

シリーズ —臨床医が知っておきたい最近の進歩, がん病理を中心に—

病理診断 —昔と今—

さまざまな病理学的知識や技術を駆使して病材から疾病の有無や重症度を調べ、治療選択や治療効果判定の指標を示す病理診断は、日常診療と密接に関連しているものの、臨床医や患者さんにとって縁遠い存在になりがちです。そこで、このシリーズでは6回にわたり、今日の病理診断の進歩と、病理診断が臨床医の皆さんや患者さんにもたらすアドバンテージを分かりやすく解説します。第1回は、半世紀前と比較した、病理医の立場の変化と改善点、昨今の病理診断技術について総論的に述べ、第2回以降はより具体的ながん病理の進歩に焦点を当てていきます。



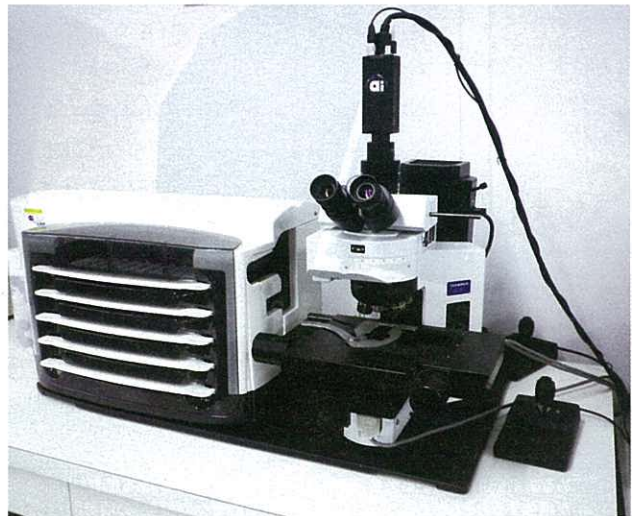
北海道大学名誉教授
(株)ジェネティックラボ会長
吉木 敬

病理診断報告書ができるまで

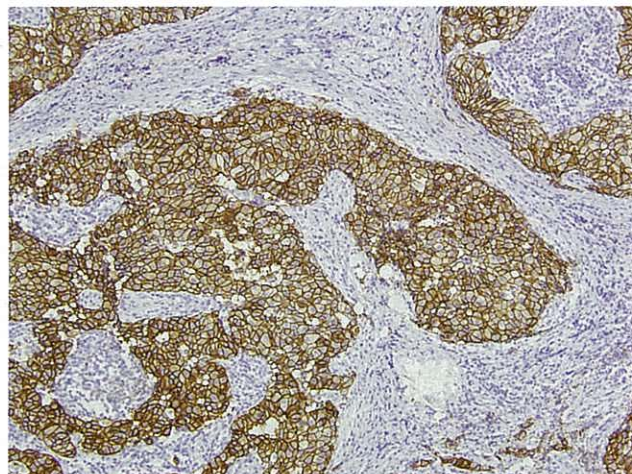
今から半世紀前の大学院生のころを思い出すと、大学病院で亡くなられた御遺体の病理解剖の他、他院で実施される手術の材料、試験切除の材料や針生検の病理診断は主に大学の病理学講座が担当していました。

病理当番の大学院生が、ホルマリンの臭いのこもる薄暗い切り出し部屋で地方の病院から送られてくるホルマリン固定の生検材料や手術材料から診断に適切と思われる部分を切り出し、顕微鏡標本を作製しました。出来上がった染色標本は熟練の助教授や講師と一緒に鏡検し、いろいろ指導を受けながら病理診断を手書きで報告書に記載したものです。難しい症例は種々特殊染色し、確定診断を試みましたが、なかなか決定できない症例もあり、最後は教授のところに標本を持ち込み、最終診断をしていただきました。病理診断報告書についても教授か助教授の校閲を受け、何度も書き直した記憶がありま

〈写真1〉免疫組織染色標本のバイオマーカーを分析・定量するデジタルイメージングシステム(Ariol® SL-50)



〈写真2〉HER-2免疫組織染色像



乳がん細胞の細胞膜に強い陽性所見が認められる(当該領域スコア3+)

す。そんな訳で臨床医の皆さんに病理診断報告書が届くのは少なくとも術後10日くらいはかかったと思います。

病理専門医、標榜診療科としての病理診断科の誕生

以前は、1970年代後半から始まった、社団法人日本病理学会が行う専門医試験に合格した医師は認定病理医とされてきましたが、現在では5年以上の病理診断歴など幾つかの条件をクリアした医師・歯科医師免許取得者に受験資格が与えられ、合格者は病理専門医と呼称されるように変更されました。2011年9月現在、2,128人の病理専門医が登録されていますが、まだまだ数が少ないのが現状です。

2008年4月には、病理医たちの念願がかない、標榜診療科として病理診断科(病理科や臨床病理科、病理部、病院病理部などの名称も使われている)が国によって正式に認可されました。それまでなんとなく院内で居心地の悪かった病理専門医の活動場所が定まり、病理診断は病理専門医が行える医療行為であるとされ、病理診断科はその医業についての診療科名ということになりました。病理診断科を標榜する病院は、医療機能評価やがん診療拠点病院指定で評価対象になっており、その病院の質的向上に役立っています。

病理診断科は診療科ですので、例えば、

発症したがんの形態や特徴、現在の進行状態、治療に対する感受性など患者さんが持つもろもろの疑問について、患者さん自身が病理医に直接意見を聞くことができます。病理標榜科に関する詳しい内容は本紙2008年8月7日号に掲載されています。

病理診断や治療法を決定する多様な分子マーカーが存在

がんは身体のいろいろな臓器から発生します。皮膚や粘膜上皮から発生する上皮性悪性腫瘍(がん)、筋肉や結合組織、血管などから発生する間葉系悪性腫瘍(肉腫)、白血病・リンパ腫、脳腫瘍など、その組織形態は多様です。それらを客観的に判断する補助手段として特異抗体を用いた免疫組織化学的染色(酵素抗体法)が最近では頻用されています。

的確な病理診断や治療法を決定するための標的分子群としては、正常組織にも存在し、その腫瘍が上皮性か間葉系かを区別したり、正常組織には発現せずがんや肉腫に特異的に発現したりする分子マーカーがあります。また、後述するように増殖因子やホルモンの受容体も治療選択の重要な分子マーカーです。良性腫瘍には発現せず悪性化すると発現したり、逆に正常組織や良性腫瘍には存在するが悪性化すると消失したりする分子マーカーや、リンパ球の種類、サブセットを区別したり、細胞回転に関わったりする分子マーカーなども挙げられます。

現在では実に多くの特異抗体が使われており、その分子を発現するがん細胞の数を%で表示できる機器も開発されています(写真1)。例えば、ヒト増殖因子受容体(HER)-2に対す

るヒト型単クローン抗体トラスツマブはHER-2陽性の浸潤性乳がんに変よく効きます。つまり、乳がん細胞にHER-2がたくさん発現していればトラスツマブの治療効果が高いわけです(写真2、表)。

迅速な病理診断が可能に

標的分子の発現が微弱で普通の免疫組織染色では検出できない場合、標本を電子線照射することで標的分子の発現を増強させ検出する方法も開発されています。手術中に腫瘍の良悪や切除断端へのがんの浸潤の判定が、迅速病理診断によって10分単位でなされます。

最近では一般の病理検体も素早い治療が必要だと判断した臨床医や患者さん、家族が、できるだけ早く結果を知りたいと希望されるような場合には、1日で病理診断に至るようなプロセス機器があり、文字通り1日で結果が報告されます(One Day Pathologyといえます)。

遺伝子が研究のターゲットに

ここ30年くらいは、分子生物学的手法を用いたがん研究の焦点は、細胞のがん化に直接的・間接的に関係する遺伝子の単離同定でした。それらの研究から細胞のがん化に関連する多数の遺伝子群が明らかになりました。

がんは、一言で言えば遺伝子の異常によって起こる遺伝子病です。正常細胞においては細胞の増殖、分化などに関連する遺伝子発現は、細胞の増殖制御機構の働きでがん化が抑制されています。無限に増殖するがん細胞では、増殖を促進する遺伝子(がん遺伝子)が点突然変異や遺伝子増幅、染色体転座による遺伝子再構成などによって過剰(異常)に発現したり、細胞増殖を抑制する遺伝子(がん抑制遺伝子)が欠失してその働きが失われたりしています。

最近の病理診断では、そのようながん関連遺伝子の存在様式を直接顕微鏡下に判断することや、正常組織に混在するがん組織だけを取り出して遺伝子異常を検出することができるようになりました。同じようながんでも、がん関連遺伝子の存在様式の違いによって抗がん薬の効き目が全く異なることが分かってきましたので、大変重要な情報です(コンパニオン診断といえます)。

さらに、血液中を流れるがん細胞を直接計測することもできるようになりました。これからは遺伝子情報を加えたこのようながん病理診断が個別化医療の面からますます必要になるでしょう。

(毎月第1週号に掲載します)

〈表〉Ariol®によるHER-2免疫組織染色標本の解析データ

解析テーブル					
領域	細胞膜陽性細胞数	網目状染色を伴う細胞(%)	陽性膜平均染色強度	当該領域スコア	総合スコア
1	4,150.00	60.65	60.78	3+	3+
2	4,257.00	61.33	60.78	3+	
3	3,036.00	46.84	63.92	3+	
4	4,260.00	62.49	63.92	3+	
5	3,415.00	75.52	63.92	3+	

(写真1, 2, 表ともジェネティックラボ病理解析センター提供)