

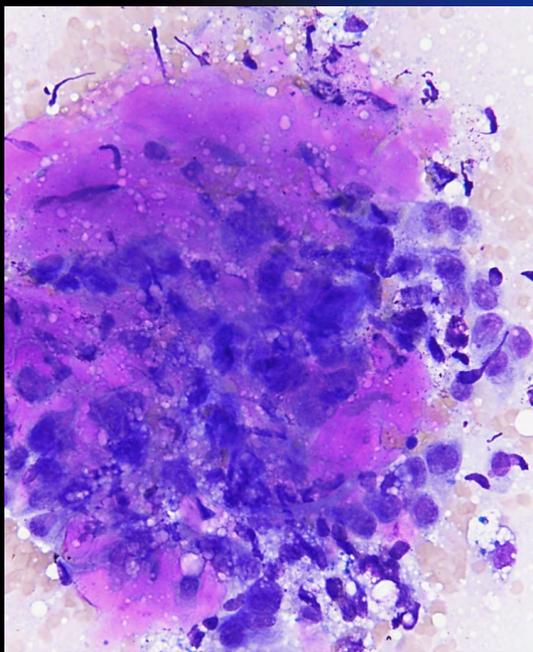
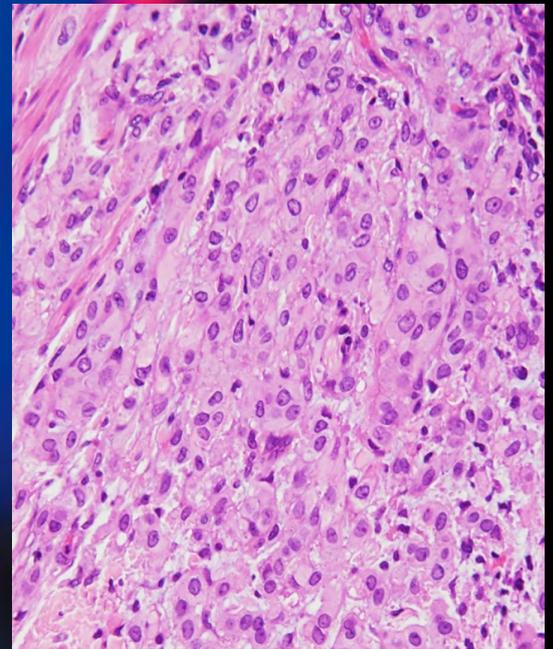
ONLINE ISSN 1882-7233
PRINT ISSN 0387-1193

日臨細胞誌
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第63卷 第1号 2024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.63 No.

Jan. 2024

1

目 次

巻頭言.....横山 良仁

〈原 著〉

液状化検体細胞診における ThinPrep® 法での悪性細胞検出細胞数の検討
.....京都橋大学大学院健康科学研究科 岩下 玄基・他 (1)

〈症 例〉

腺扁平上皮癌（いわゆるすりガラス細胞癌）と小細胞癌が共存した子宮頸癌の 1 例
.....慶應義塾大学病院病理診断科 吉田由紀子・他 (7)

子宮体部に発生した奇怪核を伴う平滑筋腫の 1 例
.....独立行政法人国立病院機構小倉医療センター臨床検査科 今村 彰吾・他 (13)

異染性粘液様物質を認めた類上皮血管内皮腫の 1 例
.....宮崎大学医学部附属病院病理部 野口 裕史・他 (19)

〈短 報〉

α -アミラーゼ結晶を認めた耳下腺結節の 1 例
.....小倉記念病院検査技師部病理検査課 内田 準・他 (25)

ERCP による胆管ブラシ擦過が有用であった原発性硬化性胆管炎 (PSC) の 1 例
.....さいたま赤十字病院検査部 伊佐山絹代・他 (28)

投稿規定.....(31)

ヘルシンキ宣言.....(41)

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針.....(45)

編集委員会.....(69)

日本臨床細胞学会雑誌投稿論文規定チェックリスト.....(71)

＊

〈表紙写真〉

異染性粘液様物質を認めた類上皮血管内皮腫
(左：メイ・ギムザ染色, 右：H-E 染色) (野口裕史・他, 左：Fig. 2f, 20 頁, 右：Fig. 4b, 21 頁)

CONTENTS

Editorial.....Yoshihito Yokoyama

Original Article

Examination of the number of malignant cells detected in liquid-based cytology using ThinPrep®

Genki Iwashita, et al. (Graduate School of Health Sci., Kyoto Tachibana Univ., Kyoto)(1)

Clinical Articles

A case of adenosquamous carcinoma, so-called glassy cell carcinoma, coexisting with small cell carcinoma of the uterine cervix

Yukiko Yoshida, et al. (Div. of Diag. Path., Keio Univ. Hosp., Tokyo)(7)

A case of uterine leiomyoma with bizarre nuclei

Shogo Imamura, et al. (Dept. of Clin. Lab. Med., National Hosp. Org. Kokura Med. Center, Fukuoka)(13)

Epithelioid hemangioendothelioma with metachromatic mucous-like material

Hiroshi Noguchi, et al. (Div. of Path., Univ. of Miyazaki Hosp., Faculty of Med., Univ. of Miyazaki, Miyazaki)(19)

Brief Notes

A case of a parotid gland nodule with α -amylase crystalloids

Jun Uchida, et al. (Dept. of Clin. Lab., Pathological Examination Section, Kokura Memorial Hosp., Fukuoka)(25)

A case of primary sclerosing cholangitis in which the critical diagnostic role of bile duct brush cytology obtained by ERCP was revealed

Kinuyo Isayama, et al. (Central Clin. Lab., Japanese Red Cross Saitama Hosp., Saitama)(28)

Notice to contributors.....(31)

Cover Photo

Epithelioid hemangioendothelioma with metachromatic mucous-like material

(Left : May-Giemsa stain, Right : H-E stain) (Hiroshi Noguchi, et al., Left : Fig. 2f, p20, Right : Fig. 4b, p21)



巻頭言

Yoshihito Yokoyama

横山良仁

弘前大学大学院医学研究科産科婦人科学講座

▶ 新たな年，新たな課題：臨床細胞学の未来への展望



新たな年を迎えました。年々月日が経つのは早いもので、去年は暑いと想像していたらすでに年末という有様でした。しかし、今年も無事健康でいられることに感謝しつつ巻頭言をしたためたいと思います。

今号の巻頭言において、私たちが直面している新たな課題と展望についてお話ししたいと思います。

臨床細胞学は長い歴史を持ち、多くの進歩を遂げてきました。日本の臨床細胞学は、細胞診断の分野において国際的に高い評価を受けてきました。我が国の細胞検査士は、高度な専門知識と技術を駆使し、がんや他の疾患の診断に貢献してきました。この分野での優れた研究と実践により、日本は世界的に細胞診断のリーダーとして認識されています。長い歴史の中で、臨床細胞学はさまざまな技術革新と進化を経てきました。細胞診断は、顕微鏡を用いて細胞の形態学的特徴を観察することが基本ではありますが、時代とともに染色法や免疫組織化学などの技術が導入され、診断の精度が向上しました。さらに、分子生物学や遺伝子診断の発展により、臨床細胞学は新たな次元に進化しました。がんの分子診断や予後予測など、患者の治療において重要な情報を提供する役割を果たしています。これにより、治療戦略の個別化が可能になり、患者の生存率や生活の質が向上しています。

現在、私たちは大きな変革の波に直面しています。教育委員会の立場から言いますと、コロナ禍を経験して、顕微鏡実習が困難になってきました。細胞診専門医資格認定試験の鏡検試験がバーチャル試験になりました。病理専門医試験も同様な方法であることから新時代を迎えたのかもしれませんが。それに従って、細胞診断学セミナーの鏡検実習がなくなり、2024年は準備期間として、2025年からはバーチャルスライド実習に切り替わることになります。講義は、期間を限定したe-learningとなります。私は顕微鏡実習と講義で缶詰になった4日間の細胞診断学セミナーを懐かしく思っているところです。余談ですが、この期間ホテルのバスルームで転倒し肋骨を骨折、石井保吉先生にお世話になったことは懐かしい思い出です。

さて、鏡検実習からバーチャル実習への移行について触れさせていただきます。この変化は、技術の進歩により、より効果的なトレーニングを提供できる可能性を秘めています。座学がオンデマンド講義に変わることで、学習の柔軟性が高まり、時間や場所に縛られず



知識を吸収できるメリットがあります。しかし、この変化には適切なサポートと教育の充実はもちろんですが、一回一回の振り返りが不可欠です。重要なのは質。私たちは、この移行において会員全体で協力し、最高の教育環境を構築することが求められます。

さらに、子宮頸がん検診の細胞診における重要な変化についても懸念があります。厚生労働省の通達により、HPV 単独検診の導入が現実のものとなる可能性が高まっています。しかしながら、この取り組みを地方自治体がどれだけ受け入れ、実施するかは未だ不透明な状況です。私たちは、この課題に直面し、細胞診の重要性と価値を広め、HPV 単独検診の普及に努力を惜しむことなく貢献すべきだと思っています。

また、HPV 単独検診の導入に伴い、細胞検査士の役割も変化するでしょう。従来、異常な細胞を“発見する”ことが中心でしたが、今後は“診断する”ことが求められます。これには高度なスキルと知識が必要であり、私たちの教育委員会では、細胞検査士養成講習会は2週間の現地実習＋講義を継続、細胞検査士ワークショップは現地実習＋WEB 講義、細胞検査士教育セミナーはWEB 単独開催とし、細胞検査士の教育とトレーニングに注力することを継続することになっています。

また、AI の台頭により、細胞診の将来についての懸念も広がっています。しかし、AI は人間の専門知識と経験を補完するツールとして捉えるべきです。私たちは、AI を活用しながらも、医療の人間性と倫理を守り、正確な診断を提供する責務を果たさなければなりません。

最後に、2024 年 4 月から始まる働き方改革によるトレーニング不足が細胞診断の質に影響を及ぼさないかどうかの懸念もあります。これに対処するために、会員全体での努力と協力が不可欠であり、トレーニングプログラムの改善と、絶えず学び続ける文化を育てることが、質の高い細胞診断を維持し向上させる鍵になると思います。

これらの懸念事項に直面しながらも、私たちは前向きな方向性を打ち出すべきです。会員一丸となり、新たな課題を克服し、臨床細胞学の発展に向けて力を合わせましょう。共に努力し、共に成長し、最高水準の医療を提供し続けましょう。年頭の抱負でした。

原 著

液状化検体細胞診における ThinPrep[®] 法での
悪性細胞検出細胞数の検討岩下 玄基¹⁾ 大澤幸希光^{2,3)} 寺尾 友伽¹⁾ 小田嶋広和^{2,3)}大西 崇文^{2,3)} 岡田 仁克^{2,3)} 服部 学^{2,3)}京都橘大学大学院健康科学研究科¹⁾, 京都橘大学健康科学部臨床検査学科²⁾, 同 生命健康科学研究センター³⁾

目的：液状化検体細胞診（liquid-based cytology : LBC）は国際的に広く普及している。その中でも ThinPrep[®] 法は世界で最も用いられている標本作製法であり、ThinPrep[®] 法の悪性細胞検出の感度について検討を行う意義は大きいと考える。そこで本研究では ThinPrep[®] 法により作製した LBC 標本の悪性細胞の検出に必要な細胞数について検討を行った。

方法：専用バイアル内の固定液に、口腔細胞 50 万個に対してヒト子宮頸がん由来細胞株（HeLa）がおの 5000 個、500 個、50 個、5 個となるように調整して混和し、試料とした。各条件につき 3 個の試料を用意し、計 12 枚の LBC 標本作製した後に、標本中の HeLa の細胞数を算出した。

成績：HeLa をおの 5000 個、500 個、50 個混和した条件では標本から悪性細胞が検出されたが、HeLa を 5 個混和させた条件では、悪性細胞が検出された標本と検出されない標本があった。

結論：ThinPrep[®] 法では悪性細胞の検出には悪性細胞が 1 バイアルに 50 個以上含まれることが必要であることが示唆された。

Key words : Malignant cells, LBC, ThinPrep[®], Number of detections

I. はじめに

子宮頸癌検診では、従来法による細胞診が主流として行われてきた。従来法は、綿棒や専用のブラシ等を用いて子

宮頸部を擦過し、その擦過物をスライドガラスに塗りつけて直接塗抹標本作製する方法である。従来法は検体採取後、ただちに標本作製できるという利点がある一方で、乾燥による変性などの細胞の保存不良や、採取した細胞の大部分が廃棄されるブラシに残存しているという問題点がある¹⁾。従来法は古くから用いられているが、1990 年代に液状化検体細胞診（liquid-based cytology : LBC）が導入された²⁾。

LBC には標本作製法が数種存在し、検体の塗抹方法を主として固定液や使用検体量などにもさまざまな違いがみられる。その標本作製法の一つに ThinPrep[®] 法がある。ThinPrep[®] 法は子宮頸部細胞診の手法として 1996 年に初めてアメリカ食品医薬品局（Food and Drug Administration : FDA）の承認を受け、現在ではアメリカをはじめ広く普及している代表的な標本作製法である。現在、ThinPrep[®] 法について感度や陽性適中率に関してはさまざまな研究が行われているが³⁻⁷⁾、顕微鏡でのスクリーニングの際、悪性

Examination of the number of malignant cells detected in liquid-based cytology using ThinPrep[®]

Genki IWASHITA¹⁾, C. T., J. S. C., Yukihiko OSAWA^{2,3)}, C. T., I. A. C., Yuka TERAOKA¹⁾, C. T., J. S. C., Hirokazu ODASHIMA^{2,3)}, C. T., J. S. C., Takafumi ONISHI^{2,3)}, C. T., I. A. C., Yoshikatsu OKADA^{2,3)}, M. D., Manabu HATTORI^{2,3)}, C. T., C. F. I. A. C.

¹⁾Graduate School of Health Sciences, Kyoto Tachibana University

²⁾Department of Medical Technology and Sciences, Faculty of Health Sciences, ³⁾Research Center for Life and Health Sciences, Kyoto Tachibana University

論文別刷請求先 〒 607-8175 京都市山科区大宅山田町 34 京都橘大学大学院健康科学研究科 岩下玄基

2023 年 4 月 5 日受付

2023 年 9 月 19 日受理

細胞の検出に必要な試料中の悪性細胞数に着目した感度に関しての報告はなされていない。また標本作製において、バイアル内に存在する細胞数に比べて標本中に出現している細胞数のほうが少ないということから、バイアル内の試料中に存在するすべての細胞が標本上に出現するわけではなく、一定数は標本作製過程で失われていると考えられる。そこで本研究ではThinPrep®法における悪性細胞の検出に必要な細胞数の検討および標本作製過程のどの段階で細胞が失われているかの検討を行った。

II. 対象および方法

1. 対象

悪性細胞と正常細胞が混在する臨床検体を模するために、悪性細胞としてヒト子宮頸がん由来細胞株 (HeLa)、正常細胞として口腔細胞を用いた。悪性細胞は100 mmの細胞培養用シャーレ (Nunc EasYDishes, Thermo Fisher Scientific, USA) に播種した。細胞は10%ウシ胎児血清 (Fetal Bovine Serum, CORNING, USA), 1% L-Glutamine (L-Glutamine cell culture reagent $\geq 99\%$, MP Biomedicals™, USA) および1%ペニシリンストレプトマイシン (Pen Strep, gibco, USA) を加えたMinimum Essential Medium (MEM, gibco, USA) 中で37°C, 5% CO₂条件下にて培養した。10%ウシ胎児血清は、56°C, 30分の条件で補体の不活化を行ったものを用いた。口腔細胞はサーベックスブラシ (Cervex-Brush®, Rovers Medical Devices B. V., NLD) を用いて自己口腔内より採取した。

2. 細胞浮遊液および試料の作製

細胞浮遊液および試料の作製では、口腔内を擦過したサーベックスブラシの先端部分をThinPrep®法の婦人科用プレザーブサイト液 (THE ThinPrep® PreservCyt® Solution, HOLOGIC®, USA) に入れ、ブラシをよく洗浄して口腔細胞の細胞浮遊液とし、自動セルカウンター (Countess II FL, Thermo Fisher Scientific, USA) で細胞数を計測した。HeLaの細胞浮遊液は、細胞培養用シャーレで培養した細胞を0.25%トリプシンEDTA (0.25% Trypsin-EDTA, gibco, USA) により剥離し、回収して同様に自動セルカウンターで計測し、5000個/mlとなるように調整した。試料は1バイアル中に正常細胞として口腔細胞50万個に対し、悪性細胞としてHeLaをおのおの5000個, 500個, 50個, 5個と調整し、混和したものを用いた。

3. 標本作製および悪性細胞数の計測

標本作製および悪性細胞数の計測では、作製した試料をおのおの3バイアルずつ用意し、1バイアルにつき1枚ずつ、計12枚のLBC標本作製した。標本作製はThinPrep®

2000プロセッサ (ThinPrep® 2000 Processor, HOLOGIC®, USA) を用いて、婦人科細胞診用のモードで取扱説明書の通りに行った。作製した標本に対してPapanicolaou染色を施行し、顕微鏡 (BX46, OLYMPUS, 日本) にて標本上のHeLaの細胞数を、数取器を用いて計測した。細胞数の計測は、対物レンズ20倍で全視野に対して行った。計測後、条件ごとに3枚の平均値を求めた。

4. 標本作製過程での細胞の損失に関する検討

標本作製過程での細胞の損失に関する検討では、上記と同様の方法でHeLaのみを50万個入れた保存液バイアルを用意し、試料とした。試料からThinPrep®法により標本作製する過程で得られる固定槽の95%エタノールおよびフィルターシリンダーを回収した。固定槽の95%エタノールを50 mlチューブに移し替え、800 Gで10分間遠心し、総量が20 mlとなるように上清を除去した。その後ミキサーで攪拌し、婦人科用プレザーブサイト液に入れ、ThinPrep®法により標本作製した。フィルターシリンダーは機器から取り外した後、フィルター部分をスライドガラスに捺印し、標本作製した。その後、作製した標本に対してPapanicolaou染色を施行し、顕微鏡にてHeLaの有無を観察した。これを3回施行した。

III. 結果

1. 悪性細胞検出細胞数の検討

いずれの標本においても5000個以上の口腔細胞が出現しており、今回作製した標本は細胞数に関しては適性標本であった⁸⁾。また、Fig. 1d内に対物レンズ100倍で撮影したHeLaおよび正常細胞を示す。

50万個の口腔細胞に対し5000個のHeLaを混和した標本では、いずれも100個より多くのHeLaが検出された。500個のHeLaを混和した標本では平均72.3個のHeLaが検出された。50個のHeLaを混和した標本では平均8.0個のHeLaが検出された。5個のHeLaを混和した標本のうち2枚では、それぞれ1個、2個のHeLaが検出されたが、残りの1枚では検出されなかった (Table 1)。

試料中のHeLaの数が5000個の標本の細胞像 (Fig. 1a)、500個の標本の細胞像 (Fig. 1b)、50個の標本の細胞像 (Fig. 1c)、5個の標本の細胞像 (Fig. 1d) から、試料中のHeLaの数の違いによって標本中にみられるHeLaの数が異なった。

2. 標本作製過程での細胞の損失に関する検討

Fig. 2に異なる3検体から作製した標本の細胞像を示す。固定槽のエタノールから作製した標本 (Fig. 2a-c) では、いずれの標本においてもごく少数の悪性細胞が検出され

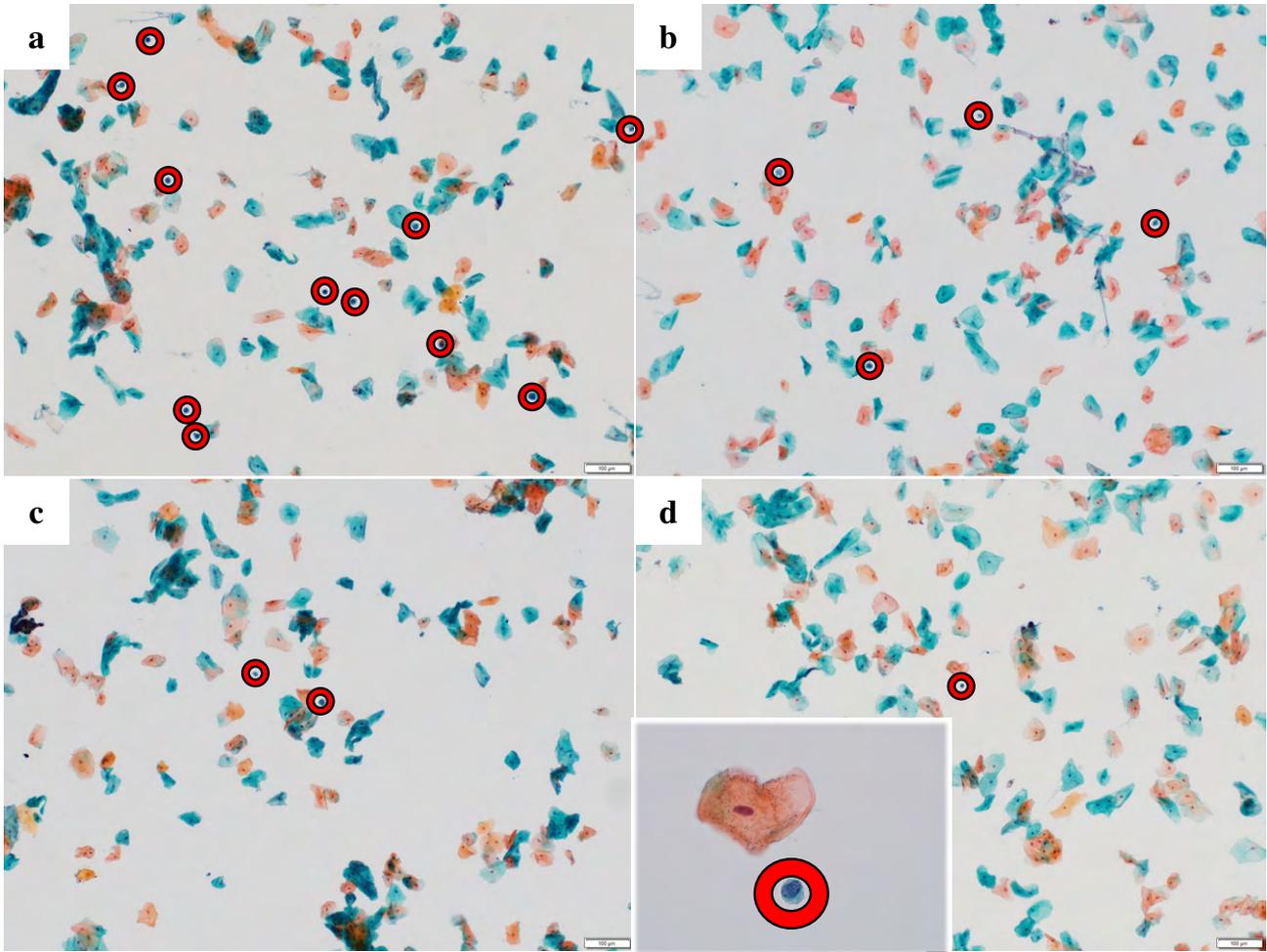


Fig. 1 Differences in the number of cells in the slide depending on the specimens (Pap. staining, $\times 10$, circle : malignant cells, scale bar 100 μm).

a : Cells in a slide made from a specimen prepared by mixing 5000 malignant cells with 500000 squamous cells. b : Cells in a slide made from a specimen prepared by mixing 500 malignant cells with 500000 squamous cells. c : Cells in a slide made from a specimen prepared by mixing 50 malignant cells with 500000 squamous cells. d : Cells in a slide made from a specimen prepared by mixing 5 malignant cells with 500000 squamous cells. Magnified image of a malignant cell and squamous cell.

The number of malignant cells detected in the slide depended on the number of malignant cells in the specimen.

Table 1 Number of malignant cells

Malignant cells in specimens	Number of detected malignant cells on slides			
	Slide No. 1	Slide No. 2	Slide No. 3	Average
5000	>100	>100	>100	>100
500	77	61	79	72.3
50	9	7	8	8.0
5	1	2	0	1.0

Malignant cells could be detected in almost all the slides. However, they could not be detected in slide No. 3 which was made from a specimen prepared by mixing 5 malignant cells with 500000 squamous cells.

上の悪性細胞が検出された。

IV. 考 察

現在, LBC は従来法に取って代わる標本作製法として世界的に普及率が向上している⁹⁾. LBC では細胞浮遊液から標本作製する過程は専用機器により自動で行われるため, 標本作製が標準化され不適正標本の減少が期待できる. すなわち, LBC は従来法と比べ, 不適正標本の減少と, 精度向上が期待され登場した細胞診標本作製法である. また, LBC は細胞浮遊液を作製すると, 細胞診標本の作製に加えて同一の検体から HPV 検査や免疫細胞化学などの検索が可能であり^{10,11)}, この点においても従来法に対

た. それに対して, フィルターシリンダーから作製した捺印標本 (Fig. 2d-f) では, いずれの標本においても 100 個以

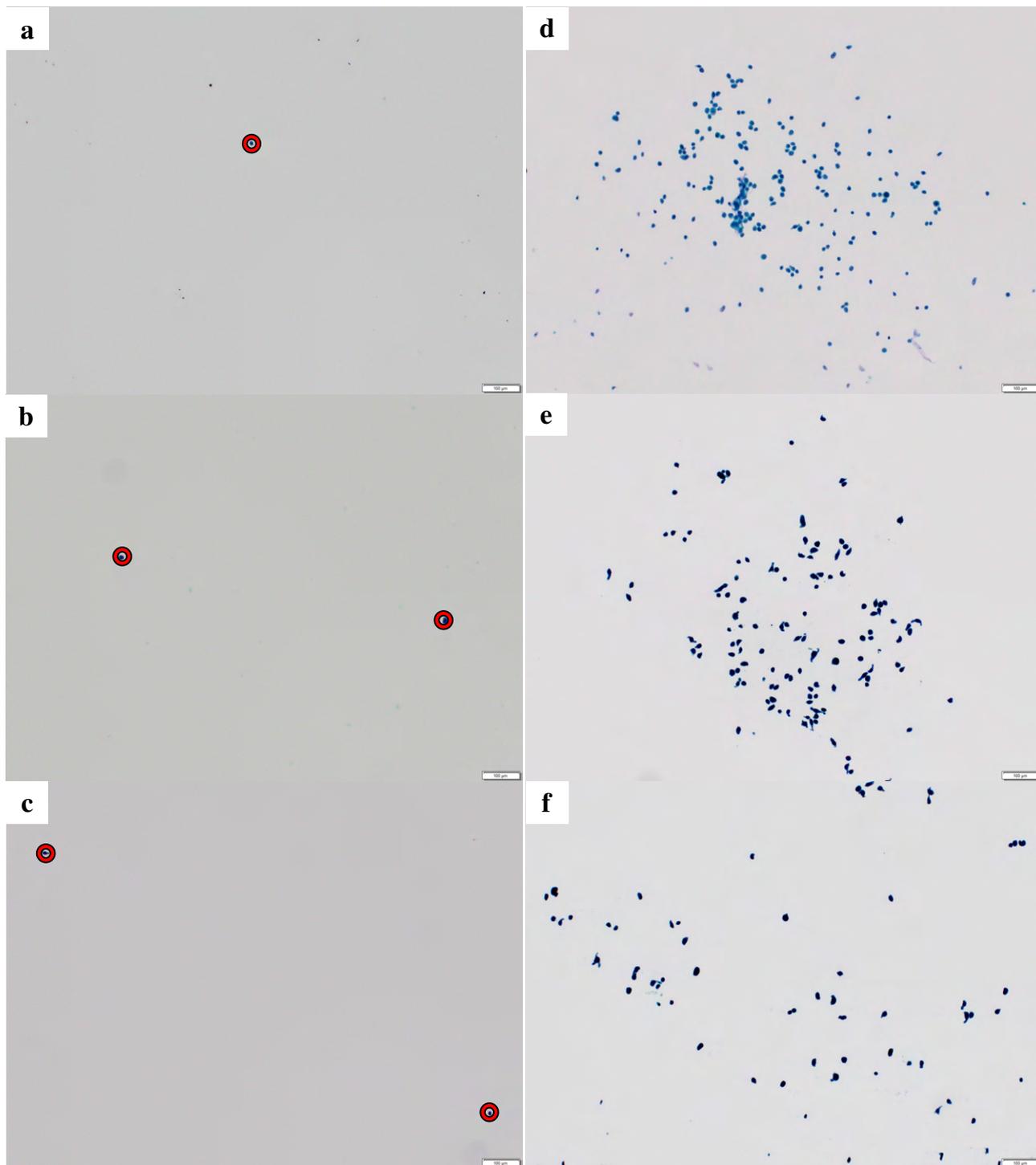


Fig. 2 Malignant cells in the slides prepared using ethanol for fixation and a filter cylinder in the preparation process (Pap. staining, $\times 10$, scale bar $100 \mu\text{m}$).

a-c : Slides prepared using ethanol for fixation (circle : malignant cells). d-f : Slides prepared using a stamping filter cylinder in the preparation process. A very few malignant cells could be detected in the slides prepared using ethanol as the fixative. On the other hand, many malignant cells could be detected in the slide prepared using a stamping filter cylinder in the preparation process.

する利点であるといえる。アメリカでは90%以上、イギリスでは100%が従来法からLBCに短期間で移行しており¹²⁾、今後本邦での普及も予想される。

本研究より、Fig. 1に示した細胞像において正常細胞の数の減少傾向がみられないことから、バイアル中の悪性細胞の数が減少することにより標本上にみられる悪性細胞の

数も減少することが示された。また、試料中に悪性細胞が 5 個含まれる場合では作製した標本から悪性細胞が検出できないこともあり、スクリーニングには不適である可能性が考えられた。また、ThinPrep® 法においてバイアル中に悪性細胞が 50 個以上含まれることが悪性細胞検出に必要であることが示された。したがって試料中の悪性細胞の数が 50 個より少ない場合に検出限界があることが示唆された。

標本作製過程での細胞の損失の検討では、ThinPrep® 法の標本作製過程における固定槽エタノールおよびフィルターシリンダーのフィルター部分に悪性細胞が残っているということが明らかになった。固定槽エタノールから検出された悪性細胞は、スライドガラスに塗抹されていたものが固定槽に投入される際に剥がれ落ちたものだと考えられる。しかし、検出された悪性細胞はごく少数であったため、正診率に及ぼす影響は小さく、固定槽エタノールから追加の標本作製する意義も小さいと考える。しかし、固定槽エタノールに悪性細胞が存在している可能性が示されたことから、固定槽エタノールを媒介したコンタミネーションに注意する必要があると考える。一方、フィルターシリンダーのフィルター部分からは非常に多くの悪性細胞が検出された。これは、標本作製過程においてスライドガラスに塗抹されずに残された細胞である。ThinPrep® 法はバイアル内の残余検体を用いた追加検査において FDA の承認を得ている方法である¹³⁾。追加検査には HPV を対象として行われているものがある。HPV は子宮頸癌の原因ウイルスであり、さまざまな型が存在する¹⁴⁾。HPV の検査には HPV-DNA 検査と HPV 遺伝子タイピング検査がある。HPV-DNA 検査では、ハイリスク型 HPV の感染の有無を判定することが可能である。一方、HPV 遺伝子タイピング検査では、HPV の複数の型の混合感染も含めてどの型に感染しているかという詳細な情報まで得ることが可能である。このように、ThinPrep® 法に用いられるバイアル内の残余検体からは非常に多くの情報を得ることができる。しかし、今回の検討においては試料のほとんどがフィルターシリンダー内に吸引されていた。これは ThinPrep® 2000 Processor が試料を吸引する際にフィルターを通過する試料の流速を常にモニターしていることに起因すると考える。臨床検体の場合は細胞以外の粘液や血液などが流速に影響を及ぼしている可能性も考えられる。今回の検討ではバイアル内には粘液や血液はほとんど存在しないと考えられるため、流速には細胞数が大きな影響を及ぼす。したがって、バイアル内の細胞が少ない場合には適切な細胞量に満たないため、バイアル内の試料がすべて吸引されてしまう。この場合、バイアル内に残った試料を用いて、先に述べた HPV に対

する追加検査を行うことは困難である。そこで、細胞が多数存在することが予想されるフィルターシリンダーからフィルター部分を取り外し、フィルターを洗浄することで細胞浮遊液が得られると考える。得られた細胞浮遊液を用いれば、バイアル内の残余検体を用いるのと同様に追加検査を行える可能性がある。また、バイアル内に追加検査をするための十分な量の検体が残っている場合には、フィルターシリンダーを用いて捺印標本を追加作製することにより、一検体から作製できる標本数を増やすことができると考える。したがって、細胞量が少なく本来追加検査を行うことが困難な検体や細胞が十分にある検体のどちらにおいても、検体から得ることのできる情報量が増えるため、正診率が向上する可能性が期待される。

現在、LBC における再塗抹の有用性についての報告はいまだなされていない。喀痰細胞診の場合であるが、細胞診再塗抹標本の有用性として、判定後に再塗抹標本を鏡検することで判定が上位に変更された報告がある¹⁵⁾。LBC の場合は残余検体がバイアルの保存液に浸漬されているため、検体保存のための作業が必要ないという点で再塗抹標本の作製は比較的容易であると考えられる。これらのことから、LBC においても判定が困難な場合などの判断材料として再塗抹標本が有用となる可能性が考えられる。

本論文の要旨は第 38 回京都臨床細胞学会にて発表した。
筆者らに、開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Objective : Liquid-based cytology (LBC) is widely used worldwide to standardize specimen preparation. ThinPrep® is the most commonly applied specimen preparation method for LBC. Therefore, evaluation of slides prepared using ThinPrep® and the preparation process are meaningful. In the present study, we determined the minimum number of cells required to detect malignant cells on LBC slides prepared using ThinPrep®.

Study Design : Specimens were prepared by mixing 5000, 500, 50, or 5 HeLa cells as malignant cells with 500000 squamous (oral) cells. LBC examination was performed after Papanicolaou staining, and the number of malignant cells on the slides were counted.

Results : Malignant cells could be detected in all the slides prepared from specimens containing 5000, 500, or 50 HeLa cells mixed with 500000 squamous cells. However, malignant cells could be detected only from some of the slides made from specimens containing 5 HeLa cells mixed with 500000 squamous cells.

Conclusion : Detection of malignant cells in specimens prepared using ThinPrep® requires the presence of more than 50 malignant cells in the specimen.

文 献

- 1) Hutchinson, M. L., Isenstein, L. M., Goodman, A., et al. Homogeneous sampling accounts for the increased diagnostic accuracy using the ThinPrep Processor. *Am J Clin Pathol* 1994 ; 101 (2) : 215-219.
- 2) Pankaj, S., Nazneen, S., Kumari, S., et al. Comparison of conventional Pap smear and liquid-based cytology : A study of cervical cancer screening at a tertiary care center in Bihar. *Indian J Cancer* 2018 ; 55 (1) : 80-83.
- 3) Siebers, A. G., Klinkhamer, P. J., Arbyn, M., et al. Cytologic detection of cervical abnormalities using liquid-based compared with conventional cytology : a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008 ; 112 (6) : 1327-1334.
- 4) Strander, B., Andersson-Ellström, A., Milsom, I., et al. Liquid-based cytology versus conventional Papanicolaou smear in an organized screening program : a prospective randomized study. *Cancer* 2007 ; 111 (5) : 285-291.
- 5) Arbyn, M., Bergeron, C., Klinkhamer, P., et al. Liquid compared with conventional cervical cytology : a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2008 ; 111 (1) : 167-177.
- 6) Davey, E., Barratt, A., Irwig, L., et al. Effect of study design and quality on unsatisfactory rates, cytology classifications, and accuracy in liquid-based versus conventional cervical cytology : a systematic review. *Lancet* 2006 ; 367 (9505) : 122-132.
- 7) Beerman, H., van Dorst, E. B., Kuenen-Boumeester, V., et al. Superior performance of liquid-based versus conventional cytology in a population-based cervical cancer screening program. *Gynecol Oncol* 2009 ; 112 (3) : 572-576.
- 8) 平井康夫. ベセスダシステム 2014 アトラス (原書 3 版) 子宮頸部細胞診報告様式. 丸善出版, 東京, 2016.
- 9) Singh, V. B., Gupta, N., Nijhawan, R., et al. Liquid-based cytology versus conventional cytology for evaluation of cervical Pap smears : Experience from the first 1000 split samples. *Indian J Pathol Microbiol* 2015 ; 58 (1) : 17-21.
- 10) Wang, L., Song, Q., Liu, Y., et al. ThinPrep cytologic test combined with HPV typing to evaluate the degree of cervical diseases and the relationship between HPV typing and the pathological results of patients with atypical squamous cells of undetermined significance : a diagnostic test. *Transl Cancer Res* 2022 ; 11 (9) : 3277-3286.
- 11) Benevolo, M., Mancuso, P., Allia, E., et al. Determinants of p16/Ki-67 adequacy and positivity in HPV-positive women from a screening population. *Cancer Cytopathol* 2021 ; 129 (5) : 383-393.
- 12) 香川昭博, 則松良明, 寺本典弘・ほか. 7 種の臨床材料を使用した液状化検体細胞診 3 方法における細胞所見の比較. *医学検査* 2017 ; 66 : 60-67.
- 13) Binnicker, M., Pritt, B., Duresko, B., et al. Comparative evaluation of three commercial systems for detection of high-risk human papillomavirus in cervical and vaginal ThinPrep PreservCyt samples and correlation with biopsy results. *J Clin Microbiol* 2014 ; 52 (10) : 3763-3768.
- 14) Hirth, J. Disparities in HPV vaccination rates and HPV prevalence in the United States : a review of the literature. *Hum Vaccin Immunother* 2019 ; 15 (1) : 146-155.
- 15) 中嶋隆太郎, 白鳥まゆみ, 佐藤博俊・ほか. 肺癌集検における喀痰細胞診 C 判定に対する再塗抹の有用性とその細胞像. *日臨細胞会誌* 1996 ; 35 (2) : 65-70.

症 例

腺扁平上皮癌（いわゆるすりガラス細胞癌）と
小細胞癌が共存した子宮頸癌の1例吉田由紀子¹⁾ 照井 仁美¹⁾ 尾原健太郎²⁾ 坂井 健良³⁾亀山 香織⁴⁾ 深町 茂¹⁾ 青木 大輔³⁾ 大喜多 肇¹⁾慶應義塾大学病院病理診断科¹⁾, 慶應義塾大学医学部病理学教室²⁾, 同 産婦人科学教室³⁾昭和大学横浜市北部病院臨床病理診断科⁴⁾

背景：子宮頸部腺扁平上皮癌と小細胞癌はまれな腫瘍である。今回、腺扁平上皮癌いわゆる“すりガラス細胞癌”と小細胞癌が共存した子宮頸癌の1例を経験したので報告する。

症例：30歳代、女性。不正出血を主訴に、直接塗抹法による頸部細胞診を施行。小型で裸核様、細顆粒状クロマチンを有する異型細胞と大型核で核小体明瞭な異型細胞がシート状配列で出現。小細胞癌疑い、腺癌の共存も否定できないと診断した。生検では神経内分泌分化を伴った浸潤癌と診断された。臨床進行期IB2期子宮頸癌の診断となり、広汎子宮全摘出術を施行。小細胞癌成分を伴ったすりガラス細胞癌の診断であった。骨盤内リンパ節に転移は認めず、pT1b1N0M0と診断された。術後化学療法を施行し、術後6年が経過した現在、再発・転移は認めていない。

結論：すりガラス細胞癌はまれな腫瘍であるが、遭遇する機会があることを認識し、鏡検の際、扁平上皮癌と腺癌のどちらとも診断しえない細胞像に遭遇したときには、すりガラス細胞癌の可能性も考慮する必要がある。また子宮頸部小細胞癌は、複数の組織型と共存することが比較的多いことを念頭に置いて診断することが重要であると考えられた。

Key words : Uterine cervix, Cytology, Adenosquamous carcinoma, Small cell carcinoma, Case report

I. はじめに

A case of adenosquamous carcinoma, so-called glassy cell carcinoma, coexisting with small cell carcinoma of the uterine cervix

Yukiko YOSHIDA¹⁾, C. T., I. A. C., Hitomi TERUI¹⁾, C. T., I. A. C., Kentaro OHARA²⁾, M. D., Kensuke SAKAI³⁾, M. D., Kaori KAMEYAMA⁴⁾, M. D., Shigeru FUKAMACHI¹⁾, C. T., I. A. C., Daisuke AOKI³⁾, M. D., Hajime OKITA¹⁾, M. D.

¹⁾Division of Diagnostic Pathology, Keio University Hospital

²⁾Department of Pathology, ³⁾Department of Obstetrics and Gynecology, Keio University School of Medicine

⁴⁾Pathology and Laboratory Medicine, Showa University Northern Yokohama Hospital

論文別刷請求先 〒160-8582 東京都新宿区信濃町35 慶應義塾大学病院病理診断科 吉田由紀子

2023年2月27日受付

2023年9月19日受理

子宮頸部すりガラス細胞癌 (glassy cell carcinoma : 以下GCC) は低分化型の腺扁平上皮癌の形態的バリエーションと位置づけられている。子宮頸癌取扱い規約 病理編 第5版¹⁾では組織型としては削除され、低分化型の腺扁平上皮癌の中で記載されている。発生頻度は子宮頸癌の約1.5%とまれであり²⁻⁴⁾、発症は30~40歳代の若年齢層に多い。進行が速く、放射線療法や薬物療法にも抵抗性で再発しやすく予後不良である^{3,4)}。そのため、扁平上皮癌や腺癌とは明確に区別すべき腫瘍である。しかし細胞診によるGCCの診断は、一般に容易ではない⁴⁾。

また子宮頸部小細胞癌も、子宮頸癌の1~5%とまれであり、早期にリンパ節転移や遠隔転移を示し、予後不良であ

る^{1,5,6)}。小細胞癌は他の組織型と共存することが比較的多いと報告されている^{5,6)}。しかし腺扁平上皮癌と小細胞癌が共存した症例の報告はきわめて少なく⁵⁾、GCCとの共存例はいまだ報告がない。今回われわれは、子宮頸部細胞診にて組織型判定に苦慮したGCCと小細胞癌が共存した1例を経験したので、細胞所見、組織所見および臨床病理学的特徴について報告する。

II. 症 例

患 者：30歳代，女性。

主 訴：不正出血。

既往歴・家族歴：特記すべき事項なし。

月経歴：初経14歳，周期30日型，整。

妊娠歴：2妊2産。

現病歴：不正出血にて前医を受診，子宮頸癌の診断に対して手術を予定されていたが，セカンドオピニオン目的に当院受診。コルポスコピーで外方に発育する腫瘤を認め，浸潤癌が疑われた。直接塗抹法による細胞診は，子宮腔頸部（採取法：ブルーム），頸管（採取法：サイトブラシ）ともにベセスダ判定 other malignant neoplasms. 小細胞癌疑い，腺癌の共存も否定できないと診断した。頸部生検組織診では神経内分泌分化を伴った浸潤癌と診断された。内診，MRIなどの諸検査の結果，臨床進行期IB2期（日産婦2011，FIGO 2008）子宮頸癌の診断となり，広汎子宮全摘出術が施行された。手術検体の組織診は，小細胞癌と共存したGCCであった。郭清された骨盤内リンパ節に転移は認めず，小細胞癌のリンパ管侵襲は軽度，静脈侵襲なし，腫瘍径23 mm，浸潤の深さは8 mm/18 mm，pT1b1N0M0と診断された。

血液学的検査所見：腫瘍マーカーは，CA125が46 U/mlと軽度上昇，SCC 1.0 ng/ml，NSE 9.9 ng/ml，Pro-GRP 36.6 pg/mlは基準範囲内であった。

術後臨床経過：術後再発中リスクとして，TP（パクリタキセル＋シスプラチン）療法を6サイクル施行。術後6年が経過した現在，再発・転移は認めず，外来経過観察中である。

III. 細胞学的所見

子宮頸部擦過細胞診所見：炎症性背景に，小型でN/C比が高く裸核様，細顆粒状クロマチンを有する異型細胞からなる小～中型集塊が多数出現していた（Fig. 1a）。木目込み配列も認めた（Fig. 1b）。

その他に，大型で淡明な細胞質を有する核小体明瞭な異

型細胞がシート状配列で少数出現していた（Fig. 2a）。また軽度重積性を示し，核小体明瞭，核偏在傾向で泡沫状の細胞質を有する異型細胞集塊も認めた（Fig. 2b）。以上の所見より，ベセスダ判定は other malignant neoplasms. 小細胞癌疑い，腺癌の共存も否定できないと診断した。

IV. 病理組織学的所見

子宮頸部生検：N/C比が高く，ごま塩状のクロマチンパターンを示す異型細胞が充実胞巣を形成して増殖浸潤していた（Fig. 3a）。腫瘍胞巣内部にはロゼット様構造がみられた（Fig. 3b）。免疫組織化学で異型細胞はSynaptophysin，Chromogranin Aが陽性であった（Fig. 3c，3d）。他にも，異型細胞が不正な管状構造を形成して増殖する像もみられ，粘液性腺癌の成分と判断された。以上の所見より，carcinoma with neuroendocrine differentiationと診断した。

手術摘出材料：子宮頸部に28×25 mm大の外向性腫瘍を認めた（Fig. 4）。

組織学的に腫瘍の腔側では（Fig. 5a），大型核，明瞭な核小体および淡好酸性のすりガラス様細胞質を有する異型細胞が胞巣状に増殖していた（Fig. 6a）。ここではAlcian blue染色（pH2.5）陽性細胞が少数混在していた。間質には多数の好酸球が浸潤しており（Fig. 6b），GCC成分と考えた。そのほかに，crush artifactを伴う裸核状の異型細胞が胞巣状，索状に浸潤する像が腫瘍の頸管側に認められた（Fig. 5b，7a，7b）。この腫瘍細胞は免疫組織化学でSynaptophysin，Chromogranin A，CD56が陽性であり（Fig. 7c，7d），細胞の大きさと併せて小細胞癌成分と考えた。量的には，GCCが腔側に腫瘍の大半の約90%を占めており（Fig. 5a），小細胞癌は頸管側に小範囲の約5%にとどまっていたため（Fig. 5b），glassy cell carcinoma with small cell carcinoma componentと診断されたが，他にも粘液性腺癌，上皮内腺癌および上皮内癌もわずかに認めた。腫瘍の浸潤の深さは8 mmだった。小細胞癌にリンパ管侵襲を認めたが，郭清された骨盤内リンパ節には転移は認めなかった。

V. 考 察

子宮頸部GCCはGlücksmannら²⁾により子宮頸部混合癌の低分化型として報告され，その後Littmanら³⁾により腺扁平上皮癌の一亜型と報告された。発生頻度は子宮頸癌の約1.5%と比較的まれである²⁻⁴⁾。GCCは進行が速く放射線治療や薬物療法に抵抗性を示し，再発しやすく予後不良である^{3,4)}。Gallupら⁷⁾によると，臨床進行期IB期の腺扁平上皮癌の5年生存率は27%であり，これは扁平上皮癌の91%，

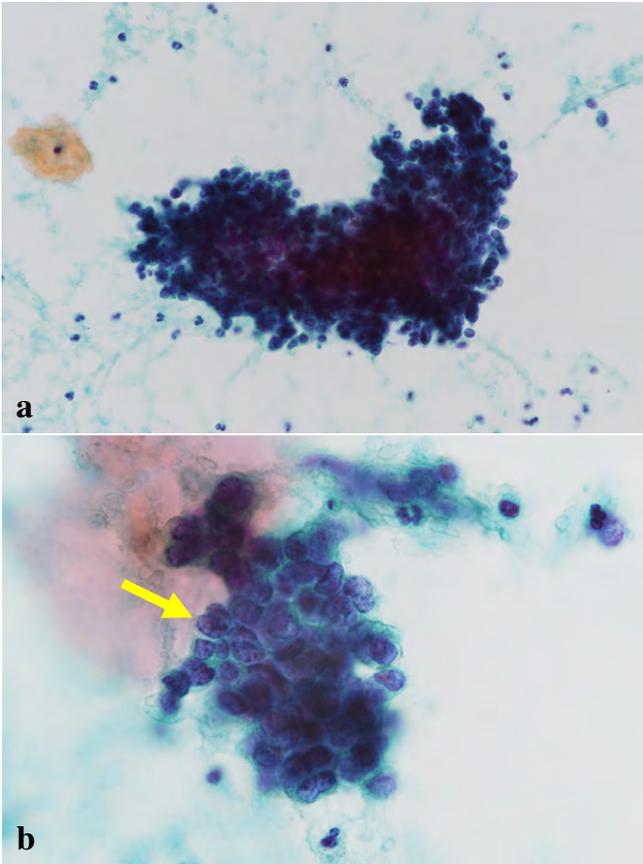


Fig. 1 Uterine cervical smear findings. a : Tumor cell clusters are seen in an inflammatory background (Pap. staining, $\times 40$). b : The tumor cells have a very high N/C ratio and small nuclei with fine granular chromatin. Arrow : nuclear molding (Pap. staining, $\times 100$).

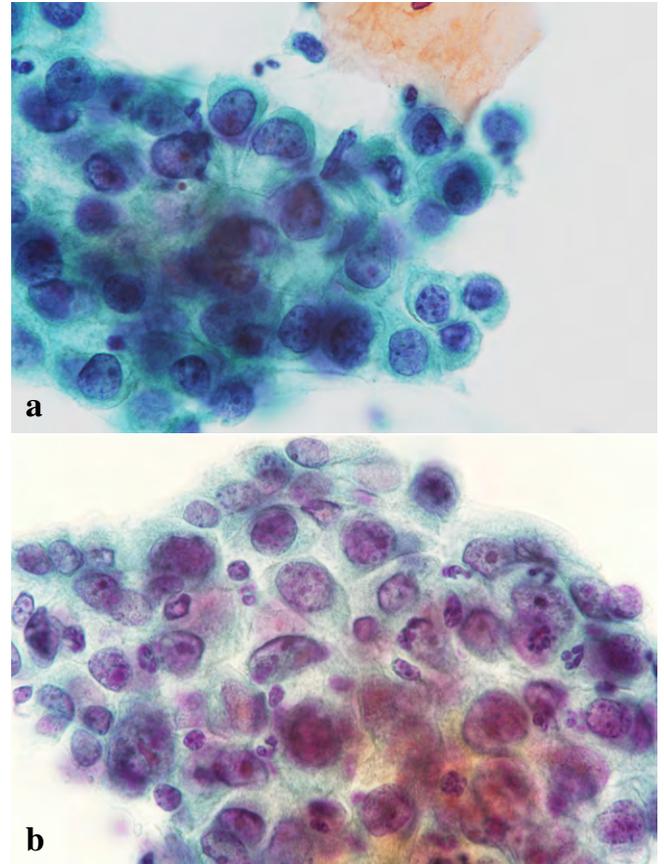


Fig. 2 Uterine cervical smear findings. a : A sheet of polygonal tumor cells with clear cytoplasm is seen. The tumor cell nuclei, oval in shape, contain finely granular chromatin. b : Tumor cells with foamy cytoplasm and nuclei containing prominent nucleoli can be seen (Pap. staining, $\times 100$).

腺癌の 83%と比較すると有意に予後不良である⁴⁾。そのため、臨床的な予後との関連からは、扁平上皮癌や腺癌とは明確に区別すべき腫瘍である。

細胞診による GCC の診断は、一般に容易ではない⁴⁾。文献報告⁴⁾による GCC の細胞診所見として、①高度の炎症性・壊死性背景、②核は類円形で大小不同が顕著、核縁は円滑で核形不整は少数、③N/C 比は中等度、④核クロマチンは細顆粒状で均等分布、⑤核小体は 1~数個あり大型で著明、⑥細胞質は豊富で多辺形、微細顆粒状、ライトグリーンに好染、⑦細胞境界は明瞭、⑧角化異常細胞や腺管構造は認めない、などが挙げられる。今回、本例の細胞診標本の再鏡検を行ったところ、核は大型で類円形、核クロマチンは細顆粒状、核小体は明瞭、核中心性でシート状に出現、細胞質は豊富で微細顆粒状、ライトグリーンに好染、細胞境界が比較的明瞭な所見が認められた (Fig. 2a)。これらは文献報告⁴⁾による GCC の特徴的所見に当てはまると思われた。GCC の核小体は大型で著明になるとされている

が⁴⁾、本例の核小体は、典型例と比較すると腫大の程度が若干弱い印象であった。明瞭な核小体から細胞像では腺癌を推定されがちであるが、本例は核の偏在傾向はみられず、細胞は重積性に乏しくシート状に出現しており、GCC の可能性も推定すべきであったと思われた。GCC はまれな腫瘍で診断する機会が乏しく、認識不足が要因であると考えられた。

細胞診断上、GCC と鑑別すべき腫瘍性病変としては、主に非角化型扁平上皮癌、低分化な腺癌、明細胞癌などが挙げられる。鑑別点としては、非角化型扁平上皮癌では GCC に比べ、N/C 比は高く核中心性で細胞質が比較的厚いこと、細胞境界はやや不明瞭で、粗顆粒状クロマチンを有していることにより、鑑別は可能であると思われる。次に低分化な腺癌では、集塊の配列が重積性を示し、細胞質は泡沫状~小空胞状を呈している。また明細胞癌の場合は、集塊の配列が軽度の重積性を示し、ときに hobnail 型細胞集塊を認めることがあり、細胞境界は GCC に比べ不明瞭で、

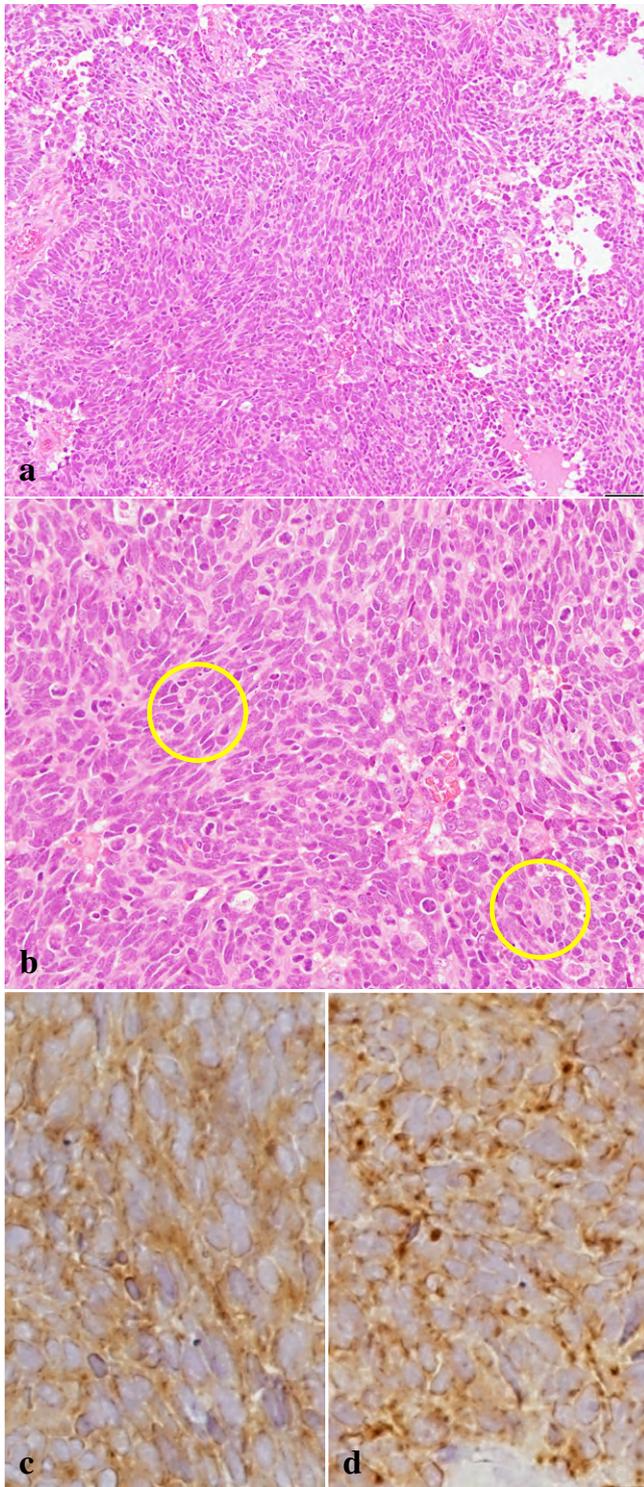


Fig. 3 Biopsy of the cervix. (a) Small tumor cells with a high N/C ratio proliferating in a sheet-like pattern are seen (H&E staining, $\times 20$). (b) Tumor cells with a salt-and-pepper pattern of chromatin in the nuclei can be seen forming a rosette-like structure (circles) (H&E staining, $\times 40$). (c) Tumor cells showing diffusely positive staining for synaptophysin and (d) chromogranin A (immunohistochemical staining, $\times 40$).



Fig. 4 Gross photograph of the excised uterus and adnexa. Circle : Uterine cervical tumor showing an exophytic growth.

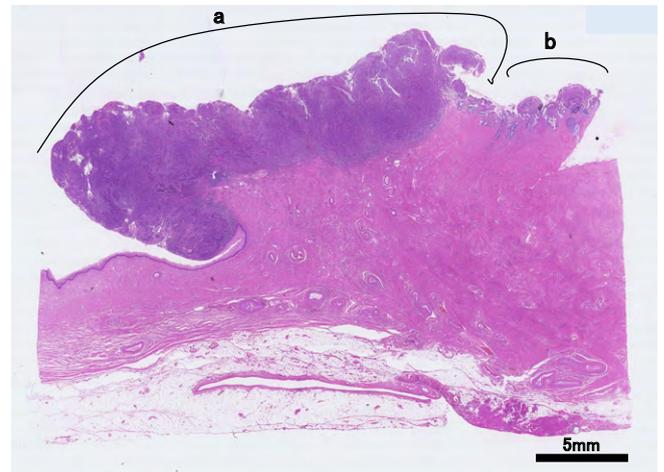


Fig. 5 Whole-slide view of the uterine cervix. The tumor is composed of a (a) glassy cell carcinoma component and (b) a small cell carcinoma component (H&E staining, loupe magnification).

細胞質は淡明であるのが特徴である。

本例では細胞診所見で一部、軽度重積性を示し、核小体明瞭で核偏在傾向、細胞質が泡沫状の異型細胞集塊がみられたが、ここでは腺癌に相当する細胞所見と思われた (Fig. 2b)。個々の細胞につき注意深く観察し、総合的に判断することが重要と考える。

病理組織学的に GCC に典型的とされる所見は、Glücks-mann ら²⁾による記載およびその後の報告^{1,4)}にもみられるように、①細胞質が淡好酸性のすりガラス様細胞から構成され、②充実性胞巣からなり、角化や腺管構造はいずれも認められず、③核小体が明瞭化した大型で明るい核をもつこと、④間質への著明な好酸球、好中球浸潤を伴う¹⁾ことが特徴である。これらは、本例の手術材料の GCC の部分の組織診所見と合致していた。最も優勢な組織型は GCC

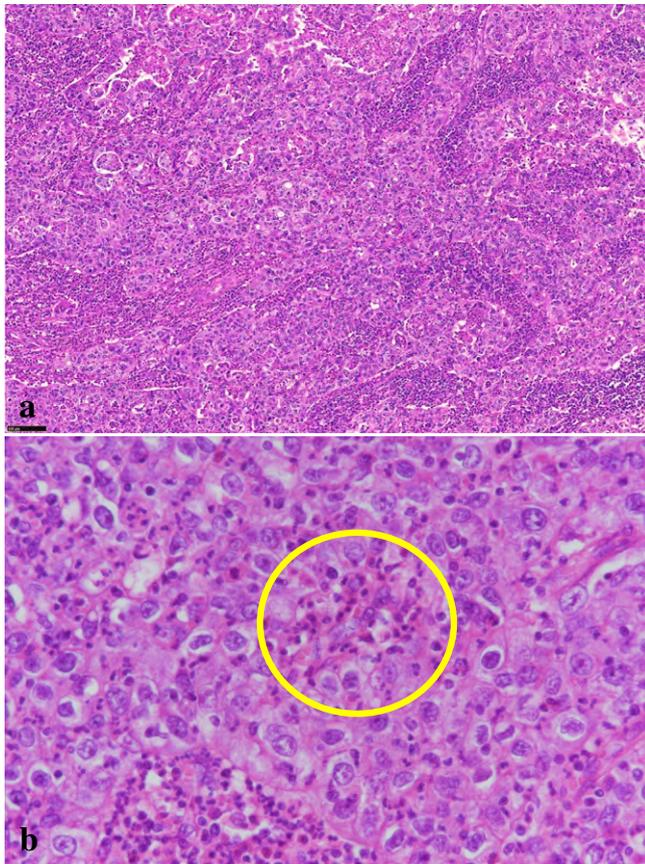


Fig. 6 Histological findings of the glassy cell carcinoma component. The cytoplasm of the tumor cells has a ground-glass appearance. Large and round nuclei with prominent nucleoli are visualized. Circle : Dense infiltration by eosinophils is seen in the stroma (H&E staining, a : $\times 20$, b : $\times 40$).

が約 90%で (Fig. 5a), 一部に小細胞癌を約 5%認めた (Fig. 5b). しかし頸部細胞診, 生検ではともに小細胞癌の成分のほうが多くみられた.

GCC の発生については, human papillomavirus (HPV) 16 型, 18 型の関与が指摘されており^{1,4)}, 本例は 18 型であった. HPV18 型は扁平上皮癌, 腺癌, 小細胞癌などさまざまな組織型で検出されるが, 混合組織型である腺扁平上皮癌でも高頻度で検出されるのは, 18 型が単に腫瘍化のみならず分化の多様性あるいは不安定性にも関与していることを示唆する, との報告がある⁸⁾. 本例は GCC, 小細胞癌のほかに, 粘液性腺癌, 上皮内腺癌および上皮内癌も少数認められ, 多彩な組織型成分からなる頸部腫瘍であった.

子宮頸部小細胞癌は, 子宮頸癌の 1~5%とまれな腫瘍で, 他臓器に発生する小細胞癌と同じく早期にリンパ節転移や遠隔転移を示し, 予後不良である^{1,5,6)}. 小細胞癌は他の組織型と共存することが比較的多いとされており^{5,6)}, 小細胞癌の約 46%に腺癌や扁平上皮癌成分が認められると

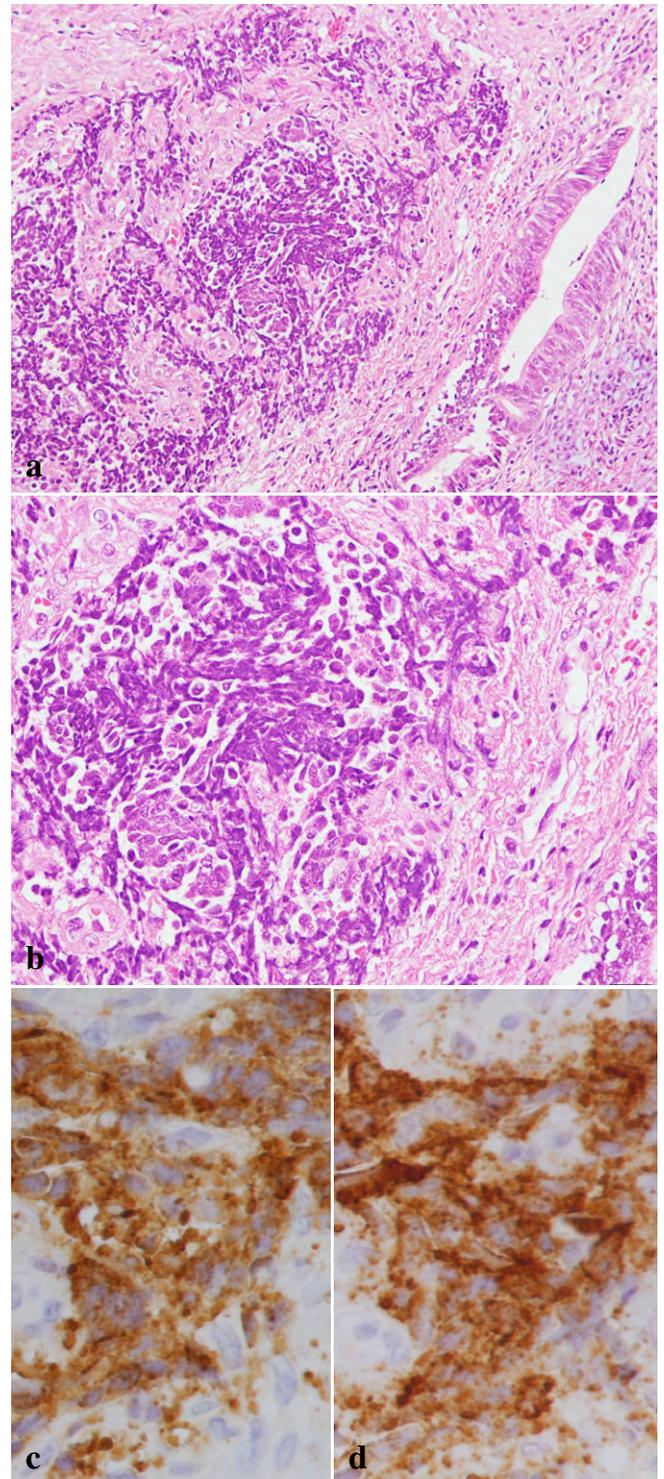


Fig. 7 Histological findings of the small cell carcinoma component. (a, b) The tumor cells are small and have a high N/C ratio (H&E staining, a : $\times 20$, b : $\times 40$). (c) The tumor cells showing diffusely positive staining for synaptophysin and (d) chromogranin A (immunohistochemical staining, $\times 40$).

の報告もある⁵⁾。しかし腺扁平上皮癌と小細胞癌が共存した報告例は、われわれの検索したかぎりでは1例のみであり⁵⁾、GCCと小細胞癌が共存した文献報告はみられず、きわめてまれな症例と考えられる。

子宮頸部小細胞癌は予後不良であるが、他の組織型と共存する混合型小細胞癌は純粋型小細胞癌と比較して有意に予後良好であったと報告されている⁶⁾。小細胞癌が純粋型であるか、腺癌や扁平上皮癌などの他の組織型を合併した混合型であるかの鑑別は、その予後に違いがあることから、臨床的に重要である⁶⁾。本例は、ともに予後不良な組織型である小細胞癌とGCCが共存していたが、術後化学療法として6サイクル施行し、術後6年経過した時点で再発・転移の兆候は認めていない。

次に腫瘍マーカーについては、一般的にNSEとPro-GRPは小細胞癌に特異的なマーカーとされており、その陽性率はそれぞれ、70~90%、70~80%と高い⁶⁾。しかし混合型小細胞癌は、NSE、Pro-GRPの陽性率は純粋型に比べ低く、むしろ合併している組織型に特異的なマーカーが陽性になる傾向があるのではないかと報告がある⁶⁾。本例では、CA125が軽度上昇で、SCC、NSE、Pro-GRPは基準範囲内であった。

近年、子宮頸部細胞診においてliquid-based cytology (LBC)が欧米を中心に広く普及しており、日本でも徐々に普及してきている。LBC法でのGCCの報告⁸⁾はいまだ少ないが、核クロマチンが濃染したGCCの報告⁸⁾があり、直接塗抹法での観察である本例とは異なっていた。今後はLBC法での症例の蓄積も必要であると考えられる。

VI. 結 語

組織型判定に苦慮した子宮頸部GCCと小細胞癌が共存した1例を報告した。GCCは極めてまれな腫瘍であるが、遭遇する機会があることを認識し、スクリーニングの際、扁平上皮癌と腺癌どちらも診断しえない細胞像に遭遇した場合には、GCCの可能性も診断上考慮する必要がある。また子宮頸部小細胞癌は、複数の組織型と共存することが比較的多いため、子宮頸癌の症例に遭遇した際は小細胞癌の共存の可能性を念頭に置きスクリーニングすることが肝要と考えられる。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は、第54回日本臨床細胞学会秋期大会(名古屋)で発表した。

Abstract

Background : We report a case of adenosquamous carcinoma, the so-called "glassy cell carcinoma (GCC)" of the uterine cervix, coexisting with small cell carcinoma.

Case : A woman in her thirties presented to us complaining of abnormal vaginal bleeding. We performed a direct cervical smear cytology, which revealed atypical cells with small, naked nuclei and fine granular chromatin, as well as atypical cells with large nuclei and distinct nucleoli in a sheet-like arrangement. The suspected cytopathological diagnosis was small cell carcinoma coexisting with adenocarcinoma. A biopsy revealed features of an invasive carcinoma with neuroendocrine differentiation. We diagnosed the patient as having clinical stage IB2 cervical cancer and performed total hysterectomy. Histopathology of the surgically resected specimen revealed GCC with a small cell carcinoma component. No metastases were found in the dissected pelvic lymph nodes, and the pathological disease stage was determined as pT1b1N0M0. The patient was administered postoperative chemotherapy, and no recurrence or metastasis was observed until the last examination conducted six years after the surgery.

Conclusion : Although GCC is rare, recognizing that this histology can be encountered in clinical practice is important. When the cytological features do not fully satisfy the criteria for adenocarcinoma or squamous cell carcinoma, the possibility of GCC should be considered. Also, coexistence of multiple histological types is frequently observed in cervical small cell carcinoma. A careful examination of cytopathological specimens is crucial, because small cell carcinoma cells can coexist with a non-small cell carcinoma component.

文 献

- 1) 日本産科婦人科学会, 日本病理学会, 編. 子宮頸癌取扱い規約 病理編. 第5版. 金原出版, 東京, 2022.
- 2) Glücksmann, A., Cherry, C. P. Incidence, histology, and response to radiation of mixed carcinomas (adenoacanthomas) of the uterine cervix. *Cancer* 1956 ; 9 : 971-979.
- 3) Littman, P., Clement, P. B., Henriksen, B., et al. Glassy cell carcinoma of the cervix. *Cancer* 1976 ; 37 : 2238-2246.
- 4) 佐藤保則, 中沼安二, 丹後正紘・ほか. Glassy cell carcinoma を考えた子宮頸癌の1例. *診断病理* 2003 ; 20 : 175-178.
- 5) 西阪 隆, 多々野友美, 山下 葵・ほか. 子宮頸部原発の小細胞癌の成分を伴った腺扁平上皮癌の1例. *日臨細胞広島会誌* 2005 ; 26 : 53-57.
- 6) Chan, J. K., Loizzi, V., Burger, R. A., et al. Prognostic factors in neuroendocrine small cell cervical carcinoma. *Cancer* 2003 ; 97 : 568-574.
- 7) Gallup, D. G., Harper, R. H., Stock, R. J. Poor prognosis in patients with adenosquamous cell carcinoma of the cervix. *Obstetrics & Gynecology* 1985 ; 65 : 416-422.
- 8) Jung, Y. Y., Nahm, J. H., Kim, H.S. Cytomorphological characteristics of glassy cell carcinoma of the uterine cervix : histopathological correlation and human papillomavirus genotyping. *Oncotarget* 2016 ; 7 (45) : 74152-74161.

症 例

子宮体部に発生した奇怪核を伴う平滑筋腫の1例

今村 彰吾¹⁾ 山口 夏帆¹⁾ 谷川 雅彦¹⁾ 中山 正道²⁾
草野 弘宣¹⁾

独立行政法人国立病院機構小倉医療センター臨床検査科¹⁾, 久留米大学医学部病理学講座²⁾

背景：子宮体部原発の奇怪核を伴う平滑筋腫を経験したので報告する。

症例：40歳代，女性。過長月経で近医受診し，平滑筋腫とされていたが，増大を認めたため，当院へ紹介受診となった。MRIでは子宮に複数の腫瘤を認めた。術中迅速時の捺印細胞診では大型でクロマチン増量した異型細胞が散在性にみられた。異型細胞は核に多形性があり分葉状，核クロマチンは融解状，核内封入体や核小体を認め，細胞質はライトグリーン好性もしくは認められなかった。組織学的には平滑筋細胞に類似した奇怪な紡錘形細胞が増殖していた。異型細胞は大型で多形性の強い単核もしくは多核で好酸性の細胞質を有し，核内封入体も散見された。核分裂像や腫瘍壊死は認められなかった。免疫組織化学ではp16がびまん性に陽性，p53は部分的に陽性（野生型），Ki-67陽性率は1%未満であった。

結論：子宮内膜細胞診において平滑筋腫を疑うような異型細胞が採取されても，壊死や核分裂像，融解状の核クロマチン所見等を確認することで，本疾患を鑑別に挙げるができる。

Key words : Leiomyoma, Bizarre nuclei, Cytology, Uterine

機会を得たので，その細胞像を中心に報告する。

I. はじめに

奇怪核を伴う平滑筋腫 (leiomyoma with bizarre nuclei : LBN) は子宮に発生する平滑筋腫の特殊型の一つで，奇怪な形状の核を有する良性疾患である。Atypical leiomyoma や symplastic leiomyoma, pleomorphic leiomyoma, bizarre leiomyoma の名前で呼ばれていたが，現在はLBNの名称で統一されている¹⁾。また，細胞学的な所見に関する報告は少ない。今回われわれは，子宮体部原発のLBNを経験する

II. 症 例

患 者：40歳代，女性，3経妊3経産。

主 訴，既往歴，家族歴：特記事項なし。

現病歴：過長月経で近医を受診した際に20mm大の子宮筋腫を認め3年半フォローされていた。近年，不正性器出血で受診した際に筋腫が40mm大に増大していたため，精査目的で当院紹介受診となった。

入院時血液検査：LDHは136IU/l（基準値：119~229IU/l），CRPは0.11mg/dl（基準値：0~0.3mg/dl），腫瘍マーカーはCEAが0.7ng/ml（基準値：0~5ng/ml），SCCが0.7ng/ml（基準値：0~1.5ng/ml）で，いずれも基準値内であった。

MRI検査：子宮体部左側に40×37×33mm大の腫瘤をはじめ，複数の筋腫が指摘された。T1強調画像およびT2強調画像では周囲の筋層より高信号で，DWIやADCmapでは拡散の低下がみられることから，内部出血の存在を疑い肉腫も鑑別に挙げられた（Fig. 1）。以上より，切除の方針

A case of uterine leiomyoma with bizarre nuclei

Shogo IMAMURA¹⁾, C. T., I. A. C., Kaho YAMAGUCHI¹⁾, C. T., J. S. C., Masahiko TANIGAWA¹⁾, M. D., Masamichi NAKAYAMA²⁾, M. D., Hironori KUSANO¹⁾, M. D.

¹⁾Department of Clinical Laboratory Medicine, National Hospital Organization Kokura Medical Center

²⁾Department of Pathology, Kurume University School of Medicine

論文印刷請求先 〒802-8533 北九州市小倉南区春ヶ丘10の1 独立行政法人国立病院機構小倉医療センター臨床検査科 今村彰吾

2023年4月10日受付

2023年7月18日受理

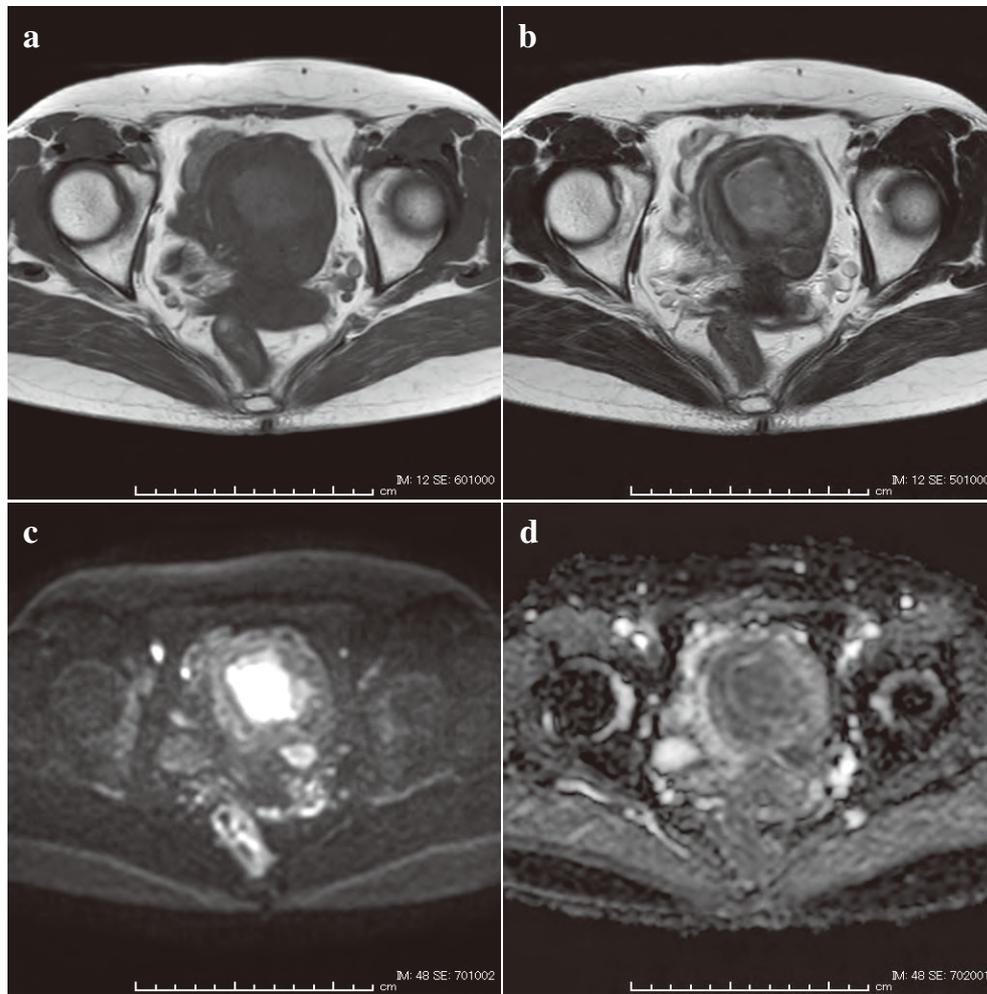


Fig. 1 Magnetic resonance imaging

A lesion measuring 40 mm × 37 mm × 33 mm in size is visualized as a high signal intensity as compared with the surrounding muscular layer on both T1-weighted (a) and T2-weighted (b) images. The diffuse-weighted image (c) and apparent diffusion coefficient map (d) show diminished diffusion in the same location.

となり、腹式子宮全摘術＋両側付属器切除術が行われ、良悪性の鑑別を目的に術中迅速組織が提出された。

III. 細胞学的所見

術中迅速組織診時に作製した腫瘍断面の捺印細胞診標本では、大型でクロマチン増量した異型細胞が散在性にみられた。異型細胞は核に多形性があり分葉状核もみられた。核クロマチンは融解状で、核内封入体が目立ち核小体も認められた。細胞質は一部にライトグリーン好性でみられるが、N/C比が非常に高く裸核状にみられた (Fig. 2)。

IV. 術中迅速組織所見

摘出された子宮の肉眼像では周囲との境界明瞭な腫瘤あるいは結節が複数認められた。迅速 HE 染色像では異型のない平滑筋腫内に部分的に多型性の強い核を有する異型細胞が散在性にみられ、核内封入体を認めるが核分裂像や凝固壊死は明らかではなかった。以上の所見から LBN を疑ったが、除外診断として平滑筋肉腫も挙げられた。

V. 手術材料の組織学的所見

摘出された子宮の固定後の肉眼像では、多発する腫瘤性病変を認めた。断面は充実性で、色調は白色～乳白色調で

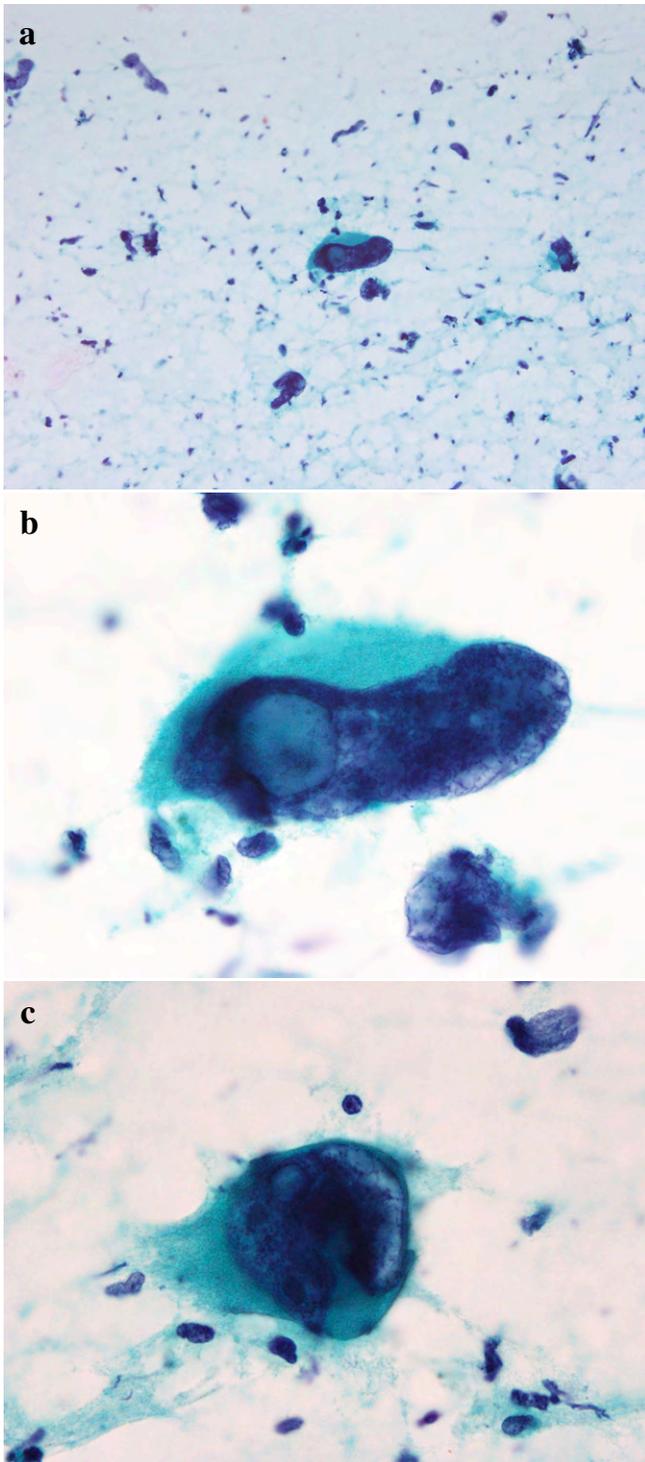


Fig. 2 Cytology results
 a : Large bizarre atypical cells are seen (Pap. staining, ×20).
 b, c : Atypical cells with giant or hyper-lobulated nuclei, smudged and degenerative-like chromatin, intranuclear inclusion bodies, prominent nucleoli, and lightgreen cytoplasm are observed (Pap. staining, ×100).

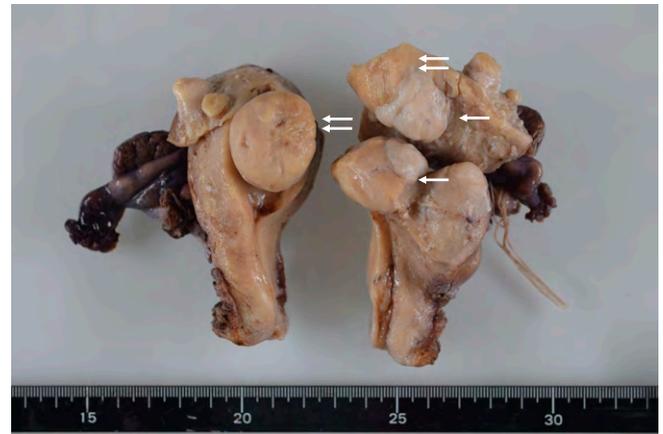


Fig. 3 Macroscopic findings
 Multiple mass lesions are seen. The masses are a mixture of typical leiomyomas (single arrows) and LBN (double arrows).

あり出血はみられなかった (Fig. 3).

HE 染色では, 平滑筋細胞に類似した奇怪な紡錘形細胞が増殖していた。奇怪な細胞は大型で多核といった多形性があり, 核内封入体も認め, 細胞質は好酸性で, 核分裂像は認めなかったことから, この時点で LBN を強く疑った (Fig. 4)。免疫組織化学では p16 (clone : E6H4, Roche) がびまん性に陽性, p53 (clone : 30-9, Nichirei) は部分的に陽性 (wild-type pattern), Ki-67 (clone : 30-9, Roche) 陽性率は 1% 未満であった (Fig. 5)。以上より最終病理診断は LBN とした。

VI. 考 察

LBN は 25~75 歳 (平均 45 歳) に発生し, 腫瘍の平均径は 7.3 cm で, 多くは通常型と同じ外観だが黄色調の場合もあり, 出血や嚢胞化, 壊死等がみられることもある²⁾。本例の肉眼像では LBN は乳白色調, 通常型平滑筋腫は境界明瞭な白色のほかに乳白色調の部分も混在しており, LBN と通常型平滑筋腫の鑑別は困難であった。

Nishigaya ら³⁾は血清中の LDH, D ダイマー, CRP のデータによる診断的価値を評価しており, 通常型平滑筋腫, LBN, 平滑筋肉腫の順に 3 つのマーカーの陽性率が高くなると報告している。本例では, LDH と CRP は基準値内である点から, LBN を支持する結果であった。

LBN は組織学的には典型的な平滑筋腫を背景に孤在性からびまん性に奇怪な核をもつ腫瘍細胞がみられる。ほとんどの腫瘍は境界明瞭, 奇怪な細胞は単核または多核で好酸性もしくは顆粒状の細胞質をもち, くすんだ (smudged) 核クロマチン, 核内偽封入体がみられる。凝固壊死はみら

れず、核分裂像は通常少ない (<5 mitoses/10 強視野) が、核崩壊像 (karyorrhectic nuclei) が異常核分裂と見間違えやすく出現もまれではない¹⁾。免疫組織化学では典型的な平滑筋腫では p16 と p53 の発現はほとんどみられないが、LBN ではこれらのマーカーがしばしば陽性となる⁴⁾。本例は、異型細胞の多形性は強いが壊死物質や核分裂像、核崩壊像のいずれもみられないこと、細胞密度も肉腫ほどは高くないことから診断は術中迅速組織診の段階で LBN が疑われており、その後の検索で確定診断となった。免疫組織化学でも p16 はびまん性に陽性、p53 は散在性に陽性で wild-type pattern となり、LBN に矛盾しないと判断した。

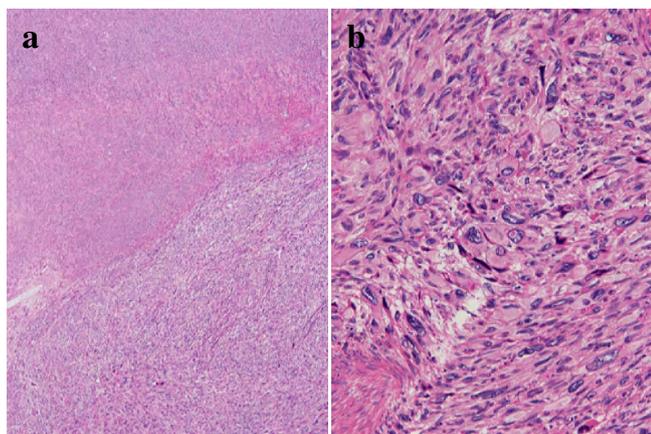


Fig. 4 Histological findings

a : Proliferative bizarre spindle-shaped cells resembling smooth muscle cells are seen (H. E. staining, $\times 4$).

b : The bizarre cells are characterized by their large sizes and pleomorphism, including multinucleation and presence of nuclear inclusion bodies. The cytoplasm is eosinophilic, and there are no mitotic figures or tumor necrosis (H. E. staining, $\times 20$).

LBN の鑑別疾患として平滑筋肉腫が挙げられるが、組織診断学的な判断基準は中等度から高度の細胞異型、 $\geq 10/10$ 強視野の核分裂像、腫瘍壊死のうち 2 つ以上を満たすことである。免疫組織化学では紡錘細胞型平滑筋肉腫は ER と PgR を発現していることが多く、p16 または p53 あるいは両方の過剰発現が一般的である¹⁾。本例では、壊死物質や核分裂像は認められない点で平滑筋肉腫は鑑別された。

また、奇怪核を伴う良性平滑筋腫の鑑別としてフマル酸ヒドラターゼ欠損平滑筋腫 (fumarate hydratase-deficient leiomyoma : FH-LM) が WHO 第 5 版 (2020) から新たに記載されている¹⁾。FH-LM は遺伝性平滑筋腫症腎細胞癌 (hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma, HRLCC) と呼ばれる常染色体顕性遺伝性に、皮膚平滑筋腫や子宮平滑筋腫、腎細胞癌を三兆候とする遺伝性疾患に包括される疾患である^{5,6)}。組織学的には staghorn 状血管、肺胞型浮腫、鎖状の円形核、好酸性の核小体と核小体明庭、好酸球形細胞質小球を特徴とすると報告がある⁷⁾。しかし、これらの所見は LBN に重複することがあるため、確定診断はできない。HRLCC が疑われる患者には、免疫組織化学でフマル酸ヒドラターゼの染色の消失を確認することが遺伝子検査による確定診断前のスクリーニング検査となる⁸⁾。本例では遺伝性平滑筋腫症や腎細胞癌の既往や家族歴はなく、形態的にも前述したような特徴的とされる所見が乏しいことから FH-LM は否定的と考えた。

LBN は細胞学的に、紡錘形・類円形核が単核もしくは多核の大型異型細胞で孤立散在性にみられる。クロマチンは増量し、核小体の腫大や核内封入体が認められるが、核分裂像や壊死物質はみられないと報告がある⁹⁻¹¹⁾。鑑別疾患である平滑筋肉腫の細胞所見は、腫瘍細胞が孤在性または

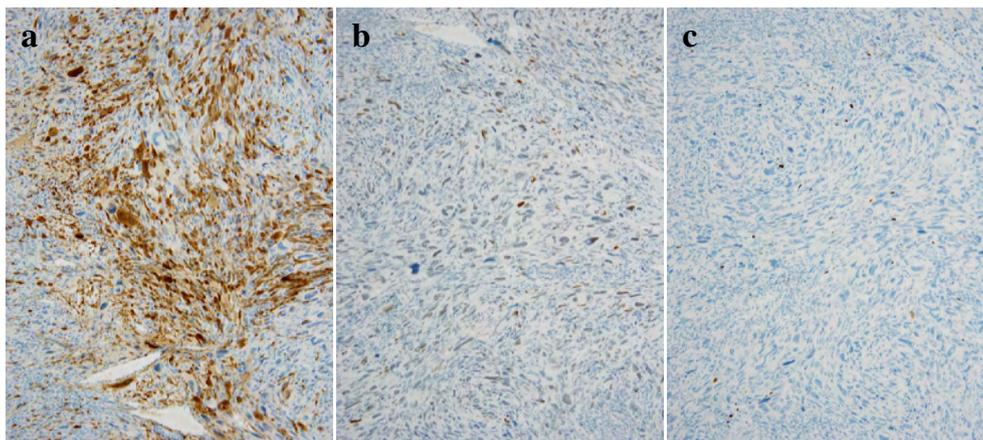


Fig. 5 Immunohistochemical findings

Tumor cells showing diffuse strong positivity for p16 (a), and focal weak positivity for p53 (b).

The Ki-67 labeling index was less than 1% (c) (Immunohistochemistry (a-c), $\times 10$).

集塊状に出現し、核は葉巻状、クロマチンはわずかに濃染し、粗く不均一でみられる。また、巨大な異型核がみられ、時に多核で出現しうることがある^{12,13)}。本例は孤在性に大型の奇怪核が、時に多核を有する異型細胞としてみられた点は平滑筋肉腫を思わせたが、核クロマチンが融解状であることや、核内封入体が目立つ点は、平滑筋肉腫と判定するには所見が不一致であった。

また、LBNにみられた異型細胞は核の肥大や空胞化、核クロマチンの異常構造、大型の核小体という点で、癌治療後の断端スメアにみられる変性した癌細胞に類似していた¹⁴⁾。LBNは、かつてその特徴的な核所見から変性筋腫とも呼ばれていたが、異型細胞のKi-67陽性率が高い症例が報告されており⁴⁾、現在は変性であるという考え方はされていない。治療後の変性細胞であれば治療履歴の有無、細胞質の肥大や空胞化、多染性を確認することがLBNとの鑑別点となる。放射線療法による扁平上皮細胞の変化として、Graham¹⁵⁾は著しい細胞の肥大とそれに伴う核の肥大、核の独特のシワ、細胞質または核の空胞化、多核化、奇怪な細胞形態の出現を挙げており、癌細胞に対しても基本的に同様の変化を起こす。LBNと変性した癌細胞は本質的には異なる細胞であることは理解しておく必要があるが、放射線治療後に出現するような融解状の核クロマチンがLBNを推定する手掛かりになるのではないかと考える。

VII. 結 語

子宮体部原発のLBNの1例を経験した。一見すると肉腫を疑うような異型細胞が採取されても、腫瘍壊死や核分裂像の有無、融解状の核クロマチン所見を観察することは、LBNを鑑別として挙げる重要な細胞所見の一つと考えられた。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本論文の要旨は第37回福岡県臨床細胞学会総会・学術集會にて発表した。

謝辞 本発表において臨床情報を提供して下さった小倉医療センター産婦人科 北川麻里江先生、同 放射線科 野見山弘行先生に深謝いたします。

Abstract

Background : We present a case of uterine leiomyoma with bizarre nuclei (LBN).

Case : A woman in her forties presented to her doctor with prolonged menstruation and was diagnosed as having a uterine leiomyoma. Over time, the tumor grew to 40 mm in diameter, and the patient

was referred to our hospital. Magnetic resonance imaging showed multiple masses in the uterus. Intraoperative rapid diagnosis was performed to distinguish between benign and malignant tumor. Imprint cytology revealed large atypical cells, containing pleomorphic nuclei with degenerative-like chromatin. Nuclear inclusions were present, nucleoli were prominent, and the cell cytoplasm was either lightgreen or not clearly visible. Histologically, bizarre spindle-shaped cells resembling smooth muscle cells were observed. The atypical cells were large, pleomorphic, and contained eosinophilic cytoplasm with occasional nuclear inclusions. No mitotic figures or tumor necrosis were observed. Immunohistochemical analysis revealed diffuse positivity for p16, partial positivity for p53 (wild-type pattern), and a Ki-67 index of less than 1%.

Conclusion : In cases where atypical cells suggestive of leiomyosarcoma are observed, cytological assessment for the presence or absence of tumor necrosis, mitotic figures, and degenerative-like smudged nuclear chromatin can help confirm the diagnosis of LBN.

文 献

- 1) WHO Classification of Tumours Editorial Board, eds. WHO Classification of Tumours : Female Genital Tumours, 5th ed. IARC press, Lyon, 2020.
- 2) Croce, S., Young, R. H., Oliva, E. Uterine leiomyomas with bizarre nuclei : a clinicopathologic study of 59 cases. *Am J Surg Pathol* 2014 ; 38 : 1330-1339.
- 3) Nishigaya, Y., Kobayashi, Y., Matsuzawa, Y., et al. Diagnostic value of combination serum assay of lactate dehydrogenase, D-dimer, and C-reactive protein for uterine leiomyosarcoma. *J Obstet Gynaecol Res* 2019 ; 45 : 189-194.
- 4) Chen, L., Yang, B. Immunohistochemical analysis of p16, p53, and Ki-67 expression in uterine smooth muscle tumors. *Int J Gynecol Pathol* 2008 ; 2 : 326-332.
- 5) Launonen, V., Vierimaa, O., Kiuru, M., et al. Inherited susceptibility to uterine leiomyomas and renal cell cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 3387-3392.
- 6) Tomlinson, I. P., Alam, N. A., Rowan, A. J., et al. Germ line mutations in FH predispose to dominantly inherited uterine fibroids, skin leiomyomata and papillary renal cell cancer. *Nat Genet* 2002 ; 30 : 406-410.
- 7) Rabban, J. T., Chan, E., Mak, J., et al. Prospective Detection of Germline Mutation of Fumarate Hydratase in Woman With Uterine Smooth Muscle Tumors Using Pathology-based Screening to Trigger Genetic Counseling for Hereditary Leiomyomatosis Renal Cell Carcinoma Syndrome : A 5-Year Single Institutional Experience. *Am J Surg Pathol* 2019 ; 43 : 639-655.
- 8) Kefeli, M., Caliskan, S., Kurtoglu, E., et al. Leiomyoma With Bizarre Nuclei : Clinical and Pathologic Features of 30 Patients. *Int J Gynecol Pathol* 2018 ; 37 : 379-387.
- 9) Raghavendran, M., Venugopal, A., Kumar, K. G. Symplastic epidiymal leiomyoma with bizarre nuclei. *Cytopathology* 2017 ;

- 28 : 549-551.
- 10) 近成直美, 川口安紀, 平野博嗣・ほか. 肉腫との鑑別に苦慮した子宮 atypical leiomyoma の1例. 日臨細胞会誌 2015 ; 54 : 65-68.
 - 11) 小口 治, 塚原嘉治, 甲藤和夫・ほか. Uterine Bizarre Leiomyoma の1例. 産と婦 1991 ; 58 : 837-841.
 - 12) Bosoteanu, M., Voda, R., Aschie, M., et al. Morphological and Ancillary Features of Uterine Leiomyosarcoma : Case Report. Clin Pathol 2022 ; 15 : 2632010X221105224.
 - 13) Ito, E., Saito, T., Suzuki, T., et al. Cytology of vaginal and uterine sarcomas. Acta Cytol 2004 ; 48 : 601-607.
 - 14) Koss, L. G., Melamed, M. R., eds. Effects of Therapeutic Procedures on the Epithelia of the Female Genital Tract. In Koss' diagnostic cytology and its histopathologic bases, 5th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006, 553-567.
 - 15) Graham, R. M. Effect of radiation on vaginal cells in cervical carcinoma. I . Description of celler changes. II . Prognostic significance. Surg Gynecol Obstet 1947 ; 84 : 153-173.
-

症 例

異染性粘液様物質を認めた類上皮血管内皮腫の 1 例

野口 裕史¹⁾ 徳満 貴子¹⁾ 森田 勝代¹⁾ 峰松 映子¹⁾
白濱 幸生¹⁾ 黒木 栄輝¹⁾ 前川 和也²⁾ 佐藤勇一郎^{1,3)}

宮崎大学医学部附属病院病理部¹⁾, 宮崎大学医学部病理学講座構造機能病態学分野²⁾, 宮崎大学医学部附属病院病理診断科³⁾

背景：肺の類上皮血管内皮腫（EHE）は細胞診において、腺癌に非常に類似する細胞像を示すが、特徴的な異染性を示す間質性粘液が認められた 1 例を経験したので報告する。

症例：50 歳代，女性。以前より多発肺結節と肝腫瘤が指摘されていたが，左肺門部腫瘤が増大したため，EBUS-TBNA による細胞診と生検が施行された。細胞診で肺腺癌を疑ったが，生検では EHE 疑いで，その後肺下葉切除術が行われ，最終的な病理診断は EHE とされた。EBUS-TBNA の細胞像は，管腔様構造を示す上皮様集塊が観察され，核偏在性や核不整，核細胞質内空胞もみられた。本例では上皮様集塊とともに May-Giemsa 染色で異染性粘液様物質がみられた。当院で施行された肺・縦隔細胞診を再検討したところ，異染性粘液様物質は，本例以外に肺浸潤性粘液性腺癌症例で認められたが，腫瘍細胞内にも異染性物質をもつ上皮性粘液であり，異なる所見であった。

結論：本例の細胞像は，腺癌細胞と類似点が多く鑑別が困難であったが，May-Giemsa 染色で異染性を示す間質性粘液は EHE を推定するうえで重要な所見になると思われた。

Key words : Epithelioid hemangioendothelioma, Lung, Cytology, Metachromasia mucous-like material

I. はじめに

類上皮血管内皮腫（epithelioid hemangioendothelioma : EHE）は，低悪性度の血管内皮細胞由来の腫瘍で，肺をは

Epithelioid hemangioendothelioma with metachromatic mucous-like material

Hiroshi NOGUCHI¹⁾, C. T., I. A. C., Takako TOKUMITSU¹⁾, C. T., I. A. C., Katsuyo MORITA¹⁾, C. T., I. A. C., Eiko MINEMATSU¹⁾, C. T., I. A. C., Kosei SHIRAHAMA¹⁾, C. T., J. S. C., Eiteru KUROKI¹⁾, C. T., J. S. C., Kazunari MAEKAWA²⁾, M. D., Yuichiro SATO^{1,3)}, M. D.

¹⁾Division of Pathology, University of Miyazaki Hospital, Faculty of Medicine, University of Miyazaki

²⁾Division of Pathophysiology, Department of Pathology, Faculty of Medicine, University of Miyazaki

³⁾Department of Diagnostic Pathology, University of Miyazaki Hospital, Faculty of Medicine, University of Miyazaki

論文別刷請求先 〒 889-1692 宮崎県宮崎市清武町木原 5200 宮崎大学医学部附属病院病理部 野口裕史

2023 年 5 月 24 日受付

2023 年 8 月 14 日受理

じめ，肝臓，骨，軟部組織，皮膚などで報告されている^{1~3)}。肺 EHE の細胞像は肺腺癌と類似し，鑑別が困難である^{1,4)}。

今回われわれは，超音波気管支鏡ガイド下針生検（endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration : EBUS-TBNA）の細胞診において，肺腺癌との鑑別が困難であった EHE の一例を経験した。生検結果をもとに再検討したところ，May-Giemsa 染色で特徴的な異染性を示す粘液様物質が観察され，EHE を推定するうえで重要な所見になると考えられたので報告する。

II. 症 例

患者：50 歳代，女性。

主訴：特になし。

既往歴：7 年前に非機能性下垂体腺腫（FSH 産生腫瘍）の摘出術。

現病歴：約 20 年前に多発肺結節と 5 cm 大の肝腫瘤を指摘された（詳細不明）。7 年前，両耳側半盲を自覚し，近医で下垂体腺腫を指摘され，手術目的で当院紹介受診となっ

た。画像にて、下垂体腫瘍以外に、多発肺小結節と肝腫瘍が認められたが、経過から大きさに著変はなく良性病変が疑われた。下垂体腺腫の術後に経過観察されていたが、胸部X線にて左肺門部腫瘤影が増大したため精査が行われた。Computed tomography (CT) 画像で左下葉気管支周囲

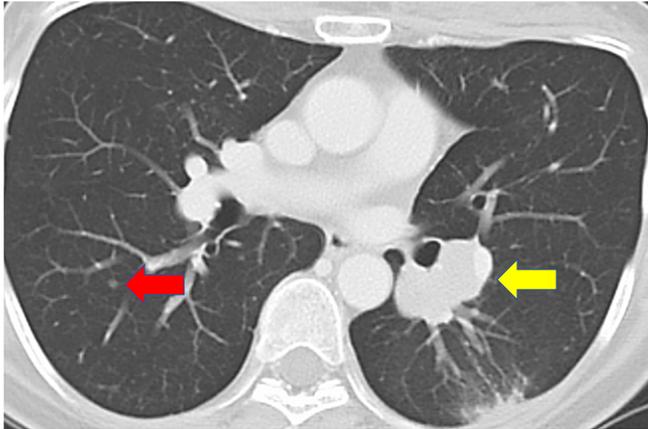


Fig. 1 Computed tomographic image showing a 30×17 mm-sized nodule in the left lower lobe bronchus (yellow arrow) and a granular nodule in the right lung (red arrow).

に30×17mm大、内部に不均一な造影増強効果を伴う腫瘍と閉塞性肺炎像、右肺にも粒状影を認め、肺原発の悪性腫瘍（肺門型肺癌やカルチノイド腫瘍）、臨床病期 Stage I Aが疑われた（Fig. 1）。左肺門部腫瘤に対してEBUS-TBNAが施行され、細胞診で腺癌と診断したが、同時に実施した穿刺吸引生検組織診断ではEHE疑いとされた。その後、腫瘍増大による閉塞性肺炎が改善せず、腫瘍を含めた左下葉切除術が行われた。現在術後46ヵ月経過しているが、肺および肝臓で残存腫瘍の増大や再発転移は認められていない。

III. 細胞学的所見

左肺門部腫瘍EBUS-TBNA：Papanicolaou染色では、血管間質を伴う細胞集塊や粘液様物質を伴う細胞集塊（Fig. 2a）、孤立散在性の細胞など多彩な像を示した。集塊は上皮様に結合し重積性がみられたが、集塊辺縁のほつれが目立っていた。一部には管腔様構造がみられた（Fig. 2b）。また、粘液様物質の中に上皮様細胞が埋もれている像が散見された（Fig. 2c）。細胞の大きさは不揃いで、多稜形の細胞

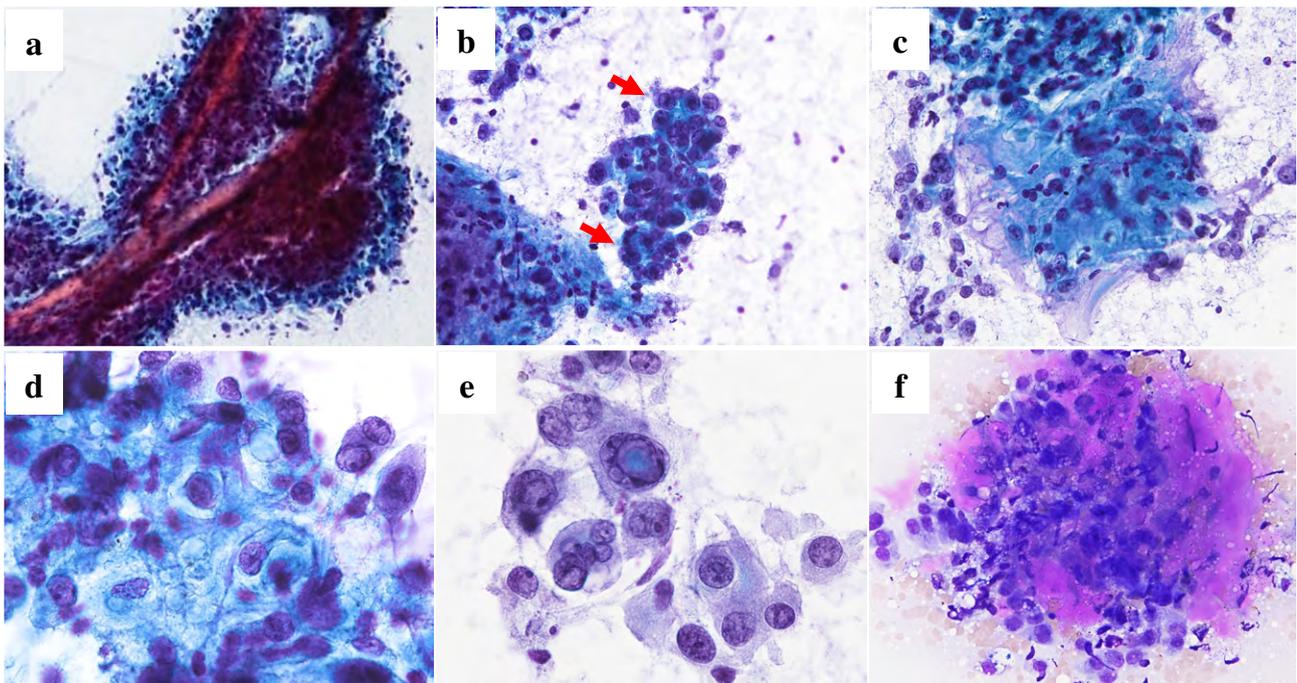


Fig. 2 Findings of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration cytology of the left hilar mass. a : Cell clusters with vascular connective tissue and mucus-like material are seen (Papanicolaou staining, ×20). b : The cell clusters showing lumen-like structures (red arrows) (Papanicolaou staining, ×40). c : Small clusters or scattered atypical cells with mucus-like material (Papanicolaou staining, ×40). d : Atypical cells with intracytoplasmic microglandular vacuoles (Papanicolaou staining, ×100). e : Atypical cells with nuclear wrinkles and intranuclear cytoplasmic inclusion bodies and unevenly distributed nuclei (Papanicolaou staining, ×100). f : Conspicuous findings of atypical cells appearing in small clusters or scattered in mucous-like material showing metachromasia (May-Giemsa staining, ×40).

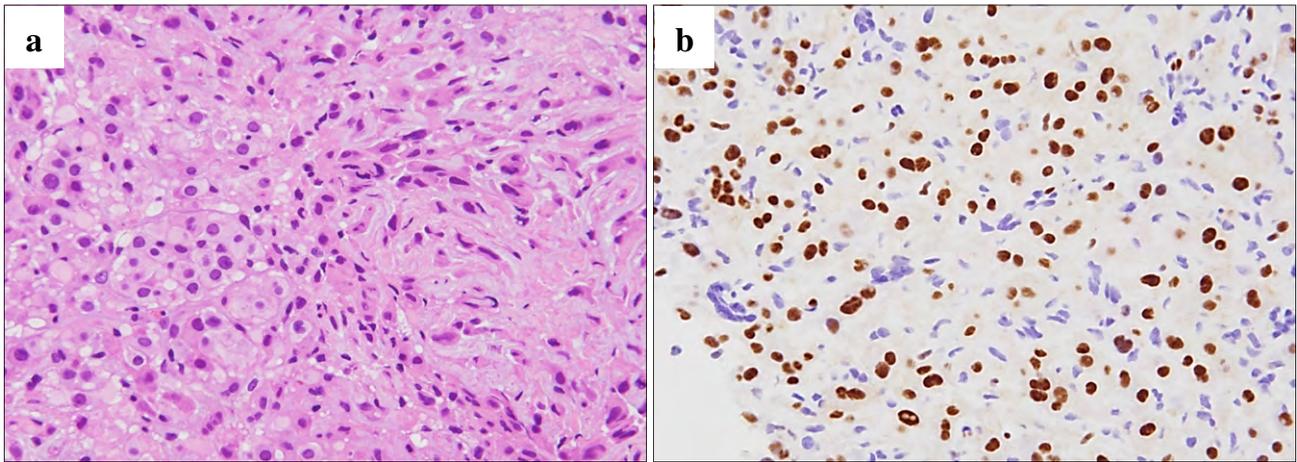


Fig. 3 Findings of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration biopsy of the left hilar mass.
 a : Epithelial-like atypical cells proliferating in trabecular-like arrangement or small clusters, with interstitial mucous material (hematoxylin and eosin staining, $\times 40$).
 b : Immunohistochemically, the epithelial-like tumor cells showed positive staining for ERG (ERG, $\times 40$).

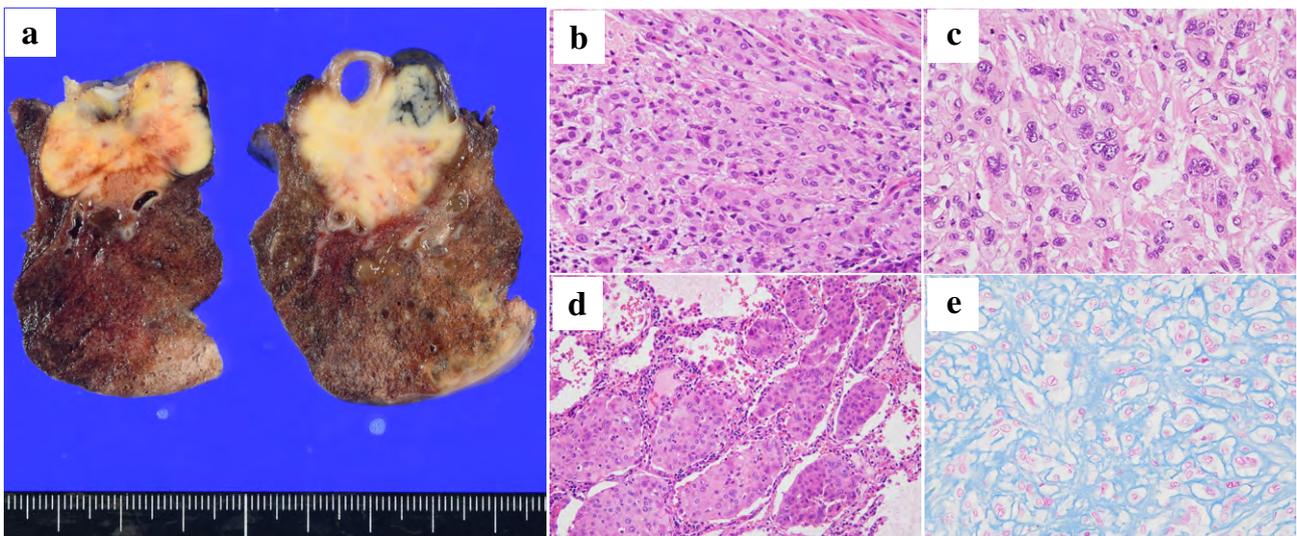


Fig. 4 a : Macroscopic appearance of the surgical specimen. Pale yellowish-white mass involving the bronchi, blood vessels, and lymph nodes in the hilar region of the lung (macroscopic findings).
 Histological findings of the resected specimens. b : Epithelial-like atypical cells with eosinophilic cytoplasm, and containing interstitial mucus arranged in trabecular-like and small clusters (hematoxylin and eosin [H & E] staining, $\times 40$). c : Some tumor cells are multinucleate with irregularly shaped nuclei (H & E staining, $\times 40$). d : Tumor nest-like growths are noted in the alveoli (H & E staining, $\times 40$). e : Stromal mucus showing positive Alcian blue staining (Alcian-Blue staining, $\times 40$).

質は空胞状あるいはやや厚みがあり、核は偏在性で、細顆粒状のクロマチン、一部には核皺や切れ込み、明瞭な小型核小体が認められた。また、核内細胞質封入体や細胞質内小腺腔も認められた。二核や多核細胞も多数認められた (Fig. 2d, e)。May-Giemsa 染色では、多くの粘液様物質を伴う集塊には異染性がみられたが、上皮様細胞の細胞質内には異染性物質は認められなかった (Fig. 2f)。また、細胞質内空胞 (原始血管腔) 内の赤血球や壊死、分裂像は認め

られなかった。以上の細胞像からは肺腺癌を最も疑った。

IV. 病理学的所見

左肺門部腫瘍 EBUS-TBNA の組織像は好酸性細胞質を有する類上皮細胞が索状、小集塊状、孤立散在性に増殖し、線維性あるいは粘液様間質を伴っていた。明らかな細胞質粘液産生や腺腔形成、高度の核異型や分裂像はみられな

Table 1 Comparison of EHE cells and adenocarcinoma cells

	EHE	Adenocarcinoma
Background	Clear	Inflammation, Necrosis
Architecture	Isolated cells, clusters of cells	Isolated cells, clusters of cells
Nuclei	Central to unevenly distributed	Central to unevenly distributed
Nuclear shape	Round to oval	Round to oval
Chromatin	Fine, slightly coarse	Fine, slightly coarse
Nucleoli	Distinct	Distinct
Nuclear atypia	Mild/moderate atypia	Mild/moderate/severe atypia
Cytoplasm	Dense or vacuolated	vacuolated
Intracytoplasmic lumina	+	+
Intranuclear cytoplasmic inclusion	+	+
Other	Mucus-like substance	Mucus-like substance

EHE : epithelioid hemangioendothelioma

Table 2 Examination of the histopathological diagnoses of lesions showing metachromasia (n = 121)

Histopathological diagnosis	metachromasia	
	negative	positive
Lung adenocarcinoma, non-invasive mucinous	59	0
Lung adenocarcinoma, invasive mucinous	3	2
Metastatic carcinoma (breast)	1	0
Metastatic carcinoma (gastric)	1	0
Metastatic carcinoma (rectal)	1	0
Squamous cell carcinoma	27	0
Adenosquamous carcinoma	1	0
Small cell carcinoma	18	0
Large cell neuroendocrine carcinoma	2	0
Non-small cell carcinoma	6	0
Total	119	2

かった。組織像から、肺腺癌と血管系腫瘍を含めた非上皮性腫瘍が鑑別に挙げられた。

免疫組織化学で腫瘍細胞は、血管内皮マーカーであるCD31, CD34, ERGの発現が認められ、AE1/AE3, CAM5.2, TTF-1, Synaptophysinは陰性であり、MIB-1 indexは7.3%であった (Fig. 3)。組織所見および免疫組織所見からEHE疑いと診断された。

左下葉切除標本では30×23 mm大、境界明瞭で黄白色調充実性の腫瘍が、肺門部の気管支、血管、リンパ節を巻き込むように存在していた (Fig. 4a)。組織像では、好酸性細胞質を有する上皮様の腫瘍細胞が線維性あるいは硝子様間質性粘液を伴い索状から小胞巣状に増殖し (Fig. 4b)、腫瘍細胞の一部は多核を示す不整形の核を有していた (Fig. 4c)。また辺縁部では周囲の肺胞腔内に充実性胞巣状ないしポリープ状に増殖していた (Fig. 4d)。核分裂像は高倍率10視野あたり1個程度であり、壊死はみられなかった。

Alcian-Blue染色では間質性粘液が陽性であった (Fig.

4e)。免疫組織化学所見はEBUS-TBNAの結果と同様であった。EHEと診断されたが、肝病変は画像にて縮小傾向にあることから慢性肉芽腫性炎症が疑われ、組織学的検索はされず、原発部位についての確定は困難であった。

V. 考 察

Weissら¹⁾は軟部組織に発生する類上皮細胞増殖を示す低悪性度の血管内皮原性腫瘍をEHEと提唱した。EHEは肺や肝臓に発生する例が多く、その他、脳、リンパ節、口腔、縦隔、脾臓、心臓、皮膚にもみられ、同時多発発生例についても報告されている^{2,3,5)}。EHEの腫瘍細胞は類円形で空胞を有する好酸性の細胞質と異型の弱い核を有し、硝子様間質を伴うが、確定診断には、内皮細胞マーカーを用いた免疫染色が必要となる。

われわれが検索したかぎりでは、本邦におけるEHEの細胞診報告例は、軟部1例⁶⁾、肺4例^{4,5,7)}、肝・肺・皮膚の多発例1例⁸⁾、胸膜1例⁹⁾が報告されている。EHEの細胞所見は、①上皮様集塊から孤立散在性、②細胞は類円形～多稜形、紡錘形、③印環細胞様空胞または細胞質内小腺腔様の空胞を有する細胞質、④核偏在し、クロマチンは細顆粒状、⑤皺や核内細胞質封入体像を有する、とされているが、腺癌細胞との類似所見が多く、鑑別はしばしば困難である (Table 1)^{4,6)}。本例においてもEHEの細胞所見が観察され、核のサイズが小さく、核異型の弱い所見は肺腺癌と異なる点と思われたが、両者の鑑別は容易ではないと考えられる⁴⁾。また、臨床的に鑑別診断に挙げられたカルチノイド腫瘍は、大小不同に乏しく、顆粒状で淡染する細胞質、単調な核とsalt and pepper状のクロマチン所見が特徴所見であり、EHEとの鑑別は可能であると思われる。

EHEはPapanicolaou染色で粘液様物質を伴う上皮様細胞の集塊として観察され、May-Giemsa染色で粘液様物質

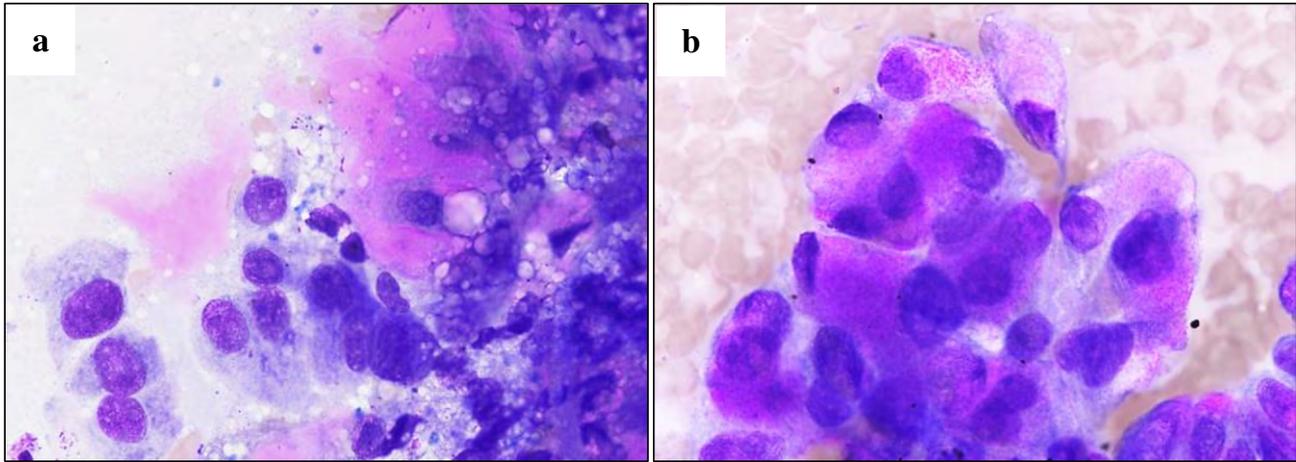


Fig. 5 a : Epithelioid hemangioendotheliomas show metachromasia of the background myxoid, but not of the cytoplasm of the atypical cells (May-Giemsa staining, $\times 100$).
b : Invasive mucinous adenocarcinomas show metachromasia of both the background myxoid and of the cytoplasm of the atypical cells (May-Giemsa staining, $\times 100$).

は異染性を示していた。これは組織像で Alcian-Blue 染色陽性を示す間質性粘液の中に異型細胞が小胞巣状ないし索状に配列している所見に相当すると思われる (Fig. 4e)。組織学的に EHE の間質性粘液は特徴的な所見であり、細胞診においても Alcian-Blue 染色陽性の硝子様細胞間物質が認められた報告がある⁶⁾ものの、May-Giemsa 染色での異染性を示す粘液様物質については、他臓器発生を含め、これまでに報告はない。今回われわれは、当院での肺・縦隔細胞診が施行された 121 例の癌腫における異染性を示す粘液様物質と肺癌の組織型について再検討した。May-Giemsa 染色の異染性とは赤紫色に染まる物質と定義した。肺浸潤性粘液性腺癌と診断された 5 例中、2 例に異染性を示す粘液様物質がみられたが、その他の癌腫には認められなかった (Table 2)。さらに異染性を示す浸潤性粘液性腺癌は 2 例ともに豊富な細胞質内に異染性顆粒を認める上皮性粘液の所見であり、EHE の間質性粘液とは異なる所見であった (Fig. 5)。

腫瘍細胞が比較的小型で核異型が弱い細胞像の場合、異染性を示す粘液様物質は EHE を推定するうえで重要な所見になると思われる。ただし、今回の検討症例数は少なく、また呼吸器領域で異染性を示す代表的な腫瘍に腺様嚢胞癌があることや異染性を示す転移性悪性腫瘍も考慮しておく必要があると思われる。

EHE の予後については転移や死亡例が報告されている^{1,2)}。

Shibayama ら³⁾は、腫瘍径が 3 cm 以上、組織学的に壊死および高度の核異型、核分裂像増加のうち 2 つ以上の所見のあるもの、または Synaptophysin 陽性を示す EHE は予後

不良であったと報告している。本例は 3 cm 大ではあったが、組織学的な悪性所見および Synaptophysin は陰性であった。術後の経過は良好であったが、今後も経過観察が必要と思われる。

EHE は形態学的類似点の多い腺癌のピットフォールとして認識しておく必要があり、細胞像に加え、May-Giemsa 染色の異染性を示す粘液様物質の所見は EHE を疑う手掛かりになるとと思われる。

著者らは開示すべき利益相反はありません。

本論文の要旨は第 62 回日本臨床細胞学会総会 (春期大会) (2021 年 6 月, 千葉) にて発表した。

謝辞: 本症例について、臨床情報を提供していただきました当院呼吸器・乳腺外科 前田亮先生に深謝いたします。

Abstract

Background : Lung epithelioid hemangioendothelioma (EHE) is a rare vascular neoplasm, and diagnosis by cytology is often challenging. We report a case of EHE diagnosed by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) biopsy. We also reviewed the cytology slides and found metachromatic mucous material by May-Giemsa staining.

Case : A 50s-year-old woman underwent EBUS-TBNA of a left hilar mass. Cytologic examination showed loosely cohesive clusters of epithelioid cells containing irregular nuclei with nucleoli and intracytoplasmic vacuoles. These cytologic findings suggested adenocarcinoma, however, histopathology revealed positive results for endothelial markers, and the final pathological diagnosis was EHE. We reevaluated the cytological findings and found metachromatic myxoid material by May-Giemsa staining of the sections.

Conclusion : The cytological features of this case were similar to those of adenocarcinoma, making differentiation between the two difficult. Detection of metachromatic interstitial mucus is useful for the diagnosis of EHE.

文 献

- 1) Weiss, S. W., Enzinger, F. M. Epithelioid hemangioendothelioma : a vascular tumor often mistaken for a carcinoma. *Cancer* 1982 ; 50 : 970-981.
- 2) Mentel, T., Beham, A., Calonje, E., et al. Epithelioid hemangioendothelioma of skin and soft tissue : clinicopathologic and immunohistochemical study of 30 patients. *Am J Surg Pathol* 1997 ; 21 : 363-374.
- 3) Shibayama, T., Makise N., Motoi T., et al. Clinicopathologic Characterization of Epithelioid Hemangioendothelioma in a Series of 62 Cases : A Proposal of Risk Stratification and Identification of a Synaptophysin-positive Aggressive Subset. *Am J Surg Pathol* 2021 ; 45 : 616-626.
- 4) 吉川敏雄, 政池コズエ, 柳井豊秀・ほか. 肺の類上皮血管内皮腫の2例. *日臨細胞会誌* 1996 ; 35 : 232-236.
- 5) 藤山淳三, 上野真由美, 河又國士・ほか. 肺類上皮血管内皮腫の1例. *日臨細胞会誌* 1995 ; 34 : 1222-1223.
- 6) 古田則行, 都竹正文, 星 利良・ほか. 類上皮血管内皮腫の1例. *日臨細胞会誌* 1995 ; 34 : 722-727.
- 7) 保坂典子, 荒井健一, 櫻井博文・ほか. 肺類上皮血管内皮腫の1例. *日臨細胞会誌* 2002 ; 41 : 415-421.
- 8) 飯原久仁子, 植草 正, 松田 聡・ほか. 肝, 肺, 頭皮にみられた類上皮血管内皮腫の1例. *日臨細胞会誌* 1998 ; 37 : 96-99.
- 9) 津田陽二郎, 松山篤二, 竹中 賢・ほか. 胸膜に発生した類上皮血管内皮腫の1例. *日臨細胞会誌* 2020 ; 59 : 243-247.

短 報

 α -アミラーゼ結晶を認めた耳下腺結節の1例

内田 準¹⁾ 田中 小夜¹⁾ 安河内達郎¹⁾ 甲斐 桜子¹⁾
村田建一郎³⁾ 山田 優衣²⁾

小倉記念病院検査技師部病理検査課¹⁾, 同 病理診断科²⁾, 関門医療センター病理診断科³⁾

背景：唾液腺領域でアミラーゼ結晶を伴う唾液腺結節はまれであり，その細胞学的所見を報告する。

症例：70歳代，女性．左耳下部の結節を指摘され，当院耳鼻科へ紹介受診となった．超音波検査およびMRIでは約20mm大の境界明瞭な結節を認めた．穿刺吸引細胞診では，炎症細胞や組織球とともに多数の結晶成分が散見された．多彩な形状を示す結晶成分は免疫細胞化学にて α -アミラーゼ陽性であった．

結論：穿刺吸引細胞診にて多彩な形状を示す結晶が採取された場合はアミラーゼ結晶を念頭に置く必要がある．

Key words : Parotid gland, Fine needle aspiration cytology, Amylase crystalloids, Review

I. はじめに

唾液腺領域の穿刺吸引細胞診 (fine needle aspiration cytology : FNA) で出現する種々の結晶成分の中で，チロシン結晶や膠原線維結晶は比較的良好に知られているが，アミラーゼ結晶はまれである．多彩な形状を示す好酸性のガラス質様の結晶物質として，1983年にTakedaら¹⁾により報告された．その後，結晶の成分は免疫組織化学およびタンパク電気泳動法や質量分析法によりアミラーゼであると報告されている^{2,3)}．

今回われわれは，耳下腺FNAにてアミラーゼ結晶を認めた耳下腺結節を経験したので報告する．

II. 症 例

患 者：70歳代，女性．

主 訴：左耳下部のしこり．

既往歴：慢性腎臓病 (stage G5)，2型糖尿病，高血圧症．

喫煙歴：なし．

現病歴：左耳下部のしこりと疼痛を自覚し，近医歯科を受診．抗生剤を処方されるも改善がなく，徐々に増大するため近医耳鼻科を受診．やや硬性な左耳下部結節を指摘され，精査目的のため当院耳鼻科へ紹介受診となった．超音波検査にて約20mm大の境界明瞭で内部に嚢胞域を含む低エコー結節が認められ，MRI検査においても低信号を示す結節が指摘された．腫瘍の鑑別目的のため，超音波ガイド下によるFNAが施行された．

III. 細胞学的所見

FNAでは約2mlの茶褐色調の液体が吸引された．細胞像は好中球を主体とする炎症細胞と単～多核の組織球とともに結晶成分が散見された (Fig. 1)．結晶の形状は六角形や四角形など多彩であり，ギムザ染色では濃青色を示した (Fig. 2a)．また，それらの結晶は免疫細胞化学にて α -アミラーゼ陽性であった (Fig. 2b)．悪性を疑う異型細胞は出現

A case of a parotid gland nodule with α -amylase crystalloids

Jun UCHIDA¹⁾, C. T., I. A. C., Sayo TANAKA¹⁾, C. T., I. A. C., Tatsuro YASUKOCHI¹⁾, C. T., I. A. C., Sakurako KAI¹⁾, C. T., I. A. C., Kenichiro MURATA³⁾, M. D., Yui YAMADA²⁾, M. D.

¹⁾Department of Clinical Laboratory, Pathological Examination Section, ²⁾Department of Diagnostic Pathology, Kokura Memorial Hospital

³⁾Department of Diagnostic Pathology, Kanmon Medical Center

論文刷請求先 〒802-8555 北九州市小倉北区浅野3の2の1 小倉記念病院検査技師部病理検査課 内田 準

2023年4月18日受付

2023年7月2日受理

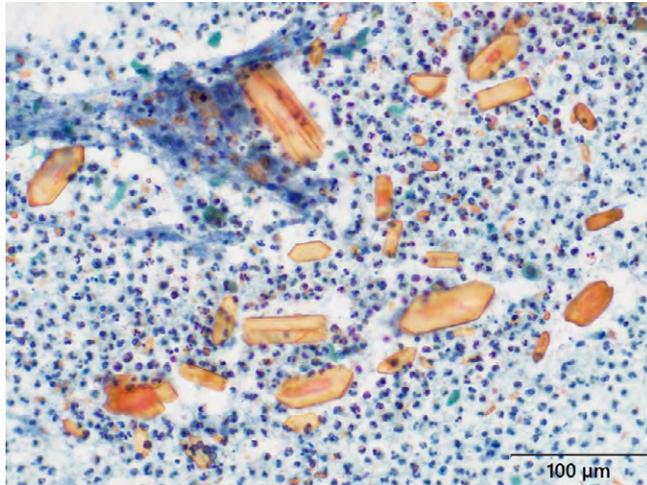


Fig. 1 Fine-needle aspiration cytology (Papanicolaou staining, ×20). Crystalloids of various shapes, presenting with a glassy, eosinophilic appearance, are seen admixed with inflammatory cells.

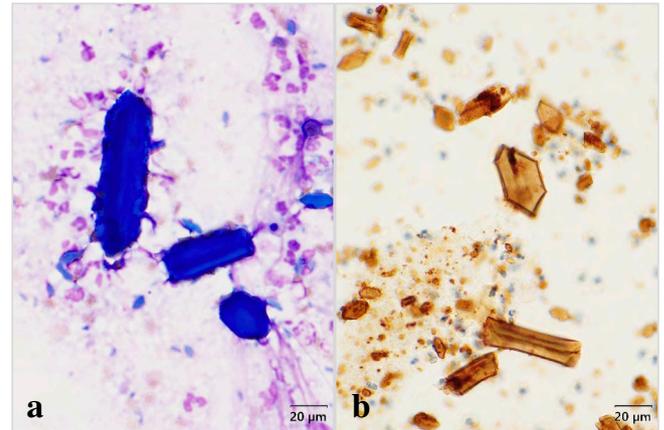


Fig. 2 Fine-needle aspiration cytology (a : Giemsa staining, ×40 ; b : Immunocytochemical staining, ×40). a : Giemsa-stained smear showing deep blue crystalloids ; b : The crystalloids showing positive immunocytochemical staining for α -amylase.

Table 1 Characteristics of crystalloids found in the salivary gland, including those found in our case

	Size (μm)	Shape	Papanicolaou staining	Giemsa staining	H & E staining	Associated disease
Tyrosine	30-45 (average)	Petal, floret (refractile)	Yellowish to orangophilic	Turquoise blue	Eosinophilic (pink)	Pleomorphic adenoma, Polymorphous adenocarcinoma, Adenoid cystic carcinoma, Non-neoplastic cyst
Collagenous	Variable (30-50 in diameter)	Radially arranged, needle shaped fibers	Light greenophilic	Not available	Eosinophilic (pink)	Pleomorphic adenoma, Myoepithelioma, Myoepithelial carcinoma
α -Amylase	5-500	Rod, square, rhomboid, polyhedral, hexagonal, rectangular, cuboid, rhombohedral, needle, granular	Bright orange (eosinophilic glassy)	Deep blue	Eosinophilic (pink)	Sialoadenitis, Sialolithiasis, Benign cyst, Warthin tumor, Pleomorphic adenoma, Granuloma
This case	3-192	Hexagonal, square, rhombohedral	Bright orange	Deep blue	Not available	Unknown

しておらず良性と判定した。

IV. 考 察

唾液腺領域のFNAに出現する種々の結晶成分は大きさや形状、染色性などに違いがあり、形態的に鑑別が可能である^{2,4-10}。過去に報告されている各結晶の特徴と本例をTable 1にまとめた^{2,4-10}。チロシン結晶は屈折性の花びら形や小花型が特徴的であり、多形腺腫や非腫瘍性嚢胞、腺

様嚢胞腫などの病変で出現する⁴⁻¹⁰。膠原線維結晶は放射状の針状結晶を呈し、多形腺腫や筋上皮腫および筋上皮癌などでみられることがある^{4,5,7,8,10}。一方、アミラーゼ結晶は棒状、四角形、菱形および多面体など多彩な形状を示し、唾液腺炎や嚢胞性病変ならびに異物反応を伴う肉芽腫などに関連すると記載されている^{2,4-8,10}。また、アミラーゼの結晶形成に関しては唾液腺分泌物の過飽和により生じるとの見解^{1,4-7}もあるが、いまだ明確な機序は解明されていない。

本例の結晶を過去の報告と比較すると、大きさは 3~192 μm で、最も高頻度に見られた形状は六角形あるいは四角形であった。パパニコロウ染色では好酸性ガラス質様の明るいオレンジに染色され、ギムザ染色では濃青色に染色された。以上のように、大きさや形状および染色性は文献に記述されている特徴とほぼ類似しており^{2,4-8,10}、また免疫細胞化学的に α -アミラーゼ陽性であることから、アミラーゼ結晶と考えられた。

なお、本例は外科的切除は行われず、組織学的診断に至っていないが、結節は縮小し、その後、24 ヶ月間の経過観察で著変はなかった。おそらく FNA 時に排膿されたと思われる、その後の経過から考えると唾液腺炎などの良性疾患であったと推察される。

V. 結 語

今回、アミラーゼ結晶を伴う耳下腺結節を経験した。アミラーゼ結晶は唾液腺炎などの良性病変でのみ報告されており、唾液腺悪性腫瘍での報告例は現段階では確認できない。今後の症例の蓄積が望まれるが、臨床的に悪性を否定できない症例であってもアミラーゼ結晶を証明することにより、過剰な治療を回避する一助となり、手術の回避あるいは縮小手術に留めることができる可能性がある。唾液腺の FNA にて多彩な形状を示す結晶が採取された場合にはアミラーゼ結晶を考慮し判定を行う必要がある。

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 61 回日本臨床細胞学会秋期大会 (2022 年 11 月, 仙台) において発表した。

謝辞 本例の免疫細胞化学に際してご協力いただきました久留米大学病院 病理診断科・病理部 河原明彦技師に深謝いたします。

Abstract

In this article, we present a case of a parotid gland nodule, in which the aspiration cytology specimen showed amylase crystalloids. The patient, a woman in her 70 s, diagnosed as having a nodule in the left parotid region, was referred to our otolaryngology department. Imag-

ing revealed a well-demarcated nodule measuring approximately 20 mm in diameter. Aspiration cytology showed a large number of crystalloids with inflammatory cells. Immunocytochemically, these crystalloids were positive for α -amylase. It is important to consider the possibility of amylase crystalloids in cases where the aspiration cytology specimens show crystalloids of various shapes.

文 献

- 1) Takeda, Y., Ishikawa, G. Crystalloids in salivary duct cysts of the human parotid gland. Scanning electron microscopical study with electron probe X-ray microanalysis. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol* 1983 ; 399 : 41-48.
- 2) Johnson, F. B., Oertel, Y. C., Ammann, K. Sialadenitis with crystalloid formation : a report of six cases diagnosed by fine-needle aspiration. *Diagn Cytopathol* 1995 ; 12 : 76-80.
- 3) Boutonnat, J., Ducros, V., Pinel, C., et al. Identification of amylase crystalloids in cystic lesions of the parotid gland. *Acta Cytol* 2000 ; 44 : 51-56.
- 4) Kuwabara, H., Ishizaki, S., Akashi, S., et al. α -Amylase Crystalloid Granuloma in the Parotid Gland. *Diagn Cytopathol* 2015 ; 43 : 114-116.
- 5) Yada, N., Kashima, K., Daa, T., et al. α -amylase crystalloid granuloma of the parotid gland : case report and review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012 ; 114 : e43-e48.
- 6) Kocak, C. Amylase crystalloids in a cystic lesion of the parotid gland diagnosed by fine needle aspiration cytology. *Int J Med Rev Case Rep* 2019 ; 3 : 444-446.
- 7) Ho, C., Sasaki, C. T., Prasad, M. L. Crystalloid granulomas of the parotid gland mimicking tumor : a case report with review of the literature. *Int J Surg Pathol* 2012 ; 21 : 282-286.
- 8) Issac, R. M., Oommen, A. M., Mathai, J. M. Crystalloids in salivary gland lesions. *J Cytol* 2014 ; 31 : 194-195.
- 9) Nasuti, J. F., Gupta, P. K., Fleisher, S. R., et al. Nontyrosine crystalloids in salivary gland lesions : Report of seven cases with fine-needle aspiration cytology and follow-up surgical pathology. *Diagn Cytopathol* 2000 ; 22 : 167-171.
- 10) Lopez-Rios, F., Diaz-Bustamante, T., Serrano-Egea, A., et al. Amylase crystalloids in salivary gland lesions : Report of a case with a review of the literature. *Diagn Cytopathol* 2001 ; 25 : 59-62.

ERCP による胆管ブラシ擦過が有用であった 原発性硬化性胆管炎 (PSC) の 1 例

伊佐山絹代¹⁾ 舟橋 幸子²⁾ 川口 宏美²⁾ 佐藤沙知子²⁾
李 治平³⁾ 安達 章子³⁾

さいたま赤十字病院検査部¹⁾, 同 病理部²⁾, 同 病理診断科³⁾

背景 : Primary sclerosing cholangitis (PSC) は予後不良のまれな疾患である。

症例 : 30 代, 男性. 潰瘍性大腸炎の併発, 肝機能障害, 著明な胆管狭窄より PSC を疑い, 肝生検で PSC の診断となった. 経過中, 胆汁細胞診においてやや大型の異型細胞が出現し, 胆管癌との鑑別が困難であった. しかし, 内視鏡的逆行性胆管膵管造影法 (ERCP) による胆管ブラシ擦過の細胞には明らかな異型を認めなかった.

結論 : PSC における胆汁細胞診は胆管ブラシ擦過の細胞所見を併せて総合的に判断することが有用と思われた.

Key words : Primary sclerosing cholangitis, Bile juice, Brushing cytology by ERCP, Mucinous metaplasia, Case report

I. はじめに

Primary sclerosing cholangitis (PSC) は多発性の胆管狭窄による慢性的な胆汁のうっ滞により肝機能障害が徐々に進行し, 胆汁性肝硬変症, 肝不全を呈する予後不良のまれな疾患である¹⁾. 胆汁細胞診において核異型を伴う場合は, しばしば良悪の鑑別が問題となる. 今回, 経過観察中の PSC の胆汁に強い細胞異型が認められ胆管癌を疑ったが, endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP)

の胆管ブラシ擦過を併用することが癌との鑑別に有用であった症例を報告する.

II. 症 例

患 者 : 30 代, 男性.

経 過 : 10 代 (X-20 年) より上腹部痛があり, 黄疸および肝機能障害で入退院を繰り返していたが, 肝生検等施行するも確定診断には至らなかった. X-1 年, 胆管炎の症状があり, 近医にて ERCP を施行したところ下部胆管の狭窄が認められステント留置を行った. X 年 7 月, 下痢の症状も認めたため大腸内視鏡を施行したところ潰瘍性大腸炎の診断となる. 10 月, 胆管狭窄の精査目的で当院肝胆膵内科を紹介された. 血液生化学的検査で肝機能障害や胆道系酵素の上昇を認めたため, ERCP を施行したところ, 総胆管から胆嚢管, および肝内胆管の一部に狭窄が認められ, 右肝内胆管の閉塞に対しステントを留置した. 肝生検が施行され, 臨床所見を併せて PSC と診断された. 内視鏡的胆管ドレナージ (endoscopic retrograde biliary drainage : ERBD) を挿入し, ステロイド治療が開始され経過観察となった.

A case of primary sclerosing cholangitis in which the critical diagnostic role of bile duct brush cytology obtained by ERCP was revealed

Kinuyo ISAYAMA¹⁾, C. T., I. A. C., Sachiko FUNABASHI²⁾, C. T., I. A. C., Hiromi KAWAGUCHI²⁾, C. T., J. S. C., Sachiko SATO²⁾, C. T., I. A. C., Chih-Ping LI³⁾, M. D., Akiko ADACHI³⁾, M. D.

¹⁾Central Clinical Laboratory, ²⁾Department of Pathology, ³⁾Department of Diagnostic Pathology, Japanese Red Cross Saitama Hospital

論文別刷請求先 〒 330-8553 さいたま市中央区新都心 1 の 5 さいたま赤十字病院検査部 伊佐山絹代

2023 年 5 月 2 日受付

2023 年 9 月 5 日受理

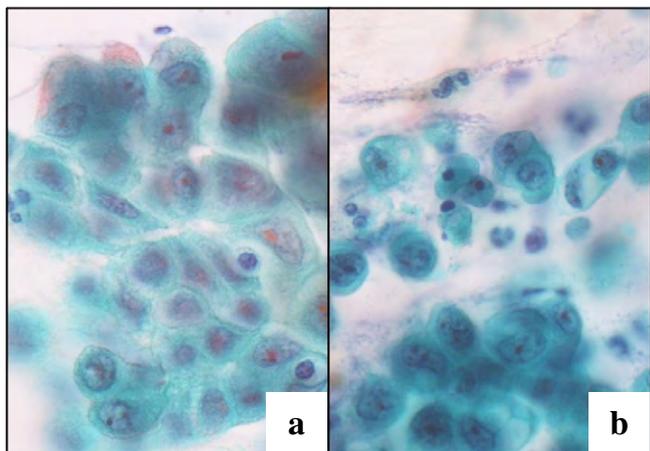


Fig. 1 a : Sheets of cells showing irregular nuclear outlines, but no prominent nuclear protrusions. Prominent nucleoli are observed in some of the cells, but hyperchromasia is not apparent. In addition, some mucin-containing cells can also be seen (Pap. staining, $\times 100$). b : Atypical cells seen as isolated cells or arranged in sheets. Low N/C ratios, and irregular outlines of the nuclei and nucleoli are observed. Hyperchromasia is not prominent (Pap. staining, $\times 100$).

III. 細胞所見

X 年, 初回胆汁細胞診は清浄な背景にシート状集塊が出現しており, 集塊辺縁の核の飛び出しや散在傾向もほとんどみられず再生上皮細胞と報告した. X+2 年ごろから炎症性背景と胆汁色素の濃縮, 細胞異型を認めるものや細胞の散在傾向が顕著になり疑陽性の判定が続いた. X+3 年の胆汁細胞診では, 結合性の弱いシート状集塊と孤在性にやや大型の異型細胞が出現していた. 明らかな壊死は認められなかった. 集塊状になった前述の異型細胞は細胞質に粘液を有し, 粘液で核が圧排され核形不整を伴っていた. しかしながら N/C 比は低く, 核が飛び出す像も認められなかった (Fig. 1a). 孤在性の異型細胞は核形不整が目立ち, 不整形の核小体を有し, 核クロマチンの増量は目立たなかった (Fig. 1b). シート状集塊の端の細胞が, 内側に巻き込まれて重なり合い²⁾, あたかも不規則重積のようにみえる像や (Fig. 2a), 孤在性の異型細胞の出現が胆管癌との鑑別を難しくしていたが, 核クロマチンの増量がみられないことから良悪鑑別困難 (疑陽性) に留めることができた. X+5 年, スtent 交換の際に画像上胆管壁が肥厚している部分について ERCP による胆管ブラシ擦過が施行されたが, 結合性の強いシート状集塊が得られ, X+3 年に出現したような異型細胞は認められなかった (Fig. 3).

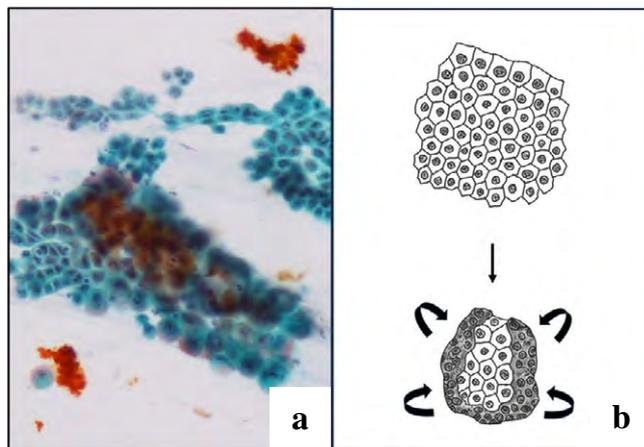


Fig. 2 The peripheral cells in this sheet-like cluster are piled up inward, with resultant overlapping. In addition, irregular outlines of some nuclei are also noted (a : Pap. staining, $\times 20$; b : schema).

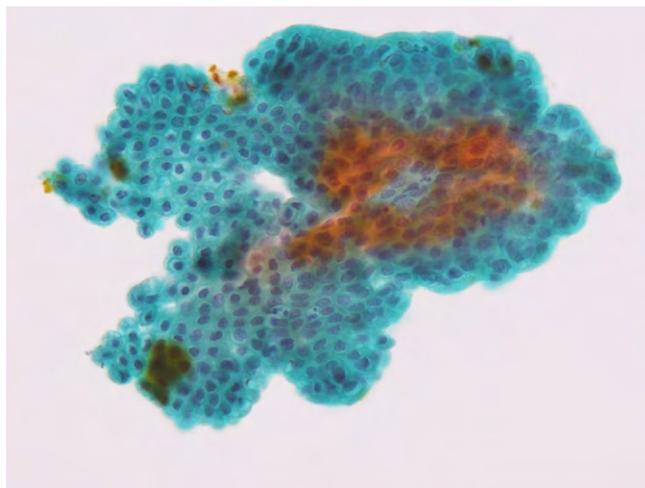


Fig. 3 Cells in the brush cytology specimen obtained by ERCP. Cell sheets showing smooth and regular borders. There is neither pleomorphism, nor irregular nuclear outlines (Pap. staining, $\times 40$).

IV. 組織所見

X 年の肝生検では門脈域の硝子化がみられ, 胆管の狭窄や粘液上皮化生を伴った胆管の周囲に輪状の線維化と炎症細胞浸潤が認められ, PSC に矛盾しない像であった (Fig. 4).

V. 考 察

PSC の有病率は人口 10 万人あたり 0.95 人であり, 20 代の若年者と 60 代の高齢者の二峰性を認める¹⁾. 若年者は炎症性腸疾患の合併が多く, 本例も潰瘍性大腸炎を合併して

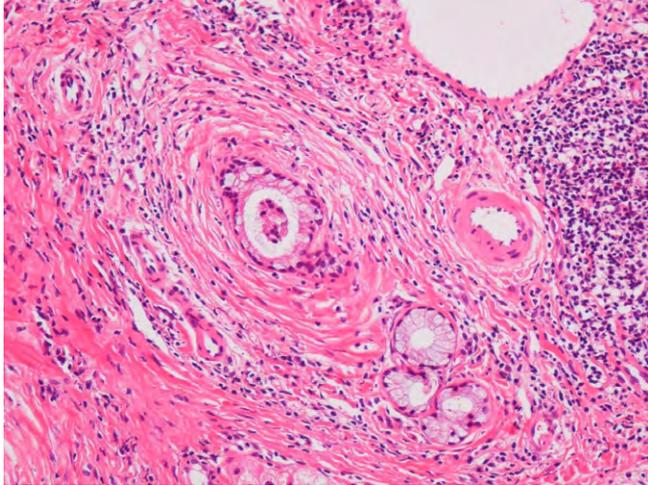


Fig. 4 Histopathology of the liver biopsy specimen. The bile ducts show strictures and mucinous metaplasia. Concentric layers of fibrous tissue admixed with inflammatory cells are noted (HE staining, $\times 20$).

いた。PSCの原因は不明で有効な治療法は確立していない。

貯留胆汁細胞診は、胆汁が長時間うっ滞することにより、胆管から剥離した上皮細胞の変性を加味して鏡検する必要がある。変性所見として、細胞間結合の低下、シート状集塊の辺縁が重なり合い全体が丸まっていくことが挙げられ、非腫瘍性細胞においてもこれらの特徴を認めるようになる³⁾。PSCに限らず胆汁がうっ滞する良性疾患は総胆管結石、腫瘤形成性膵炎などがあるが、細胞変性を考慮して安易に陽性と判定しないように注意する必要がある。PSCの細胞像は成書には癌との鑑別が困難と記載されているが³⁾、実際の細胞像の写真は少ない。本例の胆汁細胞診の細胞像をまとめると、①背景は炎症性で壊死はなく濃縮した胆汁色素が出現していた。②シート状集塊の辺縁が内側に巻き込まれて、細胞同士が重なり合い、不規則重積のようにみえた(Fig. 2b)。③粘液上皮化生細胞と思われる細胞が認められ、粘液で核が圧排されることによる核形不整を呈していた。④核クロマチン増量が乏しく不整形の核小体が際立って見える孤在性の異型細胞が目立っていたことが挙げられる。②の所見および④の孤在性細胞の出現は、前述のとおり貯留胆汁における特徴的な変性所見と考えられる。また、不整な核小体や核形不整を伴う細胞が認めら

れるものの、核クロマチン増量が乏しいことより、核異型の所見は炎症による反応や変性によるものが示唆される。総合的に判断すると、悪性を強く示唆する所見は認められなかった。ERCPによる胆管ブラシ擦過細胞はシート状集塊で出現し、辺縁の細胞は整っており、個々の細胞は大小不同や核形不整をほとんど認めなかった。PSCにおける胆汁細胞診判定は慢性胆汁うっ滞による特徴的な変性所見が加わることにより、良悪の鑑別が困難な場合がある。このような場合、比較的新鮮な細胞が得られやすいERCPによる胆管ブラシ擦過の所見を合わせて総合的に判断することが肝要であると思われた。

筆者らに、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33回埼玉臨床細胞学会・埼玉臨床細胞医学術集会(2014年3月、浦和)で発表した。

Abstract

Background : Primary sclerosing cholangitis (PSC) is a rare disease with a poor prognosis.

Case : Herein, we present the case of a male patient in his 30s with ulcerative colitis, who presented to us with abnormal liver function test results, elevated biliary enzyme levels, and prominent biliary strictures. We confirmed the diagnosis of PSC by liver biopsy. While the initial biliary cytology was benign, atypical cells were found in the subsequent cytology specimen. We considered adenocarcinoma of the bile duct in the differential diagnosis. However, there was no prominent hyperchromasia and the cytology was classified as suspicious.

Conclusion : Bile duct brushing cytology by endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) could play a critical role in the diagnosis of PSC.

文 献

- 菅野 敦, 正宗 淳, 下瀬川徹, PSCとIgG4硬化性胆管炎. 肝胆膵 2013; 67: 389-397.
- 古旗 淳, 権田厚文, 阿部佳之・ほか, 胆汁・膵液の細胞診. Medical Technology 2005; 33 (臨増): 1482-1489.
- 若狭朋子, 若狭研一, 岡部純弘・ほか, 胆膵領域の細胞診—EUS-FNAを含めて—. 病理と臨 2013; 31: 388-393.

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, 令和 4 年 3 月 10 日一部改正, 令和 5 年 3 月 27 日一部改正)<https://www.mhlw.go.jp/content/001077424.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。
通常の診療以外の目的を有する場合は「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」の規定する「研究」に該当することから、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に基づき執筆者の属する施設での倫理委員会の承認番号を本文中に明記すること (承認番号: XXX などと記載)。9 例までのケース・シリーズの記述的研究は、原則として症例報告と同様に扱う。ただし、対象群と比較研究や通常の診療行為を超えるもの等は「研究」の範疇に含まれる。報告の内容によっては、対象患者の同意を得るもしくは倫理委員会の承認を受けてアウトの機会を提供するなどの対応が必要となる。
- 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.jbcc.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/jbcc/>

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://jbcc.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/jbcc/>)。
- 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, 所属のほかに論文別刷請求先, 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。光顕写真（細胞像、組織像）の倍率は撮影時の対物レンズ倍率を用いるが、写真へのスケールの挿入が好ましい。電顕写真については撮影時の倍率を表示するか、または写真にスケールを入れる。
 - 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、同住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⁾が是認している、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 Edi-

tors. 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 6月一部改定
 1994年 6月一部改定
 1997年 6月一部改定
 1999年 6月一部改定
 2009年 5月一部改定
 2009年 6月一部改定
 2009年 11月一部改定
 2010年 4月一部改定
 2010年 9月一部改定
 2011年 3月一部改定
 2011年 8月一部改定
 2012年 4月一部改定
 2014年 5月一部改定
 2018年 11月17日一部改定
 2019年 3月23日一部改定
 2019年 9月24日一部改定
 2020年 11月21日一部改定（二重投稿に関する規定追加、等）
 2021年 4月17日一部改定
 2022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/001077424.pdf>)

1962年本誌発刊
 2003年 7月30日日本規定制定
 2004年 12月28日全部改正
 2008年 7月31日全部改正
 2020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、個人の特長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

(令和 4 年 3 月 10 日一部改正)

(令和 5 年 3 月 27 日一部改正)

目次

前文	47
第 1 章 総則	47
第 1 目的及び基本方針	47
第 2 用語の定義	47
第 3 適用範囲	50
1 適用される研究	50
2 死者に係る情報	50
3 日本国外において実施される研究	50
第 2 章 研究者等の責務等	50
第 4 研究者等の基本的責務	50
1 研究対象者等への配慮	50
2 教育・研修	51
第 5 研究機関の長の責務等	51
1 研究に対する総括的な監督	51
2 研究の実施のための体制・規程の整備等	51
第 3 章 研究の適正な実施等	51
第 6 研究計画書に関する手続	51
1 研究計画書の作成・変更	51
2 倫理審査委員会への付議	52
3 研究機関の長による許可等	52
4 研究の概要の登録	52
5 研究の適正な実施の確保	52
6 研究終了後の対応	52
第 7 研究計画書の記載事項	53
第 4 章 インフォームド・コンセント等	54
第 8 インフォームド・コンセントを受ける手続等	54
1 インフォームド・コンセントを受ける手続等	54
2 電磁的方法によるインフォームド・コンセントの取得	59
3 試料・情報の提供に関する記録	60
4 研究計画書の変更	60
5 説明事項	60

6	研究対象者等に通知し，又は研究対象者等が容易に知り得る状態に置くべき事項	61
7	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	61
8	インフォームド・コンセントの手続等の簡略化	61
9	同意の撤回等	62
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	62
1	代諾の要件等	62
2	インフォームド・アセントを得る場合の手続等	62
第5章	研究により得られた結果等の取扱い	63
第10章	研究により得られた結果等の説明	63
1	研究により得られた結果等の説明に係る手続等	63
2	研究に係る相談実施体制等	63
第6章	研究の信頼性確保	63
第11章	研究に係る適切な対応と報告	63
1	研究の倫理的妥当性及び科学的合理性の確保等	63
2	研究の進捗状況の管理・監督及び有害事象等の把握・報告	64
3	大臣への報告等	64
第12章	利益相反の管理	64
第13章	研究に係る試料及び情報等の保管	64
第14章	モニタリング及び監査	65
第7章	重篤な有害事象への対応	65
第15章	重篤な有害事象への対応	65
1	研究者等の対応	65
2	研究責任者の対応	65
3	研究機関の長の対応	65
第8章	倫理審査委員会	66
第16章	倫理審査委員会の設置等	66
1	倫理審査委員会の設置の要件	66
2	倫理審査委員会の設置者の責務	66
第17章	倫理審査委員会の役割・責務等	66
1	役割・責務	66
2	構成及び会議の成立要件等	66
3	迅速審査等	67
4	他の研究機関が実施する研究に関する審査	67
第9章	個人情報等，試料及び死者の試料・情報に係る基本的責務	67
第18章	個人情報の保護等	67
1	個人情報等の取扱い	67
2	試料の取扱い	67
3	死者の試料・情報の取扱い	67
第10章	その他	67
第19章	施行期日	67
第20章	経過措置	67
第21章	見直し	68

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法律（平成 15 年法律第 57 号。以下「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を行っている。

近年、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、令和 3 年に、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、令和 3

年 6 月 30 日廃止）

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、令和 3 年 6 月 30 日廃止）

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、次に掲げる全ての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) 試料

血液、体液、組織、細胞、^{せつ}排泄物及びこれらから抽出したDNA等、人の体から取得されたもの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

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

(10) 研究対象者等

研究対象者に加えて、代諾者等を含めたものをいう。

(11) 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。

(12) 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。

(13) 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。

(14) 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。

(15) 学術研究機関等

個人情報保護法第16条第8項に規定する学術研究機関等をいう。

(16) 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。

(17) 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、次に掲げるいずれかの者は除く。

- 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

(18) 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。

(19) 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。

(20) 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。

(21) 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。

(22) インフォームド・コンセント

研究の実施又は継続（試料・情報の取扱いを含む。）に関する研究対象者等の同意であって、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なされるものをいう。

(23) 適切な同意

試料・情報の取得及び利用（提供を含む。）に関する研究対象者等の同意であって、研究対象者等がその同意について判断するために必要な事項が合理的かつ適切な方法によって明示された上でなされたもの（このうち個人情報等については、個人情報保護法における本人の同意を満たすもの）をいう。

(24) 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・コンセント又は適切な同意を与えることができ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・コンセント又は適切な同意を与えることができる者をいう。

(25) 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・コンセント又は適切な同意を与えることができる者を含めたものをいう。

(26) 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。

(27) 個人情報

個人情報保護法第2条第1項に規定する個人情報をいう。

(28) 個人識別符号

個人情報保護法第2条第2項に規定する個人識別符号をいう。

(29) 要配慮個人情報

個人情報保護法第2条第3項に規定する要配慮個人情報をいう。

(30) 仮名加工情報

個人情報保護法第2条第5項に規定する仮名加工情報をいう。

(31) 匿名加工情報

個人情報保護法第2条第6項に規定する匿名加工情報をいう。

(32) 個人関連情報

個人情報保護法第2条第7項に規定する個人関連情報をいう。

(33) 個人情報等

個人情報、仮名加工情報、匿名加工情報及び個人関連情報をいう。

(34) 削除情報等

個人情報保護法第41条第2項に規定する削除情報等をいう。

(35) 加工方法等情報

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35条第1号に規定する加工方法等情報をいう。

(36) 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。

(37) 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

(38) 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。

(39) 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。

(40) 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。

(41) 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、我が国の研究者等により実施され、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、次に掲げるアからウまでのいずれかの研究に該当する場合は、この指針の対象としない。

ア 法令の規定により実施される研究

イ 法令の定める基準の適用範囲に含まれる研究

ウ 試料・情報のうち、次に掲げるもののみを用いる研究

①既に学術的な価値が定まり、研究用として広く利用され、かつ、一般に入手可能な試料・情報

②個人に関する情報に該当しない既存の情報

③既に作成されている匿名加工情報

2 死者に係る情報

この指針は、我が国の研究者等により実施され、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・医学系研究であって、死者に係る情報を取り扱うものについて準用する。

3 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（日本国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研究に用いられる個人情報の保護について適切な措置が講じられる旨

(3) 日本国外の研究者等に対して我が国から既存試料・情報の提供のみを行う場合は、この指針が適用され、第8及び第9の関連する規定を遵守しなければならない。

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（試料・情報の取扱いに関する事項を含む。）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、当該研究機関において実施される研究の内容に応じて、研究の実施に関する情報を研究対象者等に通知し、又は研究対象者等が容易に知り得る状態に置かれることを確保しなければならない。
- (4) 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

なければならない。

- (5) 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。
- (6) 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。
- (7) 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。
- (8) 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。なお、第8の5②に掲げる事項について同意を受けた既存試料・情報を用いて研究を実施しようとする場合であって、当該同意を受けた範囲内における研究の内容（提供先等を含む。）が特定されたときは、当該研究の内容に係る研究計画書の作成又は変更を行わなければならない。
- (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（全ての研究機関及び研究協力機関の名称、研究者等の氏名並びに既存試料・情報の提供のみを行う者の氏名及び所属する機関の名称を含む。）
- 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（加工する場合にはその方法、仮名加工情報又は匿名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7の規定による研究を実施しようとする場合には、同規定に掲げる全ての要件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、同意を受ける時点において想定される内容並びに実施される研究及び提供先となる研究機関に関する情報を研究対象者等が確認する方法
 - 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（加工する場合にはその方法、仮名加工情報又は匿名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、同意を受ける時点において想定される内容並びに提供先となる研究機関に関する情報を研究対象者等が確認する方法

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・コンセントを受けるとともに、外国（個人情報保護委員会が個人情報保護法施行規則第15条第1項各号のいずれにも該当する外国として定めるものを除く。以下同じ。）にある者に提供する場合にあっては、(1)、(3)又は(4)の手続によるほか、(6)の手続に従わなければならない。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

研究者等は、次のア又はイの手続を行わなければならない。

なお、研究者等は、研究協力機関を介して当該研究のために新たに試料・情報を取得する場合においても、自らア又はイの手続を行う必要がある。また、研究協力機関においては、当該手続が行われていることを確認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試料を用いない研究

(i) 要配慮個人情報を取得する場合

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、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が保障される場合であって、8(1)①から③までに掲げる要件を満たし、かつ、次に掲げるいずれかの要件に該当するときは、8(2)の規定によ

る適切な措置を講ずることによって、要配慮個人情報を取得し、利用することができる。

a 学術研究機関等に該当する研究機関が学術研究目的で当該要配慮個人情報を取得する必要がある場合であって、研究対象者の権利利益を不当に侵害するおそれがない場合

b 研究機関が当該要配慮個人情報を取得して研究を実施しようとすることに特段の理由がある場合で、研究対象者等からインフォームド・コンセント及び適切な同意を受けることが困難である場合

(ii) (i) 以外の場合

研究者等は、必ずしもインフォームド・コンセント及び適切な同意を受けることを要しないが、インフォームド・コンセント及び適切な同意のいずれも受けない場合には、当該研究の実施について、6①から⑩までの事項を研究対象者等に通知し、又は研究対象者等が容易に知り得る状態に置き、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、(3)イを準用する.)。

(2) 自らの研究機関において保有している既存試料・情報を研究に用いる場合

研究者等は、次のア又はイの手続を行わなければならない。

ア 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、次に掲げる(ア)から(エ)までのいずれかの場合に該当するときには、当該手続を行うことを要しない。

(ア) 当該既存試料・情報の全てが次に掲げるいずれかの要件に該当するとき

① 当該既存試料が、既に特定の個人を識別することができない状態にあるときは、当該既存

試料を用いることにより個人情報が取得されることがないこと

② 当該研究に用いられる情報が、仮名加工情報(既に作成されているものに限る.)であること

③ 当該研究に用いられる情報が、匿名加工情報であること

④ 当該研究に用いられる情報が、個人関連情報であること

(イ) (ア)に該当せず、かつ、インフォームド・コンセントを受けることが困難な場合であって、次に掲げる①又は②のいずれかの要件を満たしているとき

① 研究対象者等に6①から③まで及び⑦から⑩までの事項を通知した上で適切な同意を受けているとき

② 当該既存試料・情報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係る研究対象者等の同意のみが与えられているときであって、次に掲げる全ての要件を満たしているとき

(i) 当該研究の実施について、6①から③まで、⑦及び⑧の事項を研究対象者等に通知し、又は研究対象者等が容易に知り得る状態に置いていること

(ii) 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) (ア)に該当せず、かつ、当該既存試料・情報の取得時に5②に掲げる事項について同意を受け、その後、当該同意を受けた範囲内における研究の内容が特定された場合にあっては、当該特定された研究の内容についての情報を研究対象者等に通知し、又は研究対象者等が容易に知り得る状態に置き、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ているとき

(エ) (ア)から(ウ)までのいずれにも該当せず、かつ、次に掲げる①から③までの全ての要件を満たしているとき

① 当該既存試料を用いなければ研究の実施が困難である場合であって、次に掲げるいずれかの要件を満たしていること

(i) 学術研究機関等に該当する研究機関が学術研究目的で当該既存試料・情報を取り扱う必要がある場合であって、研究対

象者の権利利益を不当に侵害するおそれがないこと

(ii) 当該研究を実施しようとすることに特段の理由がある場合であって、研究対象者等からインフォームド・コンセント及び適切な同意を受けることが困難であること

②当該研究の実施について、6①から③まで及び⑦から⑩までの事項を研究対象者等に通知し、又は研究対象者等が容易に知り得る状態に置いていること

③当該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

イ 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。ただし、インフォームド・コンセントを受けない場合には、次に掲げる（ア）から（エ）までのいずれかの場合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仮名加工情報（既に作成されているものに限る.）、匿名加工情報又は個人関連情報であること

（イ）（ア）に該当せず、かつ、当該研究に用いられる情報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係る研究対象者等の同意のみが与えられている場合であって、次に掲げる全ての要件を満たしていること

①当該研究の実施について、6①から③まで、⑦及び⑧の事項を研究対象者等に通知し、又は研究対象者等が容易に知り得る状態に置いていること

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）（ア）に該当せず、かつ、当該研究に用いる情報の取得時に5②に掲げる事項について同意を受け、その後、当該同意を受けた範囲内における研究の内容が特定された場合にあっては、当該特定された研究の内容についての情報を研究対象者等に通知し、又は研究対象者等が容易に知り得る状態に置き、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ていること

（エ）（ア）から（ウ）までのいずれにも該当せず、

かつ、研究対象者等に6①から③まで及び⑦から⑩までの事項を通知した上で適切な同意を受けていること又は次に掲げる①から③までの全ての要件を満たしていること

①次に掲げるいずれかの要件を満たしていること

（i）当該研究に用いられる情報が仮名加工情報（既に作成されているものを除く.）であること

（ii）学術研究機関等に該当する研究機関が学術研究目的で当該研究に用いられる情報を取り扱う必要がある場合であって、研究対象者の権利利益を不当に侵害するおそれがないこと

（iii）当該研究を実施しようとすることに特段の理由がある場合であって、研究対象者等から適切な同意を受けることが困難であること

②当該研究の実施について、6①から③まで及び⑦から⑩までの事項を研究対象者等に通知し、又は研究対象者等が容易に知り得る状態に置いていること

③当該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

他の研究機関に対して既存試料・情報の提供を行う者は、次のア又はイの手続を行わなければならない。

ア 既存の試料及び要配慮個人情報を提供しようとする場合

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（当該既存の試料及び要配慮個人情報を提供する旨を含む.）について口頭によりインフォームド・コンセントを受け、説明の方法及び内容並びに受けた同意の内容に関する記録を作成しなければならない。ただし、これらの手続を行うことが困難な場合であって、次に掲げる（ア）から（ウ）までのいずれかの場合に該当するときは、当該手続を行うことを要しない。

（ア）既存試料のみを提供し、かつ、当該既存試料を特定の個人を識別することができない状態

で提供する場合であって、当該既存試料の提供先となる研究機関において当該既存試料を用いることにより個人情報が取得されることがないとき

(イ) (ア) に該当せず、かつ、当該既存の試料及び要配慮個人情報の取得時に 5② に掲げる事項について同意を受け、その後、当該同意を受けた範囲内における研究の内容(提供先等を含む。)が特定された場合にあっては、当該特定された研究の内容についての情報を研究対象者等に通知し、又は研究対象者等が容易に知り得る状態に置き、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ているとき

(ウ) (ア) 又は (イ) に該当せず、かつ、当該既存の試料及び要配慮個人情報を提供することについて、研究対象者等に 6① から ⑥ まで及び ⑨ から ⑪ までの事項を通知した上で適切な同意を受けているとき又は次に掲げる① から ③ までの全ての要件を満たしているとき

①次に掲げるいずれかの要件を満たしていること(既存試料を提供する必要がある場合にあっては、当該既存試料を用いなければ研究の実施が困難である場合に限る。)

(i) 学術研究機関等に該当する研究機関が当該既存の試料及び要配慮個人情報を学術研究目的で共同研究機関に提供する必要がある場合であって、研究対象者の権利利益を不当に侵害するおそれがないこと

(ii) 学術研究機関等に該当する研究機関に当該既存の試料及び要配慮個人情報を提供しようとする場合であって、当該研究機関が学術研究目的で取り扱う必要があり、研究対象者の権利利益を不当に侵害するおそれがないこと

(iii) 当該既存の試料及び要配慮個人情報を提供することに特段の理由がある場合であって、研究対象者等から適切な同意を受けることが困難であること

②当該既存の試料及び要配慮個人情報を他の研究機関へ提供することについて、6① から ⑥ まで及び ⑨ から ⑪ までの事項を研究対象者等に通知し、又は研究対象者等が容易に知り得る状態に置いていること

③当該既存の試料及び要配慮個人情報が提供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 ア以外の場合

研究に用いられる情報(要配慮個人情報を除く。)の提供を行うときは、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適切な同意を受けなければならない。ただし、次の(ア)から(エ)までのいずれかの要件に該当するときは、当該手続を行うことを要しない。

(ア) 当該研究に用いられる情報が、個人関連情報である場合であって、次に掲げる①又は②のいずれかの場合に該当するとき

①提供先となる研究機関が、当該個人関連情報を個人情報として取得することが想定されないと

②提供先となる研究機関が、当該個人関連情報を個人情報として取得することが想定される場合であって、次に掲げるいずれかの場合に該当するとき

(i) ア(ウ)①(i)から(iii)までの規定中「試料及び要配慮個人情報」とあるのを、「個人関連情報」と読み替えた場合におけるア(ウ)①(i)から(iii)までに掲げるいずれかを満たしていること

(ii) 提供先となる研究機関において研究対象者等の適切な同意が得られていることを当該研究に用いられる情報の提供を行う者が確認していること

(イ) 適切な同意を受けることが困難な場合であって、当該研究に用いられる情報が匿名加工情報であるとき

(ウ) (ア) 又は (イ) に該当せず、かつ、当該研究に用いられる情報の取得時に 5② に掲げる事項について同意を受け、その後、当該同意を受けた範囲内における研究の内容(提供先等を含む。)が特定された場合にあっては、当該特定された研究の内容についての情報を研究対象者等に通知し、又は研究対象者等が容易に知り得る状態に置き、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ているとき

(エ) (ア) から (ウ) までのいずれにも該当せず、

かつ、適切な同意を受けることが困難な場合であって、ア(ウ)①から③までの規定中「試料及び要配慮個人情報」とあるのを、「研究に用いられる情報」と読み替えた場合におけるア(ウ)①から③までに掲げる全ての要件を満たしているとき

(4) 既存試料・情報の提供のみを行う者等の手続

既存試料・情報の提供のみを行う者等は、(3)の手続に加えて、次に掲げる全ての要件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(以下「所属機関の長」という。)は、既存試料・情報の提供が適正に行われることを確保するために必要な体制及び規程(試料・情報の取扱いに関する事項を含む。)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(ア)又はイ(ア)①、②(i)若しくは(イ)により既存試料・情報の提供を行う場合、その提供について所属機関の長に報告すること

ウ 既存試料・情報の提供のみを行う者は、(3)ア(イ)若しくは(ウ)又はイ(ア)②(ii)、(ウ)若しくは(エ)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、所属機関の長の許可を得ていること

エ 既存試料・情報の提供のみを行う者が(3)ア(イ)若しくは(ウ)又はイ(ウ)若しくは(エ)により既存試料・情報の提供を行う場合には、所属機関の長は、当該既存試料・情報の提供に関する情報を研究対象者等に通知し、又は研究対象者等が容易に知り得る状態に置かれることを確保すること

(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

(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を行わなければならない。

ア 研究者等は、次に掲げる全ての事項を確認すること

(ア) 当該既存試料・情報に関するインフォームド・コンセントの内容又は(3)の規定による当該既存試料・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

関による当該既存試料・情報の取得の経緯

イ 既存試料・情報の提供を受ける場合((3)ア(ア)又はイ(ア)①若しくは(イ)に該当する場合を除く。)であって、次に掲げるいずれかの要件を満たしていること

(ア) (3)イ(ア)②に該当することにより、既存の個人関連情報の提供を受けて研究を行う場合には、(2)イの規定に準じた手続を行うこと
(イ) (3)ア(イ)若しくは(ウ)又はイ(ウ)若しくは(エ)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③まで及び⑦から⑩までの事項を研究対象者等が容易に知り得る状態に置き、かつ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

(6) 外国にある者へ試料・情報を提供する場合の取扱い

ア 外国にある者(個人情報保護法施行規則第16条に定める基準に適合する体制を整備している者を除く。以下ア及びイにおいて同じ。)に対し、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外国にある者に委託する場合を含む。)は、当該者に対し試料・情報を提供することについて、あらかじめ、イに掲げる全ての情報を当該研究対象者等に提供した上で、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、次に掲げる(ア)から(ウ)までのいずれかの場合に該当するときは、この限りでない。

(ア) 提供する試料・情報の全てが次に掲げる①又は②のいずれかの場合に該当するとき

① 当該試料・情報(②に該当する研究に用いられる情報を除く。)の全てが次に掲げるいずれかの要件に該当し、当該試料・情報の提供について、当該試料・情報の提供を行う機関の長に報告すること

(i) 適切な同意を受けることが困難な場合であって、提供しようとする試料が特定の個人を識別することができない状態にあり、提供先となる研究機関において当該試料を用いることにより個人情報が取得されることがないこと

(ii) 適切な同意を受けることが困難な場合であって、提供しようとする研究に用い

- られる情報が匿名加工情報であること
- (iii) 提供しようとする研究に用いられる情報が、個人関連情報（提供先となる研究機関が当該個人関連情報を個人情報として取得することが想定される場合を除く。）であること
- ②提供しようとする研究に用いられる情報が個人関連情報（提供先となる研究機関が当該個人関連情報を個人情報として取得することが想定される場合に限る。）であって、次に掲げるいずれかの要件に該当し又は提供先となる研究機関において同意が得られていることを当該個人関連情報の提供を行う者が確認し、倫理審査委員会の意見を聴いた上で、当該個人関連情報の提供を行う機関の長の許可を得ていること
- (i) 学術研究機関等に該当する研究機関が当該個人関連情報を学術研究目的で共同研究機関である外国にある者に提供する必要がある場合であって、研究対象者の権利利益を不当に侵害するおそれがないこと
- (ii) 学術研究機関等に該当する外国にある者に当該個人関連情報を提供する場合であって、提供先となる研究機関が学術研究目的で取り扱う必要がある、研究対象者の権利利益を不当に侵害するおそれがないこと
- (iii) 当該個人関連情報を提供することに特段の理由がある場合であって、提供先となる研究機関において研究対象者等の適切な同意を取得することが困難であること
- (イ) (1) イ (イ) ②(i) ただし書きの規定により要配慮個人情報を新たに取得して、当該要配慮個人情報を外国にある者に提供する場合であって、次に掲げる全ての要件を満たしていることについて倫理審査委員会の意見を聴いた上で、試料・情報の提供を行う機関の長の許可を得ているとき
- ①適切な同意を受けることが困難であること
- ②(ア) ②(i) から (iii) までの規定中「個人関連情報」とあるのを、「要配慮個人情報」と読み替えた場合に、(ア) ②(i) から (iii) までに掲げるいずれかの要件に該当すること
- ③(1) に掲げる要件を全て満たし、8 (2) の規定による適切な措置を講ずること
- ④イに掲げる全ての情報を研究対象者等に提供すること
- (ウ) 適切な同意を受けることが困難な場合であって、(ア) 又は (イ) に該当しないときに、次に掲げる全ての要件を満たしていることについて倫理審査委員会の意見を聴いた上で、試料・情報の提供を行う機関の長の許可を得ているとき
- ①(ア) ②(i) から (iii) までの規定中「個人関連情報」とあるのを、「試料・情報」と読み替えた場合に (ア) ②(i) から (iii) までに掲げるいずれかの要件を満たしていること
- ②当該研究の実施及び当該試料・情報の外国にある者への提供について、あらかじめ、イに掲げる全ての情報並びに 6①から⑥まで、⑨及び⑩の事項を研究対象者等に通知し、又は研究対象者等が容易に知り得る状態に置いていること
- ③当該試料・情報が提供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 外国にある者に対し、試料・情報を提供する者が、アの規定において、研究対象者等に提供しなければならない情報は以下のとおりとする。
- ①当該外国の名称
- ②適切かつ合理的な方法により得られた当該外国における個人情報の保護に関する制度に関する情報
- ③当該者が講ずる個人情報の保護のための措置に関する情報
- ウ 外国にある者（個人情報保護法施行規則第 16 条に定める基準に適合する体制を整備している者に限る。）に対し、試料・情報を提供する者は、研究対象者等の適切な同意を受けずに当該者に試料・情報を提供した場合には、個人情報の取扱いについて、個人情報保護法第 28 条第 3 項で求めている必要な措置を講ずるとともに、研究対象者等の求めに応じて当該必要な措置に関する情報を当該研究対象者等に提供しなければならない。
- 2 電磁的方法によるインフォームド・コンセントの取得
- 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

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確保し、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に報告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 当該研究対象者に係る研究協力機関の名称、既存試

料・情報の提供のみを行う者の氏名及び所属する機関の名称並びに全ての研究責任者の氏名及び研究機関の名称

- 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ず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（加工する場合にはその方法、仮名加工情報又は匿名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 外国にある者に対して試料・情報を提供する場合には、1(6)イに規定する情報
- ⑰ 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
- ⑱ 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
- ⑲ 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
- ⑳ 侵襲を伴う研究の場合には、当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容
- ㉑ 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、同意を受ける時点において想定される内容並びに実施される研究及び提供先となる研究機関に関する情報を研究対象者等が確認する方法

②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、又は研究対象者等が容易に知り得る状態に置くべき事項

1の規定において、研究対象者等に通知し、又は研究対象者等が容易に知り得る状態に置く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利用又は提供を開始する予定日
- ④試料・情報の提供を行う機関の名称及びその長の氏名
- ⑤提供する試料・情報の取得の方法
- ⑥提供する試料・情報を用いる研究に係る研究責任者（多機関共同研究にあっては、研究代表者）の氏名及び当該者が所属する研究機関の名称
- ⑦利用する者の範囲
- ⑧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
- ⑨研究対象者等の求めに応じて、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
- ⑩⑨の研究対象者等の求めを受け付ける方法
- ⑪外国にある者に対して試料・情報を提供する場合には、1(6)イに規定する情報

7 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、次に掲げる全ての要件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

8 インフォームド・コンセントの手続等の簡略化

1又は4の規定において、次の(1)①から④までに掲げる要件を全て満たし、(2)①から③までに掲げる措置を講ずる場合には、1又は4の規定に基づきインフォームド・コンセントの手続等の簡略化を行うことができる。

- (1) 研究者等は、次に掲げる全ての要件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に規定されているとおり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（1(6)ア(イ)に基づき外国にある者へ試料・情報を提供する場合に限る。）
- (2) 研究者等は、(1)の規定により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・情報の取得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・情報が取得され、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・情報の取得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

9 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ずるとともに、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、当該措置を講ず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、理解を得るよう努めなければならない。

- ①研究が実施又は継続されることに関して与えた同意の全部又は一部の撤回
- ②研究について通知され、又は容易に知り得る状態に置かれた情報に基づく、当該研究が実施又は継続されることの全部又は一部に対する拒否(第9の1(1)イ(ア)②の拒否を含む。)
- ③7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ときは、次に掲げる全ての要件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(ア)から(ウ)までのいずれかの場合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き、研究機関の長の許可を受けたときは、代諾者ではなく当該研究対象者からインフォームド・コンセントを受けるとする。

- ①研究の実施に侵襲を伴わない旨
- ②研究の目的及び試料・情報の取扱いを含む研究の実施についての情報を親権者又は未成年後見人等が容易に知り得る状態に置き、当該研究が実施又は継続されることについて、当該者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ときは、(1)ア①の選定方針に従って代諾者等を選定し、当該代諾者等に対して、第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は、インフォームド・アセントを得る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、次に掲げる全ての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取得するなど、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らるるものを得た場合 ((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ず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つては文部科学大

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つ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試料・情報に係る資料 (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、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、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、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、当該研究機関の長が実施を許可した研究に係る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、当該研究機関において保管する情報等について、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.) を伴う研究であつ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、仮名加工情報及び削除情報等(個人情報保護法第41条第1項の規定により行われた加工の方法に関する情報にあっては、その情報を用いて仮名加工情報の作成に用いられた個人情報を復元できるものに限る。)並びに匿名加工情報及び加工方法等情報の保管(削除情報等又は加工方法等情報については、これらの情報を破棄する場合を除く。)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、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、必要な措置を講ずるとともに、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

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、次に掲げる全ての要件を満たしていなければならない。

- ①審査に関する事務を的確に行う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っては、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.）を伴う研究であって介入を行うものについて、当該研究の実施の適正性及び研究結果の信頼性を確保するために必要な調査を行い、研究責任者に対して、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ことを知った場合には、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、次に掲げる全ての要件を満たさなければならない。①から③までに掲げる者については、それぞれ他を同時に兼ねることはで

きない。会議の成立についても同様の要件とする。

- ①医学・医療の専門家等，自然科学の有識者が含まれていること
- ②倫理学・法学の専門家等，人文・社会科学の有識者が含まれていること
- ③研究対象者の観点も含めて一般の立場から意見を述べる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の審査に該当する場合，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，試料及び死者の試料・情報に係る基本的責務

第18 個人情報の保護等

1 個人情報等の取扱い

研究者等及び研究機関の長は，個人情報の不適正な取得及び利用の禁止，正確性の確保等，安全管理措置，漏えい等の報告，開示等請求への対応などを含め，個人情報等の取扱いに関して，この指針の規定のほか，個人情報保護法に規定する個人情報取扱事業者や行政機関等に適用される規律，条例等を遵守しなければならない。

2 試料の取扱い

研究者等及び研究機関の長は，試料の取扱いに関して，この指針の規定を遵守するほか，個人情報保護法，条例等の規定に準じて，必要かつ適切な措置を講ずるよう努めなければならない。

3 死者の試料・情報の取扱い

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試料・情報に関しても，この指針の規定のほか，個人情報保護法，条例等の規定に準じて適切に取り扱い，必要かつ適切な措置を講ずるよう努めなければならない。

第10章 その他

第19 施行期日

この指針は，令和5年7月1日から施行する。

第20 経過措置

(1) この指針の施行の際現に改正前のこの指針又は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

針若しく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、個人情報保護関連法令及びガイドラインの規定が遵守される場合に限り、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、現に改正前のこの指針又は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若しく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21 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 (2023~2024年度)

委員長: 都築豊徳

担当理事: 大平達夫

委員: 安倍秀幸

黒川哲司

内藤嘉紀

則松良明

棟方 哲

幹事: 石田克成

査読委員: 相島慎一

秋元太志

安倍秀幸

碓 益代

池畑浩一

石田克成

伊藤崇彦

今村好章

上原 剛

内山智子

蝦名康彦

大金直樹

大城由美

大橋隆治

岡 俊郎

小椋聖子

小貫麻美子

利部正裕

梶原直央

加藤 拓

金子真弓

川崎 隆

河原明彦

岸野万伸

京 哲

工藤明子

黒川哲司

小材和浩

小林佑介

近藤哲夫

酒井康弘

佐々木 優

佐藤慎也

塩澤 哲

下田将之

石田和之

近藤英司

長尾俊孝

古田則行

柳井広之

金山和樹

青木大輔

畔上公子

新井正秀

伊倉義弘

池本理恵

石橋ますみ

稲垣 宏

岩崎雅宏

宇佐美知香

内山 瞳

遠藤浩之

大久保文彦

大谷 博

大原 樹

岡部義信

刑部光正

小野里香織

香川聖子

梶原 博

加藤智美

金子佳恵

川崎朋範

河原邦光

鬼島 宏

清川貴子

久布白兼行

黒田 一

小嶋基寛

小林陽一

今野 良

坂谷暁夫

佐々木素子

佐藤誠也

重田昌吾

藤井多久磨

伊藤以知郎

近藤哲夫

中里宜正

星 利良

山口 倫

西川 武

青木 弘

阿曾達也

荒木邦夫

池田勝秀

石井脩平

市村友季

井上耕佑

岩瀬春子

碓井宏和

宇月美和

小穴良保

大久保陽一郎

太田浩良

大森真紀子

岡本三四郎

尾崎 敬

小野瀬 亮

柿沼廣邦

加勢宏明

加藤久盛

金田倫子

川瀬里衣子

河村憲一

岸本浩次

清永加菜

久保勇記

小池勇輝

小塚祐司

小松宏彰

才荷 翼

坂谷貴司

佐々木陽介

佐藤美紀子

品川明子

稲葉真由美

品川明子

中澤久美子

前田ゆかり

青木裕志

阿部彰子

有田茂実

池田 聡

石井真美

伊藤以知郎

井野元智恵

岩田 卓

薄田勝男

梅澤 敬

大池信之

大河戸光章

大塚重則

小賀厚徳

岡山香里

小田瑞恵

帯包妃代

垣花昌俊

片岡竜貴

門田球一

鹿股直樹

川西なみ紀

神田浩明

木下勇一

金 美善

熊木伸枝

神田真規

小西晴久

小宮山慎一

齋藤生朗

桜井孝規

笹 秀典

佐藤康晴

芝原一樹

岡田真也

鈴木美那子

二村 梓

前田宜延

秋澤叔香

阿部英二

有安早苗

池田純一郎

石岡伸一

伊東恭子

今井 裕

岩田英紘

白田実男

浦野 誠

大石徹郎

大崎博之

大沼一也

緒方 衝

奥川 馨

尾田三世

小山徹也

笠井孝彦

片岡史夫

加戸伸明

神尾多喜浩

河野哲也

菊池 朗

木村文一

草苺宏有

久山佳代

孝橋賢一

小林裕明

小山芳徳

齊藤英子

佐々木健司

佐治晴哉

佐藤由紀子

澁谷 潔

河原明彦

田中良太

野村秀高

三宅真司

秋葉 純

阿部直也

飯田哲士

池田真利子

石川 亮

伊藤聡史

今野元博

岩本雅美

内田克典

海野洋一

大井恭代

大澤幸希光

大橋瑠子

岡田真也

奥野高裕

小田義直

甲斐敬太

風間暁男

片山博徳

金山和樹

川上 史

河野裕夫

木佐貫篤

喜友名正也

草野弘宣

栗田智子

古賀 裕

小林博久

近藤英司

斉藤元章

佐々木伸也

佐藤 啓

塩沢英輔

島尻正平

島田宗昭	清水和彦	清水健	清水智美	清水禎彦	菅井有
須貝美佳	杉田好彦	杉原綾子	杉本澄美玲	杉山朋子	杉山裕子
助田葵	酒々井夏子	鈴木彩葉	鈴木直	鈴木正人	須藤一久
芹澤昭彦	仙谷和弘	園田顕三	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	高橋芳久
高原大志	高松潔	田口健一	田口雅子	竹井裕二	竹内康英
武田麻衣子	竹中将貴	竹原和宏	橘啓盛	立山義朗	龍見重信
楯真一	田中京子	田中真理	田中綾一	田中良太	棚田諭
田沼順一	田原紳一郎	玉手雅人	玉野裕子	千酌潤	千葉知宏
千代田達幸	塚本徹哉	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	寺本典弘	寺本瑞絵	田路英作
時田和也	徳永英樹	戸澤晃子	枋木直文	刀亀代志	富永英一郎
富安聡	外山志帆	豊島将文	内藤子来	内藤嘉紀	中尾佳史
中川篤	中黒匡人	中里宜正	中澤久美子	永沢崇幸	長嶋健
永瀬智	中谷久美	中塚伸一	仲正喜	仲村勝	中村豊
中山淳	中山富雄	中山宏文	永山元彦	南部雅美	西尾浩
西川武	錦見恭子	西阪隆	西村広健	西村由香里	西村庸子
西村理恵子	西森誠	西山憲一	西山純司	二村梓	丹羽憲司
布引治	野島聡	能登原憲司	野村秀高	野村弘行	野本靖史
則松良明	野呂瀬朋子	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	飛田陽	姫路由香里	平井秀明	平沢晃	平田哲士
平林健一	廣井禎之	廣瀬勝俊	福島裕子	福島万奈	福村由紀
福屋美奈子	藤井智美	藤田茂樹	藤田奈央	藤田大貴	伏見博彰
藤本翔大	藤本正数	藤山淳三	藤原寛行	二神真行	古田則行
古田玲子	古旗淳	星田義彦	星利良	堀江香代	堀由美子
前田純一	前田ゆかり	前田宜延	増田健太	町田知久	松井崇浩
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	松元隆
松山篤二	真里谷奨	丸川活司	丸田淳子	丸山康世	三浦弘守
三浦弘之	三浦理絵	水野美香	三田村卓	湊宏	南口早智子
南優子	三村明弘	宮岡雅	宮城淳	三宅真司	宮崎龍彦
宮嶋葉子	宮本朋幸	棟方哲	村上功	村田和也	村田晋一
村田哲也	村松俊成	最上多恵	元井亨	元井紀子	許田典男
森下由紀雄	森泰輔	守都敏晃	森康浩	森村豊	安岡弘直
安田政実	安永昌史	矢田直美	谷田部恭	柳井広之	柳川直樹
柳田絵美衣	矢納研二	矢野恵子	矢野博久	矢野光剛	矢幡秀昭
山口知彦	山崎奈緒子	山下享子	山田恭輔	山田範幸	山田麻里沙
山ノ井一裕	山本晃人	山元英崇	矢持淑子	横尾英明	横瀬智之
横山俊朗	吉岡治彦	吉澤明彦	吉田功	吉田勤	吉野潔
龍あゆみ	和田直樹	渡邊純	渡辺寿美子	渡邊みか	渡部洋

(50音順)

日本臨床細胞学会雑誌投稿論文規定チェックリスト ver 1.2

2022 年 3 月 12 日

チェックポイント		
<共通項目>		
倫理規定の遵守	<input type="checkbox"/>	https://www.mhlw.go.jp/content/000909926.pdf
平仮名, 常用漢字, 現代仮名づかい	<input type="checkbox"/>	和文をこの範囲の文字で著す.
CGS 単位系の使用	<input type="checkbox"/>	cm, mm, μ m, cm ² , ml, l, g, mg
医学用語	<input type="checkbox"/>	http://jscc.or.jp/wp-content/uploads/2015/05/kaisetsu.pdf
使用可能ファイル	<input type="checkbox"/>	本文, 図表の説明: Microsoft Word®, RTF, TXT, 図: TIFF, JPEG, PDF, 表: Excel
画像解像度	<input type="checkbox"/>	雑誌掲載サイズで 300 dpi 以上
索引用語	<input type="checkbox"/>	英語で 5 語以内 (原則として, 第 1 語: 対象, 第 2 語: 方法, 第 3 語以下: 内容を暗示する単語)
著者全員の利益相反自己申告書提出	<input type="checkbox"/>	http://www.jscc.or.jp/coi/
投稿論文の内容順	<input type="checkbox"/>	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, 英文要旨, 文献, 図及び表の説明, 図, 表, 利益相反自己申告書 (様式 2)
図, 表の説明を入れる位置	<input type="checkbox"/>	図, 表の上下左右ではなくテキストとして文献の後に入れる.

論文の種類は?	<input type="checkbox"/>	総説	原著	調査報告	症例報告	特集	短報	編集者への手紙	読者の声	依頼原稿	
著者数制限	<input type="checkbox"/>	原則 1 名	12 名以内	10 名以内	10 名以内	原著・総説に準じる	6 名以内	6 名以内	原則 1 名	原則として形式は自由	
和文の表題 (共通)	<input type="checkbox"/>	50 字以内									
内容要旨字数制限	<input type="checkbox"/>	500 字以内	500 字以内	500 字以内	500 字以内	同上	300 字以内	要旨不要	要旨不要	同上	
内容要旨内の小見出し	<input type="checkbox"/>	適宜設定	目的 方法 成績 結論	目的 方法 成績 結論	背景 症例 結論	同上	原著または症例報告に準ずる	形式は定めない	規定なし	規定はないが概ね総説と同様	
本文の字数, 枚数制限	<input type="checkbox"/>	10,000 字以内 (概ね A4 判 20 ページ程度)	10,000 字以内 (概ね A4 判 20 ページ程度)	10,000 字以内 (概ね A4 判 20 ページ程度)	6,000 字以内 (概ね A4 判 12 ページ程度)	同上	3000 字以内	刷り上がり概ね 2 ページ以内	1,000 字以内 (A 4 判 2 ページ以内)	規定はないが概ね総説と同様	
図 (写真を含む) の数の制限	<input type="checkbox"/>	制限なし 必要最小限の枚数で	制限なし 必要最小限の枚数で	制限なし 必要最小限の枚数で	制限なし 必要最小限の枚数で	同上	図は 4 枚以内	2 枚以内	用いることはできない	規定はないが概ね総説と同様	
表の数の制限	<input type="checkbox"/>	10 枚以内	10 枚以内	10 枚以内	5 枚以内	同上	1 枚まで	規定なし	同上	規定はないが概ね総説と同様	
英文要旨	<input type="checkbox"/>	250 語以内 (表題, 著者名, 所属名は除く)	250 語以内 (表題, 著者名, 所属名は除く)	250 語以内 (表題, 著者名, 所属名は除く)	250 語以内 (表題, 著者名, 所属名は除く)	同上	100 語以内 (表題, 著者名, 所属名は除く)	要旨不要 本文を和文または英文で著す	要旨不要 本文を和文または英文で著す	規定はないが書く場合には概ね総説と同様	
英文要旨内の小見出し	<input type="checkbox"/>	内容に応じて適宜設定	Objective Study Design Results Conclusion	Objective Study Design Results Conclusion	Background Case (s) Conclusion	同上	小見出しをつけずに 100 語以内	同上	同上	規定はないが書く場合には概ね総説と同様	
引用文献 (著者数筆頭 3 名まで記載)	<input type="checkbox"/>	制限なし	30 編以内	30 編以内	15 編以内	30 編以内	10 編以内	6 編以内	規定はないが編集者への手紙に準ずる	規定はないが書く場合には概ね総説と同様	
称号, 資格略号 (共通)	<input type="checkbox"/>	投稿規定参照 (C.T.のみではなく, 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, 正確に記載する)									
引用順 (共通)	<input type="checkbox"/>	登場順に並べ本文中に肩書番号を付す									

二〇二四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 都 築 豊 徳

〒100-10061 東京都千代田区神田駿河台二丁目一
番一
発行所 公益社団法人 日本臨床細胞学会
駿河台サンライズビル三階
電話〇三(五七七)四六八〇 振替〇〇一〇一〇一三五五四五