

細胞診断の診断精度向上のための検査判定方法の検討

1. 観察研究について

九州大学病院では、最適な治療を患者さんに提供するために、病気の特徴を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。患者さんの生活習慣や検査結果、疾病への治療の効果などの情報を集め、これを詳しく調べて医療の改善につながる新たな知見を発見する研究を「観察研究」といいます。その一つとして、九州大学病院病理診断科・病理部では、現在、当病理部へ細胞診検査が提出された婦人科、呼吸器、体腔液、泌尿器、乳腺、甲状腺、唾液腺、リンパ節、骨軟部領域等における良性および悪性腫瘍の患者さんを対象として、細胞診標本を用いた後方視的検討に関する「観察研究」を行っています。

今回の研究の実施にあたっては、九州大学医系地区部局観察研究倫理審査委員会の審査を経て、研究機関の長より許可を受けています。この研究が許可されている期間は、2027 年 3 月 31 日までです。

2. 研究の目的や意義について

腫瘍の形態学的診断法は、病理組織診断と細胞診断に大別されます。病理組織診断は、構造異型、細胞異型を基に診断されるのに対し、細胞診断は剥離細胞診を基本とした細胞異型のみで良悪性の診断がなされています。そのため、組織診断と比較すると情報量が少なく、診断法の根拠としてはやや脆弱な面がありますが、その簡便性、低侵襲性、そしてコストが低い点において、組織診断よりも優れており、癌検診で早期検出法として広く活用されてきています。さらに、近年、検体採取法の発達により、穿刺吸引細胞診をはじめ様々な検体処理方法が確立され、多くの領域において細胞診が応用されています。

細胞診断は患者さんから採取した細胞をスライドガラス上に塗布し、固定、染色後、顕微鏡を用いて細胞を観察する形態学的検査です。病変の有無を確定する重要な検査であり、スクリーナーと呼ばれる細胞検査士や細胞診専門医が細胞や核の形態等から総合的に診断しています。しかし、形態学的診断であるために正確な診断を行うには豊富な経験が必要であり、診断を行う上で客観的指標を欠く面もあります。そのため、今後は経験的な所見に加え、診断的補助となり得る客観的評価が可能な所見や指標が見つければ、細胞診断の診断精度が向上し、その有用性が一層高くなると期待されます。

そこで、今回、病理診断科・病理部では、細胞診断の診断精度の向上を目的として、後方視的に細胞診標本の再検討を行う計画をしました。また、得られた結果と臨床所見や病理所見との関連を解析する予定でもあります。本研究によりこれまでの患者さんが直接受けることができる利益はありませんが、より正確な診断方法が明らかになれば、将来、腫瘍診断の確度が上昇し、医療の質が上昇することが期待されます。

3. 研究の対象者について

九州大学病院病理診断科・病理部において 2000 年 1 月 1 日から 2022 年 12 月 31 日までに細胞診検査の検体が提出された 1000 例（婦人科、呼吸器、体腔液、泌尿器、乳腺、甲状腺、唾液腺、リンパ節、骨軟部、その他領域の各 100 例）を対象とします。

研究の対象者となることを希望されない方又は研究対象者のご家族等の代理人の方は、事務局までご連絡ください。

4. 研究の方法について

細胞診検体の精度評価目的に細胞診検体が採取された症例の生検組織の病理標本、手術によって切除された病理組織標本を用います。

1) 診断精度の評価

細胞診検体の診断時、腫瘍の一部分の断片的な細胞しか評価できないため、詳細な組織型や場合によっては腫瘍か腫瘍でないかの判定が難しいケースが多いです。確定的な診断は手術材料や生検組織診断となります。細胞診断結果と組織診断結果の対比を行うことで、診断精度について再検証します。

2) 細胞診検体で得られた細胞の形態学的評価

細胞診標本内に認められる細胞について、形態学的パラメーター(細胞や核の形、核クロマチンの性状、核小体の性状、細胞の配列など)を目視ならびに画像解析ソフト(Qupath, Image J, HALO など)を用いて多角的に評価します。

この結果から生検組織検体や手術検体で見られた腫瘍と細胞診標本の細胞が同一の形状のものを評価します。

3) 細胞診検体に出現している細胞の分子生物学的解析

標本中に出現している細胞について、腫瘍細胞か、正常な細胞かを確定的な判定するためには、分子生物学的な解析が必要です。具体的には、脱色した細胞診標本、セルブロック標本を用い、疾患特異的な分子マーカーの発現を免疫染色で確認します。疾患特異的な遺伝子異常については、FISH 法、サンガーシーケンスやターゲットリーシーケンスを用いて遺伝子解析を行い検出します。組織検体についても細胞診検体と対比に必要なため、これらの解析を行います。

4) 細胞診診断精度向上のための解析

2)、3) で明らかとなる形態学的、分子生物学的な特徴のうち、診断精度を向上させるためには、どの組み合わせを診断の判定項目として取り入れるべきかを統計的に解析します。また、より臨床的な予後が悪い指標となりうる細胞出現パターンがあるかについても検討を行います。

この研究を行う際は、カルテより以下の情報を取得します。また、保管されている細胞診標本を用いて、光学顕微鏡で細胞の形態観察を行います。検討結果と臨床所見、病理所見との関連について検討し、客観的な評価が可能な新しい所見や指標を明らかにします。

① 年齢 ② 性別 ③ 身長 ④ 体重 ⑤病態に関する情報(既往歴、家族歴、腫瘍の大きさ、病期[stage]、画像、血液検査結果、転移・再発、予後データ)

5. 個人情報の取扱いについて

研究対象者の病理細胞診標本、病理組織標本、カルテの情報をこの研究に使用する際には、研究対象者のお名前の代わりに研究用の番号を付けて取り扱います。研究対象者と研究用の番号を結びつける対応表のファイルにはパスワードを設定し、九州大学病院病理診断科・病理部内のインターネットに接続できないパソコンに保存します。このパソコンが設置されている部屋は、同分野の職員によって入室が管理されており、第三者が立ち入ることはできません。

また、この研究の成果を発表したり、それを元に特許等の申請をしたりする場合にも、研究対象者が

特定できる情報を使用することはありません。

この研究によって取得した情報は、九州大学大学院医学研究院形態機能病理学分野・教授兼九州大学病院病理診断科・病理部・部長・小田 義直の責任の下、厳重な管理を行います。

ご本人等からの求めに応じて、保有する個人情報を開示します。情報の開示を希望される方は、ご連絡ください。

6. 試料や情報の保管等について

〔試料について〕

この研究において得られた研究対象者の病理組織等は、原則として診療に用いている標本です。研究終了後は、九州大学病院病理診断科・病理部において部長・小田 義直の責任の下、5年間保存します。診療サンプルの場合は、病院の診療用サンプル取り扱いの規定に基づいて処理を行います。

〔情報について〕

この研究において得られた研究対象者のカルテの情報等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学病院病理診断科・病理部において部長・小田 義直の責任の下、10年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

また、この研究で得られた研究対象者の試料や情報は、将来計画・実施される別の医学研究にとっても大変貴重なものとなる可能性があります。そこで、前述の期間を超えて保管し、将来新たに計画・実施される医学研究にも使用させていただきたいと考えています。その研究を行う場合には、改めてその研究計画を倫理審査委員会において審査し、承認された後に行います。

7. 利益相反について

九州大学では、よりよい医療を社会に提供するために積極的に臨床研究を推進しています。そのため資金は公的資金以外に、企業や財団からの寄付や契約でまかなわれることもあります。医学研究の発展のために企業等との連携は必要不可欠なものとなっており、国や大学も健全な産学連携を推奨しています。

一方で、産学連携を進めた場合、患者さんの利益と研究者や企業等の利益が相反（利益相反）しているのではないかと疑念が生じることがあります。そのような問題に対して九州大学では「九州大学利益相反マネジメント要項」及び「医系地区部局における臨床研究に係る利益相反マネジメント要項」を定めています。本研究はこれらの要項に基づいて実施されます。

本研究に関する必要な経費は部局等運営経費であり、研究遂行にあたって特別な利益相反状態にはありません。

利益相反についてもっと詳しくお知りになりたい方は、下記の窓口へお問い合わせください。

利益相反マネジメント委員会

（窓口：九州大学病院 ARO 次世代医療センター 電話：092-642-5082）

8. 研究に関する情報の開示について

この研究に参加してくださった方々の個人情報の保護や、この研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の研究計画書や研究の方法に関する資料をご覧いただくことができます。資料の閲覧を希望される方は、ご連絡ください。

9. 研究の実施体制について

この研究は以下の体制で実施します。

研究実施場所	九州大学病院病理診断科 九州大学大学院医学研究院形態機能病理学分野
研究責任者	九州大学大学院医学研究院形態機能病理学分野・教授 兼 九州大学病院病理診断科・病理部・部長 小田 義直
研究分担者	九州大学病院病理診断科・病理部・准教授 岩崎健 九州大学病院病理診断科・病理部・助教 山本猛雄 九州大学大学院医学研究院形態機能病理・助教 清澤大裕 九州大学病院病理診断科・病理部・臨床助教 毛利太郎 九州大学病院病理診断科・病理部・臨床助教 成富文哉 九州大学病院病理診断科・病理部・主任臨床検査技師 大久保文彦 九州大学病院病理診断科・病理部・臨床検査技師 山口 知彦 九州大学病院病理診断科・病理部・臨床検査技師 野上美和子 九州大学病院病理診断科・病理部・臨床検査技師 中附 加奈子 九州大学病院病理診断科・病理部・臨床検査技師 仲 正喜 九州大学病院病理診断科・病理部・臨床検査技師 木村 理恵 九州大学病院病理診断科・病理部・臨床検査技師 遠峰 由希恵 九州大学病院病理診断科・病理部・臨床検査技師 梶原 大雅 九州大学病院病理診断科・病理部・臨床検査技師 並河 真美

10. 相談窓口について

この研究に関してご質問や相談等ある場合は、下記担当者までご連絡ください。

事務局 担当者：九州大学病院病理診断科・病理部 山口 知彦
(相談窓口) 連絡先：〔TEL〕 092-642-5853 (内線 5853)
〔FAX〕 092-642-5852
メールアドレス：yamaguchi.tomohiko.087@m.kyushu-u.ac.jp