

(株)東海細胞研究所セミナー

臨床医の立場から思う病理学的検査

— 消化器外科医の立場から —

帝京大学溝口病院外科

杉山保幸

病理診断とは？

人体から採取された材料を病理学の知識や手法を用いて顕微鏡で観察し、病変の有無や種類を診断すること。

この診断は治療方法の選択や治療効果の判定において重要な役割を担う。

病理診断の分類

細胞診断、組織診断 ： 病気の診断をする、治療方針を選択する

術中迅速病理診断、術中迅速細胞診断 ： 手術方針を決める

手術材料診断 ： 進行度を判断する、術後の治療方針を決める

特殊病理診断 ： 病変の詳細を知る、分子標的治療の適応を判断する
(免疫組織学的診断、遺伝子診断、電子顕微鏡学的診断など)

“病理診断は医療行為である”

患者（生存者）の病理診断に関し、標本の病理学的所見を客観的に記述すること（たとえば異型細胞が多い、好中球浸潤が多い、等）は医療行為ではないが、それに基づいて病理学的診断（がんであると診断すること、等）を行うことは、結果として人体に危害を及ぼすおそれのある行為であり、医療行為である。

（医事第90号：平成元年12月28日）

病理診断に関連する医療事故

切り出しが不十分で病変を指摘できなかった

病理標本を取り違えた

他の患者のプレパラートの混入に気づかなかった

病変を誤って解釈した

- ☆ 病変の解釈は病理医の診断経験や知識によって左右されるが、臨床医からの臨床情報の多寡や正確さ、病理医の多忙や疲れ・集中力不足などによっても影響を受けることがある。
- ☆ 病理診断科を標榜できるような病院では過誤は起こりにくいですが、検査センターでは細心の注意が必要である。

同一施設内での電子カルテによるシステミックな情報収集



【岐阜大学医学部附属病院】

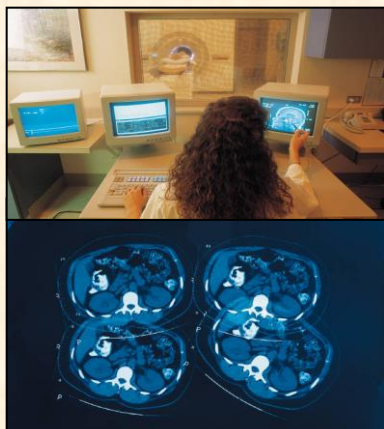
【電子カルテ:1患者1カルテ】



病理医や検査技師が多くの情報をもとに議論できる施設では医療事故も起こりにくい



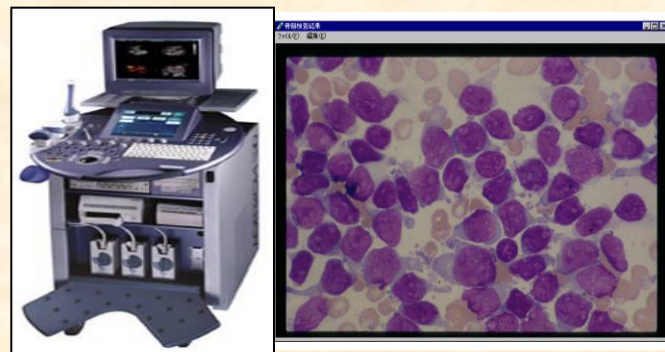
【画像検査所見】



【手術所見】



【血液・生理・病理検査データ】

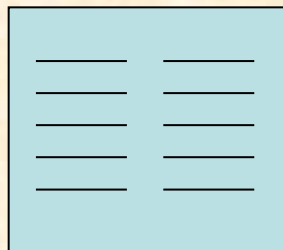


システミックな病理レポート作成も可能になる

放射線部門



臨床経過

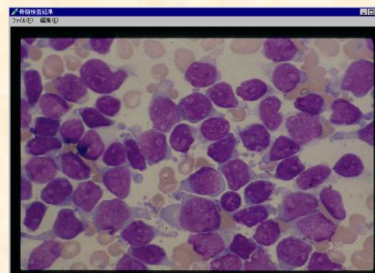
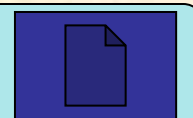


手術室

検査



病理レポート



検査センターでは臨床情報に基づいて業務を遂行することが困難な状況にある。

消化器外科医が必要とする病理診断の情報

【検査センターへの依頼でも入手できる情報】

EMR(内視鏡的粘膜切除術)やESD(内視鏡的粘膜下層剥離術)における根治度
内視鏡摘除標本の水平断端や垂直断端における癌浸潤の有無

手術切除標本における組織型、深達度、脈管侵襲の程度、リンパ節転移の程度

胸水、腹水中の悪性腫瘍の有無

癌細胞表面の標的分子の有無や癌細胞内での遺伝子変異の有無

切除(生検)標本の免疫組織染色による確定診断

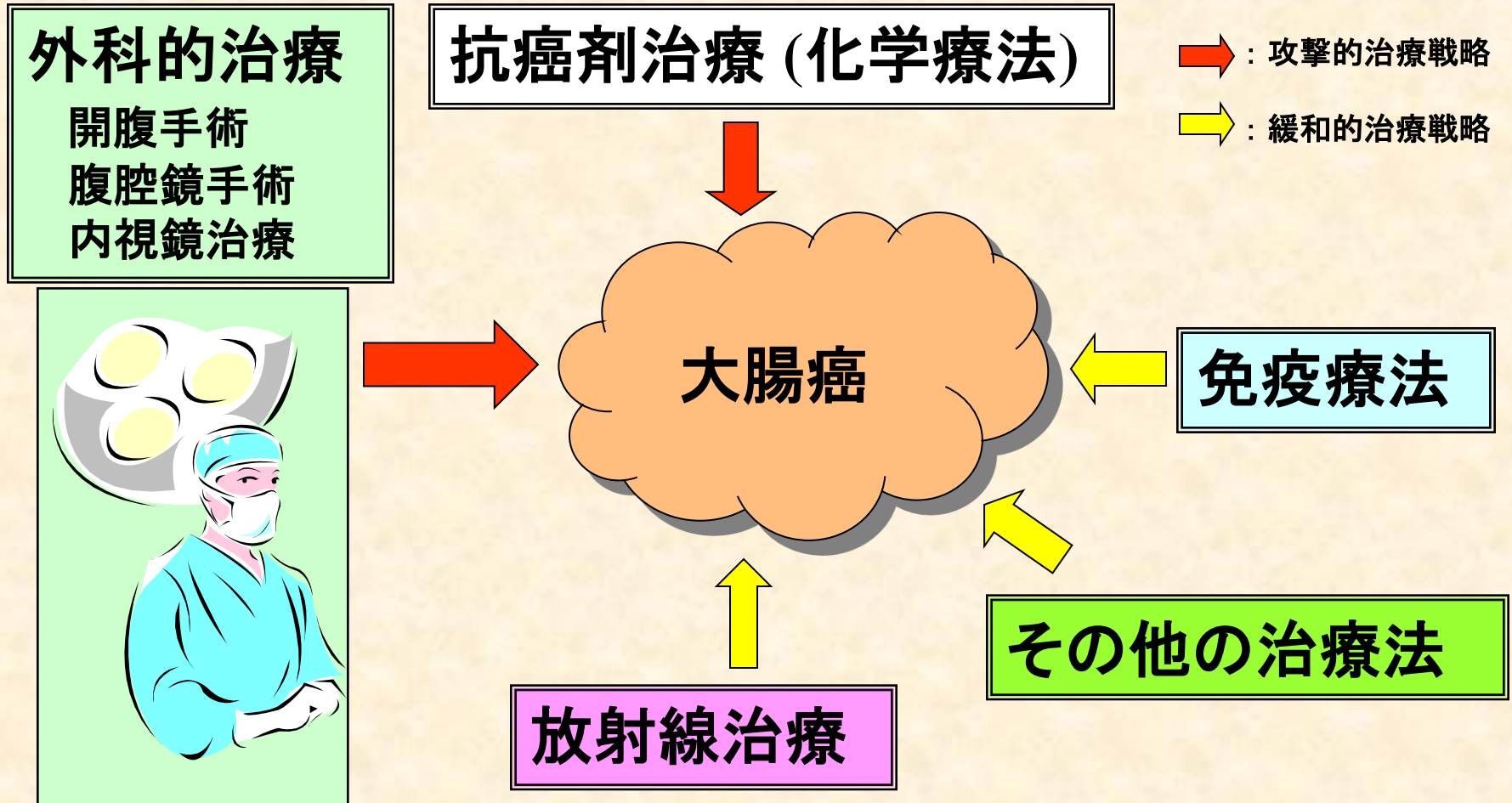
【院内に病理医がいないと入手が難しい情報】

術中の切離断端における癌浸潤の有無

術前に確定診断が得られていない場合の術中切除(または生検)材料による
良・悪性の迅速診断

術中腹腔内洗浄細胞診断の判定

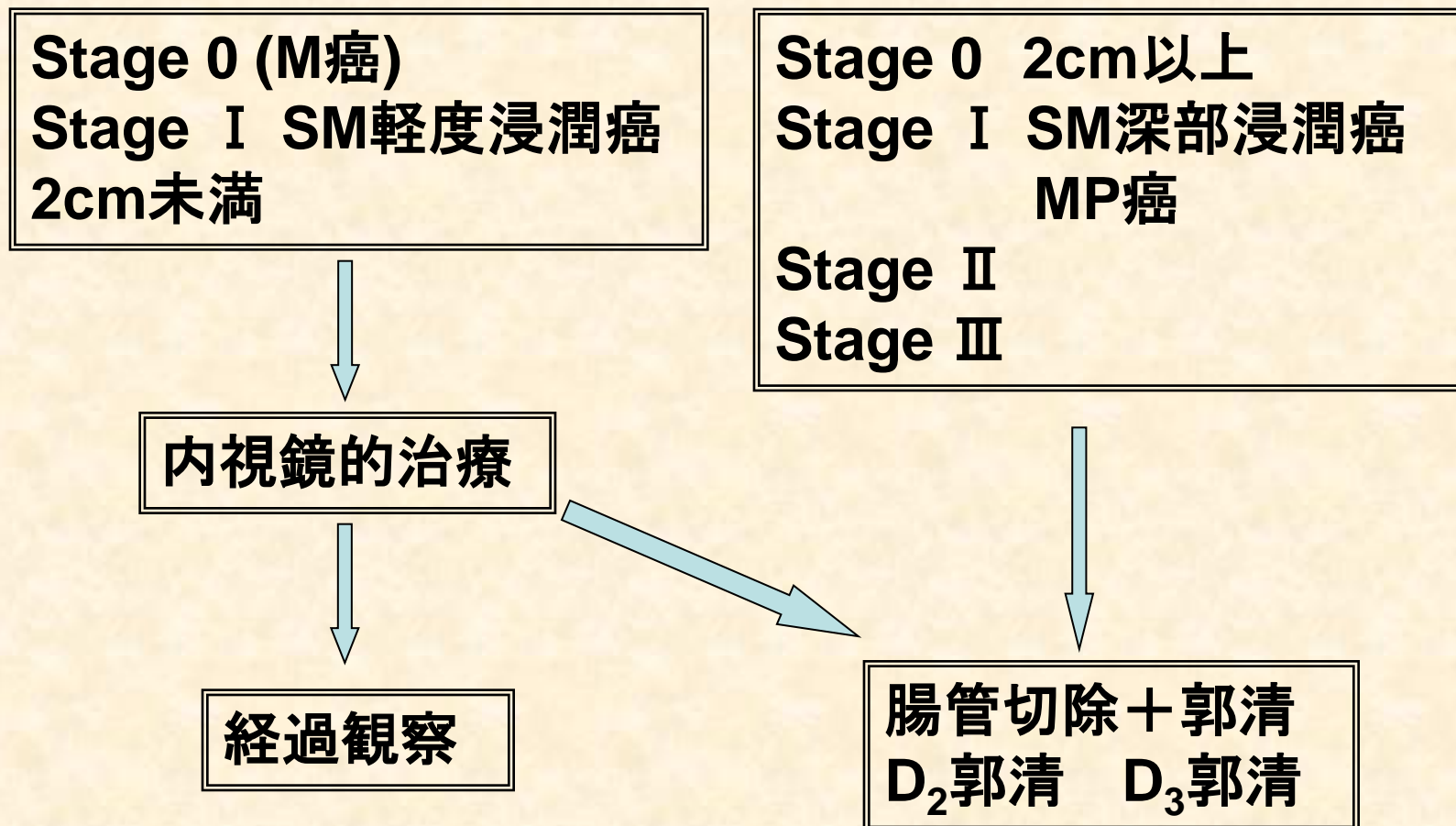
大腸癌に対する治療戦略



大腸癌に対する ベバシズマブやセツキシマブ、パニツムマブは、がん薬物療法学の領域では『分子標的治療薬』と呼ばれているが、大腸癌治療ガイドラインでは化学療法のカテゴリーに分類されている。

**大腸癌の治療方法（内視鏡治療、手術治療、
薬物治療、放射線治療）の選択をどのように
行なうか？**

Stage 0 ~ Stage III 大腸癌の治療方針



消化器外科医が必要とする病理診断の情報

【検査センターへの依頼でも入手できる情報】

EMR(内視鏡的粘膜切除術)やESD(内視鏡的粘膜下層剥離術)における根治度
内視鏡摘除標本の水平断端や垂直断端における癌浸潤の有無

手術切除標本における組織型、深達度、脈管侵襲の程度、リンパ節転移の程度

胸水、腹水中の悪性腫瘍の有無

癌細胞表面の標的分子の有無や癌細胞内での遺伝子変異の有無

切除(生検)標本の免疫組織染色による確定診断

【院内に病理医がいないと入手が難しい情報】

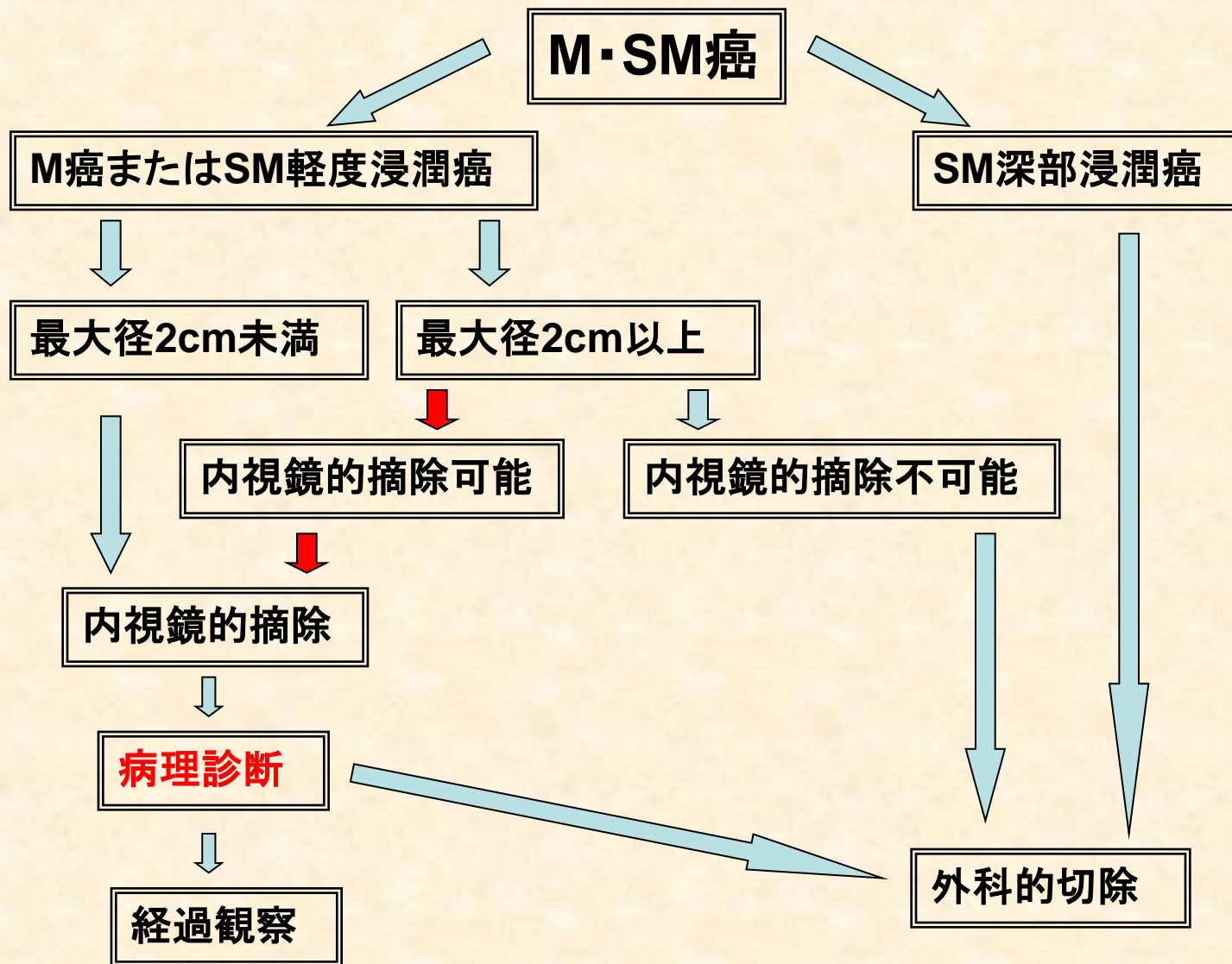
術中の切離断端における癌浸潤の有無

術前に確定診断が得られていない場合の術中切除(または生検)材料による
良・悪性の迅速診断

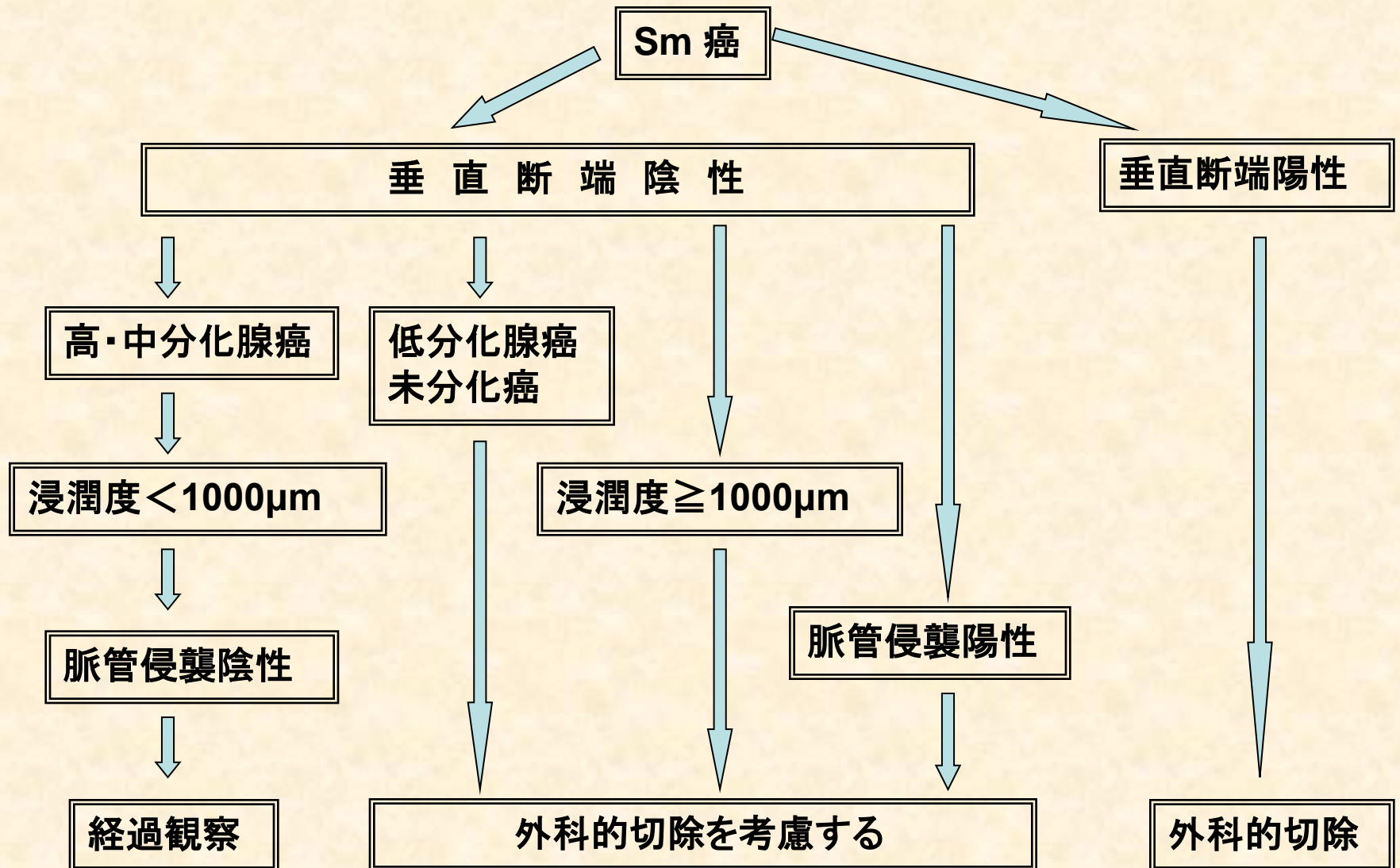
術中腹腔内洗浄細胞診断の判定

内視鏡的治療

(術前検査でM癌またはSM癌と診断した症例の治療方針)

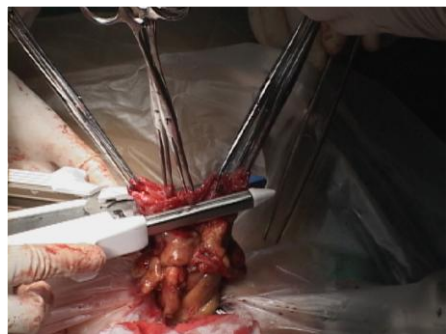
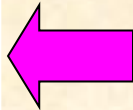
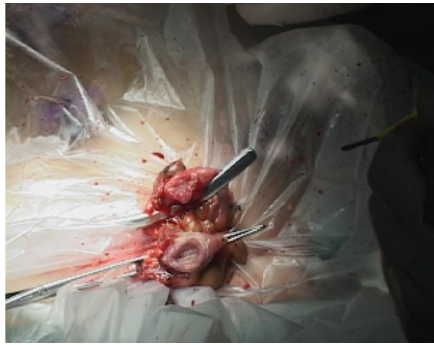
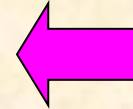
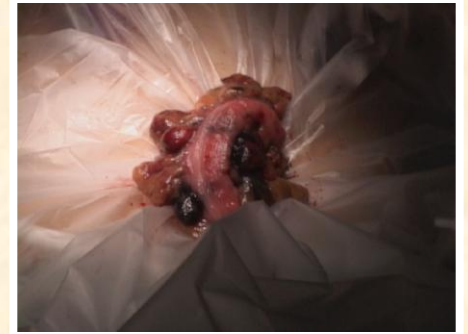
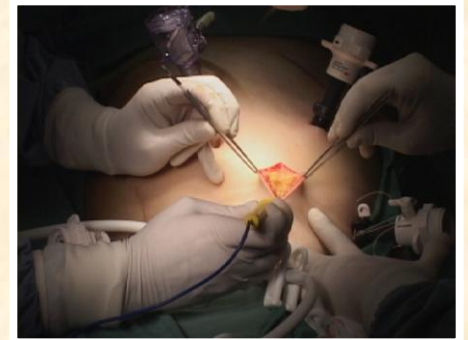
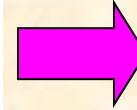


内視鏡的摘除 sm 癌の治療方針



腹腔鏡補助下S状結腸切除術（58歳、男性）

内視鏡的摘除標本の病理組織学的検索で、壁深達度はsm₁の高分化腺癌であったが、脈管侵襲陽性であった。



消化器外科医が必要とする病理診断の情報

【検査センターへの依頼でも入手できる情報】

EMR(内視鏡的粘膜切除術)やESD(内視鏡的粘膜下層剥離術)における根治度
内視鏡摘除標本の水平断端や垂直断端における癌浸潤の有無

手術切除標本における組織型、深達度、脈管侵襲の程度、リンパ節転移の程度

胸水、腹水中の悪性腫瘍の有無

癌細胞表面の標的分子の有無や癌細胞内での遺伝子変異の有無

切除(生検)標本の免疫組織染色による確定診断

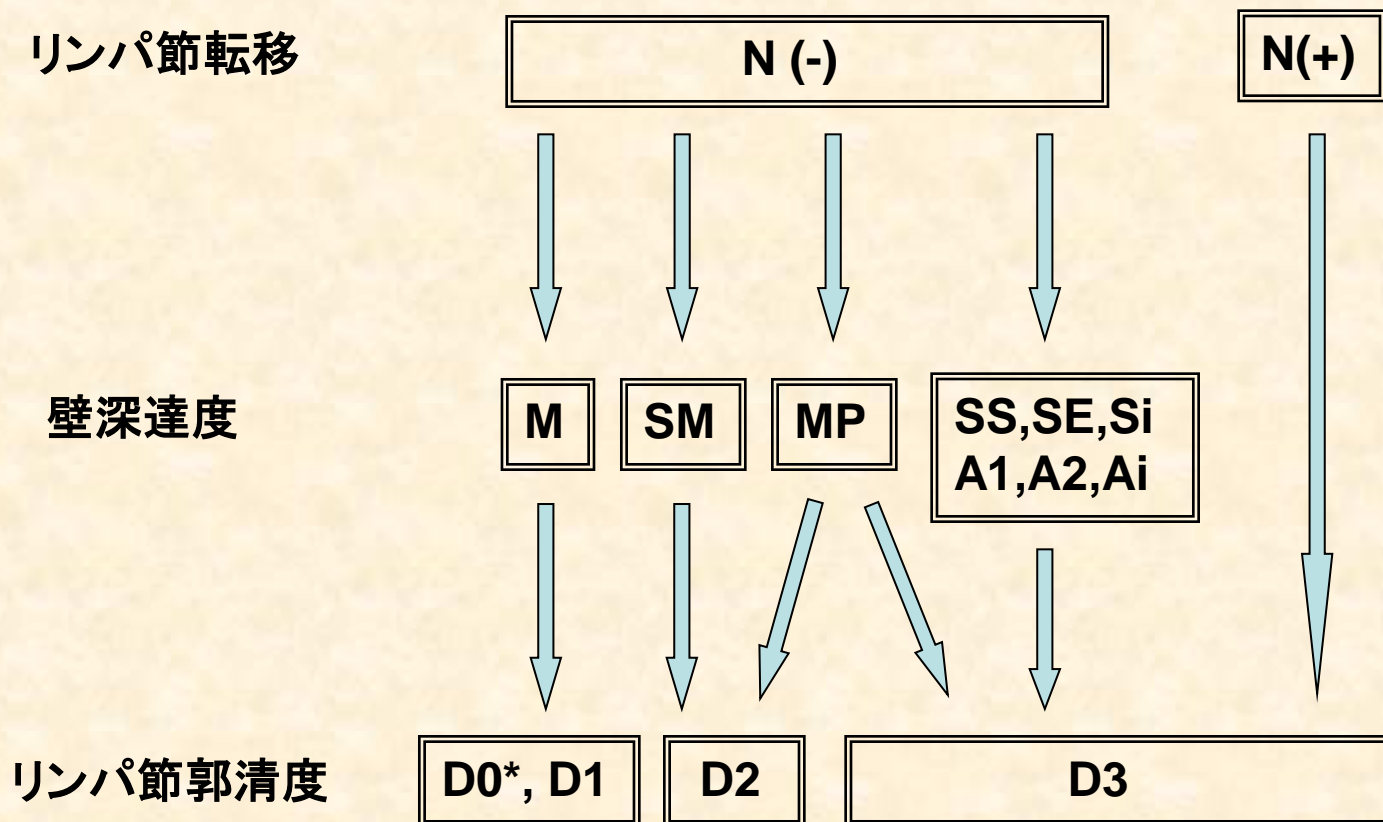
【院内に病理医がいないと入手が難しい情報】

術中の切離断端における癌浸潤の有無

術前に確定診断が得られていない場合の術中切除(または生検)材料による
良・悪性の迅速診断

術中腹腔内洗浄細胞診断の判定

Stage 0 ～ Stage III 大腸癌の手術治療方針

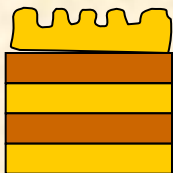


* : 直腸癌では経肛門的切除を含む

大腸癌の進行度(Stage)

		肝転移なし、腹膜転移なし、 肝以外の遠隔転移なし			肝転移あり、腹膜転移あり、 肝以外の遠隔転移あり
リンパ節 転移程度		N0	N1	N2、N3	M1(リンパ節)
壁 深 達 度	M	0			
	SM MP	I	Ⅲa	Ⅲb	Ⅳ
	SS, A SE SI, AI	Ⅱ			

大腸壁断面: 深達度



粘膜層
粘膜下層
固有筋層
漿膜下層
漿膜

壁深達度

M : 癌が粘膜内にとどまり、粘膜下層に及んでいない

SM : 癌が粘膜下層までにとどまり、固有筋層に及んでいない

MP : 癌が固有筋層までにとどまり、これを越えていない

漿膜を有する場合

SS : 癌が固有筋層を越えて浸潤しているが、漿膜表面に露出していない

SE : 癌が漿膜表面に露出している

SI : 癌が直接他臓器に浸潤している

漿膜を有しない場合

A : 癌が固有筋層を越えて浸潤している

AI : 癌が直接他臓器に浸潤している

大腸癌の術後補助化学療法について

治癒切除が行われても、癌細胞がリンパ管網内、流血中、腹腔内、局所などに遺残している可能性がある。
術後再発の抑制、予後改善の目的で補助化学療法が行われる。

対象： StageⅢ大腸癌（結腸癌・直腸癌）および
StageⅡの再発高リスク大腸癌

消化器外科医が必要とする病理診断の情報

【検査センターへの依頼でも入手できる情報】

EMR(内視鏡的粘膜切除術)やESD(内視鏡的粘膜下層剥離術)における根治度
内視鏡摘除標本の水平断端や垂直断端における癌浸潤の有無

手術切除標本における組織型、深達度、脈管侵襲の程度、リンパ節転移の程度

胸水、腹水中の悪性腫瘍の有無

癌細胞表面の標的分子の有無や癌細胞内での遺伝子変異の有無

切除(生検)標本の免疫組織染色による確定診断

【院内に病理医がいないと入手が難しい情報】

術中の切離断端における癌浸潤の有無

術前に確定診断が得られていない場合の術中切除(または生検)材料による
良・悪性の迅速診断

術中腹腔内洗浄細胞診断の判定

症例：66歳、男性

胃癌術後の腹水貯留

平成21年9月：胃癌およびその膵頭部への浸潤のために膵頭十二指腸切除術を実施

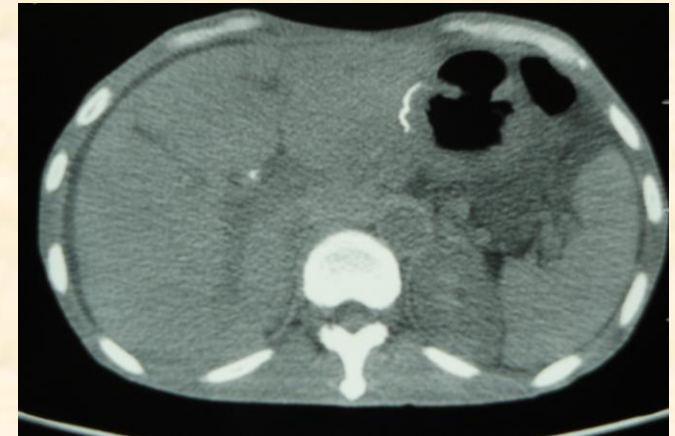
平成23年1月：腹水貯留を認めたため腹腔穿刺し、
腹水細胞診を実施

→ 結果は“Class II：反応性中皮細胞を認めます。”



2週間後に再度腹腔穿刺を行い、
腹水細胞診を実施

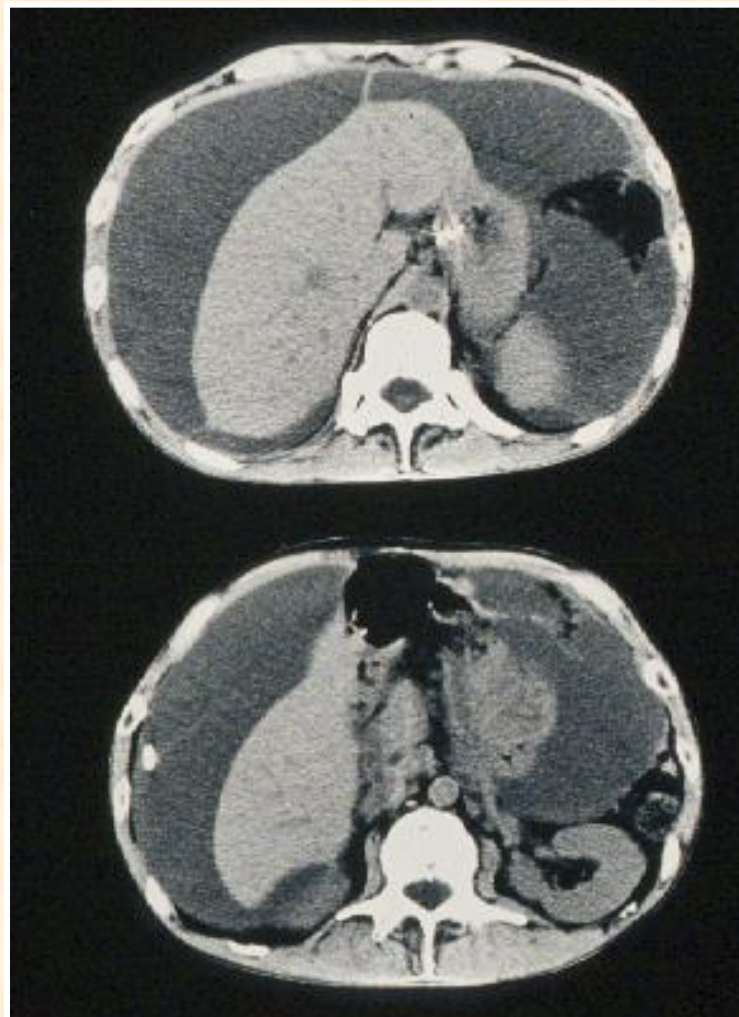
→ 結果は“Class III：ギムザ標本で核腫大、核偏在する異型細胞をごく少数認めます。低分化型腺癌も否定できません。異型細胞が少数のため再検を希望します。”



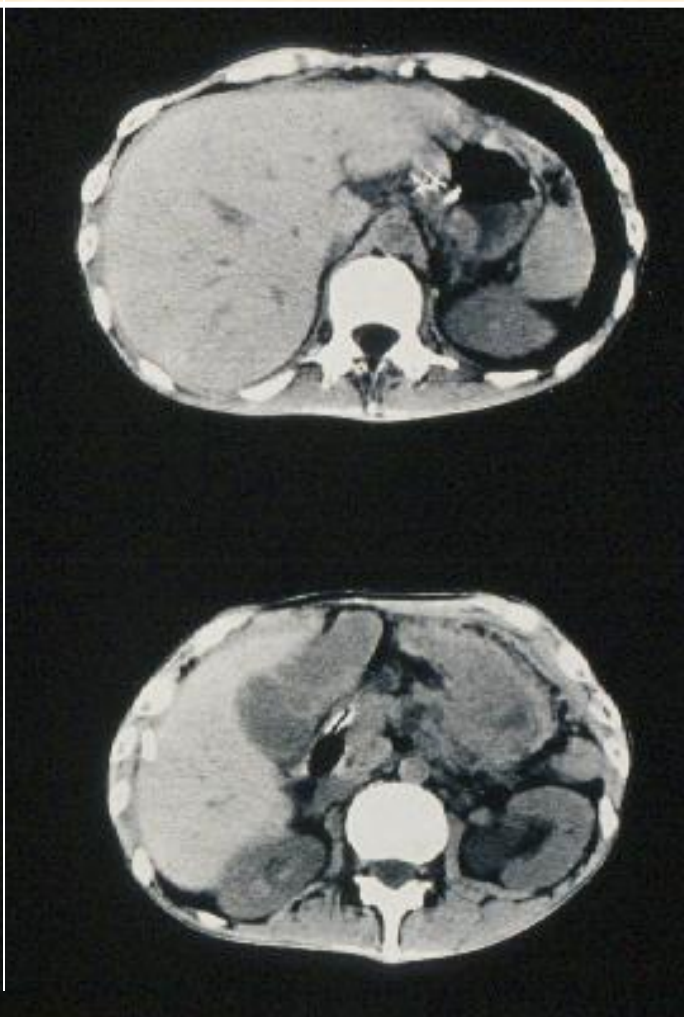
この症例の治療をどうするか？

症例:45歳、男性 胃癌（腹膜播種性転移）

—MMC, OK-432, IL-2 間歇的腹腔内注入施行前後の腹部CT所見—



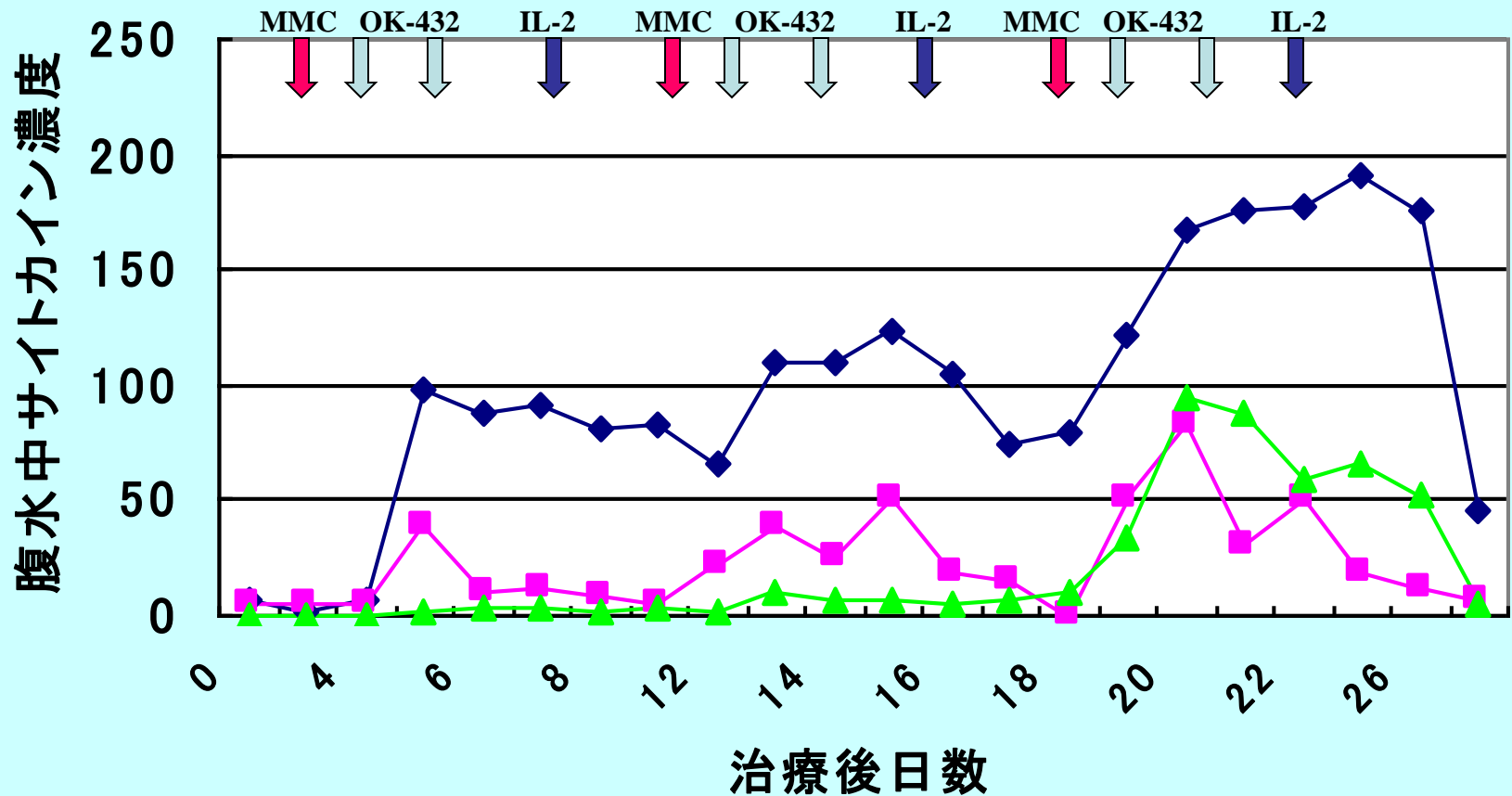
【治療前】



【治療後】

症例:45歳、男性 胃癌（腹膜播種性転移）

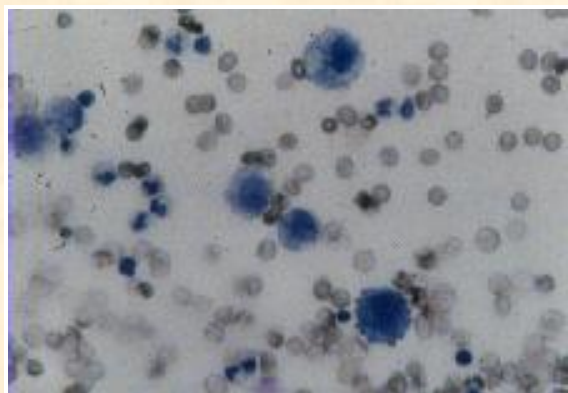
—MMC, OK-432, IL-2 間歇的腹腔内注入施行時の
腹水中のサイトカイン濃度の推移—



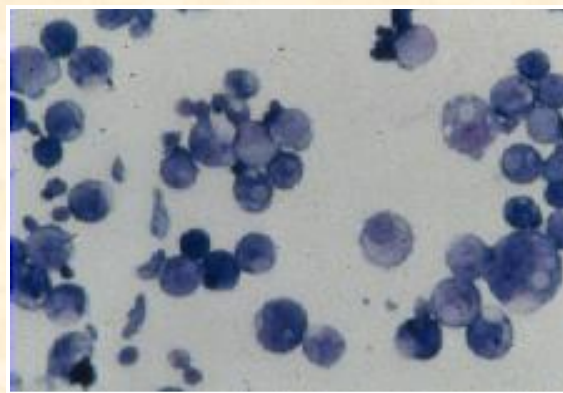
—◆— IL-6 (pg/ml) —■— TNF-α (pg/ml) —▲— IFN-γ (U/ml)

症例:45歳、男性 胃癌（腹膜播種性転移）

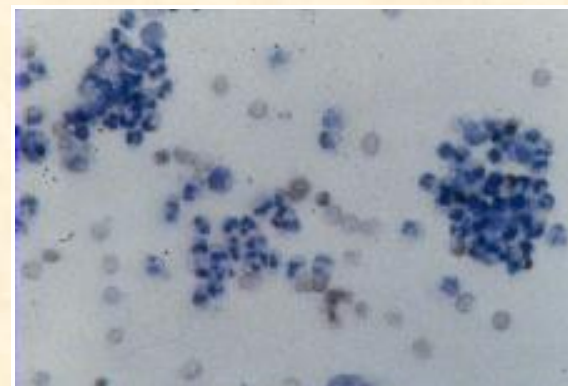
—MMC, OK-432, IL-2 間歇的腹腔内注入
施行時の腹腔内遊出細胞の経時的変化—



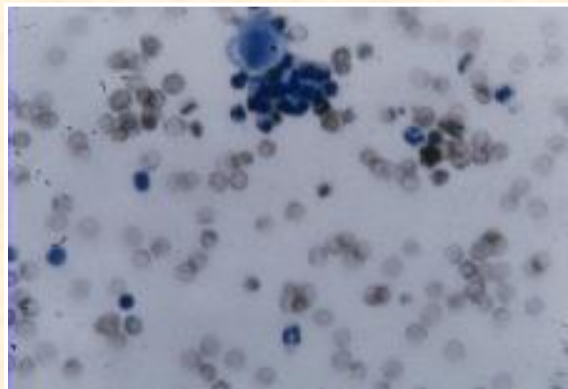
【治療前】



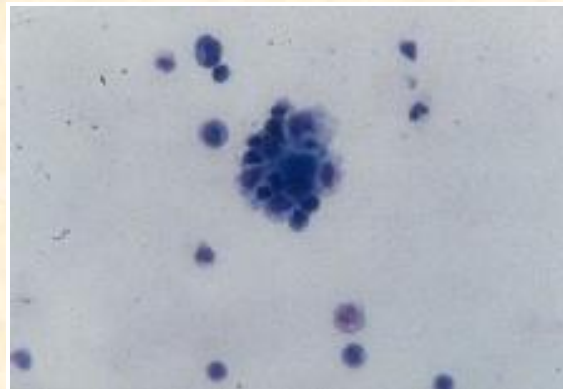
【第1日目】



【第3日目】



【第4日目】



【第9日目】



【第13日目】

消化器外科医が必要とする病理診断の情報

【検査センターへの依頼でも入手できる情報】

EMR(内視鏡的粘膜切除術)やESD(内視鏡的粘膜下層剥離術)における根治度
内視鏡摘除標本の水平断端や垂直断端における癌浸潤の有無

手術切除標本における組織型、深達度、脈管侵襲の程度、リンパ節転移の程度

胸水、腹水中の悪性腫瘍の有無

癌細胞表面の標的分子の有無や癌細胞内での遺伝子変異の有無

切除(生検)標本の免疫組織染色による確定診断

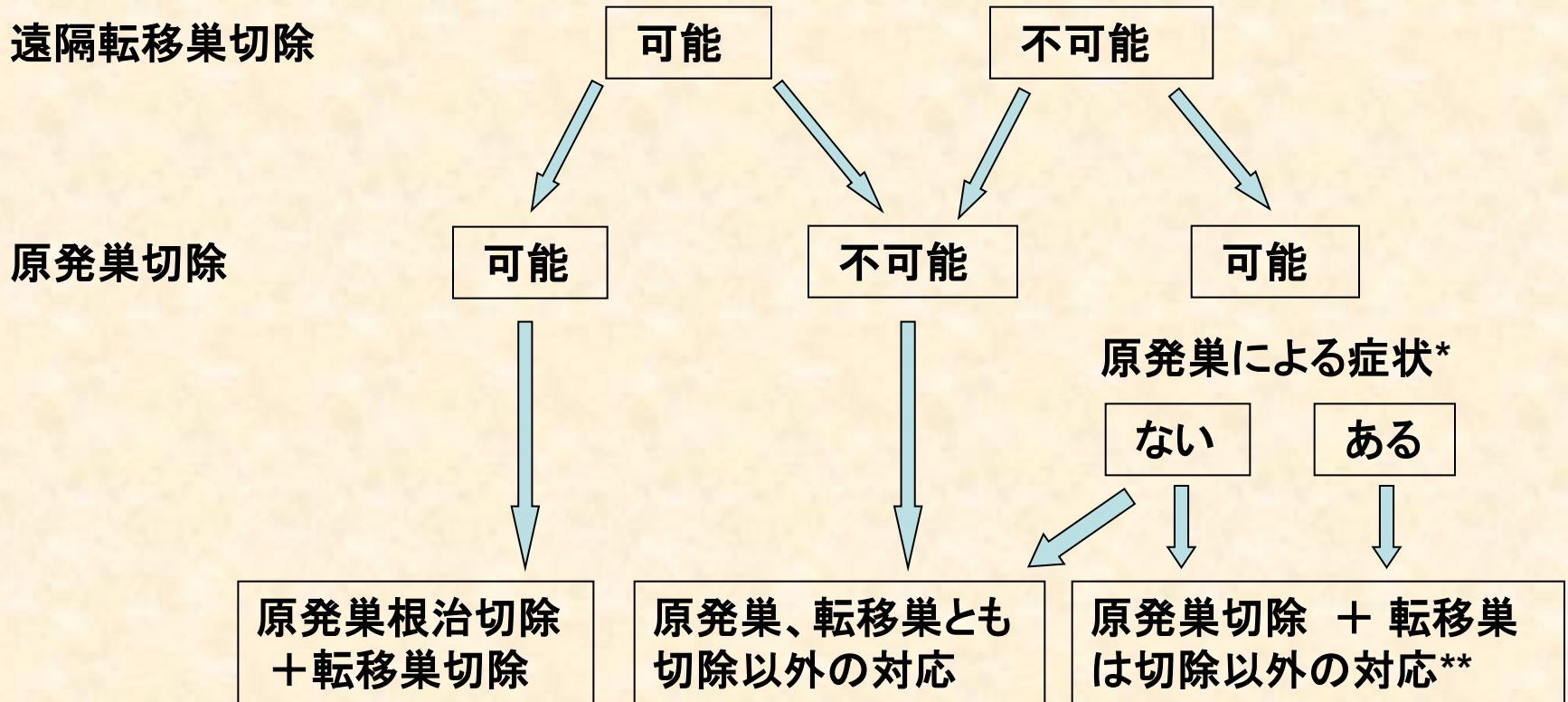
【院内に病理医がいないと入手が難しい情報】

術中の切離断端における癌浸潤の有無

術前に確定診断が得られていない場合の術中切除(または生検)材料による
良・悪性の迅速診断

術中腹腔内洗浄細胞診断の判定

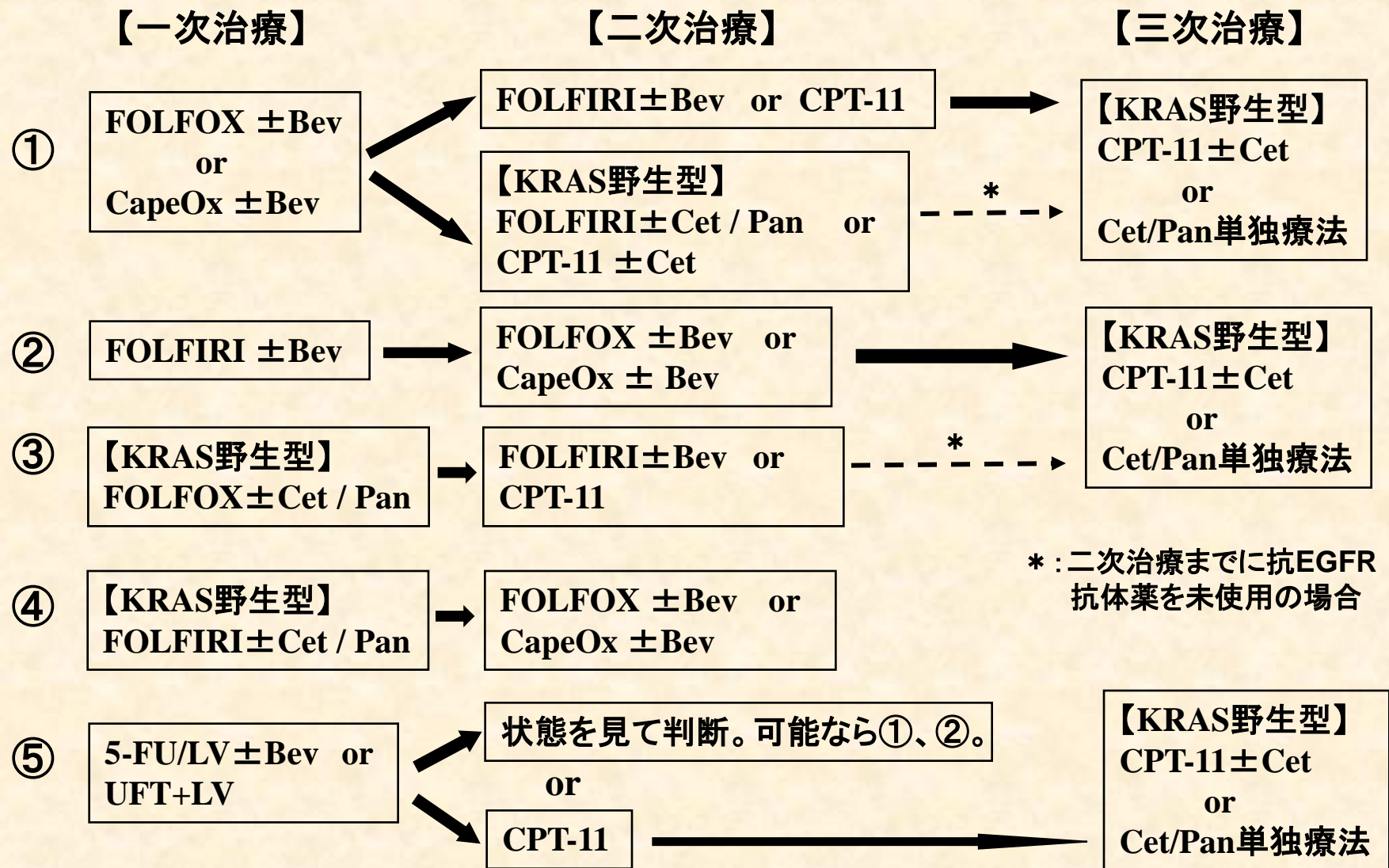
Stage IV 大腸癌の治療方針



*原発巣による症状:大出血、高度貧血、穿通・穿孔、狭窄、等による症状

切除以外の対応:原発巣緩和手術、化学療法**、放射線療法 ならびに
血行性転移に対する治療方針等を参照

切除不能進行・再発大腸癌に対する化学療法のレジメン



抗癌剤に分子標的治療剤を併用する治療レジメンがガイドラインに詳細に記載されており、ほとんどの施設がこれに準じて治療を行っているのが現況である

抗体製剤(分子標的治療剤)とは？

がん細胞(あるいはがん組織)と正常細胞(組織)の違いを明らかにした上で、がん細胞(組織)のみを特異的に攻撃して治療効果を得ようとする目的で創られた薬剤。

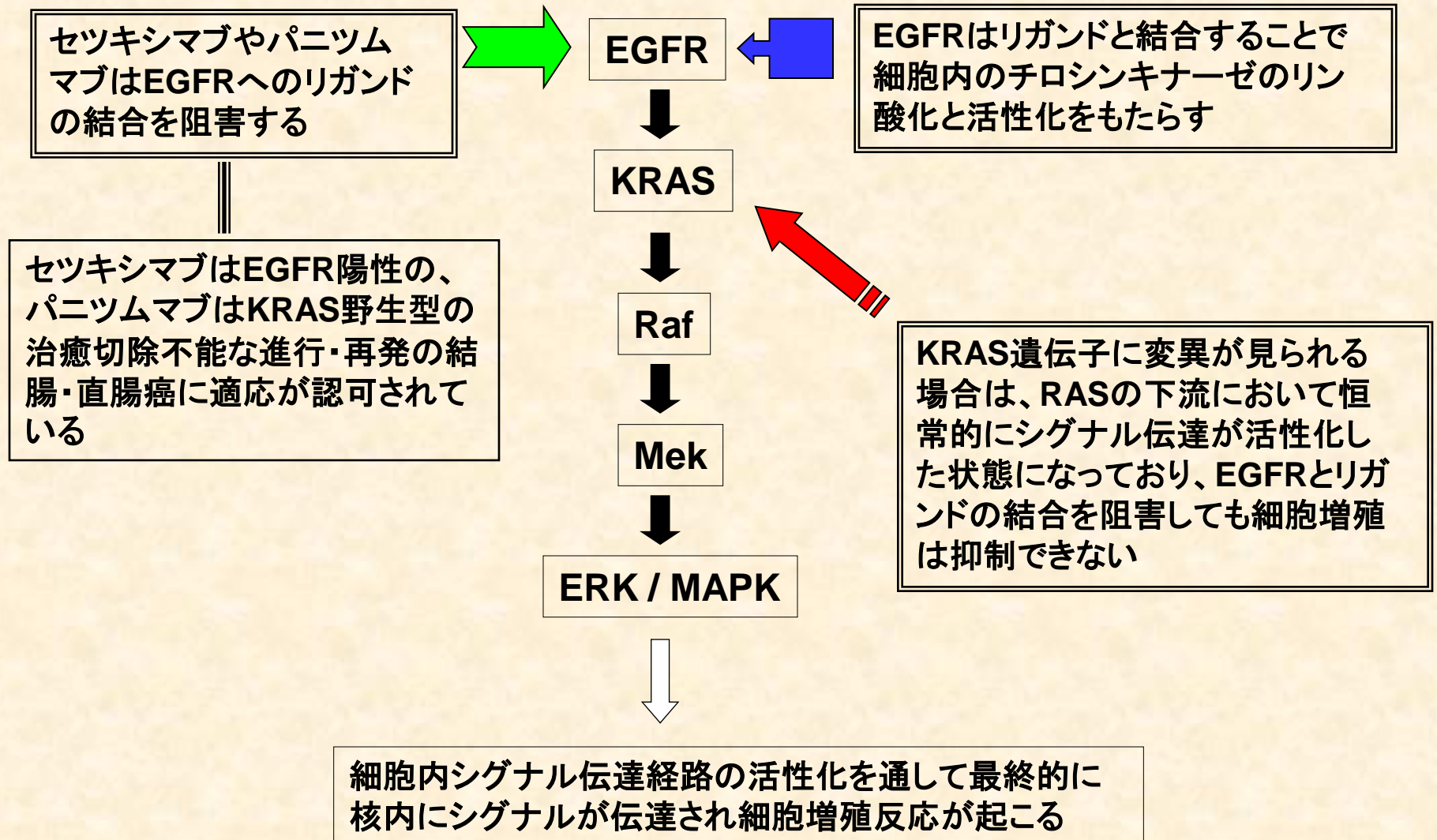
抗体製剤(分子標的治療剤)は 正常細胞(組織)への集積が少ないことから、従来からの抗がん剤と比較して 骨髄抑制や消化器症状、皮膚症状などの正常組織に対する副作用は軽減できるが、蛋白の一種であるためアナフィラキシーショックなどのアレルギー反応が生ずる可能性がある。

大腸癌に対する抗体製剤(分子標的治療剤)

種類	ベバシズマブ	セツキシマブ	パニツムマブ
商品名	アバスチン	アービタックス	ベクティビックス
承認年月日	2007年4月	2008年7月	2010年6月
抗体の種類	ヒト型	マウスーヒトキメラ型	ヒト型
標的分子	VEGF	EGFR	EGFR
適応疾患	切除不能な 進行・再発の 結腸・直腸癌	EGFR陽性の 治癒切除不能 な進行・再発の 結腸・直腸癌	KRAS 遺伝子野生 型の治癒切除不能 な進行・再発の結 腸・直腸癌
使用方法	化学療法と併用	単剤または化学 療法との併用	単剤または化学 療法との併用

ベバシズマブは化学療法との併用により生存期間の延長が期待できる
薬剤であるため、併用する化学療法が有効であることが重要である。

EGFRシグナル伝達系とKRAS遺伝子変異の関係



セツキシマブ単独投与症例の治療効果と副作用

症例	年齢	性	治療stage	治療効果	KRAS変異	副作用
1	40	男	三次治療	腫瘍マーカーの低下	なし	ざ瘡様皮疹(Grade 2)
2	64	男	二次治療	腫瘍マーカーの低下	なし	ざ瘡様皮疹(Grade 2)
3	71	男	二次治療	肝転移巣の縮小	なし	ざ瘡様皮疹(Grade 1)
4	74	男	二次治療	腹膜再発なし	なし	皮膚乾燥(Grade 1)
5	71	男	三次治療	PD	あり(コドン13)	なし
6	74	男	三次治療	PD	あり(コドン12)	ざ瘡様皮疹(Grade 2)
7	55	男	二次治療	PD	なし	ざ瘡様皮疹(Grade 2)
8	71	男	三次治療	腫瘍マーカー低下、肺転移巣SD	検査不能	皮膚乾燥(Grade 1)
9	76	女	三次治療	PD	あり(コドン12)	皮膚乾燥(Grade 1)
10	61	男	三次治療	PD	なし	なし
11	62	男	二次治療	PD	なし	ざ瘡様皮疹(Grade 1)
12	66	男	三次治療	PD	検査不能	ざ瘡様皮疹(Grade 1)
13	72	女	三次治療	PD	検査不能	皮膚乾燥(Grade 1)
14	41	女	三次治療	SD	検査不能	ざ瘡様皮疹(Grade 2)

切除不能進行再発大腸癌に対する化学療法実施時の医療費（月額）

レジメン	医療費
mFOLFOX6	約30万円
mFOLFOX6＋ベバシズマブ	約60万円
FOLFIRI	約20万円
FOLFIRI＋ベバシズマブ	約50万円
セツキシマブ単独	約65万円
塩酸イリノテカン＋セツキシマブ	約75万円
FOLFIRI＋セツキシマブ	約82万円
パニツムマブ単独	約50万円
mFOLFOX6 ＋ パニツムマブ	約80万円
FOLFIRI ＋ パニツムマブ	約70万円

体重、体表面積や年齢、医療保険の種類、負担率によって異なる

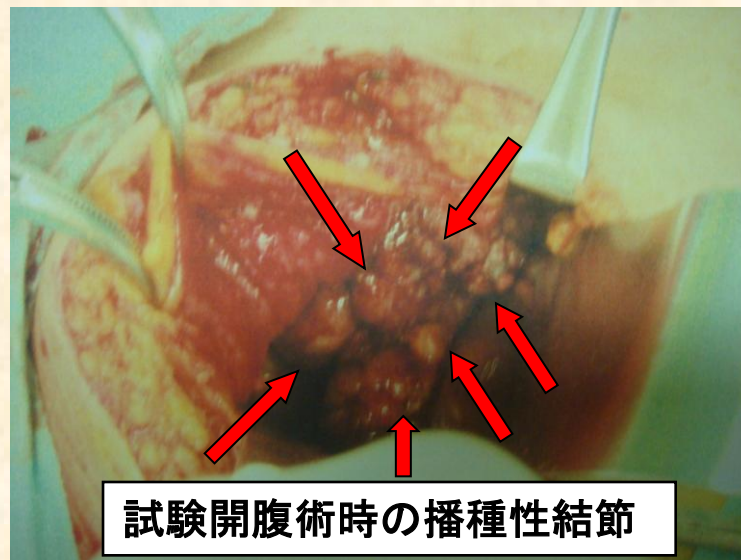
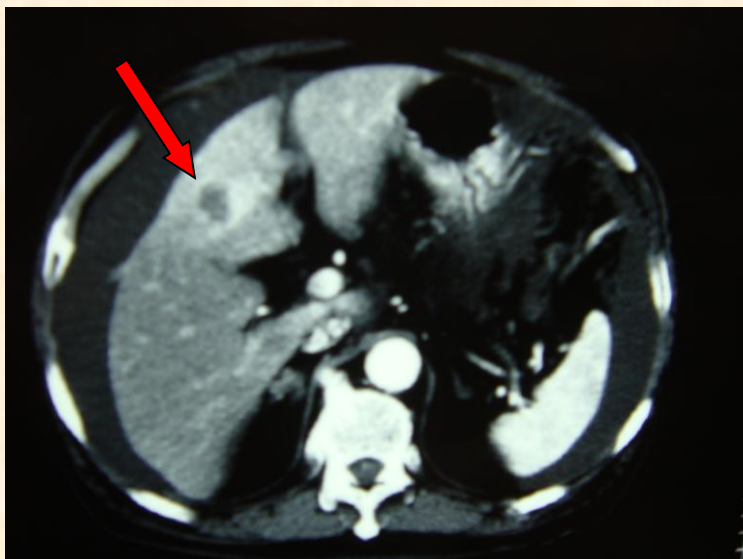
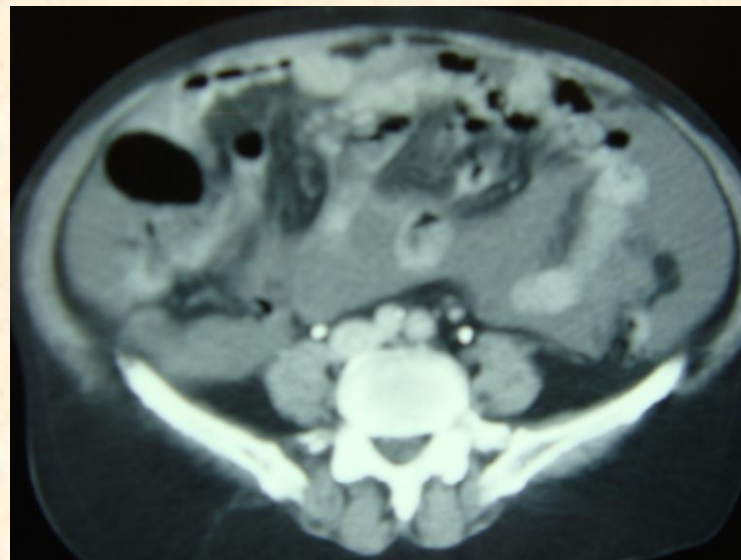
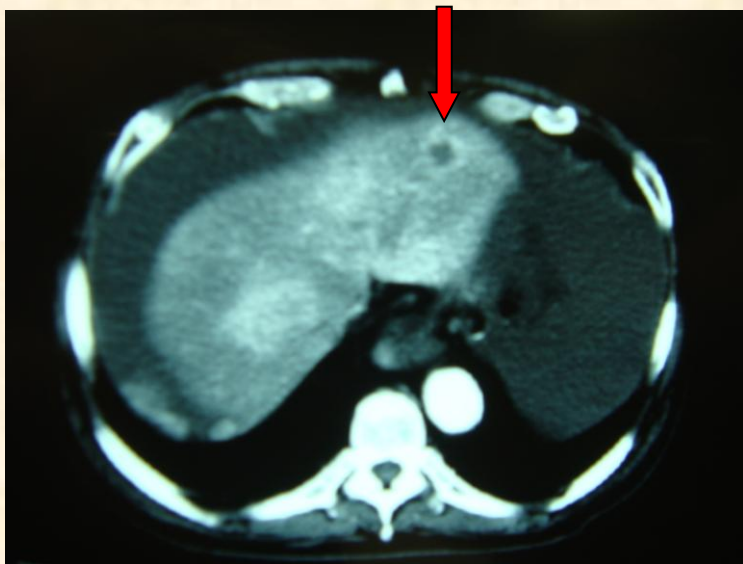
切除不能進行再発大腸癌に対する化学療法実施時の1回の支払額

年齢	性	レジメン	支払額
37	女性	FOLFIRI+Bev	87,140 円
35	男性	Cet単独	50,460 円
65	男性	FOLFIRI	46,460 円
56	女性	mFOLFOX+Bev	104,700 円
63	女性	mFOLFOX+Bev	65,870 円
63	男性	塩酸イリノテカン+Cet（初回）	94,630 円
58	女性	Pan単独	76,660 円

(2010.7.1.～9.15.で調査)

体重・体表面積や年齢、医療保険の種類、負担率によって異なる

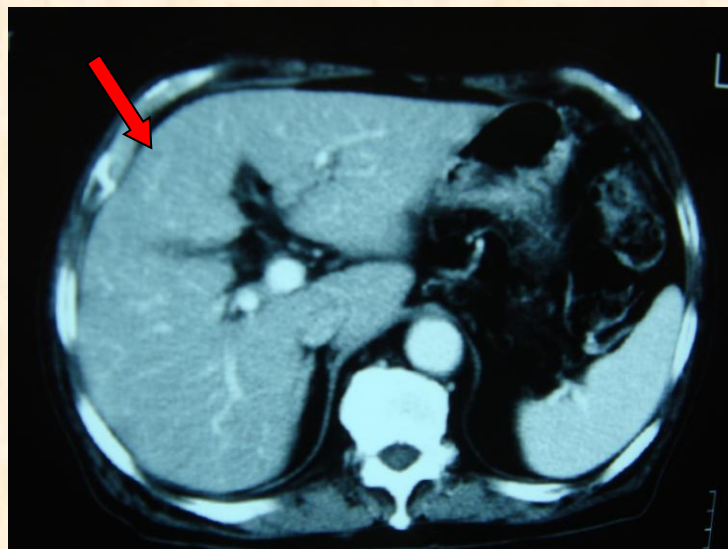
【症例】 70歳、男性：S状結腸癌、同時性肝転移、腹水貯留



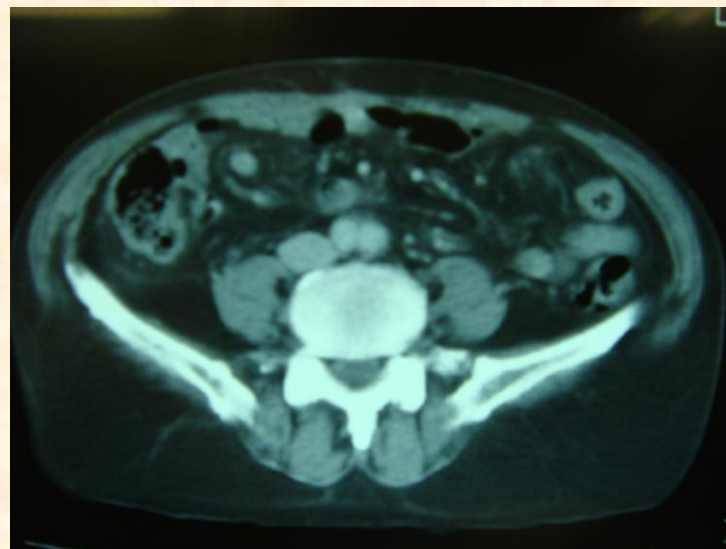
試験開腹術時の播種性結節

【症例】 70歳、男性：mFOLFOX6療法8コース実施後

【肝転移巣縮小】

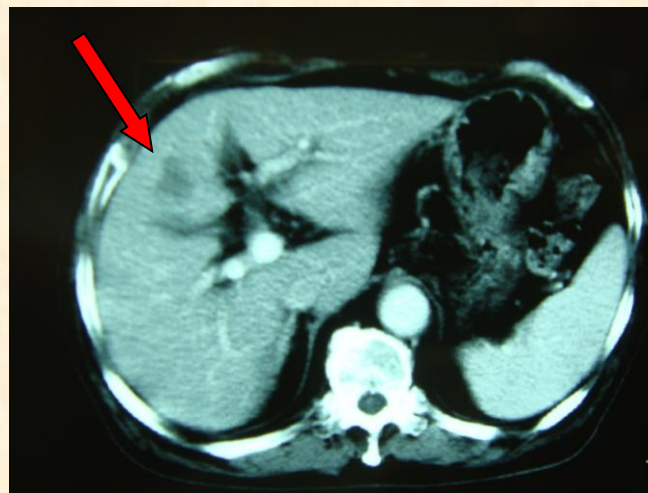
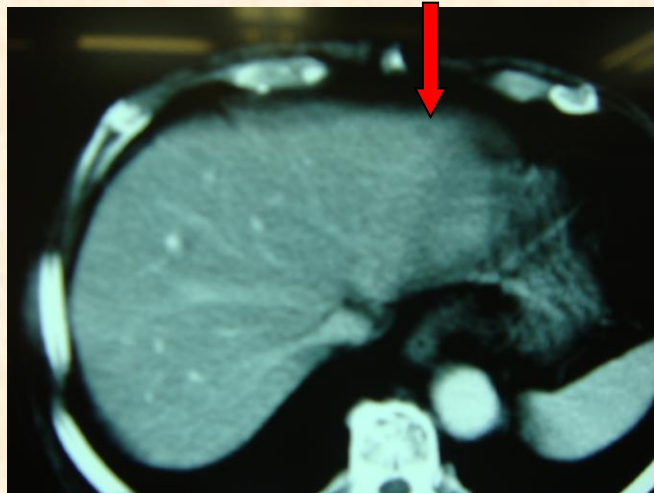


【腹水消失】

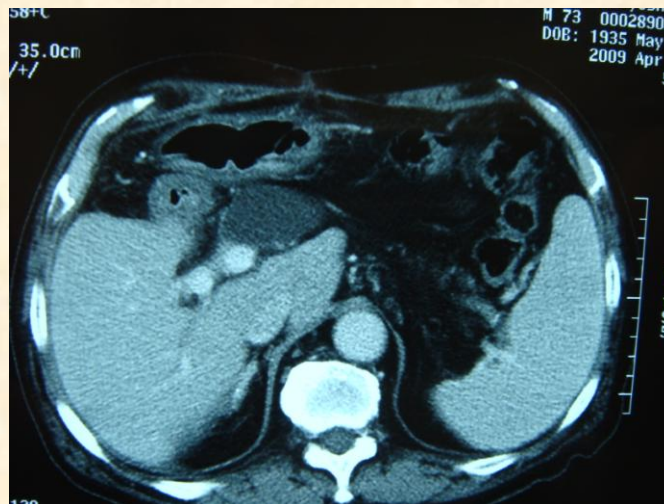
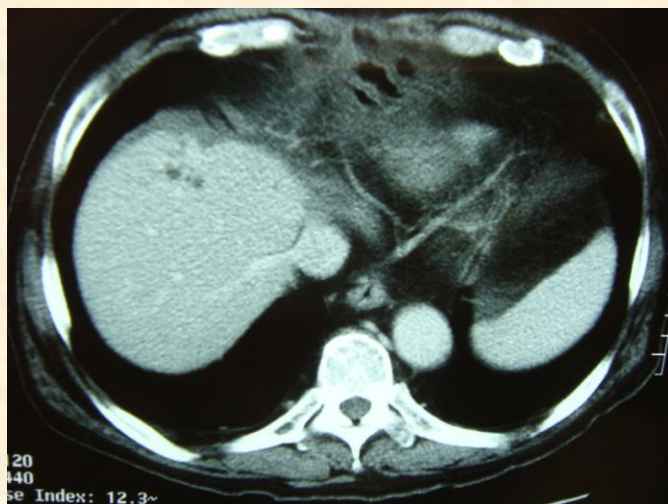


【症例】 70歳、男性

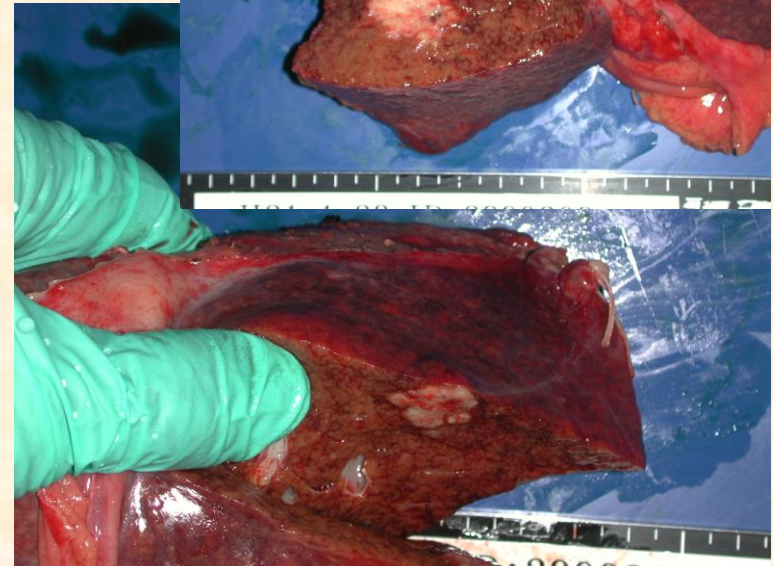
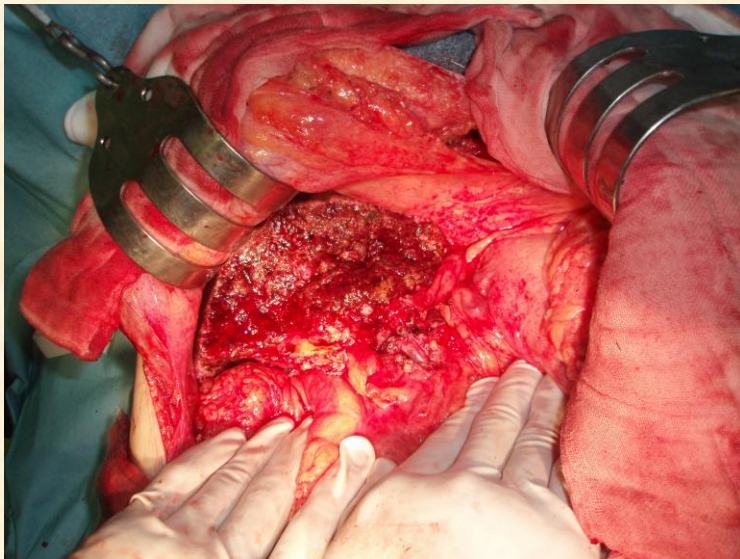
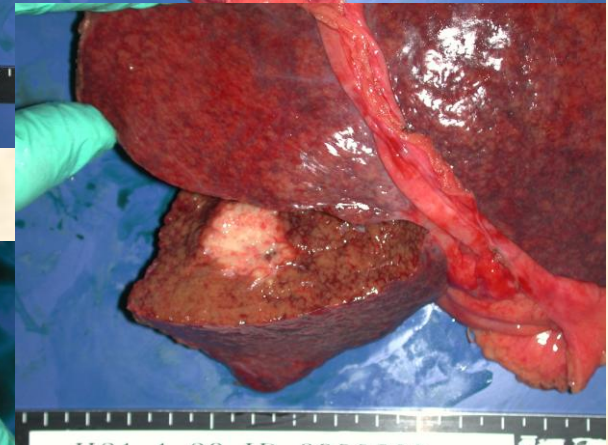
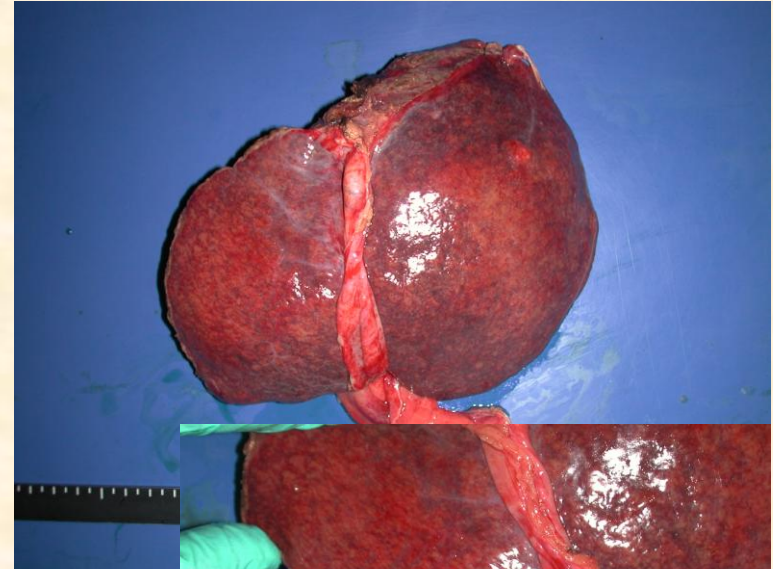
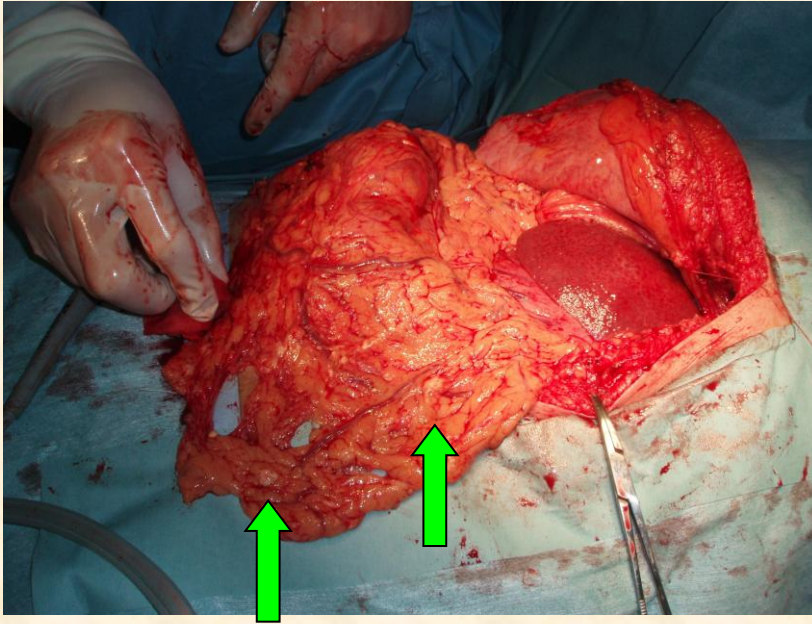
【 S状結腸切除術後にmFOLFOX6+Bev 療法4コース実施 】



【 肝左葉切除術後 】



【症例】70歳、男性：肝左葉切除術時の所見



消化器外科医が必要とする病理診断の情報

【検査センターへの依頼でも入手できる情報】

EMR(内視鏡的粘膜切除術)やESD(内視鏡的粘膜下層剥離術)における根治度
内視鏡摘除標本の水平断端や垂直断端における癌浸潤の有無

手術切除標本における組織型、深達度、脈管侵襲の程度、リンパ節転移の程度

胸水、腹水中の悪性腫瘍の有無

癌細胞表面の標的分子の有無や癌細胞内での遺伝子変異の有無

切除(生検)標本の免疫組織染色による確定診断

【院内に病理医がいないと入手が難しい情報】

術中の切離断端における癌浸潤の有無

術前に確定診断が得られていない場合の術中切除(または生検)材料による
良・悪性の迅速診断

術中腹腔内洗浄細胞診断の判定

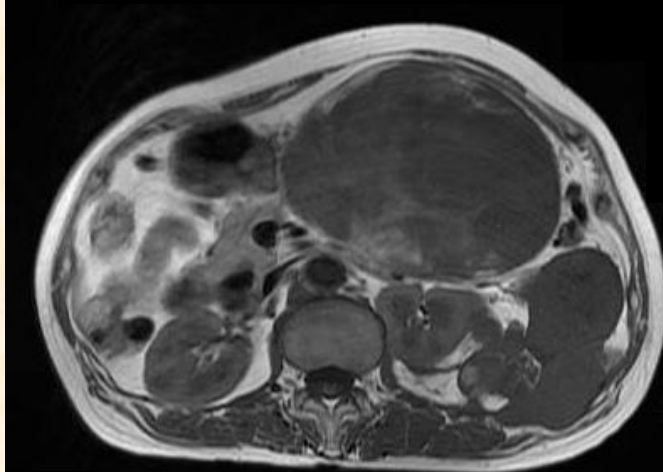
A
症例:60歳、女性

B
術前画像診断は脂肪肉腫またはGIST

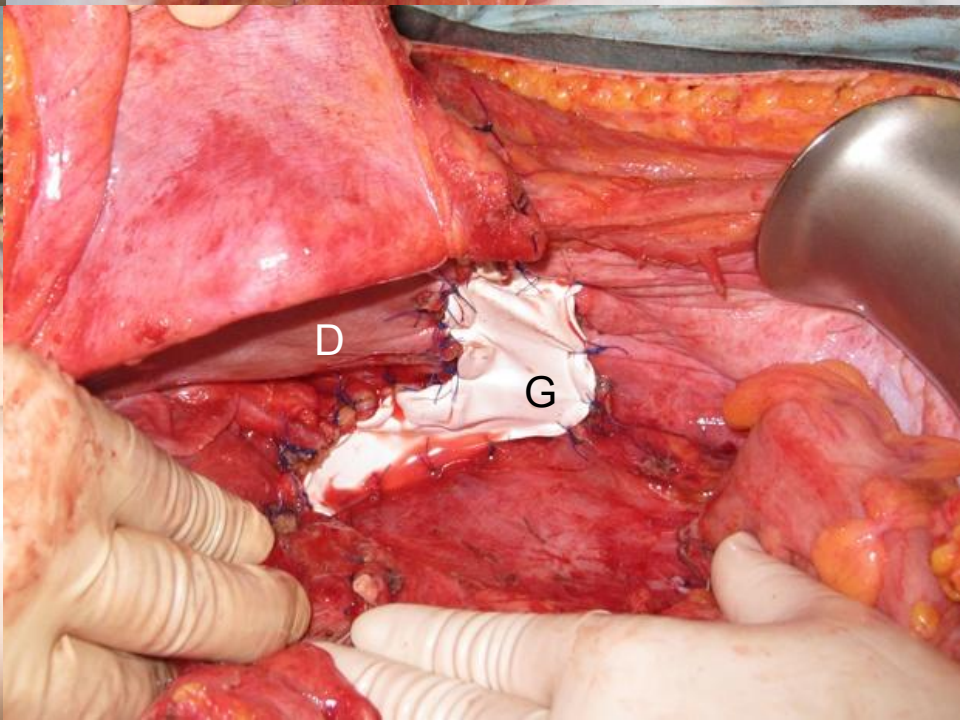
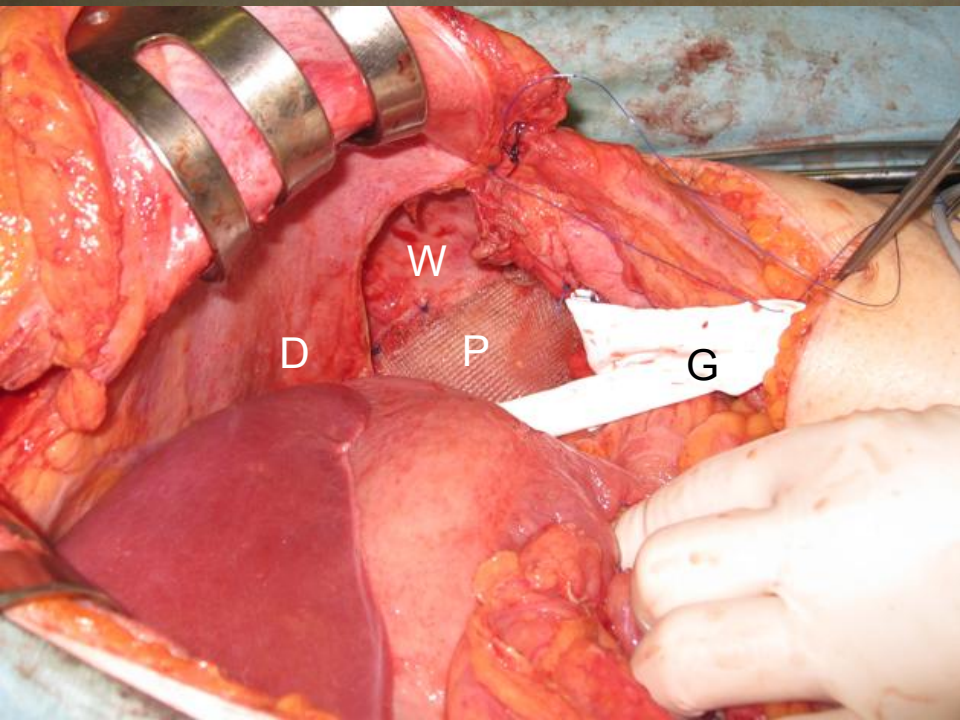
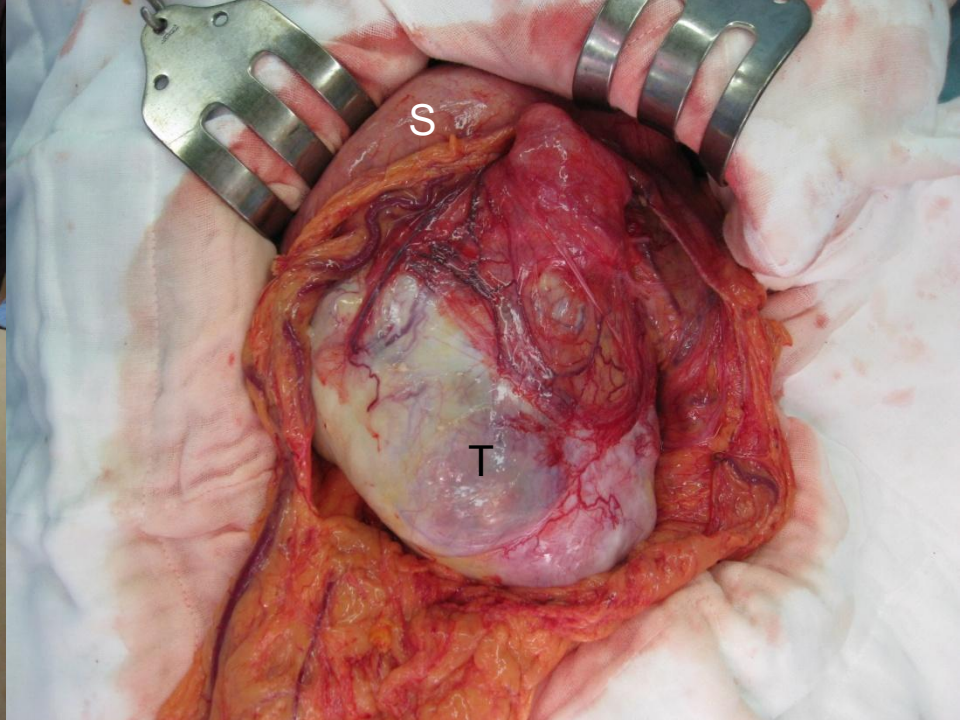
【腹部CT】



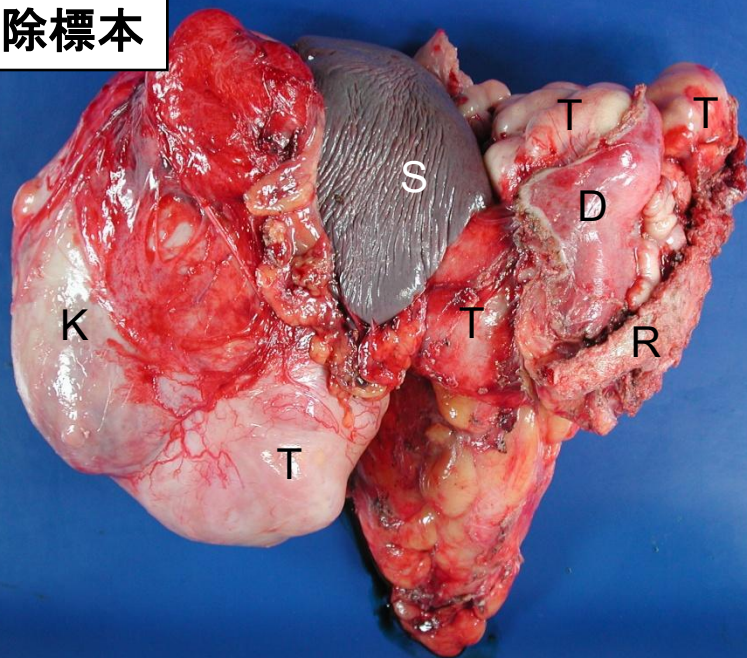
【腹部MRI】



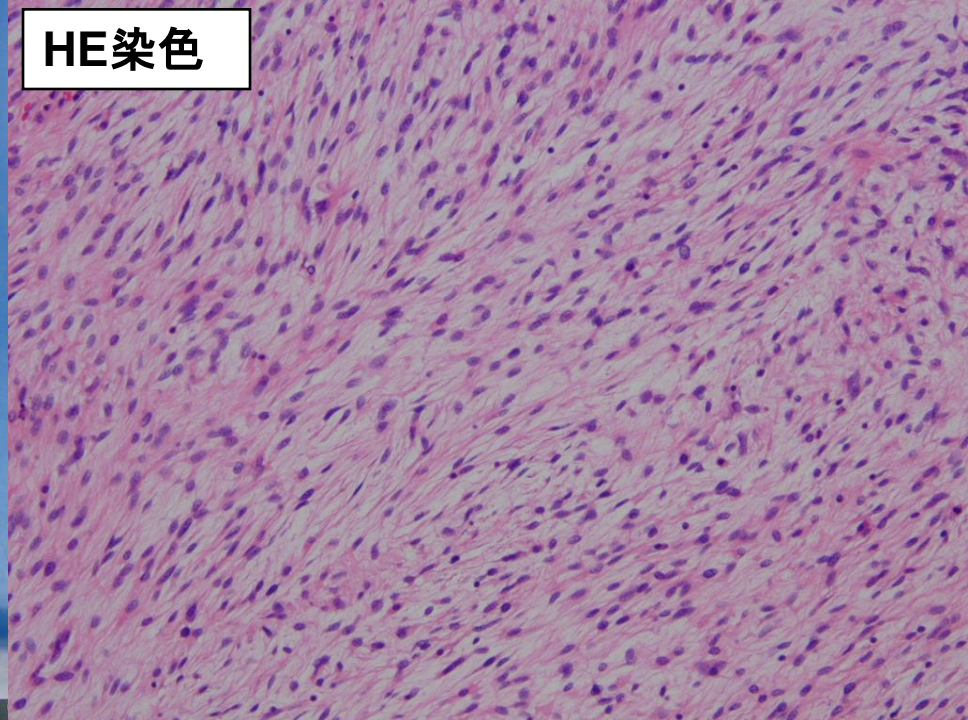
症例：60歳、女性 術中写真



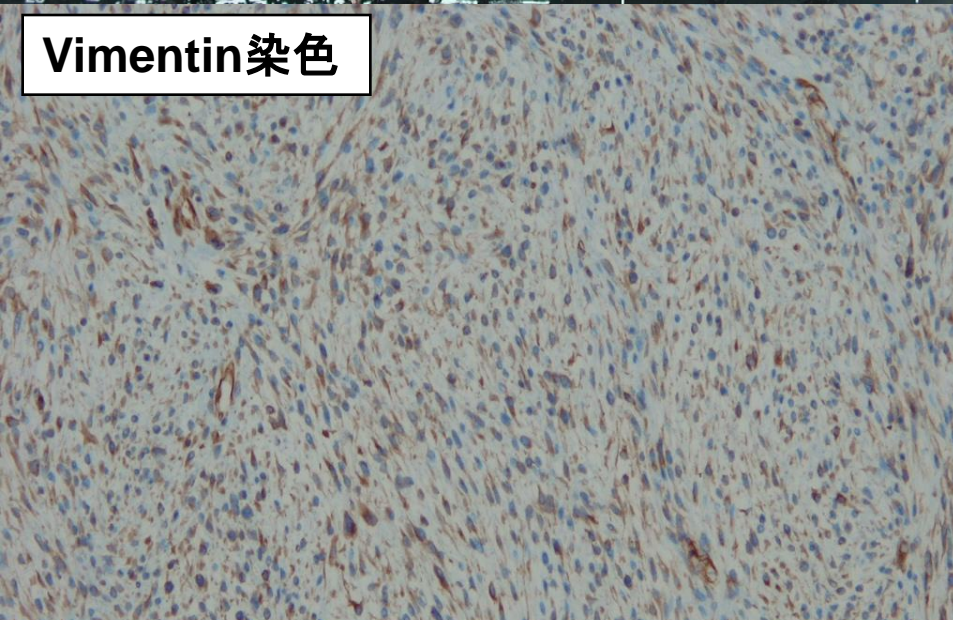
切除標本



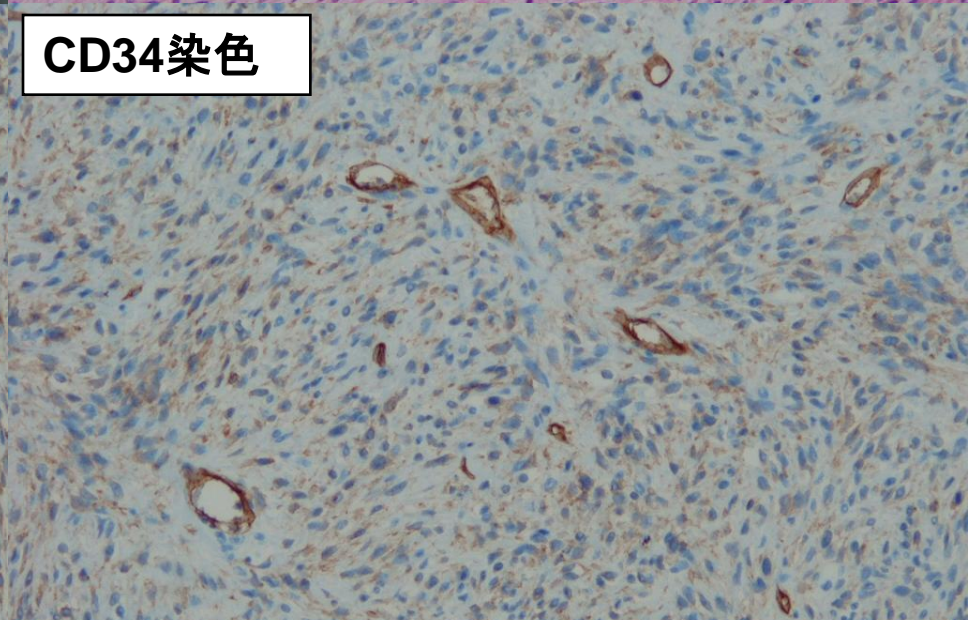
HE染色



Vimentin染色



CD34染色



他の免疫組織化学染色: CD10(+), bcl-2(+), desmin(-), S-100(-) ⇒ 横隔膜SFT

消化器外科医が必要とする病理診断の情報

【検査センターへの依頼でも入手できる情報】

EMR(内視鏡的粘膜切除術)やESD(内視鏡的粘膜下層剥離術)における根治度
内視鏡摘除標本の水平断端や垂直断端における癌浸潤の有無

手術切除標本における組織型、深達度、脈管侵襲の程度、リンパ節転移の程度

胸水、腹水中の悪性腫瘍の有無

癌細胞表面の標的分子の有無や癌細胞内での遺伝子変異の有無

切除(生検)標本の免疫組織染色による確定診断

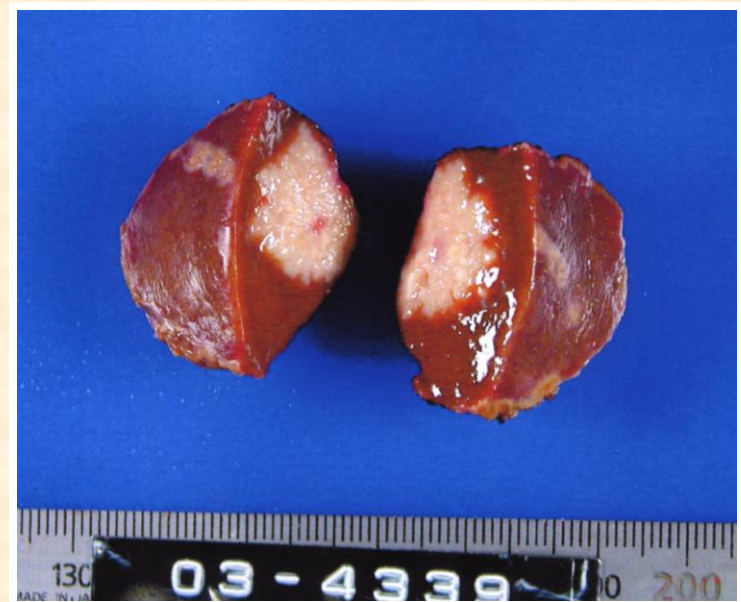
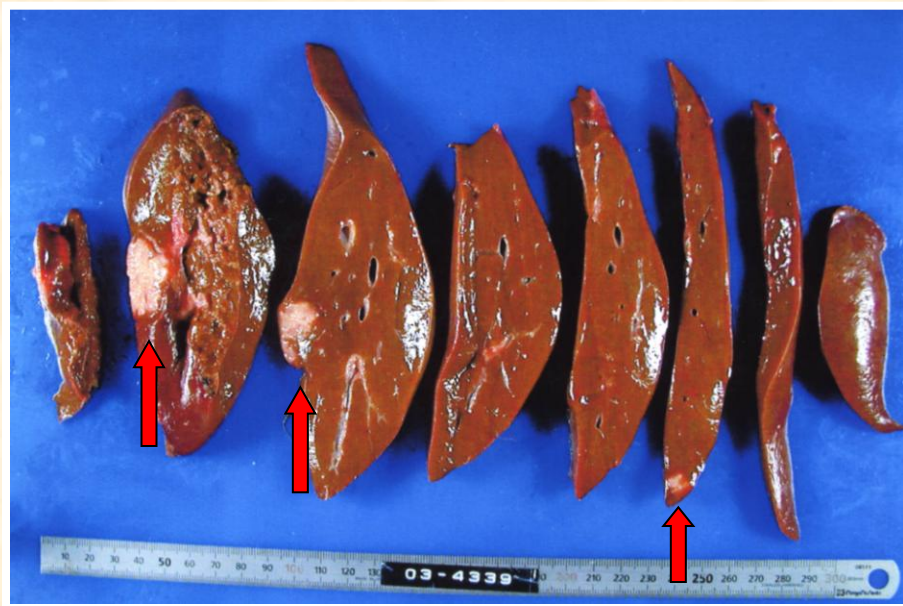
【院内に病理医がいないと入手が難しい情報】

術中の切離断端における癌浸潤の有無

術前に確定診断が得られていない場合の術中切除(または生検)材料による
良・悪性の迅速診断

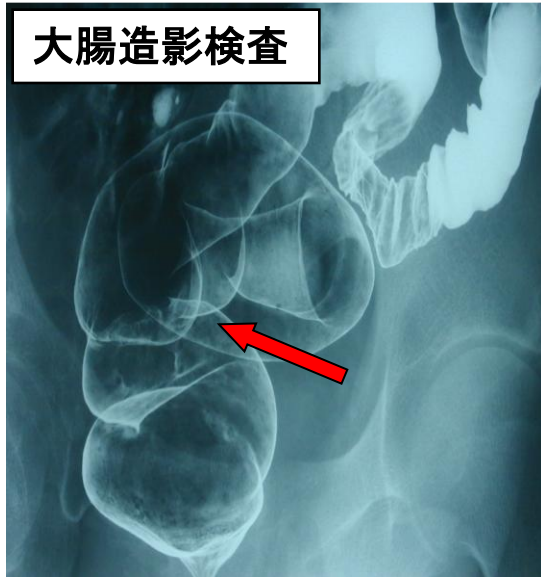
術中腹腔内洗浄細胞診断の判定

症例:52歳、男性 Miles手術 切除標本(直腸、肝)

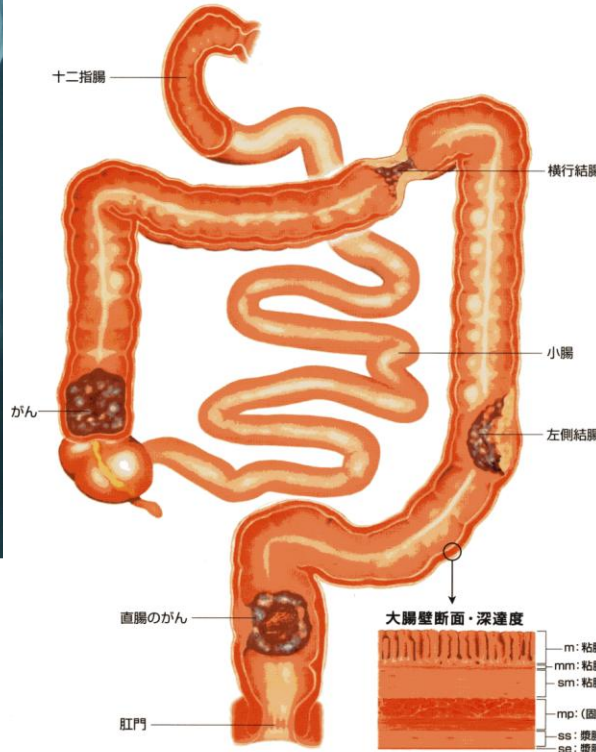
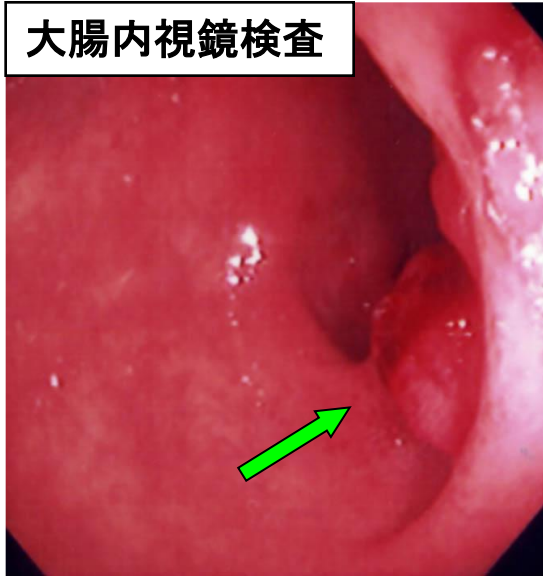


症例:47歳、男性 上部直腸癌

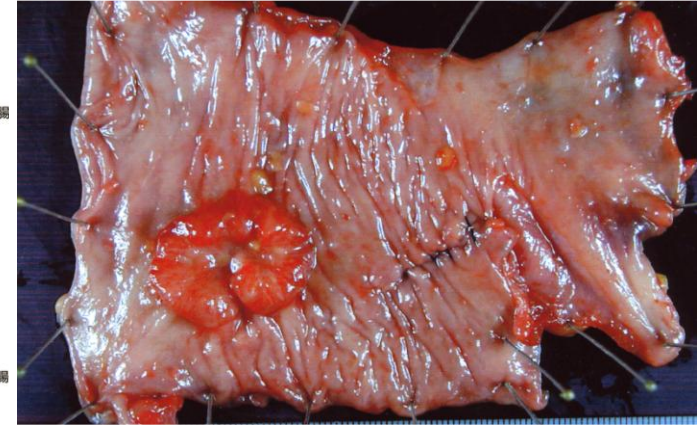
大腸造影検査



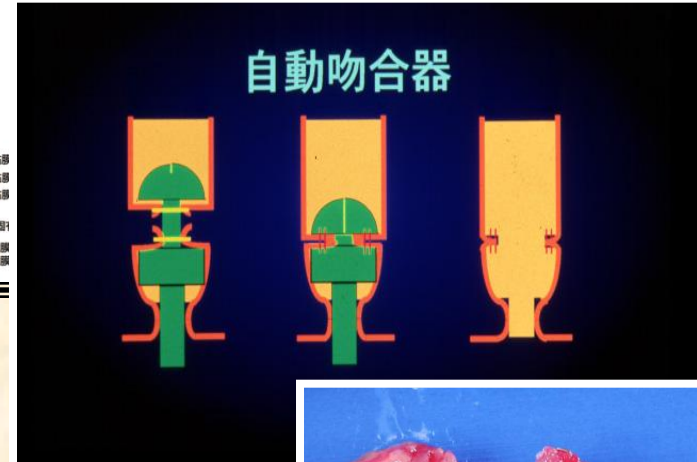
大腸内視鏡検査



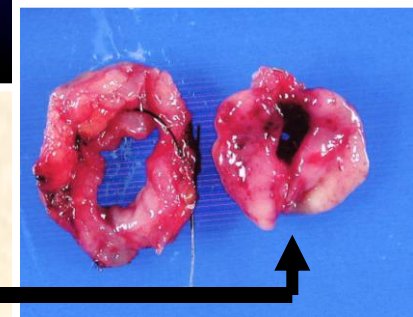
【低位前方切除術 切除標本】



自動吻合器



切除断端が陽性の時は、自動吻合器により切除されたリング内における癌の浸潤も迅速病理検査に提出して調べる



消化器外科医が必要とする病理診断の情報

【検査センターへの依頼でも入手できる情報】

EMR(内視鏡的粘膜切除術)やESD(内視鏡的粘膜下層剥離術)における根治度
内視鏡摘除標本の水平断端や垂直断端における癌浸潤の有無

手術切除標本における組織型、深達度、脈管侵襲の程度、リンパ節転移の程度

胸水、腹水中の悪性腫瘍の有無

癌細胞表面の標的分子の有無や癌細胞内での遺伝子変異の有無

切除(生検)標本の免疫組織染色による確定診断

【院内に病理医がいないと入手が難しい情報】

術中の切離断端における癌浸潤の有無

術前に確定診断が得られていない場合の術中切除(または生検)材料による
良・悪性の迅速診断

術中腹腔内洗浄細胞診断の判定

症例：54歳、女性

主訴 : 便柱狭小化

現病歴 : 平成10年5月に前医でダグラス窩の腫瘤に対して単純子宮全摘＋両側付属器切除が施行された。病理組織診断は平滑筋腫であった。平成14年4月に便柱狭小化に気づき、8月前医より当院へ紹介された。骨盤内腫瘍の診断で9月24日、腹会陰式直腸切断術、膣および膀胱部分切除を施行された。病理組織検査でGISTと診断された。平成17年4月現在再発の徴候は認めていない。

【大腸内視鏡検査】



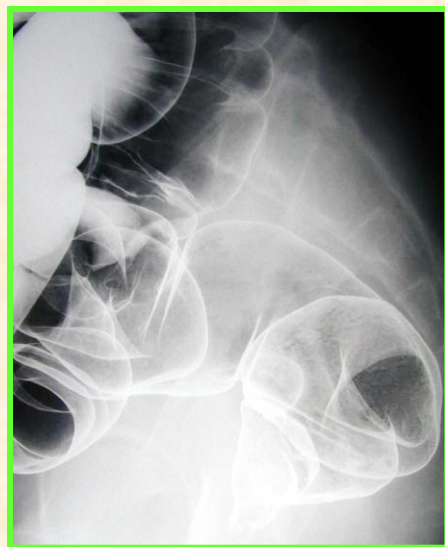
直腸前壁の粘膜下腫瘍

【MRI】



多房性腫瘍 (T2W1で内部が低信号)

【注腸造影検査】



直腸前壁に隆起性病変

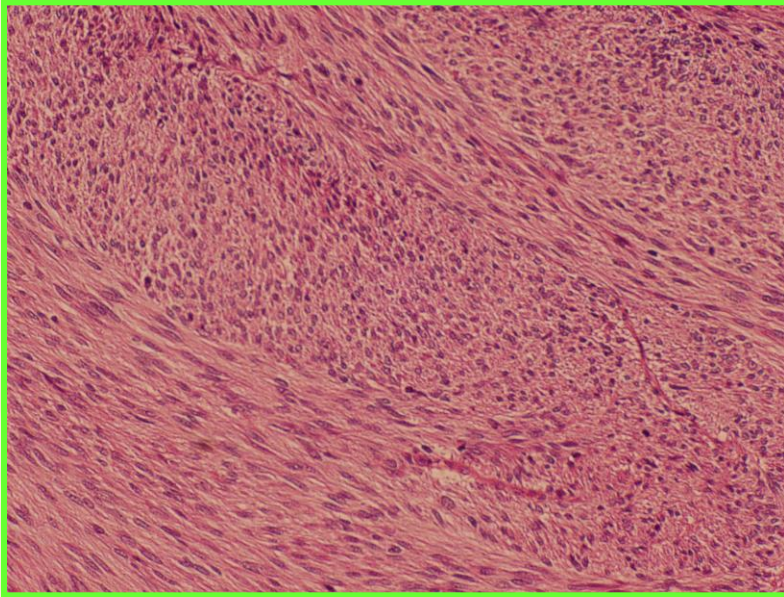
【切除標本】



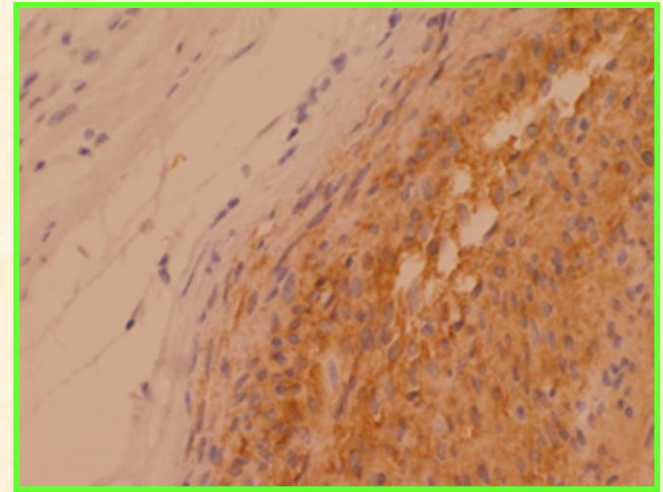
直腸前壁粘膜下に腫瘍は存在し、一部多結節の隆起を形成

症例: 54歳、女性

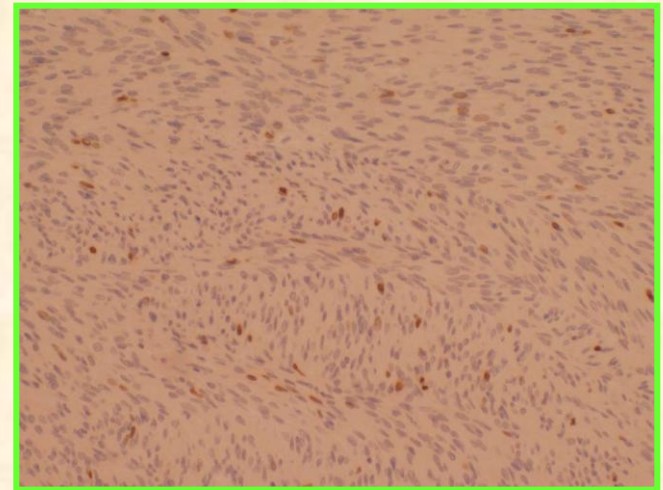
【病理組織学的検索所見】



HE染色：紡錘形細胞が種々の方向に錯綜し、増生していた



c-kit 染色陽性



MIB-1 : 5%

c-kit(+)、vimentin(+)、 α -SMA(-) によりGISTと最終的に診断されたが、術中に確定できれば手術以外の治療の選択肢もあったかもしれない。

消化器外科医が必要とする病理診断の情報

【検査センターへの依頼でも入手できる情報】

EMR(内視鏡的粘膜切除術)やESD(内視鏡的粘膜下層剥離術)における根治度
内視鏡摘除標本の水平断端や垂直断端における癌浸潤の有無

手術切除標本における組織型、深達度、脈管侵襲の程度、リンパ節転移の程度

胸水、腹水中の悪性腫瘍の有無

癌細胞表面の標的分子の有無や癌細胞内での遺伝子変異の有無

切除(生検)標本の免疫組織染色による確定診断

【院内に病理医がいないと入手が難しい情報】

術中の切離断端における癌浸潤の有無

術前に確定診断が得られていない場合の術中切除(または生検)材料による
良・悪性の迅速診断

術中腹腔内洗浄細胞診断の判定

術中の腹水細胞診の進行度決定における意義

胃癌の場合：腹膜転移ありと判断する(TNM分類のM1に相当)

肉眼的に腹膜転移はなしと判断しても腹水細胞診が陽性の場合、手術終了直前に腹腔内を生理食塩水 10 L にて大量洗浄することで腹膜再発の予防が可能であるとする論文も報告されている。

大腸癌の場合：腹水細胞診陽性の場合の予後への影響は現時点では不明であるため、Stageの因子に加えない。

ま と め

消化器外科領域において、外科的治療のみならず化学療法や分子標的治療などの治療方法を選択する際には、病理診断が極めて重要な役割を担っている。そのため、消化器外科サイドからは過不足のない臨床情報提供を行い、病理診断の一助となるように努めるべきである。一方、病理診断サイドからは豊富な知識と経験から忌憚のないコメントを述べ、合致しない点がある場合には徹底的に討論を行って最終診断を下すことが、良質な消化器外科診療を実践するためのキーポイントである。

終

ご清聴、ありがとうございました