

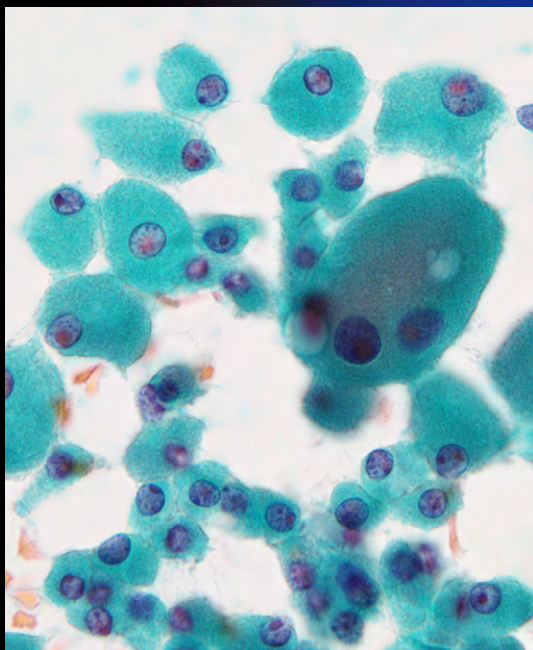
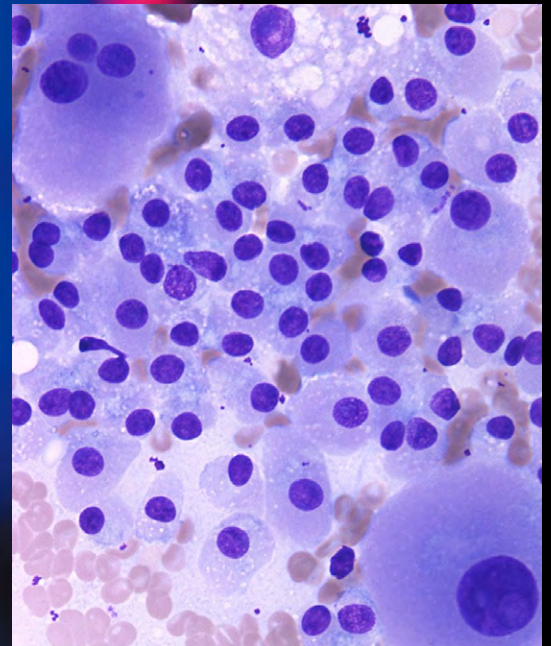
ONLINE ISSN 1882-7233
PRINT ISSN 0387-1193

日臨細胞誌
J.Jpn.Soc.Clin.Cytol.

第62卷 第1号 令和5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.62 No.

Jan. 2023

1

目 次

巻頭言.....小田 瑞恵

〈原 著〉

扁平上皮内病変 (SIL) および子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) に関連する細胞形態の検討
.....株式会社協同病理診断課 北 健二・他 (1)

胆管生検デバイス (Trefle®) を用いて、同時に得られた組織診断と細胞診結果の不一致例に関する検討
.....JA 三重厚生連鈴鹿中央総合病院病理診断科 中村 豊・他 (10)

超音波気管支鏡ガイド下針生検施行時のサイトクイック染色を用いたオンサイト迅速細胞診の有用性
.....地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪はびきの医療センター病理診断科 大西 雅子・他 (17)

甲状腺 MALT リンパ腫の細胞診判定基準
.....野口病院病理診断科 丸田 淳子・他 (25)

〈症 例〉

確定診断より 11 年前の穿刺吸引細胞診を検討できた好酸性細胞型濾胞癌の 1 例
.....高知赤十字病院病理診断科 筒井 宏行・他 (32)

液状化検体細胞診を用い解析した神経内分泌への分化を伴う HPV 関連子宮頸部低分化型腺癌, I A1 期の 1 例
.....福島県立医科大学保健科学部臨床検査学科 梅澤 敬・他 (38)

EUS-FNA における ROSE で推定したアミロイド沈着を伴う膵神経内分泌腫瘍 (インスリノーマ) の 1 例
.....福島県立医科大学保健科学部臨床検査学科 梅澤 敬・他 (44)

投稿規定.....(50)

ヘルシンキ宣言.....(60)

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針.....(64)

編集委員会.....(87)

日本臨床細胞学会雑誌投稿論文規定チェックリスト.....(89)

＊

〈表紙写真〉

好酸性細胞型濾胞癌

(左: パパニコロウ染色, 右: ギムザ染色) (筒井宏行・他, 左: Fig. 2b, 右: Fig. 2c, とともに 34 頁)

CONTENTS

Editorial.....Mizue Oda

Original Articles

- Cytomorphology associated with squamous intraepithelial lesion and cervical intraepithelial neoplasia
Kenji Kita, et al. (Div. of Cytological Service, Kyodo Byori Inc., Inst. of Path., Hyogo)(1)
- Discordance between the cytological diagnosis and histological diagnosis
in biliary tract cytology specimens obtained using the Trefle® device
Yutaka Nakamura, et al. (Dept. of Path., JA Suzuka General Hosp., Mie)(10)
- Usefulness of rapid onsite cytological evaluation using Cyto Quick staining
in endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration cytology
Masako Onishi, et al. (Dept. of Path., Osaka Habikino Med. Center, Osaka)(17)
- Scoring criteria for cytodiagnosis of MALT lymphoma of the thyroid
Junko Maruta, et al. (Dept. of Diagnostic Path. and Cytol., Noguchi Thyroid Hosp. and Foundation, Oita)(25)

Clinical Articles

- Retrospective evaluation of fine-needle aspiration cytology for a thyroid tumor that was histopathologically
diagnosed as follicular carcinoma, oncocytic variant—A case report—
Hiroyuki Tsutsui, et al. (Dept. of Diagnostic Path., Japanese Red Cross Kochi Hosp., Kochi)(32)
- A case of stage I A1 poorly differentiated cervical adenocarcinoma, HPV-associated,
with neuroendocrine features—Detected by liquid-based cytology—
Takashi Umezawa, et al. (Dept. of Clin. Lab. Sciences, School of Health Sciences, Fukushima Med. Univ.,
Fukushima)(38)
- A case of pancreatic neuroendocrine tumor with amyloid deposition (insulinoma) predicted by rapid
on-site evaluation of pancreatic endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration specimen
Takashi Umezawa, et al. (Dept. of Clin. Lab. Sciences, School of Health Sciences, Fukushima Med. Univ.,
Fukushima)(44)
- Notice to contributors.....(50)

Cover Photo

- Follicular carcinoma, oncocytic variant
(Left : Pap. stain, Right : Giemsa stain) (Hiroyuki Tsutsui, et al., Left : Fig. 2b, Right : Fig. 2c, p34)



巻頭言

Mizue Oda

小田 瑞 恵

こころとからだの元氣プラザ婦人科診療部長

▶ 今後の細胞検査士に求められる役割への期待



この度、編集委員長の矢納研二先生より巻頭言の依頼を頂戴しました。日本臨床細胞学会の今後の方針や、ありようについても言及するようという事でした。本会は医師会員と検査士会員で主に構成され、医師会員は病理・産婦人科・呼吸器科・外科・泌尿器科・歯科など多様な分野にわたります。子宮頸がん検診の検査方法は細胞診によるスクリーニングですので、私にとって細胞検査士の皆さんと共に参加する本学会は貴重な場でもあります。自分の細胞診とのかかわりを

振り返りながら細胞検査士の将来像に対する私見を述べたいと思います。

東京都がん検診センターに勤務したのが、細胞診に携わるようになったきっかけでした。東京都がん検診センターは老健法に基づくがん検診と二次精検を実施する施設で、細胞検査士養成所も併設していました。午前中は一次検診、午後は精検、業務が終了してから養成所の授業を聴講したり、ティーチング用の細胞診標本の鏡検をしていました。正常細胞もわからない駆け出しの婦人科医に、業務の合間や休憩時間でも嫌な顔一つしないで教えてくれた検査士さんたちには頭の下がる思いでした。週に1回は学生、検査士、病理医、臨床医が参加するコルポスコピー・細胞診・組織診の供覧する検討会がありました。互いの所見の見方や診断で苦慮していることを共有することは非常に有益でした。正しい診断をするためには細胞採取、塗抹、固定など臨床側の精度管理が重要であること、コルポスコピー所見の見落としや生検が不十分であれば病理結果もゴールドスタンダードではないということを学び、それまで細胞診や組織診の報告書しか見ていなかった自分としては猛省したわけでありました。また、検査士や病理医にとってもコルポスコピー所見やどのように生検しているかを知ること、判定コメントも臨床によりの確かなアドバイスを記載することができるようになったと聞いています。細胞診を学ぶにはこれ以上恵まれた場はないといえる環境で、細胞診専門医とFIACの資格を得ることができました。しかしながら、細胞診専門医になったからといって急に自分の診断能力が向上するわけではなく、やはり検査士さんに教わりながら鏡検して研鑽する毎日でした。いまだにスクリーニング能力はかないませんが、細胞診専門医として経験を積むうちに臨床面を含めて総合的にアドバイスできるようになり、良い関係性が作れているのではないかと自負しています。

Papanicolaou 博士により始まった細胞診は婦人科領域から始まり、比較的短期間で呼吸



器、乳腺、消化器、泌尿器、口腔などと広い分野に応用され、がん検診のスクリーニングだけではなく良悪性の診断や組織型の推定など質的診断も可能となりました。また、分子生物学や分子病理学を導入し、より客観的で信頼性の高い診断ができるようになってきました。医療分野はデジタル化が遅れているといわれていますが、現在多くのAIを活用した細胞解析技術の研究が進行しています。AIによる細胞診断はまだ解決しなくてはならない課題も多いと思いますが、診断支援AIとして活用される日も遠くないのではないのでしょうか。細胞診の基本は形態学なので、観察者の能力によって診断能力に差がある、また観察者内や観察者間の再現性が一定しないという問題点があります。現在の自分と10年前の自分が全く同じ診断をするわけではないと思います。学習や経験によって診断能力が向上すれば判定に差が出るのは当然です。個人的には、判定に自信がない場合やルーチンワークのなかで見落としがないかのチェックをする際、診断支援AIが利用できるのならどれほど心強いかと思います。一方、AIの進化によって細胞検査士のニーズが減るのではないかと、将来展望を危惧する声も聞きます。少し状況が異なりますが、欧米では子宮頸がん検診の検査方法が細胞診からHPV単独検診に移行しつつあり、すでに細胞診検体数は激減しています。HPV単独検診では、細胞検査士はハイリスクHPV陽性者の細胞診を判定するので、細胞異常を見つけるだけでなくNILMと判定する能力が求められます。また、細胞診診断学への分子生物学や遺伝学など新技術の応用・展開が取り入れられています。分子標的剤の登場で個別化医療に対する細胞診の新たな役割も期待され、本学会で「がんゲノム診療における細胞検体の取扱い指針」も作成されました。細胞検査士の活躍の場は新たな分野でますます期待をされ、今後の役割はスクリーニングから診断的な業務が主な業務となるのではないのでしょうか。

子宮頸がん検診の精度管理項目には細胞診判定施設は本学会の施設認定を受ける、もしくは本学会の認定を受けた細胞診専門医と細胞検査士が連携して検査を行うと明記されています。細胞検査士は臨床検査技師の上位資格に相当するもので、その認定を実施している本学会の社会的責務は大きいものです。米国の細胞検査士の資格はCytotechnologistと上級職のSpecialist in Cytotechnologyの2種があり、一部の施設では管理職にはSpecialistが必要とされているそうです。日本にそのような資格が必要かはわかりませんが、細胞検査士の役割も一層専門性が求められるのは確実ですから、各個人の自己研修に対して評価として反映される資格があっても良いのではないかと思います。

最後に、「日本臨床細胞学会雑誌」についてですが、最近医師の投稿数の減少が指摘されています。理由のひとつとしてインパクトファクターのある英文誌に移行しているとされています。一方、細胞検査士、特に若い方からの投稿は増加していて、これは自己研修の証として評価されることと思います。また、職場の検査士さんたちに尋ねると、日常業務で参考にする論文は学会誌でしばしば参考にしているという事でした。学会誌が邦文であることは医師会員の投稿数の減少を招く要因かもしれませんが、手に取りやすい文献で活用されているというのも会員にとって大切なことだと思います。検査士学会誌の科学的な質を担保しつつ、査読・編集作業に携わっていただいている関係者に感謝しつつ、学会誌を読んでみたいと思います。

原 著

扁平上皮内病変 (SIL) および
子宮頸部上皮内腫瘍 (CIN) に関連する細胞形態の検討

北 健二¹⁾ 小川 隆文¹⁾ 山崎 未夢¹⁾ 河野 徳子¹⁾
榊原 稔子¹⁾ 川越 道夫¹⁾ 圓井 知江²⁾ 西川 美咲²⁾
石川 良侑²⁾ 内藤 子来^{2,3)} 松野 寧子¹⁾ 小笠原利忠^{2,3)}
株式会社協同病理診断課¹⁾, 誠仁会大久保病院臨床検査科²⁾, 同 婦人科³⁾

目的 : LSIL/CIN1, HSIL/CIN2, HSIL/CIN3 について, 細胞形態の特徴の差を明らかにする目的で検討を行った。

方法 : 2013 年 4 月~2016 年 3 月の期間に, 子宮頸部細胞診で LSIL, HSIL と診断後, 生検組織診断が行われた LSIL/CIN1 : 42 例, HSIL/CIN2 : 37 例, HSIL/CIN3 : 24 例を検討した。

成績 : LSIL/CIN1 (HSIL/CIN2) [HSIL/CIN3] の検討結果を示す。傍基底系異型細胞の出現率 (実数) は 0.5% (9/1948) (2.9% (77/2671)) [49.7% (804/1619)] であった (各 $p < 0.01$)。傍基底系異型細胞数のカットオフ値は, LSIL/CIN1 vs. HSIL/CIN2 : 2.0, HSIL/CIN2 vs. HSIL/CIN3 : 9.0 が得られた。扁平上皮癌を疑う細胞の出現率は [37.5%] となり, HSIL/CIN3 に特徴的にみられる所見であった (各 $p < 0.01$)。

結論 : 本研究にて見出された特徴の差は, 傍基底系異型細胞数, 扁平上皮癌を疑う細胞の出現であった。

Key words : SIL, CIN, Cytomorphology, Number of parabasal type atypical cells, Cells mimicking SCC

I. はじめに

子宮頸部細胞診の報告様式であるベセスダシステムは,

Cytomorphology associated with squamous intraepithelial lesion and cervical intraepithelial neoplasia

Kenji KITA¹⁾, C. T., I. A. C., Takafumi OGAWA¹⁾, C. T., C. F. I. A. C., Miyuki YAMASAKI¹⁾, C. T., J. S. C., Noriko KONO¹⁾, C. T., I. A. C., Toshiko SAKAKIBARA¹⁾, C. T., I. A. C., Michio KAWAGOE¹⁾, C. T., I. A. C., Chie MARUI²⁾, C. T., J. S. C., Misaki NISHIKAWA²⁾, C. T., J. S. C., Ryosuke ISHIKAWA²⁾, C. T., J. S. C., Shirai NAITO^{2,3)}, M. D., Yasuko MATSUNO¹⁾, M. D., Toshitada OGASAWARA^{2,3)}, M. D.

¹⁾Division of Cytological Service, Kyodo Byori Inc., Institute of Pathology

²⁾Department of Laboratory Medicine, ³⁾Department of Gynecology, Okubo Hospital

論文別刷請求先 〒 651-2112 神戸市西区大津和 2 の 7 の 12 株式会社協同病理診断課 北 健二

令和 2 年 10 月 23 日受付

令和 4 年 6 月 6 日受理

既に世界的に広く使用され, 扁平上皮系細胞異常は異型扁平上皮細胞 (atypical squamous cells : ASC) と扁平上皮内病変 (squamous intraepithelial lesion : SIL) が存在する。さらにサブカテゴリーとして ASC は, 意義不明な異型扁平上皮細胞 (undetermined significance : ASC-US) と HSIL を除外できない異型扁平上皮細胞 (cannot exclude HSIL : ASC-H), SIL は軽度扁平上皮内病変 (low grade : LSIL) と高度扁平上皮内病変 (high grade : HSIL) の各 2 段階分類とされている¹⁾。

一方, WHO 分類 (2014 年) では, 子宮頸部上皮内腫瘍 (cervical intraepithelial neoplasia : CIN) に加え, 細胞診ベセスダシステムの報告様式である SIL の用語が組織診断名として採用された²⁾。すなわち CIN1 が LSIL, CIN2 および CIN3 が HSIL である。わが国においても, 子宮頸癌取扱い規約 病理編 第 4 版 (2017 年 7 月) において, SIL を組織診断名として使用することが記述されている³⁾。変更された理由については複数述べられているが, われわれが目した項目は, ①LSIL が HPV (human papillomavirus) に

よる感染症であるのに対して、HSILは腫瘍性変化であり、両者は異なる病態であると考えられるようになったこと、②CIN2とCIN3の判別の、診断者間再現性が必ずしも高くないこと、③実際に米国の指針では妊婦や若年性女性の場合を除いてCIN2以上を治療対象としている、④本邦ではCIN2まで経過観察、CIN3を治療対象とすることが一般的であるため、病理診断報告書にはSILとCINを併記することが望ましい。以上の4項目である。

そこで今回、SILのサブカテゴリーに着目し、CINを関連付けた3分類(LSIL/CIN1, HSIL/CIN2, HSIL/CIN3)の細胞形態を解析することにより、各カテゴリーの特徴の差を見出す目的で検討を行った。

II. 対象・方法

対象：2013年4月～2016年3月の3年間に、サイトピックにて採取された子宮頸部細胞診のコンベンショナル標本を用いた。このうちLSIL、HSILと診断され、その後生検組織診断が行われた103例を検討した。内訳はLSIL/CIN1：42例、HSIL/CIN2：37例、HSIL/CIN3：24例で、各カテゴリーの1例あたりの異型細胞数は、それぞれ46.4, 56.9, 75.8であった。

なお、標本選定に際し生検組織標本は、子宮頸癌取扱い規約 病理編 第4版(2017年7月)によるCINの病理所見に準じて³⁾、病理医(病理専門医)1名と婦人科医(婦人科腫瘍専門医)1名によって再検鏡を行った。細胞診標本は細胞診専門医2名、細胞検査士7名により再検鏡を行った。

方法：以下の4項目につき検討した。

1. 異型細胞の構成比

表層系・中層系・傍基底系のいずれに相当する異型細胞が多いか構成比を算出した。

2. 核面積、核/細胞質比および変動係数

画像解析ソフトはcellSens(オリンパス、東京、日本)を使用し、核面積、核/細胞質比(nuclear-cytoplasmic ratio：N/C比)を測定、算出した。N/C比の算出方法は、核面積と細胞質面積の比率とした。また、核面積とN/C比のバラつき度(coefficient of variation of nuclear area：CV-NA, coefficient of variation of N/C ratio：CV-NCR)の比較を行った。計算式は核面積(N/C比)の標準偏差/平均核面積(平均N/C比)×100%として算出した。なお、画像解析は出現している全ての異型細胞に対して行い、結果は全症例の計測値の平均で算出した。

3. 異型細胞の細胞学的特徴の出現率と異型細胞に関連する細胞の出現率および異型細胞に関連する細胞の観察者間変動

コイロサイト、2核、多核、異型扁平上皮化生細胞、未熟化生細胞、扁平上皮癌様細胞(cells mimicking squamous cell carcinoma：Cells mimicking SCC)の出現率を検討した。

観察の定義として、コイロサイトは核異型(核の腫大、大小不同、核形の不整、スマッジ核、2核、多核)を伴い、細胞質内空洞の境界が鮮明で、細胞質周辺部が厚みのある部分と核周囲が抜けたようにみえる空洞様の構造とした(Photo. 1a)⁴⁾。2核および多核は、同一焦点にて2つあるいはそれ以上の核のピントが合う細胞とした。さらに2核に対し、核同士が離れる、接する、重なる、圧排する所見の出現率についても検討した(Photo. 1b, c, d, e)。なお、核同士が接する、圧排する所見の鑑別は、核縁の厚みがみられず、核に変形もみられない所見を核同士が接するとした。核と核が密接に圧排し合った結果、核縁が厚くなり、一方あるいは両方の核が変形した所見を核同士が圧排するとした(Photo. 1c, e)。異型扁平上皮化生細胞は、化生細胞のうちN/C比が高く、クロマチンが濃く、核縁不整があり、ASC-HやHSILとの鑑別を考慮すべき細胞(Photo. 1f)¹⁾。未熟化生細胞は、基底細胞ないし傍基底細胞に類似したN/C比が高く、核が平滑な核膜と繊細なクロマチンを有する細胞(Photo. 1g)⁵⁾。Cells mimicking SCCは、紡錘状、尾状、おたまじゃくし状と多形で、腫大したクロマチンの濃染した核(Photo. 1h)¹⁾とした。

また本研究では、LSIL/CIN1～HSIL/CIN3に出現した異型扁平上皮化生細胞、未熟化生細胞およびCells mimicking SCCの観察者間一致率(κ 係数)の検討を行った。方法は、正立型顕微鏡BX53(オリンパス、東京、日本)および顕微鏡用デジタルカメラDP21(オリンパス、東京、日本)を使用し、対物40倍にて撮影されたTiff画像(No. 1～58)のスライドを観察者に提示した。各症例より抽出されたスライドの内訳は、異型扁平上皮化生細胞：30カ所(LSIL/CIN1～HSIL/CIN3：各10カ所)、未熟化生細胞：20カ所(LSIL/CIN1：4カ所、HSIL/CIN2およびHSIL/CIN3：各8カ所)、Cells mimicking SCC：8カ所とした。観察者は、筆頭著者を除く共同著者：細胞診専門医(病理専門医1名、婦人科腫瘍専門医1名)、細胞検査士5名と、 κ 係数算出にあたり新規の共同著者：細胞診専門医(婦人科腫瘍専門医1名)、細胞検査士2名の計10名で行い、NILM(negative for intraepithelial lesion or malignancy)を含めたベセスダシステムの扁平上皮系カテゴリー(ASC-US, LSIL, ASC-H, HSIL, SCC)について判定した。な

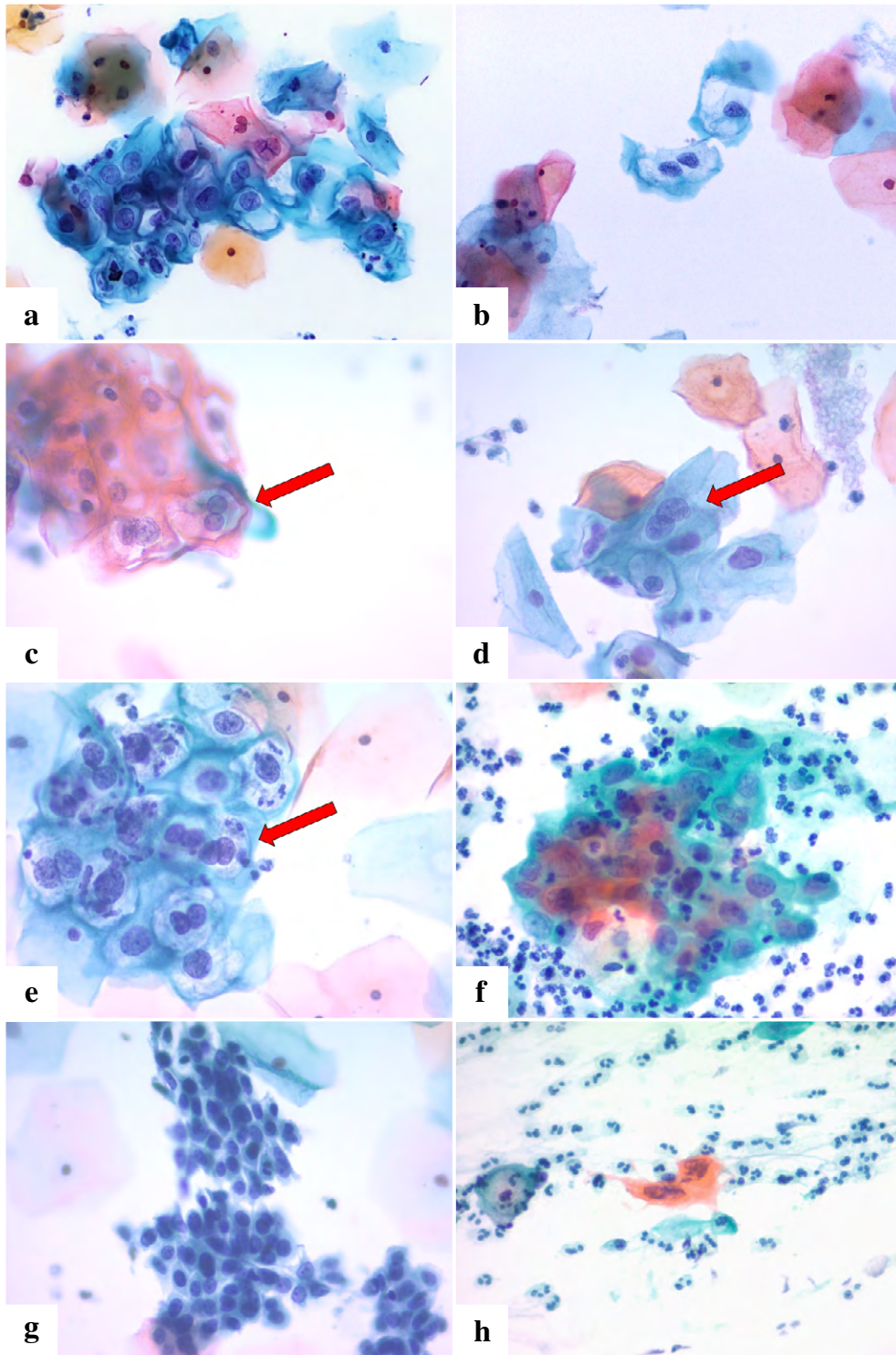


Photo. 1 a : Koilocytes with nuclear atypia (Papanicolaou staining, $\times 40$) ; b : Binucleation with separation (Papanicolaou staining, $\times 40$) ; c : Binucleation with contact is indicated with an arrow (Papanicolaou staining, $\times 40$) ; d : Binucleation with overlap is indicated with an arrow (Papanicolaou staining, $\times 40$) ; e : Binucleation with compression is indicated with an arrow (Papanicolaou staining, $\times 40$) ; f : Atypical squamous metaplastic cells (Papanicolaou staining, $\times 40$) ; g : Immature metaplastic cells (Papanicolaou staining, $\times 40$) ; h : Cells mimicking SCC (Papanicolaou staining, $\times 40$).

Table 1 Composition of different types of atypical cells among squamous cells

	LSIL/CIN1 (n=42)	HSIL/CIN2 (n=37)	HSIL/CIN3 (n=24)
Total atypical cells	1948	2671	1619
Superficial	32.6% (636)	45.6% (1218) — ** —	13.0% (210)
Intermediate	66.9% (1303) — ** —	51.5% (1376) — ** —	37.4% (605)
Parabasal	0.5% (9) — ** —	2.9% (77) — ** —	49.7% (804)

The data for each are expressed as follows. Appearance rate (number of cells). LSIL : low-grade squamous intraepithelial lesion ; HSIL : high-grade squamous intraepithelial lesion ; CIN : cervical intraepithelial neoplasia * : p<0.05, ** : p<0.01.

Table 2 Mean value of the nuclear area, nuclear/cytoplasmic ratio, and coefficient of variation

	LSIL/CIN1 (n=42)	HSIL/CIN2 (n=37)	HSIL/CIN3 (n=24)
Nuclear area (μm^2)	133.4 (55.0, 275.0)	137.0 (76.9, 201.0)	148.0 (101.0, 193.6)
Cytoplasmic area (μm^2)	908.2 (386.8, 1955.6)	978.2 (353.8, 2087.7) —***—	532.1 (311.7, 853.2)
N/C ratio	0.1 (0.1, 0.6)	0.1 (0.1, 0.5) —***—	0.3 (0.2, 0.6)
CV of the nuclear area	33.5 (14.9, 74.4) —***—	27.9 (16.5, 46.2)	25.5 (18.4, 35.2)
CV of the N/C ratio	70.0 (18.3, 110.0)	71.9 (22.0, 110.0)	56.2 (25.0, 75.0)

The data are expressed as follows. Mean value (width of minimum and maximum values).

LSIL : low-grade squamous intraepithelial lesion ; HSIL : high-grade squamous intraepithelial lesion ; CIN : cervical intraepithelial neoplasia ; N/C ratio : nuclear-cytoplasmic ratio ; CV : coefficient of variation * : p<0.05, ** : p<0.01.

お、本来ベセスダシステムのカテゴリは、標本全体を総合的に評価するものであるが、本検討において、NILMを含めた扁平上皮系カテゴリを使用した意図は、抽出した個々の異型扁平上皮化生細胞、未熟化生細胞、Cells mimicking SCCを各観察者がどのように評価するかを比較調査することにある。よって観察者には、同一標本上の異型細胞や過去の既往歴は提示していない。また、スライドNo. 1~58の順序は無作為とした。κ係数の算出におけるソフトウェアはExcel statistics Bell Curve for Excel (SSRI, 東京, 日本)を使用し、0.61以上を実質的に一致しているとみなした。

4. 統計学的解析

統計学的有意差検定におけるソフトウェアは、Excel statistics 2006 for Windows (SSRI, 東京, 日本)を使用し、パラメトリック検定法 (Tukeyの多重比較検定)を実施した。有意水準は5% (<0.05)とした。さらに、有意差がみられた所見について感度・特異度を求め、最適カットオフ値を決定すべき所見には、受信者動作特性曲線 (receiver operating characteristic curve : ROC 曲線)を作成した。その際、ROC 曲線にて算出された曲線下面積 (area under the curve : AUC) によって、細胞所見による特徴の差を比較検討した。有意水準は5% (<0.05)とした。ソフトウェア

はExcel statistics Bell Curve for Excel (SSRI, 東京, 日本)を使用した。

III. 結 果

1. 異型細胞の構成比 (Table 1)

表層系異型細胞の構成比 [傍基底系異型細胞の構成比]は、LSIL/CIN1 : 32.6% [0.5%], HSIL/CIN2 : 45.6% [2.9%], HSIL/CIN3 : 13.0% [49.7%]であった。

2. 核面積, 核/細胞質比および変動係数 (Table 2)

N/C比, CV-NAの各カテゴリの平均値 [最小値, 最大値]をTable 2に示す。N/C比はLSIL/CIN1およびHSIL/CIN2 : 0.1 [0.1, 0.6および0.1, 0.5], HSIL/CIN3 : 0.3 [0.2, 0.6]であった。CV-NAはLSIL/CIN1 : 33.5 [14.9, 74.4], HSIL/CIN2 : 27.9 [16.5, 46.2], HSIL/CIN3 : 25.5 [18.4, 35.2]であった。

3. 異型細胞の細胞学的特徴の出現率と異型細胞に関連する細胞の出現率 (Table 3) および異型細胞に関連する細胞の観察者間変動 (Table 4)

コイロサイトは、LSIL/CIN1 : 52.4%, HSIL/CIN2 : 45.9%, HSIL/CIN3 : 12.5%であった。圧排する2核は、LSIL/CIN1 および HSIL/CIN2 に特徴的にみられ、それぞれ

Table 3 The appearance rate and cytological features of atypical cells and the appearance rate of cells associated with atypical cells

	LSIL/CIN1 (n=42)	HSIL/CIN2 (n=37)	HSIL/CIN3 (n=24)
Koilocytes* ¹	52.4% (22) — *	45.9% (17) — **	12.5% (3)
Binucleation* ¹	59.5% (25)	70.3% (26)	70.8% (17)
Total binucleation	178	126	78
Separation* ²	6.7% (12)	6.3% (8)	3.8% (3)
Contact* ²	39.9% (71)	26.2% (33)	33.3% (26)
Overlap* ²	50.0% (89)	61.9% (78)	62.8% (49)
Compression* ²	3.4% (6)	5.6% (7) — **	0.0% (0)
Multinucleation* ¹	28.6% (12)	35.1% (13)	16.7% (4)
Atypical squamous metaplastic cells* ¹	26.2% (11) — **	56.8% (21)	62.5% (16)
Immature metaplastic cells* ¹	11.9% (4) — **	59.5% (22) — **	91.7% (22)
Cells mimicking SCC* ¹	0.0% (0)	0.0% (0) — **	37.5% (9)

The data are expressed as follows. *¹: Appearance rate (number of cases in which the cells appeared). *²: Appearance rate (number of cells).

LSIL: low-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesion; CIN: cervical intraepithelial neoplasia; Cells mimicking SCC: cells mimicking squamous cell carcinoma
* : p<0.05, ** : p<0.01.

Table 4 Inter-observer variation of cells associated with atypical cells

	κ coefficient	Standard error	95% CI		
			lower limit	upper limit	
Atypical squamous metaplastic cells	LSIL/CIN1	0.05	0.06	-0.06	0.16
	HSIL/CIN2	0.21	0.06	0.09	0.32
	HSIL/CIN3	0.06	0.05	-0.16	0.04
Immature metaplastic cells	LSIL/CIN1	0.14	0.08	-0.01	0.30
	HSIL/CIN2	0.09	0.08	-0.07	0.25
	HSIL/CIN3	0.02	0.08	-0.15	0.15
Cells mimicking SCC	HSIL/CIN3	0.82	0.05	0.73	0.91

95% CI: 95% Confidence Interval; LSIL: low-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesion; CIN: cervical intraepithelial neoplasia, Cells mimicking SCC: cells mimicking squamous cell carcinoma.

れ 3.4%, 5.6%であった。

異型扁平上皮化生細胞の出現率[未熟化生細胞の出現率]は, LSIL/CIN1: 26.2% [11.9%], HSIL/CIN2: 56.8% [59.5%], HSIL/CIN3: 62.5% [91.7%]であった。Cells mimicking SCCの出現率はHSIL/CIN3に特徴的にみられ, 37.5%であった。

異型細胞に関連する細胞の観察者間一致率 [95%信頼区間]をLSIL/CIN1, HSIL/CIN2, HSIL/CIN3の順序で示す。なお, Cells mimicking SCCはHSIL/CIN3のみの数値である。異型扁平上皮化生細胞: 0.05 [-0.06, 0.16], 0.21 [0.09, 0.32], 0.06 [-0.16, 0.04]。未熟化生細胞: 0.14 [-0.01, 0.30], 0.09 [-0.07, 0.25], 0.02 [-0.15, 0.15]。

Cells mimicking SCC: 0.82 [0.73, 0.91]となり, 実質的に一致が示されたのはCells mimicking SCCであった。

4. 統計学的解析

傍基底系異型細胞の構成比は, すべての群間に有意差がみられた (Table 1)。N/C比はHSIL/CIN3が最も高く, 他の群との間に有意差がみられ, CV-NAではLSIL/CIN1に核の大小の幅がみられやすく, 他の群との間に有意差がみられた (Table 2)。コイロサイトはLSIL/CIN1が最も出現率が高く, すべての群間に有意差がみられた (Table 3)。圧排する2核はLSIL/CIN1とHSIL/CIN2に特徴的にみられ, HSIL/CIN3との間に有意差がみられた (Table 3)。Cells mimicking SCCはHSIL/CIN3に特徴的にみられ, 他の群

Table 5 Comparison of the sensitivities, specificities, positive predictive values, negative predictive values, and accuracies of the five characteristic cellular findings

	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV	Accuracy
Koilocytes* ¹	52.4%	67.2%	52.4%	67.2%	61.2%
Binucleation with compression* ²	19.7%	100.0%	100.0%	26.7%	35.9%
Atypical squamous metaplastic cells* ³	60.7%	83.8%	77.1%	56.4%	66.1%
Immature metaplastic cells* ³	91.7%	67.1%	45.8%	96.4%	72.8%
Cells mimicking SCC* ⁴	37.5%	100.0%	100.0%	84.0%	85.4%

The data are expressed as follows. *¹: Percentage of LSIL/CIN1; *²: Percentage of LSIL/CIN1 and HSIL/CIN2; *³: Percentage of HSIL/CIN2 and HSIL/CIN3; *⁴: Percentage of HSIL/CIN3. Cells mimicking SCC: cells mimicking squamous cell carcinoma; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value.

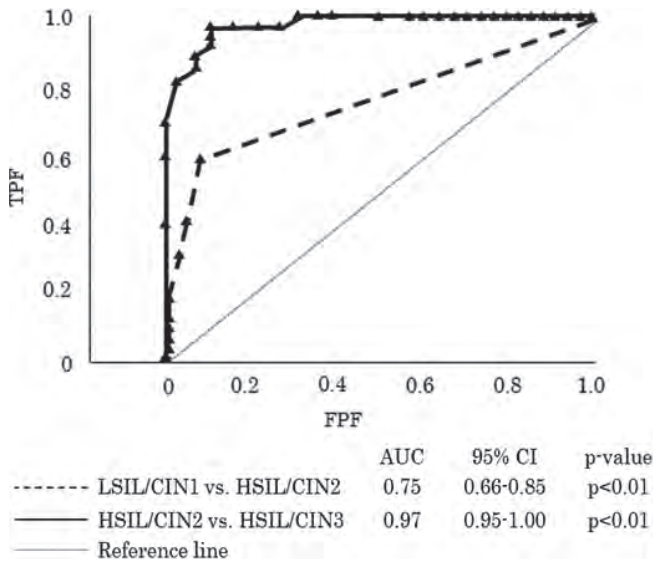


Fig. 1 ROC curves of LSIL/CIN1 vs. HSIL/CIN2 and HSIL/CIN2 vs. HSIL/CIN3 in terms of the number of parabasal type of atypical cells. The utility of differentiation is expressed using AUC as an index. The P values are also shown.

FPF: false positive fraction; TPF: true positive fraction; AUC: area under the curve; 95% CI: 95% confidence interval; ROC curve: receiver operating characteristic curve; LSIL: low-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesion; CIN: cervical intraepithelial neoplasia.

との間に有意差がみられた (Table 3).

以上の結果より、有意差がみられた所見について感度 [特異度] を求めた。なお、計測値の比率や変動係数によって有意差がみられたN/C比とCV-NAは算出から除外した。結果をTable 5に示す。LSIL/CIN1に対するコイロサイト: 52.4% [67.2%], LSIL/CIN1およびHSIL/CIN2に対する圧排する2核: 19.7% [100.0%], HSIL/CIN3に対するCells mimicking SCC: 37.5% [100.0%]であった。傍基底系異型細胞数の感度・特異度は、ROC曲線によって得ら

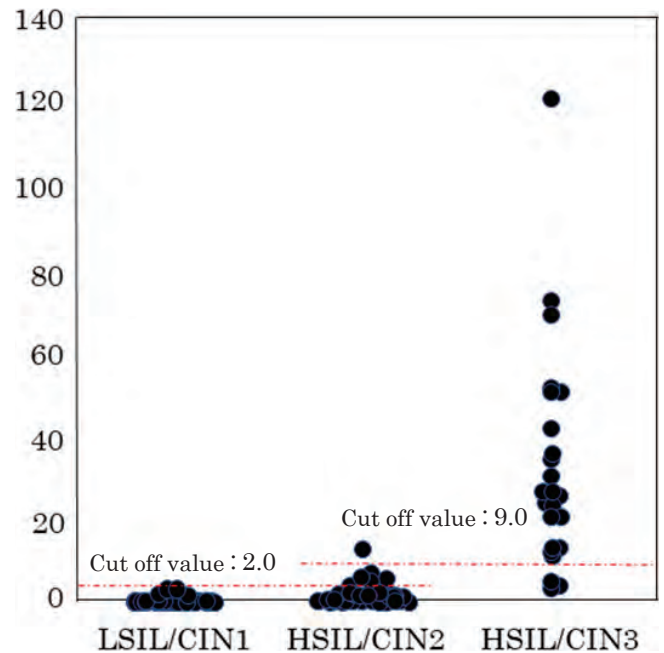


Fig. 2 Calculation of the optimal cutoff values for the number of parabasal type of atypical cells. The LSIL/CIN1 vs. HSIL/CIN2: 2.0 (sensitivity, 95.2%; specificity, 57.4%; PPV, 60.6%; NPV, 84.6%; accuracy, 64.1%). HSIL/CIN2 vs. HSIL/CIN3: 9.0 (sensitivity, 65.0%; specificity, 97.3%; PPV, 84.0%, NPV, 79.5%; accuracy, 85.5%). LSIL: low-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL: high-grade squamous intraepithelial lesion; CIN: cervical intraepithelial neoplasia; PPV: positive predictive value; NPV: negative predictive value.

れた最適カットオフ値より算出し、AUCを指標とした細胞所見による特徴の差も加えてFig. 1, 2に示す。LSIL/CIN1 vs. HSIL/CIN2のAUC: 0.75 [95%信頼区間: 0.66-0.85・p<0.01], 最適カットオフ値: 2.0 [感度: 95.2%, 特異度: 57.4%]であった。HSIL/CIN2 vs. HSIL/CIN3のAUC: 0.97 [95%信頼区間: 0.95-1.00・p<0.01], 最適カットオフ値: 9.0 [感度: 65.0%, 特異度: 97.3%]であった。

IV. 考 察

ASCCPガイドライン(2006年, 2012年)によれば, CIN2以上から治療対象となる^{6,7)}. 一方, 本邦ではCIN3から治療対象となる場合が多い³⁾. 臨床的側面から鑑みた場合, LSIL/CIN1はHPV感染症と解釈され, HSIL/CIN2およびHSIL/CIN3は腫瘍性病変であると考えられている³⁾. 以前より子宮頸癌とその前駆病変は, HPV感染が実質的な主因であることは実証済で⁸⁻¹⁰⁾, HPV感染を関連づけた細胞学的検討は数多く存在する¹¹⁻¹⁸⁾. 本研究では, SILのサブカテゴリーにCINを関連付けた3分類(LSIL/CIN1, HSIL/CIN2, HSIL/CIN3)について, 細胞形態の特徴の差を見出す目的で検討を試み, 以下の結果が得られた.

①LSIL/CIN1は, 表層~中層系異型細胞が主体で, 核の大小不同があり, 核異型を伴うコイロサイトの出現率が他の群と比較して最も高く, 圧排する2核がみられた症例はHSIL/CIN3を除外できた. ②HSIL/CIN2は, 表層~中層系異型細胞が主体を示すなか, 傍基底系異型細胞数が3.0~9.0の症例はHSIL/CIN2であった. LSIL/CIN1と比較して核の大小不同が乏しく, 圧排する2核がみられた症例はHSIL/CIN3を除外できた. ③HSIL/CIN3は, 傍基底系異型細胞数が10.0以上みられ, それに伴いN/C比は最も高かったが, LSIL/CIN1と比較して核の大小不同が乏しかった. 異型扁平上皮化生細胞と未熟化生細胞は他の群と比較して出現率が高く, Cells mimicking SCCがみられた症例はHSIL/CIN3であった.

以上より, 本研究によって見出された各カテゴリーの特徴の差は: ①傍基底系異型細胞数, ②Cells mimicking SCCであった. また, ③核の大小不同, ④圧排する2核は, 新たな知見の可能性があったものの, HPVとの関連性やそのメカニズムの解明まで到達することはできなかった. その他に優位な所見が示された, ⑤コイロサイト, ⑥異型扁平上皮化生細胞, 未熟化生細胞は, 今後再検討の余地がある所見とした. 以下に①~⑥の考察を示す.

これまでに, LSILと考えられるが傍基底系異型細胞も出現している症例をLSIL-Hとして評価された検討が数多く存在する¹⁹⁻²⁴⁾. Hunterらによると, 検討したLSIL-H(89例)とASC-H(86例)の両グループのうち, 最も出現頻度が高い細胞学的特徴は, N/C比の増加であると述べられ²⁴⁾, 梅澤らは, LSILに小型異型細胞が混在する症例はASC-HではなくHSIL(CIN2~CIN3)の可能性があると結論づけている²⁵⁾. 実際, N/C比の高い細胞群および小型異型細胞群の出現によって各カテゴリーの特徴の差を見出すため, カットオフ値を算出した結果, Fig. 1, 2のごとく

カットオフ値LSIL/CIN1 vs. HSIL/CIN2 : 2.0, HSIL/CIN2 vs. HSIL/CIN3 : 9.0が得られ, 各カテゴリーの数値はLSIL/CIN1 : 0~2.0, HSIL/CIN2 : 3.0~9.0, HSIL/CIN3 : 10.0以上が導き出された. なお, 本研究によって得られた傍基底系異型細胞数は, 各カテゴリーの特徴の差を示すものであり, 普段の業務において分類のための計測を推奨するものではない.

N/C比の高い異型細胞によって構成されるHSIL/CIN3は, 症例によって紡錘状, 尾状, おたまじゃくし状と多形で, 腫大したクロマチンの濃染した核からなるものがあり, われわれはこの細胞所見をCells mimicking SCCとして検討を行った. その結果, HSIL/CIN3に特徴的にみられ, LSIL/CIN1とHSIL/CIN2を除外することができた. κ 係数においても0.82が得られ, 実質的に一致が示された. ベセスダシステム2014アトラスによると, HSILにおける異常に角化した細胞質をもつ細胞, 腫大したクロマチンの濃染した核, 細胞の形が細長, 紡錘状, 尾状, おたまじゃくし状など多形である細胞の出現が記載され¹⁾, 子宮頸癌取扱規程 病理編 第4版(2017年7月)においても, HSIL/CIN3における多形性に富む細胞の出現が記載されているが³⁾, 注意すべき点として, 腫瘍性背景の有無などSCCとの鑑別を念頭に入れて慎重に観察することが必要であり, 鑑別困難な場合は「浸潤を疑う所見を有するHSIL」あるいは「浸潤扁平上皮癌を含む」といった判断用語を用いなければならない¹⁾.

核の大小不同は, ベセスダシステム2014アトラスによると, LSILは核の大きさは多様で, HSILは核腫大の程度はLSILにおいてみられるものよりその変化の幅が大きいと記載されている. 本研究では, HSIL/CIN2およびHSIL/CIN3と比較してLSIL/CIN1で核の大小の幅が大きく, 通説とは異なる結果であり¹⁾, LSIL/CIN1の判断が可能な新たな知見ではあったものの, HPVとの関連性に加え, そのメカニズムまで到達することができなかった. 一方, 圧排する2核は岡山らによると, ASC-USの細胞所見を呈する標本で出現した場合, LSILと判定することが可能と結論づけている¹⁸⁾. そこで, われわれの検討と岡山らの報告を考察すると, 圧排する2核がみられた症例はASCではなくSILであり, それはLSIL/CIN1あるいはHSIL/CIN2に限定される所見であった. また, 圧排する2核がみられた症例では, ハイリスクHPVが100%陽性を示すことも岡山らによって証明されており¹⁸⁾, HPV感染に伴って生じる変化であることは間違いないが, 現在その形態的な仕組みの本質が解明された報告は認められない. また, 本研究においてもメカニズムの解明まで到達していない点と, 感度が19.7%(偽陰性率: 83.5%)であり, 新たな知見として結論

づけるためには、今後さらなる検証が必要である。よって「核の大小不同はLSIL/CIN1, 圧排する2核はLSIL/CIN1とHSIL/CIN2に特徴的な形態の可能性ある」とどめた。

LSIL/CIN1を特徴づける所見とされるコイロサイトは⁴⁾、細胞質空胞の境界が鮮明で細胞質周辺部の厚み、核異型(核の腫大, 大小不同, 核形の不整, スマッジ核, 2核, 多核)を示す所見など、定義を明確にして観察するとLSIL/CIN1の診断に有用であるとした九島らの既知の報告どおり⁴⁾、われわれの結果も、コイロサイトがLSIL/CIN1(52.4%)で最も高い出現率であったものの、HSIL/CIN2(45.9%), HSIL/CIN3(12.5%)でも認めた所見であり、単独の細胞所見としてLSIL/CIN1を特徴づける所見とするのは不十分である。現在われわれは、コイロサイトをLSIL/CIN1に特徴的な所見として見出すために、コイロサイトと核異型(核腫大, 大小不同, 核形の不整, スマッジ核, 2核, 多核), 異常角化などの組み合わせに有意な所見を見出せないか検討中である。

異型扁平上皮化生細胞, 未熟化生細胞の出現は、HSIL/CIN2およびHSIL/CIN3に有意に出現する所見で、Table 5に示すように感度, 特異度, 正確度ともに60%以上が得られたが、今後再検討の余地がある項目とした。その理由として、各施設や個人の見解による評価がなされる場合が多く、同じ基準で線引きをすることは現実的に困難と考えられるからである。その主たる原因は、扁平上皮化生細胞の多彩さが関係していると思われる。子宮頸部の扁平上皮化生細胞には多彩な分化段階が存在し、分化不明な未熟化生細胞や種々の程度で扁平上皮に分化した細胞の幅が存在する⁵⁾。石田らによると、異型化生細胞の判定者による相違の分析を行った結果、全18例中の判定で一致がみられなかったとしている²⁶⁾。われわれも、石田らの報告を参考に κ 係数を算出したところ、LSIL/CIN1~HSIL/CIN3に出現した異型扁平上皮化生細胞および未熟化生細胞の、観察者間での κ 係数が低いことが示された。その要因として、異型扁平上皮化生細胞および未熟化生細胞と判断する基準が観察者間で共有されていない現状があげられる。近年、異型未熟化生細胞とされる病変に、高率にハイリスクHPVが検出された報告がなされ²⁷⁻²⁹⁾、このような症例はHSILとすべき病変と考えられるようになってきている点を鑑みると、異型扁平上皮化生細胞や未熟化生細胞とするための、曖昧な判断基準をより明確に整理することが求められる。

以上、今回の主題であるSIL/CINに関連する細胞形態の検討について考察を述べた。本研究によって証明まで到達できなかった項目については、現在再検討中である。

著者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Objective : To clarify the cell morphological differences among low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)/cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 1, high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)/CIN2, and HSIL/CIN3.

Study Design : Among the patients who underwent cervical cytology between April 2013 and March 2016 and were diagnosed as having a LSIL or HSIL, we examined 42 patients with LSIL/CIN1, 37 with HSIL/CIN2, and 24 with HSIL/CIN3 in whom the diagnosis was confirmed by histological examination of biopsy material.

Results : The cytological findings of the specimens from patients with LSIL/CIN1, HSIL/CIN2 and HSIL/CIN3 are listed below. The appearance rates (numbers) of the parabasal type of atypical cells in LSIL/CIN1, HSIL/CIN2, and HSIL/CIN3 were 0.5% (9/1948), 2.9% (77/2671), and 49.7% (804/1619), respectively ($p < 0.01$ for each). The optimal cutoff values of the number of parabasal type of atypical cells were LSIL/CIN1 vs. HSIL/CIN2 : 2.0, HSIL/CIN2 vs. HSIL/CIN3 : 9.0. The appearance rate of suspected squamous cell carcinoma cells, characteristically observed in patients with HSIL/CIN3, was 37.5% ($p < 0.01$ for each).

Conclusion : In this study, we estimated the number of parabasal type of atypical cells and the appearance rate of suspected squamous cell carcinoma cells.

文 献

- 1) Nayar, R., Wilbur, D. C., 平井康夫, 監訳. ベセスダシステム 2014 アトラス. 東京: 丸善出版; 2016.
- 2) Kurman, R. J., Carcangiu, M. L., Herrington, C. S., Young, R. H. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Lyon: IARC; 2014. 172-176.
- 3) 日本産科婦人科学会・日本病理学会, 編. 子宮頸癌取扱い規約 病理編 第4版. 東京: 金原出版; 2017.
- 4) 九島巳樹, 津田祥子, 森下朱美, 福田ミヨ子, 秋田英貴, 市原三義・ほか. コイロサイトーシスについて. 日臨細胞会誌 2012; 51: 49-52.
- 5) 清川貴子. 異型扁平上皮 (atypical squamous cells: ASC) と異型腺細胞 (atypical glandular cells: AGC) の組織診における位置づけ. 日臨細胞会誌 2012; 51: 42-48.
- 6) Wright, T. C. Jr., Massad, L. S., Dunton, C. J., Spitzer, M., Wilkinson, E. J., Solomon, D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. Am J Obstet Gynecol 2007; 197: 346-355.
- 7) Massad, L. S., Einstein, M. H., Huh, W. K., Katki, H. A., Kinney, W. K., Schiffman, M., et al. 2012 updated Consensus Guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. J Low Genit Tract Dis 2013; 17: S1-S27.

- 8) zur Hausen, H. Papillomaviruses in human cancer. *Appl Pathol* 1987 ; 5 : 19-24.
- 9) Walboomers, J. M., Jacobs, M. V., Manos, M. M., Bosch, F. X., Kummer, J. A., Shah, K. V., et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999 ; 189 : 12-19.
- 10) de Sanjose, S., Quint, W. G., Alemany, L., Geraets, D. T., Klaustermeier, J. E., Lloveras, B., et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer : a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010 ; 11 : 1048-1056.
- 11) Lie, A. K., Tropé, A., Skare, G. B., Bjørge, T., Jonassen, C. M., Brusegard, K., et al. HPV genotype profile in a Norwegian cohort with ASC-US and LSIL cytology with three year cumulative risk of high grade cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 2018 ; 148 : 111-117.
- 12) 立花美津子, 吉田美紀子, 大木洋子, 黒川祐子, 早田篤子, 武田 敏・ほか. ASC-US 症例における HPV-DNA テストと細胞像に関する検討. *日臨細胞会誌* 2012 ; 51 : 275-280.
- 13) 玉手雅人, 松浦基樹, 竹浪奈穂子, 真里谷奨, 郷久晴朗, 田中綾一・ほか. ASC-US における HPV-DNA 検査の有用性に関する検討. *日臨細胞会誌* 2014 ; 53 : 362-365.
- 14) 山城靖司, 佃 博, 保地 譲, 内山 勲, 妹尾裕香, 井上健・ほか. Human papillomavirus (HPV) 型別と感染細胞所見に関する検討—陽性細胞出現率からの HPV 型別推定の試み—. *日臨細胞会誌* 1999 ; 38 : 312-319.
- 15) 森村 豊, 寅磐亮子, 佐藤奈美, 塚原 孝, 佐藤美賀子, 柴田眞一・ほか. 子宮がん集団検診で LSIL, HSIL 例への HPV 検査を併用した精密検査と経過追跡について. *日臨細胞会誌* 2013 ; 52 : 323-329.
- 16) 森村 豊, 寅磐亮子, 塚原 孝, 佐藤奈美, 佐藤美賀子, 柴田眞一・ほか. 子宮がん集団検診で ASC-US, ASC-H 例への HPV 検査を併用した精密検査と経過追跡について. *日臨細胞会誌* 2012 ; 51 : 159-163.
- 17) 小保方亜光, 齊藤誠人, 永瀬泰平, 櫻井信司. 当院検査部におけるベセスダシステム ASC-US 亜分類の試みとその有用性についての検討. *日臨細胞会誌* 2014 ; 53 : 441-445.
- 18) 岡山香里, 大河戸光章, 熊谷朋子, 藪崎宏美, 吉永陽樹, 福井 正・ほか. LSIL の新たな細胞所見の検討—ASC-US 判定率の減少を目指して—. *日臨細胞会誌* 2010 ; 49 : 321-329.
- 19) Kir, G., Cetiner, H., Gurbuz, A., Karateke, A. Reporting of “LSIL with ASC-H” on cervicovaginal smears : Is it a valid category to predict cases with HSIL follow-up?. *Eur J Gynaec Oncol* 2004 ; 4 : 462-464.
- 20) Elsheikh, T. M., Kirkpatrick, J. L., Wu, H. H. The significance of “low-grade squamous intraepithelial lesion, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion” as a distinct squamous abnormality category in papanicolaou tests. *Cancer Cytopathol* 2006 ; 108 : 277-281.
- 21) Power, P., Gregoire, J., Duggan, M., Nation, J. Low-grade pap smears containing occasional high-grade cells as a predictor of high-grade dysplasia. *J Obstet Gynaecol Can* 2006 ; 28 : 884-887.
- 22) Owens, C. L., Moats, D. R., Burroughs, F. H., Gustafson, K. S. “Low-grade squamous intraepithelial lesion, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion” is a distinct cytologic category. *AM J Clin Pathol* 2007 ; 128 : 398-403.
- 23) Alsharif, M., Kjeldahl, K., Curran, C., Miller, S., Gulbahce, H. E., Pambuccian, S. E. Clinical significance of the diagnosis of low-grade squamous intraepithelial lesion, cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion. *Cancer Cytopathol* 2009 ; 117 : 92-100.
- 24) Hunter, C., Duggan, M. A., Duan, Q., Powe, P., Gregoire, J., Nation, J. Cytology and outcome of LSIL : cannot exclude HSIL compared to ASC-H. *Cytopathol* 2009 ; 20 : 17-26.
- 25) 梅澤 敬, 芦川智美, 堀口絢奈, 土屋幸子, 野村浩一, 山田恭輔・ほか. LSIL に ASC-H が混在する評価困難症例に関する検討. *日臨細胞会誌* 2014 ; 53 : 99-103.
- 26) 石田亜光, 齊藤誠人, 永瀬泰平, 富澤一与, 栗原康哲, 高草木俊範・ほか. 子宮頸部異型化生細胞の評価における判定者間の不一致. *医学検査* 2017 ; 66 : 486-492.
- 27) Iaconis, L., Hyjek, E., Ellenson, L. H., Pirog, E. C. p16 and Ki-67 immunostaining in atypical immature squamous metaplasia of the uterine cervix : correlation with human papillomavirus detection. *Arch Pathol Lab Med* 2007 ; 131 : 1343-1349.
- 28) Geng, L., Connolly, D. C., Isacson, C., Ronnett, B. M., Cho, K. R. Atypical immature metaplasia (AIM) of the cervix : is it related to high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) ?. *Hum Pathol* 1999 ; 30 : 345-351.
- 29) van der Marel, J., van Baars, R., Alonso, I., der Pino, M., van de Sandt, M., Lindeman, J., et al. Oncogenic human papillomavirus-infected immature metaplastic cells and cervical neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2014 ; 38 : 470-479.

胆管生検デバイス (Trefle[®]) を用いて、同時に得られた組織診断と細胞診結果の不一致例に関する検討

中村 豊¹⁾ 河合 美穂¹⁾ 臼井 美希^{1,3)} 朝川 可奈¹⁾

馬場洋一郎¹⁾ 矢納 研二²⁾ 村田 哲也¹⁾

JA 三重厚生連鈴鹿中央総合病院病理診断科¹⁾ 同 産婦人科²⁾, 三重大学医学部附属病院病理診断科³⁾

目的：Trefle[®] を用いた胆管細胞診において、同一デバイスによって採取された細胞診と組織検体の診断結果が不一致となった症例について検討を行った。

方法：2014年～2019年の期間に当院においてTrefle[®] を用いて得られた胆道狭窄病変252例(悪性206例, 良性46例)を対象とした。同一デバイスにより同時に得られた結果を比較し、細胞診が良性、組織診が悪性(C-H+)のグループ、細胞診が悪性で組織診が良性のグループ(C+H-)について、不一致となる要因について検討を行った。

成績：細胞診と組織診が不一致であった症例は21例(8.3%)あり、そのうちC-H+は11例、C+H-は10例であった。C-H+11例のうち8例で高分化型腺癌と診断され、2例はHigh grade BillNであった。一方、C+H-10例のうち6例が胆管上皮下への浸潤を示す腺癌症例であった。

結論：Trefle[®] 胆管細胞診において、病変が高分化型腺癌の場合、偽陰性の可能性が含まれ注意が必要である。また、胆管浸潤を伴う悪性腫瘍では、組織診断が良性であっても細胞診が悪性となる症例が存在することを念頭に置く必要がある。

Key words : Bile duct cytology, ERCP, Trefle, Bile duct stenosis, Bile duct biopsy

I. はじめに

胆管狭窄性病変の診断に使用するデバイスとして開発された内視鏡用軟性生検鉗子 Trefle[®] (PIOLAX 内視鏡的社

製, 以下トレフル) (Fig. 1) は, 先端に付属した形状記憶合金でできたクローバー状のループワイヤーが胆管狭窄部周囲を搔破し組織検体を採取, 同時に胆汁を吸引できるデバイスである¹⁻³⁾。

従来の胆汁細胞診の感度は30~60%³⁻⁵⁾, ブラシ擦過細胞診では40~70%³⁻⁶⁾と報告されており, トレフルを用いて採取された胆汁細胞診は70~85%前後^{1,4)}と感度は向上している。このことは, トレフルを使用して得られる細胞の量が, 従来の胆汁細胞診に比べて多く, かつ不適正検体となる場合が少ないことがその理由と考えられている⁷⁻⁹⁾。

一方, 細胞診判定の困難な症例や, 同一デバイスにおいて, 同時に採取された組織診断と細胞診断の良悪性結果が異なる症例が存在する。そこで今回われわれは, 細胞診判定と組織診断結果が不一致となる症例の原因についての検討を行った。

Discordance between the cytological diagnosis and histological diagnosis in biliary tract cytology specimens obtained using the Trefle[®] device

Yutaka NAKAMURA¹⁾, C. T., J. S. C., Miho KAWAI¹⁾, C. T., I. A. C., Miki USUI^{1,3)}, M. D., Kana ASAKAWA¹⁾, M. D., Yoichiro BABA¹⁾, M. D., Kenji YANO²⁾, M. D., Tetsuya MURATA¹⁾, M. D.

¹⁾Department of Pathology, ²⁾Department of Obstetrics and Gynecology, JA Suzuka General Hospital

³⁾Department of Pathology, University Hospital, Mie University

論文別刷請求先 〒513-8630 三重県鈴鹿市安塚町山之花1275の53 JA 三重厚生連鈴鹿中央総合病院病理診断科 中村 豊

令和3年8月4日受付

令和4年8月9日受理



Fig. 1 Trefle® bile duct biopsy device. This device consists of one long wire and two small wires. The former is mainly used to obtain histology samples and the latter is mainly used to obtain cytology samples. Reprinted from the official website of PIOLAX MEDICAL DEVICE Co., Ltd.

II. 対象と方法

対象症例：当院において 2014 年 11 月から 2019 年 12 月の期間、トレフルにより採取された胆道狭窄病変 252 例（良性胆管狭窄症例 46 例，悪性胆管狭窄症例 206 例）を対象症例（Table 1）として検討を行った。

細胞診と同時に採取された組織検体が不一致となるパターンには、①細胞診が良性で組織検体が悪性のもの（Cytology : Negative, Histology : Positive ; 以下 C-H+），②細胞診が悪性で組織検体が良性のもの（Cytology : Positive, Histology : Negative ; 以下 C+H-），以上の二つが挙げられる。しかし、その他として、同時に採取された組織診断結果が得られていないものや、良性であったもののなかに、細胞診結果が偽陰性の場合も存在すると考えられる。そのため、③細胞診が良性であり、同時に採取した組織診断が良性、あるいは組織検体が不適性であったが、摘出材料やその他の方法による生検などでの診断が悪性であったもの（Cytology : Negative, Histology : UnKnown ; 以下 C-HX）についての検討を加えた。

これらの三つのパターンにおいて、どのような組織型においてトレフルにおける生検組織診断と細胞診の結果が不一致となっているのか検討を行った。

標本作製方法：標本作製は、トレフルを用いて胆管狭窄

Table 1 Investigated cases in the present study

	Intrahepatic	8	
Bile duct ca.	Proximal	21	86
	Distal	57	
GB ca.			13
Vater ca.			6
Carcinoma	Invasive ductal ca.	88	92
	Invasive IPMN	4	
Others	HCC	3	
	Metastatic colon ca.	2	9
	Unknown	4	
Malignant total			206
Benign			46
Total			252

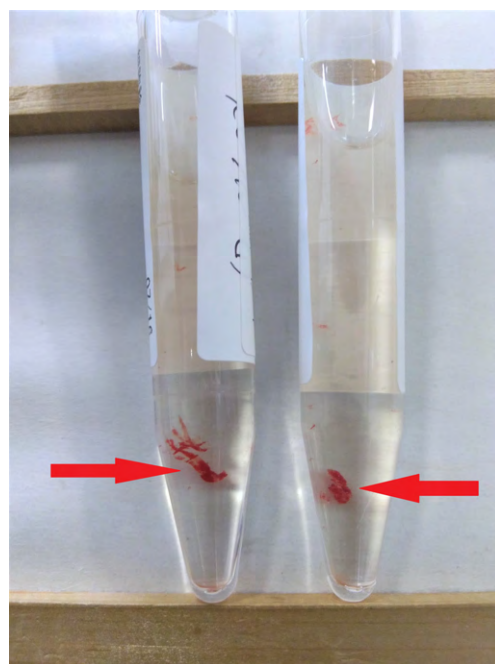


Fig. 2 Tissue specimens collected in test tubes. (arrows)

部を搔扱した先端部のワイヤループ（Fig. 1）を採取後ただちに生理食塩水で洗浄し、含まれる組織片（Fig. 2）を鑷子を用いて取り出し、組織診断用検体とした。その後、残りの検体を 2000 rpm で 5 分間遠心し沈査を用いて、すり合わせ法、ないしは LBC（SurePath 法）により標本作製し、パパニコロウ染色を施した。

細胞診標本の適否については、細胞診ガイドラインにおける不適正評価は、乾燥、目的細胞がごく少数、目的細胞がない、その他、と表記されており、不適正標本に関する明確な基準はない¹⁰⁾。そのため、稲山らの基準⁶⁾を参考に

用い、10個以上の細胞より構成される集塊が、3集塊以上観察されるものを適正標本、それ以下を不適正標本とした。ただし、集塊が少ない場合でも、病態が明確に判断可能なものは適正標本とした。また、細胞量が適正であっても、強い細胞変性や、細胞の物理的な損壊などを原因として観察が困難な場合には不適正標本とした。

III. 成績および結果

252例のうち、病変に到達していないと考えられるもの20例と細胞診の不適正症例16例を省き、悪性症例は170例、良性症例は46であった。そこから導き出された当院の、トレフル細胞診の感度は80.5%、特異度は97.8%であった。そのなかで、細胞診判定と組織診断結果が不一致であった検体は21検体あり、このうち、C-H+は11例、C+H-は10例あった (Table 2)。

1. C-H+の内訳と主な細胞像

C-H+となった11例のうち8例が高分化型腺癌と診断されており、胆管癌が6例、膵癌が2例であった。また2例が、同時に採取したトレフル組織生検においてBiINと診断されていた。BiINと診断された生検組織像では2例ともにWHO分類第5版におけるBiIN, High gradeに該当し、1例は核重積がなく、軽度の核の濃染を示し、明瞭な核小体と有していた。また、もう1例は、核の多層化がみられ、核の大小不同や極性の乱れがみられた。

C-H+における、手術摘出材料や臨床所見などから考慮される原発臓器およびその組織型の内訳は胆管癌 (高分化型腺癌) が6例、肝門部胆管癌 (中分化型~低分化型) が1例、膵癌が4例 (うち1例は、胆管からの生検のため、IPNB (intraductal papillary neoplasm of bile duct) と診断されていたが、手術の結果IPMN (intraductal papillary mucinous neoplasm) 由来の管状型腺癌であった。発生部位にかかわらず全体の組織型としては上記を含め、高分化型腺癌が11例中9例を占めていた。

2. C+H-の内訳と主な細胞像

C+H-の10例中6例が膵癌であった。これらの症例で得られた組織には異型のみられない良性組織のみが観察されたが、細胞診標本中には、良性と考えられるシート状の細胞集塊が豊富に出現するなかに、不整重積を示す異型細胞集塊が少数みられていた。これらの異型細胞はN/C比が高く、核形不整、クロマチンの増量がみられ、強く悪性を疑う細胞であった (Fig. 3)。

10例中1例は、細胞診で悪性疑いと診断したが、最終的に病変が消失したことで良性疾患と最終診断された症例があった。この症例にみられた異型細胞集塊には、軽度の重

積があり、N/C比が高く、核の大小不同がみられた。また、明瞭な核小体を有し、クロマチンが粗雑であったため、悪性疑いの診断となった (Fig. 4)。

3. C-HXの内訳と主な細胞像

C-HXは40例あり、組織が採取できなかった、あるいは採取されたものの検体として不適正であったものが15例、良性と評価されたものが25例あった (Table 3)。これらはいずれの症例においても胆管狭窄を認めており、胆道外病変においては主病変とのかかわりを確認するうえで行われた症例であった。これら40例の中にはトレフル細胞診において明らかに正常と判断可能で細胞に異型のみられないシート状の上皮細胞集塊のみ (Fig. 5) が得られており、明らかに病変に到達していなかったと考えられるものが20例含まれていた。このうちの2例は胆管病変であったが、18例は膵癌、肝細胞癌などの胆管外病変もしくは肝内胆管癌であった。

残りの20例には、核異型が弱く反応性変化と考える重積集塊が含まれているものがみられた (Fig. 6)。

このような所見の得られた標本には、摘出材料または、EUS-FNA、鉗子生検などによって高分化型腺癌と診断されているものが11例含まれていた (Table 3)。

IV. 考 察

トレフルで採取されたループワイヤーの洗浄を行った細胞診と組織診断が実施された症例のうち、21検体 (8.3%) で不一致がみられた。なかでも、細胞診で悪性と評価されたものの、同時に採取された組織診断が良性と診断された症例が10例あり、そのうち膵癌が6例含まれていた。この診断不一致の一つの要因として、表面にある良性胆管粘膜上皮が組織検体として提出され、その直下にある腫瘍細胞が機械的刺激により浮遊状に検体内に含まれたことが考えられた (Fig. 7)。これは、トレフルのループワイヤーの特性上、中心部の結合性の良い表面のしっかりとした良性胆管粘膜上皮が組織検体として得られやすく、一方、ワイヤーに直接搔き取られる粘膜下の悪性腫瘍部分は正常の胆管粘膜上皮に比べ結合性が緩く、そのため、大きさのある組織検体としては回収されにくい、断片化した検体は細胞診として回収されることが想定される。そのため、中心部に、適切な組織が得られた場合には組織診断も悪性の評価となるが、腫瘍がループの中心に到達せず、組織検体が断片化してまう場合には、細胞診検体にのみ悪性細胞が回収されるという可能性が考えられる。つまり、トレフルを用いた場合のC+H-では、膵癌を含む非胆管原発性腫瘍を捉えている可能性を念頭に精査を進めていく必要がある

Table 2 Summary of discordant cases between the cytological diagnosis and histological diagnosis

	Final diagnoses	Cases (Histology)		
Cytology negative, histology positive (C - H +)	Bile duct ca.	Proximal bile duct ca. (mod-por 1) Distal bile duct ca. (wel 6)	7	
	Pancreatic ca.	(wel 2, Invasive IPMN 1, wel-por 1)	4	
	Total		11	
Cytology positive, histology negative (C + H -)	Benign (Reactive atypia)		1	
	Carcinoma	Proximal bile duct ca. (wel 1) Distal bile duct ca. (wel 2) Pancreatic ca. (wel 6)	9	
		Total		10

※ wel = Well-differentiated adenocarcinoma
 mod = Moderately differentiated adenocarcinoma
 por = Poorly differentiated adenocarcinoma

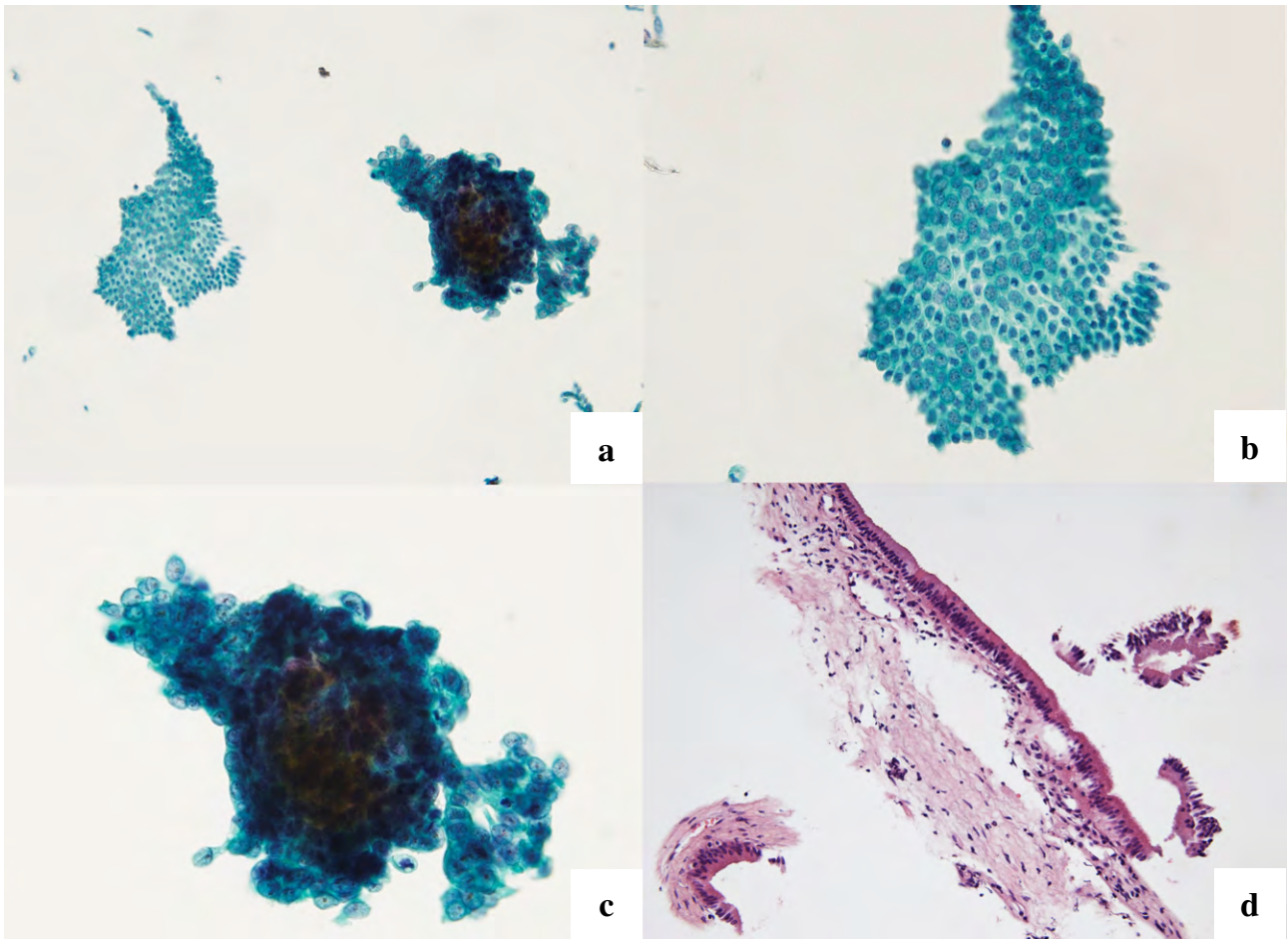


Fig. 3 a : Benign and malignant cell clusters observed in the same field (Pap. staining, ×20).
 b : Benign cells cluster
 Benign cells arranged in sheet-like clusters. The internuclear distances are equal, the nuclear sizes are even, and there is no condensation of nuclear chromatin (Pap. staining, ×40).
 c : Malignant cells cluster
 The malignant cell clusters showing irregular pile-up, irregular boundaries, uneven nuclear sizes, and increased nuclear chromatin. These cells are obviously malignant (Pap. staining, ×40).
 d : Histological sample obtained at the same time as the cytological sample. Monolayered columnar cells not showing features of atypia (HE. staining, ×20).

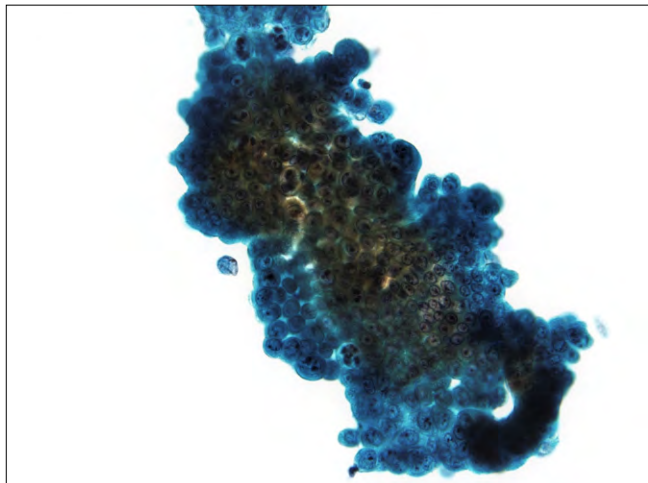


Fig. 4 Clusters of reactive epithelial cells showing mild nuclear stratification. Individual cells show high nuclear/cytoplasmic ratios, anisokaryosis, distinct nucleoli, and coarse nuclear chromatin (Pap. staining, $\times 40$).

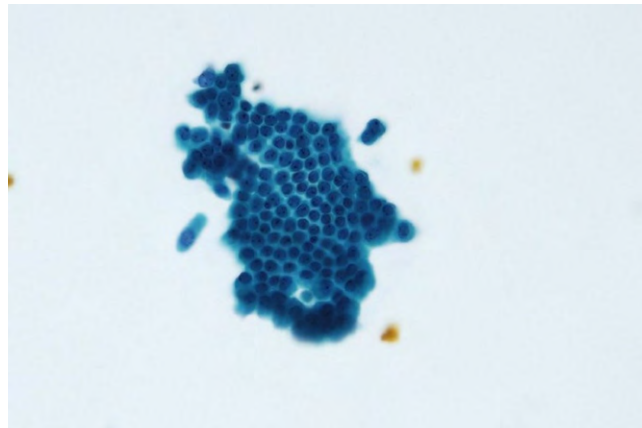


Fig. 5 Sheet-like cell clusters not showing features of atypia. The cells are slightly concentrated, but the internuclear distances are mostly equal, the nuclear sizes are even, and there is no condensation of nuclear chromatin. These cells are obviously benign (Pap. staining, $\times 40$).

Table 3 Summary of cytologically negative cases with indeterminate histological diagnoses (C-HX) in specimens obtained using the Trefle[®] device

Final histopathologic diagnoses		Insufficiency/Uncollectable	Benign	Total	Number of wel	
Bile duct ca.	Intrahepatic bile duct ca.	(1)	(0)	(1)	(1)	
	Proximal bile duct ca.	(0)	2	(3)	4	(1)
	Distal bile duct ca.	(1)		(1)	(2)	(0)
Gall bladder ca.		2	4	6	3	
Vater ca.		1	0	1	1	
Pancreas ca.		9	16	25	5	
Others	HCC	(1)	(0)	(1)	(1)	(0)
	Metastatic colon ca.	(0)	1	(1)	(1)	(0)
Total		15	25	40	11	

※ wel = Well-differentiated adenocarcinoma

と考えられる。

そしてその一方で C-H+ であった 11 例中 8 例は高分化型腺癌であり、胆管癌が 6 例、膵癌が 2 例であった。摘出材料で胆管癌と評価された症例で Trefle[®] 細胞診で良性と評価された症例に、核異型が乏しい重積集塊が、複数観察されていた。このような高分化型腺癌の例では、細胞診での判断も困難となり、診断不一致になる可能性が考えられる。これらのことを踏まえ、組織検体の診断が困難であった C-HX 40 例の検討を行った。40 例中 20 例は核異型が弱く、細胞像からは反応性変化と考えられる重積集塊が認められたが、これら 20 例のうち 11 例は、EUS-FNA や、鉗子生検などで高分化型腺癌と診断されていた。この結果から、反応性異型と細胞診で判断した症例のなかには、悪性

細胞が含まれ、偽陰性である症例も少なからず存在していることがわかった。したがって、組織診断が陰性、もしくは採取できていなかったとしても、細胞診ガイドライン¹⁰⁾に沿った細胞診断を行い、慎重なスクリーニングが求められる。

今回、当院で行われた検体採取方法による Trefle[®] 細胞診の感度は、80.5%、特異度は 95.9% であった。この数字は文献に記されている数字とほぼ同等であり、これまでの報告と大きな差はみられない³⁻⁶⁾。また、トレフルを用いて回収できる細胞量はブラシ擦過細胞診よりも多く、不適正検体も少ない^{7,8)}。ブラシによる胆管の擦過操作そのものが難しいことも含め⁷⁻⁹⁾、一度の操作で組織検体と細胞診検体の両方を回収することができるトレフルは、細胞診採

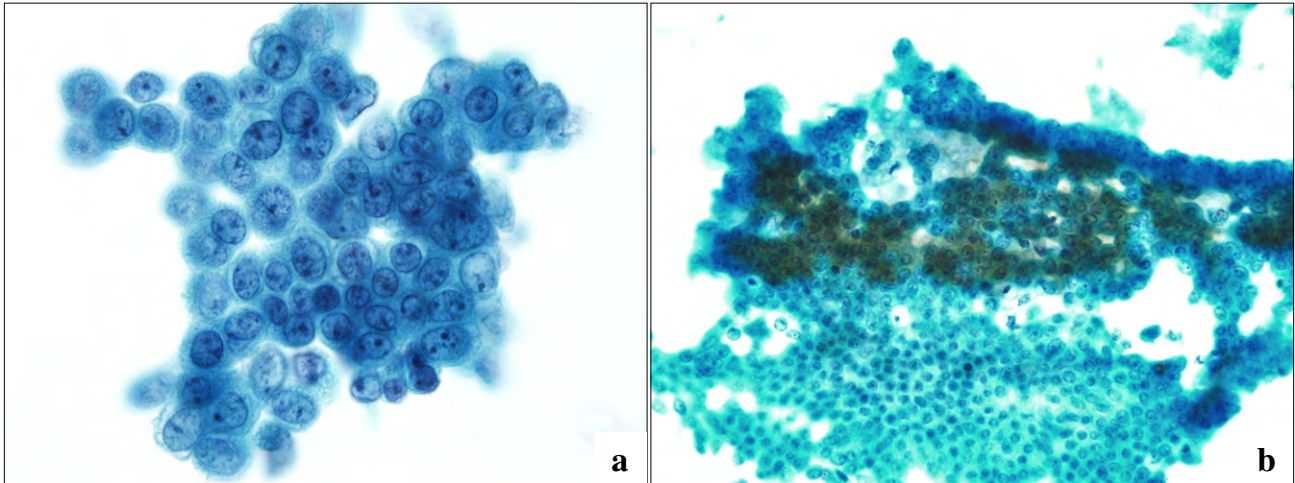


Fig. 6 a : Sheet-like cell clusters with slight pile-up and mildly conspicuous nucleoli. These cells are apparently reactive atypia (Pap. staining, $\times 40$).
 b : In contrast to Fig. 6a, the pile-up of cells is more conspicuous in the upper half of this Fig. However, in the lower half, the cells are arranged in sheet-like clusters and show features possibly suggestive of reactive atypia (Pap. staining, $\times 20$).

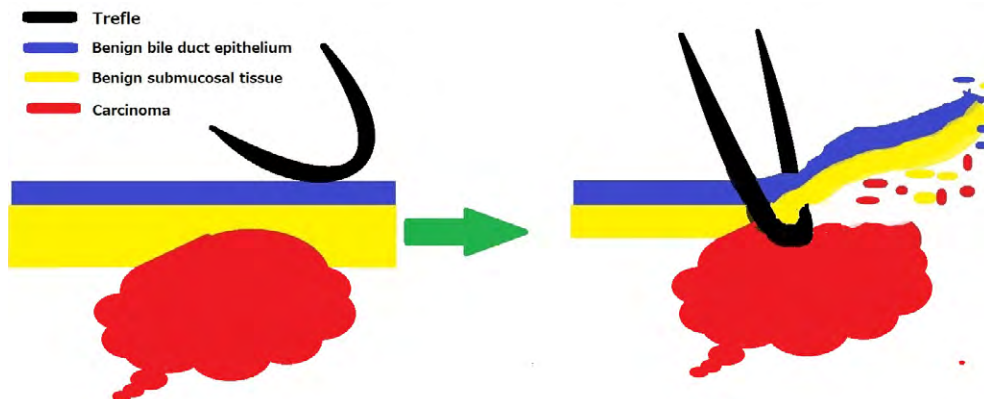


Fig. 7 The black line points to the wire loop of Trefle®. The blue and yellow lines represent non-cancerous biliary epithelium and submucosal tissue, respectively. The red-colored area represents cancer tissue located under non-cancerous biliary mucosa. The parts of the device used to obtain histology samples can only be used to obtain tight non-cancerous biliary mucosa, while the part of the device used to obtain cytology samples can be used to obtain loose cancerous tissue.

取デバイスとしての有用性が高いことを意味している。

しかしながら、トレフルを用いた検体の採取方法は、施設によりさまざまな方法がある。回収と同時に胆管内を洗浄しその洗浄液を回収する方法や、搔破した後の胆汁を同時に回収するなどのいくつかの方法が報告されている^{1,7)}。当院では、胆汁吸引は行わず狭窄部を1回搔き取り、トレフルのループワイヤーを生理食塩水にて洗浄し、その洗浄液を回収するという方法で行っている。

これは、過去に当院で、トレフルによる胆汁吸引を行ったものと、搔破したループワイヤーの洗浄のみを行った方法を比較しており、後者の感度が、やや高い傾向にあり、

なおかつ時間効率が良好であったためである（未報告 DATA）。また、この方法によって回収された洗浄液中に浮遊する組織片は、細胞診検体としての使用には大きさがあり、組織検体として使用することにより、有効に検査が行える。さらに、回収後の残検体にも多くの細胞が含まれるため、細胞診検体とすることにより効率の良い検査が行えると考えられる。

今回の検討における結果は、検体の採取方法による影響なども考慮する必要があるかもしれない。しかしながら、トレフルによる細胞診検体の採取方法に関する詳細な検討報告は行われておらず、統一されていないこともあるた

め、トレフルを用いた細胞診の結果には採取方法による施設間差も存在する可能性がある。そのため、今後は検体の採取方法に関する検討も必要であると思われる。最良の検体回収方法が検討されれば、トレフルを用いた胆管細胞診はより有用性の高いものとなると考える。

V. 結 語

Trefle[®]を用いて採取された検体の細胞診と組織診の結果が一致しない症例の特徴として、細胞診が悪性で組織診断が良性の場合は、非胆管原発性腫瘍の可能性が否定できない。一方で、細胞診が良性で組織診断が悪性の症例については高分化型腺癌が多い傾向にあり、細胞診の偽陰性が含まれている可能性が高いことが示唆された。

筆者らは、開示すべき利益相反状態はありません。

本研究の一部は第62回日本臨床細胞学会総会（春期大会）において発表した。

本研究は、鈴鹿中央総合病院倫理委員会の承認を得ています。（承認番号144）

謝辞 本研究にかかわっていただいた、松崎晋平先生と田中宏樹先生（JA三重厚生連鈴鹿中央総合病院 消化器内科）に深謝いたします。

Abstract

Objective : The aim of this study was to clarify the significance of discordance between the cytological diagnosis and histopathological diagnosis in biliary tract cytology specimens obtained using the Trefle[®] device.

Study Design : We investigated the results of biliary cytology in specimens obtained using the Trefle[®] device from cases of biliary tract stenosis between 2014 and 2019. Specimens were collected from a total of 252 cases, including 46 cases of benign bile duct stenosis and 206 cases of malignant bile duct stenosis. Cases of mismatch between the cytological diagnosis and histological diagnosis in samples obtained at the same time using the same device were reviewed.

Results : A total of 21 cases (8.3% of all cases), including 11 cytologically negative and histologically positive (C-H+) cases, and 10 cytologically positive and histologically negative (C+H-) cases were reviewed. Among the 11 C-H+ cases, 8 were cases of well-differentiated adenocarcinoma, and 2 were cases of high-grade BillN. In contrast,

among the 10 C+H- cases, 6 were cases of pancreatic cancer with submucosal invasion of the biliary tract.

Conclusion : Mismatch between the cytological diagnosis and histological diagnosis may be observed in biliary tract cytology specimens obtained using the Trefle[®] device. Attention must be paid to pseudo-negative results of cytology in cases of well-differentiated adenocarcinoma of the biliary tract. In addition, in C+H- cases, one must take into account the possibility of pancreatic cancer with submucosal invasion of the biliary tract.

文 献

- 1) Sakuma, Y., Kodama, Y., Sogabe, Y., et. al. Diagnostic performance of a new endoscopic scraper for malignant biliary strictures : a multicenter prospective study. *Gastrointest Endosc* 2017 ; 85 : 371-379.
- 2) 佐久間洋二郎, 八隅秀二郎. 特集 知っておきたい新たな処置具—特徴とその開発意図 ERCP 関連 耳かきブラシ Trefle. *消化器内視鏡* 2020 ; 32 : 868-870.
- 3) Kato, M., Onoyama, T., Takeda, Y., et. al. Peroral Cholangioscopy-Guided Forceps Biopsy and Endoscopic Scraper for the Diagnosis of Indeterminate Extrahepatic Biliary Stricture. *J Clin Med* 2019 ; 8 : 873-887.
- 4) Kobayashi, M., Ryozaawa, S., Araki, R., et. al. Investigation of Factors Affecting the Sensitivity of Bile Duct Brush Cytology. *Int Med* 2019 ; 58 : 329-335.
- 5) 菊田大一郎, 中河原浩史, 野村舟三・ほか. 当院における悪性胆道狭窄に対する経乳頭の病理診断能の検討. *Prog Dig Endoscopy* 2017 ; 91 : 72-75.
- 6) 稲山久美子, 本田知子, 若狭朋子・ほか. 胆管擦過細胞診における検体処理法の改良とその細胞像—正診率向上を目標に—. *日臨細胞会誌* 2012 ; 51 : 1-6.
- 7) 上田知英子, 永松光美, 村上ひとみ・ほか. ERCP時, 生検鉗子洗浄およびトレフル生検鉗子洗浄により細胞診・組織標本ともに診断可能である良好な標本を得られた胆管狭窄性病変の1症例. *関電病院医誌* 2016 ; 47 : 59-63.
- 8) 橋北和弥, 石倉宗浩, 長谷川陽子・ほか. 内視鏡用軟性生検鉗子 (トレフル) を用いた胆汁細胞診の検討 (会議録). *日臨細胞会誌* 2018 ; Suppl2 : 664.
- 9) 広岡保明, 中泉明彦, 岡輝明・ほか. 胆汁細胞診の採取・判定方法に関する研究 (第1報)—貯留胆汁細胞診の細胞診判定基準—. *日臨細胞会誌* 2010 ; 49 : 7-14.
- 10) 日本臨床細胞学会, 編. 細胞診ガイドライン5 消化器 2015年版. 金原出版, 東京, 2015. 200-253.

原 著

超音波気管支鏡ガイド下針生検施行時のサイトクイック染色を用いたオンサイト迅速細胞診の有用性

大西 雅子¹⁾ 梶尾 健太¹⁾ 木佐 京子¹⁾ 飯田 健斗¹⁾
鈴木 秀和²⁾ 上田 佳世¹⁾ 河原 邦光¹⁾地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪はびきの医療センター病理診断科¹⁾, 同 肺腫瘍内科²⁾

目的：当センターで実施している超音波気管支鏡ガイド下針生検（EBUS-TBNA）施行時のサイトクイック染色（以下 CQ）を用いたオンサイト迅速細胞診（ROSE）の有用性について検討した。

方法：2018 年 4 月から 2019 年 7 月の 16 ヶ月間で、EBUS-TBNA 施行時に ROSE が実施され、同時に実施された病理組織診にて診断が確定した 89 例を対象とした。ROSE 施行時に CQ 標本と同時に作製されたパパニコウ染色（以下 Pap）標本、ならびに病理組織標本の三者の比較検討を行った。

成績：CQ 標本と Pap 標本の判定区分が一致した症例は 94.3%であった。また CQ 標本で陽性であった 64 例の推定組織型と同時に採取された病理組織診との組織型の一致率は 89.1%であった。

結論：CQ 染色は染色操作が簡便で Pap 標本との判定区分や病理組織診との組織型一致率も良好であった。CQ 染色は ROSE に有用な染色法であると考えられた。

Key words : EBUS-TBNA, ROSE, Cyto Quick stain

I. はじめに

気管支鏡下における超音波気管支鏡ガイド下針生検（endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration : 以下 EBUS-TBNA）施行時のオンサイト迅速細胞診（rapid on-site cytological evaluation : 以下 ROSE）では、

Usefulness of rapid onsite cytological evaluation using Cyto Quick staining in endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration cytology

Masaki ONISHI¹⁾, C. T., I. A. C., Kenta KAJIO¹⁾, C. T., I. A. C., Kyoko KISA¹⁾, C. T., I. A. C., Kento IIDA¹⁾, C. T., J. S. C., Hidekazu SUZUKI²⁾, M. D., Kayo UEDA¹⁾, M. D., M. I. A. C., Kunimitsu KAWAHARA¹⁾, M. D., M. I. A. C.

¹⁾Department of Pathology, ²⁾Department of Thoracic Oncology, Osaka Habikino Medical Center

論文別刷請求先 〒583-8588 大阪府羽曳野市はびきの3の7の1 地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪はびきの医療センター病理診断科 大西雅子

令和4年3月2日受付

令和4年8月8日受理

気管支鏡検査の実施中に標本作製から細胞判定までを行うため細胞検査士が気管支鏡検査室に向き標本作製から細胞判定までの全行程を担当することが望ましいが、細胞検査士人数の不足のため実施が困難な場合が多い^{1,2)}。当センターでも細胞検査士人数の不足と呼吸器内科医自身で染色、腫瘍の有無を鏡検したいとの要望があったため、短時間で染色できる Diff-Quick 染色（以下 DQ）を使用し ROSE を行っていたが、細胞診標本の染色に不慣れな呼吸器内科医の負担を軽減するために、染色操作が DQ より簡便で染色時間がさらに短縮できる方法を模索し、Cyto Quick 染色（以下 CQ）を導入した。

CQ とは、血液検査で使用されるフィールド染色を 2 ステップに改良し、染色時間を 20 秒に短縮したもので、Giemsa 染色と同様の染色性が得られ、核内構造を明瞭に染色できる方法である³⁾。

DQ を用いた ROSE に関する報告^{2,4~6)}は多数あるが、CQ を用いた ROSE の報告はわれわれが調べた範囲では認められなかった。CQ の有用性を検討するため、本稿では CQ 標本と同時に採取された Papanicolaou 染色（以下 Pap）標本

Bronchial endoscopy room (performed by a pulmonologist)

I. Discharge the entire aspirated specimen onto the glass slide.



II. Separate into tissue fragments and cytology specimens.

**III. Histopathology**

The specimen is fixed in 10% neutral buffered formalin.

IV. Cytology smear

Two-slide method for CQ and Pap staining.

V. ROSE (CQ staining)

Negative
Repeat biopsy

Positive

Department of Pathology

Tentative report.

Final report.

Screening and final report.

Next day**Fig. 1** Slide-making procedure

We compared the diagnostic agreement between Cyto Quick specimens (purple squares) and Papanicolaou specimens (green squares), and compared the histological diagnostic agreement between Cyto Quick specimens (purple squares) and histopathology (pink squares).

Table 1 Histopathological diagnosis of positive cases of ROSE at our Department of pathology

- Adenocarcinoma
- Squamous cell carcinoma
- Small cell carcinoma
- NSCC, suspicious of adenocarcinoma
- NSCC, suspicious of squamous cell carcinoma
- NSCC, NOS
- Malignant others

ROSE : rapid on-site cytological evaluation

NSCC : non-small cell carcinoma

NOS : not otherwise specified

作製する (Fig. 1-II, III). 細胞診用にはスライドガラス上に残った凝血塊以外の血液成分をすり合わせ法にて標本作製を行う (Fig. 1-II, IV). すり合わせ法で作製した標本2枚のうち1枚を乾燥固定後にROSE用としてCQを施行する. CQ標本は気管支鏡検査室内にて呼吸器内科医が光学顕微鏡下で腫瘍細胞の有無を確認する. その後CQ標本が病理検査室に提出され, 2名の細胞検査士が判定を行い電子カルテ上に仮報告をする. 残りの1枚は95%エタノールで固定し通常のパパニコラウを施行する. 翌日Pap標本を盲検的に鏡検し, その結果と前日仮報告したCQ標本の結果を細胞診専門医が確認し, それぞれの結果を電子カルテに最終報告する.

2) CQ標本・Pap標本における標本の評価について

本稿では肺癌取扱い規約第8版 [補訂版]⁷⁾に準じて標本の適正評価を行った. 検体不適正は血液成分や気道上皮を認めるがリンパ節の所見を欠き, かつ悪性細胞を認めない標本とした. 判定区分は肺癌取扱い規約第8版 [補訂版]⁷⁾に準じて陰性 (negative), 疑陽性 (suspicious), 陽性 (positive) を使用した.

3) 当センターで細胞診判定陽性に併記している推定組織型について

当センターで使用している推定組織型について Table 1 に示す. 肺癌の特徴が明らかな場合には肺癌取扱い規約第8版 [補訂版]⁷⁾に準じて, 腺癌, 扁平上皮癌, 小細胞癌を使用した. 分化傾向が不明な非小細胞癌 (non-small cell carcinoma : 以下 NSCC) は以下の4つに分類した. ①腺癌を疑う非小細胞癌 (以下 NSCC, suspicious of adenocarcinoma) ②扁平上皮癌を疑う非小細胞癌 (以下 NSCC, suspicious of squamous cell carcinoma) ③腺癌や扁平上皮癌のいずれの特徴も乏しい非小細胞癌 (NSCC, not otherwise specified : 以下 NSCC, NOS) ④癌腫であるかその他の組織型であるかの判定が困難な悪性腫瘍 (malignant others) とした.

における判定区分の一致率および, CQ陽性標本の推定組織型と同時に採取された病理組織診の組織型の一致率について検討を行ったので報告する.

II. 対象と方法**1. 対象**

2018年4月から2019年7月の16ヵ月間で, 当センターにおいて気管支鏡検査を施行した637例のうち, EBUS-TBNA施行時にROSEが実施された94例中病理組織診にて診断が確定した89例を対象とした. 当センターで実施しているEBUS-TBNAでは, 1人の患者で1ヵ所のリンパ節に対し3回以上の穿刺吸引が実施されすべての穿刺吸引に対してROSEが施行されている. 本稿では1人の患者に対し気管支鏡検査で施行されたすべてのROSE標本を1例として評価した.

2. 方法

1) 標本作製から細胞判定・結果報告について

標本作製から結果報告までの手順を Fig. 1 に示す.

EBUS-TBNAで採取された検体はすべてスライドガラス上に吹きだす (Fig. 1-I). 次にそこから組織成分を含む凝血塊を10%中性緩衝ホルマリンにて固定し組織診用検体を

Table 2 Five cases of discordant diagnostic categories between CQ and Pap staining

Case	Diagnostic category on CQ staining	Diagnostic category on Pap staining	Histopathological diagnosis
1	negative	suspicious	Squamous cell carcinoma
2	negative	suspicious	Adenocarcinoma
3	suspicious	positive (Adenocarcinoma)	Adenocarcinoma
4	suspicious	positive (Squamous cell carcinoma)	Squamous cell carcinoma
5	positive (Adenocarcinoma)	suspicious	Squamous cell carcinoma

CQ : Cyto Quick

Pap : Papanicolaou

4) 検討項目

CQ 標本と Pap 標本における判定区分の一致率の比較、CQ 陽性標本の推定組織型と同時に採取された病理組織診の組織型との比較検討を行った。

本研究は、はびきの医療センター倫理委員会で承認を受けた (1114)。

III. 結 果

1. CQ 標本と Pap 標本の判定区分の一致率の比較

ROSE を施行した 89 例中、適正検体は 88 例であった。このうち CQ 標本と Pap 標本の判定区分が一致したものは 94.3% (83/88 例) であった。その内訳は陰性では 90% (18/20 例)、疑陽性では 50% (2/4 例)、陽性では 98.4% (63/64 例) であった。また細胞検査士が行った CQ 標本での仮報告結果と細胞診専門医の最終報告の結果に差異はなかった。

不一致は 5 例であった。最終病理組織診の結果も合わせて Table 2 に示す。CQ 標本で陰性とした Case 1, Case 2 では、Pap 標本では疑陽性としたが、retrospective に検討しても CQ 標本には異型細胞は認められなかった。組織学的には Case 1 は扁平上皮癌、Case 2 は腺癌と診断された。

CQ 標本で疑陽性とした Case 3, Case 4 のうち、Case 3 では CQ 標本に不規則重積性集塊が出現しているものの、乾燥不良のため染色性が悪く観察が困難な標本で疑陽性としかできない標本であったが、Pap 標本では細胞採取量、染色性ともに判定に適した標本であり陽性 (腺癌) と判定できた。Case 4 では CQ 標本には細胞質境界不明瞭な小型異型細胞の集塊を主体に (Fig. 2a)、紡錘形細胞や N/C の小さな異型細胞が孤立性に少数出現しており (Fig. 2b) 疑陽性とした。しかし Pap 標本では壊死性背景に核濃染した異型細胞や多辺形の扁平上皮癌細胞が出現しており (Fig. 2c, d) 陽性 (扁平上皮癌) と確定できた。CQ 標本で陽性

とした Case 5 では、採取細胞は少数であったが異型細胞は核形不整と核の偏在傾向を認めたため陽性 (腺癌) と判定したが (Fig. 2e)、Pap 標本では採取細胞量がごく少量でかつ高度に乾燥しており疑陽性とした (Fig. 2f)。この症例の組織型については病理組織診にて扁平上皮癌と診断された。

2. CQ 陽性標本の推定組織型と同時に採取された病理組織診の組織型との比較

CQ 陽性は 64 例であった。64 例の推定組織型を Table 3 に示す。CQ 陽性 64 例の推定組織型と病理組織診との組織型一致率は 89.1% (57/64 例) で 7 例の不一致があった (Table 4)。これら 7 例の内訳については、病理組織診で扁平上皮癌と診断された症例を CQ 標本では腺癌とした 3 例 (Case 1, Case 2 (Fig. 3a, b), Case 3) と NSCC, NOS とした 1 例 (Case 4)、病理組織診で腺癌と診断された症例を CQ 標本では NSCC, NOS とした 2 例 (Case 5, Case 7 (Fig. 3c, d) と小細胞癌とした 1 例 (Case 6 (Fig. 3e, f, g) であった。なお、細胞検査士が行った CQ 標本での仮報告結果と細胞診専門医の最終報告の結果に差異はなかった。

組織型別に比較すると、CQ 標本で腺癌とした 27 例のうち病理組織診では 24 例が腺癌と診断され、組織型一致率は 88.9% であった。CQ 標本で扁平上皮癌とした 5 例のうち病理組織診においても全例が扁平上皮癌と診断され、組織型一致率は 100% であった。CQ 標本で小細胞癌とした 19 例のうち 18 例が病理組織診で小細胞癌と診断され、組織型一致率は 94.7% であった。扁平上皮癌、小細胞癌、腺癌の順に一致率が高い結果となった。

IV. 考 察

現在 ROSE に用いられている迅速染色法には、DQ^{2,4-6)}、改変 Ultrafast Papanicolaou 染色⁸⁾、再水和法を用いた Hematoxylin-Shorr 染色¹⁾、Gill-Shorr 染色^{9,10)} がある。各染色法の所要時間ならびに固定後の染色ステップ数、染色態

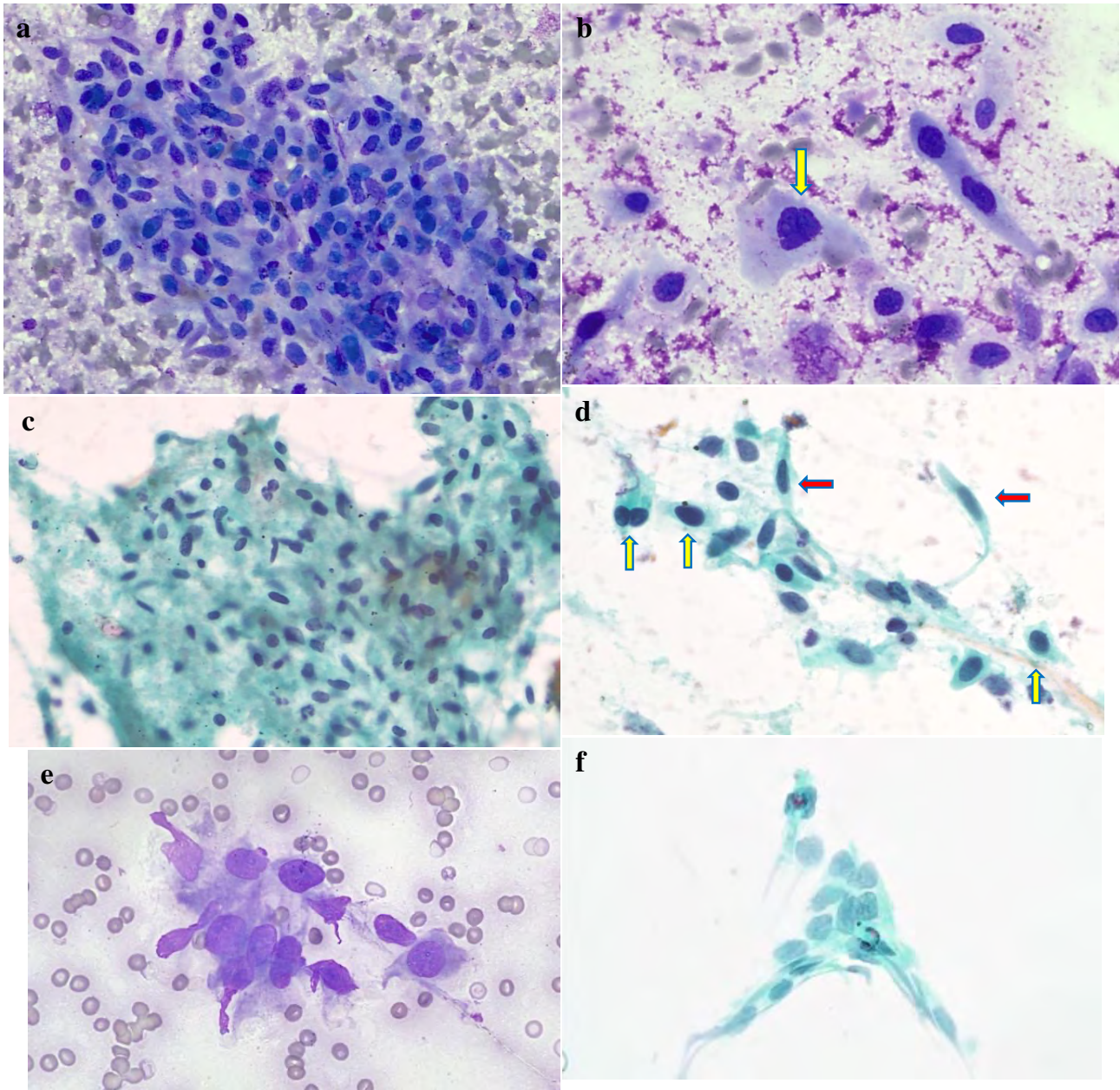


Fig. 2 (a, b, c, d : Case 4 ; e, f : Case 5)

- a : Cluster of small cells thought to be atypical squamous cells (CQ staining, ×40).
 b : Pleomorphic (yellow arrow) or spindle-shaped atypical cells thought to be atypical squamous cells (CQ staining, ×60).
 c : Small atypical cells and necrosis suggestive of squamous cell carcinoma (Pap staining, ×40).
 d : Squamous cell carcinoma consisting of polyhedral cells (yellow arrows) and spindle cells (red arrows) (Pap staining, ×60).
 e : Small clusters of squamous cell carcinoma showing peripheral nuclei (CQ staining, ×40).
 f : Diagnosed suspicious because of the dry appearance (Pap staining, ×40).

度を比較した (Table 5). 染色時間については, 乾燥固定を行う CQ や DQ が Pap 類似の 3 種類の染色法と比較し約 1/4 と短い. さらに CQ と DQ の比較では, CQ が染色時間, ステップ数ともに少なく結果報告までの時間が最も短縮できることがわかった. さらに CQ の精度についてわれわれの検討では, CQ 標本と Pap 標本を比較した判定区分

の一致率は 94.3%, CQ 陽性の推定組織型と病理組織診との組織型一致率は 89.1% とともに高い結果が得られた. DQ を用いた ROSE の報告と比較すると, DQ 標本と病理組織診の組織型の一致率について比佐ら⁶⁾は 86%, 丸ら¹¹⁾は 93.1% と述べており本稿と類似の一致率であった. 以上のことから CQ は染色操作が簡便で結果報告までにかかる

Table 3 Histological diagnosis in cases with positive CQ staining (N = 64)

Estimated histopathological diagnosis	Number of cases (%)
Adenocarcinoma	27 (42.2)
Small cell carcinoma	19 (29.7)
Squamous cell carcinoma	5 (7.8)
NSCC, suspicious of adenocarcinoma	3 (4.7)
NSCC, suspicious of squamous cell carcinoma	2 (3.1)
NSCC, NOS	6 (9.4)
Malignant others (Malignant lymphoma 1, Seminoma 1)	2 (3.1)

CQ : Cyto Quick

NSCC : non-small cell carcinoma

NOS : not otherwise specified

Table 4 Seven cases of discrepant diagnosis between CQ-positive cases and histopathology

Cause of discrepancy	Case	CQ staining	Histopathology
Peripheral nuclei	1	Adenocarcinoma	Squamous cell carcinoma
	2	Adenocarcinoma	Squamous cell carcinoma
	3	Adenocarcinoma	Squamous cell carcinoma
	4	NSCC, NOS	Squamous cell carcinoma
Overlapping cluster	5	NSCC, NOS	Adenocarcinoma
Abundant necrotic background	6	Small cell carcinoma	Adenocarcinoma
Overlapping cluster	7	NSCC, NOS	Adenocarcinoma

CQ : Cyto Quick

NSCC : non-small cell carcinoma

NOS : not otherwise specified

時間が最も短く、かつ DQ と同様の高い診断一致率が得られ ROSE に有効な染色法であると考えられた。一方染色態度においては湿固定の Pap とは異なり、DQ では重積した細胞集塊の評価には不向きなこと、核内構造や細胞質の所見の評価が難しいこと、細胞の観察に習熟が必要なが報告されており^{2,6,8)}、CQ でも同様のことがいえる。

細胞診断の推定組織型について、肺癌取扱い規約第 8 版 [補訂版]⁷⁾では細胞の特徴が明らかでない場合には NSCC, NOSにとどめるとされている。採取材料が鉗子や針による生検組織検体や細胞診検体の場合、その診断には免疫組織化学染色が求められており¹²⁾、WHO 分類第 5 版¹³⁾では免疫組織化学染色の結果を踏まえて NSCC, favor adenocarcinoma や NSCC, favor squamous cell carcinoma などの診断名に反映されている。当センターでは ROSE を含めた呼吸器細胞診の推定組織型を考える際に、細胞診材料では免疫細胞化学染色を実施していないためこれらの診断名は使用していない。しかし NSCC, NOS の使用を最小限にするために当センター独自の推定組織型を使用している (Table 1)。

CQ 標本と Pap 標本の間で判定区分が不一致であった 5

例 (Table 2) のうち、CQ 標本中に細胞が十分に採取されているにもかかわらず判定区分が不一致であった症例は 2 例 (Case 3, Case 4) であった。腺癌であるが CQ 標本で陽性と判定できなかった Case 3 では、採取されている異型細胞全体が青みを帯び N/C 比が大きいことが判別できるのみであった。これは乾燥時間が長すぎたためであった。この点について山口¹⁴⁾は Giemsa 染色について急速に乾燥させることが重要で、乾燥に時間をかけすぎると染色むらや細胞全体が青みを帯び核所見が把握しづらい傾向を示すことを報告している。CQ も Giemsa 染色と同様に乾燥固定であるため標本作製時に塗抹した標本を急速に乾燥させることが必要である。

扁平上皮癌であった Case 4 (Fig. 2a-d) では、CQ 標本に紡錘形や核異型の弱い多辺形の異型細胞が出現していたが、重喫煙患者 (喫煙歴 20 本×50 年以上) であったことと核異型のみ注目してしまったため、これらの細胞を異型扁平上皮細胞と過少評価してしまった。さらに少量ながら存在した壊死物質を見落としていたことも判定区分が不一致となった原因と考えた。この点について、Cameron⁴⁾は肺癌が疑われ EBUS-TBNA を行った場合、DQ では喫

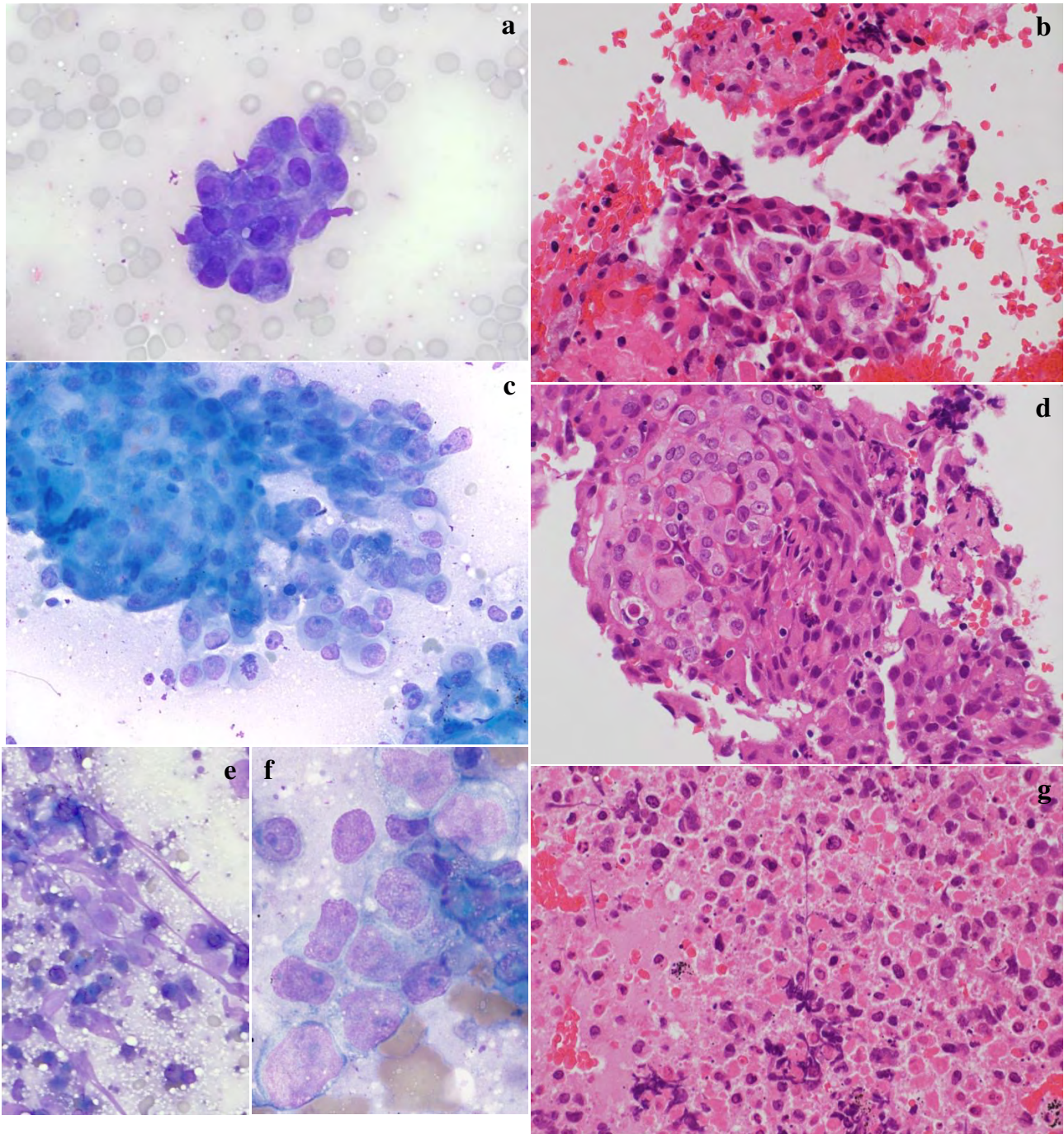


Fig. 3 (a, b : Case 2 ; c, d : Case 7 ; e, f, g : Case 6)

- a : A cluster consisting peripheral nuclei. Adenocarcinoma was suspected (CQ staining, $\times 40$).
- b : Squamous cell carcinoma cells histologically showing peripheral nuclei (HE staining, $\times 20$).
- c : Overlapping cluster. Adenocarcinoma cells with centrally located or eccentric nuclei (CQ staining, $\times 40$).
- d : Adenocarcinoma histologically showing centrally located nuclei and abundant cytoplasm (HE staining, $\times 20$).
- e : Bare nuclei and many crushed adenocarcinoma cells (CQ staining, $\times 40$).
- f : Adenocarcinoma with scant cytoplasm (CQ staining, $\times 100$).
- g : Adenocarcinoma histologically showing hyperchromatic nuclei, scant cytoplasm, and extensive necrosis (HE staining, $\times 20$).

Table 5 Comparison of rapid cytology dyeing methods

Stain name	Time (seconds)	Number of steps after fixing	Stainability
Cyto Quick	20	4	Similar to Giemsa stain
Diff-Quick	30	5	Similar to Giemsa stain
Ultrafast Papanicolaou	110	16	Similar to Papanicolaou stain
Hematoxylin-Shorr	120-180	10	Similar to Papanicolaou stain
Gill-Shorr	180	16	Similar to Papanicolaou stain

煙による異型扁平上皮細胞と扁平上皮癌との鑑別が難しい場合があることを報告している。さらに Thiryayi ら¹⁵⁾は壊死物質や石灰化の存在が判定を難しくする場合があることを報告している。本例においても、核異型に注目するだけでなく集塊の構造や孤立性細胞の形、核形不整の有無、背景の壊死の有無に注意するべきであったと考えている。

本検討で組織型が不一致であった 7 例を原因別にみると (Table 4), ①核の偏在傾向が強いために扁平上皮癌を腺癌と誤判定した症例, ②背景全面に多量の壊死が認められたため腺癌を小細胞癌と誤判定した症例, ③不規則重積性集塊が多数採取されていたため腺癌を NSCC, NOS とした症例の 3 種類に分けることができた。核の偏在傾向が強い場合には腺癌を考慮することが多いが、乳頭状や腺腔様配列などの集塊の構造や集塊からの核の突出像にも注目し組織型を推定する必要があると思われた。背景に多量の壊死物質がある場合には、壊死物質が癌の組織型を誤る原因や、判定区分の決定が困難になり偽陰性や偽陽性を起こしやすいなどさまざまな報告がされている^{10,15,16)}ため注意が必要である。不規則重積性集塊が多数採取されている場合は、塗抹が厚くなりやすく乾燥不良のために染色性が低下してしまうため、異型細胞個々の観察は困難になり集塊の形状のみで判定を行わざるをえず組織型を誤る原因になると考えられる。

組織型別にみると扁平上皮癌の一致率が最も高かった。扁平上皮癌の場合迅速 Giemsa 染色でも、多量の壊死と大きな集塊の出現、流れ様配列は高率に認めると報告されており¹⁷⁾、今回の検討でも CQ 標本で扁平上皮癌と判定した 5 例すべてで多数の大型集塊と流れ様配列を確認することができた。CQ でも流れ様配列の存在を確認できれば扁平上皮癌と推定することは可能であると考えた。また Giemsa 染色で角化を伴う異型細胞の特徴である細胞質が透き通る駒鳥の卵色 (translucent robin's egg blue)¹⁸⁾を呈した異型細胞は CQ でも扁平上皮癌 5 例中 3 例で確認できた。

その他の組織型について呼吸器における EBUS-TBNA では類上皮細胞性肉芽腫にも ROSE は有効であり、臨床的にサルコイドーシスが疑われる症例への EBUS-TBNA では診

断精度は 70%と報告されている⁴⁾。本検討でも 1 例で CQ 標本中に類上皮細胞が出現しており診断に有用であった。また悪性リンパ腫と癌腫との鑑別が問題となる症例も 1 例あった。CQ は悪性リンパ腫などリンパ球系における腫瘍の判別が容易で、癌腫との鑑別には有用であると考えられる。

V. ま と め

CQ 標本と Pap 標本の細胞診判定区分が一致したものは 94.3%, CQ 陽性であった 64 例の推定組織型と同時採取された病理組織診との組織型の一致率は 89.1%と良好な結果であった。CQ 標本で判定区分や組織型の推定を行う際には、各組織型に特徴的な集塊の構造を認識すること、背景の壊死物質を注意深く観察すること、さらに標本作製時に薄く塗抹し迅速に乾燥させる必要がある。多くの症例が遺伝子パネル検査により治療法が決定する現状においては、検体採取時の腫瘍細胞の有無や組織型の推定は重要である^{5,15)}。ROSE を行うことは肺癌の診断や病期診断のみならず、遺伝子検査を行うための十分な細胞量の確保にも重要な役割を果たすと思われる。

筆者らは開示すべき利益相反はありません。

本論文の要旨は第 60 回日本臨床細胞学会秋期大会 (2021 年 11 月, 鳥取) で発表した。

謝辞 本論文の作成に際し、詳細な資料提供を含めご指導いただきました当センター気管支内視鏡科・岡本紀雄先生に深謝いたします。

Abstract

Objective : We examined the usefulness of rapid on-site cytological evaluation (ROSE) using Cyto Quick (CQ) staining in endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) cytology performed at Osaka Habikino Medical Center.

Study Design : We evaluated 89 patients who underwent ROSE of EBUS-TBNA samples at our Department of Pathology between April 2018 and July 2019. The concordance rate of the results of CQ staining with the results of Papanicolaou (Pap) staining and also with the results

of histopathology of concurrently obtained tissue specimens was determined.

Results : The concordance rate between the results of CQ staining and Pap staining was 94.3%. In addition, in the 64 patients who were labeled as positive by CQ staining, the concordance rate with the results of histopathology of concurrently obtained tissue specimens was 89.1%.

Conclusion : CQ staining was easy to perform and could be performed within a short time, and the concordance rates with the results of Pap staining and histopathological examination were also good. CQ staining is a useful staining method for ROSE.

文 献

- 1) 田中真理, 楠木結香, 田端知佳・ほか. 当院における Rapid on-site evaluation (ROSE) の運用の評価. 日臨細胞会近畿連会誌 2019 ; 27 : 3-8.
- 2) 筒井俊晴, 内田賢典, 飯島裕基・ほか. 当院における ROSE の現状と課題. 山梨肺癌研究会誌 2018 ; 31 : 20-22.
- 3) 武藤化学. MUTO TOTAL PRODUCTS. 武藤化学, 東京, 2017. 79.
- 4) Cameron, S. E. H., Andrade, R. S., Pambuccian, S. E., et al. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration cytology : a state of the art review. *Cytopathology* 2010 ; 21 : 6-26.
- 5) Gupta, N., Klein, M., Chau, K., et al. Adequate at rapid on-site evaluation (ROSE), but in adequate on final cytologic diagnosis : Analysis of 606 cases of endobronchial ultrasound-guided trans bronchial needle aspirations (EBUS-TBNA). *Diagn Cytopathol* 2019 ; 47 : 367-373.
- 6) 比佐純孝, 森谷浩史, 鈴木茂毅・ほか. 肺癌細胞診における迅速染色法の検討. 日臨細胞会誌 1991 ; 30 : 496-501.
- 7) 特定非営利活動法人 日本肺癌学会, 編. 臨床・病理 肺癌取扱い規約第 8 版[補訂版]. 金原出版, 東京, 2021. 126-148.
- 8) 石橋昌幸, 鈴木明美, 佐塚まなみ・ほか. 改変 Ultrafast Papanicolaou 染色を用いた Rapid on site evaluation の紹介. 呼吸臨床 2020 ; 4 : e00100.
- 9) 峯村浩之, 金沢賢也, 平井健一郎・ほか. Gill-Shorr 染色変法を用いた EBUS-TBNA における迅速細胞診 (ROSE) の有用性の検討. 気管支学 2020 ; 42 : 123-128.
- 10) 森谷浩史, 清野 修, 浦部真平・ほか. 肺野部肺癌に対する経気管支的擦過細胞診—迅速細胞診の有用性—. 気管支学 1990 ; 12 : 121-128.
- 11) 丸 喜明, 酒井えり, 有田茂美・ほか. 超音波気管支鏡ガイド下針生検 (EBUS-TBNA) における細胞診—肺門・縦隔リンパ節転移の診断意義—. 日臨細胞会誌 2013 ; 52 : 295-303.
- 12) 谷田部恭. 生検組織の扱い. 病理と臨 2016 ; 34 : 244-248.
- 13) The WHO Classification of Tumours Editorial Board. WHO Classification of tumors · 5th Edition, Thoracic Tumours. IARC Press, Lyon, 2021. 29-36.
- 14) 山口知彦. 細胞診, ギムザ染色用の細胞の乾燥はゆっくり行ってはダメ!. *Med Technol* 2014 ; 42 : 1445-1448.
- 15) Thiryayi, S. A., Rana, D. N., Narine, N., et al. Establishment of an endobronchial ultrasound-guided transbronchial fine needle aspiration service with rapid on-site evaluation : 2 years experience of a single UK centre. *Cytopathology* 2016 ; 27 : 335-343.
- 16) Jain, D., Allen, T. C., Aisner, D. L., et al. Rapid on-site evaluation of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspirations for the Diagnosis of Lung Cancer : A Perspective From Members of the Pulmonary Pathology Society. *Arch Pathol Lab Med* 2018 ; 142 : 253-262.
- 17) Ravailoli, S., Bravaccini, S., Tumedei, M. M., et al. Easily detectable cytomorphological features to evaluate during ROSE for rapid lung cancer diagnosis : from cytology to histology. *Oncotarget* 2017 ; 8 : 11199-11205.
- 18) 畠 榮. 細胞診ワンポイント講座 知っていれば役立つ細胞所見. 篠原出版新社, 東京, 2017. 82.

原 著

甲状腺 MALT リンパ腫の細胞診判定基準

丸田 淳子¹⁾ 伊藤有紀子¹⁾ 山本 加菜¹⁾ 横山 繁生¹⁾
内野 眞也²⁾野口病院病理診断科¹⁾, 同 外科²⁾

目的：甲状腺 MALT リンパ腫の細胞診断に有用な判定基準を設定し、正診率の向上と観察者間変動の減少を図る。

方法：MALT リンパ腫 23 例と慢性甲状腺炎 22 例の計 45 例を対象とした。最終的に両疾患の鑑別に有用な 7 所見を選定、その定義を明確化し、数値化可能な所見には cutoff 値を設定した。

成績：MALT リンパ腫には山脈状集塊, lymphoglandular bodies, 核線, 核形不整+腫大核小体, 核径増大, 慢性甲状腺炎には濾胞上皮細胞集塊, 線維組織片の出現頻度が高かった。前 5 所見をスコア (+1), 後 2 所見を (-1) とすると, MALT リンパ腫 23 例の平均合計スコアは (+2.7), 慢性甲状腺炎 22 例は (-0.8) であった。合計スコアが 2 以上を MALT リンパ腫, 0 以下を慢性甲状腺炎とすると, この判定基準で 39/45 例が正診できた。また, 経験年数の異なる細胞検査士 3 名によるスコア化前後の判定でも, 意義不明の症例が減少し, 正診率が増加した。

結論：MALT リンパ腫の細胞診断には, 上記 7 所見に着目することが重要である。判定基準の設定が正診率の向上と観察者間変動の減少につながった。

Key words : Thyroid, Aspiration cytology, MALT lymphoma, Chronic thyroiditis, Scoring criteria

I. はじめに

甲状腺リンパ腫は悪性甲状腺腫瘍の 1~5% を占め, ほとんどが慢性甲状腺炎を伴う粘膜関連リンパ組織型節外辺縁帯リンパ腫 (extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue, 以下 MALT リンパ腫) とびまん性大細胞型 B リンパ腫 (diffuse large B-cell lymphoma, 以下 DLBCL) ないしは両者の混合型である。MALT リン

パ腫は胚中心細胞様リンパ球や単球様 B 細胞などを主体に, 小リンパ球, 形質細胞, ときに免疫芽球などの B 細胞系リンパ球が混在し, びまん性ないしは不明瞭な結節性増殖を示すとされている¹⁾。大型異型リンパ球が出現する DLBCL の細胞診断は容易であるが, 異型性に乏しい MALT リンパ腫の細胞診断は困難である。特に慢性甲状腺炎との鑑別が問題となり, その感度は 32~95% と報告者によって著しい差がある^{2~4)}。両疾患の鑑別に有用とされる細胞所見は過去にも報告されているが, 所見の多くが両疾患に出現する可能性がある^{2~7)}。

今回, われわれは MALT リンパ腫の正診率向上ならびに観察者間変動の減少を目的に, 両者の鑑別に有用な細胞所見をスコア化した判定基準の作成を試みたので報告する。

II. 対象および方法

当院で 2017 年 1 月から 2021 年 4 月までに超音波検査で“リンパ腫疑い”もしくは気管圧迫や美容上問題のある慢性

Scoring criteria for cytodiagnosis of MALT lymphoma of the thyroid
Junko MARUTA¹⁾, C. T., I. A. C., Yukiko ITO¹⁾, C. T. J. S. C., Kana YAMAMOTO¹⁾, C. T. J. S. C., Shigeo YOKOYAMA¹⁾, M. D., F. I. A. C., Shinya UCHINO²⁾, M. D.

¹⁾Department of Diagnostic Pathology and Cytology, ²⁾Department of Surgery, Noguchi Thyroid Hospital and Foundation

論文別刷請求先 〒 874-0902 大分県別府市青山町 7 の 52 野口病院病理診断科 丸田淳子

令和 4 年 5 月 18 日受付

令和 4 年 7 月 31 日受理

Table 1 Examination findings in MALT lymphoma and chronic thyroiditis

Cytological findings	Definition	Cutoff value	Score
1. Cellularity of specimen	hypercellular		0
2. Follicular epithelial cell clusters*	number of clusters with 10× objective (Fig. 1a)	≥5 clusters/10 fields	-1
3. Mountain range-like clusters*	belt-like overlapping lymphocyte clusters exceeding a field with 4× objective (≥5 mm) in a specimen (Fig. 2)	even one	+1
4. Fibrous tissue fragments*	present in a specimen (Fig. 3a)	even one	-1
5. Lymphoglandular bodies*	noticeable at hot spots (Fig. 4)		+1
6. Stringy crushed nuclei*	noticeable at hot spots (Fig. 5)		+1
7. Plasma cells	noticeable at hot spots		0
8. Irregular-shaped nuclei	number of fields with even one lymphocyte having convoluted nuclei with 40× objective	≥5 fields/10 fields	0
9. Prominent nucleoli	number of fields with even one lymphocyte having a total sum of nucleolar size exceeding 1/4 of the nuclear diameter with a 40× objective	≥8 fields/10 fields	0
10. Irregular-shaped nuclei with prominent nucleoli*	number of fields with even one lymphocyte having both Irregular-shaped nuclei and prominent nucleoli with a 40× objective (Fig. 6)	≥4 fields/10 fields	+1
11. Nuclear diameter*	average nuclear diameter of all lymphocytes in one field with a 40× objective (Fig. 7b)	≥7.0 μm	+1

*findings used for scoring

甲状腺炎として切除され、術前の穿刺吸引細胞診および切除標本の病理組織検査が行われた MALT リンパ腫 23 例 (年齢 45~92 歳, 中央値 71 歳, 男女比 6:17) と慢性甲状腺炎 22 例 (年齢 50~79 歳, 中央値 60 歳, 男女比 2:20) の計 45 例を対象とした。なお、慢性甲状腺炎 22 例には 2 例の IgG4 甲状腺炎が含まれている。また、“リンパ腫疑い”の症例には、組織材料を用いたフローサイトメトリー (7AAD 解析検査) と染色体検査 (G バンド法) も行われた。

超音波検査でリンパ腫を疑う所見として、後方エコーの増強を伴うやや不明瞭な結節形成ないしはびまん性腫大、顕著な左右差、急速な増大などがあった。

細胞所見に関しては、今までの経験および過去の報告⁵⁻⁷⁾を参考にして、MALT リンパ腫と慢性甲状腺炎の鑑別に有用と思われる 11 所見について検討した。当院の細胞検査士 3 名 (A, B, C の経験年数はそれぞれ 20 年以上, 8 年, 4 年) で行った予備研究 (データ未掲載) で、一致率が 50~60% しかない所見もあったため、所見の定義をできるだけ明確にした (Table 1)。日常業務では、合わせ法にて作製した 2 枚の標本に Papanicolaou 染色と Diff-Quik 染色を行っているが、所見を統一するため lymphoglandular bodies (以下 LB) のみを Diff-Quik 染色標本、それ以外は Papanicolaou 染色標本を用いて評価した。数値化が可能な 5 所見 (Table 1 の 2, 8~11) には ROC 曲線を用いて両疾患間の cutoff 値を設定した。有意差検定には Pearson's χ^2 検定を用いた ($p < .05$ 有意差あり)。

細胞検査士 3 名で 11 項目の一致率を再検討し、鑑別に有用な 7 所見 (Table 1 中の 2, 濾胞上皮細胞集塊 (Fig. 1), 3. 山脈状集塊 (Fig. 2), 4. 線維組織片 (Fig. 3), 5. LB (Fig. 4), 6. 核線 (Fig. 5), 10. 核形不整+腫大核小体 (Fig. 6), 11. 核径を選択した。スコア化には、MALT リンパ腫に多い 5 所見 (山脈状集塊, LB, 核線, 核形不整+腫大核小体, 核径) を +1, 慢性甲状腺炎に多い 2 所見 (濾胞上皮細胞集塊, 線維組織片) を -1 とし、各症例の合計スコアを算出した。

最後に、細胞検査士 3 名による細胞診断結果をスコア化前後で比較し、判定基準の有用性を検討した。ただし、スコア化による判定区分は、日常業務に準じて主観的観察 (目測) によって行った。

III. 結 果

1. スコア化前の細胞診の判定区分

スコア化前の判定区分 (細胞検査士 A の判定) を Table 2 に示す。「良性」を陰性、「意義不明」から「悪性」を陽性とする、感度 100%、特異度 68%、陽性的中率 77%、陰性的中率 100%であった。MALT リンパ腫を良性と判定した症例はなかったが、慢性甲状腺炎 22 例中 2 例を悪性 (MALT リンパ腫) と誤判定していた。

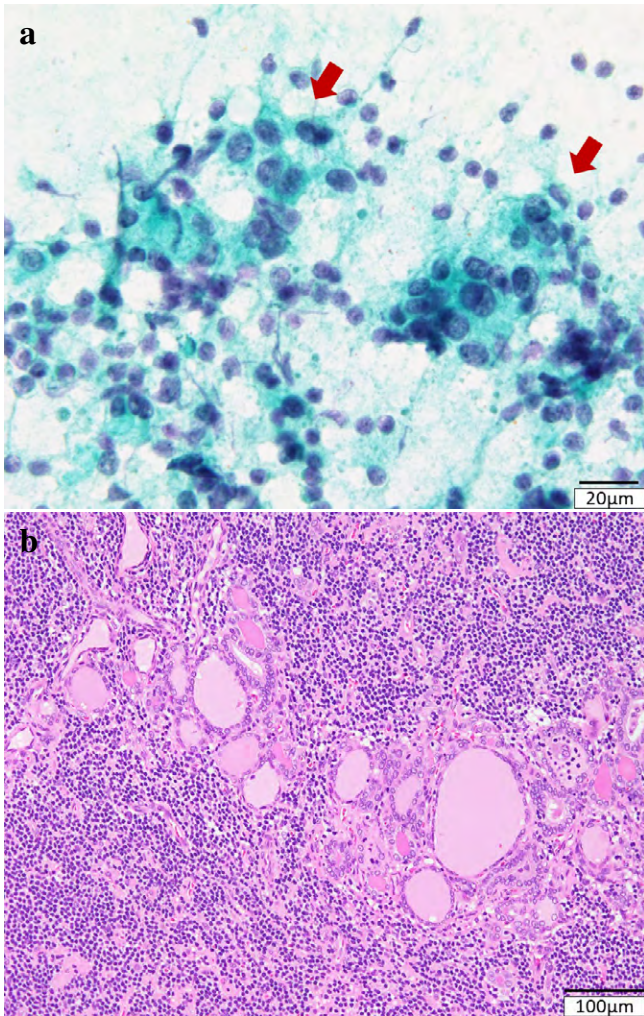


Fig. 1 a : Cytological features of chronic thyroiditis. Follicular epithelial clusters (arrows) and lymphocytes are admixed (Papanicolaou staining, $\times 40$).
 b : Histologic features of chronic thyroiditis showing atrophic thyroid follicles and extensive lymphocytic infiltration (HE staining, $\times 10$).

2. 両疾患における 5 所見の cutoff 値と 11 所見の出現頻度

数値化した 5 所見 (濾胞上皮細胞集塊, 核形不整, 腫大核小体, 核形不整+腫大核小体, 核径) の cutoff 値を Table 3 に示す. 濾胞上皮細胞集塊は慢性甲状腺炎に多く, cutoff 値は 5 集塊/10 視野であった. 核形不整, 腫大核小体, 核形不整+腫大核小体は MALT リンパ腫で有意に高く, 各 cutoff 値は 5 視野/10 視野, 8 視野/10 視野, 4 視野/10 視野であった (Table 1, 3). 核径は MALT リンパ腫でより大きく, cutoff 値は $6.80 \mu\text{m}$ で, 核径増大の cutoff 値を $7.0 \mu\text{m}$ に設定した (Fig. 7).

Cutoff 値を考慮した各細胞所見の出現頻度を Table 4 に示す. 検討した 11 所見の中で形質細胞浸潤を除く 10 所見

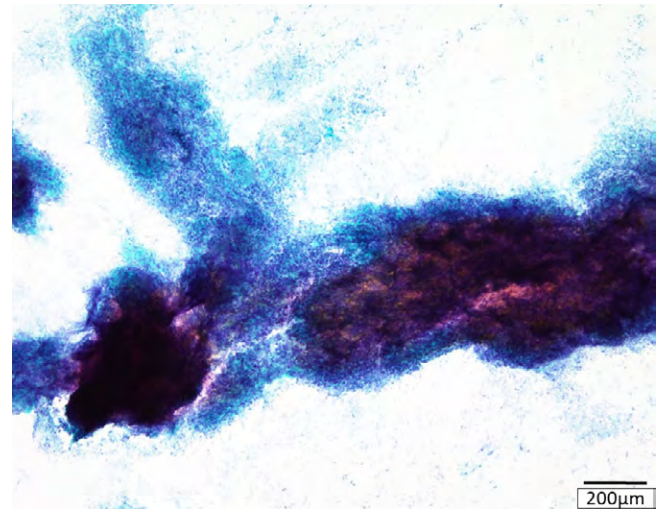


Fig. 2 Cytological features of mountain range-like clusters seen in MALT lymphoma (Papanicolaou staining, $\times 4$).

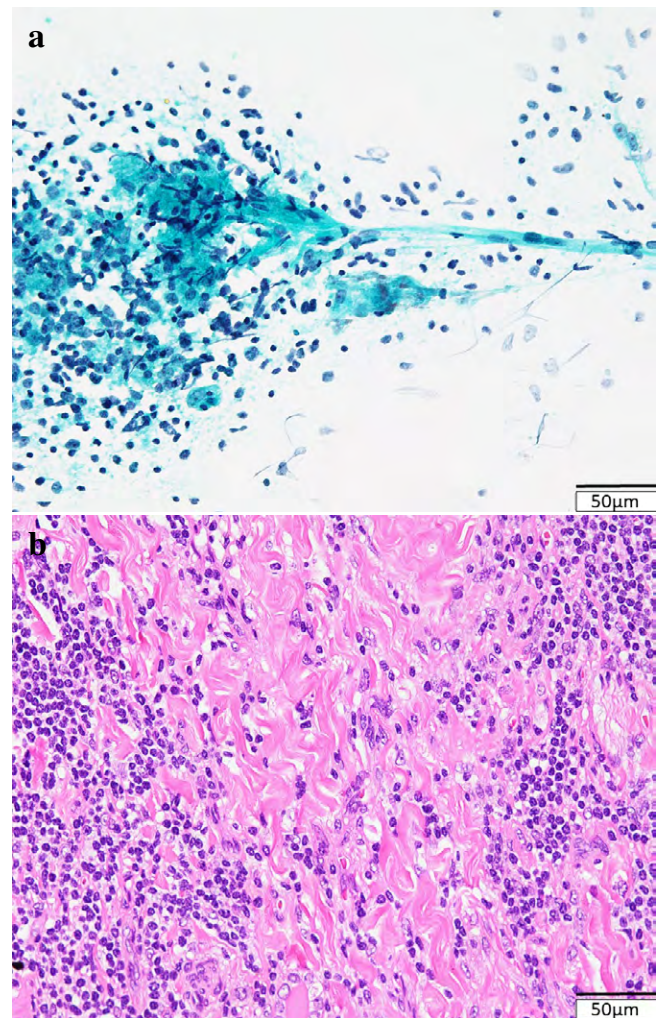


Fig. 3 a : Cytological features of fibrous tissue fragments seen in choric thyroiditis (Papanicolaou staining, $\times 20$).
 b : Histologic features of choric thyroiditis with stromal fibrosis (HE staining, $\times 20$).

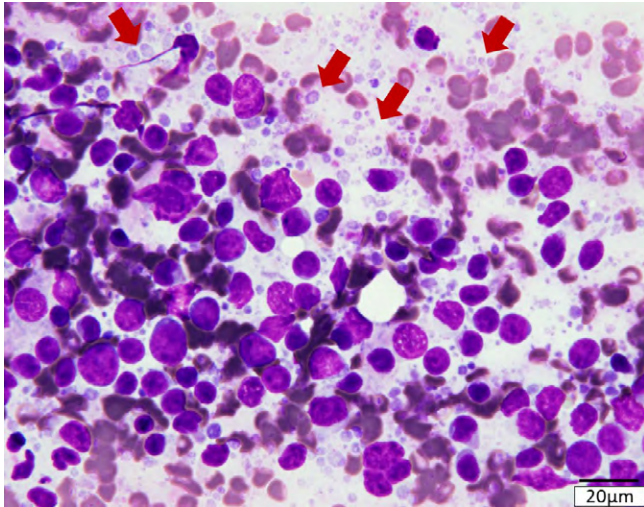


Fig. 4 Cytological features of lymphoglandular bodies (arrows) observed as granular bodies between lymphocytes in MALT lymphoma (Diff-Quik staining, $\times 40$).

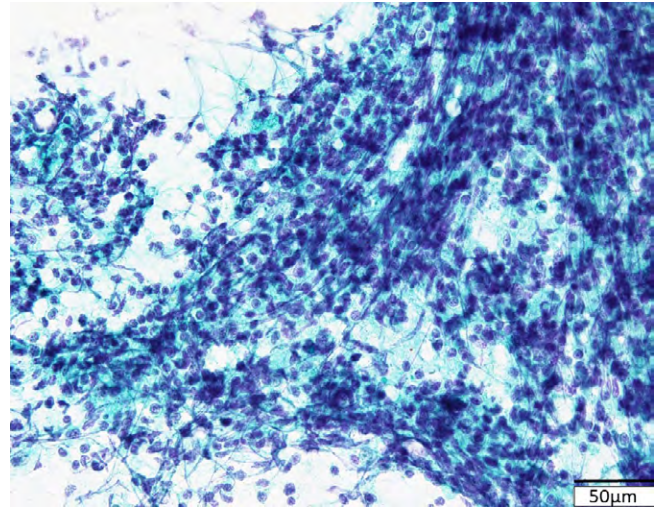


Fig. 5 Cytological features of stringy crushed nuclei seen in choric thyroiditis (Papanicolaou staining, $\times 20$).

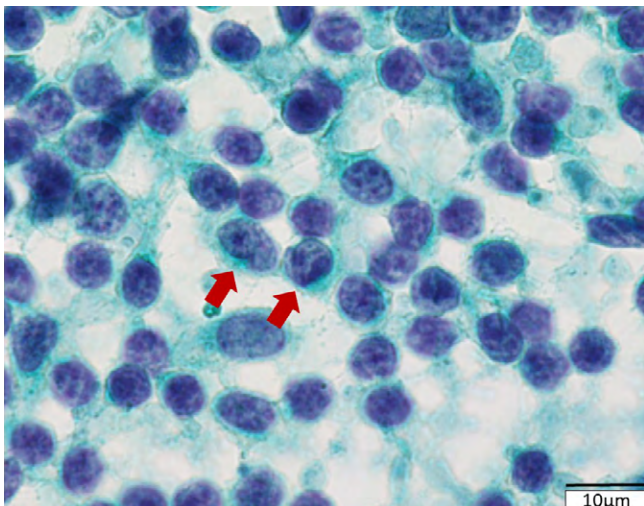


Fig. 6 Cytological features of MALT lymphoma showing irregular-shaped nuclei with prominent nucleoli (arrows) (Papanicolaou staining, $\times 100$).

に有意差がみられた。富細胞性、山脈状集塊、LB、核線、核形不整、腫大核小体、核形不整+腫大核小体、核径増大はMALTリンパ腫に多く、濾胞上皮細胞集塊と線維組織片は慢性甲状腺炎に多い所見であった。富細胞性はMALTリンパ腫に多い所見 ($p < 0.01$) であったが、慢性甲状腺炎にもまれならず観察され (10/22 例, 45%), 細胞採取量の少ない標本でMALTリンパ腫の診断は行うべきではないという観点から、富細胞性はMALTリンパ腫を診断するための必須条件とし、スコア化の対象所見とはしなかった。また、核形不整、腫大核小体、核形不整+腫大核小体の3所見に関しては、感度・特異度がより高い核形不整+腫大

Table 2 Former cytodiagnoses of cases of MALT lymphoma and chronic thyroiditis

	MALT lymphoma (n = 23)	Chronic thyroiditis (n = 22)
Benign	0 (0%)	15 (68%)
Undetermined significance	4 (17%)	5 (23%)
Malignancy/Suspicious	19 (83%)	2 (9%)

核小体のみをスコア化の対象とした。

3. スコア化による比較

MALTリンパ腫に多い山脈状集塊 (有), LB (多), 核線 (多), 核形不整+腫大核小体 (≥ 4 視野/10 視野), 核径増大 (核径 $\geq 7.0 \mu\text{m}$) のスコアを+1, 慢性甲状腺炎に多い濾胞上皮細胞集塊 (≥ 5 集塊/10 視野), 線維芽細胞 (有) を-1とした。7所見の平均合計スコアは、MALTリンパ腫 2.7, 慢性甲状腺炎 -0.8 で、スコア 2 以上の慢性甲状腺炎およびスコア 0 以下のMALTリンパ腫はなかった (Table 5)。スコア 0 以下を陰性, 1 以上を陽性 (MALTリンパ腫ないしはその可能性あり) とすると感度 100%, 特異度 87%, 陽性的中率 92%, 陰性的中率 100% となり、スコア化前の判定区分より特異度と陽性的中率が上昇した。

4. 検者間差

細胞検査士 3 名によるスコア化前とスコア化後の判定区分を Table 6, 7 に示す。それぞれ、MALTリンパ腫と慢性甲状腺炎を正診する症例数が増え、「意義不明」の症例数が減少した。

Table 3 Cutoff values for MALT lymphoma and chronic thyroiditis

	MALT lymphoma (n = 23)	Chronic thyroiditis (n = 22)	cutoff value	Sensitivity (%)	Specificity (%)
Follicular epithelial cell clusters	3.4	17.3	5	78%	91%
Irregular-shaped nuclei	7.0	2.8	5	83%	77%
Prominent nucleoli	8.2	2.3	8	78%	95%
Irregular-shaped nuclei with prominent nucleoli	6.5	0.8	4	100%	95%
Nuclear diameter (μm)	6.80 ± 0.99	5.94 ± 0.90	7	61%	77%

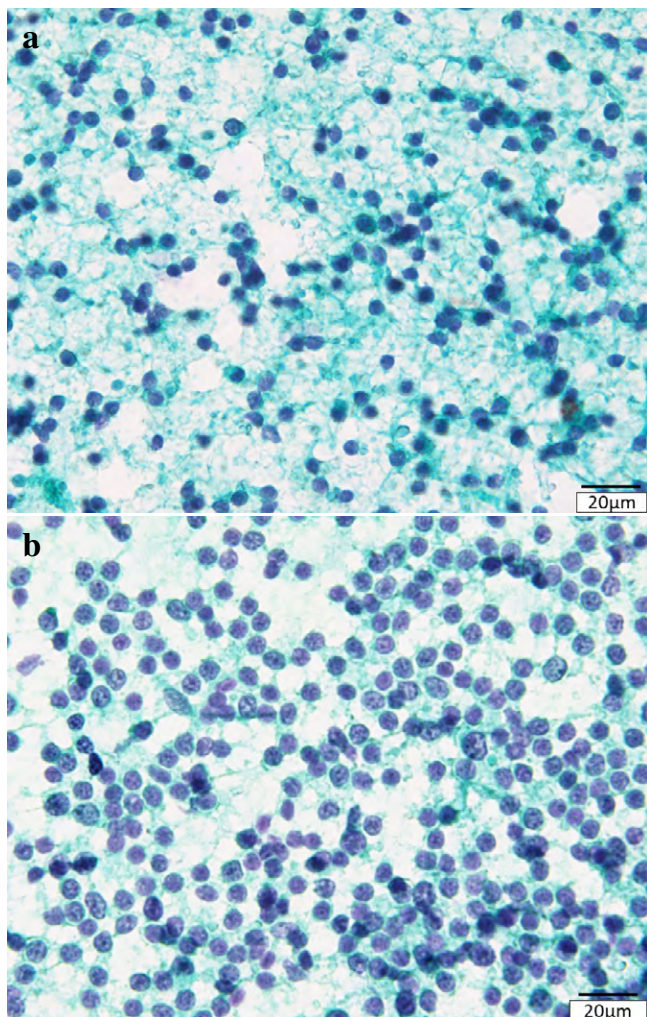


Fig. 7 a : Cytological features of chronic thyroiditis : lymphocytes with a nuclear diameter $< 7.0 \mu\text{m}$ ($6.39 \pm 0.61 \mu\text{m}$) are observed (Papanicolaou staining, $\times 40$).
 b : Cytological features of MALT lymphoma : lymphocytes with a nuclear diameter of $\geq 7.0 \mu\text{m}$ ($7.71 \pm 0.91 \mu\text{m}$) are observed (Papanicolaou staining, $\times 40$).

IV. 考 察

甲状腺リンパ腫のほとんどは MALT リンパ腫と DLBCL

で占められ、ほぼ全例が慢性甲状腺炎を伴っている。大型異型リンパ球が出現する DLBCL の細胞診断は容易であるが、異型性に乏しい MALT リンパ腫の細胞診断は困難で、日常業務では慢性甲状腺炎との鑑別に難渋することが多い。当院における過去の MALT リンパ腫と慢性甲状腺炎の細胞診断は、感度 100%、特異度 68%、陽性的中率 77%、陰性的中率 100% で、MALT リンパ腫の過小診断よりも慢性甲状腺炎を MALT リンパ腫と過剰診断する傾向にあった (Table 2)。

経験年数の異なる 3 名の細胞検査士で行った予備検討において、11 所見の中には一致率が非常に低い所見があったため、所見の定義を明確にし、数値化が可能な所見には cutoff 値を設けた。今回の検討で、両疾患における 11 所見の出現頻度をみると、形質細胞浸潤を除く 10 所見に有意差があり、これらが両疾患の鑑別に有用と考えられた (Table 4)。MALT リンパ腫に多い所見として富細胞性、山脈状集塊、LB、核線、核形不整、腫大核小体、核形不整 + 腫大核小体、核径増大があり、慢性甲状腺炎に多い所見として濾胞上皮細胞集塊と線維組織片が挙げられた。核形不整と腫大核小体に関しては、単独で用いるよりも、核形不整 + 腫大核小体のほうがより有用であった。過去の報告でも^{5,6)}、MALT リンパ腫を示唆する所見として核クロマチンの不均等分布、核線、LB、慢性甲状腺炎を示唆する所見として濾胞上皮細胞集塊が挙げられ、今回の結果もおおむね過去の報告を支持している。蒲らの報告⁷⁾では、山脈状集塊はリンパ腫細胞のリンパ濾胞胚中心浸潤 (いわゆる follicular colonization) に由来し、長さ/平均幅が 4 倍以上で低倍率視野を超えると定義されている。慢性甲状腺炎には出現しないとされているが、自験例では慢性甲状腺炎 2 例 (9%) にもみられた。われわれは、弱拡大視野を超える重積のある帯状のリンパ球集塊と定義したので、反応性過形成を起こした胚中心を捉えた可能性があるが、MALT リンパ腫に頻度の高い有用な所見と考える。核形不整 + 腫大核小体の所見に関しては、蒲ら⁷⁾はこのようなリンパ球を 20% 含む所見が MALT リンパ腫の判定に有用であると報告している。今回の検討では、1 視野中に 1 個でもみられた場合を陽性所

Table 4 Frequency of each finding in MALT lymphoma and chronic thyroiditis

Cytological findings (cutoff value)	MALT lymphoma (n = 23)	Chronic thyroiditis (n = 22)	p
Cellularity of specimen	21 (91%)	10 (45%)	<0.01
Follicular epithelial cell clusters (≥ 5 clusters/10 fields)*	2 (9%)	17 (77%)	<0.01
Mountain range-like clusters*	9 (39%)	2 (9%)	0.02
Fibrous tissue fragments*	0 (0%)	7 (32%)	<0.01
Lymphoglandular bodies*	14 (61%)	2 (9%)	<0.01
Stringy crushed nuclei*	8 (35%)	0 (0%)	<0.01
Plasma cells	17 (74%)	14 (64%)	0.46
Irregular-shaped nuclei (≥ 5 fields/10 fields)	19 (83%)	3 (14%)	<0.01
Prominent nucleoli (≥ 8 fields/10 fields)	18 (78%)	1 (5%)	<0.01
Irregular-shaped nuclei with prominent nucleoli (≥ 4 fields/10 fields)*	23 (100%)	1 (5%)	<0.01
Nuclear diameter ($\geq 7.0 \mu\text{m}$)*	11 (48%)	2 (9%)	<0.01

*findings used for scoring

Table 5 Total score of each case of MALT lymphoma and chronic thyroiditis

Score	-2	-1	0	1	2	3	4	5	mean
MALT lymphoma (n = 23)	0	0	0	4	6	7	4	2	2.7
Chronic thyroiditis (n = 22)	2	15	3	2	0	0	0	0	-0.8

Table 6 Cytodiagnosis by three cytologists (A, B, C) before setting the scoring system

Classification	Begin			Undetermined significance			Malignancy/suspicious		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Cytologists									
MALT lymphoma (n = 23)	0	0	0	4	7	8	19	16	15
Chronic thyroiditis (n = 22)	15	9	6	5	12	13	2	1	3

Table 7 Cytodiagnosis by three cytologists (A, B, C) after setting the scoring system

Classification	Begin			Undetermined significance			Malignancy/suspicious		
	A	B	C	A	B	C	A	B	C
Cytologists									
MALT lymphoma (n = 23)	0	1	0	4	3	4	19	19	19
Chronic thyroiditis (n = 22)	16	15	12	6	5	7	0	2	3

見としているため割合を比較できないが、同一細胞内に核形不整 + 腫大核小体を認める所見は、リンパ腫 23 例 (100%)、慢性甲状腺炎 1 例 (5%) とリンパ腫で高頻度に見られ、MALT リンパ腫を疑う重要な所見であると考えられた。線維組織片は慢性甲状腺炎 7 例 (32%) にのみ観察され、いずれも高度の線維化を伴う IgG4 甲状腺炎ないしは線維型慢性甲状腺炎であった。経験的に、MALT リンパ腫はほとんど線維化を伴わないことから、線維組織片は慢性甲状腺炎を示唆する重要な所見と考える。

検討した 11 所見の中で、形質細胞浸潤を除く 10 所見は

両疾患の鑑別に有用な所見であった。しかし、出現頻度と程度に差はあるものの、ほとんどの所見が両病変に出現し、各所見をスコア化した総合的な判定基準が必要と考えられた。最終的に、7 所見をスコア化の対象とし、合計スコアが 2 以上を MALT リンパ腫、0 以下を慢性甲状腺炎とできた (Table 5)。この判定基準では、2 以上を「悪性」、1 を「意義不明」、0 以下を「良性」とすると、MALT リンパ腫 23 例中 19 例 (82.6%) が「悪性」、4 例 (17.4%) が「意義不明 (判定困難)」の判定区分となった。一方、慢性甲状腺炎 22 例中 20 例 (91%) が「良性」、2 例 (9%) が

「意義不明 (判定困難)」の判定区分であった。全例の 87% (39/45 例) が MALT リンパ腫ないしは慢性甲状腺炎と正診され, 13% (6/45 例) が判定困難 (意義不明) な症例となった。この判定基準では, MALT リンパ腫が判定困難な症例として経過観察になる可能性もあるが, 低悪性度腫瘍のためあまり問題にはならないと思われる。また, 経験年数の異なる細胞検査士 3 名で行ったスコア化前後の細胞判定では, 「意義不明」の症例が減少し, 「良性」ないしは「悪性」と正診された症例が増加しており, スコア化の有用性を示す結果であった (Table 6, 7)。

MALT リンパ腫の術前診断には, 超音波検査, 細胞診, 穿刺材料を用いたフローサイトメトリーなどがある。フローサイトメトリーの成績が最もよいと言われているが⁸⁾, 実際に穿刺材料のフローサイトメトリーを行っている施設は少ないと思われる。安価, 簡便, 自施設で行える細胞診が最も一般的であるが, 細胞診による MALT リンパ腫の確定診断は容易ではない。この判定基準が MALT リンパ腫の正診率向上と検者間変動の減少につながることを期待している。また, 人工知能 (artificial intelligence : AI) を用いた甲状腺リンパ腫の細胞診に関する最近の報告⁹⁾では, MALT リンパ腫の全例が正診されており, 診断に有用な細胞所見を客観的に判断する AI 細胞診断の今後にも期待がかかる。

V. ま と め

MALT リンパ腫の細胞診断には, 採取量の多い標本で, 山脈状集塊, 濾胞上皮細胞集塊, 線維芽細胞, LB, 核線, 核形不整+腫大核小体, 核径増大に着目することが重要である。細胞診のみで, MALT リンパ腫と慢性甲状腺炎を正確の鑑別は困難な場合も多いが, 細胞所見のスコア化による判定基準が正診率の向上と検者間変動の減少につながった。

著者らに開示すべき利益相反はありません。

本論文の要旨は第 60 回日本臨床細胞学会秋期大会 (2021 年 11 月於米子市) にて発表した。

Abstract

Objective : We attempted to improve the correct cytodiagnosis rate and interobserver variation by setting criteria for MALT lymphoma.

Study Design : Twenty-three cases of MALT lymphoma and 22 cases of chronic thyroiditis who had undergone both preoperative cytological and postoperative histological examinations were included. Useful find-

ings for differentiating between the two were selected. They were strictly defined, and cutoff values were determined. Then, the findings of MALT lymphoma were assigned the score of +1, while those of chronic thyroiditis were scored as -1. Finally, the total score in each case was rated on a scale of -2 to +5.

Results : The five findings of mountain range-like clusters, lymphoglandular bodies, stringy crushed nuclei, irregular-shaped nuclei with prominent nucleoli, and nuclear diameter were significantly more frequent in MALT lymphoma, while follicular epithelial cell clusters and fibrous tissue fragments were significantly more frequent in chronic thyroiditis. The mean score was +2.7 in MALT lymphoma and -0.8 in chronic thyroiditis. Scores of ≥ 2 , 1 and ≤ 0 were considered as corresponding to the cytological category of Positive, Undetermined significance and Negative, respectively. Based on these criteria, 39 out of the 45 cases were correctly diagnosed.

Conclusion : When diagnosing MALT lymphoma, it is important to focus on the 7 findings mentioned above. The scoring criteria improve the correct diagnosis rate and interobserver variations.

文 献

- 1) 日本内分泌外科学会・日本甲状腺病理学会, 編. 甲状腺癌取扱規約 第 8 版. 金原出版, 東京, 2019.
- 2) Zhang, L., Castellana, M., Virili, C., et al. Fine-needle aspiration to diagnose primary thyroid lymphoma : a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2019 ; 180 : 177-187.
- 3) Watanabe, N., Narimatsu, H., Noh, Y. N., et al. Long-term outcomes of 107 cases of primary thyroid muco-associated lymphoid tissue lymphoma at a single medical institution in japan. *J Clin Endocrinol Metab* 2018 ; 103 : 732-739.
- 4) Hirokawa, M., Kudo, T., Ota, H., et al. Errata : preoperative diagnostic algorithm of primary thyroid lymphoma using ultrasound, aspiration cytology, and flow cytometry [*Endocr Journal* Vol, 64 (9) : 859-865, 2017]. *Endocr J* 2017 ; 64 : 1041-1042.
- 5) 広川満良, 島 栄. 甲状腺悪性リンパ腫の細胞診—反応性リンパ球増殖性疾患との鑑別について—. *日臨細胞会誌* 1997 ; 36 : 115-118.
- 6) Gupta, N., Nijhawan, R., Srinivasan, R., et al. Fine needle aspiration cytology of primary thyroid lymphoma : a report of ten cases. *Cytojournal* 2005 ; 2 : 21 doi : 10.1186/1742-6413-2-21
- 7) 蒲 貞行, 廣川満良, 延岡由梨・ほか. 甲状腺原発 MALT リンパ腫のリンパ濾胞中心浸潤由来を示唆する山脈状集塊の細胞所見とその意義. *日臨細胞会誌* 2013 ; 52 : 428-436.
- 8) Hirokawa, M., Kudo, T., Ota, H., et al. Preoperative diagnostic algorithm of primary thyroid lymphoma using ultrasound, aspiration cytology, and flow cytometry. *Endocr J* 2017 ; 64 : 859-865.
- 9) 廣川満良, 新岡宏彦, 鈴木彩葉・ほか. AI を用いた甲状腺細胞診支援システムの開発と利用. *日臨細胞会誌* 2022 ; 61 : 200-207.

確定診断より 11 年前の穿刺吸引細胞診を検討できた 好酸性細胞型濾胞癌の 1 例

筒井 宏行¹⁾ 小原 昌彦¹⁾ 水野 圭子¹⁾ 安岡 香¹⁾
和田有加里¹⁾ 覚道 健一²⁾ 頼田 顕辞¹⁾

高知赤十字病院病理診断科¹⁾, 和泉市立総合医療センター病理診断科²⁾

背景: 甲状腺癌取扱い規約第 8 版 (2019 年) で採用されている好酸性細胞型濾胞癌は, 被膜浸潤や脈管浸潤の有無で好酸性細胞型濾胞腺腫と鑑別される. そのため細胞診では両者を鑑別できないとされているが, それを検討する論文はでてきている. 当院で最近経験した好酸性細胞型濾胞癌の 1 例の穿刺吸引細胞診から組織型を示唆できるか, 過去の論文のレビューを通じて検討した.

症例: 40 歳代前半の女性, 甲状腺左葉の腫瘤に対して腺腫様甲状腺腫として近医で 10 年間経過観察されていた. 腫瘍径が初診で 2 cm から約 6 cm となり, サイログロブリン値も高く, 手術目的で当院に紹介となり, 左葉切除後の病理診断で好酸性細胞型濾胞癌と診断された. 当院で 11 年前にこの病変の穿刺吸引細胞診履歴があることが偶然判明し, その細胞診所見は好酸性細胞が孤立散在性を主体に多数出現しており, 好酸性細胞に 4 核までの多核, 腫大核小体, 大型細胞異形成を認め, 胞巣内を通過する血管も認めた.

結論: 好酸性細胞型濾胞癌を疑える穿刺吸引細胞像ではあったが, 臨床所見も併せて総合的に判断する必要がある.

Key words : Follicular carcinoma oncocyctic variant, Aspiration, Case report

I. はじめに

甲状腺領域では好酸性細胞 (oncocyctic/oxyphilic cells) は, Hürthle 細胞や Ashkanazy 細胞とも呼ばれ, 良悪性の

病態で出現し, ミトコンドリアが豊富な細胞質で, 酸性色素に顆粒状に染色されるのを形態的な特徴としている¹⁾. 好酸性細胞を主体とする甲状腺腫瘍は, 日本の現行の甲状腺癌取扱い規約 第 8 版 (2019 年) (以下, 日本の規約)²⁾ では, 甲状腺腫瘍の代表的な組織型である濾胞腺腫, 濾胞癌, 乳頭癌に対して, それぞれに特殊型として好酸性細胞型が設けられている. 今回われわれは, 他院で腺腫様甲状腺腫として 10 年間経過観察となり, 外科的切除にて好酸性細胞型濾胞癌の診断に至った症例を経験し, この病変の 11 年前の穿刺吸引細胞診結果 (好酸性細胞腫瘍を疑う) を偶然認めた. 好酸性細胞型濾胞癌は, 乳頭癌, 濾胞癌, 好酸性細胞型濾胞癌の 3 腫瘍の総計 62899 例に対して 3311 例 (5.3%) と頻度の低い腫瘍であり³⁾, 11 年前の穿刺吸引細胞像を評価できる症例として貴重と考えられた. 過去の穿刺吸引細胞診所見から好酸性細胞型濾胞癌を疑うことができたのかを, 現在の知見を通して検討した.

Retrospective evaluation of fine-needle aspiration cytology for a thyroid tumor that was histopathologically diagnosed as follicular carcinoma, oncocyctic variant—A case report—

Hiroyuki TSUTSUI¹⁾, C. T., J. S. C., Masahiko OHARA¹⁾, C. T., J. S. C., Keiko MIZUNO¹⁾, C. T., J. S. C., Kaori YASUOKA¹⁾, C. T., J. S. C., Yukari WADA¹⁾, C. T., J. S. C., Kenichi KAKUDO²⁾, M. D., F. I. A. C., Kenji YORITA¹⁾, M. D.

¹⁾Department of Diagnostic Pathology, Japanese Red Cross Kochi Hospital

²⁾Department of Diagnostic Pathology, Izumi City General Hospital
論文別刷請求先 〒780-8562 高知県高知市秦南町 1 の 4 の 63 の 11
高知赤十字病院病理診断科 頼田顕辞

令和 4 年 1 月 25 日受付

令和 4 年 6 月 7 日受理

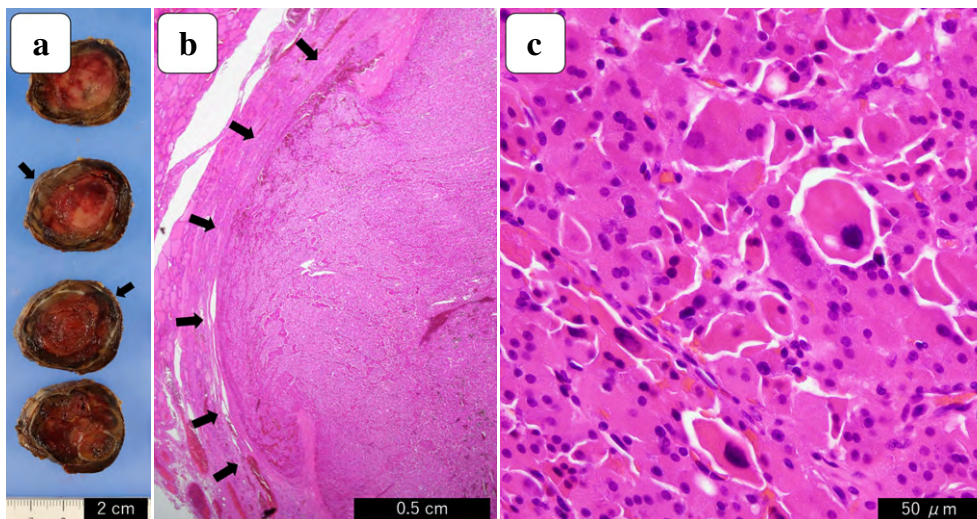


Fig. 1 Macroscopic and microscopic findings of follicular carcinoma, oncocytic variant
 a : Grossly, a demarcated mass with capsular invasion (arrows) was observed. b, c : Microscopically, the tumor shows capsular invasion (arrows, b) and consists of mononuclear to multinuclear oncocytic cells arranged in sheets (c). Scale bars are shown in the images. b and c are Hematoxylin and eosin-stained sections.

II. 症 例

1. 臨床所見

40歳代前半の女性。甲状腺腫瘍の家族歴はなく、特記すべき既往歴はない。12年前の職場検診にて左甲状腺腫瘍を指摘され、自己判断で複数の病院を受診後、近医で約10年間、左甲状腺腫瘍に対して経過観察されていた。近医初診時の腫瘍径は2.0 cmであり、境界明瞭で腺腫様甲状腺腫として経過観察された。腫瘍は緩徐な増大傾向を示し、5年前に腫瘍径が2.8 cmの時点で穿刺吸引細胞診が施行されたが陰性(negative)の所見であった。約2年前に腫瘍径が4 cmとなり、その時に血清サイログロブリン値が初めて計測され790 ng/ml(基準値33.7 ng/ml以下)であった。直近では病変の最大径が6.2 cmとなり、血清サイログロブリン値は2131 ng/mlと高値になり、濾胞腺腫や濾胞癌の可能性が疑われ、外科的加療目的で当院に紹介となった。当院では咳が続くとの主訴はあるものの嘔声はなく、術前検査では、FT3、FT4、TSHいずれも正常範囲内で、他の血液検査にて特記すべき所見はなかった。超音波検査では甲状腺左葉に5.2×3.1×2.3 cmの境界明瞭な腫瘍がみられ、内部エコーは等輝度から低輝度で不均一であり、血流シグナルが認められた。また甲状腺右葉下極には約5 mmの境界がやや不明瞭な小結節が認められた。術前の造影CT画像では甲状腺左葉の腫瘍は5.9×2.6×2.5 cmであり、内部が不均一に造影されており、頸部や縦隔に病的なリンパ節

腫大はなく、遠隔転移も認めなかった。右葉の小結節はCT画像にて描出されなかった。甲状腺右葉下極の小結節は画像所見にて良性病変と考えられ、術前細胞診は施行されなかった。左甲状腺腫瘍に対しては悪性腫瘍の可能性が否定できないため、左葉切除が施行された。術後約1ヵ月でサイログロブリンは125 ng/ml(基準値32.7 ng/ml以下)と低下がみられた。病理診断結果の後、患者は他院での加療を望まれ、それ以降の情報は不明である。

なお、術後の病理診断の際に、11年前に左甲状腺腫瘍に対する穿刺吸引細胞診の履歴が当院病理診断科にあることが偶然判明し、その依頼書には腫瘍径が1.9 cmと記載されていた。臨床側のカルテは残っていないため、腫瘍径以外の詳細は不明であった。

2. 手術検体の病理所見

ホルマリン固定後の甲状腺左葉には、左葉のほぼ全体を置換する6.0×3.3×2.2 cm大の腫瘍が認められ、正常部甲状腺組織との境界は明瞭で腫瘍は充実性であった。断面の色調は褐色調の領域と灰白色の領域が斑状に混在しており、明らかな血腫や壊死を示唆する所見はなかった。腫瘍の辺縁部では線維性被膜形成がみられ、被膜浸潤が疑われた(Fig. 1a, b)。提出検体はすべて標本作製した。組織所見として、単核から多核の類円形腫大核、腫大核小体、好酸性細胞質を有する異型細胞が、索状から充実性を主体とし、小範囲で濾胞状に密に増殖する像が認められた(Fig. 1c)。核分裂像はほとんど認められなかった(0~1/10HPF)。乳頭癌の核所見はなく、非好酸性細胞質からなる腫瘍細胞

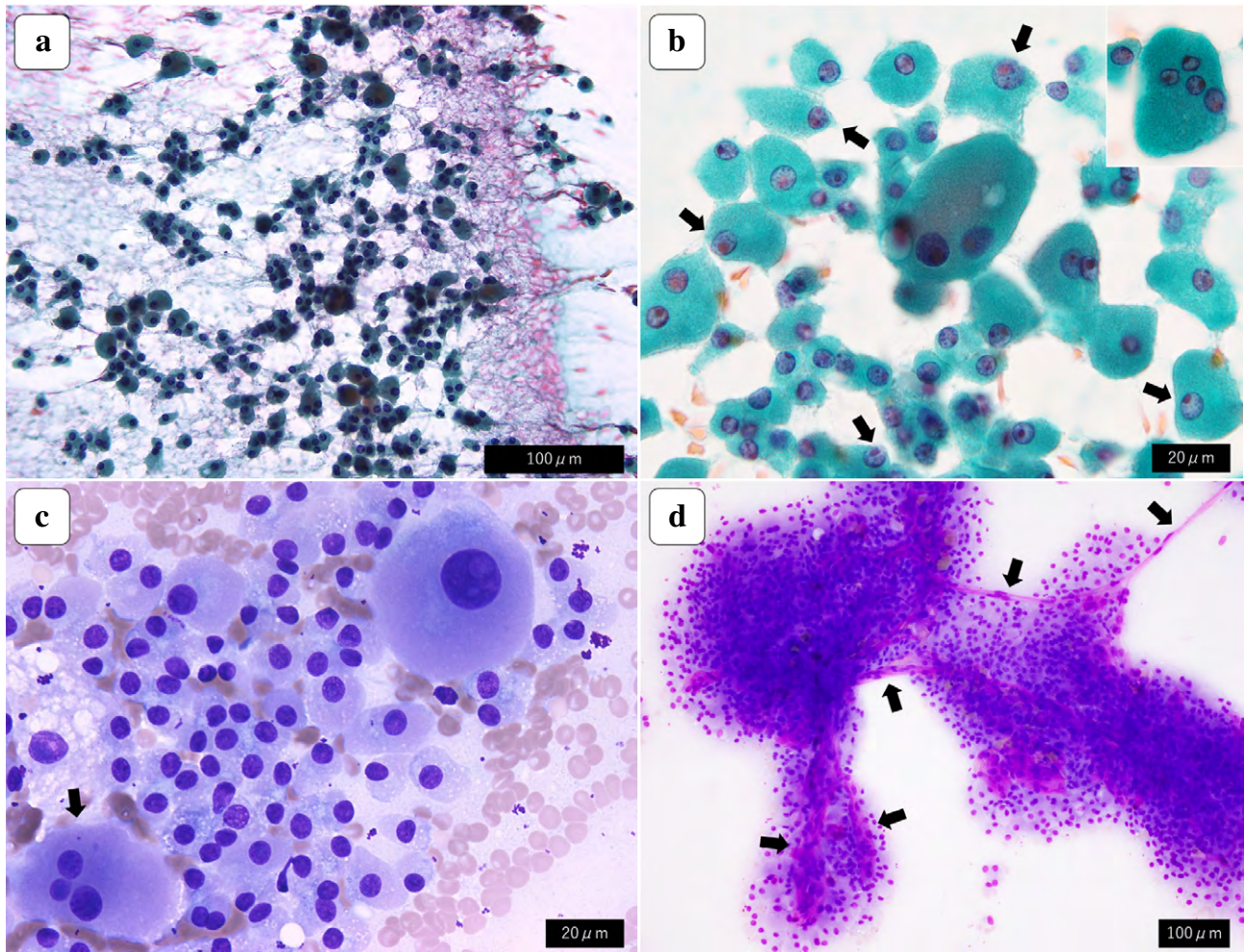


Fig. 2 Cytological findings of fine-needle aspiration of the thyroid tumor performed 11 years before lobectomy

a, b : Papanicolaou-stained cytological smears showing cohesive and discohesive ovoid to polygonal cells at low magnification (a) and pleomorphic oncocytic cells with single, double and quadruple nuclei (inset of Fig. 2b, $\times 400$) at high magnification (b). Distinct nucleoli are present in the oncocytic cells (arrows, b). c, d : Giemsa-stained cytological smears showing pleomorphic and discohesive oncocytic cells, including trinucleate cells (arrow, c) at high magnification, and blood vessels (arrows, d) transgressing an irregular sheet of oncocytic cells. Scale bars are shown in the images.

は認められなかった。壊死はなかった。辺縁部では被膜浸潤を約5カ所、脈管浸潤を1カ所に認めた。鑑別疾患として好酸性細胞型濾胞癌と好酸性細胞型髄様癌を挙げ、免疫組織化学染色を施行し、腫瘍細胞はTTF1、サイログロブリンにびまん性に陽性、chromogranin A、synaptophysin、CEAに陰性となり、好酸性細胞型髄様癌を否定した。Ki-67陽性率はホットスポットで8%と増加していた。好酸性細胞型濾胞癌と診断した。切除断端は陰性であった。

3. 11年前の左甲状腺腫瘍の穿刺吸引細胞診所見

パパニコロー染色 (Fig. 2a, b) とギムザ染色 (Fig. 2c, d) が行われており、当時の細胞診所見としては、細胞質に顆粒状変化を示す好酸性細胞が孤立散在性を主体に多数認められ、腫大核小体を有する好酸性細胞もみられ、濾胞

状集団はなく、疑陽性 (suspicious) で好酸性細胞腫瘍を疑うと記載されていた。左葉切除検体の病理診断後に細胞診標本を再検討した結果、やはり同様の所見を認めた (Fig. 2a-c)。追加所見としては非好酸性濾胞上皮細胞やコロイドはほとんどなく、背景に炎症細胞浸潤もほとんど認めなかった。好酸性細胞は、細胞や核に大小不同を示し、クロマチンの増量を示し、類円形から楕円形の核縁不整が目立たない核が1個から4個まで認められ、1個ないし複数の腫大した核小体も認められた (Fig. 2b, c)。乳頭癌の核所見や核分裂像はなかった。細胞質は顆粒状で、大型の細胞ほど豊かな傾向を示し、核の2倍より大きな細胞は容易に認められた。胞巣内を通過する血管 (transgressing blood vessels) は容易に認められた (Fig. 2d)。ベセスダシステ

ム (2017 年) ではカテゴリーⅣ, 濾胞性腫瘍あるいは濾胞性腫瘍の疑いと判定でき, 好酸性細胞型の濾胞性腫瘍を疑うことが可能であった。

Ⅲ. 考 察

40 歳代前半の女性の甲状腺の好酸性細胞型濾胞癌を 1 例経験した。好酸性細胞型濾胞癌は, 現行の WHO 分類 第 4 版 (2017 年) では好酸性濾胞性病変において特異的な遺伝子変化が同定されたことから Hürthle 細胞癌と分類されているが⁴⁾, 改訂中の WHO 分類第 5 版では, Hürthle 細胞癌から oncocytic carcinoma へと名称が変更される予定となっている。

経験した甲状腺腫瘍に対して, 当院と前医で合計 2 回, 穿刺吸引細胞診が施行されており, 前医で施行された穿刺吸引細胞診の結果が腺腫様甲状腺腫や好酸性細胞腫瘍を疑う細胞像であったのか, 前医の細胞診標本をレビューした。血液成分と組織球が主体であり濾胞上皮はほとんどなく, ヘモジデリンを貪食したと推定される組織球や好酸性細胞もなく, 腺腫様甲状腺腫や好酸性細胞腫瘍を疑う細胞像ではなかった。前医での穿刺吸引細胞診は当院で細胞診を行った病変部に対して行われており, 嚢胞性病変でなく充実性病変と認識されており, 前医の細胞診では何らかの理由で病変の細胞がほとんど採取されていなかった可能性が高い。

好酸性細胞は, 腺腫様甲状腺腫, 橋本病, Warthin 腫瘍様乳頭癌, 高円柱細胞型乳頭癌, 好酸性細胞型濾胞腺腫, 好酸性細胞型濾胞癌, 髓様癌, 副甲状腺病変とさまざまな病態に出現することが知られている^{5,6)}。そのため, 細胞診で好酸性細胞が出現した場合は, 上記のように多彩な病態を鑑別に挙げる必要がある。好酸性細胞型濾胞腺腫と好酸性細胞型濾胞癌は, 両者の違いが脈管浸潤もしくは被膜浸潤の有無で規定されており, 細胞診では好酸性細胞型濾胞性腫瘍の可能性があり, との言及に留まると考えられるが, 近年の文献をもとに, 11 年前の穿刺吸引細胞診に対してどの程度まで組織診断 (ないしは悪性度) に迫ることができるのか, 検討を加えることとした。

まず, 甲状腺細胞診で最も汎用されているベセスダシステムによる分類で, 好酸性細胞型濾胞癌は現在どのような位置付けとなるかを調べた。ベセスダシステム (2017 年) による甲状腺細胞診報告を用いた 2020 年の Ren らの研究では, 23 例の好酸性細胞型濾胞癌のうち, 穿刺吸引細胞診にて悪性, 悪性疑いと判定された症例は 9% で, 多くは良悪性の鑑別には至らず, 9% は良性と判定された⁷⁾。2020 年の Na らは, 6 例の好酸性細胞型濾胞癌に対して, 穿刺吸引

細胞診結果をベセスダシステム (2017 年) を用いて見直し, 悪性, 悪性疑いと判定した症例はなかったことを報告している⁸⁾。また, Ren らは, 穿刺吸引細胞診で細胞全体の 75% を超える数の好酸性細胞が出現し, その後組織診が施行された 131 例のうち, 組織診で悪性と診断された症例は 21% で, 好酸性細胞型濾胞癌は 10%, 乳頭癌が 9%, 髓様癌が 0.8%, 濾胞癌が 1.5% と報告している⁷⁾。さらに 2016 年の Ito らは, 穿刺吸引細胞診にてベセスダシステム (2008 年) を使用して好酸性細胞腫瘍と判定した 998 例のうち, 外科的に切除され病理診断がなされた 426 例を検討し, 組織診で悪性と判定されたのは 15% で, 好酸性細胞型濾胞癌は 12%, 濾胞癌が 2.8%, 乳頭癌が 1.2% と報告した⁹⁾。これらの結果から, 好酸性細胞型濾胞癌は, 穿刺吸引細胞診で好酸性細胞腫瘍を推定した症例の中で 10% 程度しかなく, 逆に好酸性細胞型濾胞癌の症例でも細胞診では多くが悪性と判定されない (できない) 現状があることがわかる。このように, 汎用されるベセスダシステム (2017 年) による甲状腺細胞診報告様式では, 好酸性細胞型濾胞癌は過小評価されることとなり, このことは日本の規約における細胞診報告様式を用いても同様と思われる。

そのため, 好酸性細胞型濾胞癌を細胞診で言及できるのか, 好酸性細胞型濾胞癌を特徴づける細胞像の有無につき, その検討を行った論文や成書を検索した。Auger は 2014 年のレビューで, 好酸性細胞腫瘍と好酸性細胞を有する非腫瘍病変を鑑別する細胞診所見を詳細にまとめており, 結論の項目で腫瘍を示唆する所見として①好酸性細胞が大部分を占める, ②非大濾胞状 (小濾胞状, 合胞体状, 索状) 構造, ③結合性に乏しい/孤在性細胞, ④顕著な核小体, ⑤胞巣内を通過する血管 (transgressing blood vessels) の 5 点を挙げている⁶⁾。2021 年の Wong らのレビューでは, 良性病変から好酸性細胞型濾胞癌を鑑別するに信頼できる細胞所見として, 小濾胞状構造, 孤在性細胞, 胞巣内を通過する血管, コロイドに乏しいことを挙げている¹⁾。2020 年に報告された Na らの論文では, 穿刺吸引細胞診にて好酸性細胞型濾胞腺腫よりも好酸性細胞型濾胞癌のほうで有意に出現する細胞像として, 顕著な核小体の腫大と大型細胞異形成 (large cell dysplasia: 核の 2 倍より大きな細胞, 大型核は典型的には腫大核小体と核縁の不整を示す) を挙げている⁸⁾。多核の好酸性細胞に関しては, 2 核の頻度が好酸性細胞腫瘍で高く, 腺腫様甲状腺腫や橋本病にみられる非腫瘍性の好酸性出現細胞病変で低いとされており¹⁰⁾, 2 核の好酸性細胞の出現頻度は細胞診における好酸性腫瘍の鑑別に有用な可能性がある。一方で, 多核の好酸性細胞に関しては良悪性の鑑別には有用でなかったとする報告もあるが¹¹⁾, この論文では核の個数の記載はなく, 2 核を超え

Table 1 Comparison of the cytologic features between oncocyctic cell tumors and non-neoplastic oncocyctic cell lesions ^{*1}

	Cytological features	FCOV ^{*2}	FAOV ^{*3}	Non-neoplastic oncocyctic cell lesions	Present case
Oncocyctic cells	Cellularity	High	High	Low to high	High
	Non-macrofollicular arrangement ^{*4}	Present	Absent-present	Present	Absent
	Macrofollicular arrangement	Absent	Absent-present	Present	Absent
	Single/discohesive cells	Present	Present	Absent	Present
	Binucleation	Frequent	Frequent	Rare	Frequent
	Nucleoli	Prominent	Variable	Inconspicuous	Prominent
	Nuclear atypia	Present	Variable	Variable	Present
	Small cell dysplasia	Absent-present	Absent-present	Absent	Present
	Large cell dysplasia	Present-absent	Absent-present	Absent	Present
Transgressing blood vessels	Present	Absent-present	Absent	Present	
Non-oncocyctic follicular cells	Absent	Absent	Present	Absent	
Colloid	Absent	Variable	Variable	Absent	
Presence of lymphocytes	Absent	Absent	Variable	Absent	
Hemosiderin-laden macrophages	Not helpful for distinguishing non-neoplastic from neoplastic lesions			Absent	

^{*1} summary of references 1, 5, 7, and 9. ; ^{*2}FCOV, follicular carcinoma oncocyctic variant ; ^{*3}FAOV, follicular adenoma oncocyctic variant ;

^{*4}Non-macrofollicular arrangement including microfollicular, syncytial, or trabecular arrangement

る多核好酸性細胞の意義についての言及はない。3核以上の好酸性細胞の出現が好酸性細胞型濾胞癌を示唆すると根拠をもって言及した論文も認められない。細胞診における好酸性細胞型濾胞癌の鑑別に3核以上の多核好酸性細胞が有用であるかについても検証が必要と思われる。以上、好酸性細胞型濾胞癌を含めた好酸性細胞を含む病変の鑑別に関する細胞診所見をTable 1にまとめた。

本例の穿刺吸引細胞診所見は、ほぼ好酸性細胞のみからなる炎症細胞に乏しい細胞像から好酸性細胞腫瘍を疑うことはでき、孤在性細胞、多核好酸性細胞、顕著に腫大した核小体、コロイドの欠如、大型細胞異形成、胞巣内を通過する血管の所見を認めた。11年後に臨床的に転移が認められないため細胞診の時点で病変が悪性である可能性は低いかもしれないが、好酸性細胞型濾胞癌の可能性を指摘しても問題ない細胞像であった。好酸性細胞型濾胞癌を断定的に指摘できる細胞診所見は現時点においても知られていないため、今後も症例の蓄積は必要と思われる。

RenらやItoらが報告しているように^{7,9)}、穿刺吸引細胞診にて好酸性細胞が多く出現した場合でも好酸性細胞型濾胞癌はその10数%程度にすぎず、好酸性細胞型濾胞癌を判別する確定的な細胞診所見がない現状では、好酸性細胞型濾胞癌の外科的対応の根拠を細胞診のみで判定することはできない。2016年のItoらの検討では、426例の好酸性腫瘍（好酸性細胞型濾胞癌66例、好酸性細胞型濾胞腺腫360例）を検討し、好酸性細胞型濾胞癌と推定できる臨床的因子として、4cmを超える腫瘍径が多変量解析で有意差が得られたことを示している⁹⁾。アメリカ甲状腺学会は、細胞診にて良悪性鑑別困難な4cmを超える腫瘍に対しては外

科的切除を推奨しており¹²⁾、この推奨事項は、好酸性細胞腫瘍に対しても妥当な基準であると思われる。また腫瘍径以外では、好酸性細胞型濾胞腺腫よりも好酸性細胞型濾胞癌のほうが、術前サイログロブリン値が500 ng/dl以上となる可能性が有意に高いことが単変量解析にて示されており⁹⁾、術前サイログロブリン値は悪性を推定する因子としては参考になりうるものと思われる。本例は術前の腫瘍の最大径は6cmで、術前2年前の時点で既に腫瘍最大径が4cmでサイログロブリン値が790 ng/dlであったことから、細胞診にて好酸性細胞が得られていれば、好酸性細胞型濾胞癌を疑うことはできた症例と思われる。

IV. 結 語

11年前の穿刺吸引細胞像を評価することができた好酸性細胞型濾胞癌を1例経験した。細胞診にて好酸性細胞が認められた際には、現状として好酸性細胞腫瘍（の疑い）と判定せざるを得ないが、孤在性細胞、コロイドの欠如、大型細胞異形成等の好酸性細胞型濾胞癌で出現しやすいとされる所見の有用性については、今後の検討が望まれる。

著者らは開示すべき利益相反状態はありません。

謝辞 本症例に関して各種検査、臨床診断、外科的治療を施行した、高知赤十字病院外科の甫喜本憲弘先生と行重佐和香先生に、この場を借りて深甚なる謝意を表す。

Abstract

Background : Follicular carcinoma, oncocyctic variant (FCOV) and follicular adenoma, oncocyctic variant (FAOV), included in the histological diagnosis of thyroid tumors in Japan, are also called Hürthle cell carcinoma (oncocyctic carcinoma) and Hürthle cell adenoma, respectively, according to the World Health Organization classification (2017). As FCOV and FAOV are classified based on the presence on histopathological examination of capsular invasion and/or vascular invasion, cytological differentiation was considered impossible ; however, recent studies have shown cytological differences between FCOV and FAOV. We attempted to review the cytological differences between FCOV and FAOV and to evaluate the fine-needle aspiration cytology findings of a thyroid tumor that was histopathologically diagnosed as FCOV 11 years after the initial cytology.

Case : A Japanese woman in her 40s was referred to our hospital for surgical treatment of a thyroid tumor. She had been under follow-up for a thyroid nodule for 10 years at a nearby hospital, and the nodule had recently increased in size from 2 cm to 6 cm. No metastases were observed. Surgery was performed and histopathology confirmed the diagnosis of FCOV. Fine-needle aspiration cytology of the thyroid tumor performed 11 years ago at our hospital had led to the suspicion of an oncocyctic neoplasm, because oncocyctic cells (discohesive, multiple nuclei, distinct nucleoli, large cell dysplasia, and transgressing blood vessels) were predominantly observed. Some of these cytological features are seen more frequently in FCOV than in FAOV, according to a literature review.

Conclusion : In the present case, FCOV could have been suspected ; however, decisions on the clinical management of FCOVs should not be based on cytological evaluation alone.

文 献

- 1) Wong, K. S., Angell, T. E., Barletta, J. A., et al. Hurthle cell lesions of the thyroid : progress made and challenges remaining. *Cancer Cytopathol* 2021 ; 129 : 347-362.
- 2) 日本内分泌外科学会, 日本甲状腺病理学会. 甲状腺癌取扱い

規約 第 8 版. 金原出版, 東京, 2019.

- 3) Goffredo, P., Roman, S. A., Sosa, J. A. Hurthle cell carcinoma : a population-level analysis of 3311 patients. *Cancer* 2013 ; 119 : 504-511.
- 4) LiVolsi, V., Baloch, Z. W., Sobrinho-Simoes, M., et al. Hürthle (oncocyctic) cell tumors. In : Ricardo, V. L., Robert, Y.O., Günter, K., et al. WHO classification of tumors of endocrine organs. IARC Press, Lyon, 2017. 96-99.
- 5) 日本臨床細胞学会. 細胞診ガイドライン3 甲状腺・内分泌・神経系. 金原出版, 東京, 2015. 18-98.
- 6) Auger, M. Hurthle cells in fine-needle aspirates of the thyroid : a review of their diagnostic criteria and significance. *Cancer Cytopathol* 2014 ; 122 : 241-249.
- 7) Ren, Y., Kyriazidis, N., Faquin, W. C., et al. The presence of Hürthle cells does not increase the risk of malignancy in most Bethesda categories in thyroid fine-needle aspirates. *Thyroid* 2020 ; 30 : 425-431.
- 8) Na, H. Y., Moon, J. H., Choi, J. Y., et al. Preoperative diagnostic categories of fine needle aspiration cytology for histologically proven thyroid follicular adenoma and carcinoma, and Hurthle cell adenoma and carcinoma : analysis of cause of under- or misdiagnoses. *PLoS One* 2020 ; 15 : e0241597.
- 9) Ito, Y., Hirokawa, M., Miyauchi, A., et al. Diagnosis and surgical indications of oxyphilic follicular tumors in Japan : surgical specimens and cytology. *Endocr J* 2016 ; 63 : 977-982.
- 10) Kini, S. R. Hurthle cell lesions. In : Kini, S. R. *Thyroid cytopathology : an atlas and text*. 2nd. ed. Wolters Kluwer Health, South Holland, 2015. 377-453. (E-book, Kindle)
- 11) Elliott, D. D., Pitman, M. B., Bloom, L., et al. Fine-needle aspiration biopsy of Hurthle cell lesions of the thyroid gland : a cytomorphologic study of 139 cases with statistical analysis. *Cancer* 2006 ; 108 : 102-109.
- 12) Haugen, B. R., Alexander, E. K., Bible, K. C., et al. 2015 American thyroid association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer : the American thyroid association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016 ; 26 : 1-133.

症 例

液状化検体細胞診を用い解析した神経内分泌への分化を伴う HPV 関連子宮頸部低分化型腺癌, I A1 期の 1 例

梅澤 敬¹⁾ 館川 夏那²⁾ 山本 容子²⁾ 林 榮一²⁾
山村 信一²⁾ 熊谷 二郎²⁾

福島県立医科大学保健科学部臨床検査学科¹⁾, 横浜市立みなと赤十字病院病理診断科²⁾

背景：液状化検体細胞診を用いた健診による子宮頸部細胞診で発見した、神経内分泌への分化を伴う HPV 関連子宮頸部低分化型腺癌, I A1 期の 1 例を報告する。

症例：50 歳代, 女性. LBC による子宮頸部細胞診では, 細胞の N/C 比が高い円形, 卵円形, 高円柱状, 多核の小型腫瘍細胞が孤立散在性に散見された. 核クロマチンは粗顆粒状に分布し, 核小体が目立ち, 一部に核分裂像やロゼット様構造を認め低分化型腺癌と判定した. 子宮頸部円錐切除術の組織標本では, 好酸性の細胞質をもった腫瘍細胞による充実性増殖で, 水平方向 6 mm の早期病変であった. 一部にスリット状の腺管様構造を認めた. 腫瘍細胞はクロマチンが増加し, 核小体は明瞭で, 核分裂像やアポトーシスが目立った. 基底膜の腫瘍胞巣辺縁が一部不整であり, 間質内浸潤 3 mm 以内と判断した. 免疫組織化学染色で腫瘍細胞は INSM-1, CD56, p16 が陽性で Ki-67 標識率は 90% 以上であった.

結論：高悪性度の形態を有し大細胞神経内分泌癌との鑑別を要した, I A1 期の子宮頸部低分化型腺癌の細胞診・組織学的所見について報告した.

Key words : Uterine cervix, Poorly differentiated adenocarcinoma with neuroendocrine feature, Stage I A1, Check-up system, Case report

I. はじめに

2020 年の婦人科腫瘍 WHO 分類第 5 版¹⁾において, 子宮

頸部微小浸潤扁平上皮癌と微小浸潤腺癌は, 進行期で規定され組織分類から削除された. 子宮頸癌取扱い規約第 4 版²⁾においてもリストから削除され, 組織学的に微小な間質内浸潤を認めた場合, 浸潤の深さが表層基底膜より 5 mm 以内の計測値であれば I A 期の腺癌と診断される. そのため, I A 期の腺癌は, 多様な組織学的バリエーションを包含している可能性がある.

今回, ドック健診の液状化検体細胞診(liquid-based cytology : LBC)による子宮頸部細胞診で低分化型腺癌と判定し, 子宮頸部円錐切除術(loop electrosurgical excisional procedure : LEEP)による組織診で神経内分泌への分化を伴う高リスクヒト乳頭腫ウイルス(human papillomavirus : HPV)関連子宮頸部低分化型腺癌, I A1 期と診断した症例を経験したので報告する.

A case of stage I A1 poorly differentiated cervical adenocarcinoma, HPV-associated, with neuroendocrine features—Detected by liquid-based cytology—

Takashi UMEZAWA¹⁾, C. T., C. M. I. A. C., Kana TATEKAWA²⁾, C. T., I. A. C., Yoko YAMAMOTO²⁾, C. T., I. A. C., Eiichi HAYASHI²⁾, C. T., I. A. C., Nobukazu YAMAMURA²⁾, C. T., I. A. C., Jiro KUMAGAI²⁾, M. D.

¹⁾Department of Clinical Laboratory Sciences, School of Health Sciences, Fukushima Medical University

²⁾Department of Pathology, Yokohama City Minato Red Cross Hospital

論文別刷請求先 〒960-8516 福島県福島市栄町 10 の 6 福島県立医科大学保健科学部臨床検査学科 梅澤 敬

令和 4 年 4 月 4 日受付

令和 4 年 6 月 23 日受理

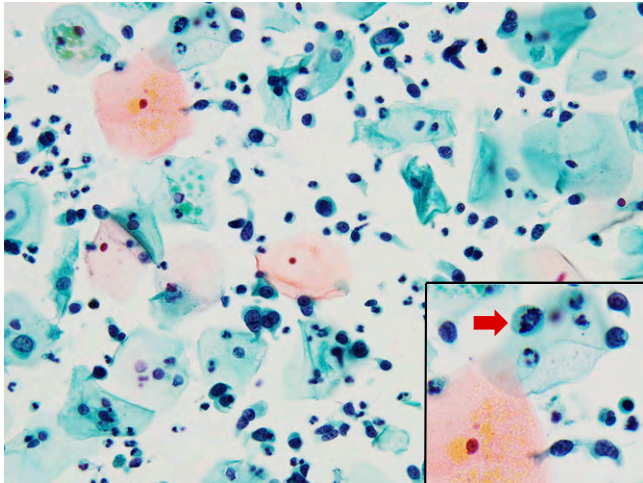


Fig. 1 Liquid-based cytology by the BD CytoRich method. Small tumor cells with are scattered singly (Pap staining, $\times 40$). Inset : Abnormal mitotic figure (arrow) (Pap staining, $\times 60$).

II. 症 例

患 者：50 歳代，女性，閉経。2 経妊 2 経産。

現病歴：主訴や既往歴の特記すべき事項はない。20XX 年，子宮頸がんのスクリーニング検査を目的にドック健診を受けた。コルポスコピーでは異常所見はみられなかった。子宮頸部細胞診は，採取器具にサーベックスブラシ®（日本ベクトン・ディッキンソン株式会社）を用い，BD シュアパス™バイアル（日本ベクトン・ディッキンソン株式会社）に回収し非婦人科 LBC である BD CytoRich™法（日本ベクトン・ディッキンソン株式会社）で実施し低分化型腺癌と評価した。LBC 余剰検体が乏しいため健診時の LBC 標本から，細胞転写による免疫細胞化学染色（immunocytochemical staining：ICC）を行った。細胞転写はカバーガラス剥離後，通常の方法で行った。ICC の結果より大細胞神経内分泌癌（large cell neuroendocrine carcinoma：LCNEC）の可能性も考えられた。生検では細胞の N/C 比が高い変性した小型腫瘍細胞がみられたがその量はわずかで，高異型度扁平上皮内病変が疑われた。その後，LEEP による組織診で神経内分泌への分化を伴う HPV 関連子宮頸部低分化型腺癌，I A1 期と診断された。免疫組織化学染色は，Synaptophysin（Clone：27G12，NICHIREI），Chromogranin-A（NICHIREI），CD56（Clone：MRO-42，NICHIREI），Insulinoma-associated protein 1（INSM-1）（Clone：A-8，Santa cruzbiotechnology），p16（Clone：E6H4，Roche），ki-67（Clone：MIB-1，Leica），p40（Clone：BC28，NICHIREI），Estrogen receptor（ER）（Clone：SP1，

Roche）をライカ BOND-MAX で実施した。術後，細胞診による経過観察が行われているが，1 年が経過し再発はみられない。

III. 細胞学的所見

塗抹範囲の 13 mm 円内には，表層および中層型扁平上皮細胞とともに細胞の N/C 比が高い小型の腫瘍細胞を孤立散在性に多数認めた（Fig. 1）。一部に核分裂像やアポトーシスが含まれていた（Fig. 1 Inset）。腫瘍細胞は，円形，卵円形，高円柱状，一部多辺形を呈していた（Fig. 2）。核クロマチンは粗顆粒状に分布し，核小体が目立ち，細胞質は中等量で明らかな粘液産生性の細胞所見はみられなかった（Fig. 2）。多形性は乏しいが，2 核など多核の腫瘍細胞の混在が目立ち（Fig. 3），ライトグリーン好染性の壊死物を少量認めた。標本上，乳頭状細胞集塊，管状構造，柵状配列はみられなかったが，一部にロゼット様構造を認めた（Fig. 3 Inset）。以上の細胞所見より低分化型腺癌と判定した。出現パターンや個々の細胞所見から LCNEC を除外できなかったため，細胞転写にて ICC を行ったところ，腫瘍細胞の核に INSM-1 が陽性を示し（Fig. 4），LCNEC の可能性も考慮した。

IV. 組織学的所見

LEEP による 12 分割の組織標本が作製され，1 番目の標本にのみ水平方向 6 mm の病変を認めた（Fig. 5）。組織学的には細胞の N/C 比が高い小型腫瘍細胞の充実性増殖からなる病変で，明らかな乳頭状・管状・篩状構造はみられなかった。腫瘍胞巣辺縁では nuclear palisading がみられた（Fig. 6）。腫瘍細胞は円形や卵円形で，核は中等度から高度に腫大し，クロマチンは粗顆粒状に増加し，核小体が明瞭で細胞質は中等量で好酸性であった（Fig. 7）。核分裂像やアポトーシスが目立ち，一部に壊死を伴っていた。基底膜付近の腫瘍胞巣内には，スリット状の腺管様構造を一部に認めた（Fig. 7 Inset）。基底膜直下の間質内に炎症細胞浸潤が強くみられ（Fig. 8），線維増生や明らかな間質内浸潤はみられなかった。一部の基底膜辺縁が間質方向に向かって不整形を呈しており，間質浸潤 3 mm 以内と判断した（Fig. 8）。スリット状の腺管様構造では（Fig. 9a），PAS 反応とアルシアン青染色で分泌物や内腔側の細胞膜にそれぞれ陽性を認めた（Fig. 9b, c）。H-E 標本では I A1 期の低分化型腺癌と診断した。

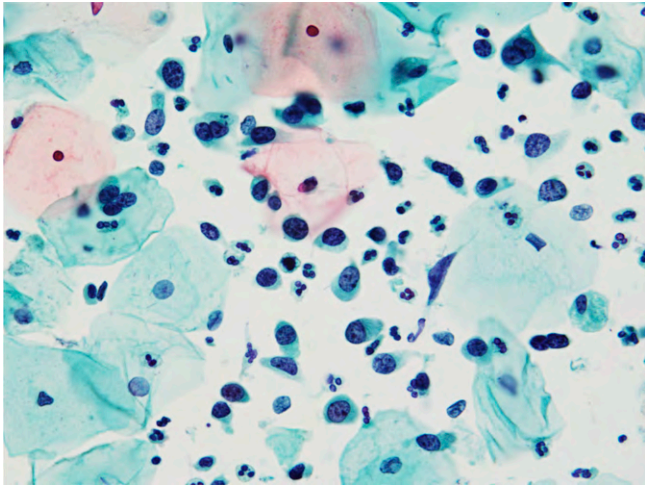


Fig. 2 Liquid-based cytology by the BD CytoRich method. Multinucleated tumor cells are seen (Pap staining, $\times 60$).

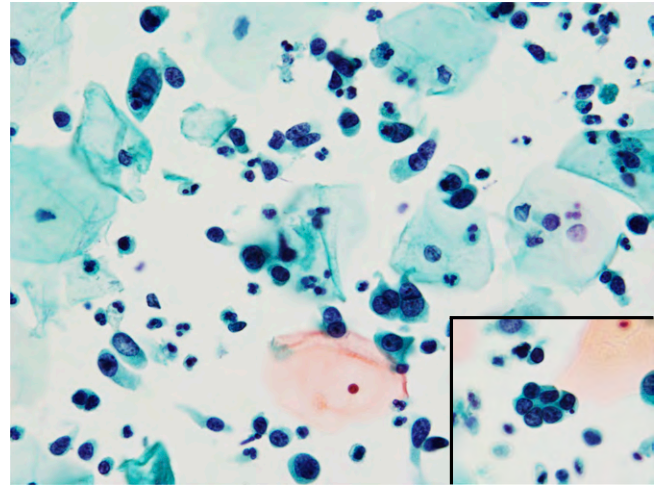


Fig. 3 Liquid-based cytology by the BD CytoRich method. Round or oval and tall columnar tumor cells are scattered (Pap staining, $\times 60$). Inset : Rosette-like structure (Pap staining, $\times 60$).

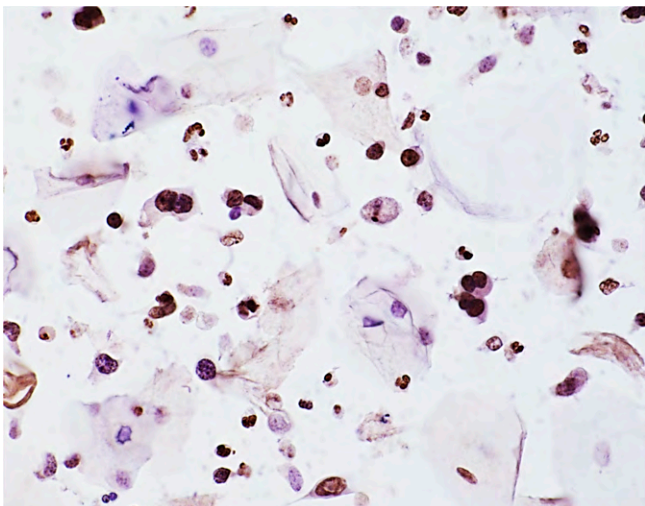


Fig. 4 Immunocytochemical staining using the cell transfer technique. Immunoreactive naked nuclear component characterized by strongly positive brown nuclear immunostaining for INSM-1 (Immunocytochemical staining, $\times 60$).

V. 免疫組織化学的所見

腫瘍細胞は神経内分泌マーカーの INSM-1 と CD56 が陽性で (Fig. 9d, e), Synaptophysin と chromogranin-A は陰性であった。p16 は腫瘍細胞の核および細胞質にびまん性に陽性を呈し (Fig. 9f), ER と基底細胞マーカーの p40 (Fig. 9g) は陰性であった。Ki-67 標識率は著明高値で 90% 以上であった (Fig. 9h)。以上より、神経内分泌への分化を伴う

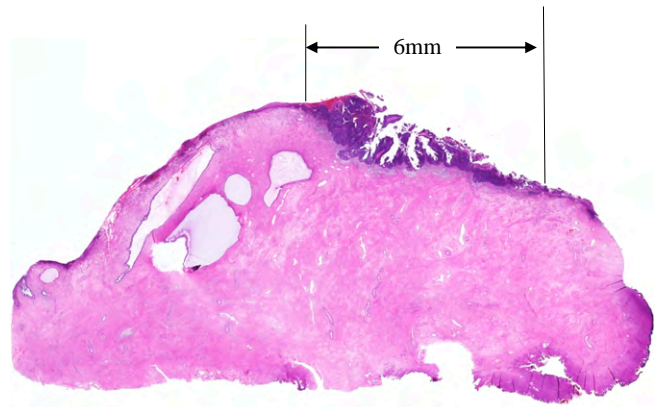


Fig. 5 Loupe image for LEEP. An early lesion measuring 6 mm in transverse diameter is seen (H-E staining, Loupe image).

HPV 関連子宮頸部低分化型腺癌, I A1 期と診断した。

VI. 考 察

本例は組織学的に I A1 期の早期病変で範囲も局限していたが、ドック健診の子宮頸部細胞診において、採取器具にサーベックスブラシ®を用いており、十分量の腫瘍細胞が採取でき、LBC により詳細な細胞所見が得られた。細胞所見から LCNEC の可能性も考えられ LBC の残り検体より追加標本作製し、ICC で INSM-1 が陽性を呈し LCNEC が鑑別に挙げられた。

子宮頸部の早期腺系病変である上皮内腺癌 (adenocarcinoma *in situ* : AIS) は無症状であるため、細胞診によるス

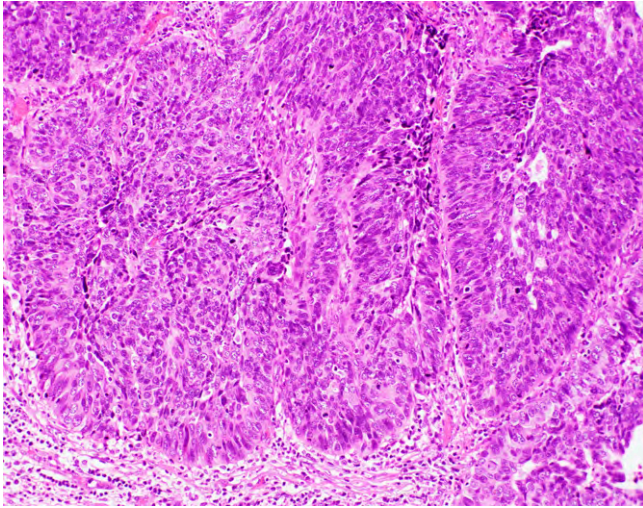


Fig. 6 Solid growth pattern.
Solid growth of tumor cells with severe cytological atypia is observed (H-E staining, $\times 20$).

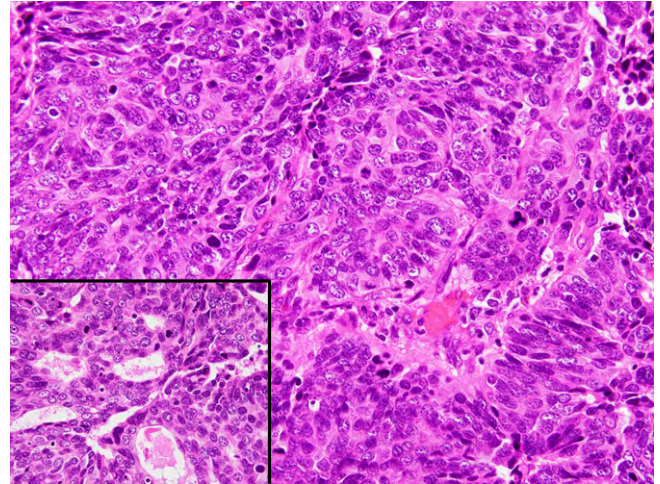


Fig. 7 High-grade morphology for histological architecture.
The tumor cells have eosinophilic cytoplasm, and the nuclei contain coarse granular chromatin and prominent mitotic or apoptotic figures (H-E staining, $\times 40$). Inset : Gland-like structures are also seen (H-E staining, $\times 40$).

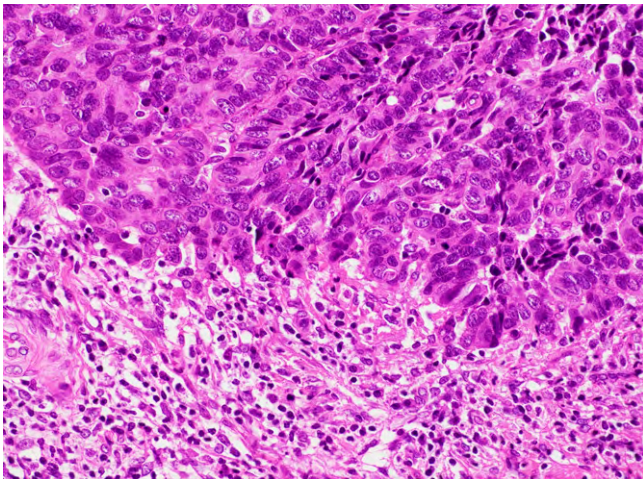


Fig. 8 Minimal stromal invasion.
Part of the margin of the basement membrane is irregular in the direction of the stroma, and the depth of stromal invasion was judged to be under 3 mm (H-E staining, $\times 40$).

クリーニングで発見されることが多いが^{2,3)}, 偽陰性の問題も指摘されている^{1,4-6)}. 特に細胞診による AIS の感度が低い要因は *sampling error* が多くと報告されている⁴⁻⁶⁾. 現在では細胞採取には, 頸管領域からの細胞採取が可能なサーベックスブラシ[®]などのブラシが推奨されており⁷⁾, LBC システムにより品質が一定に管理された標本でのスクリーニングも, 早期腺癌の発見にとり重要と思われる.

細胞診で子宮頸部腺癌を判定するうえで最も重要な細胞所見は, 高円柱状の腫瘍細胞が乳頭状, 管状構造, 柵状配

列を示し, その多くが *hyperchromatic crowded cell group* の形で出現することである^{1,3,8)}. しかし, 本例は腫瘍細胞が孤立散在性の出現パターンを示していたため, 組織型推定が困難であった. その理由として組織学的に充実性増殖の病変であったため, 細胞診では孤立散在性の出現パターンを呈したと思われる. また, 腫瘍細胞の形態は円形, 卵円形, 高円柱状など多彩であり, 日常経験する子宮頸部腺癌と異なった細胞所見を有していたことも, 組織型の推定を困難にさせた. 本例の特徴的な細胞所見として, 核クロマチンパターンは粗顆粒状で核内が黒色調を呈し, 多核の多辺形腫瘍細胞が目立つことが挙げられる. そのため, 高異型度神経内分泌癌の可能性も考え, INSM-1 を選択し ICC を実施した. 症例報告であるが, 梅澤ら⁹⁾は腔断端細胞診に対し BD CytoRich[™]法を用い細胞転写による ICC を行い, 肉腫様変化を伴う非角化型扁平上皮癌成分の再発を捉えることができたと報告している. 今後, 婦人科領域の細胞診に簡便な BD CytoRich[™]法の導入も有用かもしれない.

組織学的に子宮頸部腺癌は, 乳頭状・管状増殖, 充実性増殖の割合, 核異型度の程度によって Grade (G) 1~3 に分けられ, それぞれ高分化, 中分化, 低分化の分化度に相当する²⁾. 充実性成分が 10% 以下で核異型度が軽度から中等度であれば G1, 充実性成分が 50% を超え, 核異型が高度であれば G3 で, 充実性成分が 11~50% を占め, 異型が双方の間であれば G2 と診断される²⁾. 本例は充実性成分が 50% を超える早期病変で, 高度な核異型を有し, 核分裂像やアポトーシスが多数観察され, Ki-67 標識率は 90% 以

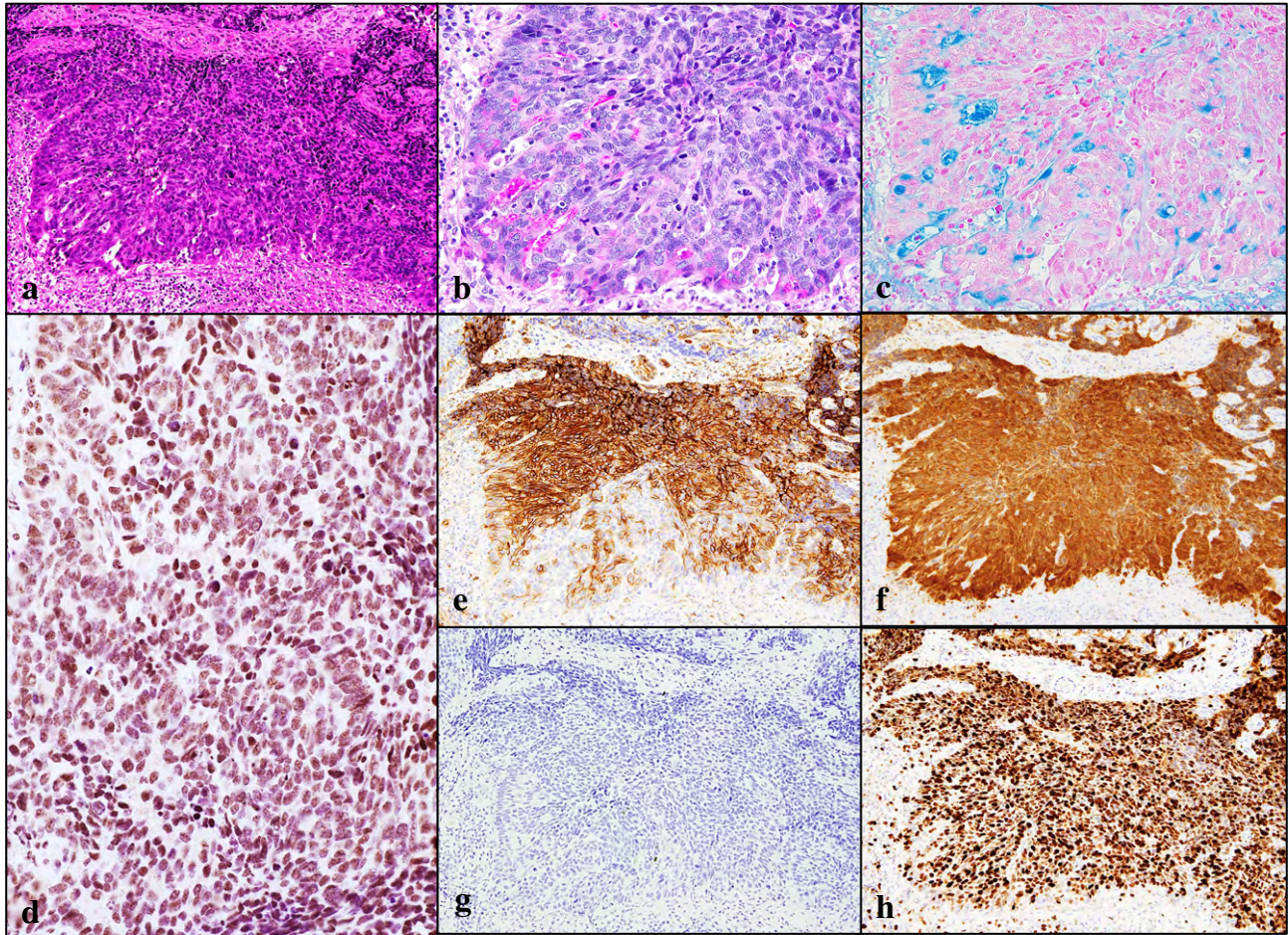


Fig. 9 Special stains and immunocytochemical staining.

Gland-like structures are observed in some parts of the tumor nest (a), and PAS reaction and Alcian blue staining are positive (b, c). Immunohistochemistry shows positive staining of the tumor cells for INSM-1 (d) and CD56 (e). The nuclei and cytoplasm of the tumor cells show positive staining for p16 (f) and negative staining for p40 (g). The Ki-67 index was higher than $\geq 90\%$ (h). (a : H-E staining, $\times 20$; b : PAS reaction, $\times 40$; c : Alcian blue staining, $\times 40$; d : Immunohistochemical staining (IHC), $\times 20$; e, f, g, h : IHC, $\times 40$).

上の高悪性度の形態を呈していた。AISの組織形態としては非定型であったが、細胞異型を伴う非定型なAIS³⁾や重層性粘液産生上皮内病変が存在するため、AISも鑑別に挙げられた。本例は基底膜直下の間質内に線維増殖や明らかな間質内浸潤を欠いていたが、一部の腫瘍胞巣辺縁が間質に向かって不整形を呈しており、間質内浸潤3mm以下と判断しAISは除外された。また、充実性胞巣の一部にスリット状の腺管様構造を有し、PAS反応とアルシアン青染色で腺管様内の分泌物や腫瘍細胞辺縁の一部が陽性を呈し、腺上皮への分化をもった癌腫と考えた。

腫瘍細胞の組織学的な特徴は、好酸性で中等量の細胞質を持ち、核クロマチンは粗顆粒状に増加し、核小体が目立ち、腫瘍胞巣辺縁でnuclear palisadingを伴うことからLCNECとの鑑別が問題となった。免疫組織化学的に腫瘍

細胞は、神経内分泌マーカーのINSM-1とCD56が陽性であったが、Chromogranin-Aとsynaptophysinが陰性であることや、組織学的にIA1期の早期病変であることからLCNECを除外した。Kujiら¹⁰⁾は子宮頸部高異型度神経内分泌癌37例に対する検討で、それぞれの陽性率はChromogranin-A (86%)、Synaptophysin (86%)、CD56 (68%)に対し、INSM-1は95%であり新しい神経内分泌マーカーとして有用であると報告している。細胞診で神経内分泌癌が疑われる際、限られた検体から複数のICCが困難な場合、第一に選択しうるマーカーと考えられる。他に腺癌と神経内分泌分化を示す腫瘍が共存する、神経内分泌癌を伴う腺癌が挙げられるが²⁾、組織学的に高異型度神経内分泌癌と腺癌が共存する病理所見を呈することから²⁾鑑別された。H-E標本における腫瘍形態と測定値による病変の広がり、

免疫組織化学的結果より, 神経内分泌への分化を伴う HPV 関連子宮頸部低分化型腺癌と診断した。

本例は健診の子宮頸部細胞診で発見し, その際の LBC から細胞転写による ICC で LCNEC を鑑別に挙げ LEEP による縮小手術で治療した, 臨床的に無症状の早期低分化型腺癌であった。組織学的には高悪性度のまれな形態を呈し LCNEC との鑑別を要した, 神経内分泌への分化を伴う HPV 関連子宮頸部低分化型腺癌, I A1 期について報告した。

利益相反の開示 : 開示すべき利益相反状態はありません。

本症例は第 35 回関東臨床細胞学会学術集会のスライドカンファレンスで発表した (2021 年 9 月 25 日, 長野)。

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

Abstract

Background : A case of HPV-associated poorly differentiated adenocarcinoma of the cervix, stage I A1, with neuroendocrine differentiation detected by cervical cytology during a comprehensive check-up system.

Case : The patient was a woman in her 50 s. Liquid-based cytology of the cervix revealed small round or oval tall columnar multinucleated tumor cells with a high N/C ratio, that were scattered singly. The tumor cells had coarse granular nuclear chromatin and prominent nucleoli, and some cells showed mitotic figures or rosette formation. The findings were considered as being consistent with poorly differentiated adenocarcinoma. Tissue specimens obtained by cervical conization showed an early lesion measuring 6 mm in transverse diameter, with a solid growth of tumor cells containing eosinophilic cytoplasm. Gland-like structures were found in some parts. The tumor cell nuclei had increased chromatin, prominent nucleoli, and mitotic or apoptotic figures. The basement membrane at the margin of the tumor nest was partly irregular, and the depth of stromal invasion was judged to be under 3 mm. Immunohistochemistry showed positive staining of the tumor cells for INSM-1, CD56 and p16, and the Ki-67 labeling index was $\geq 90\%$.

Conclusion : The cytological/histological findings were suggestive of poorly differentiated adenocarcinoma of the cervix, stage I A1, with a

highly malignant morphology, that required differentiation from large-cell neuroendocrine carcinoma.

文 献

- Herrington, C. S., Kim, K-R., Kong, C. S., et al. 8 Tumours of the uterine cervix. WHO Classification of Tumours · 5th Edition. Female Genital Tumours. IARC Press, Lyon, 2020. 336-389.
- 日本産婦人科学会・日本病理学会, 編. 子宮頸癌取扱い規約病理編第 4 版. 5 組織学的分類. 金原出版, 東京, 2017. 19-56.
- Umezawa, T., Umemori, M., Horiguchi, A., et al. Cytological variations and typical diagnostic features of endocervical adenocarcinoma in situ : A retrospective study of 74 cases. *Cytology Journal* 2015 ; 12 : 1-7.
- Krane, J. F., Granter, S. R., Trask, C. E., et al. Papanicolaou smear sensitivity for the detection of adenocarcinoma of the cervix : A study of 49 cases. *Cancer Cytopathol* 2001 ; 93 : 8-15.
- Schoolland, M., Segal, A., Allpress, S., et al. Adenocarcinoma in situ of the cervix. Sensitivity of detection by cervical smear. *Cancer Cytopathol* 2002 ; 96 : 330-337.
- Ruba, S., Schoolland, M., Allpress, S., et al. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix : Screening and diagnostic errors in Papanicolaou smears. *Cancer Cytopathol* 2004 ; 102 : 280-287.
- 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会, 腫瘍. 日本産婦人科学会・日本産婦人科医会. 産婦人科診療ガイドライン婦人科外来編 2020. 杏林舎, 東京, 2020 : 30-52.
- Wilbur, D. C., Chhieng, D. C., Guidos, B., et al. Epithelial Abnormalities : Glandular6. Nayar, R., Wilbur, D. C., eds. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Definitions, Criteria, and Explanatory Notes Third Edition. Springer, New York, 2015. 193-240.
- 梅澤 敬, 瀬戸口知里, 林 榮一・ほか. 液状化細胞診による腔断端細胞診で肉腫様成分の再発を認めた肉腫様変化を伴う子宮頸部腺扁平上皮癌の 1 例. *日臨細胞会誌* 2022 ; 61 : 36-41.
- Kuji, S., Watanabe, R., Sato, Y., et al. A new marker, insulinoma-associated protein 1 (INSM1), for high-grade neuroendocrine carcinoma of the uterine cervix : Analysis of 37 cases. *Gynecol Oncol* 2016 ; 144 : 348-390.

症 例

EUS-FNA における ROSE で推定したアミロイド沈着を伴う
膵神経内分泌腫瘍（インスリノーマ）の 1 例

梅澤 敬¹⁾ 館川 夏那²⁾ 山本 容子²⁾ 林 榮一²⁾
山村 信一²⁾ 瀬戸口知里³⁾ 熊谷 二郎²⁾

福島県立医科大学保健科学部臨床検査学科¹⁾, 横浜市立みなと赤十字病院病理診断科²⁾, 大森赤十字病院検査部病理³⁾

背景：膵腫瘍に対する EUS-FNA 時の ROSE で、アミロイド沈着を伴う PanNET を迅速 CytoRich™ (CR) 法にて推定したので報告する。

症例：60 歳代，女性。検診時の腹部エコー検査で膵管拡張を指摘され，EUS-FNA による ROSE が施行された。迅速 CR 法では，ライトグリーン好染性の無構造物，小型裸核状腫瘍細胞，紡錘形の血管内皮細胞が付着する分岐・錯綜する裸血管が観察されアミロイド沈着を伴う PanNET と判定した。セルブロックで沈着物はコンゴ赤染色で朱橙色を，偏光顕微鏡下で黄緑色調の屈折光を呈しアミロイドと判断した。免疫組織化学染色で腫瘍細胞は INSM-1, Chromogranin-A, Synaptophysin, CD56, Insulin が陽性，Ki-67 index は 1% 以下でアミロイド沈着を伴う PanNET G1 (インスリノーマ) と診断した。

結論：膵腫瘍に対する EUS-FNA で裸核状小型腫瘍細胞と分岐・錯綜する裸血管を含む無構造物は，アミロイド沈着を伴う PanNET G1 (インスリノーマ) の重要な細胞診所見であると考えられた。

Key words : Pancreas neuroendocrine tumor with amyloid deposit, Insulinoma, Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration, Liquid-based cytology with rapid on-site evaluation, Case report

I. はじめに

膵神経内分泌腫瘍 (pancreatic neuroendocrine tumor : PanNET) は膵臓原発腫瘍の約 1~2% で¹⁾，ホルモンを産生し臨床症状を示す機能性腫瘍とホルモン非産生性の非機能性腫瘍に大別され^{1~3)}，核分裂像や Ki-67 index の細胞増殖能より grade (G) 1~G3 に分類される²⁾。機能性膵腫瘍は PanNET の 60~85% を占め，中でもインスリノーマが約 70% と最も多いが³⁾，アミロイド物質が認められる症例は膵原発インスリノーマの 5% 程度とされている³⁾。そのため，アミロイド沈着を伴う PanNET (インスリノーマ) の超音波内視鏡下 (endoscopic ultrasound-guided : EUS)-穿刺吸引 (fine needle aspiration : FNA) による報告例は乏しく^{4,5)}，rapid on-site evaluation (ROSE) に関する報告例はわれわれが検索した範囲では Albaz ら⁶⁾ の 1 編のみで，液状化検体細胞診 (liquid-based cytology : LBC) による報告

A case of pancreatic neuroendocrine tumor with amyloid deposition (insulinoma) predicted by rapid on-site evaluation of pancreatic endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration specimen

Takashi UMEZAWA¹⁾, C. T., C. M. I. A. C., Kana TATEKAWA²⁾, C. T., I. A. C., Yoko YAMAMOTO²⁾, C. T., I. A. C., Eiichi HAYASHI²⁾, C. T., I. A. C., Nobukazu YAMAMURA²⁾, C. T., I. A. C., Chisato SETOGUCHI³⁾, C. T., I. A. C., Jiro KUMAGAI²⁾, M. D.

¹⁾Department of Clinical Laboratory Sciences, School of Health Sciences, Fukushima Medical University

²⁾Department of Pathology, Yokohama City Minato Red Cross Hospital

³⁾Department of Medical Laboratory, Omori Red Cross Hospital
論文別刷請求先 〒960-8516 福島県福島市栄町 10 の 6 福島県立医科大学保健科学部臨床検査学科 梅澤 敬

令和 4 年 4 月 4 日受付

令和 4 年 7 月 27 日受理

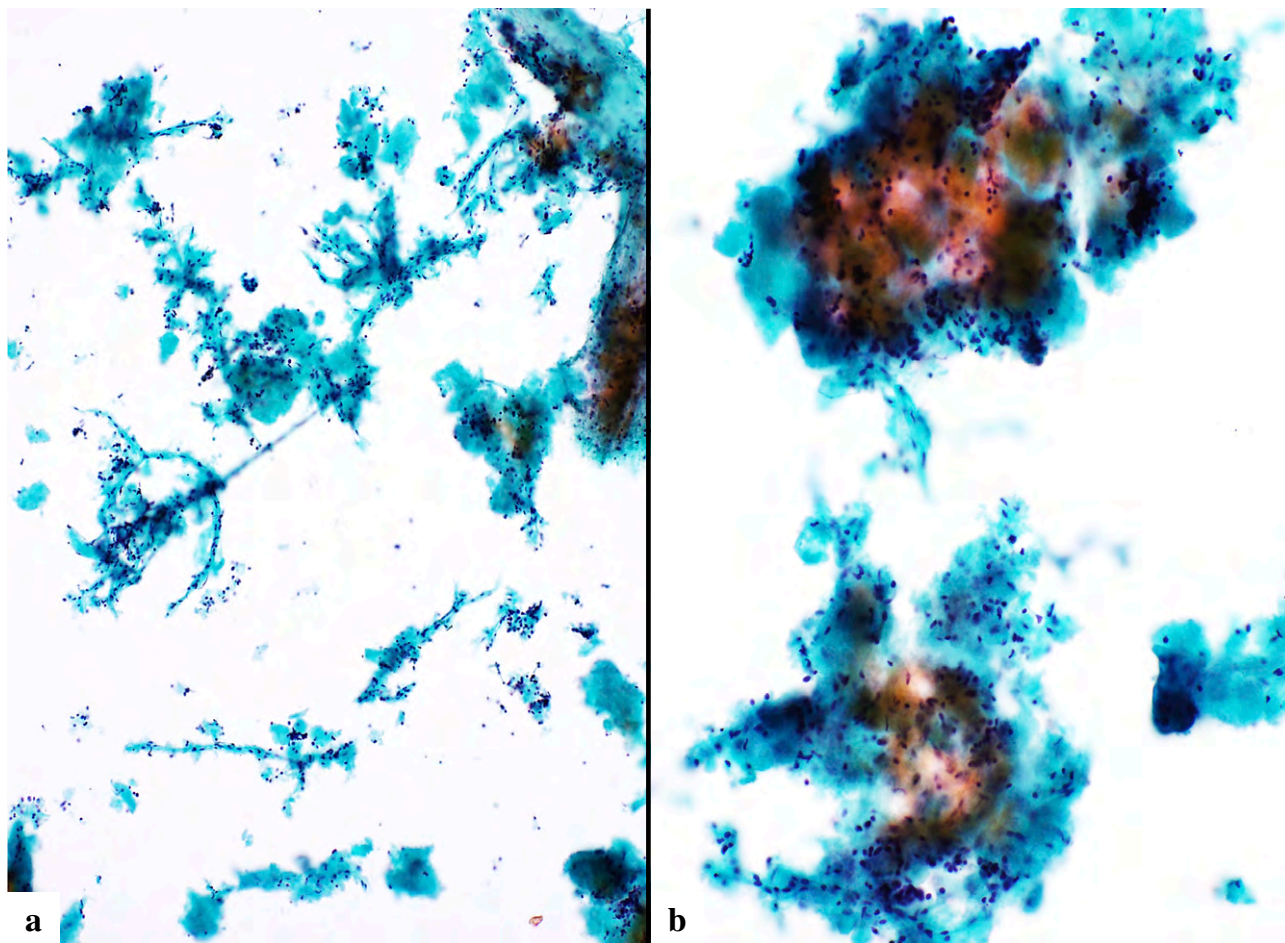


Fig. 1 ROSE of EUS-FNA specimens of the pancreas by the rapid CytoRich™ method.

a : Light green staining showing poorly cohesive neoplastic cells with deposits of dense amorphous material in the background (Pap staining, $\times 10$). b : The neoplastic cells are embedded in a thick, dense, and homogeneous stroma (Pap staining, $\times 20$).

はみられない。

今回、膵腫瘍に対する EUS-FNA 時の ROSE 施行の際に、LBC による迅速 BD CytoRich™ (CR) 法で PanNET と判定した機能性膵腫瘍 (インスリノーマ) の 1 例を経験したので報告する。

II. 症 例

患 者：60 歳代，女性。

現病歴：検診による腹部超音波検査で膵管拡張を指摘された。CT で膵体部に直径 25 mm 大の腫瘤を認め EUS-FNA による ROSE が施行された。EUS-FNA で採取した検体は、CR 保存液中に直接洗い出す liquid-based FNA^{7,8)} により実施し病理検査室に搬送され、以下の手順で ROSE による迅速 CR 法用と組織診断用に処理された。①最初にボトルを軽く攪拌し組織片から細胞成分を CR 保存液中に浮遊させた。②次に CR 保存液中に浮遊する目視可能な組織片を

10% 中性緩衝ホルマリンへ移し組織標本用とした。③最後に①で細胞成分を剥離させた CR 保存液全量を遠心し、沈渣を 2 枚の BD プレコートスライドガラス™へ塗抹し迅速 Papanicolaou 染色を実施した。ROSE による迅速 CR 法でアミロイド沈着を伴う PanNET の報告まで約 15 分で完了した。組織学的にアミロイド沈着を伴う PanNET G1 (インスリノーマ) と診断した。その後、血清中のインスリン値が測定され、24.3 (正常値 2.2~12.4) $\mu\text{U}/\text{ml}$ と高値を認めた。

III. ROSE による迅速 CR 法の細胞所見

13 mm 円内には、ライトグリーンに均一に染色された無構造物が多量にみられた (Fig. 1a)。正常腺上皮細胞、炎症細胞、マクロファージ、細胞破砕物、粘液はみられず、細胞液や壊死物とは異なる細胞所見であった。ライトグリーン好染性の無構造物内部には、小型裸核状腫瘍細胞が少数

含まれ (Fig. 1b), 散在性 (Fig. 2a) および一部でロゼット状や索状配列 (Fig. 2b) を呈していた。核は小型円形で核縁は円滑, 核溝を欠きクロマチンは顆粒状に分布し (Fig. 2b Inset), 核小体は不明瞭であった。以上の細胞所見から PanNET と判定した。PanNET でみられるライトグリーン好染性の無構造物はアミロイドであることが多いためインスリノーマの可能性も考慮した。その無構造物の内部や周囲には, 紡錘形の血管内皮細胞が付着する裸血管がさまざまな方向に分岐・錯綜していたが (Fig. 2c), 血管軸へ腫瘍細胞が付着する乳頭状細胞集塊はみられなかった。ROSE 後, LBC 標本から細胞転写による免疫細胞化学染色で Insulinoma-associated Protein 1 (INSM-1) が腫瘍細胞の核に陽性を呈し PanNET を確診した (Fig. 2a Inset)。

IV. 組織学的所見

好酸性を示す無構造の沈着物やその破砕物が中心で (Fig. 3a), その中に小型裸核状腫瘍細胞が索状配列で少数認められた (Fig. 3b)。乳頭状構造, 管状構造, 充実性胞巣はみられなかった。腫瘍細胞の背景にみられた好酸性無構造物質はコンゴ赤染色で朱橙色に染まり (Fig. 4a), 偏光顕微鏡下で緑色調の屈折光を呈し (Fig. 4b), アミロイド沈着と判断した。連続切片による免疫組織化学染色で腫瘍細胞は, INSM-1 (Fig. 5a), Chromogranin-A (Fig. 5b), Synaptophysin (Fig. 5c), CD56 (Fig. 5d), Insulin (Fig. 5e) が陽性であった。Glucagon, Somatostatin, Somatostatin receptor 2 は陰性であった。沈着物は Amyloid-A (Fig. 5f) が陽性であった。Ki-67 index は 1% 以下でアミロイド沈着を伴う PanNET G1 (インスリノーマ) と診断された。

V. 考 察

われわれは EUS-FNA の検体回収率を上げる工夫として, 採取した検体を直接 CR 保存液が入ったボトル内にすべて洗い出す liquid-based FNA とした簡便な手法を用い^{7,8)}, ROSE による迅速 CR 法と組織標本作製を実施している。梅澤ら⁸⁾は病変の性状や穿刺技術により検体採取量は左右されるが, liquid-based FNA では検体をすべて専用の保存液中に洗浄する簡便な手技で甲状腺乳頭癌に対する FNA の精度が向上したと報告している。本例でも同様に検体を直接 CR 保存液中に洗い出し, 遠心することで PanNET 由来の細胞成分を効率的に回収でき, 十分な細胞所見が得られた。

アミロイド沈着を伴う PanNET の細胞診に関する報告例は乏しく⁴⁻⁶⁾, その細胞学的所見は十分に知られていない。

Huimiao ら⁵⁾は膵腫瘍に対する EUS-FNA でアミロイド由来の無構造物は, 壊死物や囊胞性の変性物と誤認されやすいと指摘している。壊死物や囊胞性の変性物と誤認した場合, 腫瘍成分が採取されているにもかかわらず検体不適正と判断され, FNA が過剰に実施される可能性がある。壊死物との鑑別は好中球やリンパ球などの炎症細胞や癌腫由来の変性細胞を欠くこと, 囊胞液とはマクロファージや炎症細胞を欠くことで鑑別される。

膵インスリノーマはアミロイド沈着を伴うことが比較的多いとされ^{1,3-6)}, Albaz ら⁶⁾は細胞診で多量の無構造物の出現を特徴と報告している。

Somashekar ら⁹⁾は膵腫瘍 EUS-FNA でみられた無構造物からアミロイド沈着を疑い, コンゴ赤染色を行い偏光顕微鏡下で緑色調の屈折光を認めアミロイドーシスと診断したと報告している。コンゴ赤染色は細胞診標本においても壊死物との鑑別に有用と思われる。本例では PanNET の診断のため ROSE 後, LBC 標本から細胞転写による免疫細胞化学染色を行い, INSM-1 が腫瘍細胞の核に陽性を認め PanNET と確診できた。INSM-1 は Chromogranin-A, Synaptophysin, CD56 よりも感度, 特異度に優れ, 特に肺小細胞癌の診断や予後推定のための良い神経内分泌マーカーと報告されている¹⁰⁾。

Tanigawa ら¹¹⁾によれば PanNET 25 例全例に INSM-1 は陽性を示し, 対象とした充実性偽乳頭状腫瘍 5 例, 腺房細胞癌 7 例, 膵管癌 15 例では全例に陰性であることから, INSM-1 は PanNET の診断に有用な神経内分泌マーカーと報告している。

膵癌取扱い規約第 7 版[増補版]²⁾では, 細胞診における役割は, PanNET の特徴を示す細胞形態かどうかの判定が重要と記載されている。細胞所見の類似性から, 充実性偽乳頭状腫瘍や腺房細胞癌との鑑別が重要と思われる。細胞診における充実性偽乳頭状腫瘍との鑑別点は, 本例では核溝や乳頭状細胞集塊はみられず, 裸血管の分岐・錯綜であることが挙げられる。一方, 腺房細胞癌は顆粒状の中等量の細胞質をもつ卵円形の腫瘍形態であり鑑別された。本例の細胞診標本中に認められた分岐・錯綜する裸血管を含む無構造物は, 組織標本中に認められた間質のアミロイド物質の沈着に相当すると考えられる。PanNET にはインスリノーマ以外にもさまざまなホルモンや生理活性物質を分泌する病変が知られているが, 間質のアミロイド様物質沈着はインスリノーマに特徴的であり, 認められた場合には診断的価値が高いとされている^{3,12)}。ただしこのアミロイド物質が認められる症例は膵原発インスリノーマの 5% 程度とされている³⁾。本例では, このように比較的確率ではあるが特徴的な細胞所見を得ることができたことが腫瘍の質

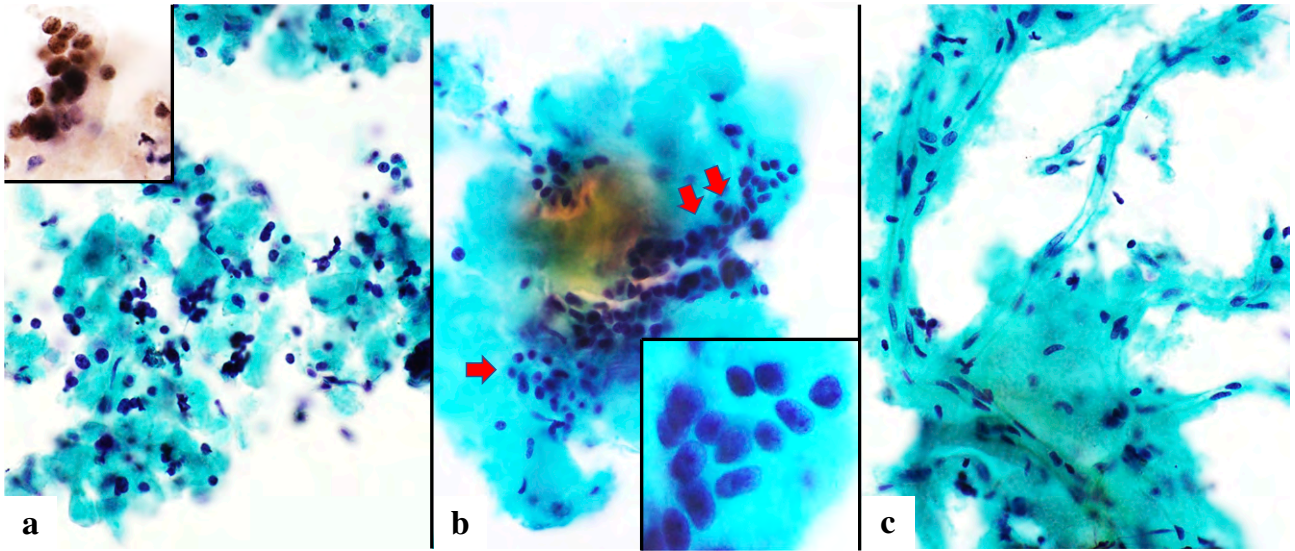


Fig. 2 ROSE of EUS-FNA specimens of the pancreas by the rapid CytoRich™ method and by immunocytochemical staining using the cell transfer technique.

a : The tumor cells are dispersed as isolated cells. Round, small naked nuclei with fine granular chromatin and unclear nucleoli are seen (Pap staining, ×60). Inset : Immunoreactive naked nuclear component characterized by strongly positive brown nuclear staining for INSM-1 (immunocytochemical staining, ×60). b : Tumor cells are arranged in rosette-like structures (arrow) and trabeculae (arrows) (Pap staining, ×60). Inset : Tumor cells showing small round or oval nuclei with granular chromatin (Pap staining, ×100). c : Spindle-shaped nuclei with vascular component for branching structures (Pap staining, ×60).

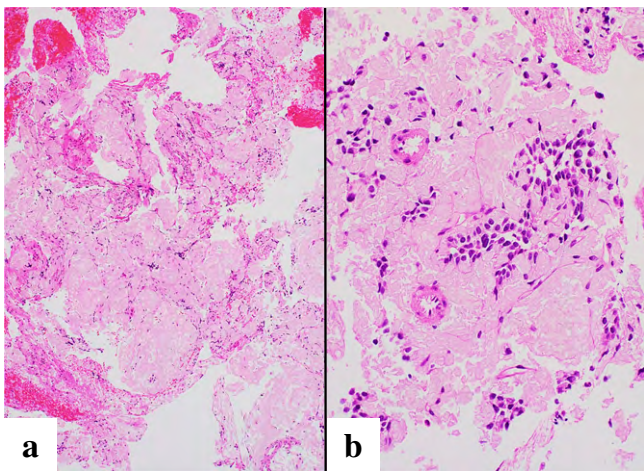


Fig. 3 Histological findings of cell block preparations.

a : A few tumor cells showing a low degree of atypia, scattered in an eosinophilic, amorphous and homogeneously dense stroma (H-E staining, ×10). b : Cells arranged in a trabecular pattern within the eosinophilic, amorphous and homogeneously dense stroma at higher magnification (H-E staining, ×40).

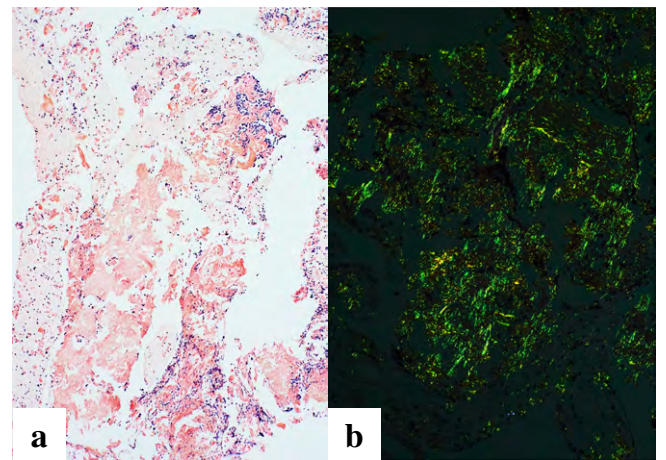


Fig. 4 Histological findings of cell block preparations of the EUS-FNA specimens.

a : Congo red staining showing positive reaction for amyloid deposition (Congo red staining, ×10). b : Polarized light microscopy after Congo red staining revealed the typical apple-green birefringence of the amyloid deposits (Congo red staining, ×20).

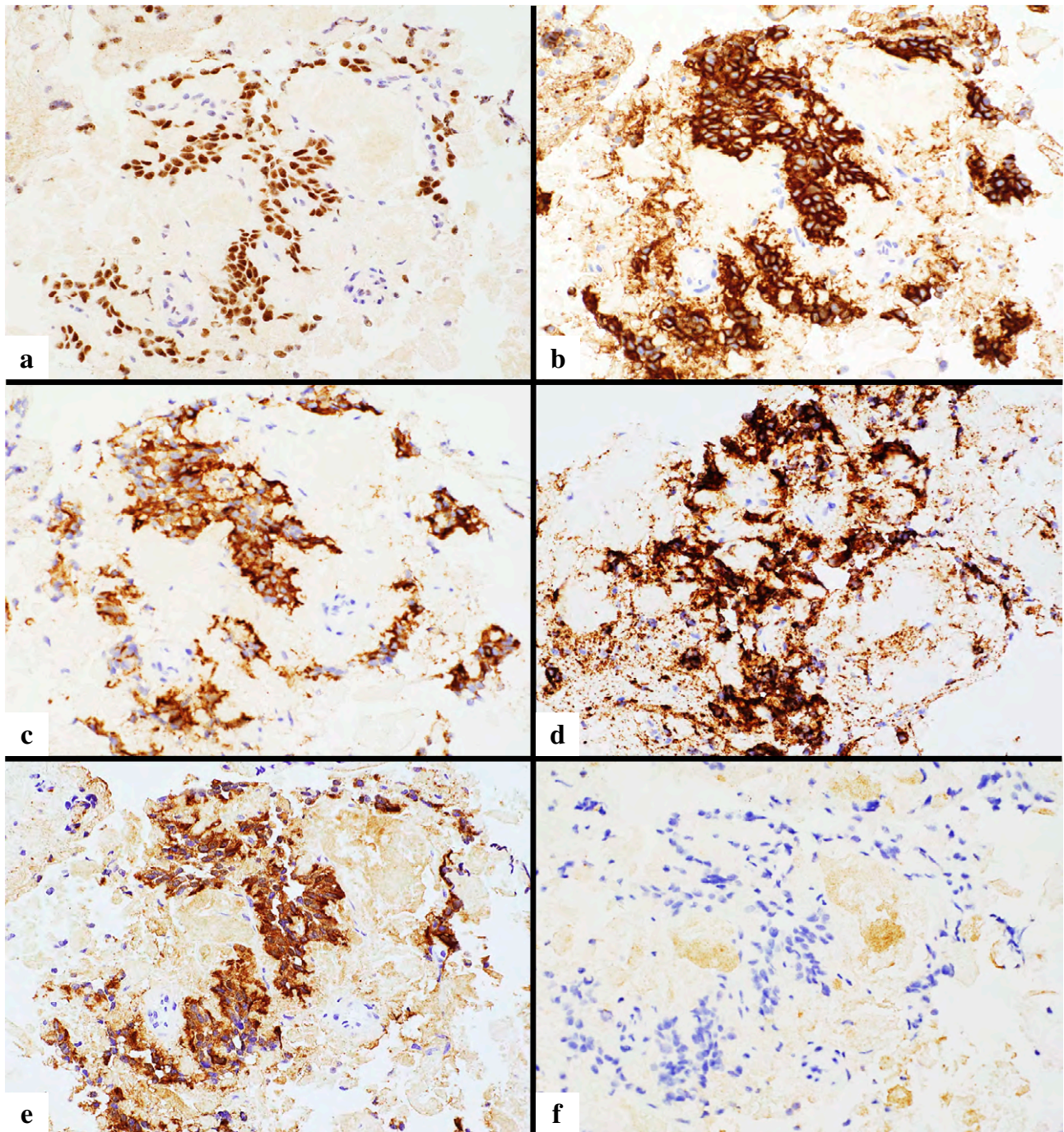


Fig. 5 Immunohistochemical features of the cell block preparations.

PanNET (G1) with amyloid deposition (insulinoma), component with strongly positive nuclear staining for INSM-1 (a), and strong and diffuse reactivity for chromogranin-A (b), synaptophysin (c), CD56 (d), and insulin (e). Diffuse reactivity for amyloid-A (f) (a-f : immunohistochemical staining, $\times 40$).

的診断の精度を高めることにつながった。したがって、PanNETが考えられる症例でこのような所見を認めた場合には積極的にインスリノーマの可能性を疑って検討を進めるべきと考えられる。なお無構造物質中には裸血管も多数認められているが、これは本来血管に富んでいるPanNET

の特徴が反映されたものと考えている。組織学的にアミロイド沈着物内には血管が多く含まれており、細胞診においてライトグリーン好染性の無構造物に含まれる分岐・錯綜する裸血管は、アミロイド沈着を伴うインスリノーマに広く認める重要な細胞診所見の一つと考えられる。本例と血

管新生についての報告例が乏しいため, 詳細について言及することは困難である。

ROSE では短時間での診断が求められるため, 本例と他の膵腫瘍との鑑別や壊死物・囊胞液との誤認を回避するため, アミロイド沈着を伴う PanNET の細胞学的特徴を知っておくことは重要と思われる。膵腫瘍に対する EUS-FNA で小型裸核状腫瘍細胞と, ささまざまな方向に分岐・錯綜する裸血管を含むライトグリーン好染性の無構造物質は, アミロイド沈着を伴う PanNET G1 (インスリノーマ) の重要な細胞学的所見であると考えられた。

筆者らは, 開示すべき利益相反状態はありません。

Abstract

Background : We predicted a PanNET with amyloid deposition by rapid on-site cytologic evaluation (ROSE) using the rapid CytoRich™ (CR) method in EUS-FNA cytology of the pancreas.

Case : A woman in her 60 s was detected as having pancreatic duct dilatation by abdominal ultrasonography during a health checkup. As part of further detailed evaluation, pancreatic EUS-FNA with ROSE was performed. ROSE using the CR method revealed light green-stained amorphous material, small tumor cells with naked nuclei, and branching/tortuous vessels with spindle-shaped endothelial cells. Based on these findings, the patient was suspected as having a PanNET with amyloid deposition. Sections prepared from cell blocks revealed deposits that showed orange-red staining with Congo red and apple-green birefringence under polarized light microscopy, indicative of amyloid deposition. Immunohistochemistry showed positive staining of the tumor cells for INSM-1, chromogranin-A, synaptophysin, cluster of differentiation CD56, insulin, and Amyloid-A, and the Ki-67 index was $\leq 1\%$. From these findings, we confirmed the diagnosis of insulin-producing PanNET G1 with amyloid deposition.

Conclusion : In EUS-FNA cytology of pancreatic tumors, the cytological findings of amorphous material containing small tumor cells with naked nuclei and branching/tortuous vessels should raise the suspicion of PanNET with amyloid deposition.

文 献

1) 福嶋敬宜. 16 睨. 深山正久, 森永正二郎, 編集主幹. 小田義

- 直, 坂本亨宇, 松野吉宏, 森谷卓也, 編. 外科病理学 I 第 5 版. 文光堂, 東京, 2020. 722-754.
- 2) 日本膵臓学会, 編. 膵癌取り扱い規約第 7 版 [増補版]. VII. 膵腫瘍の組織所見. VIII. 膵腫瘍の生検・細胞診所見. 金原出版, 東京, 2020. 71-113.
 - 3) Gill, A. J., Klimstra, D. S., Lam, A. K., et al. M. K. 10 Tumours of the pancreas. WHO Classification of Tumours · 5th Edition. Digestive System Tumours. IARC Press, Lyon, 2019. 296-372.
 - 4) Alessandro, G., Enrico, C. F., Jason, M. J., et al. Amyloid-Rich Pancreatic Neuroendocrine Tumors : a Potential Diagnostic Pitfall in Endoscopic Ultrasound-Guided Fine Needle Aspiration Cytology (EUS-FNAC). *Endocr Pathol* 2021 ; 32 : 318-325.
 - 5) Huimiao, J., Rajiv, P., Melissa, Y. C., et al. Pancreatic amyloidoma associated with elevated CA19-9 : A case diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol* 2015 ; 43 : 719-721.
 - 6) Albaz, S., Rajeev, A., Jose, J., et al. Psammoma bodies and abundant stromal amyloid in an endoscopic ultrasound guided fine needle aspirate (EUS-FNA) of a pancreatic neuroendocrine tumor : a potential pitfall. *Diagn Cytopathol* 2014 ; 42 : 766-771.
 - 7) 梅澤 敬, 梅森宮加, 堀口絢奈・ほか. 膵腫瘍超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診の液状処理細胞診とセルブロックによる診断精度—Direct-to-vial study—. *診断病理* 2017 ; 34 : 84-91.
 - 8) 梅澤 敬, 廣岡信一, 梅森宮加・ほか. 手術材料で診断された甲状腺乳頭癌 100 例を用いた liquid-based FNAC の有用性についての評価. *診断病理* 2019 ; 36 : 278-283.
 - 9) Somashekar, G. K., Manoop, S. B., Charles, H. M., et al. A first report of endoscopic ultrasound for the diagnosis of pancreatic amyloid deposition in immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis (primary amyloidosis). *JOP* 2013 ; 14 : 283-285.
 - 10) Sasaki, R., Kobayashi, M., Takahashi, N., et al. Insulinoma-associated Protein 1 (INSM1) Is a Better Marker for the Diagnosis and Prognosis Estimation of Small Cell Lung Carcinoma Than Neuroendocrine Phenotype Markers Such as Chromogranin A, Synaptophysin, and CD56. *Am J Surg Pathol* 2020 ; 44 : 757-764.
 - 11) Tanigawa, M., Nakayama, M., Taira, T., et al. Insulinoma-associated Protein 1 (INSM-1) is a useful marker for pancreatic neuroendocrine tumor. *Med Mol Morphol* 2018 ; 51 : 32-40.
 - 12) Westermarck, P., Grimelius, L., Polak, J. M., et al. Amyloid in polypeptide hormone-producing tumors. *Lab Invest* 1977 ; 37 : 212-215.

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) <https://www.mhlw.go.jp/content/000909926.pdf>) が遵守されていること。
※これらの指針は、学会誌各年 1 号に記載。
- 4) 論文の著作権は本学会に帰属し、著者は当学会による電子公開を承諾するものとする。セルフ・アーカイブ(自身のホームページ、所属機関のリポジトリなど)においては表題、所属、著者名、内容要旨の公開は学会誌の発行の後に認められる。
- 5) 論文投稿に際し、著者全員の利益相反自己申告書(様式 2)を添付すること。なお、書式は <http://www.jssc.or.jp/coi/> からダウンロードして用い、署名欄には自署する。この様式 2 に記載した利益相反の内容は論文末尾、文献の直前の場所に記される。規定された利益相反状態がない場合は、同部分に、「筆者らに、開示すべき利益相反状態はありません。」などの文言を入れる。

3. 投稿形式

- 1) 電子投稿とする。
- 2) 電子投稿の際には、以下のサイトからアクセスする。
<https://www.editorialmanager.com/jjssc/>

4. 執筆要項

- 1) 文章と文体

- (1) 用語は和文または英文とする。
- (2) 平仮名、常用漢字、現代仮名づかいを用いる。ただし、固有名詞や一般に用いられている学術用語はその限りではない。
- (3) 度量衡単位は cm, mm, μm , cm^2 , ml, l, g, mg など CGS 単位を用いる。
- (4) 外国人名、適当な和名のない薬品名、器具及び機械名、または疾患名、学術的表現、科学用語については原語を用いる。大文字は固有名詞及びドイツ語の名詞の頭文字に限る。英文での投稿原稿の場合も和文の場合に準ずる。
- (5) 医学用語は日本臨床細胞学会編集の「細胞診用語解説集」(<http://jssc.or.jp/wp-content/uploads/2015/05/kaisetsu.pdf>) に準拠すること。また、その略語を用いても良いが、はじめに完全な用語を書き、以下に略語を用いることを明らかにする。

2) 原稿の書き方

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

3) 電子ファイル

以下の電子ファイル形式を推奨する。

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

なお、図 (写真を含む) の解像度は、雑誌掲載サイズで 300dpi 以上が目安である。

4) 総説・原著・調査報告・症例報告・短報論文の様式

(1) 構成

タイトルページ、内容要旨、索引用語 (key words)、本文、利益相反状態の記載 (様式 2 の内容は論文末尾に添付する)、英文要旨、文献、図及び表の説明、図、表の順とする。原稿には通し頁番号をふる。タイトルページ (1 枚目) には、当該論文における修正稿回数 (初回、修正 1 など)、論文の種別 (原著、症例報告、短報など)、和文の表題 (50 字以内)、著者名、所属のほか論文別刷請求先、著作権の移譲と早期公開に対する同意を明記する。

2 枚目には内容要旨、索引用語を記載する。本文は内容要旨とは別に始める。

(2) 著者

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

原著：12 名以内

調査報告：10 名以内

症例報告：10 名以内

短報：6 名以内

編集者への手紙：6 名以内

総説：1 名を原則とする

(3) 内容要旨

編集者への手紙を除いて 500 字以内（短報は 300 字以内）にまとめ、以下のような小見出しをつける。

原著と調査報告：目的, 方法, 成績, 結論

症例報告：背景, 症例, 結論

短報：原著または症例報告に準ずる

総説と特集：論文の内容に応じて適宜設定

(4) 索引用語

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

key words 例：

胆嚢穿刺吸引細胞診—胆嚢癌 4 例の細胞像と組織像—

Gallbladder, Aspiration, Cancer, Morphology

肝細胞癌についての 1 考察

Hepatocellular carcinoma, Morphology, Review

喀痰中に卵巣明細胞腺癌細胞が見出されたまれな 1 例

Clear cell adenocarcinoma, Cytology, Sputum,

Metastasis, Case report

(5) 本文及び枚数制限

a. 原著・総説・調査報告

本文, 文献を含め 10,000 字以内 (おおむね A4 判 20 頁程度) とする。

表は, 10 枚以内とする。

図 (写真を含む) の枚数に制限はないが, 必要最小限の枚数とする。

b. 症例報告

本文, 文献を含め 6,000 字以内 (おおむね A4 判 12 頁程度) とする。

表は, 5 枚以内とする。

図 (写真を含む) に制限はないが, 必要最小限の枚数とする。

c. 短報

文字数を 3000 字以内とする。

図は 4 枚以内, 表は計 1 枚までとする。

d. 編集者への手紙

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

(6) 英文要旨

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

著者名のあとに, 以下の略号を用いてそれぞれの称号あるいは資格を付記する。

医師：M.D., M.D., M.I.A.C. あるいは M.D., F.I.A.C.

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

臨床検査技師：M. T., C. T., J. S. C., C. T., I. A. C., C. T., C. M. I. A. C., C. T., C. F. I. A. C. などを記載する。

要旨内容は英語で 250 語以内 (ただし表題, 著者名, 所属名は除く) とし, 以下のような小見出しをつけてまとめる。

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

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

総説：論文の内容に応じて適宜設定

短報：小見出しをつけずに 100 語以内にとめる

(7) 文献

a. 主要のものに限る。

原著・特集・調査報告：30 編以内

症例報告：15 編以内

短報：10 編以内

編集者への手紙：6 編以内

総説：特に編数の制限を定めない

b. 引用順に並べ, 本文中に肩付き番号を付す。

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

【雑誌の場合】

著者名 (和名はフルネームで, 欧文名は姓のみを

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

【単行本の場合】

著者名, 表題, 出版社名, 出版社所在都市名, 発行年(西暦).

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

(8) 図(写真を含む)・表

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

5) 特集論文の様式

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

6) 読者の声

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

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

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

(2) 掲載の可否は編集委員会にて決定する. なお, 投稿

内容に関連して当事者ないし第三者の意見の併載が必要であると本委員会が認めた場合には, 本委員会より該当者に執筆を依頼し, 併列して編集することがある.

7) 英文投稿の場合

A4判縦にダブルスペースで和文論文について記載した各種論文の分量(おおむねのページ数)を目安とする.

和文要旨を付し, 図・表その他は和文の場合に準ずる.

8) 英文校正証明書

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

5. 別 刷

別刷を希望するときは, 校正時に部数を明記して申し込む.

6. 論文の審査

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

7. 校 正

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

8. 掲 載 料

出来上がり4頁までを無料とし, 超過頁の掲載料は著者負担とする. 白黒写真製版代及びカラー写真, 邦文論文の英文校正料は学会負担とし, 別刷代については半額免除とする. 英文論文の場合は, 英文校正料は学会負担とし, 図版費を含めて掲載料を免除し, 別刷代の半額を免除する.

9. 依 頼 原 稿

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

10. 二重投稿の取り扱いについて

二重投稿の定義に関しては, 日本臨床細胞学会としては

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

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

なお、投稿者は以下の事項に留意する。

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

参考文献

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

11. 本規定の改定

投稿規定の改訂は、編集委員会にて決定し、本学会理事会の承認を得る。

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

添付 1 Acta Cytologica への投稿について

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

添付 2 以下の 2 項目は毎年の 1 号に掲載する。

- ・ヘルシンキ宣言
- ・人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 URL (<https://www.mhlw.go.jp/content/000909926.pdf>)

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

NOTICE TO CONTRIBUTORS

1. Authorial responsibility :

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

2. Categories of articles :

- 1) The categories of articles which can be submitted in this journal are *review articles*, *original articles*, *investigation reports*, *case reports*, *special articles*, *brief notes*, *letter to the editor*, and *reader's voices* (*requested articles* will be mentioned later).
- 2) The submitted articles should contribute to the advancement of clinical cytology and must be submitted exclusively to this journal.
- 3) Authors must observe the Declaration of Helsinki (recommendations for physicians conducting biomedical studies in humans) and the Ethical Guidelines for Medical and Biological Research Involving Human Subjects (Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Ministry of Health, Labour and Welfare, Ministry of Economy, Trade and Industry, Only Japanese text available), including privacy protection.
 - * These guidelines appear in the first issue in every year of this journal.
- 4) Copyright for articles published in this journal will be transferred to the Japanese Society of Clinical Cytology, and the authors must agree that the articles will be published electronically by the Society. The authors are permitted to post the title, affiliations, authors' names and the abstract of their article on a personal website or an institutional repository, after publication.
- 5) All authors will be required to complete a conflict of interest disclosure form as a part of the initial manuscript submission process. The form should be downloaded from <http://www.jscc.or.jp/coi/> and should be signed by each author. The corresponding author is responsible for obtaining completed forms from all authors of the manuscript. The form can be downloaded from <http://www.jscc.or.jp/coi/>. The statement has to be listed at the end of the text.

3. Submission style :

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

4. Instructions for manuscripts :

1) Text and writing style

- (1) Manuscript is to be written in Japanese or English.
- (2) Manuscript written in English doesn't need a Japanese abstract.
- (3) Weights and measures are expressed in CGS units (cm, mm, μm , cm^2 , ml, l, g, mg, etc.).
- (4) Names of non-Japanese individuals, drugs, instruments / machines, or diseases that have no proper Japanese terms, academic expressions and scientific terms are to be written in the original language. Capital letters should be used only for proper nouns and the first letter of German nouns. English manuscripts should be prepared essentially in the same manner as Japanese manuscripts.
- (5) Medical terms should be in accordance with the "Saibou-shinn yougo kaisetsu-syu (Handbook of cytological terminology)" edited by the Japanese Society of Clinical Cytology. Abbreviations of medical terms may be used, but the terms should be spelled out in full at their first occurrence in the text and the use of abbreviations is to be mentioned.

2) Manuscript preparation

Manuscripts are to be prepared in accordance with the web site (<https://www.editorialmanager.com/jjscc/>).

3) Electronic files

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

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

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

- (1) Manuscript format

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

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

(2) Authors

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

Original articles : no more than 12

Investigation reports : no more than 10

Case reports : no more than 10

Brief notes : no more than 6

Letter to the Editor : no more than 6

Review articles : just one author, as a general rule

(3) Abstract

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

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

Case reports : Background, Case (s), Conclusion

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

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

(4) Key words

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

beyond, the content.

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

Examples of Key words :

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

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

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

(5) Text and page limitations

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

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

Tables should not exceed 10.

Figures should not exceed minimal necessary number.

b. *Case reports* :

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

Figures should not exceed minimal necessary number.

c. *Brief notes* :

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

d. *Letter to the Editor*

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

(6) English abstract

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

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

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

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

The text of the abstract should not exceed 250 words (exclusive of the title, authors' names and affiliations), and the following headings are to be used.

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

Case reports : Background, Case (s), Conclusion

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

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

(7) References

- a. Only major references are to be listed.

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

Case reports : no more than 15 titles

Brief notes : no more than 10 titles

Letter to the Editor : no more than 6 titles

Review articles : no limit

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

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

For journals :

Name (s) of the author (s) (full names for Japanese names ; for European names, surnames of the first 3 authors spelled out, with

initials for the rest of the name, and other authors' names abbreviated "*et al*"). Title (full title should be given). Name of the journal (space) Year of publication : Volume : Page numbers. (just after publication or for the journal which has only doi, 'no more than doi' is acceptable)

For books :

Name (s) of the author (s). Title. Name of the publisher, Place of publication, Year of publication. If a citation is just one part of an independent book, the title should be followed by the name of the editor, the title of the book, name of the publisher, place of publication, the year of publication, and page numbers.

(8) Figures, tables

- a. Figure and table titles and their legends are to be written in English. Figures and tables are to be numbered thus : Figure 1, Table 1, etc. Provide simple titles and explanations in English.
- b. Clearly state where the figures and tables should be positioned in the text.
- c. Magnifications are to be stated for micrographs. The magnification of the objective lens at the time the figure was taken will be used as the magnification for photomicrographs (figures of cells or tissues). Authors are recommended to use scale bars in the figure. For electron micrographs, the magnification at which the figure was taken should be stated or scales included in the figure.
- d. If figures and tables from another published work are used in the article, permission for publication, including electronic publication, must be obtained from the original author (or organization), and the documents certifying this permission must be attached.

5) **Style of special articles**

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

same as for *original articles* and *review articles*.

6) *Reader's voices*

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

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

The text should be started on a new line.

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

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

7) *English manuscripts*

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

8) *Certification of proofreading*

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

5. *Reprints* :

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

galley proof.

6. *Review of the manuscript* :

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

7. *Proofreading* :

The publisher will send the first galley proof to the first author, who should check and return it within three days. When the person responsible for proofreading is someone other than the first author, the person's name and address must be clearly stated when the manuscript is submitted. Only errors can be corrected on proofs. Nothing that is not already in the manuscript can be added or corrected.

8. *Publishing fee* :

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

9. *Requested articles* :

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

10. *Duplicate submission* :

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

recognize a submission as follows :

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

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

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

The author should pay attention to some points as follows :

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

Reference :

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

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

11. Revision of these rules :

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

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

Appendix 1. Submission of manuscripts to Acta Cytologica

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

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

—Declaration of Helsinki

—Ethical Guidelines for Medical and Biological Research Involving Human Subjects(Only Japanese text available)

History of the Journal :

This Journal was established in 1962.

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

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

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

November 21, 2020

WORLD MEDICAL ASSOCIATION

ヘルシンキ宣言

人間を対象とする医学研究の倫理的原則

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

序 文

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

一 般 原 則

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

利、権利を向上させ守ることは医師の責務である。医師の知識と良心はこの責務達成のために捧げられる。

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

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

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

リスク、負担、利益

16. 医療および医学研究においてはほとんどの治療にリスクと負担が伴う。

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

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

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

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

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

社会的弱者グループおよび個人

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

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

20. 研究がそのグループの健康上の必要性または優先事項に應えるものであり、かつその研究が社会的弱者でないグループを対象として実施できない場合に限り、社会的弱者グループを対象とする医学研究は正当化される。さらに、そのグループは研究から得られた知識、実践または治療からの恩恵を受けるべきである。

科学的要件と研究計画書

21. 人間を対象とする医学研究は、科学的文献の十分な知識、その他関連する情報源および適切な研究室での実験ならびに必要な応じた動物実験に基づき、一般に認知された科学的諸原則に従わなければならない。研究に使用される動物の福祉は尊重されなければならない。

22. 人間を対象とする各研究の計画と実施内容は、研究計画書に明示され正当化されていなければならない。

研究計画書には関連する倫理的配慮について明記され、また本宣言の原則がどのように取り入れられてきたかを示すべきである。計画書は、資金提供、スポンサー、研究組織との関わり、起こり得る利益相反、被験者に対する報奨ならびに研究参加の結果として損害を受けた被験者の治療および／または補償の条項に関する情報を含むべきである。

臨床試験の場合、この計画書には研究終了後条項についての必要な取り決めも記載されなければならない。

研究倫理委員会

23. 研究計画書は、検討、意見、指導および承認を得るため研究開始前に関連する研究倫理委員会に提出されなければならない。この委員会は、その機能において透明性がなければならず、研究者、スポンサーおよびその他いかなる不適切な影響も受けず適切に運営されなければならない。委員会は、適用される国際的規範および基準はもとより、研究が実施される国または複数の国の法律と規制も考慮しなければならない。しかし、そのために本宣言が示す被験者に対する保護を減じあるいは排除することを許してはならない。

研究倫理委員会は、進行中の研究をモニターする権利を持たなければならない。研究者は、委員会に対してモニタリング情報とくに重篤な有害事象に関する情報を提供しなければならない。委員会の審議と承認を得ずに計画書を修正してはならない。研究終了後、研究者は研究知見と結論の要約を含む最終報告書を委員会に提出しなければならない。

プライバシーと秘密保持

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

インフォームド・コンセント

25. 医学研究の被験者としてインフォームド・コンセントを与える能力がある個人の参加は自発的でなければならない。家族または地域社会のリーダーに助言を求めることが適切な場合もあるが、インフォームド・コンセントを与える能力がある個人を本人の自主的な承諾なしに研究に参加させてはならない。
26. インフォームド・コンセントを与える能力がある人間を対象とする医学研究において、それぞれの被験者候補は、目的、方法、資金源、起こり得る利益相反、研究者の施設内での所属、研究から期待される利益と予測されるリスクならびに起こり得る不快感、研究終了後条項、その他研究に関するすべての面について十分に説明されなければならない。被験者候補は、いつでも不利益を受けることなしに研究参加を拒否する権利または参加の同意を撤回する権利があることを知らされなければならない。個々の被験者候補の具体的情報の必要性のみならずその情報の伝達方法についても特別な配慮をしなければならない。
- 被験者候補がその情報を理解したことを確認したうえで、医師またはその他ふさわしい有資格者は被験者候補の自主的なインフォームド・コンセントをできれば書面で求めなければならない。同意が書面で表明されない場合、その書面によらない同意は立会人のもとで正式に文書化されなければならない。
- 医学研究のすべての被験者は、研究の全体的成果について報告を受ける権利を与えられるべきである。
27. 研究参加へのインフォームド・コンセントを求める場合、医師は、被験者候補が医師に依存した関係にあるかまたは同意を強要されているおそれがあるかについて特別な注意を払わなければならない。そのような状況下では、インフォームド・コンセントはこうした関係とは完全に独立したふさわしい有資格者によって求められなければならない。
28. インフォームド・コンセントを与える能力がない被験者候補のために、医師は、法的代理人からインフォームド・コンセントを求めなければならない。これらの人々は、被験者候補に代表されるグループの健康増進を試みるための研究、インフォームド・コンセントを与える能力がある人々では代替して行うことができない研究、そして最小限のリスクと負担のみ伴う研究以外には、被験者候補の利益になる可能性のないような研究対象に含まれてはならない。

29. インフォームド・コンセントを与える能力がないと思われる被験者候補が研究参加についての決定に賛意を表することができる場合、医師は法的代理人からの同意に加えて本人の賛意を求めなければならない。被験者候補の不賛意は、尊重されるべきである。
30. 例えば、意識不明の患者のように、肉体的、精神的にインフォームド・コンセントを与える能力がない被験者を対象とした研究は、インフォームド・コンセントを与えることを妨げる肉体的・精神的状態がその研究対象グループに固有の症状となっている場合に限って行うことができる。このような状況では、医師は法的代理人からインフォームド・コンセントを求めなければならない。そのような代理人が得られず研究延期もできない場合、この研究はインフォームド・コンセントを与えられない状態にある被験者を対象とする特別な理由が研究計画書で述べられ、研究倫理委員会で承認されていることを条件として、インフォームド・コンセントなしに開始することができる。研究に引き続き留まる同意はできるかぎり早く被験者または法的代理人から取得しなければならない。
31. 医師は、治療のどの部分が研究に関連しているかを患者に十分に説明しなければならない。患者の研究への参加拒否または研究離脱の決定が患者・医師関係に決して悪影響を及ぼしてはならない。
32. バイオバンクまたは類似の貯蔵場所に保管されている試料やデータに関する研究など、個人の特長が可能な人間由来の試料またはデータを使用する医学研究のためには、医師は収集・保存および／または再利用に対するインフォームド・コンセントを求めなければならない。このような研究に関しては、同意を得ることが不可能か実行できない例外的な場合があり得る。このような状況では研究倫理委員会の審議と承認を得た後に限り研究が行われ得る。

プラセボの使用

33. 新しい治療の利益、リスク、負担および有効性は、以下の場合を除き、最善と証明されている治療と比較考量されなければならない：
- 証明された治療が存在しない場合、プラセボの使用または無治療が認められる；あるいは、説得力があり科学的に健全な方法論的理由に基づき、最善と証明されたものより効果が劣る治療、プラセボの使用または無治療が、その治療の有効性あるいは安全性を決定するために必要な場合、

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

研究終了後条項

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

研究登録と結果の刊行および普及

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

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

臨床における未実証の治療

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

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針

文部科学省

厚生労働省

経済産業省

令和3年3月23日

(令和4年3月10日一部改正)

目次

前文	66
第1章 総則	66
第1 目的及び基本方針	66
第2 用語の定義	66
第3 適用範囲	69
1 適用される研究	69
2 死者に係る情報	69
3 日本国外において実施される研究	69
第2章 研究者等の責務等	69
第4 研究者等の基本的責務	69
1 研究対象者等への配慮	69
2 教育・研修	70
第5 研究機関の長の責務等	70
1 研究に対する総括的な監督	70
2 研究の実施のための体制・規程の整備等	70
第3章 研究の適正な実施等	70
第6 研究計画書に関する手続	70
1 研究計画書の作成・変更	70
2 倫理審査委員会への付議	71
3 研究機関の長による許可等	71
4 研究の概要の登録	71
5 研究の適正な実施の確保	71
6 研究終了後の対応	71
第7 研究計画書の記載事項	72
第4章 インフォームド・コンセント等	73
第8 インフォームド・コンセントを受ける手続等	73
1 インフォームド・コンセントを受ける手続等	73
2 電磁的方法によるインフォームド・コンセントの取得	78
3 試料・情報の提供に関する記録	78
4 研究計画書の変更	78
5 説明事項	78
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	79

7	同意を受ける時点で特定されなかった研究への試料・情報の利用の手続	79
8	研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究の取扱い	79
9	インフォームド・コンセントの手続等の簡略化	80
10	同意の撤回等	80
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	80
1	代諾の要件等	80
2	インフォームド・アセントを得る場合の手続等	81
第5章	研究により得られた結果等の取扱い	81
第10章	研究により得られた結果等の説明	81
1	研究により得られた結果等の説明に係る手続等	81
2	研究に係る相談実施体制等	82
第6章	研究の信頼性確保	82
第11章	研究に係る適切な対応と報告	82
1	研究の倫理的妥当性及び科学的合理性の確保等	82
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	82
3	大臣への報告等	82
第12章	利益相反の管理	82
第13章	研究に係る試料及び情報等の保管	83
第14章	モニタリング及び監査	83
第7章	重篤な有害事象への対応	83
第15章	重篤な有害事象への対応	83
1	研究者等の対応	83
2	研究責任者の対応	84
3	研究機関の長の対応	84
第8章	倫理審査委員会	84
第16章	倫理審査委員会の設置等	84
1	倫理審査委員会の設置の要件	84
2	倫理審査委員会の設置者の責務	84
第17章	倫理審査委員会の役割・責務等	84
1	役割・責務	84
2	構成及び会議の成立要件等	85
3	迅速審査等	85
4	他の研究機関が実施する研究に関する審査	85
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	86
第18章	個人情報の保護等	86
1	個人情報等の取扱い	86
2	試料の取扱い	86
3	死者の試料・情報の取扱い	86
第10章	その他	86
第19章	施行期日	86
第20章	経過措置	86
第21章	見直し	86

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、以下のいずれかに該当する者は除く。

①新たに試料・情報を取得し、研究機関に提供のみを行う者

②既存試料・情報の提供のみを行う者

③委託を受けて研究に関する業務の一部についてのみ従事する者

(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であり、試料・情報のうち個人情報等について、個人情報保護法における本人の同意をいう。

(24) 代諾者

生存する研究対象者の意思及び利益を代弁できると考えられる者であって、当該研究対象者がインフォームド・コンセント又は適切な同意を与えることができる能力を欠くと客観的に判断される場合に、当該研究対象者の代わりに、研究者等又は既存試料・情報の提供のみを行う者に対してインフォームド・コンセント又は適切な同意を与えることができる者をいう。

(25) 代諾者等

代諾者に加えて、研究対象者が死者である場合にインフォームド・コンセント又は適切な同意を与えることができる者を含めたものをいう。

(26) インフォームド・アセント

インフォームド・コンセントを与える能力を欠くと客観的に判断される研究対象者が、実施又は継続されようとする研究に関して、その理解力に応じた分かりやすい言葉で説明を受け、当該研究を実施又は継続されることを理解し、賛意を表することをいう。

(27) 個人情報

個人情報保護法第2条第1項に規定する個人情報をいう。

(28) 個人識別符号

個人情報保護法第2条第2項に規定する個人識別符号をいう。

(29) 要配慮個人情報

個人情報保護法第2条第3項に規定する要配慮個人情報をいう。

(30) 仮名加工情報

個人情報保護法第2条第5項に規定する仮名加工情報をいう。

(31) 匿名加工情報

個人情報保護法第2条第6項に規定する匿名加工情報をいう。

(32) 個人関連情報

個人情報保護法第2条第7項に規定する個人関連情報をいう。

(33) 個人情報等

個人情報、仮名加工情報、匿名加工情報及び個人関連情報をいう。

(34) 削除情報等

個人情報保護法第41条第2項に規定する削除情報等をいう。

(35) 加工方法等情報

個人情報の保護に関する法律施行規則（平成28年個人情報保護委員会規則第3号、以下「個人情報保護法施行規則」という。）第35条第1号に規定する加工方法等情報をいう。

(36) 有害事象

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

(37) 重篤な有害事象

有害事象のうち、次に掲げるいずれかに該当するものをいう。

①死に至るもの

②生命を脅かすもの

③治療のための入院又は入院期間の延長が必要となるもの

④永続的又は顕著な障害・機能不全に陥るもの

⑤子孫に先天異常を来すもの

(38) 予測できない重篤な有害事象

重篤な有害事象のうち、研究計画書、インフォーム

ド・コンセントの説明文書等において記載されていないもの又は記載されていてもその性質若しくは重症度が記載内容と一致しないものをいう。

(39) モニタリング

研究が適正に行われることを確保するため、研究がどの程度進捗しているか並びにこの指針及び研究計画書に従って行われているかについて、研究責任者が指定した者に行わせる調査をいう。

(40) 監査

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

(41) 遺伝カウンセリング

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

第3 適用範囲

1 適用される研究

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

また、次に掲げるいずれかに該当する研究は、この指針の対象としない。

ア 法令の規定により実施される研究

イ 法令の定める基準の適用範囲に含まれる研究

ウ 試料・情報のうち、次に掲げるもののみを用いる研究

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

②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（外国の研究機関と共同して研究を実施する場合を含む。）は、この指針に従うとともに、研究が実施される国又は地域の法令、指針等の基準を遵守しなければならない。ただし、この指針の規定と比較して研究が実施される国又は地域の法令、指針等の基準の規定が厳格な場合には、この指針の規定に代えて当該研究が実施される国又は地域の法令、指針等の基準の規定により研究を実施するものとする。

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

①インフォームド・コンセントについて適切な措置が講じられる旨

②研究に用いられる個人情報の保護について適切な措置が講じられる旨

第2章 研究者等の責務等

第4 研究者等の基本的責務

1 研究対象者等への配慮

(1) 研究者等は、研究対象者の生命、健康及び人権を尊重して、研究を実施しなければならない。

(2) 研究者等は、法令、指針等を遵守し、当該研究の実施について倫理審査委員会の審査及び研究機関の長の許可を受けた研究計画書に従って、適正に研究を実施しなければならない。

(3) 研究者等は、研究を実施するに当たっては、原則としてあらかじめインフォームド・コンセントを受けなければならない。

(4) 研究者等は、研究対象者等及びその関係者からの相談、問合せ、苦情等（以下「相談等」という。）に適切かつ迅速に対応しなければならない。

(5) 研究者等は、研究の実施に携わる上で知り得た情報を正当な理由なく漏らしてはならない。研究の実施に携わらなくなった後も、同様とする。

(6) 研究者等は、地域住民等一定の特徴を有する集団を対象に、当該地域住民等の固有の特徴を明らかにする可能性がある研究を実施する場合には、研究対

象者等及び当該地域住民等を対象に、研究の内容及び意義について説明し、研究に対する理解を得よう努めなければならない。

2 教育・研修

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

第5章 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、研究対象者等及びその関係者の人権又は研究者等及びその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じた上で、研究結果等、研究に関する情報が適切に公表されることを確保しなければならない。
- (4) 研究機関の長は、当該研究機関における研究がこの指針に適合していることについて、必要に応じ、自ら点検及び評価を行い、その結果に基づき適切な対応をとらなければならない。
- (5) 研究機関の長は、倫理審査委員会が行う調査に協力しなければならない。
- (6) 研究機関の長は、研究に関する倫理並びに研究の実施に必要な知識及び技術に関する教育・研修を当

該研究機関の研究者等が受けることを確保するための措置を講じなければならない。また、自らもこれらの教育・研修を受けなければならない。

- (7) 研究機関の長は、当該研究機関において定められた規程により、この指針に定める権限又は事務を当該研究機関内の適当な者に委任することができる。

第3章 研究の適正な実施等

第6章 研究計画書に関する手続

1 研究計画書の作成・変更

- (1) 研究責任者は、研究を実施しようとするときは、あらかじめ研究計画書を作成しなければならない。また、研究計画書の内容と異なる研究を実施しようとするときは、あらかじめ研究計画書を変更しなければならない。
- (2) 研究責任者は、(1)の研究計画書の作成又は変更にあたっては、研究の倫理的妥当性及び科学的合理性が確保されるよう考慮しなければならない。また、研究対象者への負担並びに予測されるリスク及び利益を総合的に評価するとともに、負担及びリスクを最小化する対策を講じなければならない。
- (3) 多機関共同研究を実施する研究責任者は、当該多機関共同研究として実施する研究に係る業務を代表するため、当該研究責任者の中から、研究代表者を選任しなければならない。
- (4) 研究代表者は、多機関共同研究を実施しようとする場合には、各共同研究機関の研究責任者の役割及び責任を明確にした上で一の研究計画書を作成又は変更しなければならない。
- (5) 研究責任者は、研究に関する業務の一部について委託しようとする場合には、当該委託業務の内容を定めた上で研究計画書を作成又は変更しなければならない。
- (6) 研究責任者は、研究に関する業務の一部を委託する場合には、委託を受けた者が遵守すべき事項について、文書又は電磁的方法（電子情報処理組織を使用する方法その他の情報通信の技術を利用する方法をいう。以下同じ。）により契約を締結するとともに、委託を受けた者に対する必要かつ適切な監督を行わなければならない。
- (7) 研究責任者は、侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって通常の診療を超える医療行為を伴うものを実施しようとする場合には、当該研究に関連して研究対象者に生じた健康被害に対する補償を行うために、あらかじめ、保険への加入その他の必要な

措置を適切に講じなければならない。

2 倫理審査委員会への付議

- (1) 研究責任者は、研究の実施の適否について、倫理審査委員会の意見を聴かななければならない。
- (2) 研究代表者は、原則として、多機関共同研究に係る研究計画書について、一の倫理審査委員会による一括した審査を求めなければならない。
- (3) 研究責任者は、倫理審査委員会に意見を聴いた後に、その結果及び当該倫理審査委員会に提出した書類、その他研究機関の長が求める書類を研究機関の長に提出し、当該研究機関における当該研究の実施について、許可を受けなければならない。
- (4) (1) から (3) までの規定にかかわらず、公衆衛生上の危害の発生又は拡大を防止するため緊急に研究を実施する必要があると判断される場合には、当該研究の実施について倫理審査委員会の意見を聴く前に研究機関の長の許可のみをもって研究を実施することができる。この場合において、研究責任者は、許可後遅滞なく倫理審査委員会の意見を聴くものとし、倫理審査委員会が研究の停止若しくは中止又は研究計画書の変更をすべきである旨の意見を述べたときは、当該意見を尊重し、研究を停止し、若しくは中止し、又は研究計画書を変更するなど適切な対応をとらなければならない。
- (5) 研究責任者は、多機関共同研究について (2) の規定によらず個別の倫理審査委員会の意見を聴く場合には、共同研究機関における研究の実施の許可、他の倫理審査委員会における審査結果及び当該研究の進捗に関する状況等の審査に必要な情報についても当該倫理審査委員会へ提供しなければならない。

3 研究機関の長による許可等

- (1) 研究機関の長は、研究責任者から研究の実施の許可を求められたときは、倫理審査委員会の意見を尊重しつつ、当該研究の実施の許可又は不許可その他研究に関し必要な措置について決定しなければならない。この場合において、研究機関の長は、倫理審査委員会が研究の実施について不相当である旨の意見を述べたときには、当該研究の実施を許可してはならない。
- (2) 研究機関の長は、当該研究機関において行われている研究の継続に影響を与えると考えられる事実を知り、又は情報を得た場合には、必要に応じて速やかに、研究の停止、原因の究明等の適切な対応をとらなければならない。
- (3) 研究機関の長は、研究の実施の適正性若しくは研

究結果の信頼を損なう若しくはそのおそれのある事実を知り、又は情報を得た場合には、速やかに必要な措置を講じなければならない。

4 研究の概要の登録

- (1) 研究責任者は、介入を行う研究について、厚生労働省が整備するデータベース (Japan Registry of Clinical Trials : jRCT) 等の公開データベースに、当該研究の概要をその実施に先立って登録し、研究計画書の変更及び研究の進捗に応じて更新しなければならない。また、それ以外の研究についても当該研究の概要をその研究の実施に先立って登録し、研究計画書の変更及び研究の進捗に応じて更新するよう努めなければならない。
- (2) (1) の登録において、研究対象者等及びその関係者の人権又は研究者等及びその関係者の権利利益の保護のため非公開とすることが必要な内容として、倫理審査委員会の意見を受けて研究機関の長が許可したものについては、この限りでない。

5 研究の適正な実施の確保

- (1) 研究責任者は、研究計画書に従って研究が適正に実施され、その結果の信頼性が確保されるよう、当該研究の実施に携わる研究者をはじめとする関係者を指導・管理しなければならない。
- (2) 研究責任者は、侵襲を伴う研究の実施において重篤な有害事象の発生を知った場合には、速やかに必要な措置を講じなければならない。

6 研究終了後の対応

- (1) 研究責任者は、研究を終了 (中止の場合を含む。以下同じ。) したときは、その旨及び研究結果の概要を文書又は電磁的方法により遅滞なく倫理審査委員会及び研究機関の長に報告しなければならない。
- (2) 研究責任者は、研究を終了したときは、遅滞なく、研究対象者等及びその関係者の人権又は研究者等及びその関係者の権利利益の保護のために必要な措置を講じた上で、当該研究の結果を公表しなければならない。また、侵襲 (軽微な侵襲を除く。) を伴う研究であって介入を行うものについて、結果の最終の公表を行ったときは、遅滞なく研究機関の長へ報告しなければならない。
- (3) 研究責任者は、介入を行う研究を終了したときは、4 (1) で当該研究の概要を登録した公開データベースに遅滞なく、当該研究の結果を登録しなければならない。また、それ以外の研究についても当該研究の結果の登録に努めなければならない。
- (4) 研究責任者は、通常の診療を超える医療行為を伴

う研究を実施した場合には、当該研究を終了した後においても、研究対象者が当該研究の結果により得られた最善の予防、診断及び治療を受けることができるよう努めなければならない。

第7 研究計画書の記載事項

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

- ①研究の名称
- ②研究の実施体制(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8の規定による研究を実施しようとする場合には、同規定に掲げる要件の全てを満たしていることについて判断する方法

⑲研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容

⑳侵襲を伴う研究の場合には、重篤な有害事象が発生した際の対応

㉑侵襲を伴う研究の場合には、当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容

㉒通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応

㉓研究に関する業務の一部を委託する場合には、当該業務内容及び委託先の監督方法

㉔研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容

㉕第14の規定によるモニタリング及び監査を実施する場合には、その実施体制及び実施手順

(2) 試料・情報の収集・提供を実施する場合の研究計画書に記載すべき事項は、原則として以下のとおりとする。ただし、倫理審査委員会の意見を受けて研究機関の長が許可した事項については、この限りでない。

①試料・情報の収集・提供の実施体制(試料・情報の収集・提供を行う機関の名称及び研究者等の氏名を含む。)

②試料・情報の収集・提供の目的及び意義

③試料・情報の収集・提供の方法及び期間

④収集・提供を行う試料・情報の種類

⑤第8の規定によるインフォームド・コンセントを受ける手続等(インフォームド・コンセントを受ける場合には、同規定による説明及び同意に関する事項を含む。)

⑥個人情報等の取扱い(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, その旨と同意を受ける時点において想定される内容

第 4 章 インフォームド・コンセント等

第 8 インフォームド・コンセントを受ける手続等

1 インフォームド・コンセントを受ける手続等

研究者等が研究を実施しようとするとき又は既存試料・情報の提供のみを行う者が既存試料・情報を提供しようとするときは, 当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けた研究計画書に定めるところにより, それぞれ次の (1) から (5) までの手続に従って, 原則としてあらかじめインフォームド・コンセントを受けるとともに, 外国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

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, 9 (1) ①から③までの要件を満たし, かつ, 次に掲げるいずれかの要件に該当するときは, 9 (2) ①から③までに掲げるもののうち適切な措置を講ずることによって, 要配慮個人情報を取得し, 利用することができる。

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

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

(ii) (i) 以外の場合

研究者等は, 必ずしもインフォームド・コンセントを受けることを要しないが, インフォームド・コンセントを受けない場合には, 当該研究の実施について, 6①から⑨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、次に掲げるいずれか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・情報の全てが次のいずれかに該当するとき

- 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、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、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、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ついての研究対象者等の同意のみが与えられているときであって、次に掲げる要件の全てを満たしているとき

- ①当該研究の実施について、6①、②、⑥及び⑦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)又は(イ)のいずれにも該当せず、社会的に重要性の高い研究に当該既存試料・情報が利用される場合であって、研究対象者等に6①、②及び⑥から⑨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の①から③までに掲げる要件の全て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

(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、②及び⑥から⑨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場合

(イ) (ア)に該当せず、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ついての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、次に掲げる要件の全てを満たしているとき

- ①当該研究の実施について、6①、②、⑥及び⑦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) 又は (イ) のいずれにも該当せず、研究対象者等に6①, ②及び⑥から⑨までの事項を通知した上で適切な同意を受けている場合又は次の①から③までに掲げる要件の全てを満たしている場合
- ①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
- (ii) 当該研究を実施しようとする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, ②及び⑥から⑨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、次のいずれかに該当するときは、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、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、可能な限り研究対象者等が拒否できる機会を設けるよう努め、次に掲げるいずれかの要件に該当する場合であって、9(1)に掲げる要件を全て満たし、9(2)の規定による適切な措置が講じられるとき
- ①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
- ②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
- ③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
- (ウ) (ア) 又は (イ) のいずれにも該当しない場合であって、研究対象者等に6①から⑤まで、⑧及び⑨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の①から③までに掲げる要件の全てを満たしているとき
- ① (イ) ①から③までのいずれかの要件を満たしていること
- ②当該研究の実施並びに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⑤まで、⑧及び⑨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（ウ）までのいずれかに該当するときは、当該手続を行うことを要しない。

（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、次に掲げるいずれかに該当するとき

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、ア（イ）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、「個人関連情報」と読み替えた場合にア（イ）①から③までのいずれかに該当するとき又は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とき

（イ）（ア）に該当せず、適切な同意を受けることが困難な場合であって、次に掲げるいずれかに該当するとき

①当該研究に用いられる情報が匿名加工情報であるとき

②①に該当せず、当該研究に用いられる情報が提供されることについて、可能な限り研究対象者等が拒否できる機会を設けるよう努め、ア（イ）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、「当該研究に用いられる情報」と読み替えた場合にア（イ）①から③までのいずれかの要件に該当するときであって、9(1)に掲げる要件を全て満たし、9(2)の規定により適切な措置が講じられるとき

（ウ）当該研究に用いられる情報が、（ア）又は（イ）に該当せず、適切な同意を受けることが困難な場合であって、ア（ウ）の規定中「（ア）又は（イ）のいずれにも該当しない場合であって、研究対象者等に6①から⑤まで、⑧及び⑨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」を削除し、「試料及び要配慮個人情報」とあるのを、「当該研究に用いられる情報」と読み替えた場合にア（ウ）の要件を満たすとき

（4）既存試料・情報の提供のみを行う者の手続

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

ア 既存試料・情報の提供のみを行う者が所属する機関の長は、適正に既存試料・情報を提供するために必要な体制及び規程（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若しくは（イ）①により既存試料・情報の提供を行う場合、その提供について既存試料・情報の提供のみを行う機関の長が把握できるようにすること

ウ 既存試料・情報の提供のみを行う者は、（3）ア（イ）若しくは（ウ）又はイ（ア）②、（イ）②若しくは（ウ）により既存試料・情報を提供しようとするときは、倫理審査委員会の意見を聴いた上で、既存試料・情報の提供のみを行う機関の長の許可を得ていること

（5）（3）の手続に基づく既存試料・情報の提供を受けて研究を実施しようとする場合

（3）の手続に基づく既存試料・情報の提供を受けて研究を実施しようとする場合、研究者等は、次のア及びイの手続を行わなければならない。

ア 研究者等は、次に掲げる全ての事項を確認すること

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

（イ）当該既存試料・情報の提供を行った他の機関の名称、住所及びその長の氏名

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

イ 既存試料・情報の提供を受ける場合（（3）ア（ア）又はイ（ア）①若しくは（イ）①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（ウ）又はイ（ウ）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、②及び⑥から⑨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

(ウ) (3) ア (イ) 又はイ (イ) ②に該当することにより、既存試料・情報の提供を受けて研究しようとする場合には、9 (1) に掲げる要件を全て満たし、9 (2) の規定による適切な措置を講ずること

(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（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（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、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、次に掲げるいずれかに該当するときは、この限りでない。

(ア) 提供する試料・情報の全てが次の①又は②に該当すること

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。）の全てが次の (i) から (iii) までのいずれかに該当し、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が把握できるようにしていること

(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とき

(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とき

(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。）であるとき

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、次の (i) から (iii) までのいずれか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場合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) 適切な同意を受けることが困難な場合であって、(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) に該当しないときに、(ア) ② (i) から (iii) までのいずれかに該当し、9 (1) に掲げる要件を全て満たし、9 (2) の規定による適切な措置を講ずるときは、倫理審査委員会の意見を聴いた上で、試料・情報の提供を行う機関の長の許可を得ていること

(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、次の①から③までに掲げる要件の全てを満たしていることについて倫理審査委員会の意見を聴いた上で、試料・情報の提供を行う機関の長の許可を得ていること

① (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、6①から⑤まで、⑧及び⑨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・情報を提供する者は、アにより研究対象者等の適切な同意を受けようとする場合には、あらかじめ、次に掲げる情報を当該研究対象者等に提供しなければならない。

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が把握できるようにしなければならない。

(2) 試料・情報の提供を受ける場合

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

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

4 研究計画書の変更

研究者等は、研究計画書を変更して研究を実施しようとする場合には、変更箇所について、原則として改めて1の規定によるインフォームド・コンセントの手続等を行わなければならない。ただし、倫理審査委員会の意見を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)

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研究対象者等に経済的負担又は謝礼がある場合には、その旨及びその内容
 - ⑰通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、他の治療方法等に関する事項
 - ⑱通常の診療を超える医療行為を伴う研究の場合には、研究対象者への研究実施後における医療の提供に関する対応
 - ⑲侵襲を伴う研究の場合には、当該研究によって生じた健康被害に対する補償の有無及びその内容
 - ⑳研究対象者から取得された試料・情報について、研究対象者等から同意を受ける時点では特定されない将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する場合がある場合には、その旨と同意を受ける時点において想定される内容
 - ㉑侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を行うもの場合には、研究対象者の秘密が保全されることを前提として、モニタリングに従事する者及び監査に従事する者並びに倫理審査委員会が、必要な範囲内において当該研究対象者に関する試料・情報を閲覧する旨
- 6 研究対象者等に通知し、又は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試料・情報の提供を行う機関の名称及びその長の氏名
 - ④提供する試料・情報の取得の方法
 - ⑤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つては、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
 - ⑥利用する者の範囲
 - ⑦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
 - ⑧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
 - ⑨⑧の研究対象者等の求めを受け付ける方法
- 7 同意を受ける時点で特定されなかった研究への試料・情報の利用の手続
- 研究者等は、研究対象者等から同意を受ける時点で想定される試料・情報の利用目的等について可能な限り説明した場合であつて、その後、利用目的等が新たに特定されたときは、研究計画書を作成又は変更した上で、新たに特定された利用目的等についての情報を研究対象者等に通知し、又は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なければならない。
- 8 研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じている状況における研究の取扱い
- 研究者等は、あらかじめ研究計画書に定めるところにより、次に掲げる要件の全てに該当すると判断したときは、研究対象者等の同意を受けずに研究を実施することができる。ただし、当該研究を実施した場合には、速やかに、5の規定による説明事項を記載した文書又は電磁的方法によりインフォームド・コンセントの手続を行わなければならない。
- ①研究対象者に緊急かつ明白な生命の危機が生じていること
 - ②介入を行う研究の場合には、通常の診療では十分な効果が期待できず、研究の実施により研究対象者の生命の危機が回避できる可能性が十分であると認められること
 - ③研究の実施に伴って研究対象者に生じる負担及びリスクが必要最小限のものであること
 - ④代諾者又は代諾者となるべき者と直ちに連絡を取る

ことができないこと

9 インフォームド・コンセントの手続等の簡略化

1又は4の規定において、(1)①から④までに掲げる要件を全て満たし、(2)①から③までに掲げる手続が認められる場合には、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) 研究者等又は既存試料・情報の提供のみを行う者は、次に掲げる要件の全てに該当する研究を実施しようとする場合には、当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けた研究計画書に定めるところにより、1及び4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

(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

10 同意の撤回等

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

その理由について、研究者等が研究対象者等に説明し、理解を得よう努めなければならない。

- ①研究が実施又は継続されることに関して与えた同意の全部又は一部の撤回
- ②研究について通知され、又は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。）
- ③8の規定によるインフォームド・コンセントの手続における、研究が実施又は継続されることの全部又は一部に対する拒否
- ④代諾者が同意を与えた研究について、研究対象者からのインフォームド・コンセントの手続における、当該研究が実施又は継続されることの全部又は一部に対する拒否

第9 代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合の手続等

1 代諾の要件等

(1) 研究者等又は既存試料・情報の提供のみを行う者が、第8の規定による手続において代諾者等からインフォームド・コンセントを受ける場合には、次に掲げる要件の全てを満たさなければならない。

ア 研究計画書に次に掲げる全ての事項が記載されていること

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

イ 研究対象者が次に掲げるいずれかに該当していること

(ア) 未成年者であること。ただし、研究対象者が中学校等の課程を修了している又は16歳以上の未成年者であり、かつ、研究を実施されることに関する十分な判断能力を有すると判断される場合であって、次に掲げる全ての事項が研究計画書に記載され、当該研究の実施について倫理審査委員会の意見を聴き、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、次に掲げる事項について考慮する必要がある。

ア 当該結果等が研究対象者の健康状態等を評価するための情報として、その精度や確実性が十分であるか

イ 当該結果等が研究対象者の健康等にとって重要な事実であるか

ウ 当該結果等の説明が研究業務の適正な実施に著しい支障を及ぼす可能性があるか

(2) 研究者等は、研究対象者等からインフォームド・コンセントを受ける際には、(1)における研究により得られた結果等の説明に関する方針を説明し、理解を得なければならない。その上で、研究対象者等が当該研究により得られた結果等の説明を希望しない場合には、その意思を尊重しなければならない。ただし、研究者等は、研究対象者等が研究により得られた結果等の説明を希望していない場合であっても、その結果等が研究対象者、研究対象者の血縁者等の生命に重大な影響を与えることが判明し、かつ、有効な対処方法があるときは、研究責任者に報告しなければならない。

(3) 研究責任者は、(2)の規定により報告を受けた場合には、研究対象者等への説明に関して、説明の可否、方法及び内容について次の観点を含めて考慮し、倫理審査委員会の意見を求めなければならない。

①研究対象者及び研究対象者の血縁者等の生命に及ぼす影響

②有効な治療法の有無と研究対象者の健康状態

③研究対象者の血縁者等が同一の疾患等に罹患している可能性

④インフォームド・コンセントに際しての研究結果等の説明に関する内容

(4) 研究者等は、(3)における倫理審査委員会の意見を踏まえ、研究対象者等に対し、十分な説明を行った上で、当該研究対象者等の意向を確認し、なお説明を希望しない場合には、説明してはならない。

(5) 研究者等は、研究対象者等の同意がない場合には、研究対象者の研究により得られた結果等を研究対象者等以外の人に対し、原則として説明してはならない。ただし、研究対象者の血縁者等が、研究により得られた結果等の説明を希望する場合であって、研究責任者が、その説明を求める理由と必要性を踏まえ説明することの可否について倫理審査委員会の意見を聴いた上で、必要と判断したときはこの限りでない。

2 研究に係る相談実施体制等

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

第6章 研究の信頼性確保

第11 研究に係る適切な対応と報告

1 研究の倫理的妥当性及び科学的合理性の確保等

- (1) 研究者等は、研究の倫理的妥当性又は科学的合理性を損なう又はそのおそれがある事実を知り、又は情報を得た場合（(2)に該当する場合を除く.）には、速やかに研究責任者に報告しなければならない。
- (2) 研究者等は、研究の実施の適正性又は研究結果の信頼を損なう又はそのおそれがある事実を知り、又は情報を得た場合には、速やかに研究責任者又は研究機関の長に報告しなければならない。
- (3) 研究者等は、研究に関連する情報の漏えい等、研究対象者等の人権を尊重する観点又は研究の実施上の観点から重大な懸念が生じた場合には、速やかに研究機関の長及び研究責任者に報告しなければならない。

2 研究の進捗状況の管理・監督及び有害事象等の把握・報告

- (1) 研究責任者は、研究の実施に係る必要な情報を取得するなど、研究の適正な実施及び研究結果の信頼性の確保に努めなければならない。
- (2) 研究責任者は、1 (1) による報告を受けた場合であって、研究の継続に影響を与えられらるるものを得た場合（(3)に該当する場合を除く.）には、遅滞なく、研究機関の長に報告し、必要に応じて、

研究を停止し、若しくは中止し、又は研究計画書を変更しなければならない。

- (3) 研究責任者は、1 (2) 又は (3) による報告を受けた場合には、速やかに研究機関の長に報告し、必要に応じて、研究を停止し、若しくは中止し、又は研究計画書を変更しなければならない。
- (4) 研究責任者は、研究の実施において、当該研究により期待される利益よりも予測されるリスクが高いと判断される場合又は当該研究により十分な成果が得られた若しくは十分な成果が得られないと判断される場合には、当該研究を中止しなければならない。
- (5) 研究責任者は、研究計画書に定めるところにより、研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況を倫理審査委員会及び研究機関の長に報告しなければならない。
- (6) 研究責任者は、多機関共同研究を実施する場合には、共同研究機関の研究責任者に対し、当該研究に関連する必要な情報を共有しなければならない。
- (7) 研究機関の長は、1 (2) 若しくは (3) 又は2 (2) 若しくは (3) の規定による報告を受けた場合には、必要に応じて、倫理審査委員会の意見を聴き、速やかに研究の中止、原因究明等の適切な対応を取らなければならない。この場合、倫理審査委員会が意見を述べる前においては、必要に応じ、研究責任者に対し、研究の停止又は暫定的な措置を講ずるよう指示しなければならない。

3 大臣への報告等

- (1) 研究機関の長は、当該研究機関が実施している又は過去に実施した研究について、この指針に適合していないことを知った場合（1 (2) 若しくは (3) 又は2 (2) 若しくは (3) の規定による報告を含む.）には、速やかに倫理審査委員会の意見を聴き、必要な対応を行うとともに、不適合の程度が重大であるときは、その対応の状況・結果を厚生労働大臣（文部科学省の所管する研究機関にあっては文部科学大臣及び厚生労働大臣、経済産業省の所管する研究機関にあっては厚生労働大臣及び経済産業大臣、以下単に「大臣」という.）に報告し、公表しなければならない。
- (2) 研究機関の長は、当該研究機関における研究がこの指針に適合していることについて、大臣又はその委託を受けた者（以下「大臣等」という.）が実施する調査に協力しなければならない。

第12 利益相反の管理

- (1) 研究者等は、研究を実施するときは、個人の収益等、

当該研究に係る利益相反に関する状況について、その状況を研究責任者に報告し、透明性を確保するよう適切に対応しなければならない。

- (2) 研究責任者は、医薬品又は医療機器の有効性又は安全性に関する研究等、商業活動に関連し得る研究を実施する場合には、当該研究に係る利益相反に関する状況を把握し、研究計画書に記載しなければならない。
- (3) 研究者等は、(2) の規定により研究計画書に記載された利益相反に関する状況を、第 8 に規定するインフォームド・コンセントを受ける手続において研究対象者等に説明しなければならない。

第 13 研究に係る試料及び情報等の保管

- (1) 研究者等は、研究に用いられる情報及び当該情報に係る資料（研究に用いられる試料・情報の提供に関する記録を含む。以下「情報等」という。）を正確なものにしなければならない。
- (2) 研究責任者は、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。）を伴う研究であって介入を行うものを実施する場合には、少なくとも、当該研究の終了について報告された日から 5 年を経過した日又は当該研究の結果の最終の公表について報告された日から 3 年を経過した日のいずれか遅い日までの期間、適切に保管されるよう必要な監督を行わなければならない。また、仮名加工情報及び削除情報等（個人情報保護法第 41 条第 1 項の規定により行われた加工の方法に関する情報にあっては、その情報を用いて仮名加工情報の作成に用いられた個人情報を復元できるものに限る。）並びに匿名加工情報及び加工方法等情報の保管（削除情報等又は加工方法等情報については、これらの情報を破棄する場合を除く。）についても同様とする。また、試料・情報の提供に関する

記録について、試料・情報を提供する場合は提供を行った日から 3 年を経過した日までの期間、試料・情報の提供を受ける場合は当該研究の終了について報告された日から 5 年を経過した日までの期間、適切に保管されるよう必要な監督を行わなければならない。

- (6) 研究機関の長は、試料及び情報等を廃棄する場合には、特定の個人を識別することができないようにするための適切な措置が講じられるよう必要な監督を行わなければならない。

第 14 モニタリング及び監査

- (1) 研究責任者は、研究の信頼性の確保に努めなければならない。侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であって介入を行うものを実施する場合には、当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けた研究計画書に定めるところにより、モニタリング及び必要に応じて監査を実施しなければならない。
- (2) 研究責任者は、当該研究の実施について研究機関の長の許可を受けた研究計画書に定めるところにより適切にモニタリング及び監査が行われるよう、モニタリングに従事する者及び監査に従事する者に対して必要な指導・管理を行わなければならない。
- (3) 研究責任者は、監査の対象となる研究の実施に携わる者及びそのモニタリングに従事する者に、監査を行わせてはならない。
- (4) モニタリングに従事する者は、当該モニタリングの結果を研究責任者に報告しなければならない。また、監査に従事する者は、当該監査の結果を研究責任者及び研究機関の長に報告しなければならない。
- (5) モニタリングに従事する者及び監査に従事する者は、その業務上知り得た情報を正当な理由なく漏らしてはならない。その業務に従事しなくなった後も同様とする。
- (6) 研究機関の長は、(1) の規定によるモニタリング及び監査の実施に協力するとともに、当該実施に必要な措置を講じなければならない。

第 7 章 重篤な有害事象への対応

第 15 重篤な有害事象への対応

1 研究者等の対応

研究者等は、侵襲を伴う研究の実施において重篤な有害事象の発生を知った場合には、2 (1) 及び 3 の規定による手順書等に従い、研究対象者等への説明等、必要な措置を講ずるとともに、速やかに研究責任者に報告しなければならない。

2 研究責任者の対応

- (1) 研究責任者は、侵襲を伴う研究を実施しようとする場合には、あらかじめ、研究計画書に重篤な有害事象が発生した際に研究者等が実施すべき事項に関する手順を記載し、当該手順に従って適正かつ円滑に対応が行われるよう必要な措置を講じなければならない。
- (2) 研究責任者は、研究に係る試料・情報の取得を研究協力機関に依頼した場合であって、研究対象者に重篤な有害事象が発生した場合には、速やかな報告を受けなければならない。
- (3) 研究責任者は、侵襲を伴う研究の実施において重篤な有害事象の発生を知った場合には、速やかに、当該有害事象や研究の継続等について倫理審査委員会に意見を聴いた上で、その旨を研究機関の長に報告するとともに、(1)及び3の規定による手順書等に従い、適切な対応を図らなければならない。また、速やかに当該研究の実施に携わる研究者等に対して、当該有害事象の発生に係る情報を共有しなければならない。
- (4) 研究代表者は、多機関共同研究で実施する侵襲を伴う研究の実施において重篤な有害事象の発生を知った場合には、速やかに当該研究を実施する共同研究機関の研究責任者に対して、(3)の対応を含む当該有害事象の発生に係る情報を共有しなければならない。
- (5) 侵襲(軽微な侵襲を除く.)を伴う研究であって介入を行うものの実施において予測できない重篤な有害事象が発生し、当該研究との直接の因果関係が否定できない場合には、当該有害事象が発生した研究機関の研究責任者は、研究機関の長に報告した上で、速やかに、(2)及び(3)の規定による対応の状況及び結果を大臣(厚生労働大臣に限る.)に報告し、公表しなければならない。

3 研究機関の長の対応

研究機関の長は、侵襲を伴う研究を実施しようとする場合には、あらかじめ、重篤な有害事象が発生した際に研究者等が実施すべき事項に関する手順書を作成し、当該手順書に従って適正かつ円滑に対応が行われるよう必要な措置を講じなければならない。

第8章 倫理審査委員会

第16 倫理審査委員会の設置等

1 倫理審査委員会の設置の要件

倫理審査委員会の設置者は、次に掲げる要件の全て

を満たしていなければならない。

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

2 倫理審査委員会の設置者の責務

- (1) 倫理審査委員会の設置者は、当該倫理審査委員会の組織及び運営に関する規程を定め、当該規程により、倫理審査委員会の委員及びその事務に従事する者に業務を行わせなければならない。
- (2) 倫理審査委員会の設置者は、当該倫理審査委員会が審査を行った研究に関する審査資料を当該研究の終了が報告される日までの期間(侵襲(軽微な侵襲を除く.)を伴う研究であって介入を行うものに関する審査資料にあつては、当該研究の終了が報告された日から5年を経過した日までの期間)、適切に保管しなければならない。
- (3) 倫理審査委員会の設置者は、当該倫理審査委員会の運営を開始するに当たって、倫理審査委員会の組織及び運営に関する規程並びに委員名簿を倫理審査委員会報告システムにおいて公表しなければならない。
また、倫理審査委員会の設置者は、年1回以上、当該倫理審査委員会の開催状況及び審査の概要について、当該システムにおいて公表しなければならない。ただし、審査の概要のうち、研究対象者等及びその関係者の人権又は研究者等及びその関係者の権利利益の保護のため非公開とすることが必要な内容として倫理審査委員会が判断したものについては、この限りでない。
- (4) 倫理審査委員会の設置者は、当該倫理審査委員会の委員及びその事務に従事する者が審査及び関連する業務に関する教育・研修を受けることを確保するため必要な措置を講じなければならない。
- (5) 倫理審査委員会の設置者は、当該倫理審査委員会の組織及び運営がこの指針に適合していることについて、大臣等が実施する調査に協力しなければならない。

第17 倫理審査委員会の役割・責務等

1 役割・責務

- (1) 倫理審査委員会は、研究責任者から研究の実施の適否等について意見を求められたときは、この指針に基づき、倫理的観点及び科学的観点から、当該研究に係る研究機関及び研究者等の利益相反に関する

情報も含めて中立的かつ公正に審査を行い、文書又は電磁的方法により意見を述べなければならない。

- (2) 倫理審査委員会は、(1) の規定により審査を行った研究について、倫理的観点及び科学的観点から必要な調査を行い、研究責任者に対して、研究計画書の変更、研究の中止その他当該研究に関し必要な意見を述べるものとする。
- (3) 倫理審査委員会は、(1) の規定により審査を行った研究のうち、侵襲（軽微な侵襲を除く。）を伴う研究であ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場合には、速やかに倫理審査委員会の設置者に報告しなければならない。
- (6) 倫理審査委員会の委員及びその事務に従事する者は、審査及び関連する業務に先立ち、倫理的観点及び科学的観点からの審査等に必要な知識を習得するための教育・研修を受けなければならない。また、その後も、適宜継続して教育・研修を受けなければならない。

2 構成及び会議の成立要件等

- (1) 倫理審査委員会の構成は、研究計画書の審査等の業務を適切に実施できるよう、次に掲げる要件の全てを満たさなければならない。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・法律学の専門家等、人文・社会科学の有識者が含まれていること
 - ③研究対象者の観点も含めて一般の立場から意見を述べることのできる者が含まれていること
 - ④倫理審査委員会の設置者の所属機関に所属しない者が複数含まれていること

⑤男女両性で構成されていること

⑥5名以上であること

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

3 迅速審査等

- (1) 倫理審査委員会は、次に掲げるいずれかに該当する審査について、当該倫理審査委員会が指名する委員による審査（以下「迅速審査」という。）を行い、意見を述べるることができる。迅速審査の結果は倫理審査委員会の意見として取り扱うものとし、当該審査結果は全ての委員に報告されなければならない。
 - ①多機関共同研究であって、既に当該研究の全体について第6の2(5)に規定する倫理審査委員会の審査を受け、その実施について適当である旨の意見を得ている場合の審査
 - ②研究計画書の軽微な変更に関する審査
 - ③侵襲を伴わない研究であって介入を行わないものに関する審査
 - ④軽微な侵襲を伴う研究であって介入を行わないものに関する審査
- (2) 倫理審査委員会は、(1)②に該当する事項のうち、委員会が事前に確認のみで良いと認めたものについて、第16の2(1)に定める規程にあらかじめ具体的にその内容と運用等を定めることで、報告事項として取り扱うことができる。

4 他の研究機関が実施する研究に関する審査

- (1) 研究責任者が、自らの研究機関以外に設置された倫理審査委員会に審査を依頼する場合には、当該倫理審査委員会は、研究の実施体制について十分把握

した上で審査を行い、意見を述べなければならない。
(2) 倫理審査委員会は、他の研究機関が実施する研究について審査を行った後、継続して当該研究責任者から当該研究に関する審査を依頼された場合には、審査を行い、意見を述べなければならない。

第9章 個人情報等、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、生存する個人に関する情報と同様に、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4年4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 (令和3年~4年)

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

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

(50音順)

日本臨床細胞学会雑誌投稿論文規定チェックリスト ver 1.2

2022 年 3 月 12 日

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

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

令和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 矢納 研二

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