

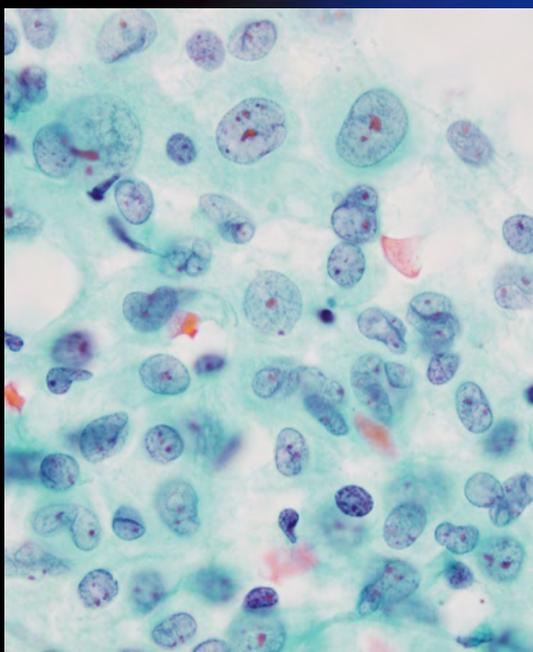
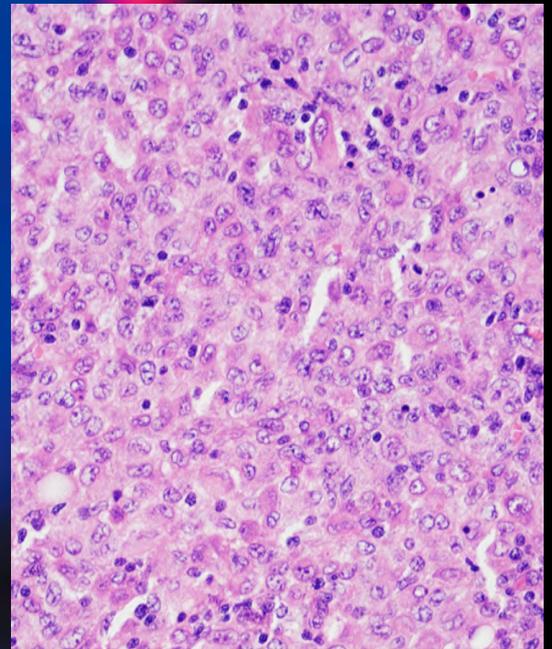
ONLINE ISSN 1882-7233
PRINT ISSN 0387-1193

日臨細胞誌
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第61卷 第1号 令和4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.61 No.

Jan. 2022

1

目 次

巻頭言.....生水真紀夫

〈原 著〉

超音波内視鏡下穿刺吸引膜細胞診の圧挫標本と液状検体細胞診における細胞形態と診断精度の比較
.....久留米大学病院病理診断科・病理部 高瀬頼妃呼・他 (1)

〈症 例〉

多形型脂肪肉腫成分を含む両側乳腺腫瘍の 1 例
.....独立行政法人国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター病理診断科 安村奈緒子・他 (10)

乳腺多形腺腫の 1 例
.....地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪急性期・総合医療センター病理科 倉澤 佳奈・他 (18)

豊富な腫瘍組織浸潤リンパ球を認めた精索原発脱分化型脂肪肉腫の 1 例
.....帝京大学ちば総合医療センター病理部 安達 純世・他 (22)

乳腺穿刺吸引細胞診で細胞外粘液を背景に粘液小球状様構造を認めた浸潤性小葉癌の 1 例
.....愛媛県立中央病院検査部 和田 裕貴・他 (29)

液状化細胞診による腔断端細胞診で肉腫様成分の再発を認めた肉腫様変化を伴う子宮頸部腺扁平上皮癌の 1 例
.....横浜市立みなと赤十字病院病理診断科 梅澤 敬・他 (36)

右上腕に発生したランゲルハンス細胞肉腫の 1 例
.....がん研究会有明病院臨床病理センター病理部 石井 脩平・他 (42)

SWI/SNF 複合体因子の欠失を示す非定型的な高異型度成分を合併した子宮体部類内膜癌の 1 例
.....鳥取県立中央病院病理診断科/臨床検査科 小田 晋輔・他 (48)

投稿規定.....(53)

ヘルシンキ宣言.....(63)

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針.....(67)

編集委員会.....(91)

＊

〈表紙写真〉

ランゲルハンス細胞肉腫

(左：パパニコロウ染色，右：H-E 染色) (石井脩平・他，左：Photo. 1b, 43 頁，右：Photo. 2b, 44 頁)

CONTENTS

Editorial.....Makio Shozu

Original Article

Evaluation of cytomorphological findings and diagnostic efficacy in liquid-based cytology and smear cytology of pancreatic endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration
Yorihiko Takase, et al. (Dept. of Diag. Path., Kurume Univ. Hosp., Fukuoka)(1)

Clinical Articles

Bilateral malignant breast tumors containing pleomorphic liposarcoma components—A case report—
Naoko Yasumura, et al. (Dept. of Diag. Path., National Hosp. Org. Kure Med. Center and Chugoku Cancer Center, Hiroshima)(10)

Pleomorphic adenoma of breast—A case report—
Kana Kurasawa, et al. (Dept. of Path., Osaka General Med. Center, Osaka)(18)

A case of a dedifferentiated liposarcoma of spermatic cord with massive tumor-infiltrating lymphocytes
Sumiyo Adachi, et al. (Dept. of Path., Teikyo Univ. Chiba Med. Center, Chiba)(22)

A case of invasive lobular carcinoma of the breast with extracellular mucin showing mucous globular-like structures on fine-needle aspiration cytology of the breast
Yuki Wada, et al. (Dept. of Lab., Ehime Pref. Central Hosp., Ehime)(29)

A case of uterine cervical adenosquamous carcinoma with sarcomatous change, with recurrence of the sarcomatous component detected by liquid-based cytology of the vaginal stump
Takashi Umezawa, et al. (Dept. of Path., Yokohama City Minato Red Cross Hosp., Kanagawa)(36)

A case of Langerhans cell sarcoma of the right upper arm
Shuhei Ishii, et al. (Dept. of Path., The Cancer Inst. Hosp., Japanese Foundation for Cancer Research, Tokyo)(42)

A case of endometrioid carcinoma of the uterine corpus containing an atypical high-grade component showing loss of expression of the SWI/SNF complex
Shinsuke Oda, et al. (Dept. of Path. and Lab. Med., Tottori Pref. Central Hosp., Tottori)(48)

Notice to contributors.....(53)

Cover Photo

Langerhans cell sarcoma

(Left : Pap. stain, Right : H-E stain) (Shuhei Ishii, et al., Left : Photo. 1b, p43, Right : Photo. 2b, p44)



巻頭言

Makio Shozu

生水真紀夫

第 62 回日本臨床細胞学会総会（春期大会）会長

千葉大学大学院医学研究院生殖医学教授

▶ コロナとの共進化



新型コロナが社会を大きく変えた。パンデミックを目のあたりにして改めて感染症が未だに克服されていない疾病であることを思い知った。診察すら受けられず亡くなった患者さんに心を痛めた。感染拡大の速さに、航空機を通じて世界がいかに密に繋がっているのか思い知った。100年前のスペイン風邪、それより前のコレラは船で日本にやってきた。ペストには世界的な感染拡大の前に、長く風土病ともいえる時期があったという。新型コロナの起源は不詳だが、長く風土病として存在していた証拠はなく、ヒトへの感染は一気に広まったと考えられている。

新型コロナが変えた社会のひとつに、わが国で遅れていたバーチャルコミュニケーションへのシフトがある。当初は感染回避のために導入されたが、使ってみてすぐにそのメリットに気づくことになった。メリットのひとつが、時間・空間に縛りのないことである。その結果、リモートワークが常態化し、会社の様態も変容している。都内のオフィスを縮小して地方に移り、労働者の満足度を上げただけでなく利益まで増やしたところもある。

会議にもバーチャルコミュニケーションが広く採用されることになった。学術集会ももちろんである。2021年春の第62回日本臨床細胞学会総会（春期大会）もオンラインで開催させていただいた。7000名を優に越える方にご参加いただくことができた。大きな混乱も無く無事終えることが出来たことに、この場を借りて皆様に御礼を申し上げる。開催にあたって、感染状況をにらみながら、最終的にハイブリッド開催を選択した。オンライン、現地開催いずれにもメリットとデメリットとがある。日本臨床細胞学会理事会では、佐藤之俊理事長のもとで、今後の学会開催のありかたについての検討が始まっている。個人的には、ポストコロナになっても、時間と空間の制約がないというweb開催のメリットを取り入れた開催が望ましいと考えている。Web開催について思うところを述べてみたい。

オンライン学会一視聴者のメリット

- 1) 空き時間に参加でき、仕事や育児の合間に参加できる。
- 2) 交通費も宿泊費もかからない。
- 3) 並行プログラムも視聴できる。
- 4) スライドが見やすい・声が聞きやすい。スライドは欠けるところなく閲覧でき、音声も確実に聞き取れる。繰り返し見直すこともできる。目と耳、記憶力の悪い私にはこのメ



リットは大きい。会場移動に戸惑って、冒頭部分を聞き逃すこともない。会場が満員で入れないという心配もない。

5) 視聴単位を取りやすい。

オンライン学会—視聴者のデメリット

1) IDやパスワード管理が面倒：パスワードを忘れてしまい、慌てることが少なくない。支払時のID・パスワードと、web参加のためのID・パスワードが別になっているなど、多数のID/パスワードの管理が必要。ID・パスワードがメールで通知されてくるものが多いが、これがまた混乱の種。学術集会ごとに新たなID・パスワードが設定されるものがある一方で、個人の学会番号とパスワードを流用するパターンがある。前者では、メールの検索機能でID・パスワードにたどり着ける。しかし、後者ではメール検索ではIDにたどり着けない。加えて、強調しておきたい問題点がある。それは、「学術集会の名称を語らずに、コンベンション会社名でのみ通知されるメール」があることである。それらしい学会名でメール検索してもヒットせず、頼みのメール検索機能が役に立たない。見慣れないコンベンション会社名、かつ電話受付なしのケースなどではお手上げである。コンベンション会社には、検索可能なキーワード（学会の名称）を付けてメールを发出するよう是非ともお願いしたい。

2) 参加するのを忘れる：開催期間が長いことが多く油断してしまい、参加費は払ったが参加し損なうという悲しい経験を一度ならずした。同様の経験をおおく耳にする。常時なにかの学会が開催されているような状況なので、要注意である。

3) リトリート感がない：職場や家庭から離れることがないために非日常感が味わえない。視聴中に仕事で呼び出されてしまったりする。公式、非公式の懇親会での旧知・新知の人たちとのコミュニケーションがないのも少し淋しい。もっとも、学会にリトリート感を求めること自体が混同で、改めるべき習慣なのかもしれない。

4) リアルタイムでの討議が難しい：チャットなどでの質問が主体となり、議論が深まらないとの指摘。個人的には使い勝手の問題も大きく、議論の深まりには「チャット」並みに高速にレスポンスするかどうかに依存しているのではないかと思う。この点はメタバースなど新たな技術により改善されていくと期待される。

以上に加えて、オンライン学会には開催側としての視点もある。メリットの第1は、参加者増を期待できる点である。デメリットは費用で、現地開催に加えてweb開催を行う場合、web開催分だけ費用がかさむ。学術集会開催費用は結局のところ参加者の負担である。現地参加者は現地参加のほかwebも利用できる。これに対して、web参加者は自分が利用しない現地開催費用も負担していることになり、両者の案分など工夫できないかと思う。今後、ベンダーが増加して利便性の向上したシステムに進化するとともにweb開催費用の低減が進むことを期待したい。

新型コロナはomicronへと進化した。学会も進化を続け変化に適応していくものと思う。

原 著

超音波内視鏡下穿刺吸引膵細胞診の圧挫標本と 液状検体細胞診における細胞形態と診断精度の比較

高瀬頼妃¹⁾ 内藤 嘉紀¹⁾ 河原 明彦¹⁾ 貞嶋 栄司²⁾
 安倍 秀幸¹⁾ 村田 和也¹⁾ 牧野 諒央¹⁾ 福満 千容¹⁾
 篠田由佳子¹⁾ 岡部 義信³⁾ 秋葉 純¹⁾

久留米大学病院病理診断科・病理部¹⁾, 地方独立行政法人佐賀県医療センター好生館ライフサイエンス研究所²⁾,
 久留米大学医学部内科学講座消化器内科部門³⁾

目的: 本検討は膵臓の超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診 (endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration cytology : EUS-FNAC) で作製した Rapid on-site evaluation (ROSE) 標本, 従来法のパパニコロウ (Pap.) 標本, 液状化検体細胞診 (Sure-Path 法 liquid-based cytology : SP-LBC) 標本における細胞形態と SP-LBC の診断精度について検討した。

方法: 2015 年から 2017 年の間に膵 EUS-FNAC が実施された 166 例を対象とした。膵癌 30 例の ROSE 標本, Pap. 標本および SP-LBC 標本を用いて画像解析と腫瘍細胞量を比較した。また, 166 例を用いて EUS-FNAC における SP-LBC 標本の併用効果を検討した。

成績: 膵癌細胞はすべての標本で N/C 比大, 核不整や明瞭な核小体の細胞所見を示していた。30 例の画像解析において, 腫瘍細胞の核面積は, ROSE 標本および Pap. 標本に比べ SP-LBC 標本で小型であったが ($p < 0.001$), 平均核アスペクト比 (針状比) は, それぞれの標本間において明らかな違いを認めなかった ($p = 0.291$)。さらに, SP-LBC 標本の腫瘍細胞量は, ROSE 標本に比べ有意に多かった ($p < 0.001$)。166 例の後方視的な診断において, SP-LBC 標本の診断精度は, 圧挫標本 (ROSE 標本と Pap. 標本) に比べ向上した ($p < 0.001$)。

結論: 圧挫標本と SP-LBC 標本の細胞の大きさは, 処理法により異なっていた。しかしながら SP-LBC 標本の腫瘍回収量は圧挫標本に比べ豊富であり, SP-LBC 標本の併用は誤陰性診断を減らす効果を示す。

Key words : Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology, Rapid on-site evaluation cytology, Liquid-based cytology, Pancreatic cancer

Evaluation of cytomorphological findings and diagnostic efficacy in liquid-based cytology and smear cytology of pancreatic endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration

Yorihiko TAKASE¹⁾, C. T., I. A. C., Yoshiaki NAITO¹⁾, M. D., Akihiko KAWAHARA¹⁾, C. T., C. F. I. A. C., Eiji SADASHIMA²⁾, C. T., I. A. C., Hideyuki ABE¹⁾, C. T., C. M. I. A. C., Kazuya MURATA¹⁾, C. T., I. A. C., Ryo MAKINO¹⁾, C. T., J. S. C., Chihiro FUKUMITSU¹⁾, C. T., I. A. C., Yukako SHINODA¹⁾, C. T., J. S. C., Yoshinobu OKABE³⁾, M. D., Jun AKIBA¹⁾, M. D.

¹⁾Department of Diagnostic Pathology, Kurume University Hospital

²⁾Life Science Research Institute, Saga-Ken Medical Center Koseikan

³⁾Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Kurume University School of Medicine

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

令和 3 年 2 月 3 日受付

令和 3 年 2 月 15 日受理

I. はじめに

膵癌は膵管上皮より発生する悪性腫瘍であり、その多くは腺癌である¹⁾。これまでの膵細胞診の主流であった経膵管的アプローチである内視鏡的逆行性膵胆管造影 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography: 以下, ERCP) 膵液細胞診は、膵管内病変である膵管内乳頭状粘液性腫瘍に対する有効な診断ツールであったが²⁾、膵管狭窄をきたす膵腫瘍性病変に対して十分な細胞採取が困難であったため、満足できるような診断成績ではなかった。そのため、臨床現場においてさまざまな運用が実施されてきたが³⁾、依然として診断成績の向上に課題を残していた。

近年普及しつつある超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診 (endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology: 以下, EUS-FNAC) は ERCP と異なり、経膵管的アプローチが困難な膵充実性腫瘍に対しても直接穿刺吸引が可能である。そのため、EUS-FNAC は膵管癌のみならず、膵実質に主座をもつ膵充実性膵腫瘍に対しても十分量の腫瘍細胞を回収できる方法であり、高い診断成績が得られている⁴⁻⁶⁾。また、ベッドサイドで行われるオンサイト細胞診 (rapid on-site evaluation: 以下, ROSE) は、検体適正評価を行う手法であり、EUS-FNAC における ROSE 導入が診断精度の向上に寄与している^{7,8)}。一方、迅速に染色された ROSE 標本は、従来法のパピニコロウ (Pap.) 標本で示されてきた細胞学的特徴との違いがあることから、染色性や細胞形態に着目した細胞検査士の教育や経験が課題として挙げられている。

EUS-FNAC では、ROSE 標本や Pap. 標本の圧挫標本のほかに、採取時に得られた液状検体を用いた液状化検体細胞診 (liquid-based cytology: 以下, LBC) を併用できる⁶⁾。LBC は細胞回収率が高いなどの利点があるため、胆膵領域でも運用されはじめており、免疫細胞化学や遺伝子検査の検体としても期待できる^{9,10)}。ただし、LBC 標本は Pap. 標本と比べ、核の大きさやクロマチン染色性などの細胞形態に違いを生じることも知られており、標本作製による細胞形態の差異について理解しておく必要がある^{11,12)}。

本検討では ROSE 標本, Pap. 標本および LBC 標本を用いて細胞形態の差異、腫瘍細胞数の違い、LBC 標本の診断精度について比較検討を行ったので報告する。

II. 対象および方法

2015 年から 2017 年の 3 年間に膵 EUS-FNAC が施行された 166 例を対象とした。本検討では細胞検体採取において

穿刺吸引針は 22 G もしくは 25 G を用いて、15~20 ストロークを 3~5 回実施した。細胞計測解析は、組織診で膵腺癌と診断された症例から無作為に選択した各年それぞれ 10 例ずつ、合計 30 例を対象とし、ROSE 標本, Pap. 標本および SurePath 法 LBC (以下, SP-LBC) 標本を用いて行った。また、ROSE 標本と SP-LBC 標本中にみられた腫瘍細胞数を可能なかぎりすべての細胞を算出し、それらを比較した。

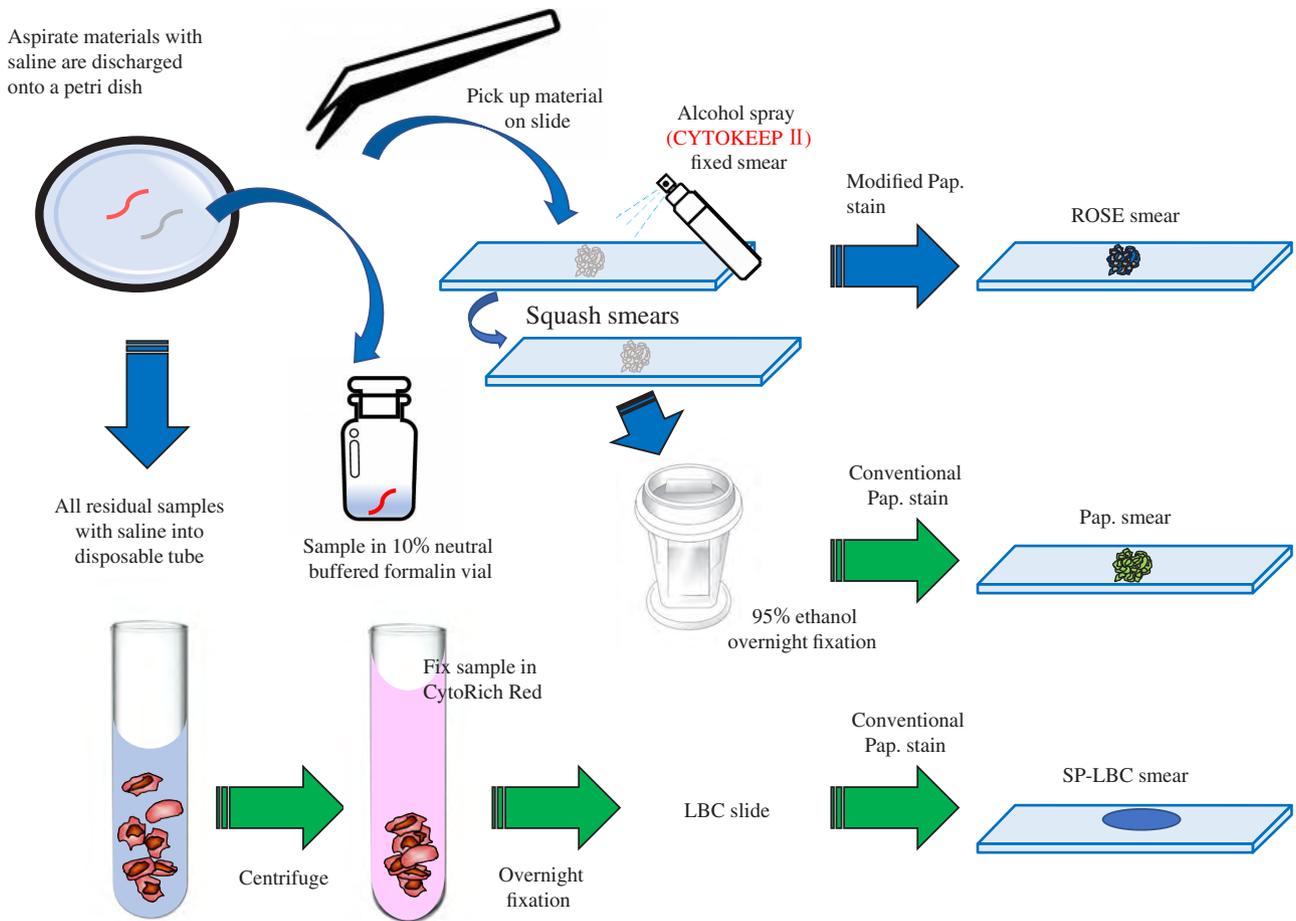
同一症例における圧挫標本 (ROSE 標本と Pap. 標本) と SP-LBC 標本の診断精度の比較は、166 例を用いて細胞判定の一致率や診断精度について後方視的に行われた。細胞判定に関して、2 名の細胞検査士が匿名化された圧挫標本 (ROSE 標本と Pap. 標本) と SP-LBC 標本に対して、細胞診ガイドライン 5. 消化器¹³⁾に記載されている下記の 5 段階方法で細胞判定が実施された。

- ① Inadequate: 細胞の出現に乏しく、診断には不十分な細胞検体
- ② Normal/benign: 好中球, リンパ球あるいは正常膵管上皮のみ出現する症例
- ③ Indeterminate: 異型細胞を認めるがその出現数に乏しく、良悪性の判定が困難な症例
- ④ Suspicious for malignancy: 悪性を疑うが、明らかに悪性と判定できない症例
- ⑤ Malignant: 明らかに悪性と判定できる症例

1. EUS-FNAC 時の標本作製法

ROSE 標本, Pap. 標本, SP-LBC 標本の作製方法を Fig. 1 に示す。

- ① EUS-FNAC で回収された細胞は、生理食塩水を用いてシャーレの中に浮遊させる。
- ② 組織塊を用いて圧挫法により 2 枚の細胞標本 (圧挫標本) を作製し、1 枚をサイトキープ (CYTOKEEP II, アルフレッサファーマ株式会社) で固定し、もう 1 枚を 95% エタノールで固定する。残りの組織塊は、10% 中性緩衝ホルマリンで固定する。
- ③ サイトキープで固定した細胞標本は、ベッドサイドにて迅速細胞診断用染色液セットサイトカラー (Cytocolor, No 115355, Merck 社) を用いて迅速に Pap. 染色を施行する (ROSE 標本)。なお、本迅速染色は手順書に準じて行う。
- ④ 95% エタノールで固定した細胞標本は、検査室で一晩固定後、通常の Pap. 染色を施行する (Pap. 標本)。
- ⑤ シャーレ内の生理食塩水はすべてスピッツに回収され、LBC 保存液であるサイトリッチレッド (CytoRich Red, 日本ベクトンデッキンソン株式会社) で 1 晩固定する。翌日、BD サイトリッチ™ 標本作製手順に従い LBC 標本



LBC: liquid-based cytology, ROSE: rapid on-site evaluation cytology

Fig. 1 Processing method of cytology specimens obtained by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for rapid on-site evaluation. The blue arrows indicate on-site work, and the green arrows indicate the pathological laboratory work. Modified Pap. staining refers to a rapid Pap. staining technique using Cytocolor.

を作製する (SP-LBC 標本).

2. 細胞計測解析

ROSE 標本, Pap. 標本, SP-LBC 標本中の腫瘍細胞を用いて画像解析 (WinROOF ソフトウェア, MITANI corporation) を実施した⁷⁾. 各標本について, 腫瘍細胞のデジタル画像を強拡大 ($\times 400$) で 5 ヶ所撮影した. 撮影したデジタル画像をもとに, 少なくとも 50 細胞測定し, 核面積と核アスペクト比 (針状比)¹²⁾ を解析した. アスペクト比とは, 絶対最大長/対角幅 (長軸/短軸) で算出される形状計測値であり, 腫瘍細胞の固定による形態変化を比較できる. 例えば, 真円は 1.0 の計測値を示し, 楕円を示すほど数値は増していく. 腫瘍細胞数については, 可能なかぎり標本中の腫瘍細胞をすべて数え, ROSE 標本と SP-LBC 標本中の細胞数を比較した.

3. 統計学的解析

ROSE 標本, Pap. 標本, SP-LBC 標本間における, 核面

積と核アスペクト比 (針状比) の関連性は, Friedman 検定を用いて評価し, 腫瘍細胞数の比較は Wilcoxon signed rank test を用いて評価した. 圧搾標本 (ROSE 標本と Pap. 標本) と SP-LBC 標本の診断精度 (正診率) は次のように定義し両者を比較した. ②Normal/benign 判定は非腫瘍性疾患のみを正しい診断とした. ③Indeterminate 判定は神経内分泌腫瘍のみを正しい診断とした. ④Suspicious for malignancy 判定と ⑤Malignant 判定は悪性腫瘍のみを正しい診断と定義し, McNemar 検定を用いて評価した. なお, 統計ソフトウェアは SAS version 9.4 (SAS Institute Inc., Cary, NC, United States) を使い, $p < 0.05$ を統計学的に有意差ありとした.

本研究は, 久留米大学倫理委員会で承認を受けた (19013).

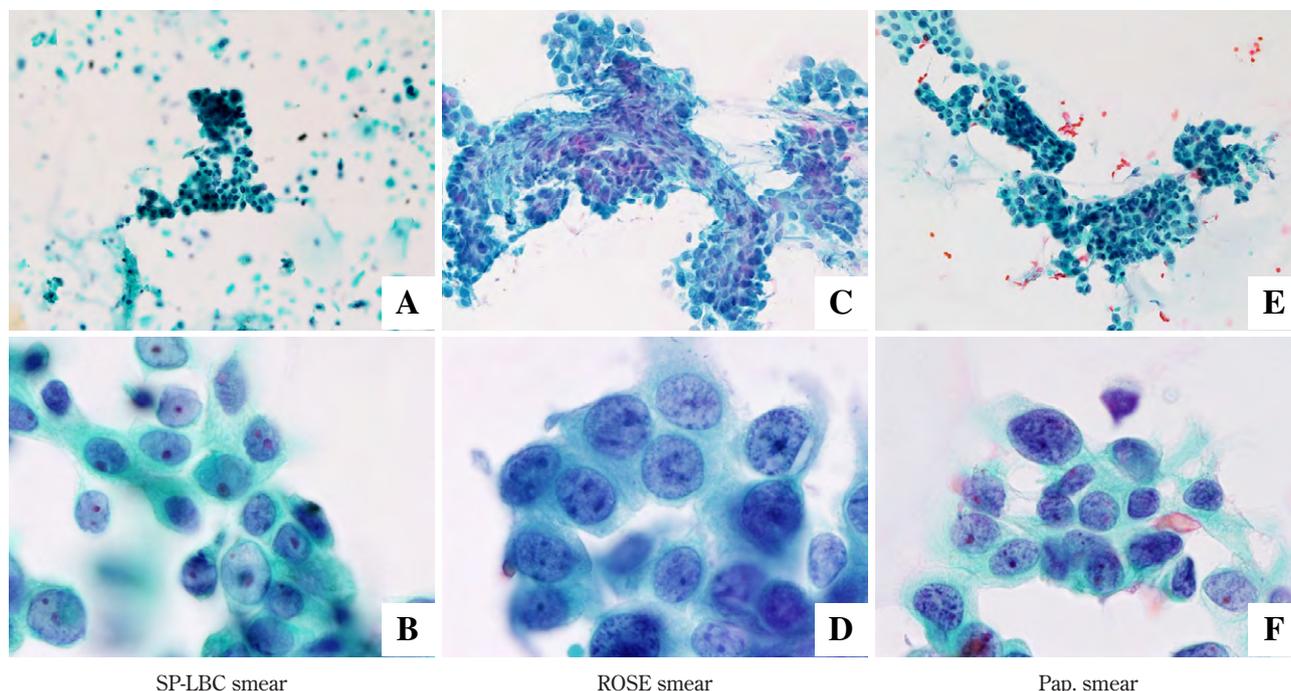


Photo. 1 Representative cytological findings of SurePath liquid-based cytology (SP-LBC smears : A, B), cytology smears for rapid on-site evaluation (ROSE smears : C, D), and conventional Papanicolaou-stained smears (Pap. smears : E, F) prepared from specimens obtained from pancreatic lesions. Pancreatic cancer cells were clearly stained in the Pap. smears, while cell debris and necrotic material were more prominent in SP-LBC (A) than in the ROSE (C) and Pap. (E) smears. (Pap. staining, upper ; A, C, E : $\times 20$, bottom ; B, D, F : $\times 100$).

III. 結 果

1. ROSE 標本, Pap. 標本, SP-LBC 標本における細胞形態の比較

ROSE 標本と Pap. 標本の腫瘍細胞は, EUS-FNAC で採取された細胞塊を圧挫して作製するため重積を伴う集塊としてみられた (Photo. 1). 膵腺癌細胞の所見は正常膵管上皮細胞と比較し, 核腫大, 核形不整や核小体腫大を呈しており, 背景に好中球やリンパ球などの炎症細胞, 壊死や粘液成分が明瞭に観察できた. 染色性に関して, ROSE 標本は迅速に染色した Pap. 標本であるため, 通常 Pap. 標本に比べ重積性の著しい集塊に対して染色液の浸透不良を示す症例もみられた. 一方, 生理食塩水を回収して作製する SP-LBC 標本の膵腺癌細胞量は豊富であった. 膵腺癌細胞は結合性の強い立体的な集塊を形成し, 個々の癌細胞は核小体明瞭であった. SP-LBC 標本においても背景に炎症細胞や壊死は認められたが, 粘液や出血は専用保存液的作用により ROSE 標本や Pap. 標本に比べ減少傾向を示した.

2. 各標本作製法における核面積, 核アスペクト比 (針状比) および腫瘍細胞数の比較

30 例の SP-LBC 標本, ROSE 標本および Pap. 標本におけ

る腫瘍細胞の平均核面積は, それぞれ $54.03 \mu\text{m}^2$ (range : $31.1 \sim 98.0$), $82.09 \mu\text{m}^2$ (range : $40.3 \sim 128.9$) および $84.38 \mu\text{m}^2$ (range : $45.5 \sim 124.0$) であった. SP-LBC 標本の核面積は ROSE 標本および Pap. 標本に比べ小型であったが ($p < 0.001$), ROSE 標本と Pap. 標本の核面積に統計学的な有意差はみられなかった (Fig. 2A). 一方, SP-LBC 標本, ROSE 標本および Pap. 標本における腫瘍細胞の平均核アスペクト比 (針状比) は, それぞれ 1.25 (range : $1.14 \sim 1.45$), 1.22 (range : $1.15 \sim 1.37$) および 1.23 (range : $1.15 \sim 1.34$) であり, 各標本作製法において統計学的な有意差はみられなかった (Fig. 2B, $p = 0.291$). これらの結果より, SP-LBC 標本中の腫瘍細胞は, ROSE 標本や Pap. 標本中の腫瘍細胞と比較して小型化するが, 核形状の変化は認められないことが明らかとなった.

同一症例における SP-LBC 標本と ROSE 標本の細胞像を Photo. 2 に示す. SP-LBC 標本中の腫瘍細胞数は平均 4218.9 細胞 (range : $645 \sim 13048$) であるのに対し, 圧挫標本の腫瘍細胞数は平均 1567.5 細胞 (range : $42 \sim 6523$) であり, SP-LBC 標本中の腫瘍細胞数は圧挫標本と比較して有意に多数の腫瘍細胞を認めた (Fig. 3, $p < 0.001$).

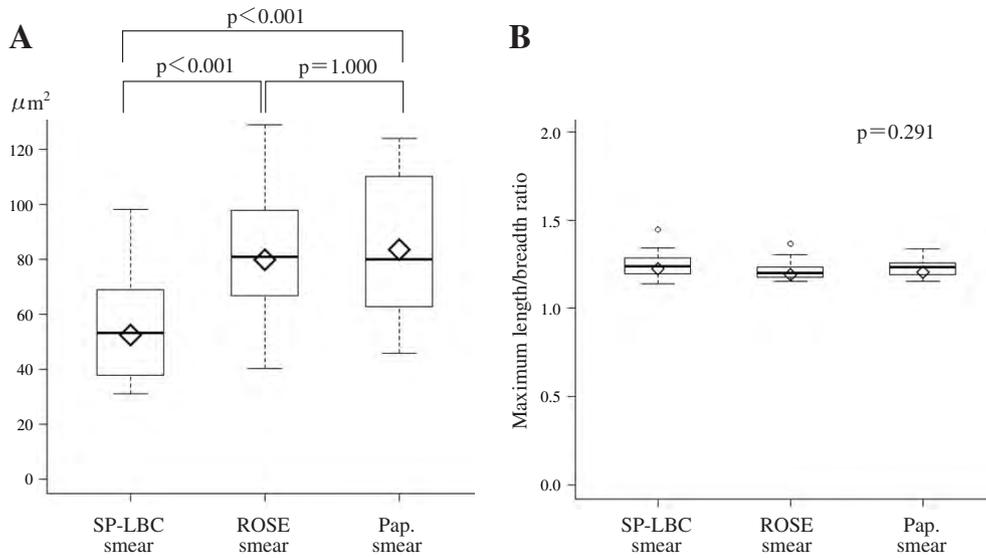


Fig. 2 Comparison of the nucleus area (A) and nucleus aspect ratio (maximum length/breadth ratio) (B) determined by morphometric image analysis among SurePath liquid-based cytology (SP-LBC smears), cytology smears prepared for rapid on-site evaluation (ROSE smears), and conventional Papanicolaou-stained smears (Pap. smears) in 30 specimens of pancreatic cancer obtained by EUS-FNAC. The nucleus area was significantly larger in the ROSE and Pap. smears than in SP-LBC, whereas no statistically significant difference in the nucleus aspect ratio was detected among the SP-LBC, ROSE smears, and Pap. smears.

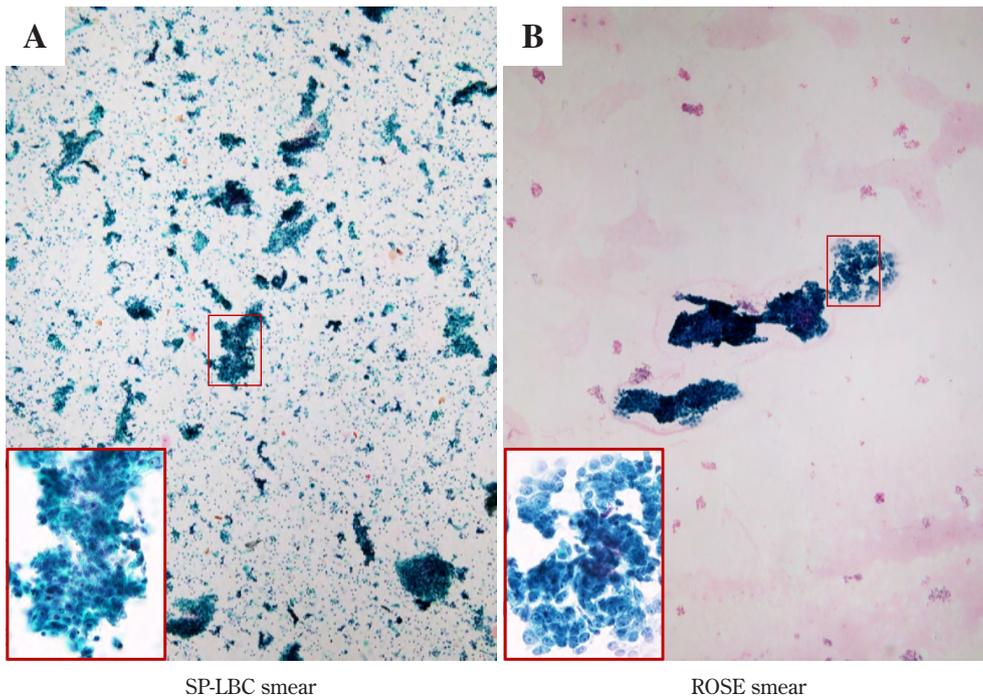


Photo. 2 Representative cytological findings of SurePath liquid-based cytology (SP-LBC smears ; A) and smears prepared for rapid on-site evaluation cytology (ROSE smears ; B) in specimens obtained by ultrasound-guided fine-needle aspiration from the same pancreatic cancer patient. The cytology preparation is hypercellular and the cellularity is adequate for a final cytological diagnosis in SP-LBC (A). The ROSE smear is hypocellular, but a cytologic diagnosis is still possible (B). (Pap. staining, A, B : $\times 10$, insets, $\times 40$).

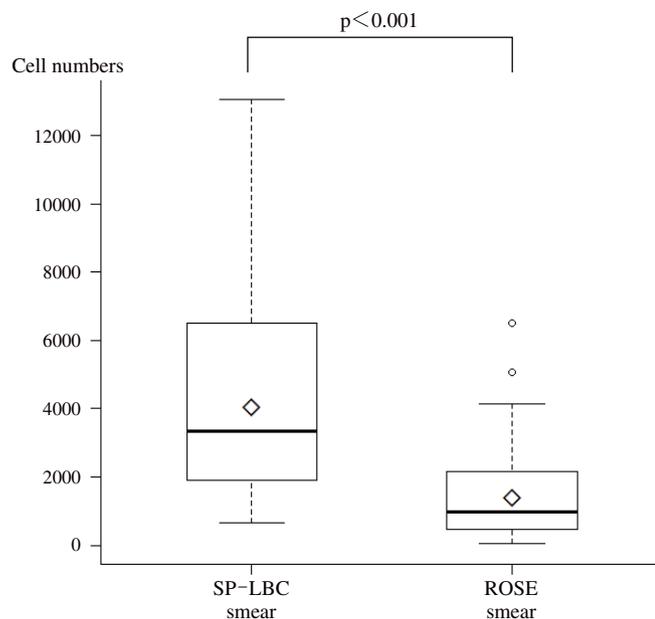


Fig. 3 Comparison of the number of tumor cells detected between SurePath liquid-based cytology (SP-LBC smears) and smears prepared for rapid on-site evaluation (ROSE smears). The number of tumor cells was significantly greater in SP-LBC than in ROSE smears.

3. 圧挫標本 (ROSE 標本と Pap. 標本) と SP-LBC 標本の診断精度の比較

EUS-FNAC が施行された 166 例の平均年齢は 68.2 歳 (35~88 歳) で、男性 93 例、女性 73 例であった。166 例の EUS-FNAC 検体において Inadequate 検体が 5.4% (9/166) 含まれていた。Adequate 検体であった 157 例の患者は、臨床病理学的に自己免疫性膵炎を含む非腫瘍性病変が 14 例 (8.9%)、境界病変である神経内分泌腫瘍が 7 例 (4.5%)、悪性腫瘍が 110 例 (70.1%、浸潤性膵管癌: 100 例、その他の腫瘍: 10 例) であった。なお、組織学的に診断が確定できなかったが、臨床的に膵癌患者と判断された症例が 26 例 (16.6%) であった。

圧挫標本と SP-LBC 標本の細胞判定の比較を Table 1 に示す。SP-LBC 標本と圧挫標本 (ROSE 標本を含めた Pap. 標本) の細胞判定において、圧挫標本で normal/benign と判定した 47 例のうち、28 例は一致したが、残りの 19 例は SP-LBC 標本で 7 例を Indeterminate 判定、5 例を Suspicious for malignancy 判定、7 例を Malignant 判定とした。同様に圧挫標本で Indeterminate と判定した 16 例のうち、14 例は一致したが、2 例は SP-LBC 標本で Malignant 判定とした。

Table 1 Comparison of the cytological diagnoses between SP-LBC and squash preparation smears (ROSE smears and conventional Papanicolaou smears) in EUS-FNAC (n = 157)

Squash preparation smear	SP-LBC smear				Total
	Normal/benign	Indeterminate	Suspicious for malignancy	Malignant	
Normal/benign	28 NN (14) NET (1) IDC (8) Others (1) cPC (4)	7 IDC (5) cPC (2)	5 IDC (4) Others (1)	7 IDC (6) Others (1)	47
Indeterminate	0	14 NET (6) IDC (6) cPC (2)	0	2 IDC (2)	16
Suspicious for malignancy	0	0	16 IDC (10) Others (1) cPC (5)	11 IDC (4) Others (1) cPC (6)	27
Malignant	0	0	0	67 IDC (55) Others (5) cPC (7)	67
Total	28	21	21	87	157

SP-LBC : SurePath-liquid-based cytology, ROSE : rapid on-site evaluation, NN : non neoplastic lesion, NET : neuroendocrine tumor, IDC : invasive ductal carcinoma, cPC : clinical pancreatic cancer

Table 2 Comparison of the diagnostic accuracy between SP-LBC and squash preparation smears (ROSE smears and conventional Papanicolaou smears) in EUS-FNAC (n = 157)

Squash preparation smear	SP-LBC smear		
	Correct	Incorrect	Total
Correct	111	0	111
Incorrect	14	32	46
Total	125	32	157

SP-LBC : SurePath-liquid-based cytology, ROSE : rapid on-site evaluation

統計学的解析に記載した評価方法の定義に準じた圧挫標本と SP-LBC 標本の診断精度 (正診率) の比較を Table 2 に示す。157 例の診断精度において、圧挫標本の診断精度は 70.7% (111/157) であるのに対し、SP-LBC 標本の診断精度は 79.6% (125/157) であり、SP-LBC 標本の診断精度は、圧挫標本に比べ 8.9 ポイント上昇した ($p < 0.001$)。

IV. 考 察

ROSE の目的は、迅速染色を用いた予備的な診断・評価とともに最終診断に必要な十分量の細胞材料を確認する検体適正評価である^{14,15)}。必ずしもベッドサイドで細胞診断を求められているものではないが、迅速染色の技術習得に加えて迅速な検体適正評価を行うことを踏まえると、ROSE 標本における良性および悪性細胞の特徴を把握することは必要不可欠である。そのため、本検討では ROSE 標本、Pap. 標本、SP-LBC 標本それぞれの核形態と細胞量に着目して詳細な解析を行った。その結果、ROSE 標本や Pap. 標本は SP-LBC 標本と比較し腫瘍細胞数が少ないが、ROSE 標本は圧挫した部分に観察すべき細胞があるため、迅速な細胞評価に適していた。興味深いのは、SP-LBC 標本の腫瘍細胞は、ROSE 標本や Pap. 標本の腫瘍細胞と比較して小型化するが、核形状の変化は認めないことであった。SP-LBC 標本の診断精度に関して、SP-LBC 標本の腫瘍細胞総数は ROSE 標本と比較して、多数の腫瘍細胞を認めため、ROSE 時に SP-LBC を併用したほうが最終診断で誤陰性を減らす効果があると考えられた。

近年、さまざまな検体処理法の導入が進んでおり、それぞれの検体処理法に対応した細胞の認識が必要となっている。中でも従来法と LBC 法における細胞形態の理解は重要である^{16,17)}。悪性細胞の評価は核腫大が重要な所見の一つとして挙げられているが¹⁸⁾、今回の検討でも示されたように LBC 法における腫瘍細胞の核は小型化していることを

念頭に入れた評価が必要となる。核腫大の評価は、それぞれの検体処理法の特徴を認識している必要があり、印象的に核腫大を評価するのではなく標本内の正常細胞との比較が推奨される。

迅速診断に用いる染色法に関して、多くの研究者が迅速 Pap. 染色あるいはギムザ染色のようなさまざまな種類の染色性やコストについて検討している^{19~21)}。当院ではサイトカラーを ROSE の迅速染色に使用しているが、染色液の選択に関しては、各施設の実情に適した運用を行っていると思われる。一般的に ROSE 標本は、短時間で行う迅速な標本作製であり、細胞形態や染色性に大きな影響を与えることが想定されるため、検体適正評価については慎重になる必要がある¹³⁾。しかし、臍 EUS-FNAC 検体において ROSE 標本と Pap. 標本は核面積や核アスペクト比 (針状比) に有意差のない細胞像であったため、ベッドサイドで作製された標本でも、適正な細胞が標本上にあれば、Pap. 標本と同様な細胞の見方で細胞評価ができることが示された。ただし、迅速染色性に関しては細胞評価とともに重要な工程なので、細胞検査士は十分なトレーニングが必要であると思われる。核形状についても、ROSE 標本や Pap. 標本は標本作製時に生じる圧力で細胞形状に変化を生じている可能性が示唆されていた。今回の検討ではいずれの標本作製法でも核形状の差異はなく、標本作製の過程で生じる細胞形態の変化は限定的であるといえた。特に興味深い結果として、ROSE 標本と Pap. 標本は核面積や核形状に有意差がなく、ROSE 標本であっても SP-LBC 標本と大きな細胞学的変化のない癌細胞像となることが示されたことであった。ただし、核形状については、標本作製者の技量により異なる結果が出る可能性も否定できない。特に圧挫法による標本作製は、力の入れ具合など、細胞検査士間の技量により影響が出てくる標本作製法であるため、ROSE 標本で観察される細胞を正確に評価するためには、細胞検査士が適切な標本作製技量を習得する必要がある。

LBC 法は従来法に比べ、癌細胞の検出率が明らかに増加することや、LBC 法と従来法との併用効果は診断に有効であることが既に知られている^{22,23)}。今回の検討においても SP-LBC 標本は溶血作用と集細胞法により腫瘍細胞の出現数が ROSE 標本に比べ圧倒的に多いことが示された。その結果、157 例の診断精度 (正診率) の比較において、SP-LBC 標本の診断精度は、圧挫標本に比べ有意に高く ($p < 0.001$)、これは ROSE 後の細胞診断に SP-LBC 標本を用いることの有効性を示している。今回の統計学的な評価は、圧挫標本と SP-LBC 標本をそれぞれ単独に評価した検討内容であるため、細胞数の違いが影響しているかもしれないが、SurePath 法を用いた Zhou ら²⁴⁾の報告やフィルター法

を用いた Itonaga ら²⁵⁾の報告のように、ROSE 後の診断に LBC 法を併用したほうが診断精度の向上に役立つことを提示できたと考える。

V. 結 語

本検討は、同一症例における ROSE 標本、Pap. 標本および SP-LBC 標本の形態学的特徴や腫瘍細胞数とともに LBC 法の併用効果について比較した。SP-LBC 標本の核面積は、これまで報告があるように従来の検体処理法と違って核が小型化するため、標本作製法を理解した細胞の見方が推奨される。一方で、ROSE 標本と Pap. 標本の間に形態的差異が乏しいことから、ベッドサイドで行われる検体適正評価は Pap. 標本と同じような細胞評価を行うことで一定の評価が可能になり、細胞回収に優れている LBC 法の併用は、診断精度の向上に役立つと思われる。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Objective : This study was conducted to evaluate the cytomorphological findings and diagnostic accuracy of cytology smears prepared for rapid on-site evaluation (ROSE smears), conventional Papanicolaou staining (Pap. smears), and SurePath liquid-based cytology (SP-LBC) from specimens obtained by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration (EUS-FNA) of the pancreas.

Study Design : We performed morphometric image analysis of ROSE smears, Pap. smears, and SP-LBC of specimens obtained from 30 cases of pancreatic cancer, and also conducted a retrospective review of both SP-LBC and squash preparations (ROSE and Pap. smears) of specimens obtained from 166 pancreatic lesions by EUS-FNA between 2015 and 2017.

Results : Pancreatic cancer cells exhibited high N/C ratios with irregular nuclei and prominent nucleoli in all the preparations. The morphometric image analysis of the 30 pancreatic cancer cases showed that the nuclear area of the tumor cells was significantly smaller in the SP-LBC preparations than in the ROSE and Pap. smears ($p < 0.001$). However, there were no significant differences in the nucleus aspect ratio (maximum length/breadth ratio) among the cytology preparations ($p = 0.291$). Furthermore, the number of tumor cells was significantly higher in the SP-LBC preparations than in the ROSE smears ($p < 0.001$). The results of the retrospective review of the 166 pancreatic lesions suggested that the diagnostic accuracy of SP-LBC was higher than that of the squash preparation smears ($p < 0.001$).

Conclusion : Although the nuclear area of the tumor cells differed depending upon the processing method used for cytologic examination (squash and SP-LBC preparations), the number of tumor cells in the preparation and the diagnostic accuracy of SP-LBC were significantly

greater than those for the squash preparation smears. Combined diagnostic use of squash preparations and SP-LBC is expected to be effective in reducing the false-negative diagnosis rate of EUS-FNA.

文 献

- 1) 日本膵臓学会, 編. 膵癌取り扱い規約 第7版. 東京: 金原出版; 2016.
- 2) 内藤嘉紀, 岡部義信, 河原明彦, 多比良朋希, 草野弘宣, 鹿毛政義. 採取法の違いによる膵管細胞診の検討. 日臨細胞会誌 2007; 46: 7-11.
- 3) Hisaka, T., Horiuchi, H., Uchida, S., Ishikawa, H., Kawahara, R., Kawashima, Y., et al. Potential usefulness of mucin immunohistochemical staining of preoperative pancreatic biopsy or juice cytology specimens in the determination of treatment strategies for intraductal papillary mucinous neoplasm. *Oncol Rep* 2013; 30: 2035-2041.
- 4) Weston, B. R., Bhutani, M. S. Optimizing Diagnostic Yield for EUS-Guided Sampling of Solid Pancreatic Lesions: A Technical Review. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2013; 9: 352-363.
- 5) Tsutsumi, H., Hara, K., Mizuno, N., Hijioka, S., Imaoka, H., Tajika, M., et al. Clinical impact of preoperative endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Endosc Ultrasound* 2016; 5: 94-100.
- 6) Takase, Y., Naito, Y., Okabe, Y., Ishida, Y., Yamaguchi, T., Abe, H., et al. Insulinoma-associated protein 1 expression in pancreatic neuroendocrine tumours in endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology: An analysis of 14 patients. *Cytopathology* 2019; 30: 194-200.
- 7) Khoury, T., Kadah, A., Farraj, M., Barhoum, M., Livoff, A., Mari, A., et al. The role of rapid on-site evaluation on diagnostic accuracy of endoscopic ultrasound fine needle aspiration for pancreatic, submucosal upper gastrointestinal tract and adjacent lesions. *Cytopathology* 2019; 30: 499-503.
- 8) Rimbaş, M., Crino, S. F., Gasbarrini, A., Costamagna, G., Scarpa, A., Larghi, A. EUS-guided fine-needle tissue acquisition for solid pancreatic lesions: Finally moving from fine-needle aspiration to fine-needle biopsy? *Endosc Ultrasound* 2018; 7: 137-140.
- 9) Taira, T., Kawahara, A., Abe, H., Ishida, Y., Okabe, Y., Naito, Y., et al. Morphometric image analysis of pancreatic disease by ThinPrep liquid-based cytology. *Diagn Cytopathol* 2012; 40: 970-975.
- 10) Naito, Y., Kawahara, A., Okabe, Y., Ishida, Y., Sadashima, E., Murata, K., et al. SurePath® LBC improves the diagnostic accuracy of intrahepatic and hilar cholangiocarcinoma. *Cytopathology* 2018; 29: 349-354.
- 11) De Luna, R., Eloubeidi, M. A., Sheffield, M. V., Eltoun, I., Jhala, N., Jhala, D., et al. Comparison of ThinPrep and conventional preparations in pancreatic fine-needle aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol* 2004; 30: 71-76.
- 12) 米田 操, 金山和樹. Cytological study of Liquid-based cytol-

- ogy (LBC) method in pancreas EUS-FNA. *医学検査* 2013 ; 62 : 10-14.
- 13) 日本臨床細胞学会, 編. 細胞診ガイドライン 5. 消化器. 東京 : 金原出版 : 2015.
- 14) Gupta, N., Klein, M., Chau, K., Vadalia, B., Khutti, S., Gimenez, C., et al. Adequate at rapid on-site evaluation (ROSE), but inadequate on final cytologic diagnosis : Analysis of 606 cases of endobronchial ultrasound-guided trans bronchial needle aspirations (EBUS-TBNA). *Diagn Cytopathol* 2019 ; 47 : 367-373.
- 15) Jain, D., Allen, T. C., Aisner, D. L., Beasley, M. B., Cagle, P. T., Capelozzi, V. L., et al. Rapid on-site evaluation of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspirations for the diagnosis of lung cancer : A perspective from members of the pulmonary pathology society. *Arch Pathol Lab Med* 2018 ; 142 : 253-262.
- 16) McKinley, K. L., Stuurman, N., Royer, L. A., Schartner, C., Castillo-Azofeifa, D., Dellling, M., et al. Cellular aspect ratio and cell division mechanics underlie the patterning of cell progeny in diverse mammalian epithelia. *Elife* 2018 ; 7 : e36739.
- 17) Kim, L., Choi, S. J., Park, I. S., Han, J. Y., Kim, J. M., Chu, Y. C. Cytomorphologic features of small cell carcinoma of lung in effusion fluid using a liquid-based cytology technique. *Diagn Cytopathol* 2020 ; 48 : 203-210.
- 18) 広岡保明, 中泉明彦, 岡 輝明, 内藤嘉紀, 有坂好史. 貯留胆汁細胞診の判定基準と検体処理方法. *病理と臨* 2009 ; 27 : 1152-1156.
- 19) Agarwal, P., Toi, P. C., Subramaniam, H., Apoorva, Lakshmi, S. Prospective comparison of cytological specimen adequacy assessment by different rapid staining techniques for rapid on-site evaluation in fine needle aspiration cytology and their cost-effectiveness. *Diagn Cytopathol* 2019 ; 47 : 469-474.
- 20) Porfyridis, I., Georgiadis, G., Michael, M., Frangopoulos, F., Vogazianos, P., Papadopoulos, A., et al. Rapid on-site evaluation with the Hemacolor rapid staining method of medical thoracoscopy biopsy specimens for the management of pleural disease. *Respirology* 2016 ; 21 : 1106-1112.
- 21) Louw, M., Brundyn, K., Schubert, P. T., Wright, C. A., Bolliger, C. T., Diacon, A. H. Comparison of the quality of smears in transbronchial fine-needle aspirates using two staining methods for rapid on-site evaluation. *Diagn Cytopathol* 2012 ; 40 : 777-781.
- 22) Kapoor, K., Datta, C., Pal, D. K. Is liquid-based cytology an alternative to conventional cytology for detection of malignant cells in urine of bladder cancer? Eastern Indian prospective observational study. *Turk J Urol* 2019 ; 45 : 351-356.
- 23) Hashimoto, S., Taguchi, H., Higashi, M., Hatanaka, K., Fujita, T., Iwaya, H., et al. Diagnostic efficacy of liquid-based cytology for solid pancreatic lesion samples obtained with endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration : Propensity score-matched analysis. *Dig Endosc* 2017 ; 29 : 608-616.
- 24) Zhou, W., Gao, L., Wang, S. M., Li, F., Li, J., Li, S. Y., et al. Comparison of smear cytology and liquid-based cytology in EUS-guided FNA of pancreatic lesions : experience from a large tertiary center. *Gastrointest Endosc* 2020 ; 91 : 932-942.
- 25) Itonaga, M., Murata, S. I., Hatamaru, K., Tamura, T., Nuta, J., Kawaji, Y., et al. Diagnostic efficacy of smear plus liquid-based cytology for EUS-FNA of solid pancreatic lesions : A propensity-matched study. *Medicine (Baltimore)* 2019 ; 98 : e15575.

症 例

多形型脂肪肉腫成分を含む両側乳腺腫瘍の1例

安村奈緒子¹⁾ 倉岡 和矢^{1,2)} 菅 亜里紗¹⁾ 藤澤 宏樹¹⁾
 齊藤 彰久¹⁾ 安井 大介³⁾ 重松 英朗³⁾ 谷山 清己¹⁾

独立行政法人国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター病理診断科¹⁾, 同 臨床研究部²⁾, 同 乳腺外科³⁾

背景：両側乳房肉腫は、病因が不明なまれな悪性腫瘍である。今回われわれは、多形型脂肪肉腫成分を含む両側乳腺腫瘍の1例を経験したので報告する。

症例：30歳代、女性。4ヵ月前より両側乳房の腫脹を自覚していた。CT検査にて、両側乳腺に巨大腫瘍と肺や骨への多発転移を認めた。葉状腫瘍が疑われ、穿刺吸引細胞診および針生検が施行された。

細胞診塗抹標本では中～大型で、紡錘形～奇怪形等多彩な細胞形を呈する異型細胞が孤立性や小集塊状に比較的多数出現していた。背景や異型細胞の胞体内に多数の小空胞を認め、それらはズダンⅣ染色陽性であった。免疫細胞化学的に、Vimentin びまん性陽性、S100a 一部陽性、Desmin/CD34/CD68 陰性であり、多形型脂肪肉腫と報告した。生検標本であるため、悪性葉状腫瘍や化生癌の多形型脂肪肉腫様分化の否定は困難であった。

両側乳房針生検標本では、多形性を伴う異型肉腫組織の中に脂肪芽細胞が散見され、乳管癌や葉状腫瘍の像は認めなかった。多形型脂肪肉腫と報告したが、悪性葉状腫瘍や紡錘細胞癌の多形型脂肪肉腫様分化の否定は困難であった。

結論：多形型脂肪肉腫成分を含む両側乳腺腫瘍の1例を経験した。

Key words : Pleomorphic liposarcoma, Fine needle aspiration cytology, Bilateral breast sarcoma, Case report, Lipoblast

I. はじめに

両側乳房肉腫は、病因が不明なまれな悪性腫瘍である¹⁾。また、乳腺原発肉腫は全乳腺悪性腫瘍の1%未満であり、一般的に悪性葉状腫瘍や血管肉腫が多い^{2,3)}。さらに葉状腫瘍は肉腫に変化する素因がある¹⁾。乳腺において脂肪肉腫は、葉状腫瘍から発達したもの、もしくは小葉間質組織(interlobular stromal tissue)から発生したものとされている^{3~5)}。今回われわれは、多形型脂肪肉腫成分を含む両側乳腺腫瘍の1例を経験したので報告する。

II. 症 例

患 者：30歳代、女性。
 既往歴、家族歴：特記事項なし。

Bilateral malignant breast tumors containing pleomorphic liposarcoma components — A case report —

Naoko YASUMURA¹⁾, C. T., I. A. C., Kazuya KURAOKA^{1,2)}, M. D., Arisa KAN¹⁾, C. T., J. S. C., Hiroki FUJISAWA¹⁾, C. T., J. S. C., Akihisa SAITO¹⁾, D. D. S., Daisuke YASUI³⁾, M. D., Hideo SHIGEMATSU³⁾, M. D., Kiyomi TANIYAMA¹⁾, M. D., M. I. A. C.

¹⁾Department of Diagnostic Pathology, ²⁾Department of Clinical Research, ³⁾Department of Breast Surgery, National Hospital Organization Kure Medical Center and Chugoku Cancer Center

論文刷請求先 〒737-0023 広島県呉市青山町3の1 独立行政法人国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター病理診断科 安村奈緒子

令和2年6月8日受付

令和2年6月29日受理

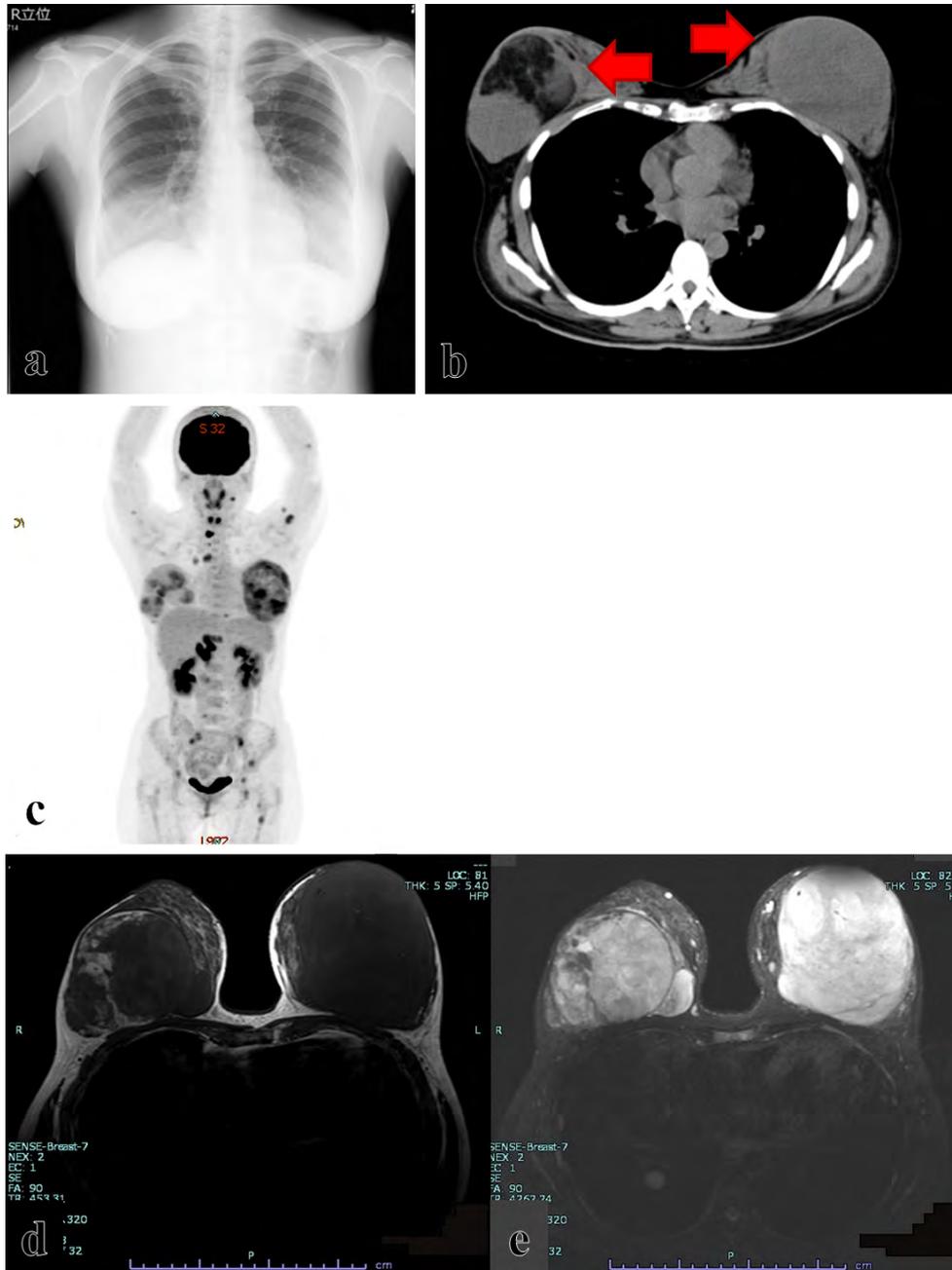


Photo. 1 a : X-ray image showing infiltrative opacities in the lower lung fields bilaterally.
 b : Computed tomographic scan image showing a large low-density mass in both breasts.
 c : Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography maximum intensity projection image showing multiple FDG-avid lesions.
 d, e : Magnetic resonance imaging showing the right breast tumor of 10.7 cm maximum diameter containing fat components, and the left breast tumor of 10.4 cm maximum diameter containing prominent mucus components (d : fat-saturated T1, e : fat-saturated T2).

現病歴：4ヵ月前に両側乳房の腫脹に気づき、2ヵ月前に左乳房のさらなる腫脹の憎悪と発赤、疼痛を自覚したが、受診機会を逸していた。咳嗽、発熱、左胸の疼痛と咳嗽時腰痛を主訴に他院を受診。胸部X線検査にて、両下肺に浸潤影を認めた(Photo. 1a)。精査加療目的に当院紹介受診と

なった。Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) および computed tomography (CT) 検査にて、両側乳腺に内部低吸収な巨大腫瘍、両肺に多発結節と左上腕、胸骨、第12胸椎、骨盤骨、左大腿骨に多発骨転移、腓頭部背側から肝門部までのリンパ節転移、甲状腺右葉に10

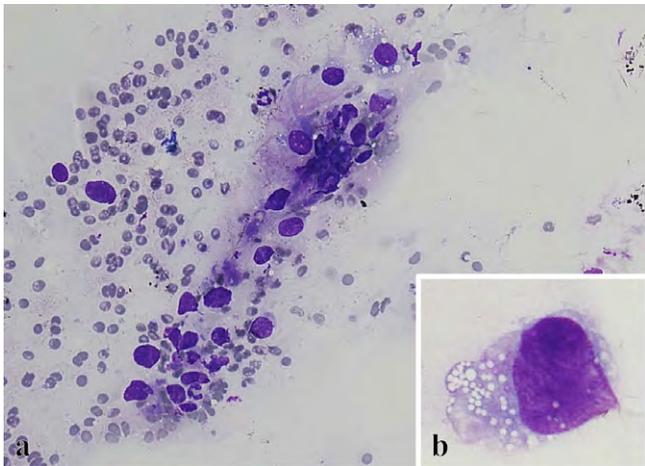


Photo. 2 a : Fine needle aspiration cytology showing atypical cells with numerous cytoplasmic vacuoles of varying sizes and large, hyperchromatic nuclei. b : The most prominent feature is the presence of numerous cytoplasmic vacuoles of varying sizes (Diff-quick® staining, a : $\times 20$, b : $\times 60$).

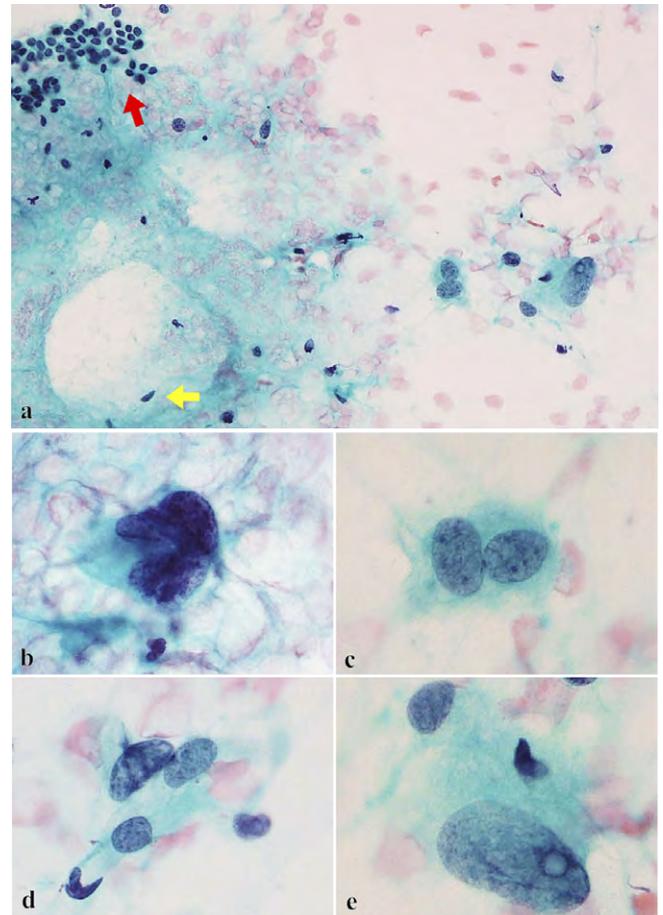


Photo. 3 a : Fine-needle aspiration cytology showing a small number of cells in a bloody background. A few ductal epithelial cells showing a two-cell pattern with myoepithelial cells (red arrow) and naked bipole nuclei without atypia (yellow arrow). The atypical cells appear scattered. No mitotic figures or evidence of necrosis are seen (Pap. staining, $\times 20$).

b-e : The nuclei of the atypical cells are pleomorphic and hyperchromatic, with coarse granular chromatin and occasional prominent nucleoli. The cytoplasm is pale, ranging from scanty to abundant (Pap. staining, $\times 60$).

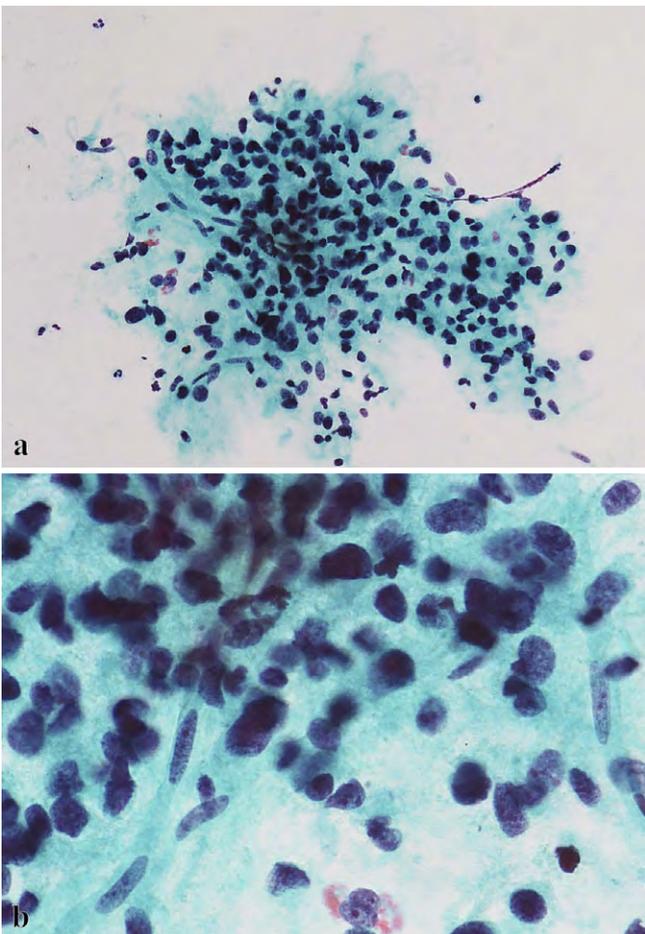


Photo. 4 a, b : Atypical cell clusters with high cell densities were observed in the smears prepared from the aspiration needle washings (Pap. staining, Liqui-PREP™ (LP), a : $\times 20$, b : $\times 60$).

mm 大の低吸収腫瘍を認めた (Photo. 1b, c). 乳癌の多発肺転移、骨転移が疑われた。両側乳房はハンドボール大に腫脹し、可動性良好、弾性であった。Magnetic resonance imaging (MRI) 検査では、右乳腺腫瘍は最大径 10.7 cm で脂肪成分が認められ、左乳腺腫瘍は最大径 10.4 cm で粘液成分が認められた (Photo. 1d, e)。両側ともに腫瘍は充実成分を伴っていた。超音波検査では、腫瘍が大きいため質的評価は困難であった。葉状腫瘍が疑われ、穿刺吸引細胞診および針生検が施行された。

経過 : 乳腺腫瘍が脂肪肉腫と診断された後、以前より指摘されていた甲状腺右葉の腫瘍に対し、穿刺吸引細胞診

を施行した。甲状腺乳頭癌の細胞像を呈していた。なお、低分化癌や未分化癌の成分は認められなかった。乳腺脂肪肉腫の治療が優先され、咳嗽などの有症状の遠隔転移症例であったため、外科的切除はせず、化学療法が施行されるも、腫瘍は原発巣、転移巣ともに増大し、受診から 13 ヶ月後、永眠された。

III. 細胞学的所見

穿刺吸引細胞診の標本作製はベッドサイドで技師が吸引物を 1 枚のスライドガラス上に吹き付け、擦り合わせ法にて Papanicolaou 染色用と迅速 Diff-quick® 染色用の 2 枚を作製した。吹き付け後の穿刺針を液状細胞診固定液 (Liqui-PREP™ (LP); LGM International Inc.) を用いて洗浄し穿刺針内に残存している細胞の回収を行った。Diff-quick® 染色標本では、孤立散在性に大型で核形不整の強い異型細胞を認めた (Photo. 2a)。背景や異型細胞の胞体内に大小さまざまな空胞を認めた (Photo. 2b)。Papanicolaou 染色標本では、異型のない双極裸核が散見され筋上皮細胞との 2 相性を伴う乳管上皮細胞がごく少数認められた (Photo. 3a)。中～大型、紡錘形、類円形、奇怪な形など多彩な細胞形を呈する異型細胞が孤立散在性に比較的多数出現していた。

異型細胞の細胞質は淡く、核は中～大型、紡錘形、類円形、奇怪形など多形性であり、大小不同性が強く、強い核形不整、核縁菲薄、顆粒状のクロマチン増量を認め、核小体は一部細胞で明瞭であった (Photo. 3b-e)。穿刺吸引針洗浄液塗抹標本 (LP 法) では、細胞密度の高い異型細胞集塊を少数認めた (Photo. 4)。作製したすべての標本に壊死や核分

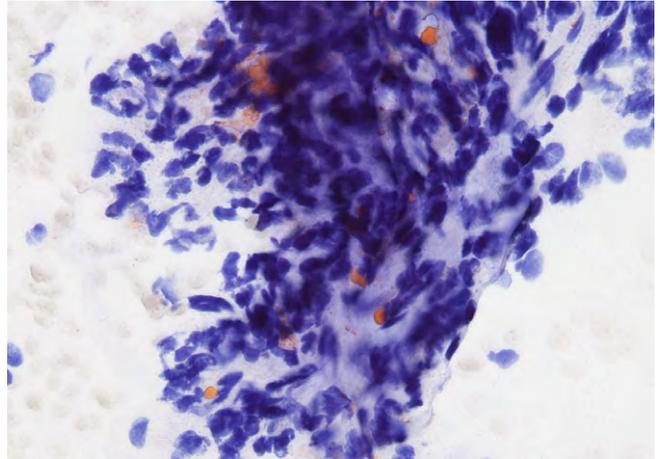


Photo. 5 Sudan IV staining revealed numerous fat droplets in the cytoplasm and extraplasmatic of the atypical cells ($\times 40$).

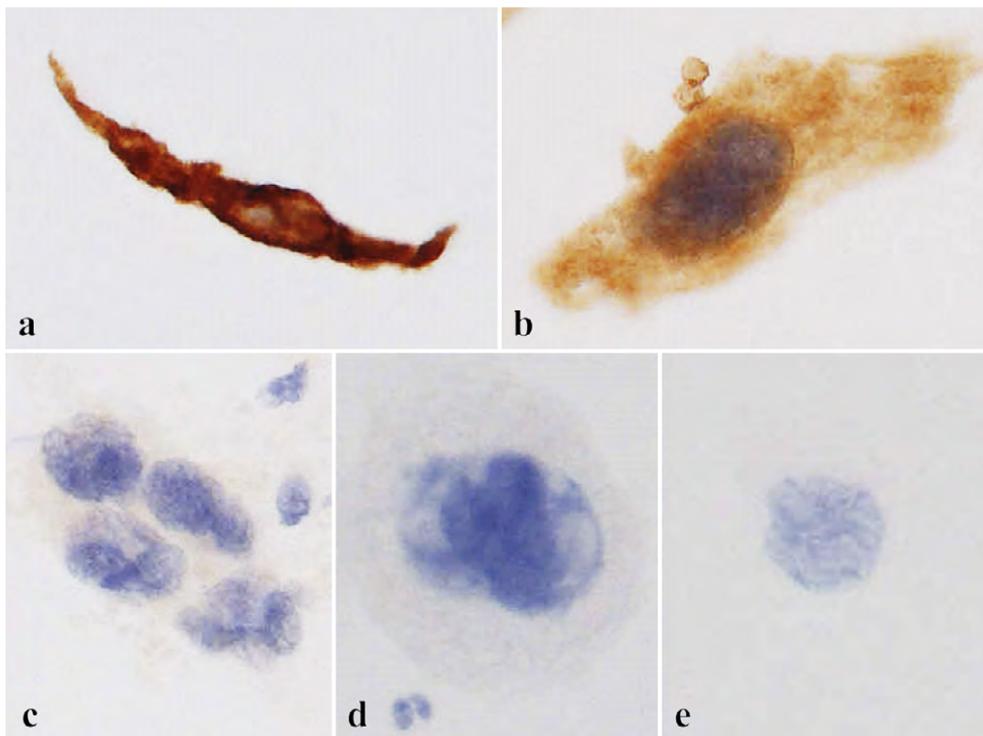


Photo. 6 The atypical cells showed positive immunostaining for Vimentin (a) and S100a (b), and negative immunostaining for Desmin (c), CD34 (d), and CD68 (e) (Immunocytochemical staining, LP, $\times 60$).

裂像は認められなかった。迅速 Diff-quick® 染色標本にて認められた胞体内外の小空胞は、ズダンIV染色にて陽性を示した(Photo. 5)。LP法にて免疫細胞化学的検索を行ったところ、Vimentinはびまん性に陽性、S100aは一部陽性、Desmin/CD34/CD68は陰性であった(Photo. 6)。背景の双極裸核に異型を認めず、また乳管癌の所見も認めなかったことから、多形型脂肪肉腫と報告したが、悪性葉状腫瘍や化生癌の多形型脂肪肉腫様分化の否定は困難であった。

IV. 組織学的所見

両側乳房生検は、両側ともにC領域から4本ずつ採取された。組織標本では、大小不同性を示す紡錘形あるいは多角形の腫瘍細胞が大小の脂肪細胞を伴い増生していた。大型で奇怪な核、単～多空胞状や圧排され偏在した濃染核を有する印環細胞様の脂肪芽細胞が混在していた。標本内に葉状腫瘍の像は認められなかった。核分裂像は、左側乳房生検標本では10高倍率視野中17個認められた(Photo. 7)が、右側乳房生検標本では認められなかった。免疫組織化学的検討にて上皮系マーカー(CAM5.2, CK 34βE12, CK 5/6, CK wide), CD34, BCL-2, MDM2は陰性、EGFRは1+, Survivin, p63は一部陽性、CDK-4, p16は強陽性を示した(Photo. 8)。以上の所見より、両側ともに多形型脂肪肉腫と報告した。広範囲の検体採取は行っておらず、悪性葉状腫瘍や化生癌(特に紡錘細胞癌)の多形型脂肪肉腫様分化の除外は困難であった。

V. 考 察

両側発生乳房肉腫は、病因が不明なまれな悪性腫瘍である¹⁾。また、乳腺原発肉腫は全乳腺悪性腫瘍の1%未満であり、悪性軟部腫瘍においても5%に満たない^{2,3)}。一般的に悪性葉状腫瘍や血管肉腫¹⁾が多く、さらに葉状腫瘍は他の肉腫に分化する素因がある¹⁾。悪性葉状腫瘍において頻度の高い順に記載されている肉腫性間質要素は、線維肉腫、脂肪肉腫、脂肪肉腫を伴う線維肉腫、軟骨肉腫、横紋筋肉腫、および骨肉腫が挙げられ、遠隔臓器への転移も報告されている²⁾。乳腺における脂肪肉腫は、上記のとおり、葉状腫瘍から発達したもの、もしくは小葉間質組織(interlobular stromal tissue)から発生したものとされている³⁻⁶⁾。後者は過去文献に報告されている症例のうち約4割とされている⁵⁾。両側に発生した乳房肉腫(悪性葉状腫瘍を含む)を症例報告した文献は、論文検索サイトPubMedとGoogle scholarにて「Bilateral breast sarcoma」というwordで検索したかぎりでは37例程度であり、それ

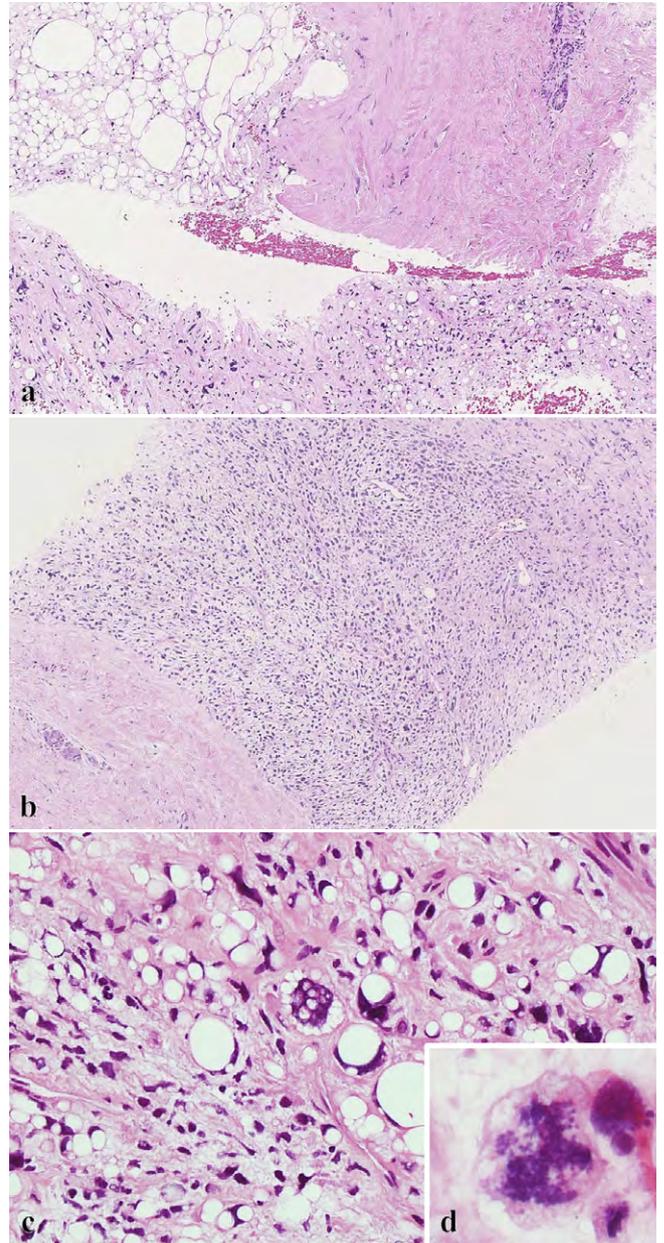


Photo. 7 a, b : Biopsy specimens from both breasts showed features of pleomorphic sarcoma. There were some lipoblasts. There was no phyllodes pattern in the specimens from either breast (HE staining, $\times 5$, a : right breast biopsy ; b : left breast biopsy).
c : The tumor was predominantly composed of atypical spindle-shaped to polygonal cells with hyperchromatic nuclei. There were numerous lipoblasts with scalloped nuclei and single or multiple vacuoles in the cytoplasm (HE staining, $\times 20$).
d : Left breast biopsy specimen showing 17 mitotic figures per 10 high power fields (HE staining, $\times 60$).

ぞれ血管肉腫12例、骨髄性肉腫10例、悪性葉状腫瘍8例、脂肪肉腫2例、線維肉腫2例、Ewing肉腫2例、横紋筋肉腫1例であった^{5,7)}。葉状腫瘍は短期間で急速に増大を示す

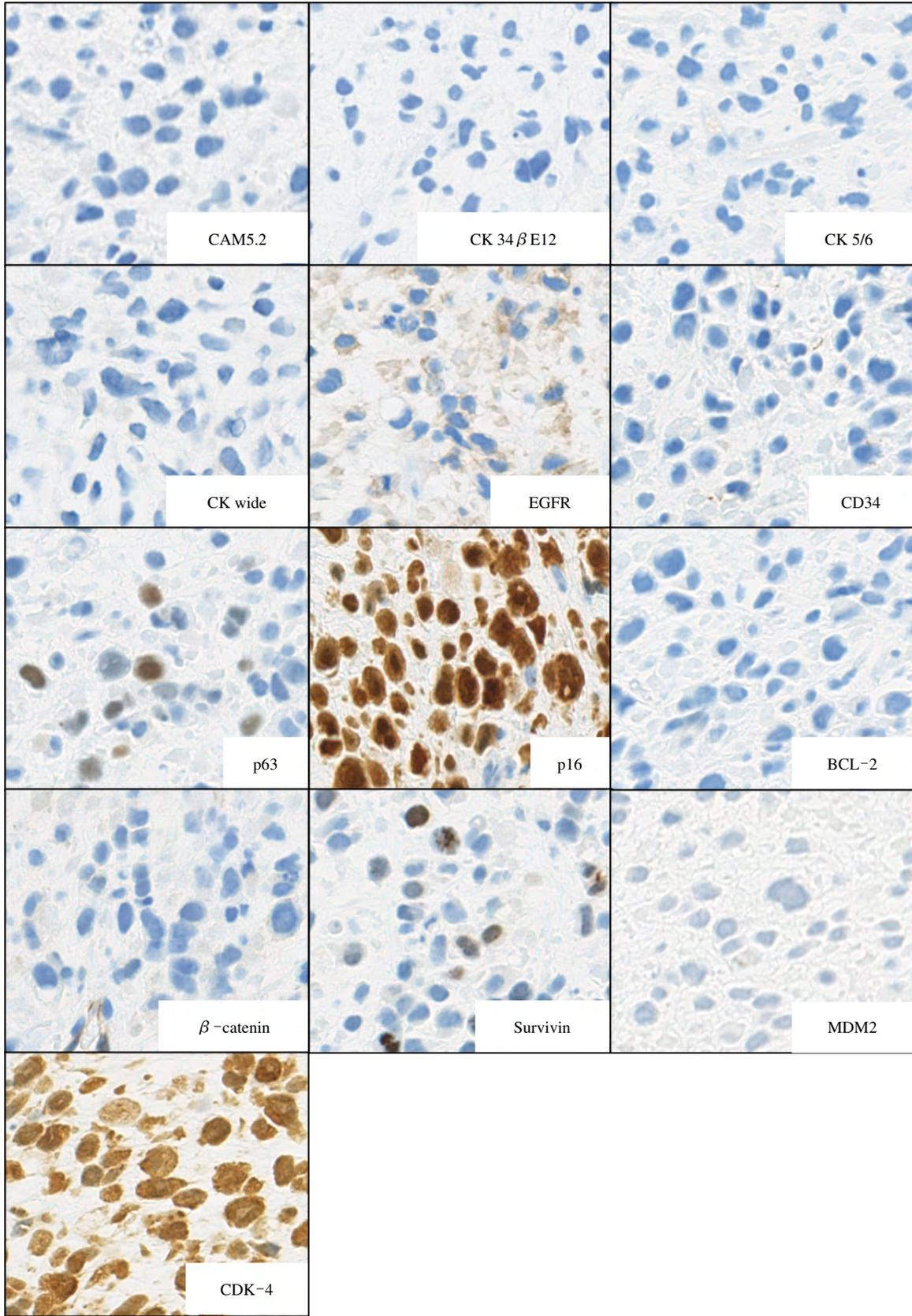


Photo. 8 Immunohistochemical staining yielded negative results for a panel of cytokeratins (CKs) (CAM 5.2, CK 34βE12, CK5/6, CK wide), CD34, BCL-2, β-catenin, and MDM2. Partially positive staining was noted for EGFR (1+), survivin and p63. Strongly positive staining was noted for p16 and CDK-4. All original images were captured at ×40 magnification.

のに対し、乳腺原発脂肪肉腫はほとんどの症例において腫瘍は触知、もしくはマンモグラフィ検診で検出され、徐々に大きくなり、ときに痛みを伴うことがある^{3-5,8)}。Austinらは、両者は同様の経過をたどるため、2つの区別は臨床的にほとんど重要ではないかもしれないと示唆している⁹⁾。本例は乳房の腫脹を自覚してから数ヵ月間で腫脹の憎悪および疼痛の発現がみられたことから、臨床的に葉状腫瘍が疑われた。しかしながら、両側乳房ともに針生検組織標本中、明らかな葉状腫瘍や乳管癌の成分は認められなかったため、多形型脂肪肉腫と報告した。

脂肪肉腫はWHOの組織型分類にて、高分化型、粘液型、多形型、脱分化型と4つに分類されている¹⁰⁾。Austinらによると乳腺原発脂肪肉腫症例の半数は粘液型であり、高分化型、多形型と続くと報告されている⁹⁾。杉山らの報告では、本邦においても粘液型が70%、高分化型が30%を占めるとされている¹¹⁾。予後は組織学的グレードと浸潤の程度に影響される^{5,6)}。多形型脂肪肉腫は遠隔転移のリスクがあり、主に肺、肝、骨への転移が多い^{3,5)}。他の肉腫と異なり、ときに腋窩リンパ節へ転移することがある^{3,5,8)}。本例は、腋窩リンパ節腫大は認めず、両肺に多発転移、臍頭部～肝門部リンパ節転移、胸椎転移を認め、血行性に転移したと考えられる。

乳腺腫瘍において、多空胞状細胞質を有する細胞が認められる場合、鑑別疾患はシリコン肉芽腫や脂肪壊死、未分化多形肉腫、印環細胞癌があげられる³⁻⁵⁾。シリコン肉芽腫や脂肪壊死は、細胞異型を示さず、炎症や多核巨細胞が認められる^{4,5)}。印環細胞癌や未分化多形肉腫を否定するには脂肪芽細胞の検出が重要となる^{3,5)}。本例のように、乳腺細胞診において肉腫様異型細胞が認められた場合、原発性肉腫より悪性葉状腫瘍や化生癌の可能性のほうがはるかに高い⁸⁾。悪性葉状腫瘍や化生癌との鑑別には広範囲のサンプリングを行い、それぞれ浸潤性もしくは非浸潤性乳管癌の存在や悪性葉状腫瘍特有の良性乳管上皮細胞の存在を除外することが重要である^{3,6)}。本例では、外科的切除が行われず広範な切り出しは不可能であった。組織生検標本では、腫瘍部と正常部の境界に葉状腫瘍特有の正常乳管上皮細胞の存在や乳管癌の存在は認められなかった。細胞診標本においても囊胞の存在を疑わせる泡沫細胞は認めず、正常の双極裸核細胞と2相性を伴う正常乳管上皮細胞が少数散見され、葉状腫瘍や乳管癌の存在を疑う所見は認められなかった。Üzümlerらは、上皮の分化が明らかでない多形性腫瘍を認めた場合、生検材料は特に免疫組織化学的に検討する必要があると報告している⁵⁾。今回、葉状腫瘍、化生癌および脂肪肉腫を免疫組織化学的に検討した文献をもとに免疫組織化学的に化生癌のマーカーとして、上皮系マ-

ーカー (CAM5.2, CK 34 β E12, CK 5/6, CK wide), 筋上皮マーカー (p63), そして化生癌の肉腫様成分においても強陽性を示すEGFRを、葉状腫瘍のマーカーとしてCD34, そして多形型脂肪肉腫のマーカーとしてGhadimiらが検討に使用していたBCL-2, CDK4, MDM2, p16, Survivin, β -cateninを用いて追加検討を行った¹²⁻¹⁴⁾。Ghadimiらの報告では、多形型脂肪肉腫の陽性率はそれぞれ93%, 30%, 0%, 100%, 100%, 68%と報告されている¹³⁾。上皮系マーカーが陰性を示したことに加え、EGFRが1+であったこと、化生癌の脂肪肉腫様分化がまれであることから、化生癌の脂肪肉腫様分化に関しては、紡錘細胞癌の可能性の除外は困難ではあるが、どちらかといえば否定的と思われた。悪性葉状腫瘍においてCD34の陽性率は37~57%と報告されている¹⁴⁾。以上の所見から、本例は悪性葉状腫瘍の多形型脂肪肉腫様分化、もしくは多形型脂肪肉腫が疑われた。葉状腫瘍に併発する場合、時期的に葉状腫瘍の像が肉腫により置換されていることがある。広範囲のサンプリングを行っていないため、組織学的に悪性葉状腫瘍や紡錘細胞癌の脂肪肉腫様分化の完全な否定は困難であった。

本例は、ベッドサイド細胞診での迅速Diff-quick[®]染色標本にて、肉腫を疑う強い核異型を示す細胞と背景や異型細胞の胞体内に多数の小空胞を認め、追加染色用の検体にて、ズダンIV染色細胞診標本を作製することができた。異型細胞の胞体内の小空胞はズダンIV染色陽性であり脂肪芽細胞と考えられた。多空胞状細胞質を有する異型細胞を認めた場合、葉状腫瘍や化生癌の肉腫様分化などの可能性を考慮し、可能な限り数ヵ所からの検体採取を行うことが望ましいと思われた。

VI. 結 語

背景や細胞質内に多数の小空胞を含む異型細胞の存在は多形型脂肪肉腫を示唆する重要な所見と考えられる。これらの所見が認められた場合、原発性肉腫、悪性葉状腫瘍の肉腫様分化および化生癌の肉腫様分化を考慮することも肝要である。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第55回日本臨床細胞学会秋期大会(2016年11月, 大分)で報告しました。

謝辞: 本症例の診断において、ご指導、ご助言いただきました国立病院機構九州がんセンター乳癌科 厚井裕三子先生、神戸大学医学部附属病院病理部 吉田美帆技師、当院放射線診断科 松浦範明先生に深謝いたします。

Abstract

Background : Bilateral breast sarcomas are rare malignancies of unknown etiology. The most commonly reported histological subtypes of breast sarcoma are angiosarcoma, fibrosarcoma, and undifferentiated pleomorphic sarcoma. Furthermore, phyllodes tumors show a propensity for sarcomatous transformation. We report a case of bilateral malignant breast tumors containing pleomorphic liposarcoma components.

Case : A woman in her 30 s presented to another hospital with a 4-month history of rapid enlargement of both breasts. CT revealed a large low-density mass in each of the breasts and multiple nodules in the lungs and bone. Both breasts had swelled to the size of a handball, and contained readily movable elastic lumps. Phyllodes tumor was suspected, and fine-needle aspiration and core needle biopsy were performed. Fine-needle aspiration showed a large number of scattered solitary atypical cells containing spindle-shaped, oval, or bizarre nuclei. The nuclei of the atypical cells varied in size as well as form. The nuclei contained dense granular chromatin and some contained conspicuous nucleoli. Sudan IV staining revealed lipid droplets in the endoplasmic reticulum of the cells. Biopsy specimens obtained from the lesions in both breasts revealed features of pleomorphic sarcoma. There were numerous lipoblasts. There was no evidence of phyllodes tumor or ductal carcinoma components in the specimens. Primary liposarcoma, malignant phyllodes tumor with liposarcomatous differentiation, and metaplastic carcinoma with liposarcomatous differentiation were considered for the differential diagnosis.

Conclusion : We encountered a rare case of bilateral malignant breast tumors containing pleomorphic liposarcoma components.

文 献

- 1) Galaychuk, I., Nitefor, L., Perepyolkina, I. Bilateral Breast Sarcoma In Women With Macromastia. *Eureka : Health Sciences* 2017 ; 4 : 49-54.
- 2) Holm, M., Aggerholm-Pedersen, N., Mele, M., Jørgensen, P., Baerentzen, S., Safwat, A. Primary breast sarcoma : A retrospective study over 35 years from a single institution. *Acta Oncol* 2016 ; 55 (5) : 584-590.
- 3) Mardi, K., Gupta, N. Primary pleomorphic liposarcoma of breast : A rare case report. *Indian J Pathol Microbiol* 2011 ; 54 : 124-126.
- 4) Demaria, S., Yee, H. T., Cangiarella, J., Cohen, J. M., Chhieng, D. C. Fine Needle Aspiration of primary pleomorphic liposarcoma of the breast. *Acta cytol* 1999 ; 43 : 1131-1136.
- 5) Üzüim, N., Celasin, H., Ataoğlu, Ö. Pleomorphic liposarcoma of the breast misdiagnosed as carcinoma in a tru-cut biopsy. *Eur J Breast Health* 2010 ; 6 : 87-90.
- 6) Lokuhetty, D., White, V. A., Watanabe, R., Cree, I. A. WHO Classification of Tumours, Breast Tumours, 5th edition, volume 2. Lyon : IARC press ; 2019. 225-227.
- 7) Pandit, A. A., Vora, I. M., Shenoy, S. G., Gurjar, A. M. Bilateral cystosarcoma phylloides with osteogenic sarcomatous stroma (a case report with review of literature). *J Postgrad Med* 1985 ; 31 : 215-216.
- 8) Mukherjee, A., Nath, J., Dey, D., Chakravorty, S., Sinha, S., Chatterjee, T. A rare case report of primary pure pleomorphic liposarcoma of breast with cytological and histopathological findings. *J Cancer Sci Clin Oncol* 2017 ; 4 (1) : 1-4.
- 9) Austin, R. M., Dupree, W. B. Liposarcoma of the breast : a clinicopathologic study of 20 cases. *Hum Pathol* 1986 ; 17 : 906-913.
- 10) Fletcher, C. D. M., Bridge, J. A., Hogendoorn, P. C. W., Mertens, F. WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone, 4th edition. Lyon : IARC press ; 2013. 33-43.
- 11) 杉山和義, 河端 誠, 的場敏明, 菊池直心夫, 福永正氣, 木所昭夫・ほか. 乳腺原発脂肪肉腫の一例. *日臨外医学会誌* 1991 ; 52 (12) : 2907-2911.
- 12) Leibl, S., Moinfar, F. Metaplastic breast carcinomas are negative for Her-2 but frequently express EGFR (Her-1) : potential relevance to adjuvant treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitors? *J Clin Pathol* 2005 ; 58 (7) : 700-704.
- 13) Ghadimi, M. P., Liu, P., Peng, T., Bolshakov, S., Young, E. D., Torres, K. E., et al. Pleomorphic liposarcoma : clinical observations and molecular variables. *Cancer* 2011 ; 117 (23) : 5359-5369.
- 14) Zhang, Y., Kleer, C. G. Phyllodes Tumor of the Breast : Histopathologic Features, Differential Diagnosis, and Molecular/Genetic Updates. *Arch Pathol Lab Med* 2016 ; 140 (7) : 665-671.

症 例

乳腺多形腺腫の1例

倉澤 佳奈 藤中 浩樹 岩瀬 大輔 立石 愛美
 高城 理香 西尾 祥邦 佐々木志保 島津 宏樹
 伏見 博彰

地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪急性期・総合医療センター病理科

背景：多形腺腫は唾液腺に好発する最も頻度の高い良性腫瘍だが、乳腺原発のものはきわめてまれである。今回われわれは乳腺に生じた多形腺腫の1例を経験したため、細胞像を中心に報告する。

症例：80歳代、女性。胸部X線にて左乳房に石灰化を指摘され、左EC領域に2.5 cm大の弾性のある腫瘤を触知した。穿刺吸引細胞診（FNA）を施行し、多量の粘液とともに異型の乏しい上皮細胞集塊が多数出現していたため、mucocoele-like tumor または粘液癌疑いとなり、摘出生検がなされ、摘出標本にて捺印細胞診を行った。その結果ギムザ染色にて異染性を示す多量の粘液とともに多彩な形態を呈する筋上皮細胞や軟骨基質成分も認められ、多形腺腫が疑われた。摘出腫瘤の剖面は白色充実性で、一部に透明感がみられた。組織診では腺組織および形質細胞様筋上皮細胞の背景に粘液性間質がみられ、上皮および筋上皮様の細胞から軟骨成分に移行する像がみられたため、多形腺腫と診断された。

結論：乳腺の細胞診にて強い異染性を伴う粘液や多彩な筋上皮細胞がみられた場合、多形腺腫の可能性も念頭におくことが必要である。

Key words : Breast, Fine needle aspiration cytology, Pleomorphic adenoma

I. 緒 言

多形腺腫（pleomorphic adenoma）は唾液腺に好発し、全唾液腺腫瘍の55~70%を占める最も頻度の高い良性腫瘍であり、組織学的には腺管成分、筋上皮細胞、筋上皮由来の粘液腫様間質成分、軟骨などが混在し、多彩な像を示すのが特徴である¹⁾。乳腺原発の同腫瘍はきわめてまれで

II. 症 例

ある。今回われわれは、乳腺に発生した多形腺腫の1例を経験したため、細胞像を中心に報告する。

患者：80歳代、女性。

主訴：左乳房石灰化。

既往歴：子宮脱。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：10年以上前より左乳房にしこりを自覚し、精査するも異常なし。今回前医にて左乳房石灰化（Photo. 1, 2）を指摘され、精査目的に当センター乳腺外科に紹介受診となった。

現症：視触診にて左EC領域に2.5 cm大の弾性のある腫瘤を触知し、左乳腺穿刺吸引細胞診（fine needle aspiration : FNA）を施行した。その結果、mucocoele-like tumor や粘液癌が疑われ、core needle biopsy（CNB）が行われた。CNB標本では上皮成分から粘液腫様・軟骨様への移

Pleomorphic adenoma of breast—A case report—

Kana KURASAWA, C. T., J. S. C., Hiroki FUJINAKA, C. T., J. S. C., Daisuke IWASE, C. T., J. S. C., Megumi TATEISHI, C. T., J. S. C., Rika TAKAGI, C. T., J. S. C., Yoshikuni NISHIO, C. T., J. S. C., Shiho SASAKI, C. T., J. S. C., Kohki SHIMAZU, M. D., Hiroaki FUSHIMI, M. D.

Department of Pathology, Osaka General Medical Center

論文別刷請求先 〒558-8558 大阪市住吉区万代東3の1の56 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪急性期・総合医療センター病理科 倉澤佳奈

令和2年7月29日受付

令和2年10月16日受理

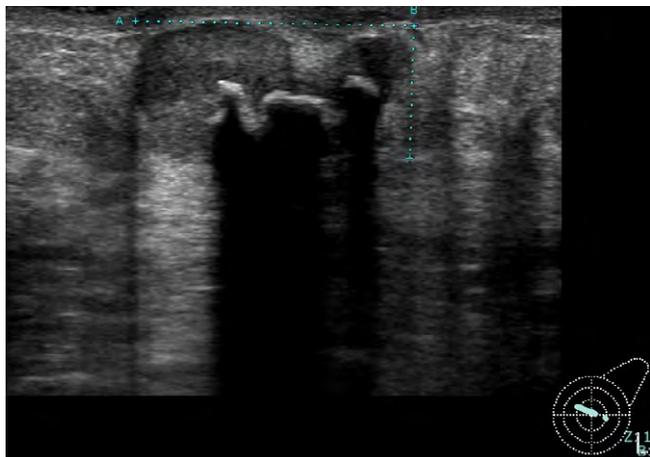


Photo. 1 Ultrasonographic image of the breast showing an irregular hypoechoic mass containing several calcifications.

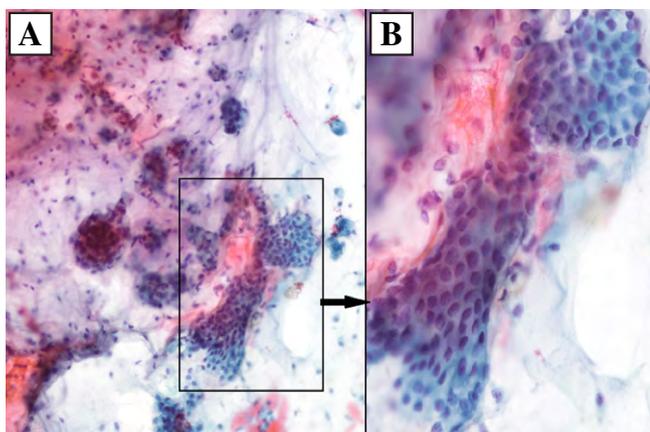


Photo. 3 Fine-needle aspiration cytology (Papanicolaou staining, A, ×10, B, ×40). A large quantity of mucin and various myoepithelial cells are observed.

行像が見られ、上皮細胞と筋上皮細胞によって構成された腫瘍であると推測され、pleomorphic adenoma が第一に考えられた。その後、腫瘍摘出生検が行われた。摘出検体より捺印細胞診、組織診を行った。

術前 FNA 細胞像 (Photo. 3)：多量の粘液とともに多数のシート状の上皮細胞集塊が見られた。また細胞質内に粘液様物質を含む細胞も見られた。個々の細胞異型は乏しかった。以上の所見より、判定は adequate, suspicious for malignancy とし、推定病変として mucocoele-like tumor や粘液癌の可能性を考えた。

摘出検体捺印細胞像 (Photo. 4)：多量の粘液とともに多数の異型の乏しい上皮細胞集塊を認めた。上記の粘液はギムザ染色にて強い異染性を示しており、間質性粘液が想定された。多彩な形態を呈する筋上皮細胞が出現していた。また、上皮細胞集団からの筋上皮細胞への移行像や軟骨基



Photo. 2 Mammographic image showing a the calcific lesion in the left EC area.

質物質が見られ、以上の所見より多形腺腫が考えられた。

摘出検体肉眼像 (Photo. 5)：最大径 2.5 cm の腫瘍が認められた。断面は分葉状白色充実性で弾力があり、一部に透明感が見られた。周囲との境界は明瞭であった。

摘出検体組織像 (Photo. 6)：上皮細胞および筋上皮様細胞/基底様細胞の二相性を有する異型の乏しい腺組織成分が密に配列している領域が見られた。腺組織成分は形質細胞様筋上皮細胞に移行しており、粘液性間質および軟骨成分を取り巻くように上皮成分が見られた。上皮および筋上皮様の細胞から軟骨成分に移行する像が見られたため、組織診断は多形腺腫と診断された。

III. 考 察

多形腺腫は唾液腺に好発する良性腫瘍であるが、ごくまれに乳腺にも発生することが報告されており²⁻⁴⁾、現在まで 81 例の報告がある。WHO 分類では上皮筋上皮性良性腫瘍として記載されている⁵⁾。

乳腺に発生した多形腺腫は腺筋上皮腫や mucocoele-like tumor, 化生癌が鑑別疾患として挙げられ、粘液癌との鑑別が困難であった症例⁶⁾や局所再発を繰り返した症例⁷⁾も報告されている。腺筋上皮腫は乳管上皮細胞と筋上皮細胞の 2 種類の細胞で構成されており、腫瘍性筋上皮細胞に核内細胞質封入体が観察されるのが特徴とされており、本例とは異なる。粘液癌や mucocoele-like tumor では上皮性粘液

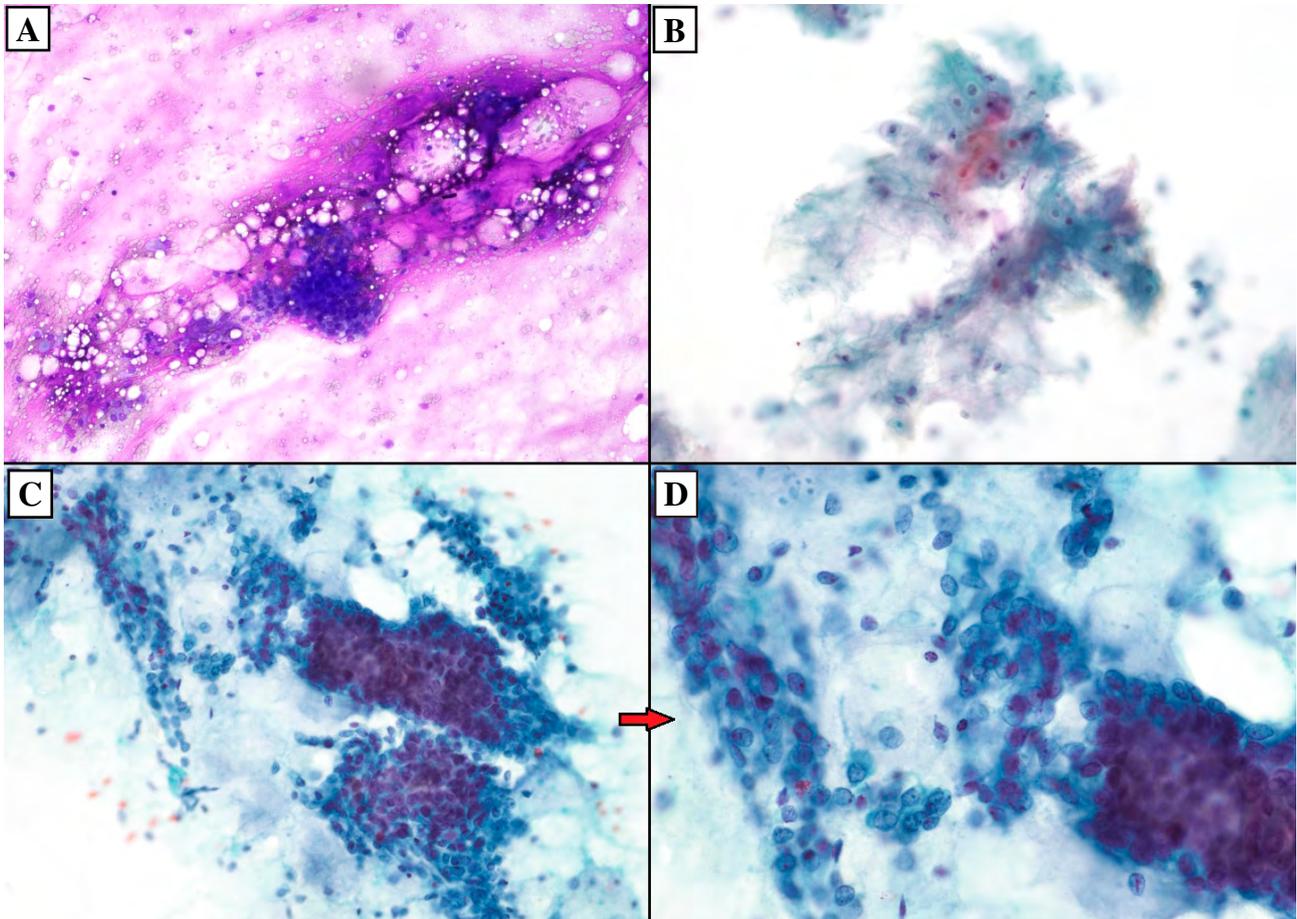


Photo. 4 Imprint cytology images (A : Giemsa staining, $\times 10$, B-D : Papanicolaou staining, B, C, $\times 10$, D, $\times 40$).
A : A large quantity of metachromatic mucin. B : Cartilage elements. C, D : Myoepithelial cells contiguous with mesenchymal elements.

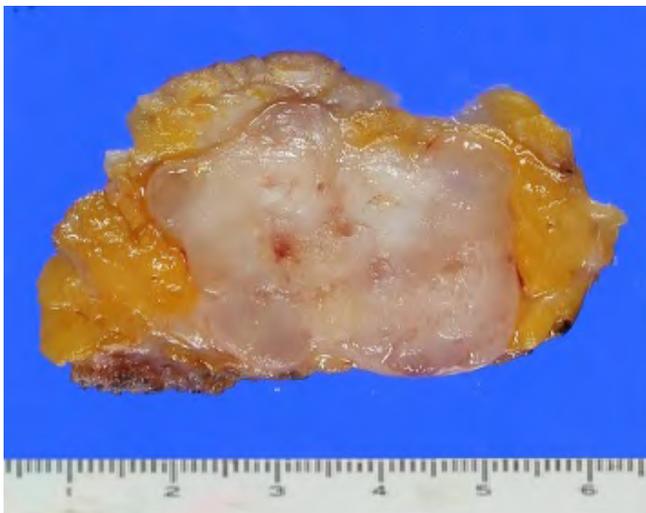


Photo. 5 Gross findings of the resected material. The cut surface of the tumor reveals a white color of the tumor with a clear border.

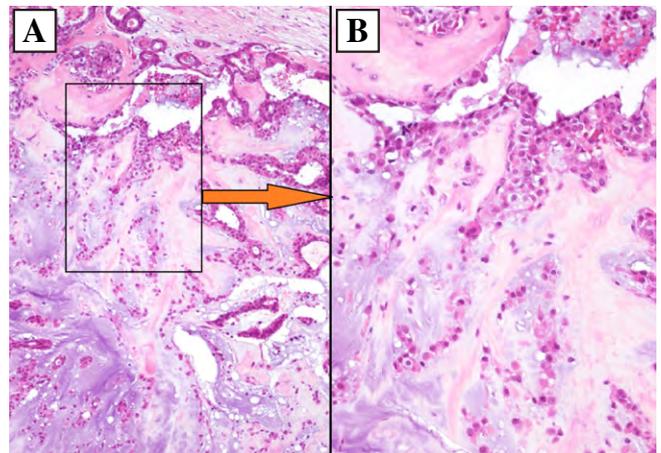


Photo. 6 Histological findings (HE staining, A, $\times 10$, B, $\times 20$). Myoepithelial cells contiguous with mesenchymal elements are observed.

が多量にみられ、粘液癌では筋上皮細胞を欠いた腫瘍細胞がみられる⁸⁾。本例ではギムザ染色にて異染性を示す間質性粘液や筋上皮細胞が多数みられたためこれらの腫瘍は否定的である。化生癌でも多形腺腫と同様に軟骨基質がみられるが、腫瘍細胞の異型が強いため鑑別が可能である。多形腺腫は上皮細胞に明らかな異型がみられず、軟骨基質の出現や、形質細胞様、粘液腫様、紡錘形など多彩な筋上皮細胞が認められることが特徴的な所見とされており¹⁾、細胞診でこれらの所見に着目することが重要である。

今回、術前に行われた FNA では多量の粘液と異型の乏しい上皮細胞集塊が主に採取され、筋上皮細胞が乏しかったために多形腺腫の推定ができなかった。捺印細胞診では FNA での細胞診と同様、多量の粘液や異型の乏しい上皮細胞集塊が採取されていたが、それらとともに多彩な細胞像を示す筋上皮細胞が多数みられた。また、ギムザ染色にて異染性を示す軟骨基質もみられた。これらの所見により、捺印細胞診では多形腺腫を推定することが可能であった。

乳腺に多形腺腫が発生することはきわめてまれであるが、強い異染性を示す多量の間質性粘液と多彩な形態を示す筋上皮細胞が認められた場合は、多形腺腫の可能性を念頭におくことが必要であると認識した症例であった。

IV. 結 語

多形腺腫が乳腺に発生することはきわめてまれであるが、細胞診にて強い異染性を示す粘液や多彩な形態を示す筋上皮細胞を認めた場合、その可能性も念頭におく必要がある。

筆者らは開示すべき利益相反状態はありません。

なお本論文の論旨は第 59 回日本臨床細胞学会総会（春期大会）にて発表いたしました。

謝辞 本症例において臨床情報をご提供いただいた、当センター乳腺外科 田淵由希子医長、画像診断科 細見尚弘主任部長に深謝いたします。

Abstract

Background : Pleomorphic adenoma, a common tumor of the sali-

vary glands, is rarely found in the breast. Herein, we report a case of pleomorphic adenoma of the breast which was difficult to diagnose by fine needle aspiration cytology (FNA) alone.

Case : A woman in her 80s visited our medical center after she noticed a mass in the left breast. A mucocele-like tumor or mucinous carcinoma was suspected from the findings of FNA, and excisional biopsy was performed to obtain a definitive diagnosis. Imprint cytology of the mass showed a large quantity of metachromatic mucin, epithelial cells, and various myoepithelial cells. There were myoepithelial cells that were contiguous with mesenchymal elements. Histopathology revealed myoepithelial cells contiguous with cartilage elements.

Conclusion : The possibility of pleomorphic adenoma of the breast should be borne in mind when cytology reveals a large quantity of metachromatic mucin, epithelial cells, and obtained from mammary gland myoepithelial cells.

文 献

- 1) 森永正二郎. 唾液腺腫瘍アトラス. 東京: 金原出版; 2007. 40-50.
- 2) 山口敏之, 花村 徹, 高田 学, 小松信男, 橋本晋一, 小山正道. 乳腺 Pleomorphic adenoma の一例. 日臨外会誌, 2008; 69 : 2778-2783.
- 3) Sato, K., Ueda, Y., Shimasaki, M., Ozaki, M., Nitta, N., Chada, K., et al. Pleomorphic adenoma (benign mixed tumor) of the breast : A case report and review of the literature. Pahology research and practice 2005 ; 201 : 333-339.
- 4) 佐々木健司, 神田真規, 米原修治, 倉西文仁, 黒田義則. 乳腺多形腺腫の 1 例. 日臨細胞会誌 2005 ; 44 : 376-380.
- 5) Eusebi, V., Foschini, M. P. Benign epithelial proliferations. WHO. WHO Classification of Tumours of the Breast. Lyon : WORLD HEALTH ORGANIZATION ; 2019. 40-42.
- 6) 高橋龍司, 中川志乃, 井上有香, 赤司桃子, 桃崎征也, 山口倫. 粘液癌との鑑別が困難であった乳腺多形腺腫の 1 例. 日臨外会誌 2014 ; 75 : 1491-1496.
- 7) 井上英美, 千島隆司, 木村万里子, 市川靖史, 大城 久, 遠藤 格. 局所再発を繰り返した乳腺多形腺腫の一例. 日臨外会誌 2012 ; 73 : 3052-3056.
- 8) 森谷卓也. 細胞診ガイドライン 2 乳腺・皮膚・軟部骨. 東京: 金原出版; 2015 ; 55-67.

豊富な腫瘍組織浸潤リンパ球を認めた 精索原発脱分化型脂肪肉腫の1例

安達 純世 花見 恭太 富居 一範 山崎 一人

帝京大学ちば総合医療センター病理部

背景：精索原発脱分化型脂肪肉腫はまれな腫瘍で、これまでその細胞像についての詳細な国内報告はみられない。

症例：71歳、男性。左陰嚢の無痛性腫大を主訴に当院を受診し、傍精巣腫瘍の診断にて左高位精巣摘除術を施行した。肉眼的には精索に8.5×6.0 cm大の境界明瞭な充実性腫瘤を認めた。腫瘍の断面は淡黄色充実調でモザイク状に壊死が観察された。捺印細胞診標本では多数の小型リンパ球を背景に、大型異型細胞が孤立性や結合性の緩いシート状に出現していた。核の過分葉を示す異型細胞も多数みられた。集塊内に取り込まれた多数のCD8陽性リンパ球が異型細胞を取り囲む像がしばしば観察され、これらは腫瘍組織浸潤リンパ球と考えられた。異型脂肪芽細胞は確認されなかった。腫瘍組織の免疫染色にて異型細胞はMDM2に強陽性を示し、FISHにてMDM2遺伝子領域(12q13-15)の増幅を認め、脱分化型脂肪肉腫と診断した。

結論：まれな精索原発脱分化型脂肪肉腫の細胞像を検討した。脱分化型脂肪肉腫の予後は不良とされているが、術後長期間に再発を認めておらず、腫瘍組織浸潤リンパ球の免疫応答が長期生存に寄与した可能性が示唆された。

Key words : Spermatic cord, Dedifferentiated liposarcoma, Cytology, Tumor infiltrating lymphocyte, MDM2

I. はじめに

脂肪肉腫は比較的まれな腫瘍であるが、悪性軟部腫瘍のうち頻度が高いものの一つである。脂肪肉腫の組織形態学的構築や生物学的活性は多様で、現行のWHO分類では高分化型、粘液型、円形細胞型、多形型、脱分化型の組織型に分けられている¹⁾。頻度は高分化型、粘液型が約40～

45%と多く予後は比較的良好である^{2,3)}。一方、円形細胞型、多形型、脱分化型はそれぞれ頻度が低く予後不良であり⁴⁾、広範腫瘍切除後に化学療法が選択されることもある。脱分化型は高分化型が脱分化したものと考えられている比較的まれな組織型で、高分化脂肪肉腫の10%に生じるとされる。高齢者に好発し50歳代に最も多く、性差はない。切除後も局所再発する可能性が高く、時には遠隔転移もみられる⁵⁾。組織形態学的には悪性組織球腫様ないし線維肉腫様の形態を示すことから、他の肉腫として誤診される可能性があることが指摘されている⁶⁾。

脂肪肉腫の組織型は予後にかかわり、手術方法や切除後の化学療法の選択を大きく左右する。このため、腫瘍の組織型を確実に診断することは非常に重要である。今回われわれは、腫瘍細胞が多型に富み、豊富なリンパ球浸潤を伴うなどの特徴的な組織像・細胞像を示した精索原発脱分化型脂肪肉腫の1例を報告する。

A case of a dedifferentiated liposarcoma of spermatic cord with massive tumor-infiltrating lymphocytes

Sumiyo ADACHI, C. T., I. A. C., Kyoto HANAMI, C. T., I. A. C., Kazunori FUGO, M. D., Kazuto YAMAZAKI, M. D.

Department of Pathology, Teikyo University Chiba Medical Center
論文別刷請求先 〒299-0111 千葉県市原市姉崎3426の3 帝京大学
ちば総合医療センター病理部 安達純世

令和2年12月25日受付

令和3年3月30日受理

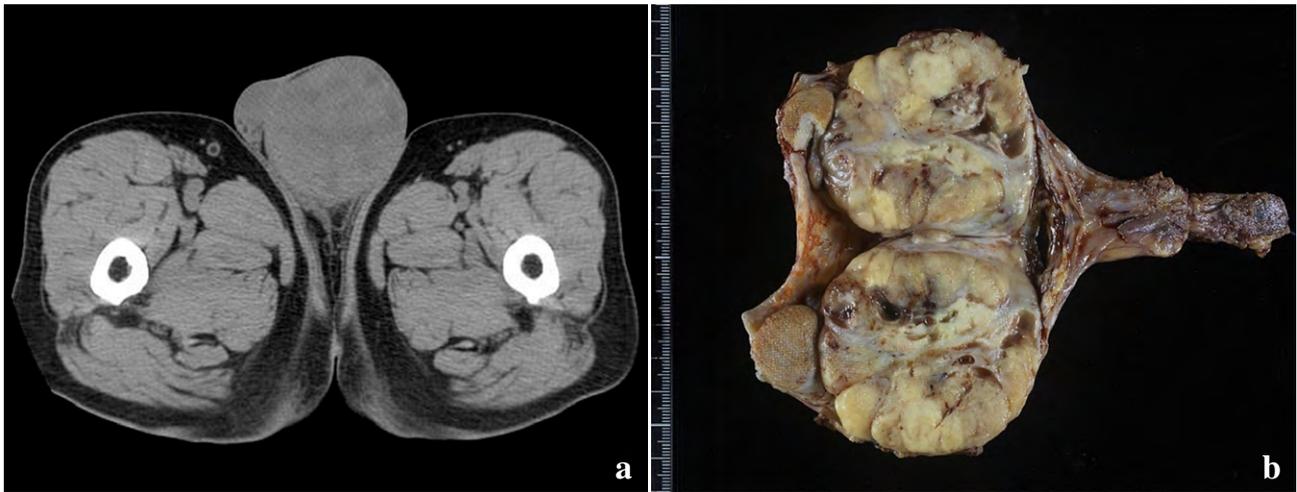


Photo. 1 (a) Transverse computed-tomographic image showing a large solid mass in the left spermatic cord.
 (b) Macroscopic findings of the resected tumor. A solid mass (8.5×6.0 cm in size) in the left spermatic cord. On gross examination, the cut surface was whitish-yellow in color, with patchy areas of necrosis.

II. 症 例

患 者：71 歳，男性。

主 訴：左陰囊の無痛性腫大。

既往歴・家族歴：2 型糖尿病，高血圧にて加療中。家族歴に特記すべき事項なし。

現病歴：左陰囊腫大を自覚，その後徐々に腫大したため自覚から約 4 ヶ月後に当院を受診した。

現 症：左陰囊内に鶯卵大・弾性硬の無痛性腫瘤が触知された。腫瘤に透光性はなく，表在リンパ節は触知しなかった。

入院時検査所見：血液生化学検査では ALP (367 U/l)，CRP (4.1 mg/dl)，血清可溶性 IL-2 受容体 (754 U/ml) の上昇を認めた。血清 AFP，HCG β ，LDH は正常範囲内であった。尿一般検査では異常を認めず，尿細胞診も陰性であった。

画像検査：胸部および腹部 X 線検査では異常を認めなかった。超音波検査にて左陰囊内に内部エコーがモザイク状で辺縁整な 8 cm 径の充実性腫瘤を認めた。腹部骨盤 CT 検査では左陰囊に接して正常筋肉組織よりやや低い吸収値で淡い造影効果を示す辺縁平滑な 8 cm 大の充実性腫瘤を認めた (Photo. 1a)。腹腔内臓器や後腹膜臓器との交通は明らかでなかった。骨盤内リンパ節の腫脹は認めなかった。

入院後経過：左精索腫瘍の診断にて左高位精巣摘除術を施行した。病理組織診断は精索原発脱分化型脂肪肉腫であったが，全身状態を考慮して後療法は実施しなかった。術後 9 年を経過した現在再発徴候を認めていない。

摘出標本：腫瘍は精索と一塊となり，尾側の精巣は萎縮していた。腫瘤は 8.5×6.0 cm 大で断面は淡黄色充実分葉状を示し，モザイク状に壊死を認めた (Photo. 1b)。

III. 捺印細胞所見

パパニコロウ染色標本では類円形に腫大した核と豊富な細胞質を有する多角形，もしくは短紡錘形，類円形の異型細胞を孤在性や結合性の緩いシート状に認めた。背景の炎症細胞は異型に乏しい小型リンパ球が主体であり，シート状の異型細胞集塊内にもリンパ球の取り込みが多数みられた。また孤在性に分布する異型細胞を取り巻く像もしばしば観察された。異型細胞の細胞質はおおよそ均一なレース状でライトグリーン淡染性であった。腫大した不整形核の核縁は軽度肥厚していた。クロマチンは比較的繊細であるものの不均等な凝集を認めた。核小体は明瞭でそれぞれの細胞に 1~2 個みられた。その他，くびれや過分葉の目立つ大型異型核を有する細胞，多核細胞も散見された (Photo. 2)。

ギムザ染色においても同様の形態を示す異型細胞が重積性に乏しい小集塊，もしくは孤在性に観察された。パパニコロウ染色標本では確認しえなかったが，脂肪滴様の小型の空胞を有する細胞が少数みられた (Photo. 3a)。背景の炎症性細胞は異型に乏しい小型リンパ球が主体であり，異型細胞を取り巻くように密に分布している像も認めた (Photo. 3b)。腫瘍の発生部位からは脂肪肉腫が最も疑われたものの，捺印細胞像はいわゆる悪性組織球腫/未分化多形肉腫様の所見であった。また大型の腫瘍細胞は多形に富

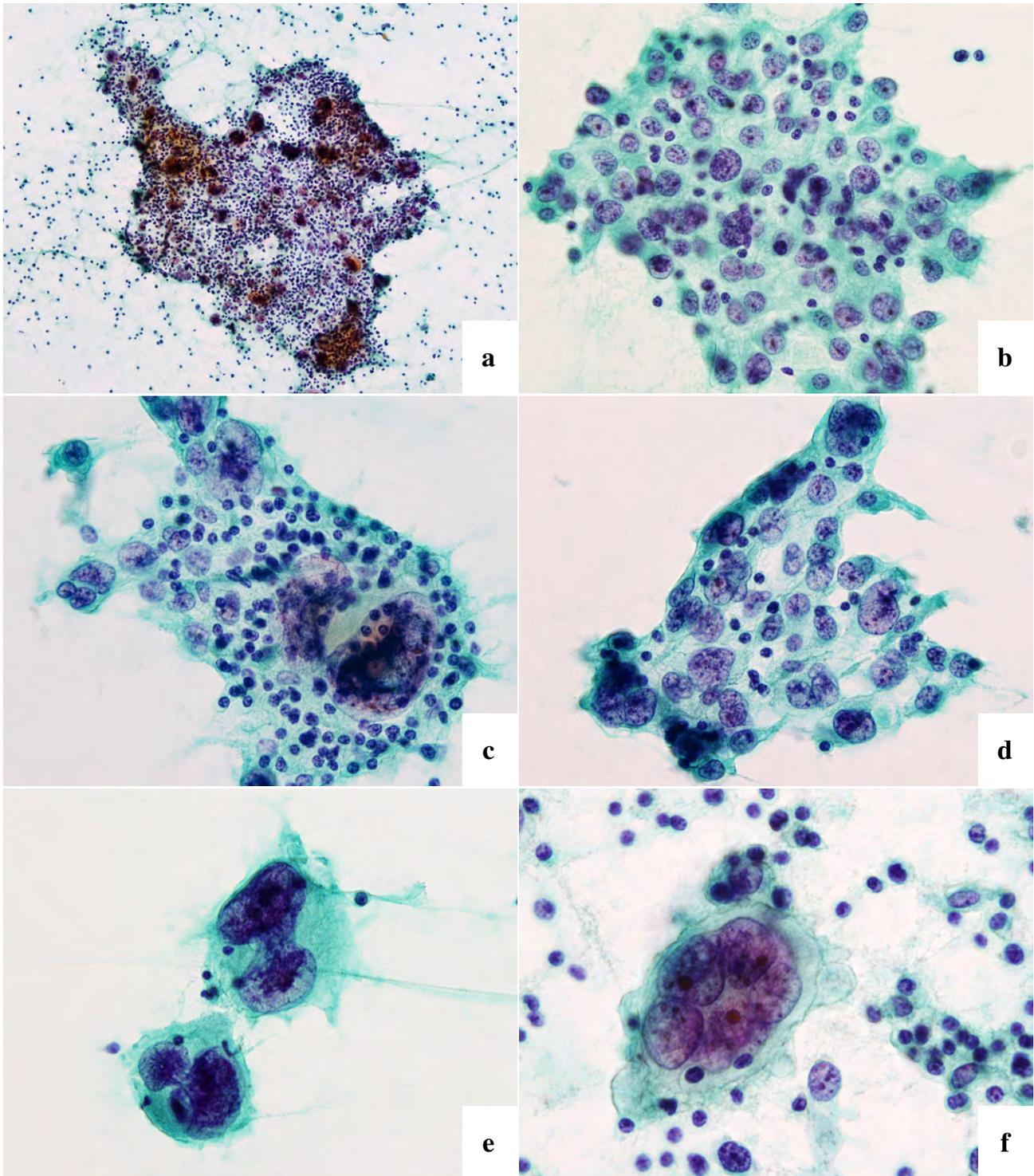


Photo. 2 Cytological findings of touch smears (Pap. staining).

(a) The smears were composed of loosely cohesive aggregates of atypical cells and lymphocytes in a lymphocyte-rich background ($\times 10$).

(b) Loose sheet-like cluster of atypical cells with marked anisonucleosis ($\times 40$).

(c) Dense small-lymphocytic infiltration of the tumor ($\times 40$).

(d) Oval to polygonal tumor cells showing clear cytoplasm and large lobulated nuclei containing 1-2 nucleoli ($\times 40$).

(e) Discohesive pleomorphic cells ($\times 40$) and multinucleated giant cells (f) ($\times 60$).

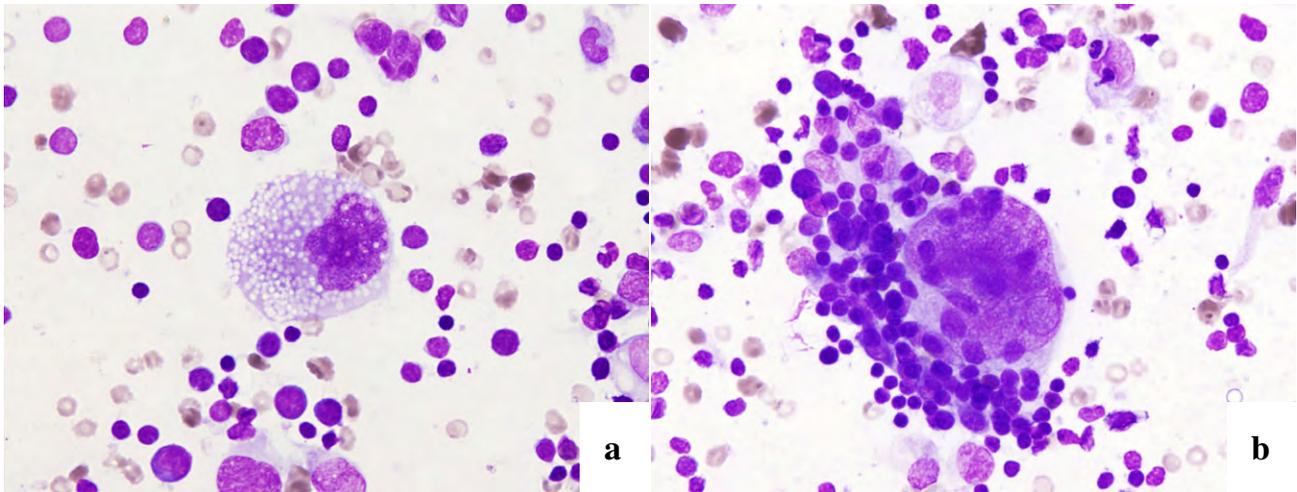


Photo. 3 Cytological findings of touch smears (Giemsa staining).
 (a) A tumor cell showing micro-vacuolated cytoplasm ($\times 40$).
 (b) An atypical cell densely surrounded by small lymphocytes ($\times 40$).

み, 豊富なりンパ球浸潤を伴うことから, 類似した形態を呈する組織球/樹状細胞腫瘍なども鑑別対象に挙げられた⁷⁾.

IV. 病理組織学的所見

腫瘍の大部分は捺印細胞標本にみられた多形を示す異型細胞の増生をみる未分化多形肉腫様の成分によって占められていた(Photo. 4a). 類円形から紡錘形の大型の腫瘍細胞が疎に分布し, 間質に多数の炎症細胞が密に配列する炎症性多形肉腫様の成分が主体であった. 炎症性細胞は多数の小型リンパ球と組織球で, 好中球は少数であった(Photo. 4b). 部分的に硬化した間質内に腫瘍細胞が疎に分布する高分化型脂肪肉腫様の硬化型亜型に類する成分もみられた. 大型の腫瘍細胞は濃染性の不整な核と淡明で豊かな細胞質を有し, 多形を示した. しばしば多核の細胞や異型核分裂像も認めたが, 細胞異型と比較して核分裂像は乏しかった. また, 腫瘍の全域において異型に乏しい小型リンパ球が大型の腫瘍細胞を取り巻くように配列しており, これらの腫瘍細胞には変性像も観察された(Photo. 4c). 腫瘍内に成熟脂肪細胞様細胞の充実増生からなる分化型脂肪肉腫(異型脂肪腫様腫瘍)の成分は確認できなかった.

免疫組織染色における腫瘍細胞の性状は Cytokeratin (AE1/AE3; -), Vimentin (+), CD45 (-), CD68 (-), CD163 (-), α SMA (-), Desmin (-), Myo-D1 (-), S100 (+), MDM2 (+), CDK4 (+), PD-L1 (EIL3N; +/-)であった(Photo. 4d, e). 腫瘍細胞周囲に浸潤するリンパ球の大部分は CD3+/CD4-/CD8+ の性状を示した

(Photo. 4f). NK/T 細胞分画を示す CD56/Granzyme B/Perforin 陽性リンパ球はごく少数であった.

12 番染色体の MDM2 遺伝子領域 (12q13-15) とセントロメア領域を含んだ MDM2/CEP12 プローブを用いた FISH にて染色体 MDM2 遺伝子領域 (12q13-15) の増幅と CEP12 のダイソミーが確認され (Photo. 5a), MDM2/CEP12 比は平均で 9.2 と高く, 精索を発生母地とする脱分化型脂肪肉腫と診断した. 明らかな脈管侵襲はみられず, 切除断端は陰性であった. 電子顕微鏡像においては細胞質に小型の脂肪滴を含む腫瘍細胞が少数確認された (Photo. 5b).

V. 考 察

脂肪肉腫は軟部組織に発生する肉腫では比較的頻度の高い悪性腫瘍で, 円形細胞型と多形型は四肢, 脱分化型は高分化型と同様に後腹膜に好発するが, 精索発生も 4~7%あるとの報告もみられる⁸⁻¹¹⁾.

精索に発生する全悪性軟部腫瘍のうち脂肪肉腫の頻度は約 46%と最も高く, 大部分は高齢者に発症する¹²⁾. また高分化型脂肪肉腫の成分を含まないこともしばしばあるとされる¹³⁾. 本例のような高齢者の精索腫瘍の診断においては常に脂肪肉腫を鑑別対象として念頭に置くことが重要である. 細胞判定においても後腹膜・鼠径部・精索腫瘍には高分化型の成分を含まない脱分化型脂肪肉腫の存在を認識しておく必要がある. またこれまで諸家の遺伝子解析の結果から, 脱分化型脂肪肉腫は高分化型と同様に染色体 12q13-15 領域の増幅がみられることが知られており, この

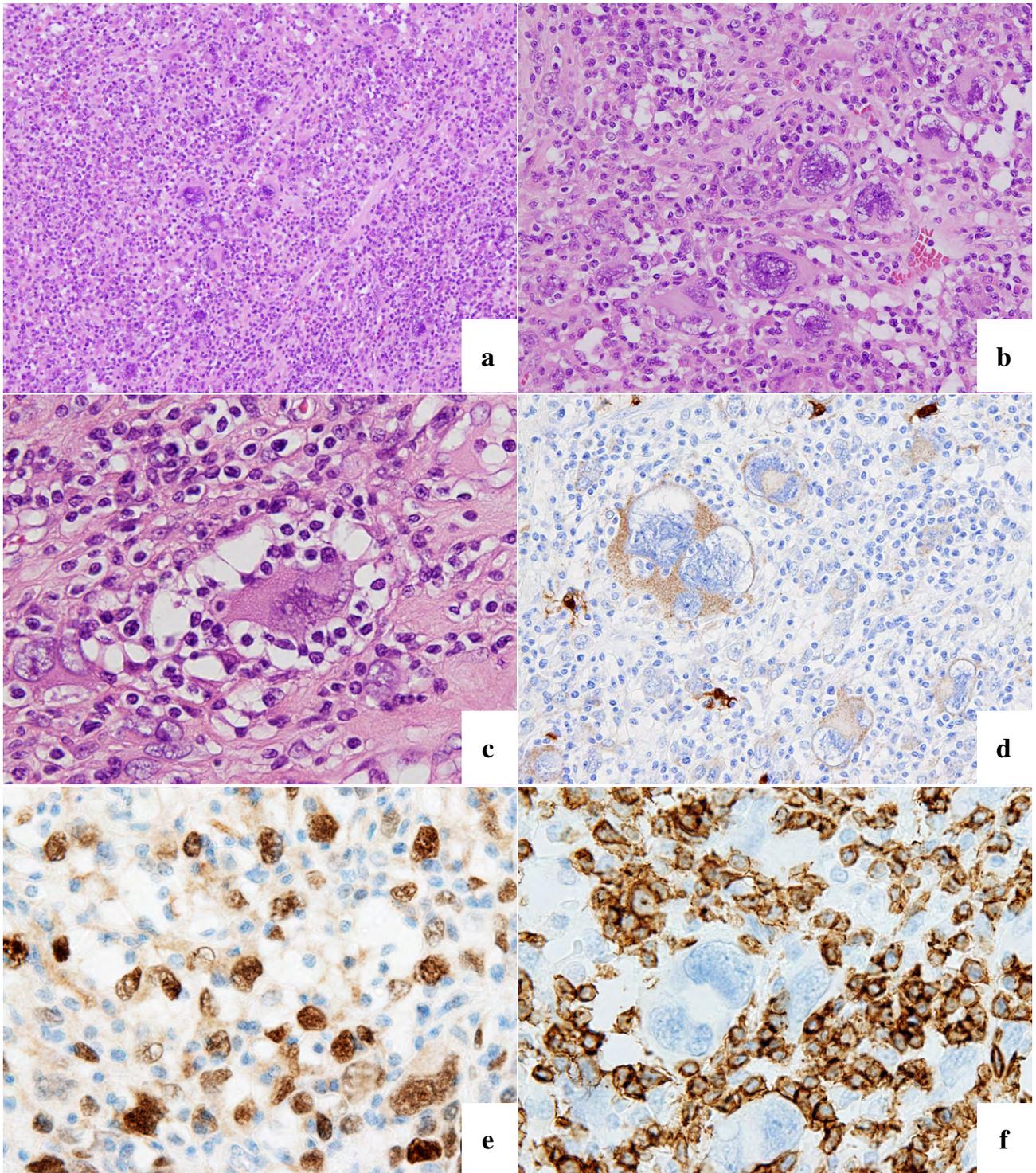


Photo. 4 Histopathological findings.

(a) The tumor is mainly composed of pleomorphic mononuclear cells with dense infiltration by tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) (H. E. staining, $\times 4$).

(b) Bizarre and poorly cohesive tumor cells densely surrounded by TILs (H. E. staining, $\times 20$).

(c) A degenerated tumor cell surrounded by small lymphocytes (H. E. staining, $\times 40$).

The tumor were immunoreactive for S100(d) ($\times 20$) and MDM2(e) ($\times 40$).

(f) Most of the TILs were immunoreactive for CD8 ($\times 40$).

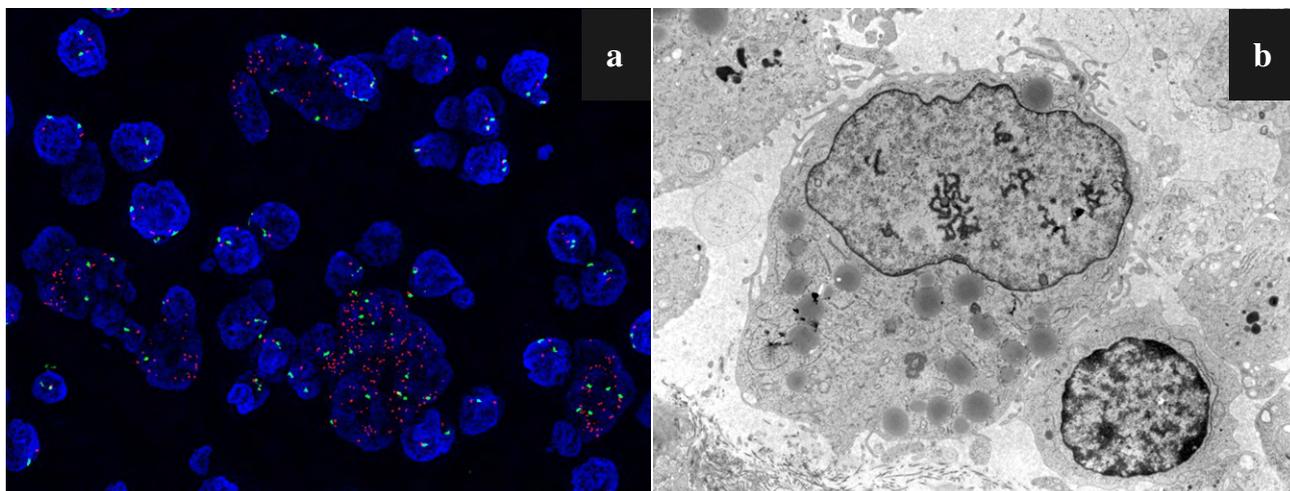


Photo. 5 (a) Fluorescent *in situ* hybridization of the tumor specimen showed amplification of 12q13-15 (red) and disomy of CEP12 (green) ($\times 100$).
 (b) Electron microscopic image showing a tumor cell with small fat vesicles in the cytoplasm ($\times 3000$).

染色体領域にある MDM2 や CDK4 の発現が亢進していることを証明することも必須である¹⁾。

本例の腫瘍断面は淡黄色充実分葉状で、発生部位を考慮すると肉眼的には脂肪肉腫が最も疑われた。しかし捺印細胞診においては高分化型脂肪肉腫を疑う成熟脂肪細胞様の細胞集塊や平滑筋肉腫を疑うべき異型紡錘形細胞の束状配列は認められなかった。また、高分化型に観察される、細胞質に大型空胞を含む典型的な異型脂肪芽細胞 (spider web)、核が花冠状に配列した floret-like cell、およびシート状の異型細胞集塊内を走行する毛細血管 (curve liner vessels) などの所見も確認できなかった。むしろ本例の細胞像は未分化多形肉腫に類似するものであり、加えて豊富なリンパ球の取り込みがみられたため、捺印細胞診による組織推定は著しく困難であった。しかし組織診において脱分化型脂肪肉腫を疑い、診断に有用な MDM2 や CDK4 の発現が亢進していることを免疫組織染色において確認した。さらに FISH にて染色体 12q13-15 領域の増幅が証明できたことが診断の決め手となった。

近年、Mariño-Enríquez らは 25 例の脱分化型脂肪肉腫と 12 例の多形脂肪肉腫の穿刺細胞診の細胞像を報告しており、これによれば多形を示す大型細胞は多形脂肪肉腫に高頻度に出現するものの、脱分化型にもしばしばみられ、腫瘍細胞の多形性から両者を鑑別することは困難としている⁴⁾。しかしながら、おおよその多形脂肪肉腫にはヘマトキシリン濃染性の大型の核と多・粗大空胞状の豊かな細胞質を有する大型の異型脂肪芽細胞が豊富にみられ、空胞状の細胞質はギムザ染色においてより明瞭に観察されるが、脱分化型脂肪肉腫においては脂肪芽細胞の出現頻度は少な

く、両者の鑑別に有用な所見であることを提示している⁴⁾。本例においてもギムザ染色標本には多・粗大空胞状の細胞質を示す脂肪芽細胞は確認されず Mariño-Enríquez らの報告に準ずる所見であったが、脂肪肉腫の組織型推定における有用な所見となりえるかについては今後の検討課題と考える。

高分化脂肪肉腫には間質に好中球浸潤の目立つ炎症重型があることが知られている。興味深いことに本例では異型に乏しいリンパ球が間質や腫瘍細胞周囲に豊富に分布し、それらは腫瘍組織浸潤リンパ球 (tumor-infiltrating lymphocyte: 以下, TIL と略) と考えられた。TIL は多様な腫瘍にみられる生体反応で、その意義は症例ごとに異なるが、大腸癌、胃癌、膵癌、乳癌、卵巣癌、悪性黒色腫など多くの固形腫瘍で良好な予後との相関が報告されている^{14,15)}。本例においては TIL の大部分は CD3+/CD4-/CD8+ の性状を示しており、一方、CD56+/Perforin+/Granzyme B+ を示す NK/T 細胞様の性状を示すものは少なく、多くは細胞障害性 T 細胞と考えられた。検索のかぎりではこれまでに顕著な TIL を示す脱分化型脂肪肉腫の報告はみられないが、一般に抗腫瘍免疫応答において細胞障害性 T 細胞は、腫瘍細胞に発現するがん抗原を認識して活性化することが知られている。本例が高悪性度とされている脱分化型脂肪肉腫であるにもかかわらず、後療法なしに局所再発を認めなかったことから TIL が腫瘍抑制に一定の影響を与えた可能性も十分あると推察される。これをもってただちに予後関連因子とすることはできないものの、脱分化型脂肪肉腫の長期生存例の特徴を明らかにするために今後症例を重ねて検討すべき所見と考える。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Background : Liposarcomas of the spermatic cord are rare, and cyto-diagnosis of this tumor can be challenging.

Case : A 71-year-old man visited our hospital with a painless swelling of the left scrotum. Under the suspicion of a paratesticular tumor, a high orchiectomy was performed. Macroscopically, we found a well-defined solid tumor in the spermatic cord, the cut-surface of which was whitish-yellow in color, with patchy areas of necrosis. Touch imprint smears of the tumor showed large, atypical cells arranged in loose sheets or dispersed individually, a substantial number of which contained bizarre multi-lobulated nuclei. Interestingly these atypical cells were surrounded by a large number of small lymphocytes, labelled as tumor-infiltrating lymphocytes (TILs). There were no atypical lipoblasts with multi-vacuolated cytoplasm. Immunohistochemistry and fluorescent *in situ* hybridization (FISH) of the surgical specimen showed MDM2 overexpression and amplification of the MDM2 gene locus (12q13-15), respectively. The findings suggested the diagnosis of dedifferentiated liposarcoma arising from the spermatic cord.

Conclusion : We report the interesting cytological features in a case of dedifferentiated liposarcoma with dense TIL infiltration ; this evidence of a tumor immune response might be suggestive of a better prognosis.

文 献

- 1) Dei Tos, A. P., Mariño-Enríquez, A., Pedetour, F. WHO Classification of Tumors of soft tissue and bone, 5th ed. Volume 3. Lyon : IARC press ; 2020. 39-41.
- 2) 島田智子, 石井美樹子, 河野純一, 赤嶺 亮, 小島 貴, 田中文彦. 粘液型および円形細胞型脂肪肉腫の細胞学的検討. 日臨細胞会誌 1999 ; 38 (6) : 504-510.
- 3) 島田智子, 小島 貴, 赤嶺 亮, 河野純一, 石井美樹子, 田中文彦. 高分化型脂肪肉腫の細胞像と診断上の問題点. 日臨

細胞会誌 2003 ; 42 (3) : 218-223.

- 4) Mariño-Enríquez, A., Hornick, J. L., Dal Cin, P., Cibas, E. S., Qian, X. Dedifferentiated liposarcoma and pleomorphic liposarcoma : a comparative study of cytomorphology and MDM2/CDK4 expression on fine-needle aspiration. Cancer Cytopathol 2014 ; 122 : 128-137.
- 5) 赤井畑秀則, 馬目雅彦, 宍戸啓一, 小林正人, 熊 佳伸, 山口 脩. 陰嚢内に発生した脱分化型脂肪肉腫. 臨泌 2009 ; 63 (10) : 811-815.
- 6) 船橋 亮, 村山鐵郎, 平井耕太郎. 精索脱分化型脂肪肉腫の1例. 泌尿紀要 2008 ; 54 : 151-153.
- 7) Weiss, L. M., Pileri, A., Chan, J. K. C., Fletcher, C. D. M. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, 4th ed. Lyon : IARC press ; 2017. 468-470.
- 8) Rodríguez, D., Barrisford, G. W., Sanchez, A., Preston, M. A., Kreydin, E. I., Olumi, A. F. Primary spermatic cord tumors : disease characteristics, prognostic factors, and treatment outcomes. Urol Oncol 2014 ; 32 : e19-25.
- 9) 遠藤文康, 中川 徹, 立川隆光, 金子昌司, 石井泰憲, 清水健. 精索に発生した脱分化型脂肪肉腫の1例. 西日泌尿 1996 ; 58 : 1131-1133.
- 10) 齊藤 純, 角田洋一, 矢澤浩治, 細見昌弘, 佐川史郎, 伊藤喜一郎. 術後放射線療法を行った精索脂肪肉腫. 臨泌 2007 ; 61 : 445-447.
- 11) 原田直樹, 宮下 勝, 佐溝政広, 塚本好彦. 再発を繰り返した脱分化型精索脂肪肉腫の1例. 日臨外会誌 2007 ; 68 : 2610-2616.
- 12) 吉川慎一, 鮫島 剛, 相澤 卓, 野田賢治郎, 松本哲夫. 精索脂肪肉腫の1例. 泌尿紀要 2006 ; 52 : 227-229.
- 13) Montgomery, E., Fisher, C. Paratesticular liposarcoma : a clinicopathologic study. Am J Surg Pathol 2003 ; 27 : 40-47.
- 14) 竹内美子, 西川博嘉. がん免疫療法における制御性T細胞の意義. 腫瘍内科 2015 ; 16 : 360-366.
- 15) 鈴木茂貴, 唐崎秀則, 藤原康博, 松坂 俊, 新居利英, 今井浩二・ほか. 細胞障害性T細胞の浸潤が認められた腺退形成癌の長期生存例. 日消外会誌 2013 ; 46 : 929-937.

症 例

乳腺穿刺吸引細胞診で細胞外粘液を背景に 粘液小球状様構造を認めた浸潤性小葉癌の1例

和田 裕貴¹⁾ 木下 幸正¹⁾ 高石 裕子¹⁾ 森 理恵¹⁾
尾崎 萌¹⁾ 木藤 克己²⁾ 杉田 敦郎²⁾ 松岡 欣也³⁾
佐川 庸³⁾ 前田 智治²⁾

愛媛県立中央病院検査部¹⁾, 同 病理診断部²⁾, 同 乳腺甲状腺外科³⁾

背景: 浸潤性小葉癌 (invasive lobular carcinoma : ILC) は乳癌取扱い規約の特殊型に分類され, わが国の全乳癌の約5%を占めている. 小葉癌はしばしば細胞内粘液を伴い細胞質内小腺腔や印環型細胞を認めるが, 通常細胞外粘液を伴うことはない. 今回われわれは細胞外粘液を伴うきわめてまれな ILC を経験したので報告する.

症例: 50歳代後半, 女性. 検診で左乳房上部に10 mm 大の辺縁やや粗造な低エコー腫瘤を指摘された. 乳腺穿刺吸引細胞診では粘液を背景に, 細胞質内粘液や粘液小球状様構造 (mucous globular-like structure) を伴う異型細胞集塊が認められ, 悪性 (推定組織型: 分泌癌) と判定した. 乳房部分切除が施行され, 組織標本では古典型 ILC と細胞外粘液を伴う粘液癌様成分が混在した腫瘍を認めた. 古典型 ILC だけでなく粘液癌様成分でも E-cadherin の発現が消失していたことから, ILC with extracellular mucin と診断した.

結論: 細胞外粘液は一般に乳管起源の腫瘍に関連することから, 粘液結節から採取された細胞像から ILC を推定することは困難であった. ILC with extracellular mucin の診断には E-cadherin および catenin の免疫染色が有用と考えられた.

Key words : Invasive lobular carcinoma with extracellular mucin (ILCEM), Fine needle aspiration cytology (FNAC), Mucous globular structure (MGS), Signet ring cell (SRC), E-cadherin

I. はじめに

A case of invasive lobular carcinoma of the breast with extracellular mucin showing mucous globular-like structures on fine-needle aspiration cytology of the breast

Yuki WADA¹⁾, C. T., J. S. C., Kousei KINOSHITA¹⁾, C. T., J. S. C., Yuko TAKAISHI¹⁾, C. T., J. S. C., Rie MORI¹⁾, C. T., J. S. C., Moe OZAKI¹⁾, C. T., J. S. C., Katsumi KITO²⁾, M. D., Atsuro SUGITA²⁾, M. D., Kinya MATSUOKA³⁾, M. D., Teiri SAGAWA³⁾, M. D., Toshiharu MAEDA²⁾, M. D.

¹⁾Department of Laboratory, ²⁾Department of Pathology, ³⁾Department of Surgery, Ehime Prefectural Central Hospital

論文別刷請求先 〒790-0024 愛媛県松山市春日町83 愛媛県立中央病院検査部 和田裕貴

令和3年1月28日受付

令和3年2月19日受理

乳腺の浸潤性小葉癌 (invasive lobular carcinoma : ILC) は, わが国の乳癌取扱い規約の特殊型に分類され, 古典型, 充実型, 多形型などいくつかの亜型が知られている¹⁾. 欧米では全乳癌の約10~15%を占め, 従来わが国では低率であったが, 近年5%程度に増加してきている²⁾. 穿刺吸引細胞診では細胞採取量が少ないことや細胞異型に乏しいことが特徴であり, 古典型では線状配列や孤在性増殖を示す組織パターンを模倣することが多い³⁾.

小葉癌はしばしば細胞内粘液産生を伴い, 細胞質内小腺腔 (intracytoplasmic lumina : ICL) や印環型細胞 (signet ring cell : SRC) を形成するが, 通常細胞外粘液は伴わな

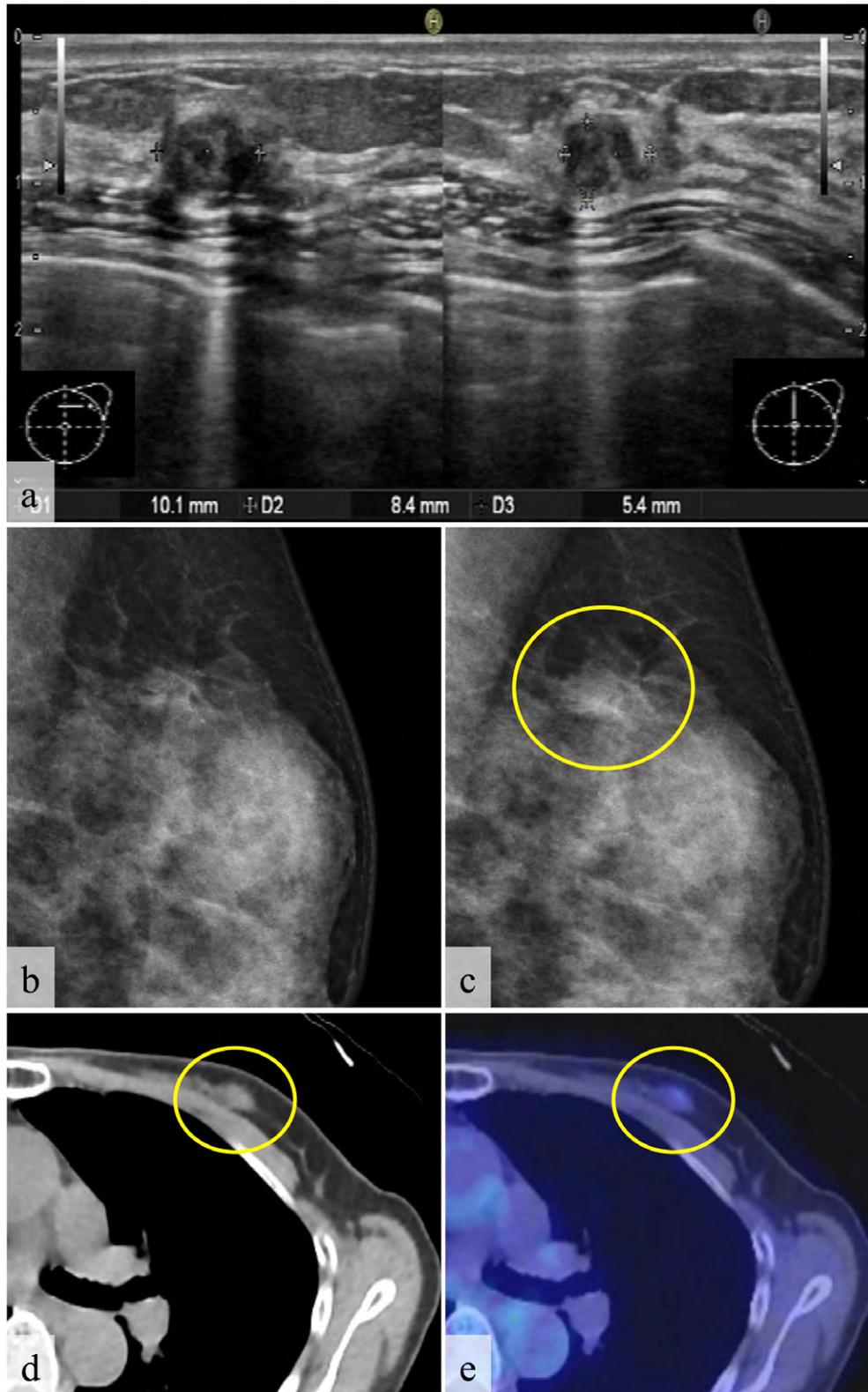


Photo. 1 a : Ultrasonography revealed a slightly rough hypoechoic mass in the upper left quadrant of the left breast.
 b, c : A focal asymmetric density was observed on mammography (c), but not in the mammographic images obtained 10 months earlier (b). Neither a definite mass nor calcification was identified.
 d, e : PET-CT revealed a 10 mm-nodule with weak FDG accumulation, suggestive of breast cancer. There were no findings suggestive of lymph node metastasis or distant metastasis.

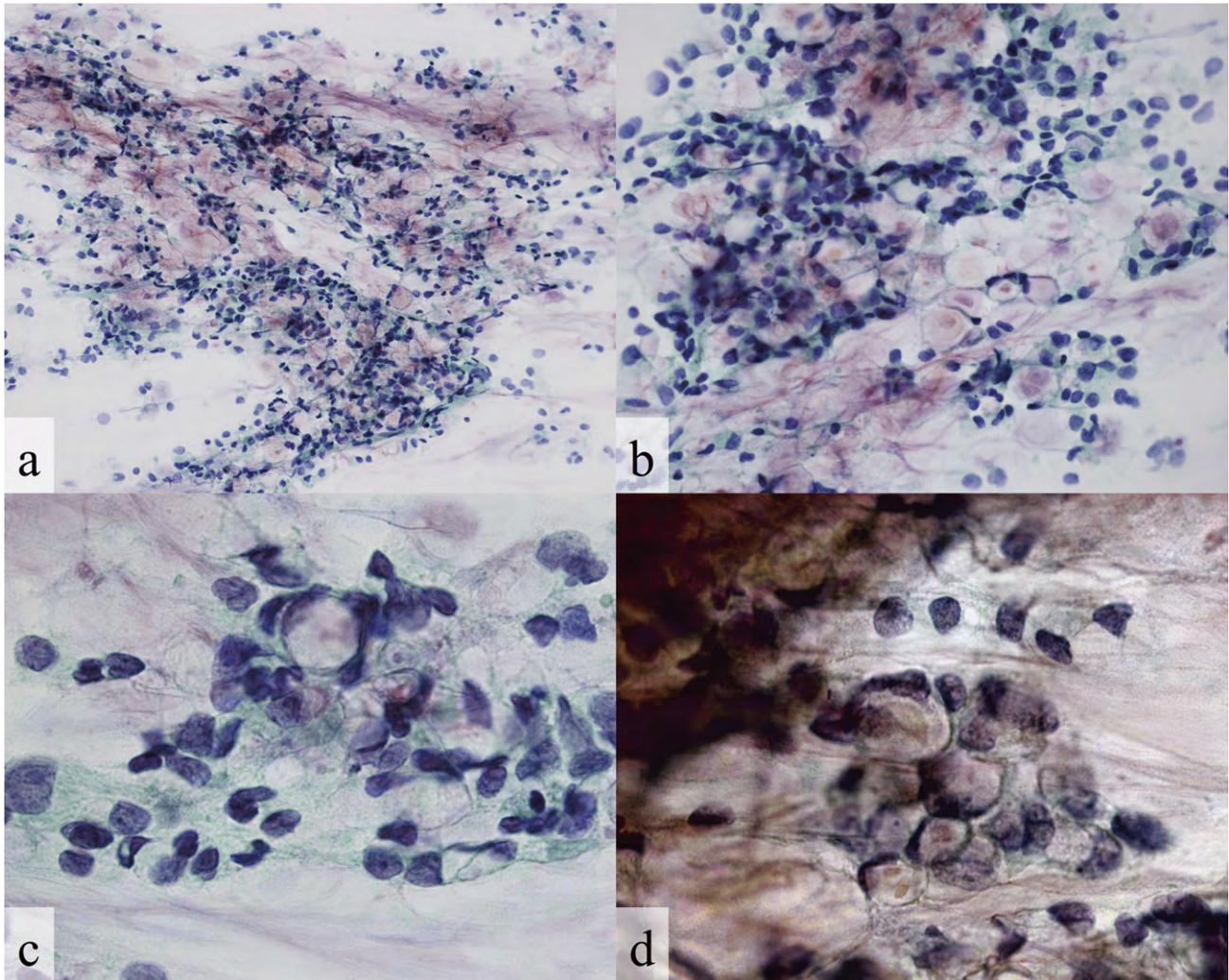


Photo. 2 Fine needle aspiration cytology.

- a : Clusters of atypical epithelial cells in a mucinous background and some loss of cell cohesion (Papanicolaou staining, $\times 20$).
 b : The tumor cells showed enlarged nuclei and abundant clear vacuolated cytoplasm (Papanicolaou staining, $\times 40$).
 c : The tumor cells surrounding the mucoid material forming mucous globular-like structures (Papanicolaou staining, $\times 100$).
 d : The grape-like clusters of mucous globular-like structures (Papanicolaou staining, $\times 100$).

い²⁻⁴). 今回われわれは, 細胞外粘液産生を伴うきわめてまれな ILC (ILC with extracellular mucin: ILCEM) の 1 例を経験し, 細胞像を観察する機会を得たので文献の考察を加えて報告する.

II. 症 例

患 者: 50 歳代後半, 女性.

既往歴: 特記事項なし.

現病歴: 健診で左乳房上部に 10.1×8.4×5.4 mm の辺縁やや粗造な低エコー腫瘤を指摘された (Photo. 1a). 10 ヶ月前に撮影されたマンモグラフィ (Photo. 1b) では明らかな陰影を指摘できないが, 今回左 U 領域に局所的非対称性

陰影を認めた (Photo. 1c). 良悪の鑑別を要する腫瘤や石灰化は指摘できず, カテゴリー 3 と判定された.

PET-CT では淡い FDG 集積を伴う 10 mm 大の結節影を認め, 乳癌が疑われた (Photo. 1d, e). リンパ節転移や遠隔転移を疑う所見はなかった. 乳腺穿刺吸引細胞診で悪性と判定され, 左乳房部分切除術が施行された. センチネルリンパ節に転移はなかった. 術後放射線照射と化学療法が施行され, 術後 6 ヶ月現在まで再発なく経過している.

III. 細胞学的所見

パパニコロウ染色でオレンジ G に好染した粘液を背景に, 不規則に配列したシート状集塊~孤立散在性に多数の

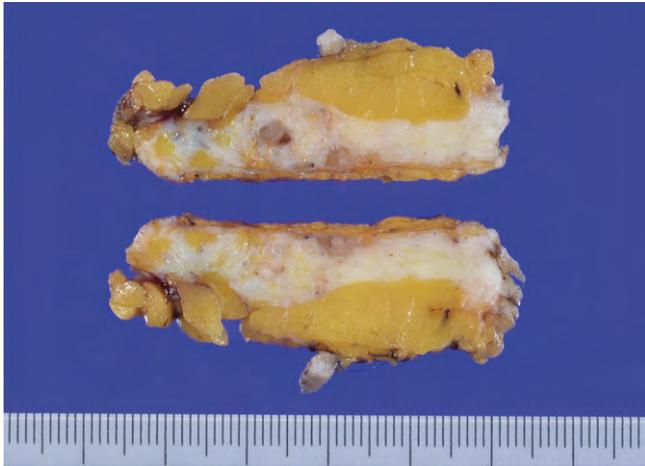


Photo. 3 Macroscopic findings of the cut-surface of the breast. A brownish nodule measuring 5 mm in diameter corresponding to a mucinous carcinoma-like component.

異型上皮細胞を認めた (Photo. 2a)。細胞質はライトグリーン淡染性で、核は類円形～楕円形で大小不同や核形不整を伴い、核小体は目立たなかった。LBC 標本の p63 免疫染色では、背景や細胞集塊に筋上皮細胞がほとんどみられなかった。以上の所見より悪性と判定した。さらに分泌癌に特徴的とされる粘液小球状構造 (mucous globular structure) に類似した細胞集団 (Photo. 2b, c) やそれらが多数集簇したぶどうの房構造 (Photo. 2d) が観察されたことから、組織型は分泌癌を推定した。

IV. 組織学的所見

固定後の断面とルーペ像では、粘液結節を形成する粘液癌様成分とその周囲に孤在性増殖を示す古典型 ILC を認めた (Photo. 3, 4a)。癌細胞は細胞内粘液を産生し、ICL や SRC を形成していた。粘液結節には細胞内粘液を伴う癌胞巣が浮遊しており、細胞診で観察された粘液小球状様構造やぶどうの房構造に一致すると考えられた (Photo. 4b, c)。

非粘液成分は小型裸核細胞が小胞巣状～孤在性に浸潤する古典型 ILC で、線状配列 (Photo. 4d) や乳管周囲の targetoid な同心円状配列 (Photo. 4e) を伴っていた。浸潤径は 48×17 mm で、粘液癌様成分と古典型 ILC との間に移行像を認めた。乳管内には pagetoid spread を示す *in situ* 病変も散見された。

免疫染色では古典的 ILC だけでなく、粘液癌様成分においても E-cadherin の発現が完全に消失していた (Photo. 5a, b)。同様に β -catenin の発現も著明に減弱していた (Photo. 5c, d)。p120 catenin は細胞膜のシグナルが減弱し、細胞質にびまん性に異所性発現を認めた (Photo. 5e, f)。以上

の結果より、粘液癌様成分も ILC の性格を有する一連の腫瘍であると考えられ、ILCEM と診断した。癌細胞はびまん性に ER 陽性 (Photo. 5g, h) であったが、PR, HER2, AR, S-100, CK5/6, synaptophysin は陰性であった。分泌型ムチンのマーカー MUC2, MUC5AC は粘液癌様成分の一部が陽性となり、古典的 ILC は陰性であった。膜結合型ムチンのマーカー MUC1 は両成分で陽性であった。以上の免疫染色のまとめを Table 1 に示す。粘液は D-PAS, alcian blue, mucicarmin 陽性であった。

V. 考 察

ILCEM は 2009 年 Rosa らにより報告された比較的新しい亜型で、細胞外粘液を伴う非常にまれな ILC である⁵⁾。現在まで散発的な報告をみるに過ぎないが、Koufopoulos らは 2019 年以前に論文として報告された計 20 例の ILCEM をレビューしている⁶⁾。それによれば全例女性で、年齢は 38～87 歳 (中央値 64 歳) と閉経後が大半を占める。腫瘍径の中央値は 43 mm (8～100 mm) で、全例が粘液成分と非粘液成分からなり、粘液成分の占める割合は 10～70% であった。細胞内粘液もみられ、1 例を除く全例に SRC が観察された。免疫染色では E-cadherin 陰性を示し、 β -catenin の発現低下や p120 catenin の局在異常を認めた。全例で ER 陽性、PR 陽性 10 例 (陰性 4 例)、HER2 score 3+ と 2+ が各 2 例であった。Cserni らの 1 例は神経内分泌マーカー陽性であった⁷⁾。

全例に切除術が行われ、16 例中 9 例にリンパ節転移を認めた。予後に関しては Cserni らが報告した 8 例中 3 例に再発を認めている⁷⁾。2 例は遠隔転移、1 例は局所再発で、いずれも手術時に多数 (7～11 個) のリンパ節転移を有していた。ILCEM は古典型 ILC に比べて組織学的 grade 2～3、HER2 陽性、リンパ節転移の頻度が高く、悪性度が高い傾向が示唆される。

ILCEM の細胞診に関する知見は乏しいが、二つの症例報告に穿刺吸引細胞診の記述がある。Bari らの報告⁸⁾では単調な小型腫瘍細胞が接着性の乏しい線状パターンで出現しており、古典型 ILC が採取されたと思われる。宍戸らの報告⁹⁾では ICL や偏在核を伴う異型細胞集塊が粘液内に浮かぶように出現しており、粘液癌が鑑別に挙がったと述べている。自験例では粘液とともに、球形の粘液様物質が複数の腫瘍細胞でとり囲まれた粘液小球状様構造やぶどうの房状に集合した構造が認められた。一般にこれらは分泌癌に特徴的とされているが³⁾、同様の所見は粘液癌においても指摘されており¹⁰⁾、粘液小球状様構造の形成には多量の細胞内粘液の関与が示唆される。分泌癌は lactalbumin や

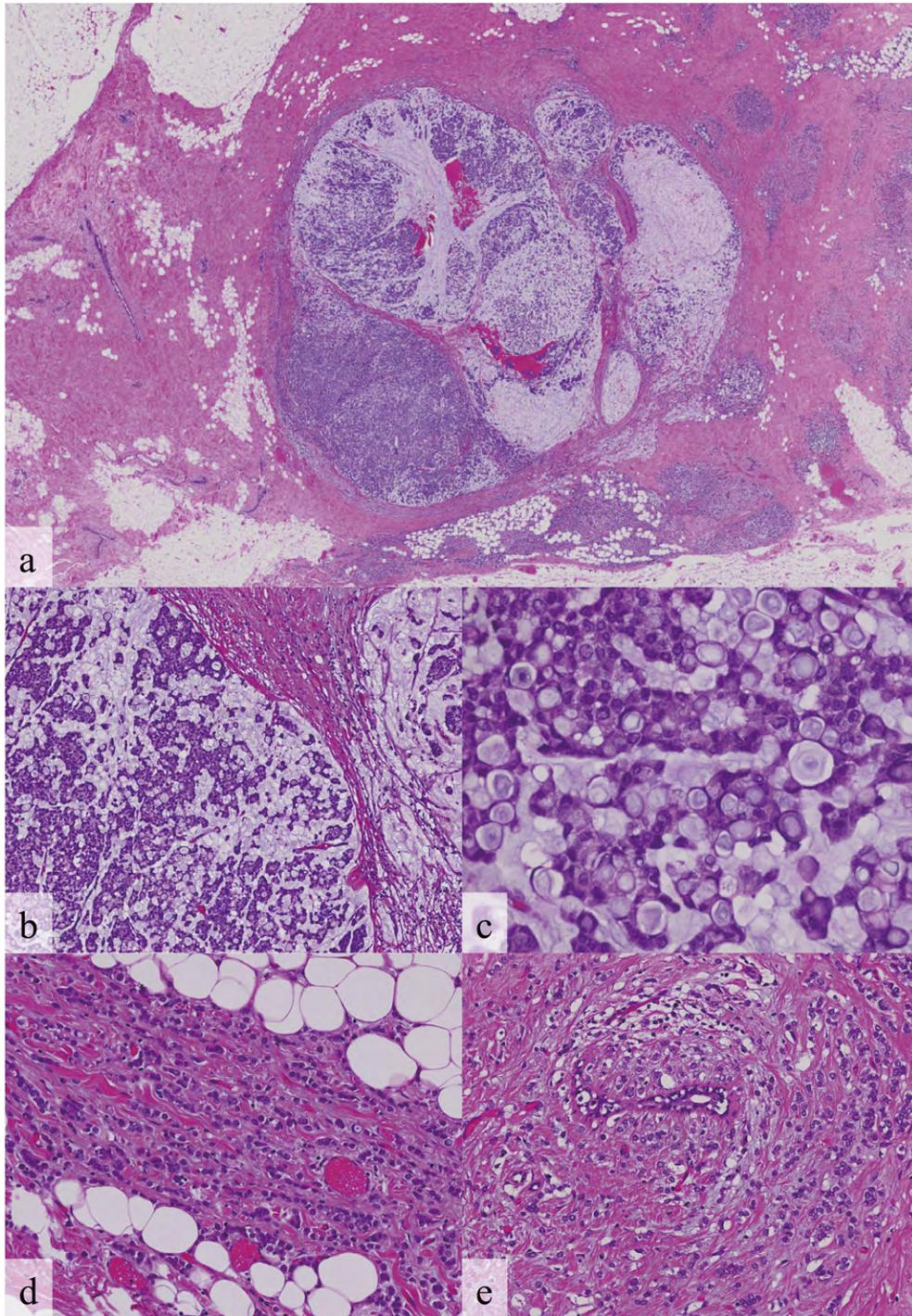


Photo. 4 a : Classical invasive lobular carcinoma surrounding a mucinous carcinoma-like lesion, accompanied by abundant extracellular mucin (HE staining, $\times 0.7$).
 b : The tumor cell nests floating in the mucous nodule (HE staining, $\times 10$).
 c : The tumor cells producing mucin formed intracytoplasmic lumina and signet ring cells (HE staining, $\times 40$).
 d : The small carcinoma cells are arranged in slender strands in a fibrous stroma (HE staining, $\times 20$).
 e : The tumor cells are arranged around ducts in a concentric fashion (HE staining, $\times 20$).

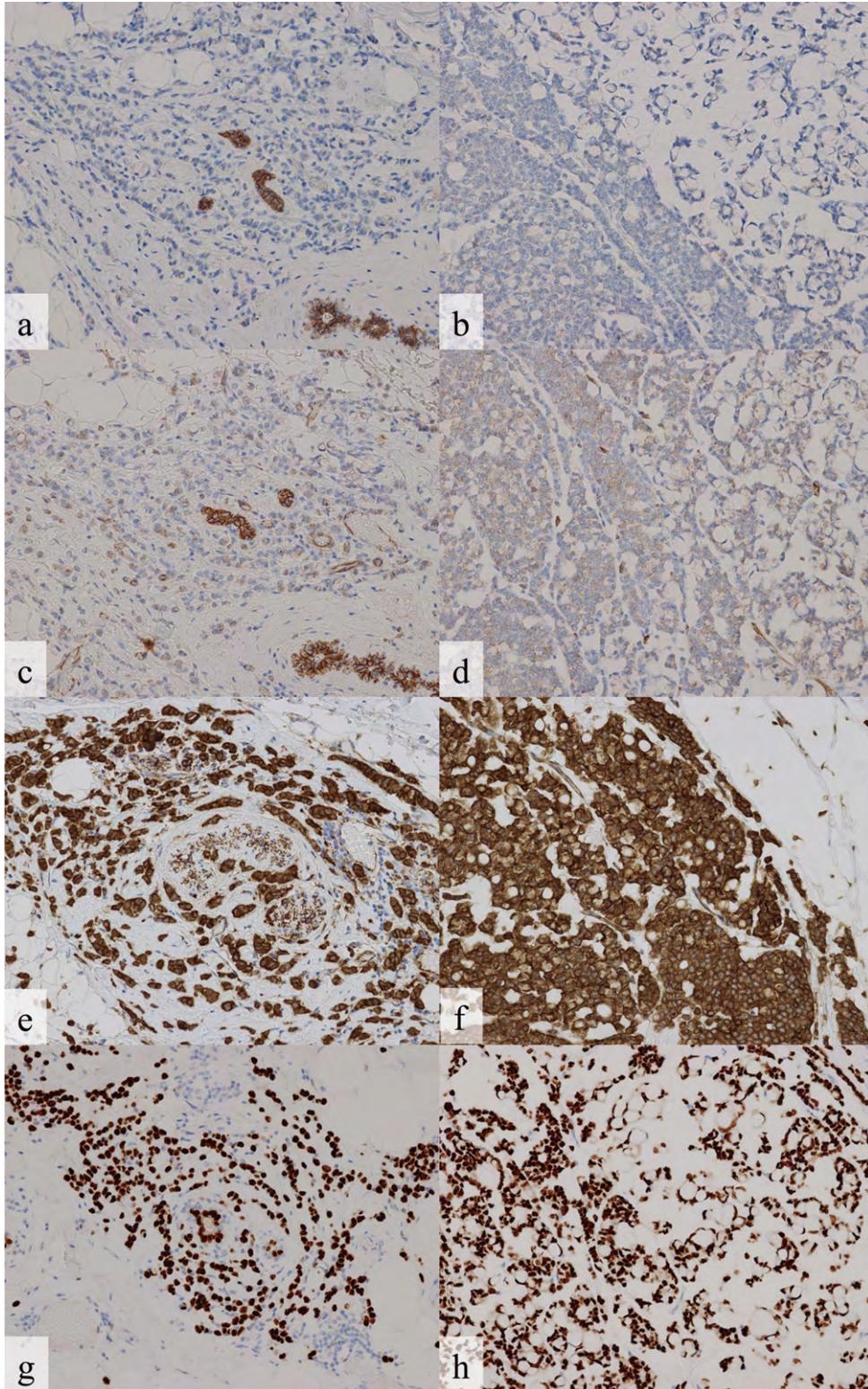


Photo. 5 Immunohistochemical staining of the tumor. Classical invasive lobular carcinoma (left) with mucinous carcinoma-like components (right).

a, b : The tumor cells showed clear negative staining for E-cadherin. Note the normal mammary ducts retaining the expression ($\times 20$).

c, d : The tumor cells showed a significantly reduced expression of membranous β -catenin as compared to the normal ductal epithelium ($\times 20$).

e, f : p120 catenin is diffusely distributed in the cytoplasm rather than in the cell membrane ($\times 20$).

g, h : The tumor cells showing diffusely positive staining for ER ($\times 20$).

Table 1

	Classical ILC	MC-like*
ER J-score	3b	3b
PR J-score	0	0
HER2 score	0	0
Androgen-R	-	-
E-cadherin	-	-
β -catenin	\pm	\pm
p120 (cytoplasm)	+	+
Synaptophysin	-	-
S-100	-	-
CK5/6	-	-
MUC1	+	+
MUC2	-	focal
MUC5AC	-	focal
MUC6	-	-
Ki-67 (MIB-1)	23.2%	

*MC-like : mucinous carcinoma-like component

mammaglobin などの乳汁タンパク質を含有する粘液が貯留した微小嚢胞構造を示し、細胞診では ICL や SRC もみられるが、背景の粘液は粘液癌ほど多くないとされる^{3,11)}。

現行の乳癌取り扱い規約第 18 版に ILCEM の記載はない¹⁾。WHO breast tumor classification 第 5 版では粘液癌の項に ILCEM の名称がみられるが、ごく簡単な記述にとどまり、粘液癌と ILC のいずれの亜型とすべきか明確にされていない¹²⁾。このため一部の症例は粘液癌と診断されている可能性があるが、ILCEM は組織学的 grade 2~3、HER2 陽性、リンパ節転移例が多いことから、比較的前後良好な粘液癌とは区別しておくのが望ましいと思われる。ILCEM の鑑別疾患には粘液癌のほか、粘液成分を伴う硬性型乳管癌、粘液癌と ILC の mixed type carcinoma、粘液成分を伴う solid papillary carcinoma などが挙げられるが、いずれも E-cadherin および catenin の免疫染色により鑑別可能である。細胞外粘液を伴う癌を診断する際には ILCEM の可能性も念頭に置き、免疫染色を併用することが重要と考えられた。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

謝辞：診断に御助言をいただきました亀田総合病院乳腺病理部長黒住昌史先生、臨床情報を提供していただきました当院乳腺甲状腺外科 宮崎一恵先生に深謝いたします。

Abstract

Background : Invasive lobular carcinoma (ILC) is classified as a special type of breast cancer and accounts for about 5% of all breast cancers in Japan. ILC often produces intracytoplasmic mucin, with the

formation of intracytoplasmic lumina and signet-ring cells, but does not harbor extracellular mucin. Herein, we report an extremely rare case of ILC with extracellular mucin.

Case : A woman in her late 50s was detected as having a hypoechoic mass in the left breast measuring 10 mm in diameter. Fine-needle aspiration cytology showed atypical cell clusters with intracytoplasmic mucin and mucous globular-like structures, suggesting that the tumor was malignant. She underwent partial mastectomy, and histopathology showed a tumor composed of classical ILC and mucinous carcinoma-like components with extracellular mucin. Immunostaining for E-cadherin yielded a negative result, not only in the classical ILC component, but also in the mucinous carcinoma-like components ; we diagnosed the tumor as an ILC with extracellular mucin.

Conclusion : Extracellular mucin production is generally associated with tumors of ductal origin ; thus, it was difficult to diagnose the tumor as an ILC from the cell clusters obtained from the mucous nodules. Immunostaining for E-cadherin and catenins is useful for the diagnosis of ILC with extracellular mucin.

文 献

- 1) 日本乳癌学会, 編. 乳癌取り扱い規約, 第 18 版. 東京 : 金原出版 ; 2018.
- 2) 深山正久, 森永正二郎, 小田義直, 坂元享宇, 松野吉宏, 森谷卓也, 編. 外科病理学 第 5 版. 東京 : 文光堂 ; 2020.
- 3) 土屋眞一, 監修. 北村隆司, 編. 新版乳腺細胞診カラーアトラス. 東京 : 医療科学社 ; 2007.
- 4) Singh, K., Karamchandani, D. M. Mucinous lesions of the breast : potpourri of old and new. *Diagnostic Histopathology* 2020 ; 26 (2) : 69-75.
- 5) Rosa, M., Mohammadi, A., Masood, S. Lobular carcinoma of the breast with extracellular mucin : new variant of mucin-producing carcinomas? *Pathol Int* 2009 ; 59 (6) : 405-409.
- 6) Koufopoulos, N., Antoniadou, F., Kokkali, S., Pigadioti, E., Khaldi, L. Invasive Lobular Carcinoma with Extracellular Mucin Production : Description of a Case and Review of the Literature. *Cureus* 2019 ; 11 (9) : e5550.
- 7) Cserni, G., Floris, G., Koufopoulos, N., Kovács, A., Nonni, A., Regitnig, P., et al. Invasive lobular carcinoma with extracellular mucin production-a novel pattern of lobular carcinomas of the breast. *Clinico-pathological description of eight cases. Virchows Arch* 2017 ; 471 (1) : 3-12.
- 8) Bari, V. B., Bholay, S. U., Sane, K. C. Invasive lobular carcinoma of the breast with extracellular mucin- a new rare variant. *J Clin Diagn Res* 2015 ; 9 (4) : ED05-6.
- 9) 穴戸 優, 河上衣舞妃, 久保智子, 森川祥史, 吉川和明, 長崎真琴. 細胞外粘液を豊富に伴った浸潤性小葉癌の一例. *J Shimane Clin Cytol Soc* 2019 ; 29 : 35-39.
- 10) 佐藤義暢, 黒滝日出一, 上杉政寿, 八木橋操六. 穿刺吸引細胞診で粘液球状様構造を認めた乳腺粘液癌の 1 例. *J Jpn Soc Clin Cyto* 1999 ; 38 (5) : 486-487.
- 11) 藤中浩樹, 松井美智代, 下山玲子, 佐々木志保, 西原和代, 島津宏樹・ほか. 乳腺分泌癌の 2 例. *J Jpn Clin Cytol* 2012 ; 51 (4) : 286-289.
- 12) WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Breast Tumours*. 5th ed. Lyon : IARC Press ; 2019.

症 例

液状化細胞診による腔断端細胞診で肉腫様成分の再発を認めた
肉腫様変化を伴う子宮頸部腺扁平上皮癌の1例梅澤 敬¹⁾ 瀬戸口知里¹⁾ 林 榮一¹⁾ 山村 信一¹⁾
高橋 慎治²⁾ 熊谷 二郎¹⁾横浜市立みなと赤十字病院病理診断科¹⁾, 同 産婦人科²⁾

背景 : Liquid-based cytology (LBC) 標本から細胞転写法による免疫細胞化学染色を行い, 肉腫様変化を伴った子宮頸部腺扁平上皮癌の再発を判定できたので, 細胞学的所見を加え報告する.

症例 : 60 歳代. 手術材料で病理組織学的に肉腫様変化を伴う腺扁平上皮癌と診断された (ⅡB 期, pT2bN0M0). 術後 22 ヶ月目の LBC による腔断端細胞診で紡錘形や多辺形細胞, 一部に多核巨細胞の肉腫様細胞が出現していた. 角化異常細胞や明らかな腺癌の特徴はみられなかった. LBC 標本からの細胞転写による免疫細胞化学染色を行い, 肉腫様成分は cytokeratin (8/18), p16 と ki-67 の 2 重染色に陽性で, 子宮頸癌の再発と判定した. 腔断端の生検でも肉腫様の紡錘形細胞が増殖し, 子宮頸癌の再発と診断された.

結論 : LBC の余剰検体を利用した細胞転写による免疫細胞化学染色を行い, 肉腫様変化を伴う非角化型扁平上皮癌成分の再発を判定できた. LBC は腔断端細胞診においても有用であった.

Key words : Adenosquamous carcinoma with sarcomatous change, Vaginal stump cytology, Liquid-based cytology, Cell transfer technique, Case report

I. はじめに

子宮頸部原発の肉腫様変化を伴う扁平上皮癌 (squamous cell carcinoma : SCC) はまれであり¹⁾, 細胞診に関する報告はきわめて乏しい^{2~4)}. 子宮頸癌取扱い規約病理編 第4版には⁵⁾, 非角化型 SCC のカテゴリーに含まれ, 腫瘍細胞

が紡錘形を呈し肉腫様形態を示すものを紡錘細胞/肉腫様 SCC と記載されている.

今回われわれは, 腔断端細胞診に肉腫様の紡錘形細胞のみが出現した, 肉腫様変化を伴う子宮頸部腺扁平上皮癌 (adenosquamous carcinoma : ASC) の再発例に対し, 液状化検体細胞診 (liquid-based cytology : LBC) の余剰検体を使用した細胞転写による免疫細胞化学 (immunocytochemistry : ICC) が有用であった1例を経験したので報告する.

A case of uterine cervical adenosquamous carcinoma with sarcomatous change, with recurrence of the sarcomatous component detected by liquid-based cytology of the vaginal stump

Takashi UMEZAWA¹⁾, C. T., C. M. I. A. C., Chisato SETOGUCHI¹⁾, C. T., I. A. C., Eiichi HAYASHI¹⁾, C. T., I. A. C., Nobukazu YAMAMURA¹⁾, C. T., I. A. C., Shinji TAKAHASHI²⁾, M. D., Jiro KUMAGAI¹⁾, M. D.

¹⁾Department of Pathology, ²⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Yokohama City Minato Red Cross Hospital

論文別刷請求先 〒231-8682 横浜市中区新山下3の12の1 横浜市立みなと赤十字病院病理診断科 梅澤 敬

令和3年2月4日受付

令和3年2月4日受理

II. 症 例

患者 : 60 歳代, 50 歳閉経.

妊娠歴 : 2 経妊 2 経産.

現病歴 : 他院の子宮頸部細胞診と生検組織診にて SCC と診断され, 20XX 年 1 月, 当院産婦人科にて広汎子宮全摘術 + 両側付属器摘出術 + 骨盤内リンパ節郭清術が施行された. 病理組織学的に肉腫様変化を伴う子宮頸部 ASC (ⅡB 期, pT2bN0M0) と診断された. 術後, 同時化学療法併用

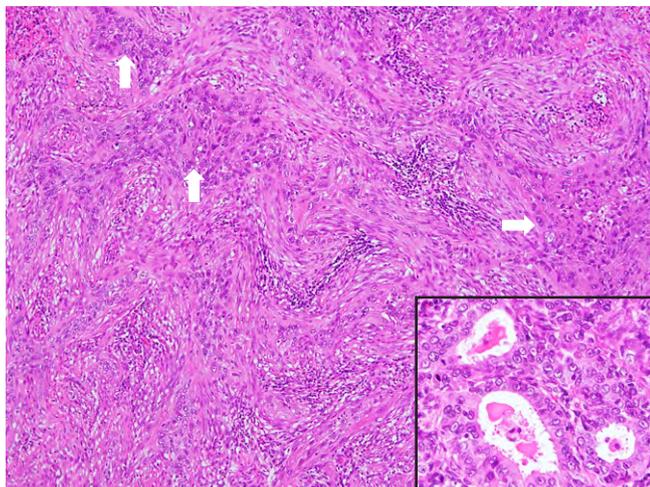


Photo. 1 Uterine cervical adenosquamous carcinoma with sarcomatous change. Transitional zone in a non-keratinizing squamous cell carcinoma between solid nests (arrows) and spindle-shaped sarcomatous cells (H-E staining, $\times 4$). Inset : Glandular structure at a high magnification (H-E staining, $\times 20$).

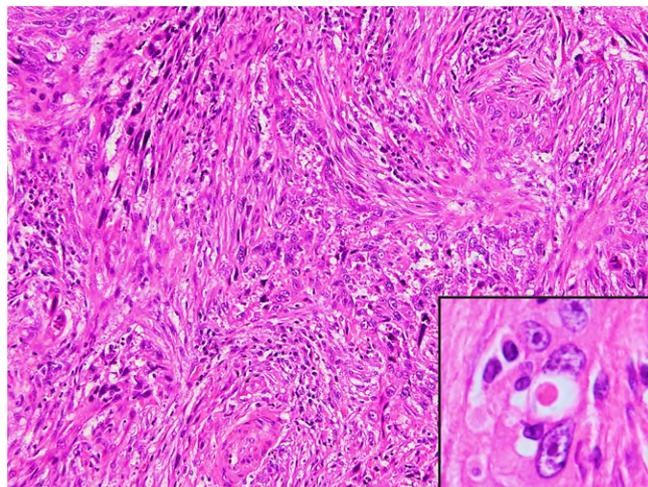


Photo. 2 Spindle-shaped non-keratinizing squamous cell carcinoma with sarcomatous change. Spindle-shaped and polygonal cells with eosinophilic cytoplasm and hyperchromasia of the sarcomatous component cells (H-E staining, $\times 10$). Inset : Spindle-shaped cells with intracytoplasmic hyaline droplets at a high magnification (H-E staining, $\times 40$).

放射線療法 (CDDP 40 mg/m²を 3 コースと全骨盤照射 45.0 Gy) が行われ経過観察を行っていた。術後 1 年 10 ヶ月での MRI, CT, 臨床的に明らかな再発を疑う所見はみられなかったが, 7 回目の腔断端細胞診にて再発が疑われた。このとき当院では, 採取器具に口腔用細胞採取器具であるオーセレックスブラシを用い, 非婦人科用の BD CytoRich™法で標本作製を行っていた。Papanicolaou (Pap) 染色標本の余剰検体から細胞転写による ICC の結果より子宮頸癌の再発と判定した。腔断端の生検でも子宮頸癌の再発と診断された。

III. 手術材料の病理組織学的所見

20XX 年の子宮全摘材料では, 肉眼的に子宮頸部に潰瘍を伴う 5.0 cm 大の腫瘤を認めた。組織学的に非角化型 SCC の充実性胞巣と肉腫様の紡錘形細胞が混在・移行し, 肉腫様成分が広範囲に増殖していた (Photo. 1)。非角化型 SCC の一部に腺管形成がみられた (Photo. 1 Inset)。肉腫様変化を伴う非角化型 SCC が約 95%, 腺癌が約 5%であった。好酸性の細胞質をもつ多角形や紡錘形の肉腫様細胞は充実性・浸潤性に増殖し (Photo. 2), 一部に細胞質内小滴状物質を有する腫瘍細胞を認めた (Photo. 2 Inset)。連続切片による免疫組織化学染色で肉腫様成分は, cytokeratin (AE1/AE3), p16, p40 がそれぞれ同部位に陽性 (Photo. 3a-c), caldesmon が陰性 (Photo. 3d) で, 非角化型 SCC の肉腫様変化と判断した。最終的に肉腫様変化を伴う ASC と診断し

た。腫瘍は子宮傍結合組織へ浸潤し, 腔断端 3 mm までおよび静脈侵襲を認めた。

IV. 腔断端の細胞診・生検所見

萎縮扁平上皮細胞と好中球が主体で, 紡錘形や多角形の肉腫様細胞が少数散見され (Photo. 4), 明らかな上皮性結合, 角化異常細胞, 腺癌の特徴はみられなかった。紡錘形の肉腫様細胞は核が中心に位置し (Photo. 5a), クロマチンは細顆粒状を呈し, 核小体が明瞭で細胞質は中等量であった。一部に多核巨細胞や大型細胞 (Photo. 5b), 細胞質内小滴状物質を有する腫瘍細胞が少数観察された (Photo. 5c arrow)。余剰検体より追加で LBC 標本作製し (Photo. 6, 7), 細胞転写により分割して複数枚の標本作製し ICC を施行した。Pap 染色標本でみられた肉腫様細胞は (Photo. 6a), cytokeratin (8/18) 陽性で上皮由来と判断した (Photo. 6b)。p16 と ki-67 の 2 重染色は, p16 が細胞質 (茶色) に ki-67 が核 (赤色) に双方陽性を呈した (Photo. 7 arrows)。以上より紡錘形の肉腫様細胞は子宮頸部 ASC の非角化型 SCC 成分の再発と判定した。腔断端からの生検では, 細胞診でみられた多形性を伴う紡錘形や多角形の肉腫様細胞の組織片がわずかにみられ, 子宮頸癌の再発と診断された (Photo. 8)。

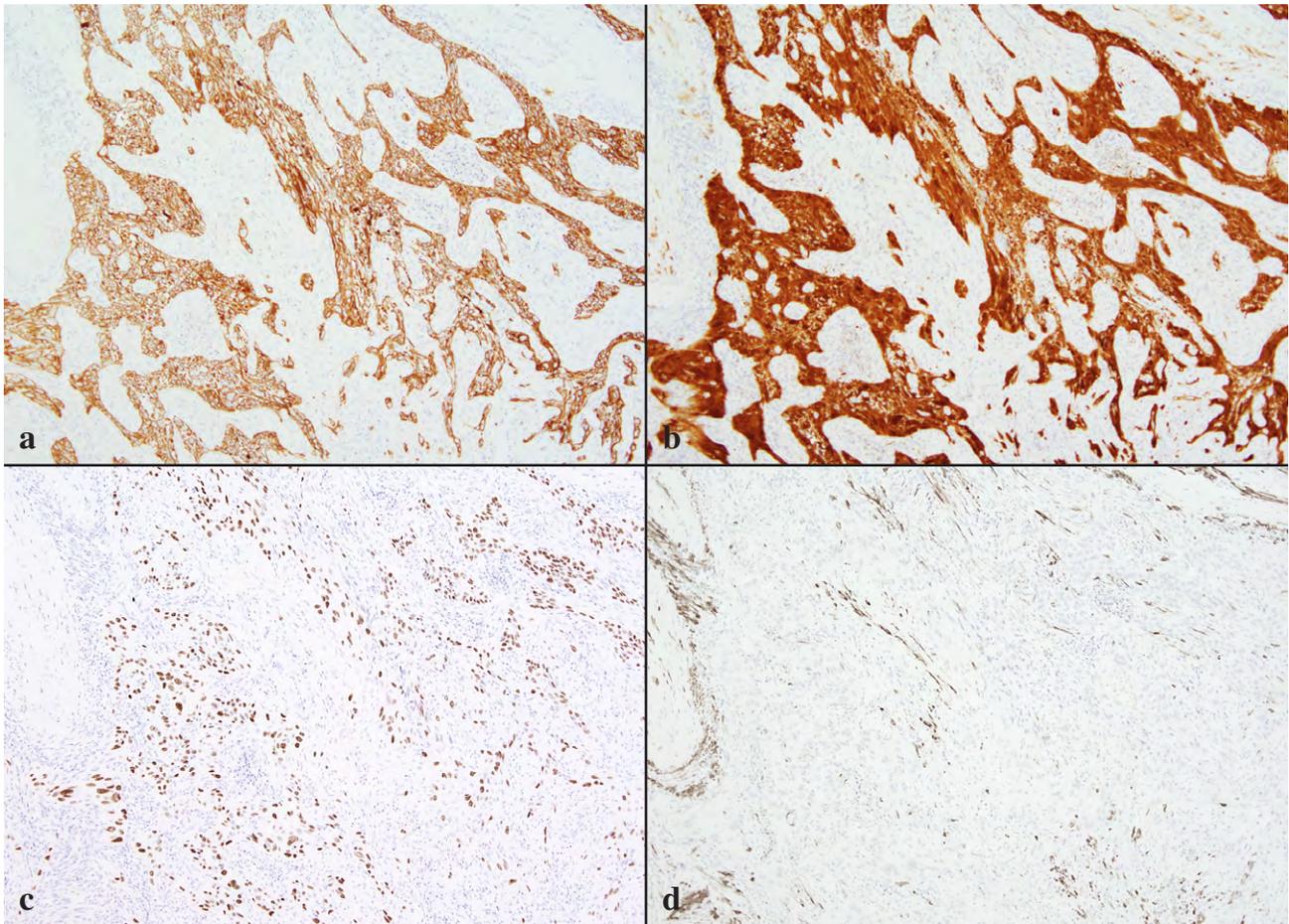


Photo. 3 Immunohistochemical staining of the cells of the sarcomatous component. The sarcomatous component cells showing strongly positive staining for cytokeratin AE1/AE3 (a), p16 (b), and p40 (c), and negative staining for caldesmon (d) (Immunohistochemical staining, $\times 10$).

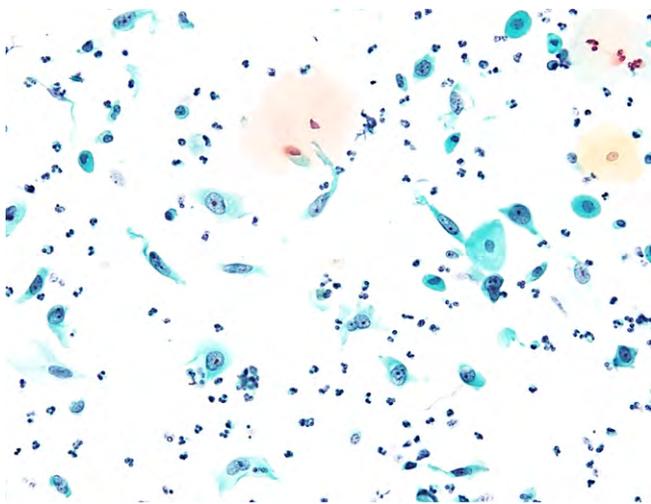


Photo. 4 Liquid-based cytology of the vaginal stump. Markedly pleomorphic spindle-shaped and polygonal cells of the sarcomatous component (Pap. staining, $\times 20$).

V. 考 察

子宮頸癌取扱い規約病理編 第4版⁵⁾では、SCCは組織学的に通常型と特殊型に大別され、通常型はさらに角化型と非角化型に二分され、非角化型SCCはまれに紡錘形の肉腫様変化を示すと記載されている。それに対して特殊型は、乳頭状SCC、類基底細胞癌、コンジローマ様癌、疣状癌、扁平移行上皮癌、リンパ上皮腫様癌に分類されている⁵⁾。本例の組織標本では、一部に明らかな腺癌成分が混在していることから子宮頸部ASCと診断され、病変の多くを占める肉腫様成分は非角化型SCC由来であった。

2020年WHO分類第5版⁶⁾では、SCCの亜型分類は臨床的意義が乏しいことを理由に削除され、SCCの中に組織パターンとして記載されている。子宮頸癌は高リスク人乳頭腫ウイルス (human papillomavirus : HPV) の関与が重要視され、HPV関連、HPV非依存性、HPV特定不能のいずれ

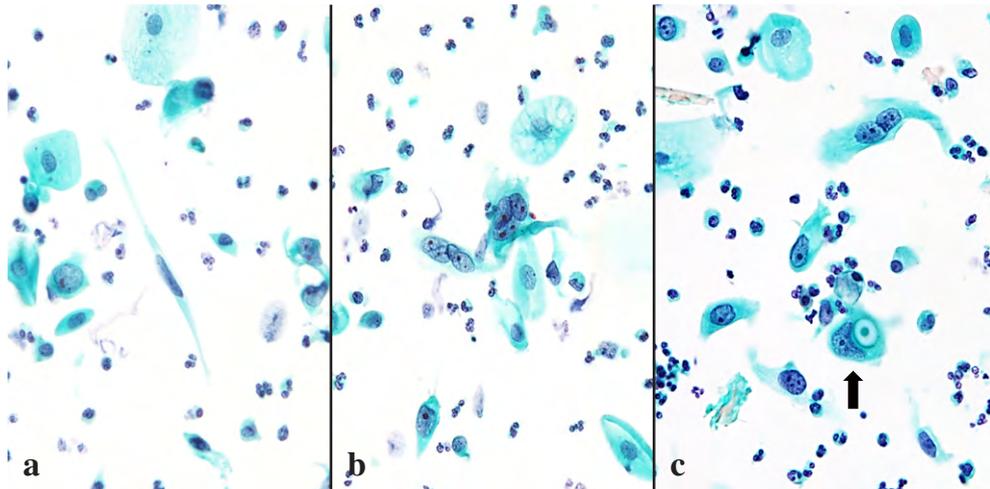


Photo. 5 Liquid-based cytology of the vaginal stump.
 a : Spindle-shaped cells of the sarcomatous component. b : Multinucleated giant cells. c : The cells of the sarcomatous component showed large nuclei with fine granular chromatin and prominent nucleoli. Sarcomatous tumor cells with intracytoplasmic hyaline droplets (arrow) (a-c : Pap staining, ×40).

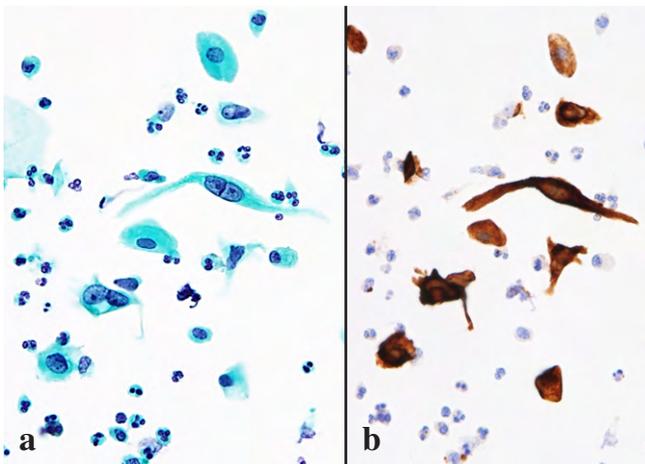


Photo. 6 Immunocytochemical staining using the cell transfer technique.
 a : The spindle-shaped and polygonal cells of the sarcomatous component (Pap staining, ×40). b : The sarcomatous component showed strongly positive staining for cytokeratin (8/18) (Immunocytochemical staining, ×60).

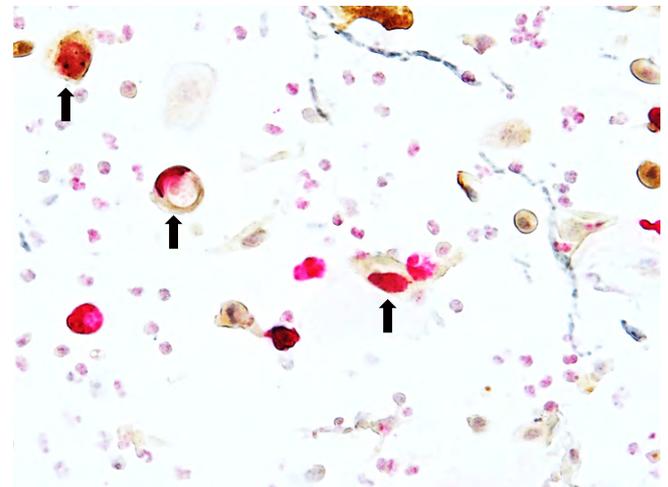


Photo. 7 Results of p16 and ki-67 dual-immunocytochemical staining.
 Dual-immunoreactive cells of the sarcomatous component showing a brown cytoplasmic signal for p16 and red nuclear staining representing ki-67 expression (arrows) (Immunocytochemical staining, ×60).

れかに分類される⁶⁾。そのため、高リスク HPV 核酸検査が必須となり、組織標本では p16 の免疫組織化学染色が推奨されるようになった^{5,6)}。細胞診においては扁平上皮への分化が乏しい非角化型 SCC や、肉腫様変化を伴う SCC の判定は容易ではなく、各亜型の病理組織学的特徴を認識しておくことは判定をするうえで重要である。

子宮頸部の肉腫様変化を伴う SCC に対する LBC による報告例は Akhtar ら³⁾ の ThinPrep 法 1 編であり、BD CytoRich™法による陰断端での再発に対する細胞診に関す

る報告例はみられない。本例は陰断端細胞診で紡錘形の肉腫様細胞が散在性に出現し、LBC による Pap 染色標本では判定に苦慮したが、細胞転写による ICC を行い、肉腫様変化を示す非角化型 SCC 成分の再発と判定することができた。また、陰断端細胞診では乳頭状細胞集塊、腺管形成、粘液産生性など明らかな腺癌成分はみられず、細胞質内小滴状物質を有する低分化型腺癌様の腫瘍細胞の由来を特定することは困難であった。Steeper ら¹⁾は肉腫様変化を伴う

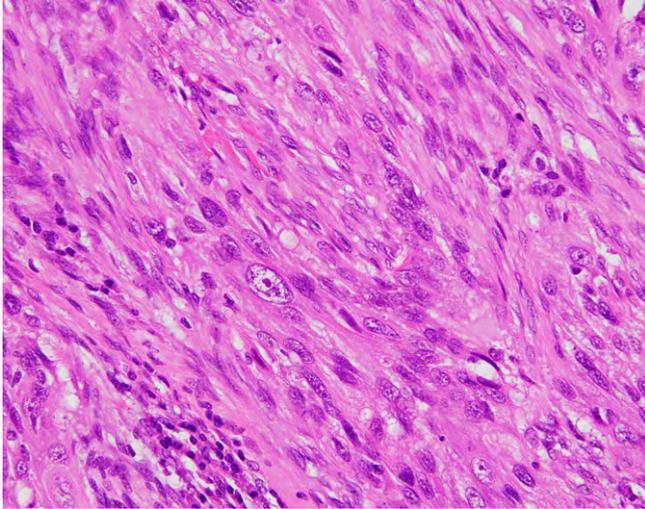


Photo. 8 Histological findings of vaginal stump biopsy. Spindle-shaped cells of the sarcomatous component containing enlarged nuclei and eosinophilic cytoplasm (H-E staining, ×60).

SCC4 例中 2 例において、腫瘍細胞内に大小の細胞質内小滴状物質が認められたとして、intracytoplasmic eosinophilic hyaline droplets と報告している。本例において細胞質内小滴状物質は、摘出材料の組織標本で浸潤部の肉腫様変化を伴う紡錘形細胞の一部に観察され、肉腫様変化を伴う非角化型 SCC を推定する所見の 1 つかもしれない。われわれが検索した範囲においては、細胞質内小滴状物質を含む肉腫様変化を伴う SCC に対する細胞診に関する報告はみられず、本例では数個の腫瘍細胞の出現であり、その詳細について言及することは困難である。

本例では手術材料の組織標本と腔断端細胞診標本を比較し、細胞診標本でみられた肉腫様細胞は、組織標本の肉腫様変化を伴う非角化型 SCC と形態的に類似しており、再発を疑うことができ、LBC の余剰検体を用いた細胞転写による ICC の実施に至った。ICC の結果は紡錘形の肉腫様細胞が cytokeratin (8/18) に陽性で上皮由来と特定でき、非角化型 SCC の可能性を示唆する重要な手がかりとなった。p16 と ki-67 の 2 重染色で肉腫様細胞に陽性所見を得られたことは、再発の判定の大きな裏付けとして有用であった。肉腫様成分を伴う非角化型 SCC は、細胞診で紡錘形の肉腫様細胞のみから SCC と判定することはきわめて困難と思われる。非角化型 SCC はまれに紡錘形の肉腫様変化を伴うといったことを念頭に、本例のような細胞所見が得られた場合、肉腫様成分を伴う非角化型 SCC の可能性を臨床医へ報告することが重要であると思われた。

今回 LBC の余剰検体を ICC に利用できたのは、当院で腔断端採取に用いている口腔内細胞採取専用のオーセレッ

クスブラシ^{RT} (日本ベクトン・ディッキンソン株式会社) は、口腔細胞診において細胞採取量を向上させ検体不適正を減少させると報告されており⁷⁾、今回、LBC と組み合わせることで細胞採取量と回収量が向上した可能性がある。組織学的に明らかな SCC 成分を欠いた子宮頸部紡錘形細胞癌の報告もあり²⁾、LBC 標本を用いた ICC による腫瘍細胞の由来の推定や、高リスク HPV 核酸検査の実施など LBC 検体を用いたさらなる婦人科細胞診の精度向上が期待される。

肉腫様変化を伴う子宮頸部 ASC 術後、腔断端に非角化型 SCC の肉腫様成分が再発し、細胞診判定に苦慮したユニークな症例を報告した。LBC の余剰検体から細胞転写による ICC で、肉腫様成分は非角化型 SCC 由来と推測でき、ICC が細胞診判定の補助的手法として有用であった。

利益相反の開示：開示すべき利益相反状態はありません。

謝辞：標本作製にご協力して頂きました横浜市立みなと赤十字病院病理診断科臨床検査技師の足立若菜氏、加藤 大氏に感謝申し上げます。

Abstract

Background : We succeeded in detecting recurrence of cervical adenocarcinoma with sarcomatous change by immunocytochemistry (ICC) of liquid-based cytology (LBC) specimens using the cell transfer technique. We report this case with the cytologic findings.

Case : A female patient in her 60s who was diagnosed as having adenocarcinoma (stage II B, pT2bN0M0) with sarcomatous change by histopathological examination of her hysterectomy specimen. LBC screening of the vaginal stump performed 22 months after the hysterectomy revealed the presence of sarcomatous cells, including spindle-shaped and polygonal cells. Although neither dyskeratotic cells nor obvious adenocarcinomatous features were observed, some multinucleated giant cells were identified. We performed ICC of the LBC specimens using the cell transfer technique and the sarcomatous component showed positive results of staining for cytokeratin (8/18) and p16/ki-67 dual staining. Based on these findings, it was judged that the patient had recurrence of cervical cancer. Consistent with this judgment, a biopsy of the vaginal stump revealed proliferative sarcomatous spindle-shaped cells, confirming the diagnosis of recurrence of cervical cancer.

Conclusions : We succeeded in detecting recurrence of cancer in a patient with non-keratinizing squamous cell carcinoma with sarcomatous change, by ICC of surplus LBC samples using the cell transfer technique. The LBC was also useful for vaginal stump smear testing.

文 献

- 1) Steeper, T. A., Piscioli, F., Rosai, J. Squamous cell carcinoma with sarcoma-like stroma of female genital tract. Clinicopathologic study of four cases. *Cancer* 1983 ; 52 : 890-898.
- 2) 上島明子, 福田剛明, 江村 巖, 渡辺 徹, 白浜美佳, 児玉省二・ほか. 子宮頸部紡錘細胞癌の 1 例. *日臨細胞会誌* 1994 ; 33 : 53-58.
- 3) Akhtar, I., Flowers, R., Nuttli, T., Nath, V., Baliga, M. Poorly differentiated squamous cell carcinoma of the cervix with sarcomatoid differentiation : Report of a case with cytohistological correlation. *Diagn Cytopathol* 2017 ; 45 : 137-142.
- 4) 衣笠万里, 宮崎義彦, 辻本直樹, 瀬井 歩, 佐々木正道, 古本三保子・ほか. 子宮頸部紡錘形細胞癌の 1 例. *日臨細胞会誌* 2003 ; 42 : 131-136.
- 5) 日本産婦人科学会・日本病理学会, 編. 子宮頸癌取扱い規約病理編 第 4 版. b. 非角化型扁平上皮癌 Squamous cell carcinoma, non-keratinizing type. 東京 : 金原出版 ; 2017. 29.
- 6) Herrington, C, S., Kim, K-R., Kong, C, S., Longacre, T, A., McCluggage, W, G., Mikami, Y., et al. Tumours of the uterine cervix. WHO Classification of Tumours · 5th Edition. Female Genital Tumours. Lyon : IARC Press ; 2020. 336-389.
- 7) 梅澤 敬, 鈴木英璃, 梅森宮加, 三春慶輔, 伊藤聡史, 廣岡信一・ほか. オーセレックスブラシ^{RT}を用いた液状化検体細胞診による口腔内擦過細胞診の検討—当施設における標準化に向けた取り組みと経験—. *医学検査* 2020 ; 6 : 152-159.

症 例

右上腕に発生したランゲルハンス細胞肉腫の1例

石井 脩平¹⁾ 古田 則行²⁾ 伊藤 崇彦²⁾ 山田麻里沙²⁾
 山崎奈緒子²⁾ 池畑 浩一²⁾ 藤山 淳三²⁾ 阿部 仁²⁾
 杉山 裕子²⁾ 竹内 賢吾^{1,3,4)}

がん研究会有明病院臨床病理センター病理部¹⁾, 同 細胞診断部²⁾, がん研究会がん研究所病理部³⁾,
 同 分子標的病理プロジェクト⁴⁾

背景：ランゲルハンス細胞肉腫（Langerhans cell sarcoma, 以下 LCS）はきわめてまれな腫瘍である。今回、右上腕に発生した LCS を経験したので報告する。

症例：50 歳代、男性。右上腕腫瘤を自覚したため前医を受診。その4ヵ月後に右腋窩腫瘤や左側胸部腫瘤にも気づき、当院紹介受診。右上腕腫瘤からの針生検では確定診断にはいたらず、切開生検が施行された。切開生検時の圧搾細胞診では、泡沫状ないしレース様の広い細胞質を有する腫瘍細胞を孤立性に多数認めた。明瞭な核小体やコーヒー豆様の核溝を有する腫瘍細胞が混在してみられた。また、多核巨細胞や核分裂像も散見され、ランゲルハンス細胞由来の腫瘍を疑った。組織診では、淡好酸性の広い胞体と切れ込みや脳回状の核縁を呈する核や明瞭な核小体を有する細胞のびまん性増生を認めた。巨核・多核細胞や核分裂像も散見された。臨床情報を加味し LCS と診断された。

結論：ランゲルハンス細胞由来の腫瘍を疑った際に、好酸球の出現がなく明瞭な核小体を有する異型細胞が混在し、多核巨細胞や核分裂像が目立つ場合には臨床情報を加味し、LCS も鑑別に挙げる必要がある。

Key words : Langerhans cell sarcoma, Cytology, Soft tissue, Case report

I. はじめに

ランゲルハンス細胞肉腫（以下、Langerhans cell sarcoma : LCS）は1984年にWoodらによって malignant histiocytosis X として初めて報告されたきわめてまれな腫瘍である¹⁾。WHO分類 改訂第4版では Tumors derived from Langerhans cells の亜型に分類されている²⁾。組織病理学的報告は時折なされているが³⁾、細胞診に関する報告はわずかである^{4~7)}。今回、LCS を経験したので細胞所見を含め報告する。

II. 症 例

患 者：50 歳代、男性。
 主 訴：右上腕腫瘤。
 既往歴：肺気腫。

A case of Langerhans cell sarcoma of the right upper arm

Shuhei ISHII¹⁾, C. T., I. A. C., Noriyuki FURUTA²⁾, C. T., C. F. I. A. C., Takahiko ITO²⁾, C. T., I. A. C., Marisa YAMADA²⁾, C. T., I. A. C., Naoko YAMAZAKI²⁾, C. T., I. A. C., Koichi IKEBATA²⁾, C. T., I. A. C., Junzo FUJIYAMA²⁾, C. T., I. A. C., Hitoshi ABE²⁾, C. T., I. A. C., Yuko SUGIYAMA²⁾, M. D., F. I. A. C., Kengo TAKEUCHI^{1,3,4)}, M. D.

¹⁾Department of Pathology, ²⁾Department of Cytology, The Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research

³⁾Division of Pathology, ⁴⁾Pathology Project for Molecular Targets, The Cancer Institute, Japanese Foundation for Cancer Research

論文別刷請求先 〒135-8550 東京都江東区有明3の8の31 がん研究会有明病院臨床病理センター病理部 石井脩平

令和3年3月8日受付

令和3年5月6日受理

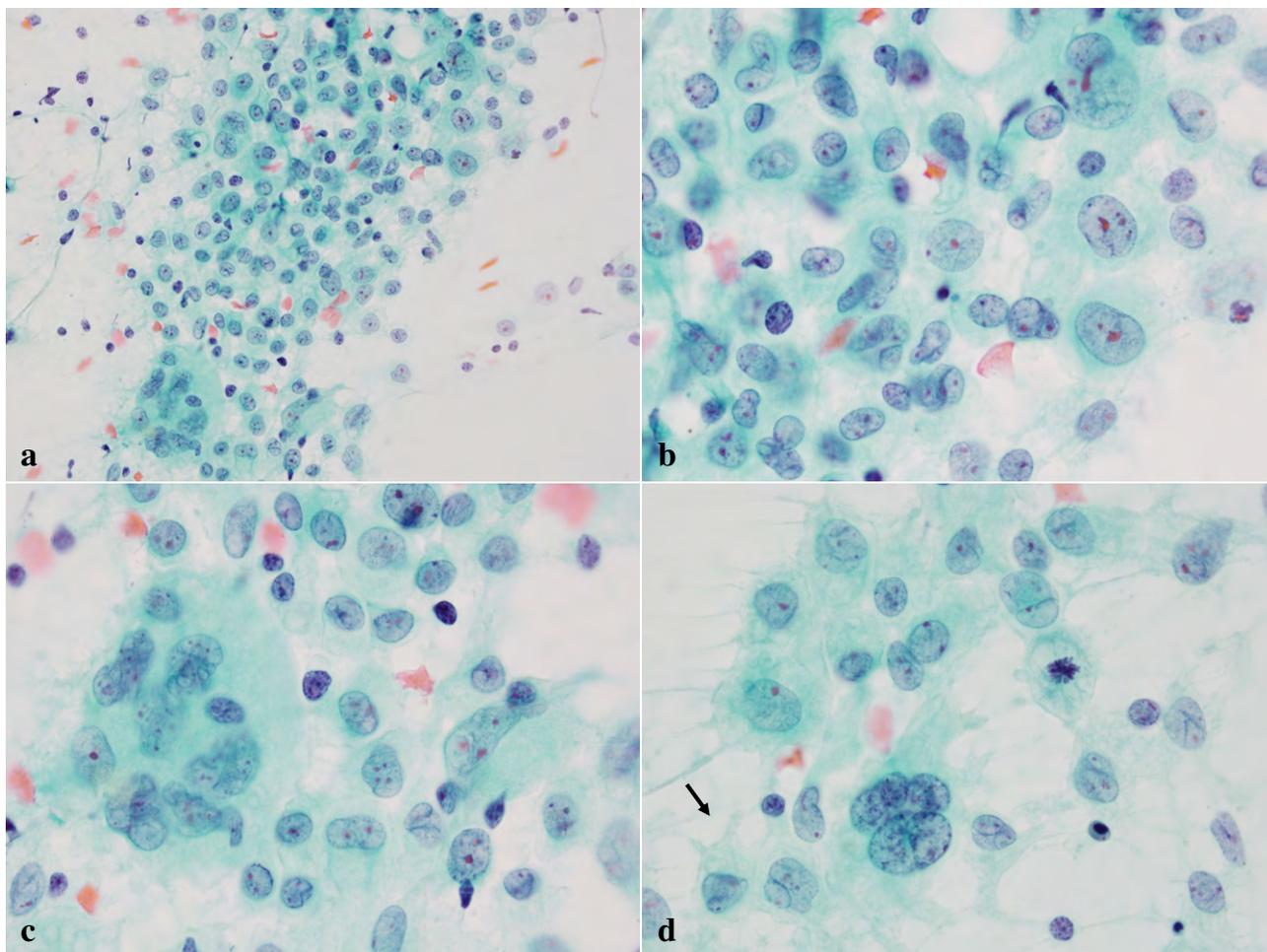


Photo. 1 Squash cytology preparation at the time of open biopsy (Papanicolaou staining). The smear showed that numerous atypical cells of various sizes, with foamy, lacy cytoplasm, mainly scattered in a background of lymphocytes and red blood cells. There were no eosinophils in the background. The atypical cells had indented, twisted or grooved nuclei, relatively rich cytoplasm, and poorly defined cytoplasmic borders (a). Some atypical cells showed enlarged nuclei with prominent nucleoli (b). Multi-nucleated giant cells (c) and mitoses (d) were frequently observed. Some atypical cells showed several slender cytoplasmic processes (arrow) (d) (a : $\times 40$, b-d : $\times 100$).

現病歴：右上腕近位内側の腫瘍を自覚し前医を受診。その4ヵ月後に右腋窩腫瘍や左側胸部腫瘍にも気づき他院を受診後、当院紹介受診。CTないしMRIにて4×3cm大の右上腕腫瘍のほか、左広背筋内、右腋窩および右大胸筋下に腫瘍性病変を認め、両側肺にも多数の小結節がみられた。左広背筋内腫瘍は脂肪腫のため経過観察となった。右上腕腫瘍の針生検より、細胞診ではランゲルハンス細胞由来の腫瘍を疑ったが、組織診では検体量が不十分ため確定診断にはいたらなかった。その後、切開生検が施行され、ランゲルハンス細胞肉腫の診断にいたった。放射線治療および化学療法が行われ、腫瘍の縮小、消失を認めたため、無治療経過観察となったが、7ヵ月後にCTにて縦隔・肺門リンパ節が増大、PETでも集積増強したため再燃と判断し化学療法が再開された。その後、PET-CTにて集積軽減

があり、再び無治療経過観察となった。約3年間寛解を維持していたが、睪臓癌および多数の腹膜播種がみつかり右上腕腫瘍自覚から8年後に永眠となった。

III. 細胞学的所見

針生検および切開生検時の圧搾細胞診

いずれの検体も、背景は比較的清明で少数のリンパ球とともに境界不明瞭な泡沫状ないしレース様の広い細胞質を有する大小さまざまな大きさの腫瘍細胞を孤立性に多数認め、突起様細胞質を有する腫瘍細胞もみられた。核縁は薄く、核クロマチンは微細～細顆粒状を呈しており、①楕円形ないし腎形核に核溝を有する異型細胞や、②腫大した類円形核に明瞭な核小体を有する異型細胞、③立体不整の顕

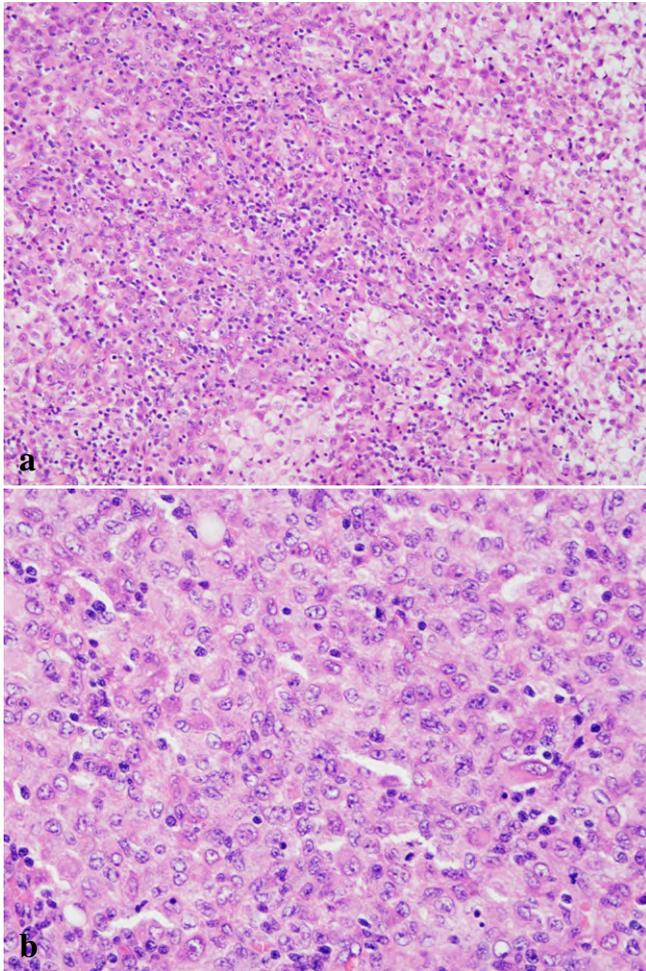


Photo. 2 Histological findings of the open biopsy specimen (HE staining). (a) The tumor was composed of diffusely proliferating, large, pleomorphic cells, with a moderate amount of cytoplasm. There were no eosinophils. (b) The tumor cells had vesicular nuclei with irregular contours, and prominent nucleoli (a : $\times 20$, b : $\times 40$).

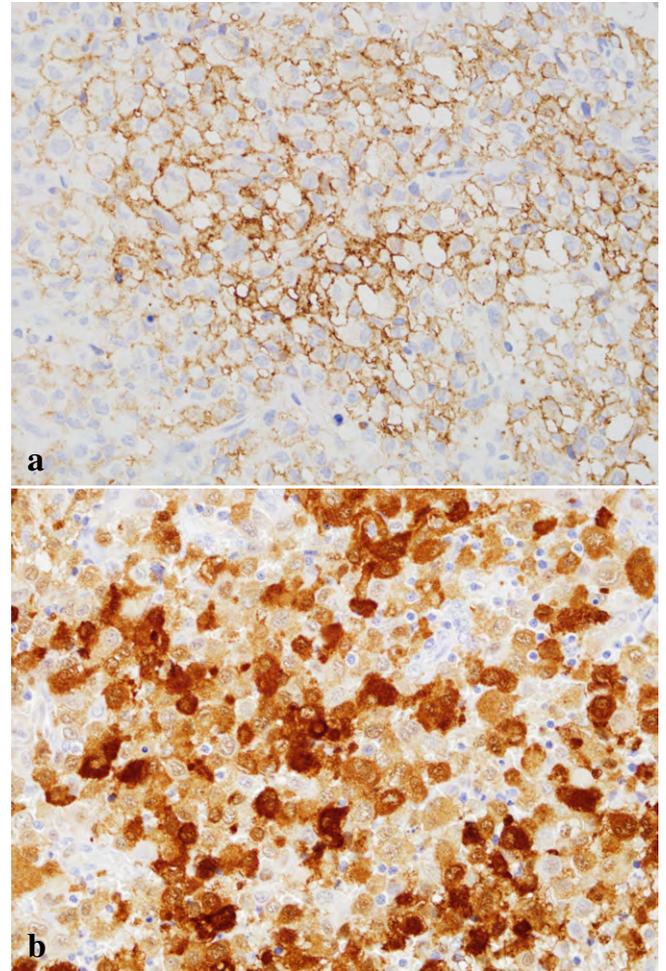


Photo. 3 Immunohistochemistry for (a) CD1a, (b) S-100 (a, b, $\times 40$).

著な脳回状核を有する異型細胞がみられ多彩な細胞像であった。また、2核ないし多核の巨細胞や核分裂像も散見された (Photo. 1)。核溝を有するランゲルハンス様細胞が混在していたため、ランゲルハンス細胞由来の腫瘍を疑った。

IV. 病理組織学的所見

切開生検：淡好酸性の広い胞体と切れ込みや脳回状の核縁を呈する核を有する細胞のびまん性増生を認めた。核はおおむね空胞状で、明瞭な核小体がみられた。核分裂像や巨核・多核細胞も散見された (Photo. 2)。免疫組織化学染色では CD1a, CD4, S-100, CD68 (KP1), CD68 (PG-M1) が陽性, CD3, CD20, CD30 が陰性を示した (Photo. 3)。Ki-67 (MIB-1) 陽性率は約 25%であった。形態的に明らか

な悪性細胞というにはやや弱い所見ではあったが、好酸球浸潤がなく、核分裂像や多核・巨核細胞が通常のランゲルハンス細胞組織球症 (Langerhans cell histiocytosis : LCH) よりも目立つことや、臨床情報を加味して LCS と診断された。

V. 考 察

LCS は WHO 分類で “Langerhans cell (LC) sarcoma is a high-grade neoplasm with overtly malignant cytological features and the LC phenotype.” と定義されている Tumors derived from Langerhans cells の亜型であり、きわめてまれな腫瘍のため発症頻度は不明である^{2,8)}。主に皮膚、皮下組織やリンパ節に発生する²⁾。LCH と異なり女性にやや多く、発症平均年齢は 41 歳で LCH よりもやや高い⁸⁾。また、半数程度の症例で他臓器浸潤を伴う²⁾。本例は右上腕の皮下組織に発生し、受診時には肺や腋窩にも結節を認める症例であった。

Table 1 Cytological findings of Langerhans cell sarcoma : present and previously reported cases

	Itoh H, et al. ⁴⁾ Langerhans cell histiocytosis with a malignant phenotype (n = 1)	López-Ferrer P, et al. ⁵⁾ Langerhans cell sarcoma (n = 1)	Tabata S, et al. ⁶⁾ Langerhans cell sarcoma (n = 1)	Iwasaki K, et al. ⁷⁾ Langerhans cell sarcoma (n = 1)	Present case Langerhans cell sarcoma (n = 1)
Specimen preparation	Imprint and scrape cytology	Fine-needle aspiration	Fine-needle aspiration/ touch smear cytology	Fine-needle aspiration	Squash cytology
Background	Numerous eosinophils	Small lymphocytes, neutrophils, a few eosinophils, numerous necrotic cells	Many eosinophils and mature lymphocytes	Red blood cells	Mature lymphocytes, red blood cells
Cell population	—	Hypercellular	Many large cells	Numerous cells of various sizes with atypia and pleomorphism	Hypercellular
Cellular configuration	Relatively rich cytoplasm	Small to moderate amount of deeply stained cytoplasm	Abundant cytoplasm	Foamy, lacy cytoplasm stained faintly light green	Foamy, lacy cytoplasm
Nuclear details					
shape	Indented, twisted or grooved nuclei, smooth and not irregularly thickened	Pleomorphic with irregular contours and indentations, multilobate nuclei	Pleomorphic, nuclear grooves	Irregularly-shaped with indentations and folds	Indented, twisted or grooved nuclei
chromatin pattern	Finely or coarsely granular	—	Fine chromatin granules	Euchromatic	Finely granular
nucleoli	Not prominent, but obvious	—	Small nucleoli	Prominent	Prominent
Mitotic figures	Frequent	Common	Mitoses were observed	—	Frequent
Others	Intranuclear inclusions	Naked nuclei Binucleated cells	Multinucleated cells Nuclear inclusion bodies	Binucleated and multinucleated cells	Multinucleated giant cells

LCH は組織学的に特徴的な形態を示し^{2,8,9)}, 豊富な細胞質に核溝を有し繊細なクロマチンを呈する腫瘍細胞が増生する。また、核小体は目立たず、多核巨細胞が混在することもある。好酸球や好中球, リンパ球, 組織球がさまざまな割合で混在する。LCS ではクロマチンの凝集や核小体が目立つようになり細胞異型が顕著となる²⁾。核分裂像が多くみられ、少数の好酸球が混在することもある。また、LCH でみられるような核溝を有する細胞がみられることがあり診断の手がかりとなる²⁾。本例は、大半の細胞においてランゲルハンス細胞に類似した形態を呈しており、WHO 分類で定義されている“overtly”に悪性とするにはやや弱い細胞形態ではあったが、好酸球浸潤がなく、核分裂像や多核・巨核細胞が通常の LCH よりも目立つことから、臨床情報を加味し LCS とした。組織学的に明確な悪性基準が確立されているとはいいがたく、本例のように LCH か LCS か判別が難しい症例では、組織所見のみならず臨床所見などを加味して総合的に判断する必要があるといわれている⁹⁾。なお、組織球および樹状細胞肉腫では low grade

B-cell lymphoma からの transdifferentiation が知られ¹⁰⁾, しばしば同一標本上で共存することがある。本例では背景に軽度のリンパ球浸潤がみられたが、形態学および免疫組織化学的検索 (CD3, CD10, CD20, BCL2, BCL6, TdT) の結果、腫瘍性である証拠は得られなかった。また、*BCL2* の split FISH assay を行い、比較的頻度が高いとされる濾胞性リンパ腫からの transdifferentiation の可能性も検討したが、LCS および背景のリンパ球ともに陰性であった。

ランゲルハンス細胞の細胞学的特徴として、核溝所見が知られているが¹¹⁾, 突起様細胞質もランゲルハンス細胞を認識する所見の一つであると報告されている¹²⁾。突起様細胞質の有無のみで組織球とランゲルハンス細胞を鑑別することは困難ではあるが¹²⁾, ランゲルハンス細胞が核溝を有し突起様細胞質を呈する組織球様細胞として出現することがあることを認識しておく必要がある。LCH の細胞像はさまざまな臓器で報告されており¹³⁾, 好酸球を主体とした多数の炎症細胞を背景に組織球様細胞が孤立性ないし集簇して出現し、多核巨細胞を認めることもある。一方、LCS の

細胞像に関する報告は少なく、4例の報告のみである⁴⁻⁷⁾。LCSでは細胞異型の強い細胞が出現すると定義されているが²⁾、報告されている細胞所見をまとめると (Table 1)、その細胞異型として明瞭な核小体や多核細胞が目立つことが挙げられる。また、半数症例で背景の好酸球が目立たないことから、組織所見同様に好酸球の出現の有無も重要な所見であると考えられる。そのほかに Itoh ら⁴⁾は LCH との相違所見として核分裂像が多いことと核内細胞質封入体がみられることを挙げており、Tabata ら⁶⁾も核分裂像が LCH と LCS を鑑別する重要な所見であると報告している。核内細胞質封入体に関しては、LCS だけでなく LCH においてもまれながら認められるため¹³⁾、良悪性の参考所見として有用かどうかについてはさらなる症例の蓄積が望まれる。本例においては、背景の好酸球や核内細胞質封入体所見はみられず、明瞭な核小体を有する異型細胞や多数の多核巨細胞、核分裂像を認めた。今回、細胞診でランゲルハンス細胞由来の腫瘍として良悪性の鑑別に苦慮した点については、ランゲルハンス細胞に類似した異型の目立たない細胞と明瞭な核小体を有する異型細胞や多核・巨核細胞が混在していたためであった。したがって、ランゲルハンス細胞由来の腫瘍を推定するには、まず核溝や突起様細胞質といった特徴をもつランゲルハンス様細胞を認識する必要がある。加えて核分裂像が目立ち、明瞭な核小体を有する異型細胞や多核巨細胞が多く出現する場合には、臨床情報を加味して LCS を疑う必要がある一方で、本例のような異型細胞の出現がなくランゲルハンス細胞に類似した異型の目立たない細胞や背景に好酸球が目立つ場合には LCH を推定することができると思われる。

細胞学的に LCS と鑑別を要する腫瘍としては、組織球肉腫、悪性黒色腫、未分化大細胞型リンパ腫が挙げられる^{6,7)}。組織球肉腫は形態的に類似しているため鑑別が困難なこともあるが、核溝を有するランゲルハンス様細胞を認識することが LCS を疑う手がかりとなる。悪性黒色腫や未分化大細胞型リンパ腫との鑑別に関してもランゲルハンス様細胞を認めることが LCS を疑う手がかりとなるが、その他の所見として、悪性黒色腫との鑑別点は、クロマチンパターン、細胞質所見、メラニン顆粒の有無が挙げられる。悪性黒色腫では顆粒状～粗顆粒状クロマチンを呈し、厚みのある細胞質にメラニン顆粒を有するのに対して、LCS では微細～細顆粒状ないし粗顆粒状を呈し、泡沫状～レース様の細胞質を有する。悪性黒色腫ではときに Apitz 小体が見られることがあるが、LCS においても核内細胞質封入体は認められるため、両者の鑑別点にはならない。未分化大細胞型リンパ腫との鑑別点は、クロマチンパターンが挙げられ、未分化大細胞型リンパ腫では細網状のクロマチンを

呈する。また、未分化大細胞型リンパ腫では lymphoglandular body の出現はあっても少量のことが多いとされているが¹⁴⁾、lymphoglandular body も両者の鑑別点に挙げられる。

結論として、核溝を有する組織球様細胞がランゲルハンス細胞の細胞学的特徴であり、ときに突起様細胞質を呈することがあることを認識しておくことはランゲルハンス細胞由来の腫瘍を推定するうえで重要である。また、背景に好酸球がみられず、明瞭な核小体を有する異型細胞が混在し、多核巨細胞や核分裂像が目立つ場合には臨床情報を加味し、LCS も鑑別に挙げる必要がある。

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 59 回日本臨床細胞学会秋期大会 (2020 年 11 月、神奈川) の International Slide Conference にて発表した。

Abstract

Background : Langerhans cell sarcoma (LCS) is an extremely rare tumor.

Case : A Japanese man in his 50's presented to us with a swelling in his right upper arm. Four months after the patient first noticed the swelling, he also noticed a swelling in the right axillary region and was referred to our hospital. Needle biopsy of the subcutaneous tumor in the right upper arm proved non-diagnostic. Then, open biopsy was performed. Squash cytology at the open biopsy revealed numerous atypical cells of various sizes, with foamy, lacy cytoplasm. The atypical cells had grooved nuclei and prominent nucleoli. Multinucleated giant cells and mitoses were frequently observed. Cytologically, Langerhans cell tumor was suspected. Histologically, the open biopsy specimen revealed a diffuse growth of large, pleomorphic cells with a moderate amount of cytoplasm. The tumor cells had vesicular nuclei with irregular contours, and prominent nucleoli. Multinucleated cells or giant cells were also found. Mitoses were frequently observed. Together with the clinical information, the tumor was diagnosed as a LCS.

Conclusion : In the differential diagnosis of LCS, the following cytological features favor a diagnosis of LCS : 1. Neoplastic cells with overtly malignant features - especially, prominent nucleoli, multinucleated giant cells, and frequent mitotic figures ; 2. Scant eosinophils in the background.

文 献

- 1) Wood, C., Wood, G. S., Deneau, D. G., Oseroff, A., Beckstead, J. H., Malin, J. Malignant histiocytosis X. Report of a rapidly fatal case in an elderly man. *Cancer* 1984 ; 54 : 347-352.
- 2) Swerdlow, S. H., Campo, E., Harris, N. L., Jaffe, E. S., Pileri, S. A., Stein, H., et al. WHO Classification of Tumours of Haemato-

- poietic and Lymphoid Tissues. Revised 4th edition. Lyon : IARC press ; 2017.
- 3) Bohn, O. L., Ruiz-Argüelles, G., Navarro, L., Saldivar, J., Sanchez-Sosa, S. Cutaneous Langerhans cell sarcoma : a case report and review of the literature. *Int J Hematol* 2007 ; 85 : 116-120.
 - 4) Itoh, H., Hinoura, Y., Aratake, Y., Sato, S., Ohno, A., Miyaguni, H., et al. Cytology of primary cutaneous Langerhans cell histiocytosis with a malignant phenotype. A case report. *Acta Cytol* 2002 ; 46 : 731-734.
 - 5) López-Ferrer, P., Jiménez-Heffernan, J. A., Alves-Ferreira, J., Vicandi, B., Viguier, J. M. Fine needle aspiration cytology of Langerhans cell sarcoma. *Cytopathology* 2008 ; 19 : 59-61.
 - 6) Tabata, S., Murata, M., Takasawa, A., Fukuda, A., Ogasawara, J., Koseki, T., et al. Cytological findings of langerhans cell sarcoma in a case of quintuple cancer. *Diagn Cytopathol* 2017 ; 45 : 441-445.
 - 7) Iwasaki, K., Sakai, Y., Mori, M., Imamura, Y. Liquid-based cytology in the diagnosis of Langerhans cell sarcoma : A case report. *Diagn Cytopathol* 2018 ; 46 : 782-785.
 - 8) Nakamine, H., Yamakawa, M., Yoshino, T., Fukumoto, T., Enomoto, Y., Matsumura, I. Langerhans Cell Histiocytosis and Langerhans Cell Sarcoma : Current Understanding and Differential Diagnosis. *J Clin Exp Hematop* 2016 ; 56 : 109-118.
 - 9) 中村栄男, 大島孝一, 竹内賢吾, 田丸淳一, 中村直哉, 吉野正. リンパ腫アトラス 第5版. 東京 : 文光堂 ; 2018.
 - 10) Zhang, D., McGuirk, J., Ganguly, S., Persons, D. L. Histiocytic/dendritic cell sarcoma arising from follicular lymphoma involving the bone : a case report and review of literature. *Int J Hematol* 2009 ; 89 : 529-532.
 - 11) 畠 栄, 鉄原拓雄, 物部泰昌. Charcot-Leyden Crystal 貪食組織球を認めた頸部リンパ節好酸球性肉芽腫の1例. *日臨細胞会誌* 1994 ; 33 : 717-721.
 - 12) 仲間盛之, 荒川文子, 村田行則, 村上俊一, 石田 剛. 頭蓋骨ランゲルハンス細胞組織球症の1例. *日臨細胞会誌* 2009 ; 48 : 411-412.
 - 13) Hang, J. F., Siddiqui, M. T., Ali, S. Z. Fine Needle Aspiration of Langerhans Cell Histiocytosis : A Cytopathologic Study of 37 Cases. *Acta Cytol* 2017 ; 61 : 96-102.
 - 14) 茅野秀一, 清水禎彦, 清水道生. 知っている役立つ外科病理の診断クレー. *病理と臨* 2004 ; 22 : 88-89.
-

症 例

SWI/SNF 複合体因子の欠失を示す非定型的な高異型度成分を
合併した子宮体部類内膜癌の 1 例

小田 晋輔¹⁾ 桑本 聡史³⁾ 松下 倫子⁴⁾ 徳安 祐輔¹⁾
野中 道子²⁾ 中本 周¹⁾

鳥取県立中央病院病理診断科/臨床検査科¹⁾, 同 産婦人科²⁾, 鳥取大学医学部病理学講座³⁾, 同 病態検査学講座⁴⁾

背景 : Switch/sucrose-nonfermenting (SWI/SNF) 複合体発現欠失を示す非定型的な高異型度成分を合併した子宮体癌の 1 例を経験したので, 文献的考察を加えて報告する.

症例 : 50 歳代, 女性. 前医で子宮内膜細胞診陽性のため, 精査目的に当院産婦人科を紹介受診. 子宮内膜細胞診標本では, N/C 比大, 核密度の高い小型の立体的細胞集塊, 乳頭状集塊, 異型細胞の付着する血管結合織の出現, といった所見を認めた. 画像検査および内膜搔爬検体の組織診結果から特殊組織型子宮体癌 I B 期 (FIGO 2008) として根治術を施行した. 摘出子宮では肉眼的に, 体下部前壁に 4 cm 大の充実性腫瘍を認めた. 組織学的には, Grade 1 の類内膜癌相当の成分と微小乳頭状パターン主体の高異型度成分の移行像を認めた. 免疫染色では類内膜癌成分は ER, PAX8, BRG1, BRM が陽性である一方, 高異型度成分ではそれらはいずれも欠失していた.

結論 : 形態的に分化型の子宮体癌の中にも脱分化癌/未分化癌に類似の BRG1/BRM 発現欠失腫瘍が存在する可能性があり, 上記細胞学的所見はその推定の手掛かりになると考える.

Key words : Endometrioid carcinoma, SWI/SNF complex, Endometrium, Cytology, Case report

I. はじめに

子宮体部の類内膜癌は子宮内膜分化を示す悪性腫瘍で, 組織学的グレードは強い細胞異型と充実性構造の割合に応じて Grade 1 から 3 まで 3 段階で判定される. まれに Grade 1 ないし 2 の類内膜癌と未分化癌で構成される高悪性度腫瘍が発生し, これは WHO 分類 (2020) で脱分化癌と定義される. 脱分化には約 2/3 の症例で switch/sucrose-nonfermenting (SWI/SNF) 複合体の遺伝子異常が関連しているとされ, 免疫染色では, 脱分化成分における BRG1 や INI1 といった SWI/SNF 複合体サブユニットの発現欠失が認められる. その他, 脱分化成分における ER や PAX8 の欠失が基本的特徴とされる¹⁾.

今回われわれは, BRG1, ER, PAX8 の発現欠失を示しながら分化型の形態が保持され脱分化癌の定義にも合致しない, 非定型的な高異型度成分を合併した子宮体部類内膜癌

A case of endometrioid carcinoma of the uterine corpus containing an atypical high-grade component showing loss of expression of the SWI/SNF complex

Shinsuke ODA¹⁾, M. D., Satoshi KUWAMOTO³⁾, M. D., Michiko MATSUSHITA⁴⁾, C. T., J. S. C., Yusuke TOKUYASU¹⁾, M. D., Michiko NONAKA²⁾, M. D., Shu NAKAMOTO¹⁾, M. D.

¹⁾Department of Pathology and Laboratory Medicine, ²⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Tottori Prefectural Central Hospital

³⁾Department of Pathology, School of Medicine, Faculty of Medicine,

⁴⁾Department of Pathobiological Science and Technology, School of Health Science, Faculty of Medicine, Tottori University

論文別刷請求先 〒 680-0901 鳥取県鳥取市江津 730 鳥取県立中央病院病理診断科/臨床検査科 小田晋輔

令和 3 年 6 月 14 日受付

令和 3 年 6 月 27 日受理

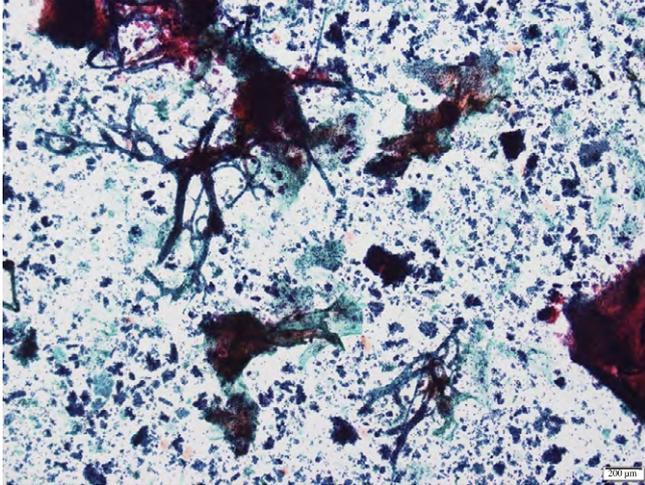


Fig. 1 Cytological findings of the endometrial specimen : Many fragments of fibrovascular cores in the background (Pap. staining, $\times 4$).

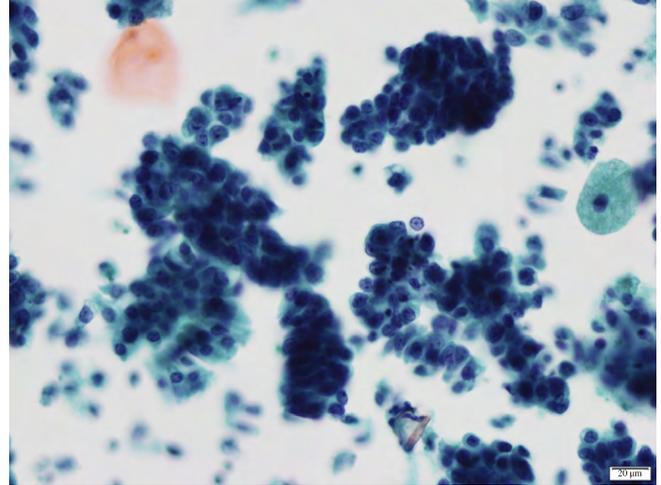


Fig. 2 Cytological findings of the endometrial specimen : Tumor cells with scant cytoplasm, nuclear hyperchromasia, and conspicuous nucleoli forming 3-dimensional clusters, including papilliform structures (Pap. staining, $\times 40$).

の 1 例を経験したので, 文献的考察を加えて報告する.

II. 症 例

患 者 : 50 歳代, 女性.

主 訴 : 水様性帯下.

既往歴・家族歴 : 帝王切開術 (3 回).

現病歴 : がん検診を毎年受けており, 半年前の子宮内膜細胞診は陰性であった. 当院紹介 2 週間ほど前より多量の水様性帯下を自覚したため前医を受診し, 子宮内膜細胞診にて癌を疑われ, 精査目的に当院産婦人科を紹介された. 骨盤部 MRI 検査では, 子宮前壁体下部は菲薄化しており, 帝王切開後癒痕が疑われた. 同部に隣接して 3 cm 大の腫瘤を認め, 子宮体癌が疑われた. 筋層菲薄化のため筋層浸潤の評価は困難であったが, 画像的には明らかな漿膜浸潤は認めず, 頸部への進展も認めなかった. 子宮鏡検査では, 子宮体下部前壁に毛羽立ちを伴う腫瘤を認めた. 内膜搔爬検体の組織診では非典型的な癌の所見で, 組織型の確定には至らなかった. 特殊型子宮体癌 I B 期 (FIGO 2008) として準広汎子宮全摘出術 + 両側付属器摘出術 + 骨盤・傍大動脈リンパ節郭清術 + 大網全摘術が施行された. 術後, 追加治療として化学療法が行われている.

III. 細胞学的所見

子宮内膜細胞診所見 : 検体は吸引チューブおよびエンドサーチで採取され, BD シュアパス™法で標本作製が行われた. 壊死細胞や好中球, マクロファージを背景に, 核密

度の高い小型の立体的細胞集塊および乳頭状集塊を多数認めた (Fig. 1). 核は偏在性で, 核の変形, 軽度核縁の肥厚, 粗造なクロマチンの増量, 1 ないし 2~3 個の小型核小体を認めた (Fig. 2). N/C 比は全体的に高めだが, 円柱状の細胞も散見された. 少数だが細胞質には空胞や細胞質内小腺腔を認めた. 血管結合織の断片も多数みられ, 一部に上記異型細胞の付着を認めた (Fig. 1, 3). 腺癌を考えたが, 類内膜癌としては非典型的と思われた.

術中洗浄腹水細胞診所見 : 明らかな異型細胞は認めなかった.

IV. 病理学的所見 (摘出標本)

肉眼的所見 : 子宮体下部前壁に 4.2 × 4.0 × 2.0 cm 大の淡黄褐色調の壊死を伴う充実性腫瘍を認めた (Fig. 4). 剖面上, 腫瘍は子宮体部筋層の 1/2 以上の深さに達していた. 漿膜面は平滑で明らかな腫瘍の露出は認めなかった.

組織学的所見 : 腫瘍の表層部において, 比較的均一な短紡錘形核をもつ異型腺上皮が管状または複雑な乳頭状構造を形成しながら増殖していた (以下, 低異型度成分と呼称表記する) (Fig. 5). 一方, 腫瘍の大部分では, 核小体明瞭な大小不同の水胞状核をもつ N/C 比やや大の異型細胞が, 内部に細長い乳頭状突起を多数伴う管腔構造を形成しながら増殖していた (以下, 高異型度成分と呼称表記する) (Fig. 5, 6). ごく一部の乳頭状突起内には繊細な血管軸を認めた. 管腔内には脱落した異型細胞や壊死物を認めた. 高異型度の充実性成分を腫瘍全体の 5% ほどに認めた. 低異型度成分と高異型度成分には移行がみられた (Fig. 5). 高異

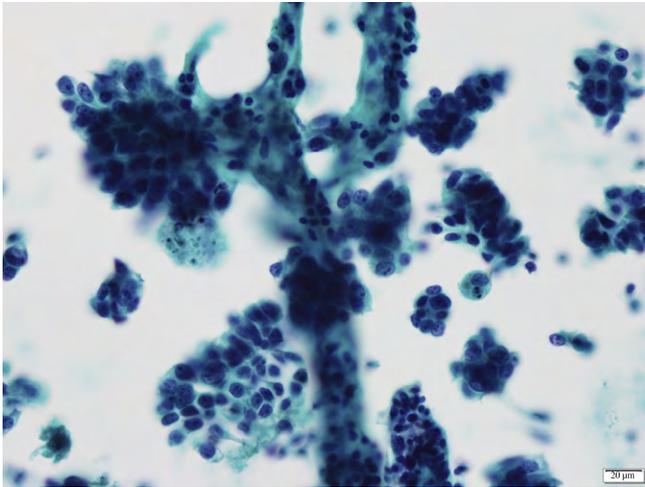


Fig. 3 Cytological findings of the endometrium : Fibrovascular cores with clusters of tumor cells (Pap. staining, $\times 40$).

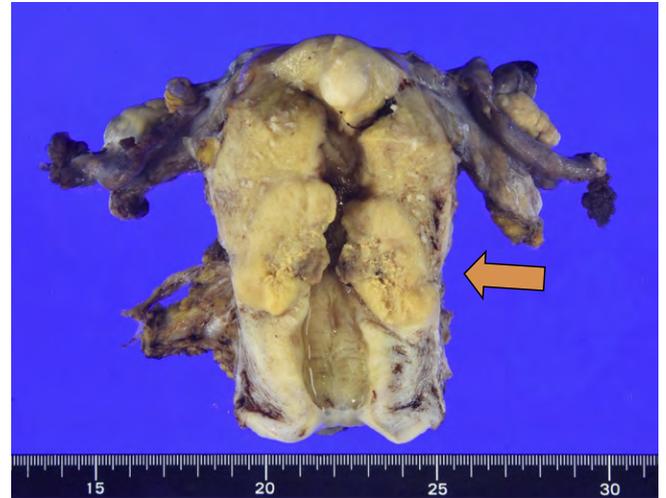


Fig. 4 Macroscopic findings of the uterus : A solid mass with necrosis in the lower uterine segment (arrow).

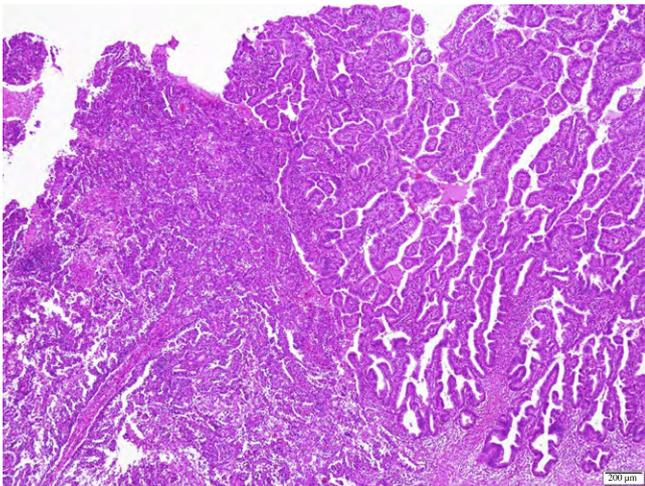


Fig. 5 Histological findings of the resected tumor : Grade 1 endometrioid carcinoma (right) and a high-grade carcinoma component (left) (H-E staining, $\times 4$).

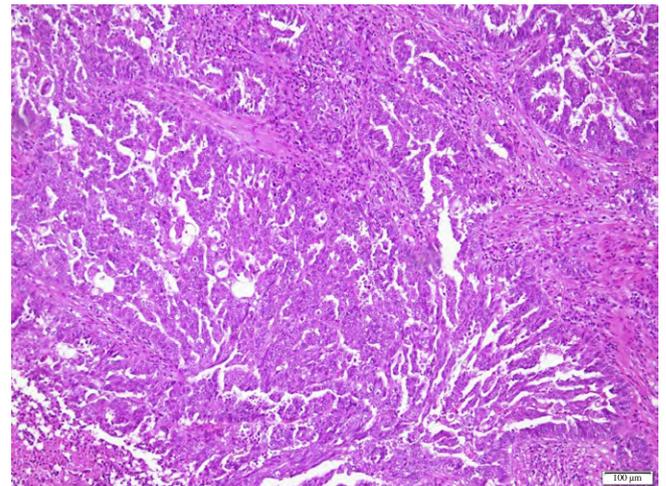


Fig. 6 Histological findings of the resected tumor : The high-grade carcinoma component shows many slender cellular projections with scanty or no stromal cores (H-E staining, $\times 10$).

Table 1 Immunohistochemical staining patterns of the two components of the tumor

	ER	PgR	PAX8	Vimentin	CK7	E-cadherin	WT1	p53	BRG1	BRM	INI1	ARID1A
LG-C	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(-)	WT	(+)	(+)	(+)	(+)
HG-C	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(-)	WT	(-)	(-)	(+)	(+)

LG-C, low-grade component : HG-C, high-grade component : WT, wild-type pattern

型度成分は子宮体部筋層を超えて子宮傍組織に浸潤していた。また、子宮頸部間質にも浸潤していた。脈管侵襲は多数認めた。リンパ節のうち1個にisolated tumor cells相当の高異型度成分を認めた。免疫染色では (Table 1), 低異型度成分はER, PgR, PAX8, Vimentin, CK7が陽性で、高異型度成分はそれらはいずれも陰性であった。両成分と

も、E-cadherinは陽性、WT1は陰性、p53はwild-type patternであった。高異型度成分のみにBRG1 (Fig. 7)とBRM (Fig. 8)の欠失を認めた。INI1, ARID1Aの発現は両成分とも保たれていた。以上の所見より、非定型な高異型度成分を合併した類内膜癌と診断した。pT3bN0 (i+) M0 進行期 stage III B期 (UICC 第8版)であった。

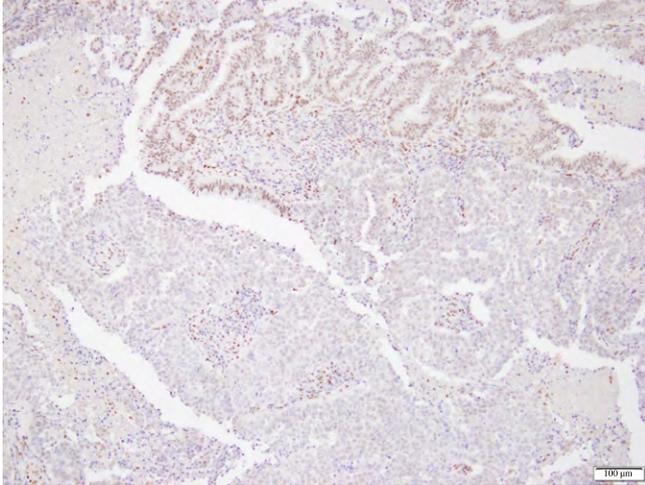


Fig. 7 Immunohistochemistry for SMARCA4/BRG1 : Loss of BRG1 in the high-grade carcinoma component (bottom) and its presence in the low-grade carcinoma component (top) ($\times 10$).

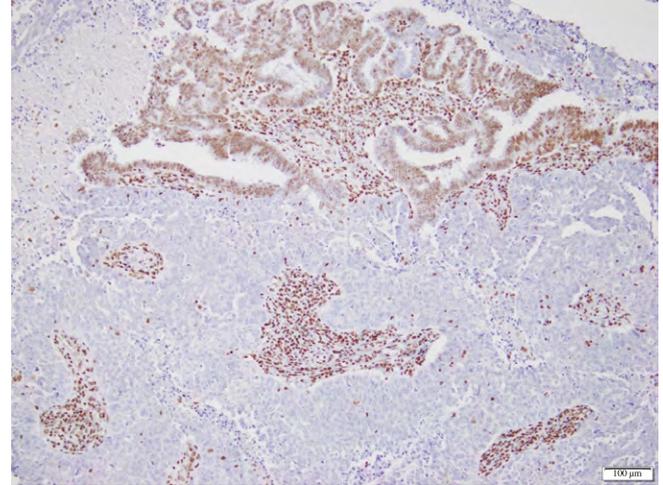


Fig. 8 Immunohistochemistry for SMARCA2/BRM : Loss of BRM in the high-grade carcinoma component (bottom) and its presence in the low-grade carcinoma component (top) ($\times 10$).

V. 考 察

SWI/SNF 複合体はクロマチンリモデリングを仲介し、細胞の分化・増殖に重大な役割を果たす。SMARCB1/INI1, SMARCA4/BRG1, SMARCA2/BRM, ARID1A などの複合体サブユニットをコードする遺伝子の異常は全癌の 25% 近くに存在するとされているが、癌促進に働く異常は最近認識されるようになったばかりであり、予後予測や特に分子標的療法の可能性に期待が高まっている²⁾。SWI/SNF 複合体の異常は免疫染色で各サブユニットの発現欠失を認めることでも認識が可能である。婦人科腫瘍では、これまで卵巣内膜症関連癌や子宮類内膜癌における ARID1A の欠失がよく調べられており、これらの腫瘍で頻度も高い。SMARCA4/BRG1 欠失については子宮内膜の未分化癌・脱分化癌や SMARCA4-deficient uterine sarcoma, 卵巣高カルシウム血症型小細胞癌といった高悪性度腫瘍での報告があり、子宮体部における脱分化癌では 30% 前後という報告が多い³⁾。特に SMARCB1/INI1 や SMARCA4/BRG1 の欠失は脱分化に関連する機序の一つであると考えられている⁴⁾。

SMARCA2/BRM は ARID1A, SMARCA4/BRG1, SMARCB1/INI1 のいずれかと同時に欠失するという報告が多く、脱分化に直接関わっているのか、単なる間接的な変化か不明であるが、治療対象となりうる可能性も示唆されている⁵⁾。子宮内膜脱分化癌では BRG1 欠失があるものは保たれたものよりも有意に予後が悪く、予後因子の可能性が指摘されている⁵⁾。SWI/SNF 複合体欠失脱分化癌およ

び未分化癌の約 2/3 でミスマッチ修復 (mismatch repair : MMR) タンパクの発現欠失を認め⁶⁾、今回の子宮体下部という発生部位でも Lynch 症候群の頻度が高いと報告されており⁷⁾、特に疑わしい家族歴があれば MMR の免疫染色を行うことは診療上有用と考える。本例では明らかな家族歴はなく、MMR は検索できていない。

本腫瘍の組織像では、境界部に移行像がみられたことから、高異型度成分については類内膜癌の高異型度転化と考えた。BRG1 または INI1 欠失を示す脱分化癌の免疫組織化学的特徴としては、ER と PAX8 の発現欠失が基本であると報告がなされており¹⁾、本例でも高異型度成分において同様の所見を認めたので脱分化を疑ったものの、形態的には微小乳頭状パターン (間質軸がないか乏しい丈の高い乳頭状構造) が主体の分化型腫瘍であり、定義上、未分化癌との混成とされる脱分化癌には合致しなかった。

子宮内膜細胞診でも、N/C 比の高い高異型度成分の細胞に加え、わずかだが低異型度成分を思わせる円柱状細胞の集塊を認めた。また、乳頭状集塊に加えて背景に血管結合組織が多数出現しており、その一部には異型細胞の付着もみられ、これらの所見は組織像と相関するものと考えられた。正常でも血管結合組織は出現しうるが、その数が多く、間質細胞の介在をほとんど伴わずに異型細胞が付着している像は本例に特徴的と考えた。今回の微小乳頭状パターンが子宮体部の SWI/SNF 複合体発現欠失癌に特徴的なものかどうかは不明だが、類内膜癌においても、微小乳頭状を含め、さまざまな乳頭状パターンが報告されており⁸⁾、Grade 1 の類内膜癌から移行していたことから、類内膜癌の形態的スペクトラムの可能性もある。一方、子宮内膜

の脱分化癌の細胞学的特徴については、①孤立散在性(92%)、②立体的集塊(85%)、③高N/C比(46%)、④類円形核(77%)、⑤核縁不整(69%)、⑥壊死性背景(38%)、などが報告されている⁹⁾。孤立散在性が脱分化癌で最も特徴的と思われるが、脱分化癌のみならず未分化癌であっても結合性を残す小型の細胞集塊がみられるのは留意すべき点で、さらに、血管結合織に関する記述はないが一部は乳頭状構造を示していたとされ(15%)、本例とある程度の類似性があるように思われた。高異型度の細胞と乳頭状構造という点からは漿液性癌が鑑別に挙がり、砂粒体の存在は鑑別点になりうると考えるが、細胞像のみでの鑑別は必ずしも容易ではなく、p53などの免疫染色の併用が必要と考える。なお、liquid-based cytology (LBC) 法ではある期間細胞を保管しておいて、追加標本を作製することができるため、このような免疫細胞学的検討を行ううえでも有用である。

VI. 結 語

子宮体癌における ARID1A 以外の SMARCA4/BRG1, SMARCA2/BRM といった SWI/SNF 複合体因子の発現欠失はまれで、報告例は脱分化癌/未分化癌にほとんど限られるが、類内膜癌や漿液性癌などと診断される症例の中にも含まれている可能性があり、N/C 比の高い異型細胞の密な立体的集塊または乳頭状集塊、異型細胞の付着する血管結合織の出現、といった細胞学的所見から推定できるかもしれない。脱分化癌/未分化癌との異同も含め、細胞学的特徴、さらには生物学的特徴を明らかにするためにも、今後の症例集積と臨床病理学のおよび分子生物学的解析が望まれる。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Background : We report a case of uterine corpus cancer containing atypical high-grade component showing loss of expression of the switch/sucrose-nonfermenting (SWI/SNF) complex, with a review of the literature.

Case : A female in her 50s was admitted to our Department of Obstetrics and Gynecology for positive endometrial cytology. We reviewed the endometrial cytology findings and confirmed the following characteristics : a high nuclear-to-cytoplasmic ratio, 3-dimensional groups of cells, including papilliform structures, and fragments of fibrovascular cores with atypical cells. Imaging examinations and endometrial curettage revealed type II carcinoma of the lower uterine segment

and radical operation was performed. Gross examination revealed a mass in the lower uterine segment measuring 4 cm in diameter. The tumor was judged as a Grade 1 endometrioid carcinoma and a high-grade carcinoma with a micropapillary pattern : the transition was abrupt. Immunohistochemically, the Grade 1 endometrioid carcinoma showed positive staining for ER, PAX8, BRG1, and BRM, whereas the high-grade component showed negative staining for all of the above.

Conclusion : There possibly exist differentiated endometrial cancers harboring SMARCA4/SMARCA2 defect, such as dedifferentiated/undifferentiated carcinomas. Such tumors can be diagnosed from the aforementioned cytological findings.

文 献

- 1) Hoang, L. N., Lee, Y. S., Karnezis, A. N., et al. Immunophenotypic features of dedifferentiated endometrial carcinoma-insights from BRG1/INI1-deficient tumours. *Histopathology* 2016 ; 69 : 560-569.
- 2) Mittal, P., Roberts, C. W. M. The SWI/SNF complex in cancer – biology, biomarkers and therapy. *Nat Rev Clin Oncol* 2020 ; 17 : 435-448.
- 3) Kaur, R., Mehta, J., Borges, A. M. Role of SMARCA4 (BRG1) and SMARCB1 (INI1) in dedifferentiated endometrial carcinoma with paradoxical aberrant expression of MMR in the well-differentiated component : a case report and review of the literature. *Int J Surg Pathol* 2021 ; 29 : 571-577.
- 4) Karnezis, A. N., Hoang, L. N., Coatham, M., et al. Loss of switch/sucrose non-fermenting complex protein expression is associated with dedifferentiation in endometrial carcinomas. *Mod Pathol* 2016 ; 29 : 302-314.
- 5) Kihara, A., Amano, Y., Matsubara, D., et al. BRG1, INI1, and ARID1B deficiency in endometrial carcinoma : a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of a large series from a single institution. *Am J Surg Pathol* 2020 ; 44 : 1712-1724.
- 6) Tessier-Cloutier, B., Coatham, M., Carey, M., et al. SWI/SNF-deficiency defines highly aggressive undifferentiated endometrial carcinoma. *J Pathol Clin Res* 2021 ; 7 : 144-153.
- 7) Masuda, K., Banno, K., Yanokura, M., et al. Carcinoma of the lower uterine segment (LUS) : clinicopathological characteristics and association with Lynch syndrome. *Curr Genomics* 2011 ; 12 : 25-29.
- 8) Rabban, J. T., Gilks, C. B., Malpica, A., et al. Issues in the differential diagnosis of uterine low-grade endometrioid carcinoma, including mixed endometrial carcinomas : recommendations from the international society of gynecological pathologists. *Int J Gynecol Pathol* 2019 ; 38 Suppl 1 (Iss 1 Suppl 1) : S25-S39.
- 9) Akbari, A. H., Wang, L., Soslow, R. A., et al. Cytologic features of undifferentiated and dedifferentiated carcinomas of the endometrium. *Cancer Cytopathol* 2021 ; 129 : 121-131.

公益社団法人日本臨床細胞学会雑誌投稿規定

1. 投稿資格

筆頭著者及び投稿者は日本臨床細胞学会会員に限る。なお、編集委員会で認められた場合に限り、筆頭著者及び投稿者が会員以外であることが容認される。

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、編集者への手紙 (Letter to the Editor)、読者の声である。(依頼原稿については後述)
- 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 (10 章にて詳述)。
- 3) 論文作成に際しては、プライバシー保護の観点も含め、ヘルシンキ宣言 (ヒトにおける biomedical 研究に携わる医師のための勧告) ならびに「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省、経済産業省 (令和 3 年 3 月 23 日) <https://www.mhlw.go.jp/content/000757566.pdf>) が遵守されていること。

※これらの指針は、学会誌各年 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、内容要旨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.jssc.or.jp/coi/> からダウンロードして用い、署名欄には自署する。この様式 2 に記載した利益相反の内容は論文末尾、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、「筆者らに、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) 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/jjssc/>

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。
- (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、器具及び機械名、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。大文字は固有名詞及びドイツ語の名詞の頭文字に限る。英文での投稿原稿の場合も和文の場合に準ずる。
- (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」(<http://jssc.or.jp/wp-content/uploads/2015/05/kaisetsu.pdf>) 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

本誌電子投稿サイトの指示に従う (<https://www.editorialmanager.com/jjssc/>)。

3) 電子ファイル

以下の電子ファイル形式を推奨する。

表題ページ、本文、図、表の説明 (Figure legend)、
参考文献: Word, RTF, TXT
図: TIFF, JPEG, PDF
表: Excel

なお、図 (写真を含む) 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、内容要旨、索引用語 (key words)、本文、利益相反状態の記載 (様式 2 の内容は論文末尾に添付する)、英文要旨、文献、図及び表の説明、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 枚目には内容要旨、索引用語を記載する。本文は内容要旨とは別に始める。

(2) 著者

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

原著：12名以内

調査報告：10名以内

症例報告：10名以内

短報：6名以内

編集者への手紙：6名以内

総説：1名を原則とする

(3) 内容要旨

編集者への手紙を除いて500字以内（短報は300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

短報：原著または症例報告に準ずる

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) 本文及び枚数制限

a. 原著・総説・調査報告

本文、文献を含め10,000字以内（おおむねA4判20頁程度）とする。

表は、10枚以内とする。

図（写真を含む）の枚数に制限はないが、必要最小限の枚数とする。

b. 症例報告

本文、文献を含め6,000字以内（おおむねA4判12頁程度）とする。

表は、5枚以内とする。

図（写真を含む）に制限はないが、必要最小限の枚数とする。

c. 短報

文字数を3000字以内とする。

図は4枚以内、表は計1枚までとする。

d. 編集者への手紙

本誌に掲載された論文に関する手紙形式の短い論文（追加検討、著者への質問、論文に関連する問題提起など）を、編集者への手紙の形で受け付ける。見出し等の形式は定めない。図は2枚以内、引用文献は6編以内、著者は6名以内、要旨は不要、刷り上がりは概ね2ページ以内とする。

(6) 英文要旨

本文とは別紙に、表題の英訳及びローマ字つづりの著者名、所属の英文名、及び要旨内容を記す。

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. あるいは 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。

要旨内容は英語で250語以内（ただし表題、著者名、所属名は除く）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：10編以内

編集者への手紙：6編以内

総説：特に編数の制限を定めない

b. 引用順に並べ、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 3 名まで表記し, 3 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. (電子版のみ公開の時点及び doi のみの文献では, doi でも良い)

【単行本の場合】

著者名, 表題, 出版社名, 出版社所在都市名, 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, 出版社名, 出版社所在都市名, 発行年, 頁-頁.

(8) 図 (写真を含む)・表

- a. 図, 表及びそれらの説明 (legend) に用いる文字は英文で作成する. 図, 表は 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.
- d. 他者の著作物の図表を論文中で使用する場合は, 著作権者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.

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 (和文及び英文) 及び特集の趣旨 (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, 同居所の和文及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 判縦にダブルスペースで和文論文について記載した各種論文の分量 (おおむねのページ数) を目安とする.

和文要旨を付し, 図・表その他は和文の場合に準ずる.

8) 英文校正証明書

投稿時, 著者は和文論文の英語部分, 英文論文の全文について英文校正を終了し, 校正証明書の添付を要す.

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. 白黒写真製版代及びカラー写真, 邦文論文の英文校正料は学会負担とし, 別刷代については半額免除とする. 英文論文の場合は, 英文校正料は学会負担とし, 図版費を含めて掲載料を免除し, 別刷代の半額を免除する.

9. 依 頼 原 稿

依頼原稿は, 総説または原著の形式とし, 査読を必要とせず, 著者校正を行う. 依頼原稿の著者は, 日本臨床細胞学会会員に限らない. 図・表に関しては, 和文での作成を許容する. また掲載料に関しては全額免除とする. 依頼原稿の形式は, 原則として自由であるが, おおよそ総説または原著の形式とし, 編集の観点から編集委員会が形式の変更を執筆者に依頼する場合がある.

10. 二重投稿の取り扱いについて

二重投稿の定義に関しては, 日本臨床細胞学会としては

International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)¹⁾が提唱する基準を参考にし、査読の時点で違反が認められた場合、本誌への採用を行わない。また、既に掲載された論文が二重投稿であることが判明した場合は、その旨の警告を本誌及びホームページに掲載し公開する。具体的には、以下の場合を二重投稿と判断する。

1. 既に同一言語で他誌に発表されたか、あるいは他誌に投稿中の論文と内容が同じとみなされた場合
2. 本誌に投稿された論文の図表等の一部が既に他誌に発表されているにもかかわらず、既報の論文を引用していない場合
3. 言語を問わず、既報の論文を故意に引用していない場合
ただし、以下の場合は二重投稿とみなさない。
 - 1) 政府が命じた調査や、国民の健康衛生上早急に公表されねばならない情報で、公的機関や他の学協会から掲載を依頼され、編集委員会(委員長)が認めたもの
 - 2) 学会発表の抄録あるいはポスターとして発表されたもの(本文中にその旨を記入。例:本論文の要旨は第〇回〇〇学会にて発表した。)
 - 3) 極めて限定された読者を対象とした刊行物(例えば院内ニュースレターなど)に掲載された論文
 - 4) ICMJE¹⁾が認めている、いわゆる二次出版(secondary publication)にあたるもの。

なお、投稿者は以下の事項に留意する。

- ・著者は論文投稿に際し、論文の一部が他誌に掲載予定あるいは掲載されている場合は、そのコピーを投稿論文とともに提出し、査読を受けること。
- ・査読委員は査読に際して二重投稿と考えられる論文を発見した場合、速やかに編集委員会(委員長)に報告すること。
- ・本学会員は本誌への投稿のみならず、他誌に投稿される場合も、二重投稿にならないよう留意すること。

参考文献

1. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Overlapping Publications. <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf> (accessed on May 8, 2020)

11. 本規定の改定

投稿規定の改訂は、編集委員会にて決定し、本学会理事会の承認を得る。

1992年(平成4年)	6月一部改定
1994年(平成6年)	6月一部改定
1997年(平成9年)	6月一部改定
1999年(平成11年)	6月一部改定
2009年(平成21年)	5月一部改定
2009年(平成21年)	6月一部改定
2009年(平成21年)	11月一部改定
2010年(平成22年)	4月一部改定
2010年(平成22年)	9月一部改定
2011年(平成23年)	3月一部改定
2011年(平成23年)	8月一部改定
2012年(平成24年)	4月一部改定
2014年(平成26年)	5月一部改定
2018年(平成30年)	11月17日一部改定
2019年(平成31年)	3月23日一部改定
2019年(令和元年)	9月24日一部改定
2020年(令和2年)	11月21日一部改定(二重投稿に関する規定追加, 等)
2021年(令和3年)	4月17日一部改定
2022年(令和4年)	2月12日一部改定

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
- ・人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 URL (<https://www.mhlw.go.jp/content/000757566.pdf>)

1962年(昭和37年)	本誌発刊
2003年(平成15年)	7月30日日本規定制定
2004年(平成16年)	12月28日全部改正
2008年(平成20年)	7月31日全部改正
2020年(令和2年)	11月21日一部改定

NOTICE TO CONTRIBUTORS

1. Authorial responsibility :

The first author and the corresponding author of this journal must be members of the Japanese Society of Clinical Cytology. In case of editorial committee's permission, they can be non-members of the society.

2. Categories of articles :

- 1) The categories of articles which can be submitted in this journal are *review articles*, *original articles*, *investigation reports*, *case reports*, *special articles*, *brief notes*, *letter to the editor*, and *reader's voices* (*requested articles* will be mentioned later).
- 2) The submitted articles should contribute to the advancement of clinical cytology and must be submitted exclusively to this journal.
- 3) Authors must observe the Declaration of Helsinki (recommendations for physicians conducting biomedical studies in humans) and the Ethical Guidelines for Medical and Biological Research Involving Human Subjects (Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Ministry of Health, Labour and Welfare, Ministry of Economy, Trade and Industry, Only Japanese text available), including privacy protection.
 - * These guidelines appear in the first issue in every year of this 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 a part of the initial manuscript submission process. The form should be downloaded from <http://www.jscc.or.jp/coi/> and should be signed by each author. The corresponding author is responsible for obtaining completed forms from all authors of the manuscript. The form can be downloaded from <http://www.jscc.or.jp/coi/>. The statement has to be listed at the end of the text.

3. Submission style :

- 1) Manuscripts should be submitted electronically.
- 2) For initial submission, please access the site below. (<https://www.editorialmanager.com/jjscc/>)

4. Instructions for manuscripts :

1) Text and writing style

- (1) Manuscript is to be written in Japanese or English.
- (2) Manuscript written in English doesn't need a Japanese abstract.
- (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. Capital letters should be used only for proper nouns and the first letter of German nouns. English manuscripts should be prepared essentially in the same manner as Japanese manuscripts.
- (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 in accordance with the web site(<https://www.editorialmanager.com/jjscc/>).

3) Electronic files

The following electronic file formats are recommended. Word, RTF, and TXT are recommended for text, and legends : TIFF, JPEG, and PDF are recommended for Figures : Excel are recommended for Tables.

A minimum resolution of 300 dpi size is required for figures 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 statement, English abstract, references, legends, figures and tables. The pages of the manuscript should be numbered consecutively. Title page should contain the number of revisions (initial submission, first revision, etc.), the category of paper (*original article, case report, brief note*, etc.), Japanese title (not exceeding 50 characters), name (s) of author (s), authors' affiliations, address for reprint requests, and agreement of copyright transfer and early publication must be clearly written on the title page (the first page).

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

(2) Authors

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

Original articles : no more than 12

Investigation reports : no more than 10

Case reports : no more than 10

Brief notes : no more than 6

Letter to the Editor : no more than 6

Review articles : just one author, as a general rule

(3) Abstract

The text of the abstract should not exceed 500 characters, 300 characters for *brief notes*, and the headings should be comprised of the following. "*Letter to the Editor*" doesn't need an Abstract.

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

Case reports : Background, Case (s), Conclusion

Brief notes : similar to *original articles* or *case reports*

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 (approximately 20 pages of A4 size), including text and references.

Tables should not exceed 10.

Figures should not exceed minimal necessary number.

b. *Case reports* :

The manuscript should not exceed 6,000 characters (approximately 12 pages of A4 size), including text and references. Table should not exceed 5.

Figures should not exceed minimal necessary number.

c. *Brief notes* :

A brief note should not exceed 3,000 characters. No more than 4 figures and no more than one table can be included.

d. *Letter to the Editor*

A short letter-style note, which is concerned to a paper published on this journal, can be submitted as "*Letter to the Editor*" (additional report, question to the author, a comment on a published paper). Titles (study design, results, etc.) in the text are not designated. Two figures, 6 references, and 6 authors can be contained. Abstract is unnecessary. The amount should be approximately within 2 pages at publication style.

(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 physician

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

The text of the abstract should not exceed 250 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 10 titles

Letter to the Editor : no more than 6 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 3 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.(just after publication or for the journal which has only doi, 'no more than doi' is acceptable)

For books :

Name (s) of the author (s). Title. Name of the publisher, Place of publication, 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, name of the publisher, place of publication, the year of publication, and page numbers.

(8) Figures, tables

- a. Figure and table titles and their legends are to be written in English. Figures and tables are to be numbered thus : Figure 1, Table 1, etc. Provide simple titles and explanations in English.
- b. Clearly state where the 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 figure was taken will be used as the magnification for photomicrographs (figures of cells or tissues). Authors are recommended to use scale bars in the figure. For electron micrographs, the magnification at which the figure was taken should be stated or scales included in the figure.
- d. If figures and tables from another published 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.

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 of Clinical Cytology, are also published, but only if they have not been presented elsewhere. Submissions should be in accordance with the following prescribed form and procedure.

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

The text should be started on a new line.

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

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

7) **English manuscripts**

English manuscripts are to be written double-spaced on A4 paper, and should not exceed the amount of the approximate numbers of A4 paper pages, which were mentioned for Japanese-written manuscript of each type. Figures, tables, etc. are to be prepared in the same manner as the Japanese manuscript.

8) **Certification of proofreading**

At submission, the authors should have the manuscript proofread by native English speaker, and should submit certificate of proofreading as a PDF file simultaneously.

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 figures, and for English proofreading. Half the charges for reprints of Japanese articles will be waived, and the publishing fees, including plate making charges, for English articles will be waived.

9. **Requested articles :**

Although the form of the requested article is at the author's own choice, it may be generally accepted near the style of *review articles* or *original articles*. In a case, editorial board may request the author for changing the style.

10. **Duplicate submission :**

If a given submission came to be a "duplicate submission", whose criteria we would like to concern proposed by "International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)¹⁾", it would be rejected at the time of its review. Or, in the case that a subscription revealed to be a "duplicate submission" after publication, this situation would be known publicly with caution on this journal and on our Society's web site. The editing committee would

recognize a submission as follows :

- 1) The submission which was thought to be similar to another one which has already been published in the same language, or which has the same contents as the other submitted elsewhere.
- 2) The figure or table, which has already published on another journal, without referring to the previous journal.
- 3) The submission doesn't refer to the previous manuscript regardless of the language it uses.

On the other hand, the following will not be recognized as a duplicate submission :

- 1) The researches or information 1) that was ordered by the government and should be made open immediately for public health and welfares, 2) that was recommended to be reprinted by public organization and another academic society, and 3) the editing committee (the chairperson) recognizes it.
- 2) The content which has already published in an academic meeting as a proceeding or a poster (the author should mention in the text of the manuscript, the name and number of academic meeting where that was opened.)
- 3) The manuscript printed or opened in the media which is distributed in a very restricted area (hospital newsletter, for example)
- 4) So called secondary publication which ICMJE¹⁾ acknowledges.

The author should pay attention to some points as follows :

- ✓ The author should submit concomitantly the copy of one's manuscript, which has already published or to be published in the future, at the submission to JJSCC to be reviewed.
- ✓ The reviewer should notify the duplicate submission to the editorial committee (chairperson) immediately after awareness of it.
- ✓ All the members of this association should avoid duplicate submission not only to JJSCC but also to other journals.

Reference :

1. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Bio-

medical Journals : Overlapping Publications. <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf> (accessed on May 8, 2020)

11. Revision of these rules :

The rules for submitting manuscripts may change. The change of the rules for submission is to be acknowledged by editorial committee. The change of economic issue such as submission fee or of ethical policy, which is considered to be important, should be accepted by the governing board of the society.

- (Partial revision June 1992)
- (Partial revision June 1994)
- (Partial revision June 1997)
- (Partial revision June 1999)
- (Partial revision June 2009)
- (Partial revision November 2009)
- (Partial revision April 2010)
- (Partial revision September 2010)
- (Partial revision March 2011)
- (Partial revision April 2012)
- (Partial revision May 2014)
- (Partial revision November 2014)
- (Partial revision December 2014)
- (Partial revision March 2015)
- (Partial revision January 2017)
- (Partial revision November 17th. 2018)
- (Partial revision May 23rd. 2019)
- (Partial revision September 24th. 2019)
- (Partial revision November 21st2020)
- (Partial revision April 17th. 2021)
- (Partial revision February 12th. 2022)

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 Biological Research Involving Human Subjects(Only Japanese text available)

History of the Journal :

This Journal was established in 1962.

This rules for submission was enacted in July 30, 2003.

Major revision was made in December 28, 2004, and July 31, 2008.

Major revision in June 2020 was made concerning double submission, categories of submission, and their volume limitations.

November 21, 2020

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。

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針

文部科学省

厚生労働省

経済産業省

令和 3 年 3 月 23 日

目次

前文

第 1 章 総則

第 1 目的及び基本方針

第 2 用語の定義

第 3 適用範囲

1 適用される研究

2 日本国外において実施される研究

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

2 教育・研修

第 5 研究機関の長の責務等

1 研究に対する総括的な監督

2 研究の実施のための体制・規程の整備等

第 3 章 研究の適正な実施等

第 6 研究計画書に関する手続

1 研究計画書の作成・変更

2 倫理審査委員会への付議

3 研究機関の長による許可等

4 研究の概要の登録

5 研究の適正な実施の確保

6 研究終了後の対応

第 7 研究計画書の記載事項

第 4 章 インフォームド・コンセント等

第 8 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

2 電磁的方法によるインフォームド・コンセント

3 試料・情報の提供に関する記録

4 研究計画書の変更

5 説明事項

6 研究対象者等に通知し、又は公開すべき事項

7 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

8 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

- 9 インフォームド・コンセントの手続等の簡略化
- 10 同意の撤回等
- 第9章 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
 - 2 インフォームド・アセントを得る場合の手続等
- 第5章 研究により得られた結果等の取扱い
 - 第10章 研究により得られた結果等の説明
 - 1 研究により得られた結果等の説明に係る手続等
 - 2 研究に係る相談実施体制等
- 第6章 研究の信頼性確保
 - 第11章 研究に係る適切な対応と報告
 - 1 研究の倫理的妥当性及び科学的合理性の確保等
 - 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
 - 3 大臣への報告等
 - 第12章 利益相反の管理
 - 第13章 研究に係る試料及び情報等の保管
 - 第14章 モニタリング及び監査
- 第7章 重篤な有害事象への対応
 - 第15章 重篤な有害事象への対応
 - 1 研究者等の対応
 - 2 研究責任者の対応
 - 3 研究機関の長の対応
- 第8章 倫理審査委員会
 - 第16章 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
 - 2 倫理審査委員会の設置者の責務
 - 第17章 倫理審査委員会の役割・責務等
 - 1 役割・責務
 - 2 構成及び会議の成立要件等
 - 3 迅速審査等
 - 4 他の研究機関が実施する研究に関する審査
- 第9章 個人情報等及び匿名加工情報
 - 第18章 個人情報等に係る基本的責務
 - 1 個人情報等の保護
 - 2 適正な取得等
 - 第19章 安全管理
 - 1 適正な取扱い
 - 2 安全管理のための体制整備, 監督等
 - 第20章 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
 - 2 開示等の求めへの対応
 - 第21章 匿名加工情報の取扱い
- 第10章 その他
 - 第22章 施行期日
 - 第23章 経過措置
 - 第24章 見直し

前文

人を対象とする生命科学・医学系研究は、生命科学・医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や新しい産業の育成等に重要な役割を果たしている。これらの研究基盤や研究そのものは、今後も持続的に発展が求められるものである。

その一方で、人を対象とする生命科学・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、診療及び医療サービスの変化をもたらす、新たな倫理的、法的又は社会的課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、これらの研究は、社会の理解と信頼を得ることにより、より一層有益なものとなる。そこで、我が国では学問の自由を尊重しつつ、人を対象とする生命科学・医学系研究が人間の尊厳及び人権を尊重して適正かつ円滑に行われるために諸外国の制度も勘案し、制度的枠組みを構築してきた。

我が国では、日本国憲法、個人情報保護に関する関係法令（個人情報保護に関する法律（平成 15 年法律第 57 号。以下「個人情報保護法」という。）、行政機関の保有する個人情報の保護に関する法律（平成 15 年法律第 58 号。以下「行政機関個人情報保護法」という。）及び独立行政法人等の保有する個人情報の保護に関する法律（平成 15 年法律第 59 号。以下「独立行政法人等個人情報保護法」という。）、条例、世界医師会による「ヘルシンキ宣言」及び科学技術会議生命倫理委員会における「ヒトゲノム研究に関する基本原則」（平成 12 年 6 月 14 日科学技術会議生命倫理委員会決定）に示された倫理規範等を踏まえ、平成 13 年以降、関係省庁において関係指針※を順次定めてきた。加えて、研究対象及び手法の多様化並びに生命科学・医学及び医療技術の進展に伴い、規制範囲や方法等について継続的な見直しが必要とされている。

今般、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針とヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針の両方に該当する研究が多く行われ、また、両指針に定められている手続に共通点が多いことから、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針にヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を統合した、新たな倫理指針を定めることとした。

研究には、多様な形態があることに配慮して、本指針においては基本的な原則を示すこととし、研究者等は研究計画を立案し、その適否について倫理審査委員会が審査を行い、研究の実施においては、全ての関係者は、この原則を

踏まえつつ、個々の研究計画の内容等に応じて適切に判断することが求められる。

※

ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成 13 年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第 1 号）

疫学研究に関する倫理指針（平成 14 年文部科学省・厚生労働省告示第 2 号、平成 27 年 3 月 31 日廃止）

臨床研究に関する倫理指針（平成 15 年厚生労働省告示第 255 号、平成 27 年 3 月 31 日廃止）

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（平成 26 年文部科学省・厚生労働省告示第 3 号）

第 1 章 総則

第 1 目的及び基本方針

この指針は、人を対象とする生命科学・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社会的及び学術的意義を有する研究を実施すること。
- ②研究分野の特性に応じた科学的合理性を確保すること。
- ③研究により得られる利益及び研究対象者への負担その他の不利益を比較考量すること。
- ④独立した公正な立場にある倫理審査委員会の審査を受けること。
- ⑤研究対象者への事前の十分な説明を行うとともに、自由な意思に基づく同意を得ること。
- ⑥社会的に弱い立場にある者への特別な配慮をすること。
- ⑦研究に利用する個人情報等を適切に管理すること。
- ⑧研究の質及び透明性を確保すること。

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) 人を対象とする生命科学・医学系研究

人を対象として、次のア又はイを目的として実施される活動をいう。

ア 次の①、②、③又は④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。

- ①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。）の理解
- ②病態の理解
- ③傷病の予防方法の改善又は有効性の検証
- ④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

イ 人由来の試料・情報を用いて、ヒトゲノム及び遺伝子の構造又は機能並びに遺伝子の変異又は発現に関する知識を得ること。

(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、研究対象者の身体又は精神に生じる傷害又は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^{せつ}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) 遺伝情報

試料・情報を用いて実施される研究の過程を通じて得られ、又は既に試料・情報に付随している子孫に受け継がれ得る情報で、個人の遺伝的特徴及び体質を示すものをいう。

(9) 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

なお、研究対象者のほかに代諾者等を含む場合は、「研究対象者等」という。

(10) 研究機関

研究が実施される法人若しくは行政機関又は研究を実施する個人事業主をいう。ただし、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われる場合を除く。

(11) 共同研究機関

研究計画書に基づいて共同して研究が実施される研究機関（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研究機関を含む。）をいう。

(12) 研究協力機関

研究計画書に基づいて研究が実施される研究機関以外であって、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（侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う試料の取得は除く。）、研究機関に提供のみを行う機関をいう。

(13) 試料・情報の収集・提供を行う機関

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（以下「収集・提供」という。）を実施するものをいう。

(14) 多機関共同研究

一の研究計画書に基づき複数の研究機関において実施される研究をいう。

(15) 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・提供を行う機関における業務の実施を含む。）に携わる者をいう。ただし、研究機関に所属する者以外であって、以下のいずれかに該当する者は除く。

①新たに試料・情報を取得し、研究機関に提供のみを行う者

②既存試料・情報の提供のみを行う者

③委託を受けて研究に関する業務の一部についてのみ従事する者

(16) 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。

なお、以下において、多機関共同研究に係る場合、必要に応じて、研究責任者を研究代表者と読み替える

こととする。

(17) 研究代表者

多機関共同研究を実施する場合に、複数の研究機関の研究責任者を代表する研究責任者をいう。

(18) 研究機関の長

研究が実施される法人の代表者若しくは行政機関の長又は研究を実施する個人事業主をいう。

(19) 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。

(20) インフォームド・コンセント

研究対象者等が、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。）等について研究者等又は既存試料・情報の提供のみを行う者から十分な説明を受け、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・情報の提供のみ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。

(21) 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・情報の提供のみ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。

(22) 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。

(23) 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。

(24) 個人情報

生存する個人に関する情報であって、次に掲げるいずれかに該当するものをいう。

- ①当該情報に含まれる氏名、生年月日その他の記述等（文書、図画若しくは電磁的記録（電磁的方式（電子的方式、磁気的方式その他の知覚によっては認識

することができない方式をいう。（26）②において同じ。）で作られる記録をいう。）に記載され、若しくは記録され、又は音声、動作その他の方法を用いて表された一切の事項（個人識別符号を除く。）をいう。）により特定の個人を識別することができるもの（他の情報と照合することができ、それにより特定の個人を識別することができることとなるものを含む。）

②個人識別符号が含まれるもの

(25) 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。

(26) 個人識別符号

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

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

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

(27) 要配慮個人情報

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

(28) 匿名化

個人情報等について、特定の生存する個人又は死者を識別することができることとなる記述等（個人識別符号を含む。）の全部又は一部を削除すること（当該記述等の全部又は一部を当該個人又は死者と関わりのない記述等に置き換えることを含む。）をいう。

(29) 対応表

匿名化された情報から、必要な場合に研究対象者を

識別することができるよう、当該研究対象者と匿名化の際に置き換えられた記述等を照合することができるようにする表その他これに類するものをいう。

(30) 匿名加工情報

次に掲げる個人情報（個人情報保護法に規定する個人情報に限る。以下この(30)において同じ。）の区分に応じてそれぞれ次に定める措置を講じて特定の個人を識別することができないよう個人情報を加工して得られる個人に関する情報であって、当該個人情報を復元することができないようにしたもの（同法の規定の適用を受けるものに限る。）をいう。

- ① (24) ①に該当する個人情報 当該個人情報に含まれる記述等の一部を削除すること（当該一部の記述等を復元することのできる規則性を有しない方法により他の記述等に置き換えることを含む。）
- ② (24) ②に該当する個人情報 当該個人情報に含まれる個人識別符号の全部を削除すること（当該個人識別符号を復元することのできる規則性を有しない方法により他の記述等に置き換えることを含む。）

(31) 非識別加工情報

次に掲げる個人情報（行政機関個人情報保護法又は独立行政法人等個人情報保護法の規定により非識別加工情報に係る加工の対象とされている個人情報に限る。以下この(31)において同じ。）の区分に応じてそれぞれ次に定める措置を講じて特定の個人を識別することができないよう個人情報を加工して得られる個人に関する情報であって、当該個人情報を復元することができないようにしたもの（行政機関個人情報保護法又は独立行政法人等個人情報保護法の規定の適用を受けるものに限る。）をいう。

- ① (24) ①に該当する個人情報 当該個人情報に含まれる記述等の一部を削除すること（当該一部の記述等を復元することのできる規則性を有しない方法により他の記述等に置き換えることを含む。）
- ② (24) ②に該当する個人情報 当該個人情報に含まれる個人識別符号の全部を削除すること（当該個人識別符号を復元することのできる規則性を有しない方法により他の記述等に置き換えることを含む。）

(32) 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。

(33) 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

(34) 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。

(35) 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。

(36) 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。

(37) 遺伝カウンセリング

遺伝医学に関する知識及びカウンセリングの技法を用いて、研究対象者等又は研究対象者の血縁者に対して、対話と情報提供を繰り返しながら、遺伝性疾患をめぐり生じ得る医学的又は心理的諸問題の解消又は緩和を目指し、研究対象者等又は研究対象者の血縁者が今後の生活に向けて自らの意思で選択し、行動できるよう支援し、又は援助することをいう。

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生命科学・医学系研究を対象とする。ただし、他の指針の適用範囲に含まれる研究にあっては、当該指針に規定されていない事項についてはこの指針の規定により行うものとする。

また、次に掲げるいずれかに該当する研究は、この指針（既に作成されている匿名加工情報又は非識別加工情報（個人情報保護法に規定する大学その他の学術研究を目的とする機関若しくは団体又はそれらに属する者により学術研究の用に供する目的で用いられるものに限る。）のみを用いる研究にあっては、第21を除く。）の対象としない。

ア 法令の規定により実施される研究

イ 法令の定める基準の適用範囲に含まれる研究
ウ 試料・情報のうち、次に掲げるもののみを用いる研究

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

2 日本国外において実施される研究

(1) 我が国の研究者等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、研究が実施される国又は地域の法令、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研究が実施される国又は地域の法令、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研究が実施される国又は地域の法令、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研究が実施される国又は地域における法令、指針等の基準の規定より厳格であり、この指針の規定により研究を実施することが困難な場合であって、次に掲げる全ての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研究が実施される国又は地域の法令、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、法令、指針等を遵守し、当該研究の実施について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。

(3) 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。

(4) 研究者等は、研究対象者等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。

(5) 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。

(6) 研究者等は、地域住民等一定の特徴を有する集団を対象に、当該地域住民等の固有の特質を明らかにする可能性がある研究を実施する場合には、研究対象者等及び当該地域住民等を対象に、研究の内容及び意義について説明し、研究に対する理解を得よう努めなければならない。

2 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 研究機関の長の責務等

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が適正に実施されるよう、必要な監督を行うことについての責任を負うものとする。

(2) 研究機関の長は、当該研究がこの指針及び研究計画書に従い、適正に実施されていることを必要に応じて確認するとともに、研究の適正な実施を確保するために必要な措置をとらなければならない。

(3) 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。

(4) 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。

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、当該研究機関において実施され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、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、倫理審査委員会が行う調査に協力しなければならない。
- (6) 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。
- (7) 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。

第3章 研究の適正な実施等

第6 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、研究を実施しようとするときは、あらかじめ研究計画書を作成しなければならない。また、研究計画書の内容と異なる研究を実施しようとするときは、あらかじめ研究計画書を変更しなければならない。
- (2) 研究責任者は、(1)の研究計画書の作成又は変更にあたっては、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考慮しなければならない。また、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) 多機関共同研究を実施する研究責任者は、当該多機関共同研究として実施する研究に係る業務を代表するため、当該研究責任者の中から、研究代表者を選任しなければならない。
- (4) 研究代表者は、多機関共同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一の研究計画書を作成又は変更しなければならない。
- (5) 研究責任者は、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又は変更しなければならない。
- (6) 研究責任者は、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、文書又は電磁的方法（電子情報処理組織を使用する方法その他の情報通信の技術を利用する方法をいう。以下同じ。）により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。

- (7) 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。

2 倫理審査委員会への付議

- (1) 研究責任者は、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なければならない。
- (2) 研究代表者は、原則として、多機関共同研究に係る研究計画書について、一の倫理審査委員会による一括した審査を求めなければならない。
- (3) 研究責任者は、倫理審査委員会に意見を聴いた後に、その結果及び当該倫理審査委員会に提出した書類、その他研究機関の長が求める書類を研究機関の長に提出し、当該研究機関における当該研究の実施について、許可を受けなければならない。
- (4) (1) から (3) までの規定にかかわらず、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される場合には、当該研究の実施について倫理審査委員会の意見を聴く前に研究機関の長の許可のみをもって研究を実施することができる。この場合において、研究責任者は、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、研究を停止し、若しくは中止し、又は研究計画書を変更するなど適切な対応をとらなければならない。
- (5) 研究責任者は、多機関共同研究について (2) の規定によらず個別の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当該倫理審査委員会へ提供しなければならない。

3 研究機関の長による許可等

- (1) 研究機関の長は、研究責任者から研究の実施の許可を求められたときは、倫理審査委員会の意見を尊重しつつ、当該研究の実施の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。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。

- (2) 研究機関の長は、当該研究機関において行われている研究の継続に影響を与えると考えられる事実を知り、又は情報を得た場合には、必要に応じて速やかに、研究の停止、原因の究明等の適切な対応をとらなければならない。
- (3) 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若しくはそのおそれのある事実を知り、又は情報を得た場合には、速やかに必要な措置を講じなければならない。

4 研究の概要の登録

- (1) 研究責任者は、介入を行う研究について、厚生労働省が整備するデータベース（Japan Registry of Clinical Trials : jRCT）等の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更新しなければならない。また、それ以外の研究についても当該研究の概要をその研究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更新するよう努めなければならない。
- (2) (1) の登録において、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。

5 研究の適正な実施の確保

- (1) 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 研究終了後の対応

- (1) 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、その旨及び研究結果の概要を文書又は電磁的方法により遅滞なく倫理審査委員会及び研究機関の長に報告しなければならない。
- (2) 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。

- (3) 研究責任者は、介入を行う研究を終了したときは、4 (1) で当該研究の概要を登録した公開データベースに遅滞なく、当該研究の結果を登録しなければならない。また、それ以外の研究についても当該研究の結果の登録に努めなければならない。
- (4) 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、当該研究を終了した後においても、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 7 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 8 の規定によるインフォームド・コンセントを受ける手続等（インフォームド・コンセントを受ける場合には、同規定による説明及び同意に関する事項を含む。）
- ⑧ 個人情報等の取扱い（匿名化する場合にはその方法、匿名加工情報又は非識別加工情報を作成する場合にはその旨を含む。）
- ⑨ 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策
- ⑩ 試料・情報（研究に用いられる情報に係る資料を含む。）の保管及び廃棄の方法
- ⑪ 研究機関の長への報告内容及び方法
- ⑫ 研究の資金源その他の研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益その他の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 研究により得られた結果等の取扱い

- ⑮ 研究対象者等及びその関係者が研究に係る相談を行うことができる体制及び相談窓口（遺伝カウンセリングを含む。）
 - ⑯ 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9の規定による手続（第8及び第9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。）
 - ⑰ インフォームド・アセントを得る場合には、第9の規定による手続（説明に関する事項を含む。）
 - ⑱ 第8の8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
 - ⑲ 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
 - ⑳ 侵襲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
 - ㉑ 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
 - ㉒ 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
 - 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
 - ㉕ 第14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・情報の収集・提供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・提供の実施体制（試料・情報の収集・提供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・提供の目的及び意義
 - ③ 試料・情報の収集・提供の方法及び期間
 - ④ 収集・提供を行う試料・情報の種類
 - ⑤ 第8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、

匿名加工情報又は非識別加工情報を作成する場合にはその旨を含む。）

- ⑦ 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策
- ⑧ 試料・情報の保管及び品質管理の方法
- ⑨ 収集・提供終了後の試料・情報の取扱い
- ⑩ 試料・情報の収集・提供の資金源等、試料・情報の収集・提供を行う機関の収集・提供に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の収集・提供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 研究により得られた結果等の取扱い
- 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

第4章 インフォームド・コンセント等

第8 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・情報の提供のみを行う者が既存試料・情報を提供しようとするときは、当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けた研究計画書に定めるところにより、それぞれ次の(1)から(5)までの手続に従って、原則としてあらかじめインフォームド・コンセントを受けなければならない。ただし、法令の規定により既存試料・情報を提供する場合又は既存試料・情報の提供を受ける場合については、この限りでない。

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

研究者等は、それぞれ次のア又はイの手続に従って研究を実施しなければならない。

ア 侵襲を伴う研究

研究者等は、5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、5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、5の規定による説明事項について口頭によりインフォームド・コンセントを受け、説明の方法及び内容並びに受けた同意の内容に関する記録を作成しなければならない。

②人体から取得された試料を用いない研究

(i) 要配慮個人情報を取得して研究を実施しようとする場合

研究者等は、必ずしもインフォームド・コンセントを受けることを要しないが、インフォームド・コンセントを受けない場合には、原則として研究対象者等の適切な同意を受けなければならない。ただし、適切な同意を受けることが困難な場合であって、学術研究の用に供するときその他の研究に用いられる情報を取得して研究を実施しようとするときに特段の理由があるときは、当該研究の実施について、6①から⑥までの事項を研究対象者等に通知し、又は公開し、研究が実施又は継続されることについて、研究対象者等が拒否できる機会を保障することによって、取得した要配慮個人情報を利用することができる。

(ii) (i) 以外の場合

研究者等は、必ずしもインフォームド・コンセントを受けることを要しないが、インフォームド・コンセントを受けない場合には、当該研究の実施について、6①から⑥までの事項を研究対象者等に通知し、又は公開し、研究が実施又は継続されることについて、研究対象者等が拒否できる機会を保障しなければならない(ただし、研究に用いられる情報(要配慮個人情報を除く.)を共同研究機関へ提供する場合は、学術研究の用に供するときその他の研究に用いられる情報を取得して共同研究機関へ提供す

ることに特段の理由があるときに限る.)。

なお、研究協力機関が、当該研究のために新たに試料・情報を取得(侵襲(軽微な侵襲を除く.)を伴う試料の取得は除く.)し、研究機関がその提供を受ける場合についてのインフォームド・コンセントは、研究者等が受けなければならない。また、研究協力機関においては、当該インフォームド・コンセントが適切に取得されたものであることについて確認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

研究者等は、それぞれ次のア又はイの手続に従って研究を実施しなければならない。

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、5の規定による説明事項について口頭によりインフォームド・コンセントを受け、説明の方法及び内容並びに受けた同意の内容に関する記録を作成しなければならない。ただし、これらの手続を行うことが困難な場合であって次の(ア)から(ウ)までのいずれかに該当するときには、当該手続を行うことなく、自らの研究機関において保有している既存試料・情報を利用することができる。

(ア) 当該既存試料・情報が次に掲げるいずれかに該当していること。

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

②匿名加工情報又は非識別加工情報であること。

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

①当該研究の実施について、6①から④までの事項を研究対象者等に通知し、又は公開していること。

②その同意が当該研究の目的と相当の関連性があると合理的に認められること。

(ウ) 当該既存試料・情報が(ア)又は(イ)のいずれにも該当しない場合であって、社会的に

重要性の高い研究に当該既存試料・情報が利用されるときにおいて、次に掲げる要件の全てを満たしていること。

- ①当該研究の実施について、6①から⑥までの事項を研究対象者等に通知し、又は公開していること。
- ②研究が実施されることについて、原則として、研究対象者等が拒否できる機会を保障すること。

イ 人体から取得された試料を用いない研究

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

(ア) 当該研究に用いられる情報が次に掲げるいずれかに該当していること。

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

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

- ①当該研究の実施について、6①から④までの事項を研究対象者等に通知し、又は公開していること。
- ②その同意が当該研究の目的と相当の関連性があると合理的に認められること。

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

- ①当該研究の実施について、6①から⑥までの事項を研究対象者等に通知し、又は公開していること。
- ②研究が実施又は継続されることについて、原則として、研究対象者等が拒否できる機会を保障すること。

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

他の研究機関に対して既存試料・情報の提供を行う者は、必ずしも文書によりインフォームド・コンセントを受けることを要しないが、文書によりインフォームド・コンセントを受けない場合には、5の規定による説明事項(既存試料・情報を提供する旨を含む。)について口頭によりインフォームド・コンセントを受け、説明の方法及び内容並びに受けた同意の内容に関する記録を作成しなければならない。ただし、これらの手続を行うことが困難な場合であって次のアからウまでのいずれかに該当するときは、当該手続を行うことなく、既存試料・情報を提供することができる。

ア 当該既存試料・情報が次に掲げるいずれかに該当していること。

- (ア) 匿名化されているもの(特定の個人を識別することができないものに限る。)であること。
- (イ) 匿名加工情報又は非識別加工情報であること。
- (ウ) 学術研究の用に供するときその他の当該既存試料・情報を提供することに特段の理由があり、かつ、6①から④までの事項を研究対象者等に通知し、又は公開している場合であって、匿名化されているもの(どの研究対象者の試料・情報であるかが直ちに判別できないよう、加工又は管理されたものに限る。)であること。

イ 既存試料・情報がアに該当しない場合であって、学術研究の用に供するときその他の当該既存試料・情報を提供することに特段の理由があるときは、次に掲げる要件の全てを満たしていること。

- (ア) 当該研究の実施及び当該既存試料・情報の他の研究機関への提供について、6①から⑥までの事項を研究対象者等に通知し、又は公開していること。
- (イ) 研究が実施されることについて、原則として、研究対象者等が拒否できる機会を保障すること。

ウ 社会的に重要性の高い研究に用いられる既存試料・情報が提供される場合であって、当該研究の方法及び内容、研究に用いられる試料・情報の内容その他の理由によりア及びイによることができないときには、9(1)①から④までの要件の全てに該当していなければならない。また、9(2)①

から③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) 既存試料・情報の提供のみを行う者の手続

既存試料・情報の提供のみを行う者は、(3)の手続に加えて、次に掲げる要件の全てを満たさなければならない。

ア 既存試料・情報の提供のみを行う者が所属する機関の長は、適正に既存試料・情報を提供するために必要な体制及び規程を整備すること。

イ 既存試料・情報の提供のみを行う者は、(3)アにより既存試料・情報の提供を行う場合、その提供について既存試料・情報の提供のみを行う機関の長が把握できるようにすること。

ウ 既存試料・情報の提供のみを行う者は、(3)イ及びウにより既存試料・情報を提供しようとするときは、倫理審査委員会の意見を聴いた上で、既存試料・情報の提供のみを行う機関の長の許可を得ていること。

(5) (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

(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、研究者等は、次のア及びイの手続に従って研究を実施しなければならない。

ア 研究者等は、次に掲げる全ての事項を確認すること。

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

(イ) 当該既存試料・情報の提供を行った他の機関の名称、住所及びその長の氏名

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

イ 試料・情報の提供を受ける場合、次に掲げる要件を満たしていること。

(ア) (3)ア(ウ)に該当することにより、既存試料・情報の提供を受けて研究しようとする場合には、当該研究の実施について、6①から④までの事項を公開していること。

(イ) (3)イに該当することにより、特定の個人を識別することができる既存試料・情報の提供を受けて研究しようとする場合には、6①から⑥までの事項を公開し、かつ研究が実施され

ることについて、原則として、研究対象者等が同意を撤回できる機会を保障すること。

(ウ) (3)ウに該当することにより、既存試料・情報の提供を受けて研究しようとする場合には、9の規定による適切な措置を講じること。

(6) 海外にある者へ試料・情報を提供する場合の取扱い

海外にある者に対し、研究に用いられる試料・情報を提供する場合(当該試料・情報の取扱いの全部又は一部を海外にある者に委託する場合を含む。)は、当該者が個人情報の保護に関する法律施行規則(平成28年個人情報保護委員会規則第3号。以下「個人情報保護法施行規則」という。)第11条第1項各号のいずれにも該当する外国として個人情報保護委員会が定める国にある場合若しくは個人情報保護法施行規則第11条の2に定める基準に適合する体制を整備している場合又は法令の規定により試料・情報を提供する場合を除き、当該者に対し研究に用いられる試料・情報を提供することについて、研究対象者等の適切な同意を受けなければならない。ただし、適切な同意を受けることが困難な場合であって次のアからウまでのいずれかに該当するときには、当該研究に用いられる試料・情報を海外にある者に提供することができる。

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

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

②匿名加工情報又は非識別加工情報であること。

③学術研究の用に供するときその他の当該試料・情報を提供することに特段の理由があり、かつ、6①から④までの事項を研究対象者等に通知し、又は公開している場合であって、匿名化されているもの(どの研究対象者の試料・情報であるかが直ちに判別できないよう、加工又は管理されたものに限る。)であること。

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

①当該研究の実施及び当該試料・情報の海外にあ

る者への提供について、6①から⑥までの事項を研究対象者等に通知し、又は公開していること。

②研究が実施されることについて、原則として、研究対象者等が拒否できる機会を保障すること。ウ ア又はイのいずれにも該当しない場合であって、社会的に重要性の高い研究と認められるものであるときにおいては、9(2)①から③までのもののうち適切な措置を講じることについて倫理審査委員会の意見を聴いた上で、試料・情報の提供を行う機関の長の許可を得ていること。

2 電磁的方法によるインフォームド・コンセント

研究者等又は既存試料・情報の提供のみを行う者は、次に掲げる全ての事項に配慮した上で、1における文書によるインフォームド・コンセントに代えて、電磁的方法によりインフォームド・コンセントを受けることができる。

- ①研究対象者等に対し、本人確認を適切に行うこと。
- ②研究対象者等が説明内容に関する質問をする機会を与え、かつ、当該質問に十分に答えること。
- ③インフォームド・コンセントを受けた後も5の規定による説明事項を含めた同意事項を容易に閲覧できるようにし、特に研究対象者等が求める場合には文書を交付すること。

3 試料・情報の提供に関する記録

(1) 試料・情報の提供を行う場合

研究責任者又は試料・情報の提供のみを行う者は、当該試料・情報の提供に関する記録を作成し、当該記録に係る当該試料・情報の提供を行った日から3年を経過した日までの期間保管しなければならない。なお、研究協力機関においては、試料・情報の提供のみを行う者は、その提供について、当該研究協力機関の長が把握できるようにしなければならない。

(2) 試料・情報の提供を受ける場合

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

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

4 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の許可を受けた場合には、当該許可に係る変更箇所については、この限りでない。

5 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（多機関共同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・情報の利用目的及び取扱いを含む。）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を含む。）
- ⑧研究が実施又は継続されることに同意しないこと又は同意を撤回することによって研究対象者等が不利益な取扱いを受けない旨
- ⑨研究に関する情報公開の方法
- ⑩研究対象者等の求めに応じて、他の研究対象者等の個人情報等の保護及び当該研究の独創性の確保に支障がない範囲内で研究計画書及び研究の方法に関する資料を入手又は閲覧できる旨並びにその入手又は閲覧の方法
- ⑪個人情報等の取扱い（匿名化する場合にはその方法、匿名加工情報又は非識別加工情報を作成する場合にはその旨を含む。）
- ⑫試料・情報の保管及び廃棄の方法
- ⑬研究の資金源その他の研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益その他の研究者等の研究に係る利益相反に関する状況
- ⑭研究により得られた結果等の取扱い

- ⑮研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応（遺伝カウンセリングを含む。）
 - ⑯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
 - ⑰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
 - ⑱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
 - ⑲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
- 6 研究対象者等に通知し、又は公開すべき事項
- 1の規定において、研究対象者等に通知し、又は公開すべき事項は以下のとおりとする。
- ①試料・情報の利用目的及び利用方法（他の機関へ提供される場合はその方法を含む。）
 - ②利用し、又は提供する試料・情報の項目
 - ③利用する者の範囲
 - ④試料・情報の管理について責任を有する者の氏名又は名称
 - ⑤研究対象者又はその代理人の求めに応じて、研究対象者が識別される試料・情報の利用又は他の研究機関への提供を停止する旨
 - ⑥⑤の研究対象者又はその代理人の求めを受け付ける方法
- 7 同意を受ける時点で特定されなかった研究への試料・情報の利用の手続
- 研究者等は、研究対象者等から同意を受ける時点で想定される試料・情報の利用目的等について可能な限り説明した場合であって、その後、利用目的等が新たに特定されたときは、研究計画書を作成又は変更した上で、新たに特定された利用目的等についての情報を研究対象者等に通知し、又は公開し、研究が実施されることについて、原則として、研究対象者等が同意を

撤回できる機会を保障しなければならない。

8 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、5の規定による説明事項を記載した文書又は電磁的方法によりインフォームド・コンセントの手続を行わなければならない。

- ①研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じていること。
- ②介入を行う研究の場合には、通常の診療では十分な効果が期待できず、研究の実施により研究対象者の生命の危機が回避できる可能性が十分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。

9 インフォームド・コンセントの手続等の簡略化

(1) 研究者等又は既存試料・情報の提供のみを行う者は、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、当該研究の実施について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4の規定による手続の一部を簡略化することができる。

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

(2) 研究者等は、(1)の規定により1及び4の規定による手続が簡略化される場合には、次に掲げるものうち適切な措置を講じなければならない。

- ①研究対象者等が含まれる集団に対し、試料・情報の収集及び利用の目的及び内容（方法を含む。）について広報すること。
- ②研究対象者等に対し、速やかに、事後的説明（集団に対するものを含む。）を行うこと。
- ③長期間にわたって継続的に試料・情報が収集さ

れ、又は利用される場合には、社会に対し、その実情を当該試料・情報の収集又は利用の目的及び方法を含めて広報し、社会に周知されるよう努めること。

10 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。この場合において、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き、当該研究が実施又は継続されることの全部又は一部に対する拒否（第9の1(1)イ(ア)②の拒否を含む。）
- ③8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9 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・情報の提供のみを行う者が、第8の規定による手続において代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合には、次に掲げる要件の全てを満たさなければならない。

ア 研究計画書に次に掲げる全ての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、当該者を研究対象者とする必要がある理由を含む。）

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、次に掲げる全ての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ものとする。

- 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等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・情報の提供のみを行う者が、第8の規定による手続において代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合には、(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8の5の規定による説明事項に加えて(1)ア②に規定する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・情報の提供のみを行う者が、代諾者からインフォームド・コンセントを受けた場合であって、研究対象者が中学校等の課程を修了している又は16歳以上の未成年者であり、かつ、研究を実施されることに関する十分な判断能力を有すると判断されるときには、当該研究対象者からもインフォームド・コンセントを受けなければならない。

2 インフォームド・アセントを得る場合の手続等

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

を受けるときは、この限りでない。

- (2) 研究責任者は、(1)の規定によるインフォームド・アセントの手続を行うことが予測される研究を実施しようとする場合には、あらかじめ研究対象者への説明事項及び説明方法を研究計画書に記載しなければならない。
- (3) 研究者等及び既存試料・情報の提供のみを行う者は、(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 5 章 研究により得られた結果等の取扱い

第 10 研究により得られた結果等の説明

1 研究により得られた結果等の説明に係る手続等

- (1) 研究責任者は、実施しようとする研究及び当該研究により得られる結果等の特性を踏まえ、当該研究により得られる結果等の研究対象者への説明方針を定め、研究計画書に記載しなければならない。当該方針を定める際には、次に掲げる事項について考慮する必要がある。
- ア 当該結果等が研究対象者の健康状態等を評価するための情報として、その精度や確実性が十分であるか
- イ 当該結果等が研究対象者の健康等にとって重要な事実であるか
- ウ 当該結果等の説明が研究業務の適正な実施に著しい支障を及ぼす可能性があるか
- (2) 研究者等は、研究対象者等からインフォームド・コンセントを受ける際には、(1)における研究により得られた結果等の説明に関する方針を説明し、理解を得なければならない。その上で、研究対象者等が当該研究により得られた結果等の説明を希望しない場合には、その意思を尊重しなければならない。ただし、研究者等は、研究対象者等が研究により得られた結果等の説明を希望していない場合であっても、その結果等が研究対象者、研究対象者の血縁者等の生命に重大な影響を与えることが判明し、かつ、有効な対処方法があるときは、研究責任者に報告しなければならない。
- (3) 研究責任者は、(2)の規定により報告を受けた場

合には、研究対象者等への説明に関して、説明の可否、方法及び内容について次の観点を含めて考慮し、倫理審査委員会の意見を求めなければならない。

- ①研究対象者及び研究対象者の血縁者等の生命に及ぼす影響
- ②有効な治療法の有無と研究対象者の健康状態
- ③研究対象者の血縁者等が同一の疾患等に罹患している可能性
- ④インフォームド・コンセントに際しての研究結果等の説明に関する内容
- (4) 研究者等は、(3)における倫理審査委員会の意見を踏まえ、研究対象者等に対し、十分な説明を行った上で、当該研究対象者等の意向を確認し、なお説明を希望しない場合には、説明してはならない。
- (5) 研究者等は、研究対象者等の同意がない場合には、研究対象者の研究により得られた結果等を研究対象者等以外の人に対し、原則として説明してはならない。ただし、研究対象者の血縁者等が、研究により得られた結果等の説明を希望する場合であって、研究責任者が、その説明を求める理由と必要性を踏まえ説明することの可否について倫理審査委員会の意見を聴いた上で、必要と判断したときはこの限りでない。

2 研究に係る相談実施体制等

研究責任者は、研究により得られた結果等を取り扱う場合、その結果等の特性を踏まえ、医学的又は精神的な影響等を十分考慮し、研究対象者等が当該研究に係る相談を適宜行うことができる体制を整備しなければならない。また、研究責任者は、体制を整備する中で診療を担当する医師と緊密な連携を行うことが重要であり、遺伝情報を取り扱う場合にあっては、遺伝カウンセリングを実施する者や遺伝医療の専門家との連携が確保できるよう努めなければならない。

第 6 章 研究の信頼性確保

第 11 研究に係る適切な対応と報告

1 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、研究の倫理的妥当性又は科学的合理性を損なう又はそのおそれがある事実を知り、又は情報を得た場合((2)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。
- (2) 研究者等は、研究の実施の適正性又は研究結果の信頼性を損なう又はそのおそれがある事実を知り、又は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) 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、1 (1) による報告を受けた場合であって、研究の継続に影響を与えられ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、1 (2) 又は (3) による報告を受けた場合には、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、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倫理審査委員会及び研究機関の長に報告しなければならない。

(6) 研究責任者は、多機関共同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。

(7) 研究機関の長は、1 (2) 若しくは (3) 又は 2 (2) 若しくは (3) の規定による報告を受けた場合には、必要に応じて、倫理審査委員会の意見を聴き、速やかに研究の中止、原因究明等の適切な対応を取らなければならない。この場合、倫理審査委員会が意見を述べる前においては、必要に応じ、研究責任者に対し、研究の停止又は暫定的な措置を講じるよう指示しなければならない。

3 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 (1 (2) 若しくは (3) 又は 2 (2) 若しくは (3) の規定による報告を含む.)

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 (文部科学省の所管する研究機関にあっては文部科学大臣及び厚生労働大臣、経済産業省の所管する研究機関にあっては厚生労働大臣及び経済産業大臣、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。

第12 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8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13 研究に係る試料及び情報等の保管

(1) 研究者等は、研究に用いられる情報及び当該情報に係る資料 (研究に用いられる試料・情報の提供に関する記録を含む、以下「情報等」という.) を正確なものにしなければならない。

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

- (5) 研究機関の長は、当該研究機関の情報等について、可能な限り長期間保管されるよう努めなければならない。侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を行うものを実施する場合には、少なくとも、当該研究の終了について報告された日から5年を経過した日又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から3年を経過した日のいずれか遅い日までの期間、適切に保管されるよう必要な監督を行わなければならない。また、匿名化された情報について、当該研究機関が対応表を保有する場合には、対応表の保管についても同様とする。また、試料・情報の提供に関する記録について、試料・情報を提供する場合は提供を行った日から3年を経過した日までの期間、試料・情報の提供を受ける場合は当該研究の終了について報告された日から5年を経過した日までの期間、適切に保管されるよう必要な監督を行わなければならない。
- (6) 研究機関の長は、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、特定の個人を識別することができないようにするための適切な措置が講じられるよう必要な監督を行わなければならない。

第 14 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、当該研究の実施について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、当該研究の実施について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 7 章 重篤な有害事象への対応

第 15 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、2(1)及び3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、侵襲を伴う研究を実施しようとする場合には、あらかじめ、研究計画書に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を記載し、当該手順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) 研究責任者は、研究に係る試料・情報の取得を研究協力機関に依頼した場合であって、研究対象者に重篤な有害事象が発生した場合には、速やかな報告を受けなければならない。
- (3) 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、当該有害事象や研究の継続等について倫理審査委員会に意見を聴いた上で、その旨を研究機関の長に報告するとともに、(1)及び3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。
- (4) 研究代表者は、多機関共同研究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、(3)の対応を含む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。
- (5) 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研究責任者は、研究機関の長に報告した上で、速やかに、(2)及び(3)の規定による対応の状況及び結果を大臣（厚生労働大臣に限る。）に報告し、公表しなければならない。

3 研究機関の長の対応

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。

第8章 倫理審査委員会

第16 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、次に掲げる要件の全て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ための能力があること。
- 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が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、当該研究の終了が報告された日から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、当該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17 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、研究責任者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、当該研究に係る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、文書又は電磁的方法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、研究責任者に対して、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ものとする。
 - (3) 倫理審査委員会は、(1)の規定により審査を行った研究のうち、侵襲（軽微な侵襲を除く.）を伴う研究であつて介入を行うものについて、当該研究の実施の適正性及び研究結果の信頼性を確保するために必要な調査を行い、研究責任者に対して、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ものとする。
 - (4) 倫理審査委員会の委員、有識者及びその事務に従事する者等は、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責任者は、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 迅速審査等

- (1) 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多機関共同研究であって、既に当該研究の全体について第6の2(5)に規定する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

- (2) 倫理審査委員会は、(1)②に該当する事項のうち、委員会が事前に確認のみで良いと認めたものについて、第16の2(1)に定める規程にあらかじめ具体的にその内容と運用等を定めることで、報告事項として取り扱うことができる。
- ### 4 他の研究機関が実施する研究に関する審査
- (1) 研究責任者が、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、継続して当該研究責任者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9章 個人情報等及び匿名加工情報

第18 個人情報等に係る基本的責務

1 個人情報等の保護

- (1) 研究者等及び研究機関の長は、個人情報、匿名加工情報及び非識別加工情報の取扱いに関して、この指針の規定のほか、個人情報保護法、行政機関個人情報保護法、独立行政法人等個人情報保護法、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19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20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19 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20 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8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、次に掲げる全ての事項について、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、研究機関の長は、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。

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場合の措置の実施に関し、手数料を徴収することとするときは、実費を勘案して合理的と認められる範囲内において、その手数料の額を定めなければならない。
- (3) 研究機関の長は、本人等から、保有する個人情報のうちその本人を識別することができるものについて、その内容が事実でないという理由によって、当該内容の訂正、追加又は削除（以下「訂正等」という。）を求められた場合には、当該内容の訂正等に関して法令の規定により特別の手続が定められている

- 場合を除き、利用目的の達成に必要な範囲内において、遅滞なく必要な調査を行い、その結果に基づき、当該内容の訂正等を行わなければならない。
- (4) 研究機関の長は、本人等から、保有する個人情報のうちその本人を識別することができるものについて、第 18 の 2 (1) の規定に反して取得されたものであるという理由又は同 (2) の規定に反して取り扱われているという理由によって、該当する個人情報の利用の停止又は消去（以下「利用停止等」という。）を求められた場合であって、その求めが適正と認められるときは、当該規定に反していることを是正するために必要な限度で、遅滞なく、当該個人情報の利用停止等を行わなければならない。ただし、当該個人情報の利用停止等を行うことが困難な場合であって、当該本人の権利利益を保護するため必要なこれに代わるべき措置をとるときは、この限りでない。
- (5) 研究機関の長は、(1) の規定により求められた措置の全部若しくは一部について当該措置をとらない旨の決定をした場合又は (3) 若しくは (4) の規定により求められた措置の全部若しくは一部について当該措置をとった場合若しくは当該措置をとらない旨の決定をした場合には、請求者に対し、遅滞なく、その旨（訂正等を行った場合には、その内容を含む。）を通知しなければならない。また、(1)、(3) 又は (4) の規定により、本人等から求められた措置の全部又は一部について、当該措置をとらない旨を通知する場合又は当該措置と異なる措置をとる旨を通知する場合には、請求者に対し、その理由を説明し、理解を得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、特定の個人を識別することができる試料・情報が第 8 の規定に反して他の研究機関（共同研究機関を含む。以下同じ。）に提供されているという理由によって、当該試料・情報の他の研究機関への提供の停止を求められた場合であって、その求めが適正と認められるときは、遅滞なく、当該試料・情報の他の研究機関への提供を停止しなければならない。ただし、当該試料・情報の他の研究機関への提供を停止することが困難な場合であって、当該本人の権利利益を保護するため必要なこれに代わるべき措置をとるときは、この限りでない。
- (7) 研究機関の長は、(6) の規定により提供の停止を求められた特定の個人を識別することができる試料・情報の全部又は一部について、他の研究機関へ

の提供を停止した場合又は他の研究機関への提供を停止しない旨の決定をした場合には、請求者に対し、遅滞なく、その旨を通知しなければならない。また、他の研究機関への提供を停止しない旨を通知する場合又は他の研究機関への提供の停止と異なる措置をとる旨を通知する場合には、請求者に対し、その理由を説明し、理解を得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続として、次に掲げる事項を定めることができる。なお、その場合には本人等に過重な負担を課するものとならないよう、その負担の軽減に努めなければならない。また、本人等が当該手続によらずに開示等の求めを行ったときは、請求者に対し、開示等の求めに応じることが困難である旨を通知することができる。
- ① 開示等の求めの申出先
 - ② 開示等の求めに際して提出すべき書面（電子的方式、磁気的方式その他の知覚によっては認識することができない方式で作られる記録を含む。）の様式その他の開示等の求めの方式
 - ③ 開示等の求めをする者が本人等であることの確認の方法
 - ④ (2) の規定により手数料を定めた場合には、その徴収方法
- (9) 研究機関の長は、本人等から開示等の求めがあった場合において、請求者に対し、その対象となる保有する個人情報を特定するに足りる事項の提示を定めることができる。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 21 匿名加工情報の取扱い

- (1) 匿名加工情報を取り扱う研究者等（個人情報保護法の適用を受ける大学その他の学術研究を目的とする機関若しくは団体又はそれらに属する者であって、その個人情報又は匿名加工情報を取り扱う目的の全部又は一部が学術研究の用に供する目的である者に限る。以下この第 21 において同じ。）は、匿名加工情報（匿名加工情報データベース等（匿名加工情報を含む情報の集合体であって、特定の匿名加工情報を電子計算機を用いて検索することができるように体系的に構成したものその他特定の匿名加工情報を容易に検索することができるように体系的に構成したものをいう。）を構成するものに限る。以下同じ。）を作成するときは、特定

- の個人を識別すること及びその作成に用いる個人情報
を復元することができないようにするために必要な基
準に従い、当該個人情報を加工しなければならない。
- (2) 研究者等は、匿名加工情報を作成したときは、その
作成に用いた個人情報から削除した記述等及び個人識
別符号並びに(1)の規定により行った加工の方法に関
する情報の漏えいを防止するために必要なものとして
定められる基準に従い、これらの情報の安全管理のた
めの措置を講じなければならない。
- (3) 研究者等は、匿名加工情報を作成したときは、当該
匿名加工情報に含まれる個人に関する情報の項目を公
表しなければならない。
- (4) 研究者等は、匿名加工情報を作成して当該匿名加工
情報を他の研究機関に提供するときは、あらかじめ、
他の研究機関に提供される匿名加工情報に含まれる個
人に関する情報の項目及びその提供の方法について公
表するとともに、当該他の研究機関に対して、当該提
供に係る情報が匿名加工情報である旨を明示しなけれ
ばならない。
- (5) 研究者等は、匿名加工情報を作成して自ら当該匿名
加工情報を取り扱うに当たっては、当該匿名加工情報
の作成に用いられた個人情報に係る本人を識別するた
めに、当該匿名加工情報を他の情報と照合してはなら
ない。
- (6) 研究者等は、匿名加工情報を作成したときは、当該
匿名加工情報の安全管理のために必要かつ適切な措
置、当該匿名加工情報の作成その他の取扱いに関する
苦情の処理その他の当該匿名加工情報の適正な取扱い
を確保するために必要な措置を自ら講じ、かつ、当該
措置の内容を公表するよう努めなければならない。
- (7) 研究者等は、匿名加工情報(自ら個人情報を加工し
て作成したものを除く。以下この第21において同じ。)を
他の研究機関に提供するときは、あらかじめ、他の
研究機関に提供される匿名加工情報に含まれる個人に
関する情報の項目及びその提供の方法について公表す
るとともに、当該他の研究機関に対して、当該提供に
係る情報が匿名加工情報である旨を明示しなければな

らない。

- (8) 匿名加工情報の提供を受けた研究者等は、当該匿名
加工情報を取り扱うに当たっては、当該匿名加工情報
の作成に用いられた個人情報に係る本人を識別するた
めに、当該個人情報から削除された記述等若しくは個
人識別符号若しくは(1)の規定により行われた加工の
方法に関する情報を取得し、又は当該匿名加工情報を
他の情報と照合してはならない。
- (9) 匿名加工情報の提供を受けた研究者等は、当該匿名
加工情報の安全管理のために必要かつ適切な措置、匿
名加工情報の取扱いに関する苦情の処理その他の匿名
加工情報の適正な取扱いを確保するために必要な措置
を自ら講じ、かつ、当該措置の内容を公表するよう努
めなければならない。

第10章 その他

第22 施行期日

この指針は、令和3年6月30日から施行する。た
だし、第23(2)の規定は、公布の日から施行する。

第23 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、臨床研究に関する倫理指針、ヒトゲノム・
遺伝子解析研究に関する倫理指針又は人を対象とする
医学系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
に関する倫理指針若しくは臨床研究に関する倫理指
針、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針又
は人を対象とする医学系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24 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 (令和 3 年~4 年)

委員長: 矢納 研二					
担当理事: 大平 達夫	三上 芳喜				
副委員長: 黒川 哲司	柳井 広之				
委員: 安倍 秀幸	伊藤以知郎	稲葉真由美	岡田 真也	河原明彦	近藤英司
品川 明子	田中良太	長尾俊孝	中里宜正	二村 梓	野村秀高
則松 良明	古田則行	星 利良	前田ゆかり	前田宜延	の田真紀
三宅 真司	棟方 哲	渡邊 純			
幹事: 石田克成	金山和樹	西川 武			
査読委員: 明石京子	明瀬光里	秋葉 純	秋元太志	安達聡介	阿部彰子
阿部英二	新井正秀	荒木邦夫	有田茂実	有安早苗	飯田哲士
五十嵐誠治	碓 益代	伊倉義弘	池田勝秀	池田 聡	池田純一郎
池田徳彦	池畑浩一	池本理恵	石井脩平	石井真美	石岡伸一
石川 亮	石田和之	板持広明	市村友季	伊東恭子	伊藤崇彦
稲垣 宏	稲山嘉明	井野元智恵	伊吹英美	今井 裕	今井律子
今野元博	今村好章	井村穰二	岩崎雅宏	岩瀬春子	岩田 卓
宇佐美知香	碓井宏和	白田実男	内田克典	内山智子	梅澤 敬
浦野 誠	卜部省悟	榎木英介	蝦名康彦	遠藤浩之	小穴良保
及川洋恵	大石徹郎	大井恭代	大金直樹	大久保陽一郎	大河戸光章
大崎博之	大島健司	大城 久	大谷 博	太田浩良	大塚重則
大沼利通	大橋瑠子	大橋隆治	大原 樹	大森真紀子	小賀厚徳
緒方 衝	岡 俊郎	岡部義信	岡本 聡	岡本三四郎	岡本吉明
岡山香里	奥川 馨	小椋聖子	刑部光正	尾崎 敬	尾田三世
小田義直	小貫麻美子	小野里香織	小野瀬 亮	小山田裕行	小山徹也
甲斐敬太	利部正裕	香川聖子	柿沼廣邦	垣花昌俊	覚野綾子
笠井孝彦	風間暁男	梶原直央	梶原 博	片岡竜貴	片岡史夫
片倉和哉	片山博徳	加藤 拓	加藤智美	加藤友康	加藤久盛
門田球一	加戸伸明	金尾祐之	金山清二	金子真弓	金子佳恵
鹿股直樹	神尾多喜浩	川上 史	川越俊典	川崎朋範	川瀬里衣子
川西なみ紀	河野光一郎	河野哲也	河野裕夫	河原邦光	河村憲一
川本雅司	神田浩明	菊池 朗	木佐貫 篤	岸野万伸	岸本浩次
北澤莊平	北澤理子	木下勇一	木村文一	喜友名正也	京 哲
清川貴子	清永加菜	草苺宏有	草野弘宣	工藤明子	久布白兼行
熊木伸枝	久山佳代	倉重真沙子	栗田智子	黒田敬史	黒田直人
黒田 一	小池淳樹	孝橋賢一	小材和浩	小塚祐司	小林裕明
小林博久	小林佑介	小林陽一	小松宏彰	小宮山慎一	小山芳徳
近藤哲夫	近内勝幸	今野 良	齊尾征直	才 荷 翼	齋藤生朗
酒井康弘	坂谷貴司	坂本直也	坂本 優	嵯峨 泰	佐川元保
桜井孝規	笹川寿之	佐々木 優	佐々木素子	佐々木陽介	笹 秀典
佐治晴哉	佐藤慎也	佐藤誠也	佐藤正和	佐藤康晴	佐藤由紀子
郷久晴朗	塩澤 哲	洪田秀美	澁谷 潔	島田宗昭	清水和彦
清水 健	清水道生	清水禎彦	下釜達朗	白波瀬浩幸	菅井 有
須貝美佳	杉田好彦	杉本澄美玲	杉山朋子	杉山裕子	酒々井夏子

鈴木 淳	鈴木 直	鈴木雅子	鈴木正人	関田信之	芹澤昭彦
仙谷和弘	園田 顯三	駄阿 勉	高倉 聡	高瀬頼妃呼	高田恭臣
高野忠夫	高野浩邦	高野政志	高橋 顕雅	高橋恵美子	高橋 一彰
高橋美紀子	高橋芳久	高松 潔	田口健一	田口雅子	竹井裕二
竹島信宏	武田麻衣子	竹原和宏	田雑有紀	橘 啓盛	立山義朗
楯 玄秀	楯 真一	田中一朗	田中京子	田中尚武	田中綾一
棚田 諭	谷川輝美	田沼順一	田原紳一郎	玉手雅人	玉野裕子
筑後孝章	千酌 潤	千代田達幸	辻村 亨	津田 均	土田 秀
筒井英光	寺井義人	寺田倫子	寺戸信芳	寺畑信太郎	寺本典弘
寺本瑞絵	田路英作	徳田雄治	徳永英樹	戸澤晃子	栃木直文
富永英一郎	富安 聡	豊田進司	鳥居貴代	内藤子来	内藤嘉紀
中泉明彦	中尾佳史	中澤久美子	永沢崇幸	長嶋 健	中島正洋
永瀬 智	中塚伸一	仲村 勝	中山 淳	中山富雄	中山宏文
永山元彦	南部雅美	西尾 浩	錦見恭子	西野幸治	西村庸子
西村理恵子	西森 誠	西山憲一	丹羽憲司	布引 治	野島 聡
能登原憲司	野中道子	野村弘行	野本靖史	羽賀博典	橋口真理子
橋本大輝	長谷川清志	畑中一仁	秦 美暢	服部 学	羽原利幸
濱川真治	林 茂徳	林 真也	林 俊哲	原田憲一	坂東健次
阪埜浩司	東田太郎	東 美智代	樋口佳代子	飛田 陽	秀島克巳
姫路由香里	平井秀明	平沢 晃	平田哲士	平林健一	廣井禎之
福島裕子	福島万奈	福屋美奈子	藤井丈士	藤井智美	伏見博彰
藤山淳三	藤原寛行	二神真行	古田玲子	古旗 淳	星田義彦
細根 勝	堀江香代	堀 由美子	彭 為霞	前田純一	増田健太
増田しのぶ	町田知久	松井成明	松浦基樹	松坂恵介	松澤こず恵
松下倫子	松田育雄	松田勝也	松永 徹	松林 純	松本光司
松本慎二	松山篤二	丸川活司	丸田淳子	三浦弘守	三浦弘之
水野美香	三橋 暁	湊 宏	南口早智子	南 優子	三村明弘
宮岡 雅	宮城 淳	三宅康之	宮崎龍彦	宮嶋葉子	宮本朋幸
村上 功	村田和也	村田晋一	村田哲也	最上多恵	元井 亨
元井紀子	許田典男	森定 徹	森下由紀雄	森 康浩	森村 豊
八重樫伸生	安岡弘直	安田政実	安永昌史	安原裕美子	矢田直美
谷田部 恭	柳川直樹	柳田 聡	柳谷典子	築詰伸太郎	矢野恵子
矢野博久	矢幡秀昭	山上 亘	山口知彦	山崎奈緒子	山下 博
山田恭輔	山田隆司	山田 隆	山田鉄也	山田範幸	山田麻里沙
山ノ井一裕	山本晃人	山元英崇	横井豊治	横尾英明	横瀬智之
横山俊朗	吉岡治彦	吉田 勤	吉田 功	吉野 潔	米田 操
米山剛一	龍 あゆみ	梁 善光	和田直樹	渡辺寿美子	渡邊 みか
渡部 洋					

(50音順)

令和四年一月二十二日発行

編集兼
発行人

公益社団法人
日本臨床細胞学会
代表者 矢納 研二

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