

【第90回生涯教育講座】

変化した病理診断の役割と病理医の現状

まる やま り る け
丸 山 理 留 敬

キーワード：病理診断，乳癌，個別化治療，ザンクトガレン，病理医の現状

はじめに

明治以来日本では、病理学は基礎医学の中に位置づけられており、現在でもその基本的な認識はさほど変わっていないように思われる。しかし、かつて医学の王道とまで言われた病理学において、剖検材料などを使った純粋な形態学的研究は遠い過去のものとなり、分子生物学的手法の導入により研究面での分野ごとの差がなくなってきた現在、残念ながら病理学というその言葉の定義さえ不明瞭になってきている。一方、従来病理学の中では非常にマイナーな存在であった、臨床における病理診断業務（外科病理あるいは病院病理とも呼ばれる）の重要性は以前より明らかに量的、質的に増大し変化している（図1）。このことは、病理側の努力もさることながら、分子生物学の著しい進歩による免疫染色や遺伝子検索技術の発達と、それらによる組織標本上で検索可能な項目数の増加、多くの分子標的治療薬の登場、内視鏡技術や画像診断の発達、消化管内視鏡切除や縮小手術の傾向など基礎・臨床医学全般の進歩によるもので、それにより病理も変わらざるをえなくなったといっても過言ではない。筆者が卒業した頃、臨床

における病理診断の役割はさほど重要視されていなかったように思われる。報告書でいえば病理診断の項目にその診断名を入れ、所見欄にその根拠となる所見を簡単に記載するだけであった。臨床医もさほど所見欄を気にすることはなかったように思われる。しかし現在では手術標本において、所見欄に我々が書くべき項目が治療に際し非常に重要になってきている。正確な病理診断がなければ治療を誤るという観点からすれば、以前から生検病理診断が治療に重要であったことは論を待たないが、それに加えてどのような所見が病変部にあるのが治療方針に大きくかかわってくるようになり、詳細な報告が求められている。かつて、1980年代の半ばに免疫染色が診断に取り入れられた頃、将来「癌染色」なるものが出てきて病理のプロは必要なくなるとささやかれ、1990年代半ばから遺伝子検索が比較的容易になってきた頃、将来顕微鏡さえ必要なくなるのではないかと危惧された。しかしこれらの病理不要論はほとんど影をひそめ、病理医の役割はポストゲノム時代に入りますます大きくなるばかりである。最近では日本病理学会の中でも日常の病理診断に直結する研究発表や病理診断講習会が隆盛を極めており、筆者の卒業当時と比較すると隔世の感がある。また、日頃学内外の若手医師と接していると、初期研修を終わり「病理」を志す若い医師（ごく少数では

Riruke MARUYAMA

島根大学医学部病理学講座（器官病理学）

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

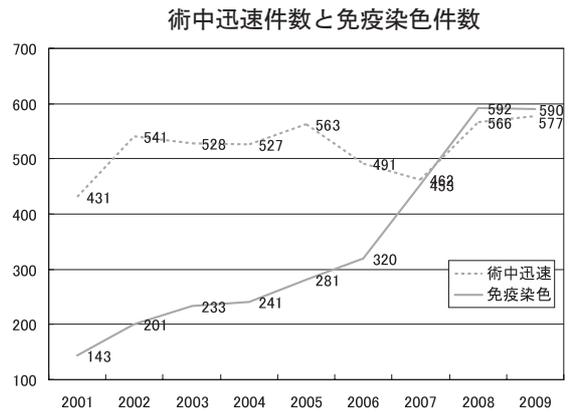
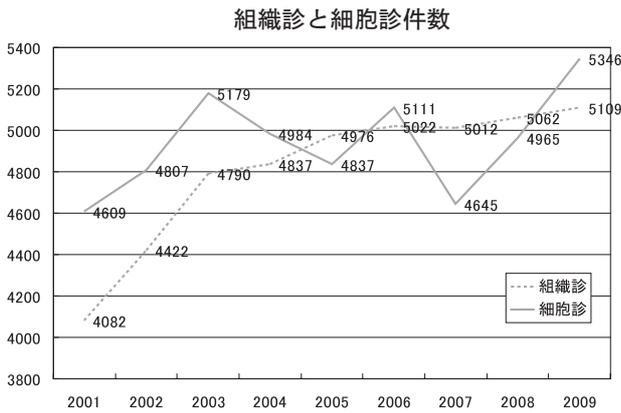


図1 島根大学医学部附属病院における病理検体数の推移

あるが)のほとんどが、基礎研究者ではなく臨床病理を中心とした仕事に就きたいと考えているように思われる。しかし臨床と基礎の両面を俯瞰できる立場にあり、病変部をアーカイブとして管理している病理の研究面における役割は、今でも決して衰えていないと筆者は確信している。ともあれ、ここでは臨床における病理の最近の役割に絞って乳癌を例にとって述べ、最後にあまり学問的な話ではないが、そのような役割を果たすべき病理の置かれている現状や問題点を挙げてみたい。

乳癌の診断と治療に関する病理の役割

我が国において乳癌の罹患率は近年増加しつつあり、現在約4万人が診断されている、女性で最も多い癌であり、日本では残念ながら死亡率が増加してきている¹⁾(図2)。しかしその診断・治療は個別化という意味において他の分野に比べて最も進歩した領域といえる。

1) 乳腺疾患の組織診断

臨床的に乳腺疾患を捉えた場合、まずは組織あるいは細胞採取を行って診断を確定しなければならない。大半の乳癌は乳管の末梢にある終末乳管と小葉からなる、terminal duct lobular unit (TDLU) と呼ばれる部位から発生し、乳管への

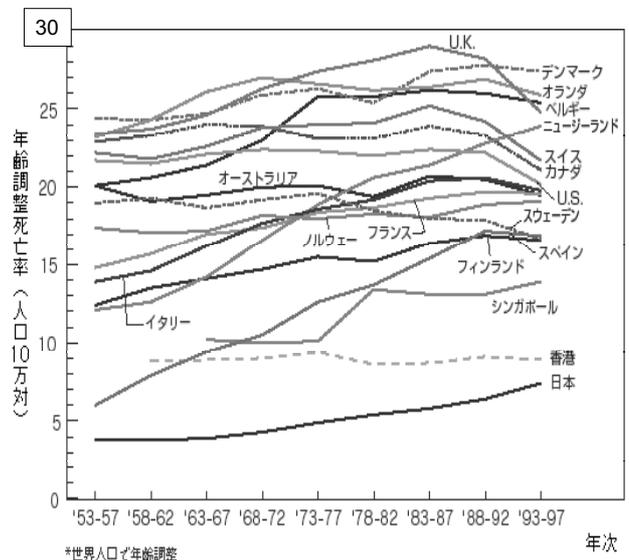


図2 各国の乳癌死亡率

分化を残すものを乳管癌 ductal carcinoma, 小葉への分化を残すものを小葉癌 lobular carcinoma と呼ぶ。そして癌であっても乳管や小葉内にとどまっているものを非浸潤癌, 基底膜を越えて間質に浸潤するものを浸潤癌と呼ぶ。しかしこれらの中でも疾患概念の変遷がある上、良性、悪性を問わず従来あったものに加えて新しい分類項目も増加している。現在 WHO 分類にある乳腺疾患項目は細分類を含めると90以上にのぼる²⁾。新しいものの代表をいくつか見てみると、良性で

はアポクリン硬化性腺症 apocrine sclerosing adenosis, 乳管腺腫 ductal adenoma, 小腺性過形成 microglandular hyperplasia が挙げられる。悪性では, 微小乳頭状癌 micropapillary carcinoma, 脂質分泌癌 lipid-producing carcinoma, 明細胞癌 clear cell carcinoma, 分泌癌 secretory carcinoma, 基質産生癌 matrix-producing carcinoma などが加わった。詳しい内容はあまりに専門的であるため割愛するが, 良性病変はいずれも診断時の鑑別疾患として頭に浮かばなければ, 浸潤癌との鑑別が非常に困難で, 過剰診断になりやすいものである。幸いこれらの存在を鑑別に挙げることができれば, 前2者では浸潤癌の基本である上皮2相性(導管上皮細胞と筋上皮細胞の存在)の欠如を確認するための免疫染色用の抗体(calponin, smooth muscle actin, CD10, S-100, p63)があり, ほぼこの施設でも施行することができる。良性病変ではこれらが陽性となる。小腺性過形成に限ればこの原則は通用しないが, EMA (epithelial membrane antigen) が陰性で S-100蛋白陽性という特徴が役に立つ。悪性であげた上記の疾患は比較的概念が新しいが, それぞれリンパ節転移能, 予後, 後に述べる遺伝子プロファイリングや化学療法との関連, 上皮・間質移行などで特徴をもつと考えられており, 症例の蓄積が待たれている。病理医は乳腺疾患だけを相手にしているわけにはいかず, 他の分野でも組織分類の変化が著しいが, 常にこれらの疾患概念の変化や疾患単位の増加等に気を配っていなければ診断を誤ることになる。

さらに, 近年マンモグラフィ検診の普及(欧米よりはるかに低い検診率ではあるが)と検診機器の改良, 及び超音波やCT, MRI 診断の発達により非浸潤癌である ductal carcinoma in situ

(DCIS) と lobular carcinoma in situ (LCIS) や, 浸潤癌でも非常に小さいものが発見されるようになった。その上に穿刺吸引細胞診 fine needle aspiration (FNA) や core needle biopsy (CNB), さらに Mammotome™ といった細胞診・生検手技の発達が加わり, 病理診断の対象も非常に早期の癌や, 前癌病変といわれる異型乳管過形成 atypical ductal hyperplasia (ADH) や異型小葉過形成 atypical lobular hyperplasia (ALH) の割合が増加し病理医の頭を悩ませている。DCIS (本邦の取り扱い規約では非浸潤性乳管癌 non-invasive ductal carcinoma³⁾) はその核の異型度をもって low, intermediate および high grade に分けられる¹⁾。このうち high grade の診断に難渋することはないものの, low grade DCIS と ADH との鑑別は非常に困難である。また, 従来 ADH で一括りであった病変も平坦型上皮異型 flat epithelial atypia (FEA) や異型嚢胞腺管 atypical cystic duct (ACD) などの新しい概念が登場し, 多少現場に混乱を招いている²⁾。いずれにしても非浸潤性の病変が癌かどうかの診断は, 核異型を主体として行うため主観が入らざるをえなく, しばしば診断に苦慮する。しかも我々が ADH とするか DCIS とするかで臨床的な対処が全く異なる。前者では基本的に経過観察であるが, 後者では場合によっては乳頭を含む広範囲な手術となる可能性がある。20年前はこのような鑑別で難渋することはほとんどなかった。ここ10年ほどは常にそのような症例で悩まされ続けているが, 幸い最近になって, 乳管内増生で乳頭状・充実性と称されるパターンをとるものには, 悪性であれば神経・内分泌系細胞への分化を示すことがわかってきた。そのメカニズムは不明であるが既に, synaptophysin, chromogranin A,

CD56 といった抗体による免疫染色が良悪性の鑑別診断に応用されている⁴⁾。さらに乳頭状・充実性ではなく平坦な増生を示すものでも、高分子量ケラチンである 34 β E12, cytokeratin5/6, cytokeratin14 が良悪性の鑑別に役立つのではないかと注目を集めている。これは癌の発生における progenitor cell の理論に基づくものである⁵⁾。我々の施設でもこの所見を時折参考にしている。

癌の分類は現在でも形態学的診断による分類がいわゆる golden standard ではあるが、最近治療との関連で DNA マイクロアレイを用いた遺伝子プロファイリングによる分類が登場した⁶⁾。しかしこれととも、ER, PgR, Her2, CK5/6, E-cadherin, Claudin などの抗体を用いた免疫染色で、ほぼ同等の分類が可能とされている。今後は形態と遺伝子発現を合わせた、悪性リンパ腫で行われているような分類が登場してくるものと予想される。

2) 術中迅速診断

・断端の検索

かつて乳癌の手術といえば Halsted 法に代表される乳房全摘であった。しかし1990年代半ばからいわゆる縮小手術としての乳房温存手術が盛んとなり、今や乳癌手術の約80%を占めている。術前に DCIS が主体と予想される癌でさえ乳房温存を選ぶ患者が増えている。全摘であれば取り残しによる断端再発の問題はほとんどないため、我々病理が手術中に関与することはまずなかった。しかし現在では多くの施設で術中に断端の検索が行われている。(乳癌診療ガイドライン推奨グレードB⁷⁾) 実施方法は施設によって異なり、筆者の施設では4方向+肉眼的に疑われる部分を基本としているが、DCIS が広く伸展していると考えられる症例に関しては全周を術中迅速の対象とする



図3 当院での乳頭温存手術検体, 術中断端検索

ことがある。(図3) このような場合はプレパラートにして10数枚の作製を余儀なくされる。また、脂肪組織の多い臓器であるため術中凍結切片の作製に困難を要することも稀ではなく、検査技師の技量が問われる分野でもある。しかしこのことにより多少手術時間の延長になるとしても、できるだけ二次的な手術を避けることができ、患者の不安軽減にもつながっている。施設によっては断端の捺印細胞診を併用しているところもある。

・センチネルリンパ節生検

縮小手術といえども当初はリンパ節に関しては腋窩郭清が標準であった。ここ数年で急激に広まったのがこのセンチネルリンパ節生検である⁸⁾。センチネルリンパ節とは通常の腋窩リンパ節の前にあり、癌が最初に到達すると考えられているリンパ節である。術中に色素や RI を用いてセンチネルリンパ節を同定し、これに対して我々病理が組織標本作製し転移の有無を判断する(乳癌診療ガイドライン推奨グレードBまたはC⁷⁾)。ここに転移がなければ腋窩郭清を省略できるとされている。郭清による術後合併症を回避できる可能性があるこの手技は、本年度からようやく保険診療として認められた。病理では提出されたセンチネルリンパ節を2ミリごとに割を入れ、割面から凍結切片の H.E.染色標本作製し、我々のような

施設では上皮細胞を検出する cytokeratin の術中免疫染色をも併用する。このようにして転移が検出されれば、転移腫瘍径 2 ミリ以上のマクロ転移 macrometastasis, 200ミクロン-2ミリの微小転移 micrometastasis, および200ミクロン以下の遊離腫瘍細胞 isolated tumor cells (ITC) に分けて報告する。これに対して外科の対応は必ずしも全国的に統一されていないが、当院乳腺外科では微小転移以上であれば腋窩郭清に移り、ITC であれば郭清を行わないという方針で臨んでいる。これもまだデータの蓄積が待たれる分野である。一方、転移の有無に関して術中凍結切片での検出は必ずしも正確ではない。術中に作製した切片で見落としがちなとしても、術後ホルマリン固定パラフィン包埋切片に転移巣が見出されることは稀ながら経験する。これには病理標本作製上の技術的な限界があるが、この限界を打破すべく、近年 cytokeratin 19 の mRNA 発現を短時間で検出する OSNA (one step nucleic acid am-

plification) 法が開発され昨年より保険適用となった⁹⁾。OSNA 法の原理を図 4 に示す。(-)が転移なしまたは ITC に、(+)が微小転移に、(++)がマクロ転移にそれぞれ相当すると考えられている。我々の施設でも昨年9月より中四国の大学では初めて OSNA の機器を導入し、現在その有用性を検討中であり、その途中経過を第18回乳癌学会で発表したが、感度、特異度とも良好な結果が得られている。このような遺伝子検索も今後病理の業務として拡大していくことは容易に予想される。また、これが真に有用であれば、病理医がいないために術中センチネルリンパ節生検ができない施設でも転移の検出が可能となる。病理医のいる施設でもその負担軽減につながる事が考えられる。

3) 手術材料の検索

…術後治療方針決定に関する病理学的指標…

先に述べたように乳癌は最も個別化治療(オーダーメイド治療)が進んだ領域である。2年に一

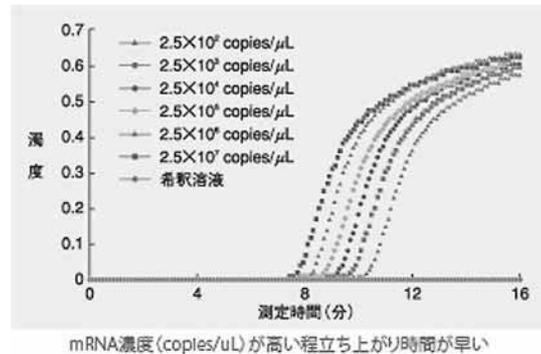
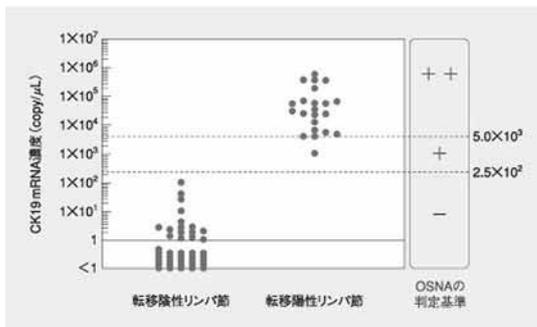
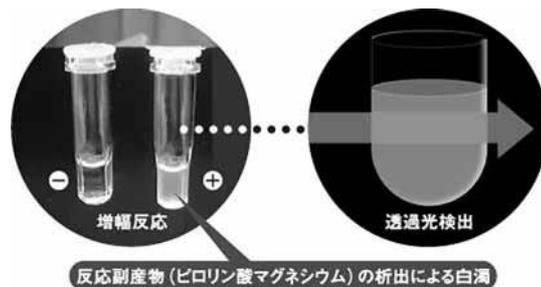


図4 OSNA (one step nucleic acid amplification) (シスメックス社ホームページより)

表1 St. Gallen 2007 のリスク分類

Risk category	
Low risk ^a	<p>Node negative AND all of the following features: pT* ≤2 cm, AND Grade 1*, AND Absence of extensive peritumoral vascular invasion^b, AND ER and/or PgR*** expressed^c, AND HER2/<i>neu</i> gene neither overexpressed nor amplified^d, AND Age ≥5 years</p>
Intermediate risk ^e	<p>Node negative AND at least one of the following features: pT* >2 cm, OR Grade 2-3*, OR Presence of extensive peritumoral vascular invasion^b, OR ER and PgR absent^c, OR HER2/<i>neu</i> gene overexpressed or amplified^d, OR Age <35 years</p> <p>Node positive (1-3 involved nodes) AND ER and/or PgR expressed, AND HER2/<i>neu</i> gene neither overexpressed nor amplified^d</p>
High risk	<p>Node positive (1-3 involved nodes) AND ER and PgR absent, OR HER2/<i>neu</i> gene overexpressed or amplified^d</p> <p>Node positive (4 or more involved nodes)</p>

表2 ER(+), Her 2(-)に対する化学療法指針 (St. Gallen 2009)

	Relative indications for chemoendocrine therapy	Factors not useful for decision	Relative indications for endocrine therapy alone
Clinicopathological features			
ER and PgR	Lower ER and PgR level		Higher ER and PgR level
Histological grade	Grade 3	Grade 2	Grade 1
Proliferation	High ^a	Intermediate ^a	Low ^a
Nodes	Node positive (four or more involved nodes)	Node positive (one to three involved nodes)	Node negative
PVI	Presence of extensive PVI		Absence of extensive PVI
pT size	>5 cm	2.1-5 cm	≤2 cm
Patient preference	Use all available treatments		Avoid chemotherapy-related side-effects
Multigene assays			
Gene signature ^b	High score	Intermediate score	Low score

度, 治療に関してスイスの St. Gallen で consensus meeting が開催され, 世界標準の治療が論議される。表1に2007年に決められたリスク分類を示すが¹⁰⁾, 指標としてあげられているもののうち, 年齢以外は腫瘍の大きさ, 核グレード, 脈管侵襲の有無, ER, PgR, Her2の過剰発現の有無などすべて病理所見である。2009年にはそれまでのリスク分類に変わり閾値 threshold という概念が導入され¹¹⁾, 特に従来から問題であった, ホルモ

ンレセプター陽性で Her2 過剰発現のない症例に対する化学療法についての指標が示された。表2にそれを示すが, ここでは Oncotype DXTM や MammaprintTM といった遺伝子発現に基づく化学療法の効果予測が取り入れられたことが画期的である。しかし従来の病理所見は依然として重要であり, これからも必要なものとして残っていくと考えられる。さらに今回取り入れられた新たな指標に「proliferation」があるが, これは増殖

マーカーの Ki-67 抗体を用いた免疫染色を行い、腫瘍細胞1000個中何個が陽性であるかを調べる MIB-1 index を主に指し、やはり病理所見である。

我々はこの他にも、手術材料の全割標本 (5 mm 間隔) を用いて組織学的診断のみならず、最終的な断端の検索、乳管内成分 (非浸潤癌) の割合、癌の周辺への波及度、リンパ節転移の有無などを記載しなければならない。このうち、断端の状況は浸潤癌と非浸潤癌に分けて記載し、5 mm 以内を陽性とする。これを参考にして術後放射線療法の適否を決める施設も多い。リンパ節転移は依然として最も強力な予後因子である。さらに、術前化学療法が行われた際には最大割面をみて治療効果の有無を組織学的に判定し、Grade 0-3 に分類する。Grade 3 は pCR (pathological complete response) に相当し、pCR であれば進行

癌でも非常に予後がよいとされている。

以上、乳腺疾患の術前、術中、術後を通して病理の役割が非常に大きくなってきていることを述べたが、病理医のみならず、病理部門に勤務する検査技師の負担が増大しており、彼らの献身的な努力なくしては決して成しえない業務であることも強調しておきたい。

病理医の現状

・病理医不足

医師不足が叫ばれるようになってから久しい。主に産婦人科、小児科、外科、内科、精神科などについてであるが、病理医が不足しているという話はほとんど聞かない。しかし実情は他科よりさらに深刻で、米国との比較において約1/10であり、人口比でみると約1/5弱という数字である (表3)。最近、いわゆるがん拠点病院なるものが

表3 日米の医師数比較 (2003年)

米国				日本			
診療科	医師数	割合	人口補正值	診療科	医師数	割合	日米比
Internal Medicine	161,921	25.6%	70,400	内科	74,704	29.9%	1.17
Pediatrics	66,623	10.5%	28,967	小児科	14,481	5.8%	0.55
Family Medicine	64,701	10.2%	28,131	—	—	—	—
Psychiatry	45,444	7.2%	19,758	精神科	15,460	6.2%	0.86
Radiology	38,132	6.0%	16,579	放射線科	4,710	1.9%	0.31
Obstetrics&Gynecology	37,057	5.9%	16,112	産婦人科	12,400	5.0%	0.85
Surgery	35,403	5.6%	15,393	外科	23,868	9.6%	1.71
Anesthesiology	32,531	5.1%	14,144	麻酔科	6,087	2.4%	0.47
Orthopaedic Surgery	21,478	3.4%	9,338	整形外科	18,572	7.4%	2.19
Pathology	20,560	3.2%	8,939	病理	1,900	0.8%	0.23
Emergency Medicine	19,607	3.1%	8,525	—	—	—	—
Ophthalmology	18,385	2.9%	7,993	眼科	12,448	5.0%	1.72
Urology	10,512	1.7%	4,570	泌尿器科	5,941	2.4%	1.43
Otolaryngology	10,165	1.6%	4,420	耳鼻咽喉科	9,174	3.7%	2.29
Dermatology	9,814	1.6%	4,267	皮膚科	7,628	3.1%	1.97
Physical Medicine & Rehabilitation	6,604	1.0%	2,871	リハビリテーション科 (理学診療科)	1,456	0.6%	0.56
Preventive Medicine	6,491	1.0%	2,822	—	—	—	—
Plastic Surgery	5,863	0.9%	2,549	形成外科	1,650	0.7%	0.71
Thoracic Surgery	5,693	0.9%	2,475	呼吸器外科 心臓血管外科	3,546	1.4%	1.58
Allergy&Immunology	4,275	0.7%	1,859	アレルギー科	186	0.1%	0.11
Neurological Surgery	4,241	0.7%	1,844	脳神経外科	6,241	2.5%	3.73
State Totals	632,818			日本総数	249,574		

(厚生労働省ホームページより)

各地にできたが、驚くべきことにその約14%には常勤病理医がいない。仮に常勤医がいたとしてもその約40%は病理医一人の状態である。いわゆる一人病理医として、筆者も県外のある市中病院(約400床)で勤務経験があるが、やりがいを感じつつも非常に精神的に疲弊する。病理だけが悪性腫瘍の最終診断をするというような驕った考えはないが、その主要な部分を担っていることだけは事実でありそのストレスは非常に大きい。そもそも、その病理医が常勤していない病院を、「がん拠点病院」などと認定すること自体が間違っていると考えている。社会的危機感が全くないと言わざるを得ない。これは医療者においてさえないと疑われるし、今まで病理診断の重要性に自ら光を当てて来なかった病理学会にも問題がある。病理医の不足は診断の精度管理や新技術の導入にも支障を来し、ひいては患者の多大な不利益になるのである。

・社会的認知の問題

平成20年から病理診断科が標榜科の一つに加えられた。保険点数表上も、病理業務にかかわるのは第3部検査から第13部病理診断に移された。ようやく我々の長年の希望がかなったわけであるが、病理医の存在はまだまだ社会的には知られていない。病理の仲間うちでは「料理医」という言葉は有名である。電話で職業を名乗ると「料理医ですか?」と聞き返された経験をもつ病理医は決して少なくない。「病気の病に、理科の理です」と説明してようやく言葉だけは通じて、その内容を理解している人はほとんどいない。ある大学の病理学教室の忘年会場に「歓迎 ○○大学医学部料理学教室御一行様」という立て看板があったという、笑えない事実は伝説のようにして語り継がれている。ことほど左様に日本の社会での病理

に対する認知度は低い。筆者も米国の医療あるいは病理の問題点は少なからず承知しているが、この点に関してだけは、日本と米国のあまりの差に愕然とさせられる。米国ではある程度インテリジェンスのある人であれば、病院の中に病理部門があり、そこに病理医がいてどのような仕事をしているかよく知っているのである。病理医でも患者からの訴訟が多く、さらには臨床医からの訴訟さえある国状を考慮しても、非常に羨ましく思わざるを得ない。中規模の病院でも日本では信じられないぐらいの病理医と技師の数がいることも、このような社会的認知度を反映しているとも考えられる。

おわりに

筆者は現在基礎医学講座の所属であり、今回のように臨牀的な内容の寄稿することを訝られる向きもあるかもしれないが、今後も病理医として活動するつもりである。上記のごとく乳癌に代表される病理医の役割増大に比し、他の医療現場と同様あるいはそれ以上に病理のおかれた現状には厳しいものがあり、これを解決するためには一人でも多くの病理医を育てる以外に策はないと考えている。我々のおかれた現状に対して医師会の諸先生方のご理解とご協力を切に願うものである。本稿では最近変化してきた病理診断に関して述べたが、逆に今後もおそらく決して変わらないであろうこととして、病理診断の基本はH.E.染色であることとともに、臨床側と病理側の不断の協力が最も重要であることをあげて、終わりとしたい。

参 考 文 献

- 1) 大島明ほか編：がん・統計白書－罹患/予後－2004
篠原出版, 2004
- 2) Tavassoli, F.A., Devilee, P. eds.: Tumours of the Breast and Female Genital Organs, IARC Press, Lyon, 2003
- 3) 日本乳癌学会編：臨床・病理乳癌取り扱い規約, 第16版, 金原出版, 東京, 2008
- 4) Moritani S et al. Myoepithelial cells in solid variant of intraductal papillary carcinoma of the breast: a potential diagnostic pitfall and a proposal of an immunohistochemical panel in the differential diagnosis with intraductal papilloma with usual ductal hyperplasia. *Virchows Archives* 450:539-547, 2007
- 5) Bocker W et al. Common adult stem cells in the human breast give rise to glandular and myoepithelial cell lineages: A new cell biological concept. *Laboratory Investigation* 82: 737-745, 2002
- 6) Peppercorn J et al. Molecular subtypes in breast cancer evaluation and management: divide and conquer. *Cancer Investigation* 26: 1-10, 2008
- 7) 日本乳癌学会編 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン4 検診・診断 2008年版
- 8) 黒住昌史：乳癌におけるセンチネルリンパ節生検(1) 病理診断. *病理と臨床* 22: 448-454, 2004
- 9) Tujimoto M, et al. One-step nucleic acid amplification for intraoperative detection of lymph node metastasis in breast cancer patients. *Clinical Cancer Research* 13: 4807-4816, 2007
- 10) Goldhirsch A, et al. Progress and promise: highlights of the international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2007. *Annals of Oncology* 18: 1133-1144, 2007
- 11) Goldhirsch A, et al. Thresholds for therapies: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2009. *Annals of oncology* 20:1319-1329, 2009