



癌診断の実際と問題点

- 病理の立場から -

加藤 洋

財団法人癌研究会癌研究所 病理部：東京都豊島区上池袋1-37-1（〒170-8455）

Key Words 消化管癌の組織診断基準，EMR 材料の組織検査，癌の悪性度診断，リンパ節転移診断

はじめに

血清診断，画像診断等による癌診断が広く行われているが，癌の確定診断は，通常，組織診断による。現在，分子生物学的診断法が開発されており，一部リンパ腫や白血病の診断などで有用であるが，技術面あるいはコスト面からまだ実用的ではない。本稿ではやや古典的な話とはなるが，現在の癌組織診断が実際にどの様に行われているのか，また，どこに問題があるのか，消化管癌を中心に紹介したい。

消化管癌の組織診断

消化管癌は粘膜の腺上皮から発生する。正常粘膜は腺が規則正しく配列しているが，腫瘍になると腺の構造や密度が乱れ，腺を構成する細胞（核）にも種々の程度の異型が出現してくる。前者を「構造異型」，後者を「細胞異型」という。病理医は顕微鏡下でこの異型を見つけ，さらにその程度を判断し，良性腫瘍（腺腫）か悪性腫瘍（癌）かを判断する。悪性腫瘍になるに従って，「構造異型」と「細胞異型」は通常，並行して強くなる（図1）。図2には大腸の正常粘膜，腺腫及び癌の種々相を示した。

問題点：

1. 日本と欧米の診断基準の差異

癌の診断基準が日本と欧米で異なることは古くから知られていたが，その違いのポイントは以下のごとくである。

日本では癌診断は，上述のように腺の構造異型・細胞異型に基づいて行われるが，欧米では浸潤像によって行われる。図3は胃癌や大腸癌に出現する代表的な構造異型をシェーマ（模式図）で表したものであるが，日本では全ての型が癌として認識されうる。しかし，欧米では浸潤パターンの4あるいは5しか癌

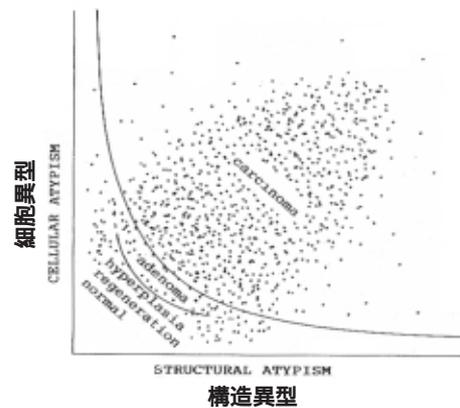
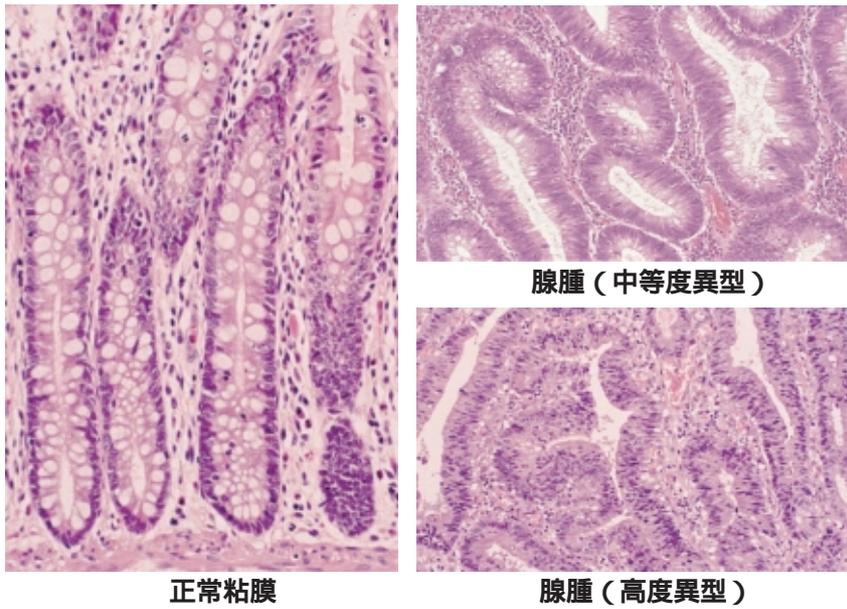


図1. 構造異型と細胞異型の関係



正常粘膜

腺腫（中等度異型）

腺腫（高度異型）

図2．大腸の正常粘膜と腺腫

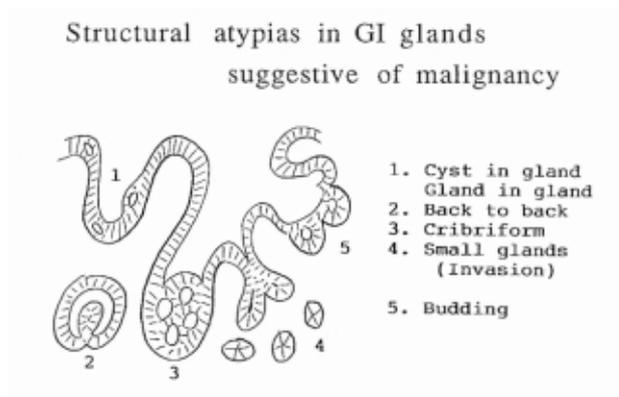


図3．消化管腺管の構造異型

表1．日本と欧米の診断（用語法）の差異 胃癌

Distribution of diagnosis by the individual pathologists, classified according to the neoplastic severity

Diagnosis	Western viewpoint				Japanese viewpoint					Total
	KL	FR	PS	Total	MS	MI	YK	TS	HW	
reactive epithelium	2	3	1	6 (6%)	1	2	3	3	2	11(6%)
adenoma and/or LGD	3	8	9	20 (19%)	1	1	1	1	1	5 (3%)
adenoma and/or HGD	14	8	17	39 (37%)	1	1	2	2	1	7 (4%)
suspicion of carcinoma	7	7	5	19 (18%)	0	4	5	3	0	12 (7%)
definite carcinoma	9	9	3	21 (20%)	32	27	24	26	31	140 (80%)
Total	35	35	35	105 (100%)	35	35	35	35	35	175(100%)

と認識されない。同一の組織標本セット 35 枚を第一線の日本の 4 人の消化管病理医と欧米の 4 人の消化管病理医で各自が独自に診断したものをまとめたところ、表 1 のようになった¹⁾。1 人の欧米病理医は日本の基準に従っていることが判明し、実際には 3 人の欧米基準診断グループと 5 人の日本基準診断グループに分かれた。確実な癌及び癌の疑いは、欧米診断基準では 40% 足らずであったのに対し、日本基準では 90% 近くを占めた。欧米基準で高度異形成(HGD)とされるものの殆どは、日本基準では癌あるいは癌の疑いがあるものであった。図 4 は生検標本の診断が

大きく割れたが切除標本では全員が確実な癌とした症例である¹⁾。すなわち、日本では生検と切除標本の診断名が異なる事が少なく、欧米ではしばしば異なる状況があるということになる。早期癌の経験が増えれば、欧米の病理の診断基準が日本式に変わる可能性があるが、歴史的背景があるので簡単には変わらないであろう。日本と欧米の早期癌の頻度の比較、早期癌の治療成績の比較を行う際に、この診断基準差の存在は十分留意しておかなければならない。なお、用語の翻訳が円滑に行えるように、コンセンサス分類(ウイーン分類 1998)が提案されている(表 2)^{2,3)}。

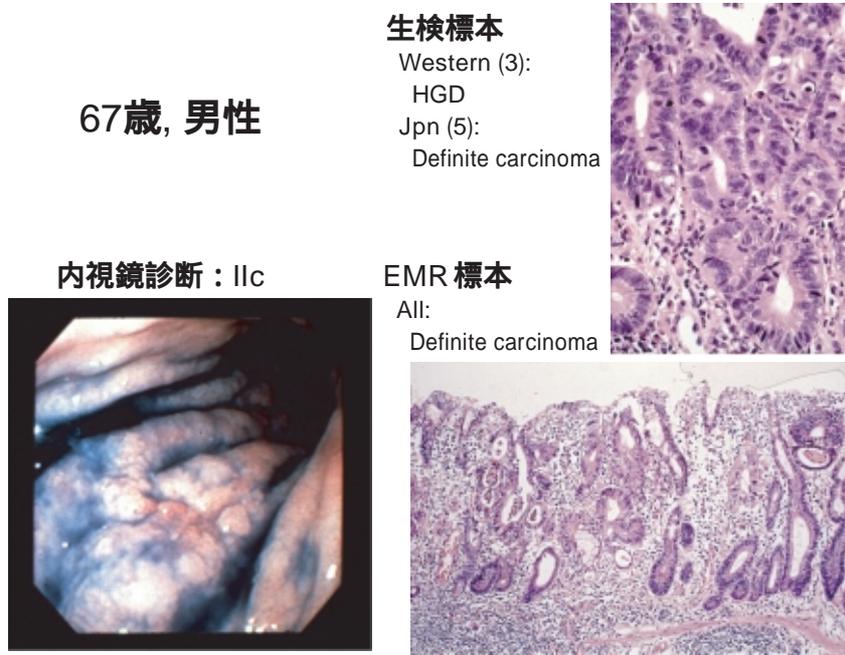


図 4 . 日・欧米診断の差異

表 2 . Consensus Classification of G.I. Epithelial Neoplasia (1998. 9, Vienna)

1. Negative for dysplasia / neoplasia
2. Indefinite for dysplasia / neoplasia
3. Non-invasive low-grade neoplasia
Low-grade adenoma / dysplasia
4. Non-invasive high-grade neoplasia
 - 4.1. High-grade adenoma / dysplasia
 - 4.2. Non-invasive carcinoma (ca. in situ)
 - 4.3. Suspicious for invasive carcinoma
5. Invasive neoplasia
 - 5.1. Intramucosal carcinoma
 - 5.2. Submucosal carcinoma

4.1 (HGD) は欧米病理医がよく用いる。これは日本では癌 (4.2 粘膜内癌) に相当する。欧米ではこの部分が早期癌から除外されている。

2. p53 免疫染色は癌診断に役立つか

多くの癌に p53 遺伝子異常(突然変異や欠失)が高頻度に起こっていることが知られており、p53 免疫染色を行うと核内に同蛋白の過剰発現が認められる。大腸の良性・悪性境界腫瘍の鑑別はしばしば難しく、また主観的になるので、本染色がこの鑑別に役立つか否かを検討した(表3, 図5)。正常や軽度異型の腺腫はすべて陰性であり、明らかな癌は殆どが陽性となったが、境界腫瘍の範疇に入る高度異型腺腫及び超高分化腺癌における発現は - と + に完全に2分し、

本免疫染色の鑑別診断における有用性は確かめられなかった。従って、鑑別診断は従来通りの形態診断に頼らざるを得ない状況にあり、有用な腫瘍マーカーの出現が待たれる。

縮小手術材料・ 内視鏡切除材料の診断

1970年頃より種々の領域で QOL(quality of life)を考慮した縮小手術が行われるようになってきた。乳癌

表3 . p53 免疫染色は腺腫と癌の鑑別に役立つか？

p53 immunostaining results in adenomas and carcinomas of the colon and rectum (45 lesions, 136 areas)

p53 immunostain	Norm.	Adenoma atypia			Carc. differentiation		
		sl.	mod.	sev.	very w-diff.	w-diff.	m-diff.
-	45	8	9	8	15	7	1
±	0	0	0	0	3	0	0
+~	0	0	7	5	22	36	5
	45	8	16	13	40	43	6

境界腫瘍の範疇に入る高度異型腺腫 (sev) 及び超高分化腺癌 (very w-diff) における - 対 + の頻度は完全に2分している。

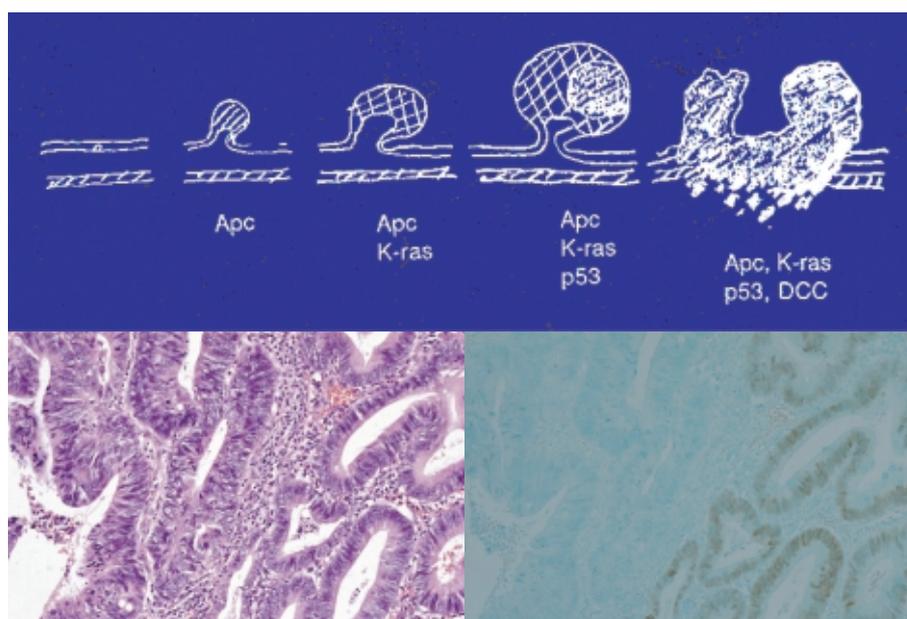


図5 . 大腸腫瘍における p53 免疫染色

大腸腫瘍の進展と遺伝子異常の蓄積。p53 変異は癌化に際して起こるとされている(上半)。しかし、下半に示すように腺腫が陽性(過剰発現がある)で、高分化腺癌が陰性の場合がある。過剰発現を癌化の指標とすることが出来ない。

の縮小手術は有名であるが、消化管においても、小さな腫瘍には小さな手術が行われるようになった。20～30年前までは、治療対象となる胃癌のほとんどは進行癌であったが、最近では、画像診断の進歩により、小さな癌が頻繁に見つかるようになった。今は胃癌手術例の60～70%が早期癌であり、しかも、そのうちの約1/3は内視鏡的に切除(EMR: endoscopic mucosal resection) されているという状況である⁴⁾。このEMR材料を病理検査する上で最も重要なポイントは、癌が取り切れているかどうかをチェックし、さらに追加の手術(リンパ節郭清を含む)が必要か否かを確実に査定することである(図6a,b)。EMR標本を2mm間隔に連続的に切り出し、癌が完全に切り切れており、かつリンパ節転移の危険性が無いと判断さ

れた場合は、治療は完結していると言える。この条件を満たしていない場合は、追加のEMRあるいはリンパ節郭清を含む追加手術を臨床医に要請することになる⁵⁾。

問題点：

1. 胃癌治療のガイドラインが示す
EMR 適応条件は狭すぎる

現在の胃癌治療ガイドライン(2001年)⁶⁾によれば、EMRの適応条件は、「20mm以下の肉眼的に粘膜内癌と診断される病変で、組織型が分化型。肉眼型は問わないが、陥凹型では潰瘍性変化の無いもの。」となっている。従来の手術材料の検索の経験からは、癌が粘膜内にとどまっており、かつ大きさが20mm

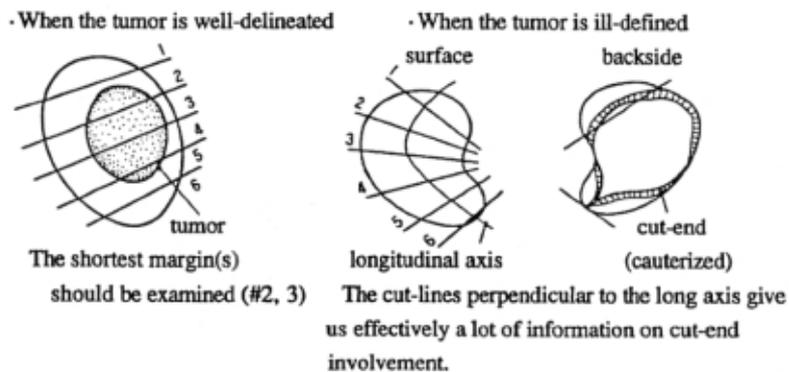


図6a. EMR 標本の切出し
標本の形は様々であるが、基本的には長軸に直角に2mm間隔に連続的に切り出す。断端の情報を正確に得るために標本の裏側もよく観察しながら切り出す。

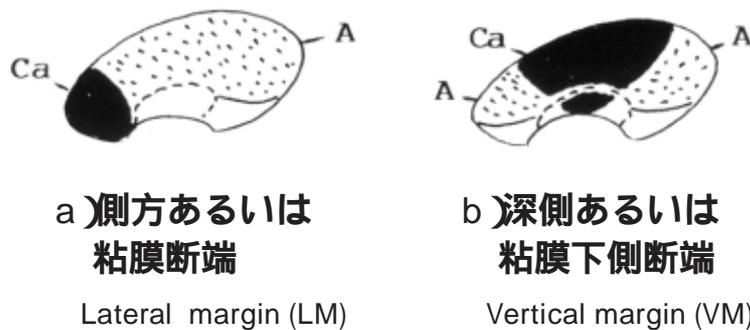


図6b. 内視鏡的摘除材料の検索点
6aのように切り出した各切片について癌(Ca)が取り切れているか、更に粘膜下浸潤がどの程度かを検索する。

表4 . 早期胃癌の深達度別・大きさ別リンパ節転移率

Rate of early cancer with lymph node metastasis by its invasion depth and size (n=542)					
Depth	Size of cancer (Max : mm)				Total
	-9	-19	-39	40~	
m	0/27	0/73	1/126(0.8)	4/75(5.3)	5/301(1.7)
sm1	0/8	2/19(10.5)	3/32(6.3)	8/44(18.2)	12/103(11.7)
sm2	0/2	0/9	4/37(10.8)	7/23(30.4)	11/71(15.5)
sm3	0/3	3/13(23.1)	7/32(21.9)	3/19(15.8)	13/67(19.4)

m : 粘膜 (mucosa), sm : 粘膜下層 (submucosa)

Classification of submucosal invasion depth

Cancer institute Tokyo Japan

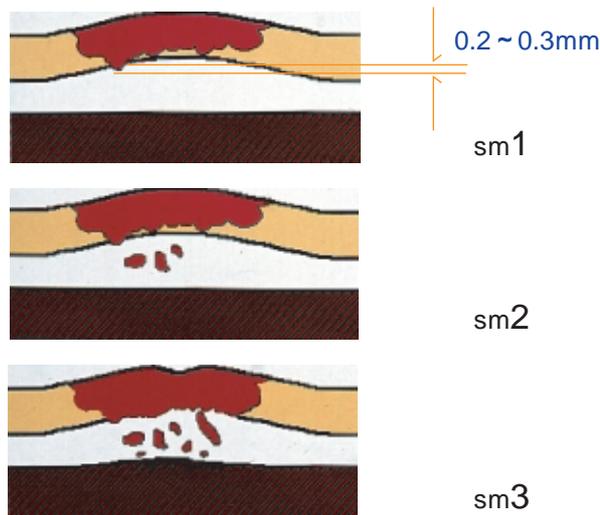


図7 . 粘膜下浸潤(SM 浸潤)の分類 (癌研式)

以下であれば、組織型の如何に拘わらず、潰瘍の有無に拘わらずリンパ節転移の危険はないことが分かっていた(表4, 図7)⁹⁾。癌の組織型が分化型の場合は、粘膜癌であれば大きさ40mmまで転移の危険はほとんどない。さらに、粘膜下層浸潤があっても浅い浸潤(1mm)に止まっているならば、大きさ20mmまで転移は無い等である⁷⁾。従って、ガイドラインが示す適応条件はあまりにも狭く、これに準じていると、相当例が手術を受けることになり、過剰治療を受けることになる。QOLを考えるならば適応はもっとも広げてよいはずである。もっとも、ガイドライ

ンが一般の適応条件を狭くした理由は、それが作成された当時〔1997～98〕の技術的状況・病理検査の質を考慮したからかも知れない。また、分割切除では病変が取り切れたどうかの判定が困難となるので、一括切除が可能なサイズに留めたのかも知れない。確実なEMR技術と外科との連携のあることが前提条件となるが、筆者は、小さな癌に対しては、採った標本を詳細に組織検査し、その上でEMR治療を評価し、その結果で次の治療方針を立てるということで良いのではないかと思う。内科・病理・外科の緊密な連携のなかで、内視鏡医は取れそうと思った病変

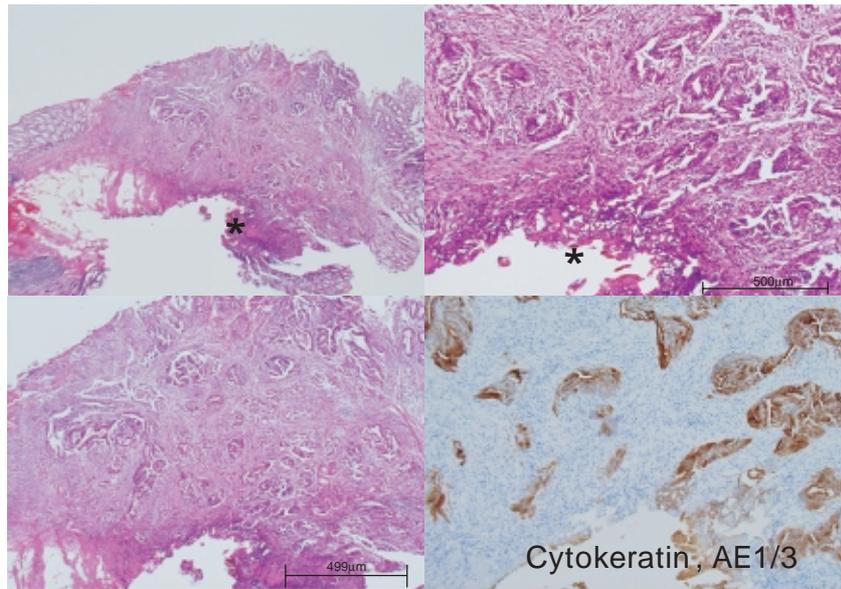
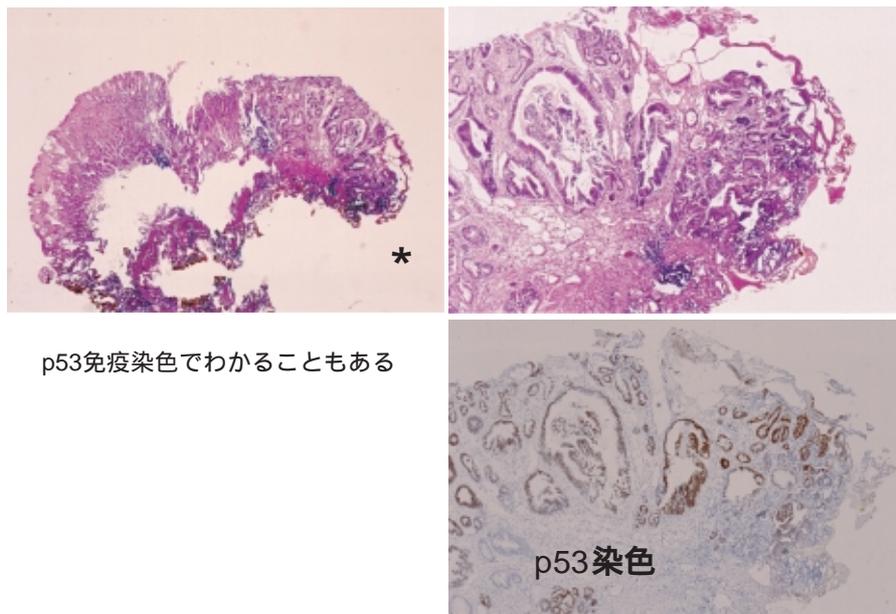


図 8 . 大腸早期癌 Polypectomy 材料の断端診断



p53免疫染色でわかることもある

p53染色

図 9 . 早期胃癌 EMR 材料の断端診断

はもっと積極的に取りに行ってもよいと考える⁸⁾。

2 . EMR 標本の断端における癌の判定

病理標本にはしばしば強い人工変化が加わっている。特に小さなEMR標本の場合、標本の断端に挫滅あるいは熱変性が加わっているため、病理医は癌が取り切れたか否かの判定にしばしば苦慮する。この

ような場合、種々のマーカーを利用して癌の有無を判定する。図8は上皮のマーカーであるCK (Cytokeratin)の免疫染色が粘膜下層断端(vertical margin)の診断に役立った例、図9はp53の免疫染色が粘膜断端(mucosal margin)の診断に役立った例である⁸⁾。印鑑細胞癌の場合はPAS等の粘液染色が役立つ。しかし、EMR標本等の断端診断はしばしば難しく、

癌が取り切れているかを判断するにあたって、我々の施設では、1：確実に陰性、2：陰性であろう、3：陰性/陽性不明、4：陽性であろう、5：確実に陽性、の5段階に分けて判定を行っている。病理が責任を持つことのできる判定は1と5である。

癌の悪性度の診断

胃癌でも大腸癌でもその基本型は腺癌であるが、その腺癌は組織学的にいくつかの亜型に分けられる。さらに細胞の機能や形質によってもいくつかに分けられる。このような組織学的分類は癌の多様な生物学的特徴をこのような区別で整理しようとするものである。胃癌は、伝統的に、腺管形成の良い癌が分化型と呼ばれ、印鑑細胞癌も含めて腺管形成の悪い癌が未分化型と呼ばれる。分化型癌は静脈侵襲を起こし肝転移を起こしやすい。一方、未分化型は胃壁を破って腹膜播種を起こしやすい。大腸癌のほとんどは分化型であり、やはり肝転移を起こしやすい。リンパ球浸潤を伴う髄様癌は比較的予後がよい。小細胞癌(内分泌細胞癌)は容易に転移を起こす極悪性の癌である等である。

以下に最近注目されている、いくつかの組織型について紹介する。

1. 大腸癌における低分化腺癌

大腸癌はほとんどが高分化・中分化腺癌であるが、一部(5%前後)に低分化腺癌が存在する。低分化腺癌は一般に予後不良といわれるが、全てそうだろうか。低分化腺癌には髄様型と非髄様型がある(図10)。髄様型は癌巣がまとまっているのに対し、非髄様型はばらばらである。両者の予後を比較すると、前者の予後は後者に比し有意に良好である⁹⁾。ここには示していないが、大腸癌の大部分を占める高分化・中分化腺癌の予後に匹敵する。低分化腺癌が予後不良というのは、非髄様型について言えることなのである(図11)。さらに、予後の良い方の髄様型は、最近、癌家系(癌になりやすい家系)のひとつである家族性非ポリポーシス大腸癌(HNPCC: Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer)例の腫瘍として注目されている¹⁰⁾。

このような組織型に遭遇したらHNPCCの可能性を考慮すべきである。病理医はこのように癌の質も判断することが求められている。

2. 胃型の胃高分化腺癌は要注意

最近興味ある胃癌を1例経験した。高分化腺癌の多くは、細胞の表現形質からみると腸型である。しかし、高分化腺癌でも胃型の形質を持つ癌は腸型の形質を持つ癌よりも浸潤傾向が強く、早期癌に見えても、リンパ節転移を伴う等意外に進行していることがあるので、要注意である。本例は、臨床的には早期癌と診断され、生検組織で分化型腺癌と診断されたので、手術は簡単なリンパ節郭清で済ます予定であった。しかし、術中迅速診断に出したリンパ節は癌陽性であり、リンパ節郭清が広範に行われることとなった。後に詳細に検討した結果、数個提出した生検組織片の1つは明らかに胃型高分化腺癌であり、この情報が臨床に伝わっていなかった(図12)。興味あることに、別の組織片の1つには腸型高分化腺癌があり、両組織型がどのような位置関係にあるのかも問題となった(図12)。結局、2つの型は1つの病変の中に衝突するように併存しており、大部分は胃型であり、胃型のみが固有筋層まで浸潤し、さらにリンパ管侵襲を起こしていた(図13)。リンパ節転移は当然胃型癌であった。腸型癌は粘膜内に止まっていた。本例の教訓は分化型癌でも胃型形質は要注意ということである¹¹⁾。

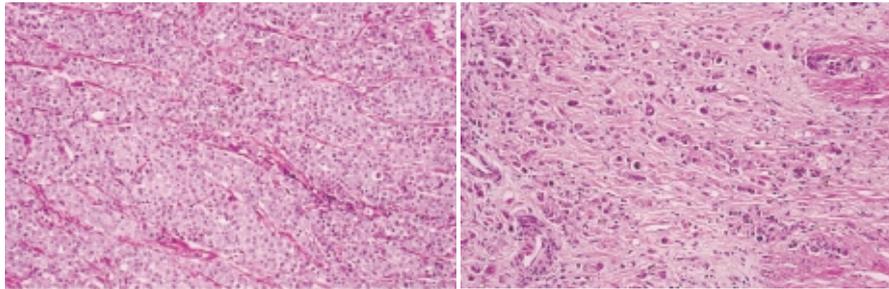
リンパ節転移の診断

癌は局所で増大していくうちに、リンパ管や静脈を侵し、リンパ節転移、腹膜播種、肝転移等を引き起こす。また、転移は次の転移の源となる。癌の外科治療の基本は、癌を根こそぎ摘出することであるが、この中でリンパ節郭清の意義は大きい。従って、リンパ節の術中迅速診断及び術後のリンパ節検査で転移が取り切れているかどうかをチェックする意義は大きい。

1. リンパ節転移診断の精度

リンパ節転移は実際にはリンパ節の1～数面のみ

髓様型 (medullary type) 非髓様型 (non-medullary type)



図は典型例

図は硬性癌 (scirrhous carcinoma)

図10 . 大腸低分化腺癌 (進行大腸癌全体の2 ~ 3%)

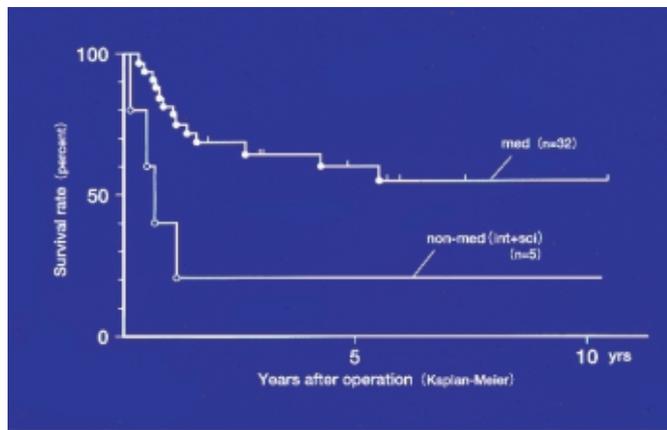
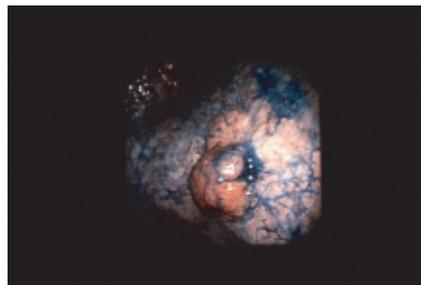
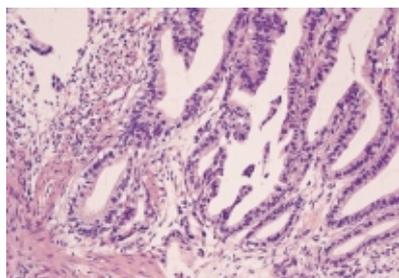


図11 . 大腸低分化腺癌の術後予後
髓様型(med)は非髓様型(non-med) に比し良好

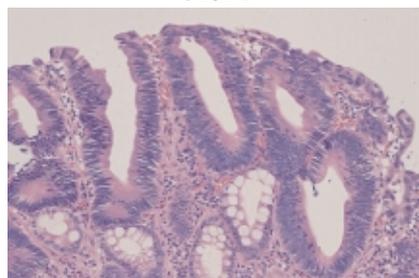
74歳，男性
被爆者検診で胃体中部小わんに
IIa 発見される。
生検でtub1と分かり直ぐ手術。
早期胃癌と思っていたところ
迅速診断でN4まで転移があり、
D4 郭清を施行せざるを得ず。



内視鏡

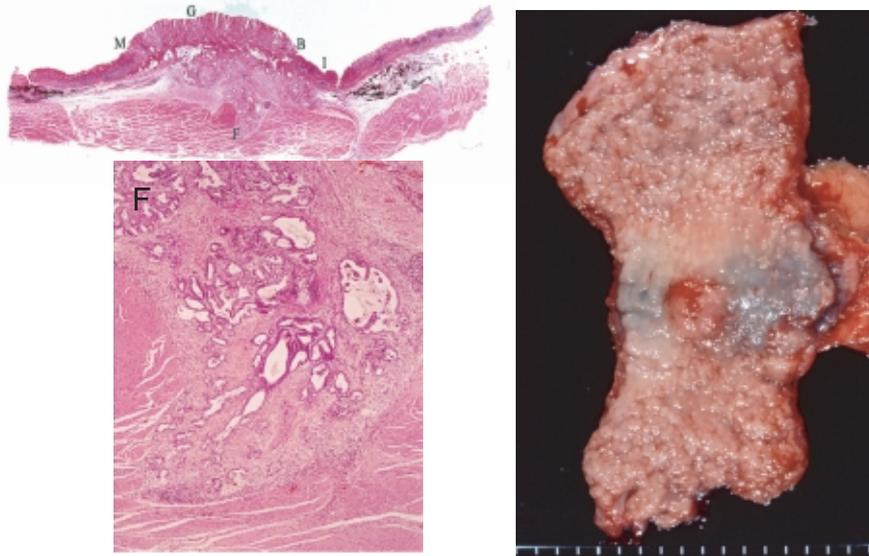


生検組織1:乳頭管状腺癌
胃型形質



生検組織2:管状腺癌
腸型形質

図12 . 胃型高分化腺癌は要注意 (胃生検組織像)



胃型高分化腺癌（上図のM-G-B）が固有筋層まで浸潤していた（F）

図13．胃型高分化腺癌は要注意（図12の手術例）

で診断している。このような状況では、その面からはずれている小さな転移はひっかかってこない。すなわち、偽陰性(false negative)となる可能性がある。現在は一般にリンパ節の最大断面1面を見るのが推奨されているが、これでは、例えば厚み5mmのリンパ節で径1mm(1000ミクロン)の転移巣に当たる確率は単純に1/5である。新しいTNM分類(UICC, 2002)¹²⁾では、200～2000ミクロンの転移巣を微小転移(micrometastasis)と呼んでいるが、このような転移(200ミクロン以下のものも含めて)は幸いなことに、既に明らかな(大きな)リンパ節転移のある例の周囲のリンパ節に見られることが多い(図14)。すなわち、明らかな転移が分かっている例における周囲のリンパ節検査は、より注意して行う必要があるということである。この意味で、リンパ節全体をチェックできる自動分析装置の出現がまたれる。

2. 200ミクロン以下の転移は意味がないか

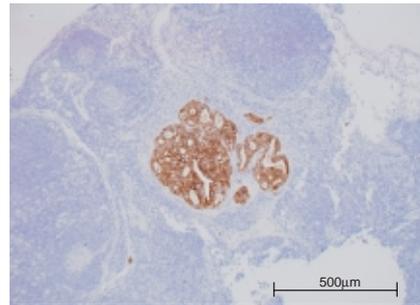
進行直腸癌に術前放射線療法を行った例は行わな

かった例よりも手術後の予後が良好(再発率が少なく、予後も良い)ということが示されている。この理由を検討すべく、照射進行直腸癌及び非照射進行直腸癌の局所リンパ節転移を検討した結果、明らかなリンパ節転移に関しては両群で差がなかったが、リンパ節に微小転移を持つ率は、前者で有意に低かった(表5)¹³⁾。放射線の効果は、リンパ節の微小転移のみならず、原発巣周囲組織の微小転移に対してもあると考えられているが、この検討では200ミクロン以下の転移巣も多数含まれている。筆者はこのような転移も再発や予後に関係する意味ある所見と考える。

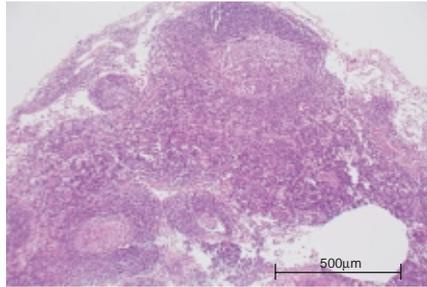
まとめ

癌の組織診断がどのように行われているかの一端を、消化管癌を通して示した。100年以上の経験が積み重なっている今日の診断体系は、そう簡単には崩れないと思う。むしろ、これを維持するだけでも

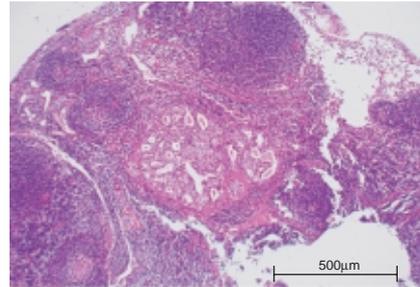
早期胃癌の術後5年で
肺転移を来し死亡した例
手術時リンパ節転移：
迅速診断：3/7
通常検索：0/38(オリジナル)
3/38(深切り)



深切り切片、ケラチン染色



オリジナル切片(リンパ節)



深切り切片、HE染色

図14. 深切りで癌陽性となったリンパ節

表5. 照射直腸癌(Rad+)と非照射直腸癌(Rad-)の微小リンパ節転移

	Rad(+) group % (No. of Patients)	Rad(-) group % (No. of Patients)	p
Micro-LN meta	8% (2/25)	44% (11/25)	0.0037
Micro-LN meta: Micro metastasis to the lymph nodes			

照射直腸癌(Rad+)では微小転移を持つ率が有意に低かった(p=0.0037)

大変な状態となっている。しかし、われわれは、常に新しい診断法を受け入れることを怠ってはいけない。ここにおいて分子生物学が、診断学にさらに大きな飛躍をもたらしてくれることを期待したい。

参考文献

- 1) Schlemper RJ et al., Differences in diagnostic criteria for gastric carcinoma between Japanese and Western pathologists. The Lancet. Vol. 349 (9067) : 1725 ~ 1729, 1997.
- 2) Schlemper RJ et al., The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia., GUT 2000, Vol. 47 (2) : 251 ~ 255, 2000.
- 3) 加藤 洋, 早期胃癌への国際的関心 - 組織診断の統一の試み -, 消化器内視鏡, Vol. 11 (2) : 295 ~ 299, 1999.
- 4) 癌研究会附属病院調査課データ
- 5) 加藤 洋 他, 胃早期癌における, より安全で信頼性の高い内視鏡切除術 - 病理の立場から -, 消化器内視鏡, Vol. 5 (9) : 1153 ~ 1159, 1993.
- 6) 日本胃癌学会 編, 胃癌治療ガイドラインの解説, 第1版第1刷, pp12 ~ 17, 金原出版株式会社, 東京, 2001.
- 7) 宇都出公也 他, 粘膜下層浸潤胃癌(sm胃癌)のリンパ節

- 転移のない条件 - 内視鏡粘膜切除(EMR)による sm 胃癌の根治性を求めて - , 消化器内視鏡, Vol. 7 (11) : 1587 ~ 1592, 1995.
- 8) 加藤 洋, EMR の適応と問題点 - 病理サイド - (ガイドライン時代の胃癌の治療), 消化器病セミナー (へるす出版, 東京), 93 : 78 ~ 82, 1993.
- 9) 大塚正彦, 加藤 洋, 大腸の低・未分化癌の臨床病理学的検討 - 分類および内分泌細胞癌との関連について - , 日本消化器外科学会雑誌, 第 25 巻 (5) : 1248 ~ 1256, 1992.
- 10) R Bigas MA., et al: Cancer institute workshop on hereditary nonpolyposis colorectal cancer syndrome: meeting highlight and Bethesda guidelines. Commentary; J Natl Cancer Inst, 89:1758-1762,1997.
- 11) Suenaga M. et al., Colliding gastric and intestinal phenotype well-differentiated adenocarcinoma of the stomach developing in an area of MALT-type lymphoma. Gastric Cancer, 6 : 270 ~ 276, 2003.
- 12) UICC (Sobin LH, Wittekind Ch.), TNM Classification of Malignant Tumors, sixth Edition, pp 10, Willy-LISS, USA, 2002.
- 13) Kinoshita H. et al., Pathological changes in advanced lower-rectal cancer by preoperative radiotherapy, Hepatogastroenterology, in press.

Practice and Problems in Diagnosis of Carcinoma -from a Pathological Viewpoint

Yo KATO

Department of Pathology, Cancer Institute (Japanese Foundation for Cancer Research)
1-37-1, Kami-Ikebukuro, Toshima-ku, Tokyo 170-8455

Key Words Histological criteria for gastrointestinal tract carcinoma,
Histological examination of specimens of EMR (endoscopic mucosal resection),
Diagnosis of malignancy grade of carcinoma,
Diagnosis of lymph-node metastasis
