

教育講演 II

検査と病理診断

長坂 徹郎*

[要旨] 検査専門医の資格を有する病理専門医の立場で、病理診断と検査の関係について述べた。病理診断科が標榜科として認可されたが、病理医を希望する医学部卒業生は必ずしも増加していない。検査専門医の資格を目指す病理専門医も増えていない。病理診断学は形態学を基礎として発展してきたが、新しい疾患概念の樹立には分子生物学を基盤とした検査法の導入が不可欠であった。今後の病理診断にも分子病理学的診断法が不可欠であり、これからの病理医は分子病理学的検査法を理解し、診断のために駆使できなければならない。病理解剖への期待も増大し、病因の解明だけでなく、医療関連死への対応も求められている。病理医に期待される役割は今後、劇的に変化すると考えられる。欧米では病理診断科と検査科は一つの部署にまとまり、密接に関わっているが、本邦では病理診断科が検査科と独立して存在する方向にあり、病理医に期待される方向性と逆行している。病理医はもっと検査に積極的に関わっていくべきである。

[キーワード] 病理専門医、検査専門医、分子病理診断、病理診断科、検査科

はじめに

私は1981年に名古屋大学医学部を卒業し、2年間の臨床研修の後、臨床病理医を目指して新設となった臨床検査医学講座に入学しました。当時の名古屋大学では検査部長、臨床検査医学講座の教授は病理学教室出身の竹内 純先生が担当されていましたのでまず病理検査室で病理診断を勉強することになり、室長の中島伸夫先生を紹介されました。2年間の予定でしたが、以来病理診断が専門となりました。大学院を卒業して検査部病理部門の医員となり、細胞診専門医、病理専門医の資格を取得するとともに臨床検査医の資格も取得しました。今回の講演では、病理医の資格とともに検査医の資格を有する医師として主として病理医の観点から臨床検査について述べたいと思います。

I. 専門医制度について

私が病理学会の認定する病理専門医の資格をとった頃は、病理診断科は標榜医でなく、医師であれば誰でも病理診断ができる時代でした。現在ようやく病理診断科が標榜医として認められるようになり、病理専門医の資格は病理診断業務を行うに当たり必須の資格となりました。死体解剖資格を有することが病理専門医も資格を取得する必須条件であり、病理解剖業務も病理医の業務として認められているものです。それに加えて細胞診も病理診断科の業務として重要であり、細胞診、組織診、剖検が総合して病院業務が円滑に進むものと考えられます。現実においては細胞診専門医の資格を持たない病理専門医も多く存在しています。私の場合、病理学教室出身者が部長を務める大学

*名古屋大学大学院医学系研究科 医療技術学専攻病態解析学分野 nagasaka@met.nagoya-u.ac.jp

病院検査部に所属していましたので、検査専門医の資格を取得することは自然であり、臨床病理医を目指して大学院に入学しましたので資格を取得することは目標でもありました。しかし、現在のように病理部と検査部、輸血部がと独立して存在していると病理専門医のなかで臨床検査医の資格を目指す人がますます減少すると予想されます。

II. 大学病院における病理診断体制の変化

私が大学院入学した当時は、名古屋大学では、検査部病理部門が病理診断業務を行っていました。剖検センターのちに病理部も病院に併設されていましたが、病理解剖を業務としていました。検査部も病理部門だけでなく他の部門にも専任教官がいて室長を務めていました。その後大学病院の機構改革の過程で、検査部の縮小が進み、専任教官は半減しました。現在の体制は、検査部病理部門は病理部に一本化され、検査部、病理部、輸血部が中央診療部門、臨床支援部門として並列し、臨床検査医学の教授は、病理部長が兼任し、検査部長は輸血部長が兼任しています。

III. 検査の病理診断との関係

病理診断は形態学を基本として発展してきたものですが、私が病理診断の勉強を始めた頃とは疾患概念が大きく変わった領域がたくさんあります。その概念を大きく変えることに貢献したのが分子生物学を基礎とした新しい検査法だと思っています。

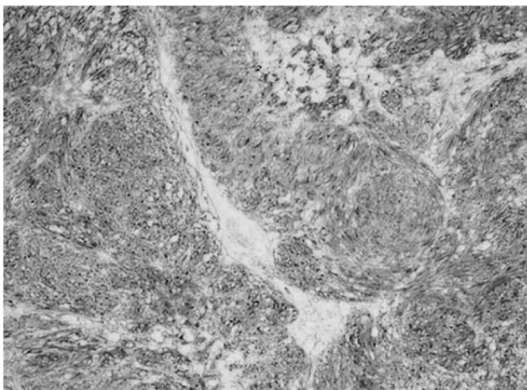


図1 免疫組織化学染色で c-kit 陽性を示す GIST

いくつか例を挙げたいと思います。

1. GIST

消化管に発生する粘膜下腫瘍の多くは長く平滑筋腫と診断されてきました。後に S-100 蛋白が免疫組織化学染色で陽性で、腫瘍細胞が柵状配列を示すものは神経鞘腫と診断されてきました。しかし、c-kit (図 1) が発現することやカハール細胞由来であることが判明してからは、ほとんどが Gastrointestinal stromal tumor (GIST) と診断されるようになりました¹⁾。検査法の発展により新たな疾患概念が生まれた例と考えられます。

2. 偽リンパ腫から MALT リンパ腫へ

胃、眼窩、肺、皮膚などに小型のリンパ球主体のリンパ腫様の腫瘍様病変があり、腫瘍性の増殖であるか否か、形態学のみでは確定できず、いわゆる偽リンパ腫と診断されてきました (図 2)。抽出した DNA を用いてサザンブロット法、PCR 法を用いて免疫グロブリンの再構成を検索しクロナリティが証明され (図 3)、低悪性度の B 細胞性リンパ腫であることが判明しました。粘膜関連リンパ組織 (MALT) 由来の低悪性度 B 細胞性リンパ腫として MALT リンパ腫の疾患概念が提唱され、広く普及しています。現在では、胃 MALT リンパ腫の原因として H. pylori が関与し²⁾、結膜、眼窩領域では、クラミジアの関与が疑われています。分子病理学的な検査の導入により疾患概念が大きく変化し、確定疾患が可能になりました。

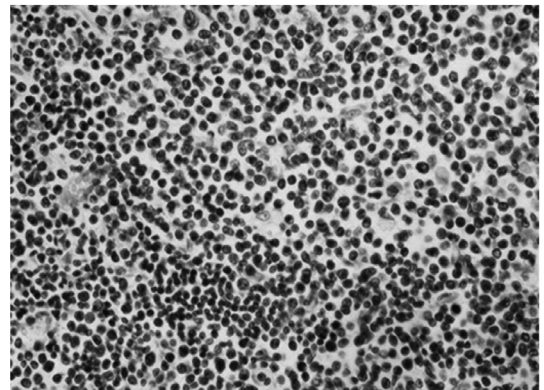


図2 異型性に乏しいリンパ球のびまん性浸潤からなる MALT リンパ腫

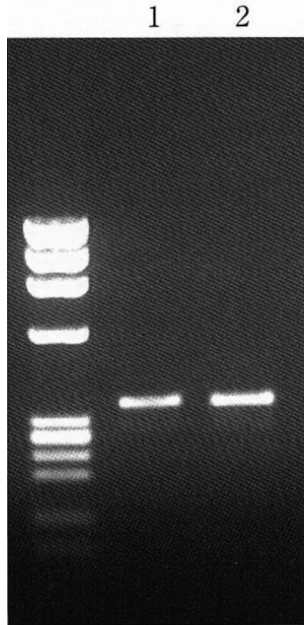


図3 PCR法でIgHの再構成バンドを認める
(MALTリンパ腫)

IV. 病理診断の変化

病理診断に含まれるものには大きく生検、手術検体、術中迅速検体の病理組織診断、細胞診、病理解剖の三つがあり、顕微鏡を用いた形態学的な検査です。病理組織診断の基本はHE標本であり、従来の熟練した技師による手作業から様々な機器が開発され、パラフィン包埋、染色、封入などの過程は自動化されてきました。さらに現在の病理診断ではより客観性が求められており、鑑別診断から確定診断に至るために免疫組織化学染色が不可欠になっています。悪性腫瘍の病理診断では、病理診断あるいは病理学的な情報をもとに治療法のガイドラインが設けられ、臓器ごとに悪性腫瘍のTNM分類、癌取り扱い規約が定められ、病理医は、病理診断だけでなく病理学的な情報をデータとして付記しなければならなくなりました。肉腫や悪性リンパ腫などでは、病理検体からDNA、RNAを抽出した遺伝子検査が確定診断に不可欠な腫瘍もあります。さらには乳癌や悪性リンパ腫、さらには大腸癌でも分子標的治療が行われ、病理

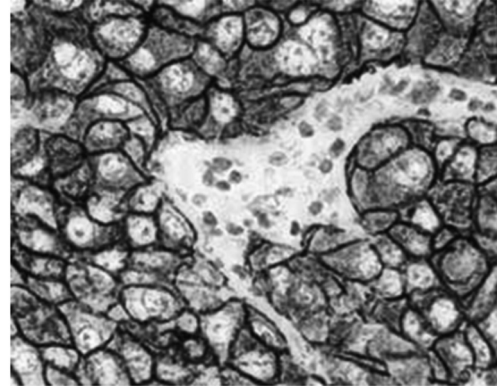


図4 HER2蛋白の強発現を示す乳癌細胞

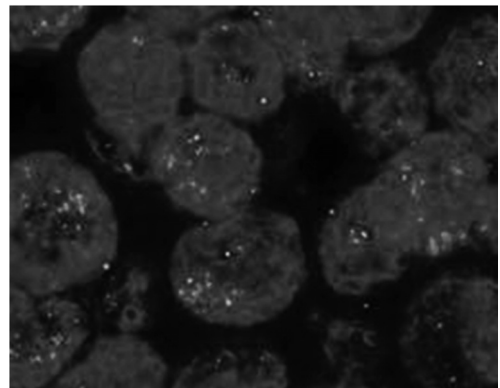


図5 FISH法でHER2遺伝子シグナルの増幅をみる乳癌細胞

組織検体を用いたHER2の発現³⁾やK-rasの検索などが広くルーチンの検査となってきています(図4,5)。

細胞診の領域でも剥離細胞診だけでなく、穿刺吸引細胞診が普及し、乳腺、甲状腺腫瘍の診断においては、確定診断法の一つとなってきています。子宮頸部の細胞診の領域では子宮頸癌の原因がHPVであることが判明し、従来のパピニコロウ分類からベセスダ分類への移行が進み⁴⁾、HPVの感染の有無、型分類にも応用できる液状化検体法が普及しつつあります。液状化検体法は微量な検体から細胞学的な形態診断と遺伝子検査にも応用できることから、確定診断における組織診断の領域をも脅かすものとなる可能性を秘めています。

病理解剖は、検体数の減少が顕著となっていま

すが、医学教育の中での重要性が叫ばれ、卒後臨床研修カリキュラムの中でCPCレポートの義務化が行われています。病理解剖を補うものとしてAI(Autopsy Image)も利用されつつあります。現在の医療では、積極的な治療が行われる反面、医療過誤、医療関連死が問題となっています。病理として医療関連死に対し、医療安全管理室や臨床科と連携した対応が求められてきています。様々な感染症に対応した設備の完備された剖検室も完備しつつある状況にあります。

V. 欧米との比較

欧米、特に米国における病理医は、あくまで臨床医であり、病理医の資格を取得する過程で、解剖病理と呼ばれる病理医に相当する部分の習得期間に加えて臨床検査を習得するカリキュラムが含まれています。多くの施設で病理と臨床検査を総合する Department of Pathology and Laboratory Medicine と呼ばれる診療科があり、Anatomical Pathology と呼ばれる病理診断部門と検査と輸血部門を含む Clinical Pathology の両方を統括しています。多くの場合、Anatomical Pathology と Clinical Pathology のカリキュラムを習得した病理医が Chairman を務めています。本邦における病理医数は人口当たり米国の5分の1とされ、病理医の数を増やすことが急務とされています。ようやく病理診断科が標榜医として認可されましたが、本邦では病理科が臨床科に含まれ、病理医が臨床医であるという認識が少ないと思われます。病理医を供給する主たる場である病理学教室は基礎医学に含まれる体制が続く限り、病理医数の増加や臨

床医学のニーズにこたえる病理診断科の改変は困難であると思われます。また、病理科(部)が臨床検査科(部)と独立して存在する体制も病理医の可能性を狭めるものであり、病理医が臨床検査部も統括する欧米の先進システムからは逆行する体制と思われます。

VI. ま と め

病理診断学は形態学を中心に構築されてきたが、新しい疾患概念の導入にあたっては、分子生物学に基づいた新しい検査法の導入が重要な役割を果たしてきた。欧米では病理診断が診療行為として古くから認められ、確固たる地位を占めているが、本邦においては、病理診断科が検査科と独立して存在する方向性があるが、病理医はむしろもっと検査に踏み込みリードする存在になっていくべきだと考えられる。

文 献

- 1) Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors—definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438: 1-12.
- 2) Walterspoon AC. Gastric MALT lymphoma and *Helicobacter pylori*. *Yale J Biol Med* 1996; 69: 61-8.
- 3) Gown AM. Current issue in ER and HER2 testing by IHC in breast cancer. *Mod Pathol* 2008; Suppl 2: S8-S15.
- 4) Apgar PS, Brotzman G. Management of cervical cytology abnormalities. *Am Fam Physician* 2004; 70: 1905-16.