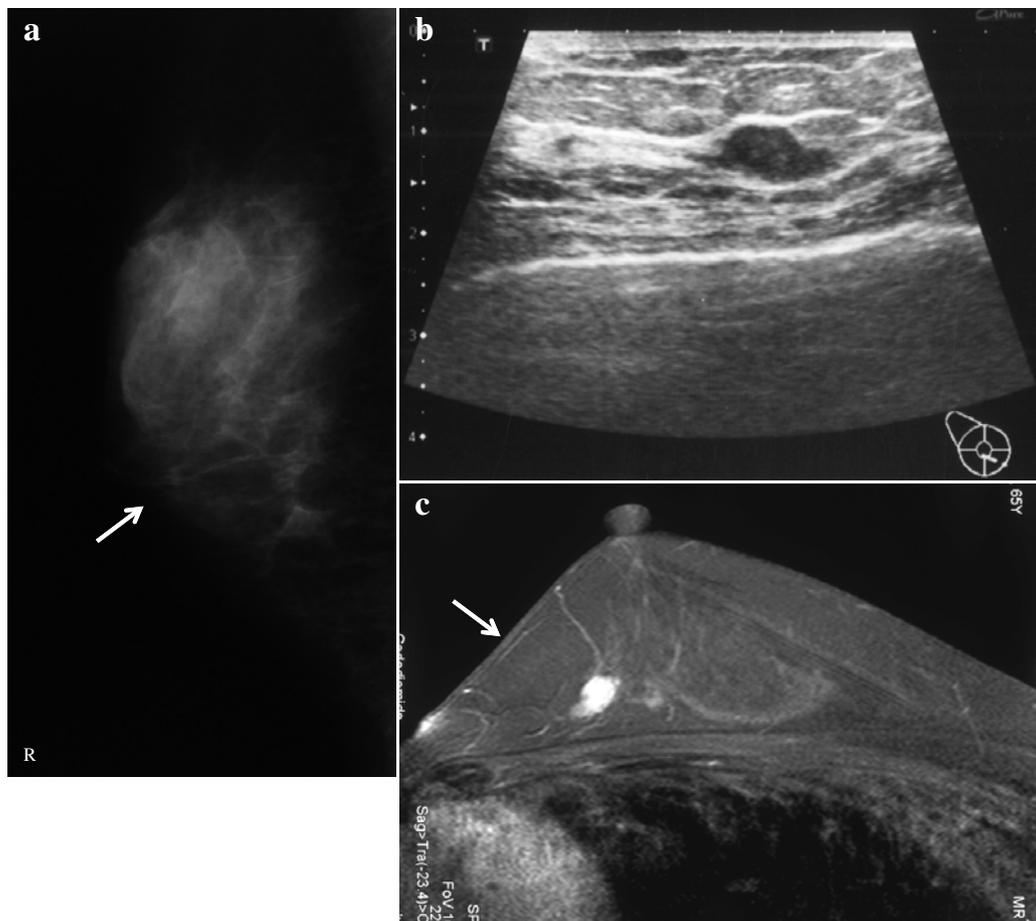
<sup>1)</sup>Department of Pathology, Kagawa Medical Health Corporation, Takamatsu Heiwa Hospital

<sup>2)</sup>Takebe Breast Clinic

論文別刷請求先 〒760-0073 香川県高松市栗林町1の4の1 香川医療生活協同組合高松平和病院病理科 佐藤 明

平成 27 年 1 月 29 日受付

平成 27 年 10 月 26 日受理



**Photo. 1** Clinical imaging features

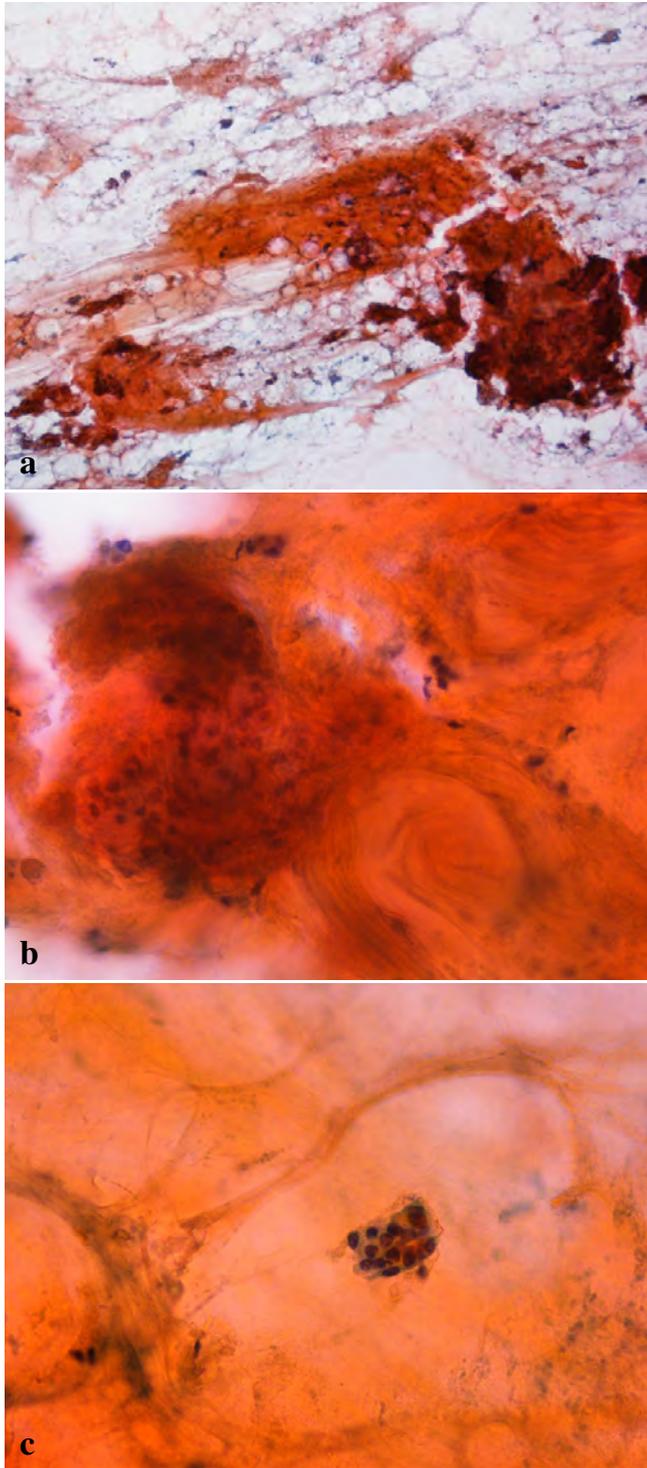
- a : Mammography (MLO view) showing a well-defined mass in the right inner lower quadrant of the breast.
- b : Ultrasonography showing a mass with a clear-border measuring 10 mm in diameter with an irregular margin and heterogeneous internal echoes.
- c : T2-weighted magnetic resonance image showing a high-signal-intensity mass measuring 8×8×9 mm in size.

景に、大小の集塊状あるいは孤在性に多数の腫瘍細胞が採取されていた (Photo. 2a)。細胞集塊は充実重積状、腺房状、シート状パターンでみられ (Photo. 2b)、一部では粘液の上に乗っているような細胞集塊もみられた (Photo. 2c)。少数の篩状や低乳頭状パターンも認められた (Photo. 3)。集塊を構成する腫瘍細胞は比較的N/C比が低い均一な卵円形核を有していた (Photo. 4a)。核クロマチンは微細で軽度に増量し、一部では小核小体もみられた。細胞質はライトグリーン好性のものもあったが、淡橙色の粘液を有するものが多く、細胞境界は明瞭であった (Photo. 4a, b)。一部では細胞内粘液により核が偏在した杯細胞 (Photo. 4c) や、極性の揃った柵状配列もみられた。筋上皮は目立たなかった。細胞質が空胞状で、大きな核を有する少数の異型細胞が出現していた (Photo. 4d)。弾性線維を含む少数の線維組織片もみられたが、毛細血管や石灰化小体は認

められなかった。

#### IV. 病理所見

腫瘍は10×8 mmの辺縁整、境界明瞭な白色楕円形で、一部はややくびれていた。腫瘍内に径1 mmほどの粘液プールが散在していた (Photo. 5)。組織学的には弾性線維に取り囲まれた硝子様線維組織内に大小の腺管が不均等に分布し、腫瘍の周囲にはリンパ球の集簇巣が散在していた。概して腺管は辺縁部に密で、硝子化の進んだ中心部に疎に分布していた (Photo. 6a)。腺上皮の細胞質は広く淡明で小核小体のある卵円形核を有し、異型は乏しかった (Photo. 6b)。淡明な細胞質はAB-PAS染色で青紫～紫色に染まる酸性粘液が豊富で (Photo. 6c)、核が偏在する杯細胞もみられた (Photo. 6d)。粘液分泌により囊胞状に拡張し



**Photo. 2** Cytological findings

- a : Many large and small cell groups and numerous isolated tumor cells are seen against a mucinous background of foamy cells and cell debris (Pap. staining,  $\times 40$ ).
- b : Solid cluster of tumor cells within thick mucin (Pap. staining,  $\times 40$ ).
- c : Small sheets of tumor cells in thin mucin (Pap. staining,  $\times 40$ ).

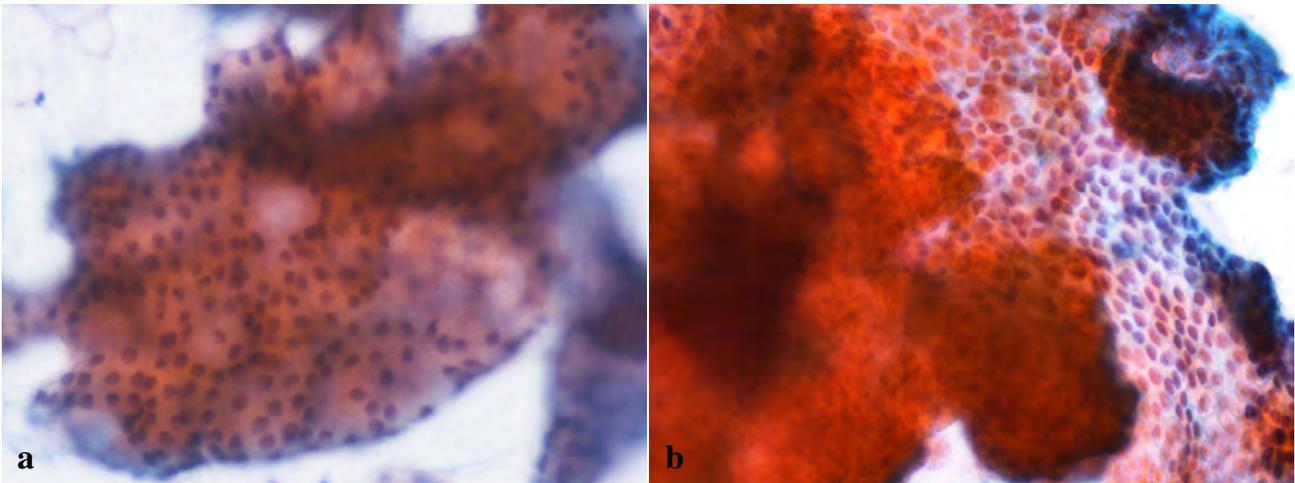
た腺管 (Photo. 6a) や篩状 (Photo. 6b) あるいは乳頭状 (Photo. 6d) の上皮過形成も認められた。またアポクリン化生を伴う腺管や小腺管もみられ (Photo. 7a, b), 一部ではアポクリン化生細胞から淡明細胞への移行がうかがえた。いずれの腺管も基本的な上皮の二相性は保たれ、一部では筋上皮から連続した紡錘形細胞が増生していた (Photo. 7c)。

以上より本例は乳管由来の弾性線維に取り囲まれ二相性が保たれた上皮細胞の増生からなる良性腫瘍で、病変の中心部に硝子様線維組織がみられたことから乳管腺腫と診断された。ただし、乳管腺腫ではまれな粘液産生と粘液化生を伴っていた。

## V. 考 察

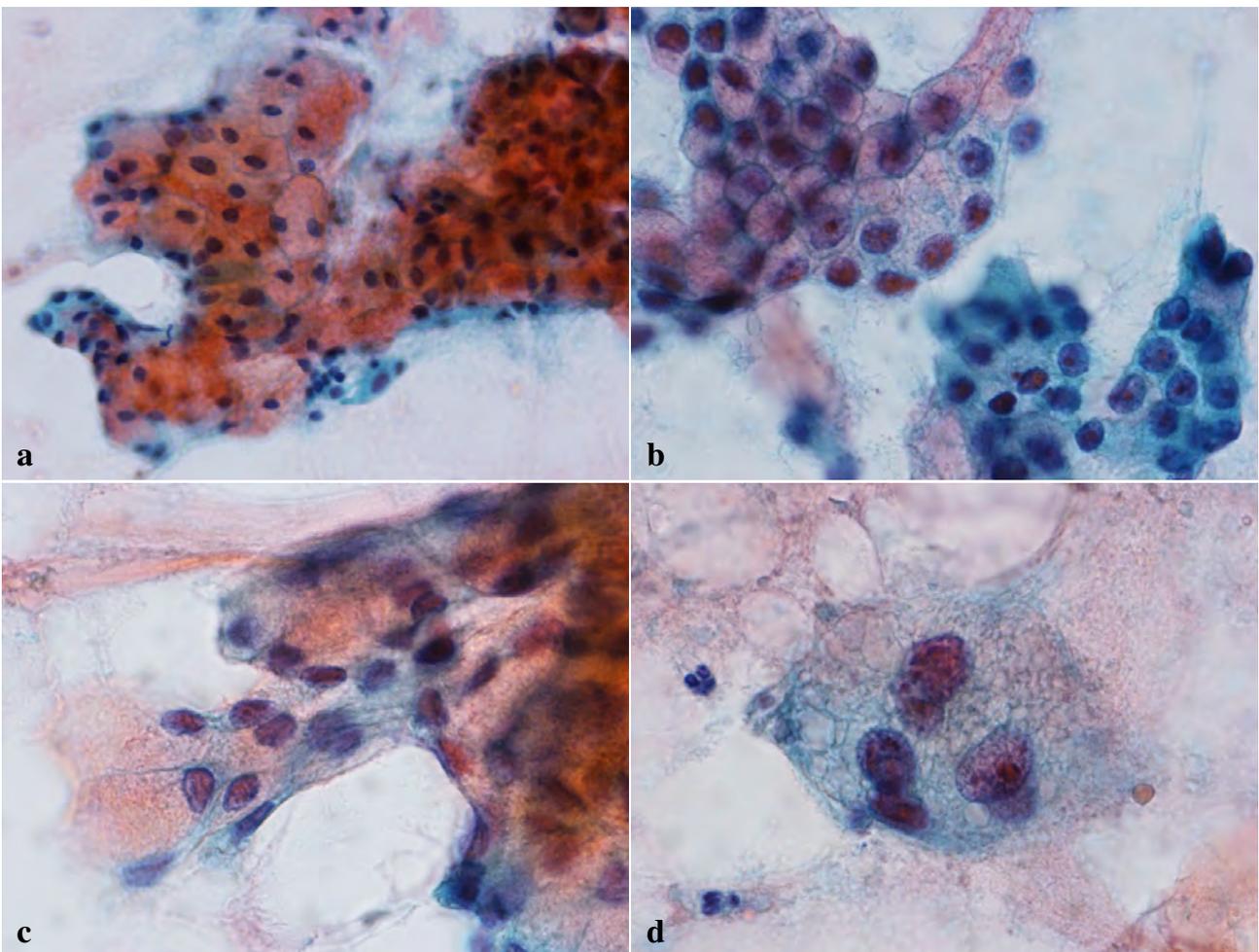
本例はFNACで多量の粘液と集塊状ないし孤在性に多数の腫瘍細胞が採取されたために混合型の粘液癌を疑ったが、組織学的には乳管腺腫であった。乳管腺腫は比較的中枢側の乳管に発生し、上皮細胞の増殖により乳管腔が閉塞する傾向を示す乳頭腫のバリエーションで、硬化性乳頭腫と同義語とされる<sup>3,4)</sup>。乳管腺腫は悪性と間違われやすい異型アポクリン化生細胞や偽浸潤像がみられることが知られているが、まれに脂腺化生<sup>5)</sup>、明細化生、粘液化生も生じうる<sup>4)</sup>。本例を組織像と対比してみると、FNACで多量にみられた粘液は粘液化生を伴った腫瘍細胞により分泌され貯留した、嚢胞状腺管から採取されたものであった。

乳腺のFNACでは粘液癌、粘液分泌を伴う非浸潤性乳管癌、mucocele-like tumor (MLT)、線維腺腫、葉状腫瘍、多形腺腫、基質産生癌などで多量の粘液が得られることが知られており<sup>6,7)</sup>、本例との鑑別が問題となった。本例では年輪状あるいは糸状構造の粘稠な粘液と稀薄な粘液が採取されており、細胞外に分泌された上皮性粘液と考えられる。したがって線維腺腫や葉状腫瘍の浮腫状あるいは粘液腫状の間質性粘液や、多形腺腫や基質産生癌の粘液腫状あるいは軟骨基質様物質とは異なっている。粘稠な上皮性粘液が採取される粘液癌は異型が軽度な類円形や球状の細胞集団が粘液に包み込まれるようにあるいは粘液中に浮かんでいるように出現しているのが特徴とされ<sup>8)</sup>、腫瘍細胞集塊が粘液上にみられた本例とは異なっている。また、石灰化小体や毛細血管がみられなかったことも鑑別点にあげられる。稀薄な粘液上に変性傾向を示す乳管上皮がみられるMLTと本例は腫瘍細胞の出現様式が類似しているが、篩状パターンや低乳頭状パターンを含む多量の腫瘍細胞が採取された点は合わない。粘液が採取される非浸潤性乳管癌のsolid papillary carcinomaとは結合性の乏しい腫瘍細胞



**Photo. 3** Cytological findings

Relatively small tumor cells with monotonous nuclei forming (a) cribriform & (b) low papillary patterns (Pap. staining,  $\times 40$ ).

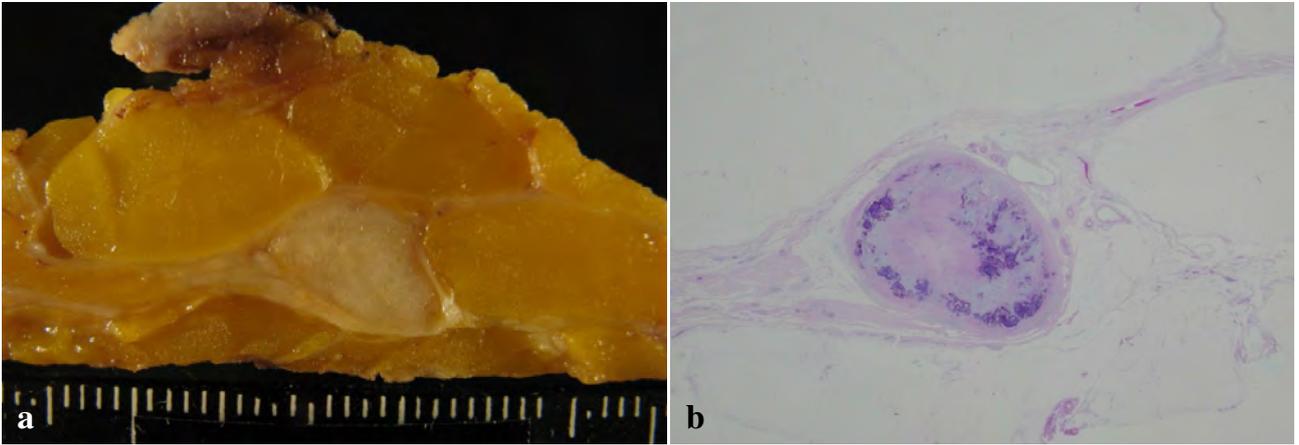


**Photo. 4** Cytological findings

a, b : Tumor cells with monotonous oval nuclei having well-defined cytoplasmic membranes and orange G-stained intracellular mucin (Pap. staining, a,  $\times 40$ , b,  $\times 100$ ).

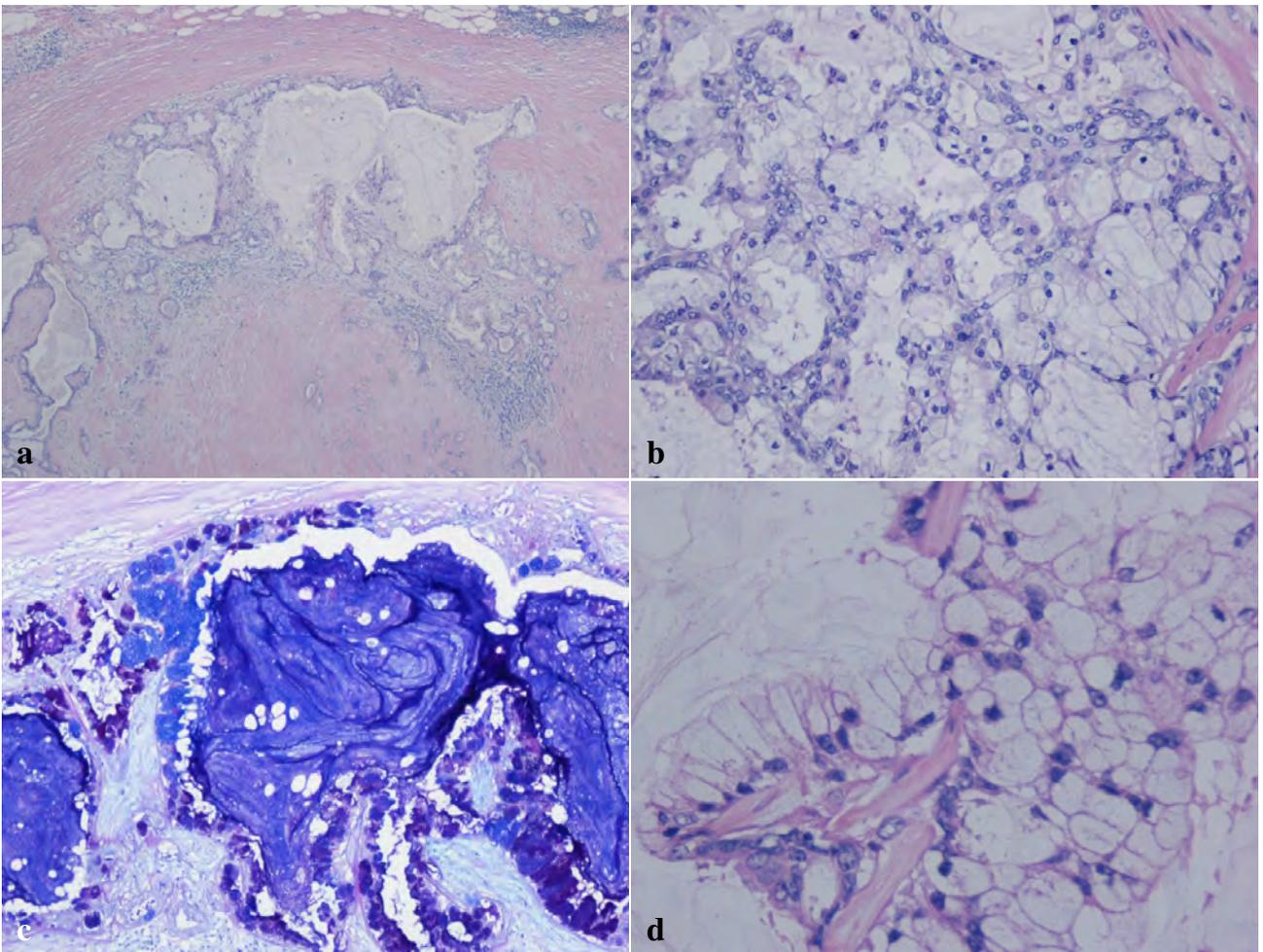
c : Goblet cells seen (Pap. staining  $\times 100$ ).

d : A few atypical apocrine cells with large nucleoli and foamy cytoplasm (Pap. staining  $\times 100$ ).



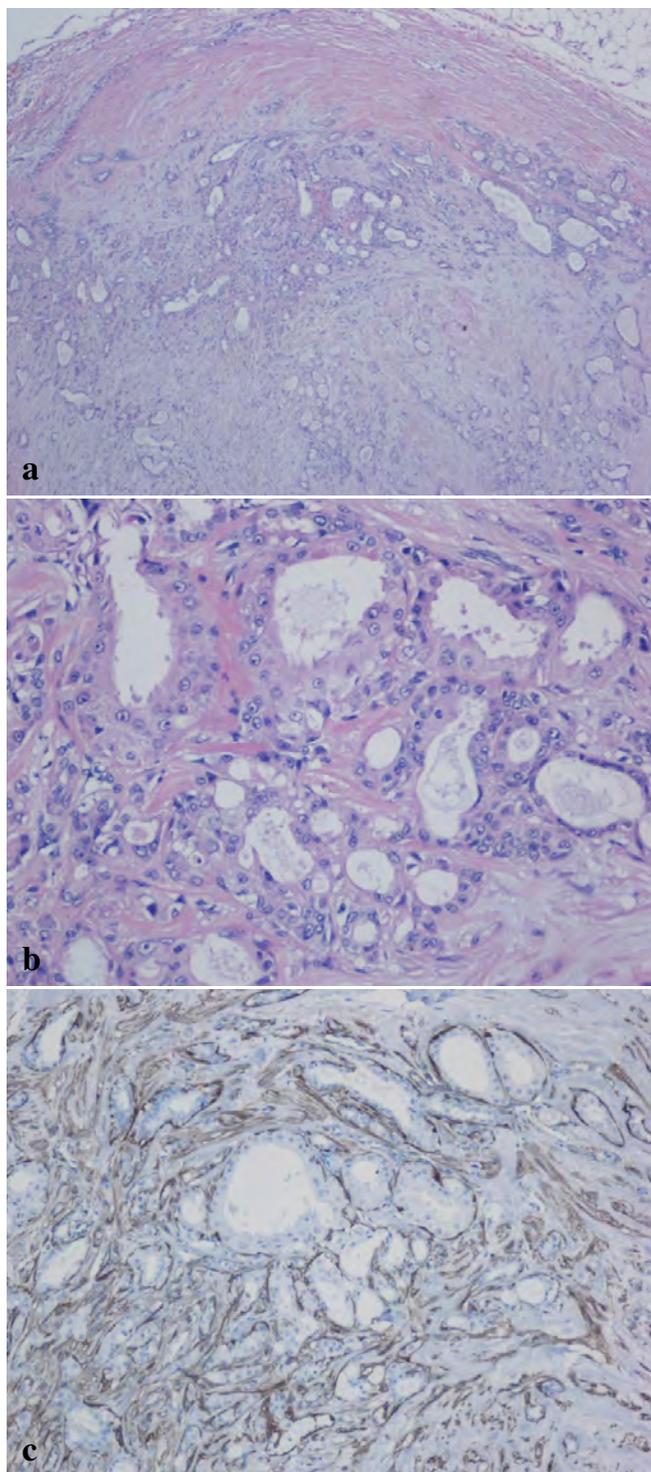
**Photo. 5** Macroscopic findings and a loupe image

A white oval tumor measuring 10×8 mm in size with a distinct margin. Mucin pools can be seen in the marginal region of the tumor (PAS staining).



**Photo. 6** Histological findings

a, c : Cysts with acid mucin in the marginal region and sparse small glands in the central hyalinized region (a : HE staining×4, c : AB-PAS staining×10).  
 b, d : Proliferation of clear cells in cribriform and papillary patterns with goblet cells (HE staining b : ×10, d : ×20).



**Photo. 7** Histological findings and Immunohistochemical findings

Glands lined by a double layer proliferating within dense scar-like fibrosis. Apocrine cells and spindle-shaped myoepithelial cells can also be seen (HE staining a :  $\times 4$ , b :  $\times 10$ ) (c : SMA immunohistochemical staining  $\times 10$ ).

が多量に採取されていない点や乳頭状パターンがみられない点が異なっている。低乳頭状パターンの非浸潤性乳管癌とは細胞異型が異なる点で鑑別が可能と思われる。

乳管腺腫のFNACで多量の粘液が採取されたとの報告は今までに1例みられる<sup>9)</sup>。組織像も本例と類似しているが細胞内粘液に関する記載はない。

本例ではFNACで腫瘍細胞内に淡橙色の粘液がみられたことが特徴的で、核が偏在する杯細胞も出現していた。Itoh らも細胞内粘液を有するため悪性を疑った3例の乳管腺腫を報告<sup>10)</sup>し注意を促している。乳腺のFNACにおいて細胞内小腺腔構造の粘液がみられた場合は悪性の可能性が高いとされている<sup>11)</sup>が、それとは違って核が偏在する淡橙色の細胞質内粘液を有する粘液化生細胞が採取されたときは悪性と過剰診断しないことが肝要と思われる。

乳管腺腫のFNACではしばしば異型アポクリン化生細胞が採取されるので過剰診断しないよう警告されてきた<sup>2)</sup>。本例でも核小体の目立つアポクリン化生細胞が孤立性にみられたが、数は少なかった。また見直してみると弾性線維を含む線維組織片も採取されていた。本例のように乳腺のFNACでは背景の多量な粘液に眼が奪われがちだが、全体像をみて粘液癌として合わない点を見出すこと、乳管腺腫においても粘液化生が生じ多量に粘液が採取される場合があると知っておくことが誤診の防止に繋がると思われた。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本症例の要旨は第53回日本臨床細胞学会秋期大会(2014年11月、下関市)にて発表した。

謝辞 本症例について臨床情報を提供していただいたたけべ乳腺クリニック 武部晃司先生および新井貴士先生に深謝致します。

## Abstract

**Background :** Ductal adenoma of the breast is often overdiagnosed, because aspiration cytology often shows numerous atypical apocrine cells. A large amount of mucin obtained on fine-needle aspiration cytology (FNAC) of ductal adenoma is extremely rare.

**Case :** A woman in her 60s was found to show an inner lower-quadrant category-3 tumor on mammography carried out as part of a health examination. FNAC showed tumors arranged in solid and tubular clusters or sheets, and numerous isolated tumor cells in a background of a large amount of mucin with foamy macrophages and cell debris. A few tumor cells were also seen arranged in cribriform and low-papillary patterns. Most of the tumor cells, with monotonous oval nuclei and a relatively low nuclear/cytoplasmic ratio showed orange G-stained intracellular mucin. Additionally, goblet cells were also seen. Based on the cytological findings, mucinous carcinoma was suspected. The histological diagnosis was ductal adenoma with mucinous metaplasia and mucinous cysts.

**Conclusion** : Although it was difficult to differentiate between mucinous carcinoma and mucocele-like tumor in our case, it is important to recognize that intracytoplasmic and extracellular mucin may be characteristic cytological findings of ductal adenoma.

## 文 献

- 1) Azzopardi, J. G., Salm, R. Ductal adenoma of the breast : lesion which can mimic carcinoma. *J Pathol* 1984 ; 144 : 15-23.
- 2) Jensen, M. L., Johansen, P., Noer, H., Sorensen, I. M. Ductal adenoma of the breast : The cytological features of six cases. *Diagn Cytopathol* 1994 ; 10 : 143-145.
- 3) 市原 周. 新版 乳腺病理学. 名古屋 : 名古屋大学出版会 ; 2013.
- 4) Lakhani, S. R., Ellis, I. O., Schnitt, S. J., Tan, P. H., van de Vijver, M. J. WHO Classification of tumours of the breast, 4th ed. Lyon : IARC ; 2012.
- 5) Jiao, Y. F., Nakamura, S., Oikawa, T., Sugai, T., Uesugi, N. Sebaceous gland metaplasia in intraductal papilloma of the breast. *Virchow Arch* 2001 ; 438 : 505-508.
- 6) Ventura, K., Cangiarella, J., Lee, I., Moreira, A., Waisman, J., Simsir, A. Aspiration biopsy of mammary lesions with abundant extracellular mucinous material. *Am J Clin Pathol* 2003 ; 120 : 194-202.
- 7) Tan, P. H., Tse, G. M. K., Bay, B. H. Mucinous breast lesions : diagnostic challenges. *J Clin Pathol* 2008 ; 61 : 11-19.
- 8) 土屋眞一, 北村隆司, 編. 新版 乳腺細胞診カラーアトラス. 東京 : 医療科学社 ; 2007.
- 9) Mesonero, C. E., Tabbara, S. Fine-needle aspiration cytology of ductal adenoma : Report of a case associated with a mucocele-like lesion. *Diagn Cytopathol* 1995 ; 13 : 252-256.
- 10) Itoh, H., Miyajima, Y., Kato, N., Serizawa, A., Machida, T., Umemura, S., Osamura, R. Y. Fine needle aspiration cytology of ductal adenoma of the breast with intracellular mucin. A report of three cases. *Acta Cytol* 2010 ; 54 : 753-758.
- 11) Johnson, S. J., Wadehar, V. The importance of intracytoplasmic DPAS positivity in fine needle aspirates of breast lesions. *J Clin Pathol* 2001 ; 54 : 146-151.

## 症 例

## 骨盤内腹膜に発生した benign multicystic mesothelioma の 1 例

佐竹 宣法 繁木 麻里 山田 順子 工藤 英治

徳島県立中央病院病理診断科

背景 : Benign multicystic mesothelioma (以下, BMM) は, 骨盤内, 腹腔内等に発生する中皮細胞由来の多房性嚢胞性病変である。現在まで 130 を超える症例が報告されているが, 細胞所見, 細胞学的特徴に関する報告は少ない。今回われわれは骨盤内腹膜に発生した BMM を経験したので報告する。

症例 : 30 歳代前半女性。左下腹部痛があり近医を受診後, 当院産婦人科に紹介された。経膈超音波検査, 胸腹部 CT, 骨盤 MRI 検査にて骨盤部に限局する多房性嚢胞性病変を指摘され, 腹腔鏡下生検が施行された。嚢胞内容液穿刺吸引細胞診ではシート状の中皮細胞集塊とともに, 球状, 乳頭状中皮細胞集塊が多数出現していた。術中迅速捺印細胞診, 嚢胞内容液穿刺吸引細胞診とも併せて, 病理組織学的に BMM と診断された。

結論 : 捺印細胞診, 嚢胞内容液穿刺吸引細胞診が BMM の病理組織診断に有用であった。

**Key words** : Benign multicystic mesothelioma, Peritoneum, Pelvis, Cytology, Case report

## I. はじめに

Benign multicystic mesothelioma (以下, BMM) は, 骨盤内, 腹腔内等に発生する中皮細胞由来の多房性嚢胞性病変である。若年ないし中年閉経前女性に多く, 手術歴, 骨盤内炎症疾患, 子宮内膜症との関連があるといわれている。良性疾患ながら局所再発することが多い。Multilocular peritoneal inclusion cyst, cystic mesothelioma of the peritoneum などの診断名でよばれることがある<sup>1)</sup>。1979 年に Mennemayer らが初めて報告し<sup>2)</sup>, 現在まで 130 を超える症例が報告されているが<sup>3)</sup>, 細胞所見, 細胞学的特徴に関する報告は少ない。

今回われわれは嚢胞内容液穿刺吸引細胞診が診断に有用

であった骨盤内腹膜に発生した BMM の 1 例を経験したので報告する。

## II. 症 例

患者 : 30 歳代前半女性。2 回経妊 2 回出産。

既往歴 : 特記すべきことなし。

現病歴 : 左下腹部痛があり近医を受診した。両側卵巣嚢腫を指摘され, 当院産婦人科に紹介された。経膈超音波検査, 胸腹部 CT, 骨盤 MRI 検査にて骨盤部に限局する多房性嚢胞性病変を認めた (Photo. 1)。嚢胞内の大部分が水に近い信号で, T1 強調画像 (以下, T1WI) で一部に淡い高信号域がみられた。薄い嚢胞壁が造影されていたが, 明らかな充実成分は認められなかった。胸腹部 CT では卵巣, 虫垂, 睪, 大網, 肺等に異常はみられなかった。腫瘍マーカー (CA19-9, CA125) は正常範囲内であった。多房性嚢胞性病変に対し腹腔鏡下摘出術が施行され, 病理組織診とともに術中迅速捺印細胞診, 嚢胞内容液の穿刺吸引細胞診が行われた。術後経過は良好で, 術後 9 ヶ月経過しているが再発は認めない。

Benign cystic mesothelioma in the pelvic peritoneum—A case report—

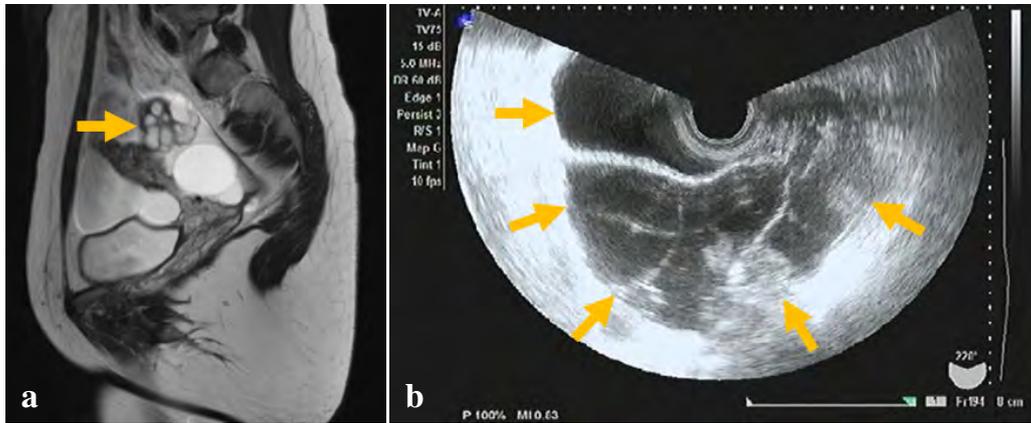
Nobuo SATAKE, M. D., Mari SHIGEKI, C. T., I. A. C., Junko YAMADA, C. T., I. A. C., Eiji KUDO, M. D.

Department of Diagnostic Pathology, Tokushima Prefectural Central Hospital

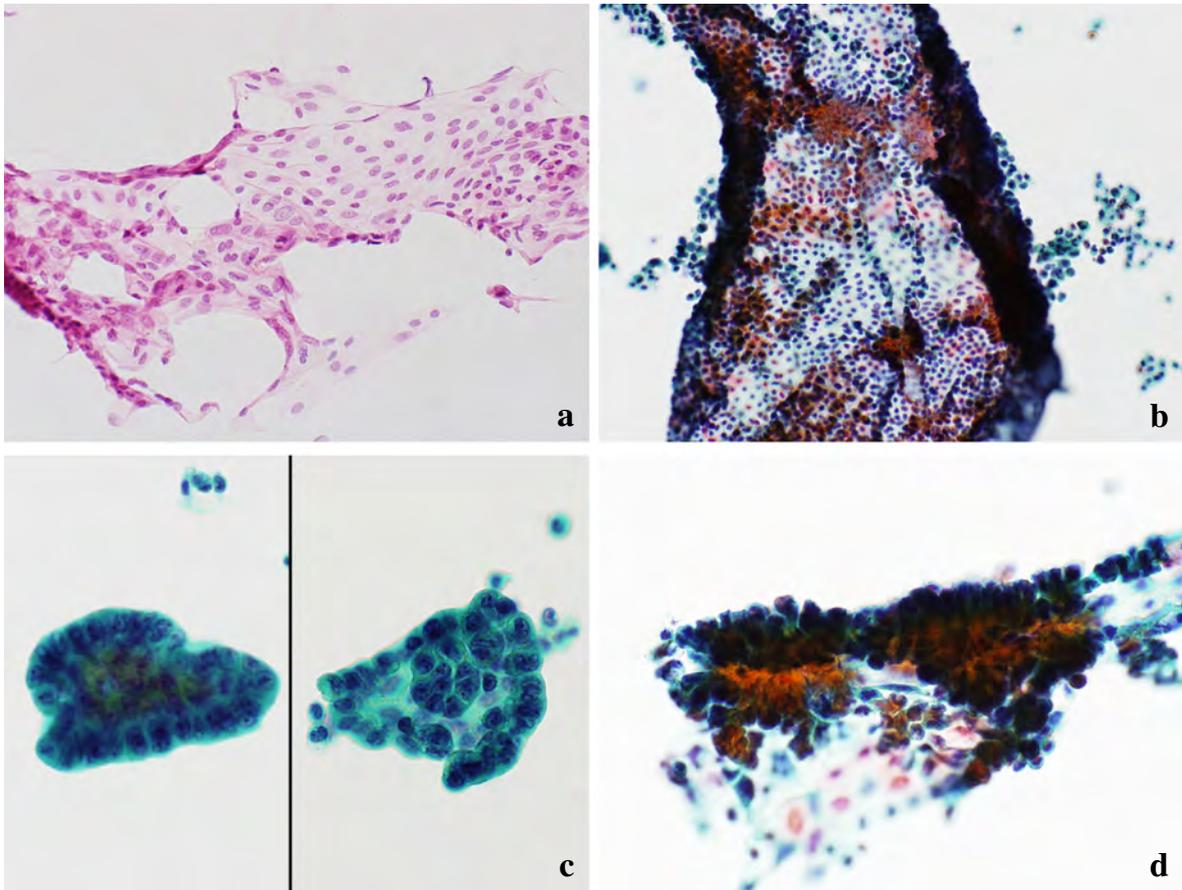
論文別刷請求先 〒 770-8539 徳島県徳島市蔵本町 1 の 10 の 3 徳島県立中央病院病理診断科 佐竹宣法

平成 27 年 4 月 30 日受付

平成 27 年 11 月 12 日受理



**Photo. 1** A large multicystic mass (arrow) on (a) pelvic MRI (sagittal plane, T2-weighted) and (b) transvaginal ultrasonography.



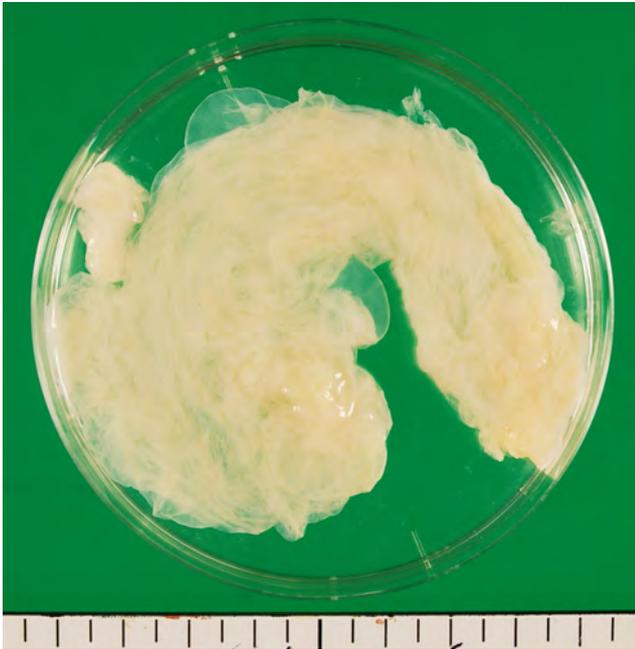
**Photo. 2** Cytological features of (a) the touch preparation. Monolayered mesothelial cells are seen (H. E. staining,  $\times 20$ ). (b) The smear of intracystic fluid. Low-power examination revealed sheets and small clusters of relatively monomorphous mesothelial cells (Pap. staining,  $\times 4$ ). (c, d) Nests and papillary clusters of reactive mesothelial cells with slightly enlarged nuclei and small nucleoli are observed (Pap. staining,  $\times 40$ ).

### III. 細胞学的所見

術中迅速捺印細胞診：壊死性背景はみられなかった。中皮細胞のシート状集塊が認められた (Photo. 2a)。

嚢胞内容液穿刺吸引細胞診：炎症性背景の中、シート状

の中皮細胞集塊とともに、核形不整、核クロマチンの細顆粒状増量、小型核小体のみられる異型細胞が球状、乳頭状集塊で多数出現していた。悪性中皮腫を疑うような高度な核異型、多核細胞は認められず、壊死性背景もみられなかった (Photo. 2b~d)。反応性中皮に類似した細胞所見



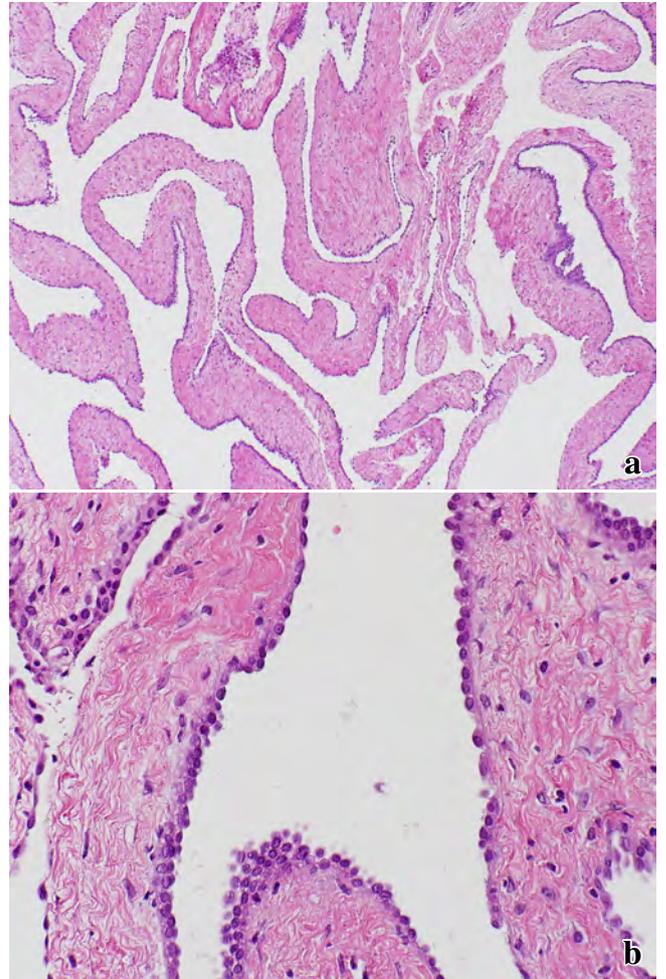
**Photo. 3** Macroscopic finding of the tumor  
Gelatinous pale yellow with multiple translucent membranous cysts is observed.

で、鑑別診断としてBMM、悪性中皮腫、癌等が考えられたが、迅速組織標本と併せてBMMが推定された。

#### IV. 病理組織学的所見

肉眼所見：14×7 cm 大の黄白色の薄い囊胞壁からなる多囊胞性病変で、内部に透明の漿液を認めた (Photo. 3)。

病理組織所見：膠原線維や線維芽細胞からなる線維性の薄い壁と、扁平～立方状あるいは hobnail 状の1層の被覆細胞からなる囊胞性病変で、一部で多層もしくは乳頭状に増生する腫瘍細胞もみられた。腫瘍細胞は異型性に乏しく、核分裂像はほとんどみられなかった。浸潤性病変は認められなかった。平滑筋細胞の増生、石灰沈着は認められなかった (Photo. 4)。免疫組織化学的には、腫瘍細胞は cytokeratin AE1/AE3, calretinin 陽性、一部で D2-40 と cytokeratin 5/6 も陽性で、中皮細胞マーカーは陽性であった。EMA は腫瘍細胞の細胞質に強陽性で desmin, GLUT-1 は一部の腫瘍細胞に陽性であった。p53 陽性腫瘍細胞もみられた (Photo. 5)。HMB-45, ER は陰性だった。Ki-67 標識率は5%程度であった。以上の所見よりBMMと診断した。

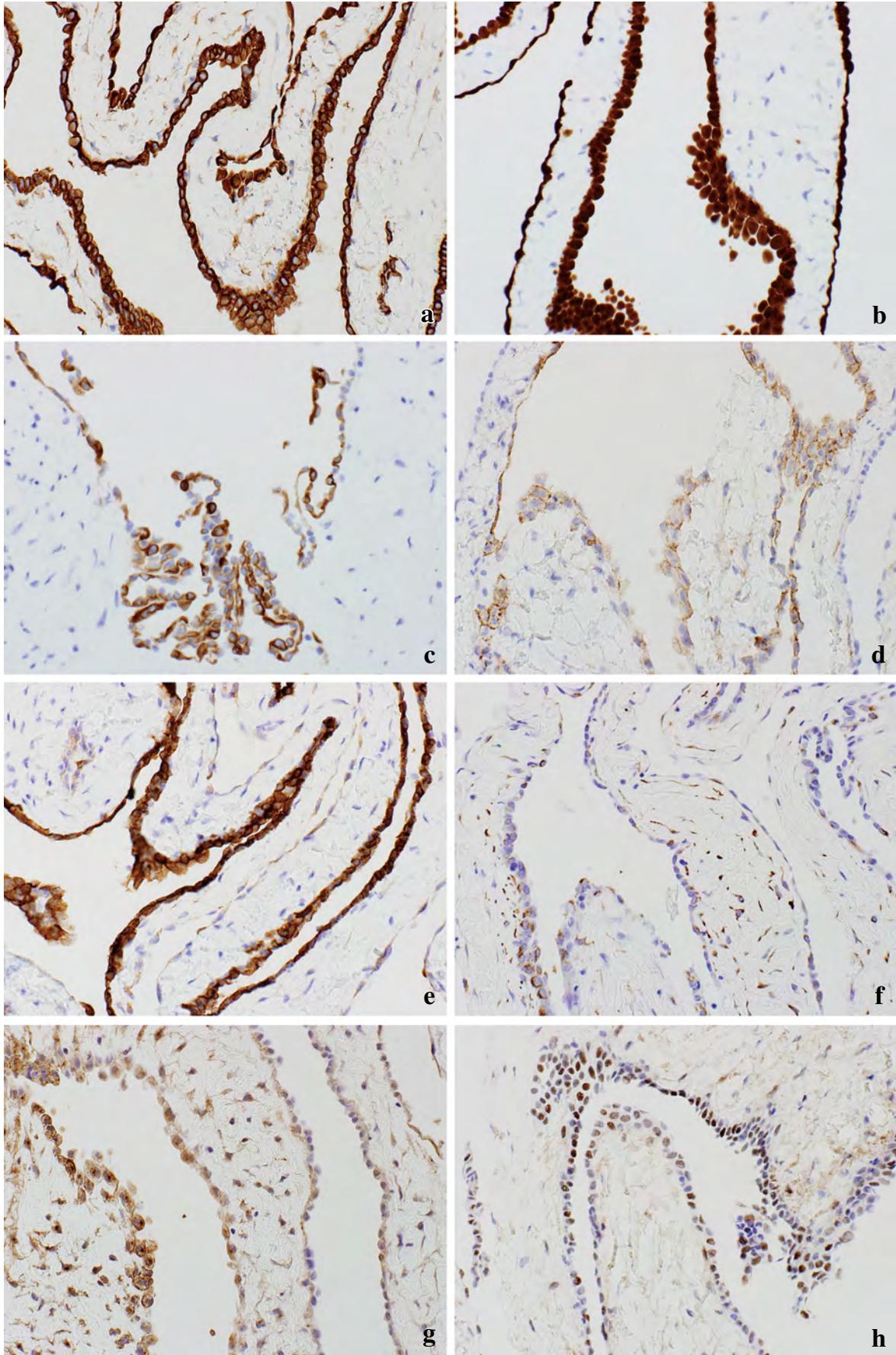


**Photo. 4** Histological findings of benign multicystic mesothelioma  
(a) Multiple cystic spaces are separated by broad fibrous septa (H. E. staining, ×4). (b) The cysts are lined by a single or several cell layers of flattened and cuboidal mesothelial cells (H. E. staining, ×20).

#### V. 考 察

BMM は骨盤内、腹腔内等に発生する中皮細胞由来の多房性囊胞性病変で、子宮内膜症、骨盤内炎症疾患などが原因とされている<sup>1)</sup>。アスベスト曝露との関連は低い。また良性疾患ではあるが局所再発することが多いといわれており、再発率は約50%と報告されている<sup>4)</sup>。まれながら悪性中皮腫が発生した報告例もあり<sup>5)</sup>、本例についても長期の経過観察が必要と考えられる。

組織学的にBMMは薄い線維性囊胞壁に分画された大小多数の囊胞と、囊胞壁を裏打ちする1層の扁平化した中皮細胞を特徴とする。中皮細胞は hobnail pattern を示すことがある<sup>1,6,7)</sup>。また部分的に多層化した中皮細胞や扁平上皮



**Photo. 5** Immunohistological findings of (a) cytokeratin AE1/AE3 ( $\times 20$ ), (b) calretinin ( $\times 20$ ), (c) cytokeratin 5/6 ( $\times 20$ ), (d) D2-40 ( $\times 20$ ), (e) EMA ( $\times 20$ ), (f) desmin ( $\times 20$ ), (g) GLUT-1 ( $\times 20$ ) and (h) p53 ( $\times 20$ ).

化生，腺上皮化生がみられることがあるが<sup>8)</sup>，本例では扁平上皮化生，腺上皮化生は認められなかった．組織学的鑑別診断として Cystic lymphangioma, Cystic adenomatoid tumor, Lymphoangiomyoma 等が挙げられるが，腫瘍細胞が異型に乏しいこと，D2-40, calretinin などの中皮腫マーカー，cytokeratin AE1/AE3 等の中皮細胞・上皮共通マーカーを用いた免疫染色の結果等で鑑別可能である．術中迅速捺印細胞診では，中皮細胞のシート状集塊がみられ，BMM の診断に有用であった<sup>9)</sup>．

BMM の細胞学的特徴として，N/C 比の低い単一の中皮細胞のシート状配列や二層索状配列，細胞間窓形成等が報告されているが<sup>10-13)</sup>，本例の嚢胞内容液穿刺吸引細胞診では中皮細胞のシート状集塊に加え，球状，乳頭状集塊も多数出現し，核腫大，核形不整や核クロマチン増量等も認められた．鑑別診断として，良性では反応性中皮細胞，悪性では上皮型悪性中皮腫，消化器癌，卵巣癌等の癌性腹膜炎，腹膜原発漿液性腺癌等が挙げられる．反応性中皮細胞は乳頭状集塊や集積性集塊として体腔液に出現することがあり，ときに悪性細胞との鑑別が困難なことがあるが，反応性中皮細胞の細胞学的特徴として，(1) 悪性中皮腫と比較して細胞が小型であること，(2) 細胞質の重厚感に乏しいこと，(3) 細胞境界が明瞭であること，(4) 二核以上の多核細胞が出現する頻度が低いことなどが挙げられる<sup>14)</sup>．本例の細胞所見は反応性中皮細胞に類似していた．反応性中皮細胞と悪性中皮腫細胞との鑑別には免疫組織学的手法も用いられている．中皮腫細胞，反応性中皮細胞は D2-40, calretinin などの中皮腫マーカーは陽性だが，反応性中皮細胞では EMA は陰性または細胞質内に弱陽性のことが多く，腺癌細胞や悪性中皮腫細胞では細胞膜と細胞質内に強陽性所見を呈する場合が多いとされている．Desmin, GLUT-1 も反応性中皮細胞と悪性中皮腫細胞との鑑別に有用であり，反応性中皮細胞で desmin 陽性，GLUT-1 陰性であり，悪性中皮腫細胞では desmin 陰性，GLUT-1 陽性とされている<sup>14)</sup>．本例の病理組織標本では中皮腫マーカー陽性，EMA は細胞質に強陽性，desmin, GLUT-1 は部分的に陽性であった．p53 免疫染色は腫瘍の良悪性の判断のために行われることがあるが，Husain らが p53 陽性の腹膜 BMM 症例を報告し，BMM が腫瘍性病変である可能性について述べている<sup>15)</sup>．本例でも p53 陽性腫瘍細胞がみられた．BMM の病態について炎症に対する中皮細胞の反応性増殖か，腫瘍性病変かの議論があるが，本例でも反応性中皮細胞と悪性中皮腫細胞との中間的なマーカー発現を示し，BMM が腫瘍性病変であることが示唆された．病態や予後を考えるうえで興味深い所見であった．今後の症例の蓄積と免疫染色等を含めた詳細な検討が必要と考えられる．

## VI. 結 語

今回，われわれは腹膜に発生した BMM の 1 例を経験した．嚢胞内容液穿刺吸引細胞診で，シート状の中皮細胞集塊とともに多数出現する中皮細胞の球状，乳頭状集塊は本疾患に特徴的な細胞所見である．

COI 開示 全著者について開示すべき利益相反はありません．

## Abstract

**Background** : Benign multicystic mesothelioma (BMM) is a rare mesothelial proliferative lesion characterized by multilocular cysts in the pelvis and abdominal cavity. Approximately 130 cases of BMM have been documented in the literatures, but reports of the cytopathological features are few. We report herein on a case of BMM in the pelvic peritoneum.

**Case** : A-30-year old woman with the chief complaint of pain in the lower left quadrant was referred to our hospital. Transvaginal ultrasonography, CT and MRI detected a mass with a multilocular cystic tumor in the pelvis. Cytologically, sheets of monomorphous mesothelial cells and papillary or ball-like clusters of mesothelial cells were observed in the intracystic fluid smear. The patient subsequently underwent an excision of the tumor. The pathological and cytopathological examination of the tumor revealed BMM in the pelvic peritoneum.

**Conclusion** : Cytology of the touch preparation and the intracystic fluid smear provided useful information for a pathological diagnosis in our case.

## 文 献

- 1) Chung, A., Cagle, P. T., Roggli, V. L. AFIP Atlas of tumor pathology. Fourth series Fascicle 3. Tumors of the serosal membrane. Washington, DC : American Registry of Pathology : 2006. 111-112.
- 2) Mennemeyer, R., Smith, M. Multicystic, peritoneal mesothelioma : a report with electron microscopy of a case mimicking intra-abdominal cystic hygroma (lymphangioma). Cancer 1979 ; 44 : 692-698.
- 3) Elbouchaddouti, H., Bouassria, A., Mouaqit, O., Benjelloun, el, B., Ousadden, A., Mazaz, K., et al. Benign cystic mesothelioma of the peritoneum : a case report and literature review. World J Emerg Surg 2013 ; 8 : 43.
- 4) Canty, M. D., Williams, J., Volpe, R. J., Yunan, E. Benign cystic mesothelioma in a male. Am J Gastroenterol 1990 ; 85 : 311-315.
- 5) González-Moreno, S., Yan, H., Alcorn, K. W., Sugarbaker, P. H. Malignant transformation of "benign" cystic mesothelioma of the peritoneum. J Surg Oncol 2002 ; 79 : 243-251.

- 6) 平野博嗣, 吉田智美, 吉村 久, 福岡正人, 橘 史朗, 齋藤 寛・ほか. 腹膜 benign multicystic mesothelioma の 1 例. 診断病理 2010 ; 27 : 325-329.
- 7) Stojacic, Z., Jankovic, R., Jovanovic, B., Vujovic, D., Vucinic, B., Bacetic, D. Benign cystic mesothelioma of the peritoneum in a male child. *J Pediatr Surg* 2012 ; 47 : e45-e49.
- 8) Cavallaro, A., Berretta, M., Lo Menzo, E., Cavallaro, V., Zanghi, A., Di Vita, M., et al. Cystic peritoneal mesothelioma : report of a case. *Surg Today* 2011 ; 41 : 141-146.
- 9) Kemp, A. M., Nayar, R., De Frias, D., Lin, X. Cytomorphologic characteristics of fine needle core biopsy of multicystic peritoneal mesothelioma : a case report and review of the literature. *Diagn Cytopathol* 2010 ; 38 : 192-197.
- 10) Assaly, M., Bongiovanni, M., Kumar, N., Egger, J. F., Pelte, M. F., Genevay, M., et al. Cytology of benign multicystic peritoneal mesothelioma in peritoneal washings. *Cytopathology* 2008 ; 19 : 224-228.
- 11) 武内享介, 望月真人, 北沢荘平, 中畷一彦, 北垣壮之助, 古結一郎. Multilocular Peritoneal Inclusion Cyst の 2 例 超音波下穿刺吸引細胞診の意義. *日臨細胞会誌* 1997 ; 36 : 244-248.
- 12) Devaney, K., Kragel, P. J., Devaney, E. J. Fine-needle aspiration cytology of multicystic mesothelioma. *Diagn Cytopathol* 1992 ; 8 : 68-72.
- 13) Baddoura, F. K., Varma, V. A. Cytologic findings in multicystic peritoneal mesothelioma. *Acta Cytol* 1990 ; 34 : 524-528.
- 14) 亀井敏昭, 渋谷秀美, 安永佳麻里. 体腔液, 体腔膜の細胞診 体腔液細胞診の見方, 考え方. *病理と臨* 2010 ; 28 : 1129-1135.
- 15) Husain, A., Ozdemirli, M. Benign multicystic mesothelioma with concurrent colonic adenocarcinoma : a report of two cases. *Surg Today* 2012 ; 42 : 978-982.

## 症 例

## 胆管原発腺内分泌細胞癌の1例

——採取検体による出現腫瘍細胞の形態差異と組織像の関連について——

町田 知久<sup>1)</sup> 伊藤 仁<sup>3)</sup> 加戸 伸明<sup>3)</sup> 渡具知 克<sup>1)</sup>藤田 大貴<sup>1)</sup> 杉山 朋子<sup>2)</sup> 中村 直哉<sup>4)</sup> 田尻 琢磨<sup>2)</sup>東海大学医学部附属八王子病院臨床検査技術科<sup>1)</sup>, 同 病理診断科<sup>2)</sup>,東海大学医学部附属病院病理検査技術科<sup>3)</sup>, 東海大学医学部基盤診療学系病理診断学<sup>4)</sup>

背景：腺内分泌細胞癌（mixed adenoneuroendocrine carcinoma：以下 MANEC）は上皮粘膜内に局在する腺癌成分と粘膜下に深に分布する神経内分泌細胞癌が混在する特徴的な形態を呈する。今回、採取法により細胞形態の差異を認めた胆管原発 MANEC の1例を報告する。

症例：60歳代、男性。主訴は黄疸。ERCPにて胆管に腫瘍が確認された。胆汁・胆管擦過細胞診で腺癌が疑われ、胆嚢・胆管切除術が施行された。胆汁細胞診では、腺管状・柵状配列を呈する腺癌細胞が観察された。胆管擦過細胞診では、腺癌細胞に加え、比較的N/C比が高い類円形の異型細胞が観察されたが、腺癌の低分化成分と考えた。術中の腹腔洗浄液細胞診では、粗顆粒状核と高N/C比を有する類円形細胞が出現し神経内分泌細胞癌を疑った。組織診では、粘膜には高分化腺癌、粘膜下ではCD56が陽性を示す高N/C比の小型類円形細胞の集簇が観察され、MANECと診断された。

結論：採取法による細胞像の違いは特徴的な組織像を反映する。腺癌と神経内分泌癌の中間系細胞を認識することで、正診率と予後の向上に貢献できる。

**Key words** : Mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC), Cytology, Bile duct, Intermediate cells,  
Case report

## I. はじめに

A case of mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC) of the biliary tract—Correlation of the cytological appearances of the tumor cells with the histology—

Tomohisa MACHIDA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Hitoshi ITOH<sup>3)</sup>, C. T., C. M. I. A. C., Nobuaki KATO<sup>3)</sup>, C. T., I. A. C., Suguru TOGUCHI<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Hirota FUJITA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Tomoko SUGIYAMA<sup>2)</sup>, M. D., Naoya NAKAMURA<sup>4)</sup>, M. D., Takuma TAJIRI<sup>2)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Division of Laboratory Medicine, <sup>2)</sup>Department of Pathology, Tokai University Hachioji Hospital

<sup>3)</sup>Division of Diagnostic Pathology, Tokai University Hospital

<sup>4)</sup>Department of Pathology, School of Medicine, Tokai University

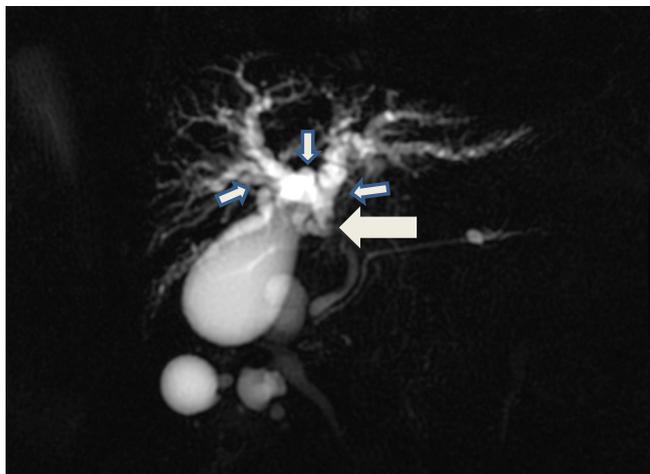
論文別刷請求先 〒192-0032 東京都八王子市石川町1838 東海大学医学部附属八王子病院臨床検査技術科 町田知久

平成27年5月21日受付

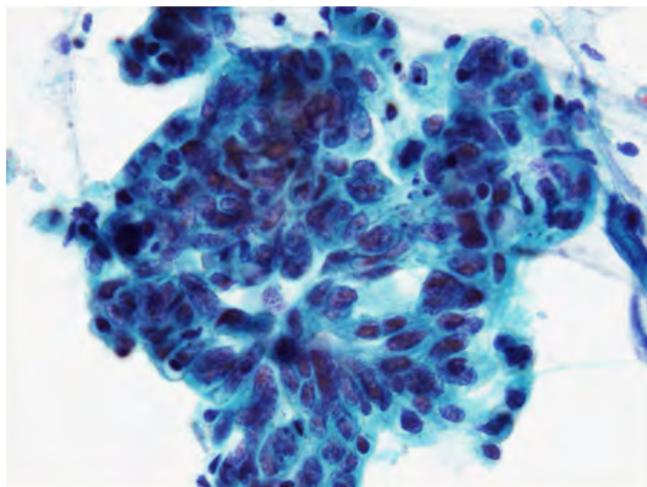
平成27年11月5日受理

胆道の神経内分泌腫瘍（neuroendocrine tumor：以下 NET）は頻度が低く、純粋な神経内分泌細胞癌（neuroendocrine carcinoma：以下 NEC）はさらにまれである<sup>1)</sup>。NECの多くは通常の腺癌が相接または混在する腺内分泌細胞癌（mixed adenoneuroendocrine carcinoma：以下 MANEC）の形態を呈する。MANECは本邦取扱い規約で腺癌および内分泌細胞癌成分がおおの30%以上存在することとされ、一般的に腺癌細胞成分は上皮粘膜内に局在し、NEC成分は粘膜下に深で腺癌と混在しながら分布する特徴的な腫瘍形態を呈する<sup>2)</sup>。

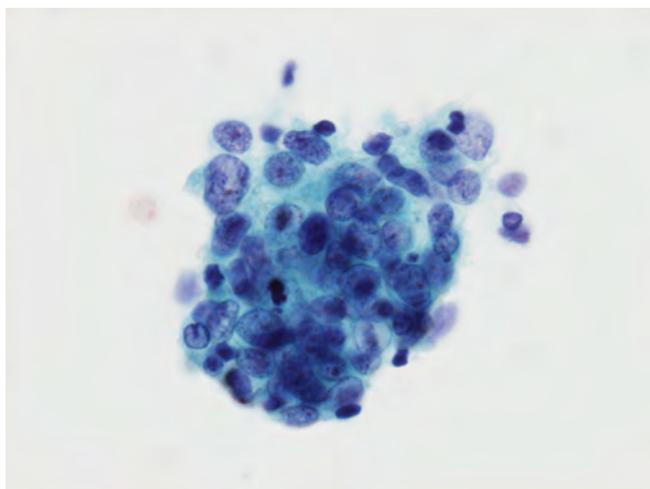
今回われわれは、採取法により細胞形態の差異を認めた胆管原発 MANEC の1例を経験したので、細胞像における



**Photo. 1** Magnetic resonance cholangiopancreatography (MRCP) showing dilatation of the bile ducts (small arrow) at the proximal side, as well as an obstruction at the distal side that is almost occluding the lumen (large arrow) at the junction of the common bile duct and cystic duct.



**Photo. 2** Cytologic findings of exfoliative bile fluid cytology. Intermediate power view showing atypical cells with unevenly distributed nuclei and clear cytoplasm arranged in a glandular/palisading pattern (Papanicolaou staining, ×40).



**Photo. 3** Cytologic findings of brush cytology of biliary tract. Intermediate power view showing small-sized atypical cells with oval nuclei and a high N/C ratio distributed in small discohesive clusters (Papanicolaou staining, ×40).

差異の原因について組織形態ならびに細胞採取方法を基盤に述べ、さらに腺癌と NEC の形態を相有する中間系細胞の存在意義について考察する。

## II. 症 例

患者：60歳代，男性。  
主訴：黄疸。  
既往歴：特になし。

現病歴：近医より黄疸と血清ビリルビン高値のため精査，加療目的で当院紹介受診となった。腹部磁気共鳴胆管膵管断層撮影（MRCP）では総胆管から胆管に著明な拡張と途絶を認め，この部分の閉塞が疑われた（Photo. 1）。内視鏡的逆行性胆管膵管造影（ERCP）では三管合流部近傍に全周性腫瘍が確認され，内腔をほぼ閉塞した像が観察された。その際採取された胆汁および胆管擦過細胞診により腺癌が疑われ，胆嚢・胆管部分切除術が施行された。術後，化学療法が施行されたが，2ヵ月で腹膜播種，骨髄転移がみられ，その2週間後に永眠された（剖検は行われなかった）。

## III. 細胞学的所見

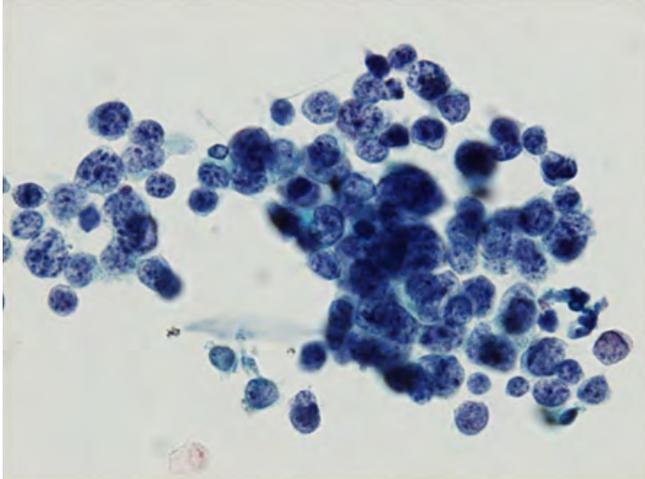
### 1. ERCP 施行時の胆汁細胞診

壊死性背景にクロマチン増量，核腫大した異型細胞が上皮性結合を有する大小の集塊を形成し出現していた。

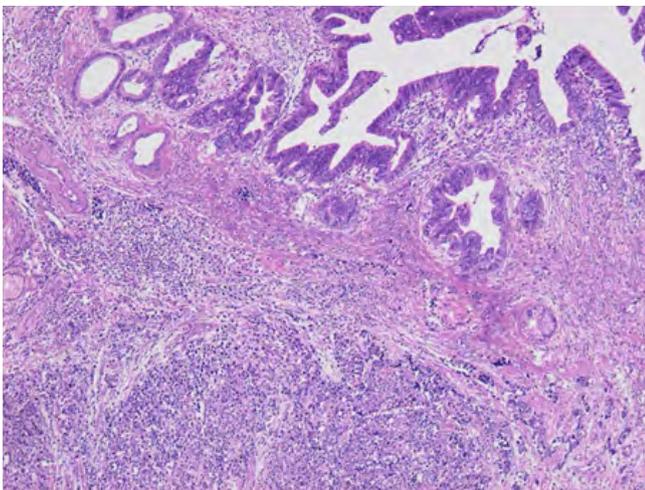
これらの細胞は，粗顆粒状のクロマチンパターンを呈し，細胞質は比較的淡く核偏在傾向がみられた。集塊では一部に腺管状および柵状配列が観察されたことから，腺癌と判定した（Photo. 2）。

### 2. ERCP 施行時の胆管擦過細胞診

胆汁細胞診に類似した腺癌細胞集塊が観察された。同時に N/C 比が比較的高く類円形核を有する異型細胞が散在性または結合性の低い小集塊としてみられたが（Photo. 3），腺癌の低分化成分と考えた。



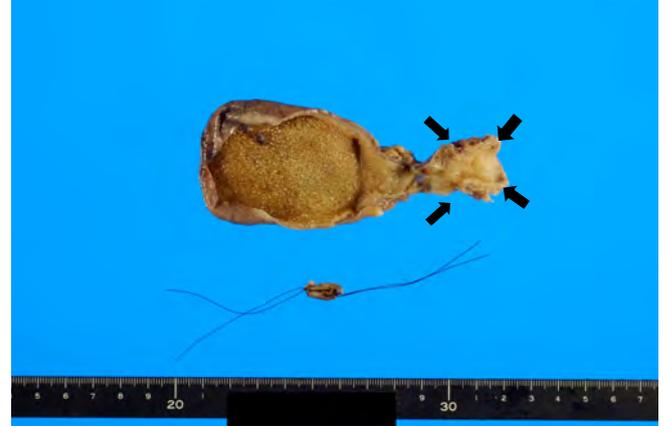
**Photo. 4** Cytologic findings of intraabdominal lavage cytology  
Intermediate power view showing small oval cells with nuclear enlargement with a markedly elevated N/C ratio containing small nucleoli and mitosis (Papanicolaou staining,  $\times 40$ ).



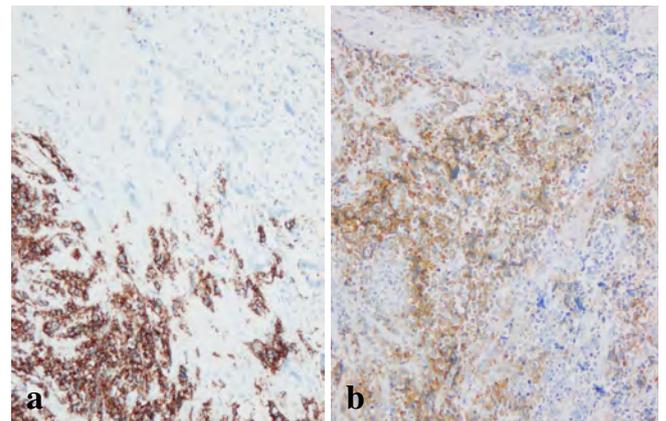
**Photo. 6** Histologic findings of mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC)  
Well-differentiated adenocarcinoma at the surface epithelium sequentially progressing to invasion with solid nests, in addition to fibrous desmoplasia (HE staining,  $\times 4$ ).

### 3. 術中腹腔洗浄液細胞診

血球成分を背景に、クロマチン粗顆粒状に増量し、N/C比のきわめて高い小型類円形異型細胞が散在性または結合性のきわめて低い小集塊として観察された。これらの細胞は、小型核小体を有し、核分裂像が比較的多数観察された (Photo. 4)。これらの所見から悪性、NECの疑いと報告した。



**Photo. 5** Macroscopic findings of the gallbladder and biliary tract after cholecystectomy and partial resection of the biliary tract.  
An elevated mass (10  $\times$  5 mm) surrounded by the biliary tract was found at the junction of the common bile duct and cystic duct of the gallbladder.



**Photo. 7** The solid nests showed positive staining for CD56 (a) and synaptophysin (b) in the cytoplasm as well as the cell membrane (a, b, Immunostaining,  $\times 10$ ).

## IV. 組織学的所見

腫瘍は胆管三管合流部に10 $\times$ 5 mmの隆起性病変として認められた (Photo. 5)。組織学的には、粘膜では管状もしくは一部に乳頭状を呈する高分化な腺癌がみられた。また、粘膜下層では腺癌に連続してN/C比の高い小型～中型類円形細胞の集簇が漿膜下層から漿膜まで深く浸潤した像が観察された (Photo. 6)。この類円形腫瘍細胞は免疫組織化学的に、CD56、NSE、synaptophysinが陽性を示し (Photo. 7)、神経内分泌系腫瘍への分化が認められたこと、また腺癌成分・NEC成分がおのおの腫瘍全体の30%以上認められたことから、MANECと診断された。

**Table 1** Cytologic diagnosis by the examined cytologic method and material depending on the depth of the tumor

Cytologic examination	Depth	Cytologic diagnosis
Exfoliative cytology of biliary tract	Mucosal surface	Adeno Ca
Brushing cytology of biliary tract	Mucosa : Fibromuscular layer	Adeno Ca NEC Intermediate cells between Adeno Ca and NEC
Intraabdominal lavage cytology	Serosal surface (with peritoneum)	NEC

## V. 考 察

MANECは本邦胆道癌取扱い規約では神経内分泌腫瘍に属し、混合型腺神経内分泌癌 (mixed adenoneuroendocrine carcinoma)としてWHOと同一の分類が用いられている。

腺癌成分は高・中分化型管状腺癌が主体となり、NEC成分は低分化腺癌との鑑別が重要となる。文献的に、胆管原発MANECの21例の報告では、平均年齢は63.4±12.7歳、男女比は14:7で男性優位とされている<sup>3)</sup>。多くの場合術後数ヶ月以内で死亡にいたるきわめて予後不良な腫瘍であり<sup>4,5)</sup>、NECと同様に他臓器由来のNETの予後とは異なる生物学的振る舞いを呈する。本例においても類似した臨床的経過をとった。

MANECの治療では、化学療法や<sup>6,7)</sup>、分子標的治療であるソマトスタチンアナログが使用されている。これらの治療は分化の低いNEC成分を治療・発育抑制するもので、MANECにおいても予後の向上が期待されている<sup>8)</sup>。

MANECの発生には諸説があるが、鬼島ら<sup>9)</sup>、岩淵ら<sup>10)</sup>は腺癌内に内分泌細胞のクローンが形成され発育する腺癌からの発生説を提唱している。また、正常組織内に存在する腺癌および神経内分泌細胞系の両方向に分化しうる多分化または幼若な細胞からの発生も推測されている<sup>11)</sup>。

本例は上皮粘膜内に高分化な管状腺癌が存在し、腫瘍粘膜下にはN/Cがきわめて高い小型類円形細胞の集簇がみられるという報告例<sup>10)</sup>と同様な組織形態を呈していた。本例の細胞診検体は①PTCD胆汁、②胆管擦過、③術中腹腔洗浄細胞診の3種類が存在し、おのおの異なった細胞像を呈した。①PTCD胆汁ではクロマチン増量、核腫大した腺癌細胞が管状、一部に乳頭状を呈する集塊として観察された。②胆管擦過細胞診では腺癌成分に混在し、N/C比が比較的高い小型類円形細胞が観察された。これらの細胞は腺癌成分に類似する核と細胞質を有し、結合性が低下した中間系の形態を呈する細胞も観察されたことから、この時点では腺癌の低分化成分と考えた。しかし、③術中腹腔洗浄細胞診では、②胆管擦過細胞診で観察されたN/C比の高い小型類円形細胞に類似した細胞のみが多数観察され、細胞

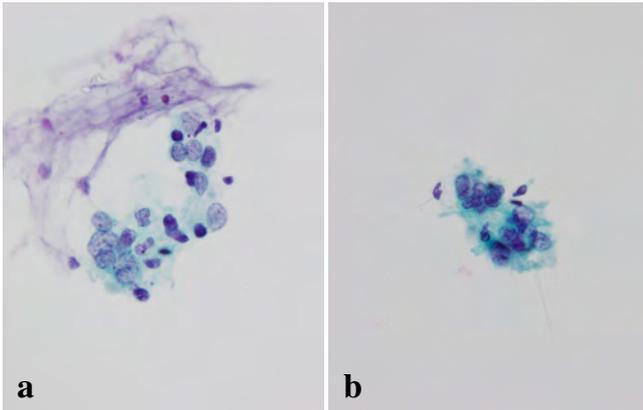
形態学的にNECが疑われ、②でみられた小型類円形細胞も同様の細胞と考えられた (Table 1)。採取法による細胞形態の差異は、本腫瘍の深達度におけるおのおのの特徴的な細胞分布が相関している。すなわち、胆汁では表層の剥離した上皮細胞のみが採取されることから腺癌成分のみが出現し、胆管擦過ではブラシによる上皮への侵襲により腺癌細胞と同時に粘膜下に存在するNEC成分も混在して採取されたと考えられる。さらに腹腔洗浄液では転移したNEC成分のみが観察された。これは、胆管組織が粘膜筋板を欠き胆管壁を越え播種しやすい組織構築であることに加え、MANECのNEC成分が深層浸潤部に存在すること。また、粘膜に存在する高分化腺癌に比べNEC成分は圧倒的に悪性度が高いことが理由である<sup>12,13)</sup>。文献的にも転移巣でみられる腫瘍細胞の組織型の多くはNEC成分であった<sup>14,15)</sup>。したがって、本腫瘍の組織構築をしっかりと認識すると同時に細胞採取法や体腔液等の播種・転移先の検体が異なる細胞像を呈する可能性があること、別の原発巣として誤認識しないよう留意することが本例を診断するうえで重要と考えられる。

本例の胆管擦過細胞診では、NEC成分を腺癌の低分化成分と考えた。理由として腺癌とNEC成分いずれにも類似した中間の細胞、いわゆる中間系細胞の存在が挙げられる。これら中間系細胞は、①結合性が低く、散在性から一部小集塊状を呈する、②N/C比は比較的低い、③核腫大し比較的大型の核を有する、④クロマチンは細顆粒状、等の所見を有していた。腺癌との類似点は、N/C比が低く比較的広い細胞質を有することと核クロマチン所見があり、NECとの類似点はルーズな結合性と腫大した核サイズが挙げられる (Table 2, Photo. 8)。すなわち、形態学的に腺癌とNECの両方の特徴を併せ持つ細胞である。また、本例の中間系細胞は、組織学および細胞学的に腺癌成分とNEC成分との間に局在し、一部はNEC成分と混在して分布していた (Photo. 9)。切除標本の免疫組織化学的検索では、NEC成分近傍に存在する比較的広い胞体を有する腫瘍細胞は神経内分泌マーカーのCD56が陰性を示すものがある。これらの細胞が形態学的に中間系細胞に相当すると考えている (Photo. 10)。中間系細胞の分布や細胞の性格に

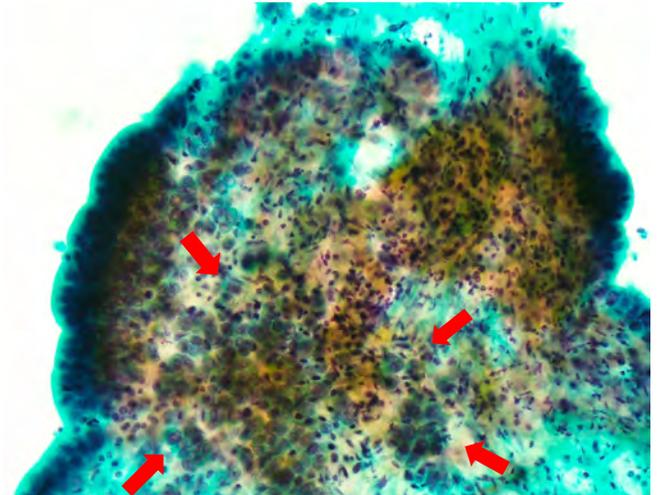
**Table 2** Comparison of the cytologic characteristics of adenocarcinoma, neuroendocrine carcinoma and intermediate cells

	Adenocarcinoma	Intermediate cells	Neuroendocrine carcinoma
Size	Medium-large	Small-medium	Small
N/C ratio	Low	Intermediate	High
Chromatin pattern	Fine granular	Coarse granular	Coarse granular
Cluster feature	Palisade formation Glandtubular	Irregular Scattered Palisade formation Loose cohesive	Irregular Scattered

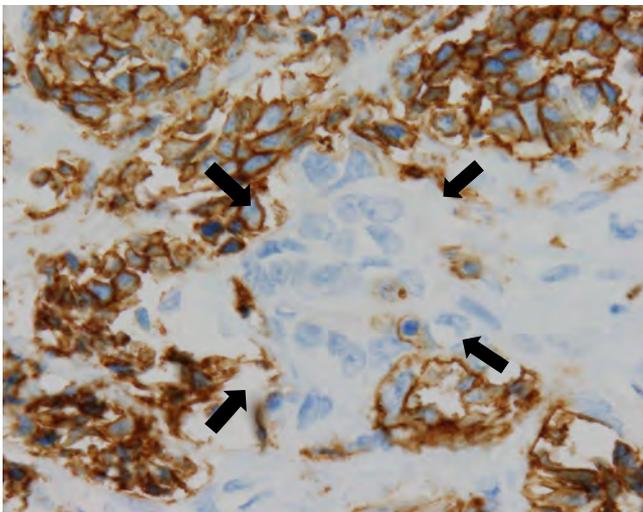
N/C : nuclear cytoplasmic ratio



**Photo. 8** Cytologic findings of brushing cytology of the biliary-tract  
High power view showing a fine to coarse and granular nuclear chromatin pattern, akin to the “salt and pepper-like” appearance, as seen in neuroendocrine carcinoma, whereas the cytoplasm is rich in cohesive small clusters. These cells represent the so-called “intermediate cells” a, b), (Papanicolaou staining,  $\times 40$ ).



**Photo. 9** So-called “intermediate cells” between adenocarcinoma and neuroendocrine carcinoma (NEC). Also, these cells were partially intermingling with the NEC component (Papanicolaou staining,  $\times 20$ ).



**Photo. 10** These neoplastic cells with slightly large cytoplasm (arrows) near the NEC component were not always expressed for the neuroendocrine markers (CD56,  $\times 40$ ).

についてはさらに症例を重ね検討が必要と思われるが、腺癌から NEC への移行像を示唆する所見として興味深い<sup>3,9)</sup>。MANEC には中間系細胞が存在することを念頭に置き、NEC 成分を腺癌の低分化成分と誤診しないことが重要である。

本腫瘍を術前の細胞診で正診すること、特に NEC 成分を確実にとらえることが早期治療を可能にし、予後の向上に貢献できると考えられる。

## VI. 結 語

胆管原発腺内分泌細胞癌は、その特徴的な組織構築から採取法によって細胞像が異なる場合がある。本腫瘍の発育形式とその深達度に相当するおのおの採取法と細胞像を理解すること、腺癌と NEC との中間系細胞の存在を念頭に置くことが正しい診断と予後の向上に重要と考えられた。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第51回日本臨床細胞学会秋期大会(2012年11月, 新潟市)において発表した。

謝辞 稿を終えるにあたり、貴重な御助言をいただいた東海大学医学部付属八王子病院病理診断科、平岩真一郎先生に深謝いたします。

## Abstract

**Background** : We report a case of mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC) arising from the biliary tract with the finding of intermediate cells.

**Cases** : A 60s man old man presenting with jaundice was detected to have a nodule in the common bile duct, and brush sampling of the biliary tract was performed. Based on the preoperative cytological findings suggestive of adenocarcinoma, cholecystectomy with partial resection of the biliary tract was performed.

Cytology of the biliary tract revealed intermediate cells of between adenocarcinoma and neuroendocrine carcinoma (NEC), with large nuclei and a high N/C ratio. Exfoliative bile juice cytology revealed the diagnosis of adenocarcinoma. Large oval cells with high N/C ratios and a fine nuclear chromatin pattern were observed on intraabdominal lavage cytology performed during the surgery, indicative of NEC.

Histologically, small round-CD56 positive cell clusters with high N/C ratios were identified in the submucosa, associated with adenocarcinoma of the mucosal surface. Based on the findings, a final histopathological diagnosis of MANEC was made.

**Conclusion** : The cytological findings can differ depending on the cytological material examined and the method used to obtain it, depending on the depth histologic variation of MANEC from which the material is obtained. When intermediate cells showing overlapping features between adenocarcinoma and NEC are found, the possibility of MANEC should be borne in mind.

## 文 献

- 1) 原田憲一, 中沼安二. 神経内分泌腫瘍. 肝胆膵 2011; 62: 163-169.
- 2) 日本肝胆膵外科学会, 編. 胆道癌取り扱い規約 第6版. 東京: 金原出版; 2013.
- 3) 菅野 敦, 佐藤賢一, 廣田衛久, 正宗 淳, 高館達之, 力山敏樹・ほか. 術前に診断し得た下部胆管原発腺内分泌細胞癌の1例. 胆道 2010; 24: 714-722.
- 4) 山田恭子, 永野靖彦, 國崎主税, 池 秀之, 今田敏夫, 嶋田紘. 下部胆管原発腺内分泌細胞癌の1例. 日消外会誌 2009; 70: 184-189.
- 5) Tanaka, M., Shibui, S., Nomura, K., Nakanisi, Y. Brain metastases from adenoendocrine carcinoma of the common bile duct. Jpn J Clin Oncol 1999; 29: 252-255.
- 6) 加藤丈人, 佐藤耕一郎, 玉橋信彰, 天野英史, 舩岡裕雄. 胃穿孔で発症し CPT-11/CDDP 療法が奏効した胃小細胞癌の1例. 癌と化療 2005; 31: 1473-1475.
- 7) Moertel, C. G., Kvols, L. K., O'Connell, M. J. Treatment of neuroendocrine carcinoma with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. Cancer 1991; 68: 227-232.
- 8) 大池信之, 諸星利男. 膵・消化管に発生する神経内分泌腫瘍. 病理と臨 2011; 29: 451-459.
- 9) 鬼島 宏, 渡辺英伸, 羽賀正人, 古田 耕, 黒崎 功, 岩淵三哉・ほか. 胆嚢内分泌細胞腫瘍の免疫組織化学的検討—古典的カルチノイドと内分泌細胞癌との比較. 消と免疫 1989; 22: 195-199.
- 10) 岩淵三哉, 渡辺英伸, 石原法子, 野田 裕, 味岡洋一. 消化器のカルチノイドと内分泌細胞癌の病理—その特徴と組織発生. 臨消内科 1990; 5: 1669-1681.
- 11) 武田和永, 遠藤 格, 藤井義郎, 吉田謙一, 松尾憲一, 上田倫夫. 稀な組織型の胆管・胆嚢腫瘍. 外科治療 2007; 96: 607-611.
- 12) Hus, W., Deziel, D. J., Gould, V. E., Warren, W. H., Gooch, G. T., Staren, E. D. Neuroendocrine differentiation and prognosis of extrahepatic biliary tract carcinomas. Surgery 1991; 110: 604-610.
- 13) 山田英貴, 金井道夫, 中村従之, 大場泰洋, 濱口 桂, 小松俊一郎. 胆管小細胞癌の1切除例. 日消外会誌 2004; 37: 51-56.
- 14) 岩淵三哉, 渡辺英伸. 消化器カルチノイド腫瘍—最近の考え方. 外科 1996; 58: 1305-1312.
- 15) 小笠原 豊, 岡野和雄, 米原修治, 平井隆二, 清水信義. 胆嚢腺内分泌細胞癌の1例. 日消外会誌 2001; 34: 1312-1315.

## 症 例

## 印環細胞型浸潤性小葉癌の1例

井関 文<sup>1,2)</sup> 畠 榮<sup>3)</sup> 加藤 克幸<sup>1)</sup> 小林 晴美<sup>1)</sup>  
原 稔晶<sup>1)</sup> 下山 芳江<sup>2)</sup> 中村 榮男<sup>2)</sup>

名古屋大学医学部附属病院医療技術部臨床検査部門<sup>1)</sup>, 同 病理部<sup>2)</sup>,  
川崎医科大学附属川崎病院病理部<sup>3)</sup>

背景：印環細胞型乳癌は予後不良とされる。われわれは印環細胞型浸潤性小葉癌の1例を経験し、細胞学的特徴と含有粘液に関して報告する。

症例：50歳代，女性。検診で腫瘍を指摘され当院受診。乳腺穿刺吸引細胞診で桃色の豊富な粘液をもつ細胞や橙黄色の粘液を有する印環状の腫瘍細胞を認めた。組織学的には、腫瘍細胞が間質へ線状、索状に浸潤し、targetoid patternを認めた。約20%にPAS反応で強陽性を示す印環型の細胞を認めた。Alcianblue染色では一部のみ陽性となった。E-cadherinは陰性、p120は細胞質にびまん性に陽性で、印環細胞型浸潤性小葉癌と診断した。古典型小葉癌部ではMUC1が細胞膜に一致して全周に陽性、印環細胞型小葉癌部では細胞膜および細胞質内粘液にも強陽性を示した。GCDFP-15は古典型小葉癌部では陰性、印環細胞型小葉癌部は約8割が細胞質内粘液に一致して陽性となった。MUC2、MUC5AC、MUC6は両細胞とも陰性であった。

結論：印環細胞型浸潤性小葉癌は、特徴的な細胞形態をとり、粘液がMUC1、GCDFP-15で陽性を示すが、MUC2、MUC5AC、MUC6では陰性となる。

**Key words** : Signet-ring-cell carcinoma of breast, Cytology, Lobular carcinoma, MUC1, GCDFP-15

## I. はじめに

印環細胞型乳癌は、乳癌全体の2~4.5%とまれであり、その組織発生は乳管癌由来とする見解と小葉癌由来とする見解がある。乳癌取扱い規約第17版<sup>1)</sup>では浸潤性小葉癌の

項に含まれ、WHO分類<sup>2)</sup>では、mucinous carcinoma and carcinomas with signet-ring-cell differentiationの項に記載され、小葉癌由来が一般的とされている。

われわれは、印環細胞型浸潤性小葉癌の1例を経験し、細胞学的特徴と含有粘液に関して文献的考察を加え報告する。

## II. 症 例

患 者：50歳代，女性。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

現病歴：3年前より右乳房の局所的非対称性陰影をフォロー中、A領域に新たな腫瘍を認め、精査目的で当院を受診。右A領域に13×7×13mm大の低エコーの不整形腫瘍を認め、穿刺吸引細胞診を施行した。判定は陽性、悪性(腺癌)と診断した。その後マンモグラフィーでスピキュラを伴う不整形腫瘍を認めたため、乳腺部分切除術が施行され

A case of invasive lobular carcinoma of the signet-ring-cell type

Aya ISEKI<sup>1,2)</sup>, C. T., Sakae HATA<sup>3)</sup>, C. T., F. I. A. C., Katsuyuki KATO<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Harumi KOBAYASI<sup>1)</sup>, C. T., Toshiaki HARA<sup>1)</sup>, C. T., Yoshie SHIMOYAMA<sup>2)</sup>, M. D., Shigeo NAKAMURA<sup>2)</sup>, M. D.

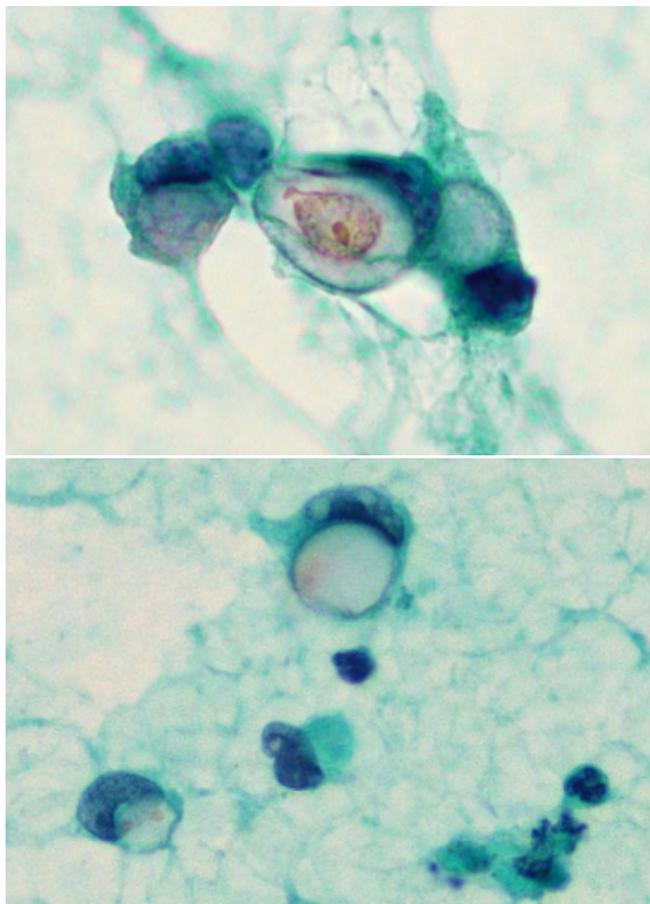
<sup>1)</sup>Department of Medical Technique, <sup>2)</sup>Department of Pathology, Nagoya University Hospital

<sup>3)</sup>Department of Pathology, Kawasaki Hospital Kawasaki Medical School

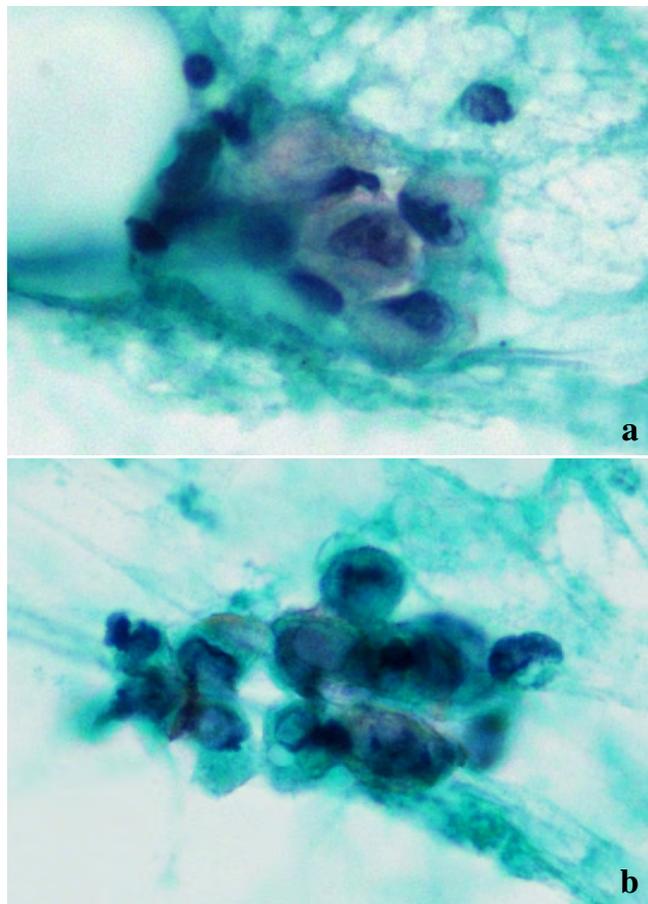
論文別刷請求先 〒466-8560 名古屋市昭和区鶴舞町65 国立大学法人名古屋大学医学部附属病院病理部 井関 文

平成27年7月3日受付

平成27年11月10日受理



**Photo. 1** Cytological findings of the fine needle aspiration  
Tiny fragments of signet-ring-cells with orange mucin can be observed which had crescent and kidney-shaped nuclei containing increased chromatin and nucleoli (Pap. staining,  $\times 40$ ).



**Photo. 2** a : Loosely adhesive clusters of the tumor with abundant pink cytoplasmic mucin.  
b : Rosary-like conglomerates can be observed consisting of round tumor cells with cytoplasmic mucin (Pap. staining,  $\times 40$ ).

た。臨床病期はI期 (T1cN0M0) で、術後放射線治療とホルモン療法を行い経過観察しているが、術後10ヵ月を経過した現在、再発は認められていない。

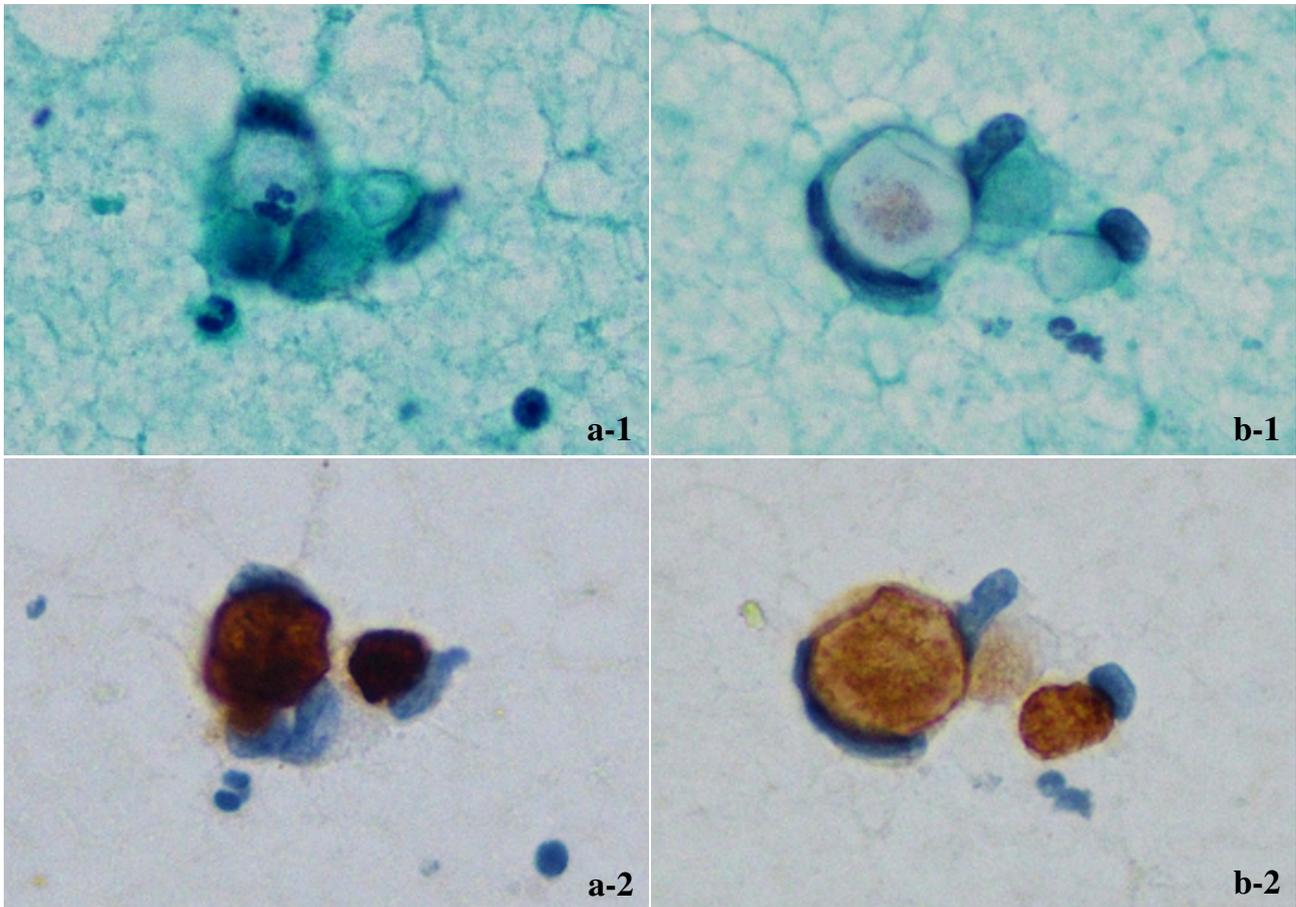
### III. 穿刺吸引細胞診所見

吹き付け法で標本作製し、Papanicolaou 染色 (以下 Pap. 染色) を行った。採取時に混入した赤血球を背景に、橙黄色の粘液で核が圧排された印環型の異型細胞を散在性に認めた (Photo. 1)。また、桃色の粘液を豊富にもつ異型細胞を結合性の緩い集塊で認めた。一部に索状や数珠状の配列もみられた (Photo. 2)。印環細胞を、細胞質、または細胞質内の輪のふちが明瞭な一つの腔胞内に粘液が充満し、核が一方に圧排された「印章つき指輪型」形態と定義すると、その出現率は約 56% であった。その腺腔部分は淡染性で、中心に橙黄色の分泌物を有する細胞もみられた。核は腎型または三日月型、クロマチンは微細顆粒状で増量し、大型

の核小体を有するなど比較的強い核異型を示す細胞も認められた。なお、境界明瞭な分泌物を含む小腺腔 (intra-cytoplasmic lumina : ICL) を有する細胞と、印環細胞の両方を細胞転写し、MUC1 の細胞免疫染色を行ったところ、両細胞とも細胞質腺腔内部に一致して陽性を呈した (Photo. 3)。細胞学的判定は悪性で、特殊型の腺癌と診断した。

### IV. 切除乳腺肉眼所見および組織所見

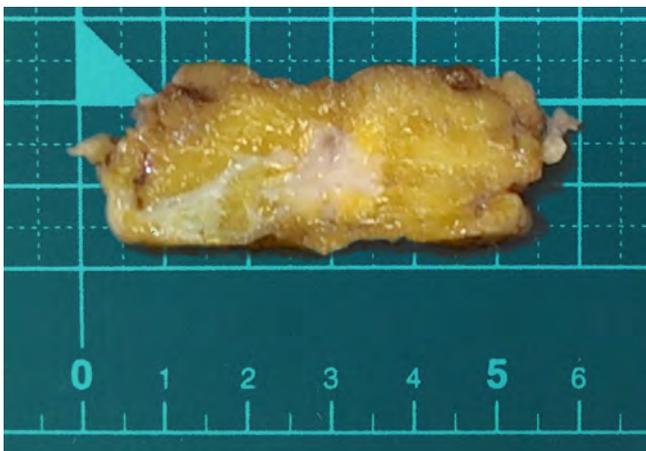
右乳房 A 領域の切除組織に、境界不明瞭な  $16 \times 12 \times 14$  mm 大の腫瘍を認めた。その断面は白色で光沢に乏しく、硬く弾性があった (Photo. 4)。病理組織学的には、小型の異型細胞が間質結合織へ indian file 状や索状、孤在性に浸潤増殖する像が主体で、一部に targetoid pattern や充実性胞巣を認めた (Photo. 5a, b, c)。それらは周囲脂肪織へ浸潤していたが、脈管侵襲、リンパ管侵襲は認めなかった。腫瘍の約 20% に明るく豊富な細胞質と偏在した核を有す



**Photo. 3** The cell transcript method (1 : Pap. staining,  $\times 40$ , 2 : Immunostaining,  $\times 40$ )

a-1, a-2 : Tumor cells which have intra-cytoplasmic-lumen (ICL), and with no secretions in signet-ring-cell lumen were positive for MUC1.

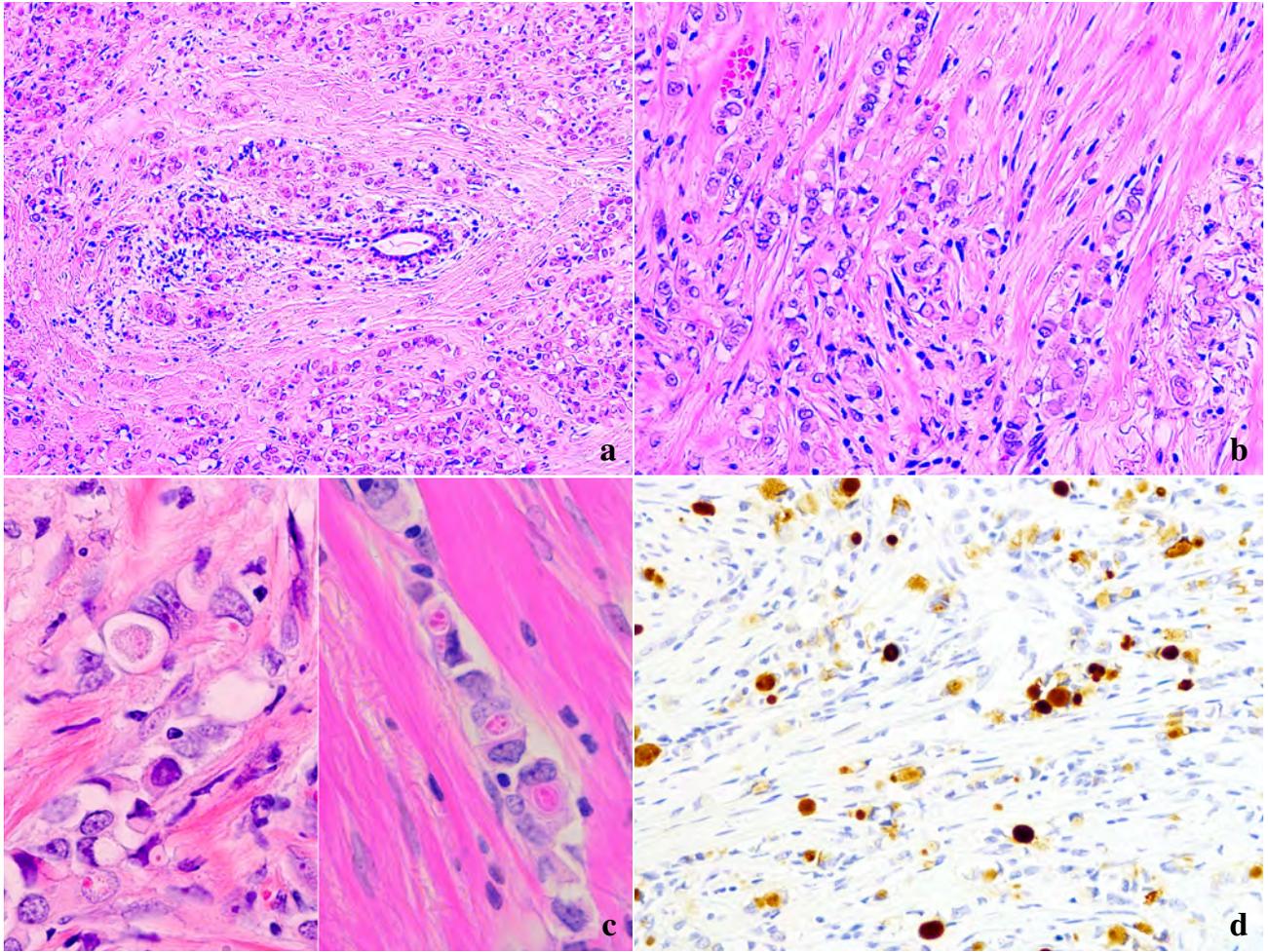
b-1, b-2 : Signet-ring-cell lumina with orange indistinct secretions are positive for MUC1.



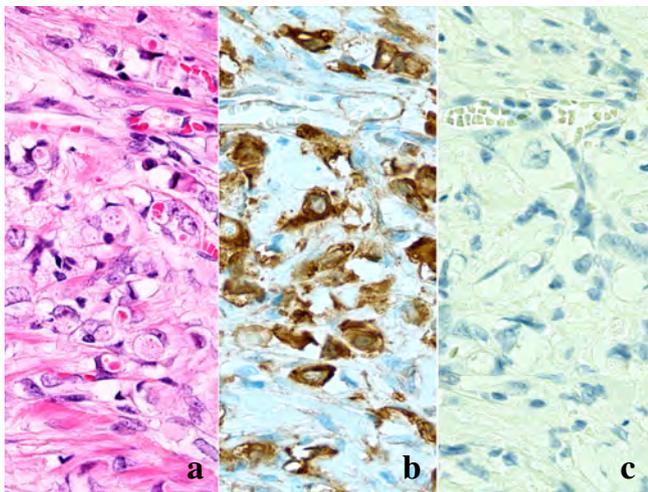
**Photo. 4** Macroscopic findings

The tumor measures  $16 \times 12 \times 14$  mm. On sectioning, the tumor was hard and elastic, with white and slightly lustrous indistinct margins.

る印環様細胞を認め、これらは PAS 反応でびまん性強陽性に染色された。Alcianblue 染色 (以下 Al-b 染色) では少数の細胞が陽性を示した。免疫組織学的検索では、E-cadherin が陰性であった。p120 は細胞質がびまん性に陽性であったが、印環細胞の細胞質内腺腔部は染色されなかった (Photo. 6)。Synaptophysin, Chromogranin などの神経内分泌マーカーは陰性であった。また gross cystic disease fluid protein (GCDFP-15) が印環様細胞腺腔と含有粘液にのみ一致して、約 80% の細胞が陽性を呈した (Photo. 5d)。MUC1 (Ma695), MUC2 (Ccp58), MUC5AC (CLH2), MUC6 (CLH5) は、MUC1 が腫瘍細胞の細胞膜全周に陽性を示し、印環様細胞では細胞膜に加え含有粘液も強い陽性所見を呈した (Photo. 7)。MUC2, MUC5AC, MUC6 は両細胞ともに陰性であった。治療効果予測因子は、エストロゲン受容体 (以下 ER) 陽性 (100%), プロゲステロン受容体陰性, HER2 蛋白は score 0, Ki-67 は 15% であった。組織所見および E-cadherin が陰性, p120 は細胞質がびまん性



**Photo. 5** Histologic features  
 a : A targetoid pattern can be observed (HE staining, ×10).  
 b, c : Tumor cells with abundant cytoplasm are arranged in indian-file through the fibrous stroma (b : HE staining, ×20, c : HE staining, ×40).  
 d : Eighty percent of the intracytoplasmic mucin is positive for GCDFP-15 (Immunostaining, ×20).



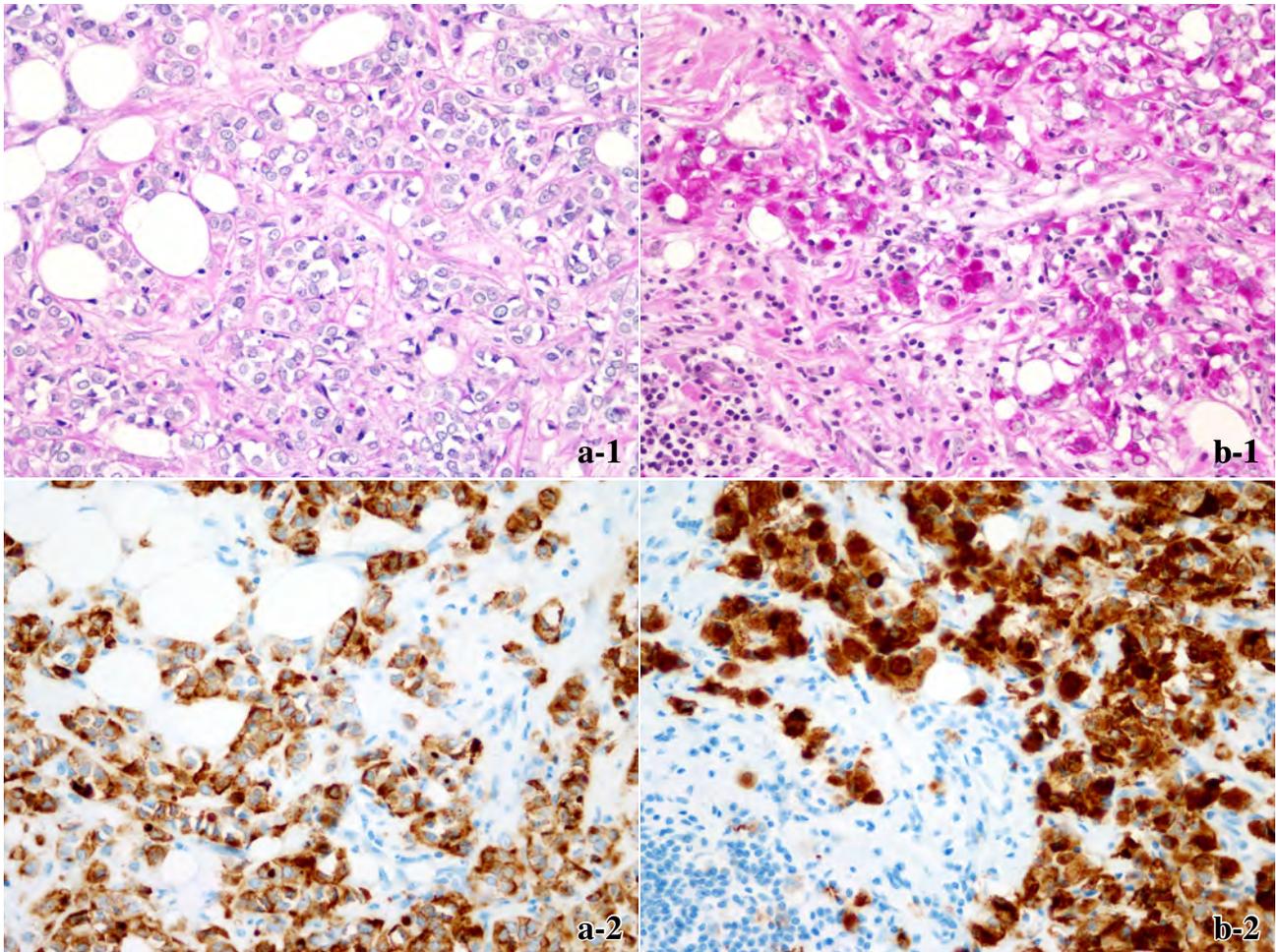
**Photo. 6** The tumor cytoplasm is positive for P120, whereas the signet-ring-cell lumen is negative. E-cadherin is also negative (a : HE staining, ×40, b : P120 Immunostaining, ×40, c : E-cadherin Immunostaining, ×40).

に陽性, PAS 反応陽性細胞は腫瘍の20%以上を占め, GCDFP-15 が印環細胞に陽性を示したことから, 印環細胞型浸潤性小葉癌に一致すると考えられた<sup>3)</sup>.

## V. 考 察

1941年, Saphir<sup>4)</sup>は, mucinous carcinoma の一亜型として signet-ring cell mucinous carcinoma の3例を報告した。1980年, Hullら<sup>5)</sup>は, 24例の印環細胞癌を検討し, 純粋な印環細胞癌は4例のみ, その他は乳管癌, 小葉癌, 粘液癌由来の印環細胞癌でそれらの予後不良な亜型であると指摘した。印環細胞癌の由来は, 乳管癌, 小葉癌おのおのの見解があるが, 現在, その多くは小葉癌由来と考えられている<sup>1,2)</sup>。

上皮細胞の粘液の主成分はムチンとよばれる高分子糖蛋



**Photo. 7** a : In the classical type lobular carcinoma component :  
 a-1 : Tumor cells are PAS negative (PAS reaction,  $\times 40$ ).  
 a-2 : The surrounding cell membrane is positive for MUC1 (Immunostaining,  $\times 40$ ).  
 b : In the signet-ring-cell type lobular carcinoma component :  
 b-1 : The intracellular mucin of the tumor cells is PAS positive (PAS reaction,  $\times 40$ ).  
 b-2 : The surrounding cell membrane is positive for MUC1, and the intracytoplasmic mucin is also positive for MUC1 (Immunostaining,  $\times 40$ ).

白で、糖鎖の中心にあるコア蛋白を「Mucin core protein (MUC)」と総称し、これまでに約 21 種類が膜結合型と分泌型に分類されている。MUC1 は代表的な膜結合型ムチン蛋白であり、正常乳腺組織では管腔面先端部にのみ発現する。MUC2 はゲル形成性分泌型ムチン蛋白で、正常乳腺組織には発現しないが、純型粘液癌では MUC2 の発現が認められている<sup>6)</sup>。本報告例の印環細胞は、非分泌型の MUC1 であり、MUC2 をはじめとした分泌型ムチンが認められない点が粘液癌とは異なる。一方、胃原発の印環細胞癌に貯留している粘液は、PAS 反応陽性かつ MUC1 が陽性となる<sup>7)</sup>。本報告例の印環細胞の粘液は Pap. 染色で橙黄色を示したことから、および免疫組織細胞染色の結果から、胃原発の印環細胞癌の粘液に近い形質を有すると考えられた。

印環細胞の形成機序は、過剰産生されたムチンが排出されず形成されるものと、腫瘍細胞膜が陥入してできた ICL に粘液が貯留して大型化し、核を圧排して形成されるものが考えられている。本報告例の印環細胞は、本来細胞膜に認められる MUC1 が、ICL および印環細胞腺腔内に一致して陽性を示したことから、細胞膜の陥入により形成されたものと考えられた。

乳腺穿刺吸引細胞診で印環様細胞がみられ本報告例との鑑別を要する疾患には、乳管癌由来印環細胞癌<sup>8)</sup>、WHO 分類<sup>2)</sup>で Mucinous carcinoma に含まれる純型粘液癌 type B、狭義の硬癌、胃印環細胞癌が挙げられる (Table 1)。

乳癌の診断に E-cadherin が用いられていなかった当時は、乳管癌と小葉癌の組織学的判別が困難なため、細胞像

Table 1 Differentiation of tumor cells with abundant cytoplasmic mucin

	Our case	Gastric Signet ring cell carcinoma	Pure mucinous carcinoma	
			Type A	Type B
Extracellular mucin	-	-	++	++
Signet ring cell	+	+	-	±
Cellularity	Hypocellular and scattered	Hypocellular and scattered	Clusters	Hypercellular and scattered
Connectivity	Loose	Loose	Strong	Loose
ICL	++	+	-	+
PAS	++	++	+	+
Alcian blue	+	+	++	++
Synaptophysin	-	-	+	+
Chromogranin	-	-	-	+
ER	+	-(+, in rare case)	+	+
PR	-	-	+	+
HER2	-	-	±	-
MUC1	+(membrano-intracytoplasmic mucin)	+(membrano-intracytoplasmic mucin)	-(apical border)	+(membrano)
MUC2	-	-	+	±
MUC5AC	-	-	±	±
MUC6	-	-	-	+
GCDFP-15	+(intracytoplasmic mucin)	-	-	±
E-cadherin	-	-	+	+

についても混乱が認められる。印環細胞型乳癌の所見としては①背景に粘液成分をみない, ②淡桃色から橙黄色の, 泡沫状または顆粒状細胞質, ③偏在した類円形や三日月型の核, ④PAS 反応, Al-b 染色とも細胞質内が強陽性, と報告される<sup>9,10</sup>。本報告例では①③の所見を認めたが, ②において細胞質が泡沫状や顆粒状のものは認めない点, ④において PAS 反応陽性細胞が Al-b 染色陽性細胞より多い点が異なり, それが乳管癌由来印環細胞癌との鑑別点となると考えられた。

乳管癌のなかでも, 特に粘液産生をみるものは本報告例との鑑別に挙がる。粘液産生を伴う乳管癌は多くの症例で神経内分泌分化が指摘されており, 特に純型粘液癌 type B は, 顆粒状や泡沫状の細胞質を有し, 桃色や紫色の粘液がびまん性に充満した印環様細胞が充実性, 散在性に出現する。乳管癌由来印環細胞癌の報告例のなかには純型粘液癌 type B も含まれていた可能性が高い。

純型粘液癌 type B は, 背景に粘液分泌を認める点, 組織での充実性増殖形態を反映し採取細胞量が多く, とくに裸血管が出現する点が, 本報告例との鑑別点となる。本報告例の印環細胞と純型粘液癌 type B の印環様細胞とは, 豊富な粘液を有した類円形細胞が散在性にみられる点は類似する。しかし, 本報告例の印環細胞は核を圧排する単一の細胞質内小腺腔であり, 純型粘液癌 type B でみられる顆粒状や泡沫状の細胞質をとらない点が異なる。また, 本報告例の印環細胞の粘液は PAS 反応陽性の中性糖鎖主体で構成

され, MUC1 が陽性を示す。一方, 粘液癌の粘液は Al-b 染色陽性のシアロムチン主体である。これらの構成成分の違いにより, Pap. 染色で本報告例の粘液は橙黄色, 純型粘液癌 type B の粘液は紫色を呈することも, 鑑別の一助となる。

狭義の硬癌と小葉癌は類似点が多いが, 硬癌は硬化した線維性間質中を分け入る浸潤形態から, 辺縁が直線状のクサビ状集塊や, 細胞相互圧排による不整形核を認める。これに対し古典型小葉癌は水腫状の間質へ浸潤するため, 細胞が圧迫されず数珠状集塊として認められる。

小葉癌の消化管や腹膜への転移はまれでないため<sup>5</sup>, 胃印環細胞癌との鑑別が問題となる。鑑別には ER と GCDFP-15 を組み合わせた免疫染色が有用である。GCDFP-15 は古典型小葉癌では陰性だが, 本報告例である印環細胞型や, 多形型小葉癌では陽性となる。また, Raju ら<sup>11</sup>は, 消化管転移した小葉癌由来印環細胞癌と胃の印環細胞癌のおおの 10 例を用いた検討で, 胃の印環細胞癌は全例 GCDFP-15 が陰性であったと報告している。本報告例でみられた小葉癌由来の印環細胞は, 細胞形態や粘液の形質が胃の印環細胞癌と類似する。しかし GCDFP-15 は約 80% の印環様細胞が陽性を示した。

印環細胞を主体とした乳癌は, 前述した粘液癌や, 小葉癌で認められる。粘液癌は, 純型粘液癌 type A, type B, 混合型粘液癌の順に予後が良いとされる。ムチンコア蛋白は膜結合型, 分泌型さまざまであるが, 特に純型粘液癌は MUC2 の発現を特徴とし<sup>6</sup>, その発現細胞の細胞増殖能が

低いことが同癌の良好な予後を説明する因子の一つとの報告がある<sup>12)</sup>。一方、小葉癌由来の印環細胞癌は、消化管や漿膜など通常の乳管癌とは異なる転移様式を示し予後不良とされる<sup>5)</sup>。本報告例のように、MUC1異常発現以外のムチンコア蛋白をみない浸潤性小葉癌、浸潤性微小乳頭癌では予後不良な症例が多い。その理由の一つとして、MUC1が物理的にE-cadherinの細胞接着を阻害し浸潤、転移に関連すると考えられている<sup>13)</sup>。本報告例は術後放射線治療とホルモン療法を行い経過観察しているが、術後10ヵ月を経過した現在、再発は認められていない。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

### Abstract

**Background** : We have experienced a case of invasive lobular carcinoma of the signet-ring-cell type, and we report herein on the cytological findings and intracytoplasmic mucin.

**Case** : A female in her fifties consulted with a mass which had been discovered. The fine-needle aspiration (FNA) cytology revealed dissociated tumor cells with signet-ring-cell appearance including orange mucin. Histologically, small tumor cells grew in a linear manner together with a targetoid distribution. Approximately 20% of the tumor cells were recognized as signet-ring-cells which were strongly positive for PAS. Immunohistochemically, E-cadherin was negative and p120 was diffusely positive, so that the tumor comprised a lobular carcinoma with a component containing signet-ring-cell carcinoma. In the component of the classical type lobular carcinoma, the surrounding cell membranes were positive for MUC1. On the other hand, signet-ring-cell carcinoma component, not only were the cell membranes positive for MUC1, but the intracytoplasmic mucin also tested positive. Eighty percent of intracytoplasmic mucin was positive for GCDFP-15. MUC2, MUC5AC and MUC6 were negative in both types of cell.

**Conclusions** : Invasive lobular carcinoma of the signet-ring-cell type shows characteristic cytological features. MUC1 and GCDFP-15 showed positive for intracytoplasmic mucin whereas MUC2, MUC5AC and MUC6 were negative.

### 文 献

1) 日本乳癌学会, 編. 乳癌取扱い規約 第17版. 東京: 金原出

- 版; 2012. 27.
- 2) Lakhani, S. R., Ellis, I. O., Schnitt, S. J., Tan, P. H., van de Vijver, M. J. WHO classification of tumors of the breast. Lyon : IARC : 2012. 60-61.
  - 3) Merino, M. J., Livolsi, V. A. Signet ring carcinoma of the female breast : a clinicopathologic analysis of 24 cases. Cancer 1981 ; 48 : 1830-1837.
  - 4) Saphir, O. Mucinous carcinoma of the breast. Surg Gynecol & Obstet 1941 ; 72 : 908-914.
  - 5) Hull, M. T., Seo, I. S., Battersby, J. S., Csicsko, J. F. Signet-ring cell carcinoma of the breast : a clinicopathologic study of 24 cases. Am J Clin Pathol 1980 ; 73 : 31-35.
  - 6) Walsh, M. D., McGuckin, M. A., Devine, P. L., Hohn, B. G., Wright, R. G. Expression of MUC2 epithelial mucin in breast carcinoma. J Clin Pathol 1993 ; 46 : 922-925.
  - 7) Stephan, E. B., Thomas, K. Z., Sabine, E., Franz-Georg, H., Stefan, P. M., Johann, L., et al. Correlation of the immunohistochemical reactivity of mucin peptide cores MUC1 and MUC2 with the histopathological subtype and prognosis of gastric carcinomas. Int J Cancer 1998 ; 79 : 133-138.
  - 8) 佐久間貴彦, 高水竜一, 三村明弘, 大橋寛嗣, 川野 潔. 乳腺印環細胞癌の1例. 日臨細胞会誌 2007 ; 46 : 301-302.
  - 9) 畠山重春, 川名展弘, 黒田清一, 大久保修二, 近藤近江, 渡辺宏志・ほか. 乳腺原発印環細胞癌の1例. 日臨細胞会誌 1995 ; 34 : 680-686.
  - 10) 石原明憲, 上森 昭, 木村多美子, 脇田純子, 野村ひとみ, 小山英之・ほか. 乳腺原発印環細胞癌の1例. 日臨細胞会誌 1986 ; 25 : 764-769.
  - 11) Raju, U. I., Ma, C. K., Shaw, A. Signet ring variant of lobular carcinoma of the breast : a clinicopathologic and immunohistochemical study. Mod Pathol 1993 ; 6 : 516-520.
  - 12) Matsukita, A., Nomoto, M., Kitajima, S., Tanaka, S., Goto, M., Irimura, T., et al. Expression of mucins (MUC1, MUC2, MUC5AC and MUC6) in mucinous carcinoma of the breast : comparison with invasive ductal carcinoma. Histopathology 2003 ; 42 : 26-36.
  - 13) Jelle, W., Sylvia, W. V., John, H. A mechanism for inhibition of E-cadherin-mediated cell-cell adhesion by the membrane-associated mucin episialin/MUC1. Mol Biol Cell 1996 ; 7 : 565-577.

## 症 例

## 腹腔内洗浄細胞診で腫瘍細胞を認めた 腹腔内原発二相型滑膜肉腫の1例

永田 郁子<sup>1)</sup> 上國 愛<sup>1)</sup> 岡本 淳子<sup>1)</sup> 井町 海太<sup>1)</sup>  
 墓丸 裕<sup>1,2)</sup> 中西 慶喜<sup>3)</sup> 大下 孝史<sup>3)</sup> 藤本 英夫<sup>4)</sup>

広島県厚生農業協同組合連合会広島総合病院病理研究検査科<sup>1)</sup>,  
 同 病理診断科<sup>2)</sup>, 同 産婦人科<sup>3)</sup>, 広島鉄道病院産婦人科<sup>4)</sup>

背景：腹腔内原発二相型滑膜肉腫の腹腔内洗浄水と腫瘍捺印の細胞像を報告する。

症例：50歳代，女性。約15cm大の腹腔内腫瘍に対し，腹腔内洗浄細胞診と腫瘍捺印細胞診が行われた。腹腔内洗浄水では，孤立性の紡錘形異型細胞が少数と小集団の上皮様異型細胞が，腫瘍捺印では，細胞密度の高い紡錘形異型細胞集塊と小集団や孤立性の上皮様異型細胞が認められた。紡錘形異型細胞は，葉巻状核や核のくびれ，核内細胞質封入体が，上皮様異型細胞は類円形で，N/C比大，核圧排像，相互封入像がみられた。病理組織学的には，束状配列の紡錘形細胞成分と，胞巣状の上皮様細胞成分が認められ，EMA，AE1/AE3，CK7，vimentin，calretininに陽性であった。また，RT-PCRでSYT-SSX1 transcriptが証明され，腹腔内原発二相型滑膜肉腫と診断された。

結論：二相型滑膜肉腫の細胞診断には，紡錘形異型細胞と上皮様異型細胞の腫瘍細胞の出現が手掛かりになると思われ，また，診断には融合遺伝子の証明が有用である。

**Key words** : Synovial sarcoma, Intraabdominal, Peritoneal washing cytology, Imprint cytology, Case report

### I. はじめに

滑膜肉腫 (synovial sarcoma : SS) は，病理組織学的に，

Peritoneal washings and imprint cytology in a case of primary intraabdominal biphasic synovial sarcoma—A case report—

Ikuko NAGATA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Ai UEKUNI<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Atsuko OKAMOTO<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Kaita IMACHI<sup>1)</sup>, C. T., J. S. C., Yutaka DAIMARU<sup>1,2)</sup>, M. D., Yoshinobu NAKANISHI<sup>3)</sup>, M. D., Takafumi OSHITA<sup>3)</sup>, M. D., Hideo FUJIMOTO<sup>4)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>Section of Pathological Research and Laboratory, <sup>2)</sup>Department of Pathology, <sup>3)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, JA Hiroshima General Hospital

<sup>4)</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Hiroshima General Hospital of West Japan Railway Company

論文別刷請求先 〒738-8503 広島県廿日市市地御前1丁目3の3 広島県厚生農業協同組合連合会広島総合病院病理研究検査科 永田郁子

平成26年8月27日受付

平成27年10月7日受理

紡錘形細胞と上皮様細胞からなる二相型，紡錘形細胞のみからなる単相線維型，低分化型に分類される。SSの発生頻度は四肢，頭頸部，体幹の順に高く，膝周囲に最も好発するといわれているが<sup>1)</sup>，近年ではまれに腹壁や諸臓器原発の症例も報告されている。

今回われわれは腹腔内原発二相型SSを経験したので，その腫瘍捺印と腹腔内洗浄水の細胞所見を中心に報告する。

### II. 症 例

患 者：50歳代前半，女性。

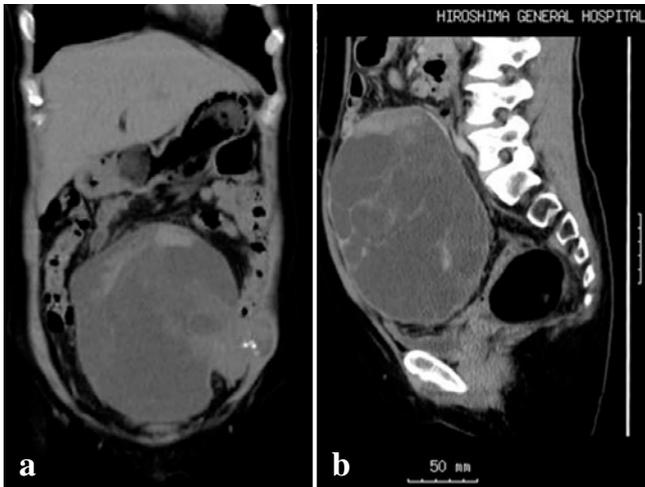
妊娠歴：2経妊，2経産。

月経歴：閉経前。

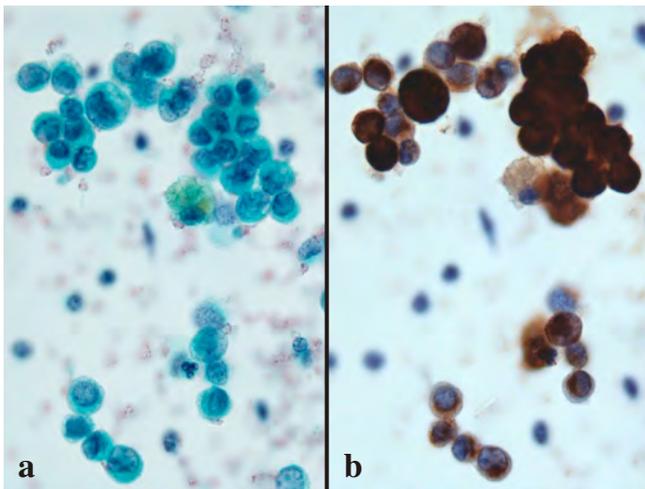
既往歴：虫垂切除。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴および経過：患者は腹部膨満感で近医を受診し，右側腹腔内腫瘍を指摘され，精査・加療目的で当院に紹介

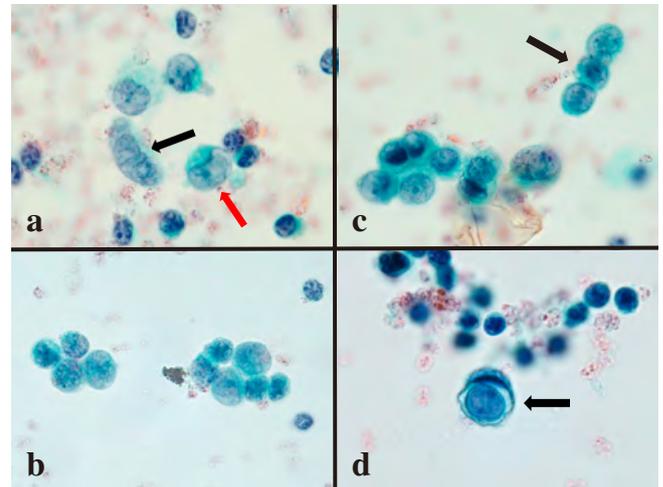


**Photo. 1** Computed tomographic image showing a mass in the abdomen measuring about 15 cm in diameter and a tumor with calcification in the left ovary (a : coronal view ; b : sagittal view).



**Photo. 3** Immunocytochemistry shows positive staining of the small round cells for AE1/AE3 (a : Pap. Stain,  $\times 100$ , b : AE1/AE3, using decolorized Pap. smears  $\times 100$ ).

受診となった。術前検査では、CRP 軽度上昇を認めた以外は、腫瘍マーカーやその他項目に著変はなかった。また、子宮腔部、子宮体部ともに細胞診の異常はなかった。CTでは、子宮腹側に内部濃度不均一で、多房状の嚢胞成分を有した 15.0 cm 大の腫瘍が認められた。また、これと連続するように充実性腫瘍が左下腹壁に認められ、一部は石灰化していた。左卵巣相当部分には、脂肪濃度主体で一部石灰化を有する野球ボール大の腫瘍が認められた。腹水は認めなかった(Photo. 1)。腹式子宮全摘術、両側付属器切除術、腹腔内腫瘍切除術が施行され、あわせて、腹腔内洗浄細胞診と腫瘍捺印細胞診が行われた。術後には放射線療法と



**Photo. 2** Cytological findings of the tumor in smears of intraoperative washings

- a : Nuclear infolding-like irregular nucleus (black arrow) and small single nucleolus (red arrow) (Papanicolaou (Pap.) Stain,  $\times 60$ ).
- b : Small clusters of epithelioid cells (Pap. Stain,  $\times 60$ ).
- c : Funicular arrangement (arrow) (Pap. Stain,  $\times 60$ ).
- d : Paired cells (arrow) (Pap. Stain,  $\times 100$ ).

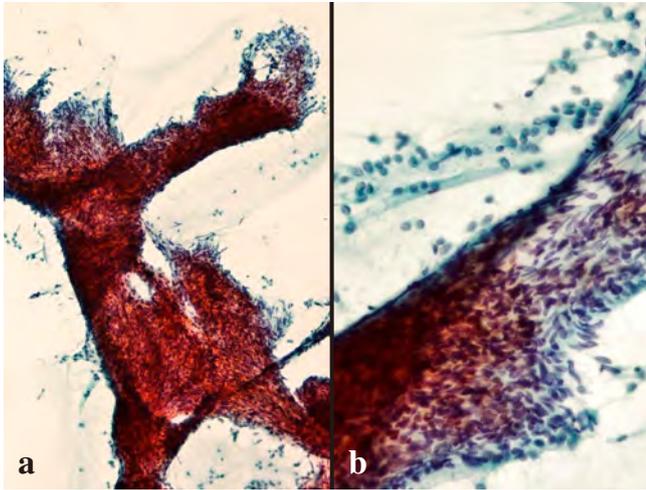
adriamycin を主体とする化学療法が施行され、術後 4 年を経過した現在、再発の兆候はない。

### III. 細胞学的所見

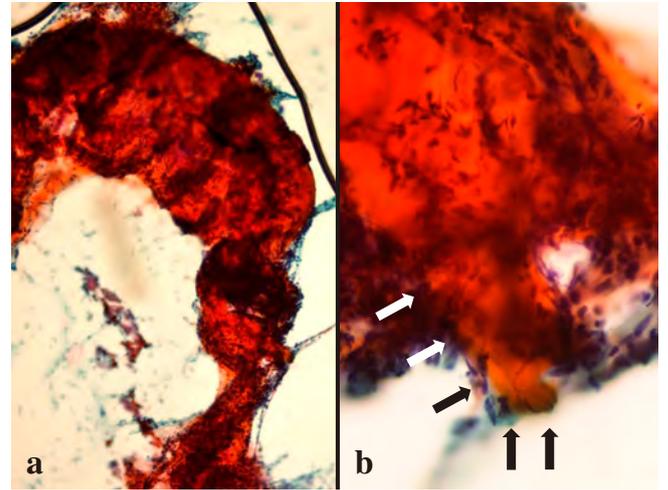
#### 1. 腹腔内洗浄細胞診所見

検体は濃血性であったため、1.4% シュウ酸アンモニウム水溶液で溶血後、3000 rpm で 5 分間遠沈、すり合わせ法で塗抹標本を作製した。

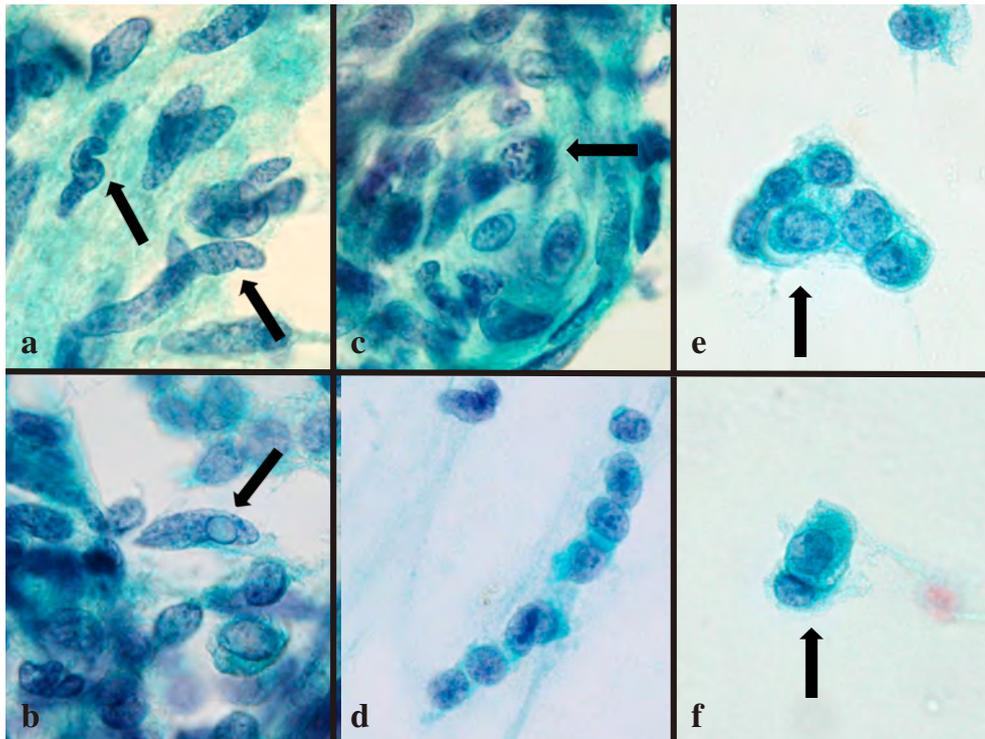
組織球やリンパ球を背景に、紡錘形細胞と上皮様細胞の 2 種類の腫瘍細胞を認めた。紡錘形細胞は、孤立散在性にごく少数みられた。紡錘形細胞の細胞質は淡く不明瞭で、N/C 比が大きく、核は紡錘形～短紡錘形でくびれを示すものもあった (Photo. 2a)。核縁は薄く、クロマチンは微細顆粒状で、小型核小体を 1 個有していた。上皮様細胞は、孤立散在性や腫瘍細胞数個単位の小集塊で認められ、重積性に乏しく平面的であった。数珠状配列や核の圧排像、相互封入像も少数みられた (Photo. 2b～d)。上皮様細胞は、小型成熟リンパ球の 3～4 倍程度の大きさの円形細胞で、細胞質はライトグリーンに淡染し、N/C 比は大きく、核は円形、クロマチンは微細顆粒状で、小型核小体を 1 個認めた (Photo. 2a)。また、両腫瘍細胞は、PAS 染色や Alcian blue 染色陰性で、Papanicolaou 染色を脱色して行った免疫染色 AE1/AE3 では、紡錘形細胞は陰性で上皮様細胞は陽性を示した (Photo. 3)。



**Photo. 4** Imprint cytology showing two types of atypical cells, i. e. small round cells and spindle-shaped cells (Pap. Stain, a :  $\times 10$ , b :  $\times 20$ ).



**Photo. 5** Fibrous stroma on the imprint smears (Pap. Stain, a :  $\times 10$ , b :  $\times 40$ ).



**Photo. 6** Imprint cytology findings  
 a : Nuclear infoldings (arrows) (Pap. Stain,  $\times 100$ ).  
 b : Intranuclear inclusions (arrow) (Pap. Stain,  $\times 100$ ).  
 c : Mitotic figures (arrow) (Pap. Stain,  $\times 100$ ).  
 d : Funicular arrangement (Pap. Stain,  $\times 60$ ).  
 e, f : Cannibalism (arrow) (Pap. Stain,  $\times 100$ ).

2. 腫瘍捺印細胞診所見

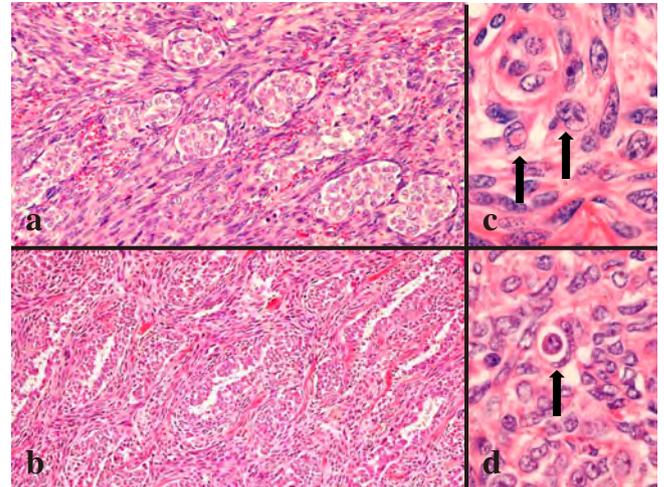
出血性背景の中, 腹腔内洗浄水と同様, 紡錘形細胞と上皮様細胞の2種類の腫瘍細胞を認めた (Photo. 4). オレンジGに染色される大型の線維性間質も少数みられた

(Photo. 5). 紡錘形細胞は細胞密度の高い大型集塊や孤立散在性にみられ, N/C比が大きく, 核は葉巻状~やや太い紡錘形でしばしばくびれがみられ, 核内細胞質封入体もごく少数認めた (Photo. 6a, b). クロマチンは微細顆粒状均



**Photo. 7** Macroscopic findings

- a : The cut-surface of the tumor is hemorrhagic. Yellow-colored area also seen.
- b : Formalin-fixed specimens : large tumor, uterus, ovaries and omentum.
- c : Cut-sections of the formalin-fixed specimens showing white to yellowish brown solid and cystic areas. A dermoid cyst can be seen in the left ovary ; right ovary and uterus are intact.



**Photo. 8** Histology shows the biphasic nature of the tumor : small round cells and spindle-shaped cells are seen

- a : Rounded nest.
- b : Gland-like spaces.
- c : Nuclear infolding and intranuclear inclusion (arrows).
- d : Paired cells (arrow).

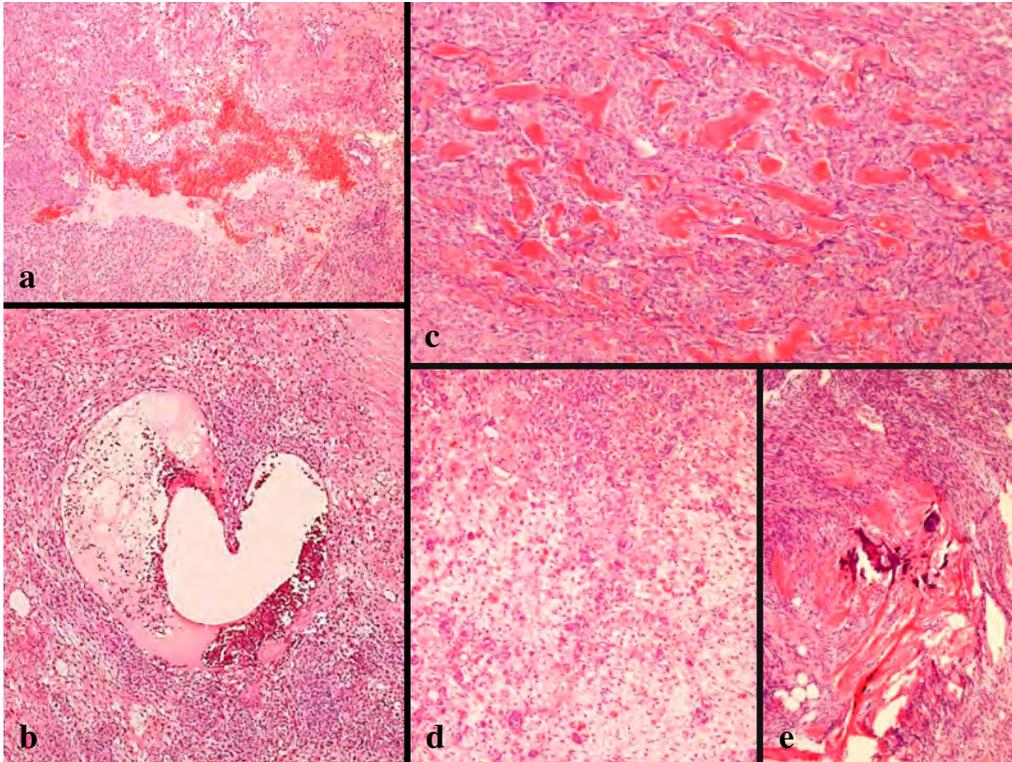
一で軽度増量しており、1~3個の小型核小体がみられた。上皮様細胞は、比較的平面的な小集塊や散在性に認められ、核分裂像や数珠様配列集団、相互封入様の所見を少数認めた (Photo. 6c~f)。上皮様細胞は、小型円形でN/C比が大きく、細胞質は淡く不明瞭であった。核は円形均一な大きさで多様性はなかった。クロマチンは微細顆粒状で、小型核小体を1、2個認めた。

#### IV. 肉眼所見および病理組織学的所見

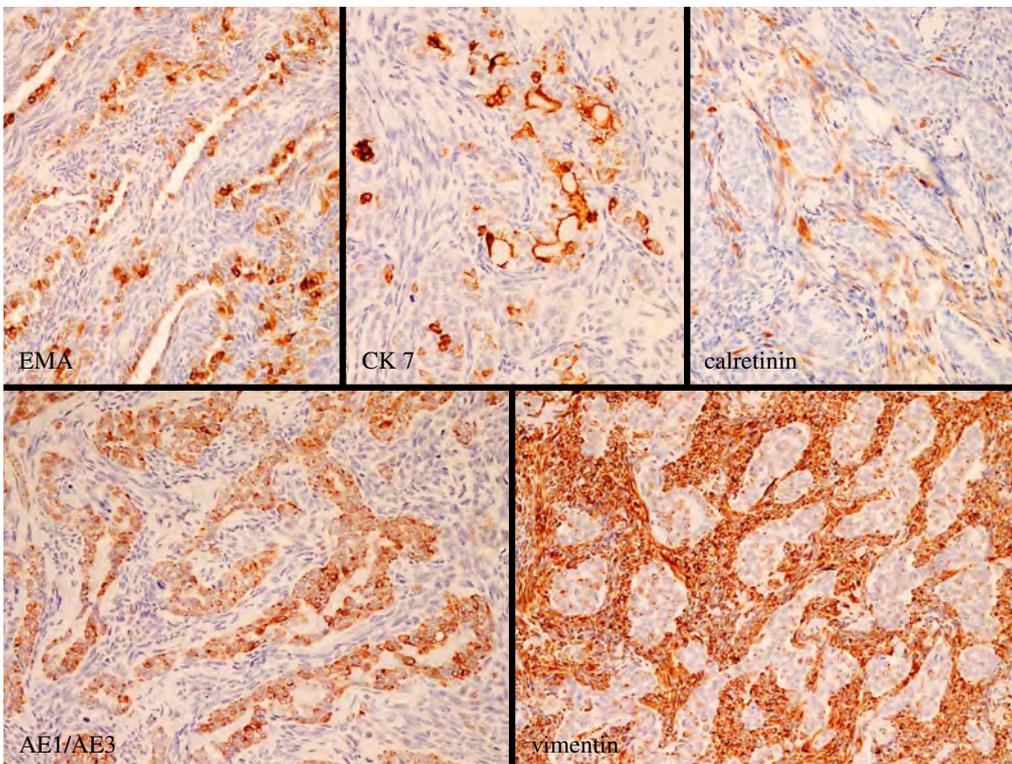
本腫瘍は、左下腹壁から腹腔内に認められ、大網を巻き込んでいた。腫瘍の重量は1660gで、大きさが直径13cmであった。肉眼的に腫瘍断面は、境界明瞭な白色~黄褐色の充実性腫瘍で、出血や多房性嚢胞変化を認めた (Photo. 7)。

病理組織学的に、腫瘍は束状あるいは錯綜配列をとる紡錘形細胞成分と大小の胞巣や空隙を形成する上皮細胞様成分が混在していた。紡錘形細胞に核のくびれや核内細胞質封入体、上皮様細胞に相互封入像や核分裂像が散見された (Photo. 8)。出血や嚢胞状変化、硝子化、浮腫状の間質、小石灰化などもみられ (Photo. 9)、一部に脈管侵襲も認めた。

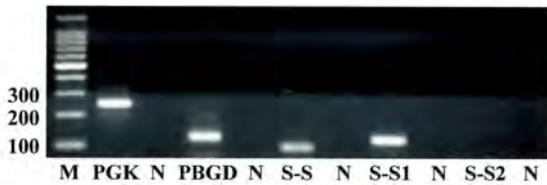
免疫組織学的に、紡錘形細胞は vimentin と部分的に calretinin が陽性、上皮様細胞は EMA と AE1/AE3, cytokeratin (CK) 7 が陽性を示した (Photo. 10)。また、両腫瘍細胞は、CK20, alpha-SMA, desmin, CD34, WT-1, alpha-inhibin に陰性であった。



**Photo. 9** Histological features  
a : Hemorrhage. b : Cystic degeneration. c : Hyalinization. d : Edematous stroma. e : Calcification (HE Stain, a-e :  $\times 10$ ).



**Photo. 10** Immunohistochemistry shows positive staining of the epithelioid cells for EMA, AE1/AE3 and CK7 and positive staining of the spindle-shaped cell for calretinin and vimentin (Immunohistochemical stain,  $\times 20$ ).



M: molecular size marker  
 N: negative control (distilled water)  
 PGK (phosphoglycerate kinase): 247 bp  
 PBGD (porphobilinogen deaminase): 127 bp  
 S-S (SYT-SSX consensus primer): 98 bp  
 S-S1, S-S2 (SYT-SSX1/2 primer): 118 bp

**Fig. 1** RT-PCR performed on a paraffin-embedded section revealed the presence of the fusion gene transcripts of SYT-SSX1 (seen as two bands: S-S and S-S1). The genomic analysis was performed by Dr. Hisaoka.

左卵巣には皮様嚢腫を認めたが、両付属器にその他の所見はなかった。

## V. 遺伝子学的所見

パラフィン切片組織を用いた RT-PCR を行い、融合遺伝子 SYT-SSX (synovial translocation protein-synovial sarcoma X break point) 1 transcript が証明された (Fig. 1)。

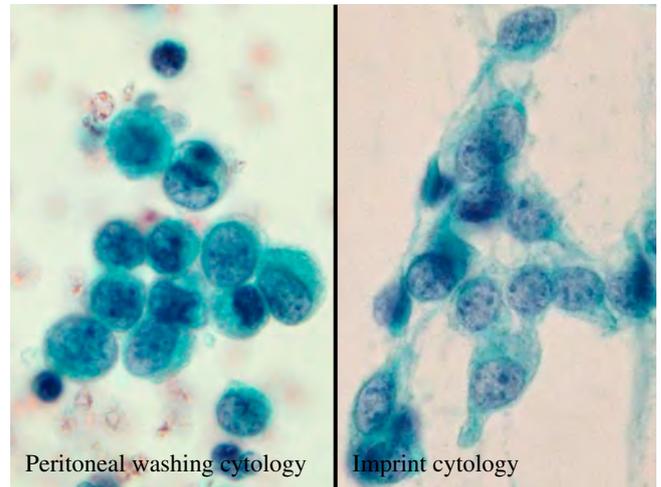
以上より、腹腔内原発二相型 SS と診断された。

## VI. 考 察

滑膜肉腫 (SS) は、四肢、特に膝周囲に好発することや<sup>1-4)</sup>、組織学的に腫瘍組織が正常の滑膜組織に類似しているという初期の記述によって<sup>1,2)</sup>、滑膜細胞由来の腫瘍と想定され、“滑膜肉腫”の名称が付いた。しかし、SS は滑膜の存在する関節腔内に発生することは非常にまれである。また、後になって、SS は上皮性分化を示すが、正常滑膜は明らかな上皮性性格を示さないことが、組織学的、電子顕微鏡的、免疫組織化学的に明らかとなった<sup>2,5)</sup>。現在、SS の由来は滑膜細胞ではなく、多能性間葉系細胞などが考えられているが<sup>3,4)</sup>、WHO 分類では、起源不明腫瘍に分類されている。

SS は軟部肉腫の 5~10% を占め、青年期から若年成人 (15~40 歳) に好発し、男性にやや多い<sup>1,2,6~8)</sup>。多くは四肢、特に膝など大関節近傍の軟部組織に好発するが、四肢以外の頭頸部や縦隔、腹壁、後腹膜、腸間膜などの体幹部や、まれではあるが、諸臓器原発の症例も報告されている<sup>2~8)</sup>。

腹壁および腹腔内原発の SS の病理報告は検索したかぎ



**Photo. 11** Cytoplasm of the tumor cells seemed to be rounded in the peritoneal washings (Pap. Stain,  $\times 60$ ).

りで 50 例余り認められるが、細胞診所見の報告は少なく、6 例<sup>8~12)</sup>であった。

元井らは、二相型 SS の腫瘍捺印細胞診の特徴について、紡錘形細胞は孤立散在性ないし、結合性の乏しい集塊でみられ、細胞形態は卵円形または短紡錘形で、細胞質は薄く均質かつ単調、核は円形または卵円形で多形性はなく、繊細なクロマチンを有する<sup>5)</sup>。また、上皮様細胞は、平面的な細胞数個単位の小さな集塊でみられ、細胞質や核の性状は紡錘形細胞と類似していると述べている<sup>5)</sup>。本例の腫瘍捺印細胞所見も元井らとほぼ同様であったが、しばしば紡錘形細胞に核のくびれがみられ、ごく一部には核内細胞質封入体のみられた (Photo. 6a, b)。SS における紡錘形細胞の核のくびれについての報告はみられるが<sup>9)</sup>、核内細胞質封入体や相互封入像については認めない。

また、SS は変性をきたしやすい腫瘍であり、嚢胞状変化や線維化、硝子化を伴う場合や、石灰化や骨化、豊富な粘液様基質を認めることがある<sup>1,2,6,12)</sup>。本例では組織学的に、出血や嚢胞状変化、硝子化、浮腫状の間質、小石灰化などを伴っており (Photo. 9)、腫瘍捺印細胞診でみられた、出血性背景や太く厚みのある線維性間質は (Photo. 5)、組織像の変性所見を反映したものと考えられる。

腹腔内洗浄水の細胞所見は、腫瘍捺印とほぼ同様であったが、上皮様細胞が主体で紡錘形細胞は少数であった。また、全体的に腫瘍細胞の細胞質辺縁が丸みを帯びていた (Photo. 11)。

二相型 SS の細胞診断では、腺癌や小細胞癌、二相性悪性中皮腫、癌肉腫などが鑑別にあげられる。本例ではこれら以外に、腹腔内洗浄細胞診において、子宮内膜症由来の腺細胞や反応性中皮細胞が、腫瘍捺印細胞診において、組

織球が鑑別にあがった。腺癌や腺細胞では、立体的な細胞集塊、明瞭な細胞質辺縁、細胞質の粘液や空胞が特徴であるが、本例ではこれらの所見は認めなかった。小細胞癌はN/C比大や数珠状配列、核圧排像などの所見が本例と類似していたが、小細胞癌のような裸核状細胞や核線を認めなかった。二相性悪性中皮腫は、臨床的に胸腹膜にびまん性に進展する点でSSとは異なる<sup>7)</sup>。癌肉腫は癌腫成分が多彩で、ときに複数の組織型が混在し、肉腫の構成もさまざまであるが、二相型SSは多様性のない2種類の細胞から構成されることが、また、癌肉腫の紡錘形細胞は異型がかなり強いが二相型SSは比較的均一な細胞からなることが特徴である<sup>7)</sup>。腹腔内洗浄水では、本例のクロマチン所見が反応性中皮細胞と類似していたが、反応性中皮細胞にみられる立体的な集塊や細胞質の肥厚化、window、プレブ、多核化は本例では認めなかった。腫瘍捺印では、上皮様異型細胞の細胞質が全体的に淡染し、細胞質辺縁が非常に不明瞭で、一見、組織球に類似していたが、貪食像や細胞質の空胞、馬蹄形核の混在を認めなかった。

分子生物学的にSSは、18番染色体上のSYTとX染色体上のSSXが、染色体相互転座により新たなSYT-SSX transcriptを生じる<sup>2-4,6,7)</sup>。SYT-SSX transcriptの検出は感度、特異度ともに優れているため、SSを確定診断するうえで必須であり、本症例でも診断確定の根拠となった<sup>2,6,7,13)</sup>。

## VII. ま と め

腹腔内原発二相型SSの腹腔内洗浄水と腫瘍捺印の細胞像を中心に報告した。紡錘形細胞と上皮様細胞の2種類の腫瘍細胞の確認やSYT-SSX transcriptの証明が本腫瘍を診断するうえで重要であると思われる。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第50回日本臨床細胞学会秋期大会(2011年, 東京)で報告した。

謝辞 稿を終えるにあたり、融合遺伝子の検索をしていただいた産業医科大学医学部第一病理学教室 久岡正典教授に御礼申し上げます。

## Abstract

**Background** : We report the cytomorphologic features of primary intra-abdominal biphasic synovial sarcoma (SS) in cytology of peritoneal washings and tumor imprint cytology.

**Case** : A Japanese woman in her 50's underwent complete removal of a large intra-abdominal tumor measuring about 15 cm in size. Histologically, two components were observed : an epithelioid component, with

the cells forming rounded nests, and a stromal component, with the cells arranged in sheets and fascicles. Immunohistochemistry revealed positive staining for EMA, AE1/AE3, CK7, vimentin and calretinin. Based on the findings, the tumor was diagnosed as a biphasic SS arising from the abdominal cavity ; the tumor was detected by RT-PCT as expressing the SYT-SSX1 fusion gene. In both cytology of the peritoneal washings and imprint cytology, two types of tumor cells were observed : scattered atypical spindle-shaped cells with cigar-shaped nuclei, nuclear infoldings and/or intra-nuclear inclusions, and atypical epithelioid cells with round nuclei, a high N/C ratio, nuclear moldings and paired cells.

**Conclusion** : The appearance of both atypical spindle-shaped and epithelioid cells in cytology of peritoneal washings and imprint cytology is useful for accurate diagnosis of biphasic SS. Immunohistochemistry and genomic analysis are necessary for diagnosing and distinguishing SS from other malignancies.

## 文 献

- 1) 牛込新一郎, 町並陸生. 取扱い規約に沿った腫瘍鑑別診断アトラス「軟部」. 東京: 文光堂; 1993. 184-187.
- 2) 元井 亨, 熊谷有紗. 滑膜肉腫. 長谷川 匡, 小田義直, 編. 腫瘍病理鑑別診断アトラス「軟部腫瘍」. 東京: 文光堂; 2011. 116-125.
- 3) 堤 寛. 完全病理学 骨軟部疾患. 東京: 学際企画 2007; 11 : 44.
- 4) Khademi, B., Daneshbod, Y., Negahban, S., Daneshbod, K., Kaviani, M., Mohammadianpanah, M., et al. Biphasic parathyroid synovial sarcoma : a cytologic and immunocytologic report of a case. *Cyto* 2006 ; 3 : 20.
- 5) 元井 亨, 石田 剛, 堀内 啓, 岡 輝明, 瀬田 章, 佐々木 学・ほか. 滑膜肉腫の細胞学的検討. *日臨細胞会誌* 1997 ; 36 : 583-588.
- 6) 田中伸哉, 津田真寿美, 平賀博明, 三浪明男, 長嶋和郎. 滑膜肉腫の臨床病理学的特徴とSYT-SSXキメラ遺伝子産物による細胞癌化のメカニズム. *病理と臨床* 2003 ; 21 : 593-601.
- 7) 孝橋賢一, 小田義直. 軟部腫瘍 I 診断と研究の進歩 「組織形態に基づく軟部腫瘍の鑑別診断」上皮様軟部肉腫の鑑別診断. *病理と臨床* 2012 ; 30 : 154-159.
- 8) 佐藤友章, 鎌田真紀子, 大日向智代子, 阿部一之助, 杉田暁大, 高橋正人. 腹水細胞診にて診断の困難だった腹壁原発滑膜肉腫の1例. *日臨細胞会誌* 2005 ; 44 (Suppl. 2) : 493.
- 9) Abadi, M. A., Zakowski, M. F. Cytologic Features of Sarcoma in Fluids. *Cancer (Cancer Cytopathology)* 1998 ; 84 : 71-76.
- 10) 鈴鹿清美, 三橋 暁, 田中尚武, 楯 真一, 碓井宏和, 永井雄一郎・ほか. 卵管腫瘍を考えた腹膜原発滑膜肉腫の1例. *日臨細胞会誌* 2004 ; 43 (Suppl. 2) : 474.
- 11) 星 さをり, 岡田 基, 桜井義一, 高橋玲子, 砂川 進, 吉原靖之・ほか. 腹壁原発滑膜肉腫の1例. *日臨細胞会誌* 1998 ; 37 (Suppl. 1) : 205.
- 12) 全 恵子, 田中佐知子, 森口喜生, 平井 潔, 豊國伸哉, 桜井幹己. 後腹膜原発の滑膜肉腫の1症例. *日臨細胞会誌* 1990 ; 29 : 779.
- 13) 長谷川 匡. 軟部肉腫における分子病理診断の役割. *病理と臨床* 2008 ; 26 : 701-710.

## 症 例

## 神経内分泌癌を伴う卵巣癌肉腫の 1 例

竹 瀨 友 弥<sup>1)</sup> 伊 古 田 勇 人<sup>2)</sup> 後 藤 優 典<sup>1)</sup> 栗 原 康 哲<sup>1)</sup>  
平 戸 純 子<sup>1)</sup> 小 山 徹 也<sup>1,3)</sup>

群馬大学医学部附属病院病理部<sup>1)</sup>, 群馬大学大学院医学系研究科病態病理学<sup>2)</sup>, 同 病理診断学<sup>3)</sup>

背景：卵巣癌肉腫と卵巣神経内分泌癌はどちらもまれな腫瘍で、両者を合併した症例報告はほとんどみられない。今回われわれは術中腹水細胞診で神経内分泌腫瘍と診断し、手術検体で神経内分泌癌を伴った卵巣癌肉腫と診断された症例を経験したので報告する。

症例：69 歳，女性。右下腹部痛にて近医を受診し，卵巣腫瘍が疑われたため当院紹介受診となった。CT で右卵巣に 98×87×87 mm 大の内部不均一，辺縁やや不整な腫瘍を認めた。子宮頸部液状細胞診，子宮内膜細胞診は陰性で，術中腹水細胞診では木目込み細工様配列や索状配列をもつ N/C 比の高い小型の異型細胞が集塊でみられ，免疫染色では CD56, synaptophysin が陽性，chromogranin A が一部陽性で神経内分泌腫瘍が疑われた。術後組織検体では右卵巣は癌肉腫が主体で，腫瘍比率は肉腫成分が 90% で癌腫成分が 10% であった。右卵管，左卵巣，大網結節は神経内分泌癌が主体で，腫瘍比率は神経内分泌癌成分が 80% で肉腫成分が 20% であった。以上の所見より神経内分泌癌を伴った癌肉腫と診断された。

結論：卵巣神経内分泌癌は予後不良の症例が多い。早期の適切な治療選択のためにも，腹水細胞診での神経内分泌癌の診断推定は意義のあるものと思われる。

**Key words** : Ovary, Cytology, Carcinosarcoma, Neuroendocrine tumor, Case report

## I. はじめに

卵巣神経内分泌癌は卵巣腫瘍取扱い規約では「その他の腫瘍」に分類されているまれな腫瘍で，症例報告はほとんどされていない。卵巣小細胞癌や卵巣大細胞神経内分泌癌などの腫瘍は粘液性腫瘍など他の上皮性腫瘍を合併していることが多く，その上皮性腫瘍が発生源であると考えられている。そのなかで癌肉腫を合併した神経内分泌癌の症

例報告はわずか数例にとどまっている<sup>1-4)</sup>。今回われわれは術中腹水細胞診で神経内分泌癌を認め，手術検体で癌肉腫成分と，小細胞癌の所見を主体とする神経内分泌癌成分が混在した症例を経験したので報告する。

## II. 症 例

患 者：69 歳，女性。

主 訴：右下腹部痛。

家族歴：高血圧（姉妹）。

既往歴：子宮筋腫核出・虫垂切除（30 歳代）。

現病歴：右下腹部痛にて近医を受診し，卵巣腫瘍が疑われたため当院紹介受診となった。内診で骨盤正中から右寄りに拳大程度の mass を触れ，可動性は不良，圧痛は顕著ではなかった。CT で右卵巣に 98×87×87 mm 大の内部不均一，辺縁やや不整な腫瘍を認め，さらに腹部領域に 10 mm 以下から 25 mm 大までの結節状病変も多数認められた。また，腹水は確認されなかった。子宮頸部液状細胞診，子宮内膜細胞診は陰性，血液検査は CEA：22.9 ng/ml（基

A case of carcinosarcoma of the ovary with a neuroendocrine carcinoma component

Tomoya TAKEBUCHI<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Hayato IKOTA<sup>2)</sup>, M. D., Yusuke GOTO<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Yasunori KURIBARA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Junko HIRATO<sup>1)</sup>, M. D., Tetsunari OYAMA<sup>1,3)</sup>, M. D.

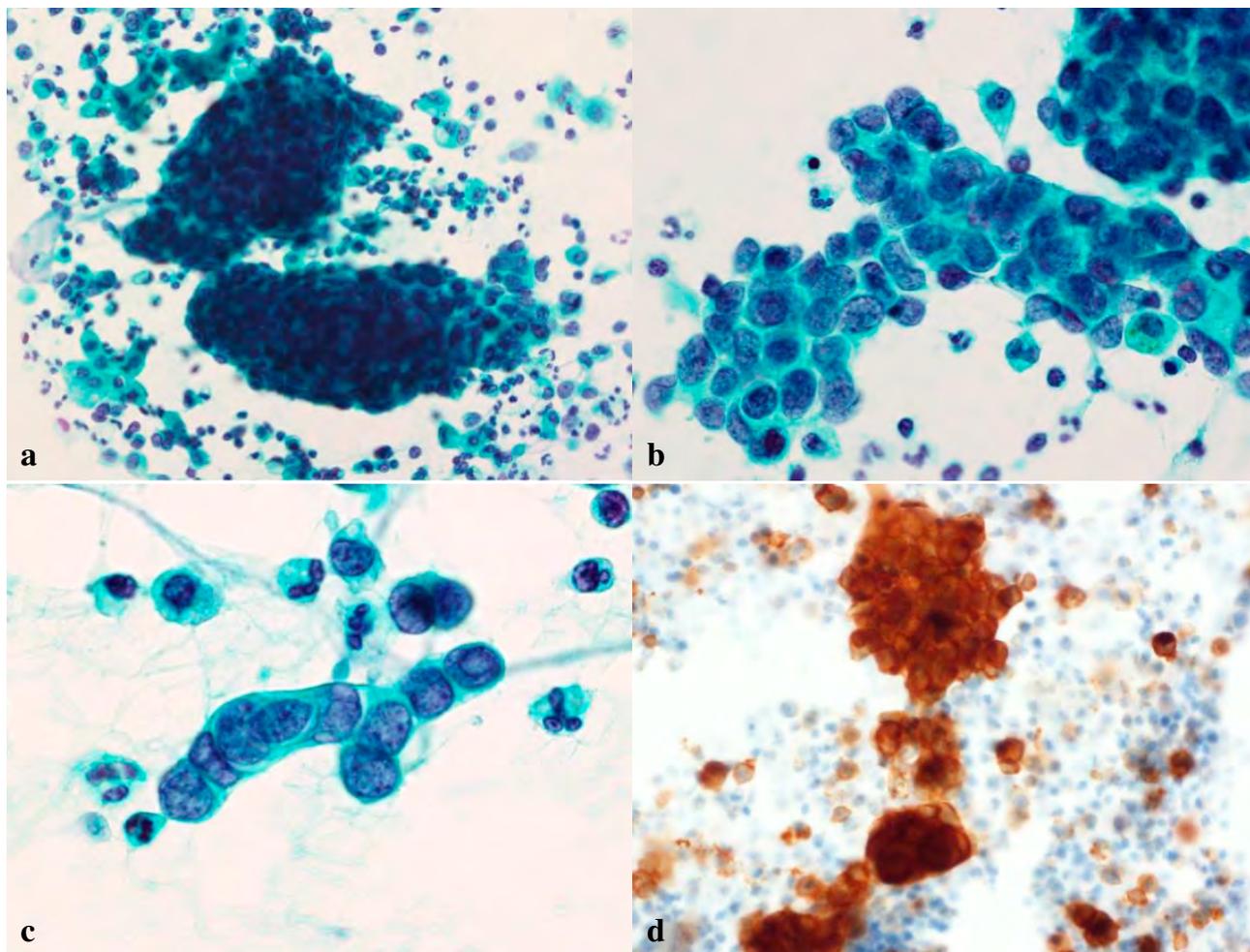
<sup>1)</sup>Department of Pathology, Gunma University Hospital

<sup>2)</sup>Department of Human Pathology, <sup>3)</sup>Department of Diagnostic Pathology, Graduate School of Medicine, Gunma University

論文別刷請求先 〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3の39の15 群馬大学医学部附属病院病理部 竹瀨友弥

平成 27 年 7 月 3 日受付

平成 27 年 10 月 13 日受理



**Photo. 1** Findings of ascitic fluid cytology

a, b : Atypical clusters of cells with a high nucleocytoplasmic ratio are seen in an inflammatory background (Pap. staining, a :  $\times 40$ , b :  $\times 100$ ).

c : Several cells show a trabecular arrangement (Pap. staining,  $\times 100$ ).

d : Immunocytochemistry showing positive staining of the tumor cells for synaptophysin ( $\times 40$ ).

準値  $0\sim 5.0$  ng/ml) とやや高値を示し, CA-125 : 28 U/ml (基準値  $0\sim 35$  U/ml), CA19-9 : 27 U/ml (基準値  $0\sim 37$  U/ml) は基準値範囲内であった. Optimal surgery は困難なため, 診断目的の開腹術として腹式単純子宮全摘出術 + 両側付属器摘出術 + 大網部分摘出術が施行された. 開腹時, 右下腹部から骨盤内にかけて超新生児頭大の腫瘤が認められ, 小腸間膜や大網に多数の播種が認められた. また腹腔に少量の血性腹水がみられ, 細胞診検体として提出された. 術後の CT では癌性腹膜炎が増悪傾向となり, 多発肝転移も疑われた. TC 療法 (パクリタキセル・カルボプラチン療法) が 3 クール行われたが, その後は緩和ケアを希望されて転院し, 術後約 4 ヶ月で永眠された.

### III. 細胞学的所見

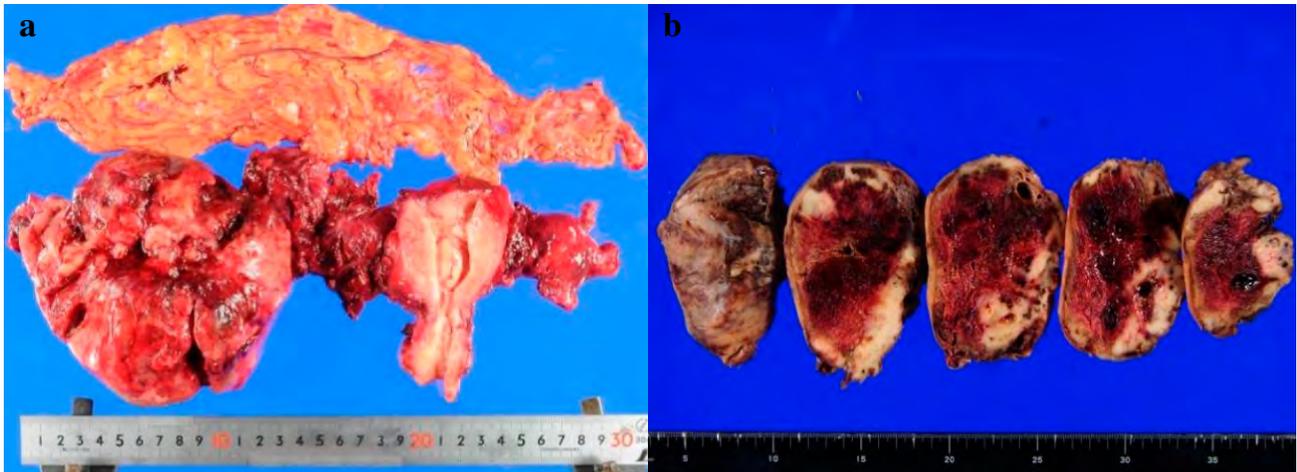
開腹時の腹水細胞診で, 細顆粒状クロマチンの増量した

N/C 比の高い異型細胞が, 細胞密度の高い重積性のある集塊で多くみられた (Photo. 1a). 異型細胞の核は類円形～楕円形で小型核小体が数個みられ, 核縁は菲薄, 細胞質は淡くほとんどみられなかった (Photo. 1b). 集塊の結合性は疎で, 小集塊の一部では木目込み様配列や索状配列がみられ, これらは肺の小細胞癌を思わせる像であった (Photo. 1c). 免疫染色で CD56 陽性, synaptophysin 陽性, chromogranin A 一部陽性を示した (Photo. 1d). 臨床所見もあわせ, 卵巣の小細胞癌に矛盾しない所見と考えられた.

### IV. 病理組織学的所見

肉眼的に右卵巣は  $14\times 10\times 9$  cm 大に腫大しており, 断面は乳白色, 充実性で出血, 壊死を伴っており, 大網には白色小結節が多数認められた (Photo. 2).

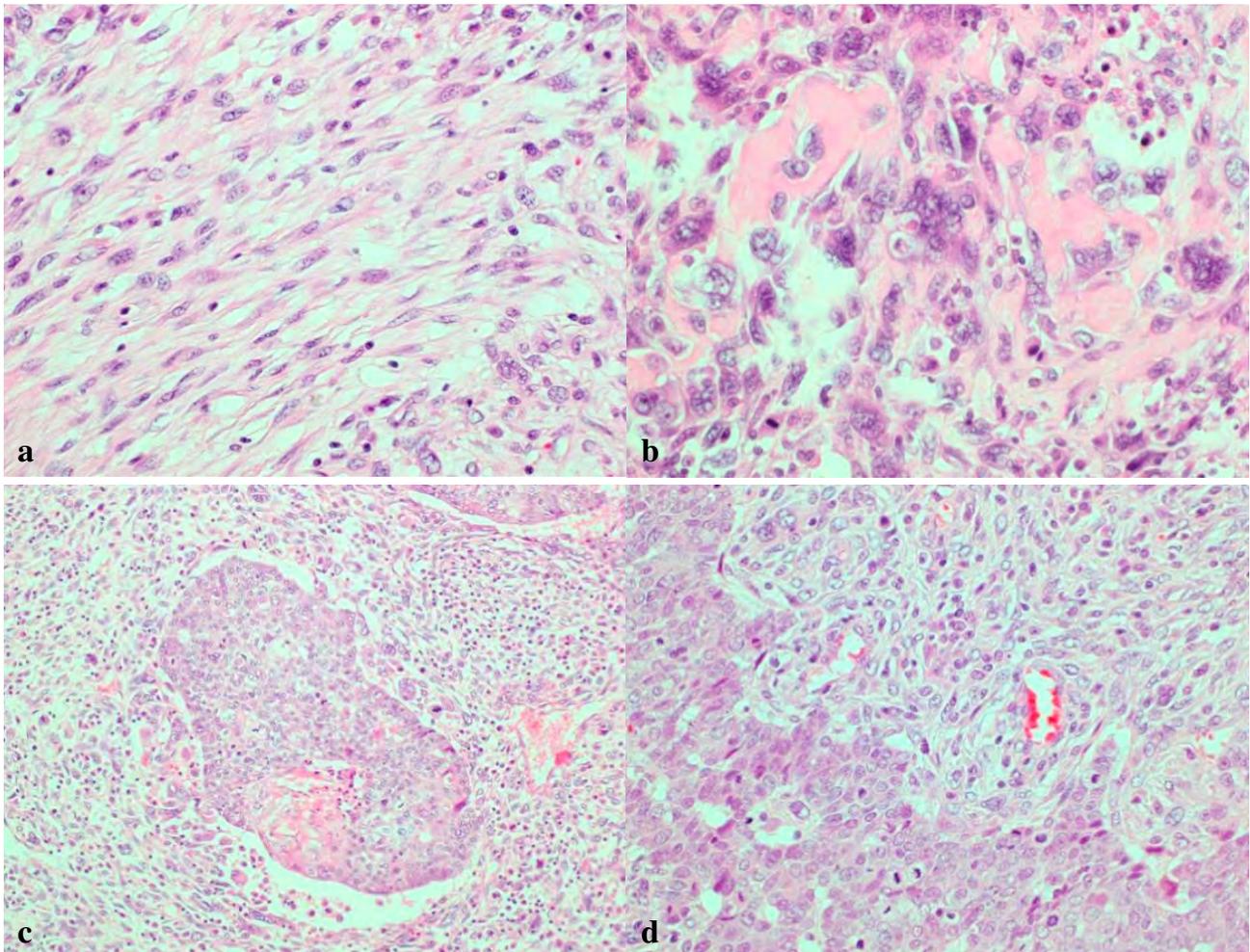
組織学的には右卵巣は肉腫成分が主体で, 核異型の強い



**Photo. 2** Macroscopic finding

a : Surgically resected uterus, bilateral adnexa, and greater omentum.

b : Cut-surface of the right ovary. The tumor is solid, and shows hemorrhage and necrosis.



**Photo. 3** Histological findings of the tumor (carcinosarcoma of the right ovary)

a : Sarcoma component consisting of spindle cell (HE staining,  $\times 40$ ).

b : Sarcoma component with osteoid (HE staining,  $\times 40$ ).

c : Within the sarcoma component, an island of adenocarcinoma (HE staining,  $\times 20$ ).

d : Transition between the adenocarcinoma and sarcoma components (HE staining,  $\times 40$ ).

**Table 1** Immunohistochemical findings of our case

	Neuroendocrine carcinoma	Carcinosarcoma	
		Endometrioid adenocarcinoma	Sarcoma
Cytokeratin AE1/AE3	+	+	-
CAM5.2	focally +	+	-
CD56	+	+	+
Chromogranin A	focally +	-	-
Synaptophysin	+	-	-
Desmin	-	-	focally +
$\alpha$ -SMA	-	-	focally +
CD34	-	-	focally +

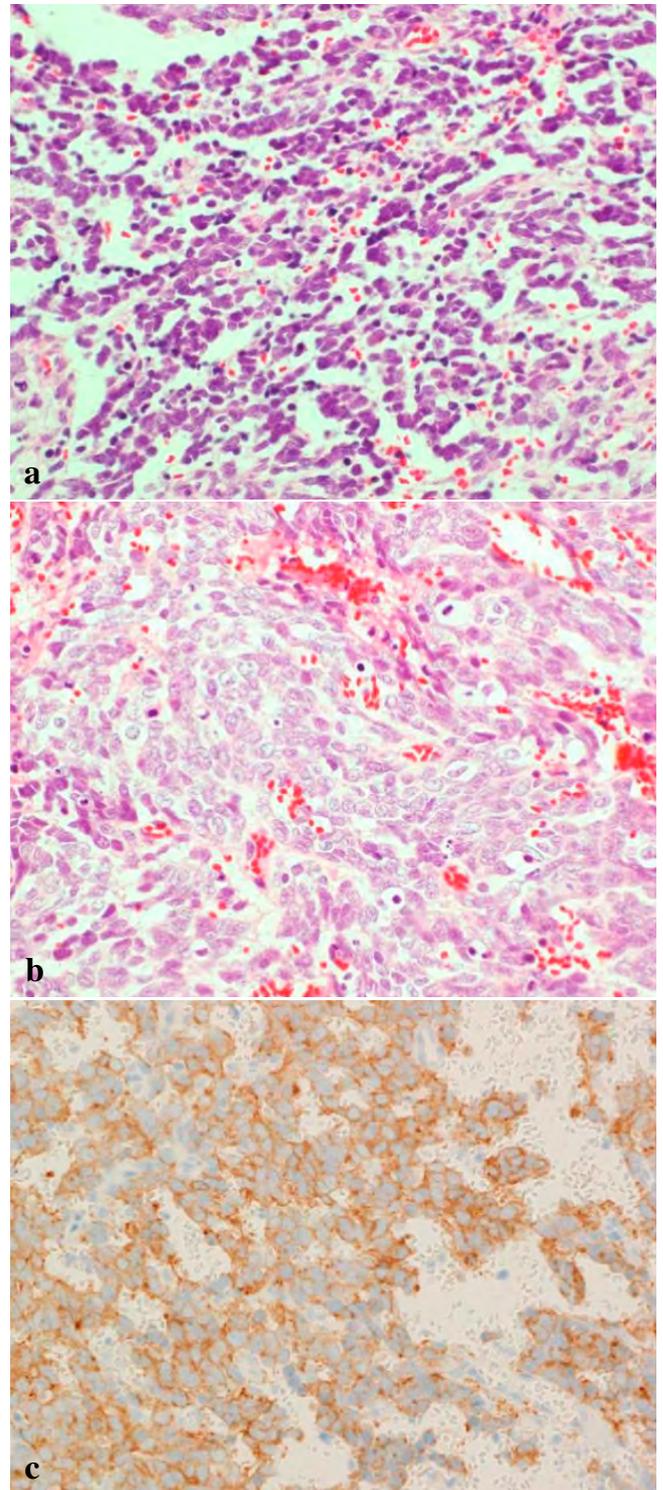
$\alpha$ -SMA :  $\alpha$ -smooth muscle actin

細胞が線維化，類骨，軟骨様基質を伴って流れるような配列を示しながら増殖していた (Photo. 3a, b)。免疫染色では desmin 一部陽性，CD34 一部陽性であった (Table 1)。右卵巣の卵管寄りの部分では，肉腫成分の中に扁平上皮への分化を伴う類内膜腺癌が島状に分布しており (Photo. 3c)，免疫染色で腫瘍細胞は cytokeratin AE1/AE3，CAM5.2 陽性を示した。また，肉腫成分と腺癌成分の移行像もみられた (Photo. 3d)。右卵巣における腫瘍比率は肉腫成分が 90%，腺癌成分が 10%であった。右卵管付近では N/C 比の高い濃染核をもつ異型細胞が脈管侵襲と多数の核分裂像を伴いながら充実性に増殖しており，小細胞癌が主体の像であった (Photo. 4a)。一部では微細顆粒状クロマチンの増量した核をもつやや大型の異型細胞もみられた (Photo. 4b)。免疫染色は両成分ともに CD56 陽性，synaptophysin 弱陽性，chromogranin A 一部陽性を示したことから (Photo. 4c)，やや大型な異型細胞は小細胞癌と大細胞神経内分泌癌の中間的な細胞と考えた。肉腫成分と神経内分泌癌の間に明らかな移行像はみられなかった。右卵管，左卵巣，大網結節では神経内分泌癌が主体の像であり，腫瘍比率は神経内分泌癌成分が約 80%，肉腫成分が約 20%であった。以上の所見より carcinosarcoma with neuroendocrine carcinoma component と診断された。

## V. 考 察

卵巣癌肉腫は，卵巣悪性腫瘍の約 1%を占めるまれな腫瘍で，卵巣腫瘍取扱い規約では「表層上皮性・間質性腫瘍の悪性類内膜腺癌」に分類されている<sup>5)</sup>。本症例では癌腫成分は扁平上皮への分化を伴う類内膜腺癌で，肉腫成分は類骨や軟骨基質を伴った異型の強い細胞で，異所性癌肉腫と診断された。

卵巣神経内分泌癌は，卵巣腫瘍取扱い規約では「その他の腫瘍」に属し，小細胞癌と大細胞神経内分泌癌に分類さ



**Photo. 4** Histological findings of the tumor (neuroendocrine carcinoma of the right ovary and salpinx)  
a : Atypical cells suggestive of small cell carcinoma of the lung (HE staining,  $\times 40$ ).  
b : Intermediate type of small cell carcinoma and large cell neuroendocrine carcinoma (HE staining,  $\times 40$ ).  
c : Immunohistochemistry showing positive staining of the tumor cells for synaptophysin ( $\times 40$ ).

**Table 2** Clinicopathological features of 4 cases of carcinosarcoma with neuroendocrine carcinoma of the ovary

Case	1	2	3	4
Author	Lim SC et al. <sup>3)</sup>	Ishimoto et al. <sup>1)</sup>	Tsutsumi et al. <sup>2)</sup>	Our case
Age (yr)	69	83	Above 60	69
Clinical stage (FIGO)	III c	I c	I c	III b
Location	L. salpinx and ovary	L. ovary	L. ovary	R. salpinx and ovary
Size (mm)	100×70	80	121×106	98×87×87
Sectioned surface	Multiple small cystic, hemorrhagic necrosis	Mostly cystic, a part is solid	Multiple cystic, solid	Solid, hemorrhagic necrosis
Carcinoma component of carcinosarcoma	Endometrioid adenocarcinoma and squamous cell carcinoma	LCNEC	Endometrioid adenocarcinoma	Endometrioid adenocarcinoma
Sarcoma component of carcinosarcoma	Spindle cell Bizarre giant cell	Cartilage matrix	Spindle cell Cartilage matrix	Spindle cell Osteoid Cartilage matrix
NEC component	ND	LCNEC	Small cell carcinoma and LCNEC	Small cell carcinoma and intermediate type of small cell carcinoma and LCNEC
IHC (NEC)	Chromogranin A (+) Synaptophysin (+) S-100 (+), NSE (+)	Chromogranin A (+) CD56 (+) S-100 (+)	Chromogranin A (+) Synaptophysin (+) CD56 (+)	Chromogranin A (±) Synaptophysin (+) CD56 (+)
Outcome (months after operation)	Alive (4)	Alive (12)	Died (3)	Died (4)

L : Left R : right NEC : Neuroendocrine carcinoma ND : Not described LCNEC : Large cell neuroendocrine carcinoma

IHC : Immunohistochemical staining NSE : Neuron specific enolase

れる<sup>5)</sup>。小細胞癌はさらに高カルシウム血症型と肺型に分類されており、小細胞癌（高カルシウム血症型）は異型に富む小型の細胞からなる癌腫で、高カルシウム血症を伴うことが多く、小児から40歳くらいまでの若い女性に好発し、小細胞癌（肺型）は肺でみられる小細胞癌と同様の組織像を呈する癌腫と定義されており、閉経後に好発する<sup>5)</sup>。大細胞神経内分泌癌は肺に原発するものと同様の癌腫と定義されている<sup>5)</sup>。卵巣小細胞癌（肺型）や卵巣大細胞神経内分泌癌は、粘液性腫瘍など他の上皮性腫瘍を合併していることが多く、その上皮性腫瘍が発生源であると考えられている<sup>6)</sup>。本症例においても、まず右卵巣で癌肉腫が発生し、その一部分が神経内分泌性格を有する細胞へと分化し、右卵管、大網、左卵巣へと転移したと考えられる。しかし癌肉腫と神経内分泌癌の間に移行像がみられていないため、それらが別々に発生した可能性も完全には否定できない。本症例にみられた神経内分泌癌成分は小細胞癌（肺型）の成分と、小細胞癌と大細胞神経内分泌癌の中間的な細胞の成分の2つであったが、小細胞癌と大細胞神経内分泌癌の両成分の所見を呈する卵巣神経内分泌癌はすでに報告されている<sup>2,7)</sup>。

術中腹水細胞診においてみられた異型細胞は、核クロマチンは細顆粒状、N/C比が非常に高く、平面的に出現して

いる箇所では木目込み細工様配列や索状配列を示しており、免疫染色で神経内分泌マーカーが陽性を示した。卵巣における神経内分泌腫瘍として、小細胞癌（肺型）、大細胞神経内分泌癌、カルチノイドなどが鑑別に挙がるが、細胞所見より小細胞癌（肺型）が最も疑われた。しかし、手術検体でみられた類内膜腺癌や肉腫などの癌肉腫の成分は再鏡検でもみられなかった。

卵巣において癌肉腫を合併した神経内分泌腫瘍の症例報告はわずか数例にとどまるが<sup>1~4)</sup>、比較できた4例において共通することは発病年齢が閉経後で60歳以上であったこと、腫瘍径が10 cm前後であったこと、4例中3例が嚢胞性病変が主体であったことなどで、癌肉腫の癌腫、肉腫成分の組織型や神経内分泌腫瘍の組織型、免疫組織化学染色結果などは症例ごとに異なっていた（Table 2）。

神経内分泌性格が卵巣癌の予後不良因子であるという報告はされていないが<sup>8)</sup>、4例中で本症例を含めた2例は術後数ヶ月以内に死亡しており、さらなる症例の積み重ねにより検討が必要であると思われる。

卵巣腫瘍は個々の組織型に適した治療方法が選択されてきている。早期の適切な治療選択のためにも、術中腹水細胞診による神経内分泌癌の推定は意義があるものと思われる。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は、平成 26 年 11 月 9 日の第 53 回日本臨床細胞学会 秋期大会（山口）において発表した。

### Abstract

**Background** : Ovarian carcinosarcoma and neuroendocrine carcinoma are rare tumors. Moreover, coexistence of these two neoplasm is extremely rare. Herein, we report a case of ovarian tumor containing both carcinosarcoma and neuroendocrine carcinoma components.

**Case** : A 69-year-old woman presented to us with a history of abdominal pain. Computed tomography revealed a right ovarian tumor measuring 98×87×87 mm in size. Intraoperative ascitic fluid cytology showed atypical cell with an increased nuclear/cytoplasmic ratio were arranged in irregular and trabecular clusters. The cells showed diffusely positive staining for CD56 and synaptophysin, and focally positive staining for chromogranin A. No atypical cells were found in liquid based cytology of the cervix uteri or endometrium. These cytological findings were suggestive of neuroendocrine carcinoma of the ovary. Histopathological examination of the resected specimen revealed a diagnosis of carcinosarcoma with a neuroendocrine carcinoma component.

**Conclusion** : Ovarian neuroendocrine carcinoma has an extremely poor survival prognosis. Detection of high-grade neuroendocrine tumors by cytology may contribute to early decision on the treatment strategy.

### 文 献

1) 石本真紀, 野村英司, 杉山範子, 堀井恒哉, 石川麻美, 府中

基伸. 卵巣原発の大細胞神経内分泌癌. *Hokkaido Bull Jpn Soc Clin Cytol* 2009 ; 18 : 35-38.

- 2) 堤 直之, 松嶋 惇, 目黒史織, 上原慶一郎, 清水道生, 安田政実. 神経内分泌性格を有する卵巣癌肉腫の 1 例. *診断病理* 2012 ; 29 : 101-104.
- 3) Lim, S. C., Kim, D. C., Suh, C. H., Kee, K. H., Choi, S. J. Malignant mixed müllerian tumor (homologous type) of the adnexa with neuroendocrine differentiation : A case report. *J Korean Med Sci* 1998 ; 13 : 207-210.
- 4) George, E., Manivel, J. C., Dehner, L. P., Wick, M. R. Malignant mixed müllerian tumors : an immunohistochemical study of 47 cases, with histogenetic considerations and clinical correlation. *Hum Pathol* 1991 ; 22 : 215-223.
- 5) 日本産婦人科学会・日本病理学会編. 卵巣腫瘍取扱い規約, 第 1 部, 第 2 版. 東京 : 金原出版 ; 2009.
- 6) 安田政実. 卵巣神経内分泌癌の特徴. *病理と臨* 2004 ; 22 : 856-858.
- 7) 塩谷悠斗, 佐藤勇一郎, 山下 篤, 丸塚浩助, 山内憲之, 福島和子・ほか. 卵巣粘液嚢胞腺腫より発生した大細胞神経内分泌癌の 1 例. *診断病理* 2012 ; 29 : 146-149.
- 8) Yasuda, M., Kajiwara, H., Osamura, Y. R., Hirasawa, T., Muramatsu, T., Murakami, M., et al. Ovarian carcinosarcoma with neuroendocrine differentiation : Review of five cases referring to immunohistochemical characterization. *J Obstet Gynaecol Res* 2006 ; 32 : 387-395.

## 症 例

子宮内膜細胞診陽性のみを呈していたが、  
急速に腹腔内進展をきたした卵巣漿液性腺癌の1例

宮本雄一郎<sup>1)</sup> 岡田 智志<sup>1)</sup> 石川 光也<sup>1)</sup> 池田 俊一<sup>1)</sup>  
加藤 友康<sup>1)</sup> 隅蔵 智子<sup>2)</sup> 吉田 正行<sup>2)</sup> 笠松 高弘<sup>1)</sup>

国立がん研究センター中央病院婦人腫瘍科<sup>1)</sup>, 同 病理診断科<sup>2)</sup>

背景：卵巣癌の早期発見・治療は難しく、約半数がⅢ・Ⅳ期の進行癌で発見され、なかには急速に進行するものもある。子宮内膜細胞診のみ陽性で、術前画像検査で病変は指摘できなかったが、開腹手術時には広範囲な腹腔内播種をきたしていた卵巣漿液性腺癌症例を経験したので報告する。

症例：49歳，女性。不正出血を主訴に近医受診し，子宮内膜細胞診疑陽性のため当院へ紹介となった。細胞診再検や，画像検査で悪性所見なく，定期的に経過観察していた。1年6ヵ月後，症状はないものの，子宮内膜細胞診が再度陽性となり当院を再診した。子宮内膜細胞診では，腫瘍性背景を欠き孤立散在性に腺癌細胞を認め，漿液性腺癌が疑われた。子宮頸部・内膜組織診で悪性所見なく，画像検査では明らかな原発病変は指摘できなかった。小さな子宮体癌を第一に考え手術の方針とし，再診より1ヵ月後に開腹手術を施行した。開腹時，20mmを超える腹腔内播種が多発した卵巣癌Ⅲc期の状態であり，primary debulking surgeryを行った。切除標本では子宮内膜には病変を認めず，卵巣実質内に浸潤する漿液性腺癌を認め，右卵管には微小浸潤を伴うTIC (tubal intraepithelial carcinoma) を認めた。

結論：子宮内膜細胞診にて，腫瘍性背景を欠き孤立散在性の腺癌細胞を認めた場合には，子宮内膜由来でない腺癌細胞の可能性もあり，腹腔内進展した進行卵巣癌も考慮した画像検査・手術準備をすべきである。

**Key words** : Ovarian cancer, Cytology, High grade serous adenocarcinoma, TIC (tubal intraepithelial carcinoma), Case report

## I. はじめに

卵巣癌の約半数は腹腔内外に進展したⅢ・Ⅳ期の状態で見つかり，早期発見・早期治療が難しい<sup>1)</sup>。卵巣癌では，経卵管的な悪性細胞の混入により，子宮頸部・内膜細胞診異常を示すことがある<sup>2)</sup>。また卵巣漿液性腺癌のなかには，無症状で画像所見のない潜在性の状態から，急速にⅢc期以上の進行癌に進展する症例も報告されている<sup>3)</sup>。今回われわれは子宮内膜細胞診にて腺癌と診断し，1ヵ月後に開腹手術を施行したが，広範囲な腹腔内播種をきたしていた卵巣漿液性腺癌を経験したので報告する。

A case of rapidly growing ovarian cancer manifesting as positive uterine cytology alone, in which it was difficult to diagnose the tumor origin  
Yuichiro MIYAMOTO<sup>1)</sup>, M. D., Satoshi OKADA<sup>1)</sup>, M. D., Mitsuya ISHIKAWA<sup>1)</sup>, M. D., Shunichi IKEDA<sup>1)</sup>, M. D., Tomoyasu KATO<sup>1)</sup>, M. D., Tomoko SUMIKURA<sup>2)</sup>, M. D., Masayuki YOSHIDA<sup>2)</sup>, M. D., Takahiro KASAMATSU<sup>1)</sup>, M. D.

<sup>1)</sup>The Department of Gynecology, <sup>2)</sup>The Department of Pathology, National Cancer Center Hospital

論文別刷請求先 〒362-0806 埼玉県北足立郡伊奈町小室780 埼玉県立がんセンター婦人科 宮本雄一郎

平成26年8月22日受付

平成27年9月18日受理



**Photo. 1** Contrast-enhanced MRI (T2-weighted image)

a : Sagittal image showing adenomyosis in the uterus, but no other mass in the uterine cavity.

b : Transverse image showing normal-sized ovaries on both sides.

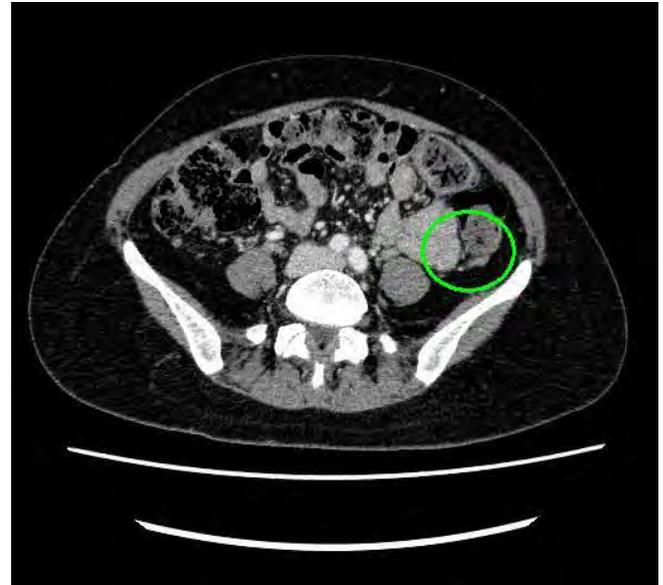
## II. 症 例

症 例：49歳，女性，3経妊2経産，月経順。

既往歴：特になし。

家族歴：叔母，祖母が子宮癌（詳細不明）。

現病歴：不正出血にて近医受診し，子宮内膜細胞診で疑陽性のため，精査目的に当院を受診した。前医の子宮内膜細胞診標本を当院で再検したところ，細胞異型に乏しく悪性所見を認めないと判定した。当院での細胞診再検および画像検査で異常所見はなく，紹介元で半年おきに経過観察



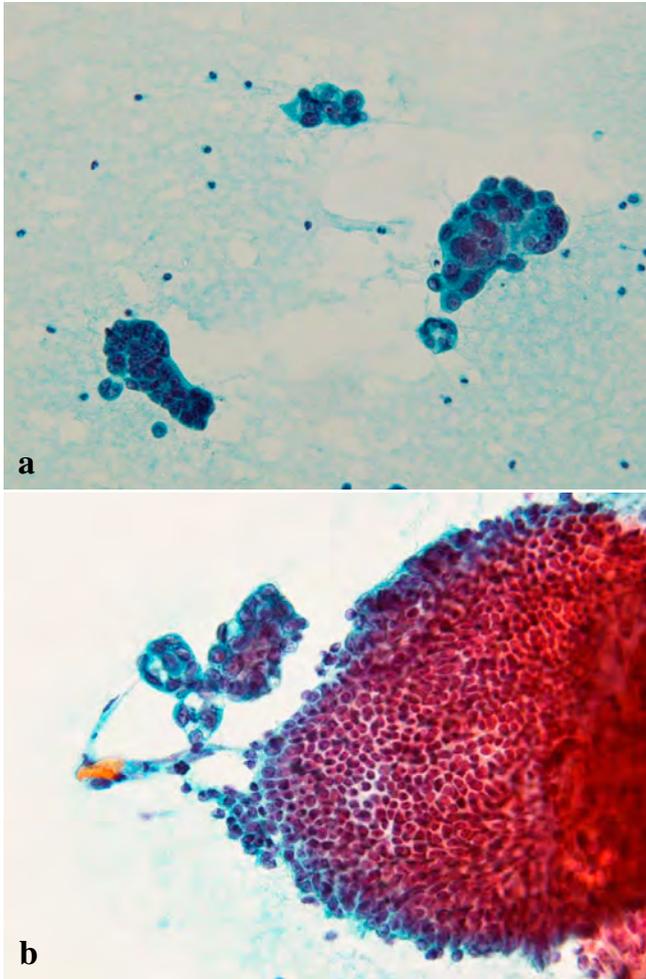
**Photo. 2** CT image showing no space-occupying lesion in the abdominal cavity  
Review of the images after operation showed suspicion of slight peritoneal thickening in the paracolic gutter (green circle).

をしていた。1年6ヵ月後，無症状であったが再度子宮内膜細胞診陽性となり当院再診し，精査を開始した。

診察所見：子宮体部は軽度腫大あるが，子宮頸部に異常所見なく，両側付属器は触知しなかった。体表リンパ節腫大や腹部膨満，圧痛を認めなかった。

画像所見：経膈超音波検査で子宮内膜は8mm厚で肥厚なく，両側付属器腫大や腹水貯留を認めなかった。MRI検査では，子宮体部に腫瘍性変化を疑う腫瘤形成は指摘されず，両側卵巣は24mm大で，内部に異常信号を認めなかった（Photo. 1）。CT検査では腹水貯留，リンパ節腫大，他臓器転移は認めなかった。ただし術後の再検討では，傍結腸溝に沿った腹膜に軽度の肥厚が疑われた（Photo. 2）。

臨床経過：擦過式子宮内膜細胞診で腺癌細胞を認めしたが，子宮頸管・内膜組織診では悪性所見なく，画像検査では原発と考える腫瘍は指摘できなかった。小さな子宮体癌，早期の卵管癌や腹膜癌を疑い，再診より1ヵ月後に開腹手術を施行した。開腹時，20mmを超える腹腔内播種が多発した卵巣癌Ⅲc期の状態であったため，primary debulking surgery（腹式単純子宮全摘術＋両側付属器切除術＋大網切除術＋虫垂切除術＋腹膜播種結節切除術＋骨盤リンパ節摘出術）を行い，optimal surgeryとなった。術後化学療法を追加した。

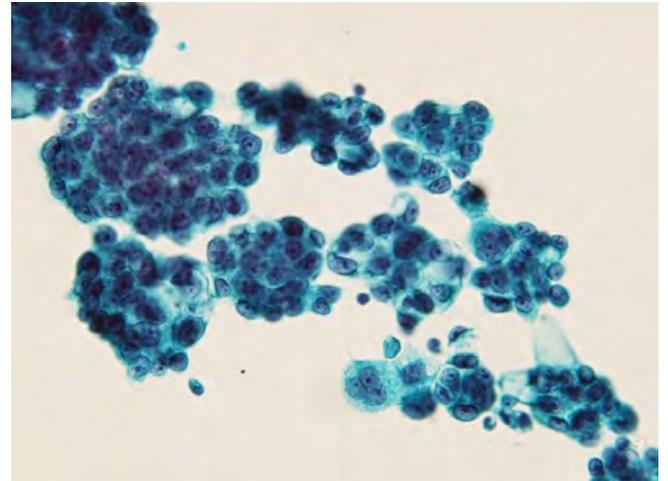


**Photo. 3** Preoperative endometrial cytology  
 a : Papillary clusters of tumor cells showing a high N/C ratio, nuclear pleomorphism and prominent nucleoli in a clear background.  
 b : Tumor cell clusters and normal endometrial cell sheets seen simultaneously (Papanicolaou staining, a :  $\times 40$ , b :  $\times 60$ ).

### III. 細胞学的所見

術前の子宮内膜細胞診 (Photo. 3) : 腫瘍性背景のない清浄な背景に、孤立散在性に異型細胞の乳頭状集塊を認めた。異型細胞は小型で核偏在性、N/C比はきわめて高く、核の大小不同・クロマチン増加・核形不整を示しており、腺癌と診断した。核異型が強く分裂像も多数認め、漿液性腺癌を疑った。子宮内膜細胞集塊には重積性あり結合は良く、核異型は乏しかった。子宮頸部細胞診では内膜細胞診同様の異型細胞集塊を孤立散在性に認めた。

開腹時腹水細胞診 (Photo. 4) : クロマチン増加、核小体のはっきりした異型細胞が、細胞密度の高い乳頭状集塊を



**Photo. 4** Ascites cytology  
 Papillary clusters of atypical cells showing increased chromatin and prominent nucleoli (Papanicolaou staining,  $\times 60$ ).

形成し出現していた。CEA, Ber-EP4ともに陽性であり、腺癌の診断であった。

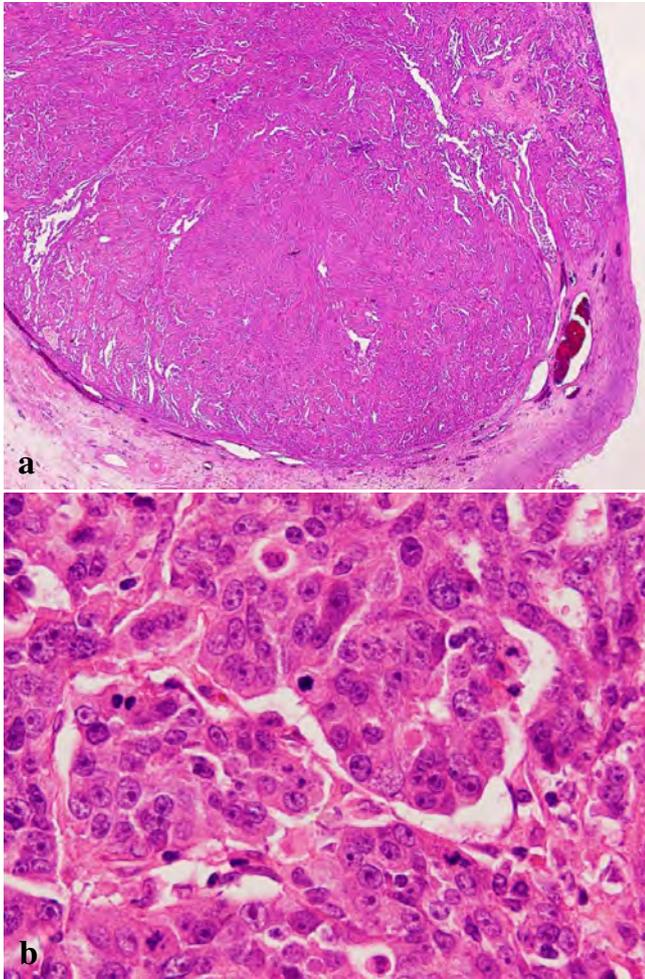
### IV. 病理学的所見

肉眼所見 : 両側卵巢表面には5 mm以上10 mm未満の結節を認めた。また大網には最大20 mmを超える多数の結節を認めた。右卵管采、虫垂間膜に播種結節を認めた。

組織学的所見 : 両側卵巢、右卵管采、大網、虫垂間膜、腹膜播種結節および子宮体部漿膜に、腫瘍細胞の浸潤を認めた。腫瘍細胞はクロマチンの粗雑な腫大核と好酸性胞体を有し、不規則な乳頭状、スリット状、胞巣状に増殖していた。充実性成分が全体の5%を超え、Grade 2 (Gynecologic Oncology Groupの診断基準) 漿液性腺癌と診断した。左右卵巢では表層から実質内に腫瘍細胞は浸潤し、5 mmを超える結節を形成しており、浸潤のある卵巢漿液性腺癌と診断した (Photo. 5)。右卵管遠位端には微小浸潤を伴ったTICを認めた (Photo. 6)。子宮内膜は増殖期初期相当で悪性所見を認めなかった。骨盤リンパ節に腺癌の転移を認めた。以上より、卵巢漿液性腺癌、pT3cN1、FIGO IIIc期と診断した。

### V. 考 察

本症例を通して、卵巢癌には画像所見に乏しく子宮内膜細胞診異常のみを示し診断に苦慮する症例があること、潜在性の状態から急速に広範囲な腹腔内播種をきたす症例があることが示された。今後、術前画像検査のさらなる工夫



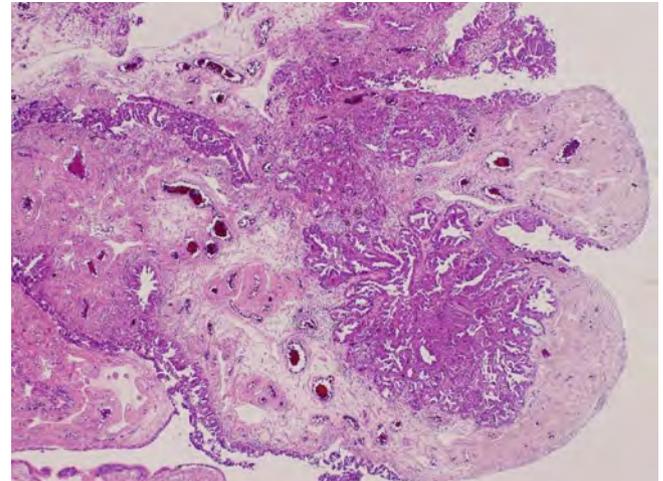
**Photo. 5** Histological findings of the left ovary showing stromal invasion of tumor cells

a : Tumor cells arranged irregularly papillary, alveolar, and slit-like growth patterns, based on which high-grade serous adenocarcinoma was diagnosed.

b : Tumor cells with eosinophilic cytoplasm and enlarged nuclei with roughly dense chromatin and prominent nucleoli (HE staining, a :  $\times 2$ , b :  $\times 40$ ).

や、腹腔内進展をきたした卵巣癌も想定した十分な手術準備をすべきであると考えた。

子宮内膜細胞診では、出血や壊死などの腫瘍性背景に乏しく、異型の強い腺癌細胞を孤立散在性に認めた。一般に子宮内膜原発の癌では類内膜腺癌の頻度が高く、子宮内膜細胞診にて腫瘍性背景を認め、また子宮内膜細胞自体にも異型を伴うことが多い。子宮体部原発の漿液性腺癌であれば、腫瘍性背景に乳頭状異型細胞集塊や砂粒小体を認めることも多い。一方、卵巣癌や卵管癌、腹膜癌でも経卵管的な腫瘍細胞の流入により、40%を超える症例で子宮頸部・内膜細胞診異常を示し<sup>2)</sup>、背景は清浄であることが多い。本症例での腫瘍性背景を欠く孤立散在性の漿液性腺癌細胞



**Photo. 6** Histologic findings of the fimbria of the right fallopian tube

Tubal Intraepithelial Carcinoma (TIC) with evidence of micro-invasion (HE staining,  $\times 4$ ).

は、腹腔内病変を疑うべき所見であったと考える。

病理組織検査では、両側卵巣実質に5 mmを超える腫瘍の浸潤を認め、腹腔内に20 mmを超える播種病変が多発していた。卵巣癌はしばしば卵管癌や腹膜癌との鑑別が難しいことがある。原発性腹膜癌の診断基準<sup>4)</sup>では、顕微鏡的に卵巣の病巣は5×5 mm以内とされ、本症例では卵巣表層から実質に浸潤する5 mmを超える病変があることから腹膜癌の基準からは外れる。また原発性卵管癌の診断基準<sup>5)</sup>では、肉眼的に主要な腫瘍が卵管粘膜に存在し乳頭状発育を示すとされ、本症例では卵管に粗大病変はなく、右卵管にTICを認める程度であり、卵管癌の基準は満たさない。以上より、腹腔内に広く進展した原発性卵巣癌Ⅲc期の診断が妥当であったと考えられる。

術前画像検査では、経膈超音波検査やMRI検査、CT検査で内性器・消化管含む腹腔内に原発を疑う腫瘍は指摘できなかった。通常のCTやMRI検査で病変がはっきり指摘できない症例では、PET/CT検査による診断も有用と考えられるが、PET/CT検査の卵巣癌の原発巣の陽性率は52～58%程度とされ、必ずしも高いとはいえない<sup>6)</sup>。これはFDGの集積が充実性成分の体積に左右されやすいためである。本症例では諸画像検査にて原発巣は描出されず、開腹所見でも卵巣の腫大は軽度であったため、PET/CT検査でも原発の診断は難しかった可能性がある。病変の広がりについては、20 mmを超える大網播種があったことを考えると、PET/CT検査で大網を含めた腹腔内の広範な播種を予測できた可能性がある。あるいは、手術直前にCT再検をすることで播種病変を指摘できた可能性がある。子宮内膜細胞診にて子宮外原発の漿液性腺癌細胞を疑った症例で

は、病変の広がりや推定のために、スクリーニングでのPET/CT検査、あるいは手術直前CT再検査を検討する価値があると考えた。

本症例では、術前には小さな体癌を第一に考え手術を開始したが、開腹所見では卵巣癌または腹膜癌のⅢc期であり、primary debulking surgeryを行った。子宮体癌を想定した手術の手配をしていたため、手術侵襲は術前予測より大きくなった。子宮体癌の手術では子宮全摘出術+両側付属器切除術+後腹膜リンパ節郭清術が通常術式であり<sup>7)</sup>、臍横から恥骨上までの正中切開創となることが多い。一方、卵巣癌では正確な診断のために臍上まで切開創を十分延長し、卵巣実質の腫瘍の有無の確認や、系統的な腹腔内および後腹膜腔の検索を行い、基本手術（子宮全摘出術+付属器切除術+大網切除術）を行う。さらに、播種病変切除術やリンパ節摘出術を行い十分なステージングとともに、可及的な腫瘍減量手術を行う<sup>8)</sup>。子宮体癌と卵巣癌では、手術時間や出血量、切開創など手術侵襲が異なるため、事前に原発と病変の広がりを想定した手術準備が重要である。

卵巣癌の自然史はいまだ解明されていないが、従来卵巣表層上皮を原発として腺癌が発生し、局所進行の後に腹腔内や遠隔に転移すると考えられていたものから、近年Kurmanらにより生物学的な悪性度からI型とII型の2タイプに分ける考え方が提唱され、広く受け入れられている。I型は緩徐進行型で卵巣嚢腫などの前駆病変が存在するもので、低悪性度漿液性腺癌や類内膜腺癌、明細胞腺癌など、II型は*de novo*で発生し、発見時には広く進行しているものが多く、高悪性度漿液性腺癌が当てはまる<sup>9)</sup>。卵巣癌の急激な進行について、Kurodaらは不妊治療中頻回に卵巣を観察していたにもかかわらず卵巣癌を発生したものの多くは漿液性腺癌であり、さらにⅢ/Ⅳ期の進行癌で見つかったとしている<sup>10)</sup>。またBrownらは、臨床的に画像検査で指摘できないが組織学的に同定可能な潜在性癌の期間が4.3年、潜在性癌からⅢ期以上の進行癌になるのに約0.8年と計算している<sup>11)</sup>。近年卵管についての詳細な病理組織学的検討がされ、高悪性度卵巣・腹膜漿液性腺癌では高頻度にTICが並存することが明らかとなり<sup>12)</sup>、卵管采遠位端に生じたTICが高い割合で卵巣癌や腹膜癌などの発生母地になっている、との仮説が提唱されている<sup>13)</sup>。TICが卵巣上皮にインプラントされ、また腹腔内に広く散布されることで、腹腔内に漿液性腺癌が多発的に生じている可能性がある。本症例では右卵管采にTICを認め、卵巣には小病巣しか有しないにもかかわらず、腹腔内に広範囲な播種を認めており、さらに術前検査から手術までの数週間で腹腔内に病変が進展していることから、本概念に相当する病

態であったと考えられる。

## VI. 結 論

今回、無症状で子宮内膜細胞診陽性のみを呈し、早期子宮体癌と術前診断したが、開腹時に腹腔内播種を伴っていた進行卵巣漿液性腺癌症例を経験した。子宮内膜細胞診にて腫瘍性背景を欠き、腺癌細胞を孤立散在性に認めた場合には、急速に腹腔内進展する進行卵巣癌も考慮した画像検査の再検討、および手術準備をすべきである。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第55回日本臨床細胞学会総会（春期大会、横浜）にて発表した。

## Abstract

**Background** : We report a case of rapidly growing ovarian cancer manifesting as positive uterine cytology alone, in which it was difficult to diagnose the tumor origin.

**Case** : The patient was a 49-year-old female with positive uterine endometrial cytology. CT and MRI showed no evidence of any tumor in the uterus or within the abdominal cavity. One month later, surgical operation was performed under the diagnosis of small uterine endometrial cancer or small ovarian cancer, however, intraoperative findings showed massive metastasis in the abdominal cavity. The pathological diagnosis was bilateral ovarian cancer, stage IIIc, with right Tubal Intraepithelial Carcinoma.

**Conclusion** : Ovarian high-grade serous adenocarcinoma with TIC may progress rapidly, with rapid spread of the tumor cells in the abdomen. Early detection of ovarian cancer is still a challenge, however, careful investigation of the uterine cytology could suggest the origin of mullerian malignancies and enable a decision on the appropriate surgical procedure.

## 文 献

- 1) Clarke, D. L. Screening for ovarian cancer. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 170-177.
- 2) Takashina, T., Ono, M., Kanda, Y., Sagae, S., Hayakawa, O., Ito, E. Cervicovaginal and endometrial cytology in ovarian cancer. *Acta Cytol* 1988 ; 32 : 159-162.
- 3) Horiuchi, A., Itoh, K., Suzuki, A., Shiozawa, I., Ueda, N., Konishi, I., et al. Toward understanding the natural history of ovarian carcinoma development : a clinicopathological approach. *Gyn Oncol* 2003 ; 88 : 309-317.
- 4) Bloss, J. D., Liao, S. Y., Buller, R. E., Manetta, A., Berman, M. L., McMeekin, S., et al. Extraovarian peritoneal serous papillary

- carcinoma : a case-control retrospective comparison to papillary adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol* 1993 ; 50 : 347-351.
- 5) 高田道夫. 卵管癌のすべて. 産婦人科 MOOK 10. 東京 : 金原出版 ; 1984. 166-184.
  - 6) Lyer, V. R., Lee, S. I. MRI, CT, and PET/CT for ovarian cancer detection and adnexal lesion characterization. *Am J Roentgenol* 2010 ; 194 : 311-321.
  - 7) 日本産科婦人科学会, 編. 子宮体癌取扱い規約 第 2 版. 東京 : 金原出版 ; 2012.
  - 8) 日本産科婦人科学会, 編. 卵巣癌取扱い規約 第 2 版. 東京 : 金原出版 ; 1997.
  - 9) Kurman, R. J., Shih, I. M. Molecular pathogenesis and extra-ovarian origin of epithelial ovarian cancer—shifting the paradigm. *Hum Pathol* 2010 ; 34 : 433-443.
  - 10) Kuroda, H., Konishi, I., Mandai, M., Nanbu, K., RAO, Ch. V., Mori, T. Ovarian cancer in infertile women during or after ovulation-induction therapy : expression of LH/hCG receptors and sex steroid receptors. *Int J Gynecol Cancer* 1997 ; 7 : 451-457.
  - 11) Brown, P. O., Palmer, C. The preclinical natural history of serous ovarian cancer : defining the target for early detection. *PLoS Med* 2009 ; 6 (7) : e1000114.
  - 12) Piek, J. M., van Diest, P. J., Jongma, A. P., Pals, G., Kenemans, P., Verheijen, R. H., et al. Dysplastic changes in prophylactically removed Fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J Pathol* 2001 ; 195 : 451-456.
  - 13) Carlson, J. W., Miron, A., Jarboe, E. A., Parast, M. M., Hirsch, M. S., Lee, Y., et al. Serous tubal intraepithelial carcinoma : its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 4160-4165.
-

## 分泌性髄膜腫の1例

### ——圧挫標本の細胞像について——

西田ゆかり<sup>1)</sup> 畑中 一仁<sup>2)</sup> 竹下かおり<sup>1)</sup> 舞木 公子<sup>1)</sup> 田中 和彦<sup>1)</sup>

鹿児島大学病院病理部<sup>1)</sup>, 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科腫瘍学講座病理学分野<sup>2)</sup>

#### I. はじめに

分泌性髄膜腫は WHO grade I に相当する亜型で, 発生頻度は全髄膜腫の約 3% とまれであり<sup>1)</sup>, 細胞診の報告例も少ない<sup>2)</sup>. 今回, 分泌性髄膜腫を経験したので, 圧挫細胞像を中心に報告する.

#### II. 症 例

40 歳代, 女性. 生来健康であったが, 1 年前に痙攣発作があり, 頭痛, 異常行動および尿失禁がみられた. MRI で, 右前頭部円蓋部に dural tail sign<sup>3)</sup> を伴う径 2.5 cm の境界明瞭, 周囲に広範な浮腫を伴うやや不整な円形の腫瘍を認め, 摘出術が施行された. 全身検索で他臓器に腫瘍はみられなかった.

#### III. 細胞学的所見

腫瘍断面の圧挫標本を作製し, Papanicolaou 染色および迅速 Giemsa 染色を行った. きれいな背景中に, シート状配列を呈する結合性の強い細胞集塊を認めた. 集塊を構成する細胞は豊富な細胞質を有し, 核は楕円形で, 細顆粒状のクロマチンを認め, 一部で核内封入体がみられた

(Photo. 1A). 核形不整, 核縁の肥厚および核小体はみられなかった. また, Papanicolaou 染色でオレンジ G やライトグリーンに染まる大小の球状の細胞質内封入体を有する細胞がみられ (Photo. 1B), 封入体はジアスターゼ抵抗性 PAS 反応陽性であった. なお, Papanicolaou 染色や PAS 染色と比較して Giemsa 染色では細胞質内封入体は不明瞭であった.

#### IV. 組織学的所見

類円形核と好酸性の細胞質を有する腫瘍細胞の充実性増殖からなる髄膜皮性髄膜腫の像とともに, 細胞質にエオジン好性の球状の封入体を有する細胞を認め (Photo. 2A), 封入体はジアスターゼ抵抗性 PAS 反応陽性であった (Photo. 2B). 免疫組織化学では, 封入体に近接する細胞および一部の封入体は AE1/AE3, CEA, CA19-9, progesterone receptor (PgR) 陽性で, 封入体は IgA, IgG および IgM 陽性であった. Ki-67 labelling index は 1% であった.

#### V. 考 察

分泌性髄膜腫はジアスターゼ抵抗性 PAS 反応陽性の細胞質内封入体の出現を特徴とし<sup>2)</sup>, 免疫組織化学では封入体に近接する細胞は cytokeratin, CEA, CA19-9 および PgR 陽性で, 封入体の一部もこれらに陽性を呈する<sup>2)</sup>. さらに封入体は IgG, IgA および IgM 陽性で<sup>1)</sup>, 本例もほぼ一致する所見であった. なお, Giemsa 染色では細胞質内封入体が不明瞭であったが, この点についてはさらに検討が必要と考える.

分泌性髄膜腫では血中 CEA 高値や周囲の浮腫が強い例があり, 細胞像から腺癌の転移との鑑別が重要となる<sup>4)</sup>. 分泌性髄膜腫の細胞では細胞質内の封入体の有無を問わず, 類円形核および細顆粒状のクロマチンを有し, 核縁は薄く, 腺癌の細胞でみられる核形不整, 核縁肥厚および明

A case of secretory meningioma with the cytological features on crush preparations

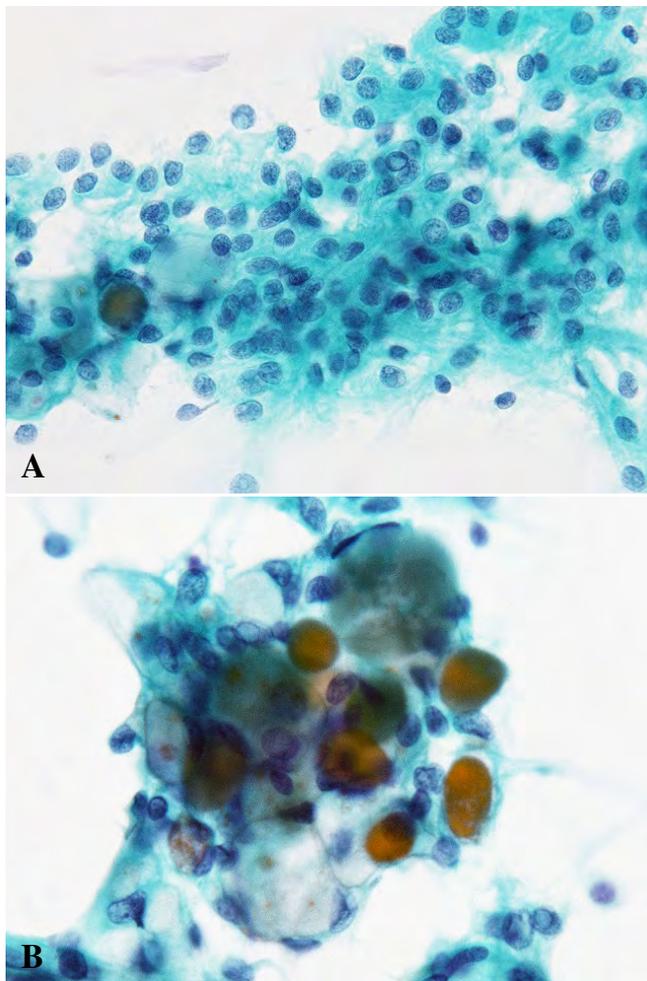
Yukari NISHIDA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Kazuhito HATANAKA<sup>2)</sup>, M. D., Kaori TAKESHITA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Kimiko MOUGI<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C., Kazuhiko TANAKA<sup>1)</sup>, C. T., I. A. C.

<sup>1)</sup>Department of Pathology, Kagoshima University Hospital

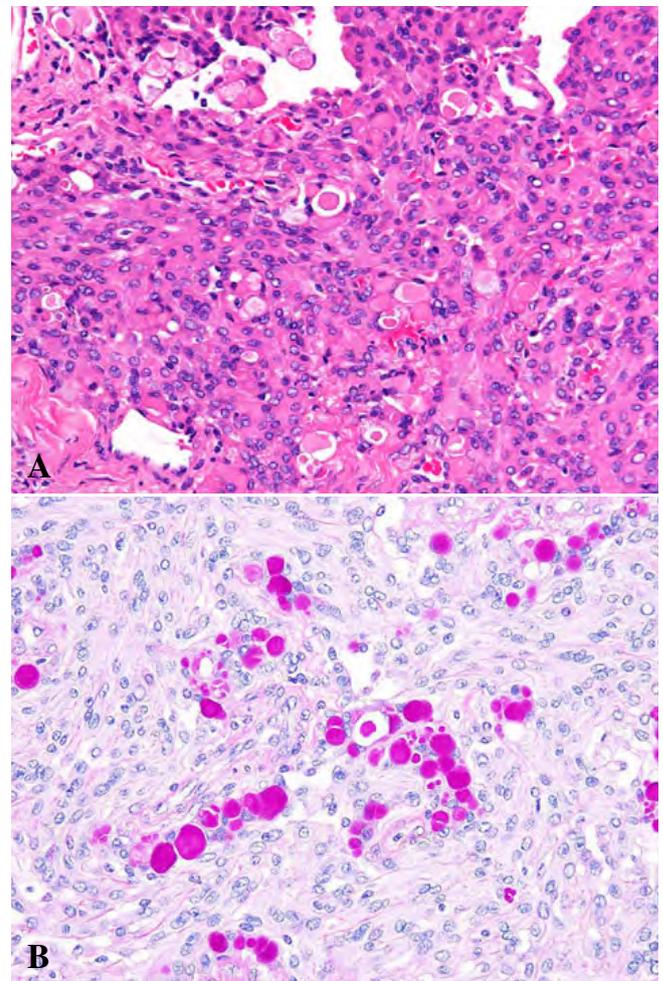
<sup>2)</sup>Department of Pathology, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

論文別刷請求先 〒 890-8544 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘 8 の 35 の 1 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科腫瘍学講座病理学分野 畑中一仁  
平成 27 年 8 月 19 日受付

平成 27 年 11 月 5 日受理



**Photo. 1** Cytological features on crush cytology  
 A : Tumor clusters arranged in sheets with round nuclei, finely granular chromatin, and intranuclear inclusions. B : Some tumor cells show intracytoplasmic inclusions (A : Pap. staining,  $\times 40$ , B : Pap. staining,  $\times 60$ ).



**Photo. 2** Histological findings  
 A : Proliferation of meningeothelial cells with round nuclei in eosinophilic cytoplasm. Some of the cells show intracytoplasmic eosinophilic inclusions. B : The inclusions are PAS-positive (diastase-resistant) (A : HE staining,  $\times 20$ , B : PAS diastase staining,  $\times 20$ ).

瞭な核小体などは認められない<sup>2)</sup>。また、封入体を有する腫瘍細胞の周囲では本例のように通常の髄膜腫の所見が一定の頻度で見られる点も癌との鑑別に有用であり、細胞配列および個々の細胞像の詳細な検討と、臨床情報より分泌性髄膜腫の診断は可能と考える。

筆者らは開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第53回日本臨床細胞学会秋期大会(2014年11月, 山口)で発表した。

本報告は公益信託児玉記念基礎医学研究助成基金を受けた。

### Abstract

We report a case of secretory meningioma diagnosed in a 40-year-old woman. MRI revealed a 2.5-cm mass with the dural tail sign, and evidence of cerebral edema adjacent to the mass in the right frontal convexity. Crush cytology of the resected specimen showed tumor cell clusters arranged in sheets. The tumor cells had round nuclei, finely granular chromatin, and some cells showed PAS-positive intracytoplasmic

mic inclusions (diastase resistant). Histologically and immunohistochemically, the tumor was confirmed to show the features of secretory meningioma. Besides clinical information, the characteristic cytologic features of secretory meningioma presented in this case may be helpful for the diagnosis.

### 文 献

- 1) Probst-Cousin, S., Villagran-Lillo, R., Lahl, R., Bergmann, M., Schmid, K. W., Gullotta, F. Secretory meningioma : Clinical, histologic, and immunohistochemical findings in 31 cases. *Cancer* 1997 ; 79 : 2001-2015.
- 2) Hinton, D. R., Kovacs, K., Chandrasoma, P. T. Cytological features of secretory meningioma. *Acta Cytol* 1999 ; 43 : 121-125.
- 3) Sotoudeh, H., Yazdi, H. R. A review on dural tail sign. *World J Radiol* 2010 ; 2 : 188-192.
- 4) Tsunoda, S., Takeshima, T., Sakaki, T., Morimoto, T., Hoshida, T., Watabe Y., et al. Secretory meningioma with elevated serum carcinoembryonic antigen level. *Surg Neurol* 1992 ; 37 : 415-418.

## 日本臨床細胞学会雑誌投稿規定

## 1. 投稿資格

原則として投稿者は共著者も含め日本臨床細胞学会会員に限る。

## 2. 掲載論文

- 1) 論文の種別は総説, 原著, 調査報告, 症例報告, 特集, 短報, 読者の声である。
- 2) 投稿論文は臨床細胞学の進歩に寄与しうるもので, 他誌に発表されていないものに限る。
- 3) 論文作成に際しては, プライバシー保護の観点も含め, ヘルシンキ宣言 (ヒトにおける biomedical 研究に携わる医師のための勧告) ならびに臨床研究に関する倫理指針 (厚生労働省 (平成 15 年 7 月 30 日, 平成 16 年 12 月 28 日全部改正, 平成 20 年 7 月 31 日全部改正) が遵守されていること。

※これらの指針は, 学会誌 1 号に記載。

- 4) 論文の著作権は本学会に帰属し, 著者は当学会による電子公開を承諾するものとする。セルフ・アーカイブ (自身のホームページ, 所属機関のリポジトリなど) においては表題, 所属, 著者名, 内容抄録の公開は学会誌の発行の後に認められる。
- 5) 論文投稿に際し, 著者全員の利益相反自己申告書 (様式 2) を添付すること。なお, 書式は <http://www.jacc.or.jp/member.html> からダウンロードし用いる。この様式 2 の内容は論文末尾, 文献の直前の場所に記される。規定された利益相反状態がない場合は, 同部分に, 「筆者らは, 開示すべき利益相反状態はありません。」などの文言を入れる。

## 3. 投稿形式

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

## 4. 執筆要項

## 1) 文章と文体

- (1) 用語は和文または英文とする。
- (2) 平仮名, 常用漢字, 現代仮名づかいを用いる。ただし, 固有名詞や一般に用いられている学術用語はそ

の限りではない。英文での投稿原稿の場合も和文の場合に準ずる。

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

## 2) 原稿の書き方

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

## 3) 電子ファイル

以下の電子ファイル形式を推奨する。

Word, WordPerfect, RTF, TXT, LaTeX2e (英文のみ), AMSTeX, TIFF, GIF, JPEG, EPS, Postscript, PICT, PDF, Excel, PowerPoint.

なお, 写真の解像度は, 雑誌掲載サイズで 300dpi 以上が目安である。

## 4) 総説・原著・調査報告・症例報告・短報論文の様式

## (1) 構成

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

2 枚目には内容抄録, 索引用語を記載する。本文は内容抄録とは別に始める。

## (2) 著者

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

原著：10名以内  
 調査報告：8名以内  
 症例報告：8名以内  
 短報：5名以内  
 総説：1名を原則とする

## (3) 内容抄録

短報を除いて500字以内にまとめ、以下のような小見出しをつける。

原著と調査報告：目的、方法、成績、結論

症例報告：背景、症例、結論

総説と特集：論文の内容に応じて適宜設定

## (4) 索引用語

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

key words 例：

胆嚢穿刺吸引細胞診—胆嚢癌4例の細胞像と組織像—

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

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

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

## (5) 本文および枚数制限

## a. 原著・総説・調査報告

本文、文献を含め10,000字以内 (A4判20頁) とする。

図・表 (写真を含まず) は、10枚以内とする。

写真の枚数に制限はないが、必要最少限の枚数とする。

## b. 症例報告

本文、文献を含め6,000字以内 (A4判12頁以内) とする。

図・表 (写真を含まず) は、5枚以内とする。

写真の枚数に制限はないが、必要最少限の枚数とする。

## c. 短報

出来上がり2頁以内とする。

写真は2枚以内 (組み合わせは各々2枚以内)。

図表は計1枚までとする。

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

を目安とする。

## (6) 英文抄録

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

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

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

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

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

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

総説：論文の内容に応じて適宜設定

短報：小見出しをつけずに100語以内にまとめる

## (7) 文献

## a. 主要のものに限る。

原著・特集・調査報告：30編以内

症例報告：15編以内

短報：5編以内

総説：特に編数の制限を定めない

## b. 引用順にならべ、本文中に肩付き番号を付す。

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

## 【雑誌の場合】

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

## 【単行本の場合】

著者名、表題、発行地：発行所：発行年 (西暦)。なお、引用が単行本の一部である場合には表題の次に編者名、単行本の表題を記し、発行年、頁—頁。

他者の著作物の図表を論文中で使用する場合は、原著者 (あるいは団体) より投稿論文を電子公開することを含めた許諾が必要で、これを証明

する書類を添付する。

#### (8) 図・表・写真

- a. 図, 表は英文で作成する. 写真, 図, 表は Photo, 1, Fig. 1, Table 1 などのようにそれぞれの番号をつけ, 簡単な英文のタイトルと説明を付記する.
- b. 本文中には写真, 図, 表の挿入すべき位置を明示する.
- c. 顕微鏡写真には倍率を付する. 顕微鏡写真(細胞像, 組織像)の倍率は撮影時の対物レンズ倍率を用いるが, 写真へのスケールの挿入が好ましい. 顕微鏡写真については撮影時の倍率を表示するか, または写真にスケールを入れる.

#### 5) 特集論文の様式

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

#### 6) 読者の声

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

- (1) 表題は和文50字以内とする. 表題に相当する英文も添える.

改行して本文を記述する.

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

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

#### 7) 英文投稿の場合

A4 縦にダブルスペースで10頁以内とする.

和文抄録を付し, 図・表その他は和文の場合に準ずる.

### 5. 別 刷

別刷を希望するときは, 校正時に部数を明記して申し込む.

### 6. 論文の審査

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

### 7. 校 正

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

### 8. 掲 載 料

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

### 9. 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22年9月一部改定)
(平成6年6月一部改定)	(平成23年3月一部改定)
(平成9年6月一部改定)	(平成23年8月一部改定)
(平成11年6月一部改定)	(平成24年4月一部改定)
(平成21年5月一部改定)	(平成26年5月一部改定)
(平成21年6月一部改定)	(平成26年11月一部改定)
(平成21年11月一部改定)	(平成26年12月一部改定)
(平成22年4月一部改定)	(平成27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](http://www.karger.com/acy) に明記されていますのでこれに従って下さい. 従来は国内での査読を行っていましたが, 直接投稿していただくことになりました.

#### 添付2 以下の2項目は毎年1号に掲載する.

- ・ヘルシンキ宣言
- ・臨床研究に関する倫理指針

平成15年7月30日

(平成16年12月28日全部改正)

(平成20年7月31日全部改正)

## NOTICE TO CONTRIBUTORS

### 1. Authorial responsibility :

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

### 2. Categories of articles published :

- 1) The categories of articles published in this journal are *review articles*, *original articles*, *investigation reports*, *case reports*, *special articles*, *brief notes*, and *reader's voices*.
- 2) The submitted articles should contribute to the advancement of clinical cytology and must be submitted exclusively to this journal.
- 3) Authors must observe the Declaration of Helsinki (recommendations for physicians conducting biomedical studies in humans) and the Ethics Guidelines for Clinical Research (Ministry of Health, Labour and Welfare, July 30, 2003, Revised on December 28, 2004 and July 31, 2008), including privacy protection.
  - \* These guidelines appear in the first issue of the journal.
- 4) Copyright for articles published in this journal will be transferred to the Japanese Society of Clinical Cytology, and the authors must agree that the articles will be published electronically by the Society. The authors are permitted to post the title, affiliations, authors' names and the abstract of their article on a personal website or an institutional repository, after publication.
- 5) All authors will be required to complete a conflict of interest disclosure form as part of the initial manuscript submission process. The corresponding author is responsible for obtaining completed forms from all authors of the manuscript. The form can be downloaded from (<http://www.jbcc.or.jp/member.html>) The statement has to be listed at the end of the text.

### 3. Submission style :

- 1) As a general rule, manuscripts should be submitted electronically.
- 2) For initial submission, please access the site below.  
(<https://www.editorialmanager.com/jbcc/>)

### 4. Instructions for manuscripts :

#### 1) Text and writing style

- (1) Manuscript is to be written in Japanese or English.
- (2) Hiragana, daily use kanji and contemporary Japanese syllabic writing should be used, except for proper nouns and generally used technical terms. English manuscripts should be prepared essentially in the same manner as Japanese manuscripts.
- (3) Weights and measures are expressed in CGS units (cm, mm,  $\mu\text{m}$ ,  $\text{cm}^2$ , ml, l, g, mg, etc. ).
- (4) Names of non-Japanese individuals, drugs, instruments / machines, or diseases that have no proper Japanese terms, academic expressions and scientific terms are to be written in the original language. Upper case letters should be used only for proper nouns and the first letter of German nouns.
- (5) Medical terms should be in accordance with the "Saibou-shinn yougo kaisetsu-syu (Handbook of cytological terminology)" edited by the Japanese Society of Clinical Cytology. Abbreviations of medical terms may be used, but the terms should be spelled out in full at their first occurrence in the text and the use of abbreviations is to be mentioned.

#### 2) Manuscript preparation

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

#### 3) Electronic files

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

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

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

- (1) Manuscript format

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

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

## (2) Authors

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

*Original articles* : no more than 10

*Investigation reports* : no more than 8

*Case reports* : no more than 8

*Brief notes* : no more than 5

*Review articles* : just one author, as a general rule

## (3) Abstract

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

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

*Case reports* : Background, Case (s), Conclusion

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

## (4) Key words

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

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

Examples of Key words :

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

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

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

## (5) Text and page limitations

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

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

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

### b. *Case reports* :

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

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

### c. *Brief notes* :

A brief note should not exceed two printed pages.

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

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

## (6) English abstract

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

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

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

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

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

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

*Case reports* : Background, Case (s), Conclusion

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

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

#### (7) References

- a. Only major references are to be listed.

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

*Case reports* : no more than 15 titles

*Brief notes* : no more than 5 titles

*Review articles* : no limit

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

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

For journals :

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

For books :

Name (s) of the author (s). Title. Place of publication : Name of the publisher ; Year of

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

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

#### (8) Figures, tables and photographs

- a. Figure and table titles are to be written in English. Photographs, figures and tables are to be numbered thus : Photo. 1, Fig. 1, Table 1, etc. Provide simple titles and explanations in English.

- b. Clearly state where the photographs, figures and tables should be positioned in the text.

- c. Magnifications are to be stated for micrographs. The magnification of the objective lens at the time the photograph was taken will be used as the magnification for photomicrographs (photographs of cells or tissues). Authors are recommended to use scale bars in the photograph. For electron micrographs, the magnification at which the photograph was taken should be stated or scales included in the photograph.

#### 5) Style of *special articles*

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

#### 6) *Reader's voices*

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

- (1) The title is not to exceed 50 characters, and a corre-

sponding English title should be provided.

The text should be started on a new line.

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

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

#### 7) English manuscripts

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

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

#### 5. Reprints :

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

#### 6. Review of the manuscript :

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

#### 7. Proofreading :

The publisher will send the first galley proof to the first author, who should check and return it within three days. When the person responsible for proofreading is someone other than the first author, the person's name and address must be clearly stated when the manuscript is submitted.

Only errors can be corrected on proofs. Nothing that is not already in the manuscript can be added or corrected.

#### 8. Publishing fee :

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

#### 9. Revision of these rules :

The rules for submitting manuscripts may change.

(Partial revision June 1992)

(Partial revision June 1994)

(Partial revision June 1997)

(Partial revision June 1999)

(Partial revision June 2009)

(Partial revision November 2009)

(Partial revision April 2010)

(Partial revision September 2010)

(Partial revision March 2011)

(Partial revision April 2012)

(Partial revision May 2014)

(Partial revision November 2014)

(Partial revision December 2014)

(Partial revision March 2015)

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

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

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

- Declaration of Helsinki
- Ethics Guidelines for Clinical Research  
July 30, 2003  
(Revised on December 28, 2004)  
(Revised on July 31, 2008)

## 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應えるものであり、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。

# 臨床研究に関する倫理指針

厚生労働省

平成15年7月30日

(平成16年12月28日全部改正)

(平成20年7月31日全部改正)

## 目次

前文	72
第1 基本的考え方	
1 目的	72
2 適用範囲	72
3 用語の定義	
(1) 臨床研究	73
(2) 介入	73
(3) 被験者	73
(4) 試料等	73
(5) 既存試料等	73
(6) 個人情報	73
(7) 保有する個人情報	74
(8) 匿名化	74
(9) 連結可能匿名化	74
(10) 連結不可能匿名化	74
(11) 研究者等	74
(12) 研究責任者	74
(13) 組織の代表者等	74
(14) 臨床研究機関	74
(15) 共同臨床研究機関	74
(16) 倫理審査委員会	74
(17) インフォームド・コンセント	74
(18) 代諾者	75
(19) 未成年者	75
(20) 代理人	75
第2 研究者等の責務等	
1 研究者等の責務等	75
2 研究責任者の責務等	76
3 臨床研究機関の長の責務等	79
4 組織の代表者等の責務等	81
第3 倫理審査委員会	82
第4 インフォームド・コンセント	
1 被験者からインフォームド・コンセントを受ける手続	83
2 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける手続	84

第5 試料等の保存及び他の機関等の試料等の利用	
1 試料等の保存等	85
2 他の機関等の試料等の利用	85
第6 細則	86
第7 見直し	86
第8 施行期日	86

## 前文

近年の科学技術の進展に伴い、臨床研究の重要性は一段と増している。臨床研究の主な目的は、医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上にあり、最善であると認められた予防方法、診断方法及び治療方法であっても、その有効性、効率性、利便性及び質に関する臨床研究を通じて、絶えず再検証されなければならない。

また、医療の進歩は、最終的には臨床研究に依存せざるを得ない場合が多いが、臨床研究においては、被験者の福利に対する配慮が科学的及び社会的利益よりも優先されなければならない。

こうした点を踏まえ、被験者の人間の尊厳及び人権を守るとともに、研究者等がより円滑に臨床研究を行うことができるよう、ここに倫理指針を定める。

この指針は、世界医師会によるヘルシンキ宣言に示された倫理規範や我が国の個人情報の保護に係る議論等を踏まえ、また、個人情報の保護に関する法律（平成15年法律第57号）第8条の規定に基づき、臨床研究の実施に当たり、研究者等が遵守すべき事項を定めたものである。しかしながら、臨床研究には極めて多様な形態があることに配慮して、この指針においては基本的な原則を示すにとどめており、研究責任者が臨床研究計画を立案し、その適否について倫理審査委員会が判断するに当たっては、この原則を踏まえつつ、個々の臨床研究計画の内容等に応じて適切に行うことが求められる。

臨床研究が、社会の理解と協力を得て、一層社会に貢献するために、すべての臨床研究の関係者が、この指針に従って臨床研究に携わることが求められている。

なお、個人情報の保護に関する法律、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）、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）及び地方公共団体等において個人情報の保護に関する法律第11条の趣旨を踏まえて制定される条例等が適用されるそれぞれの臨床研究機関は、個人情報の取扱いに当たっては、それぞれに適用される法令、条例等を遵守する必要がある。

## 第1 基本的考え方

### 1 目的

この指針は、医学系研究の推進を図る上での臨床研究の重要性を踏まえつつ、人間の尊厳、人権の尊重その他の倫理的観点及び科学的観点から臨床研究に携わるすべての関係者が遵守すべき事項を定めることにより、社会の理解と協力を得て、臨床研究の適正な推進を図られることを目的とする。

### 2 適用範囲

(1) この指針は、社会の理解と協力を得つつ、医療の進歩のために実施される臨床研究を対象とし、これに携わるすべての関係者に遵守を求めるものである。

ただし、次のいずれかに該当するものは、この指針の対象としない。

- ① 診断及び治療のみを目的とした医療行為
- ② 他の法令及び指針の適用範囲に含まれる研究
- ③ 試料等のうち連結不可能匿名化された診療情報（死者に係るものを含む。）のみを用いる研究

(2) この指針は、日本国内において実施される臨床研究を対象とするが、日本国外において実施される臨床研究も対象とし、これに携わるすべての関係者は、当該実施地の法令、指針等を遵守しつつ、原則としてこの指針の基準に従わなければならない。

ただし、この指針と比較して当該実施地の法令、指針等の基準が厳格な場合には、当該基準に従って臨床研究を実施しなければならない。

#### <細則>

1. 本指針の施行前に着手された臨床研究のうち、平成17年3月31日以前に着手された研究については、「臨床研究に関する倫理指針（平成15年厚生労働省告示第255号）」を適用し、また、平成17年4月1日以降に着手された研究については「臨床研究に関する倫理指針（平成16年厚生労働省告示第459号）」を適用するものとする。
2. 日本国外において、当該日本国外の研究機関と共同で臨床研究を実施する場合には、原則としてこの指針を遵守するとともに、当該日本国外の研

究機関の存する国における基準がこの指針よりも厳格な場合には、当該厳格な基準を遵守しなければならない。

ただし、本指針が相手国における基準より厳格な場合であって、かつ、次に掲げる要件のすべてを満たす場合には、本指針の基準を尊重しつつ、相手国における試料等の提供及び取扱いについて、相手国の定める法令、指針等の基準に従って行うことができる。

イ 相手国において本指針の適用が困難であること

ロ 以下に定める事項が適切に措置されることについて、我が国の臨床研究機関の倫理審査委員会の承認を受け、当該機関の長が適当と判断していること。

(イ) インフォームド・コンセントを得られること。

(ロ) 提供者の個人情報の保護について適切な措置が講じられること。

(ハ) 研究計画の科学的・倫理的妥当性について、相手国において承認されること、又は相手国が定める法令、指針等に基づいて相手国の研究機関内の倫理審査委員会若しくはこれに準ずる組織により承認され、相手国の研究機関の長により許可されること。

### 3 用語の定義

#### (1) 臨床研究

医療における疾病の予防方法、診断方法及び治療方法の改善、疾病原因及び病態の理解並びに患者の生活の質の向上を目的として実施される次に掲げる医学系研究であって、人を対象とするものをいう。

①介入を伴う研究であって、医薬品又は医療機器を用いた予防、診断又は治療方法に関するもの

②介入を伴う研究（①に該当するものを除く。）

③介入を伴わず、試料等を用いた研究であって、疫学研究（明確に特定された人間集団の中で出現する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明らかにする科学研究をいう。）を含まないもの（以下「観察研究」という。）

<細則>

1. 「医学系研究」には、医学に関する研究とともに、歯学、薬学、看護学、リハビリテーション学、予防医学、健康科学に関する研究が含まれる。

2. 観察研究には以下のものも含む。

通常の診療の範囲内であって、いわゆるランダム

化、割付け等を行わない医療行為における記録、結果及び当該医療行為に用いた検体等を利用する研究

#### (2) 介入

予防、診断、治療、看護ケア及びリハビリテーション等について、次の行為を行うことをいう。

①通常の診療を超えた医療行為であって、研究目的で実施するもの

②通常の診療と同等の医療行為であっても、被験者の集団を原則として2群以上のグループに分け、それぞれに異なる治療方法、診断方法、予防方法その他の健康に影響を与えると考えられる要因に関する作為又は無作為の割付けを行ってその効果等をグループ間で比較するもの

#### (3) 被験者

次のいずれかに該当する者をいう。

①臨床研究を実施される者

②臨床研究を実施されることを求められた者

③臨床研究に用いようとする血液、組織、細胞、体液、排泄物及びこれらから抽出したDNA等の人の体の一部（死者に係るものを含む。）を提供する者

④診療情報（死者に係るものを含む。）を提供する者

#### (4) 試料等

臨床研究に用いようとする血液、組織、細胞、体液、排泄物及びこれらから抽出したDNA等の人の体の一部並びに被験者の診療情報（死者に係るものを含む。）をいう。ただし、学術的な価値が定まり、研究実績として十分認められ、研究用に広く一般に利用され、かつ、一般に入手可能な組織、細胞、体液及び排泄物並びにこれらから抽出したDNA等は、含まれない。

なお、診療情報とは、診断及び治療を通じて得られた疾病名、投薬名、検査結果等の情報をいう。

<細則>

診療情報として代表的なものには、患者ごとに記録された診療録等が考えられるが、この指針が対象とする診療情報に該当するか否かは具体的な状況に応じて個別に判断することとなる。

#### (5) 既存試料等

次のいずれかに該当する試料等をいう。

①臨床研究計画書の作成時までに既に存在する試料等

②臨床研究計画書の作成時以降に収集した試料等であって、収集の時点においては当該臨床研究に用いることを目的としていなかったもの

#### (6) 個人情報

生存する個人に関する情報であって、当該情報に含

まれる氏名、生年月日その他の記述等により特定の個人を識別することができるもの（他の情報と容易に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。）をいう。

なお、死者に係る情報が同時に、遺族等の生存する個人に関する情報である場合には、当該生存する個人の個人情報となる。

#### <細則>

個人情報として代表的なものには、氏名、生年月日、住所、電話番号のほか、患者ごとに記録された診療録番号等の符号を含む情報等が考えられるが、この指針が対象とする個人情報に該当するか否かは具体的な状況に応じて個別に判断することとなる。

#### (7) 保有する個人情報

臨床研究機関に属する研究者等が実施する研究に係る個人情報であって、当該研究者等が、開示、内容の訂正、追加又は削除、利用の停止、消去及び第三者への提供の停止を行うことのできる権限を有するものをいう。

#### (8) 匿名化

個人情報から個人を識別することができる情報の全部又は一部を取り除き、代わりにその人と関わりのない符号又は番号を付すことをいう。試料等に付随する情報のうち、ある情報だけでは特定の人を識別できない情報であっても、各種の名簿等の他で入手できる情報と組み合わせることにより、その人を識別できる場合には、組合せに必要な情報の全部又は一部を取り除いて、その人が識別できないようにすることをいう。

#### (9) 連結可能匿名化

必要な場合に個人を識別できるように、その人と新たに付された符号又は番号の対応表を残す方法による匿名化をいう。

#### <細則>

いわゆるコード化において、特定の人と新たに付された符号又は番号の対応表を残す方法によるものは、連結可能匿名化に当たる。

#### (10) 連結不可能匿名化

個人を識別できないように、その人と新たに付された符号又は番号の対応表を残さない方法による匿名化をいう。

#### <細則>

いわゆる無名化において、特定の人と新たに付された符号又は番号の対応表を残さない方法によるものは、連結不可能匿名化に当たる。

#### (11) 研究者等

研究責任者、臨床研究機関の長その他の臨床研究に携わる者をいう。

#### (12) 研究責任者

個々の臨床研究機関において、臨床研究を実施するとともに、その臨床研究に係る業務を統括する者をいう。

#### (13) 組織の代表者等

臨床研究機関を有する法人の代表者及び行政機関の長等の事業者及び組織の代表者をいう。

#### (14) 臨床研究機関

臨床研究を実施する機関（試料等の提供を行う機関を含む。）をいう。

#### (15) 共同臨床研究機関

臨床研究計画書に記載された臨床研究を共同して行う臨床研究機関（試料等の提供を行う機関を含む。）をいう。

#### (16) 倫理審査委員会

臨床研究の実施又は継続の適否その他臨床研究に関し必要な事項について、被験者の人間の尊厳、人権の尊重その他の倫理的観点及び科学的観点から調査審議するために、次に掲げる者が設置した合議制の機関（次に掲げる者が合同で設置した場合を含む。）をいう。

- ①臨床研究機関の長
  - ②一般社団法人又は一般財団法人
  - ③特定非営利活動促進法（平成10年法律第7号）第2条第2項に規定する特定非営利活動法人
  - ④医療関係者により構成された学術団体
  - ⑤私立学校法（昭和24年法律第270号）第3条に規定する学校法人（医療機関を有するものに限る。）
  - ⑥独立行政法人通則法（平成11年法律第103号）第2条第1項に規定する独立行政法人（医療の提供等を主な業務とするものに限る。）
  - ⑦国立大学法人法（平成15年法律第112号）第2条第1項に規定する国立大学法人（医療機関を有するものに限る。）
  - ⑧地方独立行政法人法（平成15年法律第118号）第2条第1項に規定する地方独立行政法人（医療機関を有するものに限る。）
- #### (17) インフォームド・コンセント

被験者となることを求められた者が、研究者等から事前に臨床研究に関する十分な説明を受け、その臨床研究の意義、目的、方法等を理解し、自由意思に基づいて与える、被験者となること及び試料等の取扱いに関する同意をいう。

## (18) 代諾者

被験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、当該被験者にインフォームド・コンセントを与える能力のない場合に、当該被験者の代わりに、研究者等に対してインフォームド・コンセントを与える者をいう。

## (19) 未成年者

満20歳未満の者であって、婚姻をしたことがないものをいう。

## (20) 代理人

未成年者若しくは成年被後見人の法定代理人又は保有する個人情報の利用目的の通知、開示、訂正等、利用停止等若しくは第三者提供の停止の求め（以下「開示等の求め」という。）をすることにつき本人が委任した代理人をいう。

## 第2 研究者等の責務等

## 1 研究者等の責務等

(1) 被験者の生命、健康、プライバシー及び尊厳を守ることは、臨床研究に携わる研究者等の責務である。

(2) 研究者等は、臨床研究を実施するに当たっては、一般的に受け入れられた科学的原則に従い、科学的文献その他科学に関連する情報源及び十分な実験に基づかなければならない。

(3) 研究者等は、臨床研究を実施するに当たっては、第4に規定する手続によって、インフォームド・コンセントを受けなければならない。

## &lt;細則&gt;

研究者等ごとに同意文書を受理することも可能だが、また、研究責任者が代表で受理する等、被験者ごとに一つの同意文書を受理することでも対応可能である。

(4) 研究者等は、第1の3(1)①に規定する研究（体外診断を目的とした研究を除く。）を実施する場合には、あらかじめ、当該臨床研究の実施に伴い被験者に生じた健康被害の補償のために、保険その他の必要な措置を講じておかなければならない。

## &lt;細則&gt;

その他必要な措置は、例えば、健康被害に対する医療の提供及びその他の物又はサービスの提供をいう。

(5) 研究者等は、環境に影響を及ぼすおそれのある臨床研究を実施する場合又は臨床研究の実施に当たり動物を使用する場合には、十分な配慮をしなければならない。

(6) 研究者等は、臨床研究の実施に先立ち、臨床研究に関する倫理その他臨床研究の実施に必要な知識についての講習その他必要な教育を受けなければならない。

(7) 研究者等の個人情報の保護に係る責務等は、次のとおりとする。

① 研究者等は、臨床研究の結果を公表する場合には、被験者を特定できないように行わなければならない。

## &lt;細則&gt;

特定の被験者の症例や事例を学会で発表したり、学会誌で報告したりする場合等は氏名、生年月日、住所等を消去することで被験者を特定できないように対処することが想定されるが、症例や事例により被験者を特定できないようにすることが困難な場合は、あらかじめ被験者の同意を得なければならない。

② あらかじめ被験者の同意を得ないで、インフォームド・コンセントで特定された利用目的の達成に必要な範囲を超えて、個人情報を取り扱ってはならない。

③ 当該研究に係る個人情報について、利用目的を変更する場合（④に規定する場合を除く。）には、あらかじめ被験者に当該変更の内容を説明し、同意を得なければならない（ただし、細則で規定する場合を除く。）。

## &lt;細則&gt;

③の規定は、次に掲げる場合について、適用しない。

イ 法令に基づく場合

ロ 人間の生命、身体又は財産の保護のために必要がある場合であって、被験者の同意を得ることが困難であるとき

ハ 公衆衛生の向上又は児童の健全な育成の推進のために特に必要がある場合であって、被験者の同意を得ることが困難であるとき

ニ 国の機関若しくは地方公共団体又はその委託を受けた者が法令の定める事務を遂行することに対して協力する必要がある場合であって、被験者の同意を得ることにより当該事務の遂行に支障を及ぼすおそれがあるとき

④ 当該研究に係る個人情報について、変更前の利用目的と相当の関連性を有すると合理的に認められる範囲において利用目的を変更する場合は、原則として当該変更の内容について被験者に通知又は公表しなければならない。

⑤ 他の研究者等から研究を承継することに伴い個人情報を取得した場合は、あらかじめ被験者の同意を得ないで、承継前における当該個人情報の利用目的の

達成に必要な範囲を超えて、当該個人情報を取り扱ってはならない。

- ⑥偽りその他不正の手段により個人情報を取得してはならない。
- ⑦利用目的の達成に必要な範囲内において、当該研究に係る個人情報を正確かつ最新の内容に保つよう努めなければならない。
- ⑧その取り扱う個人情報の漏えい、滅失又はき損の防止その他の個人情報の安全管理のために必要かつ適切な措置を講じなければならない。  
また、死者の人としての尊厳及び遺族の感情にかんがみ、死者に係る情報についても個人情報と同様に、情報の漏えい、滅失又はき損の防止その他の死者に係る情報の安全管理のために必要かつ適切な措置を講じなければならない。
- ⑨あらかじめ被験者の同意を得ないで、当該研究に係る個人情報を第三者に提供してはならない（ただし、細則で規定する場合を除く。）。

#### <細則>

1. ⑨の規定は、次に掲げる場合について、適用しない。
  - イ 法令に基づく場合
  - ロ 人の生命、身体又は財産の保護のために必要がある場合であって、被験者の同意を得ることが困難であるとき
  - ハ 公衆衛生の向上又は児童の健全な育成の推進のために特に必要がある場合であって、被験者の同意を得ることが困難であるとき
  - ニ 国の機関若しくは地方公共団体又はその委託を受けた者が法令の定める事務を遂行することに対して協力する必要がある場合であって、被験者の同意を得ることにより当該事務の遂行に支障を及ぼすおそれがあるとき
2. 次に掲げる場合は、⑨で規定する第三者に該当しないものとする。
  - イ 研究者等が利用目的の達成に必要な範囲内において個人情報の取扱いの全部又は一部を委託する場合
  - ロ 合併その他の事由による事業の承継に伴って個人情報が提供される場合
  - ハ 個人情報を特定の者との間で共同して利用する場合であって、その旨並びに共同して利用される個人情報の項目、共同して利用する者の範囲、利用する者の利用目的及び当該個人情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称に

ついて、あらかじめ、被験者に通知し、又は被験者が容易に知り得る状態に置いているとき（ただし、この場合は、研究者等は当該個人情報を利用する者の利用目的又は個人情報の管理について責任を有する者の氏名若しくは名称を変更する場合は、変更する内容について、あらかじめ、被験者に通知し、又は被験者が容易に知り得る状態に置かなければならない。）

- ⑩当該研究に係る個人情報の取扱いに関する被験者等からの苦情・問い合わせの適切かつ迅速な対応に努めなければならない。

## 2 研究責任者の責務等

- (1) 研究責任者は、被験者に対する説明の内容、同意の確認方法、その他のインフォームド・コンセントの手續に必要な事項を臨床研究計画に記載しなければならない。

この場合において、第1の3(1)①に規定する研究（体外診断を目的とした研究を除く。）にあっては、当該臨床研究の実施に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための保険その他の必要な措置を、第1の3(1)①に規定する研究のうち体外診断を目的とした研究及び第1の3(1)②に規定する研究にあっては、当該臨床研究の実施に伴い被験者に生じた健康被害の補償の有無を臨床研究計画に記載しなければならない。

#### <細則>

臨床研究計画書に記載すべき事項は、一般的に以下のとおりとする。ただし、臨床研究の内容に応じて変更できるものとする。

- イ 被験者の選定方針
- ロ 当該臨床研究の意義、目的、方法及び期間、当該臨床研究に参加することにより期待される利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う心身に対する不快な状態、当該臨床研究終了後の対応、当該臨床研究に係る個人情報の保護の方法（被験者を特定できる場合の取扱いを含む。）
- ハ 共同臨床研究機関の名称
- ニ 研究者等の氏名
- ホ インフォームド・コンセントのための手續
- ヘ インフォームド・コンセントを受けるための説明事項及び同意文書（観察研究においても、試料等の採取に侵襲性を伴うものについては、第1の3(1)①及び②に規定する研究と同様に十分な記載を行うよう留意すること。）
- ト 当該臨床研究に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり

チ 第1の3(1)①に規定する研究(体外診断を目的とした研究を除く。)にあっては、当該臨床研究に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための保険等必要な措置(第1の3(1)①に規定する研究のうち体外診断を目的とした研究及び第1の3(1)②に規定する研究にあっては、補償の有無。)

リ 試料等の保存及び使用方法並びに保存期間

ヌ 代諾者を選定する場合はその考え方

【被験者からインフォームド・コンセントを受けることが困難な場合】

ル 当該臨床研究の重要性、被験者の当該臨床研究への参加が当該臨床研究を実施するに当たり必要不可欠な理由

(2) 研究責任者は、臨床研究に伴う危険が予測され、安全性を十分に確保できると判断できない場合には、原則として当該臨床研究を実施してはならない。

<細則>

1. 研究責任者は、臨床研究を実施する場合には、当該臨床研究の安全性を十分確保することが特に重要である。

2. 研究責任者は、臨床研究を終了するまでの間、危険の予測や安全性の確保に必要な情報について、把握しておかなければならない。

(3) 研究責任者は、臨床研究を実施し、又は継続するに当たり、臨床研究機関の長の許可を受けなければならない。

<細則>

1. 臨床研究を何らかの理由により中止したが、その後再開する場合であっても、「臨床研究の継続」に含まれる。

2. 「臨床研究機関の長」とは、例えば、以下の者が挙げられる。

イ 病院の場合は、病院長

ロ 保健所の場合は、保健所長

ハ 企業等の研究所の場合は、研究所長

3. 臨床研究機関が小規模であること等により研究責任者と臨床研究機関の長が同一人物にならざるを得ない場合には、研究責任者は、共同臨床研究機関、一般社団法人又は一般財団法人、独立行政法人、学校法人、国立大学法人、地方独立行政法人、特定非営利活動法人、学会等に設置された倫理審査委員会に審査を依頼する等により、臨床研究における倫理性に十分配慮した上で実施しなければならない。

(4) 研究責任者は、臨床研究計画において、臨床研究の

実施計画及び作業内容を明示しなければならない。

(5) 研究責任者は、第1の3(1)①及び②に規定する研究であって、侵襲性を有するものを実施する場合には、あらかじめ、登録された臨床研究計画の内容が公開されているデータベース(国立大学附属病院長会議、財団法人日本医薬情報センター及び社団法人日本医師会が設置したものに限る。)に当該研究に係る臨床研究計画を登録しなければならない。ただし、知的財産等の問題により臨床研究の実施に著しく支障が生じるものとして、倫理審査委員会が承認し、臨床研究機関の長が許可した登録内容については、この限りではない。

<細則>

1. 臨床研究機関の長等が研究責任者に代わって登録する場合が想定されるが、その場合、登録の責務は研究責任者にある。

2. 共同臨床研究機関が存在する臨床研究の場合においては、一の臨床研究機関の研究責任者が、他の臨床研究機関の研究責任者を代表して登録することができる。その場合、当該臨床研究を行うすべての臨床研究機関に関する情報が登録内容に記載されていなければならない。

(6) 研究責任者は、臨床研究を適正に実行するために必要な専門的知識及び臨床経験が十分にある者でなければならない。

<細則>

介入を伴う研究その他の健康に影響を与えるような行為を伴う人を対象とする臨床研究(いわゆる介入研究)を行う場合には、臨床経験が十分にある医師による適切な助言を得なければならない。ただし、臨床経験が十分にある医師が当該臨床研究に参加している場合には、この限りではない。

(7) 研究責任者は、臨床研究の適正性及び信頼性を確保するために必要な情報を収集し、検討するとともに、臨床研究機関の長に対してこれを報告しなければならない。また、必要に応じ、臨床研究計画一を変更しなければならない。

(8) 研究責任者は、臨床研究に関連する重篤な有害事象及び不具合等の発生を知ったときは、直ちにその旨を臨床研究機関の長に通知しなければならない。

(9) 研究責任者は、毎年一回、臨床研究の進捗状況並びに有害事象及び不具合等の発生状況を臨床研究機関の長に報告しなければならない。また、臨床研究を終了したときは、臨床研究機関の長にその旨及び結果の概要を文書により報告しなければならない。

## &lt;細則&gt;

毎年の報告の報告時期については、各々の臨床研究機関において、適切な時期を定めることとする。

- (10) 研究責任者は、他の臨床研究機関と共同で臨床研究を実施する場合には、当該他の臨床研究機関の研究責任者に対し、臨床研究に関連する重篤な有害事象及び不具合等を報告しなければならない。
- (11) 研究責任者は、臨床研究により期待される利益よりも起こり得る危険が高いと判断される場合又は臨床研究により十分な成果が得られた場合には、当該臨床研究を中止し、又は終了しなければならない。

## &lt;細則&gt;

1. 研究責任者は、臨床研究を終了するまでの間、臨床研究に関する国内外における学会発表、論文発表等の情報（以下「発表情報等」という。）について把握するとともに、把握した当該発表情報等について、臨床研究機関の長に対し、報告することが望ましい。
2. 研究責任者は、他の臨床研究機関と共同で臨床研究を実施する場合には、当該他の臨床研究機関の研究責任者に対し、把握した発表情報等について報告することが望ましい。
3. 研究責任者は、臨床研究を中止し、又は終了した場合には、その旨を臨床研究機関の長へ報告しなければならない。この場合において、研究責任者は、臨床研究により期待される利益よりも起こり得る危険が高いと判断される場合等緊急性の高い理由により当該臨床研究を中止又は終了した場合については、遅滞なく、その旨を臨床研究機関の長へ報告しなければならない。

- (12) 研究責任者の個人情報の保護に係る責務等は、次のとおりとする。

- ①当該研究に係る個人情報の安全管理が図られるよう、その個人情報を取り扱う研究者等（当該研究責任者を除く。）に対し必要かつ適切な監督を行わなければならない。

## &lt;細則&gt;

研究責任者は、臨床研究機関の長と協力しつつ、個人情報を厳重に管理するために必要な手続、設備、体制等を整備することが望ましい。

- ②個人情報の取扱いの全部又は一部を委託する場合は、その取扱いを委託された個人情報の安全管理が図られるよう、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。

## &lt;細則&gt;

本指針が求める必要かつ適切な監督とは、例えば委託契約書において、委託者が定める安全管理措置の内容を明示的に規定するとともに、当該内容が遵守されていることを確認することである。

- ③保有する個人情報に関し、次に掲げる事項について、被験者の知り得る状態（被験者の求めに応じて遅滞なく回答する場合を含む。）に置かなければならない。
  - 一 当該研究に係る研究者等の氏名又は研究チームの名称
  - 二 すべての個人情報の利用目的（ただし、細則で規定する場合を除く。）
  - 三 開示等の求めに応じる手続
  - 四 苦情の申出先及び問い合わせ先

## &lt;細則&gt;

③の二の規定は、次に掲げる場合について、適用しない。

- イ 利用目的を被験者に通知し、又は公表することにより被験者又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- ロ 利用目的を被験者に通知し、又は公表することにより当該研究責任者の権利又は正当な利益を害するおそれがある場合
- ハ 国の機関又は地方公共団体が法令の定める事務を遂行することに対して協力する必要がある場合であって、利用目的を被験者に通知し、又は公表することにより当該事務の遂行に支障を及ぼすおそれがあるとき
- ニ 取得の状況からみて利用目的が明らかであると認められる場合

- ④被験者又は代理人から、当該被験者が識別される保有する個人情報の開示を求められたときは、原則として被験者に対し、遅滞なく、書面の交付又は開示の求めを行った者が同意した方法により当該保有する個人情報を開示しなければならない。

また、当該被験者が識別される保有する個人情報が存在しないときには、その旨を知らせなければならない。

ただし、開示することにより、次の各号のいずれかに該当する場合は、その全部又は一部を開示しないことができる。

- 一 被験者又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合
- 二 当該研究に係る研究者等の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

### 三 他の法令に違反することとなる場合

また、開示を求められた保有する個人情報の全部又は一部について開示しない旨を決定したときは、原則として被験者に対し、遅滞なく、その旨を通知しなければならない。その際、原則として被験者に対し、その理由を説明するよう努めなければならない。なお、他の法令の規定により、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。

- ⑤保有する個人情報のうち、診療情報を含むものを開示する場合には、原則として別途厚生労働省医政局長が示す指針に従って行うものとする。

#### <細則>

⑤の規定において、「厚生労働省医政局長が示す指針」とあるのは、「診療情報の提供等に関する指針の策定について」(平成15年9月12日医政発第0912001号厚生労働省医政局長通知)で示す「診療情報の提供等に関する指針」のことをいう。

- ⑥被験者又は代理人から、保有する個人情報の訂正等、利用停止等、又は第三者への提供の停止を求められた場合で、それらの求めが適正であると認められるときは、これらの措置を行わなければならない。ただし、利用停止等及び第三者への提供の停止については、多額の費用を要する場合など当該措置を行うことが困難な場合であって、被験者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。

#### <細則>

⑥の規定において、被験者又は代理人から訂正等、利用停止等、又は第三者への提供の停止を求められた当該保有する個人情報の全部若しくは一部について、次に掲げる事項を実施又は決定した場合は、原則として被験者に対し、遅滞なく、その旨を通知しなければならない。

- イ 訂正等を行ったとき
- ロ 訂正等を行わない旨の決定をしたとき
- ハ 利用停止等を行ったとき
- ニ 利用停止等を行わない旨を決定したとき
- ホ 第三者への提供を停止したとき
- ヘ 第三者への提供を停止しない旨を決定したとき

- ⑦被験者又は代理人からの開示等の求めの全部又は一部について、その措置をとらない旨又はその措置と異なる措置をとる旨を通知する場合は、原則として被験者に対し、その理由を説明するよう努めなければ

ならない。

- ⑧被験者又は代理人に対し、開示等の求めに関して、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。この場合において、被験者又は代理人が容易かつ的確に開示等の求めをすることができるよう、当該保有する個人情報の特定に資する情報の提供その他被験者又は代理人の利便を考慮した措置をとらなければならない。

#### <細則>

当該臨床研究に係る情報の開示等の求めに対しては、あらかじめ一元的に対応できるような手続等を定めるなど被験者及び代理人の負担をできるだけ軽減するような措置を講ずるよう努めなければならない。

- (13) 研究責任者は、臨床研究終了後においても、被験者が当該臨床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。

### 3 臨床研究機関の長の責務等

#### (1) 倫理的配慮の周知

臨床研究機関の長は、当該臨床研究機関における臨床研究が、倫理的、法的又は社会的問題を引き起こすことがないように、研究者等(当該臨床研究機関の長を除く.)に対し、臨床研究を実施するに当たり、被験者の人間の尊厳及び人権を尊重し、個人情報を保護しなければならないことを周知徹底しなければならない。

#### (2) 被験者の健康被害等に対する補償等の確保

臨床研究機関の長は、いかなる臨床研究も、臨床研究機関の長の責任の下で計画され、実施されること及び臨床研究に起因する被験者の健康被害等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) 臨床研究の適正な実施の確保

臨床研究機関の長は、臨床研究に係る業務並びに重篤な有害事象及び不具合等に対して研究者等が実施すべき事項に関する手順書を作成し、臨床研究が当該手順書に従って適正かつ円滑に行われるよう必要な措置を講じなければならない。

#### <細則>

本項で定める手順書については、その求められる実用性を踏まえ、簡潔なものとする。

#### (4) 臨床研究計画の審査

臨床研究機関の長は、臨床研究計画がこの指針に適合しているか否かその他臨床研究の適正な実施に関し必要な事項について、あらかじめ、倫理審査委員会に

審査を行わせなければならない。

ただし、次のいずれかに該当する臨床研究計画については、この限りでない。

- ①倫理審査委員会に属する者その他の者のうちから倫理審査委員会があらかじめ指名する者(②において「あらかじめ指名する者」という。)が、当該臨床研究計画が次に掲げるすべての要件を満たしており、倫理審査委員会への付議を必要としないと判断した場合
  - ア 他の機関において既に連結可能匿名化された情報を収集するもの、無記名調査を行うものその他の個人情報を取り扱わないものであること。
  - イ 人体から採取された試料等を用いないものであること。
  - ウ 観察研究であって、人体への負荷を伴わないものであること。
  - エ 被験者の意思に回答が委ねられている調査であって、その質問内容により被験者の心理的苦痛をもたらすことが想定されないものであること。
- ②あらかじめ指名する者が、研究者等が所属する医療機関内の患者の診療録等の診療情報を用いて、専ら集計、単純な統計処理等を行う研究であり、倫理審査委員会への付議を必要としないと判断した場合
- ③次に掲げる事項についての規定を含む契約に基づき、データの集積又は統計処理のみを受託する場合
  - ア データの安全管理
  - イ 守秘義務

<細則>

臨床研究機関に既に設置されている類似の委員会については、この指針に適合する倫理審査委員会として再編成することにより対応することも可能であり、その場合、その名称の如何は問わない。

(5) 他の倫理審査委員会への審査依頼

臨床研究機関の長は、当該臨床研究機関の長が設置した倫理審査委員会以外の倫理審査委員会に審査を行わせようとする場合には、あらかじめ、文書により、当該倫理審査委員会の設置者に当該審査を依頼しなければならない。

(6) 倫理審査委員会への付議

臨床研究機関の長は、2(7)の規定により、研究責任者から臨床研究の適正性及び信頼性を確保するために必要な情報が報告された場合には、倫理審査委員会に報告しなければならない。また、2(3)の規定により、研究責任者から臨床研究の実施又は継続について許可を求められた場合(2(7)の規定により、臨床研究計画を変更した場合を含む。)には、臨床研究の実施

又は継続の適否、臨床研究計画の変更その他の臨床研究に関し必要な事項について、速やかに倫理審査委員会の意見を聴かなければならない。ただし、2(3)の規定による場合であって、(4)①、②又は③に該当する場合は、この限りではない。

<細則>

1. 倫理審査委員会(当該臨床研究機関の長が設置した倫理審査委員会を除く)に報告し、又は意見を聴く場合にあっては、前項の規定に基づく審査を依頼した倫理審査委員会に限る。
2. 臨床研究機関の長は、他の臨床研究機関と共同で臨床研究を実施する場合には、当該臨床研究の実施又は継続の適否について、倫理審査委員会への付議に当たり、共同臨床研究機関における臨床研究計画の承認状況、インフォームド・コンセントの取得状況等の情報についても提供しなければならない。

(7) 臨床研究機関の長による許可

臨床研究機関の長は、倫理審査委員会の意見を尊重し、臨床研究の実施又は継続の許可又は不許可その他の臨床研究に関し必要な事項を決定しなければならない。この場合において、臨床研究機関の長は、倫理審査委員会が実施又は継続が適当でない旨の意見を述べた臨床研究については、その実施又は継続を許可してはならない。

<細則>

臨床研究機関の長は、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臨床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、臨床研究機関の長は、許可後遅滞なく倫理審査委員会の意見を聴くものとし、倫理審査委員会が臨床研究の変更又は中止の意見を述べた場合には、これを踏まえ、研究責任者に対し、当該臨床研究の変更又は中止を指示しなければならない。

(8) 有害事象等への対応

臨床研究機関の長は、2(8)の規定により研究責任者から臨床研究に関連する重篤な有害事象及び不具合等の発生について通知がなされた場合には、速やかに必要な対応を行うとともに、当該有害事象及び不具合等について倫理審査委員会等に報告し、その意見を聴き、当該臨床研究機関内における必要な措置を講じなければならない。

また、当該臨床研究を共同して行っている場合には、当該有害事象及び不具合等について、共同臨床研究機

関への周知等を行わなければならない。

<細則>

倫理審査委員会の他に、研究責任者は、臨床研究の継続の適否、有害事象等の評価又は計画の変更について審議させるために、効果安全性評価委員会を設置することができる。

ただし、当該臨床研究を実施する者、倫理審査委員会の委員、臨床研究機関の長は効果安全性評価委員会の委員になることはできない。

(9) 厚生労働大臣等への報告

①臨床研究機関の長は、第1の3(1)①及び②に規定する研究であって、侵襲性を有するものにおいて、臨床研究に関連する予期しない重篤な有害事象及び不具合等が発生した場合には、(8)の対応の状況・結果を公表し、厚生労働大臣又はその委託を受けた者(以下「厚生労働大臣等」という。)に逐次報告しなければならない。

②臨床研究機関の長は、当該臨床研究機関において現在実施している又は過去に実施された臨床研究について、この指針に適合していないこと(適合していない程度が重大である場合に限る。)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、必要な対応をした上で、その対応の状況・結果を厚生労働大臣等に報告し、公表しなければならない。

<細則>

承認又は認証を受けて製造販売された医薬品又は医療機器を使用する臨床研究において、医薬品又は医療機器の副作用、不具合等の事由によるものと疑われる場合には、薬事法(昭和35年法律第145号)第77条の4の2第2項の規定に留意し、適切に対応すること。

(10) 自己点検

臨床研究機関の長は、必要に応じ、当該臨床研究機関における臨床研究がこの指針に適合しているか否かについて、自ら点検及び評価を行わなければならない。

<細則>

臨床研究機関の長が自ら行う当該臨床研究に対する点検及び評価並びにその実施手法及び時期については、研究の内容等に応じて臨床研究機関の長が定めることとする。また、点検等のためのチェックシート等は各臨床研究機関において備えることとする。

(11) 厚生労働大臣等の調査への協力

臨床研究機関の長は、当該臨床研究機関がこの指針に適合しているか否かについて、厚生労働大臣等が実施する実地又は書面による調査に協力しなければならない。

ない。

(12) 研究者等の教育の機会の確保

臨床研究機関の長は、臨床研究の実施に先立ち、研究者等が臨床研究の倫理に関する講習その他必要な教育を受けることを確保するために必要な措置を講じなければならない。

(13) 臨床研究計画等の公開

臨床研究機関の長は、2(5)の登録がなされ、臨床研究計画及び臨床研究の成果の公開が確保されるよう努めるものとする。

4 組織の代表者等の責務等

(1) 個人情報の保護に関する責務等

①組織の代表者等は、当該臨床研究機関における臨床研究の実施に際し、個人情報の保護が図られるようにしなければならない。

②組織の代表者等は、個人情報の保護に関する措置に関し、適正な実施を確保するため必要があると認めるときは、臨床研究機関の長等に対し、監督上必要な命令をすることができる。

③組織の代表者等は、組織の代表者等の責務として以下に規定する事項並びに第5の1(2)並びに第5の2(1)及び(2)に規定する事項に係る権限又は事務を、当該臨床研究機関が定めるところにより当該臨床研究機関の長等当該臨床研究機関の適当な者に委任することができる。

(2) 個人情報に係る安全管理措置

組織の代表者等は、個人情報の安全管理のために必要かつ適切な組織的、人的、物理的及び技術的安全管理措置を講じなければならない。

また、組織の代表者等は、死者の人としての尊厳及び遺族の感情にかんがみ、死者に係る情報についても個人情報と同様に、必要かつ適切な組織的、人的、物理的及び技術的安全管理措置を講じなければならない。

(3) 苦情・問い合わせ等に対応するための体制整備

組織の代表者等は、苦情・問い合わせ等に適切かつ迅速に対応するため、苦情・問い合わせ等を受け付けるための窓口の設置や苦情・問い合わせ等の対応の手順を定めるなど被験者等からの苦情・問い合わせ等に対応するために必要な体制の整備に努めなければならない。

(4) 手数料の徴収等

組織の代表者等は、保有する個人情報の利用目的の通知又は保有する個人情報の開示を求められたときは、当該措置の実施に関し、手数料を徴収することができる。また、その場合には実費を勘案して合理的である

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。

### 第3 倫理審査委員会

- (1) 倫理審査委員会は、臨床研究機関の長から臨床研究計画がこの指針に適合しているか否かその他臨床研究の適正な実施に関し必要な事項について意見を求められた場合には、倫理的観点及び科学的観点から審査し、文書により意見を述べなければならない。
- (2) 倫理審査委員会の設置者は、委員会の手順書、委員名簿並びに会議の記録及びその概要を作成し、当該手順書に従って倫理審査委員会の業務を行わせなければならない。
- (3) 倫理審査委員会の設置者は、(2)に規定する当該倫理審査委員会の手順書、委員名簿及び会議の記録の概要を公表しなければならない。

#### <細則>

第3(4)の報告を受けた厚生労働大臣又はその委託を受けた者が第3(2)に規定する当該倫理審査委員会の手順書、委員名簿及び会議の記録の概要について公表する場合は、本項に定める倫理審査委員会の設置者による公表は不要である。

- (4) 倫理審査委員会の設置者は、(2)に規定する当該倫理審査委員会の委員名簿、開催状況その他必要な事項を毎年一回厚生労働大臣等に報告しなければならない。

#### <細則>

厚生労働大臣等に報告する内容は、倫理審査委員会の委員名簿、開催状況、委員の出席状況、会議の記録及びその概要及び審議時間その他必要な事項とする。

- (5) 倫理審査委員会は、学際的かつ多元的な視点から、様々な立場からの委員によって、公正かつ中立的な審査を行えるよう、適切に構成され、かつ、運営されなければならない。

#### <細則>

1. 倫理審査委員会は、医学・医療の専門家等自然科学の有識者、法律学の専門家等人文・社会科学の有識者及び一般の立場を代表する者から構成され、かつ、外部委員を構成員として含まなければならない。また、その構成員は男女両性で構成されなければならない。
2. 審議又は採決の際には、自然科学分野だけでなく、人文・社会科学分野又は一般の立場を代表する委員が1名以上出席していなければならない。
3. 臨床研究機関の長など審査対象となる臨床研究

に携わる者は、当該臨床研究に関する審議又は採決に参加してはならない。ただし、倫理審査委員会の求めに応じて、会議に出席し、説明することはできる。

4. 臨床研究機関の長は、必要に応じ、会議に出席することはできる。ただし、当該者は倫理審査委員会の委員になること並びに審議及び採決に参加することはできない。

- (6) 倫理審査委員会の委員は、職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。その職を退いた後も同様とする。
- (7) 倫理審査委員会の設置者は、当該倫理審査委員会がこの指針に適合しているか否かについて、厚生労働大臣等が実施する実地又は書面による調査に協力しなければならない。
- (8) 倫理審査委員会の設置者は、倫理審査委員会委員の教育及び研修に努めなければならない。
- (9) 倫理審査委員会は、軽微な事項の審査について、委員長が指名する委員による迅速審査に付すことその他必要な事項を定めることができる。迅速審査の結果については、その審査を行った委員以外のすべての委員に報告されなければならない。

#### <細則>

この指針がいう迅速な審査に委ねることができる事項は、一般的に以下のとおりである。

- ① 研究計画の軽微な変更
- ② 共同研究であって、既に主たる研究機関において倫理審査委員会の承認を受けた臨床研究計画を他の共同臨床研究機関が実施しようとする場合の臨床研究計画の審査
- ③ 被験者に対して最小限の危険（日常生活や日常的な医学検査で被る身体的、心理的、社会的危害の可能性の限度を超えない危険であって、社会的に許容される種類のものをいう。）を超える危険を含まない臨床研究計画の審査
- (10) 倫理審査委員会は、実施されている、又は終了した臨床研究について、その適正性及び信頼性を確保するための調査を行うことができる。

### 第4 インフォームド・コンセント

#### <細則>

被験者又は代諾者等に対する説明事項は、一般的に以下のとおりとする。ただし、臨床研究の内容に応じて変更できるものとする。

- イ 当該臨床研究への参加は任意であること

- ロ 当該臨床研究への参加に同意しないことをもって不利益な対応を受けないこと
  - ハ 被験者又は代諾者等は、自らが与えたインフォームド・コンセントについて、いつでも不利益を受けることなく撤回することができること
  - ニ 被験者として選定された理由
  - ホ 当該臨床研究の意義、目的、方法及び期間
  - ヘ 研究者等の氏名及び職名
  - ト 予測される当該臨床研究の結果、当該臨床研究に参加することにより期待される利益及び起こり得る危険並びに必然的に伴う心身に対する不快な状態、当該臨床研究終了後の対応
  - チ 被験者及び代諾者等の希望により、他の被験者の個人情報保護や当該臨床研究の独創性の確保に支障がない範囲内で、当該臨床研究計画及び当該臨床研究の方法に関する資料を入手又は閲覧することができること
  - リ 個人情報の取扱い、提供先の機関名、提供先における利用目的が妥当であること等について倫理審査委員会で審査した上で、当該臨床研究の結果を他の機関へ提供する可能性があること
  - ヌ 当該臨床研究の成果により特許権等が生み出される可能性があること及び特許権等が生み出された場合のその権利等の帰属先
  - ル 被験者を特定できないように対処した上で、当該臨床研究の成果が公表される可能性があること
  - ヲ 当該臨床研究に係る資金源、起こり得る利害の衝突及び研究者等の関連組織との関わり
  - ワ 試料等の保存及び使用方法並びに保存期間
  - カ 当該臨床研究に関する問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先等に関する情報
  - ヨ 第1の3(1)①に規定する研究(体外診断を目的とした研究を除く。)にあっては、当該臨床研究に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための保険等必要な措置(第1の3(1)①に規定する研究のうち体外診断を目的とした研究及び第1の3(1)②に規定する研究にあっては、補償の有無。)
  - タ 観察研究にあっては、試料等の採取が侵襲性を有する場合には、補償のための保険等必要な措置の有無等十分な説明の上、インフォームド・コンセントを受けよう留意すること。
- 【被験者からインフォームド・コンセントを受けることが困難な場合】**
- レ 当該臨床研究の重要性及び被験者の当該臨床研究への参加が当該臨床研究を実施するにあたり必

#### 要不可欠な理由

- 1 被験者からインフォームド・コンセントを受ける手続
  - (1) 研究者等は、臨床研究を実施する場合には、被験者に対し、当該臨床研究の目的、方法及び資金源、起こりうる利害の衝突、研究者等の関連組織との関わり、当該臨床研究に参加することにより期待される利益及び起こりうる危険、必然的に伴う不快な状態、当該臨床研究終了後の対応、臨床研究に伴う補償の有無その他必要な事項について十分な説明を行わなければならない。

#### <細則>

本項及び細則の「起こり得る利害の衝突」とは、いわゆる利益相反(Conflict of Interest: COI)のことをいうものである。

利益相反(Conflict of Interest: COI)については、「利益相反ワーキング・グループ報告書」(平成14年11月1日文科科学省科学技術・学術審議会技術・研究基盤部会産学官連携推進委員会利益相反ワーキンググループ)、「臨床研究の利益相反ポリシー策定に関するガイドライン」(平成18年3月文科科学省)及び「厚生労働科学研究における利益相反(Conflict of Interest: COI)の管理に関する指針」(平成20年3月31日科発第0331001号厚生科学課長決定)が参考になるため、利益相反(Conflict of Interest: COI)の管理については、当該報告書、ガイドライン及び指針に留意すること。

- (2) インフォームド・コンセントを受ける手続については、臨床研究の多様な形態に配慮し、以下の方法によることとする。

#### ①介入を伴う研究の場合

研究者等は、被験者が(1)の規定により文書により説明した内容を理解していることを確認した上で、自由意思によるインフォームド・コンセントを文書で受けなければならない。

#### ②観察研究の場合

##### ア 人体から採取された試料等を用いる場合

研究者等は、文書により説明し、文書により同意を受ける方法により、被験者からインフォームド・コンセントを受けなければならない。ただし、試料等の採取が侵襲性を有しない場合には、文書による説明及び文書による同意に代えて、説明の内容及び被験者から受けた同意に関する記録を作成することができる。

##### イ 人体から採取された試料等を用いない場合

研究者等は、被験者からインフォームド・コンセ

ントを受けることを必ずしも要しない。この場合において、研究者等は、当該臨床研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開しなければならない。

<細則>

インフォームド・コンセントを受けない場合に、当該臨床研究の実施について情報公開する場合は、以下の事項が含まれていること。なお、これらの事項については、研究計画に記載すること。

- ①当該研究の意義、目的、方法
- ②研究機関名
- ③保有する個人情報に関して第2の2(12)③、④又は⑥の規定による求めに応じる手続(第2の4(4)の規定により手数料の額を定めるときは、その手数料の額を含む)
- ④保有する個人情報に関して、第2の1(7)⑩の規定による、問い合わせ、苦情等の窓口の連絡先に関する情報
- ⑤第2の2(12)③二の利用目的の通知、④の規定による開示又は⑦の規定による理由の説明を行うことができない場合は当該事項及びその理由

- (3) 第1の3(1)①に規定する研究(体外診断を目的とした研究を除く。)を実施する場合には、当該臨床研究の実施に伴い被験者に生じた健康被害の補償のための保険その他の必要な措置の内容について、事前に十分な説明を行い、被験者の同意を受けなければならない。

<細則>

臨床研究に関連して被験者に健康被害が生じた場合の補償のための保険等必要な措置は、必ずしも研究者等による金銭の支払いに限られるものではなく、健康被害に対する医療の提供及びその他の物又はサービスの提供という手段が含まれるものである。

なお、被験者に健康被害が生じた場合でも、研究者等に故意・過失がない場合には、研究者等は必ずしも金銭的な補償を行う義務が生ずるものではない。ただし、補償金が保険により填補される場合や、当該臨床研究において被験者の受ける便益及び被験者の負担するリスク等を評価し被験者の負担するリスクの程度に応じ補償する場合には、研究者等の意思・判断として、その内容や程度について被験者に対しあらかじめ文書により具体的に説明するとともに、文書により同意を得ておく必要がある。

- (4) 研究者等は、被験者が経済上又は医学上の理由等により不利な立場にある場合には、特に当該被験者の自由意思の確保に十分配慮しなければならない。

- (5) 研究者等は、被験者に対し、当該被験者が与えたインフォームド・コンセントについて、いつでも不利益を受けることなく撤回する権利を有することを説明しなければならない。

<細則>

研究者等は、被験者に対し、インフォームド・コンセントの撤回にあつては、文書で行うよう説明することが望ましい。

- 2 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける手続
- <細則>

1. 代諾者等からインフォームド・コンセントを受けることができる場合及びその取扱いについては、以下のとおりとし、いずれの場合も、研究責任者は、当該臨床研究の重要性、被験者の当該臨床研究への参加が当該臨床研究を実施するにあたり必要不可欠な理由及び代諾者等の選定方針を臨床研究計画書に記載し、当該臨床研究計画書について倫理審査委員会による承認及び臨床研究機関の長による許可を受けなければならない。

イ 被験者が疾病等何らかの理由により有効なインフォームド・コンセントを与えることができないと客観的に判断される場合

ロ 被験者が未成年者の場合。ただし、この場合においても、研究者等は、被験者にわかりやすい言葉で十分な説明を行い、理解が得られるよう努めなければならない。また、被験者が歳以上の未成年者である場合には、代諾者等とともに、被験者から16のインフォームド・コンセントも受けなければならない。

【被験者が生存している段階にインフォームド・コンセントを受けることができない場合】

ハ 被験者の生前における明示的な意思に反していない場合

2. 研究責任者は、一般的には、被験者の家族構成や置かれている状況等を勘案して、以下に定める者の中から被験者の意思及び利益を代弁できると考えられる者を選定することを基本とし、臨床研究計画書に代諾者等の選定方針を記載しなければならない。

なお、被験者の家族構成や置かれている状況等とは、被験者と代諾者等の生活の実質や精神的共同関係からみて、被験者の最善の利益を図ることが可能な状況をいうものである。

イ 当該被験者の法定代理人であつて、被験者の意思及び利益を代弁できると考えられる者

ロ 被験者の配偶者, 成人の子, 父母, 成人の兄弟姉妹若しくは孫, 祖父母, 同居の親族又はこれらの近親者に準ずると考えられる者

3. 研究責任者は, 一般的には, 死亡した被験者の家族構成や置かれていた状況, 慣習等を勘案して, 以下に定める者の中から被験者の生前の意思を代弁できると考えられる者を代諾者として選定することを基本とし, 臨床研究計画書に代諾者等の選定方針を記載しなければならない。

イ 死亡した被験者の配偶者, 成人の子, 父母, 成人の兄弟姉妹若しくは孫, 祖父母, 同居の親族又はこれらの近親者に準ずると考えられる者

(1) 研究者等は, 被験者からインフォームド・コンセントを受けることが困難な場合には, 当該被験者について臨床研究を実施することが必要不可欠であることについて, 倫理審査委員会の承認を得て, 臨床研究機関の長の許可を受けたときに限り, 代諾者等からインフォームド・コンセントを受けることができる。

(2) 研究者等は, 未成年者その他の行為能力がないとみられる被験者が臨床研究への参加についての決定を理解できる場合には, 代諾者等からインフォームド・コンセントを受けるとともに, 当該被験者の理解を得なければならない。

## 第5 試料等の保存及び他の機関等の試料等の利用

### 1 試料等の保存等

#### (1) 試料等の保存等

①研究責任者は, 臨床研究に関する試料等を保存する場合には, 臨床研究計画書にその方法等を記載するとともに, 個人情報情報の漏えい, 混交, 盗難, 紛失等が起こらないよう適切に, かつ, 研究結果の確認に資するよう整然と管理しなければならない。

②研究責任者は, 試料等の保存については, 被験者等との同意事項を遵守し, 試料等を廃棄する際には, 必ず匿名化しなければならない。

③研究責任者は, 保存期間が定められていない試料等を保存する場合には, 臨床研究の終了後遅滞なく, 臨床研究機関の長に対して, 次に掲げる事項について報告しなければならない。これらの内容に変更が生じた場合も同様とする。

ア 試料等の名称

イ 試料等の保管場所

ウ 試料等の管理責任者

エ 被験者等から得た同意の内容

#### (2) 人体から採取された試料等の利用

研究者等は, 研究開始前に人体から採取された試料等を利用する場合には, 研究開始時までに被験者等から試料等の利用に係る同意を受け, 及び当該同意に関する記録を作成することを原則とする。ただし, 当該同意を受けることができない場合には, 次のいずれかに該当することについて, 倫理審査委員会の承認を得て, 組織の代表者等の許可を受けたときに限り, 当該試料等を利用することができる。

①当該試料等が匿名化(連結不可能匿名化又は連結可能匿名化であって対応表を有していない場合をいう。)されていること。

②当該試料等が①に該当しない場合において, 試料等の提供時に当該臨床研究における利用が明示されていない研究についての同意のみが与えられている場合は, 次に掲げる要件を満たしていること。

ア 当該臨床研究の実施について試料等の利用目的を含む情報を公開していること。

イ その同意が当該臨床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。

③当該試料等が①及び②に該当しない場合において, 次に掲げる要件を満たしていること。

ア 当該臨床研究の実施について試料等の利用目的を含む情報を公開していること。

イ 被験者となる者が被験者となることを拒否できるようにすること。

ウ 公衆衛生の向上のために特に必要がある場合であって, 被験者の同意を得ることが困難であること。

### 2 他の機関等の試料等の利用

#### (1) 研究実施に当たっての措置

研究責任者は, 所属機関外の者から既存試料等の提供を受けて研究を実施しようとするときは, 提供を受ける試料等の内容及び提供を受ける必要性を臨床研究計画書に記載して倫理審査委員会の承認を得て, 組織の代表者等の許可を受けなければならない。

#### (2) 既存試料等の提供に当たっての措置

既存試料等の提供を行う者は, 所属機関外の者に臨床研究に用いるための試料等を提供する場合には, 試料等提供時までに被験者等から試料等の提供及び当該臨床研究における利用に係る同意を受け, 並びに当該同意に関する記録を作成することを原則とする。ただし, 当該同意を受けることができない場合には, 次のいずれかに該当するときに限り, 試料等を所属機関外の者に提供することができる。

- ①当該試料等が匿名化（連結不可能匿名化又は連結可能匿名化であって対応表を提供しない場合をいう。）されていること。ただし、当該試料等の全部又は一部が人体から採取された試料等である場合には、所属する組織の代表者等に対し、その旨を報告しなければならない。
- ②当該試料等が①に該当しない場合において、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承認を得て、所属する組織の代表者等の許可を得ていること。
- ア 当該臨床研究の実施及び試料等の提供について以下の情報をあらかじめ被験者等に通知し、又は公開していること。
- ・所属機関外の者への提供を利用目的としていること
  - ・所属機関外の者に提供される個人情報の項目
  - ・所属機関外の者への提供の手段又は方法
  - ・被験者等の求めに応じて当該被験者が識別される個人情報の臨床研究機関外の者への提供を停止すること
- イ 被験者となる者が被験者となることを拒否できるようにすること。
- ③社会的に重要性の高い臨床研究に用いるために人の健康に関わる情報が提供される場合において、当該臨床研究の方法及び内容、当該情報の内容その他の理由により①及び②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、倫理審査委員会の承認を得て、所属する組織の代表者等の許可を受けていること。

#### <細則>

1. 既存試料等の提供を行う者の所属する機関に倫理審査委員会が設置されていない場合において、②又は③の倫理審査委員会の承認を得ようとするときは、他の臨床研究機関、一般社団法人又は一般財団法人、独立行政法人、学校法人、国立大学法人、地方独立行政法人、学会、特定非営利活動法人等に設置された倫理審査委員会に審査を依頼することができる。
2. 倫理審査委員会は、上記③により、他の適切な

措置を講じて試料等を提供することを認めるときは、当該臨床研究及び試料等の提供が、次に掲げる①から⑤までの全ての要件を満たすよう留意すること。

- ①当該臨床研究が、被験者に対して最小限の危険（日常生活や日常的な医学検査で被る身体的、心理的、社会的危害の可能性の限度を超えない危険であって、社会的に許容される種類のものをいう。）を超える危険を含まないこと
- ②当該方法によることが、被験者の不利益とならないこと
- ③当該方法によらなければ、實際上、当該臨床研究を実施できず、又は当該臨床研究の価値を著しく損ねること
- ④一般的に適切な場合には、常に、次のいずれかの措置が講じられること
  - ア 被験者が含まれる集団に対し、試料等の収集・利用の目的及び内容を、その方法も含めて広報すること
  - イ できるだけ早い時期に、被験者に事後説明を与えること
  - ウ 長期間にわたって継続的に試料等が収集又は利用される場合には、社会に、その実情を、試料等の収集又は利用の目的及び方法も含めて広報し、周知される努力を払うこと
- ⑤当該臨床研究が社会的に重要性が高いと認められるものであること

## 第6 細則

この指針に定めるもののほか、この指針の施行に関し必要な事項は、別に定める。

## 第7 見直し

この指針は、必要に応じ、又は平成25年7月30日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。

## 第8 施行期日

この指針は、平成21年4月1日から施行する。

## 日本臨床細胞学会編集委員会 (平成27年~28年)

委員長: 竹島信宏  
 担当理事: 井上 健 河原 栄 小西 登  
 委員: 岡田真也 岡本三四郎 河内茂人 九島巳樹 清水 健 芹澤昭彦  
       寺井義人 富永英一郎 古田則行 星 利良 的田真紀 三上芳喜  
       室谷哲弥 矢納研二  
 幹事: 松浦基樹  
 査読委員: 秋葉 純 池田純一郎 板持広明 一迫 玲 伊藤以知郎 伊東英樹  
           伊藤 仁 今村好章 伊豫田明 岩成 治 岡部英俊 小野瀬亮  
           加来恒壽 片岡史夫 加藤良平 亀山香織 河合俊明 河原明彦  
           喜多恒和 北村隆司 清川貴子 金城 満 九島巳樹 工藤浩史  
           黒住昌史 小松京子 近藤英司 齋藤俊章 笹川寿之 笹島ゆう子  
           佐藤之俊 柴 光年 清水恵子 清水道生 白石泰三 杉山裕子  
           鈴木雅子 鈴木正人 関根浄治 高澤 豊 高橋健太郎 楯 真一  
           田中浩彦 田中尚武 田中良太 谷山清己 田畑 務 田丸淳一  
           辻村 亨 土屋真一 土岐尚之 内藤善哉 中泉明彦 中村直哉  
           中山富雄 長尾俊孝 則松良明 羽賀博典 畠山重春 服部 学  
           濱田哲夫 林 透 広岡保明 廣川満良 廣島健三 藤井多久磨  
           藤原 潔 細根 勝 前田一郎 増田しのぶ 松元 隆 丸田淳子  
           三浦弘之 三橋 暁 光谷俊幸 南口早智子 元井紀子 森下由紀雄  
           森園英智 森谷卓也 安田政実 山口 倫 横尾英明 横山良仁  
           吉見直己 米山剛一 若狭研一 若狭朋子 鷲谷清忠 渡辺 純

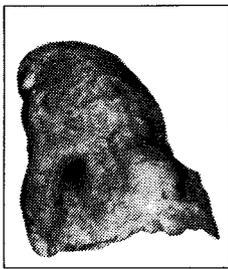
(50音順)





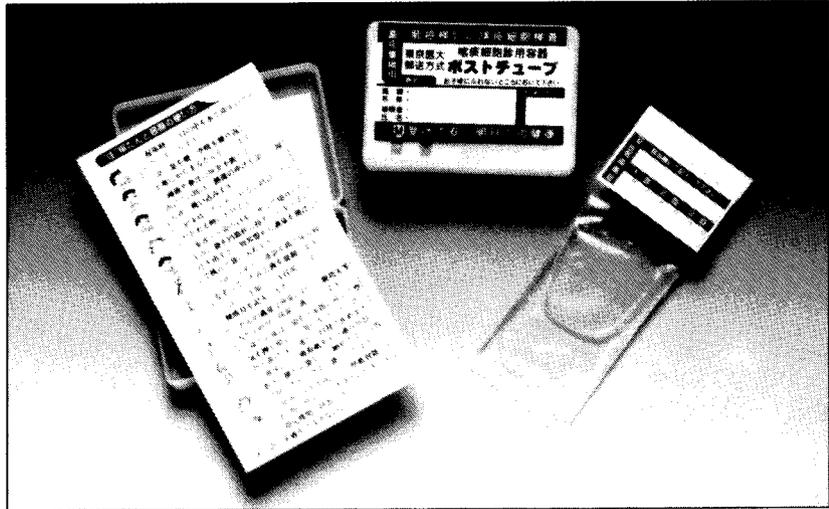
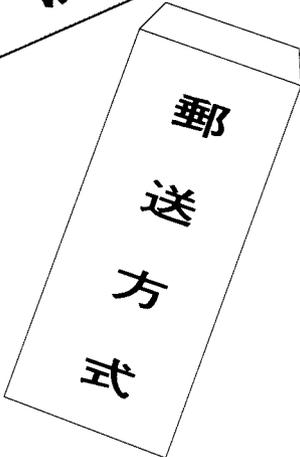


左側：長期間喫煙者の肺



右側：非喫煙者の肺

# 肺がん予防・早期発見のために たんのけんさ 喀痰細胞診のすすめ



## 【特長】

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

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

※容器発注及び受検方法などの詳細は、  
下記へお問い合わせ下さい。

製造発売元



### メテカル ケア センター

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

推 薦 東京医科大学外科学教室