

【第124回生涯教育講座】

病 理 診 断 の 変 化

まる やま り る け
丸 山 理 留 敬

キーワード：病理解剖，分子病理診断，がんゲノム医療，デジタルパソロジー，人工知能

は じ め に

2010年にそれまで筆者の経験してきた病理の変化や当時の病理の役割と現状に関して、乳癌の病理診断を通してこの「生涯教育講座」の執筆を担当してからすでに約9年が経過した¹⁾。その間2016年には当時行っていた研究内容に関して寄稿したが、今回は自身の任期があと約2年となったいま、この間に起きてきた病理を取り巻く大きな変化も加え、再び来し方を振り返り、筆者なりの今後の展望についても書いてみたい。あまり学問的な内容ではないので、気楽に読んでいただきたい。

病理解剖数の減少

かつて病理学は医学の王道であった。それは主に、病変を最も微細に観察できる方法が光学顕微鏡しかなかった時代の話である。その中で病理解剖の占める位置は非常に大きかった。病理解剖こそが診断の最後の砦といっても過言ではなく、内科医は…、外科医は…、しかし病理医は全て知っている（ただしもう遅いというオチが付く）とい

われた。「…」の部分はあまりに内科医や外科医に失礼なため印刷物には書けないが、いずれにしても死亡した患者に対する病理学的な検討は病理学講座の重要な責務であった。病理医が欧米で“Doctor of doctors”と言われていたのはある程度うなずける。しかし、いまこの言葉を使うのはおそらく病理医自身だけであろう。筆者自身はあまり好きな言葉ではない。病理診断だけが正しいわけではないからである。

1963年、東京大学の内科学教授沖中重雄が、最終講義において自身の誤診率が14.2%であったと述べ世間を驚かせたが、それは剖検結果をもとにしてのことであった²⁾。おそらく今とは比較できない数の病理解剖を行っていたと思われる。しかし現在病理解剖数は著しく減少し、島根大学医学部でも1984年に年間約123体（剖検率50.2%）あった病理解剖数は2010年で42体（剖検率7.5%）、さらに2018年で25体（剖検率約5%）にまで激減している。死亡退院数が4倍になっているのとは対称的である（図1）。これは世界的な傾向で、画像診断や内視鏡診断および生検採取技術の発達、生検での病理診断精度の向上、在院期間の短縮、終末期患者の緩和ケアへの移行など多くの要因が考えられ、ある程度致し方ないこととは考えている。他院の話であるが、以前は解剖してみても初めて分

Riruke MARUYAMA

島根大学医学部病理学講座

連絡先：〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1

島根大学医学部病理学講座

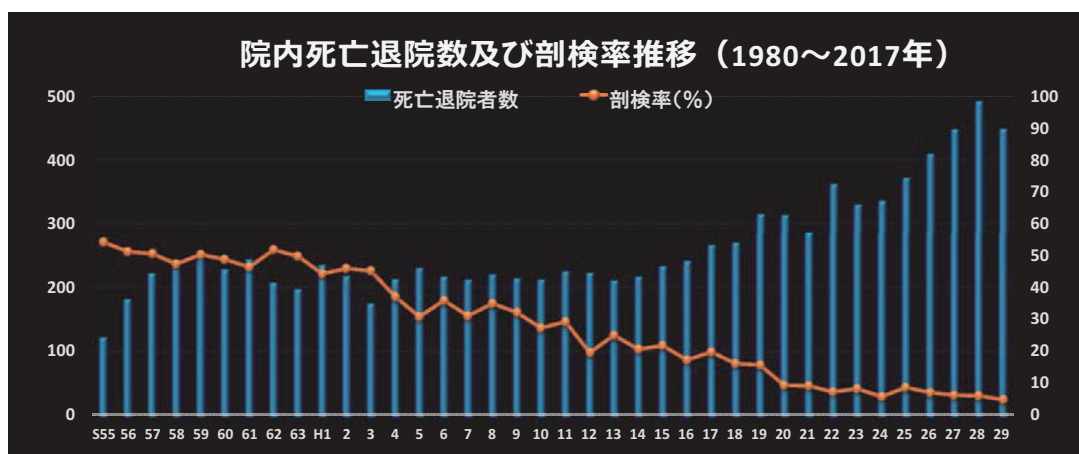


図 1

かった10cmもあるような進行癌や、悪性リンパ腫の再発と思われた肺の粟粒結核などといった症例が時に見られたが、現在はまずありえないといってもよいであろう。また、患者の主治医にとって病理解剖の承諾を得るのは精神的に負担であり、その後病理解剖につくのが大変なものも理解できる。前述の沖中先生に付き合わされた内科医局員と東大病理学教室の苦労は想像するに余りある。しかし、CTが登場する10年以上前の、その当時の臨床診断レベルから考えると、得たものはその労苦以上に大きかったと推測される。「病理解剖って必要なのですか？」—これは又聞きであるが、数ヶ月前ある初期研修医が発した質問である。病理解剖の重要性など当然分かっていると信じ込んでいた筆者には衝撃であった。それをきちんと教えてこなかった我々の世代の責任は重い。確かに以前に比べて生前診断の精度は高い。しかし現在でも、全身臓器を摘出して病理学的検索を行い、臨床病理検討会を行うことで、病態の理解が深まることは非常に多い。また、若い医師には臓器の病理所見を知ること、生前の患者の真の苦悩を感じてもらえるのではないかと考えている。残りの任期でできるだけのことを行いたい。ちなみに島

根大学医学部では病理解剖を行う症例は全例、死後の画像撮影（いわゆるAi）を施行することになっている。これが、病理解剖所見と臨床所見を対比する上で非常に有効な場合がある。

分子病理診断

筆者がまだ駆け出しであった頃、ある臨床医から「病理が通れば道理が引込む」と皮肉交じりに言われたことがある。病理は病変の現場を見ているのであり、ことに腫瘍の分類に至っては形態学的所見によってのみなされていたため、そこに関して病理を知らない臨床医は、文句があっても口を挟めないという意味である。しかし残念ながら顕微鏡観察には主観がつきまとう。同じ病変を見ているのに観察者によって診断が異なることがありうる。その当時は声の大きい者が勝つ世界だとも言われた。診断困難例に遭遇したとき、自分の意見を強く言う者の診断が最終診断になってしまうということである。病理診断が最終診断になり、その結果治療が動く可能性が多々あることを考えると、患者の立場からするとあってはならないことであるが、臨床的な診断と同様、時に病理診断がサイエンスではないということである。現

在でもまだある程度その傾向はあるが、近年、病理診断は免疫染色と遺伝子検索の導入により非常に客観的になってきた。これに関してはもう読者の医師会員の先生方も周知の事実で多くを述べる必要はないが、声の大きい者が勝つ時代はすでに終わっている。免疫染色に関しては非常に多くの抗体が市販されており、それにより HE 染色での結果が覆ることはしばしばある。筆者などの古い人間には最近の若い同僚が言っていることが理解できないことがある。昔のスライドカンファレンス（病理学会の支部などで行われている症例検討会的一种）での激しい意見の対立が今はほとんどないが、それを懐かしがっているようではいけないのかもしれない。しかし免疫染色には固定条件や染色方法の問題でピットフォールがあるのも事実で、解釈には慎重でなければならない。また、無駄な免疫染色を行っていないか、常に気をつける必要がある。実は遺伝子検索でも同様のことが言える。偽陽性、偽陰性は常に存在するため過信は禁物である。とはいえ、最近改訂版が出た脳腫瘍の WHO 分類³⁾に代表されるように、腫瘍の分類そのものが形態と遺伝子プロファイリング両者に基づいたものに変わりつつある現在、我々の診断方法もまだまだ変化していくことは必至である。病理の基本は今も昔も HE 染色である、と強く言うことはできない時代が来るのかもしれない。

がんゲノム医療の中で

昨年あたりからほとんど突然のように、この「がんゲノム医療」という言葉が盛んに飛び交うようになった。大雑把に言えば、個別化医療（精密化医療）の柱として、患者個人に合ったドライバー遺伝子を、次世代シーケンサー（NGS）を用いて見つけ出し、それにあった分子標的治療

を行っていかうというものである。実際に治療まで結びつく例はまだ10%程度であり現実には厳しく、個別化医療の有効性に関してもまだ議論のあるところのようであるが、いずれにしてもコンセプト自体は以前から当然の事として受け止められていた。そこに昨年から急に厚労省主導でがんゲノム医療中隔拠点病院や連携病院が相次いで認定され、国を挙げて推進しようということになった。当院でも昨年大急ぎで岡山大学や九州大学の連携拠点病院になるべく準備を進め認可された。実際にパネル検査を行っているのは、現時点で日本では国立がん研究センターの NCC オンコパネル、東京大学の東大オンコパネル、慶應義塾大学の PleSSision といったシステムが中心であり、当院でも昨年4月から本年1月までに約40～50件の申し込みがあった。この原稿を書いている時点ではまだ自費診療であり、1回50万円以上の費用がかかるが、2019年6月から NCC オンコパネルが保険診療として認められると聞いている。このような高額な検査や分子標的治療が次々と保険診療に組み込まれていく国民皆保険制度の将来に対する憂慮は、今は置いておくとして、では病理のがんゲノム医療における役割は何か。以前は病理組織分類そのものでがん治療が動いていた。そこに約10年前から分子標的治療薬が登場し、がんの組織分類を越えていくつかの標的分子の発現を免疫染色で見なければいけない時代となった。そして上述の遺伝子プロファイリングに基づく分類が次々登場し、さらにこの1～2年で遺伝子パネル検査が始まった。組織分類はかつての重要性を失いつつあるのが現実である。では病理は必要なくなっていくのか。実は、現在の NGS を用いた技術がパラフィンブロックからの腫瘍組織でのシーケンスを可能にしたため、かえって仕事量が増

大している。遺伝子パネル検査に用いる検体はなるべく壊死のない腫瘍組織でなければならない。腫瘍のなかで肉眼的に壊死が比較的弱い部分を切り出し、そこから作成した組織標本を顕微鏡で見て、その中で全体の何パーセントが真に viable な部分かを面積と細胞数でカウントする。そして腫瘍部分をトリミングしてから遺伝子パネル検査に提出する。相当な作業量であるが、これができるのは病理医だけである。また、解析が終わった後のエキスパートパネル（ウェブカンファレンス）にも参加を求められる。そもそも病変ががんかどうかの判定は今でも、そしておそらく当分は形態学的所見でなされる。加えて、遺伝子パネル検査が適応になるがん患者は全体の約1%である。また分類の変遷があるものの、がんの組織分類をしなくてよいわけではない。臓器あるいはがん横断的な遺伝子異常が多く見つかったとはいえ、形態と密接な関連を持つキメラ遺伝子などは多い。ともあれ、医師会員の先生方が今後遺伝子パネル検査が対象となる患者を担当された場合、病理がどのように関わっているかを知っておいていただければ有り難い。

デジタルパソロジー

この言葉はまだ病理以外の医療者には馴染が薄いであろう。しかし我々の世界ではすでに2005年頃から使われている。それまでもアナログ回線を使って病理画像の送受信は行われていた。遠隔診療の病理版である。これにより病理医のいない病院での病理診断を遠隔操作で行おうという試みは数多くなされた。しかし機器は非常に高価であり、かつ送受信には専用回線を引く必要がある上に速度が遅く、なかなか進展しなかった。そこに2005年頃から入ってきたのがバーチャルスライドであ

る。海外では whole slide Image (WSI) と呼ばれる。顕微鏡標本スライドをスキャンしてデジタル化し、コンピューターのモニター上で自由に場所を動かし倍率も変えられるというシステムである。スライドを観察する際、対物レンズを変えながら見ているのではなく、コンピューターが作成した拡大・縮小画像を観察するのである。それがマウスの操作で、近年は十分な速度で画像を動かすことができる。作られた画像を見ているためバーチャルという名前が付いているが、近年のバーチャル画像は実際の顕微鏡画像と比べても遜色ないレベルにあり、十分に実用的である。放射線画像では早くからデジタル化が進んでいたが、顕微鏡スライド標本をスキャンすると、手術材料の切片では1枚で数ギガバイトになるため、このような技術ができるとは15年前までは想像もできなかった。

このバーチャルスライドシステムはまず学生実習に大きな変革をもたらした。読者の医師会の方々は学生時代、組織実習や病理実習で顕微鏡標本スライドを見せられ、赤と青の色がついた眼前の世界のどこで何を見ればよいのか戸惑った経験をお持ちの方がほとんどであろう。筆者もその一人であった。しかし今や島根大学医学部では顕微鏡実習に顕微鏡が存在しない。学生はサーバーにアクセスし、課題である顕微鏡標本を全てバーチャルスライドで観察しているのである。さらに島根大学では観察用の端末デバイスに iPad を用いているため、実習中に自分の席を離れて iPad を持って質問に来る学生も多い。現在は顕微鏡のみで実習を行っている大学はおそらくないと思われる。しかし顕微鏡の使い方を知らない学生が出てきていることも事実で、これは少し問題かもしれない。

実際の医療現場ではどうか。バーチャルスライドシステムは前述の遠隔病理診断に用いられ始めている。すなわち、作成されたスライド画像は通常どの施設でもインターネットにつながったサーバー内に保存されており、世界中どこからでもサーバーにアクセスして、自分が現場にいて顕微鏡を動かすように画像を見ることができるのである。平成28年度から遠隔病理診断に保険点数が付いたのも、バーチャルスライドシステムを念頭においてのことであることは間違いないと思われる。これを用いて術中迅速診断もある程度可能である。常勤病理医がいない小規模病院でも、検査技師がいて顕微鏡標本作成が可能であれば、あるいは検査会社等に依頼して標本作成を行えば、それをバーチャルスライドにして常勤病理医のいる病院に診断を依頼し、病理診断料を請求できる。図2はその概念を示している⁴⁾。さらに、受信側の病院の規模に応じて病理診断加算1ないし2を、送付側と受信側の協議によって算定することも可能である。因みに受信側の診断内容は「病理診断書」で、現在も続いている検査会社からの診断内容は

「病理報告書」と呼ばれるようになってきている。まだスライドスキャナーの値段が高いが、小型のものであればかなり価格が低下してきているため、診療所で行われる生検などには威力を発揮していく可能性がある。ただし、診断を行う側から言えばバーチャルスライドで診るよりは実際のガラススライドを送ってもらい、顕微鏡で見る方が確実であるし、手術材料の切り出しと記録は誰が行うのかなど、責任論も含めてまだ課題は多い。

我々病理医間で最も効果的なのはコンサルテーションにおいてである。診断に難渋する症例を担当した場合、特定の臓器の病理に精通した専門家に相談をしたい時がある。当然ながらその場合でも実際のガラススライド標本を送って診断を仰ぐ方がよいが、それにはどうしても時間がかかる。しかしバーチャルスライドで済むような例であれば、非常に有用である。我々の場合は皮膚病理、とくに難解な炎症性皮膚疾患の場合などでバーチャルスライドを多用している。皮膚は標本が小さく、十分に焦点の合ったきれいな画像を作成して、皮膚病理の専門家に見てもらうことができる。

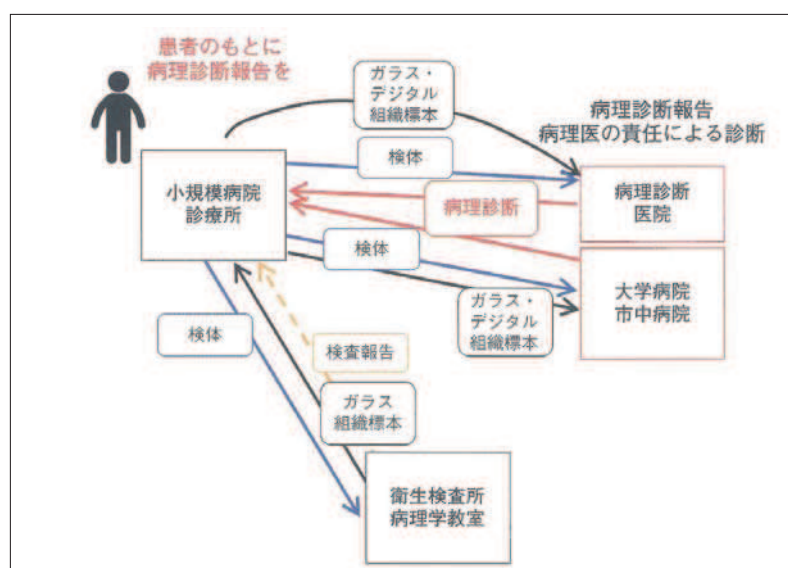


図2

また、骨軟部腫瘍は症例が少なく一般病理医には難解な症例が多いため、その診断に急を要するときバーチャルスライドを時に用いている。このような相談を受けるコンサルタントには申し訳ないが、その医師が世界中のどこにいても相談をすることが可能である。その一例を示す。筆者は2017年秋に若年男性の軟部腫瘍の生検を担当した。比較的難解な症例で、なおかつ「至急」と依頼書には記載されていたが、おそらく良性と考えたためその旨を初回診断として報告し、翌日アムステルダム学会に出発した。しかし最近では世界中どこに居ようが容赦なくメールが追いかけてくる。その症例も案の定、追加診断報告の依頼がすぐに来た。そこで筆者は現地から当院病理部の同僚に依頼して、標本をバーチャルスライド化しサーバーに取り込んでもらい、日本での骨軟部腫瘍病理の第一人者である京都在住の病理医N先生に、そのサーバーにアクセスして見てもらうようメールで依頼した。するとその数時間後には筆者の診断に同意するという返事が返ってきた。手書きの依頼書に手書きの診断、電話でのやりとり、といった自分の若い頃のアナログな世界を思い、時代の変化に非常に驚いた。しかしもっと驚いたことに、そのN先生は私と同じ日に何とウィーンに滞在中だったのである。返事の最後にはウィーン楽友協会での夜のコンサートが素晴らしかったという一文が添えてあった。

今後もハード面、ソフト面でバーチャルスライドの技術は向上するであろう。今は3次元的に顕微鏡のステージを動かすようにマウスを操作し焦点を合わせることも可能である。細胞が集塊状になっている細胞診標本などでさえ、遠隔地からピントを合わせることができる。やりたくもないが、海外のリゾート地で休暇中に、浜辺で病理診断を

行っているボンチ絵を見たことがある。技術の進歩は素晴らしいが同時に恐ろしい。

人工知能 (AI) 登場で思うこと

AI に仕事を奪われるのではないかという不安、これはもちろん医療の世界だけの問題ではない。実際に仕事を「奪われた」例はまだ聞いたことがないが、医療の分野でもどの科においても問題になっている。ことに画像診断（病理、放射線、内視鏡）の分野が最も話題である。病理の分野では2017年のJAMAの論文が、例の「ワトソン君」のような衝撃として受け止められた⁵⁾。単純にいうと、乳癌のリンパ節転移の診断において、AIが11人の病理医の診断をわずかながら上回ったというものである。しかしAIの定義さえあまり十分に理解されずに議論されているのが現状のように思われる。筆者も理解していない人間の一人である。病理学会では日本医療開発機構（AMED）事業の1つとして、「AI等の利活用を見据えた病理組織デジタル画像（P-WSI）の収集基盤整備と病理支援システム開発」（Japan Pathology AI Diagnostic, JP-AID 研究）を行っている。同様のことは他分野でも行われているようである。病理学会のものは、各支部に蓄積されているバーチャルスライドを収集し、主に一人病理医の施設での診断のダブルチェックにAIを用いることが可能かどうかを研究するものである。そして2018年秋の病理学会において、福島県と徳島県で胃生検の診断において実証実験が開始されることが発表された⁶⁾。筆者も経験があるが、県立病院などのある程度大きな病院での一人病理医というのは非常に不安なものである。従って、病理学会が自分で自分の首を絞めているという批判もあるが、この研究の目的自体は十分に理解できる。しかし

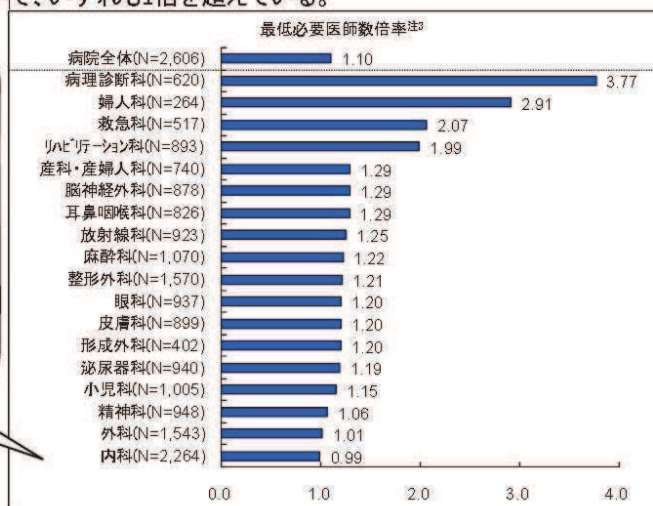
診療科別の最低必要な医師数（現状との比較）

病院全体での最低必要医師数倍率^{注1・2}は、1.10倍である。日本全体の病院従事医師数の約16万8千人に適用すると、現時点で約1万7千人不足しているということになる。診療科別では、内科を除いて、いずれも1倍を超えている。

考えられる
内科が1倍未満の理由：

常勤医師数の中に研修医が含まれており、内科は初期研修期間が長いので、内科の現医師数が臨床現場の実態よりも大きくなっている可能性が高い。

例えば、分母の現医師数から初期研修医数を除くと（内科の研修期間6ヶ月を基に按分計算による算出）、内科の倍率は1.08倍（参考値）となる。



注1：最低必要医師数倍率＝必要医師数÷（常勤医師数＋非常勤医師の常勤換算数）

注2：常勤医師数の中には、研修医数が含まれていることに注意したい。

注3：美容外科はN数が29と非常に少ないため、グラフから除外。

社団法人 日本医師会（2008年12月3日 定例記者会見）

図3

確かに、いずれAIの方が主役になり病理医はその確認をするという時代の幕開けになっている可能性も排除はできない。このような時代に病理医はどのように対処すべきか、筆者に明確な答えはない。おそらく誰にもわからないであろう。例えば、現代のSNS隆盛時代を20年前にその分野の専門家以外の誰が予測できたであろうか。少なくともAIが病理医の負担軽減になるのであれば、それは歓迎すべきである。また、仮にAIが主役になりそうになったとき、もしその方が患者の利益になるのであれば、抗わずに潔く我々は身を引くべきだと思う。なぜなら、医療者は患者のために働いているのであって、医療経済的な面も含めて、今行っていることより患者のために優れた方法があれば、たとえそれが自らの失業につながったとしても、そちらを選択すべきである。病理医だけの話ではない。医療者はその宿命を背負っていること、言い換えれば苦しんでいる患者がい

るから自らの生活が成り立っていることを自覚していなければならない。このことは多少、ある先輩に言われたことの受け売りであるが、あと数年で定年を迎える身で勝手なことを言っていると批判されることを承知の上で、敢えて今申し上げておきたい。

おわりに

「料理医」に間違えられるほど低かった「病理医」の社会的認知度が、漫画やドラマになった「フラジャイル」（作者の草水敏氏は奥出雲町横田の出身である）のお陰もあり、ようやく少しずつ上がってきた。しかしまだ欧米並に高いとはいえない。病理医の数もまだ非常に不足している。日本医師会が出したデータでは病理診断科の充足率が最も低い⁷⁾（図3）。充足しないうちに、この10年ほどで病理の仕事は質的、量的に大幅に変化した。紙面の都合でこれ以上は書けないが、まだ他

にも新たに加わった仕事,たとえば患者に直接病理診断の説明をする病理外来など,いくつもある。大変稚拙な文章となったが,わずかでも病理診断

の現状や将来について,島根県医師会の先生方にご理解をいただければ幸いである。

参 考 文 献

- 1) 丸山理留敬:変化した病理診断の役割と病理医の現状. 島根医学 30: 146-154, 2010
- 2) 冲中重雄:内科臨床と剖検による批判.「最終講義」. 実業之日本社, 91-116, 1997
- 3) Louis DN et al. (eds). WHO classification of tumours of the central nervous system (4th edition). International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2016
- 4) 深山正久:目指せ,病理医. 病理と臨床 37: 10-16, 2019
- 5) Bejnordi BE, et al. Diagnostic assessment of deep learning algorithms for detection of lymph node metastases in women with breast cancer. JAMA 318: 2199-2210, 2017
- 6) 病理医とデジタルパソロジー,病理診断支援AI. 日本医療研究開発機構 (AMED) 協賛シンポジウム. 第64回日本病理学会秋期特別総会, 2018年11月
- 7) 医師確保のための実態調査. 社団法人日本医師会定例記者会見, 2008年12月