

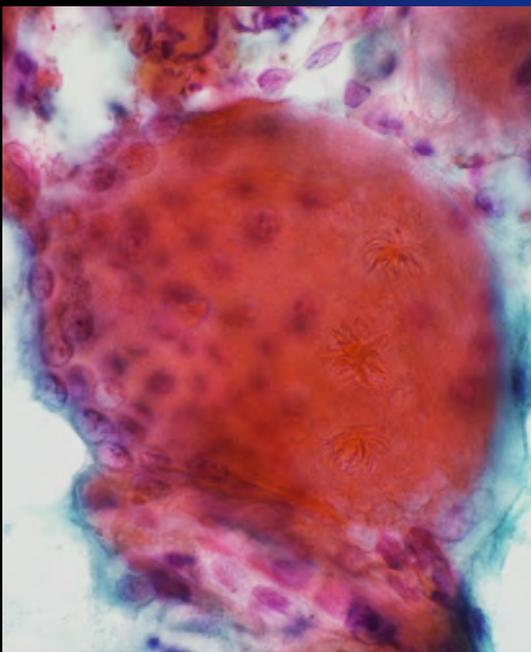
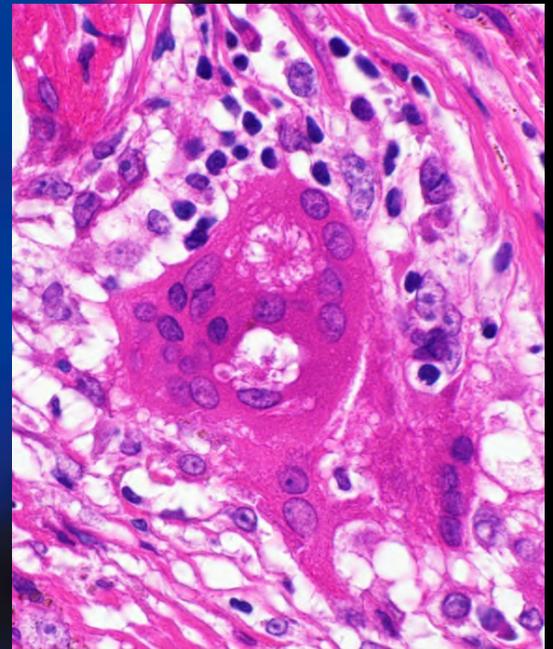
ONLINE ISSN 1882-7233
PRINT ISSN 0387-1193

日臨細胞誌
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第56卷 第1号 平成29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.56 No.

Jan. 2017

1

目 次

編集委員巻頭言.....富永英一郎

〈原 著〉

- 内視鏡的経鼻腭管ドレナージ留置下腭液細胞診における腭上皮内腫瘍性病変の鑑別
.....JA 広島厚生連尾道総合病院病理研究検査科 佐々木健司・他 (1)
- 体腔液細胞診の免疫細胞化学における CytoRich Red 保存液の固定効果
——カルレチニンと CD146 の発現比較——
.....久留米大学病院病理診断科・病理部 高瀬頼妃呼・他 (9)
- 大阪における細胞検査士のための継続的精度改善活動の評価
.....大阪府医師会保健医療センター細胞診・病理組織診断科 矢羽田一信・他 (15)

〈症 例〉

- 甲状腺乳頭癌に随伴したコレステリン肉芽腫でアステロイド小体を認めた 1 例
.....川崎医科大学附属川崎病院病理部 日野 寛子・他 (21)
- 左鼻腔に発生した嗅神経芽細胞腫 (olfactory neuroblastoma) の 1 例
.....川崎医科大学附属川崎病院病理部 成富 真理・他 (27)
- 液状検体法を導入した子宮内膜細胞診が有効であった未分化子宮肉腫の 1 例
.....福井大学医学部附属病院病理診断科/病理部 岩崎 和美・他 (33)

〈短 報〉

- 混合型子宮頸癌 (腺癌, 小細胞癌) の 1 例
.....会津中央病院病理部 高根澤裕介・他 (39)
- R-IHC® を使用した迅速免疫染色による胃がん術中腹腔細胞診に向けた検討
.....土浦協同病院病理診断部 池田 聡・他 (41)

- 投稿規定.....(43)
- ヘルシンキ宣言.....(50)
- 人を対象とする医学系研究に関する倫理指針.....(54)
- 編集委員会.....(73)

＊

〈表紙写真〉

アステロイド小体

(左: パパニコロウ染色, 右: H-E 染色) (日野寛子・他, 左: Photo. 6a, 23 頁, 右: Photo. 9b, 24 頁)

CONTENTS

Editorial.....Eiichiro Tominaga

Original Articles

Cytological differentiation of pancreatic intraepithelial neoplasia by cytologic diagnosis of pancreatic juice obtained by endoscopic nasopancreatic drainage

Kenji Sasaki, et al. (Dept. of Path., JA Onomichi General Hosp., Hiroshima)(1)

The fixation effect of CytoRich Red preservative fluid in immunocytochemistry of effusion cytology

—Comparison of calretinin and CD146 expression—

Yorihiko Takase, et al. (Dept. of Diag. Path., Kurume Univ. Hosp., Fukuoka)(9)

Evaluation of the Continuous Quality Improvement Program for Cytotechnologists in Osaka

Kazunobu Yahata, et al. (Dept. of Cytol. and Path., Osaka Med. Assoc., Osaka)(15)

Clinical Articles

A case of papillary carcinoma of the thyroid with a cholesterol granuloma containing asteroid bodies

Hiroko Hino, et al. (Dept. of Path., Kawasaki Med. Univ. Kawasaki Hosp., Okayama)(21)

A case of olfactory neuroblastoma of the left nasal cavity

Mari Naritomi, et al. (Dept. of Path., Kawasaki Hosp. Kawasaki Med. School, Okayama)(27)

Endometrial liquid based cytology (LBC) is useful for the diagnosis of undifferentiated uterine sarcoma (UUS)

Kazumi Iwasaki, et al. (Div. of Surg. Path., Univ. of Fukui Hosp., Fukui)(33)

Brief Notes

A case of cervical cancer with a combination of adenocarcinoma and small cell carcinoma components

Yusuke Takanezawa, et al. (Dept. of Path., Aizu Chuo Hosp., Fukushima)(39)

Ultra-rapid immunostaining of ascitic fluid using R-IHC® for rapid intraoperative cytological diagnosis of gastric cancer

Satoshi Ikeda, et al. (Dept. of Path., Tsuchiura Kyodo General Hosp., Ibaraki)(41)

Notice to contributors.....(43)

Cover Photo

Asteroid body

(Left : Pap. stain, Right : H-E stain) (Hiroko Hino, et al., Left : Photo. 6a, p23, Right : Photo. 9b, p24)



編 集 委 員 卷 頭 言

Eiichiro Tominaga

富永英一郎

慶應義塾大学医学部産婦人科学教室

▶ 日本臨床細胞学会雑誌 電子ジャーナル化に思うこと



日本臨床細胞学会の会員の皆様、こんにちは。日ごろより多数の投稿をありがとうございます。また、査読を担当されている皆様、ご協力ありがとうございます。今後とも何卒よろしくお願いたします。

ここに日本臨床細胞学会雑誌第56巻第1号をお届けいたします。第54巻第1号より本誌は電子ジャーナルとなりましたので、本号でめでたく3年目を迎えることとなります。小生が前回に巻頭言を寄稿させていただいたのが3年前であり、まだ電子ジャーナル化される前のことでした。その頃には電子ジャーナル化に伴う委員会活動が活発に行われていたことを記憶しております。その『ペーパー』時代の本誌をご覧になった方々から「巻頭言を読んだよ」というお言葉をいくつか頂戴しましたが、はたして電子化された今、どれだけの方から声を掛けていただけるか楽しみでもあり、不安でもあります。これは電子ジャーナル化の委員会内でもよく議論されておりましたが、『ペーパー』は郵送されてきて受動的にご覧になる方々が少なからずいらっしやったと思いますが、『電子化』されますと能動的に閲覧にいかなければ会員の目に触れることがありません。またインターネット環境が十分ではない会員にとっては不便に思われている方もいらっしやるでしょう。その反面、インターネット環境の整ったPCさえあればいつでもどこでも閲覧が可能であり過去の本誌を持ち歩いているのと同じ状態です。スマートフォンでも十分に読めます。電車の中でも、職場の休憩時間でもOKです（ただし本編はパスワードでロックされておりますので取り扱いにはご注意ください）。時代の趨勢やコストの面からも電子ジャーナル化にアドバンテージがあることは明白でしょう。今後は能動的に読みに行く読者とこれまで受動的だった消極的読者の2極化にどう取り組むのか、いかにアクセス数を増やし、さらには投稿数のアップにつなげるのが編集委員の課題と考えます。より多くの会員の皆様にご覧いただけるように、まずは魅力のある雑誌にすることが重要です。

さてここで本号について簡単にご紹介させていただきますが、原著が3編、症例が3編、短報が2編で構成されております。原著は高瀬らが体腔液細胞診の免疫細胞化学について研究結果を報告しています。時により診断に難渋することのある体腔液細胞診に光明を見いだせる論文です。佐々木らは内視鏡的経鼻腭管ドレナージ留置下腭液細胞診における腭上皮内腫瘍性病変の鑑別について述べていますが、これまでにない取り組みであり、臨床



的に有用な報告です。矢羽田らは大阪における細胞検査士のための継続的精度改善活動の評価について報告をしています。細胞診業務において精度管理は大変重要な課題であり、この活動が広く展開されることが望ましいと考えられます。症例報告では神経系が1編、甲状腺が1編、婦人科が1編と多彩な症例報告で、どれも魅力にあふれた内容です。短報は消化器系が1編、婦人科が1編となっています。会員の皆様におかれましては本編をご覧いただきまして、今後の研究、臨床にお役にたてていただけるよう切に願っております。

最後に一つ個人的(?)なことをご報告申し上げます。2016年春に第57回日本臨床細胞学会総会(春期大会)ならびに第19回国際細胞学会議(ICC2016)を本塾主催で開催させていただきました。小生は事務局長を拝命しておりましたが、事務局を代表して日本臨床細胞学会会員の皆様に深く御礼申し上げます。学術集会と学会雑誌が両輪となって日本臨床細胞学会がますます発展していくことを心よりお祈り申し上げます。

原 著

内視鏡的経鼻膵管ドレナージ留置下膵液細胞診における膵上皮内腫瘍性病変の鑑別

佐々木健司 杉山 佳代 神田 真規 米原 修治

JA 広島厚生連尾道総合病院病理研究検査科

目的：内視鏡的経鼻膵管ドレナージ (endoscopic nasopancreatic drainage ; ENPD) 留置下膵液細胞診における膵上皮内腫瘍性病変 (pancreatic intraepithelial neoplasia ; PanIN) の細胞学的鑑別についての報告はみられない。そこで、PanIN の細胞学的鑑別点を明らかにすることを目的として膵液細胞像を検討した。

方法：手術摘出標本にて確定診断された 15 例を検討対象とした。症例の内訳は PanIN-1B を伴う慢性膵炎が 1 例、PanIN-2 が 2 例、上皮内癌が 12 例である。ENPD 留置下膵液標本を鏡検し、背景所見、細胞の多形性、不規則重積配列、核の大小不同、核形不整、クロマチンの増量や不均等分布、多彩性 (細胞相互のクロマチンパターンの差) について観察した。

成績：核形不整はすべての対象症例でみられたが、クロマチンの増量、不均等分布、多彩性は上皮内癌症例のみに認められた。

結論：上皮内癌と PanIN-1B、2 との鑑別に最も有用な所見はクロマチン所見であると考えられる。

Key words : Pancreas, Endoscopic nasopancreatic drainage, Cytology, Pancreatic intraepithelial neoplasia

I. はじめに

近年、内視鏡的逆行性膵管造影 (endoscopic retrograde pancreatography ; ERP) など限局的な膵管狭窄がみられた症例に対し、内視鏡的経鼻膵管ドレナージ (endoscopic nasopancreatic drainage ; ENPD) を膵管に留置した複数回の膵液細胞診の成績が報告されており、膵癌の早期診断に有用である可能性が示唆されている¹⁻⁶⁾。しかし、ENPD 留置下膵液細胞診における膵上皮内腫瘍性病変 (pancreatic

intraepithelial neoplasia ; PanIN) の細胞学的鑑別についての報告はみられない。そこで、PanIN の細胞学的鑑別点を明らかにすることを目的として膵液細胞診標本を検討した。

II. 対象および方法

2008 年 11 月~2015 年 1 月の間に当院内視鏡センターにて行われた ENPD 留置下膵液細胞診のうち、手術摘出標本で確定診断された 15 例 (男性 8 例、女性 7 例、52~84 歳、平均 69.9 歳) を検討対象とした。症例の内訳は PanIN-1B を伴う慢性膵炎が 1 例 (16 検体)、PanIN-2 が 2 例 (15 検体)、上皮内癌が 12 例 (68 検体) である (Table 1)。対象症例の ERP における主膵管の所見は、12 例が狭窄と尾側膵管の拡張、2 例が狭窄、1 例が口径不同であった。PanIN-1B を伴う慢性膵炎と PanIN-2 の症例 2 は細胞診で陽性とされた標本はなかったものの、経過観察中に主膵管の狭窄や尾側拡張が増強したことから悪性を否定できず、膵体尾部切除術が行われた。上皮内癌の症例 5 では、細胞診判定は陰性から疑陽性であったが、胆管癌の合併例であることか

Cytological differentiation of pancreatic intraepithelial neoplasia by cytologic diagnosis of pancreatic juice obtained by endoscopic nasopancreatic drainage

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

Department of Pathology, JA Onomichi General Hospital

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

平成 28 年 1 月 25 日受付

平成 28 年 10 月 18 日受理

Table 1 Summary of 15 cases

Case	Age, y	Sex	Localization	Main pancreatic duct findings of ERP	The number of cytological samples
PanIN-1B	64	M	Body	Stenosis and caudad expansion	16
PanIN-2 1	63	F	Body	Stenosis and caudad expansion	9
2	81	M	Body	Stenosis and caudad expansion	6
CIS 1	73	F	Head	Stenosis and caudad expansion	4
2	76	M	Head	Stenosis and caudad expansion	1
3	78	F	Body	Stenosis and caudad expansion	6
4	61	M	Body	Stenosis and caudad expansion	6
5	84	F	Tail	Stenosis and caudad expansion	16
6	75	M	Body	Stenosis and caudad expansion	5
7	65	F	Body	Caliber variation	5
8	82	M	Head	Stenosis and caudad expansion	6
9	70	M	Body	Stenosis and caudad expansion	5
10	66	M	Body	Stenosis	6
11	52	F	Body	Stenosis and caudad expansion	5
12	59	F	Body	Stenosis	3

ERP : endoscopic retrograde pancreatography, PanIN : pancreatic intraepithelial neoplasia, CIS : carcinoma *in situ*

ら摘出術を受けた。病理組織標本は複数の病理医で診断されたが、上皮内癌の診断は病理医間で一致しており、標本中に高度異形成の像は認められなかった。検体採取法としては、ERP後に0.025インチのガイドワイヤーを狭窄の尾側まで挿入し、5Fr. ENPDカテーテルの先端が狭窄を越える位置に留置した。留置した当日から1~3時間おきに3回、翌日さらに1~3時間おきに3回、複数の側孔のついたENPDチューブにて原則最大6回腭液を採取した。ENPDチューブには鼻側寄りおよび排液バック寄りにそれぞれ三方活栓を挿着し、その間の排液から新鮮腭液を約2ml採取した。腭液はただちに氷冷した容器に入れて病理検査室へ提出した。標本作製法は、牛血清アルブミン液を1滴加えて混和し、冷却遠心分離機にて1000G、3分間遠心した。沈渣を剥離防止コートスライドガラスにすり合わせ法にて塗抹し、湿固定の後、パパニコロウ染色を行った。方法は細胞診標本を鏡検し、背景所見、細胞の多形性、不規則重積配列、核の大小不同、核形不整、クロマチンの増量や不均等分布、多彩性について観察した。膵管上皮細胞のみ認められた標本はきれいな背景とし、周囲に炎症細胞や粘液などの物質が多数みられた場合には、それらを背景の所見とした。細胞の多形性とは、細胞形や大きさの不均一性が顕著なものとした。不規則重積配列とは、三次元的で厚みが不均一な細胞集塊と定義した。核形不整とは、核の形が不整で類円形でないものとし、核の大小不同とは、変性の少ない核を比較して2倍以上の核径差を示すものとした。クロマチンの多彩性とは、細胞相互のクロマチンパターンに差が認められるものと定義した。検討は標本中で一番強

い異型性を示す細胞で行った。対照として非腫瘍性疾患3例（偽嚢胞、慢性膵炎、自己免疫性膵炎それぞれ1例で18検体）、浸潤性膵管癌6例（38検体）の細胞診標本を用いて同様に検討した。

III. 結 果

1. 細胞診成績

PanIN-1Bを伴う慢性膵炎、上皮内癌の症例5は画像上悪性を否定できなかったが、細胞診で陽性と判定されなかったことから、時期を変えて腭液細胞診が行われた。PanIN-1Bを伴う慢性膵炎は全2シリーズで1シリーズ目の判定の内訳は陰性3回、疑陽性3回、2シリーズ目は陰性8回、疑陽性2回であった。PanIN-2の症例1は4回目の腭液が陽性であったことから、確定診断のために9回目まで腭液が提出された。判定の内訳は陰性8回、陽性1回であった。PanIN-2の症例2は陰性1回、疑陽性5回であった。上皮内癌の症例5は全3シリーズで、1シリーズ目は陰性2回、疑陽性2回、2シリーズ目は陰性5回、疑陽性1回、3シリーズ目は陰性1回、疑陽性2回、陽性3回であった。上皮内癌12例のうち11例はいずれかの提出回で陽性であったが、症例10は陽性と判定された標本はなく、6回の腭液のうち2回で疑陽性であった（Table 2）。非腫瘍性疾患3例はすべて陰性であり、浸潤性膵管癌6例では、いずれかの提出回で陽性であった（Table 3）。

2. 背景所見 (Fig. 1, 2)

症例により採取回数に差が認められるため、5回目まで

Table 2 Cytology results of target cases

Case	Negative	Suspicious	Positive	Total
PanIN-1B 1st series	3	3	0	6
2nd series	8	2	0	10
PanIN-2 1	8	0	1	9
2	1	5	0	6
CIS 1	1	1	2	4
2	0	0	1	1
3	2	0	4	6
4	2	2	2	6
5 1st series	2	2	0	4
2nd series	5	1	0	6
3rd series	1	2	3	6
6	1	0	4	5
7	0	1	4	5
8	3	2	1	6
9	2	0	3	5
10	4	2	0	6
11	1	0	4	5
12	1	0	2	3

(number : the number of samples)

PanIN : pancreatic intraepithelial neoplasia, CIS : carcinoma *in situ*

Table 3 Cytology results of control cases

Case	Negative	Suspicious	Positive	Total
pseudocyst	6	0	0	6
CP	6	0	0	6
AIP	6	0	0	6
IDC 1	1	0	4	5
2	0	1	2	3
3	0	4	2	6
4	0	0	6	6
5	2	1	3	6
6	11	0	1	12

(number : the number of samples)

CP : chronic pancreatitis, AIP : autoimmune pancreatitis,

IDC : invasive ductal carcinoma

の睪液の背景所見について検討した。PanIN-1B を伴う慢性膵炎と PanIN-2 の 20 検体の背景は、きれい、炎症性、核崩壊を示す変性細胞の 3 所見であり、その割合はそれぞれ 50%、40%、10% であった。上皮内癌 60 検体の背景は、きれい 48%、炎症性 35%、核崩壊を示す変性細胞 5%、粘液性 5%、血性 7% であった。非腫瘍性疾患では、20% の割合で蛋白様物質がみられたが、対象症例では認められなかった。浸潤性膵管癌では、上皮内癌にみられた 5 つの背景所見に加え、豊富な壊死物質が 7% の割合でみられた (Photo. 1a)。炎症性背景とした標本は、すべて好中球優位の急性炎症像を示した。

3. 細胞学的所見 (Table 4, 5)

1) 細胞の多形性 (cellular pleomorphism)

対象症例ではみられなかったが、浸潤性膵管癌 6 例のうち、2 例に多形性を示す細胞が認められた (Photo. 1b)。

2) 不規則重積配列 (irregular multilayered aggregates)

PanIN-1B を伴う慢性膵炎では認められなかった。不規則重積配列は PanIN-2 の症例 2 に上皮内癌では 12 例中 9 例に観察された。

3) 核の大小不同 (anisonucleosis)

PanIN-1B を伴う慢性膵炎、PanIN-2 では認められなかった。上皮内癌では 12 例中 4 例にみられた。

4) 核形不整 (irregularly shaped nuclei)

PanIN-1B を伴う慢性膵炎では、部分的に観察された (Photo. 2a)。PanIN-2、上皮内癌では、全症例で多数認められた (Photo. 3a)。

5) クロマチンの増量 (hyperchromasia)

PanIN-1B を伴う慢性膵炎、PanIN-2 の症例 2 では認められなかった。PanIN-2 の症例 1 では、ときに観察されたが、増量は軽度であった。上皮内癌の症例 10 では、クロマチンの増量を示す細胞が部分的にみられたが、他の上皮内癌例では多数出現していた。

6) クロマチンの不均等分布, 多彩性 (uneven chromatin distribution, variety of chromatin patterns)

PanIN-1B を伴う慢性膵炎、PanIN-2 では観察されなかったが、上皮内癌で陽性と判定した標本には、多数認められ

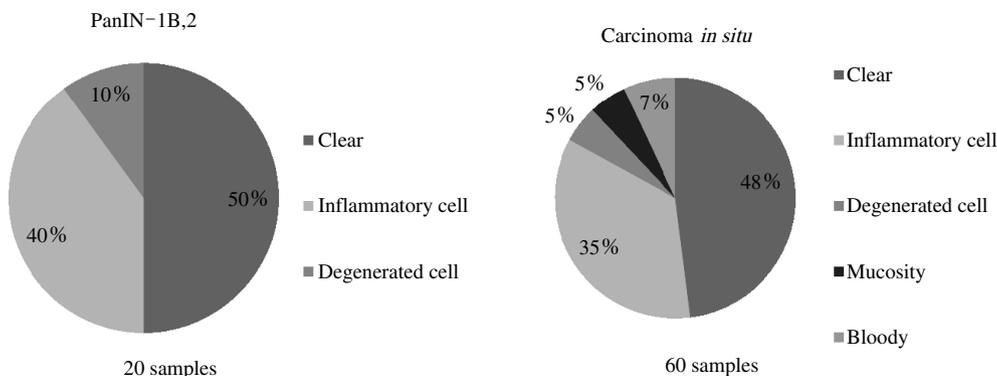


Fig. 1 Background findings of the target cases

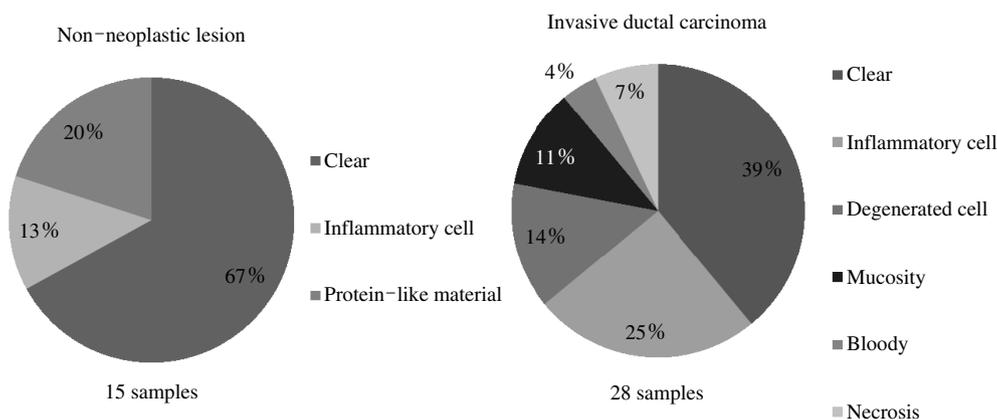


Fig. 2 Background findings of the control cases

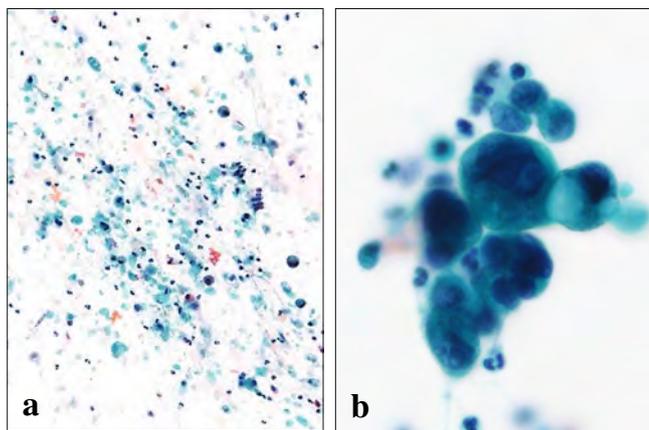


Photo. 1 Microscopic findings of invasive ductal carcinoma. a : Abundant necrotic material is observed (Pap. staining, ×10). b : Pleomorphic malignant cells are present (Pap. staining, ×40).

た (Photo. 4a). 上皮内癌の症例 10 では, クロマチンの不均等分布と多彩性を示す細胞は 1 標本中に 5 集団程度みられた (Photo. 4c, d). 非腫瘍性疾患には, 1)~6) のいずれの細胞所見も認められなかった. 浸潤性膵管癌 6 例では, 5 例に不規則重積配列が 3 例に核の大小不同が観察され,

クロマチンの増量, 不均等分布, 多彩性は全症例でみられた.

4. 組織学的所見

PanIN-1B を伴う慢性膵炎の分枝膵管には, 豊富な粘液をもつ高円柱状細胞が乳頭状に増殖していた. 核は一層で極性は整っており, 異型性は認められなかった (Photo. 2b). PanIN-2 の症例 1 における主膵管には, 中等度の異型性を示す円柱状細胞が平坦状~低乳頭状に増殖しており, 核の偽重層化が認められた (Photo. 3b). 上皮内癌の症例 6 では, 主膵管腔へ乳頭状に増殖する異型細胞を認めた. 細胞の極性は欠如し, 高度の異型性を示した (Photo. 4b).

IV. 考 察

膵癌取扱い規約 第 6 版補訂版では, 膵管内の限局的な上皮内増殖性病変を異型上皮と上皮内癌とに分類している⁷⁾. しかし, これらは報告者により用語や組織学的基準に差が認められることから, 用語と概念の統一を目的として PanIN が提唱された⁸⁾. PanIN は膵管内乳頭粘液性腫瘍 (intraductal papillary-mucinous neoplasm ; IPMN) を除く

Table 4 Cytologic findings of the target cases

	PanIN-1B	PanIN-2		CIS												
		1	2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Cellular pleomorphism	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Irregular multilayered aggregates	-	-	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	
Anisonucleosis	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	+	-	+	
Irregularly shaped nuclei	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Hyperchromasia	-	±	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	+	+	
Uneven chromatin distribution	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	+	+	
Variety of chromatin patterns	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	+	+	

- : absent, ± : occasional, + : frequent

PanIN : pancreatic intraepithelial neoplasia, CIS : carcinoma *in situ*

Table 5 Cytologic findings of the control cases

	Pseudocyst	CP	AIP	IDC					
				1	2	3	4	5	6
Cellular pleomorphism	-	-	-	+	-	-	-	+	-
Irregular multilayered aggregates	-	-	-	+	-	+	+	+	+
Anisonucleosis	-	-	-	+	-	-	-	+	+
Irregularly shaped nuclei	-	-	-	+	+	+	+	+	+
Hyperchromasia	-	-	-	+	+	+	+	+	+
Uneven chromatin distribution	-	-	-	+	+	+	+	+	+
Variety of chromatin patterns	-	-	-	+	+	+	+	+	+

- : absent, + : frequent

CP : chronic pancreatitis, AIP : autoimmune pancreatitis, IDC : invasive ductal carcinoma

膵管内の異型上皮病変全般を浸潤癌にいたる進行性の腫瘍性病変としてとらえたものである。形態的变化（構造ないし細胞異型）により PanIN-1A, 1B, 2, 3 の 4 段階に分類され、PanIN-3 には高度異形成と上皮内癌が含まれる。最新の膵癌取扱い規約 第 7 版では、従来の「異型上皮および上皮内癌」は PanIN へと用語が置き換えられ、PanIN は低悪性度 (low-grade) と高悪性度 (high-grade) の 2 段階に分類されている。Low-grade PanIN は PanIN1, 2 に high-grade PanIN は PanIN3 に相当する病変である⁹⁾。

1974 年、Endo ら¹⁰⁾が ERP 下の膵液細胞診による膵癌の診断についての報告をして以来、膵液細胞診の報告が多数認められる。従来はセクレチン投与後に膵液を採取する方法が一般的であったが、2004 年に国内製造が中止されたことから、現在では擦過細胞診、膵管洗浄液細胞診、リコンビナントセクレチン負荷下細胞診、ENPD 留置下細胞診など、さまざまな検体採取法が各施設で行われている^{1-6,11-13)}。ENPD 留置下膵液の細胞診成績について木村ら³⁾は、感度 62.3%、特異度 100%、陽性的中率 100%、陰性的中率 77.2%と報告し、Mikata ら⁵⁾は感度 80%、特異度 100%、陽性的中率 100%、陰性的中率 71%と良好な成績を挙げている。疑陽性の判定を陽性として取り扱った場合の

われわれの成績は、感度 86%、特異度 50%、陽性的中率 86%、陰性的中率 100%であったが、悪性症例における ENPD 留置下 1 回目の膵液細胞診の陽性率は 55%にすぎなかった。しかし、複数回検査を行うことで、上皮内癌では 12 例中 11 例を、浸潤性膵管癌では全例陽性と判定することが可能であった。本検体採取法の利点は繰り返し検査ができることにあり、積み上げ効果により診断率の向上が期待できる²⁾。一方、上皮内癌症例の場合、ENPD 留置下膵液細胞診は病変部位の正確な同定が容易ではなく、細胞診で陽性と判定された場合の膵切離線の決定が課題として挙げられる。当院では、全例キャンサーボードカンファレンスで検討し、主膵管の狭窄部からの切離線を決定している。さらに可能なかぎり断端の術中迅速病理診断と残膵の術中膵液細胞診を行い、癌の遺残の有無を確認している。また、PanIN-1B, 2 で異型細胞を見出した症例では、残膵における上皮内癌の存在を否定する必要があるが、われわれの PanIN-1B を伴う慢性膵炎では術後 65 ヶ月、PanIN-2 の症例 1 は術後 47 ヶ月、症例 2 は術後 15 ヶ月時点で画像上残膵に著変は認められていない。

ENPD 留置下膵液における PanIN の細胞所見についての報告はきわめて少ない。上皮内癌の細胞所見として核配列

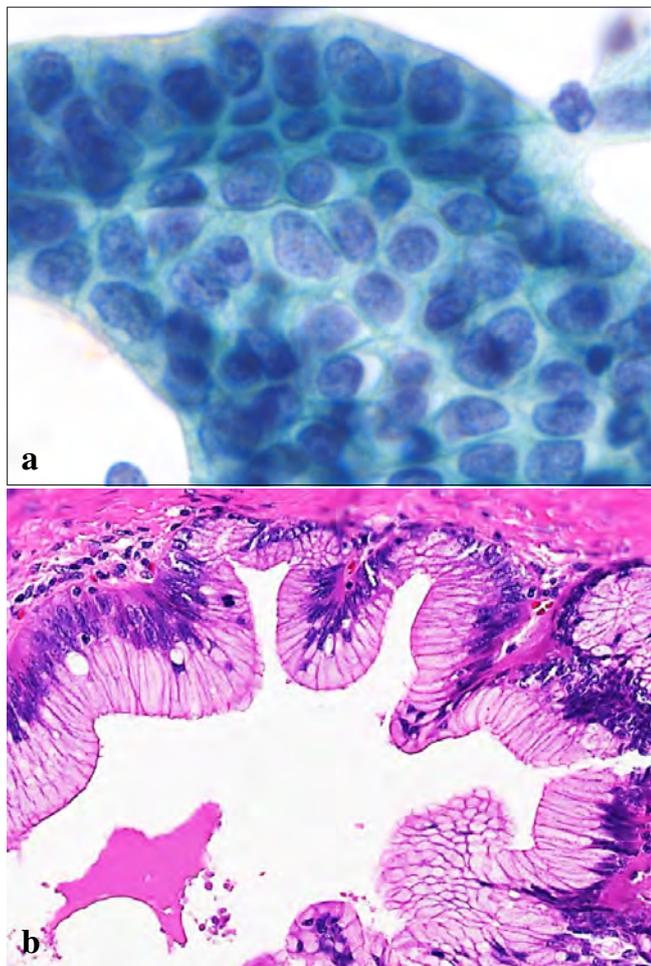


Photo. 2 Microscopic findings of chronic pancreatitis associated with PanIN-1B. a : Irregularly shaped nuclei are observed, however, the chromatin distribution is even (Pap. staining, $\times 63$). b : The columnar cells forming papillary structures contain abundant apical cytoplasmic mucin. The nuclei are basally located, and there is no cytologic atypia (HE staining, $\times 20$).

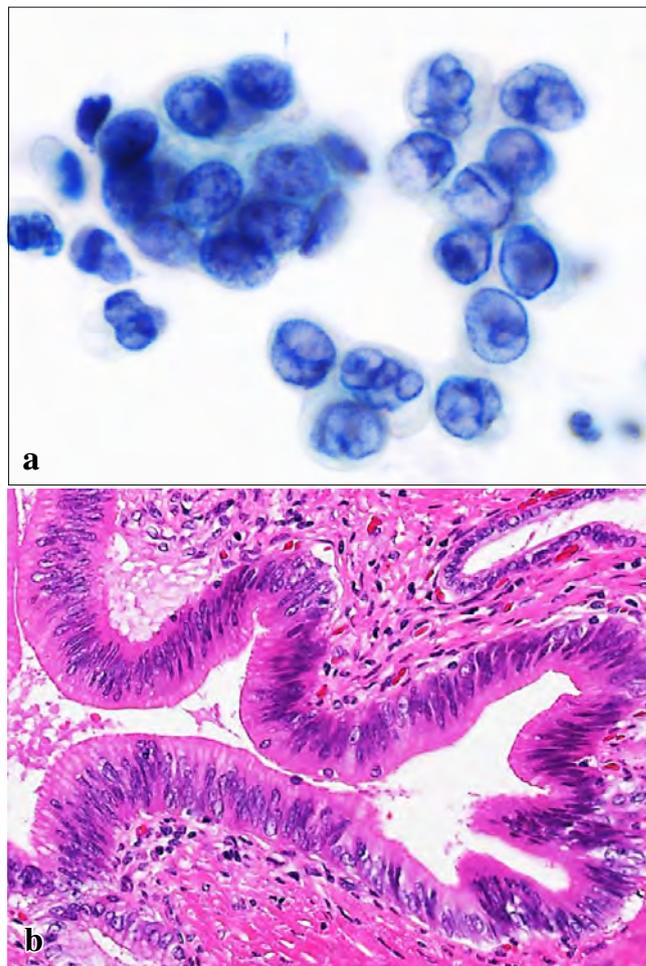


Photo. 3 Microscopic findings of PanIN-2. a : Degenerated atypical cells with irregularly shaped nuclei. The chromatin is vesicular (Case 1, Pap. staining, $\times 63$). b : Flat to columnar cells forming papillary structures showing pseudostratification of the nuclei with moderate cytologic atypia (Case 1, HE staining, $\times 20$).

の乱れや核形不整、クロマチンの増加が挙げられているものの、PanIN-1, 2との鑑別は記載されていない^{3,4)}。一方、セクレチン負荷下膵液細胞診では、Nakaizumiらの複数の報告があり、正常から浸潤癌までの各病変の細胞像と鑑別点を詳細に検討している^{14~16)}。これらはPanINの概念が一般的に受け入れられる前に上皮内癌の診断を行い、その細胞所見を記載した先駆的な報告である。さらに近年では、PanINの各病変と対応する膵液 (pancreatic juice ; PJ) 細胞診の判定基準を作成し、PJ分類として報告している¹⁷⁾。背景所見についてPJ分類では、PanIN1~3は粘液性で浸潤癌ではときに壊死物質や出血がみられると記載されている¹⁷⁾。われわれの検討では、背景所見はさまざまであり、各病変に特徴的な所見は認められなかった。ことに上

皮内癌では7%が出血性で急性炎症像は各病変でみられた。ENPD留置下膵液以外の検体採取法における急性炎症像についての報告はみられないが、急性炎症像や出血性背景はENPDチューブを長時間留置していることが原因と考えられ、これらの所見を腫瘍性背景とみなして浸潤癌と診断しないよう注意が必要である。また、粘液性背景はわれわれの検討では、上皮内癌の5%に認められたにすぎなかった。PJ分類の背景所見との不一致の原因は、検体採取法や対象症例の違いにあるのかもしれない。豊富な壊死物質や細胞の多形性は浸潤性膵管癌でのみ観察されたが、これらの所見が認められた場合には、画像所見と合わせ浸潤癌を考慮すべきと考える。

古旗ら¹⁸⁾は膵液細胞診で変性により参考にならない所見として、①大型核小体、②核形不整、③核(細胞)密度の

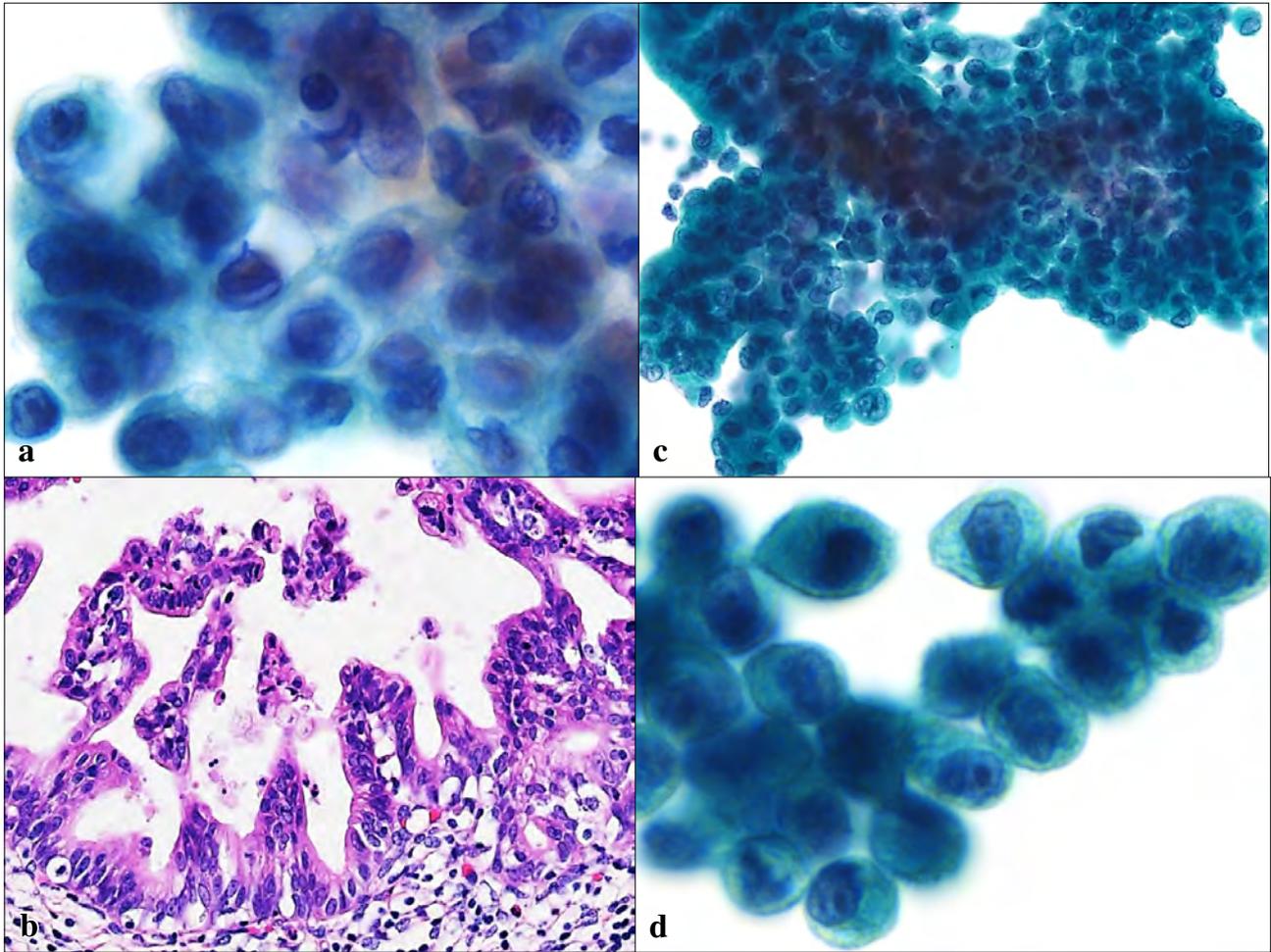


Photo. 4 Microscopic findings of carcinoma *in situ*. a : Chromatin distribution is uneven, and there are differences in the chromatin findings among cells (Case 6, Pap. staining, $\times 63$). b : Papillary proliferation of tumor cells with complete loss of polarity and severe cytologic atypia (Case 6, HE staining, $\times 20$). c : A large cluster of cells with doubling of the nuclear diameter (Case 10, Pap. staining, $\times 20$). d : Atypical cells showing hyperchromatic nuclei and irregular chromatin distribution (Case 10, Pap. staining, $\times 63$).

上昇, ④極性の乱れ, ⑤核間距離の不整の5項目を挙げ, これら5項目は変性により増強され, 良性細胞でも出現することをよく認識しておくべきと述べている. われわれの PanIN-1B, 2でも, 不規則重積配列や核形不整が認められ, PanIN-2の症例1では, 悪性と診断を誤った. PanIN-1A, 1Bの細胞学的特徴は橙黄色調の粘液性細胞質を有する高円柱状細胞であるが, われわれの PanIN-1B例では, 細胞質は主にライトグリーン好性で橙黄色調を示す細胞は少なかった. 膵管内の異型上皮は一般的に悪性度が上がるにつれて細胞質内粘液は減少するが, 粘液の不明瞭化と核形不整の強調された細胞では, 悪性と誤る可能性があり, 他の所見も含めた総合的な判断が必要である.

高度異型細胞と悪性細胞との鑑別点について PJ分類では, 細胞配列とクロマチンの分布を強調しているが, 極性の乱れや核間距離の不整は良性細胞でも認められる可能性があり, 細胞配列の所見にのみとらわれないことが大切で

ある¹⁷⁾. PanIN-2の症例1における誤陽性の原因は, 核形不整と軽度のクロマチン増量にあったが, クロマチンの形態は淡濁状で細胞相互のクロマチンパターンに差は認められなかった. また, 細胞変性が比較的強い点にも注意すべきであった. 一方, 悪性症例で陽性と判定した標本には, クロマチンの不均等分布や多彩性を示す細胞が多数出現しており, 上皮内癌の症例10で疑陽性とした標本にも, 1標本当たり5細胞集団程度認められた. 上皮内癌の症例10は, これらの異常なクロマチンをもつ細胞より陽性と判定すべきであった. 悪性の診断には, クロマチンの増量だけでは不十分で, 不均等分布や多彩性の所見も併せた見方が必要であると考ええる. また, PJ分類では, 核の大小不同は PanIN-1B, 2でもときに認められる所見と記載されているが, われわれの PanIN-1B, 2にはみられなかった¹⁷⁾. 核の大小不同は悪性症例で必ず観察される所見ではないが, 認められた場合には, 悪性の可能性を考慮してクロマチンの

所見を注意深く観察する必要がある。

以上、ENPD留置下膵液細胞診におけるPanINの細胞所見と鑑別診断について述べた。本検討はPanIN-1B, 2の症例数が少なく、今後症例を積み重ねていく必要があるが、上皮内癌とPanIN-1B, 2との鑑別にはクロマチンの観察が最も有用であり、異常なクロマチンをもつ細胞を見落とすことなく、注意深いスクリーニングと丹念な核観察が重要であると考える。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

謝辞 稿を終えるにあたり、ご指導頂いた当院内視鏡センター長花田敬士先生に深謝いたします。

Abstract

Objective : The cytologic morphology of pancreatic intraepithelial neoplasia (PanIN) was examined by endoscopic nasopancreatic drainage (ENPD), to clarify the features of PanIN for cytological differentiation.

Study Design : The subjects were 15 cases with a definitive diagnosis of PanIN based on histopathological examination of surgically resected specimens. The subjects included 12 cases of carcinoma *in situ* and 3 cases of chronic pancreatitis (associated with PanIN-1B in 1 case and with PanIN-2 in 2 cases). Cytological specimens prepared from the pancreatic juice obtained by ENPD were examined microscopically, and the background findings, presence/absence of cellular pleomorphism, irregular multilayered aggregates, anisonucleosis, irregularly shaped nuclei, hyperchromasia, uneven chromatin distribution, and a variety of chromatin patterns in the same lesion (differences in chromatin findings among the cells) were determined.

Results : Irregularly shaped nuclei were observed in all the cases, whereas hyperchromasia, uneven chromatin distribution, and a variety of chromatin patterns among cells in the same lesion were observed only in the cases with carcinoma *in situ*.

Conclusion : Our results indicate that the most valuable findings for differentiation between carcinoma *in situ* and PanIN-1B/2 are the findings pertaining to chromatin.

文 献

- 1) 後藤田達洋, 藤井雅邦, 山本久美子, 伊藤 守, 石山修平, 藤原明子・ほか. 内視鏡的経鼻膵管ドレナージ (ENPD) 留置下膵液細胞診が診断に有用であったTS1膵癌の1例. 膵臓 2013 ; 28 : 599-605.
- 2) Iiboshi, T., Hanada, K., Fukuda, T., Yonehara, S., Sasaki, T., Chayama, K. Value of cytodiagnosis using endoscopic nasopancreatic drainage for early diagnosis of pancreatic cancer. Establishing a new method for the early detection of pancreatic carcinoma *in situ*. *Pancreas* 2012 ; 41 : 523-529.
- 3) 木村公一, 古川善也, 山崎総一郎, 香川幸一, 坂野文香, 花

ノ木睦巳・ほか. ENPDチューブ留置での連続膵液採取による細胞診の小膵癌診断への有用性の検討. 日消誌 2011 ; 108 : 928-936.

- 4) 前平博允, 杉浦禎一, 金本秀行, 岡村行泰, 伊藤貴明, 栗原唯生・ほか. 周囲に線維化領域を形成した膵上皮内癌の1例. 膵臓 2014 ; 29 : 919-925.
- 5) Mikata, R., Ishihara, T., Tada, M., Tawada, K., Saito, M., Kurosawa, J., et al. Clinical usefulness of repeated pancreatic juice cytology via endoscopic naso-pancreatic drainage tube in patients with pancreatic cancer. *J Gastroenterol* 2013 ; 48 : 866-873.
- 6) 吉田浩司, 佐藤一弘, 岩尾年康, 宮田秀樹, 牛尾 純, 石野淳・ほか. 膵上皮内癌の診断は可能か. 胆と膵 2009 ; 30 : 317-323.
- 7) 日本膵臓学会, 編. 膵癌取扱い規約 第6版補訂版. 東京 : 金原出版 ; 2013.
- 8) Hruban, R. H., Adsay, N. V., Albores-Saavedra, J., Compton, C., Garrett, E. S., Goodman, S. N., et al. Pancreatic intraepithelial neoplasia : a new nomenclature and classification system for pancreatic duct lesions. *Am J Surg Pathol* 2001 ; 25 : 579-586.
- 9) 日本膵臓学会, 編. 膵癌取扱い規約 第7版. 東京 : 金原出版 ; 2016.
- 10) Endo, Y., Morii, T., Tamura, H., Okuda, S. Cytodiagnosis of pancreatic malignant tumors by aspiration under direct vision, using a duodenal fiberscope. *Gastroenterology* 1974 ; 67 : 944-951.
- 11) Uchida, N., Kamada, H., Tsutsui, K., Ono, M., Aritomo, Y., Masaki, T., et al. Utility of pancreatic duct brushing for diagnosis of pancreatic carcinoma. *J Gastroenterol* 2007 ; 42 : 657-662.
- 12) Uehara, H., Tatsumi, K., Masuda, E., Kato, M., Kizu, T., Ishida, T., et al. Scraping cytology with a guidewire for pancreatic-ductal strictures. *Gastrointest Endosc* 2009 ; 70 : 52-59.
- 13) 今村綱男, 吉田 仁, 北村勝哉, 柳川達郎, 齋藤 剛, 塙 勝博・ほか. 膵管洗浄液細胞診の膵癌診断における有用性—通常型膵管癌の新たな検査法—. *Progress of Digestive Endoscopy* 2003 ; 62 : 55-60.
- 14) Nakaizumi, A., Tatsuta, M., Uehara, H., Takenaka, A., Iishi, H., Kitamura, T., et al. Effectiveness of the cytologic examination of pure pancreatic juice in the diagnosis of early neoplasia of the pancreas. *Cancer* 1995 ; 76 : 750-757.
- 15) Nakaizumi, A., Uehara, H., Takenaka, A., Uedo, N., Sakai, N., Yano, H., et al. Diagnosis of pancreatic cancer by cytology and measurement of oncogene and tumor markers in pure pancreatic juice aspirated by endoscopy. *Hepato-Gastroenterology* 1999 ; 46 : 31-37.
- 16) Nakaizumi, A., Takenaka, A., Takamura, R., Uehara, H. Cytological criteria of pancreatic juice in intraductal papillary mucinous neoplasms. *Digestive Endoscopy* 2006 ; 18 : S78-S81.
- 17) 中泉明彦, 竹中明美. 膵液細胞診・擦過細胞診の判定基準と有用性. *病理と臨* 2009 ; 27 : 1157-1165.
- 18) 古旗 淳, 権田厚文, 阿部佳之, 橋川加奈子. 胆汁・膵液の細胞診. *Medical Technology (臨時増刊)* 2005 ; 33 : 1482-1489.

原 著

体腔液細胞診の免疫細胞化学における CytoRich Red 保存液の固定効果

——カルレチニンと CD146 の発現比較——

高瀬頼妃呼 河原 明彦 山口 知彦 安倍 秀幸
多比良朋希 福満 千容 吉田 友子 村田 和也
内藤 嘉紀 秋葉 純

久留米大学病院病理診断科・病理部

目的：われわれは体腔液細胞診の免疫細胞化学における CytoRich Red 保存液の固定効果について検討した。

方法：対象は良性体腔液の反応性中皮細胞 23 例，上皮型中皮腫 8 例および肺腺癌 10 例の 41 例である。良性体腔液，肺腺癌症例は，同一検体を CytoRich Red 固定液および 95%エタノール固定液で固定した。上皮型中皮腫は CytoRich Red 固定の 4 例と 95%エタノール固定の 4 例である。これらの症例に対してカルレチニンと CD146 抗体を用いた免疫細胞化学を施行し，陽性率を算出し，11%以上を示した症例を陽性と判定した。

成績：反応性中皮細胞症例は両固定液においてカルレチニン陽性，CD146 陰性を示した。カルレチニン陽性率は，CytoRich Red 固定のほうが高く，有意差を認めた ($p < 0.05$)。一方，CD146 は少数の反応性中皮細胞に発現を認めたが，有意差はみられなかった ($p = 0.15$)。上皮型中皮腫症例は両固定液にて CD146 陽性を示し，肺腺癌症例は 4 例の CD146 陽性を認めた。

結論：カルレチニンは固定液により陽性率が異なり，CD146 は反応性中皮細胞においても少数ではあるが陽性を示す場合がある。体腔液細胞診において，固定液の違いや抗体クローンにより免疫細胞化学の発現に影響を与えることがあるため，固定法の選択とその評価に留意すべきである。

Key words : CytoRich Red, 95% ethanol fixative, CD146, Malignant mesothelioma

I. はじめに

体腔液細胞診は，胸水あるいは腹水貯留患者の原因究明に有効な方法であり，良悪性の鑑別や原発不明癌の診断に応用されている。体腔液中に浮遊する癌細胞の形態は類似することが多いため，組織型推定には複数の抗体を用いた免疫細胞化学を施行することが推奨されている。そのため，体腔液細胞診における免疫細胞化学の精度管理は必要不可欠である。

液状化検体細胞診は婦人科のみならず，尿や甲状腺などの一般細胞診にも応用されつつある。CytoRich Red 保存液 (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ) は 95%エタノール固定に比べ抗原性の保持に優れているといわれている。

The fixation effect of CytoRich Red preservative fluid in immunocytochemistry of effusion cytology——Comparison of calretinin and CD146 expression——

Yorihiko TAKASE, C. T., Akihiko KAWAHARA, C. T., C. F. I. A. C., Tomohiko YAMAGUCHI, C. T., C. M. I. A. C., Hideyuki ABE, C. T., C. M. I. A. C., Tomoki TAIRA, C. T., C. M. I. A. C., Chihiro FUKUMITSU, C. T., Tomoko YOSHIDA, C. T., Kazuya MURATA, C. T., Yoshiki NAITOH, M. D., Jun AKIBA, M. D.

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

平成 28 年 6 月 2 日受付

平成 28 年 10 月 27 日受理

われわれは以前、CytoRich Red 固定液は EGFR 遺伝子変異特異的抗体を用いた場合、95%エタノール固定よりも免疫細胞化学の反応性に優れていることを報告した¹⁾。体腔液細胞診でも同様に、CytoRich Red 固定と95%エタノール固定の違いによる免疫細胞化学への影響は推測されるが、この詳細は明らかにされていない。

悪性中皮腫の細胞判定には反応性中皮細胞や腺癌細胞との鑑別が必須である。このなかでも反応性中皮細胞は感染や非特異的炎症など種々の原因により核腫大や多核形成のような細胞所見を呈し、悪性中皮腫の細胞所見に類似してくる。そのため種々の鑑別・識別マーカーが市販されており、反応性中皮細胞と悪性中皮腫との鑑別において、CD146 抗体は両者の鑑別に有用であることが報告された。この CD146 抗体は悪性黒色腫から単離された免疫グロブリン・スーパーファミリーに属する細胞接着分子で、悪性中皮腫の90~94%の症例で陽性所見を認めるが、反応性中皮細胞にはすべて陰性であると報告されている²⁾。

今回、われわれは、CytoRich Red 保存液を用いた固定法と95%エタノール固定法を行った標本を用いて CD146 抗体とカルレチニン抗体の免疫細胞化学を施行し、固定液が陽性率に影響を与えるか否かについて検討した。

II. 対象および方法

対象は2010~2016年の6年間に久留米大学病院で体腔液細胞診が施行された41例とした。内訳は良性体腔液の反応性中皮細胞23例、上皮型中皮腫8例および肺腺癌10例である。良性体腔液の反応性中皮細胞症例と肺腺癌症例は、同一検体を CytoRich Red および95%エタノール固定液にそれぞれ固定した。上皮型中皮腫は CytoRich Red 固定液で固定した4例と95%エタノール固定液に固定された4例である。

1. 液状化検体細胞診の標本作製

スピッツ容器で提出された体腔液検体は、2000 rpm で遠心された。その後、沈査は液状検体保存液 (CytoRich™ Red, Becton Dickinson Company, Ltd) で少なくとも30分間細胞の固定を行った。また、症例によっては引きガラス法を用いて95%エタノール固定標本作製した。CytoRich Red 固定を行った検体はその後、SurePath 用手法プロトコルにしたがって標本作製した³⁾。

2. 免疫細胞化学

反応性中皮細胞症例、上皮型中皮腫症例および肺腺癌症例の細胞診標本は、細胞転写法を用いて2枚の標本作製し、CD146 抗体 (clone N1238, Leica Microsystems, UK) とカルレチニン抗体 (Zymed Laboratories, USA) を用いた免疫細胞化学を反応性中皮細胞、肺腺癌症例に、悪性中皮腫症

例は CD146 のみ施行した。免疫細胞化学は、自動免疫染色装置である Bond-III (Leica Microsystems, UK) を用いた。

3. 陽性細胞の算出法とその評価

免疫細胞化学が施行された反応性中皮細胞症例、上皮型中皮腫症例と肺腺癌症例の標本から強拡大 (×400) で5視野のデジタル画像をそれぞれ撮影した。反応性中皮細胞症例は撮影画像から CD146 あるいはカルレチニンを発現した中皮細胞と発現を示さない中皮細胞をすべて数え、陽性率 (%) をそれぞれの症例で算出した。上皮型中皮腫症例と肺腺癌症例は同様の方法で強拡大 (×400) の5視野のデジタル画像を撮影し、CD146 あるいはカルレチニンを発現した腫瘍細胞の陽性率 (%) をそれぞれの症例で算出した。

陽性率は0~10%、11~25%、26~50%、51~75%、76%以上の5群に細分類し、10%以下の症例は陰性、11%以上の症例は陽性と判定された⁴⁾。陽性率 (%) の違いについては、統計ソフト JMP を用いて t 検定を行い、p 値 < 0.05 を有意差ありとした。

III. 結 果

1. 反応性中皮細胞における CD146 とカルレチニンの発現

反応性中皮細胞症例におけるカルレチニン発現は CytoRich Red 固定と95%エタノール固定とともに全23例が陽性であった (Photo. 1)。反応性中皮細胞症例における CD146 発現は CytoRich Red 固定と95%エタノール固定とともに全23例が陰性であった。カルレチニン陽性率 (%) は、CytoRich Red 固定 (平均陽性率 86.4%) のほうが95%エタノール固定 (平均陽性率 73.0%) に比べ高い陽性率を示し、固定液の違いによる陽性率の違いを認めた (p < 0.05) (Fig. 1a)。一方、CD146 を発現した反応性中皮細胞が少数みられたが (Photo. 2)、その陽性率は両固定液で有意な差は認めなかった (p = 0.15) (Fig. 1b)。

上皮型悪性中皮腫における CD146 の陽性率は CytoRich Red 固定で平均 91.8%、95%エタノール固定で平均 89.3% を示し、それぞれの固定液で高い陽性率を示した。 (Photo. 3, Table 1)。

2. 肺腺癌における CD146 とカルレチニンの発現

肺腺癌症例における CD146 発現は CytoRich Red 固定および95%エタノール固定とともに4例が11%以上の陽性率を示し陽性であった。CD146 の陽性率は、CytoRich Red 固定 (平均陽性率 16.5%) のほうが95%エタノール固定 (平均陽性率 9.1%) に比べ高値を示したが、固定液の違いによる有意差は認めなかった。カルレチニン発現については、すべての症例で発現を認めなかった (Photo. 4, Table 2)。

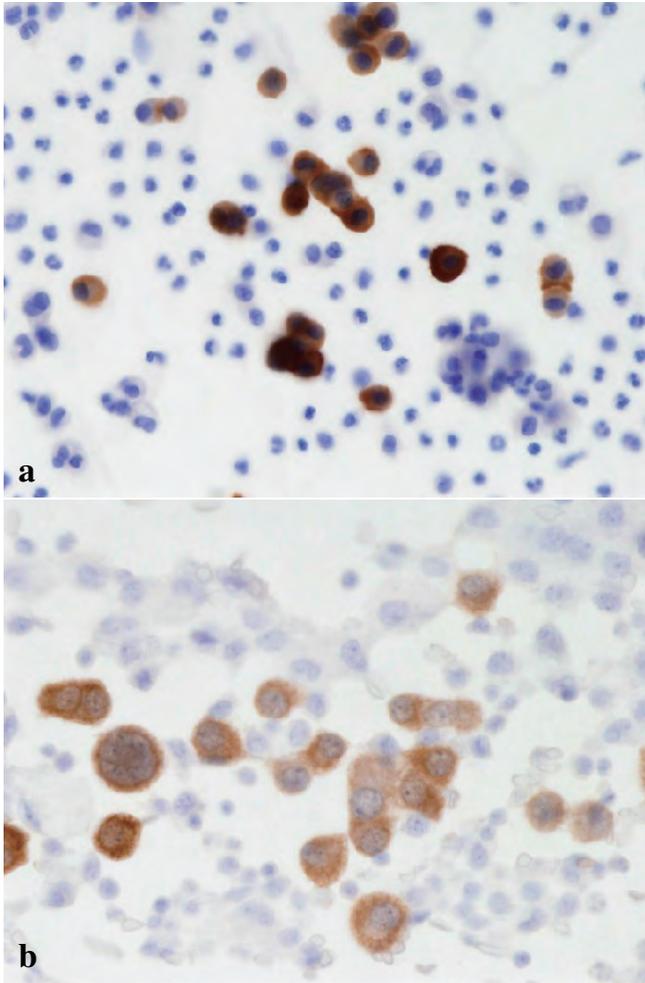


Photo. 1 Representative immunocytochemical findings of reactive mesothelial cells for calretinin (Immunocytochemical staining, a : CytoRich Red fixation, b : 95% ethanol fixation, $\times 40$).

IV. 考 察

悪性中皮腫はアスベスト曝露に関連し発症する悪性腫瘍である。本腫瘍の発生はまれとされていたが、その発生率は世界中で増加している。本邦における患者増加のピークは 2025 年といわれており、2005 年からの 40 年間で約 10 万人以上が悪性中皮腫で死亡すると予測されている⁴⁾。悪性中皮腫は、治療困難な腫瘍の一つであるため、正確な悪性中皮腫の診断が細胞診断に求められており、体腔液細胞診の果たす役割は重要である。

現在、悪性中皮腫の診断は形態学的特徴による確定診断は難しく、D2-40、カルレチニン、CK5/6 やデスミンなどの複数の抗体を用いた免疫細胞化学による確定診断が推奨されている。さらに、悪性中皮腫の陽性マーカーとしてカルレチニン、WT-1、D2-40、CK5/6、陰性マーカーとしては

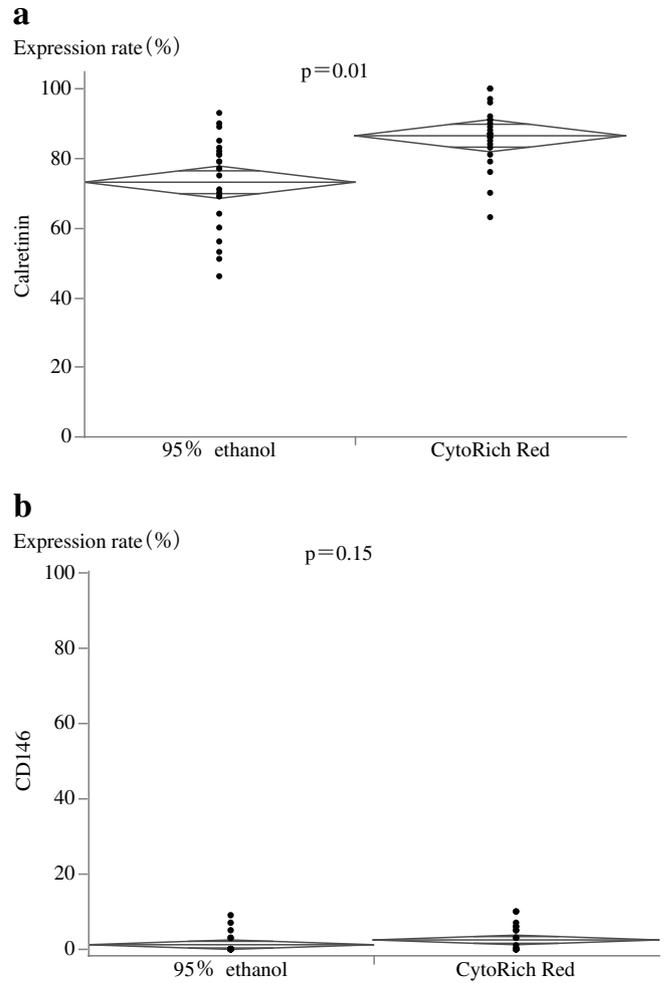


Fig. 1 Comparison of the expression rate of calretinin and CD146 in reactive mesothelial cells between specimens fixed in CytoRich Red and 95% ethanol.

CEA, TTF-1, Napsin A, MOC-31, Ber-EP4 が有用である⁵⁾。

本検討において、われわれは固定液が免疫細胞化学に影響を与えるか否かを CD146 およびカルレチニン抗体を用いて検討を行った。また、CD146 が悪性中皮腫の診断に有用か否かの調査も行った。その結果、中皮細胞のマーカーであるカルレチニンについては、95%エタノールより CytoRich Red に高い陽性率を示したため、CytoRich Red は抗原性の保持に優れていると考えられる。Hyun らはホルマリン固定液で作製したセルブロック標本を用いたカルレチニンの免疫細胞化学では、腺癌 21 例の全症例においてカルレチニン発現はみられなかったと報告している⁶⁾。われわれの検討でも体腔液に出現した肺腺癌に、カルレチニンの発現は全症例認められなかった。

一方、CD146 発現については、反応性中皮細胞が 95%エタノール固定より CytoRich Red 固定のほうで高い陽性率を示し、免疫細胞化学の陽性率は固定液の種類によって影

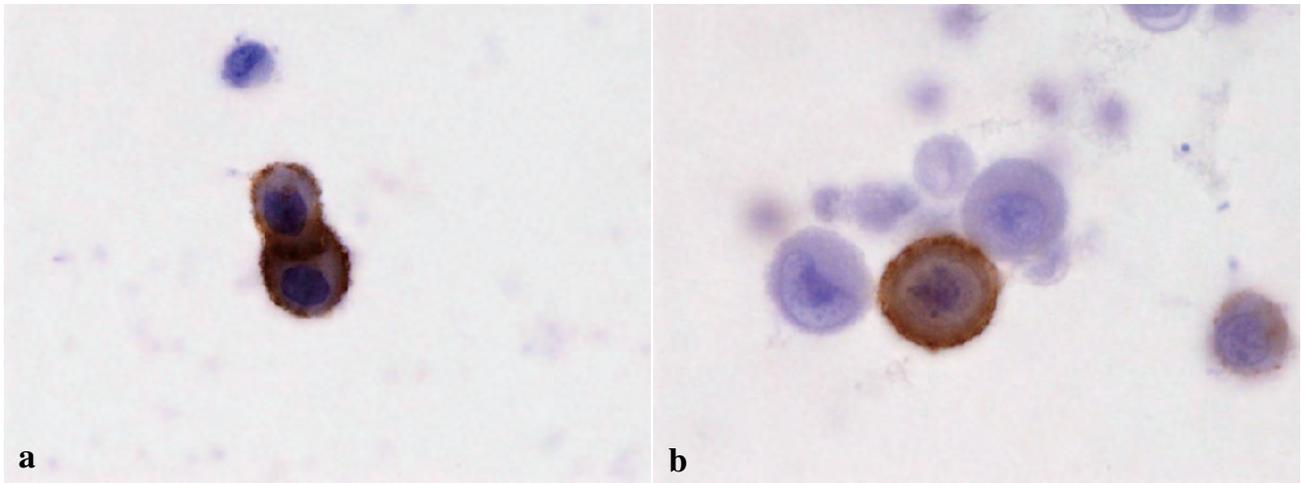


Photo. 2 Immunocytochemistry of reactive mesothelial cells in pleural fluid. Both specimens fixed in CytoRich Red and those fixed in 95% ethanol frequently showed positive staining for CD146 (Immunocytochemical staining, a : CytoRich Red fixation, b : 95% ethanol fixation, $\times 100$).

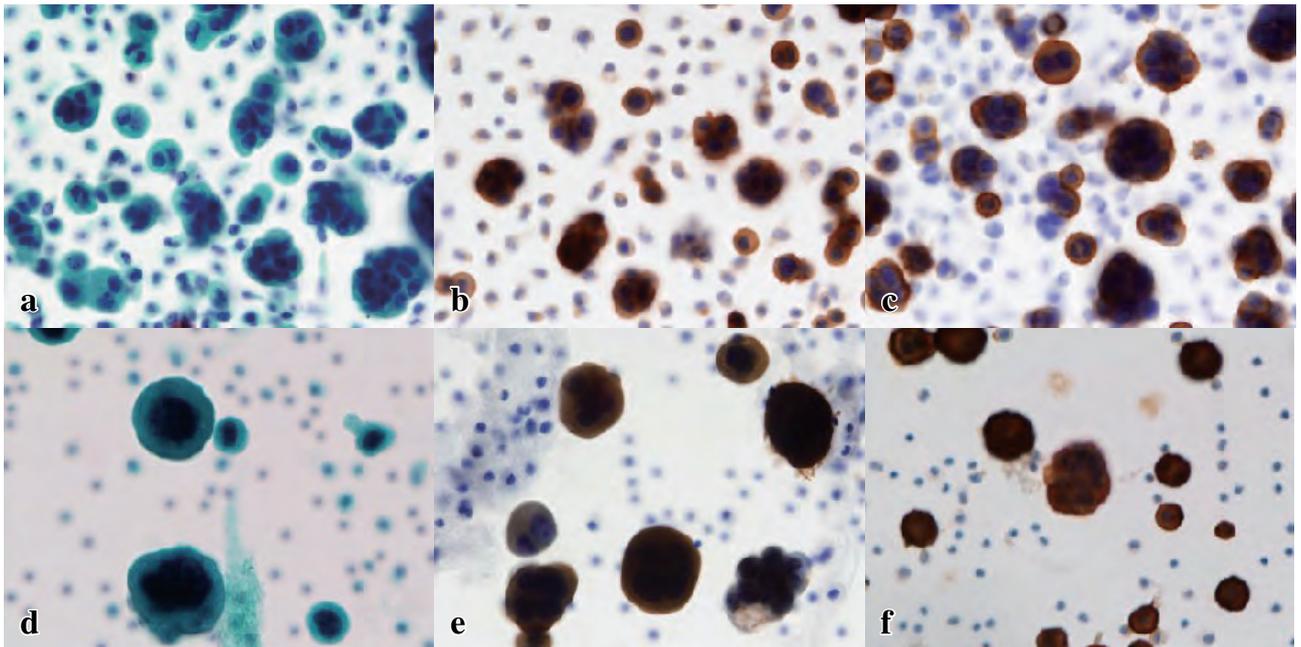


Photo. 3 Representative immunocytochemical findings of malignant mesothelioma cells for calretinin (b and e) and CD146 (c and f). Malignant mesothelioma cells in both specimens fixed in CytoRich Red (a-c) and those fixed in 95% ethanol (d-f) showed strongly positive staining for mesothelial cell markers (a, d : Papanicolaou staining, Immunocytochemical staining, b, c : CytoRich Red fixation, d-f : 95% ethanol fixation, b and e : calretinin, c and f : CD146, $\times 40$).

響を受けることが明らかとなった。反応性中皮細胞の中にはCD146蛋白を有する細胞がみられたが、11%以上の陽性率を超え陽性判定されるような良性体腔液症例は認めなかった。悪性中皮腫におけるCD146発現は95%エタノール固定とCytoRich Red固定で高い陽性率を認めた。また、CD146は悪性中皮腫のみならず、肺腺癌にも発現を認めた。Satoらは、エタノール固定標本でCD146抗体(クローンOJ79, EPR3208)を用いた免疫細胞化学の検討を行った

結果、悪性中皮腫は全症例にCD146の発現を認め、反応性中皮細胞に発現はみられなかったと報告している²⁾。また、CD146は中皮細胞の悪性化に伴って発現する細胞接着因子であり、悪性中皮腫と反応性中皮細胞との鑑別に有用であると記載している²⁾。今回の検討においても、エタノール固定標本およびCytoRich Red固定標本を用いたCD146の発現は類似した結果となった。CytoRich Red固定液を使用した場合、CD146を発現する反応性中皮細胞を少なから

ず認めるため、悪性中皮腫診断のピットフォールになる。CD146 には, Sato らが使用した OJ79 や EPR3208 のクローンのほかに N1238, EP54, P1H12, TEA1/34 のクローンが市販されている。われわれが用いた CD146 のクローンは N1238 であり, Sato らの報告結果との違いはクローンの違いによる可能性も考えられ, CD146 陽性細胞はすべて悪性中皮腫細胞ではないことを認識しておく必要がある。したがって, 診断の際には発現細胞の比率を加味した診断が肝要である。今回, CD146 発現において反応性中皮細胞は 11% の陽性率を超える症例はみられなかったことから,

10% 前後をカットオフ値として用いるとよいと考えられる。肺腺癌症例において, CD146 発現は 4 例に陽性を認めたが, 両固定液の陽性率について有意な差は認められなかった。この理由としては肺腺癌の対象症例数が 4 例と少なかったことが挙げられ, さらなる検討が必要である。一方, 悪性中皮腫は CD146 を過剰に発現しており, 95% エタノール固定と CytoRich Red 固定において陽性率に違いはみられなかった。これは, 悪性中皮腫細胞が CD146 蛋白を過剰に発現していたため, 固定液の種類による発現の影響を受けなかったと推測する。また, Oka らは肺腺癌における CD146 発現について, 原発性肺腺癌は CD146 を少なからず発現する症例があったと報告している⁷⁾。CD146 は反応性中皮細胞との鑑別において有用な特異度が高いマーカーであるが, しばしば肺腺癌に発現を示す。われわれの検討では, 体腔液に出現した肺腺癌に, CD146 の発現を示した症例を確認している。したがって, 悪性中皮腫の診断にはカルレチニンのような中皮マーカーを併用し診断すべきであると思われた。固定液は免疫細胞化学における蛋白発現に影響を与えるため, どのような固定液や抗体クローンを使用しているのかを確認し, 細胞診断を行う必要がある。

Table 1 Results of immunocytochemistry using CD146 antibodies in pleural fluid specimens from cases of epithelioid malignant mesothelioma

Cases	Fixation solution	Age	Sex	CD146	Calretinin
1	CytoRich Red	79	M	88%	87%
2		76	M	98%	86%
3		65	M	96%	83%
4		73	F	85%	94%
				91.8%	87.5%
5	95% ethanol	61	F	89%	86%
6		74	F	98%	87%
7		64	M	78%	94%
8		67	M	92%	85%
				89.3%	88.0%

V. 結 論

本検討において, 固定液の種類が免疫細胞化学における

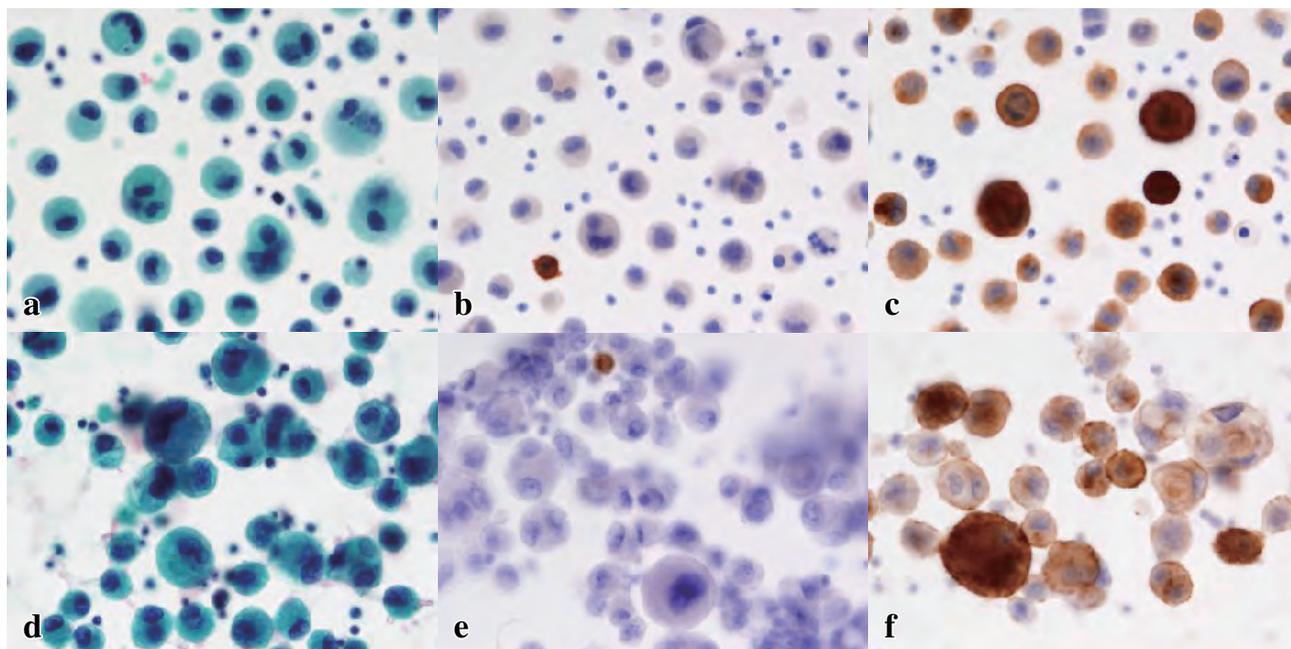


Photo. 4 Immunocytochemistry of lung adenocarcinoma cells in pleural fluid. Lung adenocarcinoma cells in both specimens fixed in CytoRich Red (c) and those fixed in 95% ethanol (f) frequently showed positive staining for CD146, but not for calretinin (b and e) (a, d : Papanicolaou staining, Immunocytochemical staining, a-c : CytoRich Red fixation, d-f : 95% ethanol fixation, b and e : calretinin, c and f : CD146, ×40).

Table 2 Results of immunocytochemistry using CD146 and calretinin antibodies in pleural fluid specimens from cases of lung adenocarcinoma

Case no.	Age	Sex	Calretinin		CD146	
			CytoRich Red	95% ethanol	CytoRich Red	95% ethanol
1	72	F	0%	0%	0%	0%
2	63	F	0%	0%	3%	0%
3	38	M	0%	0%	1%	1%
4	78	M	0%	0%	3%	2%
5	51	M	0%	0%	48%	32%
6	70	F	0%	0%	2%	1%
7	74	F	0%	0%	53%	25%
8	78	M	0%	0%	29%	11%
9	70	F	0%	0%	0%	0%
10	61	M	0%	0%	26%	19%
Average	65.5		0%	0%	16.5%	9.1%

蛋白発現の陽性率に影響を与えることが明らかとなった。CD146は悪性中皮腫に高い陽性率を認めるが、必ずしも悪性中皮腫に特異的ではないため、カルレチニンのような中皮マーカーとともに診断すべきである。また、CD146抗体はクローンの違いにより発現に違いを示すことがあるため、自施設の固定液、抗体、クローンや検出系を理解して診断を行うべきである。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Objective : We examined the effect of specimen fixation in CytoRich Red preservative fluid on the results of immunocytochemistry (ICC) of pleural fluid.

Study Design : Pleural fluid specimens were examined by ICC for calretinin and CD146 in 41 cases of pleural effusion, including 23 cases of benign mesothelial lesions, 8 cases of malignant mesothelioma, and 10 cases of lung adenocarcinoma. Cytology specimens of pleural fluid from cases of benign mesothelial lesions and lung adenocarcinoma were fixed in one of 2 different fixatives : CytoRich Red or 95% ethanol. Malignant mesothelioma cells were fixed in CytoRich Red (4 cases) or 95% ethanol (4 cases). ICC for calretinin and CD146 was assessed as positive when the average expression rate was 11% or more.

Results : Benign mesothelial cells were calretinin-positive and CD146-negative in both specimens fixed in CytoRich Red and 95% ethanol. The rate of calretinin expression in specimens fixed in CytoRich Red was significantly higher than that in the specimens fixed in 95% ethanol fixative ($p < 0.05$). In contrast, there was no significant fixative-dependent difference in the rate of CD146 expression ($p = 0.15$). Malignant mesothelioma was CD146-positive in specimens fixed in both fixative solutions. Although all cases of lung adenocarcinoma were calretinin-negative, 4 cases were CD146-positive.

Conclusion : The expression rates of calretinin differ depending on

the fixative solution used, and a few reactive mesothelial cells also show positive immunocytochemical results for CD146. In effusion cytology, it is necessary to pay careful attention to selecting and evaluating the fixative solution, since the choice of the fixative solution influences the results of immunocytochemistry.

文 献

- 1) Kawahara, A., Taira, T., Abe, H., Akiba, J., Ono, M., Kage, M., et al. Fixation effect of SurePath preservative fluids using epidermal growth factor receptor mutation-specific antibodies for immunocytochemistry. *Cancer Cytopathol* 2014 ; 122 : 145-152.
- 2) Sato, A., Torii, I., Okamura, Y., Yamamoto, T., Nishigami, T., Kataoka, T. R., et al. Immunocytochemistry of CD146 is useful to discriminate between malignant pleural mesothelioma and reactive mesothelium. *Mod Pathol* 2010 ; 23 : 1458-1466.
- 3) 福満千容, 河原明彦, 山口知彦, 安倍秀幸, 多比良朋希, 高瀬頼妃呼・ほか. 液状細胞診にて診断した気管支腺原発の粘表皮癌の1例. *日臨細胞会誌* 2013 ; 52 : 473-477.
- 4) Robinson, B. W., Lake, R. A. Advances in malignant mesothelioma. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 1591-1603.
- 5) Husain, A. N., Colby, T., Ordonez, N., Krausz, T., Attanoos, R., Beasley, M. B., et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma : 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2013 ; 137 : 647-667.
- 6) Hyun, T. S., Barnes, M., Tabatabai, Z. L. The diagnostic utility of D2-40, calretinin, CK5/6, desmin and MOC-31 in the differentiation of mesothelioma from adenocarcinoma in pleural effusion cytology. *Acta Cytol* 2012 ; 56 : 527-532.
- 7) Oka, S., Uramoto, H., Chikaishi, Y., Tanaka, F. The expression of CD146 predicts a poor overall survival in patients with adenocarcinoma of the lung. *Anticancer Res* 2012 ; 32 : 861-864.

原 著

大阪における細胞検査士のための継続的精度改善活動の評価

矢羽田一信¹⁾ 南雲サチ子²⁾ 矢野 恵子³⁾ 竹中 明美⁴⁾
 吉村 英雄⁵⁾ 田路 英作⁶⁾ 三村 明弘⁷⁾ 寺本 友昭⁸⁾
 芦村 純一⁹⁾ 植田 政嗣¹⁰⁾

大阪府医師会保健医療センター細胞診・病理組織診断科¹⁾,

大阪大学大学院医学系研究科派遣学専攻がん教育研究センター²⁾, 大阪府済生会野江病院・病理診断科³⁾,

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立成人病センター病理細胞診断科⁴⁾, 医療法人藤井会石切生喜病院⁵⁾,

大阪がん循環器病予防センター臨床検査室⁶⁾, 大阪労災病院中央検査部⁷⁾,

独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター病理部⁸⁾,

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪府立成人病センター臨床検査科⁹⁾, 大阪がん循環器病予防センター婦人科検診部¹⁰⁾

目的：大阪における継続的精度改善活動（CQIP）が細胞検査士の細胞判定水準の向上と格差の是正に効果があったか評価することを目的とした。

方法：CQIPとして細胞診教育のPDCA cycleを構築した。2005～2014年に自己採点方式スライドカンファレンス（SAQC）に参加した延べ763名の成績を対象としCQIPの効果について検討した。有意差検定はt検定を用いた。

成績：SAQCの参加回数が1回～9回の細胞検査士の平均正解率と標準偏差は72%±12%、75%±12%、74%±11%、74%±11%、76%±11%、76%±11%、81%±10%、83%±8%、83%±8%であり、参加回数とSAQCの成績の間には強い正の相関を認めた。t検定の結果、初めて参加した細胞検査士と参加回数5回以上の細胞検査士の正解率には有意水準5%の有意差が示された。標準偏差は参加回数が8回以上では10%を切りデータの取束が認められた。

結論：SAQCで自己能力の定期的な反省と検証を繰り返し、CQIPで改善行動をとり続けることが、細胞検査士の細胞判定水準の向上と格差の是正に効果があったと考える。

Key words : Cytology, Self-assessment test, Quality control, Continuous quality improvement program

Evaluation of the Continuous Quality Improvement Program for Cytotechnologists in Osaka

Kazunobu YAHATA¹⁾, C. T., I. A. C., Sachiko NAGUMO²⁾, C. T., C. F. I. A. C., Keiko S. YANO³⁾, C. T., C. M. I. A. C., Akemi TAKENAKA⁴⁾, C. T., I. A. C., Hideo YOSHIMURA⁵⁾, C. T., I. A. C., Eisaku TOJI⁶⁾, C. T., I. A. C., Akihiro MIMURA⁷⁾, C. T., I. A. C., Tomoaki TERAMOTO⁸⁾, C. T., J. S. C., Juniti ASHIMURA⁹⁾, C. T., I. A. C., Masastugu UEDA¹⁰⁾, M. D., F. I. A. C.

¹⁾Department of Cytology and Pathology, Osaka Medical Association

²⁾Cytology Division, Cancer Education and Research Center, Osaka University Graduate School of Medicine and Health Sciences

³⁾Department of Pathology, Saiseikai Noe Hospital, Imperial Gift Foundation Inc.

⁴⁾Department of Pathology and Cytology, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases

⁵⁾Department of Clinical Pathology, Ishikiriseiki Hospital

⁶⁾Clinical Laboratory, Osaka Center for Cancer and Cardiovascular Disease Prevention

⁷⁾Department of Laboratory Medicine, Osaka Rosai Hospital

⁸⁾Department of Pathology, National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center

⁹⁾Department of Clinical Laboratory, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases

¹⁰⁾Department of Cytopathology and Gynecology, Osaka Center for Cancer and Cardiovascular Disease Prevention

論文別刷請求先 〒543-0011 大阪市天王寺区清水谷町19の14 大阪府医師会保健医療センター細胞診・病理細胞診断科 矢羽田一信

平成28年2月24日受付

平成28年9月21日受理

I. はじめに

細胞診を実施する施設は規模や専門性により日常業務で取り扱う細胞診検体の領域や量、検体採取方法、精度管理状況などが多様であるため、そこで勤務する細胞検査士の細胞診判定水準は多様化している¹⁻¹²⁾。しかし、細胞検査士の細胞診判定水準が多様化していたとしても日常業務で取り扱う細胞診検体であれば、どの施設で判定しても同じ結果になることが望ましく、細胞判定水準の均てん化が必要である。そこで日本臨床細胞学会大阪府支部細胞検査士会（以下、当会）は細胞検査士の資質の向上と細胞判定水準のばらつきの収束を目的に大阪府内の細胞検査士を対象にした細胞診教育のPDCA（plan-do-check-action）cycleを構築し、継続的精度改善活動（以下、continuous quality improvement program：CQIP）として10年間取り組んできた^{2,5,7,8,10)}。そしてこの取り組みが細胞判定水準の向上と均てん化に効果があったか評価するため、CQIPの評価プログラムに当たる自己採点方式スライドカンファレンス（以下、self-assessment test in cytology for quality control：SAQC）の10年間のデータを分析したので報告する。

II. 方法

CQIPとして細胞診教育のPDCA cycleを構築し実施した（Fig. 1）。そして2005年～2014年の10年間に実施したSAQCに参加した延べ763名の成績を分析し、CQIPの効果について検討した。SAQCはカラスライドを用いた試験形式の外部精度管理の一方法である^{1,3,4,6,7,9,11,12)}。SAQCの対象は細胞検査士、出題領域は全科、問題数は1回30問（婦人科8問、呼吸器7問、乳腺3問、消化器3問、泌尿器2～3問、体腔液2～3問、甲状腺1～2問、その他2～3問）、スライド枚数は1問2枚、投影時間は1枚1分とし試験形式（5者択一）で行い、投影終了後回答用紙を回収し、回答と解説を行った。問題を作成するときは、細胞検査士会の精度保証部、学術部で作成したのち、日本臨床細胞学会の支部長を始め2名程度の細胞診専門医が問題をチェックしてから出題問題を作成している。SAQC終了後は、回答を集計し精度保証部、学術部で検討し、その分析結果を学術集会および細胞学会等で公表した。問題のレベルも基本的な問題を中心に、出題割合も一定にし、問題のレベルを一定に保つように心がけた。回答用紙には、データを解析することを目的にアンケート（施設の種類（一般医療機関、検査センター、検診センター、その他、働いていない）、経験年数、日頃スクリーニングしている検体領域（全科、婦

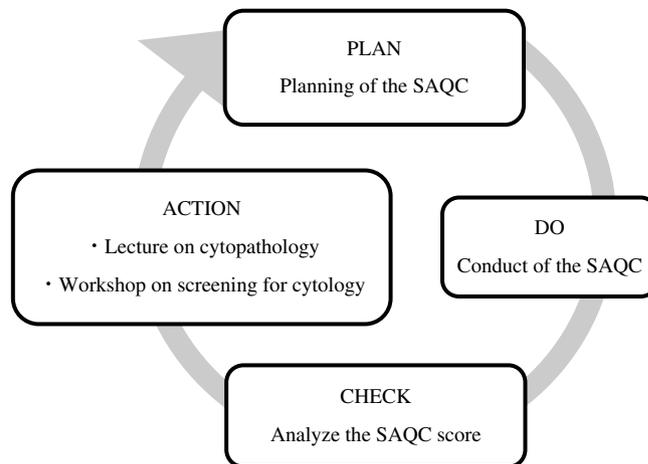


Fig. 1 Continuous Quality Improvement Program

人科、呼吸器、泌尿器、その他、見ていない）、勤務形態（常勤、非常勤）、SAQCの参加回数）を付加した。また、第5回目からは、1問1問に対し、経験値欄（日頃この検体領域をスクリーニングしているか否かを問うためのもの）を付けた。有意差検定にはt検定を用いた。

III. 結果

1. SAQC参加状況

SAQCの10年間の延べ参加者数は763名であり、第1回～第10回目までの参加者数は、51名、61名、43名、80名、96名、87名、92名、66名、79名、81名で平均は73.6名であった。施設別の細胞検査士の参加状況は一般医療機関勤務72%、検査センター勤務18%、検診センター勤務7%、働いていない3%であり、一般医療機関勤務の細胞検査士が大半を占めた。経験年数別の細胞検査士の参加状況は、1～5年38%、6～10年17%、11～20年26%、20年以上19%であり、さまざまな経験年数の参加者があった。日頃スクリーニングしている検体領域別の細胞検査士の参加状況は、全科49%、複数科28%、単科20%、見ていない3%であり、全科をスクリーニングしている細胞検査士が約半数を占めた。

2. 参加者の成績

SAQCの第1回～第10回目までの正解率と標準偏差は75%±13%、68%±12%、79%±10%、68%±13%、78%±10%、72%±12%、69%±11%、77%±11%、77%±11%、77%±9%で平均正解率は74.4%±12%であった。参加者の正解率分布は正規分布を示し、ピークは70%～79%であった（Fig. 2）。

3. SAQCデータの分析

アンケートに基づき勤務施設別、日頃スクリーニングシ

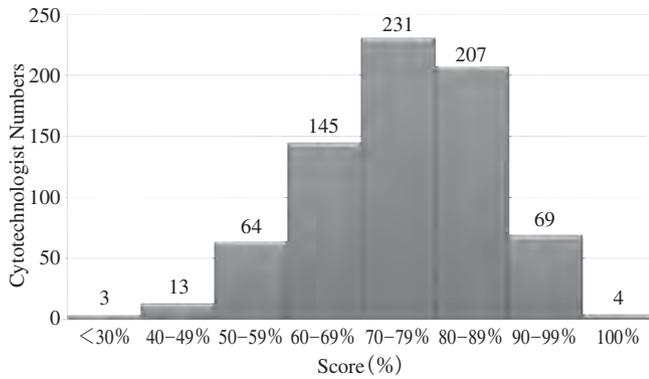


Fig. 2 SAQC score distribution : 2005-2014

ている検体領域別, 経験年数別に SAQC の正解率の検討を行った。

勤務施設別正解率は一般医療機関勤務 $74 \pm 12\%$, 検査センター勤務 $73 \pm 12\%$, 検診機関勤務 $70\% \pm 12\%$ で検診機関勤務の細胞検査士の正解率が最も低く, t 検定の結果, 検診機関勤務は一般医療機関勤務との間には, 有意水準 1% ($p < 0.01$), 検査センター勤務との間には有意水準 5% ($p < 0.05$) の有意な差が示された。

日頃スクリーニングしている検体領域別正解率は, 全科では $77\% \pm 12\%$, 複数科では $73\% \pm 11\%$, 単科では $72\% \pm 12\%$ で, 正解率は全科をスクリーニングしている細胞検査士が最も高く, 全科をスクリーニングしている細胞検査士と他の 2 つとの間には, t 検定の結果, それぞれ有意水準 1% ($p < 0.01$) の有意な差が示された。

参加者が日頃スクリーニングしていると答えた症例群と日頃スクリーニングしていないと答えた症例群を比較すると, 日頃スクリーニングしていると答えた症例群の平均正解率は 77.2% , 日頃スクリーニングしていないと答えた症例群の平均正解率は 72.7% であり, 両者の間には t 検定の結果, 有意水準 5% ($p < 0.05$) の有意な差が示された。また, 日頃スクリーニングしていると答えた症例群と日頃スクリーニングしていないと答えた症例群を検体領域別にみた正解率は, 婦人科 79.4% , 78.1% , 呼吸器 76.2% , 71.3% , 泌尿器 72.3% , 67.1% , 体腔液 79.9% , 76.0% , 乳腺 73.1% , 66.2% , 甲状腺 82.8% , 74.6% , 消化器 73.8% , 65.2% , リンパ節 86.3% , 89.3% , 軟部腫瘍 85.7% , 88.5% であり, 呼吸器, 泌尿器, 乳腺, 甲状腺, 消化器では, 両者の間に t 検定の結果, 有意水準 5% の有意な差が示され, これらの検体領域では日頃の経験の有無が正解率に反映されることが確認された。経験年数別正解率は, $1 \sim 5$ 年 $74\% \pm 12\%$, $6 \sim 10$ 年 $76\% \pm 12\%$, $11 \sim 20$ 年 $74\% \pm 12\%$, 20 年以上 $75\% \pm 12\%$ であり, t 検定の結果, 有意な差は示されなかった。

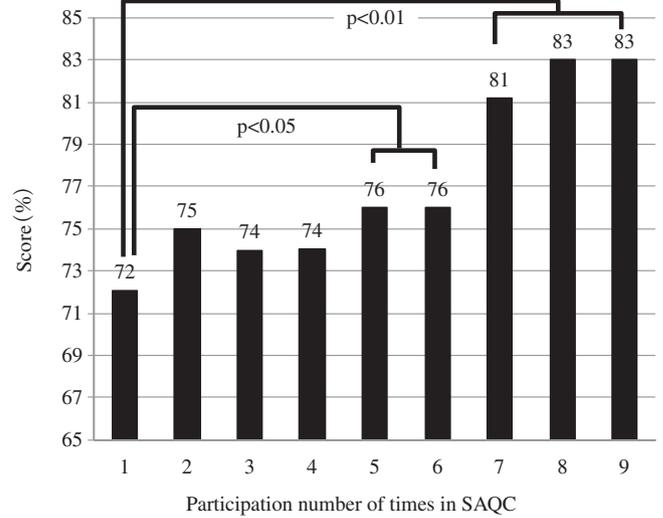


Fig. 3 Score and number of times of participation in the SAQC

4. CQIP の効果の検証

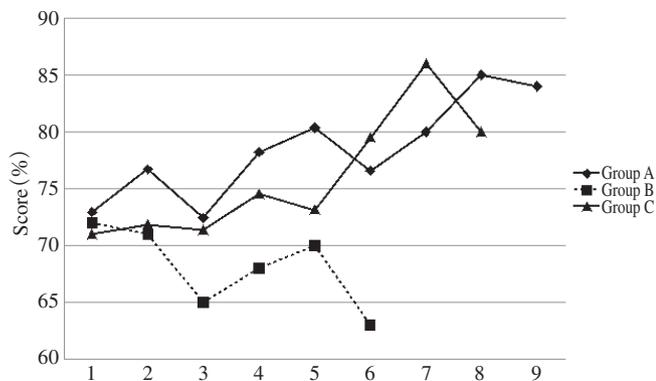
CQIP の効果を検証するために, SAQC の参加回数と正解率の関係について検討を行った (Fig. 3)。

SAQC の実施回数 10 回中参加回数が 1 回~9 回の細胞検査士の平均正解率と標準偏差は $72\% \pm 12\%$, $75\% \pm 12\%$, $74\% \pm 11\%$, $74\% \pm 11\%$, $76\% \pm 11\%$, $76\% \pm 11\%$, $81\% \pm 10\%$, $83\% \pm 8\%$, $83\% \pm 8\%$ であり, 参加回数と SAQC の成績の間には強い正の相関を認め, SAQC に繰り返し参加することが正解率を改善するかなり高い効果があることが認められた。t 検定の結果, 初めて参加した細胞検査士の正解率に比べ, 参加回数 5 回~6 回では有意水準 5% ($p < 0.05$), 7 回以上では有意水準 1% ($p < 0.01$) の有意な差が示された。また, ばらつきを示す標準偏差は, 参加回数が 8 回以上では 10% を切りデータの収束がみられた。

アンケート調査に基づき SAQC の参加回数と勤務施設別, 日頃スクリーニングしている検体領域別, 経験年数別の SAQC の正解率の検討を行った。

勤務施設別正解率と参加回数との間には相関を認めた。それぞれの相関係数 (R^2) は一般医療機関勤務 0.6197 , 検査センター勤務 0.652 , 検診機関勤務 0.4604 で, 一般医療機関と検査センターに勤務する細胞検査士は SAQC に繰り返し参加することにより SAQC の正解率を改善するかなり高い効果が認められたが, 検診機関に勤務する細胞検査士では参加回数と SAQC の正解率との間には負の相関があり改善効果は認められなかった (Fig. 4)。

日頃スクリーニングしている検体領域別正解率と参加回数との間には正の相関を認めた。それぞれの相関係数 (R^2) は全科 0.7797 , 複数科 0.7416 と単科 0.003 で, 全科, 複数科をスクリーニングしている細胞検査士には SAQC に繰り返

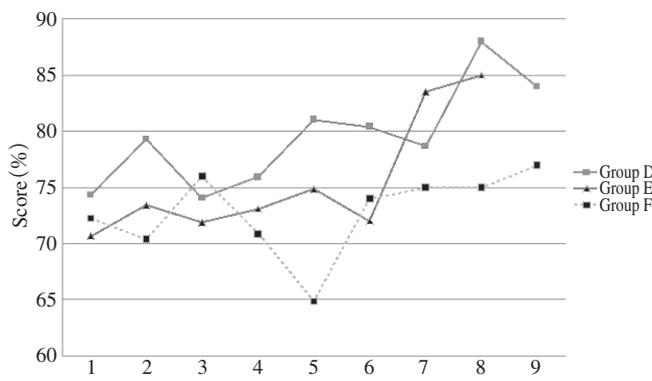


Group A : Cytotechnologists working in the cytological laboratory of the hospital.

Group B : Cytotechnologists working in the cytological laboratory of a cancer screening center.

Group C : Cytotechnologists working in the cytological laboratory of a commercial lab.

Fig. 4 Score and number of times of participation in the SAQC
The Differences among types of cytological laboratories



Group D : Cytotechnologists screening materials taken from a wide range of body sites.

Group E : Cytotechnologists screening materials taken from a medium range of body sites.

Group F : Cytotechnologists screening materials taken from one body site.

Fig. 5 Score and number of times of participation in the SAQC
Difference depending on the materials used for routine screening in cytological laboratories

返し参加することによる正解率の高い改善効果が認められたが、単科をスクリーニングしている細胞検査士には効果はみられなかった。また、複数科をスクリーニングしている細胞検査士は参加回数6回以上で全科をスクリーニングしている細胞検査士との間にあった有意差はなくなったが、単科をスクリーニングしている細胞検査士と全科をスクリーニングしている細胞検査士との間の有意差はなくならなかった (Fig. 5)。

参加回数と経験年数別正解率との間には正の相関がみられた。それぞれの相関係数(R^2)は経験年数1~5年0.3583, 6~10年0.3516, 11~20年0.7161, 20年以上0.5703で、10年以下は弱い効果であるのに対し10年以上はかなり高い~高い効果を認めた。

IV. 考 察

がんの発見は、検診機関を含めた一般医療機関での初期診断がその後の治療や予後に影響を及ぼすため、早期発見の段階は特に重要である¹³⁾。細胞診は、がんの早期発見のための検査の一つであることから、高い細胞判定水準とその均てん化が求められている。細胞診において細胞検査士は、ファーストスクリーニングを担っていることから、細胞検査士の資質の向上と細胞判定水準のばらつきの収束が必要である。しかし、細胞診を実施する施設は規模や専門性により日常業務で取り扱う細胞診検体の領域や量、検査方法、精度管理状況が多様であるため、そこで勤務する細胞検査士の細胞診判定水準は多様化している^{1~12)}。

そこで、当会は大阪府内に勤務する細胞検査士を対象に細胞診教育プログラムCQIPを構築した。CQIPとは細胞診教育のPDCA cycleである^{2,5,7,9,10)}。PDCA cycleにはC:評価プログラムがあり、CQIPではSAQCがそれに当たる。SAQCは、カラスライドを用いた試験形式の外部精度管理の一方法であり、SAQCは結果を数値化することにより各領域の判定の正確性を客観的に評価することができる。またSAQCの結果は能力開発のための行動指標ともなる。参加者は、SAQCで自己能力の定期的な反省と検証を繰り返すことで、「直ちに改善」、「勉強不足」、「問題なし」がはっきりし、改善の優先順位を明確にすることで、みずからの能力開発の行動指標となる。主催者は、SAQCのデータを分析することで、実施した支援活動の効果がはっきりし、支援内容の優先順位を明確にすることで、今後の支援活動の行動指標となる。

定期的に判定能力を検証する方法には、SAQCと同様、大規模外部精度管理調査がある^{5,7,10)}。大規模外部精度管理調査は、日本臨床検査技師会、日本臨床細胞学会、地域の医師会等が年1回行っているが、SAQCと異なる点も多い。特に、異なる点は大規模精度管理調査では結果報告が遅いことである。時間が経てばせっかくの改善意識は薄くなり、勉強するモチベーションも低下する。それに比べ、SAQCではその場で解答と解説を行うことにより、参加者は改善意識の高いうちに検証でき、改善行動に移りやすい。つまり、検証と改善行動は、連続してすみやかに行うことが効果的であると考えられる。そこで、当会ではSAQC実施直後に解答と解説を行うだけでなく、数ヶ月以内に正解率

の悪かった症例のワークショップや講演会などの改善支援活動を行っている。大規模外部精度管理調査は、規模が大きいため実施後の支援活動までできないのに比べ、CQIPでは地域単位という小さい規模で行っているため、改善意識が高いうちに迅速に支援活動ができる。したがって、CQIPが十分機能していれば、CQIPに繰り返し参加することで、問題点は徐々に改善されSAQCの正解率の向上とばらつきの収束が予想される。

そこで、CQIPに繰り返し参加したことが、どの程度改善効果に繋がったか知るためにSAQCの参加回数と正解率、ばらつきについて解析を行った結果、SAQCに参加する回数が増えるに従い正解率の上昇とばらつきの収束を認めた。参加回数は、正解率との間に強い正の相関を認め、参加回数5回以上の細胞検査士は初めて参加した細胞検査士に比べ有意に正解率が高く、7回以上では正解率が10%以上の上昇を認めた。またばらつきを示す標準偏差は、参加回数が8回以上では10%を切り、ばらつきは小さくなりデータの収束が認められた。したがって、自己能力の定期的な反省と検証を繰り返し、改善行動をとった細胞検査士は、とっていない細胞検査士に比べ正解率が向上し、ばらつきも収束したことから、CQIPに繰り返し参加した効果と考えられた。

しかし、細胞検査士が勤務する施設の種類やそこで日頃スクリーニングしている検体領域の違いが、正解率に強く影響している現状がある。そこで、これらの2つの環境因子の影響が、繰り返し改善行動をとることにより、どの程度改善されたか参加回数と正解率の関係について検討した。勤務施設別では、検診機関勤務の細胞検査士と一般医療機関勤務、検査センター勤務の細胞検査士との間には、有意差が存在した。一般医療機関勤務や検査センター勤務の細胞検査士には、参加回数と正解率との間には高い正の相関があり、参加回数の増加とともに正解率も上昇したが、しかし、検診機関勤務の細胞検査士では、参加回数と正解率との間には負の相関があり、参加回数とともに正解率が下がる傾向にあったことが、有意差を生じさせた原因であった。この結果から、一般医療機関勤務や検査センター勤務と検診機関勤務の細胞検査士の改善行動の違いがあったと考えられた。また日頃スクリーニングしている検体領域別では、全科をスクリーニングしている細胞検査士と複数科、単科をスクリーニングしている細胞検査士との間には有意差が存在した。複数科をスクリーニングしている細胞検査士には、参加回数と正解率との間には強い正の相関があり、参加回数7回以上では全科をスクリーニングしている細胞検査士との正解率の有意差はなくなったが、しかし、単科をスクリーニングしている細胞検査士では、

参加回数と正解率との間には弱い正の相関しかなく、有意差はなくならなかった。この結果から、複数科をスクリーニングしている細胞検査士と単科をスクリーニングしている細胞検査士の間には、改善行動の違いがあったと考えられた。

有意差を生んだ改善行動の違いの原因は、その業務内容と密接に関係していると考えられた。検診機関では業務内容が固定化されているため、他の2つの施設と比べ将来においても他の領域をみることは少ない。そのため、日常業務に関係のない領域に対する興味が薄く、SAQCの成績から改善の優先順位が明確になったとしても、たとえば、日常業務に関係のない領域で「直ちに改善」、「勉強不足」と分かったとしても、改善行動を取るモチベーションが低いことが原因と考えられた。これは次の2つのデータ解析結果からも裏づけられる。一つは検診機関勤務の細胞検査士は経験年数が増すに伴い正解率が低下する傾向にあること¹⁰⁾、もう一つは日頃スクリーニングしている領域の平均正解率は79%±11%と良好であったことである。したがって、同じ回数SAQCに参加し、自己能力の定期的な検証を繰り返し、改善の優先順位を明確にしても、自発的な能力開発の行動につなげなければ能力改善効果は得られないと考えられた。そしてその原因として、職場環境が大きく関与していると考えられた。

以上、SAQCのデータ解析により、自己能力の定期的な反省と検証を繰り返すことで改善の優先順位を明確し、改善行動をとることが、細胞検査士の資質の向上と細胞判定水準のばらつきの収束に効果的であったことから、CQIPは細胞判定水準の向上と均てん化に効果があったと考えられた。また評価プログラムであるSAQCは、能力開発のための行動指標として有効であったと考えられた。

がん対策基本法が施行されてがんの早期発見の重要度が増している中¹³⁾、今後とも当会は細胞検査士の資質の向上と細胞判定水準のばらつきの収束に取り組んでいきたいと考える。

著者らは開示すべき利益相反状態はありません。

謝辞 本論文を投稿するにあたり、ご協力頂いた2005年度～2014年度の日本臨床細胞学会大阪府支部細胞検査士会の役員の皆様に感謝いたします。

Abstract

Objectives : The purpose of this paper was to evaluate the usefulness of the continuous quality improvement program (CQIP) for cytotechnologists in Osaka, 2005-2014.

Study Design : The CQIP is the plan-do-check-action cycle of the educational program for cytotechnologists. The tool used for assessment of the usefulness of the CQIP was a self-assessment test in cytology for quality control (SAQC). The usefulness of the CQIP was evaluated using that was discussed results of each number of times of participation in the SAQC.

Results : The SAQC scores of the cytotechnologists who participated 1-9 times in the SAQC were 72% ± 12%, 75% ± 12%, 74% ± 11%, 74% ± 11%, 76% ± 11%, 76% ± 11%, 81% ± 10%, 83% ± 8%, and 83% ± 8%, respectively. The score of the cytotechnologists who participated in the SAQC more than five times was better than that of the cytotechnologists who participated in it for the first time. Analysis by the t-test confirmed that the difference was statistically significant ($p < 0.05$). In addition, the standard deviation of the group that participated in the SAQC more than eight times was improved (less than 10%).

Conclusion : We reviewed the results of the self-performance assessment after repeated participation of cytotechnologists in the SAQC. Recognize an opportunity and plan a change. Review the SAQC, analyze the results and identify what they have learned. Take repeat action based on what they learned in the study step. Therefore, continued participation in the CQIP led to greater performance and reduction in the differences in the level of performance among cytotechnologists.

文 献

- 1) 岡野公明, 井上玲耶, 宇津野美弥子, 芦村純一, 吉村英雄, 矢羽田一信・ほか. 細胞診外部精度管理の一方式-自己採点方式スライドカンファレンス (第10回). 日臨細胞会誌 2014, 53 (suppl_2), 599.
- 2) 矢羽田一信. 大阪における細胞診精度管理の取り組み (地域推薦演題). 日臨細胞会誌 2014, 55 (suppl.1), 200.
- 3) 宇津野美弥子, 岡野公明, 吉村英雄, 三村明弘, 竹中明美. 細胞診断検査の質の向上を目指して —自己採点方式スライドカンファレンス (第9回). 日臨細胞会誌 2013; 52 (Suppl. 2): 741.
- 4) 宇津野美弥子, 藤田幸久, 芦村純一, 清水恵子, 吉村英雄, 三村明弘・ほか. 細胞診外部精度管理の一方式 —自己採点方式スライドカンファレンス (第8回). 日臨細胞会誌 2012; 51 (Suppl. 2): 797.
- 5) 矢羽田一信. 地域における細胞診精度管理の取り組み. Medical Technology 2012; 40 (2): 205-208.
- 6) 宇津野美弥子, 棚田 諭, 藤田幸久, 芦村純一, 竹中明美, 吉村英雄・ほか. 細胞診外部精度管理の一方法-自己採点方式スライドカンファレンス (第7回). 日臨細胞会誌 2011; 50 (Suppl. 2): 630.
- 7) 矢羽田一信. 精度管理事業としての自己採点方式スライドカンファレンスのあり方. 精度管理のための自己採点方式 細胞診スライドカンファレンス問題集 Cyto-Check. 東京: 近代出版; 2010, 93-96.
- 8) 矢羽田一信. 地域における細胞診の精度を保証する取り組み (教育講演 2). 日臨細胞会誌 2010; 49 (Suppl. 2): 445.
- 9) 三原勝利, 棚田 諭, 芦村純一, 寺本友昭, 矢羽田一信, 竹中明美・ほか. 細胞診外部精度管理の一方法-自己採点方式スライドカンファレンス (第6回). 日臨細胞会誌 2010; 49 (Suppl. 2): 626.
- 10) 矢羽田一信, 寺本友昭, 清水恵子, 南雲サチ子. 大阪における細胞診の外部精度管理調査 (自己採点方式スライドカンファレンス) 結果の解析. 日臨細胞会誌 2009; 48 (4): 170-175.
- 11) 小椋聖子, 三原勝利, 寺本友昭, 芦村純一, 矢羽田一信, 清水恵子・ほか. 細胞診外部精度管理の一方法—自己採点方式スライドカンファレンス過去5年間の経緯—. 日臨細胞会誌 2009; 48 (Suppl. 2): 666.
- 12) 寺本友昭, 田路栄作, 森島英和, 吉村英雄, 矢羽田一信, 清水恵子・ほか. 細胞診外部精度管理の一方法 (その1): 自己採点方式スライドカンファレンスについて. 日臨細胞会誌 2007; 46 (Suppl. 2): 496.
- 13) 垣添忠生, 後 信, 高嶋成光, 千村 浩, 津能秀明, 野村和弘・ほか. がん医療水準均てん化の推進に関する検討会報告書. 東京: 厚生労働省; 2006.

症 例

甲状腺乳頭癌に随伴したコレステリン肉芽腫で アステロイド小体を認めた1例

日野 寛子 畠 榮 高須賀博久 成富 真理
物部 泰昌

川崎医科大学附属川崎病院病理部

背景：アステロイド小体はサルコイドーシスなどでみられる星芒状の封入体として知られるが、細胞診標本でみられることは非常にまれである。今回、甲状腺乳頭癌に随伴したコレステリン肉芽腫でアステロイド小体を認めた症例を経験したので報告する。

症例：60歳代、女性。約1年前にS状結腸癌の腔鏡切除術後、化学療法を施行した。治療効果判定目的のPET-CTにて甲状腺峡部に異常集積を認め精査となった。超音波で甲状腺右葉峡部寄りに1cm大の微細高エコーを伴う低エコー腫瘤を認め穿刺吸引細胞診が施行された。少量のフィルム状コロイドとコレステリン結晶を背景に、少数の核溝や核内封入体を有する濾胞上皮細胞と多数の多核巨細胞が認められた。一部に多核巨細胞の胞体にはアステロイド小体が見られた。甲状腺右葉と峡部摘出術が行われ、濾胞型乳頭癌と診断した。腫瘍に随伴し約3mm大のコレステリン肉芽腫を認め、多核巨細胞内にアステロイド小体を認めた。

結論：アステロイド小体を有する多核巨細胞は、サルコイドーシスや悪性腫瘍に伴う肉芽腫などの疾患でも出現することがあるため、出現細胞の全体像を総合的に判断して、診断を進めることが肝要である。

Key words : Thyroid, Aspiration cytology, Asteroid body, Cholesterol granuloma, Papillary carcinoma

I. はじめに

アステロイド小体はサルコイドーシスなどの肉芽腫性炎やその他の病変で、多核巨細胞の胞体内にみられる星芒状の構造物として知られる¹⁾。しかし、細胞診で観察された報告は非常に少なく、われわれが医学中央雑誌で検索しえ

たかぎりでは甲状腺サルコイドーシスの1例のみであった²⁾。今回、甲状腺濾胞型乳頭癌に随伴したコレステリン肉芽腫で、アステロイド小体を認めた症例を経験したので報告する。

II. 症 例

患 者：60歳代、女性。

主 訴：なし。

既往歴：約1年前にS状結腸癌(Stage III a, 化学療法後)。

現病歴：約6ヵ月前に腺腫様甲状腺腫の疑いで右葉、峡部、左葉の結節より穿刺吸引細胞診が行われ、陰性(negative)の判定であった。化学療法の効果判定目的のPET-CTにて甲状腺峡部に異常集積がみられたため、精査となった(Photo. 1)。甲状腺右葉峡部寄りに1cm大の硬い腫瘤を触知。超音波では微細高エコー伴う低エコー腫瘤を認め(Photo. 2)、穿刺吸引細胞診が施行された。甲状腺由来の

A case of papillary carcinoma of the thyroid with a cholesterol granuloma containing asteroid bodies

Hiroko HINO, C. T., I. A. C., Sakae HATA, C. T., C. F. I. A. C., Hirohisa TAKASUGA, C. T., I. A. C., Mari NARITOMI, C. T., I. A. C., Yasumasa MONOBE, M. D.

Department of Pathology, Kawasaki Medical University Kawasaki Hospital

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

平成28年1月6日受付

平成28年10月13日受理

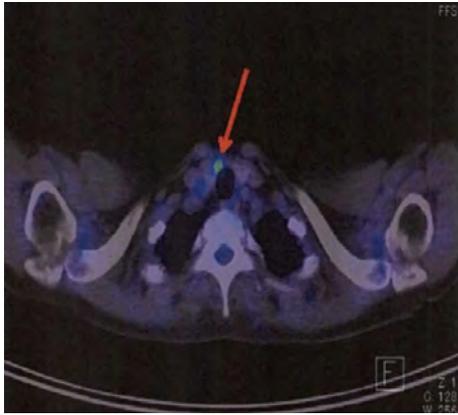


Photo. 1 PET-CT findings showing abnormal accumulation in the thyroid isthmus.



Photo. 2 Ultrasonography showing a hypoechoic mass with fine high echoes.

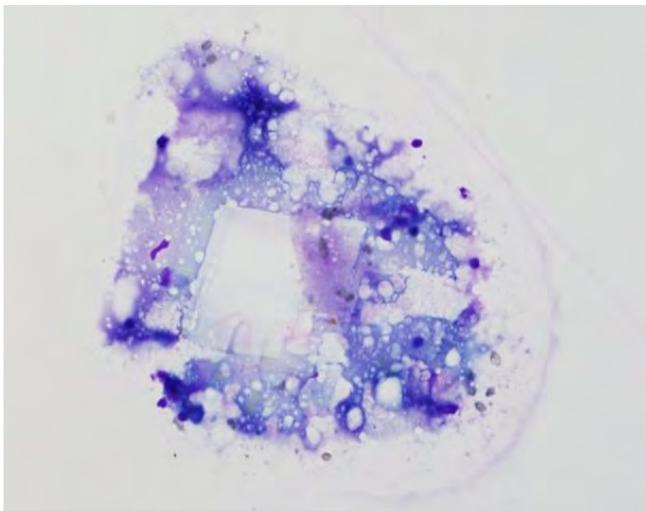


Photo. 3 FNAC showing cholesterol crystals in the background (Diff-Quik staining, ×2).

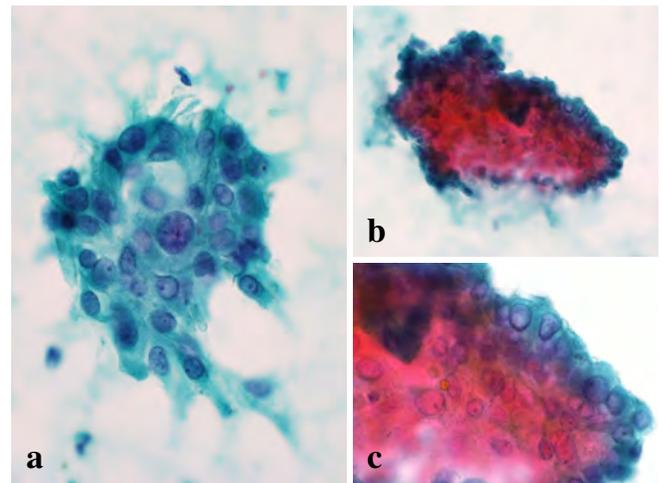


Photo. 4 FNAC showing follicular epithelial cells with enlarged or cleaved nuclei (a : Pap. staining, ×40, b : Pap. staining, ×10, c : Pap. staining, ×40).

悪性腫瘍が疑われ甲状腺右葉および峡部の摘出が施行された。

検査所見：身長 152.5 cm, 体重 40.7 kg, 血液検査では, 総コレステロール；258 mg/dl (基準値 130~220 mg/dl), 中性脂肪；130 mg/dl (基準値 40~150 mg/dl), HDL コレステロール；66 mg/dl (基準値 41~100 mg/dl), LDL コレステロール；171 mg/dl (基準値 0~140 mg/dl), HbA1c-NGSP；5.7% (基準値 4.6~6.2%) であった。細菌検査では, 甲状腺穿刺吸引細胞診で採取された組織から細菌培養が行われ, 抗酸菌は検出されなかった。サルコイドーシスの既往はない。

III. 穿刺吸引細胞診所見

6 ヶ月前に行われた甲状腺の穿刺吸引細胞診では, 右葉, 峡部, 左葉ともに, フィルム様のコロイドを背景に, 赤血球, 泡沫細胞と小型核を有する濾胞上皮細胞が少数認められた。

今回の穿刺吸引細胞診では, 少量のフィルム状コロイドとコレステリン結晶を背景に (Photo. 3), 濾胞上皮由来の異型細胞からなる小集塊を少数認めた。核は軽度腫大し, 核溝や核内細胞質封入体が認められた (Photo. 4)。一部には, リポフスチン顆粒を有する濾胞上皮細胞もみられた。

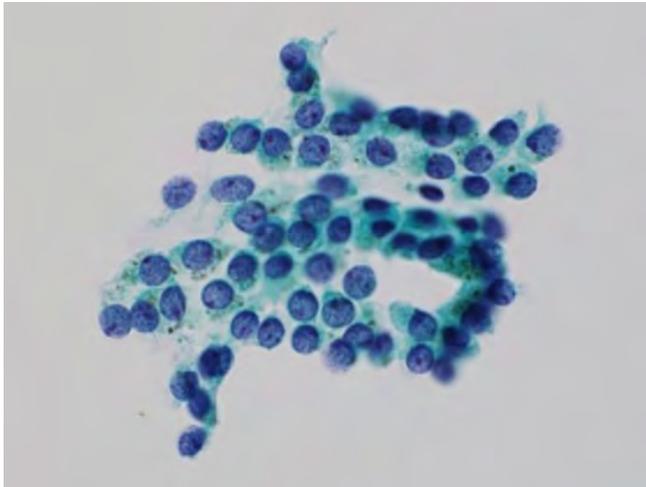


Photo. 5 FNAC findings. Follicular epithelial cells containing lipofuscin granules (Pap. staining, $\times 40$).

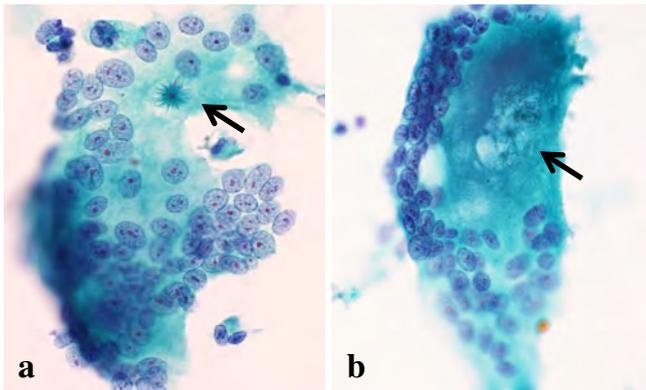


Photo. 7 FNAC. a : Asterooid bodies observed in the cytoplasmic vacuoles of the giant cells : they are stained light green with an orange-red center. b : Another giant cell showing granular or irregularly shaped crystals in the cytoplasmic vacuoles (a : Pap. staining, $\times 60$; b : Pap. staining, $\times 60$).

(Photo. 5). これらの細胞とは別に、多核巨細胞が多数観察された。多核巨細胞の細胞質は広く不定形で細胞の長径は $81.4 \sim 150.7 \mu\text{m}$ (平均 $121 \mu\text{m}$) であった。細胞質辺縁はライトグリーンに淡染し境界は不明瞭で、一部の多核巨細胞の中心部はライトグリーンからエオジンに濃染していた。多核巨細胞の核はほぼ同大で、辺縁に分布する細胞が多く観察された。中には細胞辺縁部に馬蹄形に配列するラングハンス型巨細胞も観察された。多核巨細胞の1個当たりの核数は $15 \sim 164$ 個で平均 52 個であった。このうち5個の細胞内に $1 \sim 3$ 個のアステロイド小体が認められた (Photo. 6)。アステロイド小体は、星状あるいはヒトデ状を呈していた。大きさは、直径 $12.6 \sim 15.6 \mu\text{m}$ (平均 $14.2 \mu\text{m}$) 大で、パパニコロウ染色では橙赤色に染色された。

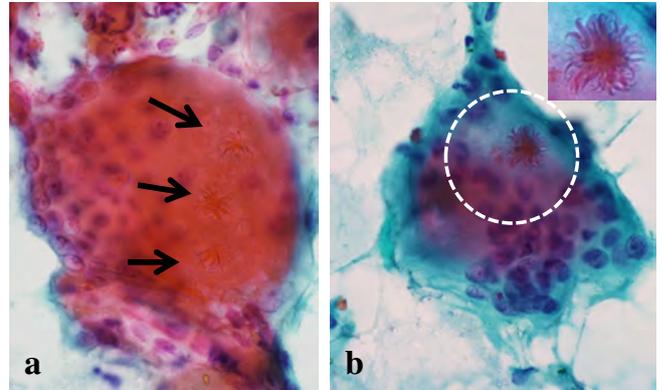


Photo. 6 FNAC showing asterooid bodies in the cytoplasm of the giant cells (a : Pap. staining, $\times 40$, b : Pap. staining, $\times 40$).

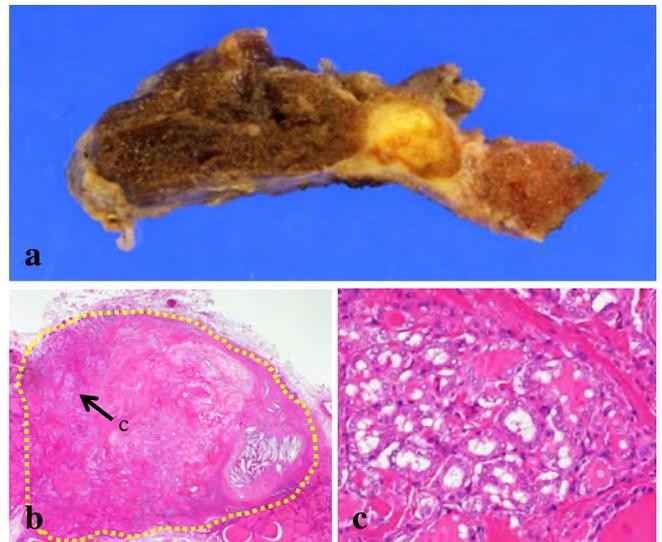


Photo. 8 Macroscopic findings : A light yellowish-white tumor measuring $8 \times 6 \text{ mm}$ in the isthmus of the thyroid, closer to the right lobe (a). Histological findings. Proliferating atypical cells arranged in follicles in a background of hyalinization connective tissue (b : HE staining, $\times 2$; c : HE staining, $\times 40$).

また、厚みの薄い標本では、明るく抜けた $15 \mu\text{m}$ 大の空胞内にみられ、中心部が橙赤色で他は緑色に染色された (Photo. 7a)。また、一部の多核巨細胞にはアステロイド小体が認められたのとほぼ同様な空胞内に顆粒状、あるいは不規則な結晶状物が観察された (Photo. 7b)。

IV. 病理組織所見

甲状腺右葉と峡部が摘出された。右葉の中央部には嚢胞状に拡張した濾胞が集簇し、壁には赤血球やヘモジデリンが沈着した腺腫様甲状腺腫様の病変がみられた。右葉の下

極には、境界明瞭で淡黄白色調の8×6mm大の小結節性腫瘍が存在した(Photo. 8a)。硝子化した結合組織内右側を中心に異型細胞が濾胞を形成しながら浸潤増殖していた(Photo. 8b)。腫瘍細胞の細胞質は好酸性の胞体で、核には核溝、核内細胞質封入体が観察された(Photo. 8c)。また、腫瘍結節内の峽部寄りには、腫瘍と近接してコレステリン結晶物の沈着がみられ、結晶物の間には多核巨細胞がみられたことから、コレステリン肉芽腫を伴う濾胞型乳頭癌と

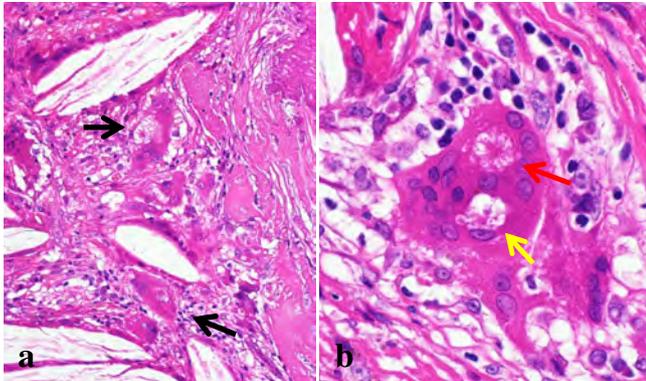


Photo. 9 Histological findings. a : Cholesterol crystals and multinucleated giant cells are observed. b : Asteroid bodies (red arrow) or vacuoles containing granules or irregular crystals (yellow arrow) are observed in the cytoplasm of the multinucleated giant cells (a : HE staining, ×10 ; b : HE staining, ×60).

診断した。腫瘍の最大断面では多核巨細胞を25個認め、細胞質にアステロイド小体を有する巨細胞が5個観察された(Photo. 9)。アステロイド小体は、類円型の空胞内にみられ、直径約14.9~16.6 μm (平均15.8 μm)大、エオジン好性で星状を呈していた。(Photo. 9)。また、多核巨細胞の細胞質には、エオジン好性の顆粒状物質を含む空胞も認められた(Photo. 9)。アステロイド小体はクリューバー・バレーラ染色では青色、リンタングステン酸ヘマトキシリン染色で青色、コンゴレッド染色で橙赤色、オルセイン染色で紫褐色、ピクトリア青染色で青色に染色された。免疫組織化学では、抗ユビキチン抗体(DAKO社: Z0458, ウサギポリクローナル, 希釈倍率1:150)に陽性であった(Photo. 10)。染色方法は、クエン酸緩衝液(pH 6.0)で抗原賦活を行い、2次抗体と発色にはEnVision™+システム(DAKO社)を使用した用手法で行った。

アステロイド小体は1890年にGoldmannによって最初に記載された、多核巨細胞の胞体にみられる星芒状の構造物として知られている¹⁾。サルコイドーシスに出現頻度が高いとされているが特異的なものではなく、結核、真菌症、クリプトコッカス症、ヒストプラズマ症、らいなどの感染症のほか、異物肉芽腫、肉芽腫性乳腺炎、子宮の腺筋腫、癌の所属リンパ節における肉芽腫反応、狼瘡、骨髄腫、Gaucher病など多くの病変で報告されている³⁾。肉芽腫の生成機序は、尿酸に対する痛風結節、石灰化に対する石灰

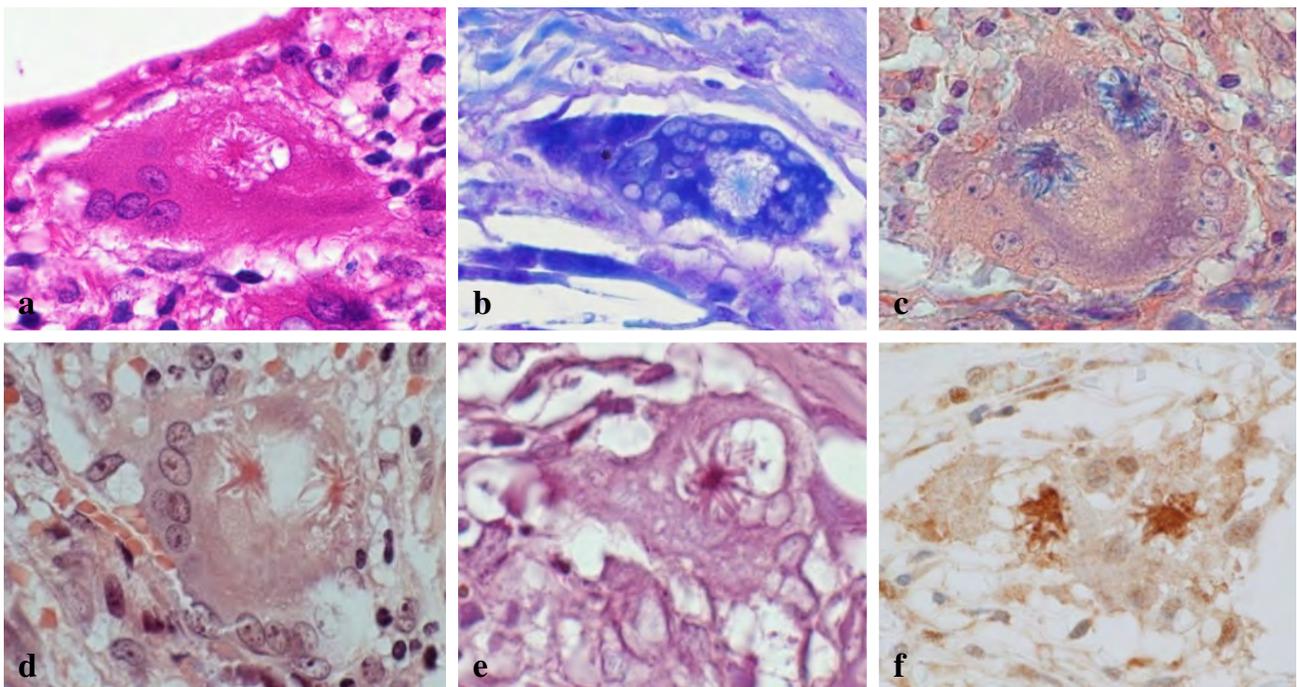


Photo. 10 Histological findings (a : H-E staining, ×60 ; b : K-B staining, ×60 ; c : PTAH staining, ×60 ; d : Orcein staining, ×60 ; e : Congo-red staining, ×60 ; f : Ubiquitin staining, ×60).

化上皮腫, 変性した脂肪に対する黄色腫や各種の脂肪肉芽腫などのように, 生体組織の変性や壊死物質により, きわめて多彩である. 本例の穿刺吸引細胞診標本では, コレステリン結晶を背景に多核巨細胞が認められたことから, コレステリンに対する肉芽腫反応と考えられた. これらの多核巨細胞は, 100個以上の核を有する巨細胞を1個認めたが, ほとんどは100個以下の核数で平均52個であった. 細胞の特徴は, 細胞質は広く不定形で, 細胞質辺縁はライトグリーンに淡染し境界は不明瞭, 一部の多核巨細胞の中心部はライトグリーンからエオジンに濃染していた. 大きさは長径が81.4~150.7 μm で, 乳頭癌で見られる長く引き伸ばされたような不規則な形状で辺縁が明瞭で厚い胞体をもつ多核巨細胞や, 亜急性甲状腺炎で見られる100個以上の核を有する大型, 類円形で胞体が淡く, 炎症細胞や核破砕物を含む多核巨細胞⁴⁾とは性状が異なっていた.

コレステリン肉芽腫は中耳に最も多く発生するが, 乳腺, 腹膜, 腎臓, 精巣, 肝臓, 睪臓, 脾臓, 耳下腺, 甲状腺での報告がある⁵⁾. 甲状腺の報告例では, 画像診断や臨床経過では悪性を疑ったが, 摘出組織の病理所見はコレステリン肉芽腫であったという症例が報告されている⁶⁾. また, 乳腺では, 術前の針生検組織検査ではコレステリン肉芽腫であったものの, 画像上は強く乳癌が疑われ, 摘出組織の病理診断は乳癌に併存したコレステリン肉芽腫であった報告例があり⁷⁾, 画像での診断の難しさが示唆される. また, コレステリン肉芽腫の生成は, 血球由来のコレステロールが析出し異物反応が生じるという考え方と⁸⁾, 組織中に慢性肉芽腫性炎が存在し, それが吸収される際の虚血性変化から脂肪変性を起こしコレステリン結晶を形成するという考え方がある^{9,10)}. 基本的にコレステロールが豊富な部位, 滲出機転や炎症が生じやすい部位に発生が多いものと考えられている⁵⁾. 本例のコレステリン肉芽腫の発生原因は不明であるが, 6ヵ月前の穿刺吸引細胞診による出血, あるいは腫瘍からの出血が一因ではないかと考えられた.

一方, アステロイド小体の生成機序に関しては不明な点が多く明確ではないが, 従来より組織球由来の多核巨細胞の胞体内に小空胞が多数生じ, これらが融合して大きな空胞となりその中にアステロイド小体が形成されるという説と, 多核巨細胞の核内由来の物質が過剰蓄積し核小体とともに核外に放出し, 核小体がアステロイド小体になるという2つの説がある³⁾. また, アステロイド小体を構成する成分については, タンパクやミエリン様構造を呈した脂肪由来であると考えられている^{3,11~13)}. われわれも組織標本でリン脂質やタンパクなどを証明するため特殊染色を行ったところ, アステロイド小体はクリューバー・バレラ染色

で青色, リンタンングステン酸ヘマトキシリン染色で青色, コンゴレッド染色で橙赤色, オルセイン染色で紫褐色, ビクトリア青染色で青色に染色されたことより, 諸氏の検討と同様の結果を呈し, リン脂質やタンパク由来の物質を含む集合体と考えられた. また, 免疫染色で抗ユビキチン抗体に陽性であったことから, アステロイド小体は脂肪成分とフォールディングが異常なタンパク質, あるいは不要になったタンパク質が含まれている可能性が示唆された.

以上, 甲状腺乳頭癌に付随したコレステリン肉芽腫でアステロイド小体を認めた1例を報告した. アステロイド小体は多くの肉芽腫性病変でもみられることがあるため, 病理学的背景を理解したうえで総合的に判断し診断を進めることが肝要であると考えられた.

筆者らは, 開示すべき利益相反状態はありません.

Abstract

Background : We report rare case of papillary carcinoma of the thyroid with a cholesterol granuloma containing asteroid bodies observed on fine-needle aspiration cytology.

Case : A 60-year-old woman was examined by PET-CT as part of a follow-up examination after undergoing laparoscopic surgery plus post-operative chemotherapy for sigmoid colon cancer a year earlier. The PET-CT revealed abnormal uptake in the isthmus of the thyroid. Ultrasound examination revealed a tumor measuring 1 cm in diameter in the isthmus of the thyroid, closer to the right lobe. Fine-needle aspiration cytology showed a few clusters of atypical follicular epithelial cells and numerous multinucleated giant cells in a background of cholesterol crystals. Asteroid bodies were recognized in the cytoplasm of the multinucleated giant cells. Resection of the right lobe and isthmus of the thyroid was performed, and histopathological examination of the resected specimen revealed papillary carcinoma of the thyroid, follicular type. The carcinoma was associated with a cholesterol granuloma, and asteroid bodies were observed in the cytoplasm of the multinucleated giant cells.

Conclusion : Asteroid bodies may rarely be observed in sarcoidosis or in granulomas in malignant tumors. It is important to make the diagnosis based on overall judgment of the findings.

文 献

- 1) Goldmann, E. E. Eine ölhaltige Dermoidzyste mit Riesenzellen. Beitr Path Anat 1890 ; 7 : 553-565.
- 2) 萩原英恵, 窪田純久, 廣川満良, 藤原真子, 辻本直之, 高田和奈・ほか. 甲状腺サルコイドーシスを細胞診で疑った1例. 日内分泌会誌 2009 ; 85 : 332.
- 3) 大根田玄寿, 御供 博, 加藤和夫, 金井豊正, 良知照通. 心

- 筋サルコイド症（巨細胞性心筋炎）の1剖検例並びに星状小体の本態について. 日病会誌 1957 ; 46 : 838-854.
- 4) 杉原佳子, 丹原美佳, 広川満良. 亜急性甲状腺炎と甲状腺乳頭癌に出現する多核巨細胞の細胞形態学的検討. 日臨細胞会誌 1994 ; 33 : 420-423.
 - 5) 進藤幸治, 加藤雅人. 縦隔コレステリン肉芽腫の1例. 日呼外会誌 2008 ; 22 : 101-105.
 - 6) Noda, K., Kodama, S., Uemura, N., Suzuki, M. A rare case of cholesterol granuloma in the thyroid without an abnormality of lipid metabolism. *Auris Nasus Larynx* 2010 ; 37 : 134-136.
 - 7) Furuhiro, C., Oshima, A., Shimada, K., Kuroki, S., Nakano, K., Ishikawa, M., et al. A case of breast cholesterol granuloma accompanied by cancer. *Breast Cancer* 2004 ; 11 : 210-213.
 - 8) Main, T. S., Shimada, T., Lim, D. J. Experimental cholesterol granuloma. *Archives of Otolaryngology* 1970 ; 91 : 356-359.
 - 9) 土田武正. コレステリン肉芽腫について. 日耳鼻 1968 ; 71 : 877-885.
 - 10) 仁保正和. コレステロール慢性側頭骨炎（いわゆるコレステリン肉芽腫）の組織学的研究. 耳鼻臨床 1974 ; 67 : 633-654.
 - 11) Herxheimer, G., Roth, W. Zur feineren Struktur und Genese der Epitheloidzellen und Riesenzellen des Tuberkels. Zugleich ein Beitrag zur Frage der strahligen Einschlüsse in Riesenzellen. *Beitr Path Anat* 1916 ; 61 : 1-41.
 - 12) Cunningham, J. A. Characteristics of stellate inclusions in giant cells and the associated tissue reactions. *Am J Pathol* 1951 ; 27 : 761-781.
 - 13) 武田泰典, 鈴木鐘美, 戸塚盛雄, 福田容子. 口腔領域の病変におけるアステロイド小体の病理組織学的検討. 日口診誌 1990 ; 3 : 1-4.
-

症 例

左鼻腔に発生した 嗅神経芽細胞腫 (olfactory neuroblastoma) の 1 例

成富 真理 畠 榮 物部 泰昌 日野 寛子
高須賀博久

川崎医科大学附属川崎病院病理部

背景：嗅神経芽細胞腫は鼻腔上部の嗅上皮部より発生するまれな腫瘍である。今回われわれは嗅神経芽細胞腫の 1 例を経験したので細胞像を中心に報告する。

症例：50 歳代，男性。繰り返す左鼻出血を主訴に，当院紹介受診。左鼻腔に 22 mm 大の充実性腫瘍を認め，内視鏡的摘出術が施行された。術中迅速組織標本および捺印標本を作製し診断した。捺印標本では，小型円形で N/C 比大を呈した細胞が疎な集塊から散在性に多数認められた。細胞境界は不明瞭で，核は円形～楕円形，クロマチンはごま塩状であった。一部にロゼット様構造や神経細線維基質が認められた。組織標本では，結合組織内に小型円形細胞がびまん性あるいは胞巣状に浸潤増殖していた。腫瘍細胞は捺印標本と類似していた。一部で Homer Wright 型ロゼット形成が認められた。免疫組織化学的に，synaptophysin 陽性，calretinin は一部陽性，S100 は支持細胞に陽性で，嗅神経芽細胞腫と診断した。

結論：鼻腔で小型円形細胞が多数みられた場合，臨床情報や免疫組織化学と併せて診断する必要がある。

Key words : Olfactory neuroblastoma, Cytology, Calretinin, Homer Wright rosette, Case report

I. はじめに

嗅神経芽細胞腫 (olfactory neuroblastoma : ONB) は鼻腔上部の嗅上皮部より発生する神経外胚葉性の悪性腫瘍である。その発生頻度は鼻腔・副鼻腔腫瘍の約 2~3% とまれである^{1,2)}。細胞像に関する報告は，われわれが調べたかぎり，本邦では 1 例のみである³⁾。今回われわれは，嗅神経芽細胞腫の 1 例を経験したので細胞像を中心に報告する。

A case of olfactory neuroblastoma of the left nasal cavity

Mari NARITOMI, C. T., I. A. C., Sakae HATA, C. T., C. F. I. A. C., Yasumasa MONOBE, M. D., Hiroko HINO, C. T., I. A. C., Hirohisa TAKASUGA, C. T., I. A. C.

Department of Pathology, Kawasaki Hospital Kawasaki Medical School

論文別刷請求先 〒700-8505 岡山市北区中山下 2 の 1 の 80 川崎医科大学附属川崎病院病理部 成富真理

平成 28 年 3 月 24 日受付

平成 28 年 10 月 3 日受理

II. 症 例

症 例：50 歳代，男性。

既往歴：緑内障，網膜静脈分岐閉塞症。

現病歴：繰り返す左鼻出血を主訴に当院紹介受診。MRI で左鼻腔に 22 mm 大の充実性腫瘍がみられた。腫瘍は有茎性で上鼻甲介の鼻中隔側上方に位置し，周囲との癒着はなく，中鼻甲介を圧排していた (Photo. 1)。CT では左後部篩骨蜂巣～蝶形骨洞内に軟部濃度陰影の物質が充満し，後鼻孔内に伸展・突出しポリープ状の構造物を形成していた。骨組織の破壊や浸潤性変化はみられなかった。左上顎洞内にも炎症後変化と思われる粘膜肥厚があり，液体が貯留していた。内視鏡的摘出術が施行され，術中迅速組織標本および捺印細胞診標本を作製し診断した。

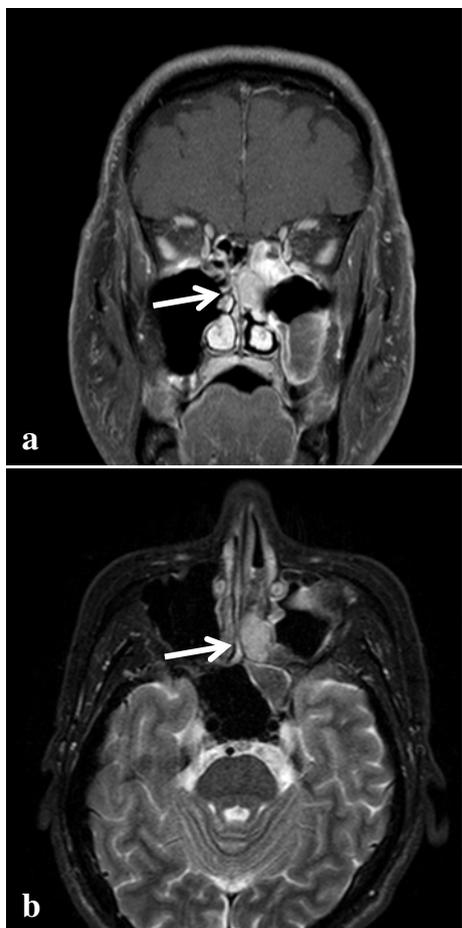


Photo. 1 MRI of the head showing a tumor mass in left nasal cavity (arrow) (a : Contrast-enhanced fat saturation T1 image, b : Fat saturation T2 image).

III. 術中迅速時捺印細胞所見

内視鏡的摘出術が施行され、摘出された腫瘍から捺印標本を作製し、ヘマトキシリン-エオジン (HE) 染色、パパニコロウ染色 (Pap. 染色)、May-Grunwald Giemsa (MG) 染色を行った。Pap. 染色では、赤血球、好中球、腺上皮細胞、結合組織とともに、N/C 比大を呈した異型細胞が、上皮様結合を示す集塊、疎な結合を呈する集塊あるいは散在性に多数認められた (Photo. 2)。異型細胞は比較的小型で、軽度の大小不同がみられ、細胞境界不明瞭であった。細胞質はライトグリーンに淡染し、少数であるが、線維状に引き伸ばされた細胞も観察された。集塊で出現している細胞で、核が重積した overlapping が多数観察され、散在性に出現している細胞の多くは細胞質が狭小で、一部で裸核を呈していた。核は 7.0~14.6 μm 大 (平均 9.4 μm) の円形~

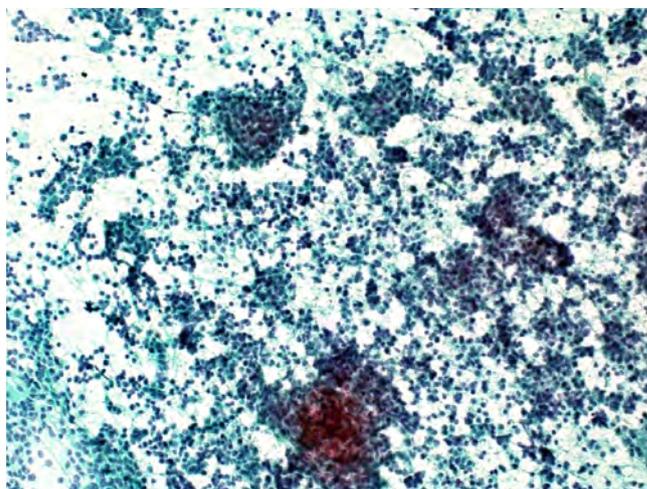


Photo. 2 Cells forming small, loosely cohesive aggregates or dispersed as single cells (Pap. staining, $\times 10$).

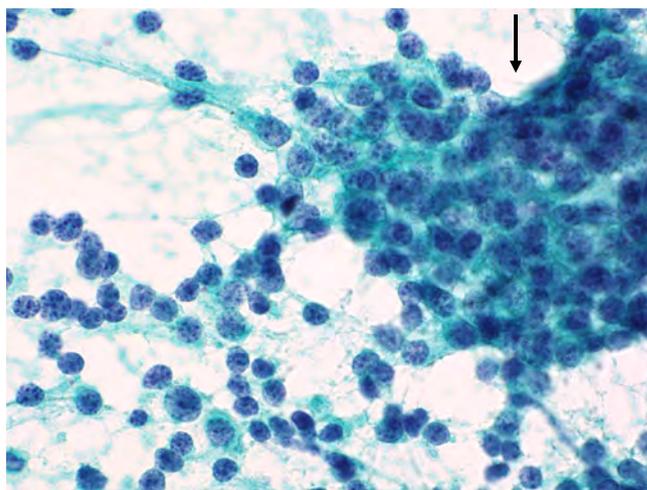


Photo. 3 The cytoplasm is scanty and fibrillary. The cell nuclei are round to oval, with fine granular chromatin and indistinct nucleoli. Overlapping of the nuclei is observed (arrow) (Pap. staining, $\times 40$).

楕円形で、核クロマチンはごま塩状、核小体は不明瞭であった (Photo. 3)。Pap. 染色ではライトグリーンに淡染する神経細線維基質 (neurofibrillary matrix) で構成される微細線維構造物を中心に核が花冠状に配列する“いわゆる Homer Wright (HW) 型ロゼット”が認められた (Photo. 4)。HE 染色でもエオジンに淡染する微細線維構造を取り囲むような HW 型ロゼットが認められた。MG 染色では核の花冠状構造はみられたが、中心部の微細線維構造は不明瞭であった (Photo. 5)。なお、ロゼットの中心部に管腔を有する Flexner-Wintersteiner (F-W) 型ロゼットは認められなかった。

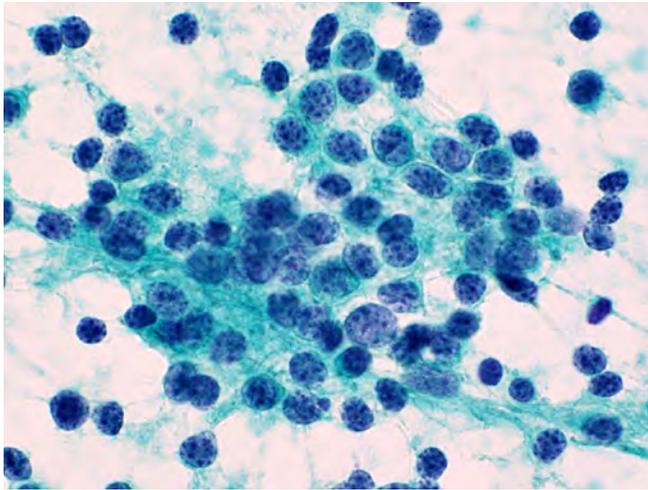


Photo. 4 Homer Wright rosette formation (Pap. staining, ×60).

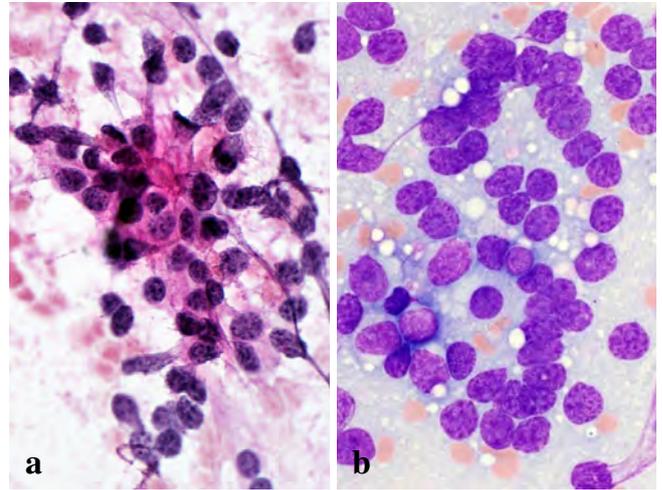


Photo. 5 Homer Wright rosette formation (a : HE staining, b : MG staining, ×60).

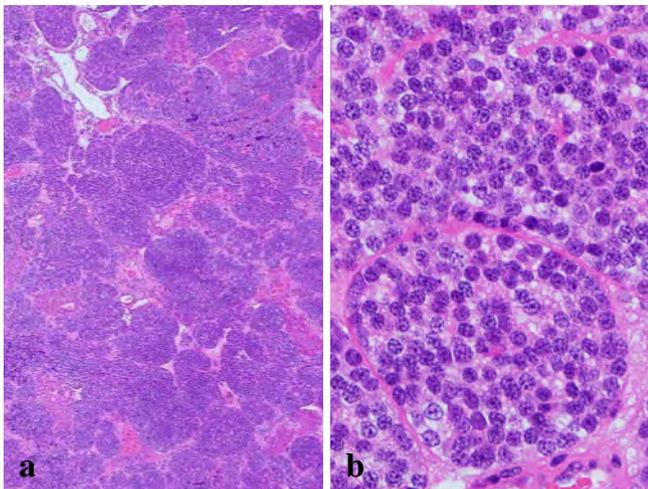


Photo. 6 Histologic findings. a : A compressed lamina propria separates the tumor (HE staining, ×4). b : The tumor is composed of uniform small round cells with hyperchromatic, round nuclei. Note the Homer-Wright rosettes (HE staining, ×10).

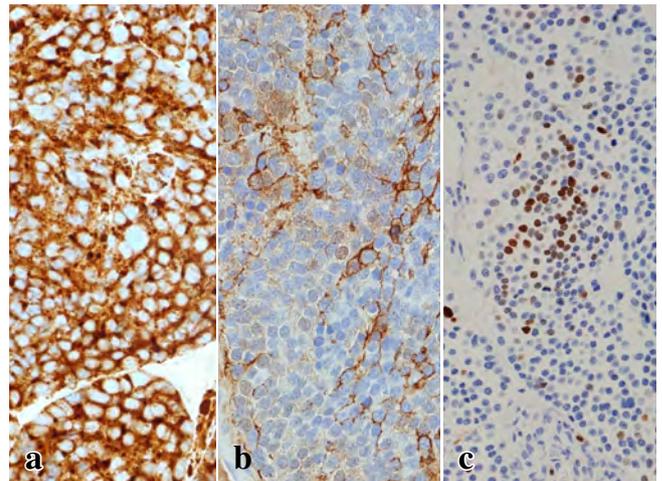


Photo. 7 Immunohistochemistry findings. a : Tumor cells showing strongly positive for synaptophysin (synaptophysin, ×4). b : S-100 protein staining is limited to the sustentacular cells along the periphery of the neoplastic lobules (S-100, ×4). c : Positive staining for calretinin is seen in some tumor cells (calretinin, ×4).

IV. 組織所見

鼻腔粘膜下の結合組織内に、小型円形細胞がびまん性あるいは胞巣状に浸潤増殖していた (Photo. 6a)。腫瘍組織は血管結合組織に境され、細胞質は乏しく、細胞境界不明瞭。核は類円形で均一、クロマチンはごま塩状を呈していた。胞巣内には微細線維構造物を取り囲むHW型ロゼット形成が認められた (Photo. 6b)。特殊染色では、PAS 反応陰性であった。免疫組織化学法で、neuron specific enolase (NSE)、chromogranin A、synaptophysin、CD56 (NCAM) は陽性、S-100 蛋白は支持細胞に陽性、calretinin は一部陽

性、Ki-67 (MIB-1) index は11%であった (Photo. 7)。Neurofilament (NF)、glial fibrillary acidic protein (GFA)、thyroid transcription factor-1 (TTF-1)、cytokeratin AE1/AE3、cytokeratin CAM5.2、CD3、CD5、CD79a、CD99 (MIC-2) は陰性、EBV-encoded small RNA-*in situ* hybridization (EBER-ISH) 陰性、Ewing sarcoma breakpoint region 1 (EWSR1) はFISH法でスプリットシグナル0%であった (Table 1)。以上から嗅神経芽細胞腫と診断した。

Table 1 Findings of immunohistochemistry

NSE	+
Chromogranin A	+
Synaptophysin	+
CD56 (NCAM)	+
S-100	+ (sustentacular cell)
Calretinin	+ focal
Ki-67 (MIB-1) index	11%
NF	-
GFA	-
TTF-1	-
CK AE1/AE3	-
CK CAM5.2	-
CD3	-
CD5	-
CD79a	-
MIC2 (CD99)	-
EBER-ISH	-
EWSR1 FISH	Split signal 0%

NSE : Neuron specific enolase, NF : Neurofilament, GFA : Glial fibrillary acidic protein, TTF-1 : Thyroid transcription factor-1, CK : Cytokeratin, EBER-ISH : EBV-encoded small RNA-*in situ* hybridization, EWSR1 : Ewing sarcoma breakpoint region 1, FISH : Fluorescence *in situ* hybridization

V. 考 察

ONB は, esthesioneuroblastoma と呼ばれ, 鼻腔上部の嗅上皮部より発生する神経外胚葉性の悪性腫瘍である。発生頻度は鼻腔・副鼻腔腫瘍の約 2~3% とまれで, 全年齢層に発生するが, 発生年齢は 20 歳代と 60 歳代にピークがある 2 峰性を示し, 性差はないとされる^{1,2)}。本例は 50 歳代, 男性であった。

ONB の組織学的所見の特徴は 1) 血管線維性組織で区画された小葉構造や胞巣形成, 2) 腫瘍細胞は均一で, N/C 比が高く, 細胞境界不明瞭, 3) 核は小型円形で, クロマチンはごま塩状, 核小体は不明瞭, 4) 腫瘍細胞周囲の神経細線維基質, 5) HW 型ロゼットあるいは F-W 型ロゼット形成である^{1,2)}。ロゼット形成はそれぞれ 30%, 5% 未満に認められるとしている^{1,2)}。HW 型ロゼットでは中心部に神経線維性基質が認められる。まれに, 間質の石灰化, 神経節細胞, メラニン含有細胞がみられ, ときに腺上皮分化や扁平上皮分化を示すこともあるとされている^{1,2)}。組織学的分類には Hayms らの Grade 分類が多く用いられており, Grade I と II は低悪性度腫瘍, Grade III と IV は高悪性度腫瘍で, 高悪性度腫瘍ほど, 細胞の多形性がみられ, 腫瘍細胞周囲の神経細線維基質やロゼット形成が認められなくなり, 核分裂像や壊死がみられるようになる^{1,2)}。本例は, 腫

瘍組織は血管結合組織に境され, びまん性あるいは胞巣状に浸潤増殖し, 細胞質は乏しく, 細胞境界不明瞭。核は類円形, クロマチンはごま塩状, HW 型ロゼット形成が認められたことより, 嗅神経芽細胞腫 Grade I に一致する所見と考えられる。

細胞学的所見も組織像を反映しており, 1) 腫瘍細胞は均一で小型円形, 2) 疎な結合の集塊あるいは散在性で出現し, 3) 細胞質は乏しく, 境界不明瞭で, ときに線維状を呈し, 4) 核は円形~卵円形, 5) クロマチンは細~粗顆粒状, 6) ロゼットがみられることがあるとしている^{3~10)}。線維状の細胞質やロゼットは集塊中にみられ, 散在性に出現している細胞の多くが裸核で認められる^{3~10)}。組織でまれにみられるとされる石灰化や神経節細胞, メラニン含有細胞, 腺上皮や扁平上皮分化について^{1,2)}。細胞診で出現したとの報告はない^{3~10)}。本例も, 腫瘍細胞は均一で小型円形, 細胞質は線維状, ロゼット形成がみられ, 石灰化や神経節細胞, メラニン含有細胞, 腺上皮や扁平上皮分化は観察されなかった。その他, ONB の細胞学的特徴として, Indian-file 状の集塊⁴⁾や細胞質が引き伸ばされた carrot like cells⁴⁾, carrot-shaped 状の核⁸⁾, 核の molding による onion-skin appearance⁴⁾や overlapping^{7,9)}の報告がある。線維状に引き伸ばされた細胞質や核の carrot-shaped は, ONB が発生する嗅上皮を構成している嗅細胞が双極神経細胞であることから確認されるものと考えられ, Bodian 染色では集塊中の神経細線維基質が染まり, 線維が非常に観察しやすくなり鑑別に役立つとの報告がある⁶⁾。また, 核の molding については, 乾燥固定で核の molding がみられ, アルコール固定では核の molding というよりは overlapping として観察されたとの報告がある^{7,9)}。本例の捺印標本は, 細胞質が線維状に引き伸ばされた少数の carrot 様細胞や核の overlapping を示す細胞集塊が多数観察された。一方で, 引き伸ばされた細胞質はみられなかったとする報告や^{5,6,9)} 核の molding は観察されなかったとの報告がある^{5,6)}。線維状の細胞質や核の overlapping も, 常にみられる所見ではないが, ONB の鑑別診断の補助として役立つと思われる。

ONB の遠隔転移の頻度は約 10~20% とされている¹¹⁾。大嶋らによると, 本邦報告 127 例中, 転移は 51%, 再発は 54% にみられたとされており¹²⁾。報告例の約半数に転移あるいは再発が認められている。転移臓器としては, リンパ節 36% (21 例で, このうち頸部リンパ節転移は 18 例), 脳 28% (16 例), 肺 14% (8 例), 骨 7% (4 例), 乳腺 5% (3 例), 皮膚 3% (2 例), 肝 2% (1 例), 胸膜 2% (1 例), 大腿 2% (1 例), 全身臓器 2% (1 例) で, 特に頸部リンパ節転移が多い¹²⁾。細胞診報告例の採取部位について, 本邦の報告例は, 鼻腔腫瘍³⁾で本例と同様に原発巣であるが, 海外

の細胞診報告例では、頸部リンパ節 11 例、上咽頭・鼻腔 3 例、胸水 1 例、頸部軟部組織 1 例、耳下腺 1 例、肝臓 1 例、胸椎 1 例⁴⁻¹⁰⁾であり、原発巣より転移巣の材料が多い。細胞診の日常業務において、ONB はまれな腫瘍で、診断する機会は少ないと思われるが、他部位の材料から ONB に遭遇する可能性は高いといえる。また、頸部リンパ節転移症例は遠隔転移を発症する可能性が高く注意が必要との報告や^{11,13)}、頸部リンパ節転移、脳内進展、病理学的悪性度の高い症例は予後不良との報告もあり¹³⁾、頸部リンパ節や脳における ONB の早急な診断は必須と考える。さらに、ONB の特徴として、転移や再発までの経過が 10 年以上と長いことも知られており¹³⁾、嚴重な臨床的経過観察が必要と考えられる。生検による小組織片では、crush artifact によって診断が困難な場合でも穿刺吸引細胞診では診断が可能であると述べられており⁹⁾、転移や再発を確認するための細胞診断は、重要性が高いと思われる。

ONB は、均一な小型円形細胞として出現することから、鑑別診断として悪性リンパ腫や小細胞癌、ユーイング肉腫/未熟神経外胚葉性腫瘍 (ES/PNET) などが挙げられる。西村らは細胞学的に、悪性リンパ腫では腫瘍細胞が散在性に出現し、核不整、明瞭な核小体を有し、神経系の悪性腫瘍の核クロマチンを有さないことが鑑別となり、核所見から鑑別は比較的容易としている³⁾。本例も核不整がみられない、不明瞭な核小体、ごま塩状のクロマチンであったことから鑑別可能であった。一方、小細胞癌では集塊での出現が主体で、鋳型状配列を特徴とし、ロゼット形成は認めないことが鑑別点であるが、細胞診のみでの鑑別は容易ではないと述べている³⁾。本例では、鋳型状配列がみられず、ロゼット形成や神経細線維基質がみられたことから鑑別可能であった。ES/PNET は、組織学的に小～中型の円形腫瘍細胞がびまん性、シート状に密に増殖し、わずかな明調あるいは好酸性胞体を有し、均一な小型円形核、微細なクロマチンで、核分裂像は多く、通常壊死がみられ、ときにロゼット形成が認められる²⁾。細胞診において、ONB でみられる神経細線維基質が観察されないこと、核分裂像や壊死がみられる点が ES/PNET との鑑別点になると考えられる。本例においては、神経細線維基質が観察され、核分裂像や壊死はみられず、ES/PNET は否定的であった。しかし、ONB で高悪性度腫瘍の場合、ロゼット形成が認められず、多形性がみられるため、鑑別困難な場合が想定される。そのような場合は、免疫組織化学や電子顕微鏡などの補助診断が非常に役に立つと報告されている⁷⁾。

免疫組織化学的に、ONB は神経系あるいは神経内分泌系のマーカーである NSE, synaptophysin, chromogranin A, CD56, neurofilament や glial fibrillary acidic protein

(GFAP) が陽性となる。Cytokeratin は通常陰性であるが一部で陽性となる。また、S-100 蛋白が腫瘍胞巣辺縁の支持細胞に陽性となる。EMA, CEA, CD99 は陰性である^{1,2,14)}。本例は、NF, GFAP は陰性であったが、ほかはほぼ同様の染色結果が得られている。最近 calretinin が腫瘍細胞の 75% 以上で強陽性となり、p63 は陰性であることが報告されている¹⁵⁾。本例も calretinin が組織学的に一部で陽性を示した。また、鑑別疾患として挙げられる小細胞癌は、高悪性度の ONB と組織学的に鑑別困難な場合がある。小細胞癌の多くは TTF-1 に陽性を示すことより、鑑別診断可能な場合もあるが、TTF-1 陰性例においては、S-100 蛋白で支持細胞に陽性になる点が小細胞癌との鑑別点となる^{2,15)}。本例は TTF-1 陰性で、S-100 蛋白で支持細胞に陽性であった。ES/PNET は胞体にグリコーゲンを有し、PAS 染色陽性で、免疫組織学的に CD99 陽性、キメラ遺伝子 *EWRSI-EST* が認められる²⁾ ことより確定診断される。本例は PAS 染色陰性、CD99 陰性、FISH 法でキメラ遺伝子 *EWRSI-EST* は検出されなかった。電子顕微鏡的には神経フィラメント、神経微小管、神経分泌顆粒が細胞質に認められる¹⁾。

液状化細胞診検体など補助検査の可能性を考慮に入れ、標本をなるべく多く作製しておく必要があると考える。

VI. 結 語

鼻腔上部の嗅上皮部より発生するまれな嗅神経芽細胞腫の 1 例を経験した。捺印標本では、細胞量が豊富で、散在性あるいは集塊状に出現し、核は円形～類円形、集塊で核の over lapping が観察され、細胞質はライトグリーンに淡染し、ときに線維状で、核クロマチンはごま塩状、HW 型ロゼットが認められた。頸部リンパ節に転移が多く、長い経過を経て再発することもあるため、臨床経過も考慮に入れ、補助診断可能な標本作製し、総合的に判断することが必要と思われた。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Background : Olfactory neuroblastoma, an uncommon neoplasm, is thought to originate from the olfactory membrane of the upper nasal cavity. This paper describes the cytologic findings of an imprint smear in a case of this tumor.

Case : A man in his 50's presented with a mass in the left nasal cavity measuring 22 mm in diameter. Imprint cytology of the nasal tumor showed the tumor cells with scanty and fibrillary cytoplasm, round to oval nuclei, overlapping nuclei, fine granular nuclear chromatin, and

indistinct nucleoli. Homer Wright rosette formation was observed. The histological preparations showed tumor cells morphologically resembling the cells observed on imprint cytology, forming solid or alveolar structures separated by bands of hyalinized connective tissue. On immunohistochemical analysis, the tumor cells were positive for synaptophysin, but focal staining for calretinin, and S-100 protein staining was limited to the sustentacular cells.

Conclusion : In cases with nasal cavity tumors in which imprint cytology reveals the presence of numerous small round cells, it is necessary to arrive at the correct diagnosis by comprehensively considering this finding together with clinical information and the immunohistochemical findings.

文 献

- 1) Barnes, L., Eveson, J., Reichart, P., Sidransky, D. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Head and Neck Tumours. Lyon : IARC Press : 2005.
- 2) 杉田真太郎, 長谷川 匡. IV. 頭頸部の神経外胚葉性腫瘍. 森永正二郎, 高田 隆, 長尾俊孝, 編. 腫瘍病理鑑別診断アトラス 頭頸部腫瘍Ⅱ上気道・咽頭・口腔腫瘍と歯原性腫瘍 第2部 組織型と診断の実際. 東京 : 文光堂 ; 2015. 204-210.
- 3) 西村久子, 田中裕也, 舛田昭三, 古賀 隆, 太田りか, 玉江昭裕・ほか. 嗅神経芽細胞腫の1例. 共済医報 2015 ; 64 : 27-31.
- 4) Jobst, B. S., Ljung, B. M., Gilkey, N. F., Rosenthal, L. D. Cytologic diagnosis of olfactory neuroblastoma. Report of a case with multiple diagnostic parameters. Acta Cytol 1983 ; 27 : 299-305.
- 5) Jelen, M., Wozniak, Z., Rac, J. Cytologic appearance of esthesioneuroblastoma in a fine needle aspirate. Acta Cytol 1988 ; 32 : 377-380.
- 6) Ferris, C. A., Schnadig, V. J., Quinn, F. B., Jardins, L. D. Olfactory neuroblastoma : Cytodiagnostic features in a case with ultrastructural and immunohistochemical correlation. Acta Cytol 1988 ; 32 : 381-385.
- 7) Collins, B. T., Cramer, H. M., Hearn, S. A. Fine needle aspiration cytology of metastatic olfactory neuroblastoma. Acta Cytol 1997 ; 41 : 802-810.
- 8) Logrono, R., Futoran, R. M., Hartig, G., Inhorn, S. L. Olfactory neuroblastoma (estasinneuroblastoma) : Appearance on fine needle aspiration : Report of a case. Diagn Cytopathol 1997 ; 17 : 205-208.
- 9) Chung, J., Park, S. T., Jung, J. Fine needle aspiration cytology of metastatic olfactory neuroblastoma : a case report. Acta Cytol 2002 ; 46 : 40-45.
- 10) Bellizzi, A. M., Bourne, D. T., Mills, E. S., Stelow, B. E. The cytologic features of sinonasal undifferentiated carcinoma and olfactory neuroblastoma. Am J Clin Pathol 2008 ; 129 : 367-376.
- 11) 大原有紗, 土屋一洋, 似鳥俊明, 小林啓一, 栗田浩樹, 永根基雄. 嗅神経芽細胞腫の治療後に硬膜転移, 頸部リンパ節転移あるいは肺転移を来した3例. 臨床放射線 2011 ; 56 : 999-1003.
- 12) 大嶋正人, 岡 亮, 大坂正浩, 山中泰輝, 水口洋一, 関 浅男. 嗅神経芽細胞腫の1例と本邦報告127例の検討. 日生医誌 1993 ; 21 : 36-44.
- 13) 前田明輝, 原口正大, 梅野博仁, 千年俊一, 三橋拓之, 中島格. 嗅神経芽細胞腫についての臨床的検討. 頭頸部外科 2012 ; 22 : 141-147.
- 14) 牛久 綾. 免疫組織化学 診断と治療選択の視診-第2部 腫瘍の鑑別に用いられる抗体 (各臓器別) 3. 鼻咽頭領域. 深山正久, 猪狩 亨, 大橋健一, 金井弥栄, 羽賀博典, 編. 病理と臨 2014 ; 32 (臨増) : 84-91.
- 15) Wooff, J. C., Weinreb, I., Perez-Ordóñez, B., Magee, J. F., Bullcock, M. J. Calretinin staining facilitates differentiation of olfactory neuroblastoma from other small round blue cell tumors in the sinonasal tract. Am J Surg Pathol 2011 ; 35 : 1786-1793.

症 例

液状検体法を導入した子宮内膜細胞診が有効であった
未分化子宮肉腫の1例

岩崎 和美¹⁾ 黒川 哲司²⁾ 品川 明子²⁾ 森 正樹¹⁾
酒井 康弘³⁾ 今村 好章¹⁾ 吉田 好雄²⁾

福井大学医学部附属病院病理診断科/病理部¹⁾, 福井大学医学部産科婦人科²⁾,
福井大学医学系部門病因病態医学講座腫瘍病理学分野³⁾

背景：未分化子宮肉腫は、2014年WHOの子宮内膜間質腫瘍の組織学的分類で、初めて提唱された疾患名である。そして、その鑑別診断の一つが、全く治療法が異なる未分化癌である。本例は、液状検体法（LBC法）を導入した子宮内膜細胞診断が「肉腫疑い」で、術前の子宮内膜組織診断が「未分化癌」であった未分化子宮肉腫である。

そこで、なぜ、子宮内膜細胞診（LBC法）が子宮内膜組織診に比べ、摘出腫瘍の組織を反映したかを考察したので報告する。

症例：52歳、女性。主訴は不正出血。子宮内膜細胞診像は、孤立散在性に出現する多形性細胞で、核所見はきわめて異型が強かった。子宮内膜組織診像は、大部分が赤血球でごく一部に蜂巢状に発育した腫瘍細胞を認めるのみであった。本例の診断において、子宮内膜細胞診（LBC法）が有効であった理由は、溶血操作により赤血球に邪魔されず腫瘍細胞を容易に観察できたことと、標本を複数枚作製し免疫染色により間葉系への分化傾向を証明できたことである。

結論：出血を伴う巨大な腫瘍を形成する未分化子宮肉腫では、子宮内膜組織診に加え子宮内膜細胞診（LBC法）を併用することが術前診断の一助となりうると考えられる。

Key words : Undifferentiated uterine sarcoma, Endometrial cytology, Liquid based cytology, Case report

I. はじめに

Endometrial liquid based cytology (LBC) is useful for the diagnosis of undifferentiated uterine sarcoma (UUS)

Kazumi IWASAKI¹⁾, C. T. I. A. C., Tetsuji KUROKAWA²⁾, M. D., Akiko SHINAGAWA²⁾, M. D., Masaki MORI¹⁾, C. T. I. A. C., Yasuhiro SAKAI³⁾, M. D., M. I. A. C., Yoshiaki IMAMURA¹⁾, M. D., F. I. A. C., Yoshio YOSHIDA²⁾, M. D.

¹⁾Division of Surgical Pathology, University of Fukui Hospital

²⁾Department of Obstetrics and Gynecology, University of Fukui

³⁾Department of Tumor Pathology, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui

論文別刷請求先 〒910-1193 福井県吉田郡永平寺町松岡下合月23の3 福井大学医学部産科婦人科 黒川哲司

平成28年6月16日受付

平成28年9月16日受理

2014年WHOの組織学的分類により、子宮内膜間質腫瘍とその関連腫瘍は、子宮内膜間質結節、低悪性度子宮内膜間質肉腫、高悪性度子宮内膜間質肉腫、卵巣の性索腫瘍に類似した子宮腫瘍と未分化子宮肉腫の4つに分類された¹⁾。そのなかで、一番予後が悪いとされているのが、未分化子宮肉腫である。その鑑別診断の一つは、治療が全く異なる未分化癌である。それゆえに、術前に両者を鑑別することは、臨床的に重要である。

われわれが経験した「未分化子宮肉腫」は、液状検体細胞診（Liquid based cytology : LBC）法を導入した内膜細胞診断が「肉腫疑い」で、術前の内膜組織診断が「未分化癌」

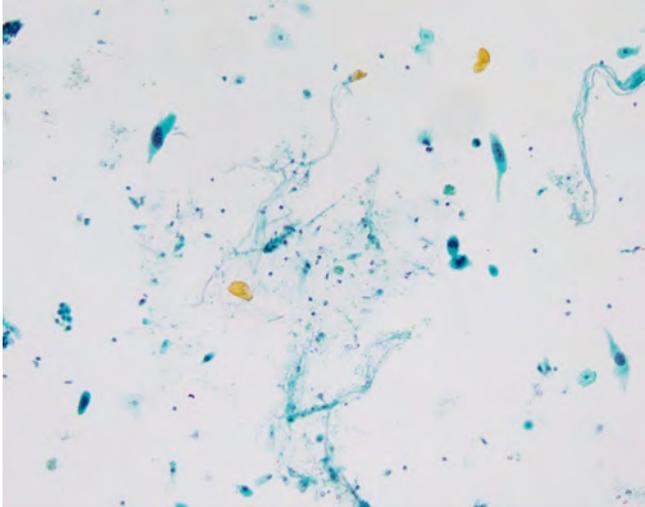


Photo. 1 Endometrial smear showing some atypical mononuclear cells with cellular pleomorphism (Papanicolaou staining, $\times 10$).

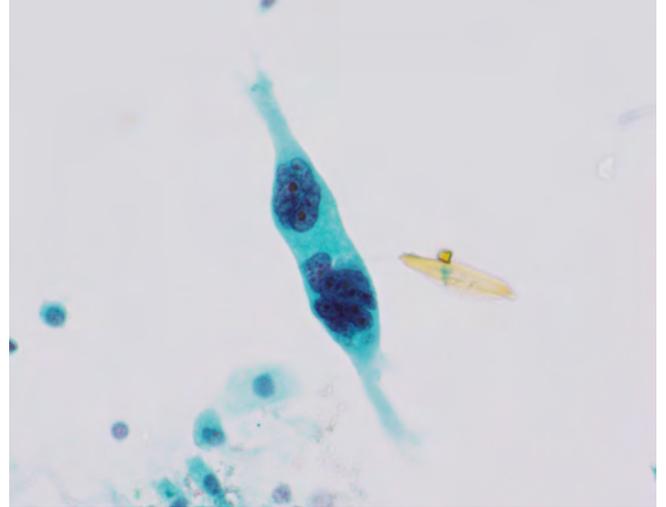


Photo. 2 Note the giant and multinucleated cells (Papanicolaou staining, $\times 40$).

であった。つまり、LBC法の子宮内膜細胞診が、子宮内膜組織診より摘出腫瘍の組織像を反映していた。そこで、その細胞像の特徴とLBC法の子宮内膜細胞診が術前組織診に比べ有効であった理由を考察したので報告する。

II. 症 例

患者：52歳，閉経後，4回経妊3回経産。

主訴：不正出血。

既往歴：子宮筋腫。

家族歴：父 食道癌，母 胃癌。

臨床経過：3ヵ月前から続く不正出血を主訴に前医受診。子宮腫大と子宮内膜細胞診が陽性となり当科紹介受診。内診時に、子宮内腔から大量の出血と出血の中にごく一部の組織片を認めた。その組織片は、内膜組織診として提出し、未分化癌の診断であった。同時に施行された内膜細胞診は、Honest Uterine Brush（オネストメディカル，東京）を使いブラシ先端を専用バイアルに回収しSure-Path™（以下SP）法（ベクトン・ディッキンソン株式会社，米国）で標本を作製した。標本は，パパニコロウ染色と免疫染色が施行され，「肉腫疑い」の診断であった。骨盤MRI画像所見は，子宮内腔を占拠するように16cm大の腫瘍を認めた。腫瘍の内部は，T1強調画像とT2強調画像で高信号と低信号が混在し，その境界は不明瞭であった。T1造影画像では腫瘍の大部分に造影効果を認めた。PET検査所見では，腫瘍周囲にFDGの高集積を認め，腫瘍内部には集積をほとんど認めなかった。遠隔臓器にも集積を認めなかった。以上の画像所見から，子宮内腔を占拠する腫瘍

塊で，内部は腫瘍細胞と出血と壊死が混在していると考えられた。血液検査にて，腫瘍マーカーCA125値は25.7 U/ml（正常値： < 35.0 ），SCC値は0.7 ng/ml（正常値： < 1.5 ），CEA値は0.7 ng/ml（正常値： < 5.0 ）と異常は認めなかった。術前診断は，子宮内膜細胞診（SP法）と子宮内膜組織診の結果から，子宮体部癌肉腫とし，腹式子宮全摘術，両側付属器摘出術，大網切除術および後腹膜リンパ節郭清術を施行した。摘出子宮の病理組織診断は未分化子宮肉腫FIGO stage IIIA（pT3aN0M0）であった。そして，術後補助化学療法をDocetaxelとGemzalの2剤併用で施行した。術後5ヵ月経過し無病生存中である。

III. 術前の内膜細胞所見

標本作製の際に溶血操作を加えたため，赤血球の少ない壊死性背景の中に，ライトグリーン好性の細胞質を有する紡錘形を主体とした腫瘍細胞が孤立散在性に多数出現していた（Photo. 1）。腫瘍細胞の形は多形性で，円形～楕円形の核や多核を有し，クロマチンの増量や著明な核形不整を示していた（Photo. 2）。これらの所見から，鑑別診断として，未分化癌と未分化肉腫が考えられた。免疫細胞化学染色では上皮系マーカーであるcytokeratin AE1/AE3は陰性で，間葉系マーカーであるvimentinは陽性であった。筋原性マーカーであるdesmin， α -smooth muscle actin（ α -SMA），myogeninは陰性で，CD10はごく一部の腫瘍細胞に陽性であった（Photo. 3）。以上の所見から，癌は否定的で肉腫を疑ったが平滑筋細胞や内膜間質細胞への分化傾向は明らかではなかった。

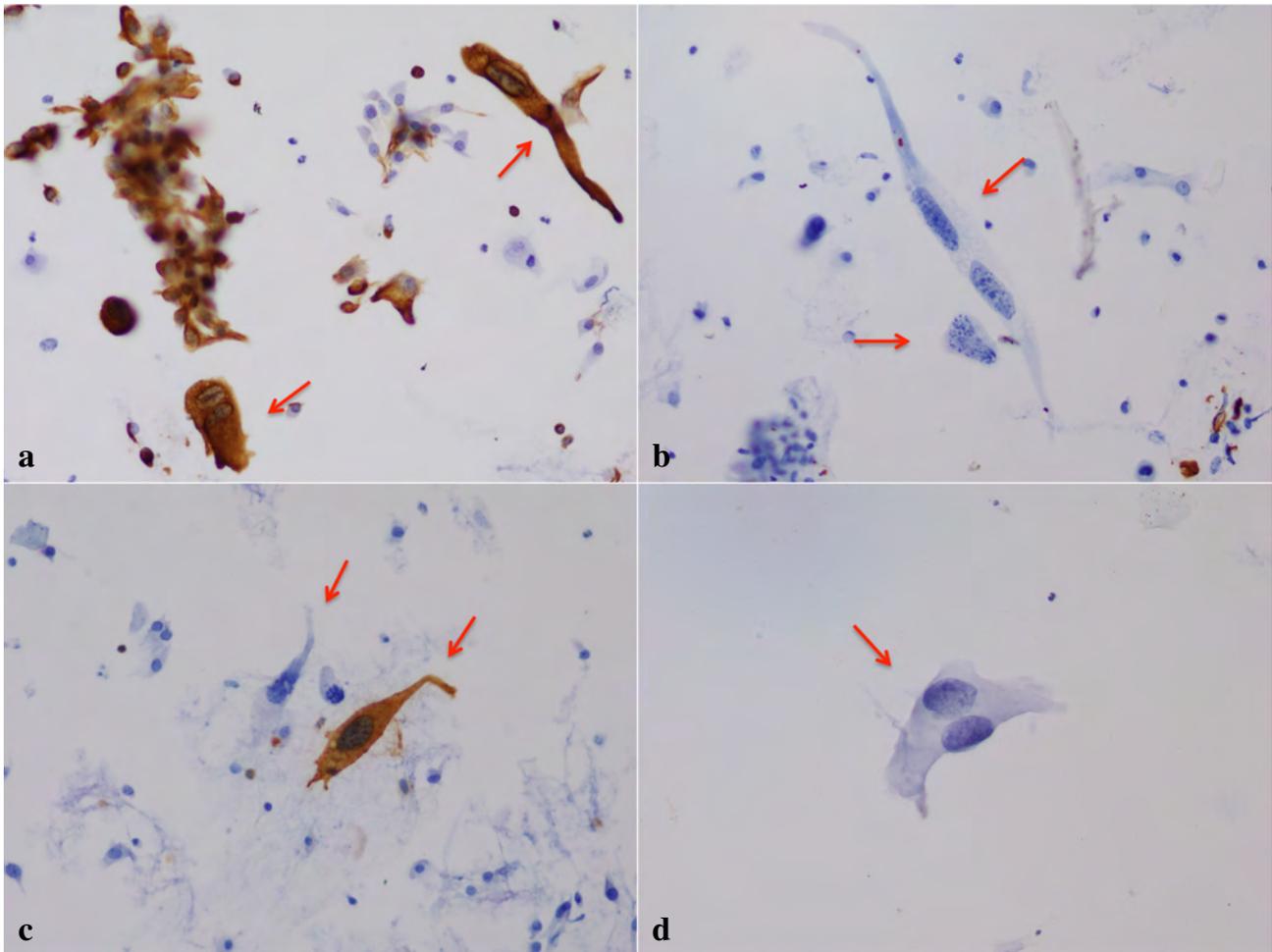


Photo. 3 Immunocytochemistry for vimentin (a, $\times 20$), α -SMA (b, $\times 20$), CD10 (c, $\times 20$) and desmin (d, $\times 20$). Strong vimentin expression is seen. Only a few tumor cells show positive staining for CD10. Negative results are seen for the expression of α -SMA and desmin.

IV. 術前の内膜組織所見

出血の中に一部腫瘍細胞を認めるのみであった。腫瘍細胞は、奇異な単核～多核の大型異型細胞で、核分裂像も多数認めた。蜂巢状ではあるが、腺管構造などの特定の分化傾向が明らかでないことから未分化癌の診断となった (Photo. 4) (術前に免疫組織学的検索は施行せず)。

V. 手術および肉眼所見

手術時所見：子宮は新生児頭大に腫大しており、子宮底部で手拳大の腫瘍が漿膜外にまで浸潤していた。さらに、子宮底部に露呈した腫瘍は大網に浸潤を認めていた。両側卵巣は異常なく、腹膜播種を考える結節も認めなかった。腹水は少量認めるのみであった。

肉眼所見：摘出子宮は 17×13 cm あり、前面で切開した。腫瘍と筋層との境界は不明瞭で、腫瘍の断面は黄色調で柔らかく、出血と壊死が混在していた (Photo. 5)。その他には、筋腫を考える硬い白色調の結節を子宮頸部に認めるのみであった。

VI. 摘出子宮の病理組織所見

体部全域にかけて内膜～筋層に外向性に浸潤する悪性細胞の腫瘍性増殖を認めた。組織学的には、紡錘形～類円形～多角形など特定の分化傾向に乏しく多形性に富んだ異型細胞で構成されており、不整形核・多核あるいは大型奇形核を有するなど異型度はきわめて高いものであった。核分裂像も多数認められ ($>20/10$ HPF)、異型核分裂像も散見された。腫瘍内部は壊死に陥っていた (Photo. 6)。

免疫組織化学染色では、vimentin が陽性、CD10・des-

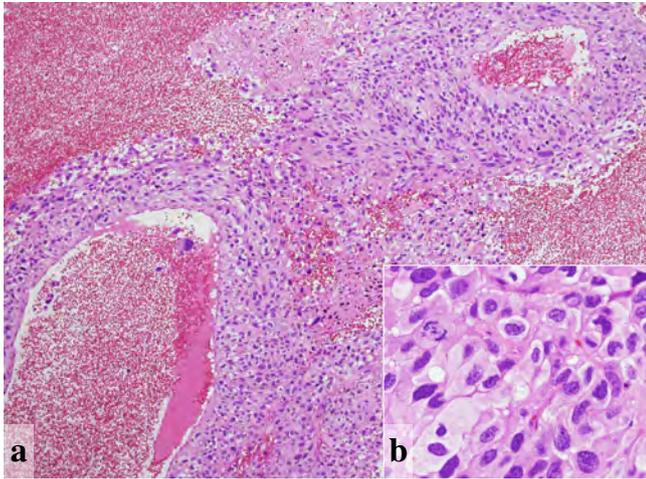


Photo. 4 Preoperative endometrial biopsy. Almost the entire specimen showed hemorrhage and necrosis, with only a few tumor cells in the remaining part (a). The cells appeared to be arranged in tight clusters, with marked variation in the size and shape of the tumor cell nuclei (b) (H & E staining, a, $\times 10$, b, $\times 40$).

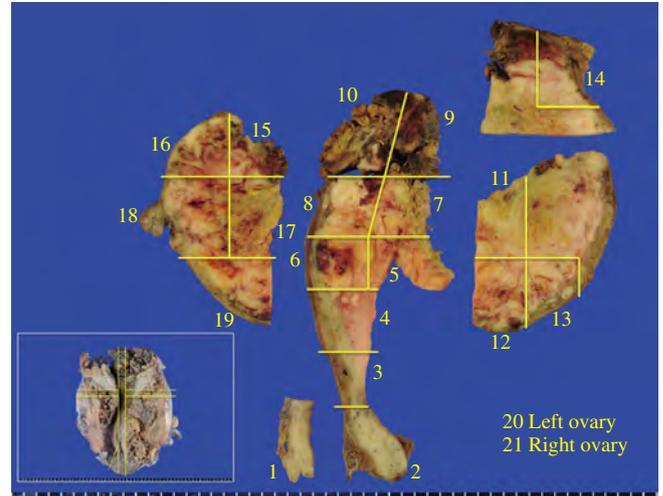


Photo. 5 Macroscopic findings. The uterus with tumor measured 17×13 cm in size. In the cut section of the uterus, the border between the tumor and the muscle layer of the uterus is unclear. The major part of the tumor is hemorrhagic and necrotic.

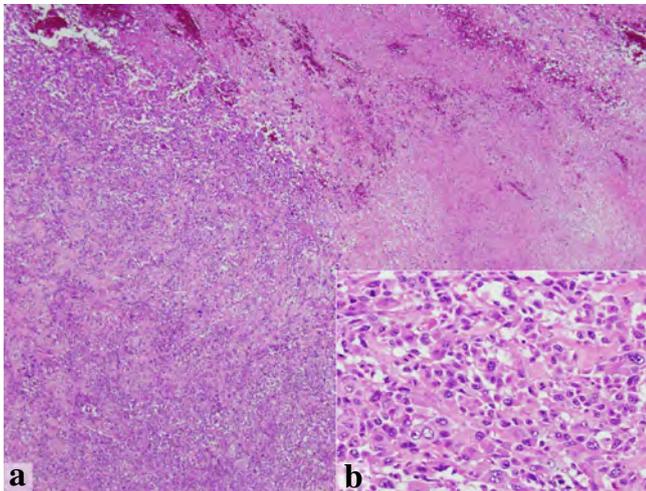


Photo. 6 Intraoperative histopathological findings. The major part of the tumor shows hemorrhage and necrosis, with only a few tumor cells seen in the remaining part of the tumor (a). The tumor cells are pleomorphic and the cells are arranged loosely (b) (H & E staining, a : $\times 4$, b : $\times 20$).

min・cyclin D1 が focal に陽性, cyokeratin AE1/AE3・ER・PgR・ α -SMA は陰性であり, 間葉系に分化を認めるが平滑筋細胞や内膜間質細胞への明らかな分化傾向を認めなかった (Photo. 7). 以上の所見より undifferentiated uterine sarcoma と最終診断した. 術前の免疫細胞化学染色, 術後に再現性の確認のために施行した術前の生検標本 (Photo. 8) と摘出子宮の免疫組織化学染色のまとめは

Table 1 に示す.

VII. 考 察

未分化子宮肉腫は, 2014 年の WHO の組織学的分類で初めて提唱された疾患名である. 定義は, 増殖期の内膜間質細胞に類似性を欠き, 高悪性度の細胞異型をもち, 特異的な分化傾向を示さない腫瘍細胞が, 内膜か筋層から起っている腫瘍とされている¹⁾.

未分化子宮肉腫は, 除外診断のため, できるだけ多くの組織を採取し診断されるべきである. 鑑別診断は, 平滑筋肉腫, 横紋筋肉腫, Mullerian 腺肉腫の肉腫部分の過度の成長, びまん性大細胞型 B 細胞性リンパ腫, 癌肉腫, 未分化癌である²⁾. そのなかで, 抗がん剤治療を選択する際に鑑別が必要なのは, 肉腫と癌である. 本例は, 術前の細胞診が未分化肉腫で, 組織診が未分化癌であった. つまり, 細胞診のほうがより摘出腫瘍の組織像を反映していたことになる.

本例は, 未分化子宮肉腫の子宮内膜細胞診 (SP 法) 像の初めての報告である. 細胞の出現は孤立散在性で, 多くの腫瘍細胞の形態は紡錘形で核異型がきわめて強い未分化肉腫像であった. しかし, パパニコロウ染色のみでは, 子宮平滑筋肉腫や高悪性度の内膜間質肉腫と鑑別できないと考えられた³⁾. そこで, 免疫染色を加え, 明らかな平滑筋細胞や内膜間質細胞への分化傾向を示さないことを証明した. 以上から, 未分化子宮肉腫の細胞診所見の特徴は, パパニコロウ染色で孤立散在性に出現する多形性細胞で, き

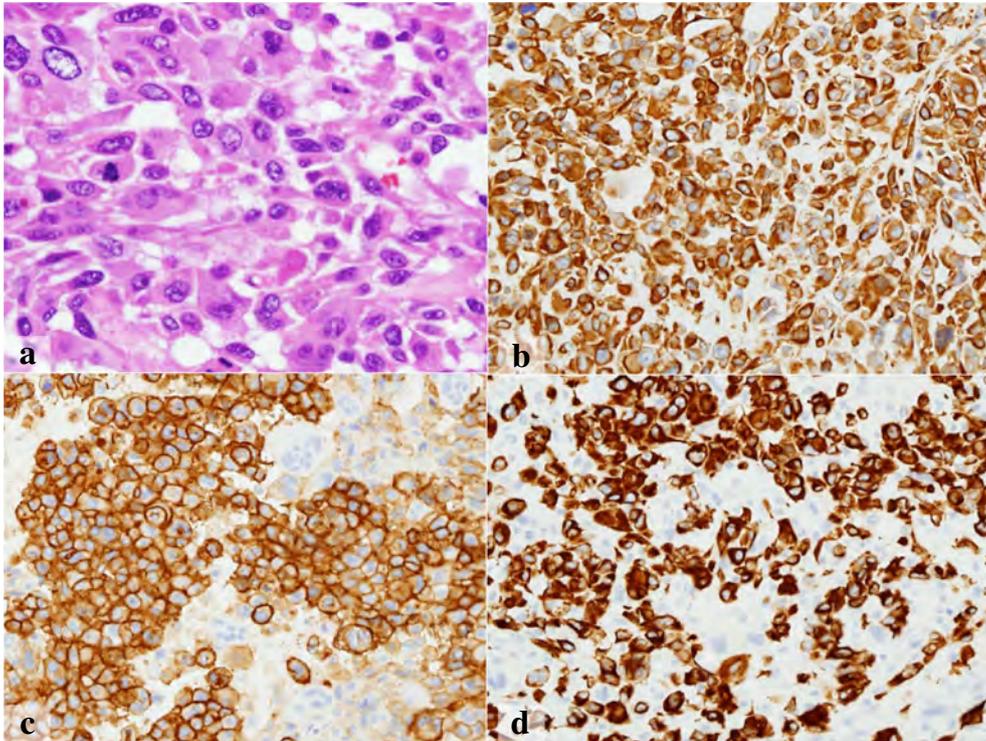


Photo. 7 Histological (H & E staining, a, $\times 40$) and immunohistochemical findings, vimentin (b, $\times 20$), CD10 (c, $\times 20$) and desmin (d, $\times 20$). The tumor cells are positive for vimentin and focally positive for CD10 and desmin.

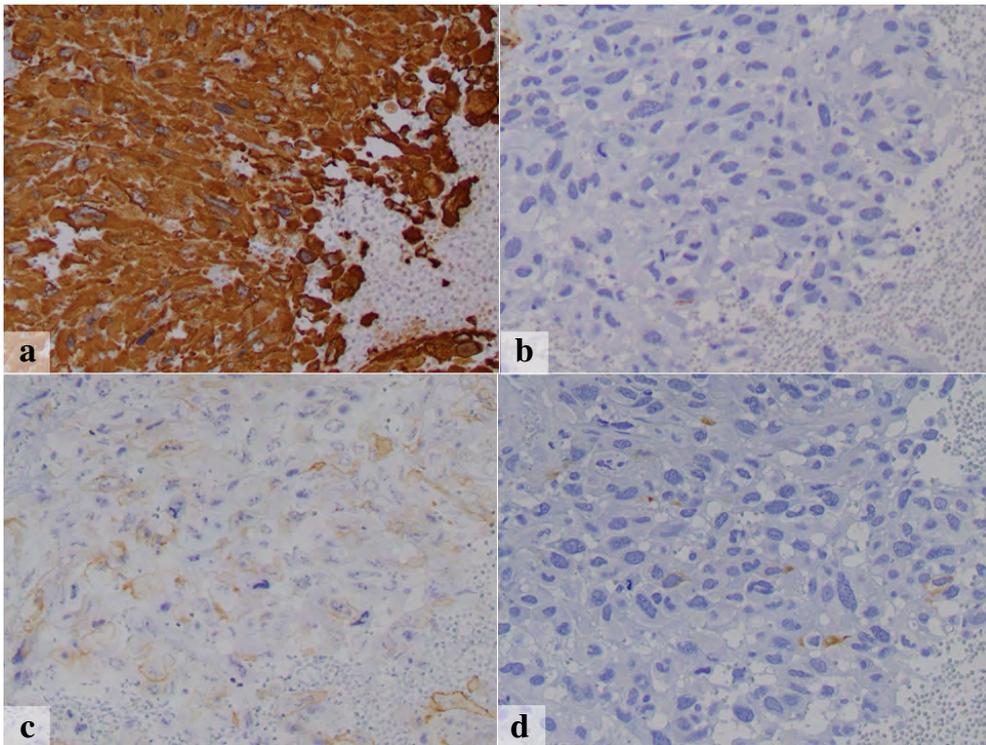


Photo. 8 Immunohistochemical findings in the preoperative biopsy specimens : vimentin (a, $\times 20$), α -SMA (b, $\times 20$), CD10 (c, $\times 20$) and desmin (d, $\times 20$). Strong expression of vimentin is seen. Only a few tumor cells are positive for CD10. Negative results were observed for the expression of α -SMA and desmin. The immunohistochemical findings of the preoperative biopsy were the same as the immunocytochemical findings.

Table 1 Result of immunocytochemical and immunohistochemical staining

Antibody	Cytology		Histology	
	Endometrium (SP)	Biopsy (At a later date)	Removed Uterus	
AE1/AE3	ND	ND	-	
CK8/18	ND	ND	-	
CK5	-	ND	ND	
Vimentin	+	+	+	
Desmin	-	-	focally +	
Cyclin D1	ND	ND	focally +	
CD10	focally +	focally +	focally +	
α -SMA	-	-	-	
Myogenin	-	ND	-	
Calponin	ND	ND	-	
MSA (HHF-35)	ND	ND	-	
ER	ND	ND	-	
PgR	ND	ND	-	

ND : not done

The results of immunocyto/histochemical staining of the preoperative endometrial cytology, preoperative biopsy and resected uterine specimens were compatible

わめて異型の強い核所見と免疫染色で明らかな筋原性細胞や内膜間質細胞への分化を示さないことと考える。

次に、子宮内膜細胞診 (SP 法) のほうが、子宮内膜組織診より摘出腫瘍の組織像を反映した理由を考察する。子宮内膜組織診は、腫瘍内の出血が強く、赤血球の中に蜂巢状の腫瘍細胞がごく少量認められるのみであった。それに対し、子宮内膜細胞診 (SP 法) では、溶血操作ができ、赤血球に邪魔されず腫瘍細胞を容易に観察できたことが一番の理由と考える。さらに、LBC 法で複数の標本を作製することができたため、免疫細胞化学染色で明らかな平滑筋細胞や内膜間質細胞への分化傾向を示さないことが証明できたことも理由の一つである。

本例は、未分化癌との鑑別診断において、内膜組織診に比べ内膜細胞診 (SP 法) が有効であった 1 例である。出血を伴う巨大な腫瘍を形成する「未分化子宮肉腫」では、子宮内膜組織診に加え子宮内膜細胞診 (SP 法) を併用することが術前診断の一助となりうると考えられる。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Background : The term undifferentiated uterine sarcoma (UUS) was first proposed in the 2014 WHO classification. It is difficult to make an accurate diagnosis of UUS. In the preoperative diagnostic studies in our case, endometrial liquid based cytology (LBC) indicated "sarcoma suspicion" and endometrial biopsy suggested "undifferentiated cancer

(UC)". We report the reason why endometrial cytology was more useful than endometrial histology for the accurate diagnosis of UUS.

Case : A 52-year-old woman was admitted with a history of abnormal genital bleeding. The cytological findings revealed loosely arranged cells, with the nuclei containing dense chromatin, although the chromatin was more finely granular than that in cancer cells. Histology revealed that almost the entire tumor showed hemorrhage and necrosis ; only a few tumor cells in the remaining part of the tumor, with the cells appearing to be arranged in tight clusters. Therefore endometrial cytology by LBC was more useful for the diagnosis of UUS.

The reasons why cytology was more useful are as follows :

1. The tumor cell details could be observed without any interference from the hemolyzed blood cells.
2. Immunostaining of the tumor cells confirmed their mesenchymal differentiation.

Conclusion : For accurate diagnosis of UUS, which is a bulky tumor with bleeding and necrosis, our experience suggests that endometrial LBC is more useful than endometrial histopathology.

文 献

- 1) Kurman, R. J., Carcangiu, M. L., Herrington, C. S., Young, R. H. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Lyon : IARC Press : 2014. 141-145.
- 2) Ali, R. H., Rouzbahman, M. Endometrial stromal tumours revisited : An update based on the 2014 WHO classification. J Clin Pathol 2015 ; 68 : 325-332.
- 3) 望月紀英, 町田知久, 伊藤 仁, 平林健一, 梶原 博, 平澤 猛・ほか. 平滑筋肉腫との鑑別に苦慮した高悪性度子宮内膜間質肉腫の 1 例. 日臨細胞会誌 2009 ; 48 : 390-394.

短 報

混合型子宮頸癌（腺癌，小細胞癌）の1例

高根澤裕介¹⁾ 加藤 淳¹⁾ 日下部 崇³⁾ 武市 和之²⁾
川口 隆憲¹⁾

会津中央病院病理部¹⁾，同 産婦人科²⁾，寿泉堂総合病院病理診断科³⁾

た。また腺系の異型細胞も認められた (Photo. 1)。

I. はじめに

子宮頸部原発小細胞癌は子宮頸部悪性腫瘍の5%以下¹⁾とまれな疾患であるが、今回さらにまれな小細胞癌と腺癌の混合型子宮頸癌を経験したので報告する。

II. 症 例

30歳，女性。妊婦健診の際，他院で施行された子宮頸部細胞診にて陽性 (positive)，HSIL と判定され当院を紹介され受診した。当院による子宮頸部細胞診では陽性 (positive)，Other (神経内分泌腫瘍疑い+腺異型) と判定され，妊娠16週時子宮頸部生検 (組織診断：small cell carcinoma suspected)，および子宮頸部円錐切除術 (組織診断：1. small cell carcinoma, 2. adenocarcinoma) が施行された。

III. 細胞学的所見

小型裸核状の異型細胞が孤立散在性あるいは結合性の弱い集塊状で多数認められた。これらはN/C比が高く，核クロマチンは細顆粒状で核線を認め神経内分泌腫瘍が疑われ

IV. 組織学的所見 (円錐切除)

小細胞癌は，移行帯領域に10×8mm大の比較的境界明瞭な結節状の病巣を形成し，典型的な小型裸核状細胞のほか，短紡錘形を呈する細胞がみられた。腺癌は小細胞癌病巣の周囲に接して存在していたが，両組織型癌の移行像は全くみられなかった (Photo. 2)。小細胞癌，腺癌の成分面積比はおのおのが約50%であった。浸潤の深さは小細胞癌8.1mm，腺癌2.8mmで脈管浸潤はly (+)，v (+)であった。

Allred score (total score (TS) = proportion score (PS) + intensity score (IS)) を基にTS3以上を陽性とした場合，小細胞癌細胞はCD56 (-)，chromogranin A (+)，synaptophysin (+)，neuron specific enolase (NSE) (+)，somatostatin receptor 2 (SSTR2) (+)，somatostatin receptor 5 (SSTR5) (-)であった。腺系の細胞は管状腺癌でNSEとSSTR2が陽性を示した。

V. 円錐切除後経過

妊娠29週時に腹式帝王切開術+広汎子宮全摘術が施行され女児を出産した。術後進行期診断はpT1b1N0M0，Stage I B1期である。術後化学療法 (CPT-11 + Cisplatin 療法6コース) が施行され現在まで再発はみられていない。

VI. 考 察

子宮頸部の悪性内分泌腫瘍は，小細胞癌と大細胞神経内分泌癌に大別される²⁾。これらは肺癌と同様腫瘍細胞の大きさにより区別されるが，本例は構成細胞のほとんどがリンパ球の3倍未満であり小細胞癌と判断した。小細胞癌は他の組織型を合併する頻度が約40%と高い³⁾。この場合

A case of cervical cancer with a combination of adenocarcinoma and small cell carcinoma components

Yusuke TAKANEZAWA¹⁾, C. T., Atsushi KATO¹⁾, C. T., Takashi KUSAKABE³⁾, M. D., Kazuyuki TAKEICHI²⁾, M. D., Takanori KWAGUCHI¹⁾, M. D.

¹⁾Department of Pathology, ²⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Aizu Chuo Hospital

³⁾Department of Pathology, Jusendo General Hospital

論文別刷請求先 〒965-8611 福島県会津若松市鶴賀町1の1 会津中央病院病理部 高根澤裕介

平成28年5月19日受付

平成28年10月14日受理

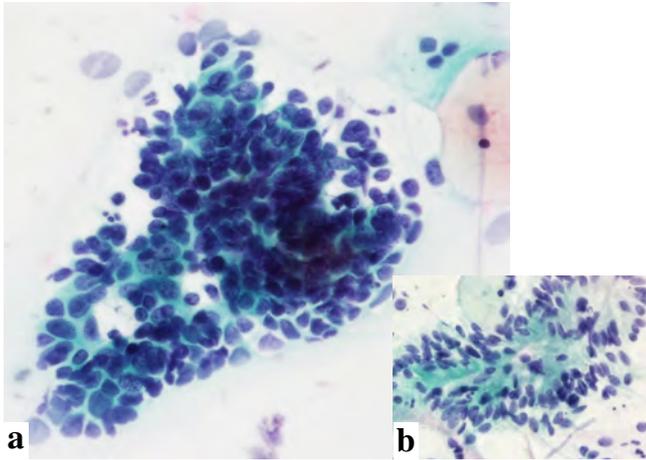


Photo. 1 a : Small cell carcinoma component (Papanicolaou staining, $\times 40$). b : Atypical glandular cells (Papanicolaou staining, $\times 40$).

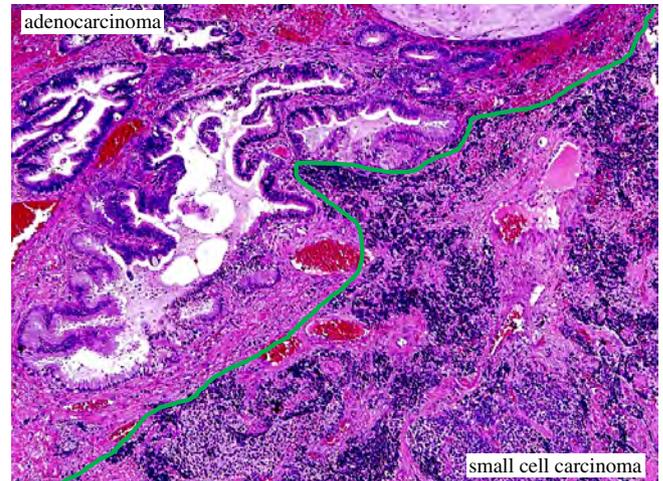


Photo. 2 Boundary area between small cell carcinoma and adenocarcinoma (HE staining, $\times 4$).

非小細胞癌成分は通常全体の5%未満であり、非小細胞癌成分が腫瘍全体の10%を超える場合にのみ小細胞癌と非小細胞癌の混合型とすべきとの意見がある⁴⁾。本例はおのおの約50%が小細胞癌と腺癌の成分面積比であり、また両者の境界は明瞭かつ移行像がみられないことから小細胞癌と腺癌の混合型とするのが妥当と考えた。

本例の小細胞癌成分は高度のリンパ管浸潤を伴っていたが、幸いにして現在のところ本例は再発をきたしていない。しかし、子宮頸部小細胞癌はしばしば早期に再発するか遠隔転移をきたし予後不良な臨床経過をたどるので⁵⁾、たとえ非小細胞の癌でも小細胞癌の共存の可能性を常に考慮し、注意深く検鏡することが重要である。

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52回日本臨床細胞学会秋期大会(2013年11月、大阪)において報告した。

Abstract

We report the case of a 30-year-old pregnant woman with uterine cervical cancer, in which the tumor contained both small cell carcinoma and tubular adenocarcinoma components. Cytology showed atypical cells with small bare nuclei, scattered singly or in loose clusters, in addition to atypical glandular tissue. Cervical biopsy demonstrated both

small cell carcinoma and tubular adenocarcinoma components. On immunohistochemistry, the small cell carcinoma cells showed positive staining for chromogranin A, somatostatin, NSE and SSTR2. At 29 weeks of gestation, the patient underwent abdominal cesarean section, delivering a female baby, followed by radical hysterectomy; thereafter, she received chemotherapy. Until now, there has been no evidence of recurrence.

文 献

- 1) 金山和樹, 今井 裕, 北山美佳, 米田 操, 藤田良浩, 内田克典・ほか. 子宮頸部原発大細胞神経内分泌癌の一例. 日臨細胞会誌 2011; 50: 206.
- 2) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会, 日本放射線腫瘍学会, 編. 子宮頸癌取り扱い規約 第3版. 東京: 金原出版; 2012. 61.
- 3) 山口知彦, 河原明彦, 湊 宏, 太田俊一郎, 藤吉啓造, 牛嶋公生・ほか. 子宮頸部神経内分泌腫瘍の細胞学的検討. 日臨細胞会誌 2008; 47 (2): 86-94.
- 4) Gersell, D. J. I., Mazoujian, G., Mutch, D. G., Rudloff, M. A. Small-cell undifferentiated carcinoma of the cervix. A clinic pathologic, ultrastructural, and immunocytochemical study of 15 cases. *Am J Surg Pathol* 1988; 9: 684-698.
- 5) 田中郁生. 子宮頸部小細胞癌, 臨床成績と鑑別診断. 日臨細胞会誌 2008; 47 (2): 148-149.

短 報

R-IHC[®] を使用した迅速免疫染色による
胃がん術中腹腔細胞診に向けた検討

池田 聡 永田 千草 本間恵美子 佐竹 藍 鈴木 恵子

土浦協同病院病理診断部

I. はじめに

胃がん手術において術中の腹腔細胞診は腹膜播種と同様に、患者の予後に影響する因子として規約にも盛り込まれている。しかし、印鑑細胞などは特に形態所見のみでは細胞診断が難しく、通常の細胞診でも PAS 染色などを追加して診断する施設も多い。まして術中診断の場合、正確な細胞診断はなおさら困難である。

一方、病理診断において、いまや免疫染色は必要不可欠な技術であり、2015 年には迅速組織診断に応用できる免疫染色装置 R-IHC[®] (サクラファインテック) が発売された。この機械は液温を上昇させることなくガラス表面上の水滴を攪拌できる電界非接触攪拌技術を応用しており、凍結切片に対しても迅速な免疫染色を可能にしている。当院では 2016 年春にこの装置を導入し、免疫染色を併用した迅速結果報告を行っている。

HNF4a は胃がんなどの消化器がん細胞に広く発現する転写因子で、胃がん細胞のほとんどは陽性となる¹⁾。このため胃がんの術中腹腔細胞診に免疫染色を用いる場合 HNF4a は有用であると予想し、さらに R-IHC[®] による迅速化を行うことで日常迅速細胞診断にも応用できると考え、今回検討を行ったので報告する。

II. 対象と方法

対 象：対象には 2016 年 1~5 月に当院で細胞診断が行

Ultra-rapid immunostaining of ascitic fluid using R-IHC[®] for rapid intraoperative cytological diagnosis of gastric cancer

Satoshi IKEDA, C. T., I. A. C., Chigusa NAGATA, M. D., Emiko HONMA, C. T., I. A. C., Ai SATAKE, C. T., J. S. C., Keiko SUZUKI, M. D.
Department of Pathology, Tsuchiura Kyodo General Hospital

論文別刷請求先 〒300-0028 茨城県土浦市おおつ野4の1の1 土浦協同病院病理診断部 池田 聡

平成 28 年 8 月 4 日受付

平成 28 年 10 月 24 日受理

われた 80 例の体腔液および術中体腔洗浄液を用いた。症例の細胞診の結果からみた内訳は、悪性例 20 例、鑑別困難例 7 例、良性例 53 例である。また、原疾患からみた内訳は、胃がん 16 例、肺がん 19 例、卵巣腫瘍 12 例、大腸がん 6 例、その他の腫瘍 16 例、良性疾患として肝硬変 6 例、炎症 5 例である。なお、胃がん 16 例中 8 例および大腸がん 6 例中 4 例については、術中細胞診断として検査依頼のあったサンプルである。なお、本検討については当院の倫理委員会の承諾を得ている。

方 法：標本は通常の塗抹標本を湿固定して用いた。染色方法は以下のように行った。加熱処理液にはニチレイ社の抗原賦活化液 pH9 にさらに界面活性剤 NP-40 を 0.25% 添加した液を用いた。これを耐熱染色壺に入れ、99℃ のウォーターバス中で加温しておく。また、シランコートガラスはイムノエッジペンでサークルを書いて温風乾燥しておく。提出された検体は 1500 rpm で 5 分遠心し沈査を得る。サークル内に沈渣を滴下し、スプレー固定する。その後、加温した染色壺中で 15 分加熱処理を行う。水洗後、過酸化水素処理を数秒行う。一次抗体として抗 HNF4a 抗体 (ペルセウスプロテオミクス社 クローン H1415) を 200 倍 (FFPE 用通常使用濃度) に希釈し、R-IHC[®] を用いて推奨モード (電圧 4kv, 周波数 5 Hz, 隙間 4.1 mm, 電界強度 0.98kv/mm) で 5 分反応させる。PBS 洗浄後、シンプルステイン (ニチレイバイオサイエンス社) を同様に 5 分反応させる。洗浄後 DAB で発色し、ヘマトキシリンで核染色、脱水、透徹する。染色完了までのおおよその時間は 30 分以内であった。

III. 結 果

検討の結果、HNF4a は細胞診で悪性と判定された 6 例の全例で胃がん細胞の核に特異的に染色された (Photo. 1)。80 例の検討の結果、非腫瘍性の細胞には陽性の反応は全く

Table 1 Immunohistochemical staining results for HNF4a in 80 cases of effusion

Cytological diagnosis	Clinical diagnosis						
	Gastric cancer	Lung cancer	Ovarian tumor	Colon cancer	Other tumors	Liver cirrhosis	Inflammation
Malignant	6/6 (100)	0/10 (0)	0/2 (0)	0/0 (0)	0/2 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)
Indeterminate	0/1 (0)	0/0 (0)	0/1 (0)	0/1 (0)	0/4 (0)	0/0 (0)	0/0 (0)
Benign	0/9 (0)	0/9 (0)	0/9 (0)	0/5 (0)	0/10 (0)	0/6 (0)	0/5 (0)
Total cases	16	19	12	6	16	6	5

HNF4a positive cases/Total cases (%)

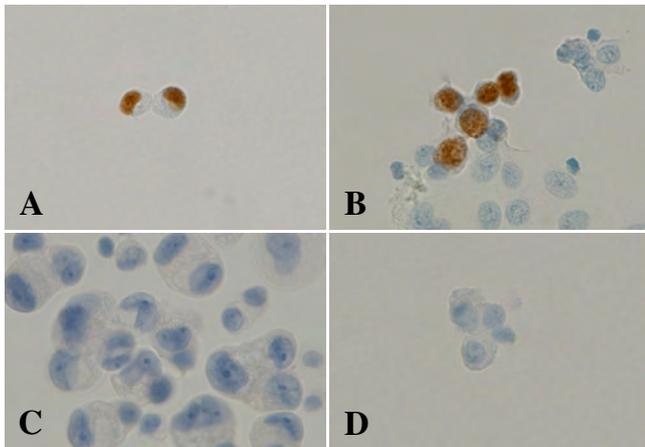


Photo. 1 A : Signet ring cells of gastric adenocarcinoma showing strongly positive staining for HNF4a ($\times 400$). B : Moderately differentiated gastric adenocarcinoma cells showing strongly positive staining for HNF4a. Non-tumor cells show negative staining ($\times 400$). C : Lung adenocarcinoma cells showing negative staining results for HNF4a ($\times 400$). D : Reactive mesothelial cells showing negative staining results for HNF4a ($\times 400$).

みられなかった。そして悪性、鑑別困難例における卵巣の漿液性腺がん、肺腺がんなどの他の臓器原発の悪性細胞にも明らかな陽性細胞はみられなかった。また、良性と判定された症例にも HNF4a 陽性細胞はみられなかった (Table 1)。

一方、術中検査として提出された 12 例のサンプルのうち細胞診で胃がんの 1 例に悪性を疑う細胞があり鑑別困難と判定されたが、HNF4a 染色の結果、その細胞に陽性反応はなかった。

IV. 考 察

胃がん腹腔細胞診に R-IHC[®] を用いた免疫染色によりがん細胞を迅速に検出するための検討を行った。R-IHC[®] も多くの検討がなされ、細胞診標本に対する有用性も報告されている²⁾。今回の検討でも R-IHC[®] を使用して良好な結果を得ることができた。われわれは比較のため R-IHC[®] を使用せずにパラフィン進展器上で加温してこの染色を同様の手順で試したが、染色結果は弱くなり R-IHC[®] を使用したほうが明瞭な結果を得ることができた。R-IHC[®] は通常と

同様の染色と同様の染色結果が得られさらに時間的に大きなアドバンテージがあるため、今後さまざまな有用性が期待できると思われた。現時点では術中細胞診で、この方法を併用することで陽性が確定できた症例を経験できていないが、確実な細胞診を行うためには免疫染色のような客観的方法を併用することが重要であり、HNF4a を用いた迅速免疫染色は胃がん術中迅速腹腔細胞診に有用と考えられた。ただし、HNF4a は卵巣粘液性腺がん³⁾などの他の原発のがんにも発現するため、この点は症例によっては考慮しなければならないかもしれない。

筆者らは開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

We examined the usefulness of ultra-rapid immunostaining of ascitic fluid for HNF4a, which is expressed in abundance in the gastrointestinal tract epithelium, for rapid and precise intraoperative cytological diagnosis of gastric cancer. In this examination, we used the R-IHC[®] system to obtain rapid results, and the results revealed that HNF4a was specifically expressed in gastric cancer cells and that no positively stained cells were found in other malignancies such as lung cancer, or in benign conditions. Therefore, ultra-rapid HNF4a immunostaining of ascitic fluid using R-IHC[®] was useful for rapid intraoperative cytological diagnosis of gastric cancer.

文 献

- 1) Koyama, T., Sekine, S., Taniguchi, H., Tsuda, H., Ikegami, M., Hano, H., et al. Hepatocyte nuclear factor 4 A expression discriminates gastric involvement by metastatic breast carcinomas from primary gastric adenocarcinomas. *Hum Pathol* 2011 ; 42 : 1777-1784.
- 2) Moriya, J., Tanino, M. A., Takenami, T., Endoh, T., Urushido, M., Kato, Y., et al. Rapid immunocytochemistry based on alternating current electric field using squash smear preparation of central nervous system tumors. *Brain Tumor Pathol* 2016 ; 33 : 13-18.
- 3) Sugai, M., Umezumi, H., Yamamoto, T., Jiang, S., Iwanari, H., Tanaka, T., et al. Expression of hepatocyte nuclear factor 4 alpha in primary ovarian mucinous tumors. *Pathol Int* 2008 ; 58 : 681-686.

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

2) 原稿の書き方

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

添付1 Acta Cytologica への投稿について

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

添付2 以下の2項目は毎年の1号に掲載する。

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

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, μm , cm^2 , ml, l, g, mg, etc.).

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

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

2) Manuscript preparation

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

3) Electronic files

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

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

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

(1) Manuscript format

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

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

(2) Authors

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

Original articles : no more than 10

Investigation reports : no more than 8

Case reports : no more than 8

Brief notes : no more than 5

Review articles : just one author, as a general rule

(3) Abstract

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

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

Case reports : Background, Case (s), Conclusion

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

(4) Key words

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

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

Examples of Key words :

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

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

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

(5) Text and page limitations

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

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

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

b. *Case reports* :

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

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

c. *Brief notes* :

A brief note should not exceed two printed pages.

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

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

(6) English abstract

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

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

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

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

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

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

Case reports : Background, Case (s), Conclusion

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

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

(7) References

- a. Only major references are to be listed.

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

Case reports : no more than 15 titles

Brief notes : no more than 5 titles

Review articles : no limit

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

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

For journals :

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

For books :

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

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

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

(8) Figures, tables and photographs

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

5) Style of *special articles*

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

6) *Reader's voices*

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

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

sponding English title should be provided.

The text should be started on a new line.

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

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

7) English manuscripts

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

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

5. Reprints :

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

6. Review of the manuscript :

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

7. Proofreading :

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

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

8. Publishing fee :

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

9. Revision of these rules :

The rules for submitting manuscripts may change.

(Partial revision June 1992)

(Partial revision June 1994)

(Partial revision June 1997)

(Partial revision June 1999)

(Partial revision June 2009)

(Partial revision November 2009)

(Partial revision April 2010)

(Partial revision September 2010)

(Partial revision March 2011)

(Partial revision April 2012)

(Partial revision May 2014)

(Partial revision November 2014)

(Partial revision December 2014)

(Partial revision March 2015)

(Partial revision January 2017)

Appendix 1. Submission of manuscripts to *Acta Cytologica*

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

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

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

WORLD MEDICAL ASSOCIATION

ヘルシンキ宣言

人間を対象とする医学研究の倫理的原則

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

序 文

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

一 般 原 則

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

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

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

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

リスク、負担、利益

16. 医療および医学研究においてはほとんどの治療にリスクと負担が伴う。

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

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

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

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

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

社会的弱者グループおよび個人

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

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

20. 研究がそのグループの健康上の必要性または優先事項に應えるものであり、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。

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針

文部科学省

厚生労働省

平成 26 年 12 月 22 日

目次

前文	56
第 1 章 総則	56
第 1 目的及び基本方針	56
第 2 用語の定義	56
第 3 適用範囲	58
1 適用される研究	58
2 日本国外において実施される研究	58
第 2 章 研究者等の責務等	59
第 4 研究者等の基本的責務	59
1 研究対象者等への配慮	59
2 研究の倫理的妥当性及び科学的合理性の確保等	59
3 教育・研修	59
第 5 研究責任者の責務	59
1 研究計画書の作成及び研究者等に対する遵守徹底	59
2 研究の進捗状況の管理・監督及び有害事象等の把握・報告	59
3 研究実施後の研究対象者への対応	60
第 6 研究機関の長の責務	60
1 研究に対する総括的な監督	60
2 研究の実施のための体制・規程の整備等	60
3 研究の許可等	60
4 大臣への報告等	60
第 3 章 研究計画書	61
第 7 研究計画書に関する手続	61
1 研究計画書の作成・変更	61
2 倫理審査委員会への付議	61
3 研究機関の長による許可	61
4 研究終了後の対応	61
第 8 研究計画書の記載事項	61
第 9 研究に関する登録・公表	62
1 研究の概要及び結果の登録	62
2 研究結果の公表	62
第 4 章 倫理審査委員会	63
第 10 倫理審査委員会の設置等	63
1 倫理審査委員会の設置の要件	63

2	倫理審査委員会の設置者の責務	63
第11	倫理審査委員会の役割・責務等	63
1	役割・責務	63
2	構成及び会議の成立要件等	63
3	迅速審査	64
4	他の研究機関が実施する研究に関する審査	64
第5章	インフォームド・コンセント等	64
第12	インフォームド・コンセントを受ける手続等	64
1	インフォームド・コンセントを受ける手続等	64
2	研究計画書の変更	66
3	説明事項	66
4	同意を受ける時点で特定されなかった研究への試料・情報の利用の手続	67
5	研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究の取扱い	67
6	インフォームド・コンセントの手続等の簡略化	67
7	同意の撤回等	67
第13	代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続等	68
1	代諾の要件等	68
2	インフォームド・アセントを得る場合の手続等	68
第6章	個人情報等	69
第14	個人情報等に係る基本的責務	69
1	個人情報等の保護	69
2	適正な取得等	69
第15	安全管理	69
1	適正な取扱い	69
2	安全管理のための体制整備, 監督等	69
第16	保有する個人情報の開示等	69
1	保有する個人情報に関する事項の公表等	69
2	開示等の求めへの対応	70
第7章	重篤な有害事象への対応	71
第17	重篤な有害事象への対応	71
1	研究者等の対応	71
2	研究責任者の対応	71
3	研究機関の長の対応	71
第8章	研究の信頼性確保	71
第18	利益相反の管理	71
第19	研究に係る試料及び情報等の保管	71
第20	モニタリング及び監査	72
第9章	その他	72
第21	施行期日	72
第22	経過措置	72
第23	見直し	72

前文

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

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

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

第1章 総則

第1 目的及び基本方針

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

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

第2 用語の定義

この指針における用語の定義は、次のとおりとする。

(1) 人を対象とする医学系研究

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

(2) 侵襲

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

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

(3) 介入

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

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

(21) 個人情報等

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

(22) 匿名化

特定の個人(死者を含む、以下同じ。)を識別することができることとなる記述等の全部又は一部を取り除き、代わりに当該個人と関わりのない符号又は番号を付すことをいう。

なお、個人に関する情報のうち、それ自体では特定の個人を識別することができないものであっても、他で入手できる情報と照合することにより特定の個人を識別することができる場合には、照合に必要な情報の全部又は一部を取り除いて、特定の個人を識別することができないようにすることを含むものとする。

(23) 連結可能匿名化

必要な場合に特定の個人を識別することができるように、当該個人と新たに付された符号又は番号との対応表を残す方法による匿名化をいう。

(24) 連結不可能匿名化

特定の個人を識別することができないように、当該個人と新たに付された符号又は番号との対応表を残さない方法による匿名化をいう。

(25) 有害事象

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

(26) 重篤な有害事象

有害事象のうち、次に掲げるいずれかに該当するものをいう。

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

(27) 予測できない重篤な有害事象

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

(28) モニタリング

研究が適正に行われることを確保するため、研究が

どの程度進捗しているか並びにこの指針及び研究計画書に従って行われているかについて、研究責任者が指定した者に行わせる調査をいう。

(29) 監査

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

第3 適用範囲

1 適用される研究

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

また、次に掲げるいずれかに該当する研究は、この指針の対象としない。

- ア 法令の規定により実施される研究
- イ 法令の定める基準の適用範囲に含まれる研究
- ウ 試料・情報のうち、次に掲げるもののみを用いる研究

- ①既に学術的な価値が定まり、研究用として広く利用され、かつ、一般に入手可能な試料・情報
- ②既に連結不可能匿名化されている情報

2 日本国外において実施される研究

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

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

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

第2章 研究者等の責務等

第4 研究者等の基本的責務

1 研究対象者等への配慮

- (1) 研究者等は、研究対象者の生命、健康及び人権を尊重して、研究を実施しなければならない。
- (2) 研究者等は、研究を実施するに当たっては、原則としてあらかじめインフォームド・コンセントを受けなければならない。
- (3) 研究者等は、研究対象者又はその代諾者等（以下「研究対象者等」という。）及びその関係者からの相談、問合せ、苦情等（以下「相談等」という。）に適切かつ迅速に対応しなければならない。
- (4) 研究者等は、研究の実施に携わる上で知り得た情報を正当な理由なく漏らしてはならない。研究の実施に携わらなくなった後も、同様とする。
- (5) 研究者等は、研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合には、速やかに研究機関の長及び研究責任者に報告しなければならない。

2 研究の倫理的妥当性及び科学的合理性の確保等

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

3 教育・研修

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

第5 研究責任者の責務

1 研究計画書の作成及び研究者等に対する遵守徹底

- (1) 研究責任者は、研究の実施に先立ち、適切な研究計画書を作成しなければならない。研究計画書を変

更するときも同様とする。

- (2) 研究責任者は、研究の倫理的妥当性及び科学的合理性が確保されるよう、研究計画書を作成しなければならない。また、研究計画書の作成に当たって、研究対象者への負担並びに予測されるリスク及び利益を総合的に評価するとともに、負担及びリスクを最小化する対策を講じなければならない。
 - (3) 研究責任者は、侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって通常の診療を超える医療行為を伴うものを実施しようとする場合には、当該研究に関連して研究対象者に生じた健康被害に対する補償を行うために、あらかじめ、保険への加入その他の必要な措置を適切に講じなければならない。
 - (4) 研究責任者は、第9の規定により、研究の概要その他の研究に関する情報を適切に登録するとともに、研究の結果については、これを公表しなければならない。
 - (5) 研究責任者は、研究計画書に従って研究が適正に実施され、その結果の信頼性が確保されるよう、当該研究の実施に携わる研究者をはじめとする関係者を指導・管理しなければならない。
- #### 2 研究の進捗状況の管理・監督及び有害事象等の把握・報告
- (1) 研究責任者は、研究の実施に係る必要な情報を収集するなど、研究の適正な実施及び研究結果の信頼性の確保に努めなければならない。
 - (2) 研究責任者は、研究の倫理的妥当性若しくは科学的合理性を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報であって研究の継続に影響を与えると考えられるものを得た場合（(3)に該当する場合を除く。）には、遅滞なく、研究機関の長に対して報告し、必要に応じて、研究を停止し、若しくは中止し、又は研究計画書を変更しなければならない。
 - (3) 研究責任者は、研究の実施の適正性若しくは研究結果の信頼を損なう事実若しくは情報又は損なうおそれのある情報を得た場合には、速やかに研究機関の長に報告し、必要に応じて、研究を停止し、若しくは中止し、又は研究計画書を変更しなければならない。
 - (4) 研究責任者は、研究の実施において、当該研究により期待される利益よりも予測されるリスクが高いと判断される場合又は当該研究により十分な成果が得られた若しくは十分な成果が得られないと判断される場合には、当該研究を中止しなければならない。
 - (5) 研究責任者は、侵襲を伴う研究の実施において重

篤な有害事象の発生を知った場合には、速やかに、必要な措置を講じなければならない。

- (6) 研究責任者は、研究計画書に定めるところにより、研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況を研究機関の長に報告しなければならない。
- (7) 研究責任者は、研究を終了（中止の場合を含む。以下同じ。）したときは、研究機関の長に必要な事項について報告しなければならない。
- (8) 研究責任者は、他の研究機関と共同で研究を実施する場合には、共同研究機関の研究責任者に対し、当該研究に関連する必要な情報を共有しなければならない。

3 研究実施後の研究対象者への対応

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

第6 研究機関の長の責務

1 研究に対する総括的な監督

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

2 研究の実施のための体制・規程の整備等

- (1) 研究機関の長は、研究を適正に実施するために必要な体制・規程を整備しなければならない。
- (2) 研究機関の長は、当該研究機関の実施する研究に関連して研究対象者に健康被害が生じた場合、これに対する補償その他の必要な措置が適切に講じられることを確保しなければならない。
- (3) 研究機関の長は、研究結果等、研究に関する情報が適切に公表されることを確保しなければならない。
- (4) 研究機関の長は、当該研究機関における研究がこ

の指針に適合していることについて、必要に応じ、自ら点検及び評価を行い、その結果に基づき適切な対応をとらなければならない。

- (5) 研究機関の長は、研究に関する倫理並びに研究の実施に必要な知識及び技術に関する教育・研修を当該研究機関の研究者等が受けることを確保するための措置を講じなければならない。また、自らもこれらの教育・研修を受けなければならない。
- (6) 研究機関の長は、当該研究機関において定められた規程により、この指針に定める権限又は事務を当該研究機関内の適当な者に委任することができる。

3 研究の許可等

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

4 大臣への報告等

- (1) 研究機関の長は、当該研究機関が実施している又は過去に実施した研究について、この指針に適合していないことを知った場合には、速やかに倫理審査委員会の意見を聴き、必要な対応を行うとともに、不適合の程度が重大であるときは、その対応の状況・結果を厚生労働大臣（大学等にあつては厚生労働大臣及び文部科学大臣。以下単に「大臣」という。）に報告し、公表しなければならない。
- (2) 研究機関の長は、当該研究機関における研究がこの指針に適合していることについて、大臣又はその

委託を受けた者（以下「大臣等」という。）が実施する調査に協力しなければならない。

- (3) 研究機関の長は、侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を行うものの実施において、予測できない重篤な有害事象が発生した場合であって当該研究との直接の因果関係が否定できないときは、3(2)の対応の状況・結果を速やかに厚生労働大臣に報告し、公表しなければならない。

第3章 研究計画書

第7 研究計画書に関する手続

1 研究計画書の作成・変更

- (1) 研究責任者は、研究を実施（研究計画書を変更して実施する場合を含む、以下同じ。）しようとするときは、あらかじめ研究計画書を作成し、研究機関の長の許可を受けなければならない。
- (2) 研究責任者は、他の研究機関と共同して研究を実施しようとする場合には、各共同研究機関の研究責任者の役割及び責任を明確にした上で研究計画書を作成しなければならない。
- (3) 研究責任者は、当該研究責任者の所属する研究機関における研究に関する業務の一部について委託しようとする場合には、当該委託業務の内容を定めた上で研究計画書を作成しなければならない。

2 倫理審査委員会への付議

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

理審査委員会へ提供しなければならない。

- (3) 研究機関の長は、他の研究機関と共同して実施する研究に係る研究計画書について、一つの倫理審査委員会による一括した審査を求めることができる。

3 研究機関の長による許可

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

4 研究終了後の対応

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

第8 研究計画書の記載事項

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

- ①研究の名称
- ②研究の実施体制（研究機関の名称及び研究者等の氏名を含む。）
- ③研究の目的及び意義
- ④研究の方法及び期間
- ⑤研究対象者の選定方針
- ⑥研究の科学的合理性の根拠
- ⑦第12の規定によるインフォームド・コンセントを受ける手続等（インフォームド・コンセントを受ける場合には、同規定による説明及び同意に関する事項を含む。）
- ⑧個人情報等の取扱い（匿名化する場合にはその方法を含む。）
- ⑨研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策
- ⑩試料・情報（研究に用いられる情報に係る資料を含む。）の保管及び廃棄の方法
- ⑪研究機関の長への報告内容及び方法
- ⑫研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に

関する状況

- ⑬研究に関する情報公開の方法
 - ⑭研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
 - ⑮代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合には、第13の規定による手続（第12及び第13の規定による代諾者等の選定方針並びに説明及び同意に関する事項を含む。）
 - ⑯インフォームド・アセントを得る場合には、第13の規定による手続（説明に関する事項を含む。）
 - ⑰第12の5の規定による研究を実施しようとする場合には、同規定に掲げる要件の全てを満たしていることについて判断する方法
 - ⑱研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容
 - ⑲侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究の場合には、重篤な有害事象が発生した際の対応
 - ⑳侵襲を伴う研究の場合には、当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容
 - ㉑通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応
 - ㉒研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の取扱い
 - ㉓研究に関する業務の一部を委託する場合には、当該業務内容及び委託先の監督方法
 - ㉔研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供される可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容
 - ㉕第20の規定によるモニタリング及び監査を実施する場合には、その実施体制及び実施手順
- (2) 試料・情報を研究対象者から取得し、又は他の機関から提供を受けて保管し、反復継続して他の研究機関に提供を行う業務（以下「収集・分譲」という。）を実施する場合の研究計画書に記載すべき事項は、原則として以下のとおりとする。ただし、倫理審査委員会の意見を受けて研究機関の長が許可した事項については、この限りでない。
- ①試料・情報の収集・分譲の実施体制（試料・情報の収集・分譲を行う機関の名称及び研究者等の氏名を含む。）
 - ②試料・情報の収集・分譲の目的及び意義

- ③試料・情報の収集・分譲の方法及び期間
- ④収集・分譲を行う試料・情報の種類
- ⑤第12の規定によるインフォームド・コンセントを受ける手続等（インフォームド・コンセントを受ける場合には、同規定による説明及び同意に関する事項を含む。）
- ⑥個人情報等の取扱い（匿名化する場合にはその方法を含む。）
- ⑦研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策
- ⑧試料・情報の保管及び品質管理の方法
- ⑨収集・分譲終了後の試料・情報の取扱い
- ⑩試料・情報の収集・分譲の資金源等、試料・情報の収集・分譲を行う機関の収集・分譲に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の収集・分譲に係る利益相反に関する状況
- ⑪研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応
- ⑫研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容
- ⑬研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の取扱い
- ⑭研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために他の研究機関に提供される可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容

第9 研究に関する登録・公表

1 研究の概要及び結果の登録

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

2 研究結果の公表

研究責任者は、研究を終了したときは、遅滞なく、

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

第4章 倫理審査委員会

第10 倫理審査委員会の設置等

1 倫理審査委員会の設置の要件

倫理審査委員会の設置者は、次に掲げる要件を満たしていなければならない。

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

2 倫理審査委員会の設置者の責務

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

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

- (4) 倫理審査委員会の設置者は、当該倫理審査委員会の委員及びその事務に従事する者が審査及び関連する業務に関する教育・研修を受けることを確保する

ため必要な措置を講じなければならない。

- (5) 倫理審査委員会の設置者は、当該倫理審査委員会の組織及び運営がこの指針に適合していることについて、大臣等が実施する調査に協力しなければならない。

第11 倫理審査委員会の役割・責務等

1 役割・責務

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

2 構成及び会議の成立要件等

- (1) 倫理審査委員会の構成は、研究計画書の審査等の業務を適切に実施できるよう、次に掲げる要件の全

てを満たさなければならず、①から③までに掲げる者については、それぞれ他を同時に兼ねることはできない。会議の成立についても同様の要件とする。

- ①医学・医療の専門家等、自然科学の有識者が含まれていること。
- ②倫理学・法律学の専門家等、人文・社会科学の有識者が含まれていること。
- ③研究対象者の観点も含めて一般の立場から意見を述べることのできる者が含まれていること。
- ④倫理審査委員会の設置者の所属機関に所属しない者が複数含まれていること。
- ⑤男女両性で構成されていること。
- ⑥5名以上であること。

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

- (3) 審査を依頼した研究機関の長は、倫理審査委員会の審議及び意見の決定に参加してはならない。ただし、倫理審査委員会における当該審査の内容を把握するために必要な場合には、当該倫理審査委員会の同意を得た上で、その会議に同席することができる。
- (4) 倫理審査委員会は、審査の対象、内容等に応じて有識者に意見を求めることができる。
- (5) 倫理審査委員会は、特別な配慮を必要とする者を研究対象者とする研究計画書の審査を行い、意見を述べる際は、必要に応じてこれらの者について識見を有する者に意見を求めなければならない。
- (6) 倫理審査委員会の意見は、全会一致をもって決定するよう努めなければならない。

3 迅速審査

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

- ①他の研究機関と共同して実施される研究であって、既に当該研究の全体について共同研究機関において倫理審査委員会の審査を受け、その実施について適当である旨の意見を得ている場合の審査
- ②研究計画書の軽微な変更に関する審査
- ③侵襲を伴わない研究であって介入を行わないものに関する審査

④軽微な侵襲を伴う研究であって介入を行わないものに関する審査

4 他の研究機関が実施する研究に関する審査

- (1) 研究機関の長が、自らの研究機関以外に設置された倫理審査委員会に審査を依頼する場合には、当該倫理審査委員会は、研究の実施体制について十分把握した上で審査を行い、意見を述べなければならない。
- (2) 倫理審査委員会は、他の研究機関が実施する研究について審査を行った後、継続して当該研究機関の長から当該研究に関する審査を依頼された場合には、審査を行い、意見を述べなければならない。

第5章 インフォームド・コンセント等

第12 インフォームド・コンセントを受ける手続等

1 インフォームド・コンセントを受ける手続等

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

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

研究者等は、3の規定による説明事項を記載した文書により、インフォームド・コンセントを受けなければならない。
 - イ 侵襲を伴わない研究
 - (ア) 介入を行う研究

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

(イ) 介入を行わない研究

①人体から取得された試料を用いる研究

研究者等は、必ずしも文書によりインフォームド・コンセントを受けることを要しないが、文書によりインフォームド・コンセントを受けない場合には、3の規定による説

明事項について口頭によりインフォームド・コンセントを受け、説明の方法及び内容並びに受けた同意の内容に関する記録を作成しなければならない。

②人体から取得された試料を用いない研究

研究者等は、必ずしもインフォームド・コンセントを受けることを要しないが、インフォームド・コンセントを受けない場合には、研究に用いられる情報の利用目的を含む当該研究についての情報を研究対象者等に通知し、又は公開し、研究が実施又は継続されることについて、研究対象者等が拒否できる機会を保障しなければならない。

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

ア 人体から取得された試料を用いる研究

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

(ア) 人体から取得された試料が匿名化(連結不可能匿名化又は連結可能匿名化であって当該研究機関が対応表を保有しない場合に限る。)されていること。

(イ) 人体から取得された試料が(ア)に該当しない場合であって、その取得時に当該研究における利用が明示されていない別の研究についての同意のみが与えられているときには、次に掲げる要件を満たしていること。

①当該研究の実施について人体から取得された試料の利用目的を含む情報を研究対象者等に通知し、又は公開していること。

②その同意が当該研究の目的と相当の関連性があると合理的に認められること。

(ウ) 人体から取得された試料が(ア)及び(イ)のいずれにも該当しない場合において、次に掲げる要件の全てを満たしていること。

①当該研究の実施について人体から取得された試料の利用目的を含む情報を研究対象者等に通知し、又は公開していること。

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

③公衆衛生の向上のために特に必要がある場合であって、研究対象者等の同意を受けることが困難であること。

イ 人体から取得された試料を用いない研究

研究者等は、必ずしもインフォームド・コンセントを受けることを要しないが、インフォームド・コンセントを受けない場合には、研究に用いられる情報が匿名化(連結不可能匿名化又は連結可能匿名化であって当該研究機関が対応表を保有しない場合に限る。)されている場合を除き、利用目的を含む当該研究についての情報を研究対象者等に通知し、又は公開し、研究が実施されることについて、研究対象者等が拒否できる機会を保障しなければならない。

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

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

ただし、これらの手続を行うことが困難な場合であって次に掲げるいずれかに該当するときは、当該手続を行うことなく、既存試料・情報を提供することができる。

なお、既存試料・情報の提供(イ及びウの場合を除く。)については、既存試料・情報の提供を行う者が所属する機関(以下「既存試料・情報の提供を行う機関」という。)の長がその内容を把握できるようにしておかなければならない。

ア 既存試料・情報が匿名化(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に限る。)されていること。

イ 既存試料・情報がア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、倫理審査委員会の意見を聴いた上で、既存試料・情報の提供を行う機関の長の許可を得ている

こと。

(ア) 当該研究の実施及び既存試料・情報の提供について、次に掲げる情報をあらかじめ研究対象者等に通知し、又は公開していること。

- ①既存試料・情報の提供を行う機関外の者への提供を利用目的とする旨
- ②既存試料・情報の提供を行う機関外の者に提供される個人情報等の項目
- ③既存試料・情報の提供を行う機関外の者への提供の手段又は方法
- ④研究対象者又はその代理人の求めに応じて、当該研究対象者を識別することができる個人情報等について、既存試料・情報の提供を行う機関外の者への提供を停止する旨

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

ウ 社会的に重要性の高い研究に用いられる情報が提供される場合であって、当該研究の方法及び内容、研究に用いられる情報の内容その他の理由によりア及びイによることができないときには、必要な範囲で他の適切な措置を講じることについて、倫理審査委員会の意見を聴いた上で、既存試料・情報の提供を行う機関の長の許可を得ていること。なお、この場合において、6(1)の①から④までに掲げる要件の全てに該当していなければならない。また、6(2)①から③までに掲げるもののうち適切な措置を講じなければならない。

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

研究者等は、必ずしもインフォームド・コンセントを受けることを要しないが、インフォームド・コンセントを受けない場合には、当該研究に用いることについて、既存試料・情報の提供を行う者によって(3)の手続がとられていること及び研究対象者等から受けた同意の内容等を確認しなければならない(法令の規定により提供を受ける場合を除く。)

また、匿名化されていない既存試料・情報を用いる場合(研究者等がインフォームド・コンセントを受ける場合を除く。)には、既存試料・情報の取扱いを含む当該研究の実施についての情報を公開し、研究が実施されることについて、研究対象者等が同意を撤回できる機会を保障しなければならない。

2 研究計画書の変更

研究者等は、研究計画書を変更して研究を実施しよ

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

3 説明事項

インフォームド・コンセントを受ける際に研究対象者等に対し説明すべき事項は、原則として以下のとおりとする。ただし、倫理審査委員会の意見をを受けて研究機関の長が許可した事項については、この限りでない。

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

- ⑮通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、他の治療方法等に関する事項
- ⑯通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応
- ⑰研究の実施に伴い、研究対象者の健康、子孫に受け継がれ得る遺伝的特徴等に関する重要な知見が得られる可能性がある場合には、研究対象者に係る研究結果（偶発的所見を含む。）の取扱い
- ⑱侵襲を伴う研究の場合には、当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容
- ⑳研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容
- ㉑侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を行うもの場合には、研究対象者の秘密が保全されることを前提として、モニタリングに従事する者及び監査に従事する者並びに倫理審査委員会が、必要な範囲内において当該研究対象者に関する試料・情報を閲覧する旨

4 同意を受ける時点で特定されなかった研究への試料・情報の利用の手續

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

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

研究者等は、あらかじめ研究計画書に定めるところにより、次に掲げる要件の全てに該当すると判断したときは、研究対象者等の同意を受けずに研究を実施することができる。ただし、当該研究を実施した場合には、速やかに、3の規定による説明事項を記載した文書によりインフォームド・コンセントの手續を行わなければならない。

- ①研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じていること。
- ②介入を行う研究の場合には、通常の診療では十分な効果が期待できず、研究の実施により研究対象者の

生命の危機が回避できる可能性が十分であると認められること。

- ③研究の実施に伴って研究対象者に生じる負担及びリスクが必要最小限のものであること。
- ④代諾者又は代諾者となるべき者と直ちに連絡を取ることができないこと。

6 インフォームド・コンセントの手續等の簡略化

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

- ①研究の実施に侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴わないこと。
- ②1及び2の規定による手續を簡略化することが、研究対象者の不利益とならないこと。
- ③1及び2の規定による手續を簡略化しなければ、研究の実施が困難であり、又は研究の価値を著しく損ねること。
- ④社会的に重要性が高い研究と認められるものであること。

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

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

7 同意の撤回等

研究者等は、研究対象者等から次に掲げるいずれかに該当する同意の撤回又は拒否があった場合には、遅滞なく、当該撤回又は拒否の内容に従った措置を講じるとともに、その旨を当該研究対象者等に説明しなければならない。ただし、当該措置を講じることが困難な場合であって、当該措置を講じないことについて倫理審査委員会の意見を聴いた上で研究機関の長が許可したときは、この限りでない。なお、その場合、当該撤回又は拒否の内容に従った措置を講じない旨及びその理由について、研究者等が研究対象者等に説明し、

理解を得よう努めなければならない。

- ①研究が実施又は継続されることに関して与えた同意の全部又は一部の撤回
- ②研究について通知され、又は公開された情報に基づく、当該研究が実施又は継続されることの全部又は一部に対する拒否（第13の1(1)イ(ア)②の拒否を含む。）
- ③5の規定によるインフォームド・コンセントの手続における、研究が実施又は継続されることの全部又は一部に対する拒否
- ④代諾者が同意を与えた研究について、研究対象者からのインフォームド・コンセントの手続における、当該研究が実施又は継続されることの全部又は一部に対する拒否

第13 代諾者等からインフォームド・コンセントを受け る場合の手続等

1 代諾の要件等

- (1) 研究者等又は既存試料・情報の提供を行う者が、第12の規定による手続において代諾者等からインフォームド・コンセントを受けるときは、次に掲げる要件がいずれも満たされていなければならない。
- ア 研究計画書に次に掲げる事項が記載されていること。

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

イ 研究対象者が次に掲げるいずれかに該当していること。

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

- ①研究の実施に侵襲を伴わない旨
- ②研究の目的及び試料・情報の取扱いを含む研究の実施についての情報を公開し、当該研究

が実施又は継続されることについて、研究対象者の親権者又は未成年後見人が拒否できる機会を保障する旨

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

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

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

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

2 インフォームド・アセントを得る場合の手続等

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

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

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

第6章 個人情報等

第14 個人情報等に係る基本的責務

1 個人情報等の保護

- (1) 研究者等及び研究機関の長は、個人情報の取扱いに関して、この指針の規定のほか、個人情報の保護に関する法律(平成15年法律第57号)、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)及び地方公共団体において制定される条例等を遵守しなければならない。
- (2) 研究者等及び研究機関の長は、死者の尊厳及び遺族等の感情に鑑み、死者について特定の個人を識別することができる情報に関しても、生存する個人に関するものと同様に、2及び第15の規定により適切に取り扱い、必要かつ適切な措置を講じなければならない。また、第16の規定に準じて適切に対応し、必要な措置を講じるよう努めなければならない。

2 適正な取得等

- (1) 研究者等は、研究の実施に当たって、偽りその他の不正の手段により個人情報等を取得してはならない。
- (2) 研究者等は、原則としてあらかじめ研究対象者等から同意を受けている範囲を超えて、研究の実施に伴って取得された個人情報等を取り扱ってはならない。

第15 安全管理

1 適正な取扱い

- (1) 研究者等は、研究の実施に伴って取得された個人情報等であって当該研究者等の所属する研究機関が保有しているもの(委託して保管する場合を含む。以下「保有する個人情報等」という。)について、漏えい、滅失又はき損の防止その他の安全管理のため、適切に取り扱わなければならない。
- (2) 研究責任者は、研究の実施に際して、保有する個人情報等が適切に取り扱われるよう、研究機関の長と協力しつつ、当該情報を取り扱う他の研究者等に対して、必要な指導・管理を行わなければならない。

2 安全管理のための体制整備、監督等

- (1) 研究機関の長は、保有する個人情報等の漏えい、滅失又はき損の防止その他保有する個人情報等の安全管理のため、必要かつ適切な措置を講じなければならない。
- (2) 研究機関の長は、当該研究機関において研究の実施に携わる研究者等に保有する個人情報等を取り扱

わせようとする場合には、その安全管理に必要な体制及び規程を整備するとともに、研究者等に対して、保有する個人情報等の安全管理が図られるよう必要かつ適切な監督を行わなければならない。

第16 保有する個人情報の開示等

1 保有する個人情報に関する事項の公表等

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

①研究機関の名称及び研究機関の長の氏名

②保有する個人情報の利用目的について、研究に用いられる情報にあっては研究に用いられる旨(他の研究機関へ提供される場合には、その旨を含む。)、研究に用いられる情報でないものにあつてはその用途

③(2)又は2(1)、(3)、(4)若しくは(6)の規定による求め(以下「開示等の求め」という。)に応じる手続(2(2)の規定により手数料の額を定めた場合には、その手数料の額を含む。)

④保有する個人情報の取扱いに関する相談等の窓口

- (2) 研究機関の長は、本人等から、保有する個人情報のうちその本人を識別することができるものについて、その利用目的の通知を求められた場合には、その求めをした本人等(以下「請求者」という。)に対し、遅滞なく、これを通知しなければならない。

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

①利用目的を容易に知り得る状態に置くこと又は請求者に対して通知することにより、研究対象者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合

②利用目的を容易に知り得る状態に置くこと又は請求者に対して通知することにより、当該研究機関の権利又は正当な利益を害するおそれがある場合

- (4) 研究機関の長は、(2)の規定による利用目的の通

知について、(3)の規定により通知しない旨の決定をした場合には、請求者に対し、遅滞なく、その旨を通知しなければならない。また、請求者に対し、その理由を説明し、理解を得るよう努めなければならない。

2 開示等の求めへの対応

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

①研究対象者等又は第三者の生命、身体、財産その他の権利利益を害するおそれがある場合

②研究機関の研究業務の適正な実施に著しい支障を及ぼすおそれがある場合

③法令に違反することとなる場合

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

(3) 研究機関の長は、本人等から、保有する個人情報のうちその本人を識別することができるものについて、その内容が事実でないという理由によって、当該内容の訂正、追加又は削除（以下「訂正等」という。）を求められた場合には、当該内容の訂正等に関して法令の規定により特別の手續が定められている場合を除き、利用目的の達成に必要な範囲内において、遅滞なく必要な調査を行い、その結果に基づき、当該内容の訂正等を行わなければならない。

(4) 研究機関の長は、本人等から、保有する個人情報のうちその本人を識別することができるものについて、第14の2 (1) の規定に反して取得されたものであるという理由又は同 (2) の規定に反して取り扱われているという理由によって、該当する個人情報の利用の停止又は消去（以下「利用停止等」という。）を求められた場合であって、その求めが適正と認められるときは、当該規定に反していることを是正す

るために必要な限度で、遅滞なく、当該個人情報の利用停止等を行わなければならない。ただし、当該個人情報の利用停止等を行うことが困難な場合であって、当該本人の権利利益を保護するため必要なこれに代わるべき措置をとるときは、この限りでない。

(5) 研究機関の長は、(1) の規定により求められた措置の全部若しくは一部について当該措置をとらない旨の決定をした場合又は (3) 若しくは (4) の規定により求められた措置の全部若しくは一部について当該措置をとった場合若しくは当該措置をとらない旨の決定をした場合には、請求者に対し、遅滞なく、その旨（訂正等を行った場合には、その内容を含む。）を通知しなければならない。また、(1)、(3) 又は (4) の規定により、本人等から求められた措置の全部又は一部について、当該措置をとらない旨を通知する場合は、請求者に対し、その理由を説明し、理解を得るよう努めなければならない。

(6) 研究機関の長は、本人等から、匿名化されていない試料・情報であってその本人を識別することができるものが第12の規定に反して他の研究機関（共同研究機関を含む。以下同じ。）に提供されているという理由によって、当該試料・情報の他の研究機関への提供の停止を求められた場合であって、その求めが適正と認められるときは、遅滞なく、当該試料・情報の他の研究機関への提供を停止しなければならない。ただし、当該試料・情報の他の研究機関への提供を停止することが困難な場合であって、当該本人の権利利益を保護するため必要なこれに代わるべき措置をとるときは、この限りでない。

(7) 研究機関の長は、(6) の規定により提供の停止を求められた匿名化されていない試料・情報の全部又は一部について、他の研究機関への提供を停止した場合又は他の研究機関への提供を停止しない旨の決定をした場合には、請求者に対し、遅滞なく、その旨を通知しなければならない。また、他の研究機関への提供を停止しない旨を通知する場合又は他の研究機関への提供の停止と異なる措置をとる旨を通知する場合には、請求者に対し、その理由を説明し、理解を得るよう努めなければならない。

(8) 研究機関の長は、開示等の求めに応じる手續として、次に掲げる事項を定めることができる。なお、その場合には本人等に過重な負担を課するものとならないよう、その負担の軽減に努めなければならない。

い、また、本人等が当該手続によらずに開示等の求めを行ったときは、請求者に対し、開示等の求めに応じることが困難である旨を通知することができる。

①開示等の求めの申出先

②開示等の求めに際して提出すべき書面（電子的方式、磁気的方式その他の知覚によっては認識することができない方式で作られる記録を含む。）の様式その他の開示等の求めの方式

③開示等の求めをする者が本人等であることの確認の方法

④(2)の規定により手数料を定めた場合には、その徴収方法

(9) 研究機関の長は、本人等から開示等の求めがあった場合において、請求者に対し、その対象となる保有する個人情報に特定するに足りる事項の提示を求めることができる。なお、本人等が容易かつ的確に開示等の求めを行うことができるよう、当該個人情報の特定に資する情報の提供その他本人等の利便を考慮するとともに、本人等に過重な負担を課するものとならないよう配慮しなければならない。

第7章 重篤な有害事象への対応

第17 重篤な有害事象への対応

1 研究者等の対応

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

2 研究責任者の対応

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

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

3 研究機関の長の対応

(1) 研究機関の長は、侵襲を伴う研究を実施しようとする場合には、あらかじめ、重篤な有害事象が発生

した際に研究者等が実施すべき事項に関する手順書を作成し、当該手順書に従って適正かつ円滑に対応が行われるよう必要な措置を講じなければならない。

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

(3) 侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を行うものの実施において予測できない重篤な有害事象が発生し、当該研究との直接の因果関係が否定できない場合には、当該有害事象が発生した研究機関の長は、速やかに、厚生労働大臣に報告するとともに、(2)の規定による対応の状況及び結果を公表しなければならない。

第8章 研究の信頼性確保

第18 利益相反の管理

(1) 研究者等は、研究を実施するときは、個人の収益等、当該研究に係る利益相反に関する状況について、その状況を研究責任者に報告し、透明性を確保するよう適切に対応しなければならない。

(2) 研究責任者は、医薬品又は医療機器の有効性又は安全性に関する研究等、商業活動に関連し得る研究を実施する場合には、当該研究に係る利益相反に関する状況を把握し、研究計画書に記載しなければならない。

(3) 研究者等は、(2)の規定により研究計画書に記載された利益相反に関する状況を、第12に規定するインフォームド・コンセントを受ける手続において研究対象者等に説明しなければならない。

第19 研究に係る試料及び情報等の保管

(1) 研究者等は、研究に用いられる情報及び当該情報に係る資料（以下「情報等」という。）を正確なものにしなければならない。

(2) 研究責任者は、人体から取得された試料及び情報等を保管するときは、(3)の規定による手順書に基づき、研究計画書にその方法を記載するとともに、研究者等が情報等を正確なものにするよう指導・管理し、人体から取得された試料及び情報等の漏えい、混交、盗難、紛失等が起こらないよう必要な管理を行わなければならない。

(3) 研究機関の長は、人体から取得された試料及び情報等の保管に関する手順書を作成し、当該手順書に従って、当該研究機関が実施する研究に係る人体から取得された試料及び情報等が適切に保管されるよう必要な

監督を行わなければならない。

- (4) 研究責任者は、(3)の規定による手順書に従って、(2)の規定による管理の状況について研究機関の長へ報告しなければならない。
- (5) 研究機関の長は、当該研究機関の情報等について、可能な限り長期間保管されるよう努めなければならない。侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を行うものを実施する場合には、少なくとも、当該研究の終了について報告された日から5年を経過した日又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から3年を経過した日のいずれか遅い日までの期間、適切に保管されるよう必要な監督を行わなければならない。また、連結可能匿名化された情報について、当該研究機関が対応表を保有する場合には、対応表の保管についても同様とする。
- (6) 研究機関の長は、人体から取得された試料及び情報等を廃棄する場合には、匿名化されるよう必要な監督を行わなければならない。

第20 モニタリング及び監査

- (1) 研究責任者は、研究の信頼性の確保に努めなければならない。侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を行うものを実施する場合には、研究機関の長の許可を受けた研究計画書に定めるところにより、モニタリング及び必要に応じて監査を実施しなければならない。
- (2) 研究責任者は、研究機関の長の許可を受けた研究計画書に定めるところにより適切にモニタリング及び監査が行われるよう、モニタリングに従事する者及び監査に従事する者に対して必要な指導・管理を行わなければならない。
- (3) 研究責任者は、監査の対象となる研究の実施に携わる者及びそのモニタリングに従事する者に、監査を行

わせてはならない。

- (4) モニタリングに従事する者は、当該モニタリングの結果を研究責任者に報告しなければならない。また、監査に従事する者は、当該監査の結果を研究責任者及び研究機関の長に報告しなければならない。
- (5) モニタリングに従事する者及び監査に従事する者は、その業務上知り得た情報を正当な理由なく漏らしてはならない。その業務に従事しなくなった後も同様とする。
- (6) 研究機関の長は、(1)の規定によるモニタリング及び監査の実施に協力するとともに、当該実施に必要な措置を講じなければならない。

第9章 その他

第21 施行期日

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

第22 経過措置

- (1) この指針の施行の際現に廃止前の疫学研究に関する倫理指針又は臨床研究に関する倫理指針の規定により実施中の研究については、なお従前の例によることができる。
- (2) この指針の施行前において、現に廃止前の疫学研究に関する倫理指針又は臨床研究に関する倫理指針の規定により実施中の研究について、研究者等及び研究機関の長又は倫理審査委員会の設置者が、それぞれ、この指針の規定により研究を実施し又は倫理審査委員会を運営することを妨げない。

第23 見直し

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

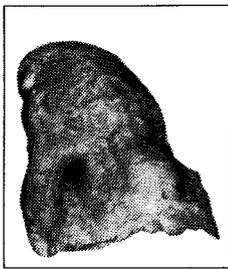
日本臨床細胞学会編集委員会 (平成27年~28年)

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 土屋眞一 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 鷺谷清忠 渡辺 純

(50音順)

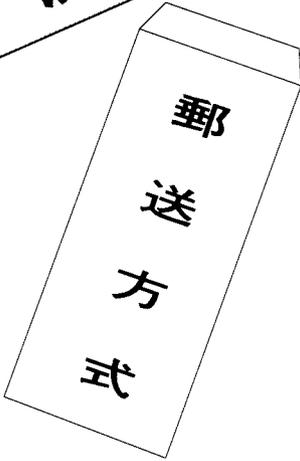
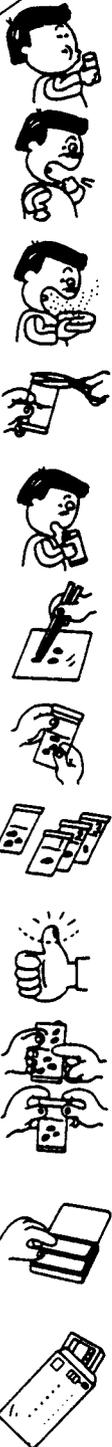


左側：長期間喫煙者の肺



右側：非喫煙者の肺

肺がん予防・早期発見のために たんのげんさ 喀痰細胞診のすすめ



【特長】

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

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

※容器発注及び受検方法などの詳細は、
下記へお問い合わせ下さい。

製造発売元



メディカルケアセンター

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

推 薦 東京医科大学外科学教室