

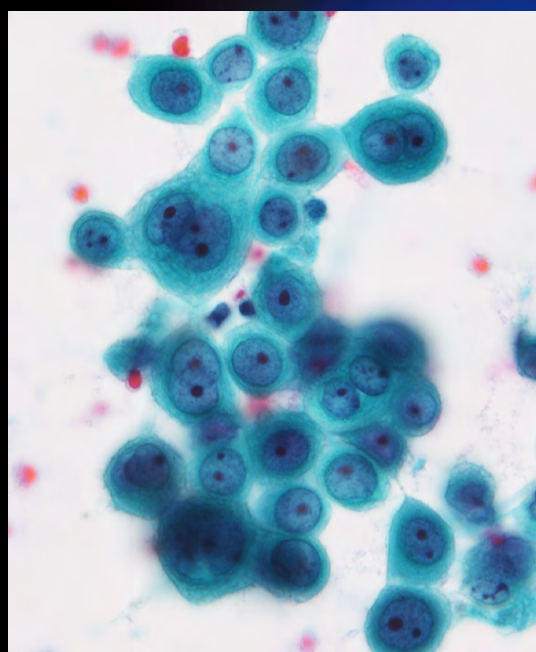
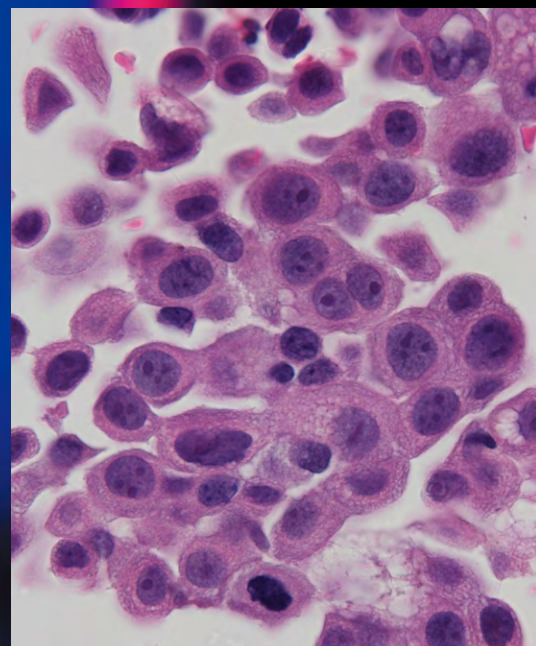
ONLINE ISSN 1882-7233
PRINT ISSN 0387-1193

日 臨 細 胞 誌
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第64巻 第1号 2025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.64 No.

Jan. 2025

1

目 次

巻頭言	大平 達夫
-----	-------

〈症 例〉

卵黄嚢腫瘍への分化を伴った子宮類内膜癌の 1 例

名古屋掖済会病院病理診断科 山田 知里・他 (1)

リンパ節転移から診断された腎集合管 (Bellini 管) 癌の 1 例

医療法人徳洲会成田富里徳洲会病院病理診断科 武田 優作・他 (7)

肺癌精査中に胸水から中皮腫細胞と腺癌細胞が検出された 1 例

社会医療法人天神会新古賀病院臨床検査課 河原真弓子・他 (12)

EBUS-TBNA に腫瘍細胞が出現した中皮腫の 1 例

国立病院機構小倉医療センター臨床検査科 今村 彰吾・他 (18)

好塩基球形胸水を呈し、免疫組織化学染色で ETP-LBL と分類された小児リンパ腫の 1 例

長崎大学病院病理診断科・病理部 中村 仁美・他 (24)

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〉

EBUS-TBNA に腫瘍細胞が出現した中皮腫

(左：パパニコロウ染色，右：H-E 染色) (今村彰吾・他，左：Fig. 2d, 20 頁，右：Fig. 3b, 21 頁)

CONTENTS

Editorial.....	Tatsuo Ohira
----------------	--------------

Clinical Articles

A case of endometrioid carcinoma with yolk sac tumor differentiation Chisato Yamada, et al. (Div. of Diagnostic Pathol., Nagoya Ekisaikai Hosp., Aichi)	(1)
A case of renal collecting duct (Bellini duct) carcinoma diagnosed from lymph node metastasis Yusaku Takeda, et al. (Dept. of Pathol., Med. Corporation Tokushukai Narita Tomisato Tokushukai Hosp., Chiba) ...	(7)
A case in which pleural fluid cytology revealed both mesothelioma cells and lung adenocarcinoma cells Mayuko Kawahara, et al. (Dept. of Clin. Lab., Social Med. Corporation Tenjinkai Shin Koga Hosp., Fukuoka)	(12)
A case of malignant mesothelioma detected by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration Shogo Imamura, et al. (Dept. of Clin. Lab. Med., National Hosp. Org. Kokura Med. Center, Fukuoka)	(18)
Early T-cell precursor lymphoblastic lymphoma (ETP-LBL) associated with basophilic pleural effusion ——A case report—— Hitomi Nakamura, et al. (Dept. of Pathol., Nagasaki Univ. Hosp., Nagasaki)	(24)
Notice to contributors.....	(31)

Cover Photo

Malignant mesothelioma detected by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration
(Left : Pap. stain, Right : H-E stain) (Shogo Imamura, et al., Left : Fig. 2d, p20, Right : Fig. 3b, p21)



巻頭言

Tatsuo Ohira

大平達夫

東京医科大学 呼吸器・甲状腺外科学分野

▶ 進化する医療と日本臨床細胞学会



日本臨床細胞学会は、臨床細胞学・細胞診断学の学術研究とその成果を実地臨床に応用することを推進する専門学会とされています。取り扱う学術内容は、婦人科領域、外科領域、内科領域、病理・病態領域、歯科領域など全ての領域の、特に癌の細胞診断をカバーしています。特筆すべきは、がん検診の実施手段としての有用性で、子宮頸がん検診、子宮体がん検診、肺がん検診、乳がん検診に用いられています。また、医師のみではなく臨床検査技師などが、一緒に学ぶ多職種

が集う学会です。

細胞診断学では、形態学を基本としていますが、近年ではゲノム医学も関係してきています。千葉県の幕張メッセ 国際会議場・東京ベイ幕張ホールで2024年11月に開催された第63回日本臨床細胞学会秋期大会（進伸幸会長）では、多くのゲノムに関係する演題がありました。呼吸器腫瘍学の領域では、遺伝子変異の検査結果に基づく分子標的治療が抗癌剤治療の一つの柱となっています。遺伝子変異を正確に診断し、本来分子標的治療薬の適応となる患者に対して適切な治療を行えるようにすることは重要です。肺癌の診断では、呼吸器内視鏡を用いた診断が進歩しています。胸部CT画像を3次元構築してナビゲーションを行って病変への到達を容易にし、ガイドシースを留置します。ガイドシースを通して細径の超音波を挿入して病変に到達しているかを立体的に把握することが可能となり、診断率が向上しています。従来は、X線透視を用いているため二次元的には病変に到達しているように見えても気管支がわずかにそれていて、適切な検体を採取できていないことを経験することが良くありました。このような技術が向上しても、組織の採取が困難なことを経験することが多く、細胞診のみで診断がつくことを多く経験します。遺伝子検査では、検査に十分な検体を確保することが重要で、組織の採取が勧められています。しかし、組織採取が困難で細胞診検体のみで悪性細胞が検出される際は、細胞診検体を用いた遺伝子変異検査が重要となります。近年では、高感度な遺伝子検査であるコンパクトパネルも日常診療で使用可能となり、細胞診を用いて保険診療として遺伝子検査を行うことも可能となっています。当院では、適切な検体の採取のために気管支鏡検査を行う時に迅速細胞診（ROSE）を行っています。しかし、検査を担当する垣花准教授が、自らその場で染色を行い、十分な検体採取ができているのかを判断しています。気管支鏡検査を行う



内視鏡センターは4階にあり、病理診断科は8階に存在しており、検査士の方に移動して手伝っていただくには離れています。最終診断は、病理診断科で行うため影響はありませんが、内視鏡診断も迅速細胞診も自分で行うのは、負担が大きくなっています。このような問題を解決するには、保険の適切な改定も期待されるところですし、院内での遠隔診断の整備等が必要になってきます。

肺癌の外科治療では、近年、周術期治療の進歩も目を見張るものがあります。当院でも術前に分子標的治療薬を行う治療を行う機会が増えています。そのため術前からの遺伝子検査やPD-L1検査も重要になってきています。術前治療を導入して手術を行った症例では、効果を判定するために今まで以上に詳細な病理検査が必要となっています。そのため、病理医、検査士の負担がさらに増加しています。

手術では、ロボット支援手術が多くの疾患で保険適応となり、欠かせないものになってきています。元々は、1980年代末に米国で開発が開始され、2000年7月に米国食品医薬品局（FDA）の承認を得ています。日本では、2009年に厚生労働省薬事・食品衛生審議会で国内の製造販売が承認されています。その後2012年に前立腺癌に対する前立腺全摘術が最初に保険適応となり、その後に様々な領域に拡がり、呼吸器外科でも縦隔腫瘍や肺腫瘍で保険適応となっています。現在は、多くの施設でロボット支援手術が行われています。ロボットの種類も増加し、現在日本で販売されている手術支援ロボットは4種類になっています。

また、近年、医学にはAIの活用が期待されています。細胞診断学でもAIの技術に応用することが報告されています。2010年ごろにディープラーニング法が開発され飛躍的に技術が向上しています。人工知能と人間の対決では、チェスや将棋などの対決が知られています。当初は、人間が勝っていましたが、今ではチェスでも将棋でもAIに勝つことは難しいとされています。CTによる良性悪性の診断についてAIと医師で対決する研究を行いました。AIに軍配があがりました。AIは、学習能力が高く、短時間で多量の情報を学ぶことが可能です。画像診断では、すでに臨床の一部で診療支援として用いられています。胸部X線でAI診断を行うと気胸の診断や肺野の結節の検出に優れています。最終診断は、医師に委ねられていますが、診断精度や診断のスピードを上げることに寄与しています。将来的には、異常を認めたX線では自動的に警告を発して、見落としを減らすことも可能になるのではないかと期待されます。

このように医療の進歩には、分子生物学の進歩や医療機器の発達や薬剤の開発によるところが大きいと考えられます。適切に患者に還元するために日本臨床細胞学会の果たす役割は大きいものと考えています。今後も、様々な領域の様々な職種の医療者が英知を結集してさらなる医療の進歩に貢献できるように望みます。そして日本臨床細胞学会雑誌は、重要な役割を担っていると思います。

症 例

卵黄囊腫瘍への分化を伴った子宮類内膜癌の 1 例

山田 知里 大池 里枝 田中 瑞穂 山本 侑季
佐藤 朋子 佐竹 立成
名古屋掖済会病院病理診断科

背景：卵黄囊腫瘍への分化を伴った子宮類内膜癌の細胞像に関する報告はまれである。

症例：36 歳，女性。子宮体部内膜擦過細胞診標本には円形ないし類円形細胞が軽度から高度の重積性を示す細胞集塊を形成して認められた。腫瘍細胞の核の長径は平均 $8.5\ \mu\text{m}$ と小さく，核クロマチンは細網状ないし細顆粒状で軽度の増量を示し，小型の核小体が認められた。細胞質は緑色調に淡染し，細胞膜は不明瞭であった。子宮内膜の生検で腺管形成のみられる類内膜癌と細胞質が淡明な腫瘍細胞の胞巣が認められ，子宮内膜癌と診断した。腫瘍は子宮内膜に存在し子宮類内膜癌と細胞質が淡明な細胞の充実性胞巣で構成されていた。細胞質が淡明な細胞は免疫染色で Cytokeratin7, Glypican3, KIT, SALL4 陽性を示し，卵黄囊腫瘍への分化を伴った子宮類内膜癌と診断された。

結論：細胞診標本に認められた卵黄囊腫瘍に由来する細胞は未分化胚細胞腫瘍とは核や核小体が小さい点で，明細胞癌とは細胞質が不透明な点で，高分化類内膜癌とは核が小さく円形である点で鑑別が可能と考えられた。

Key words : Uterus, Cytology, Endometrioid carcinoma, Germ cell tumor, Yolk sac tumor

I. はじめに

卵黄囊腫瘍を合併する子宮類内膜癌の頻度はまれといわれている¹⁾。今回，卵黄囊腫瘍に由来する細胞が子宮体部内膜擦過細胞診で認められ，細胞診断に苦慮した症例を経験したので報告する。

II. 症 例

症 例：36 歳，女性。

既往歴：特になし。

妊娠歴：0 妊 0 産。

現病歴：不正性器出血を主訴に受診した。クスコ診にて子宮内腔から頸部に径 4 cm の腫瘍が突出しており，子宮体部内膜擦過細胞診，内膜生検が行われた。子宮体部内膜擦過細胞診標本では悪性上皮性腫瘍と考え，「陽性」，carcinoma cell とした。内膜生検では組織型の確定診断が困難であったため子宮内膜癌と診断した。準広汎子宮全摘，両付属器摘出，大網部分切除術が行われた。

III. 細胞所見

子宮体部内膜擦過細胞診標本には，核形不整に乏しい円形ないし類円形細胞が中等度～高度の重積性を示した細胞集塊を形成して多数認められ，孤在性に剥離する細胞は少数であった (Fig. 1)。腫瘍細胞の核は小さく，核クロマチンは細網状ないし細顆粒状で，軽度の増量を示し，小型の核小体が認められた。細胞質は緑色調に淡染し細胞膜は不明瞭であった (Fig. 2)。これらの細胞像は，類内膜癌を

A case of endometrioid carcinoma with yolk sac tumor differentiation
Chisato YAMADA, C. T., I. A. C., Rie OIKE, C. T., I. A. C., Mizuho TANAKA, C. T., I. A. C., Yuki YAMAMOTO, M. D., Tomoko SATO, M. D., Tatsunari SATAKE, M. D.

Division of Diagnostic Pathology, Nagoya Ekisaikai Hospital

論文別刷請求先 〒454-8502 名古屋市市中川区松年町 4 の 66 名古屋掖済会病院病理診断科 山田知里

2023 年 7 月 25 日受付

2024 年 6 月 17 日受理

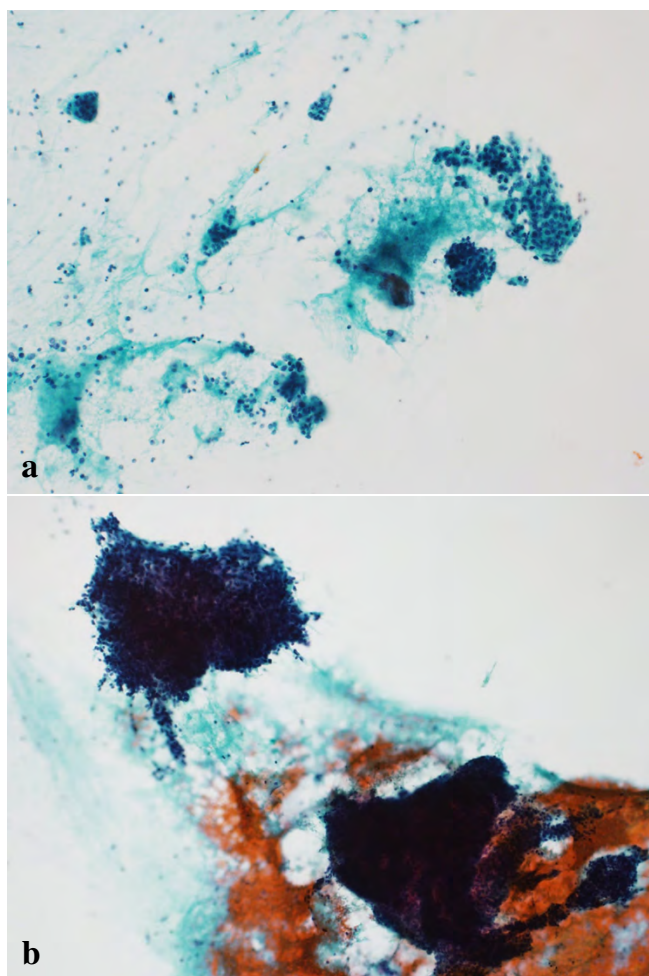


Fig. 1 Cytological findings of endometrial smears.
a : Tumor cells in small and large clusters. A few isolated cells are also observed. Papanicolaou staining, $\times 20$.
b : Some tumor cell clusters exhibit prominent piling up of the cells. Papanicolaou staining, $\times 20$.

じめとする通常経験する子宮内膜癌の細胞像に合致せず、組織型の診断が困難であった。また子宮体部内膜生検で認められた類内膜癌由来の細胞は認められなかった。

IV. 組織学的所見

子宮体部内膜生検組織には間質を伴わない篩状構造を示す類内膜癌成分とともに、小型均一大の核を有し細胞境界が不明瞭な腫瘍細胞の充実性胞巣が認められた (Fig. 3)。後者の組織型が不明であったが癌腫であり、子宮内膜癌と診断した。

摘出した子宮の肉眼像では子宮内腔に隆起する 2.5×4.0 cm 大の腫瘤が認められた (Fig. 4)。HE 染色像では、腫瘤には細胞質が比較的淡明な類円形均一大の腫瘍細胞からなる充実性腫瘍が認められた (Fig. 5)。免疫染色では腫瘍細

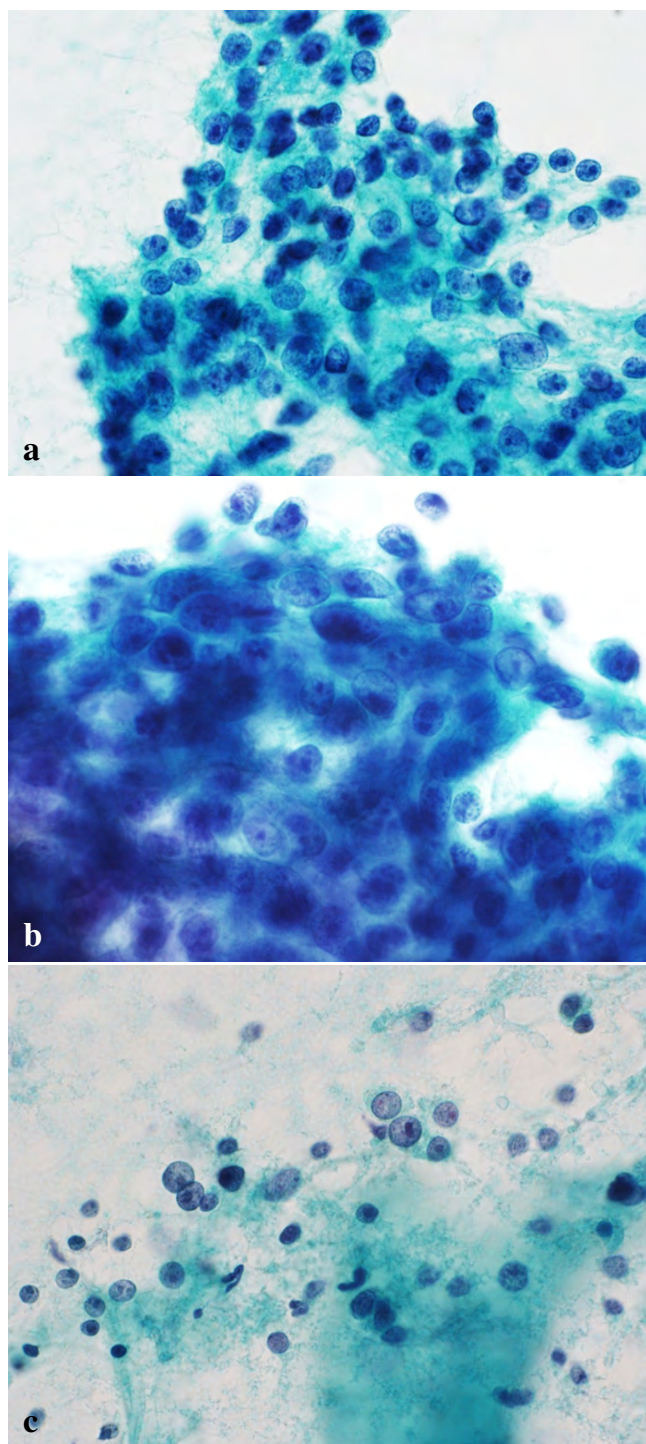


Fig. 2 Cytological findings of endometrial smears.
a : The tumor cells have unclear cytoplasmic margins and contain small round nuclei with reticular chromatin, and small nucleoli. Papanicolaou staining, $\times 100$.
b : High magnification view of the peripheral cells in a cluster (from Fig. 1b). Cells appearing similar to the cells seen in Fig. 2a can be seen. Papanicolaou staining, $\times 100$.
c : High magnification view of the solitary cells seen in Fig. 1a. Most of the cells appear to be naked cells. Papanicolaou staining, $\times 100$.

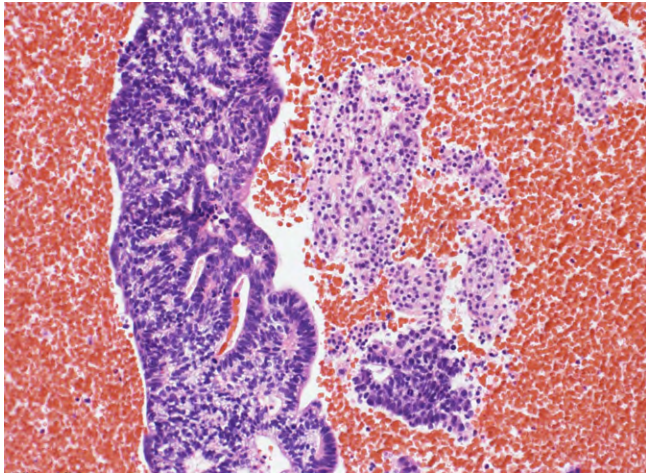


Fig. 3 Histological findings of endometrial biopsy specimens. Well-differentiated endometrioid carcinoma (left) and a carcinoma nest composed of cells with round nuclei and unclear cytoplasmic margins (right). HE staining, $\times 20$.

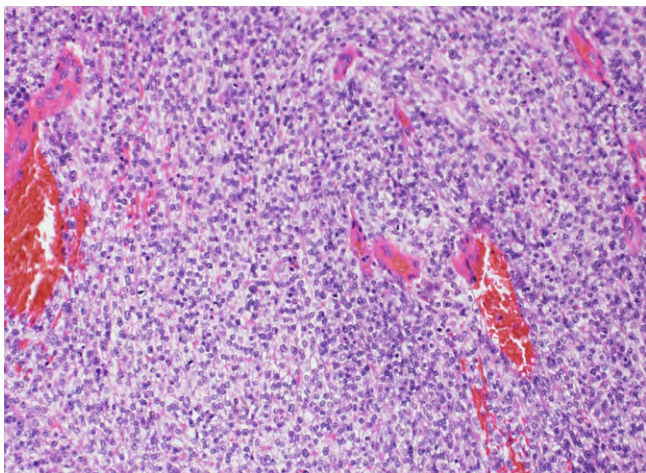


Fig. 5 The carcinoma cells forming a solid nest composed of cells with clear cytoplasm and round nuclei. HE staining, $\times 20$.

胞は AFP, β -HCG 陰性, AE1/AE3, Cytokeratin7, SALL4 (Fig. 6a), Glypican3 (Fig. 6b), KIT 陽性を示した。また、この腫瘍に連続して子宮類内膜癌の像が認められた (Fig. 7)。類内膜癌の成分は全腫瘍の 50% を占めており、腫瘍細胞が腺管を形成する部分 (高分化 (Fig. 8a), 中分化 (Fig. 8b)) と低分化な部分 (Fig. 8c) が混在して認められ、類内膜癌 Grade 2 と診断された。

以上の所見より、卵黄囊腫瘍への分化を伴った類内膜癌と診断された。類内膜癌、中分化、低分化の部分が右卵巣、大網へ転移していた。



Fig. 4 Macroscopic findings of the uterus. A spherical tumor mass can be seen in the uterine cavity.

V. 高分化類内膜癌 (Grade 1) に由来する細胞との比較検討

今回、子宮内膜擦過細胞診標本で認められた卵黄囊腫瘍に由来する腫瘍細胞は組織で認められるほど細胞質が淡明ではなく、また、核腫大、核型不整などの核異型に乏しいため、類内膜癌 G1 との鑑別が必要と考えられた。本例と子宮類内膜癌 G1, 10 例の内膜細胞診標本上の腫瘍細胞の核を 1 例につき 20 個、長径、短径、長径/短径比を計測した。本例は類内膜癌 G1 に比較して長径、短径ともに短く ($p < 0.05$)、腫瘍細胞の長径の平均値は $8.5 \mu\text{m}$ であった。長径短径比は 1.23 で類内膜癌 G1 の 1.35 に比較して小さかった ($p < 0.05$) (Fig. 9)。本例の腫瘍細胞は子宮類内膜癌細胞に比較して、核が小さくかつ円形に近いという結果を示した。

VI. 考 察

子宮類内膜癌に卵黄囊腫瘍が合併する頻度はきわめて低く、子宮体部に発生した癌 626 例のうち 0.5% であったとの報告がある¹⁾。免疫組織学的には腫瘍細胞は Glypican3, SALL4 が 100% (9 例中 9 例) に、AFP が 89% (9 例中 8 例) に陽性を示した、と報告されており¹⁾、今回経験した

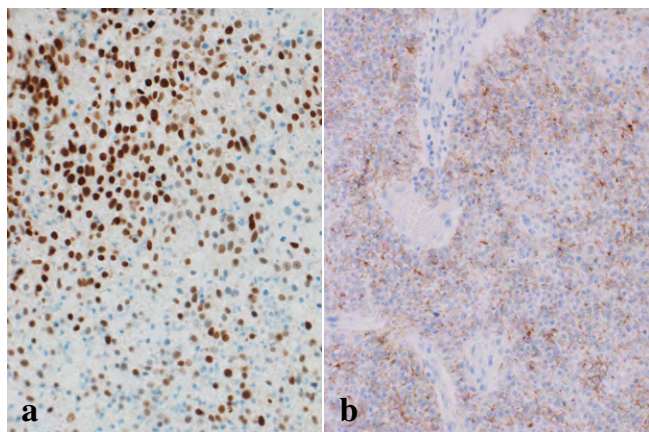


Fig. 6 The tumor cells show positive immunohistochemical staining for SALL4 (a) and Glypican3 (b).
Immunohistochemical staining, $\times 20$ in panels a and b.

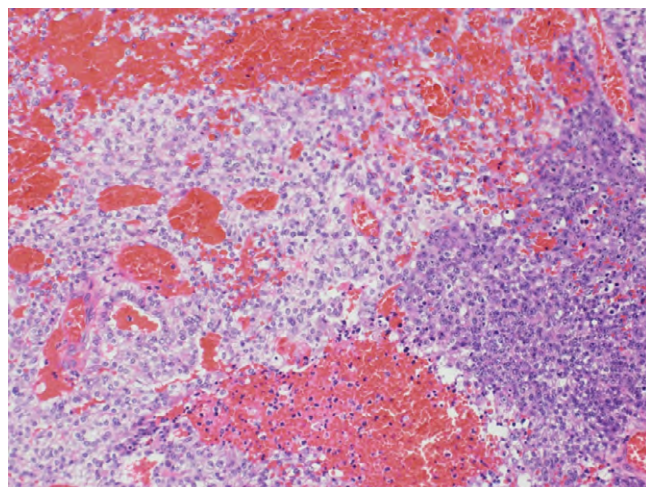


Fig. 7 A solid nest composed of cells with clear cytoplasm and round nuclei showing yolk sac differentiation (left), together with poorly differentiated endometrioid carcinoma (right).
HE staining, $\times 20$.

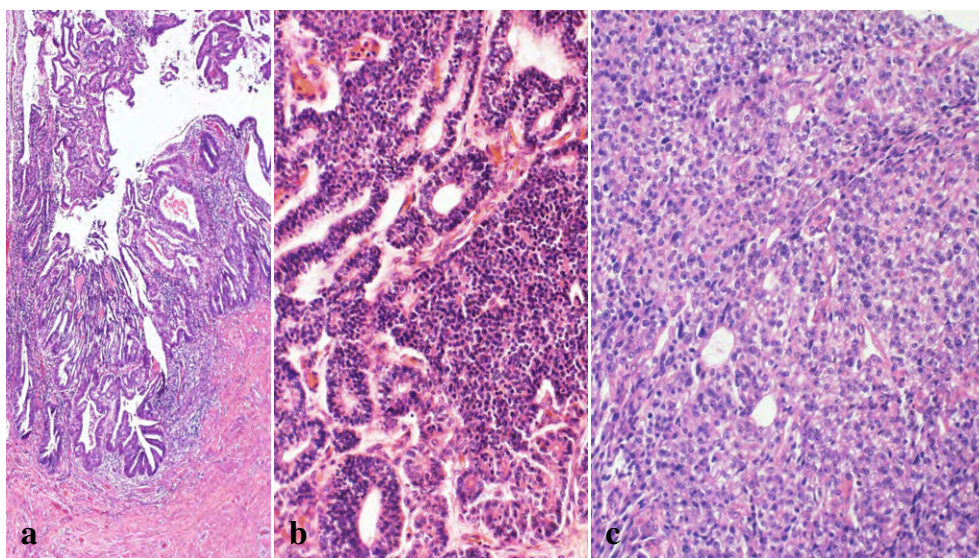


Fig. 8 Histological appearance of the endometrioid carcinoma.
An admixture of areas of well-(a), moderately(b), and poorly differentiated(c) endometrioid carcinoma is seen. HE staining, $\times 4$ in panel a and $\times 20$ in panels b and c.

症例も同様な所見を示していた。文献によると、子宮に発生した卵黄嚢腫瘍の報告 14 例では、3 例が endometrial carcinoma を合併していたと報告されている²⁾。このうち 1 例に well to moderately differentiated adenocarcinoma が合併していた³⁾、と記載されている。また、子宮の卵黄嚢腫瘍に子宮の悪性腫瘍が合併した症例の報告では、類内膜癌のほかは carcinosarcoma が存在すると報告されている¹⁾。卵黄嚢腫瘍の細胞診標本は原発あるいは転移巣からの穿刺吸引、塗抹捺印などの方法で採取された材料で作製され、

その細胞診像については子宮内膜からの吸引細胞診像の報告が 1 例存在する⁴⁾。卵黄嚢腫瘍の組織像は多彩であるので¹⁾、細胞像もそれぞれの組織像を反映しており、一定ではない^{5,6)}。卵黄嚢腫瘍微小嚢胞・網状型の部分からは腫瘍細胞の重積性のある集塊や紡錘形細胞が認められ、粘液腫様の部分からは細胞境界が不明で細胞質に空胞を含む細胞の集塊が認められると記載されている。さらに、壁側板型では長く伸びた好酸性の物質が認められ⁵⁾、内胚葉洞型では腺癌様の立方上皮細胞が認められる⁶⁾と記載されてい

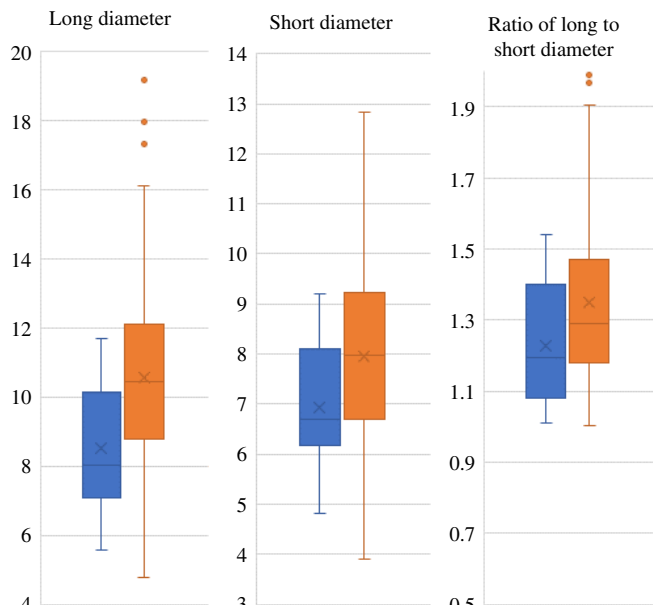


Fig. 9 Long and short diameters and the ratio of the long to short diameter of the nuclei.

Blue: this case. Orange: endometrioid carcinoma G1.

る。今回経験した症例は充実型であり、組織では淡明で豊富な細胞質を有する細胞や、ときに小型で細胞質に乏しい腫瘍細胞で構成される、と記載されている⁷⁾が、その細胞診標本上での細胞像の記載は認めることができなかった。今回経験した卵黄嚢腫瘍の組織像は大部分が充実性の形態を示しており、この部分から採取された組織標本上の腫瘍細胞は未分化胚細胞腫瘍の細胞に類似しているとのことである⁸⁾、細胞診標本に認められる未分化胚細胞腫瘍に由来する細胞は大型円形ないし類円形で、細胞質は淡染し細胞辺縁は不明瞭、核小体が肥大する⁹⁾、と記載されている論文や、細胞質が淡明な細胞が認められたとする報告が認められる¹⁰⁾。本例の腫瘍細胞は核の大きさは長径平均 8.5 μm と小さく (Fig. 9)、核小体の肥大も軽度であった。また、細胞質は緑色調に淡染しており、淡明な細胞は認められなかった。高分化子宮頸内膜癌 (Grade 1) に由来する細胞との鑑別では、卵黄嚢腫瘍に由来する細胞は核が小さく円形に近いという結果が得られた。また文献によれば、明細胞癌の細胞は核がほぼ円形ないし類円形で、大小不同は軽度、クロマチンは微細顆粒状であると述べられており、本例に類似しているが、一方で細胞質が明るい点や細胞境界が明瞭な細胞もみられる点が本例との鑑別点と考えられた¹¹⁾。しかし先に述べたように卵黄嚢腫瘍の形態は多彩なので、今回の細胞像は卵黄嚢腫瘍のうち充実型の部分から得られた細胞形態と理解しておく必要があろう。

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 64 回日本臨床細胞学会総会 (春期大会) (2023 年 6 月, 名古屋) にて発表した。

謝辞 稿を終えるにあたり、本症例の組織診断についてご教授いただいた滋賀医科大学付属病院病理診断科 森谷鈴子先生に厚くお礼申し上げます。

Abstract

Back ground : Endometrioid carcinoma with yolk sac differentiation is very rare and there are few reports on its cytologic features.

Case : A 36-year-old woman was admitted to our hospital with the complaint of irregular vaginal bleeding. An endometrial smear revealed carcinoma cells with unclear cytoplasmic margins containing small round nuclei with reticular chromatin. Cytological diagnosis was difficult, but a protruding tumor was recognized macroscopically in the uterine cavity. The tumor was finally diagnosed as endometrioid carcinoma with yolk sac differentiation from its histopathologic and immunophenotypic features, which included immunohistochemical positivity for SALL4 and Glypican3.

Conclusion : The cytological features seen in this case needed to be differentiated from those of grade 1 endometrioid carcinoma, clear cell carcinoma, and dysgerminoma.

文 献

- 1) Fadare, O., Shaker, N., Alghamdi, A., et al. Endometrial tumors with yolk sac tumor-like morphologic patterns or immunophenotypes : an expanded appraisal. *Mod Pathol* 2019 ; 32 : 1847-1860.
- 2) Zhang, H., Liu, F., Wei, J., et al. Mixed germ cell tumor of the endometrium : a case report and literature review. *Open Med* 2020 ; 15 : 65-70. doi : 10.1515/med-2020-0010.
- 3) Mingling, J., Yan, L., Lina, G., et al. Endometrial carcinoma with yolk sac tumor-like differentiation and elevated serum β -hCG : a case report and literature review. *Onco Targets Ther* 2013 ; 6 : 1515-1522.
- 4) Hodgson, A., Kim, B. V., Murali, M. R. Cytologic features of gynecologic germ cell tumors and carcinomas exhibiting germ cell tumor differentiation. *Cancer Cytopathol* 2023 ; 131 : 254-261. doi : 10.1002/cncy-22673.
- 5) Mizrak, B., Ekinci, C. Cytologic diagnosis of yolk sac tumor. A report of seven cases. *Acta Cytol* 1995 ; 39 : 936-940.
- 6) 望月 衛, 永久保守, 江尻晴博・ほか. ヨークサック腫瘍の細胞像一圧搾標本併用の有用性について一. *日臨細胞誌* 1996 ; 35 : 659-660.
- 7) 日本産科婦人科学会・日本病理学会. 卵巣腫瘍・卵管癌・腹膜癌取扱い規約. 第 2 版. 金原出版, 東京, 2022, 48-49.
- 8) 日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線科学会・ほか. 精巣腫瘍取扱い規約. 第 4 版. 金原出版, 東京, 2018, 77.
- 9) 前田智治, 古谷敬三, 大泉えり子・ほか. 経皮的穿刺細胞診

- が診断に有用であった縦隔セミノーマの1例. 日臨細胞会誌 1998 ; 37 : 199-203.
- 10) 佐竹立成. 泌尿器の細胞診. 武藤化学薬品, 東京, 1993, 66.
- 11) 上坊敏子, 植松伊豆美, 蔵本博行. 子宮内膜 clear cell carcinoma の1例. 日臨細胞会誌 1985 ; 24 : 715-720.
-

症 例

リンパ節転移から診断された腎集合管（Bellini 管）癌の 1 例

武田 優作¹⁾ 加藤 拓¹⁾ 榎原 拓哉¹⁾ 野口 雅之¹⁾
臺 勇一²⁾

医療法人徳洲会成田富里徳洲会病院病理診断科¹⁾, 医療法人筑波記念会筑波記念病院病理診断科²⁾

背景：腎集合管癌は腎腫瘍の中でも非常にまれであり，予後がきわめて不良とされている．そのための確な診断と早期の治療開始が必要とされる疾患である．今回われわれは臨床的に悪性リンパ腫が疑われたが，術中に摘出されたリンパ節の捺印細胞診で最初に腺癌と診断し，その後に行われた腎生検で腎集合管癌と診断された一例を経験したので報告する．

症例：70 歳代，女性．腹痛にて来院，CT 検査にて腹部大動脈周囲から両側腸骨動脈周囲にかけて多発するリンパ節腫大が認められ，臨床的に悪性リンパ腫が疑われた．その他の所見として肝臓と右腎臓に低吸収域がみられた．悪性リンパ腫の有無を確認するために腹腔リンパ節の術中迅速捺印細胞診を実施したところ，壊死性背景に多数の上皮性異型細胞を認め，管状または索状配列を示し，核の大小不同，核分裂像が多くみられたことから腺癌と診断し，その後の組織診断および免疫組織化学的染色の結果から腎集合管癌と診断された．

結論：本例では，リンパ節の転移性腫瘍から迅速捺印細胞診断を用いて，腎集合管癌の細胞学的特徴を実証することができた．

Key words : Kidney tumor, Lymph node imprint cytology, Collecting duct carcinoma, Immunohistochemical stain

I. はじめに

腎集合管（Bellini 管）癌（collecting duct carcinoma）は腎髓質の集合管上皮細胞由来とされる高悪性度腎腫瘍で，他の組織型の腎細胞癌や腎盂癌（尿路上皮癌）との鑑別が

重要である．発生頻度は腎上皮性腫瘍の 1% 未満で，男女比は約 2 : 1，年齢分布は 13~83 歳と広く，平均 50 歳である．初診時にすでに転移を生じている例も多く，治療は外科的切除に続いて化学療法や分子標的治療であるが，奏効率は低く，予後不良とされている．今回われわれは臨床的に悪性リンパ腫を疑ったが，捺印細胞診にて腺癌と診断し，その結果を受けて行われた腎生検により腎集合管癌と診断された一例を経験したので報告する．

II. 症 例

患 者：70 歳代，女性．

主 訴：腹痛．

既往歴：高血圧症，直腸癌（50 歳代，近医，pT3N1aM0 Stage III b）．

現病歴：1 ヶ月ほど前から持続する腹痛を訴え近医受診．近日中に内視鏡検査を予定していたが，腹痛が増悪し

A case of renal collecting duct (Bellini duct) carcinoma diagnosed from lymph node metastasis

Yusaku TAKEDA¹⁾, C. T., J. S. C., Taku KATO¹⁾, C. T., C. F. I. A. C., Takuya KUWABARA¹⁾, M. T., Masayuki NOGUCHI¹⁾, M. D., Yuichi DAI²⁾, M. D.

¹⁾Department of Pathology, Medical Corporation Tokushukai Narita Tomisato Tokushukai Hospital

²⁾Department of Pathology, Tsukuba Memorial Medical Corporation Tsukuba Memorial Hospital

論文刷請求先 〒286-0201 千葉県富里市日吉台 1 の 1 の 1 医療法人徳洲会成田富里徳洲会病院病理診断科 武田優作

2023 年 10 月 31 日受付

2024 年 8 月 5 日受理



Fig. 1 Abdominal ultrasound examination.

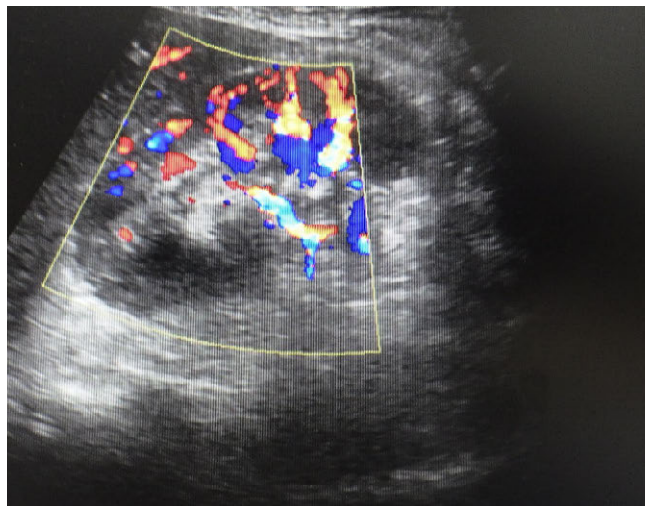


Fig. 2 Right kidney tumor ultrasound examination (color doppler).

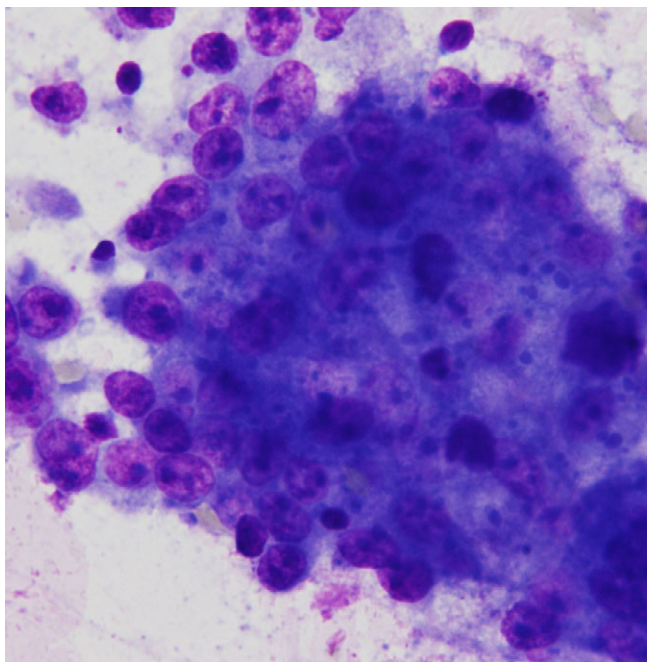


Fig. 3 The tumor cells, are cohesive and highly atypical, and have thick cytoplasm with granular bodies (Giemsa staining, $\times 40$).

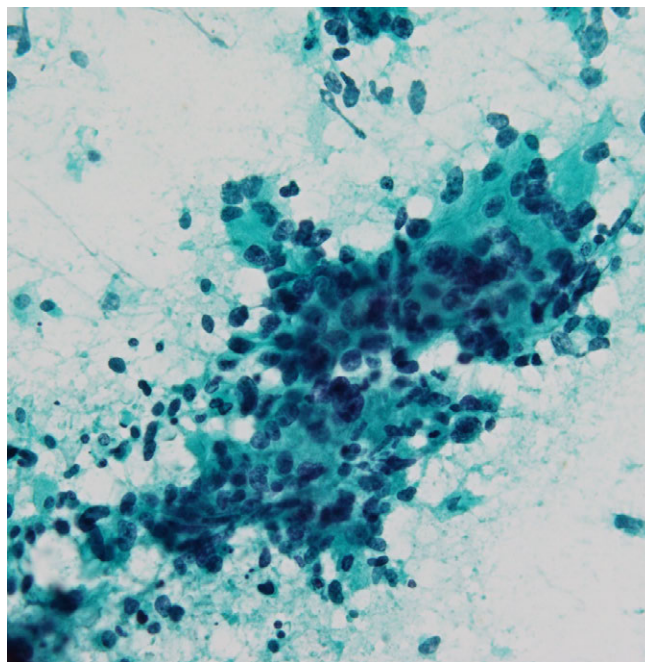


Fig. 4 Many atypical cells are observed in a strong necrotic background (Papanicolaou staining, $\times 10$).

救急隊要請，当院受診となった。腹部超音波検査で腹部大動脈周囲から両側腸骨動脈周囲にかけて多発するリンパ節腫大 (Fig. 1) と胆嚢壁の一部肥厚，右腎臓および肝臓に低吸収域が確認され，右腎臓には乏血流性の腫瘍が描出された (Fig. 2)。また，生化学的腫瘍マーカーとして，IL-2R が 1310 U/ml，CA-19-9 が 114.7 U/ml と基準値以上であった。以上から，悪性リンパ腫，腎腫瘍，肝癌，および直腸癌再発が疑われ，組織型を確認するために腹腔リンパ節の開腹生検とその際の術中迅速捺印細胞診が施行された。

III. 細胞学的所見

腹腔リンパ節術中迅速捺印細胞診：強い壊死性背景に多数の異型細胞が管状あるいは索状集塊で認められた。異型細胞は顆粒状の厚い細胞質を呈しており，細胞境界は不明瞭，一部空胞を有する細胞もみられた。核は偏在傾向で大小不同，粗大なクロマチン，明瞭な核小体を有しており (Fig. 3-5)，低分化腺癌のリンパ節転移が疑われた。

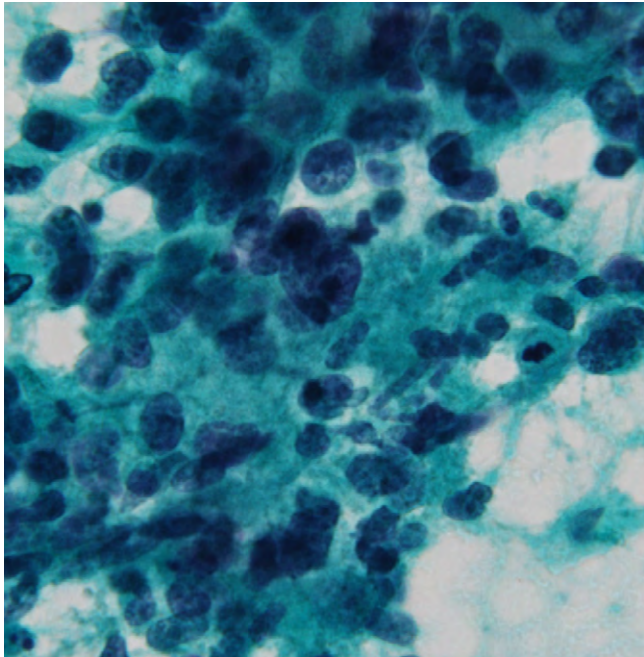


Fig. 5 The tumor cells have irregularly sized nuclei and showing mitotic patterns (Papanicolaou staining, $\times 40$).

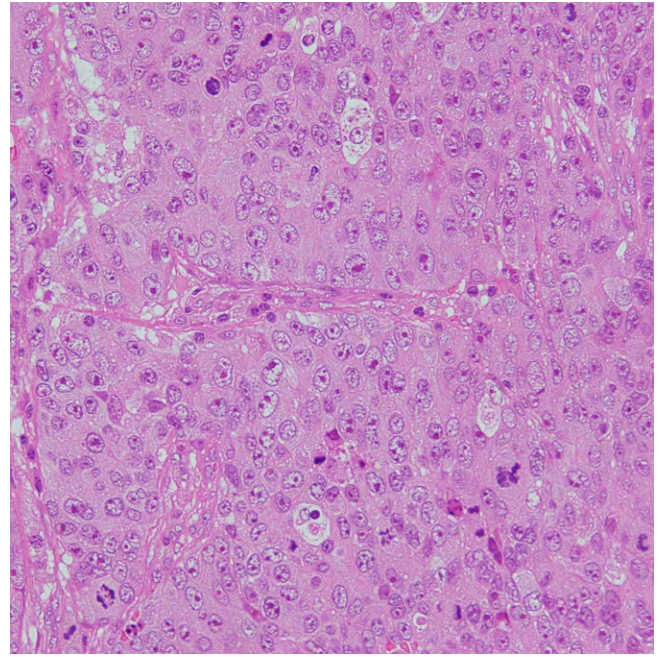


Fig. 6 The tumor cells exhibit prominent nucleoli in an alveolar arrangement (HE staining, $\times 40$).

IV. 病理組織学的所見

腹腔リンパ節：リンパ節の基本構造は消失し、広い好酸性細胞質をもつ異型細胞が検体全体にみられた。異型細胞は管状、胞巣状、シート状に増殖しており、明瞭な核小体を1~2個含有しており、核分裂像も多くみられ (Fig. 6)、低分化な腺癌と考えられた。免疫組織化学的に腫瘍細胞はCD10, c-kit, p63, PAX8, CK5/6, Vimentin に陰性で、腎細胞癌や尿路上皮癌は否定的であった。また SMARCB1/INI1 (以下, INI1) が弱陽性であったことから腎髄質癌も否定的と考えられた。HMW-CK (34 β E12), CK7 が陽性 (Fig. 7) であることと合わせ、腎集合管癌のリンパ節転移が示唆された (Table 1)。後日、前医での直腸癌切除標本を借用して比較検討し、高分化型管状腺癌 (tub1>tub2) で組織所見が異なっていること、本検体でCK20, CEAが陰性、CDX2にごく少数が陽性、および神経内分泌分化のないことを免疫組織化学的に追加確認した。

腎針生検：腎皮質から髄質にかけて採取されており、腫瘍は髄質側にみられた (Fig. 8)。腎糸球体は保たれており、背景に炎症性細胞浸潤と線維形成を伴って腫瘍細胞が充実性小胞巣状、小塊状に浸潤・増殖しており、一部にはスリット状や小型の管腔形成が認められた。リンパ節生検でみられた腫瘍細胞と同様に好酸性細胞質と核形不整、クロマチンの増量がみられ (Fig. 9)、免疫組織化学的な染色態

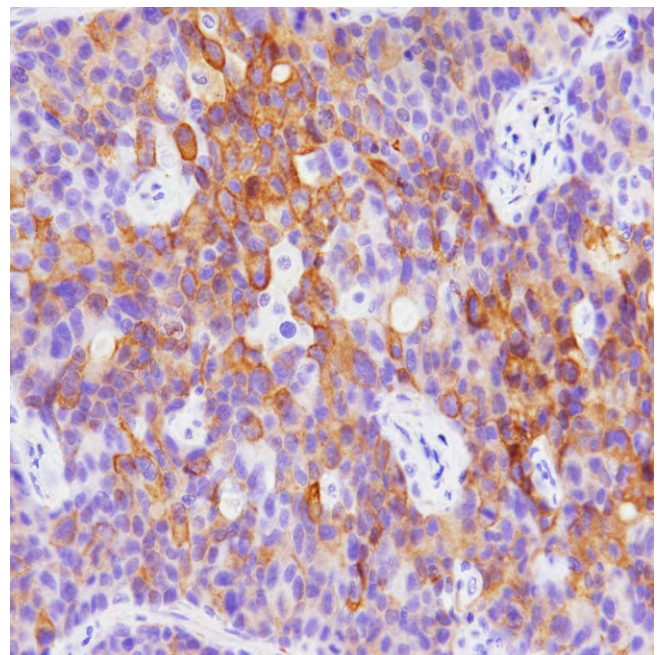
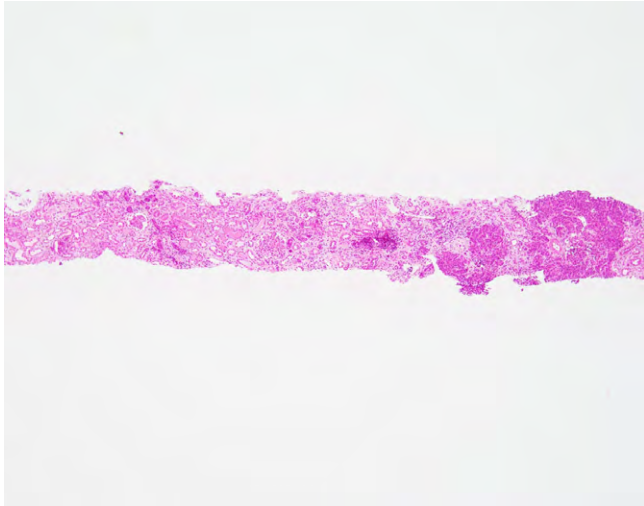
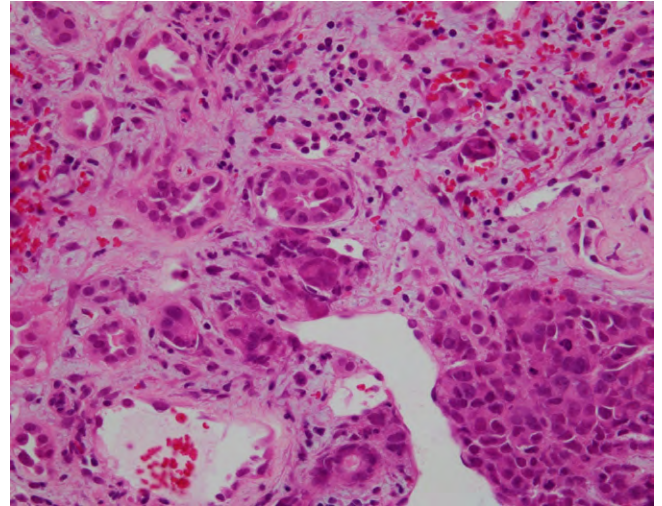


Fig. 7 Immunohistochemical staining (Cytokeratin 34 β E12, $\times 40$).

度はリンパ節生検とほぼ同様であった。以上より腎集合管癌と診断され、原発巣の特定にいたった。

Table 1 Results of immunohistochemical staining of the renal biopsy specimen

34 β E12	Vimentin	CD10	AE1/3	CK7	c-kit	p63	PAX8	INI1
+	-	-	+	+	-	-	-	±

**Fig. 8** The tumor is seen to be growing from the medulla on the right side (HE staining, $\times 2$).**Fig. 9** Tumor cells spread within the renal tubule. (HE staining, $\times 40$).

V. 考 察

腎集合管癌は他の腎原発腫瘍と比較して異なる特徴を有している。腎集合管上皮由来であるため腫瘍は腎髄質に進展すると考えられており、色調は灰白色、一般的な腎腫瘍が被膜を形成する膨張型増殖形態を示すのに対して被膜を欠き、浸潤型増殖を示すことが多い。ときには非腫瘍形成性で出現するとの報告もある¹⁾。また一般的に多く遭遇する腎悪性腫瘍が血流に富んでいるのに対し、乏血流性であるとされている。本例も腎臓エコー検査の際、カラードップラー法での検索で腫瘍部分に血流が乏しかった。

組織学的に胞巣状あるいは管状、乳頭状に増殖する腫瘍で、粗大顆粒状のクロマチンを有する大型核と広い好酸性細胞質からなる腫瘍細胞と、その周囲を取り囲むような線維増生、炎症性細胞浸潤がみられ、多くの腎集合管癌症例に共通する特徴を備えていた¹⁻⁵⁾。中には粘液産生¹⁾や肉腫様変化を随伴している症例²⁾も報告されているが、今回採取された組織像は腫瘍のごく一部を生検したにすぎないためか、標本上で確認することはできなかった。

細胞学的に本例は、強い壊死性背景に偏在性で異型が強い大型核が、強い結合性を有し管状、索状配列で多数出現していた。また、広く厚みのある顆粒状細胞質に加えて、核の偏在傾向、N/C比が高く明瞭な核小体と粗大なクロマ

チンがみられ、細胞質に空胞を有する異型細胞もみられたため、これまでに報告されている腎集合管癌症例の細胞所見とおおむね一致していると考えられる¹⁻³⁾。

腎癌取り扱い規約⁶⁾に記載の組織分類から、乳頭状腎細胞癌(特に2型)、嫌色素性腎細胞癌との鑑別が必要になると考えられる。特に乳頭状腎細胞癌は腎集合管癌と異なり予後が良好であり、治療方法が異なる点で鑑別が必要となる。また組織学的に線維血管性間質を伴い、管状、乳頭状増殖を示す好酸性腫瘍細胞を主体に認め、細胞学的に背景に壊死や出血がみられる点で腎集合管癌との類似性がある。しかし、腎集合管癌と異なる点として、まず核異型度の程度が挙げられる。本例は高度な核異型と明瞭な核小体がみられるのに対し、乳頭状腎細胞癌はWHO/ISUP異型度分類においてgrade 2~3程度であることが多く⁴⁾、両者を鑑別する要素として有用ではないかと思われる。また、腎集合管癌と異なり尿細管上皮を由来とした腫瘍であるため、尿細管上皮マーカーであるCD10、CK7等の免疫組織化学的染色を併用することで鑑別できると考えられる^{4,7,8)}(Table 2)。また、本例で実施することはなかったが、集合管上皮に類似した性質をもつ腫瘍ではE-cadherinが陽性となるとの文献もある⁶⁾。

本例は悪性リンパ腫疑いの検体から腎集合管癌を診断したまれな報告であるといえる。一般的に直腸癌の既往があった場合、転移性腫瘍を疑うことが多く、本例も実際は

Table 2 Immunohistochemistry of kidney tumors

	34 β E12	Vimentin	CD10	CK7	p63	C-kit
RCC * · clear cell	—	+	+	—		
RCC * · papillary	—	±	+	+		
RCC * · chromophobe	—	—	±	+		+
Collectig duct carcinoma	+	±	—	+	—	—
Urothelial carcinoma	+		+	+	+	
This case	+	—	—	+	—	—

* RCC : renal cell carcinoma

CT 画像から転移性腫瘍を疑っていた可能性もある。しかし、腫瘍マーカー検査にて IL-2R が基準を超える値であったこと、腹部超音波検査で描出された多発する腫大リンパ節から悪性リンパ腫の可能性を完全に否定することは困難であったと考える。

そのため、臨床が疑っていた悪性リンパ腫を捺印細胞診で否定することができたことには十分な意義があったと考えられる。また、悪性リンパ腫を疑う症例に対しては染色体検査やフローサイトメトリーによる細胞表面マーカーを検査することが多く、その際には新鮮な組織材料が必要となる。悪性リンパ腫か否かを判断する材料の一つとして捺印細胞診を実施することは、組織材料の経時的変性を軽度なものに抑えられ、迅速組織診断よりも簡易的であることが利点であると考えられる。

本例にみられた細胞学的特徴は、他の腎腫瘍においてもみられることがあるため、しばしば鑑別が困難である。細胞学的所見のみならず、組織学的所見、免疫組織化学的染色結果を合わせることで、より確実な診断をすることが可能である。

筆者らに開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Background : Renal collecting duct carcinoma is also called carcinoma of the Bellini duct. It is extremely rare among renal tumors and carries a very poor prognosis. Therefore, accurate diagnosis and early treatment are important. Herein, we report a case of renal collecting duct carcinoma, diagnosed by rapid intraoperative stamp cytology.

Case : A woman in her 70s visited our hospital complaining of abdominal pain. Abdominal CT revealed multiple enlarged lymph nodes extending from around the abdominal aorta to the bilateral iliac arteries, suggesting the possibility of malignant lymphoma. Other findings

included low-density areas in the liver and right kidney. As malignant lymphoma was suspected clinically, intra-abdominal lymph node resection was performed. On the basis of rapid intraoperative stamp cytology, the tumor was diagnosed as an adenocarcinoma, as it showed malignant cells in a tubular or acinar arrangement, nucleus size anisotropy, and extensive nuclear fission. The diagnosis was confirmed by histopathology. Subsequent renal biopsy with immunohistochemical analysis led to the final diagnosis of renal collecting duct carcinoma.

Conclusion : In this patient, we were able to demonstrate the cytological characteristics of renal collecting duct carcinoma using stamp cytology material from a metastatic lymph node.

文 献

- 1) 槇尾幸絵, 寺邑 弘, 長嶋洋治・ほか. 原発不明癌で剖検により確定診断された非腫瘍形成性の腎集合管癌 (Bellini 管癌) の尿細胞診所見. 日臨細胞会誌 2011 ; 50 : 191-196.
- 2) 石田誠実, 織田みほ, 岡村義弘・ほか. 広範な肉腫様変化を伴った腎集合管癌の 1 例. 日臨細胞会誌 2014 ; 56 : 453-459.
- 3) 佐藤勝明, 上見嘉子, 西田靖昌・ほか. 自然尿中に出現した集合管癌 (Bellini 管癌) の 1 例. 日臨細胞会誌 2006 ; 45 : 194-198.
- 4) 船越真依, 石原美佐, 井上友佳里・ほか. 2 型乳頭状腎細胞癌の 1 例—CT ガイド下腎腫瘍生検時の針先洗浄細胞診を中心に—. 日臨細胞会誌 2019 ; 58 : 120-125.
- 5) Sarode, V. R., Islam, S., Wooten, D., et al. Fine needle aspiration cytology of collecting duct carcinoma of the kidney : report of a case with distinctive features and differential diagnosis. Acta Cytol 2004 ; 48 : 843-848.
- 6) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会, 編. 腎癌取扱い規約 第 5 版. メディカルレビュー社, 東京, 2020.
- 7) 深山正久, 森永正二郎, 小田義直・ほか, 編. 外科病理学 第 5 版. 文光堂, 東京, 2020, 924-937.
- 8) 寛 善行, 賀本敏行, 編. 実践的 泌尿器腫瘍病理診断—カンファレンス形式で学ぶ. 中山書店, 東京, 2013, 49-54.

症 例

肺癌精査中に胸水から中皮腫細胞と腺癌細胞が検出された 1 例

河原真弓子¹⁾ 木下 準子¹⁾ 山崎加奈子¹⁾ 貞嶋 奈津¹⁾
宮崎真梨子¹⁾ 吉田 寿々¹⁾ 松尾 壮将¹⁾ 西田 直代²⁾
鍋島 一樹³⁾

社会医療法人天神会新古賀病院臨床検査課¹⁾, 同 病理診断科²⁾, 福岡徳洲会病院病理診断センター病理診断科³⁾

背景：胸膜中皮腫と肺腺癌はともに胸水細胞診においてしばしば鑑別を要する疾患であるが、両者が併存することはまれであり、同一標本中に出現した細胞像の報告はない。今回われわれは、胸水中に中皮腫細胞と肺腺癌細胞が同時に出現した症例を経験したので報告する。

症例：患者は喫煙歴を有する 70 歳代、男性。息切れを主訴に近医を受診し、肺癌の精査目的にて当院紹介受診となった。胸水細胞診にて 2 核細胞や hump 様細胞質突起を有する大型細胞を孤立性に多数認め、これらはセルブロックによる免疫染色にて calretinin, WT-1, CK5/6 が陽性で中皮腫細胞と判定された。また、一部に TTF-1, CEA 陽性の腺癌細胞も少数認められ、中皮腫細胞と肺腺癌細胞の併存が示唆された。

結論：中皮腫細胞と肺腺癌細胞が同一標本中にみられることは明らかにまれである。胸水セルブロックによる免疫染色や分子生物学的手法の施行は胸水細胞診の診断精度を向上させるうえで有用である。

Key words : Malignant pleural mesothelioma, Lung cancer, Simultaneous, Cell block, Case report

I. はじめに

中皮腫は胸膜、腹膜、心嚢膜や精巣鞘膜に発生する予後不良の悪性腫瘍であり、アスベスト曝露歴と強く関連している腫瘍である¹⁾。本腫瘍の発生頻度は胸膜が 85% と大半

を占め、80%以上の症例で胸水貯留を認めるため、胸水細胞診は患者の初期診断に重要な役割を担っている¹⁾。一方、肺癌は本邦における死亡率の高い癌腫であり、肺癌を発症するリスク因子は喫煙のみならずアスベスト曝露歴も含まれる²⁾。中皮腫と肺癌が同時に発症することがまれにあり、ほとんどの症例は男性で以前にアスベスト曝露歴のある患者である^{3,4)}。

体腔液細胞診の主たる目的は、腫瘍細胞が体腔液中に存在するか否かである。胸水にみられる癌腫のほとんどは肺腺癌であるが、中皮腫や反応性中皮細胞との鑑別の際には、細胞形態に加え免疫染色や遺伝子異常を加味した総合的な診断を行うこともある⁵⁾。

今回われわれは過去に重大なアスベスト曝露歴がなく、喫煙を伴う男性に発生した同時性中皮腫と肺腺癌の症例を経験し、胸水中に両腫瘍細胞が同時に認められたまれな症例を経験したので、セルブロックを用いた鑑別診断と文献的考察を加えて報告する。

A case in which pleural fluid cytology revealed both mesothelioma cells and lung adenocarcinoma cells

Mayuko KAWAHARA¹⁾, C. T., I. A. C., Junko KINOSHITA¹⁾, C. T., I. A. C., Kanako YAMASAKI¹⁾, C. T., I. A. C., Natsu SADASHIMA¹⁾, C. T., I. A. C., Mariko MIYAZAKI¹⁾, C. T., J. S. C., Suzu YOSHIDA¹⁾, C. T., J. S. C., Morimasa MATUO¹⁾, C. T., J. S. C., Naoyo NISHIDA²⁾, M. D., Kazuki NABESHIMA³⁾, M. D.

¹⁾Department of Clinical Laboratory, ²⁾Department of Diagnostic Pathology, Social Medical Corporation Tenjinkai Shin Koga Hospital

³⁾Department of Diagnostic Pathology, Pathological Diagnosis Center, Fukuoka Tokushukai Hospital

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

2024 年 2 月 19 日受付

2024 年 7 月 31 日受理

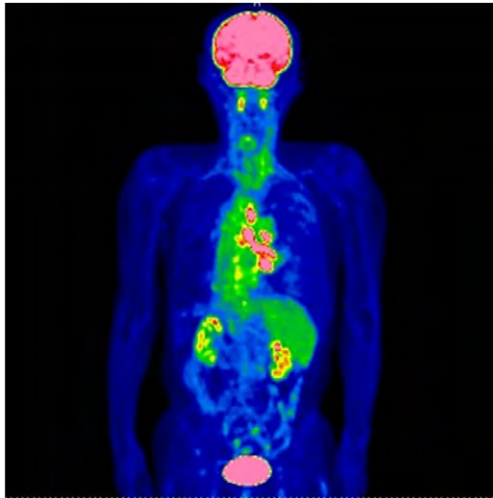


Fig. 1 Positron emission tomography (PET) revealed abnormal mimicking malignancy.

II. 症 例

患 者：70 歳代, 男性.

主 訴：息切れ.

既往歴：虫垂炎.

家族歴：肺癌 (父).

生活歴：喫煙 1 日 30 本を 58 年間, アスベスト曝露歴なし.

現病歴：息切れを主訴に近医を受診し, 右肺門部腫瘤を指摘され当院紹介受診となった. FDG-PET 検査にて右肺門部腫瘤と複数のリンパ節 (右肺門・縦隔・右鎖骨上窩) に高集積を認め (Fig. 1), 臨床的に原発性肺癌と癌性胸膜炎の疑いにて胸水細胞診が施行された. 胸水中の CEA は 179.0 ng/ml, ヒアルロン酸 230000 ng/ml と高値であったが, 明らかなプラーク病変はなく胸膜生検は施行されなかった. 気管支鏡検査により採取された検体において *EGFR* exon19 の欠失変異を伴う肺腺癌と診断されたが, 患者希望により治療は行われず, 初診から約 3 ヶ月後に永眠された.

III. 胸 水 所 見

細胞所見：リンパ球や好中球などの炎症細胞を背景に, 多数の異型細胞が孤在性あるいは一部集塊状に認められた. 孤在性に出現した異型細胞は大型で比較的豊富な細胞質を有し, 核は類円形であった. また, 2 核や多核細胞, 相互封入像や hump 様細胞質突起も散見された (Fig. 2).

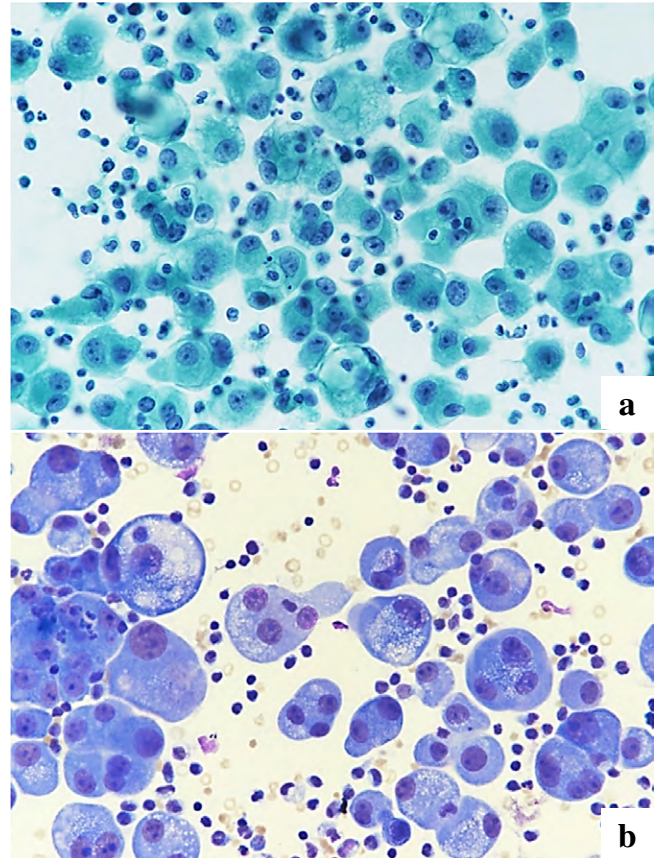


Fig. 2 Cytological findings of the pleural fluid cytology.

a : Many atypical cells are seen against a background of inflammatory cells, such as lymphocytes and neutrophils.

b : Large cells with abundant cytoplasm, multinucleate cells, and cells with hump-like cytoplasmic projections are seen.

(a : Papanicolaou staining, $\times 40$; b : Giemsa staining, $\times 40$)

一方, 集塊状に認められた異型細胞は, 結合性が強く核密度の増加を認め, 粘液産生は明らかではなかった. 集塊状の異型細胞は標本中 4~5 ヶ所に認められる程度であったが, LBC 標本中においても結合性の強い小集塊が確認された (Fig. 3). これらの所見より細胞形態では, 中皮腫を疑う所見であったが, 臨床的に原発性肺癌による癌性胸膜炎が疑われていたため, 中皮腫の確認目的にセルブロックを用いた免疫染色を施行した.

胸水セルブロック (Fig. 4) : HE 染色において, 孤在性の大型異型細胞と極少数の上皮様異型細胞が同一標本中に認められた. 大多数を占める孤在性に出現した異型細胞は calretinin, CK5/6, WT-1 と sialylated protein HEG homolog 1 (HEG1) に陽性で, claudin4, CEA と TTF-1 に陰性を示し, BRCA1 associated protein1 (BAP1) の消失を認めた. Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) にて cyclin-

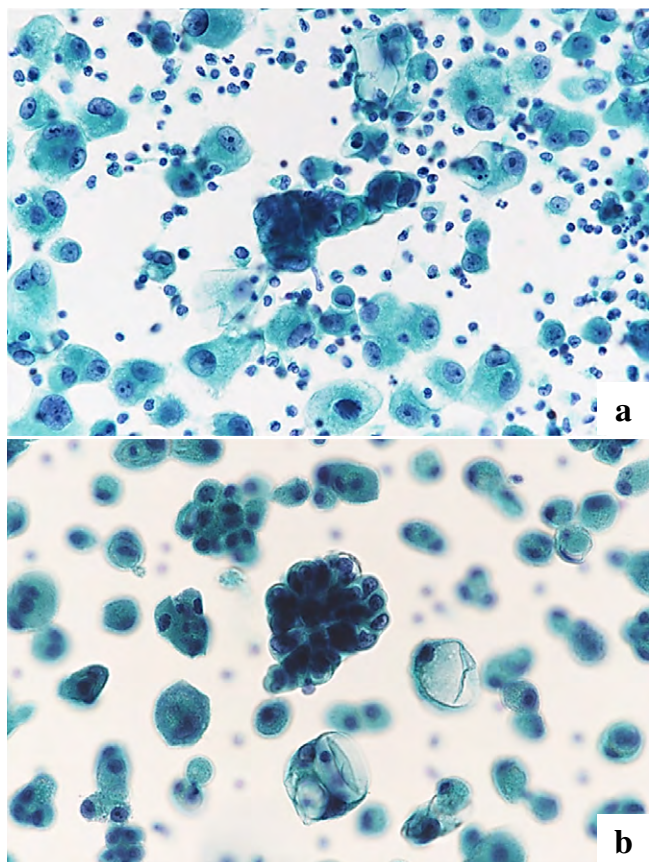


Fig. 3 Cytological findings of pleural fluid : conventional method (a) and liquid-based cytology (LBC) (b).

a : Epithelial-like cells with pale cytoplasm, strong cell adhesion and increased nuclear chromatin density.

b : Small epithelial-like cell clusters with strong adhesivity in LBC specimens.

(Papanicolaou staining, $\times 40$)

dependent kinase inhibitor 2A (CDKN2A) のホモ接合性欠失を検出し (Fig. 5), 中皮腫と判定された。一方, 集塊状で出現した異型細胞は calretinin, CK5/6 と WT-1 に陰性で, claudin4, CEA, TTF-1 に陽性を示し, BAP1 の保持を認めた。これらの所見より, 中皮腫細胞と肺腺癌細胞が胸腔中に混在していることを示唆したため, 臨床へ肺腫瘍と胸膜を含めた組織学的検索とアスベスト曝露歴の確認を要望した。

IV. 気管支鏡所見

気管支擦過細胞所見：採取された細胞成分は乏しいながら, 大型の細胞集塊が一部に認められた。異型細胞の N/C 比は高く, 類円形核で微細な核クロマチンの増量を認めた (Fig. 6a)。異型細胞は免疫染色にて TTF-1 陽性を示し, 肺腺癌と報告した (Fig. 6b)。気管支擦過後のブラシ先端を

BD サイトリッチTMレッド保存液で固定し作製したセルブロックにおいて, 異型細胞が気管支上皮細胞とともにごく少数認められ (Fig. 6c), *EGFR* 遺伝子変異 (exon19) が検出された。

V. 考 察

アスベスト曝露は胸膜中皮腫と肺癌の発症危険因子であることはよく知られているが, 胸膜中皮腫と肺癌が併存することは非常にまれである^{3,4)}。われわれが検索したかぎりでは, 胸膜中皮腫と肺癌が併存した 21 例の報告 (26 患者) を確認できた^{3,4,6~9)}。胸膜中皮腫と肺癌が併存する頻度に関して, Attanoos ら⁹⁾は 1.2%と報告している。また, Butnor ら³⁾の報告では悪性中皮腫患者のデータベース約 3800 人のうち, 同時期に肺癌を患っていた患者は 18 人 (0.5%) であった。一方, Bianchi ら¹⁰⁾は, 中皮腫と前立腺癌や非ホジキンリンパ腫などのような他の悪性腫瘍の共存は比較的頻繁に発生すると記載している。Butnor ら³⁾の検討によると, 胸膜中皮腫と肺癌が併存する患者は高齢者の男性でアスベスト曝露や喫煙歴のある方に多くみられる。組織型に関して胸膜中皮腫は上皮型 61%, 二相型 28%, 肉腫型 11% であり, 肺癌の組織型は腺癌が 67%と最も高い傾向にある。本例は高齢者の男性で, 聞き取りによる明確なアスベスト曝露歴は確認できなかったが, 喫煙指数 600 以上の肺がん高度危険群に該当する喫煙歴があり, 胸膜上皮型中皮腫と肺腺癌が併存した症例であった。胸膜中皮腫と肺癌が併存した 26 患者の報告において, 胸水細胞診について記載されていたのは 8 患者 (30.8%) であった。胸水細胞診で中皮腫と診断されたのが 5 例⁶⁾, 肺癌細胞が確認されたのが 2 例あり⁸⁾, 中皮腫と肺癌細胞が同一標本中に確認できたという記載はみられなかった。また, 異型細胞の判定にとどまったのが 1 例であった⁴⁾。

胸膜中皮腫において胸水は高頻度に認められる所見であることから, 胸水細胞診は胸膜中皮腫の診断の第一歩となる重要な検査である。特に初回検体は医原性修飾が加わっておらず, 細胞保持もよいことからきわめて重要な診断価値を有している¹⁾。一方, 中皮腫の細胞像はしばしば反応性中皮細胞や腺癌細胞との鑑別を要し診断に苦慮することも多く, 診断確定率は低いとされ, 臨床的ガイドラインにおいては胸膜生検による組織診断が推奨されている¹¹⁾。2018 年発表の International Mesothelioma Interest Group (IMIG) 中皮腫病理診断ガイドライン 2017 update において¹²⁾, 免疫組織化学染色に分子生物学的技法を加えることにより診断精度が向上するとされている。具体的には FISH による CDKN2A/p16 遺伝子のホモ接合性欠失と免疫

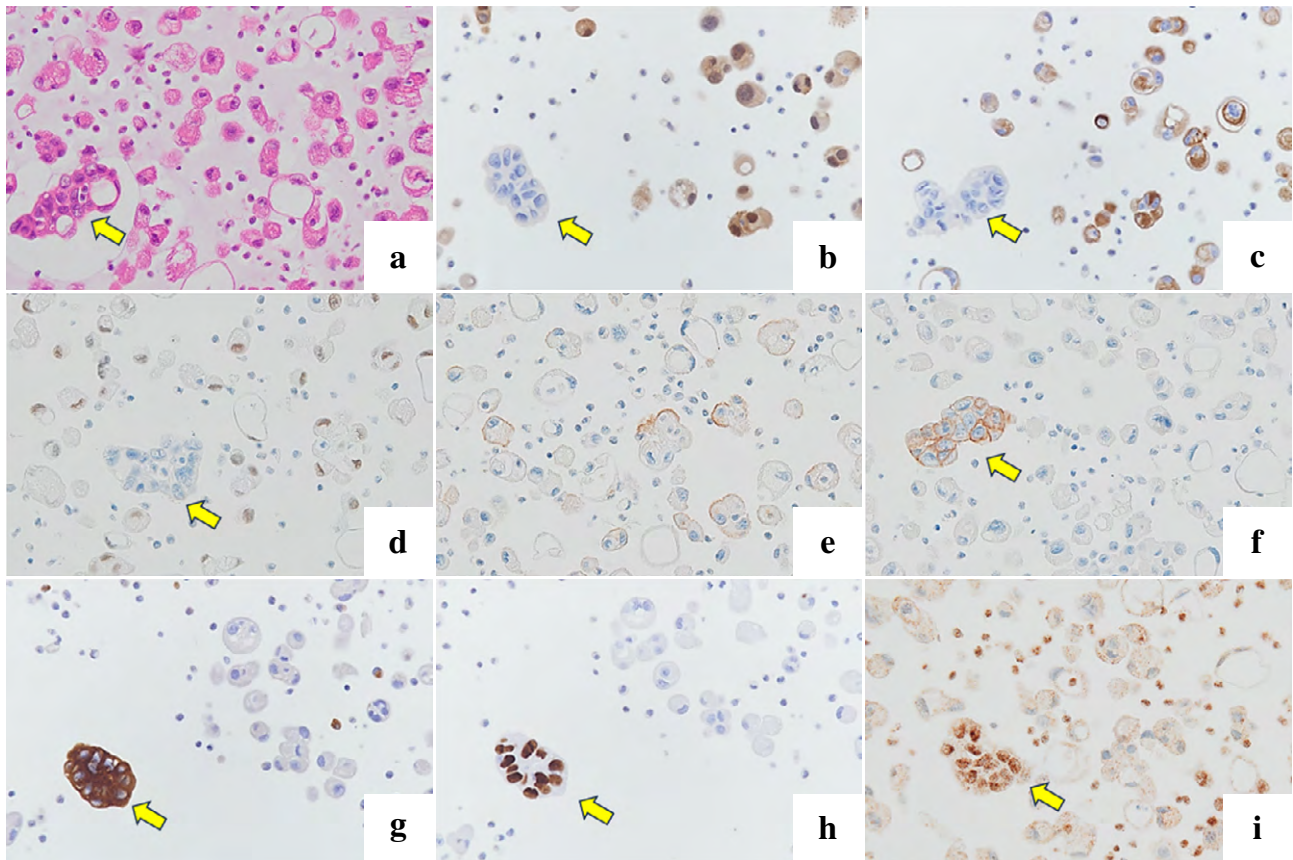


Fig. 4 Findings of immunohistochemical analysis of the pleural fluid cell block.

a : A mixture of epithelial-like cluster (adenocarcinoma cells, arrow) and isolated mesothelioma cells is seen.

b : The epithelial cells show negative immunostaining for calretinin (arrow), whereas the isolated mesothelioma cells show positive immunostaining for calretinin.

c : The epithelial cells show negative immunostaining for CK5/6 (arrow), whereas the isolated mesothelioma cells show positive immunostaining for CK5/6.

d : The epithelial cells show negative immunostaining for WT-1 (arrow), whereas the isolated mesothelioma cells show positive immunostaining for WT-1.

e : The isolated cells showing positive staining for HEG1.

f : The epithelial cells show positive immunostaining for claudin4 (arrow), whereas the isolated mesothelioma cells show negative immunostaining for claudin4.

g : The epithelial cells show positive immunostaining for CEA (arrow), whereas the isolated mesothelioma cells show negative immunostaining for CEA.

h : The epithelial cells show positive immunostaining for TTF-1 (arrow), whereas the isolated mesothelioma cells show negative immunostaining for TTF-1.

i : The epithelial cells showed maintained BAP1 expression (arrow), whereas the isolated mesothelioma cells showed loss of BAP1 expression.

(a : Hematoxylin and eosin staining, $\times 20$, b-i : immunostaining, $\times 20$)

組織化学染色による BAP1 蛋白の核からの消失 (BAP1 loss) の検出は、上皮型中皮腫と反応性過形成の鑑別において特異度 100%であることが確認されている。これらの近年発達してきた遺伝子変異に基づいた補助アッセイ (BAP1 IHC, MTAP IHC, CDKN2A/p16 FISH など) を用いることにより、セルブロックにおいても組織とほぼ同様に 70~80%の症例で中皮細胞の良・悪性の判定が可能と

なっている¹³⁾。そのため、患者の容態や胸膜プラークの有無により組織学的検査が困難な症例においても、セルブロック法による補助的検査を追加することにより細胞診においても中皮腫と診断することができる。さらに免疫染色において Fetsch ら¹⁴⁾は、cytospin, smear, ThinPrep およびセルブロックの各方法で作製した体腔液標本の染色性を比較した結果、セルブロックが優れていたと記載してお

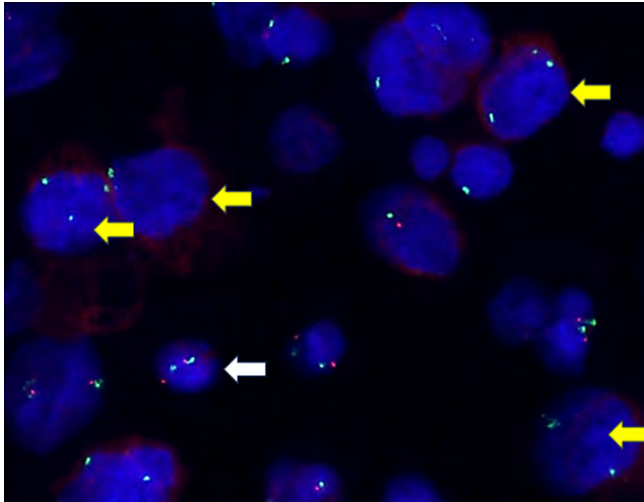


Fig. 5 Homozygous deletion of p16/CDKN2A (cyclin-dependent kinase inhibitor 2A) detected using 9p21 fluorescence *in situ* hybridization (arrows).

White arrow indicate normal deletions, and yellow arrows indicate homozygous deletions. The blue fluorescent probe is hybridized to the centromere, and the red fluorescent probe is hybridized to the 9p21 region, which contains the CDKN2A/p16 gene. Normal cells show two blue and two red signals (white arrow). Homozygous deletion of p16/CDKN2A resulted in the absence of the red signal, with only two visible blue signals (yellow arrows indicate homozygous deletion).

り、中皮腫の診断・鑑別においては可能なかぎりセルブロックを作製し判定することが望まれる。本例はセルブロックを用いた免疫染色を行ったことにより、中皮腫と肺癌細胞が同一標本中に出現していることを証明できた。

本例は形態的に孤立性細胞が多数みられ、中皮腫瘍取扱い規約「中皮腫診断に役立つ細胞診所見」¹⁵⁾における細胞の大きさ（リンパ球の6倍以上）、核の大きさ（リンパ球の4倍以上）、hump 様細胞質突起、細胞質の重厚感、2核以上の多核細胞の出現率の増加などから中皮腫の推定は可能であった。しかしながら、腺癌細胞の混在については、セルブロックによる免疫染色施行前には認識しえなかった。その要因として、腺癌細胞はスミア標本中の数カ所に小集塊で認めるのみで中皮腫細胞と肺腺癌細胞の両者が出現する可能性を考慮できなかったこと、周囲の中皮腫細胞と明確に別の細胞であると認識しえなかったことが考えられた。中皮腫の診断においては、免疫染色による中皮マーカーと腺癌マーカーを検討することが必須であるため、細胞形態を踏まえながら補助検査の可能性を念頭におくことが肝要である。

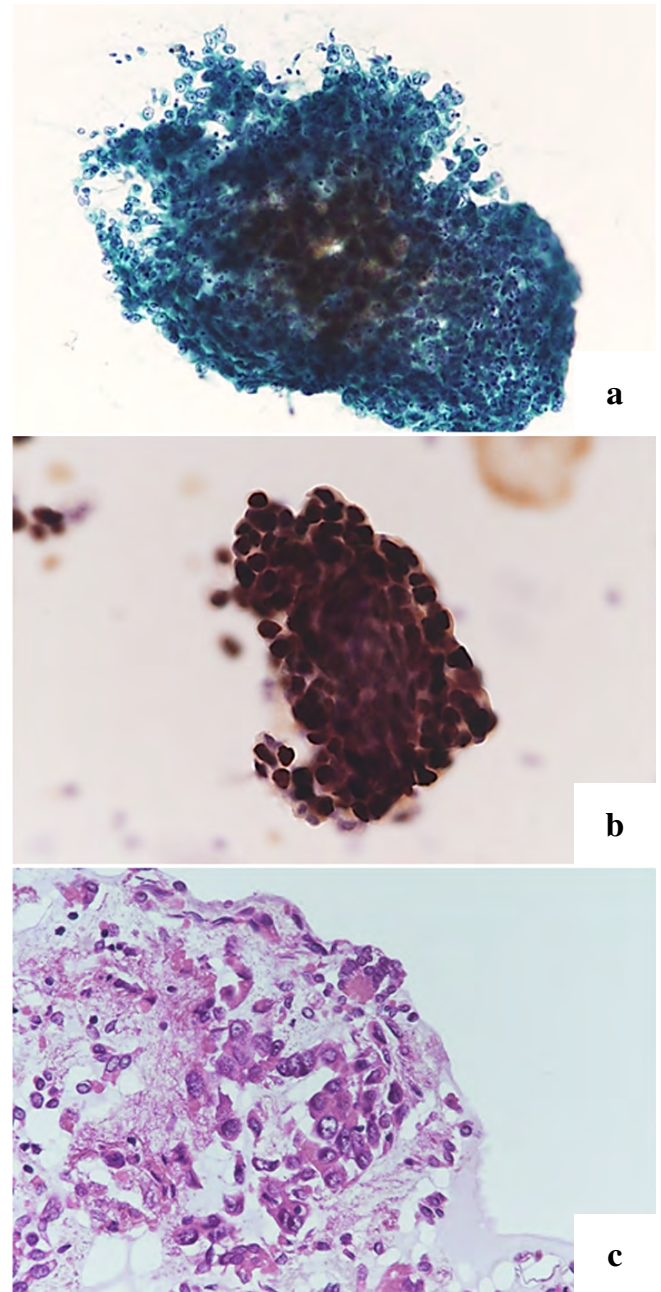


Fig. 6 Bronchial brush cytological findings.

a : Atypical cells with pale cytoplasm, oval nuclei, and fine nuclear chromatin are observed.

b : Atypical cells showing positive immunostaining for TTF-1.

c : A small number of atypical cells are observed along with the bronchial epithelial cells in the cell block.

(a : Papanicolaou staining, $\times 20$; b : Immunostaining, TTF-1, $\times 40$; c : Hematoxylin and eosin staining, $\times 40$)

VI. 結 語

肺癌精査中の胸水に中皮腫細胞と肺腺癌細胞が検出された 1 例を経験した。中皮腫細胞と肺腺癌細胞の両方の異型細胞が同時に胸水標本中に出現した症例の報告はない。診断に際しては、セルブロックを用いた免疫染色および分子生物学的技法の実施が中皮腫ならびに肺腺癌の併存診断に有効である。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Background : Differentiating pleural mesothelioma from lung cancer often requires cytological analysis of the pleural fluid. However, coexistence of the two cancers is rare, and studies reporting the cytological findings of both cancers coexisting within a single individual are scarce. In this case report, we present the case of a patient in whom cytological examination of the pleural fluid revealed both mesothelioma and lung adenocarcinoma cells.

Case : A man in his 70 s with a history of smoking visited a nearby hospital with the chief complaint of breathlessness. Lung cancer was suspected, and the patient was referred to our hospital for further examination. Cytological examination of the pleural fluid revealed multiple scattered large cells that were binucleate and exhibited hump-like cytoplasmic projections. Immunohistochemical analysis of a pleural fluid cell block confirmed positive immunostaining of the mesothelioma-derived cells for calretinin, WT-1, and CK5/6. In addition, a small number of adenocarcinoma cells showing positive staining for TTF-1 and CEA were also observed, indicating the coexistence of mesothelioma and lung adenocarcinoma cells.

Conclusion : Mesothelioma cells and lung adenocarcinoma cells rarely occur in the same specimen. Immunostaining, molecular-biologic analyses, and pleural fluid cell block analysis may be useful to enhance the diagnostic accuracy of pleural fluid cytology in such patients.

文 献

- 1) 佐々木寛, 土屋眞一, 内藤善哉・ほか. 日本臨床細胞学会 細胞診ガイドライン 4 呼吸器. 金原出版, 東京, 2015, 118-123.
- 2) Nelson, H. H., Kelsey, K. T. The molecular epidemiology of

asbestos and tobacco in lung cancer. *Oncogene* 2002 ; 21 : 7284-7288.

- 3) Butnor, K. J., Brownlee, N. A., Mahar, A., et al. Diffuse malignant mesothelioma and synchronous lung cancer : A clinicopathological study of 18 cases. *Lung Cancer* 2016 ; 95 : 1-7.
- 4) Yamazoe, M., Tomioka, H., Kamada, T., et al. Simultaneous presence of lung adenocarcinoma and malignant pleural mesothelioma. *Respiratory Medicine Case Reports* 2019 ; 26 : 45-49.
- 5) Hiroshima, K., Wu, D., Hasegawa, M., et al. Cytologic differential diagnosis of malignant mesothelioma and reactive mesothelial cells with FISH analysis of p16. *Diagn Cytopathol* 2016 ; 44 : 591-598.
- 6) Amakusa, Y., Suzuki, T., Hikosaka, Y., et al. Successful treatment of simultaneous malignant pleural mesothelioma and pulmonary adenocarcinoma : A case report. *Oncol Lett* 2024 ; 27 : 155.
- 7) Jiang, L., De Souza, V. A., George, N. M., et al. Diagnostic pitfall in a large cell lung cancer with testicular metastasis synchronous malignant pleural mesothelioma patient : A case report. *Thorac Cancer* 2022 ; 13 : 2253-2256.
- 8) Niu, X., Zhou, C., Hu, A., et al. Malignant mesothelioma without asbestos exposure diagnosed during EGFR-TKI treatment of lung adenocarcinoma : A case report. *Cancer Treat Res Commun* 2021 ; 27 : 100345.
- 9) Attanoos, R. L., Thomas, D. H., Gibbs, A. R. Synchronous diffuse malignant mesothelioma and carcinomas in asbestos-exposed individuals. *Histopathology* 2003 ; 43 : 387-392.
- 10) Bianchi, C., Bianchi, T., Ramani, L. Malignant mesothelioma of the pleura and other malignancies in the same patient. *Tumori* 2007 ; 93 : 19-22.
- 11) 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン—悪性胸膜中皮腫・胸膜腫瘍含む—2022 版. 金原出版, 東京, 2022.
- 12) Husain, A. N., Colby, T. V., Ordonez, N. G., et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma 2017 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2018 ; 142 : 89-108.
- 13) Walts, A. E., Hiroshima, K., McGregor, S. M., et al. BAP1 immunostain and CDKN2A (p16) FISH analysis : clinical applicability for the diagnosis of malignant mesothelioma in effusions. *Diagn Cytopathol* 2016 ; 44 : 599-606.
- 14) Fetsch, P. A., Abati, A. Immunocytochemistry in effusion cytology : a contemporary review. *Cancer* 2001 ; 93 : 293-308.
- 15) 石綿・中皮腫研究会. 中皮腫瘍取扱い規約. 金原出版, 東京, 2018.

症 例

EBUS-TBNA に腫瘍細胞が出現した中皮腫の 1 例

今村 彰吾¹⁾ 山口 夏帆²⁾ 江藤 優樹¹⁾ 中山 正道³⁾
草野 弘宣¹⁾

国立病院機構小倉医療センター臨床検査科¹⁾, 国立病院機構千葉医療センター臨床検査科²⁾, 久留米大学医学部病理学講座³⁾

背景：超音波気管支鏡ガイド下生検にて腫瘍細胞が出現した中皮腫を経験したので報告する。

症例：60 歳代，男性。咳や痰，労作時の呼吸苦を自覚し近医受診。画像検査で中皮腫が疑われたため，当院へ紹介受診となった。CT では左胸膜の凹凸不整なびまん性肥厚と被包化胸水，両鎖骨上窩から縦隔に多発するリンパ節腫大を認めた。細胞診では，異型細胞は N/C 比の高い乳頭状集塊や，中等度の N/C 比で緩いシート状集塊で出現していた。異型細胞の核は中心性で単核や 2 核細胞もみられ，細胞質は厚みがあり多辺形，細胞相接像や window 様の間隙がみられた。小型のオレンジ G 好性細胞も認められた。組織標本では，腺管乳頭状，微小乳頭状，敷石状などの形態を示す細胞集塊が多数出現しており，核は軽度の大小不同や明瞭な核小体，2 核も認められた。各種免疫組織化学染色でも中皮腫として矛盾しないものであった。

結論：超音波気管支鏡ガイド下生検を用いた中皮腫の診断では，体液液検体の特徴的な所見とは異なることがあるが，小型オレンジ G 好性細胞の出現は中皮腫診断の補助となりうる。

Key words : Malignant mesothelioma, EBUS-TBNA, Cytology, Lymph node

I. はじめに

中皮腫は胸水や腹水，心嚢液などの体腔液が主な検体であり，それらの検体を材料に診断に有用な細胞所見が報告されてきた^{1,2)}。一方，体腔液以外の検体でも中皮腫と遭遇する機会が発生しうる。今回われわれは，超音波気管支鏡ガイド下生検 (endobronchial ultrasound-guided transbron-

chial needle aspiration : EBUS-TBNA) の検体で縦隔リンパ節に転移した胸膜中皮腫を経験する機会を得たので報告する。

II. 症 例

患 者：60 歳代，男性。

主 訴：労作時呼吸苦。

既往歴：3 年前に肺腫瘍疑いで左上葉を部分切除し，術後の病理診断で胸膜肺実質線維弾性症/上葉優位型肺線維症と診断された。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：咳や痰，労作時の呼吸苦を自覚し他院を受診。胸部単純 X 線写真にて胸水を認め，その後の画像検査で胸膜中皮腫を疑われ当院紹介受診となった。職業歴は IT 関係や店内警備業であり，アスベスト曝露歴はなし。

入院時検査：腫瘍マーカーは CEA が 2.9 ng/ml (基準値：0~5 ng/ml)，ProGRP が 67.4 pg/ml (基準値：~81 ng/ml)，可溶性インターロイキン 2 レセプターは 801 IU/l (基準値：112~496 IU/l) であった。

A case of malignant mesothelioma detected by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration

Shogo IMAMURA¹⁾, C. T., I. A. C., Kaho YAMAGUCHI²⁾, C. T., J. S. C., Yuki ETO¹⁾, C. T., J. S. C., Masamichi NAKAYAMA³⁾, M. D., Hironori KUSANO¹⁾, M. D.

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

²⁾Department of Clinical Laboratory Medicine, National Hospital Organization Chiba Medical Center

³⁾Department of Pathology, Kurume University School of Medicine
論文別刷請求先 〒 802-8533 北九州市小倉南区春ヶ丘 10 の 1 国立病院機構小倉医療センター臨床検査科 今村彰吾

2024 年 3 月 8 日受付

2024 年 7 月 5 日受理

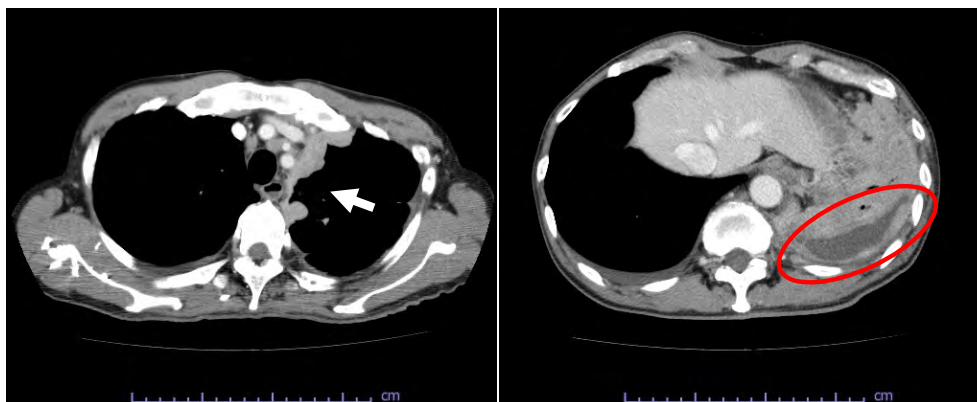


Fig. 1 Computed tomographic image showing diffuse thickening of the left pleura with irregularity (arrow) and encapsulated pleural effusion (red circle).

CT 検査：左胸膜の凹凸不整なびまん性肥厚と被包化胸水が顕在化し (Fig. 1), 両鎖骨上窩から縦隔に多発するリンパ節腫大が出現していた。これらの所見から、胸膜中皮腫およびリンパ節転移が最も疑われた。以上より、肺癌と胸膜中皮腫の鑑別を目的に、縦隔リンパ節 # 7 より EBUS-TBNA が施行された。

III. 細胞学的所見

EBUS-TBNA で採取された検体の圧搾標本では、N/C 比の高い核クロマチン増量した異型細胞が乳頭状集塊で多数みられた (Fig. 2a)。乳頭状集塊の一部には、球状に近い集塊や、小型のオレンジ G 好性細胞も少数認められた (Fig. 2b)。異型細胞集塊の辺縁からは核突出はみられず、集塊内には核分裂像が散見された。異型細胞の核は類円形で核形不整に乏しく、大きさは均一で、核小体明瞭であった (Fig. 2c, d)。また、中等度の N/C 比で、緩いシート状の集塊も出現していた。核は乳頭状集塊を構成する細胞と同様であったが、核中心性や 2 核細胞が明瞭に観察された。細胞質は厚みがあり多边形、細胞相接像や window 様の間隙がみられた。 (Fig. 2c, d)。パパニコロウ染色では背景に粘液様物質はみられなかった。同標本を細胞転写法で分割し、アルシアン青染色を行ったが、明らかな陽性所見はみられなかった (Fig. 2e)。また、ギムザ染色では、異染色性を示す物質は認めなかった (Fig. 2f)。

IV. 組織標本所見

HE 染色では、腺管乳頭状、微小乳頭状、敷石状などの形態を示す細胞集塊が多数出現していた (Fig. 3a)。特に敷石状の異型細胞の核には、軽度の大小不同や明瞭な核小

体、2 核細胞も認められた (Fig. 3b)。免疫組織化学染色では calretinin, D2-40, WT-1 が陽性 (Fig. 4), CEA, Napsin A, TTF-1 が陰性であった。以上より、最終病理診断はびまん性中皮腫、上皮様中皮腫 (WHO2021, 第 5 版) とした。その後、化学療法を行っていたが、全身状態不良となり、診断から 4 ヶ月後に腫瘍死となった。

V. 考 察

EBUS-TBNA は、肺癌 (扁平上皮癌、腺癌、小細胞癌など) のリンパ節転移の有無の確認だけではなく、中皮腫、悪性リンパ腫、抗酸菌感染症、その他の感染症、サルコイドーシスの診断法としても有用な検査である³⁾。それゆえ、出現しうる細胞像も幅広く、特に rapid on-site evaluation を行う際は、さまざまな可能性を念頭におく必要がある。患者は中皮腫が診断される 3 年前に、胸膜肺実質線維弹性症/上葉優位型肺線維症と診断されている。当時の HE 標本の再鏡検を行ったが、中皮腫やアスベスト小体を疑うような所見は確認できず、両疾患はそれぞれ独立して発生したものと考えられた。

EBUS-TBNA 等の穿刺吸引法 (fine-needle aspiration : FNA) での、中皮腫の細胞像の報告は 1980 年代から多数の報告がなされてきた⁴⁻⁸⁾。多彩な構築パターンがみられ、辺縁がこぶ状にみられる管状乳頭集塊や平面シート状で細胞は多边形であり、細胞間に明瞭な window 様の間隙がある集塊、孤在性の細胞で出現することもあり、それらはときに組織球様や形質細胞様の形態をとる^{4,6)}。個々の腫瘍細胞は核が円形から類円形、明瞭な核小体があり、2 核や多核細胞もみられる。細胞質は密で多边形 (化生細胞様)、一部に紡錘形でもみられる。核分裂像もみられる。FNA 細胞診は体腔液細胞診陰性であった場合や体腔液が出現しない

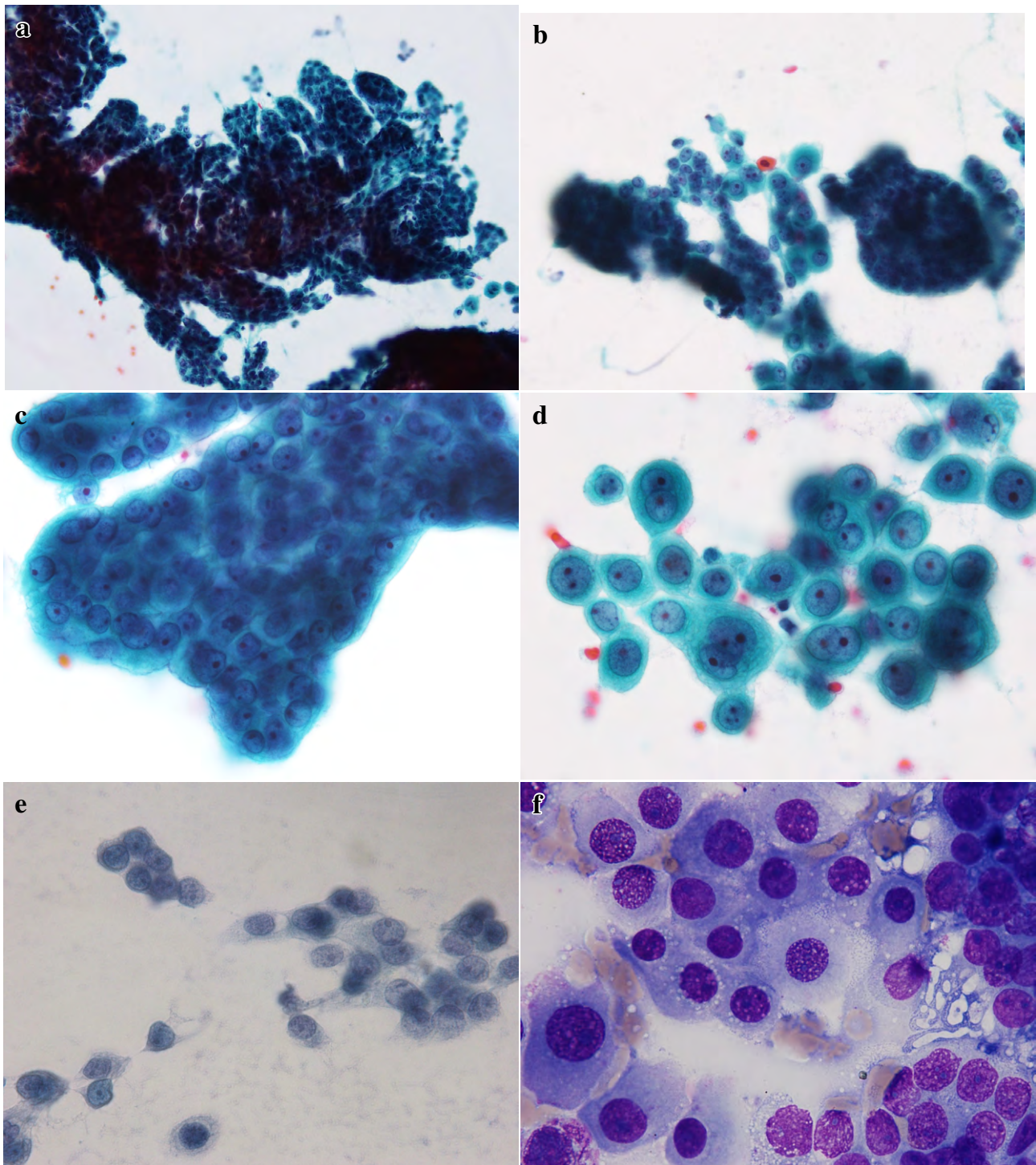


Fig. 2 Cytology results.

a : Numerous atypical cells in clusters and papillary arrangement with increased nuclear chromatin and high N/C ratio (Pap. staining, magnification, $\times 20$). b : Some nearly spherical clusters with a few small orange G-positive cells (Pap. staining, magnification, $\times 40$). c : Round, uniform nuclei with distinct nucleoli in the atypical cells (Pap. staining, magnification, $\times 100$). d : Loose sheet-like cell clusters with moderate N/C ratios (Pap. staining, magnification, $\times 100$). e : Alcian blue staining of cytology specimens showing no positive background material (Alcian blue staining, magnification, $\times 100$). f : Giemsa staining of cytology specimens showing no collagenous stroma with metachromasia (Giemsa staining, magnification, $\times 100$).

中皮腫の症例では診断に有用な検査である^{8,9)}。加えて、体腔液細胞診で診断される中皮腫の多くは上皮様中皮腫あるいは二相性中皮腫の上皮成分であるが、FNA 細胞診では腫瘍から直接採取するため、肉腫様中皮腫も出現する^{5,7,8)}。

本例では、辺縁がこぶ状の乳頭状集塊や一部に window 様の間隙を有する多辺形細胞のシート状集塊が中心に出現し、孤在性細胞は少数であった。個々の細胞の核は円形から類円形で均一であり、明瞭な核小体を認めた。2 核以上の細胞の出現率は約 16%であったが、3 核以上の細胞はほとんどみられなかった (Table 1)。体腔液中の中皮腫にお

ける 2 核以上の多核細胞の出現率は約 25%で、ときに 10 核以上の細胞もみられるとあるが^{1,2)}、本例では体腔液と比べ 10%ほど低く、かつ、3 核以上の多核細胞の出現率はきわめて低かった。FNA の細胞診検体で中皮腫と診断された他の症例報告は、2 核細胞や多核細胞に関する記述はみられるものの、正確な割合についての記述はない。体腔液で認められる中皮腫の多核細胞は、体腔液検体中の腫瘍細胞が invasive type の cell-in-cell により侵入後、胞体同士が合胞化し形成されと考えれば、リンパ節などの実質臓器では 2 核以上の細胞が少ないということは理解できる。本例には hump 様突起がみられなかったが、同様の要因に関連している可能性が考えられた。

Kapur ら⁶⁾は、体腔液検体と FNA 検体との違いについて比較しており、FNA 検体においては中心に collagenous core を有する立体集塊はみられず、シート状集塊で出現すると示されている。本例でも、乳頭状集塊はみられたが、上記の特徴をもつ集塊はみられなかった。体腔液の中皮腫の症例では、collagenous stroma II 型を有する細胞集塊が 47~56%の確率で出現するとされている^{1,10)}。Caster ら¹¹⁾は中皮細胞を培養すると、細胞集塊の中心部に膠原線維の形成を認めるという報告しており、畠ら¹⁰⁾は中皮腫の collagenous stroma は、体腔液中での増殖時に芯の形成がされている可能性を述べている。

細胞質の所見に関して、重厚感はみられたが、細胞質辺縁の不明瞭化は一部にみられるのみであった。細胞質辺縁の不明瞭化は、発達した微絨毛および微絨毛周囲のヒアルロン酸付着により起こるとされている¹⁾。今回、本例の背

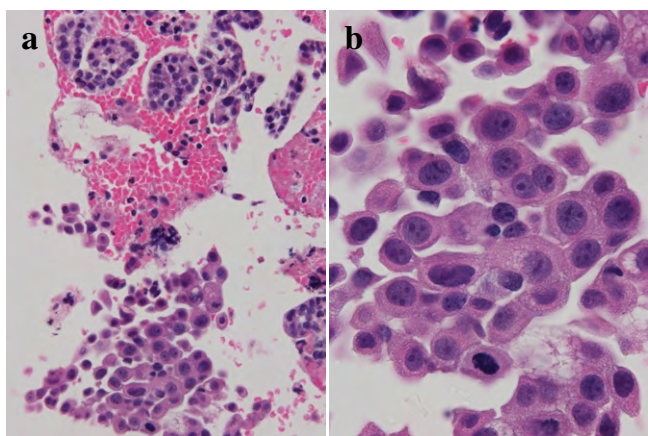


Fig. 3 Histological findings.

a : Numerous cell clusters with cells in papillary, micro-papillary, and sheet-like arrangements (hematoxylin and eosin staining, magnification, $\times 40$). b : Mild anisonucleosis, distinct nucleoli, and binucleated cells (hematoxylin and eosin staining, magnification, $\times 100$).

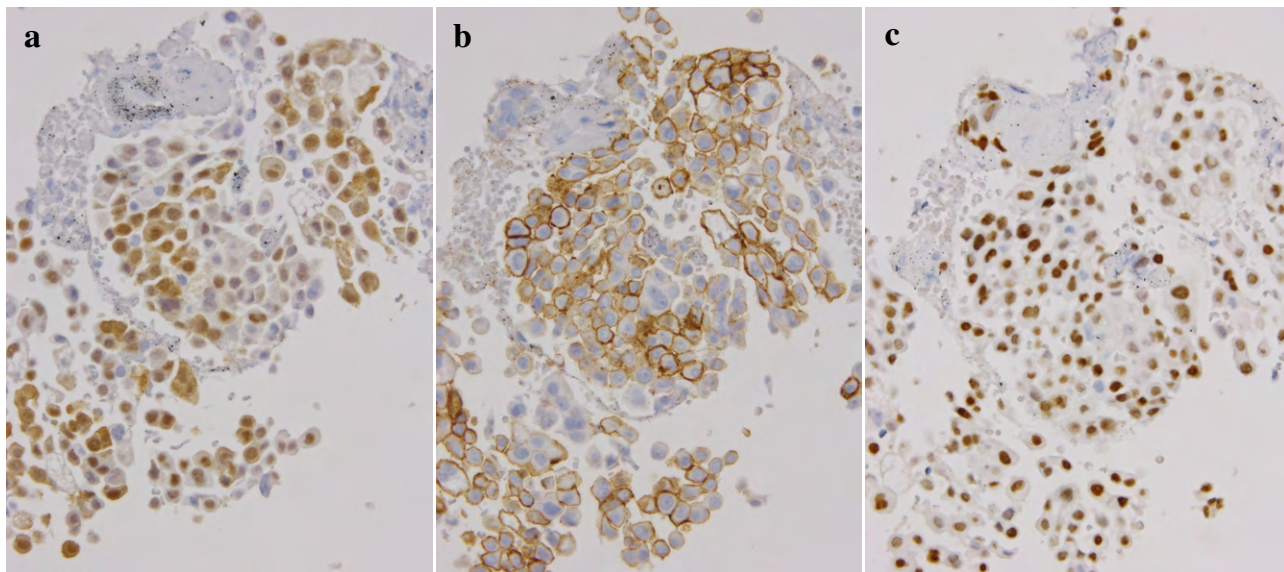


Fig. 4 Immunohistochemical findings

Tumor cells are positive for calretinin(a), D2-40(b) and WT-1(c) (magnification, $\times 40$).

Table 1 Number of nuclei in the tumor cells (n = 1106)

Nuclear count	1	2	3	4	5 or more	Total number of cells
Cell count	926	175	4	1	0	1106
Ratio (%)	83.7	15.8	0.4	0.1	0	100

景には粘液様物質はみられなかった。これは、リンパ節内に転移した腫瘍の充実成分から採取されているため、環境の違いにより体腔液ほど細胞質周囲の不明瞭化がないのではないかと考えられた。

本例の鑑別疾患として、乳頭状集塊や腺腔様構造を認めたことから腺癌が挙げたが、核の中心性配置や均一性、核不整に乏しい所見が確認できた。これらの核所見は、腺癌ではなく中皮腫の特徴であることから、非体腔液検体においても腺癌との鑑別点となりえると考えられた。また、今回みられた小型のオレンジG好性細胞は、体腔液検体では中皮腫を示唆する所見であり¹²⁾、FNA検体でも腺癌と中皮腫との鑑別に有用である可能性を考えた。加えて検査前の臨床診断でも中皮腫が最も疑われており、従来通り、画像所見や臨床所見を十分に把握することは中皮腫の診断において非常に重要であるといえる。

VI. 結 語

今回経験したEBUS-TBNAに出現した中皮腫細胞は、体腔液に出現する中皮腫細胞の特徴とは異なる所見で出現していた。しかしながら、体腔液検体と同様に、小型のオレンジG好性細胞の出現が中皮腫診断の補助となりうる可能性があると考えた。

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38回福岡県臨床細胞学会総会・学術集会にて発表した。

Abstract

Background : We report a case of malignant mesothelioma detected by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA).

Case : A male in his 60s presented to his local doctor with a history of cough, sputum, and dyspnea on exertion. Imaging examination led to the suspicion of pleural mesothelioma and the patient was referred to our hospital. Chest computed tomography revealed diffuse thickening of the left pleura with irregularities, encapsulated pleural effusion, and multiple enlarged lymph nodes. Cytologically, atypical cells were seen in papillary arrangement with a high N/C ratio or in loose sheet-like

clusters with a moderate N/C ratio. The nuclei of the atypical cells were centrally located, and the cells were either mono-or binucleated containing thick polygonal cytoplasm, with cell-to-cell apposition and window-like crevices. Small orange G-positive cells were also observed. Histologically, numerous cell clusters in papillary, micropapillary, and sheet-like arrangements, nuclei with mild irregularities and distinct nucleoli, and binuclei were observed. The results of immunohistochemical analysis supported the diagnosis of malignant mesothelioma.

Conclusion : Although the diagnosis of mesothelioma using EBUS-TBNA may differ from the characteristic findings in fluid specimens, the appearance of small orange G-positive cells may be suggestive of mesothelioma.

文 献

- 1) 特定非営利活動法人日本肺癌学会ホームページ. 悪性胸膜中皮腫細胞診断の手引き 第1.0版. <https://www.haigan.gr.jp/uploads/files/photos/1539.pdf> (2024. 2. 28)
- 2) 河原邦光. 悪性中皮腫の細胞像—中皮腫細胞診評価ワーキンググループの報告をふまえて—. 日臨細胞会誌 2018 ; 57 : 101-108.
- 3) Gupta, D., Dadhwal, D. S., Agarwal, R., et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration vs conventional transbronchial needle aspiration in the diagnosis of sarcoidosis. Chest 2014 ; 146 : 547-556.
- 4) Ghigna, M. R., Crutu, A., Florea, V., et al. The role of endobronchial ultrasound-guided fine needle aspiration in the diagnosis of pleural mesothelioma. Cytopathology 2016 ; 27 : 284-288.
- 5) Patel, N. P., Taylor, C. A., Levine, E. A., et al. Cytomorphologic features of primary peritoneal mesothelioma in effusion, washing, and fine-needle aspiration biopsy specimens : examination of 49 cases at one institution, including post-intraperitoneal hyperthermic chemotherapy findings. Am J Clin Pathol 2007 ; 128 : 414-422.
- 6) Kapur, U., Wojcik, E. M. Fine-needle aspiration of malignant mesothelioma with unusual morphologic features : a case report. Diagn Cytopathol 2007 ; 35 : 174-178.
- 7) Nguyen, G. K., Akin, M. R., Villanueva, R. R., et al. Cytopathology of malignant mesothelioma of the pleura in fine-needle aspiration biopsy. Diagn Cytopathol 1999 ; 21 : 253-259.
- 8) Tao, L. C. Aspiration biopsy cytology of mesothelioma. Diagn Cytopathol 1989 ; 5 : 14-21.
- 9) Sterrett, G. F., Whitaker, D., Shilkint, K. B., et al. Fine needle aspiration cytology of malignant mesothelioma. Acta Cytol

- 1987 ; 31 : 185-193.
- 10) 畠 榮, 鐵原拓雄, 三宅康之・ほか. 体腔液細胞診における Collagenous stroma を有する細胞集塊の細胞学的特徴ならびに診断的意義について. 日臨細胞会誌 1996 ; 35 : 217-223.
- 11) Caster, C. W., Naylor, B. Characteristic of normal and malignant human mesothelial cells studied in vitro. Lab Invest 1969 ; 20 : 437-443.
- 12) 佐久間暢夫, 岡村 宏, 渋谷秀美・ほか. 体腔液中に認められるオレンジ G 好性細胞の検討. 日臨細胞会誌 2008 ; 47 : 351-354.
-

症 例

好塩基球性胸水を呈し、免疫組織化学染色で ETP-LBL と分類された小児リンパ腫の 1 例

中村 仁美¹⁾ 平山 三国¹⁾ 今泉 利信¹⁾ 穴見 正信²⁾
岸川 正大²⁾ 黒濱 大和³⁾ 中島 正洋^{1,3)} 山口 倫¹⁾
岡野 慎士^{1,4)}

長崎大学病院病理診断科・病理部¹⁾, 医療法人長崎病理長崎病理診断科²⁾,
長崎大学原爆後障害医療研究所原爆・ヒバクシャ医療部門腫瘍・診断病理学研究分野³⁾,
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻生命医科学講座病理学⁴⁾

背景：T リンパ芽球性リンパ腫（T-LBL）はしばしば縦隔腫瘍、胸水貯留を呈する。今回われわれは胸水細胞診にて異型細胞の背景に5%以上の好塩基球増多を伴った early T-cell precursor lymphoblastic lymphoma (ETP-LBL) 1 例を経験した。

症例：14 歳、男性。遷延する咳嗽、微熱のため胸部 X 線検査を実施し、胸水貯留と前縦隔の腫瘍性病変を指摘された。胸水細胞診では、微細顆粒状クロマチンを示す異型細胞を認め、リンパ球系細胞由来の悪性腫瘍を疑った。背景には好塩基球の増加（有核細胞中の 7.3%）を認めた。異型細胞は、セルブロックおよび縦隔生検の免疫組織化学染色（IHC）にて、CD3、CD99 陽性、CD4/CD8、TdT 陰性で、骨髓浸潤は 25%未満であり、T-LBL と診断した。さらに、CD1a、CD5 陰性、CD117 弱陽性であるため、ETP-LBL と分類した。

結論：リンパ腫の病型診断は治療方針の決定に重要であり、IHC によって ETP-LBL と診断できた。一方、胸水中の好塩基球増多は、T-LBL の診断に直接結びつく所見ではなく、腫瘍に伴う局所浸潤の可能性を考えた。

Key words : Pleural effusion, Immunohistochemical staining, Basophilic pleural effusion, Early T-cell precursor lymphoblastic lymphoma, Terminal deoxynucleotidyl transferase

Early T-cell precursor lymphoblastic lymphoma (ETP-LBL) associated with basophilic pleural effusion—A case report—

Hitomi NAKAMURA¹⁾, C. T., J. S. C., Mitsukuni HIRAYAMA¹⁾, C. T., I. A. C., Toshinobu IMAIZUMI¹⁾, C. T., I. A. C., Masanobu ANAMI²⁾, C. T., I. A. C., Masao KISHIKAWA²⁾, M. D., Hirokazu KUROHAMA³⁾, M. D., Masahiro NAKASHIMA^{1,3)}, M. D., Rin YAMAGUCHI¹⁾, M. D., Shinji OKANO^{1,4)}, M. D.

¹⁾Department of Pathology, Nagasaki University Hospital

²⁾Nagasaki Diagnostic Pathology Clinic

³⁾Department of Tumor and Diagnostic Pathology, Atomic Bomb Disease Institute, Nagasaki University

⁴⁾Department of Pathology, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

論文別刷請求先 〒 852-8501 長崎県長崎市坂本 1 の 7 の 1 長崎大学病院病理診断科・病理部 中村仁美

2024 年 5 月 16 日受付

2024 年 8 月 26 日受理

I. はじめに

リンパ芽球性リンパ腫 (lymphoblastic lymphoma : LBL) は、本邦において小児リンパ腫の中で最も頻度が高く、縦隔腫瘍や胸水貯留を呈することが多い¹⁾。また、LBL では T 細胞性が 90% を占めている²⁾。リンパ腫の病型は治療方針の決定に重要な事項であるため、腫瘍細胞の免疫学的特性を明らかにする手段としてフローサイトメトリー法やアルギン酸法により作製したセルブロックを用いた免疫組織化学染色法 (immunohistochemical staining : IHC) に基づく診断が行われている。今回われわれは、胸水中に好塩基球増多を伴った小児 T-lymphoblastic lymphoma (T-LBL) の

Table 1 Laboratory findings

TP	7.4 g/dl	RBC	$5.1 \times 10^6/\mu\text{l}$
Alb	4.3 g/dl	Hb	14.4 g/dl
T Bil	0.8 mg/dl	Hct	42.8%
LD	202 U/l	WBC	$8 \times 10^3/\mu\text{l}$
AST	18 U/l	Seg	64%
ALT	13 U/l	Ly	21%
Cr	0.64 mg/dl	Mo	5%
UN	9.9 mg/dl	Eo	7%
sIL-2R	401 U/ml	Ba	3%
CRP	0.04 mg/dl	Plt	$531 \times 10^3/\mu\text{l}$

症例を経験したので、本例の形態学および免疫形質上の特徴を報告する。

II. 症 例

1. 患者情報

年齢・性別：14 歳，男性。

既往歴：気管支喘息，食物アレルギーあり。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：持続性咳嗽，微熱のため近医を受診し，気管支喘息として 1 ヶ月ほど治療を受けるも症状の改善がみられなかった。呼吸苦と胸痛が生じたため他の病院を受診し，胸部 X 線検査にて，左胸水貯留，前縦隔の腫瘍性病変を指摘されたことから，精査加療目的のため当院小児科に紹介された。

2. 入院時生化学検査・血液検査所見

血液検査では好酸球，好塩基球および血小板の軽度の増多が認められたが，C-反応性タンパク（CRP）上昇，乳酸脱水素酵素（LD）や可溶性 IL-2 レセプター（sIL-2R）の上昇は認められなかった（Table 1）。なお，幼少期からの喘息やアレルギーの活動性は低いと評価した。

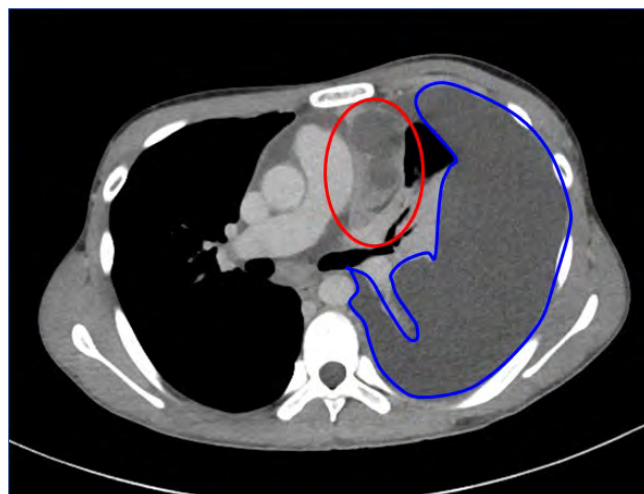
3. 入院時 CT 検査所見

前縦隔に境界不明瞭な腫瘍性病変がみられた。左胸腔に大量の胸水貯留，不整な胸膜肥厚を認めた（Fig. 1）。また，左鎖骨上窩，左腋窩リンパ節の腫大を認めたが，腹部臓器に著変はなかった。

III. 病理学的所見

1. 細胞所見

パパニコロウ染色で，明瞭な核小体を有する中型リンパ球相当の異型細胞が多数みられ，それらの出現像は孤在性，比較的単調であった（Fig. 2a, b）。ギムザ染色での異型細胞は，N/C 比が高く，核の大小不同，微細顆粒状の繊

**Fig. 1** Chest CT.

Red ovale : mediastinal mass ; blue contour : pleural effusion.

細なクロマチン像が認められた。核分裂像も散見され，リンパ球系細胞を由来とする悪性腫瘍を疑った（Fig. 2 c-e）。

背景に好塩基球や好酸球が目立ったため，400 倍で明瞭に細胞の鑑別ができる 12 視野に対して有核細胞中の好塩基球および好酸球を計測したところ，それぞれ 7.3%（135 細胞），5.4%（101 細胞）存在した。

2. 胸水セルブロック

HE 染色および各種抗体を使用しての IHC により，細胞の形態学的特徴と細胞の免疫形質について検索した。形態学的には，N/C 比が高く，核の大小不同，クロマチンの増加した中型リンパ球と同等の異型細胞が多数みられた（Fig. 3 a, b）。IHC では，腫瘍細胞は CD3, CD7, CD99 は陽性，CD117 は弱陽性，terminal deoxynucleotidyl transferase（TdT），CD1a, CD5, CD4, CD8, MPO, lysozyme は陰性であった（Fig. 4, Table 2）。以上の結果から TdT が陰性であることを除いて，本例の腫瘍細胞は T リンパ球系で細胞分化の初期に現れる未熟な前胸腺細胞の免疫形質に一致していた。

3. 縦隔生検

HE 染色においては，線維性結合組織内に多数の異型細胞の浸潤がみられた（Fig. 3 c）。強拡大像では，胸水セルブロックと同様の形態学的特徴を有する中型の異型細胞が観察された（Fig. 3 d）。IHC の結果は胸水セルブロックの IHC 結果とほぼ一致しており（Fig. 4, Table 2），T-LBL の一病型である early T-cell precursor lymphoblastic lymphoma（ETP-LBL）と診断した。

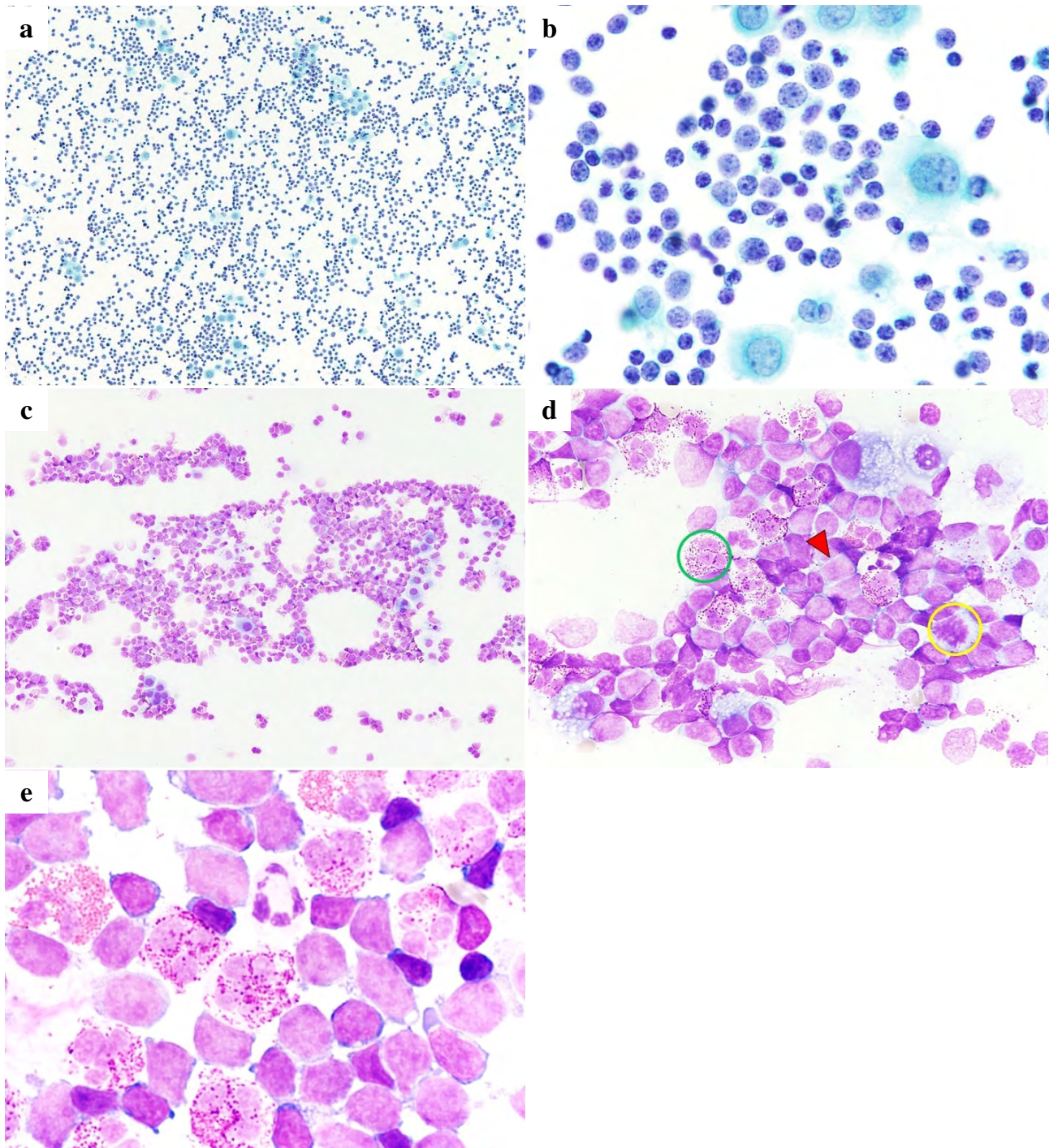


Fig. 2 Pleural fluid cytological findings.

a, b : Lymphocytes are predominant. Atypical cells have a few prominent nucleoli (Pap. staining, a, $\times 100$, b, $\times 600$).

c, d : The atypical cells show a high N/C ratio (red arrowhead), and basophils are prominent in the background (green circle). Mitoses are also observed (yellow circle) (May-Grünwald-Giemsa staining, c, $\times 100$, d, $\times 400$).

e : Tumor cells are medium-sized, with their nuclei containing fine granular chromatin (May-Grünwald-Giemsa staining, $\times 1000$).

IV. 考 察

体腔液において、反応性にリンパ球が多数出現する場合、

小型リンパ球を中心に幼若球から成熟型までの分化傾向を示すリンパ球が混在してみられる³⁾が、本例の胸水中には、小型リンパ球よりやや大きく中型で、明瞭な核小体を有する異型細胞が単調な像で出現していた。また、ギム

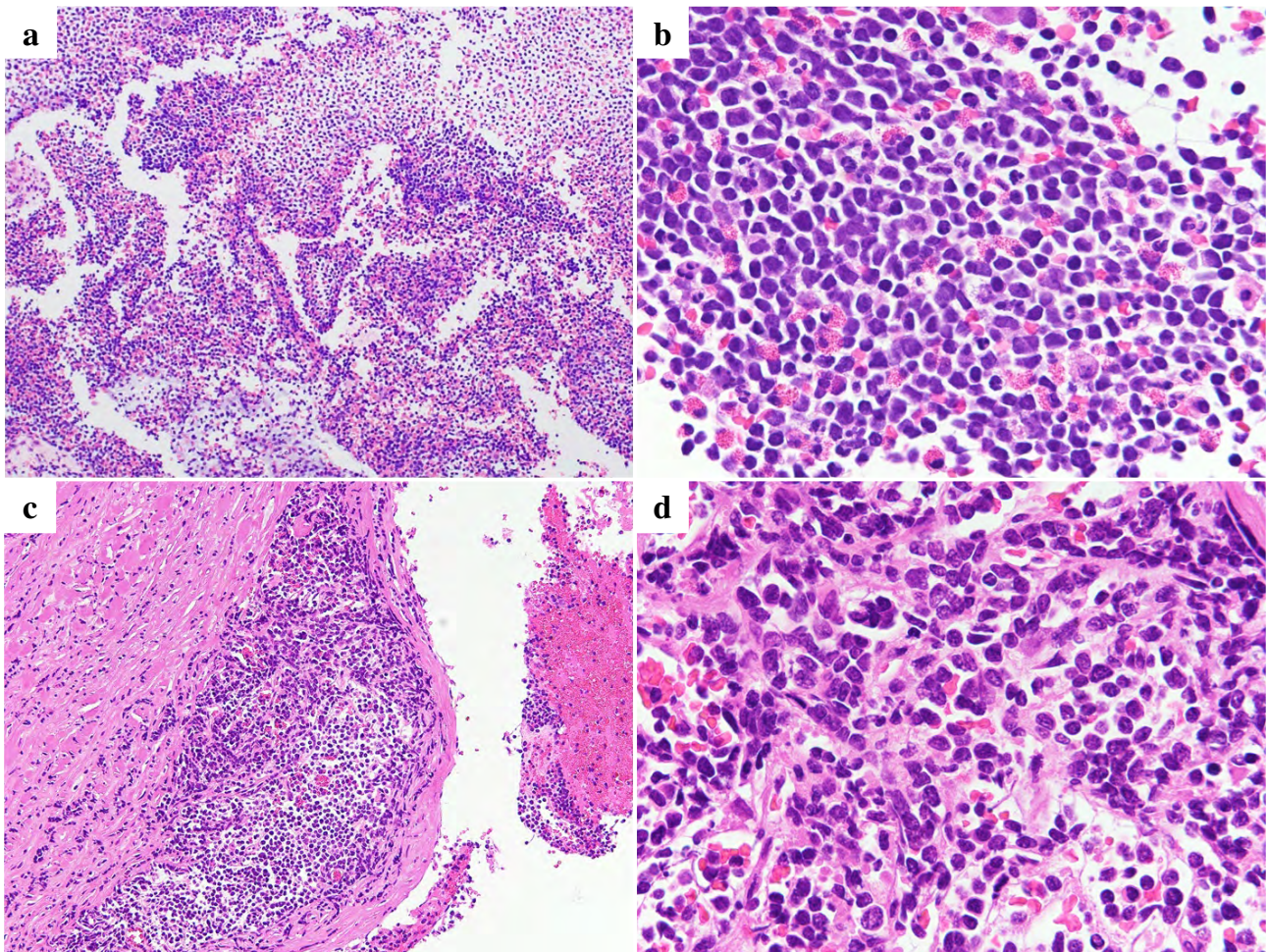


Fig. 3 HE staining of the pleural fluid cellblock (a, $\times 100$, b, $\times 400$) and mediastinal tumor biopsy specimen (c, $\times 100$, d, $\times 400$).
a, b : The atypical cells are slightly larger than small lymphocytes, have a high N/C ratio, and dense nuclear chromatin.
c : Numerous atypical cells have infiltrated the fibrous interstitial tissue.
d : Medium-sized atypical cells with similar characteristics to those of the cells in the pleural fluid are observed.

ザ染色では核の切れ込みのない微細顆粒状の繊細なクロマチン像を示した。これらの細胞学的所見から、異型細胞は幼若な芽球の性質を示すことが示唆されたが、病型の推定は困難であったため、免疫形質の検索を目的として胸水セルブロックを作製し、IHCでの検討を行った。本例の異型細胞は、CD3、CD7 陽性の T リンパ球系の細胞であり、リンパ芽球の免疫形質とされる TdT は陰性であったが、CD99 は陽性および CD117 は弱陽性であったことから T-LBL と診断した。なお、T-LBL 症例の約 90% で陽性となる TdT⁴⁾ は本例では陰性であり、T-LBL としては非典型的であった。

WHO 分類第 4 版によると、T 細胞と骨髄系細胞との共通前駆細胞を起源とする early T-cell precursor acute lymphoblastic leukemia (ETP-ALL)/lymphoblastic lymphoma (LBL) は、新たな独立した病型として取り扱われている。細胞の免疫形質について、CD1a、CD8 はいずれも陰性、

CD5 は低発現、さらに骨髄系または幹細胞系関連マーカーのうち 1 つ以上が陽性であるという特徴がある⁵⁾。本例の胸水セルブロックおよび縦隔生検の細胞における免疫形質の結果は、CD1a、CD5 および CD8 陰性、CD117 弱陽性と、ETP-ALL/LBL で特徴とされる免疫形質の項目を充たしており、急性リンパ性白血病 (acute lymphoblastic leukemia : ALL) と LBL を区別する骨髄浸潤の割合が 25% 未満であったため ETP-LBL と診断した。細胞所見では、T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL)/lymphoblastic lymphoma (LBL) の腫瘍細胞は、核の辺縁に切れ込みを示すタイプ (convoluted type) と切れ込みがないタイプ (non-convoluted type) があり、non-convoluted type は前胸腺または幹細胞に近い性格を示すことが多いとされている²⁾。本例では、前述のようにほとんどが核の切れ込みはみられない non-convoluted type であり (Fig. 2 b)、免疫形質から導かれた ETP-LBL の診断と矛盾しない。また、WHO 分類

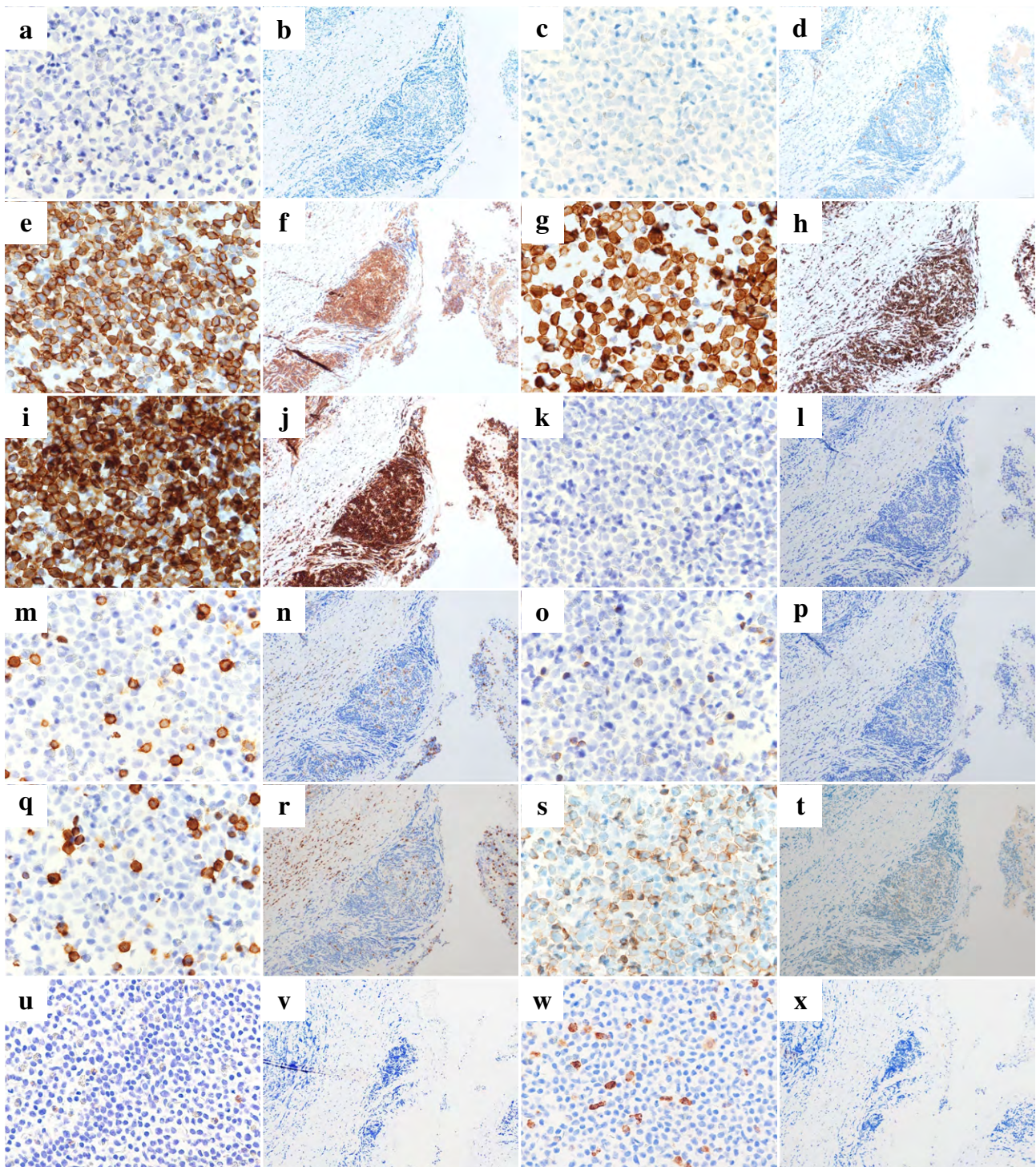


Fig. 4 Immunohistochemical staining of the pleural fluid cellblock (a, c, e, g, i, k, m, o, q, s, u, w, $\times 400$) and mediastinal tumor biopsy specimen (b, d, f, h, j, l, n, p, r, t, v, x, $\times 100$).

a, b : TdT ; c, d : CD34 ; e, f : CD99 ; g, h : CD3 ; i, j : CD7 ; k, l : CD1a ; m, n : CD4 ; o, p : CD8 ; q, r : CD5 ; s, t : CD117 ; u, v : MPO ; w, x : lysozyme

The IHC results were as follows : TdT (-), CD34 (-), CD99 (+), CD3 (+), CD7 (+), CD1a (-), CD4 (-), CD8 (-), CD5 (-), CD117 (weak +), MPO (-), lysozyme (-).

Table 2 Results of immunohistochemical staining of the pleural fluid cell-block and mediastinal tumor biopsy specimen

Markers for	Marker	Findings	
		Pleural fluid (Cell block)	Mediastinal biopsy
Lymphoblasts	TdT	—	—
	CD34	—	—
	CD99	+	+
	CD117	weak +	weak +
T lymphocytes	CD1a	—	—
	CD3	+	+
	CD4	—	—
	CD5	—	—
	CD7	+	+
	CD8	—	—
Natural killer cells	CD56	—	—
B lymphocytes	CD10	—	—
	CD20	—	—
	CD79	+	+
Myeloid differentiation	MPO	—	—
	lysozyme	—	—
EBV	EBER	—	—

第 4 版で記載のある T 細胞系と骨髄系の抗原をともに発現する混合表現型急性白血病 (T/Myeloid mixed-phenotype acute leukemia : MPAL) についても、骨髄系マーカーである MPO, lysozyme がいずれも陰性であることにより除外できた。

本例は、T-LBL では非典型的な TdT 陰性かつ ETP-LBL の免疫形質を示す症例であった。TdT 陰性である T-LBL 症例の 43% は ETP-LBL の免疫形質を示すと報告されており、これは典型的な TdT 陽性を示す症例の 12% よりも高頻度に ETP-LBL を示す傾向にある ($P=0.07$) と報告されている⁶⁾。

Zhang らは、全ゲノムシーケンス解析 (whole genome sequencing : WGS) により 52 例の ETP-ALL に、サイトカイン受容体や RAS シグナル伝達を制御する遺伝子の活性化変異 (67%)、造血系発生分化過程を阻害する機能喪失変異 (58%) およびヒストン修飾遺伝子の不活性化 (48%) などの特徴があることを報告している⁷⁾。染色体検査や遺伝子変異の検査は診断に有用である⁸⁾が、本例では実施できなかった。

一般に小児のリンパ系悪性腫瘍は治療に比較的良好な反応を示すが、ETP-ALL/LBL は治療反応性が最も悪いものの 1 つであるとされている。本例は治療開始時に病型が判明したことから通常のリンパ系悪性腫瘍よりも強化した化学療法を選択し、胸水採取から 13 ヶ月経過した時点で寛解

状態にあるが、さらに治療を継続している。

胸水中に、好塩基球や好酸球が出現し、その数がそれぞれ有核細胞 (もしくは白血球細胞) の 5%, 10% 以上存在する状態を好塩基球性胸水、好酸球性胸水と呼んでいる^{9,10)}。Okimoto ら¹¹⁾は、好塩基球性胸水は気胸や肺炎、腫瘍を伴い、その頻度は 3.6% であると報告しているが、当院の過去 2 年半 (2021 年 1 月～2023 年 7 月) における約 300 例の検索では本例のみで、低頻度であると考えられた。また、同期間中、細胞診判定でリンパ腫疑いもしくはリンパ腫とした症例は、本例を除いて 11 例あり、それらはいずれも本例とは異なり、好塩基球増多は認めなかった。

本例においては、CT で気胸や肺炎像は認められず、また、幼少期にアレルギー疾患があったが、現在は非活動性であるため、好塩基球、好酸球は腫瘍に伴って出現した可能性を考えた。Fasipe ら¹²⁾は、脳脊髄液に好酸球増多と好塩基球増多を伴う ALL 症例において、その機序について、髄液中の白血病細胞による腫瘍微小環境でのヘルパー T 細胞の活性化により、好酸球や好塩基球を惹きつけるサイトカイン (IL-3, IL-5, エオタキシンなど) が局所で産生された可能性があるとして提唱している。長門ら¹³⁾は、炎症細胞、特に単球の浸潤が特徴的とされている鼻腔・咽頭 NK/T 細胞リンパ腫において、IP-10 や IL-8 などの複数のケモカインが単球の遊走に関与していると報告している。本例においてサイトカイン、ケモカインの関与は検討できていない

が、胸水中に好塩基球増多がみられたことは、胸腔に浸潤した腫瘍細胞において、ある種のサイトカインが産生され、好塩基球を局所浸潤させたと推測する。

V. 結 語

T-LBLは小児悪性リンパ腫で最も多い病型であり、縦隔腫瘍、胸水貯留を伴うことが多い。細胞診のみでT-LBLと判定することは難しく、IHCの実施は不可欠である。本例ではIHCの検索からT-LBLの一型であるETP-LBLと診断された。一方、胸水に好塩基球増多をきたす原因には気胸や肺炎、腫瘍等がある。本例では、好塩基球増多はT-LBLの診断に直接結びつく所見ではなく、腫瘍に伴う局所浸潤の可能性を考えた。

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62回日本臨床細胞学会秋期大会にて発表した。

Abstract

Background : T lymphoblastic lymphoma (T-LBL) frequently manifests with a mediastinal mass and pleural effusion. We report a case of early T-cell precursor lymphoblastic lymphoma (ETP-LBL) in which pleural fluid cytology showed more than 5% basophils in a background of atypical cells.

Case : A 14-year-old male patient with a past history of allergy presented with a prolonged history of cough and low-grade fever. A plain chest X-ray revealed pleural effusion and a mass lesion in the anterior mediastinum. Pleural fluid cytology showed atypical cells with fine granular chromatin, which led us to suspect a malignancy of lymphocytic origin. An increase in the number of basophils (7.3% of nucleated cells) was observed in the background. Immunohistochemical staining (IHC) of a pleural fluid cell block and mediastinal biopsy sections revealed atypical cells that showed positive staining for CD3 and CD99, and negative staining for CD4/CD8 and TdT. Bone marrow infiltration of less than 25% suggested the diagnosis of T-LBL. It was further classified as ETP-LBL because the atypical cells showed negative staining for CD1a and CD5, and weakly positive staining for CD117.

Conclusion : The differential diagnosis of lymphoma using IHC staining is crucial as determining the high-risk type of lymphoma is important for selecting the appropriate treatment. On the other hand, in our present case, the finding of basophilic pleural effusion was not directly related to the T-LBL diagnosis, and we considered the possibility of

local infiltration of basophils associated with the tumor.

文 献

- 1) Kobayashi, R., Sunami, S., Mitsui, T., et al. Treatment of pediatric lymphoma in Japan : Current status and plans for the future. *Pediatrics International* 2015 ; 57 : 523-534.
- 2) 中村栄男, 飯田真介, 大島孝一・ほか. WHO 血液腫瘍分類 WHO 分類 2017 をうまく活用するために 骨髄系腫瘍リンパ系腫瘍 改訂版. 医薬ジャーナル社, 大阪, 2018.
- 3) 岸本浩次, 土屋眞一, 北村隆司・ほか. V リンパ球系細胞の見方・考え方 体腔液細胞診カラーアトラス～診断へのアプローチ～. 文光堂, 東京, 2012.
- 4) Patel, L. J., Smith, M. L., Anderson, J., et al. The immunophenotype of T-lymphoblastic lymphoma in children and adolescents : a Children's Oncology Group report. *Br J Haematol* 2012 ; 159 : 454-461.
- 5) Coustan-Smith, E., Mullighan, G. C., Onciu, M. G., et al. Early T-cell precursor leukaemia : a subtype of very high-risk acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet Oncol* 2009 ; 10 : 147-156.
- 6) Zhou, Y., Fan, X., Routbort, M., et al. Absence of terminal deoxynucleotidyl transferase expression identifies a subset of high-risk adult T-lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Modern Pathol* 2013 ; 26 : 1338-1345.
- 7) Zhang, J., Ding, L., Holmfeldt, L., et al. The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia. *Nature* 2012 ; 481 : 157-163.
- 8) Xu, X., Paxton, N. C., Hayashi, J. R., et al. Genomic and clinical characterization of early T-cell precursor lymphoblastic lymphoma. *Blood Adv* 2021 ; 5 : 2890-2900.
- 9) 沖本二郎, 大場英夫, 狩野孝之・ほか. 好塩基球性胸水の臨床的検証. *日胸臨* 1994 ; 53 : 967-970.
- 10) Edmund, S. C. *Pleural, Pericardial, and Peritoneal Fluids. Cytology : Diagnostic Principles and Clinical Correlates*. Elsevier Inc, Amsterdam, 2012.
- 11) Okimoto, N., Kurihara, T., Honda, Y., et al. Cause of Basophilic Pleural Effusion. *South Med J* 2003 ; 96 : 726-727.
- 12) Fasipe, F., Bestak, M., Green, S. N., et al. Recurrent central nervous system acute lymphoblastic leukemia associated with cerebrospinal fluid eosinophilia and basophilia : a proposed cytokine-mediated mechanism. *Pediatr Hematol and Oncol* 2003 ; 20 : 31-37.
- 13) 長門利純, 原渕保明. 鼻性 NK/T 細胞リンパ腫におけるケモカインの発現とその役割. *耳鼻免疫アレルギー (JJIAO)* 2011 ; 29 : 209-213.

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.jscc.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/jjscc/>

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://jscc.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/jjscc/>)。

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ベル、その他はイニシャルのみで 3 名まで表記し、3 名をこえる場合はその後を“・ほか”、“et al”と略記する）。表題（フルタイトルを記載）。雑誌名 発行年（西暦）；巻：頁－頁。（電子版のみ公開の時点及び doi のみの文献では、doi でも良い）

【単行本の場合】

著者名、表題、出版社名、出版社所在都市名、発行年（西暦）。

なお、引用が単行本の一部である場合には表題の次に編者名、単行本の表題を記し、出版社名、出版社所在都市名、発行年、頁－頁。

(8) 図（写真を含む）・表

- a. 図、表及びそれらの説明（legend）に用いる文字は英文で作成する。図、表は Fig.1, Table 1 などのようにそれぞれの番号をつけ、簡単な英文のタイトルと説明を付記する。
- b. 本文中には図、表の挿入すべき位置を明示する。
- c. 顕微鏡写真には倍率を付する。顕微鏡写真（細胞像、組織像）の倍率は撮影時の対物レンズ倍率を用いるが、写真へのスケールの挿入が好ましい。顕微鏡写真については撮影時の倍率を表示するか、または写真にスケールを入れる。
- d. 他者の著作物の図表を論文中で使用する場合は、著作権者より投稿論文を電子公開することを含めた許諾が必要で、これを証明する書類を添付する。

5) 特集論文の様式

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

6) 読者の声

以上の学術論文に該当しないもので、本誌掲載論文に関する意見、本学会の運営や活動に関する意見、臨床細

胞学に関する意見を掲載する。ただし、他に発表されていないものに限る。投稿は以下の所定の書式・手順による。

- (1) 表題は和文 50 字以内とする。表題に相当する英文も添える。改行して本文を記述する。

末尾に著者名（資格も付記）、所属施設名、同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、以下の場合に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 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とは医学研究に関与する医師の責務である。被験者の保護責任は常に医師またはその他の医療専門職にあり、被験者が同意を与えた場合でも、決してその被験者に移ることはない。
10. 医師は、適用される国際的規範および基準はもとより人間を対象とする研究に関する自国の倫理、法律、規制上の規範ならびに基準を考慮しなければならない。国内的または国際的倫理、法律、規制上の要請がこの宣言に示されている被験者の保護を減じあるいは排除してはならない。
11. 医学研究は、環境に害を及ぼす可能性を最小限にするよう実施されなければならない。
12. 人間を対象とする医学研究は、適切な倫理的および科学的な教育と訓練を受けた有資格者によってのみ行われなければならない。患者あるいは健康なボランティアを対象とする研究は、能力と十分な資格を有する医師またはその他の医療専門職の監督を必要とする。
13. 医学研究から除外されたグループには研究参加への機会が適切に提供されるべきである。
14. 臨床研究を行う医師は、研究が予防、診断または治療

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

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

リスク、負担、利益

16. 医療および医学研究においてはほとんどの治療にリスクと負担が伴う。
人間を対象とする医学研究は、その目的の重要性が被験者のリスクおよび負担を上まわる場合に限り行うことができる。
17. 人間を対象とするすべての医学研究は、研究の対象となる個人とグループに対する予想し得るリスクおよび負担と被験者およびその研究によって影響を受けるその他の個人またはグループに対する予見可能な利益とを比較して、慎重な評価を先行させなければならない。
リスクを最小化させるための措置が講じられなければならない。リスクは研究者によって継続的に監視、評価、文書化されるべきである。
18. リスクが適切に評価されかつそのリスクを十分に管理できるとの確信を持たない限り、医師は人間を対象とする研究に関与してはならない。
潜在的な利益よりもリスクが高いと判断される場合または明確な成果の確証が得られた場合、医師は研究を継続、変更あるいは直ちに中止すべきかを判断しなければならない。

社会的弱者グループおよび個人

19. あるグループおよび個人は特に社会的な弱者であり不適切な扱いを受けたり副次的な被害を受けやすい。
すべての社会的弱者グループおよび個人は個別の状況を考慮したうえで保護を受けるべきである。
20. 研究がそのグループの健康上の必要性または優先事項に應えるものであり、かつその研究が社会的弱者でないグループを対象として実施できない場合に限り、社会的弱者グループを対象とする医学研究は正当化される。さらに、そのグループは研究から得られた知識、実践または治療からの恩恵を受けるべきである。

科学的要件と研究計画書

21. 人間を対象とする医学研究は、科学的文献の十分な知識、その他関連する情報源および適切な研究室での実験ならびに必要な応じた動物実験に基づき、一般に認知された科学的諸原則に従わなければならない。研究に使用される動物の福祉は尊重されなければならない。
22. 人間を対象とする各研究の計画と実施内容は、研究計画書に明示され正当化されていなければならない。
研究計画書には関連する倫理的配慮について明記され、また本宣言の原則がどのように取り入れられてきたかを示すべきである。計画書は、資金提供、スポンサー、研究組織との関わり、起こり得る利益相反、被験者に対する報奨ならびに研究参加の結果として損害を受けた被験者の治療および／または補償の条項に関する情報を含むべきである。
臨床試験の場合、この計画書には研究終了後条項についての必要な取り決めも記載されなければならない。

研究倫理委員会

23. 研究計画書は、検討、意見、指導および承認を得るため研究開始前に関連する研究倫理委員会に提出されなければならない。この委員会は、その機能において透明性がなければならず、研究者、スポンサーおよびその他いかなる不適切な影響も受けず適切に運営されなければならない。委員会は、適用される国際的規範および基準はもとより、研究が実施される国または複数の国の法律と規制も考慮しなければならない。しかし、そのために本宣言が示す被験者に対する保護を減じあるいは排除することを許してはならない。
研究倫理委員会は、進行中の研究をモニターする権利を持たなければならない。研究者は、委員会に対してモニタリング情報とくに重篤な有害事象に関する情報を提供しなければならない。委員会の審議と承認を得ずに計画書を修正してはならない。研究終了後、研究者は研究知見と結論の要約を含む最終報告書を委員会に提出しなければならない。

プライバシーと秘密保持

24. 被験者のプライバシーおよび個人情報の秘密保持を厳守するためあらゆる予防策を講じなければならない。

インフォームド・コンセント

25. 医学研究の被験者としてインフォームド・コンセントを与える能力がある個人の参加は自発的でなければならない。家族または地域社会のリーダーに助言を求めることが適切な場合もあるが、インフォームド・コンセントを与える能力がある個人を本人の自主的な承諾なしに研究に参加させてはならない。

26. インフォームド・コンセントを与える能力がある人間を対象とする医学研究において、それぞれの被験者候補は、目的、方法、資金源、起こり得る利益相反、研究者の施設内での所属、研究から期待される利益と予測されるリスクならびに起こり得る不快感、研究終了後条項、その他研究に関するすべての面について十分に説明されなければならない。被験者候補は、いつでも不利益を受けることなしに研究参加を拒否する権利または参加の同意を撤回する権利があることを知らされなければならない。個々の被験者候補の具体的情報の必要性のみならずその情報の伝達方法についても特別な配慮をしなければならない。

被験者候補がその情報を理解したことを確認したうえで、医師またはその他ふさわしい有資格者は被験者候補の自主的なインフォームド・コンセントをできれば書面で求めなければならない。同意が書面で表明されない場合、その書面によらない同意は立会人のもとで正式に文書化されなければならない。

医学研究のすべての被験者は、研究の全体的成果について報告を受ける権利を与えられるべきである。

27. 研究参加へのインフォームド・コンセントを求める場合、医師は、被験者候補が医師に依存した関係にあるかまたは同意を強要されているおそれがあるかについて特別な注意を払わなければならない。そのような状況下では、インフォームド・コンセントはこうした関係とは完全に独立したふさわしい有資格者によって求められなければならない。

28. インフォームド・コンセントを与える能力がない被験者候補のために、医師は、法的代理人からインフォームド・コンセントを求めなければならない。これらの人々は、被験者候補に代表されるグループの健康増進を試みるための研究、インフォームド・コンセントを与える能力がある人々では代替して行うことができない研究、そして最小限のリスクと負担のみ伴う研究以外には、被験者候補の利益になる可能性のないような研究対象に含まれてはならない。

29. インフォームド・コンセントを与える能力がないと思われる被験者候補が研究参加についての決定に賛意を表することができる場合、医師は法的代理人からの同意に加えて本人の賛意を求めなければならない。被験者候補の不賛意は、尊重されるべきである。

30. 例えば、意識不明の患者のように、肉体的、精神的にインフォームド・コンセントを与える能力がない被験者を対象とした研究は、インフォームド・コンセントを与えることを妨げる肉体的・精神的状態がその研究対象グループに固有の症状となっている場合に限って行うことができる。このような状況では、医師は法的代理人からインフォームド・コンセントを求めなければならない。そのような代理人が得られず研究延期もできない場合、この研究はインフォームド・コンセントを与えられない状態にある被験者を対象とする特別な理由が研究計画書で述べられ、研究倫理委員会で承認されていることを条件として、インフォームド・コンセントなしに開始することができる。研究に引き続き留まる同意はできるかぎり早く被験者または法的代理人から取得しなければならない。

31. 医師は、治療のどの部分が研究に関連しているかを患者に十分に説明しなければならない。患者の研究への参加拒否または研究離脱の決定が患者・医師関係に決して悪影響を及ぼしてはならない。

32. バイオバンクまたは類似の貯蔵場所に保管されている試料やデータに関する研究など、個人の特定が可能な人間由来の試料またはデータを使用する医学研究のためには、医師は収集・保存および／または再利用に対するインフォームド・コンセントを求めなければならない。このような研究に関しては、同意を得ることが不可能か実行できない例外的な場合があり得る。このような状況では研究倫理委員会の審議と承認を得た後に限り研究が行われ得る。

プラセボの使用

33. 新しい治療の利益、リスク、負担および有効性は、以下の場合を除き、最善と証明されている治療と比較考量されなければならない：

証明された治療が存在しない場合、プラセボの使用または無治療が認められる；あるいは、

説得力があり科学的に健全な方法論的理由に基づき、最善と証明されたものより効果が劣る治療、プラセボの使用または無治療が、その治療の有効性あるいは安全性を決定するために必要な場合、

そして、最善と証明されたものより効果が劣る治療、プラセボの使用または無治療の患者が、最善と証明された治療を受けなかった結果として重篤または回復不能な損害の付加的リスクを被ることがないと予想される場合、この選択肢の乱用を避けるため徹底した配慮がなされなければならない。

研究終了後条項

34. 臨床試験の前に、スポンサー、研究者および主催国政府は、試験の中で有益であると証明された治療を未だ必要とするあらゆる研究参加者のために試験終了後のアクセスに関する条項を策定すべきである。また、この情報はインフォームド・コンセントの手続きの間に研究参加者に開示されなければならない。

研究登録と結果の刊行および普及

35. 人間を対象とするすべての研究は、最初の被験者を募集する前に一般的にアクセス可能なデータベースに登録されなければならない。
36. すべての研究者、著者、スポンサー、編集者および発行者は、研究結果の刊行と普及に倫理的責務を負ってい

る。研究者は、人間を対象とする研究の結果を一般的に公表する義務を有し報告書の完全性と正確性に説明責任を負う。すべての当事者は、倫理的報告に関する容認されたガイドラインを遵守すべきである。否定的結果および結論に達しない結果も肯定的結果と同様に、刊行または他の方法で公表されなければならない。資金源、組織との関わりおよび利益相反が、刊行物の中には明示されなければならない。この宣言の原則に反する研究報告は、刊行のために受理されるべきではない。

臨床における未実証の治療

37. 個々の患者の処置において証明された治療が存在しないかまたはその他の既知の治療が有効でなかった場合、患者または法的代理人からのインフォームド・コンセントがあり、専門家の助言を求めたうえ、医師の判断において、その治療で生命を救う、健康を回復するまたは苦痛を緩和する望みがあるのであれば、証明されていない治療を実施することができる。この治療は、引き続き安全性と有効性を評価するために計画された研究の対象とされるべきである。すべての事例において新しい情報は記録され、適切な場合には公表されなければならない。

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針

文部科学省

厚生労働省

経済産業省

令和 3 年 3 月 23 日

(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・コンセンツ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・コンセンツ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・コンセンツ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る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適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られとされる事実を知り、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性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き

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(i)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(i)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(i)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(i)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(i)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
- ③8 (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 におけ

る文書によるインフォームド・コンセントに代えて、電磁的方法によりインフォームド・コンセントを受けることができる。

- ①研究対象者等に対し、本人確認を適切に行うこと
- ②研究対象者等が説明内容に関する質問をする機会を確保し、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、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にあると認められること
- ③研究の実施に伴って研究対象者に生じる負担及びリスクが必要最小限のものであること
- ④代諾者又は代諾者となるべき者と直ちに連絡を取ることができないこと

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場合には、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ものとする。

①研究の実施に侵襲を伴わない旨

- ②研究の目的及び試料・情報の取扱いを含む研究の実施についての情報を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場合には、(1)ア①の選定方針に従って代諾者等を選定し、当該代諾者等に対して、第8の5の規定による説明事項に加えて(1)ア②に規定する説明事項を説明しなければならない。

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

2 インフォームド・アセントを得る場合の手続等

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

- (2) 研究責任者は、(1)の規定によるインフォームド・アセントの手続を行うことが予測される研究を実施しようとする場合には、あらかじめ研究対象者

への説明事項及び説明方法を研究計画書に記載しなければならない。

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

第 5 章 研究により得られた結果等の取扱い

第 10 研究により得られた結果等の説明

1 研究により得られた結果等の説明に係る手続等

- (1) 研究責任者は、実施しようとする研究及び当該研究により得られる結果等の特性を踏まえ、当該研究により得られる結果等の研究対象者への説明方針を定め、研究計画書に記載しなければならない。当該方針を定める際には、次に掲げる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と考えられるものを得た場合 ((3) に該当する場合を除く.) には、遅滞なく、研究機関の長に報告し、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も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

臼田実男

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

草苅宏有

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	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	園田顯三	高倉聰	高瀬頼妃	高田恭臣
高野忠夫	高野浩邦	高野政志	高橋顯雅	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	刀稱亀代志	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
中川篤智	中黒匡人	中里宜正	中澤久美子	永沢崇幸	長嶋健
永瀬淳	中山富雄	中塚伸一	仲正喜彦	南部雅美	中村豊
中山武	錦見恭子	中山宏隆	永山元彦	西村由香里	西尾浩
西村理恵子	西森誠	西山憲一	西村純司	二村梓	西村庸子
布引治	野島聡	能登原憲司	野村秀高	野村弘行	丹羽憲司
則松良明	野呂瀬朋子	羽賀博典	橋口真理子	橋本大輝	野本靖史
畑中一仁	秦美暢	服部憲一	羽原利幸	濱川真治	長谷川清志
林真也	林俊哲	原田憲一	坂東健次	阪埜浩司	林茂徳
東美智代	飛田陽	姫路由香里	平井秀明	平沢晃	東田哲士
平林健一	廣井禎之	廣瀬勝俊	福島裕子	福島万奈	平田哲紀
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	丸山康宏	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	宮岡雅哲	宮城功	三宅真司	宮崎龍彦
宮嶋葉子	宮本朋幸	棟方多恵	村上亨	村田紀子	村田晋一
村田哲也	村松俊成	最上敏晃	元井康浩	元井村豊	許田典男
森下由紀雄	森泰輔	守都直美	森田部恭久	森井広之	安岡直樹
安田政実	安永昌史	矢田恵子	矢野博輔	柳野光剛	柳幡秀昭
柳田絵美	矢納研二	山下享子	山田恭子	山田範幸	山田麻里沙
山口知彦	山崎奈緒	山元英崇	矢持淑子	横尾英明	横瀬智之
山ノ井裕朗	山本晃人	吉澤明彦	吉田功	吉田勤	吉野洋
横山あゆみ	和田直樹	渡邊純	渡辺寿美子	渡邊みか	

(50音順)

二〇二五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

〒100-0061 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