

肺癌の病理・入門編

横瀬智之¹

要旨—— 臨床医，病理医ともお互いの業務内容を理解していることが，よいコミュニケーションにつながると思われる。ここでは肺癌の病理診断の工程について提示する。主に依頼，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，2008;48:327-336)
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

ABC in Lung Cancer Pathology for Beginners

Tomoyuki Yokose¹

ABSTRACT—— Oncologists for lung cancer should have good communication with a pathologist and understand caveats and information associated with pathology. This article explains how to prepare an application format, handle cytological, biopsy or surgical materials, read pathological reports of lung cancer and use a pathological consultation system. (*JJLC*, 2008;48:327-336)

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いて国内のみならず，国際的な比較が可能となる環境を形成する姿勢に他ならない。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法，治療法の開発が世界的な規模で行われており，その評価には共通言語が必要であることはいうまでもない。

また，近年の画像診断の発達により肺病変の詳細な検討がされるようになり，特に，CTの登場は肺癌の性状解析をより発展させ，早期腺癌のように発育進展過程を経時的に観察することも可能とした。これらの情報は病理

の組織分類にも大きく影響を与えている。

組織診断を行うには適切な臨床情報の入手と標本作製が必要であり，そのためには，治療に直接関わる臨床医と組織検体を扱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や高い精度の病理標本作製工程が存在することが重要である。今回，これらの点を中心に肺癌の病理の基礎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みない。依頼書の項目は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。

Table 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

¹神奈川県立がんセンター病理診断科。

別刷請求先：横瀬智之，神奈川県立がんセンター病理診断科，〒241-0815 神奈川県横浜市旭区中尾1-1-2 (e-mail: yokose-t@kcch.jp)。

¹Surgical Pathology Division, Kanagawa Cancer Center Hospital,

Japan.

Reprints: Tomoyuki Yokose, Surgical Pathology Division, Kanagawa Cancer Center Hospital, 1-1-2 Nakao, Asahi-ku, Yokohama, Kanagawa 241-0815, Japan (e-mail: yokose-t@kcch.jp).

© 2008 The Japan Lung Cancer Society

Table 1. Entries in an Order Form

Patient attribution
Name (Chinese ideographs and Japanese syllabary characters)
Sex
Birth date
Registration number
Presence or absence of infection
Out- or in-patient department
Name of department
Name of attending physician
Material information
Date obtained
Methods (Transbronchial lung biopsy, Needle biopsy, etc)
Site of materials
Numbers of materials
Clinical diagnosis
Clinical information
Chief complaint
Clinical course
Radiological information
Past history
Family history
Treatment history
Laboratory data
Requests

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型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。

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え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見る場合である。特に、細胞診の依頼でよくみかけられるが、全く記載のない依頼書である。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あるいは細胞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を貰うことがある。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、通常多くの病理医は臨床経過を考慮しつつ診断を行う。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自ずとわかるが、

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であり、また簡潔な記載が望まれる。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。³

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おり、工夫次第で、上記の記載の手間を減らすことができる。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、現在電子カルテやオーダーリングが導入され、ペーパーレスの依頼が確立している施設であっても基本は変わらない。

検体取扱い

1. 肺生検と細胞診の違い (Table 2)

病理診断の第一歩として施行されるのが生検か細胞診である。それぞれの違いを理解した上で選択する必要がある。一般的には細胞診が選択される傾向にあるが、両者が同時に行われることもある。

2. 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 (Figure 1A, 1B)。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剥離後、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。⁴

近年、液状細胞診検査が婦人科で行われるようになってきたが、呼吸器科にも十分応用が利く。従来から行われてきた気管支鏡の鉗子の洗浄検体に類似する。詳細は省くが、この方法を行うことで乾燥標本を防ぐことが可能となる。

3. 生検

Transbronchial lung biopsy (TBLB)などの末梢肺組織の生検材料は、肺胞領域が潰れていたり、歪んでいたりするため、必ず各組織片を、注射器を用いて陰圧をかけて膨らませる必要がある。Transbronchial biopsy (TBB)のような気管支壁材料は肺胞組織が含まれていないこと

Table 2. Comparison Between Cytological and Histological Approach

	Cytology	Histology (Biopsy)
The general	Measurement of atypical grades. Statement for class and supposed histology	Diagnosis
Invasiveness	Slight to mild	Moderate
Time for preparation	30-60 minutes	More than 24 hours
Time for examination	Cytologist: 15-30 minutes per slide Doctor: 5-10 minutes per slide	Pathologist a few minutes per slide
Structural preservation	Poor	Better
Cell image	Clear	Clear
Information	Limited (Benign or malignant)	Sufficient
Reliability of histology	Low	High
Storage	Not so easy	Easy
Special staining	Limited	Applicable
Immunostaining	Limited	Applicable
Rapid approach for surgical materials	Applicable	Applicable
Background	Good for neoplastic lesions, but not good for non-neoplastic lesions	Good for neoplastic and non-neoplastic lesions

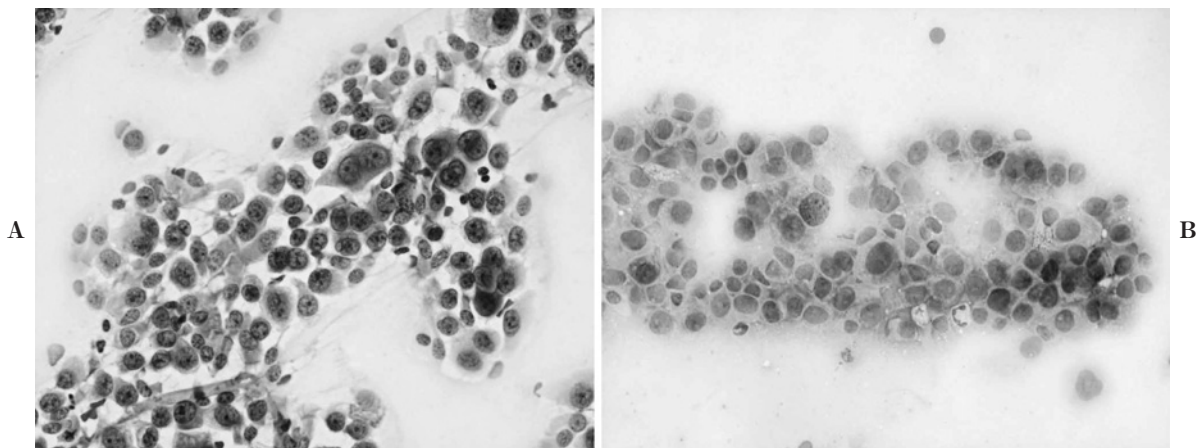


Figure 1. Effect of drying on the cytological specimen. (A) Wet specimen. (B) Dry specimen. Both specimens were derived from the same sample. Drying of the specimens makes nuclei and cytoplasm obscure, therefore it is hard to make a precise determination of grading.

から膨らませる必要はない。肺の陰圧膨張法には2種類の方法が報告されている。ひとつは注射筒内に気体層のないもの (Figure 2A) と、もうひとつは気体層のあるもの (Figure 2B) である。この2方法では前者がより推奨される。^{5,6} 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ふためである。生検材料では検体中からでる気体量が少ないため、多くの場合1回引いて陰圧をかければ十分であるが、迅速診断時の肺組織など、大きな試料で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をかけるという繰り返し操作が必要で

ある。

4. 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リと落ちたり、落ちそうになったりする場合がある。このときの組織診断はかなりの高い確率で硬化性血管腫か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、

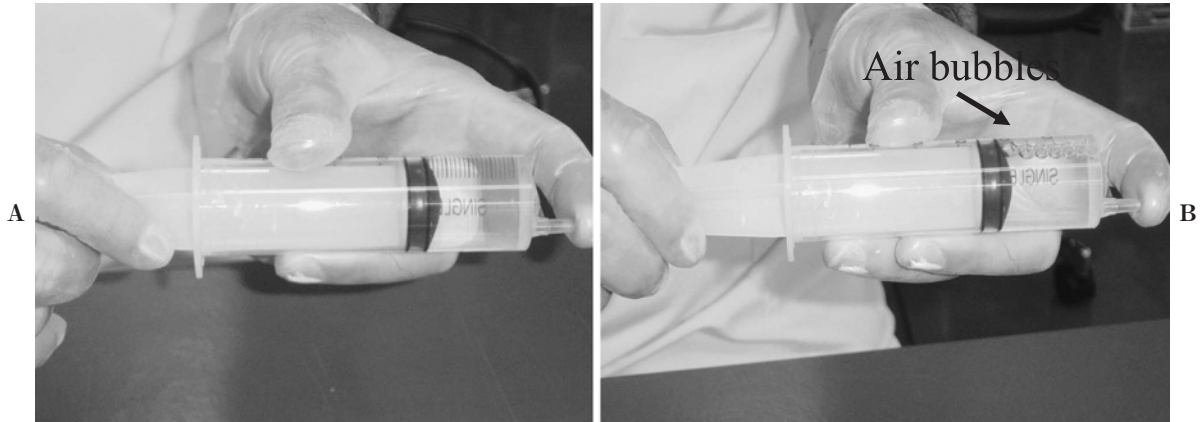


Figure 2. Negative pressure method for expansion of the lung specimen. (A) No air is observed in the syringe. (B) Bubbly air is observed in the syringe.

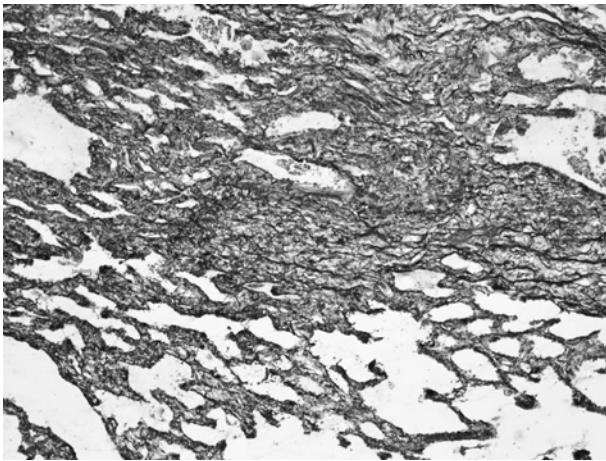


Figure 3. EvG staining on the rapid frozen section. No fibrosis or destruction of elastic fibers are identified in the fibrotic area of replacement type adenocarcinoma.

割を入れたとき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。術中迅速診断が行われることが多いが、その理由は少なくとも3つある。まず術前未確認であるため、診断確定を行うということである。次に、縮小手術の対象となりうる粘膜内癌相当の腫瘍か否かの判定である。

最後に、切除端への腫瘍露出の有無を確認するということである。切除断端の評価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。腫瘍の性状については腫瘍最大割の凍結標本を作製し、浸潤、非浸潤の判定が行われていると思われる。このとき、既存構築をみ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 (Figure 3)。施設間で作製時間の差はあると思われるが、神奈川県立がんセンターでは迅速ヘマトキシリン・エオジン (HE) 標本鏡検中にEvG標本も仕上がってくるので、迅速診断の時間を伸ばす要因とはならず、浸潤、非浸潤に多くの情報を与える迅速診断に適した染色法と考えられる。

部分切除肺はステープラーを外した後にトリミングナイフで最大割面を作るが、必ずしも1回の割面作製で適切な面がでてくるとは限らないため、2~5 mmのスライス間隔で病変部の複数スライスの作製を行う必要がある。このようにして最大割面の選択と切除端での腫瘍の露出の有無が判定できる。

5. 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新鮮生材料の写真撮影、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③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、放射線画像をまじえ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、合併切除の有無やその部位、腫瘍の気管分岐部からの距離、縦隔浸潤などが明らかにできず、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。

病理診断

1. 肺の構造を理解しておく

肺生検を診断するためには基本構造を理解しておく必要がある。⁷ TBLB で採取される構造は気管支ないし細気管支領域と肺泡領域の組織である。これらの構造を理解した上で、生検材料の採取部位、広がりなどを推定しながら診断していく。例えば豊富な粘液を持ち、核が基底膜側に底在する細胞の増加が気管支、細気管支にあればそれは杯細胞過形成と考えられるが、もしそのような細胞が肺泡表面で観察されれば、杯細胞型粘液産生腺癌

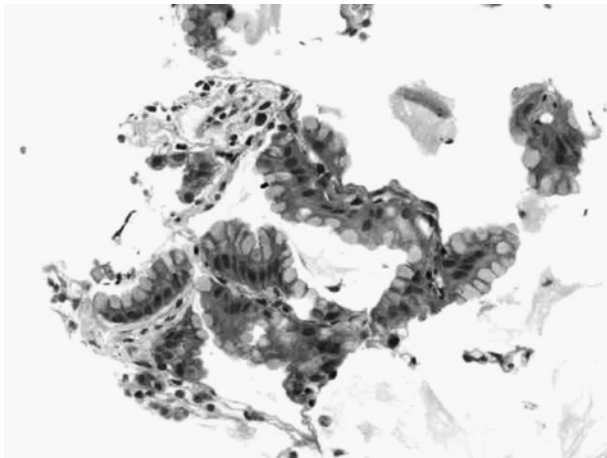


Figure 4. Atypical high-columnar goblet cell-like mucinous cells on the alveolar wall. This is an adenocarcinoma case which should be distinguished from hyperplasia of goblet cells in the bronchus.

と考えられる (Figure 4)。その細胞がどの位置にあるかにより診断が大きく異なる例である。なお、間質性肺疾患で胸膜下病変を採取することを目差した場合以外は胸膜組織が採取されることはほとんどない。

2. 肺癌病理組織分類

序論で述べたが現在の肺癌取扱い規約と 2004 WHO 分類とは基本的には同じ内容からなっている。現在 2004 WHO 分類は書籍として入手が困難となっていたが、2008 年 3 月の時点で IARC のホームページ (<http://www.iarc.fr/IARCPress/pdfs/index1A.php>) から pdf ファイルとしてダウンロードが可能となっている。

3. 特殊染色

病理組織学的に診断するために HE 染色だけではなく、種々の特殊染色 (Table 3) や免疫染色 (Table 4) を行う場合がある。特殊染色で頻度の高いものとしては、腺系分化をみるための粘液染色 (PAS 反応, Alcian blue 染色) や、HE 染色だけではその同定が難しいが、予後因子として重要な血管浸潤をみるための弾性線維染色 (EvG 染色, Victoria blue van Gieson 染色) があげられる。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、目的とする抗原に対する特異抗体を反応させ、その局在を発色物質を用いて確認するものである。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 型肺泡上皮やクララ細胞の核で発現がみられる。肺界面活性物質の一種である surfactant apoprotein A は II 型肺泡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

Table 3. Special Staining

Staining for	Staining name	Note
Mucin	PAS reaction (neutral mucin), Alcian blue (acid mucin)	
Fungus	PAS reaction, Grocott	
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Grocott	
Hemosiderin	Berlin blue	Useful for asbestos bodies
Neuroendocrine granules	Grimerius, Fontana-Masson	
Fat	Sudan III	Not useful for paraffin section
Amyloid	Congo red, Direct Fast Scarlet (DFS)	Apple-green polarization

Table 4. Antigens and Antibodies Used on Lung Tissue Specimens

Antigen	Antibody (Clone)	Markers for	Note
Keratin	AE1/AE3, CAM5.2, KL1	Epithelial cells	20 types
Surfactant apoprotein A (SP-A)	PE10	type II pneumocytes differentiation	Others are SP-B, SP-C, and SP-D
Thyroid transcription factor-1 (TTF-1)		type II pneumocytes and Clara cells differentiation	Nuclear expression
Urine protein 1 (UP-1)		Clara cell differentiation	
Lactoferrin		Bronchial glands	
Involucrin		Squamous epithelium	
CD56 (NCAM)	123C3	Neuroendocrine cells	Membranous expression
Chromogranin A		Neuroendocrine cells	
Synaptophysin		Neuroendocrine cells	
Calretinin		Mesothelial cells	
Thrombomodulin		Mesothelial cells	
Melanoma-associated antigen	HMB45	Malignant melanoma, clear cell tumor, lymphangioleiomyoma	
S-100 protein		Schwann cells, cartilage, histiocytosis X	Cytoplasmic and nuclear expression
CD45 (LCA)		Panlymphocytes	
CD3		T cells	
CD45RO	UCHL-1	T cells	
CD20	L26	B cells	No expression in plasma cells
CD79a		B cells	
CD57 (Leu7)		NK cells	
CD15		Hodgkin disease	
CD30 (Ki-1)	Ber-H2	Anaplastic large cell lymphoma	

Table 5. Immunohistochemical Markers with High Organ-specificity

Organ	Histology	Antigen
Breast	Ductal carcinoma	Mammaglobin
Kidney	Renal cell carcinoma	RCC
Liver	Hepatocellular carcinoma	Hepatocyte antigen
Colon	Adenocarcinoma	Villin, cdx-2
Pleura	Mesothelioma	WT-1, calretinin, D2-40
Prostate	Adenocarcinoma	PSA, PAP
Thyroid	Papillary carcinoma	Thyroglobulin

望ましい。肺原発の腫瘍か転移かを鑑別する臓器特異性 organ specificity の高いマーカーも病理診断に使用される (Table 5)。しばしば血清腫瘍マーカーにはない抗原を対象に免疫染色が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いただきたい。

4. 肺癌病理組織診断の進め方

肺腫瘍の鑑別診断は肉眼的によるのか、組織学的によるのかで、その考え方の道筋は変わる。組織学的には採取された組織にどのような異常構築が含まれているかをパターン分けすることにより、鑑別すべき疾患がかなり絞られる。例えば、管状構造を示す構造が観察されたと

き、線毛を有する高円柱状上皮細胞からなれば細気管支上皮化生が推定され、良性腫瘍であれば管状型乳頭腫や多形腺腫、硬化性血管腫などが候補としてあげられ、悪性とする明らかな異型があれば置換増生型腺癌の虚脱線維化巣や管状型腺癌などが推定される。以下、パターンを 15 型に分け、上皮性病変を中心として鑑別疾患を Table 6 にあげた。⁸ この 15 パターンを中心に観察し、標本採取部位の情報や異型の有無により診断により近づくことになる。

5. 生検診断の方法

TBLB などの生検材料で注意すべき点は、生検では部分像しかみていないため、組織分類にある病理診断名が必ずしも本体を表しえない場合があることである。しばしばあげられる例としては大細胞癌であるが、大細胞癌は除外診断に立脚したゴミ箱的組織名であり、言い換えると腺癌や扁平上皮癌、小細胞癌などが否定されて初めてつけうる手術材料に対する診断名と考えられる。従って、生検材料で小細胞癌ではないが、腺癌や扁平上皮癌と言い切れない場合、非小細胞性低分化癌などの診断名が適切と思われる。生検において大細胞癌の組織診断名が用いられている場合は、いわゆる大細胞癌以外に低分化扁平上皮癌や腺癌も含まれる可能性があることを承知しておく必要がある。もちろん、生検の基本は治療法を

Table 6. Pattern Analysis for Diagnosis of Lung Neoplasms

Pattern	Non-neoplastic	Neoplastic		
		Benign or border line	Malignant	Metastatic
1. Glandular [Acinar]	Normal bronchial gland	Glandular papilloma, Mucous gland adenoma, PA, SH, Teratoma	Ad (type B, C, E, Fetal type), AS, PC, PB, SS	Thyroid cancer
2. Cribriform			Ad (type E), ACC	
3. Rosette			CT, ACT, Sm, LCNEC	
4. Papillary	RHP	Papillomas	Sq, Ad (type C, F), AS, PC	
5. Lepidic [Replacement]	RHP, Bronchial MP	AAH	Ad (type A, B, C), AS, PC	RCC, EM
6. Solid	Neuroepithelial body	DIPNECH	Sq, Ad (type C, D), LCNEC, Basaloid ca, AS, PC, Melanoma	P/D cancer
7. Stratified + inter-cellular bridge	Squamous MP	Squamous papilloma, PA, Teratoma	Sq, AS, PC, MC	
8. (Small) Round	Tumorlet		CT, ACT, LCNEC, Sm, Sq, Lymphoma	
9. Clear		Clear cell tumor	Sq, Ad, Clear cell ca, MC	RCC
10. Basaloid	Basal cell hyperplasia		Sq, LCC, LCNEC, Basaloid ca, PC	
11. Spindle	LAM	(IMT)	PC, SPC, CS	Leiomyoma, leiomyosarcoma
12. Giant			PC, GCC, CS	
13. Mucinous	Proteinosis, IP	Mucinous cystadenoma	Ad (mBAC, SRAD, mucinous ca, mucinous cyst Ad), AS, MC	Colon ca, Pancreas ca, etc
14. Inflammatory	Pneumonia	Thymoma	LE-like ca, Some Sq or Ad	
15. Myoepithelial two-cell	Normal bronchial gland	PA	EMC	

ca, carcinoma; Sq, squamous cell carcinoma; Ad, adenocarcinoma; BAC, bronchioalveolar carcinoma; Sm, small cell carcinoma; LCC, large cell carcinoma; LCNEC, large cell neuroendocrine carcinoma; LE-like ca, lymphoepithelioma-like carcinoma; AS, adenosquamous carcinoma; PC, pleomorphic carcinoma; SPC, spindle cell carcinoma; GCC, giant cell carcinoma; CS, carcinosarcoma; PB, pulmonary blastoma; CT, typical carcinoid tumor; ACT, atypical carcinoid tumor; MC, Mucoepidermoid carcinoma; ACC, adenoid cystic carcinoma; EMC, epithelial-myoepithelial carcinoma; AAH, atypical adenomatous hyperplasia; DIPNECH, diffuse idiopathic pulmonary neuroendocrine cell hyperplasia; IMT, inflammatory myofibroblastic tumor; LAM, lymphangioliomyomatosis; SS, synovial sarcoma; PA, pleomorphic adenoma; SH, sclerosing hemangioma; RCC, renal cell carcinoma; EM, endometrioid adenocarcinoma; P/D, poorly differentiated; IP, interstitial pneumonia; RHP, reactive hyperplasia; MP, metaplasia; mBAC, mucinous bronchioalveolar carcinoma; SRAD, signet ring cell adenocarcinoma.

考慮に入れて診断することであり、原発性上皮性腫瘍の場合は小細胞癌か非小細胞癌かの診断をまず行うことである。

実際の生検病理診断において鑑別に困難を来す例については成書を参考にされたいが、頻度が比較的高いものを列記しておく。⁹

① 良性腫瘍と非腫瘍性病変との鑑別が問題となる症例群

- 1) 炎症性肉芽腫 vs 炎症性偽腫瘍

② 良性と悪性の鑑別が問題となる症例

- 1) 粘液を伴った異型細胞出現時、考慮すべき組織型
- 2) 杯細胞型細胞の鑑別：過形成か否か
- 3) リンパ球様細胞出現時の鑑別
- 4) 紡錘形腫瘍の鑑別

③ 悪性だが組織型が問題となる症例

- 1) 高円柱状異型細胞出現：転移と原発との鑑別
- 2) 悪性類円形腫瘍：小細胞癌と他の組織型の鑑別

3) 異型淡明細胞の出現時、鑑別すべき組織型

④ 病変の存在を示唆する無構造物が認められる症例

- 1) 壊死物のみ採取されているとき
- 2) 粘液のみ採取されているとき

⑤ 知識として入れておくべき症例

- 1) コンタミネーション

⑥ TBLB と針生検で異なった組織が採取された場合

6. 手術材料病理報告書書式

病理報告書書式は施設によりまちまちである。腺癌手術例を例にあげ、Table 7 に神奈川県立がんセンター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

Table 7. Entries in a Format Report

Pathological diagnosis (based on 2004 WHO classification for lung cancer)
Pathological findings
Macroscopy
General
Operation method
Size of a sample
Degree of aeration
Pleural surface (adhesion, anthracosis, bullous change, etc)
Cut surface (emphysema, extent and distribution of anthracosis, pneumonia)
Tumors
Number, size and surface characteristics
Location and associated bronchus or vessels
Pleural or mediastinal involvement
Microscopy
General rules for clinical and pathological classification of lung cancer
Bronchial margins
Pleural invasion
Intrapulmonary metastasis
Pleural dissemination
Lymph node metastasis
pTNM and pStage
Other factors
Lymphatic permeation
Vessel invasion
Scar grade
Nuclear grade
Mitotic counts
Aerogenous spread
Cell subtype (type II pneumocyte type, Clara cell type, bronchial surface epithelial type, bronchial gland type, goblet cell type)
So-called Noguchi's classification
Ratio of bronchioalveolar lesion, collapse lesion, and scar lesion
Size of collapse-fibrosis size

ある 2 cm 以下の腺癌のみならず、それを越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。¹⁰

各因子の説明を若干加える。*印は腺癌固有の因子である。

①癒痕形成の程度 (scar grade)

- 1) 虚脱線維化はみられない
- 2) 虚脱巣のみからなる。線維芽細胞と膠原線維は乏しい
- 3) 線維芽細胞増生や膠原線維の増加がみられる
- 4) 硝子化

②核異型

- 1) 核の大小不同が 1.5 倍未満。およそ非癌部細気管支線毛円柱上皮の核まで
- 2) 1.5~2 倍。およそ気管支線毛円柱上皮の核より大型
- 3) 2 倍以上。巨核の出現 (巨細胞癌の核のサイズ)

③Mitotic index : 400 倍 50 視野にて計測し、10 視野に換算 (何個/10 HPF)

- 1) 1.0~1/10 HPF
- 2) 2~10/10 HPF
- 3) 11/10 HPF ≤

④胸膜浸潤 p3 について

- p3a : 壁側弾性板を越えない
 p3b : 壁側弾性板を越える
 p3c : 肋間筋内浸潤
 p3d : 肋骨内浸潤

⑤*野口分類

置換増生型

- A) Localized bronchioalveolar carcinoma (LBAC)
- B) LBAC with foci of collapse of alveolar structure
- C) LBAC with foci of active fibroblastic proliferation
非置換増生型
- D) Poorly differentiated adenocarcinoma

E) Tubular adenocarcinoma

F) Papillary adenocarcinoma with compressive and destructive growth

⑥ Atypical adenomatous hyperplasia (AAH)

Grade 1: mild atypia (従来の adenomatous hyperplasia (AH) 相当)

Grade 2: moderate atypia

Grade 3: severe atypia (従来の high grade AAH)

⑦ 血管浸潤 (v), リンパ管侵襲 (ly)

v0: 血管浸潤はみられない

v1: 軽度. およそ標本 1 枚あたり, 1 カ所のみ認められる

v2: 中等度. およそ標本 1 枚あたり 2 カ所以上認められる

v3: 高度. およそ腫瘍外血管内に浸潤が認められる

ly0: リンパ管侵襲はみられない

ly1: 軽度. およそ腫瘍内にリンパ管侵襲がみられる

ly2: 中等度. およそ腫瘍外のリンパ管侵襲がみられる

ly3: 高度. およそ癌性リンパ管症

⑧ *気腔内散布像 (aerogenous spread grade: ae)

ae0: 気腔内散布なし

ae1: 気腔内散布あり. 腫瘍局在区域に限局

ae1p: 腫瘍内の気腔内散布像. 微小乳頭癌成分に相当する

ae2: 腫瘍内散布あり. 腫瘍局在区域を越えて存在

ae3: 気管支断端に腫瘍細胞の浮遊像を観察

7. 虚脱と線維化¹¹

従来所見記載されてきた肺腺癌の癥痕巣は概略 2 種類の成分, すなわち虚脱巣と線維化巣からなる. 両者の違いを単純に説明すると前者が肺の既存構築の壊れがなく, 後者はそれがある点である. それらを明確に表す方法として弾性線維染色を使用する. 前者では既存弾性線維 (主に肺胞) の連続性は保たれており, 後者ではその連続性が消失する. 虚脱巣の意味するものは腫瘍の非浸潤性腫瘍を示すことに, 線維化巣は浸潤性腫瘍を示すことである. 多くの置換増生型腺癌は虚脱と線維化の両方をいわゆる癥痕巣に持つが, もし癥痕巣が虚脱巣のみであれば, この腫瘍は非浸潤性腺癌 (野口分類 B 型) と考えられる. 一方, 線維化巣を有する場合は浸潤性腺癌 (野口分類 C 型) と考えられる. もしこの虚脱線維化巣が 5 mm 以内であれば, 再発死亡例はほとんど認められないことから, 微小浸潤腺癌と考えられる. 微小浸潤腺癌の病理学的定義は今後さらに詳細に検討されることと思われる.

虚脱線維化巣の測定方法: 単純化すると虚脱のみられない置換増生部以外の部分が虚脱線維化巣となる. 従って, 虚脱線維化巣側から広がりを追うことも, 置換増生

巣側を先に追って, 残った部分を虚脱線維化巣とすることも可能である. 結果は長軸×短軸で表す. 長軸が 5 mm 以下であれば, 縮小手術の対象としうる可能性がある.

虚脱線維化比の求め方: 虚脱と線維化については上述のごとくである. 計 100% になるように割合を記載する. まず, HE 標本上で腫瘍辺縁部にマジックで点をつけ, 輪郭を表す. 続いて, EvG 標本で虚脱線維化巣の辺縁部に別の色のマジックで点をつけ, その輪郭を表す. このときに虚脱巣と線維化巣の割合をおよそ把握する. また, この操作で上述の虚脱線維化巣の大きさが測定できる. 次にこれら 2 枚の標本を重ね合わせ, 置換増生部と虚脱巣+線維化巣の割合を求める. 最後に置換増生部: 虚脱巣: 線維化巣の割合を出す.

虚脱の 3 パターン: 虚脱巣は既存構造の破壊がない, すなわち弾性線維の構造破壊がないことを示す領域であることから, 虚脱のパターンとしては①弾性線維が縮合する (縮合虚脱), ②弾性線維網は保たれ, その内部に線維化が生じる (線維性虚脱), ③弾性線維網は保たれ, その内部に腫瘍細胞が充填する (腫瘍性虚脱), が考えられる. 現在, ①, ②を示す腺癌では非浸潤癌 (BAC) 相当の予後を示すことが示されている. ③については扁平上皮癌で腫瘍虚脱のみを示す場合, 粘膜内癌と同様に良好な予後を示すことが示されている.¹²

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の知己がなくと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を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/member/consult_guide_2007.html) にアクセスしていただきたい. また, がん診療拠点病院では, 国立がんセンターのがん対策情報センターが運営する CIS 病理診断コンサルテーション・サービスが受けられる (http://ganjoho.ncc.go.jp/hospital/practice_support/consultation01.html). 各がん診療拠点病院の病理医を通してコンサルテーションを依頼する方式である. ここで, 注意点が 2 点ある. いずれのサービスにおいても同様だが, 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えられていることである。

まとめ

肺癌病理の入門編と題して、肺病理の基本部分について記述した。やや内容的に細かい部分もあるが、病理においてどのような業務がなされているのかを臨床医にも共有してもらうことで、業務改善も図られ、適切な治療方針決定につながるものと思われる。施設ごとに判定基準等に違いがある可能性もあるが、今回、記載した内容を叩き台にしていれば、本論文も役立つものである。

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. 肺癌取扱い規約. 日本肺癌学会, 編集. 改訂第6版. 東京: 金原出版; 2003:110-156.
3. 横瀬智之. 肺癌の適切な診断と治療のための病理学的基礎知識. 肺癌. 2003;43:801-806.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 横瀬智之. 呼吸器臨床医のための病理学における実践的基礎知識. 気管支学. 2005;27:406-414.
8. 横瀬智之. 肺腫瘍—生検の病理診断術—. 気管支学. 2006; 28:436-439.
9. 真鍋俊明, 深山正久. 生検鑑別診断アトラス—肺腫瘍性・限局性病変—生検診断の進めかた・考えかた. 東京: 文光堂; 1999.
10. Noguchi M, Morikawa A, Kawasaki M, Matsuno Y, Yamada T, Hirohashi S, et al. Small adenocarcinoma of the lung. Histological characteristics and prognosis. *Cancer*. 1995;75:2844-2852.
11. Yokose T, Suzuki K, Nagai K, Nishiwaki Y, Sasaki S, Ochiai A. Favorable and unfavorable morphological prognostic factors in peripheral adenocarcinoma of the lung 3 cm or less in diameter. *Lung Cancer*. 2000;29:179-188.
12. Funai K, Yokose T, Ishii G, Araki K, Yoshida J, Nishimura M, et al. Clinicopathologic characteristics of peripheral squamous cell carcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:978-984.