

肺癌の適切な診断と治療のための病理学的基礎知識

横瀬智之¹

要旨 臨床医にとって、病理医とよいコミュニケーションが取れていることや病理に関連する注意点や情報を把握しておくことは肺癌の診療において重要である。そこで、依頼、細胞採取、肺生検材料、手術材料取扱いにおける注意点、肺癌報告書の形式、病理コンサルテーションシステムの利用法、などについて解説した。(肺癌. 2003;43:801-806)

索引用語 肺癌の病理、組織分類、依頼書の書き方、検体取扱い、病理コンサルテーション

Basic Knowledge in Lung Cancer Pathology for Proper Diagnosis and Treatment

Tomoyuki Yokose¹

ABSTRACT Oncologists for lung cancer should have good communication with a pathologist and understand caveats and information associated with pathology. This article gives an explanation about order form, how to handle cytological, biopsy or surgical materials, format of a pathological report of lung cancer, how to use a pathological consultation system, and so on. (JJLC. 2003;43:801-806)

KEY WORDS Lung cancer pathology, Histological classification, Order form, Sample handling, Consultation system

はじめに

様々な症例、研究の蓄積とともに肺癌組織分類は変化を遂げている。1999年にWHO肺癌分類第3版が発表され、従来の組織分類が見直された¹。また、これを受けて2003年出版された肺癌取扱い規約第6版も基本的にはWHO分類に従うこととなった²。これらの改訂の根底にあるものは、日常診療や研究における共通の言語を求めようとする態度に他ならない。特に、現在、肺癌は癌死亡の上位を占めるようになり、肺癌に対する適切な診断、治療方法の開発が世界的な規模で行われており、その比較には共通言語が必要であることはいうまでもない。ただしここで見逃してはいけない基本的で重要な点がある。すなわち、治療に直接関わる臨床医と病理学的観察を行う病理医との間にコミュニケーションが十分にとれていることが診療の質向上に貢献することである。今回、画像診断会の病理の講演において、普段あまり取り上げ

られない病理医 臨床医間のコミュニケーションの取り方に関して、個々の場面について解説を加えたい。

病理検体の提出まで

病理に検体を送るときには、組織材料でも、細胞材料でも必ず依頼書を添えて提出することとなる。昨今、研修医に対する多くのマニュアルが出版されているが、依頼書の書き方にまで言及したものはあまり見ない。依頼書には臨床医が十分に記載することが望ましい項目がいくつか含まれ、大きく分けて患者属性、臨床診断、臨床経過、問題点の4項目に分けられる。

表1に記載すべき項目を列記する。患者属性に関しては通常、エンボス型診察券を用いることで、患者氏名、生年月日、性、カルテ番号はまとめて印刷される。しかし、感染症の有無についてはエンボス診察券に情報はないことから、医療関係者の感染防止のためにも必ず依頼書に記載する必要がある。

¹ Sanritu 病理生物情報解析センター。
別刷請求先：横瀬智之，Sanritu 病理生物情報解析センター，

〒276-0022 千葉県八千代市上高野 1353-25 .

© 2003 The Japan Lung Cancer Society

表 1. 依頼書記載事項

患者属性
患者氏名(ふりがな)
性
生年月日
カルテ番号
感染症の有無
外来・入院(病棟)
診療科名
主治医名
検体情報
採取日
採取方法(TBB, TBLB, CT下経皮肺針生検など)
採取部位(複数病変があれば特に)
検体の種類(気管, 気管支, 肺)
検体個数
臨床診断
臨床情報
主訴
簡単な臨床経過
画像情報
既往歴
家族歴
治療歴
検査データ
問題点

次に、検体情報であるが、検体は肺であれば左右どちらから採取されたのか、採取方法との関連もあるが、どのような検体が採取されるべきであるのか、が記載されている必要がある。このような情報があれば検体取り違いなども未然に防止できる可能性がある。

臨床診断は確定がされていない場合でも、例えば腫瘍が疑われる異常影があるような場合、肺腫瘍疑い、肺癌疑いなど、その時点までの臨床診断が記載されるべきである。

臨床経過についてはしばしば病理医側で当惑するのは、ほとんど臨床経過が記載されない報告書をみた場合である。特に、細胞診断の依頼でよく見かけられるが、全く記載のない場合がある。その理由を臨床医に尋ねると、臨床情報によって病理診断が影響されないようにするために記載しないという答えが多い。予備知識があることで診断にぶれが生じることはないとは言わないが、多くの病理医は臨床経過を考慮しつつ診断を通常は行う。適切な治療のための病理診断は臨床経過があって初めて成り立つものである。

問題点は以上の記載がされていればおのずとわかるが、この項目は臨床医から病理医への要望事項として最も重要な点であり、簡潔な記載が望まれる。必要なことは臨床医が患者の検体について何が知りたいのか、例え

ば腫瘍性か否か、腫瘍ならその良悪なのか、という点を明らかに記載することである。

以上の点に注意して記載されるようになると、依頼書は大きく変化する。図1はある施設での比較となるが、7年前(左)と現在(右)の依頼書を見ると、臨床情報はかなり詳しく伝わるようになってきた。これらの記載方法については既製のデータベースソフトを利用して、依頼書にすぐ打ち出せる患者データフォーマットを利用している臨床医もあり、工夫次第で、上記の記載の手間を削減することはできると考える。また、フォーマットを施設内で決めておくことにより、過不足のない依頼書を誰もが記載できるようになり、依頼書の標準化が可能となる。一方、現在オーダリングが導入され、ペーパーレスの依頼が確立している施設では、もちろん状況が異なる部分はあると思われるが、基本は変わらない。

細胞診

細胞診においては2点気をつけておきたいことがある。採取法には喀痰、気管支擦過、気管支洗浄、経皮吸引など様々である。染色にはPapanicolaou染色とGiemsa染色が主に用いられる。まず第1点目であるが、一般にはPapanicolaou染色が標準であるが、この染色においては乾燥によるアーチファクトが発生しやすい(図2A, 2B)。乾燥によるアーチファクトのためクラスVで判定できるものがクラスIIIまでしか判定できない場合も生じうる。そのため、手早く塗抹し、すぐに固定液中に浸すことが求められる。もし、乾燥標本となった場合、細胞診検査士側でカバーガラス剝離後、脱封入剤、キシロール、アルコールを通した後、塗抹面に子牛血清を5分間載せて加水処理し、95%エタノールで再固定した後、Papanicolaou染色を行うと、染色性がかなり改善することがある³。

生検

末梢肺組織の生検材料は、潰れていたり、歪んでいたりするため、必ずひとつひとつを、注射器を用いて陰圧をかけて膨らませる必要がある(図3A)。なお、気管支生検材料は基本的には膨らませる必要はない。肺の陰圧膨張法には二つの方法が報告されている。すなわち注射筒内に気体層のないもの(図3A)と、あるもの(図3B)が示されているが、前者がより推奨される^{4,5}。その理由としては、注射筒内に気体層があるとその部分の膨張が主になり、液層の陰圧が弱まってしまうためである。生検材料ではあまり検体中から気体が抜けられないため問題とならないが、迅速診断時の肺組織は内筒を引いて肺を膨張させると肺胞内の気体が液体と交換され、気体が注射筒内に貯まってくるため、これを途中で抜いて、また陰圧

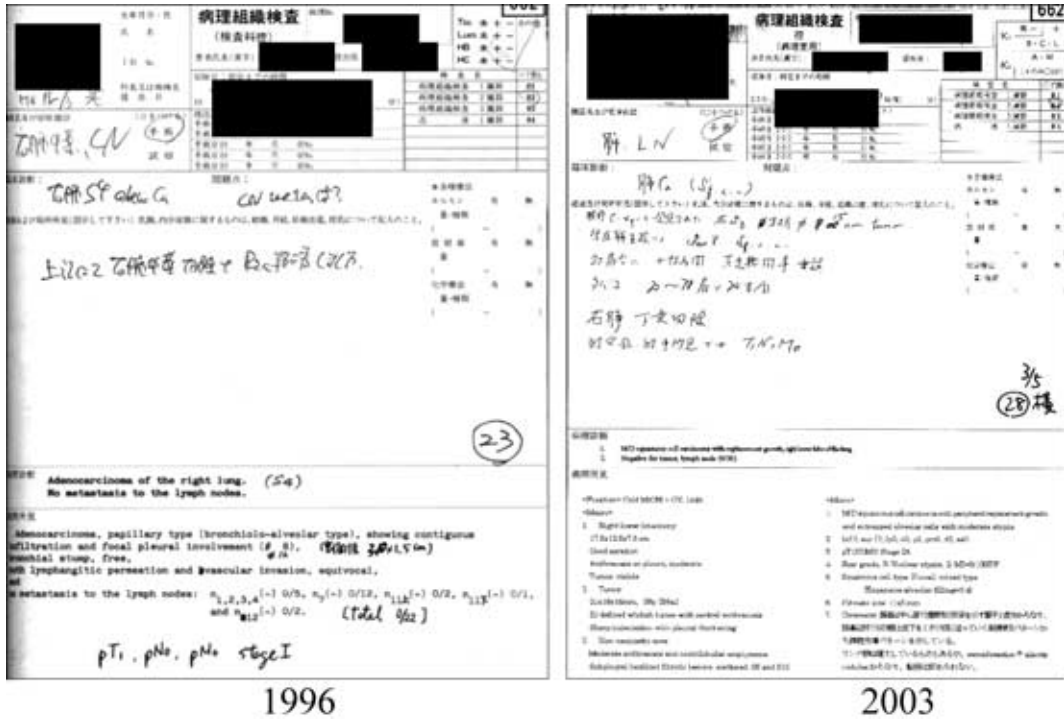


図1. Change of an order form. After consciousness of how to write an order form, clinical information on the form has been improved between 1996 and 2003.

をかけるという操作を行う必要がある。

術中病理迅速診断

手術中に病変部の質の判定が必要となったとき、術中迅速診断が行われる。多くの場合、手術前に病理担当者に連絡がきていることが多いが、肺の病変部組織を提出するときに知っておくと役立つことが数点ある。まず、採取時の出来事であるが、部分切除をした肺に割を入れたら腫瘍がポロッと落ちたり、落ちそうになったりする場合がある。この時の組織診断はかなりの高い確率で硬化性血管腫が過誤腫に絞り込める。迅速組織診断では腺癌と硬化性血管腫の鑑別が難しい場合があり、割を入れたときの情報があれば、診断に非常に役立つ。また、割を入れた時に腫瘍中心部に壊死がみられ、その周囲に透明感のある被膜様構造が認められるような場合は結核結節が考えられる。このような感染性の検体をクリオスタット（低温薄切装置）で処理すると、その装置は滅菌処置を施す必要が生じ、連続して迅速診断を行うことが難しくなることを考慮されたい。もちろん、この装置が2台あれば、この限りではない。

最近、画像診断の発達とともにCT画像上、磨りガラス陰影を示す末梢肺腺癌の縮小手術が行われるようになってきた。この時、切除端への腫瘍露出の有無の確認と腫

瘍の性状を明らかにするために迅速診断が行われる。前者に対しては切除端全周の捺印ないし洗浄による細胞学的判定が主に行われ、病変最大割の断端側組織診で代用する場合もある。後者については腫瘍最大割における病変の組織診によって、いわゆる野口分類を元にした浸潤、非浸潤の判定が行われることがある。この時、既存構築を見るために弾性線維染色であるElastica van Gieson (EvG)染色を迅速時に施行すると、浸潤の有無の判定がよりわかりやすくなる(図4)。施設間で作製時間の差はあると思われるが、国立がんセンター東病院の経験では約10分ほどで作製できており、迅速診断に適した染色法と思われる。

手術材料

通常、手術材料が病理に提出されると以下の標本作製行程を経る。①生材料の写真撮影、②固定（経気管支的ないし固定液の入りが悪い場合はシリンジで直接胸膜面から固定液を注入。固定液は主にホルマリンを用いる）、③肺カッティング、④カット面の写真撮影およびコピー、⑤気管支、血管の同定、⑥スライド標本用の切り出し、⑦パラフィン包埋ブロック化、⑧薄切、染色。

この過程で重要なことは、少なくとも⑤のステップで臨床医(執刀医)が立ち会い、切除例の問題点の討論を、

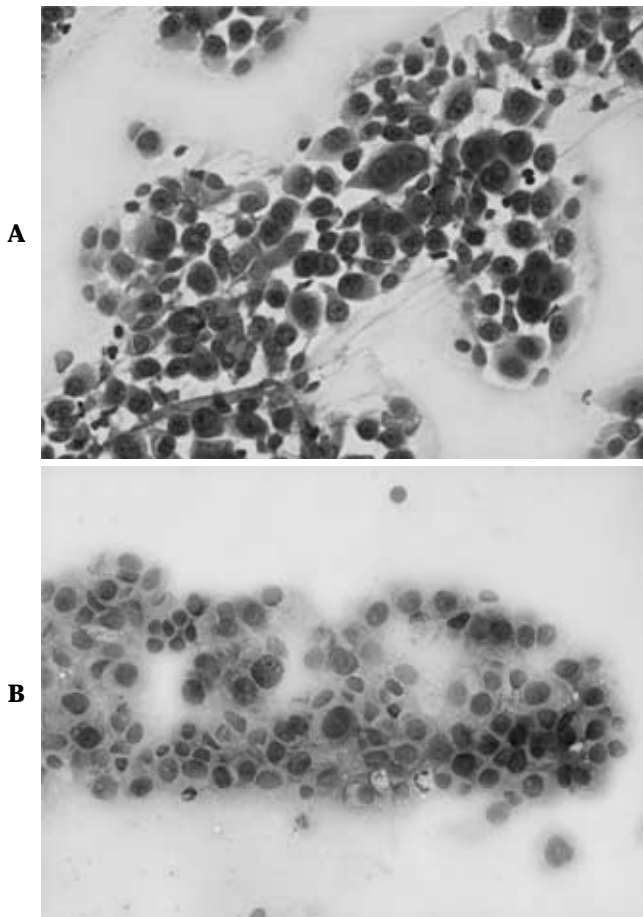


図 2 . Dry effect on the cytological specimen. **A**. Wet specimen. **B**. Dry specimen. Both specimens are derived from the same sample. Drying of the specimens makes nuclei and cytoplasm obscure, therefore it is hard to make a precise determination of grading.

なるべく放射線画像を見ながら行うことである。なぜならば、病理医は手術に立ち会っていないため、切除肺の癒着、合併切除部位、腫瘍の気管分岐部からの距離、縦隔浸潤等が明らかにできず、肺癌取扱い規約上の因子を誤ってしまう可能性があるからである。また、部分切除材料では、カッティングの方向決定のためにも、また特に不可触知腫瘍の場合にはその局在を正確に伝えることが重要である。

特殊染色

病理組織学的に診断するためにヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色だけではなく、種々の特殊染色や免疫染色を行う場合がある。特に、腺系分化をみるために粘液染色 (PAS 反応, Alcian blue 染色) を行うことや、HE 染色だけではその同定が難しいが、予後因子としては重要な血管浸潤をみるための弾性線維染色 (EvG 染色, Vic-

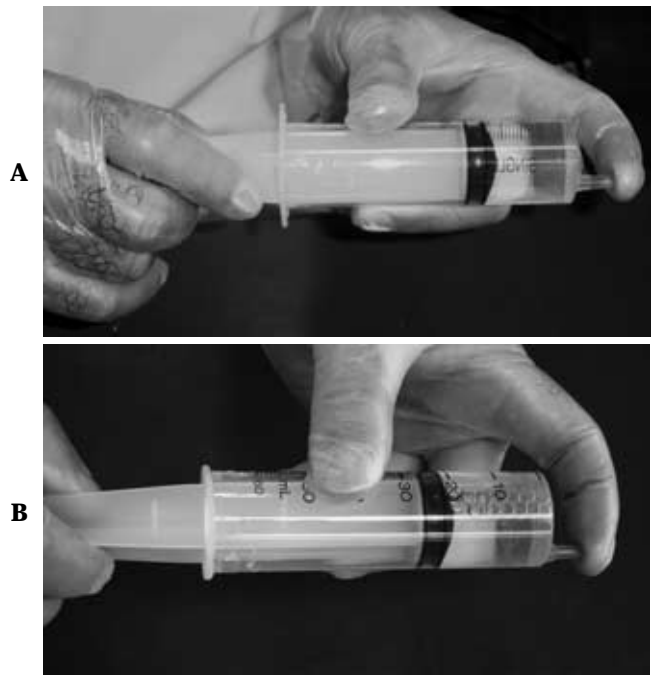


図 3 . Negative pressure method for expansion of the lung specimen. **A**. No air is observed in the syringe. **B**. Bubbly air is observed in the syringe.

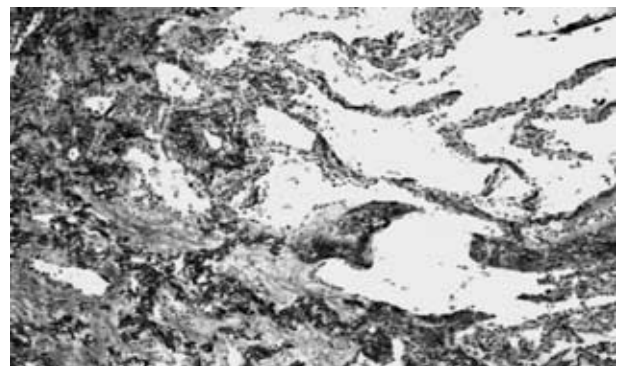


図 4 . EvG staining on the rapid frozen section. Fibrosis and destruction of elastic fibers are identified in the invasive lesion of the lung adenocarcinoma.

toria blue van Gieson 染色) が行われる場合がある。弾性線維染色は術中病理迅速診断でも取り上げたが、置換増生型腺癌の浸潤性を評価するためにも重要である。

免疫染色は広く認知されるようになってきたが、最低限の抗原ないし抗体に関して知っておくことは病理診断を理解する上でも重要と考えられる。例えば、肺に特異性の高い抗原としては、甲状腺特異遺伝子の発現調節に関わり、また肺特異分化誘導遺伝子の活性化に携わる

thyroid-transcription factor-1 (TTF-1) は II 型肺胞上皮やクララ細胞の核で発現が見られる。肺界面活性物質の一種である surfactant apoprotein A は II 型肺胞上皮や時にクララ細胞で認められる。昨今話題の神経内分泌腫瘍の診断には主に neural cell adhesion molecule (NCAM), synaptophysin, chromogranin A に対する抗体が用いられる。1 種類では必ずしも、陽性像がえられない場合があり、可能であれば同時にこれら 3 種の抗体を用いることが望ましい。血清腫瘍マーカーにはない抗原を対象に免疫染色がしばしば施行されることも多いが、聞き慣れない抗原についてはぜひ病理医に質問して頂きたい。

病理報告書書式

病理報告書書式は施設によりまちまちである。腺癌手術例を例に挙げ、表 2 に茨城県立中央病院で現在記載されている項目について記載する。骨格としては病理診断と病理所見からなり、後者は肉眼所見と顕微鏡所見からなる。顕微鏡所見には肺癌取扱い規約上の因子が記載されているが、それ以外にも予後因子として重要な因子と考えられる項目を記載している。また、野口分類は予後因子のひとつと考えられるが、本来の定義にある 2 cm 以下の腺癌のみならず、それを超える大きさの腺癌についても記載を行っており、臨床医にとって、その腫瘍の性状の把握や生物学的動態の理解に役立っている。⁶

肺癌病理コンサルテーション

病理診断が困難なときには、所属施設以外の病理医のセカンドオピニオンを求めることが診療に役立つ場合がある。セカンドオピニオンの求め方として、所属施設の病理医が知り合いの呼吸器領域を専門とする病理医に個人的に依頼する方法がある。一方、呼吸器領域を専門とする病理医を知らなくても我が国においては日本病理学会コンサルテーションシステムを用いる方法がある。日本病理学会は病理診断に関して病理医相互の協力によって、診断の精度を高めるとともに、診療に役立つより多くの情報を引き出し、医療に貢献すること目的としたコンサルテーション事業を運営している。実際の依頼方法に関しては病理学会のホームページ (http://jsp.umin.ac.jp/senmon/contents/consul/consul_guid.html) にアクセスして頂きたい。ここで、注意点がふたつある。ひとつはこのコンサルテーション事業の基本方針であるが、病理診断の最終責任は依頼者に帰属する点であり、もうひとつは臨床側が希望して依頼する場合、所属施設の病理医とコンセンサスが得られていることである。

まとめ

言うまでもないことであるが、臨床医と病理医が相互

表 2. 病理報告書記載事項

病理診断 (WHO 分類第 3 版に準拠)

病理所見

肉眼所見

腫瘍以外の所見

術式確認

肺の大きさ

含気程度

胸膜面の所見 (癒着の有無, 炭粉沈着の程度, プラの有無等)

剖面の性状 (気腫・炭粉沈着の程度と分布, 肺炎の有無等)

腫瘍の所見

腫瘍の数, 大きさと剖面の性状

病変の位置 (気管支, 血管の同定)

胸膜, 縦隔等との関連の有無

顕微鏡所見

肺癌取扱い規約事項

気管支断端

胸膜侵襲

肺内転移

胸膜播種

リンパ節転移の有無と広がり

pTNM とステージ

その他の因子

リンパ管侵襲

血管侵襲

肺胞腔内浮遊像

癒着形成の程度

核異型

核分裂像

細胞重型 (II 型肺胞上皮型, クララ型, 気管支表面上皮型, 気管支腺型, 杯細胞型)

いわゆる野口分類

置換増生部, 虚脱巣, 線維化巣の比

虚脱線維化巣の大きさ

に密な連絡を取り合いながら、治療を行うのか、そうしないかによって得られる結果が変わることは十分に考えられる。病理は臨床の現場にいないため、臨床医にその業務内容を十分に理解されていないことが多く、今回、記載した内容は呼吸器を専門とする臨床医には是非理解して頂き、病理医や病理担当技師とのコミュニケーションに役立てて頂ければ幸いです。

謝辞：標本の作製、写真撮影に協力して頂いた、茨城県立中央病院・地域がんセンター検査科病理清水祥子技師、宮内和喜技師に感謝致します。

REFERENCES

1. World Health Organization. *International Histological Classification of Tumours. Histological Typing of Lung and Pleural Tumours*. 3rd ed. Berlin-Heidelberg-New York: Springer Verlag; 1999.

2. 日本肺癌学会 編集 .肺癌取扱い規約 改訂第 6 版 .東京 : 金原出版 ; 2003:110-156.
3. 山岸紀美江 .細胞診の基本(上巻) . 田嶋基男 , 編集 . 東京 : 武藤化学株式会社 ; 1998:36-50.
4. 山中 晃 ,横山 武 .肺病理アトラス 呼吸器疾患の立体的理解のために . 第 2 版 . 東京 : 文光堂 ; 1990:249-250.
5. 真鍋俊明 .生検試料の扱いかた .Medical Practice 編集委員会 , 編集 . 図解日常診療手技ガイド . 東京 : 文光堂 ; 2001:450-456.
6. Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histological characteristics and prognosis. *Cancer*. 1995;15:2844-2852.