

基礎研 レポート

病理診断の展開

病理医は、臨床医療革新のカギを握っている

保険研究部 上席研究員 篠原 拓也
(03)3512-1823 tshino@nli-research.co.jp

0—はじめに

全国の病院では、日々、医師が患者を診る臨床医療が行われている。その背後には、病理医がいる。病理医は、病理診断を通じて臨床医療の根幹を支えている。ただし、通常、病理医が患者と顔を合わせることはない。このため、病理医の存在は、一般にはあまり知られていないものと思われる。

本稿では、病理医の役割を紹介すべく、専門医制度から病院での実務にいたるまで、幅広くみていくこととしたい。あわせて、病理診断に関する新たな医療技術についても、概観することとしたい。

なお、1つおことわりしておくが、筆者は医療関係者ではない。本稿は、【参考文献・資料】として掲げた諸資料をもとに、筆者が素人(しろうと)の立場からまとめたものである。病理医について、専門的な内容を知りたい場合には、医師等の医療関係者に相談することをお勧めする。

本稿が、病理医や病理診断について、読者の関心を高める一助となれば幸いである。

[目次]

0 —はじめに	1
1 —病理医の役割	3
1 病理医は細胞をみて病理診断をする	3
2 病理診断は「細胞診」、「組織診」、「病理解剖」からなる	3
2 —病理診断の実施規模	5
1 病理診断は年間 530 万件程度行われている	5
2 病理専門医は全国で 2,500 人ほどしかいない	6
3 病理診断科の医師は 2,000 人ほどに限られる	7
3 —病理診断の実務	9
1 プレパラートの作製には、臨床検査技師の技術が不可欠	9
2 病理診断の結果は、「病理診断報告書」にまとめられる	11
3 術中迅速診断は、病理医に大きなプレッシャーがかかる	12
4 病理医は病院内の診断科を横断的につなぐ役割を担っている	13
5 病理診断の作業には、さまざまな危険が伴う	13
4 —病理診断の現状と将来に向けた動き	14
1 「病理診断科」は 2008 年度から標榜できるようになった	14
2 「ひとり病理医」のままでは病理診断に支障が出る	15
3 病理診断の精度管理には、新たな医療技術の活用が有効	15
4 症例報告を通じて、医療関係者間の議論が促進される	16
5 病理医と面会することで、患者の理解や納得感が高められる	17
5 —病理医が行う診断の内容	17
1 細胞の異常：細胞をみることは病理診断の基本	18
2 代謝障害：代謝は体内の物質加工	19
3 循環障害：循環は酸素運搬のカギ	21
4 炎症：炎症は急性と慢性で病状が異なる	21
6 —腫瘍の病理診断と手術	23
1 がんの診断は、原則として病理医による病理診断で確定する	23
2 「縮小手術」には、病理医の摘出状況の診断が欠かせない	23
3 腫瘍にはさまざまな種類があり、それぞれ治療法が異なる	24
7 —新たな医療デジタル技術の活用	27
1 病理医は AI を上手に活用することが求められる	27
2 バーチャル顕微鏡の活用で病理医不在を補うことが必要	28
8 —おわりに（私見）	29

1—病理医の役割

まず、病理医とはどういう医師なのか、その役割からみていくこととしよう。

1 | 病理医は細胞をみて病理診断をする

臨床医療において、医師は、患者の病状を診る。入院、外来を問わず、どの臨床医も患者の診断を行う。具体的には、患者への問診をはじめ、眼の瞳孔の反射をみたり、喉の奥の様子をみたり、胸部や腹部に聴診器をあてたり、体温計で体温を測ったりして、病名・患部・重症度など、病気の内容を診断する。場合によっては、心電図検査や、CT、MRI¹で体内の画像診断を行うこともある。

しかし、医療が取り扱う病気の種類は多い。なかには、細胞の状態まで確認しないと診断が定まらず、治療の方針が立たないこともある。その代表例が、がんである。がんは、あらゆる臓器に発生する可能性がある。同じ臓器のがんでも、がん細胞の広がり、浸潤や転移の有無などの進行度により、治療方針が異なることがある。

通常、臨床医が細胞レベルの検査まで行うことはない。細胞をみるための専門医として、病理医が存在するからである。病理医は、原則として外来患者の診察や、入院患者の診療は行わない。患者の話を聞いたり、患者に説明をしたりする機会は極めて少ない。病理医は、病院の病理検査室で、患者や病死した患者の検体²をもとに、顕微鏡³を用いて病理診断をすることが主な業務とされている⁴。

2 | 病理診断は「細胞診」、「組織診」、「病理解剖」からなる

病理診断は、「細胞診」や「組織診」といった生体の診断とともに、病死した患者の「病理解剖」も対象としている。この3つは、病理診断の3業務とされている。2016年度のデータをもとに、病理診断の中で行われたそれぞれの実施割合をみると、組織診が全体の約3分の2、細胞診が約3分の1となっている。病理解剖の実施は、限られている。病理診断では、主に組織診が行われているといえる。

図表1. 病理診断の3業務

	内容	具体的な検体例	病理医への依頼元	実施割合
細胞診	患者の細胞をもとに診断	喀痰・尿・便などの排泄物、胸水・腹水、乳房や甲状腺より吸引採取した細胞、子宮頸部や気管支から擦りとった細胞	主に内科医	31.7%
組織診	患者の組織・臓器をもとに診断	胃カメラや気管支鏡などの内視鏡や太目の針を用いて病変部の一部を採取したもの	主に内科医	68.1%
		手術で切除した組織・臓器	外科医	
病理解剖	病死した患者を解剖して死因究明・病態解明	病死した患者の遺体から切除した組織・臓器	担当医	0.2%

* 実施割合は、病理診断の中で行われた3業務の2016年度のデータ。「社会医療診療行為別統計」(厚生労働省)より月間細胞診285,302回、同組織診132,637回。一般社団法人日本病理学会ホームページの「年度別の剖検数」より年間病理解剖11,473回のデータを取得し、これらより筆者が算定。なお、細胞診は、病理診断以外にも健康診断やがん検診の中で多く行われている点に注意を要する。

※ 「好きになる病理学」早川欽哉著(講談社サイエンティフィック, 2004年)等を参考に、筆者作成

¹ CTは、Computed Tomography(コンピューター断層撮影)の略。MRIは、Magnetic Resonance Imaging(磁気共鳴画像)の略。

² 固体、液体を問わず、検査する対象の物体すべてを指す。

³ 顕微鏡の発明は、1590年頃、オランダのヤンセン親子が凸レンズを2つ組み合わせたものが最初といわれる。何枚ものレンズを組み合わせた光学顕微鏡は、19世紀以降に発展した。一方、光学顕微鏡よりも解像度や分解能(拡大しても像がはっきり見える性能)が高い電子顕微鏡としては、レンズを使った「透過型」が1930年代にドイツで開発された。電子線により試料の表面をなぞって(走査して)、その情報を画像化する「走査型」は1960年代以降に発展した。なお、現在はタンパク質や遺伝子の異常が目目されることが多くなり、電子顕微鏡は必要性が低下し病理診断での使用が限定的である模様。

⁴ このほかに、病理学の研究も、病理医の役割とされる。病理学とは、「医学の一分科。疾病を分類・記載し、その性状を究め、病因および成り立ち方を研究する学問。」(「広辞苑 第七版」(岩波書店)より抜粋)かつては病理医が、臨床分野の病理診断と、研究分野の病理学研究を両立させることが可能であったといわれる。近年、専門分化が進んだことから、病理学の研究は、主に大学等の病理学研究者が担っている。

(1) 細胞診

細胞診では、喀痰(かくたん)・尿・便のような排泄物、胸水・腹水、乳房や甲状腺に細い針を刺して吸引採取した細胞、子宮頸部や気管支で病変部から擦りとった細胞などが検体となる。

(2) 組織診

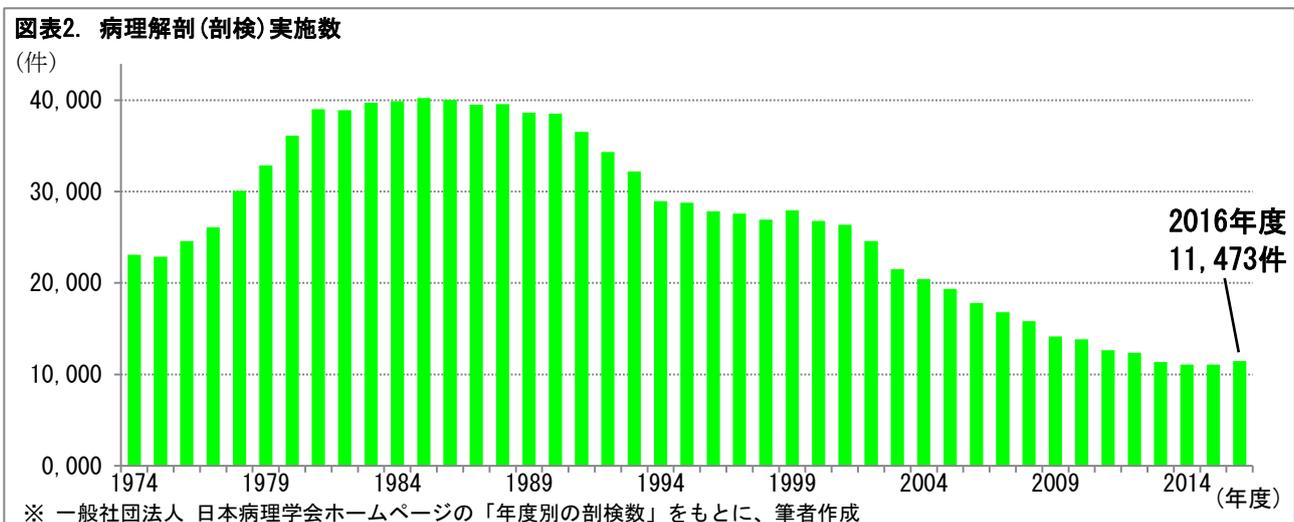
一方、組織診では、太目の針や、胃カメラ・気管支鏡などの内視鏡を使って得られた生検組織と、手術で切除した組織・臓器が検体となる。「生検(せいけん)」とは、生きている人(生体)からメスや針などで組織の一部を採取して、顕微鏡で形をみて病気の診断を行うことを指す。局所麻酔をした上で太目の針を刺して、病変部の一部を採取して行う「針生検(はりせいけん)」がよく行われる⁵。

組織診や細胞診のなかには、「術中迅速診断」と呼ばれる特殊な診断がある。これは、手術中に、患者から採取した組織・臓器・細胞を、病理検査室に運び込み、病理医が10分程度の短時間で診断する方法をいう。患者や執刀医をはじめとする手術スタッフは、術中迅速診断の結果が出るまで手術を中断し、手術室で待機する。診断結果が出ると、病理医から執刀医に診断内容が電話で伝えられる。その内容が、手術の方針や内容を方向づけるものとなる。このため、術中迅速診断は、病理医に大きなプレッシャーがかかるものとされている。(後章で詳述)

(3) 病理解剖

病死した患者に対して行われる病理解剖は、「剖検(ぼうけん)」とも呼ばれる。剖検は、死因究明・病態解明を、主な目的として行われる。医学の臨床研究や、若手医師の教育推進という側面もある。

剖検は死体解剖保存法にしたがい、臨床医の依頼に基づき、遺族の同意のもとで行われる。剖検実施数は、1985、86年は4万件超であったが、その後減少して近年は年間1.1万件程度となっている⁶。



⁵ たとえば乳がんの針生検には、吸引補助装置のあるバコラ生検やマンモトーム生検と、吸引補助のないコア・ニードル生検がある。いずれも、局所麻酔を行い、皮膚を少し切開した上で、超音波検査を併用しつつ、病変部に太い針を刺す。バコラ生検やマンモトーム生検では、装置で吸引圧をかけて多くの組織を採取するため、コア・ニードル生検よりも太い針が用いられる。バコラ生検は、吸引装置が手元の針の部分に内蔵されている。一方、マンモトーム生検は、外付けとなる。マンモトーム生検では、マンモグラフィーを併用した「ステレオガイド下マンモトーム生検」が行われることもある。なお、かつては、病変全体を取り出す小手術である摘出生検が行われることもあったが、最近はあまり行われない模様。

⁶ 減少の原因として、患者・遺族の医療不信、病院の対費用効果の追求、医師の業務多忙や剖検に対する熱意の低下、社会の啓発活動の少なさなどがあるとされている。(「死因究明のさらなる向上を目指して 1. 医療における病理解剖-剖検率低下を考える」深山正久(第110回日本内科学会講演会 パネルディスカッション)をもとに、筆者がまとめた。)

(参考) 解剖の種類

解剖には大きく分けて、①医学部の学生の教育を目的とした「解剖実習(系統解剖)」、②医療施設で病死した患者に対して遺族の同意のもとで行われる「病理解剖(剖検)」、③異状死体⁷に対して行われる「法理解剖」がある。このうち、この法理解剖は、(a)事件性がある場合に警察を介して行われる「司法解剖」、(b) (a)以外で監察医制度のある地域⁸で監察医が行う「行政解剖」、(c) (a)以外で監察医制度のない地域で遺族の承諾を得て行われる「承諾解剖(準行政解剖)」に分けられる。いずれも、解剖に伴う費用は保険適応とならない。費用は、解剖の種類に応じて、①は大学、②は病院、③の(a)は国費、(b)は地方自治体、(c)は警察または地方自治体が、それぞれ負担する。

図表3. 解剖の種類

	内容	解剖を行う医師	費用の負担
①解剖実習(系統解剖)	医学部の学生の実習による教育	医学部教授など	大学
②病理解剖(剖検)	病死した患者に対して遺族の同意のもとで行い、死因・病態を解明	病理医	病院
③法理解剖	(a) 司法解剖	事件性がある遺体について警察を介して実施	法医学者など
	(b) 行政解剖	司法解剖以外で、監察医制度のある地域で監察医が行う	監察医
	(c) 承諾解剖	司法解剖以外で、監察医制度のない地域で遺族の承諾を得て行う	警察等から嘱託を受けた担当の医師
			警察または地方自治体

※ 「患者さんに顔のみえる病理医からのメッセージ ～あなたの「がん」の治し方は病理診断が決める!～」堤寛著(三恵社, 2012年)等を参考に、筆者作成

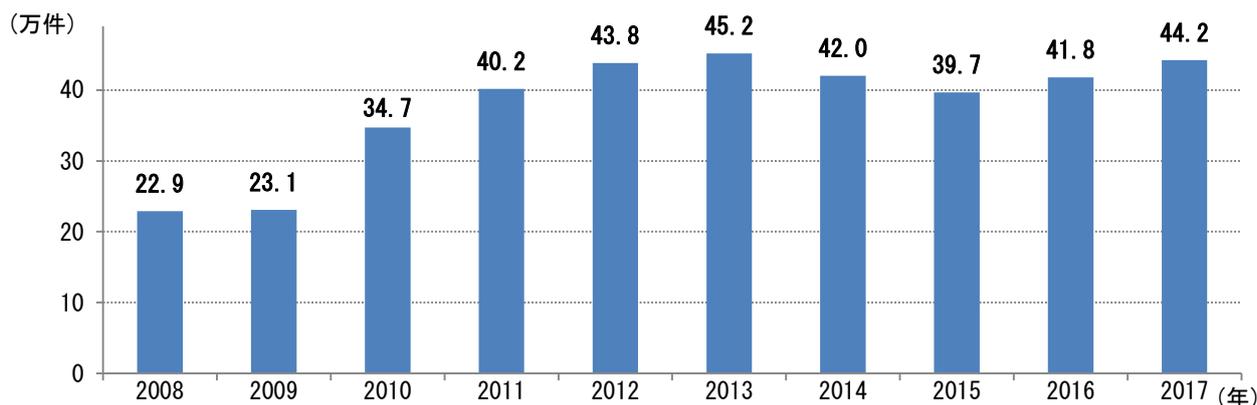
2—病理診断の実施規模

つぎに、病理診断がどの程度行われているか、データをもとにみていくこととしたい。

1 | 病理診断は年間 530 万件程度行われている

まず、病理診断の件数。病理診断は、2017年6月の1ヵ月間に44.2万件行われた。年間では530万件程度に相当する。この件数は2010年代初めに増加し、近年は月40万件前後で推移している。

図表4. 病理診断の件数(1ヵ月間)



* 各年6月の状況。診療報酬の「病理診断料」の支払回数。なお、「病理診断料」は、細胞診と組織診にかかるもので、月1回に限り算定できるとされている。(以下、同じ)

※ 「社会医療診療行為別統計(調査)」(厚生労働省)より、筆者作成。

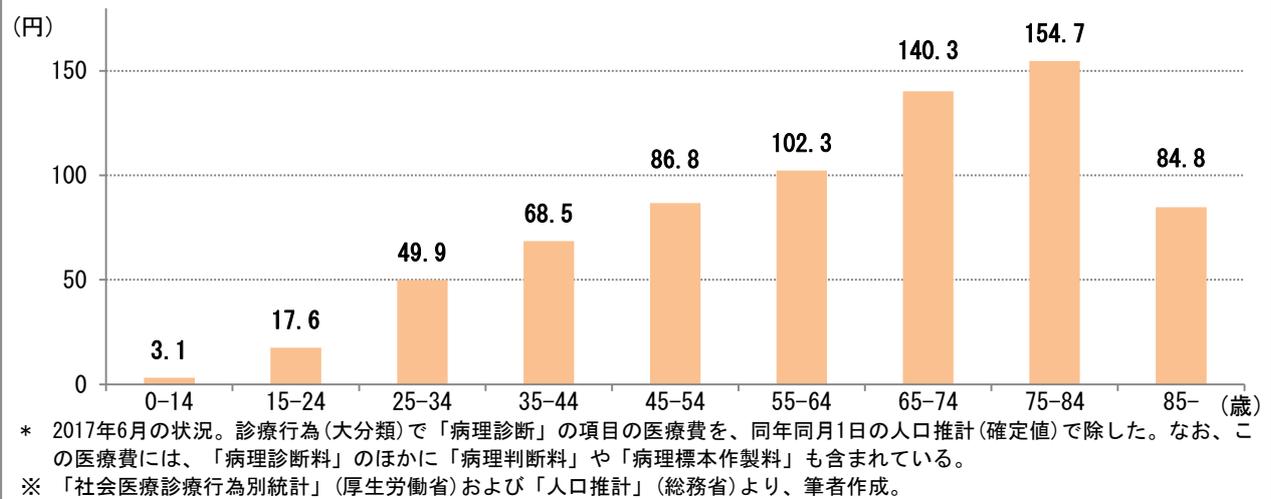
患者の年齢区分別に、人口1人あたりの病理診断の医療費をみると、75-84歳の年齢層がピーク

⁷ 医師によって病死であると明確に判断された、内因死による死体以外の死体を指す。

⁸ 2018年現在、監察医制度は、東京23区・大阪市・名古屋市・神戸市で運用されている。

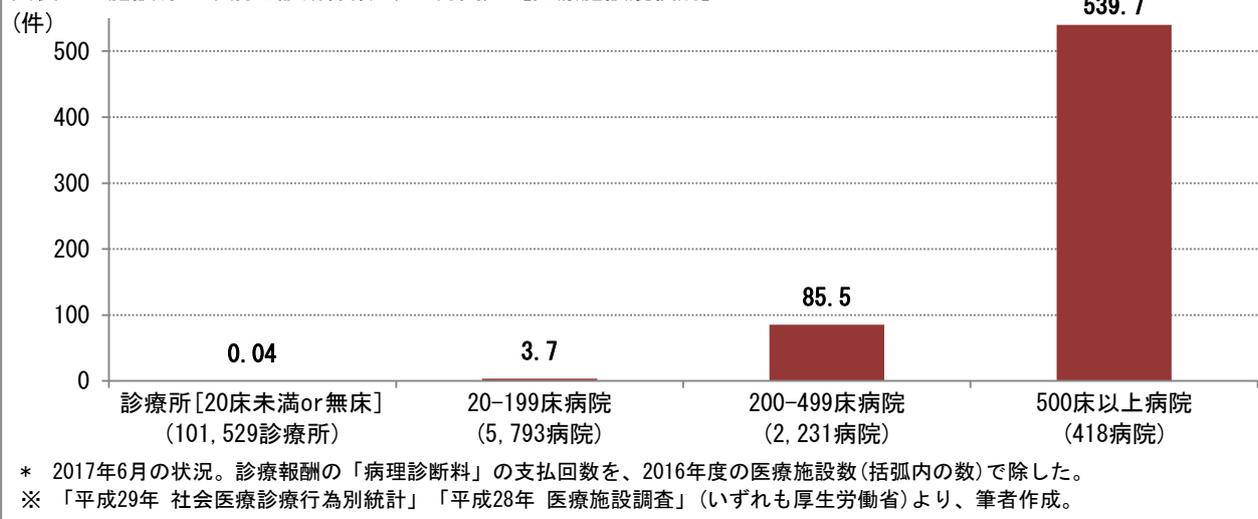
クとなっている。若齢から高齢へと年齢が上がるにつれて、病理診断が多くなる様子がみられる。

図表5. 病理診断の医療費（1ヵ月間）【人口1人あたり】



つぎに、医療施設の規模別に病理診断の実施件数をみってみる。病理診断が行われているのは、500床以上の大規模の病院が中心で、200-499床の中規模の病院がこれに続く。規模の小さい病院や診療所では、病理診断はほとんど行われていない。

図表6. 1施設あたり病理診断件数（1ヵ月間）【医療施設規模別】



2 | 病理専門医は全国で2,500人ほどしかいない

ここで、病理診断の担い手である、病理医の状況について、少しみておこう。

医師を目指す学生は、医科系の大学で6年間学習する。卒業後、国家試験にパスして医師免許を取得する。免許取得後は、原則として、どの診療科を標榜してもよいこととされている⁹。ただし、実際には2年間の初期臨床研修を行い、その上で進むべき診療科を選択する。各診療科には、専門医制度があり、所定の診療経験や試験、面接などを通じて、学会の認定を受けることで専門医資格を取得する。さらに、指導医などの上位資格もある。このように、医師のキャリアパスが形成されている。

⁹ ただし、麻酔科医については、麻酔科標榜資格審査基準が医療法施行規則で定められており、厚生労働大臣の許可を得た上で、標榜することが許される。

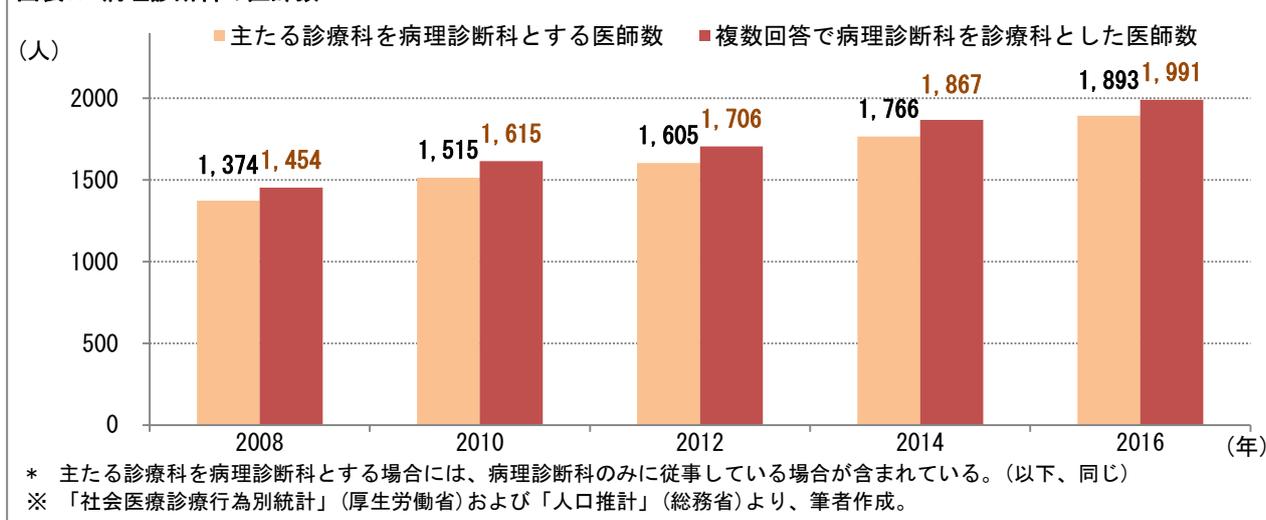
病理医の場合、日本病理学会が、病理専門医の認定を行っている。所定年数の病理学研修と、一定数の診断実績を有する学会医師会員に認定試験の受験資格が与えられる¹⁰。試験は、筆記試験と、顕微鏡を用いた実技試験、面接などからなる。病理専門医数は、2018年9月に2,483人となっている。

3 | 病理診断科の医師は2,000人ほどに限られる

(1) 病理医の規模と性別・年齢構成

病理専門医の資格を有する医師は、診療科として病理診断科に属していることが一般的である。2016年に、医療施設に従事している病理診断科の医師は、1,991人となっている(診療科を複数回答した場合の数)。この人数は、徐々に増加している。しかし、全国で2,000人程度の規模では、がんをはじめとするさまざまな病気の病理診断を行うには、絶対数が不足しているといわれている。

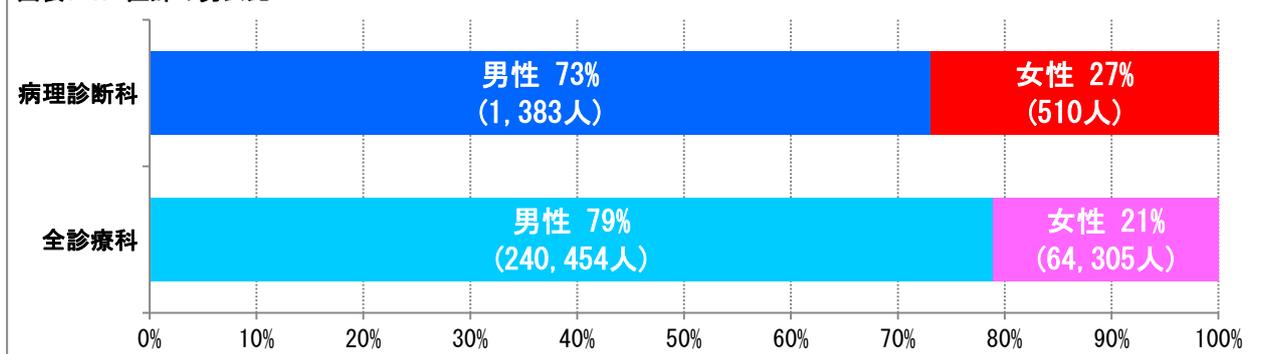
図表7. 病理診断科の医師数



つぎに、病理診断科の医師の、性別や年齢構成をみる。

まず、男女比率をみてみよう。2016年に、病理診断科の医師は女性比率が27%であった。これは、全診療科の女性比率21%に比べて高い水準にある。

図表8-1. 医師の男女比

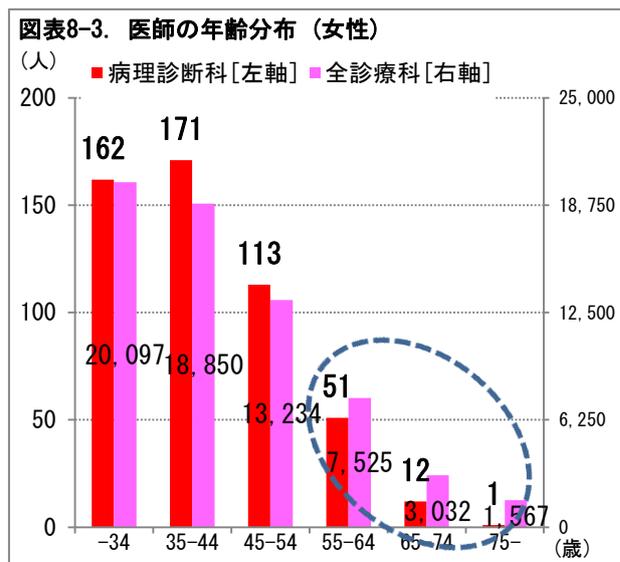
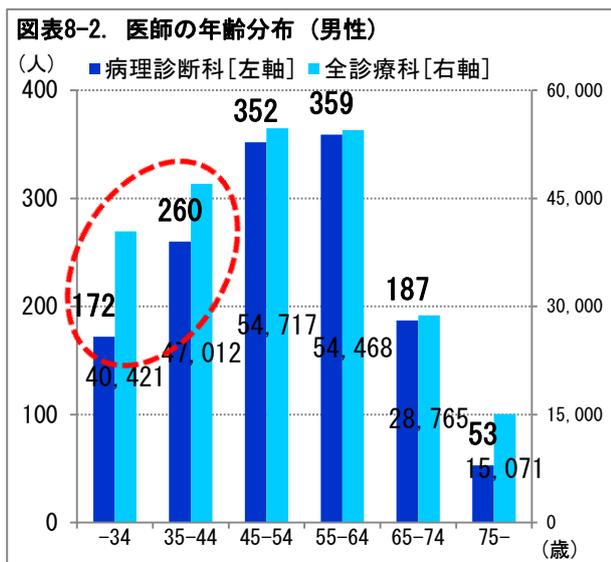


つづいて、男性の病理診断医を年齢別にみると、全診療科と同様、45-54歳や55-64歳の年齢層にピークがある。ただし、34歳以下や35-44歳層の若手医師は手薄となっている。

一方、女性については、34歳以下や35-44歳の年齢層にピークがある点は全診療科と同じである。

¹⁰ 2014年度までの登録者は4年、2015年度以降は3年の研修。診断実績は、細胞診1,000件以上、組織診5,000件以上、迅速診断50件以上、病理解剖30件以上(2014年度までの登録者は40件以上)などとされている。

55-64 歳、65-74 歳、75 歳以上の高年齢層は、全診療科に比べて占率が小さい傾向となっている。



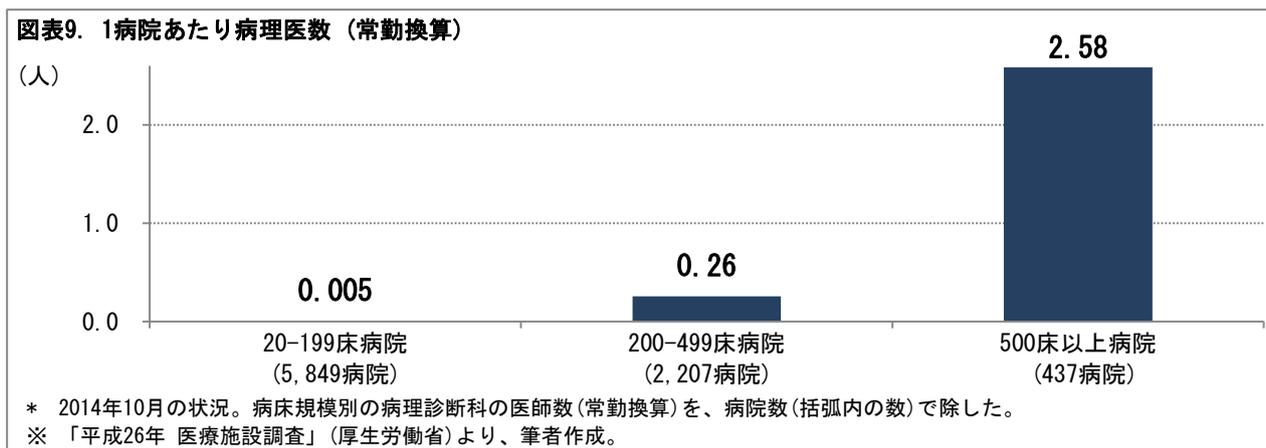
* 病理診断科は、主たる診療科を病理診断科とする医師数のデータ。

※ 図表 8-1～3 は、「平成 28 年 医師・歯科医師・薬剤師調査」(厚生労働省)より、筆者作成。

病理医は、原則として、患者を直接診療したり、病棟での当直をしたりはしない。このため、他の診療科の医師よりも業務時間は比較的安定しており、時間の融通が利きやすいとされる。このことは、研究を通じて医学の専門性を高めようとする若手医師や、妊娠・出産に伴い一定期間休職することがある女性医師にとって、業務時間のコントロールがしやすいという利点につながる。現状では、男性の若手医師が手薄であり、この層に対する病理医としてのアピールが課題といえる。

(2) 病理医の勤務先

つぎに病理医の勤務先をみてみよう。病理医は、主に大規模病院の病理診断部門に常勤している。中規模病院の場合、病理医が常勤するケースは少なく、非常勤の病理医が所定の時間だけ勤務しているケースが一般的と考えられる。また、小規模病院には、病理医はめったにいないものとみられる。



* 2014年10月の状況。病床規模別の病理診断科の医師数(常勤換算)を、病院数(括弧内の数)で除した。

※ 「平成26年 医療施設調査」(厚生労働省)より、筆者作成。

病理医がいない医療施設では、患者からの検体(生検検体、手術材料、細胞標本)を、衛生検査所(検査センター)¹¹に外注すること(病理学的検査の外注)が一般的である。検査センターでは、所属する病理医だけでは対応できないため、病院勤務の病理専門医に検査業務を依頼することも多い。なお、検

¹¹ 臨床検査に関する法律で定められた施設基準や検査体制を満たし、各都道府県知事に衛生検査所としての登録を認められた検査施設。2018年1月1日現在、全国に918施設ある。

査センターは医療法上の医療機関には該当しない。このため、そこで行われる検査は、たとえ病理医が行ったとしても、病理診断とはならない¹²。作成される報告書は「病理診断報告書」ではなく、「病理検査報告書」となる。報告書を受け取った臨床医が、その内容を病理判断して、診断を行う¹³。

なお、常勤の病理医がいない医療施設には、医療を行う上で、さまざまな制約が生じる。たとえば、術中迅速診断を行うことは困難となる。また、病理医と臨床医間の話し合い(診断のすり合わせ)もスムーズに進まない懸念がある。

3—病理診断の実務

病理医は、病院でどのような実務を行っているのか。この章では、病理診断の実務を概観する。

病理医が病理診断をするためには、まずプレパラートの作製が欠かせない。診断後、結果は、病理診断報告書としてまとめられる。特に、術中迅速診断を行うときは、病理医に大きなプレッシャーがかかることされる。さらに、病理医には、病院内で診療科を横断的につなぐ役割も期待されている。なお、プレパラートの作製や病理診断の際には、さまざまな危険が伴うため、注意を要するとされる。

1 | プレパラートの作製には、臨床検査技師の技術が不可欠

病理医の中心業務である病理診断は、患者の検体からプレパラートを作り、顕微鏡で見ることで行われる。プレパラートは、固定→切り出し→包埋(ほうまい)→薄切(はくせつ)→染色→封入の作業を経て作製される。このうち、切り出しには病理医が加わる。その他は、原則として臨床検査技師(後述の参考を参照)が行う。作製方法は、細胞診と組織診・病理解剖で一部異なる。その流れをみていこう。

図表 10. プレパラートの作製の流れ

(1) 固定	自己融解や腐敗による劣化から保護するために、検体に化学処理を行う
(2) 切り出し	検体(生検材料、手術材料、病理解剖材料)に刃物を入れて組織を切り、組織片を切り出す
(3) 包埋	組織片を、蠟の一種であるパラフィンに埋め込んで、パラフィンブロックを作る
(4) 薄切	専用の機械でパラフィンブロックを薄切りして切片とする
(5) 染色	切片のパラフィンを取り除いて、さまざまな方法で色をつける
(6) 封入	染色した切片を、スライドガラスの上に置き、カバーガラスで封じ込んでプレパラートを作る

* 生検材料や手術材料などからプレパラートを作製する一般的な流れ。液体の検体の細胞診や、術中迅速診断の場合は、一部異なる形でプレパラートが作成される。

※ 「患者さんに顔のみえる病理医からのメッセージ ～あなたの「がん」の治し方は病理診断が決める！～」堤寛著(三恵社, 2012年)を参考に筆者作成

(1) 固定

患者から採取した検体を、自己融解や腐敗による劣化から保護するために、化学的に処理する。採取した組織には、分子間に共有結合¹⁴を作る「架橋固定」が行われる。具体的には、組織をホルマリ

¹² 厚生労働省の疑義解釈により、病理診断は医行為であるとされている。(疑義解釈「病理診断は医行為である」(平成元年12月28日、医事第90号厚生省健康政策局医事課長))。「往診等による場合を除き、医行為の行われる場所は、医療法上の病院、診療所(助産婦の行う助産に関しては助産所)、老人保健施設に限られる(昭和46年7月31日、医事67通知)」との通知規定があるため、病理診断は、医療機関で行わなくてはならないこととなる。(「病理検査報告書作成は医行為か?—『国民のためのよりよい病理診断に向けた行動指針2015』における意味」佐々木毅(東京大学, 日本医事新報社 Web 医事新報, No. 4803)をもとに、筆者がまとめた。)

¹³ 診療報酬上、病理判断料(1回あたり150点)となり、病理診断料(組織診は450点、細胞診は200点)よりも低い報酬が設定されている。(1点の単価は10円)

¹⁴ 二つの原子が、二つの電子を一対として共有することによって生じる化学結合。水素分子における水素原子の結合の類。

ン液に一昼夜以上つけておく。これにより、組織は硬くなり、黒っぽく変色する。

細胞診の場合、喀痰、尿、腹水、胸水のような液体の検体には、固定処理は行わない。乳腺や甲状腺からの穿刺吸引検体や、子宮頸部や気管支からの塗抹検体には、タンパク質を変性させて析出・凝集・不活化させる「析出固定」が行われる。具体的には、有機溶剤¹⁵などが用いられる。

(2) 切り出し

ホルマリンで固定された生検材料、手術材料、病理解剖材料は、流水で洗った後、まず病理医によって肉眼診断が行われる¹⁶。その後、顕微鏡用の組織が採取される。この組織片に刃物を入れて、3～5ミリメートル間隔で平行に組織を切り、組織片を切り出す¹⁷。

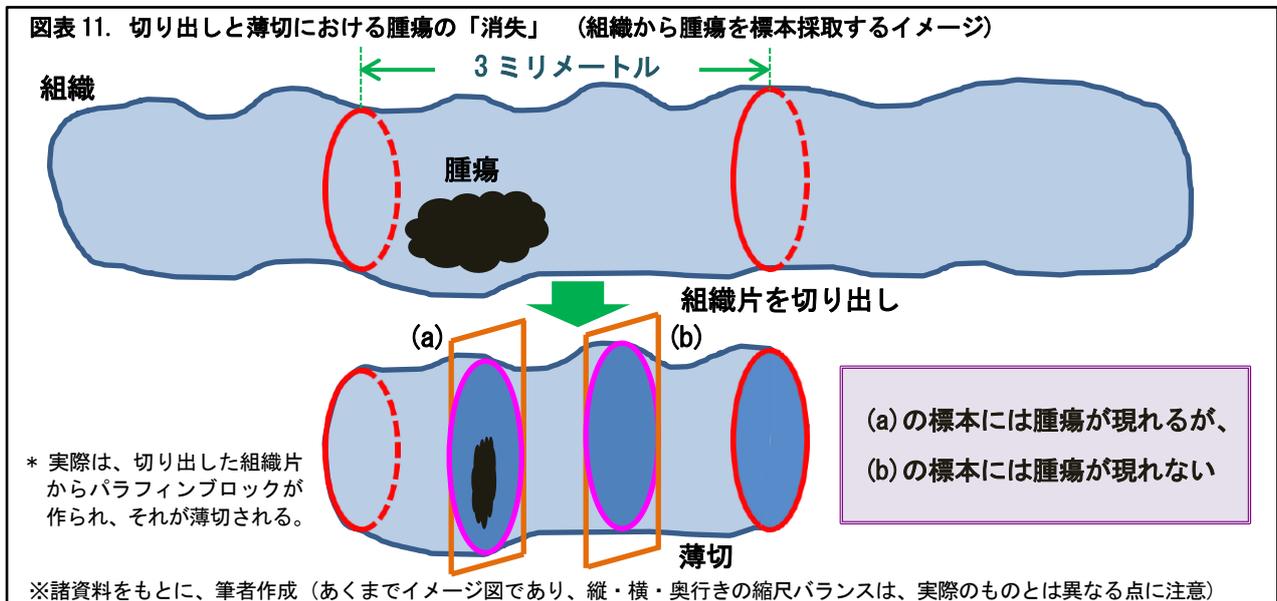
(3) 包埋(ほうまい)

切り出した組織片は、蠟(ろう)の一種であるパラフィンに埋め込んで、「パラフィンブロック」が作られる。このパラフィンブロックは、原則、永久保存するものとして取り扱われる。

(4) 薄切(はくせつ)

ミクロトームという専用の機械を使って、パラフィンブロックを3マイクロメートル(1,000分の3ミリメートル)の厚さに薄切りして切片とする。これにより、厚さ3ミリメートルのパラフィンブロックからは、1,000枚の切片がとれることになる。

なお、たとえば腫瘍の大きさがパラフィンブロックの厚さより小さい場合、(2)で切り出した組織片の中に、腫瘍がすっぽり収まる場合がある。この場合、(4)でとれた切片からなる標本すべてに腫瘍が現れるわけではなく、下図の(b)のように腫瘍が現れないものが生じる。このような腫瘍が現れない標本ばかりを観察すると、まるで腫瘍が「消失」してしまったかのように見える。そこでこのような場合、病理医は腫瘍を探すために、時間をかけて他の標本を、数多く観察していく必要がある。



電子対結合。(「広辞苑 第七版」(岩波書店)より抜粋) 基本的に、一度結合したら簡単には切れない安定した結合となる。

¹⁵ メタノール、エタノール、アセトンなど。

¹⁶ 病変の位置、形状・色調、周囲の構造の破壊状況などを肉眼でみる。

¹⁷ 切り出しは、「割(かつ)を入れる」と言われる。切り出しに用いられる刃物は、現在は、替刃式の包丁が主流だが、以前は蝸引(たこびき)包丁という、先の四角い刺身包丁が用いられていた。これは、組織の切り出した面(割面(かつめん))を、鏡のように平らにするためのもの。昔の病理解剖室には、鍛冶職人の銘が彫られた蝸引包丁が何本も準備されていたという。(「図解入門 よくわかる 病理学の基本としくみ」田村浩一著(秀和システム、2011年)を参考に、筆者がまとめた。)

(5) 染色

切片は、パラフィンを取り除いて染色される。染色には、さまざまな方法がある。通常、組織診や病理解剖では「ヘマトキシリン・エオジン染色(Hematoxylin and Eosin 染色, HE 染色)」が行われる¹⁸。HE 染色により、細胞の核などの塩基性物質はヘマトキシリンで紫色に、細胞質や線維組織などの酸性物質はエオジンでピンク色に染められる。色のコントラストがつき、微細な構造まで観察可能となる。

一方、細胞診では、通常、「パパニコロウ染色(Papanicolaou 染色, pap 染色)」¹⁹が行われる。これにより細胞の核は濃い色、細胞質は薄い色で染められる。表層に近い細胞はオレンジ色、深い位置からとれた細胞は緑色となる。

さらに、核や細胞質といった構造物ではなく、タンパク質そのものを発色させる「免疫染色²⁰」という染色方法がとられる場合もある。免疫作用により、抗体を用いて、組織標本中の抗原を検出する。がんの診断で、慎重な確認を要する場合などに用いられる。

(6) 封入

染色された切片は、スライドガラスの上に置かれ、カバーガラスで封じ込められる。これは「プレパラート」(標本)と呼ばれる。このプレパラートが、病理医による顕微鏡での観察の対象となる。プレパラートも、原則、永久保存するものとして取り扱われる。

(参考) 臨床検査技師

病院内のさまざまな診療科で患者から採取された検体は、病理診断科に送られる。ここで活躍するのが、「臨床検査技師」である。臨床検査技師は、国家資格となっている。医療現場で、検査の専門職として、「病理学的検査」をはじめ、「微生物学的検査」「血液学的検査」「生化学的検査」など、さまざまな検体検査業務を担っている²¹。

病理検査で、臨床検査技師は、検体をもとにプレパラートをつくる。病理医は、臨床検査技師が作製したプレパラートを顕微鏡で見ることによって、病理診断を行う。

臨床検査技師の中には、細胞標本を作製して、異常細胞や要注意点をチェックする(スクリーニングといわれる)「細胞検査士」の資格を持つ人もいる。病理専門医の多くは、「細胞診専門医」の資格を有しており、細胞検査士がスクリーニングをした細胞を最終チェックしている²²。

2 | 病理診断の結果は、「病理診断報告書」にまとめられる

病理医は、病理診断を行った後、その結果を「病理診断報告書」(以下、「報告書」)としてまとめる。報告書は、臨床医に連携される。臨床医は、報告書の内容をもとに、今後の治療方針を検討する。

報告書には、定まった書式はない。病院ごとにまちまちとなっている。報告書は、主に、病理医と臨床医の間の診断情報の連携を目的として作成される。記述には、医学用語や略号が多用される。な

¹⁸ HE 染色以外の染色方法は、特殊染色(特染)と呼ばれる。

¹⁹ ギリシャの医師ゲオルギオス・パパニコロウが 1928 年に子宮がんの診断に用いた細胞診の染色の方法であったことから、この名前が付けられている。pap 染色では、核はヘマトキシリン。細胞質は分化の度合いに応じて、酸性色素(オレンジ G、ライトグリーン SFY、エオジン Y)で染められる。

²⁰ 正式には、免疫組織化学と呼ばれる。免疫反応を利用して、タンパク質に色をつける。

²¹ 2018 年 12 月に検体検査の分類が見直され、新たに「免疫学的検査」「尿・糞便等一般検査」「遺伝子関連検査・染色体検査」の分類が設けられた。「(医療法等の一部を改正する法律の一部の施行に伴う厚生労働省関係省令の整備に関する省令)(平成 30 年厚生労働省令第 93 号、平成 30 年 7 月 27 日公布)」

²² 細胞診専門医や細胞検査士の試験・認定は、公益社団法人 日本臨床細胞学会が行っている。

お、疾病によっては、(臓器ごとの)「がん取り扱い規約」など、標準化された取り決めが存在する場合があります。その場合は、それらの規約に従うことが求められる。

患者が、報告書の内容をみることは可能とされている。臨床医に依頼することで、報告書のコピーを受け取れる場合もある。ただし、報告書の内容を理解するためには、相当の医学知識が必要となる²³。

3 | 術中迅速診断は、病理医に大きなプレッシャーがかかる

病理医が行う病理診断は、内容の正確性が最も重視される。正確な診断のために、高性能の顕微鏡を用い、時間をかけて、慎重に数多くのプレパラートを観察する。もしも、くだそうとする診断の内容に少しでも疑問点があれば、同僚の病理医に相談したり、日本病理学会のコンサルテーションシステム(後述)を活用したりして、解消することとなる。

ところが、主として腫瘍の手術に伴って行われる「術中迅速診断」は、通常の病理診断とは異なり、時間的制約下で行われる。このため、病理医には、大きなプレッシャーがかかるとされる。

(1) 術中迅速診断で病理医にかかるプレッシャー

術中迅速診断で手術を中断する時間は10分程度であり、その間に、診断医がみることのできる組織片の個数は、せいぜい2~3カ所とされる。このため、組織片として、どの部分を切り出すか、という病理医の判断が、診断結果に大きな影響を与えることとなる。

また組織片は、時間節約のために、液体窒素を使って瞬間凍結される。その後、薄切・染色をした上でプレパラートが作製されて、ただちに顕微鏡で観察される。通常の組織診におけるホルマリン固定は行われぬ。このため、標本形態が保たれず、質の低い標本をもとに診断しなくてはならない。

(2) 腫瘍の良性・悪性の判定

術中迅速診断では、細かな腫瘍の分類はさておき、まずは腫瘍が良性なのか、悪性なのかの判定が重要となる。良性であれば腫瘍をそのままにして縫合したり、腫瘍だけを摘出したりすることができる。一方、悪性であれば、腫瘍はもちろん、浸潤や転移を考慮して周辺組織やリンパ節なども含めた広範囲の摘出が必要となることがある。

病理医にとって、腫瘍が悪性であるとの診断はしやすいとされる。わずかでも悪性を示す細胞が見つかれば、悪性といえるからである。頭を悩ますのは、良性であるとの診断である。プレパラートに悪性の細胞が見つからなかったとしても、がんの細胞が絶対にはいい切れなためである²⁴。

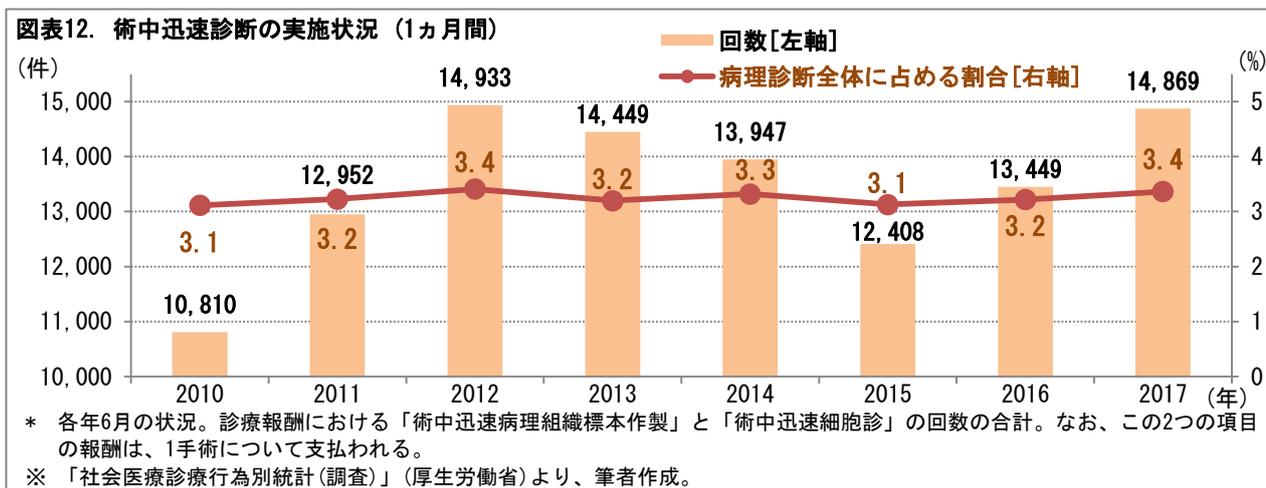
(3) 術中迅速診断の実施状況

日本全国の術中迅速診断の実施件数は、1ヵ月間に14,000件前後となっている。医療施設に従事している病理診断科の医師が約2,000人であることを踏まえると、平均して、1人の病理医あたり、1ヵ月に7件程度の術中迅速診断を実施していることとなる。

術中迅速診断が病理診断全体に占める割合は、3%程度で推移している。今後、高齢化が進み、腫瘍の病理診断件数が増加すれば、術中迅速診断の件数も増える可能性がある。術中迅速診断の円滑な実施のために、病理医にかかるプレッシャーの軽減について検討すべき状況と考えられる。

²³ 報告書には、まず臨床医が、病院名、提出医師、病理番号、診療科名、検体の採取日、患者氏名・ID番号、生年月日などの基本情報と、依頼臓器組織、臨床診断を記載して、病理医に連携することが一般的。病理医は、診断病名やプレパラートの観察で見た内容などの病理診断の結果を、病理組織学的診断の欄に記載する。併せて、それについての所見を、所見欄に記入する。英語名の医学用語を用いるために、英語で記入することもある。

²⁴ 良性の診断は、「ある事実・現象が全くない」ことの証明である「悪魔の証明」と、同様の困難さを伴うものともいえよう。



4 | 病理医は病院内の診断科を横断的につなぐ役割を担っている

病理医は、病院内のさまざまな診療科で採取された検体について、病理診断を行っている。診断の前提として、医療の全分野に渡る幅広い病理の知見を有している。このため、病理医は、臨床検査医、麻酔医、救命救急医、放射線医と並んで、病院内の各診療科で行われる医療を、横断的につなぐ役割を担っているとされる。

具体的には、臨床病理検討会(後述)をはじめ、病院内のさまざまな医療関係者の研修会や勉強会に関与している。病理診断で対象となった検体の研究を通じて、さまざまな疾患の病態や診断法・治療法の理解を深め、医療関係者間で広く共有することに寄与している。

図表 13. 病理医と他の診療科医師の業務上の関わり

関わりが多い	(下記以外のすべての診療科)
あまり会話をする機会がない	救急科、循環器内科
ほぼ出会うことがない	精神科、感染症内科

※ 「患者さんに顔のみえる病理医からのメッセージ ～あなたの「がん」の治し方は病理診断が決める！～」堤寛著(三恵社, 2012年)、「いち病理医の『リアル』」市原真著(丸善出版, 2018年)等を参考に、筆者作成

5 | 病理診断の作業には、さまざまな危険が伴う

病理医や臨床検査技師は、患者の検体や、各種の医薬品などに日常的に接している。このため、感染症や薬物被害のリスクにさらされる。放射線を用いる作業もあるため、放射能被曝のリスクもある。

(1) バイオハザード (生物危険)

患者の組織や血液・体液中には、肝炎ウイルスや HIV²⁵など、さまざまな病気のウイルスが潜んでいる可能性があり、接触感染や飛沫感染のリスクがある。また、インフルエンザウイルスや結核菌などに、空気感染するリスクもある。

これらは、医療関係者への感染リスクにとどまらない。感染した医療関係者が媒介をして、他の入院患者に感染症を広げてしまう、「院内感染」のリスクもある²⁶。このため、病理医をはじめとした医療関係者は、患者体液・排泄物にはすべて感染の可能性があり、とみなして取り扱う「スタンダード・プリコーション(標準感染予防措置)」の原則を遵守することが求められている。

²⁵ HIV は、Human Immunodeficiency Virus(ヒト免疫不全ウイルス)を指す。

²⁶ 院内感染が問題となる事例として、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)による感染がある。MRSA は、医療関係者の手指を介して接触感染する多剤耐性菌。MRSA により、入院患者が肺炎や敗血症を起こして死亡するケースが続発している。

図表 14. スタンダード・プリコーションの原則

適応	: 感染症の診断あるいは推定される病態に関わらず、全ての患者に適応され、血液、体液、分泌物、嘔吐物、排泄物、創傷皮膚、粘膜などを適応とする
目的	: 医療者の安全を守るとともに、医療者の手を介した病原体の伝播による患者の感染を増やさないこと
感染経路	: 接触感染、飛沫感染、空気感染ごとの対策を徹底
具体方法	: 手洗い、手袋・防護用具の着用、ケアに使用した器具の洗浄・消毒、針刺し事故防止、環境対策など
※ 「高齢者介護施設における感染対策マニュアル」(平成 24 年度 厚生労働省老人保健事業推進費等補助金(老人保健健康増進等事業分)、2013 年 3 月)等をもとに筆者作成	

(2) ケミカルハザード (医薬品危険)

病理医や臨床検査技師が、診断やプレパラート作製の際に用いる医薬品には、発がん性を有するものや、毒物、劇薬であるものが多く含まれている。たとえば、臓器などの組織の固定に用いる、ホルマリンには発がん性が認められている。また、免疫染色で用いられるジアミノベンジジンは、発がん性のあるベンジジンの化合物であり、これ自体にも発がん性が否定できない。さらに、免疫染色で使用されるクロム酸は、発がん性ととも強い毒性を示す六価クロムを含んでいる²⁷。

(3) ラジオハザード (放射線危険)

病理医は、放射線の被曝のリスクもゼロではない。乳がんのリンパ節への転移を診断するために、わきの下にあるセンチネルリンパ節の生検が行われることがある(この生検については、後章でも触れる)。その際、センチネルリンパ節を探すための目印として、微量の放射性同位元素を腫瘍の周囲に注射することがある。用いられる放射能はごくわずかであり、通常、注射部位は手術で切除されるため、患者への影響は問題にならないとされる。ただし、病理医をはじめとした医療関係者は、日々同様の生検を繰り返して行うため、放射線被曝が蓄積するリスクが伴う。

図表 15. 病理診断に伴う危険

バイオハザード(生物危険)	ウイルス、細菌への感染。院内感染のリスクもある。
ケミカルハザード(医薬品危険)	発がん性物質、毒物、劇薬への接触、吸引等。
ラジオハザード(放射線危険)	放射線の被曝。

※ 「患者さんに顔のみえる病理医からのメッセージ ～あなたの「がん」の治し方は病理診断が決める!～」堤寛著(三恵社、2012 年)をもとに、筆者作成。

4—病理診断の現状と将来に向けた動き

近年、病理医を巡って、いくつかの動きがあった。それらを見ていこう。

1 | 「病理診断科」は 2008 年度から標榜できるようになった

日本では、病理業務の歴史は古い。1877 年に東京大学が設立され、医学部が発足して、大学での医学教育がスタートした²⁸。当時すでに病理学の講義が行われており、病理解剖も始まっていたとされる。20 世紀に入ると、主にアメリカで生検組織を診断する外科病理学が発達し、これが日本にも導入

²⁷ 国際がん研究機関(IARC)が定める「発がん性リスク一覧」では、ホルマリン(ホルムアルデヒド)、ベンジジン、六価クロム化合物は、いずれも「グループ 1 (ヒトに対する発癌性が認められる)」の化学物質とされている。

²⁸ 東京開成学校と東京医学校が統合されて、東京大学が設立された。東京医学校が母体となって医学部が発足した。

された。病理業務は、医療検査の一部として重要な位置づけとされた。

しかし、その後長らく病理業務は、医療検査の一部との位置づけとされたままであった。法令上、病理診断は国家資格を持つ医師にしかできない。しかし、そのベースとなる病理業務は、臨床検査技師法の中に病理検査として規定されているのみで、医療法には規定されていなかった。

病理診断が医行為として規定されたのは、2008年4月の医療法改正によってである。2008年度から、病院で「病理診断科」の診療科名の標榜が可能となった²⁹。

2 | 「ひとり病理医」のままでは病理診断に支障が出る

病理医は、人間の疾病全般を対象とする広い守備範囲と、さまざまな診断方法や治療方法に対する深い専門性をもとに、病理診断を行っている。

(1) 最終診断としての病理診断

病理診断は、最終診断といわれる。これは、病理医が診断した内容は絶対的で、それ以後の治療方針は、病理診断の結果をもとに組み立てられるということを言い表している。

このため、病理医は、少しでも診断内容に自信が持てないときは、内容の確認をする必要がある。医学書をはじめ、各種の医療関係ジャーナル、症例報告に関する論文、医学関連のインターネット情報の検索や、同僚や先輩の医師への相談などを通じて、診断内容の確認を進めることが求められる。

(2) 「ひとり病理医」の制約

ただし、日本では、近年、病院内に病理医が1人しかいない「ひとり病理医」の病院が、中規模・小規模の病院では一般的となっている。その場合、病理診断内容について相談すべき同僚医師がおらず、確認に支障が出る懸念がある³⁰。ひとり病理医の場合、病理医同士のダブルチェックも難しい(後述)。また、1人の病理医に病理診断が集中して臨床医療が逼迫する、といった問題も生じかねない。

(3) 常勤病理医の不在

また、大病院であっても、常勤の病理医がいない場合がある。2017年10月時点で、全国に400あまりあるがん診療連携拠点病院で、常勤の病理専門医がいない病院は50程度ある³¹。このような常勤の病理医がいない病院では、術中迅速診断を行うことは困難である。また、病理医と臨床医が緊密に話し合うことも難しい。これは、臨床医からもたらされる患者情報(生活環境、遺伝関連情報など)を踏まえて、病理医が診断内容を検討するといった調整が困難となることを意味する³²。

3 | 病理診断の精度管理には、新たな医療技術の活用が有効

病理医がくさず病理診断は最終診断とされる。そこで、当然、診断精度の管理が重視される。

(1) ダブルチェック

精度管理のためには、ダブルチェックが有効となる。複数の病理医が同じプレパラートを観察することで、誤診を減らすことができる。一方で、ダブルチェックにはつぎの点を踏まえる必要もある。

²⁹ 各病院が保健所に2年ごとに提出する医師届けにも、診療科を選ぶ欄に「病理診断科」の名称が加わった。

³⁰ また、近年の動向としてAI(人工知能)を活用した診断の拡大がある。診断結果の説明責任が病理医にあることを踏まえれば、AIを盲信して診療を進めることは難しいものと考えられる。(AIの活用については、第7章を参照いただきたい。)

³¹ 国立がん研究センター がん情報サービスホームページの「病院を探す」の検索結果より。

³² たとえば、患者が妊娠中であつたり、出産後授乳中であるといった基礎的な情報が臨床医から診断医に伝えられないと、妊娠・出産に伴う正常な乳腺のしこりを、病理医が病変と誤診してしまう恐れがある。

① 複数の病理医の確保

ダブルチェックに必要な複数の病理医をどのように確保するか。現状の国内の病理医の規模からみて、ただちにすべての医療施設に複数の病理医を置くことは現実的ではない。

そこで、後述するバーチャル顕微鏡などの医療技術を活用することが考えられる。遠隔地にいる病理医からダブルチェックの支援を受ける体制をつくるのが、補完策として有効と考えられる。

② ダブルチェックを行う病理医の心理

あわせて、病理医の心理も踏まえる必要がある。ダブルチェックで、後の診断を担当する病理医は、先に診断した病理医の診断内容に異を唱えにくい。特に、キャリアの少ない若手の病理医の場合は尚更となろう。そこで、後の病理医には、先にくだされた診断結果を知らせずに診断してもらい、2つの診断結果を比較する等、チェックの実効性を高めるための方策も考える必要があるかもしれない³³。

(2) コンサルテーションシステム

日本病理学会は、病理標本について、病理医向けに「コンサルテーションシステム」を提供している。相談を希望する病理医は、学会事務局に申し込む。事務局は、コンサルタントとなる病理医を紹介する³⁴。そして、依頼者の病理医が、コンサルタントに病理診断報告書の写しやプレパラートなどを送付して、相談に乗ってもらう。このシステムを活用することで、病理医間の連携を促進して、診断の精度を高めることが期待されている。

4 | 症例報告を通じて、医療関係者間の議論が促進される

病理医は、個別の患者の病理診断とともに、病理学そのものの発展にも寄与することが期待されている。病理診断で扱った検体の研究を通じて、さまざまな疾患の病態や診断法・治療法の理解を深め、医療関係者間で広く共有する。このことにより、病理学や臨床医療全体の質を高めることができる。

(1) 臨床病理検討会

病院では、臨床医や病理医等が共同して、討論形式の「臨床病理検討会 (Clinico- Pathological Conference, CPC)」を開催することが一般的となっている。CPC には、病院の医師だけではなく、近隣の医療機関の医師(開業医等)にも参加を促す。臨床医療の経験を広く共有することで、地域医療に貢献するものとなっている。CPC では、剖検や生検を行った具体症例を取り上げる。

一般的な CPC の流れとして、まず患者の主治医が、病状や治療経過などを説明する。つづいて、診断について、参加者間で意見交換や議論を行う。その後、病理医が病理診断の結果を説明する。最後に、診断の過程や治療の妥当性など診療全体について議論を行い、得られた知見を集約・共有する。

(2) 症例報告における患者情報保護

CPC で検討される症例は、実際に剖検や生検を行った中から「症例報告」される。症例報告を行う際は、患者個人の特徴ができないよう検体に処置が施される。日本病理学会は、症例報告における患者情報保護に関する指針を公表している。通常、この指針に基づいて患者情報の保護が行われる³⁵。

³³ 医薬品等の臨床試験で行われる「マスク化」と同様の方法。

³⁴ 2016年度には、128名の医師がコンサルタント名簿に掲載されている。(一般社団法人 日本病理学会ホームページより)

³⁵ なお、病理検体を提供する患者のメリットも確保する必要がある。たとえば、病理検体の元資料を長期に渡り保存する。そして、将来その患者が再び診療を受ける際に、保存しておいた標本を使って、以前の病気が再発したのか、それとも新たに別の病気が発生したのかを判断できるようにする、といったことが考えられる。

また、遺伝子・ゲノム研究では、政府から倫理指針³⁶が示されており、指針に基づいた厳格な審査基準が設けられている。患者の個人情報には匿名化された上で、患者の同意のもとで研究に利用される。

図表 16. 症例報告における患者情報保護に関する指針（平成 13 年 11 月 26 日）

1	患者の氏名、イニシャル、雅号は記述しない。
2	患者の人種、国籍、出身地、現住所、職業歴、既往歴、家族歴、宗教歴、生活習慣・嗜好は、報告対象疾患との関連性が薄い場合は記述しない。
3	日付は、記述せず、第一病日、3 年後、10 日前といった記述法とする。
4	診療科名は省略するか、おおまかな記述法とする（たとえば、第一内科の代わりに内科）。
5	既に診断・治療を受けている場合、他院名やその所在地は記述しない。
6	顔面写真を提示する際には目を隠す。眼疾患の場合は、眼球部のみを拡大写真とする。
7	症例を特定できる生検、剖検、画像情報の中に含まれる番号などは削除する。

※ 一般社団法人 日本病理学会ホームページより

5 | 病理医と面会することで、患者の理解や納得感が高められる

患者は、臨床医を通じて病理医の診断結果を聞き、臨床医とともに今後の治療方針を検討していく。これまで、患者が病理医に直接会って病理診断の内容を聞くことは、あまり行われてこなかった。

(1) セカンドオピニオン

臨床医とは別の第三者の診断内容の説明を受けることは、患者が自分が受ける医療の内容を理解し、納得感を高める上で、重要なポイントとなる可能性がある。現在、セカンドオピニオンの仕組みがある。セカンドオピニオンの場合、これまで患者の診療に関与してこなかった医師が、診療データをもとに一から診断を行うこととなる。患者は、現在の主治医にセカンドオピニオン用の紹介状を書いてもらうとともに、病理診断や各種検査データ等の連携のための準備をしてもらう。セカンドオピニオンにかかる医療費は保険適応とならず、患者が自己負担する。患者にとって主治医への申し出、別の病院に行く手間や費用などの面で負担が生じる。

(2) 病理医と患者のコミュニケーション

病理医は病理診断にあたり、検体を通じて、すでに患者を診ている。患者は、臨床医と同じ病院内で、病理医に面会できる場合がある。この場合、セカンドオピニオンの扱いとはならず、主治医に紹介状を書いてもらう必要はない。医療費は、保険適応となる。

ただし現状では、患者が「病理医に相談したい」と切り出すことは、簡単ではないかもしれない。患者に、「主治医の治療に不満があるかのようにとられてしまう」との不安があるためだ。そこで、その不安を払拭するために、病院に病理外来窓口を設けるなど、患者が病理医と面会するための仕組みをつくることが期待される³⁷。病理医と患者がコミュニケーションをとることで、患者は、セカンドオピニオンに伴う負担を避けつつ、自分の病気に対する理解や納得感を高められる可能性がある。

5— 病理医が行う診断の内容

病理医が診断対象とする疾病は、人間の病気すべてである。病理診断は、主として、顕微鏡で組織

³⁶ 「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」（文部科学省、厚生労働省、経済産業省、三省合同、2001 年 3 月）が示され、その後、何度か改正されている。2017 年の改正では、匿名加工情報の取扱いの規定等が追加された。

³⁷ なお、病院内で、病理医が所属する科名は、「病理部」、「病理科」、「病理検査室」、「検査部」、「中央検査部」、「研究検査科」、「臨床検査科」など、病院ごとにさまざまである。患者は、わからない場合は、病院の受付等で尋ねる必要がある。

や細胞を見ることで進められる。

細胞のうち血管の組織や血液の細胞(赤血球、白血球など)を見ることで、血液循環を確認し、循環障害の疾患を診断する。たとえば、心臓疾患、脳血管疾患、高血圧などがこれにあたる。また、腫瘍の細胞を見ることで、良性・悪性を確認し、がんや上皮内がんの診断をする。そのほかにも、肝臓などの臓器の組織を見て代謝障害の疾患を診断したり、虫垂や胃や甲状腺などの組織を観察して炎症の状態を見きわめたりする。

本章では、病理医が日々行っている病理診断を大まかに把握するために、細胞の異常、代謝障害、循環障害、炎症について、概観していく。次章では、病理医の診断が特に重要となる腫瘍についてみていく。ただし、医学的な厳密さは求めず、医療関係者以外の一般の人が理解できる内容にとどめる。

1 | 細胞の異常：細胞をみることは病理診断の基本

人体は、約 37 兆個の細胞からなるとされる³⁸。細胞の種類は、分類の仕方にもよるが、200~300 種類。細胞のうち、6 割以上は赤血球が占める。細胞が集まって一定の機能を有する単位や構造をなすと、「組織」と呼ばれる。たとえば筋組織、神経組織、脂肪組織などがある。病理医は、組織や細胞を顕微鏡で見ることにより、病理診断を行う。組織が集まって、特定の形態や機能を持ったものは、「臓器」と呼ばれる。人体には、心臓、肝臓、胆嚢、膀胱、脳、脊髄、筋肉など、さまざまな臓器がある。

多くの病気は、臓器や組織になんらかの異常が認められる「器質的疾患」である。ただし、精神医療におけるこころの病気のように、細胞レベルでの異常が確定していない「機能的疾患」と呼ばれる病気もある。病気は、基本的に、細胞の異常によるものとみられている。

(1) 細胞の変性

細胞は傷害を受けると、形態や機能が変化して、細胞の容積が減少したり数が減ったりする「萎縮」と呼ばれる現象を起こす。傷害が強い場合は、元の状態に戻れずに「細胞死」となる。細胞死には、傷害による「壊死(えし)(ネクロシス)」のほかに、「アポトーシス」と呼ばれる細胞の自殺もある。逆に、傷害に対して細胞の機能を正常に戻すために、細胞自体が大きくなる「肥大」、細胞の数が増える「過形成」、本来の組織ではない他のタイプの細胞に変化する「化生(かせい)」が生じることもある。

図表 17. 細胞の変性 (主なもの)

	変性の内容	例
萎縮	傷害により、細胞の容積が減少したり数が減ったりする	骨折で入院して、ベッドで寝たまま過ごしていると下腿部の筋肉が萎縮する。
壊死(えし)	傷害より酸素不足となり細胞死が生じる	輪ゴムを指先に強く巻きつけて放置した場合、血液の通わなくなった指先の細胞が壊死する。
アポトーシス	予定されたあるいは自発的な細胞死	胎児の成長過程での手の形成。女性の月経での子宮内膜細胞の脱落。
肥大	細胞の機能を正常に戻そうとして細胞が大きくなる	身体のトレーニングをすることで、骨格筋の細胞が肥大する
過形成	細胞の機能を正常に戻そうとして細胞の数が増える	テニスや卓球などを習い始めると、手のラケットが当たる部分にタコができる
化生(かせい)	本来の組織ではない他のタイプの細胞に変化する	ピロリ菌により慢性胃炎を起こすと、胃の粘膜が腸の粘膜へと化生する腸上皮化生が生じる

※ 諸資料をもとに、筆者作成

³⁸ “An estimation of the number of cells in the human body” Eva Bianconi et al. (Annals of Human Biology, 2013) によると、人体の細胞は全部で 37.2 兆個とされている。従来は、約 60 兆個とされていることが一般的であった。

(2) 壊死とアポトーシス

① 壊死

細胞が壊死する原因は、酸素の供給が止まり、酸素不足となることによる。壊死が起こると炎症反応が生じ、白血球や、白血球の一種であるマクロファージ³⁹が来て、壊死した細胞を貪食(どんしょく)する⁴⁰。動脈が血栓などのために塞がって血液が流れなくなり、その動脈が支配する細胞が壊死した場合、「梗塞」と呼ばれる。通常、臓器に梗塞が起きると、タンパク質の変性により、梗塞した部分が固くなる「凝固壊死」となる。ただし、脳については、梗塞した部分が融解する「融解壊死」が生じる。脳の神経細胞には、脂質成分が多く含まれるためと考えられているが、そのメカニズムは現在の医学では未解明のままとなっている。

② アポトーシス

一方、アポトーシスは、あらかじめプログラムされた細胞死とされる。たとえば、胎児の成長過程では、手のうち指として残る部分以外の細胞がアポトーシスで死ぬことで、手の形ができることとされる。また、女性の月経は、子宮内膜細胞がアポトーシスで死ぬことで、子宮壁から脱落して生じる⁴¹。

病理医は、顕微鏡を用いて、さまざまな細胞の変性⁴²を読み取る。これにより、患者の病態を正しく診断し、適切な治療につなげることが求められている。

2 | 代謝障害：代謝は体内の物質加工

(1) 肝臓の代謝障害

体内に取り込まれた物質は、臓器や細胞で、エネルギーの獲得や、有機材料の合成のために、いろいろな形に加工される。これは「代謝」と呼ばれる⁴³。代謝を行う中枢の臓器は、肝臓とされる。

肝臓機能の低下などにより、物質の供給、加工、排出・消費が異常をきたすと、代謝障害となる。代謝が滞って肝臓に蓄積する物質によって、肝臓の色が変化する。

骨髄の赤血球産生機能が損なわれた患者が大量の輸血を受けると、輸血された血液中の利用できない鉄が肝臓に蓄積する。この結果、肝臓は赤色になる。

また、大量のアルコールの摂取等により脂肪の代謝が障害されると、肝臓は脂肪肝となって黄色になる。脂肪肝は、動脈硬化をひき起こすこともあるため、診療が必要となる(後述)。

さらに、肝炎で肝細胞が壊れて肝機能が低下したり、胆石や腫瘍により胆管が詰まって胆汁の輸送が遮断されたり、不適合輸血による溶血⁴⁴で赤血球の分解量が増えたりした場合、胆汁色素であるビリルビンが血液や組織の中に増加する。その結果、皮膚に黄疸(おうだん)が生じる。ビリルビンは、

³⁹ 細菌・異物・細胞の残骸などを細胞内に取りこみ消化する力の強い大型の単核細胞。炎症の修復や免疫にあずかる。大食細胞。組織球。(「広辞苑 第七版」(岩波書店)より)

⁴⁰ 貪食とは、細胞が細胞外の異物をとりこむこと。

⁴¹ 傷害によって生じるアポトーシスもある。放射線などにより細胞のDNAが損傷すると、大量な場合は壊死するが、中程度の量の場合は、アポトーシスにより細胞が自殺する。また、抗がん剤の中には、細胞のアポトーシスの仕組みを利用して、腫瘍細胞を死に至らせるものもある。

⁴² 変性とは、「異常な物質がたまっている」「異常な量の物質がたまっている」「異常な場所に物質がたまっている」といった質的、量的、部位的な異常物質の出現が生じている状態といえる。(「図解入門 よくわかる 病理学の基本としくみ」田村浩一著(秀和システム, 2011年)をもとに、筆者がまとめた。)

⁴³ 代謝とは、「生命維持活動に必要なエネルギーの獲得や、成長に必要な有機材料を合成するために生体内で起るすべての生化学反応の総称。(以下、略)」(「ブリタニカ国際大百科事典 小項目電子辞書版」(ブリタニカ・ジャパン)より。)

⁴⁴ 赤血球が破壊され、その成分が血漿中に出る現象。(「広辞苑 第七版」(岩波書店)より)

酸化されるとビリベルジンという緑色の物質に変化する。黄疸の強い肝臓をホルマリンにつけて固定すると、このビリベルジンにより、肝臓は緑色になる。

図表 18. さまざまな代謝障害による肝臓の色の変化（主なもの）

	肝臓に蓄積する物質	原因（例）
赤色	鉄	骨髄の赤血球産生機能が損なわれた患者が大量の輸血を受けると、輸血された血液中の利用できない鉄が肝臓に蓄積
黄色	脂質	大量のアルコールの摂取等により脂肪の代謝が障害されると、肝臓は脂肪肝となる
緑色	ビリベルジン (ビリルビンが酸化されたもの)	肝炎で肝細胞が壊れて肝機能が低下したり、胆石や腫瘍により胆管が詰まり胆汁の輸送が遮断されたり、不適合輸血による溶血で赤血球の分解量が増えたり、することで肝臓で増加したビリルビンが、ホルマリンによる固定で酸化される

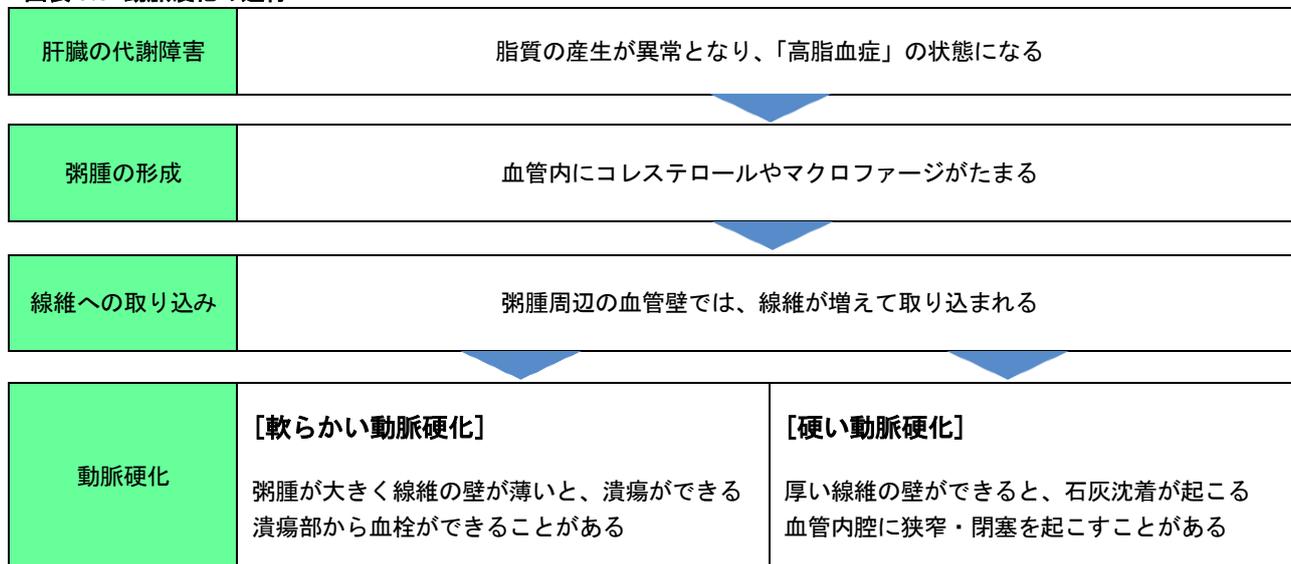
※ 諸資料をもとに、筆者作成

(2) 脂質異常と動脈硬化

動脈硬化は、脂質の代謝障害によって起こる疾患とされる。まず、肝臓で脂質の産生が異常となり、血液中に脂質が過剰に存在する「高脂血症」の状態になる。血管内で、血流の緩やかな部分の動脈壁に脂質、特にコレステロールがたまっていく。コレステロールやそれを取り込んだマクロファージは、「粥腫(じゅくしゅ)」と呼ばれる、お粥(かゆ)のような塊となる。

粥腫は、血管壁で線維に取り囲まれる⁴⁵。粥腫が大きく、線維の壁が薄いと、潰瘍(かいよう)ができて軟らかい動脈硬化となる⁴⁶。一方、厚い線維の壁ができると、カルシウムなどの無機質が溜まっていき(「石灰沈着」といわれる)、硬い動脈硬化となる。

図表 19. 動脈硬化の進行



※ 「図解入門 よくわかる 病理学の基本としくみ」田村浩一著(秀和システム, 2011年)をもとに、筆者作成

粥腫や線維により、血管内に血栓ができたり、血管内腔に狭窄(きょうさく)・閉塞が生じたりして、血液の循環障害を引き起こすことがある。

病理医は、代謝障害の様子を把握するとともに、血管壁の粥腫の組織所見から、動脈硬化の原因や

⁴⁵ 具体的には、血管の中膜を構成する平滑筋細胞が内膜に伸びていき、線維芽細胞に変化する。

⁴⁶ 粥状硬化症と呼ばれる。

病状を正確に診断することが必要となる。

3 | 循環障害：循環は酸素運搬のカギ

体内には、体重の約 13 分の 1 の重さの量の血液があるとされる。血液中の赤血球は、体内のさまざまな組織に酸素を運搬する役割を担っている。仮に、出血により血液が 30%以上失われると、組織への酸素供給が滞り、臓器の機能障害が生じる恐れがある。

循環に関する病気の 1 つに、「血栓塞栓症」がある。本来は、けがで出血すると、まず血小板が凝集して止血栓を作って出血を止める。一方、血漿中の凝固因子といわれるタンパクやカルシウムイオンが活性化されて、いくつかの反応を経て、フィブリンというタンパクを作る。このフィブリンが、血小板の表面でつながってポリマーを作り、強固な安定した血栓となって出血を止める。

ところが、けがで出血していないにもかかわらず、血管内で血栓ができてしまうことがある。これが「血栓症」といわれる病気である。血栓症でできた血栓が血管内を流れていき、細い血管を塞いでしまうと血栓塞栓症となる。特に、肺で起こる「肺血栓塞栓症」の発症が多い⁴⁷。また、血栓が心筋に血液を送る冠動脈の内腔を塞ぐと、心筋細胞が壊死して「心筋梗塞」をひき起こす⁴⁸。

さらに、心筋梗塞や大量出血などから血圧低下を招き、ショック⁴⁹に至ることもある。これにより、皮膚温度の低下、乏尿・無尿、意識レベルの低下などの症状が生じることがある。ショックにより、肺、肝臓、腎臓、脾臓などに機能障害が起こることもある。さらに、複数の臓器の機能障害から、多臓器不全となる場合もある。

図表 20. ショックの分類 (主なもの)

	原因 (例)
乏血性ショック	外傷、出血、火傷、傷害、下痢・嘔吐による体液喪失、過度の利尿など
心原性ショック	心筋梗塞、重症心不全、肺塞栓、心タンポナーデなど
敗血症性ショック	感染症への感染 (体温が上昇する場合もある)
神経原性ショック	脊髄損傷、麻酔など
アナフィラキシー性ショック	抗原抗体反応

※ 「図解入門 よくわかる 病理学の基本としくみ」田村浩一著 (秀和システム, 2011 年) をもとに、筆者作成

病理医は、血栓塞栓症や心筋梗塞の病態を読み取ったり、ショックによる臓器の機能障害を適切に診断したりすることが必要となる。

4 | 炎症：炎症は急性と慢性で病状が異なる

身体に、疾病をひき起こすなんらかの外因や内因が発生したときに、それを排除しようとして、体内の防御システムが作動する。その排除の反応が炎症とされる。炎症には、「炎症の 5 主徴」と呼ばれ

⁴⁷ 有名なものは、エコノミークラス症候群で、飛行機中などで長時間座ったまましていると、体の静脈の流れが悪くなり、下肢に血栓ができやすくなる。手術後にしばらく寝たままの状態になる患者も、血栓症となる恐れがある。そこで、下肢に血栓ができるのを防ぐために、患者に医療用の弾性ストッキングを履いてもらうことがある。

⁴⁸ 心筋梗塞や心臓を原因とする胸部不快感・胸痛では、首、あご、歯、肩など別の部位に痛みを感じる「放散痛」が起こることもある。(「症状を知り、病気を探る 病理医ヤンデル先生が『わかりやすく』語る」市原真著 (照林社, 2017 年) 等をもとに、筆者がまとめた。)

⁴⁹ 医学的な意味のショックは、日常で用いられる精神的なショックとは意味が異なる。「急激な末梢血液循環の不全状態。血圧および体温の低下、意識障害等を来し、重症の場合、脳・心臓・腎臓などの機能障害をひき起こして死に至る。出血・外傷・細菌毒素の作用などが原因。」(「広辞苑 第七版」(岩波書店)より)

る症状がある。「発赤(ほっせき)」、「発熱」、「腫脹(しゅちょう)」、「疼痛(とうつう)」、「機能障害」である。炎症は、さまざまな臓器や組織に起こる。どの炎症でも、炎症の5主徴がみられるとされる。炎症では、血液中の物質が変化した物質、細胞内の産生物質、新たに作られる発痛物質が、腫れや痛みをひき起こす。

(1) 血液中の物質が変化した物質

キニンというタンパク質が知られている。キニンが変化した血漿キニンには、ブラジキニンという強い発痛物質が含まれている。

(2) 細胞内の産生物質

ヒスタミンが有名である。身体に外部から花粉などの抗原が入ると、免疫グロブリンEと呼ばれる抗体が作られる。その後、再度同じ抗原が体内に入ると抗原と抗体が結合して、ヒスタミンが産生されて、細胞外に放出される。これにより、涙や鼻水などの粘液分泌作用や神経刺激を生じ、かゆみやくしゃみが起こる。

(3) 新たに作られる発痛物質

プロスタグランジンが知られている。プロスタグランジンは、身体のさまざまな組織や臓器で作られ、腫れや痛みをもたらす。

炎症には、急性のものと慢性のものがある。臓器や組織ごとに、急性と慢性とで症状が異なる。特に、慢性炎症には、さまざまな要因が考えられるため、治療に向けて、その見きわめが重要となる⁵⁰。

炎症のうち、免疫機構が臓器や組織に対して抗体を作って攻撃する「自己免疫疾患」は、特徴的な症状が少なく、医師の診断が困難とされる。自己免疫疾患には、発生の仕組みが解明されておらず難病とされているものが多い。正確な診断ができずに、有効な治療が開始されないこともあるとされる。

図表 21. 自己免疫疾患（主なもの）

	症状	臓器
バセドウ病	甲状腺肥大、眼球突出、心悸亢進を起こす	甲状腺など
慢性甲状腺炎[橋本病] ⁵¹	甲状腺機能低下、無気力、記憶力減退、眠気、緩慢な話し方がみられる	甲状腺
関節リウマチ	関節を包む滑膜が傷害され関節炎や関節破壊を起こす	関節
全身性エリテマトーデス	全身のさまざまな臓器に炎症性病変を起こす	全身
強皮症(きょうひしょう)	皮膚が硬化萎縮を起こす	皮膚
大動脈炎症候群[高安病] ⁵²	大動脈や大動脈から分岐した大きな血管に炎症が出る	大動脈
原発性胆汁性肝硬変	肝臓で作られた胆汁が流れる細胆管が慢性炎症を起こし肝臓に胆汁が停滞	肝臓
結節性多発動脈炎	全身の炎症、血管の障害による血流障害を起こす	全身、血管
シェーグレン症候群 ⁵³	眼乾燥症状(ドライアイ)、口腔乾燥症状(ドライマウス)を起こす	涙腺、唾液腺

※ 「好きになる病理学」早川欽哉著(講談社サイエンティフィク、2004年)等をもとに、筆者作成

病理医は、炎症の原因や内容を見きわめるとともに、診断にあたって、常に自己免疫疾患の可能性を考慮に入れておくべきとされている。

⁵⁰ 病理医は組織を顕微鏡で見ただけで、炎症が急性か慢性かを判定できるとされる。ヒスタミンなどの発痛物質が呼び寄せられる好中球が多く見られれば、急性。持続的や繰り返しの炎症を起こす免疫反応に関係するリンパ球や形質球が多く見られれば、慢性。アレルギー反応によって出現する好酸球が多い場合は、アレルギー性の炎症とみられる。

⁵¹ 病理学者で医師の橋本策(はしもとはかる)が、1911年に発表した。

⁵² 医学者の高安右人(たかやすみきと)が、1908年に発表した。

⁵³ スウェーデンの眼科医ヘンリック・シェーグレンが、1933年に発表した。

6—腫瘍の病理診断と手術

日本ではいま、国民の2人に1人が生涯のうちにがんにかかり、3人に1人ががんで死亡するとされる⁵⁴。がんは、日本人にとって国民病といえる。そこで、がんを含む腫瘍に対する病理診断と手術に関して、病理医が果たしている役割をみていこう。

1 | がんの診断は、原則として病理医による病理診断で確定する

原則として、がん診断では、病理診断が行われる。がんの診断は、病理医の重要な役割の1つとされている。通常、健康診断やがん検診で、がんを疑われる人に対して、臨床医が問診、視診、触診、聴診、打診といった基本的な診察を行う。そして、必要な場合には、超音波(腹部エコー)検査、エックス線撮影、PET⁵⁵・CT・MRI等の画像診断、血液や尿の検査、腫瘍マーカーの測定、呼吸機能検査、心電図検査などが行われる。

ただし、これらの検査で、腫瘍とおぼしき患部が撮影されたり、陽性の検査結果が出たりしても、それだけでは、がんであるとの診断確定には至らない。がんは、顕微鏡を用いた病理診断によって診断が確定する。原則として、がんは、病理医の診断によって、がんであることが確定する⁵⁶。

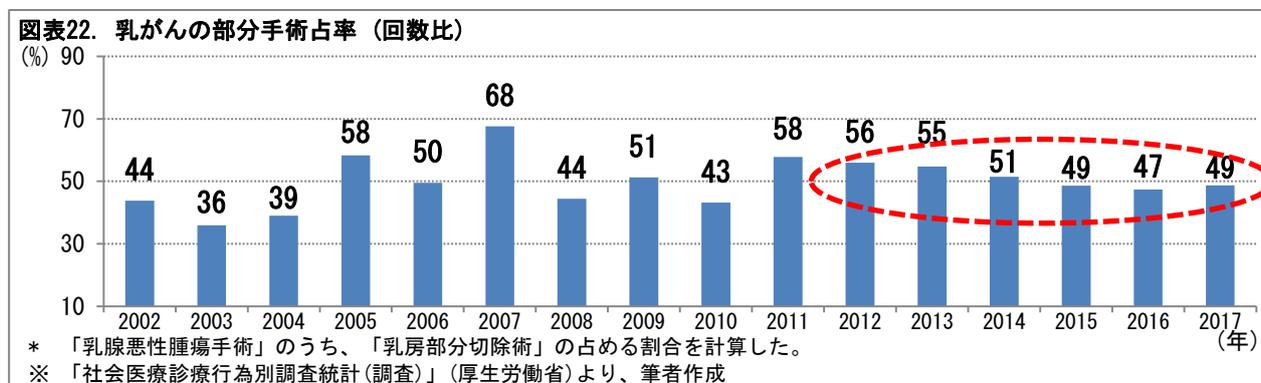
がんの中には、患者の病変の検体が採取しにくいものがある。たとえば、脳腫瘍や膵臓がんの中には、腫瘍が頭部や腹部の奥にできて、細胞や組織が簡単に採取できないことがある。このため、手術前には病理診断が困難な場合もある。その場合は、手術中や手術後に、病理診断を行うこととなる。

2 | 「縮小手術」には、病理医の摘出状況の診断が欠かせない

がんの手術は、病変の完全な切除を目指して行われる。従来は、患部だけではなくその周辺の組織を広範囲に切除する「拡大手術」が行われてきた。これは、病変組織やリンパ節などのがん細胞の取り残しにより、がんの再発や転移が起こることがないように手術の範囲を広めにとる、という考え方にもとづいていた。

しかし、近年、がんの手術に対する考え方は変化している。審美性を含めて、手術後の患者のQOL(Quality of Life, 生活の質)を重視して、切除を必要な部分だけにとどめる「縮小手術」へと手術の方針が変容しつつある⁵⁷。

たとえば、乳がんでは、全摘ではなく温存療法が標準的に行われている。乳がんの手術のうち、温存療法である部分手術の占率をみると、年ごとの変動はあるが、近年は概ね50%前後で推移している。



⁵⁴ 「がん対策について」(厚生労働省ホームページ, 政策レポート(2012年))等より。

⁵⁵ PETは、Positron Emission Tomography(陽電子放射断層撮影)の略。

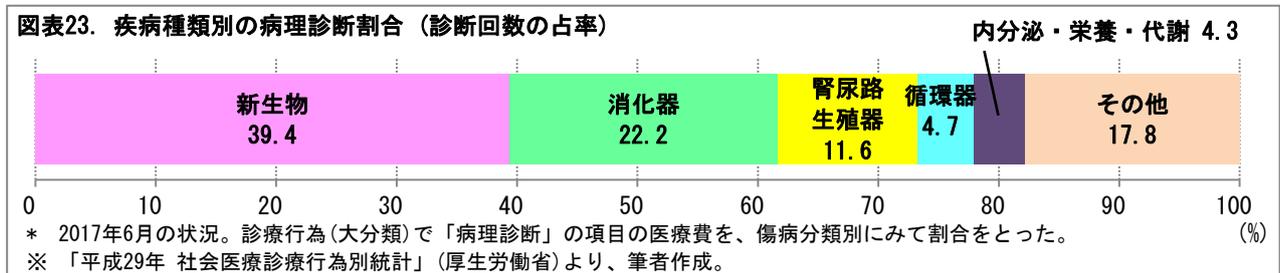
⁵⁶ 白血病のような血液がんでは、臨床検査専門医の検査で確定することもある。

⁵⁷ また、手術とあわせて薬物療法を用いることで、目に見えないがん細胞を死滅させる治療も進められている。

縮小手術の前提として、がん細胞の取り残しが無い、との病理医の摘出状況の診断が欠かせない。手術による治癒と、術後の患者のQOLを両立させるために、病理医は大きな役割を果たしている。

3 | 腫瘍にはさまざまな種類があり、それぞれ治療法が異なる

病理医が行う病理診断を病気の種類別にみると、新生物が全体の約4割を占めており一番多い。そこで以下では、新生物やがんの病理について、みていくこととしよう。



(1) がんの用語

一般に、「腫瘍」とは、細胞が過剰に増殖する病変を指す。腫瘍は、発生場所の違いにより「上皮性」・「非上皮性」、増殖の性質の違いにより「良性」・「悪性」に分けられる⁵⁸。また、腫瘍のほかに「新生物」という用語もある。これは、腫瘍について、新たに細胞ができて過剰に増殖するという機能に着目した別の形の表現といえる⁵⁹。腫瘍に関しては、いくつか類似の用語がある。少しみてみよう。

① 「がん」と「癌」の違い

「がん」は、悪性腫瘍、悪性新生物を指す。一方、漢字で表現する「癌」は、がんのうち上皮性のものを指す。上皮性というのは、体の表面や、消化管などの内腔の表面を覆う上皮組織の細胞から発生することを意味する。これには、外分泌腺、内分泌腺、肝臓、腎臓の尿細管の細胞なども含まれる。具体的な上皮性のがんとして、胃がん、大腸がん、乳がん、肝がん、腎臓がんなどがある。

② 「肉腫」「白血病」「〇〇腫」などの病名

非上皮性のがんは、「肉腫」などと呼ばれる。肉腫には、骨肉腫、平滑筋肉腫などがある。そのほかに、造血臓器から発生する白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫。胸腔・腹腔・心嚢の表面を覆う中皮組織にできる中皮腫。中枢神経系にできる悪性の脳腫瘍などが、非上皮性のがんに入る。

(2) 良性と悪性の違い

良性と悪性の違いも重要である。両者は、細胞分化の状態と、増殖の速度の点で、大きく異なる。

① 細胞分化の状態

一個の受精卵から発生した人間の細胞は、分裂や増殖を繰り返して、皮膚や粘膜、神経など、組織固有の形態・機能を持った成熟した細胞へと変化する。これを発生生物学では、「細胞分化」という。がん細胞では、細胞の増殖が速いスピードで活発に行われるため、十分に成熟できない細胞(低分化細胞や未分化細胞)がみられるようになる。このため、悪性腫瘍には、分化したのから未分化のものま

⁵⁸ 「腫瘍」は、「体細胞が過剰に増殖する病変。多くは臓器や組織中に腫物(はれもの)・瘤(こぶ)として限局性の結節をつくる。発生母細胞により上皮性と非上皮性、また増殖の性質から良性(腺種・脂肪腫・線維腫・骨腫など)と悪性(肉腫・癌腫など)に分ける。」(「広辞苑 第七版」(岩波書店)より) なお、「新生物」は、広辞苑には採録されていない。

⁵⁹ 白血病は血液細胞が異常に増殖する病気であるが、細胞の塊を作るわけではない。このため、腫瘍ではないが新生物にはあてはまる。このように、悪性新生物のほうが悪性腫瘍よりもやや広い概念といえる、との有識者の見解もある。(「こわいもの知らずの病理学講義」仲野徹著(晶文社、2017年)をもとに、筆者がまとめた。)

で、さまざまな状態の細胞が混在する。一方、良性腫瘍の場合は、細胞が分化した状態が保たれる。

② 増殖の速度

良性腫瘍よりも悪性腫瘍のほうが速く増殖する。悪性腫瘍は、がん細胞が周囲へと侵入していく「浸潤」や、遠く離れた場所に新たに腫瘍を作る「転移」をしていくことも特徴的といえる。

(3) 悪性新生物の6つの特徴

これまで、がんの診断や治療に関してさまざまな研究が行われてきた。その結果、分子生物学的な解析により、悪性新生物の特徴として、つぎの6つがあげられている。

図表 24. 悪性新生物の6つの特徴

① 増殖因子を自給自足する	細胞の増殖因子がなくても、成長シグナルがオンのままになる
② 増殖を抑制する因子に反応しない	がん抑制遺伝子の異常により、増殖ブレーキ役のタンパクが機能発揮しない
③ アポトーシスを避ける	増殖した腫瘍細胞の、アポトーシスのメカニズムがうまく働かない
④ 無制限に細胞分裂を続ける	テロメラーゼという酵素が活性化されて、細胞の複製能が無制限になる
⑤ 血管新生を維持する	既存の血管から出芽により血管の新生を促して、腫瘍に酸素と栄養を供給する
⑥ 組織への浸潤と転移をする	がん細胞が周囲へ広がる浸潤や、血管・リンパ管等を通じた転移により拡大する

※ 「こわいもの知らずの病理学講義」仲野徹著(晶文社、2017年)、「図解入門 よくわかる 病理学の基本としくみ」田村浩一著(秀和システム、2011年)をもとに、筆者作成

このうち、⑥の中の転移について、少しみていこう。

がんの転移の仕方には、「播種(はしゅ)性転移」、「リンパ行性転移」、「血行性転移」の3つがある。播種性転移は、胸腔や腹腔にがん細胞が漏れ出して、種を播くように広がることを指す。リンパ行性転移と血行性転移は、リンパ管と血管を通じた転移を指す。

リンパ行性転移の確認の1つとして、乳がんの「センチネルリンパ節生検」が有名である⁶⁰。がん細胞が最初にたどり着くセンチネルリンパ節の検体をとって、がん細胞の有無を調べる。その結果により、リンパ節転移の有無を診断して、リンパ節郭清(かくせい)⁶¹の範囲を決めることができる。

リンパ行性転移や血行性転移では、がん細胞がリンパ液や血液の流れに乗って他の場所に運ばれ、管内の内皮に接着して基底膜を破って増殖する。リンパ管にはところどころにリンパ節がある。リンパ節は、米粒～ソラマメ大の小器官で、病原菌などの外来異物の除去に向けて免疫反応を起こす場所とされる。リンパ行性転移は、腫瘍に近い位置のリンパ節から順々に進んでいくのに対し、血行性転移は、いきなり離れた場所に転移が生じることがあるのが特徴といえる。

がんには浸潤と転移があるため、手術でがん腫瘍の病変を切除したときには、腫瘍がすべて取りきれたかどうかを確認する必要がある。そこで、手術中に患者の検体から標本を作り、それをもとに病理医が診断する「術中迅速診断」が行われることとなる。術中迅速診断では、通常、診断までの時間節約のために、検体をパラフィンに埋め込む代わりに、液体窒素で瞬間凍結する。

⁶⁰ センチネル(sentinel)は、「斥候、見張り」を意味する。センチネルリンパ節は、腋窩(えきか)(=わきの下のくぼんだ所)にあり、悪性腫瘍病巣などの局所から流れ出たリンパ液が最初に入り込むリンパ節を指す。センチネルリンパ節を探し出し、摘出して生検するために、乳がんの位置の近くに放射性同位元素や色素を局所注射する。

⁶¹ 郭清とは、「癌(がん)の手術で、転移が起こる可能性が高い領域に含まれるリンパ節を、周囲の組織ごとひとまとめにして切除すること。」(「デジタル大辞泉」(小学館)より抜粋)

(参考) がん遺伝子とがん抑制遺伝子

がんの研究は遺伝子レベルでも進められている。「がん遺伝子」は、1979年にハロルド・ヴァーマスとマイケル・ビショップによって発見された⁶²。がん遺伝子は、発がんを誘発する。一方、これと反対に、発がんを抑制する「がん抑制遺伝子」もある。アルフレッド・クヌードソンが1971年に提唱した、発がんにおける突然変異の効果についての仮説により、多くのがん関連遺伝子が発見されている⁶³。

がん発症の要因を遺伝子レベルでみると、塩基配列の変化、つまり「突然変異」がみられる。それとともに、「DNAのメチル化⁶⁴」と呼ばれる遺伝子の変化も、発症に関与していることが明らかにされている⁶⁵。

まず遺伝子の変化を検査して、がんが発症した可能性のある人を抽出。つづいて生検などの病理医の診断を通じて、がんを診断。今後は、このような形で遺伝子検査が診断に活用される可能性がある⁶⁶。病理医は、病理診断による従来のがん診断とともに、遺伝子研究の成果をもとにした新たな検査法の構築に関与していくことが求められている。

(4) がん発症の仕組み

がん発症をひき起こすメカニズムについては、これまでにさまざまな研究が進められている。化学物質、放射線、ウイルス、細菌などが、特定の臓器に、がんを発症させる仕組みが解明されてきた。

① 化学物質

かつて特定の職業で、作業者ががんが多発するケースがあった。これは、「職業がん」と呼ばれる。イギリスでは、産業革命時に煙突掃除作業員に陰嚢がんが多発した。また、日本を含む各国で、建築物に用いられていたアスベストの工事作業者が、中皮腫を多く発症した。

② 放射線

放射線に被曝することで、遺伝子の突然変異が生じる場合がある。第二次世界大戦末期に、広島と長崎に投下された原子爆弾は、多くの市民に放射線被曝の影響をもたらした。その結果、戦後長期にわたり放射線による発がんをひき起こしたとされる⁶⁷。

また、原子力発電所の事故では、1986年に発生した旧ソビエト連邦のチェルノブイリ原子力発電所

⁶² この2人は、「レトロウイルスの癌遺伝子が細胞起源であることの発見」により、1989年にノーベル生理学・医学賞を受賞している。いずれもアメリカの学者。ハロルド・ヴァーマスは、医学博士。マイケル・ビショップは、免疫学者で微生物学者でもある。

⁶³ アルフレッド・クヌードソンは、アメリカの遺伝学者。がん遺伝子と、がん抑制遺伝子の不活性化の2つの打撃によって、がんが進行することを、「ツーヒット仮説」として主唱した。

⁶⁴ DNAを構成する4種類の塩基(アデニン、グアニン、シトシン、チミン)のうち、主に、シトシンにメチル基(化学記号は、 $-CH_3$)が付くこと。DNAのメチル化は、DNA配列自体には影響をもたらさない変化であり、「エピジェネティックな変異」と呼ばれる。突然変異と同様に、細胞が分裂しても異常が薄まることはなく、新しくできた細胞に異常が伝達される。

⁶⁵ 大腸がんでは、血液を採取して、DNAのメチル化を検査することで、便潜血と同程度の検査が可能になっている。

⁶⁶ なお、DNAのメチル化を検査・診断に限らず、治療に活かそうとする取り組みも進められている。遺伝子の発現をエピジェネティクスと呼び、それを活用したエピジェネティクス創薬が進められている。具体的には、DNAのメチル化を阻害するアザシチジンという化合物を薬剤として用いることで、がんの早期の段階で、治療を行うものなどである。

⁶⁷ 原爆症認定に関する「新しい審査の方針」(厚生労働省、平成20年3月17日、平成25年12月16日最終改正)によれば、悪性腫瘍(固形がんなど)と白血病について、被爆者救済及び審査の迅速化の見地から、現在の科学的知見として放射線被曝による健康影響を肯定できる範囲に加え、放射線被曝による健康影響が必ずしも明らかでない範囲を含め、「積極的に認定する範囲」が設定されている。

事故で、施設から近い地域において、放射線の感受性が強い子どもの甲状腺がん増加が問題となった⁶⁸。

このほか、太陽光の紫外線による日焼けが、皮膚がんなどをひき起こす危険性も指摘されている。

③ ウイルス

子宮頸がんの発症と、ヒトパピローマウイルス(Human Papilloma Virus, HPV)の関係が知られている。日本では、女性の若齢者に対してウイルス感染予防のために子宮頸がんワクチンの接種が勧奨されていたが、ワクチン接種を受けた人の一部に深刻な副反応が生じたことから、現在は積極的勧奨が中断されている⁶⁹。

また、肝炎のうち、B型肝炎とC型肝炎は、それぞれのウイルスに感染することで発症するとされている。これらの肝炎は、慢性肝炎、肝硬変、肝細胞がんへと進行していく恐れがある。

④ 細菌

細菌では、胃がんの発症と、胃の粘膜に生息するヘリコバクター・ピロリ菌の関係が有名である。近年、ピロリ菌への感染が、胃がん発症の重要な要素となることが解明されてきている。このため、ピロリ菌の除菌が推奨されている。

病理医は、引き続き、病理診断を通じて、がんの診療に貢献していくことが求められる。あわせて、病理研究の面で、がんの新たな検査法の構築に寄与していくことも期待されている。

7—新たな医療デジタル技術の活用

医療技術は、さまざまな面で進化を続けている。近年、特に、医療機器のデジタル化が進んでいる。そのうち、病理診断に関するものとして、AI(人工知能)と、バーチャル顕微鏡があげられる。

1 | 病理医はAIを上手に活用することが求められる

臨床医療にとって、病理診断の精度向上は重要である。近年、AIによる精度向上の取り組みが始まっている。2018年より、AIに病理画像を学習させて、病理診断を行わせるテストが開始されている⁷⁰。

(1) AIの判定の現状

AIの活用のためには、まず判定の精度向上がカギとなる。現状では、AIの判定は95%の精度を目標としている。この精度は、裏を返せば5%の誤りを生む結果となる。この水準では十分とはいえず、すぐにAIが病理診断を担う状況には至っていないとみられる。ただし、AIの診断精度は、今後、急速に上がっていくものと考えられる。人工知能システムそのものの性能が高度化するとともに、膨大な顕微鏡画像データを使ったAIの学習が進み、精度が向上することは間違いないとみられるためである。

(2) 病理医によるAIの活用

⁶⁸ なお、2011年の東日本大震災で発生した福島第一原子力発電所の事故に伴い、福島県では、震災時に概ね18歳以下だった福島県民を対象とする甲状腺超音波検査(県民健康調査)を実施している。

⁶⁹ 現在も、公費助成による接種は可能。万一、接種後に重篤な有害事象が発生した場合は、予防接種法に基づく救済制度の申請が可能で、因果関係の審査の後、必要な補償が受けられる可能性がある。

⁷⁰ 2018年より、一般社団法人日本病理学会は、国立情報学研究所と共同で、「AI病理画像診断システム」を開発している。AIによる診断は95%の精度を目標にしており、17の大学病院で同システムを実際に使って、病理医の診断結果と比較している。(「病気の診断に欠かせない『病理』を助けるAI(人工知能)」佐々木毅(東京大学、再発転移がん治療情報 最先端がん治療紹介、一般社団法人あきらめないがん治療ネットワークホームページ、2018年10月31日)をもとに、筆者がまとめた。)

そこで、将来的にAIが病理医の職を奪うのではないか、という議論が生じている。診断の正確性の面だけをみれば、いずれAIが病理医を凌駕する状況が生じるものと考えられる。しかし、病理診断は、病理医としての責任を伴うものである。人間ではないAIが、病理診断に伴う病理医の責任まで肩代わりすることはできない。今後、診断の責任の問題は、検討が進められる必要があるだろう。

このように考えると、現在ただちに、AIが病理医にとってかわる状況ではない。当面は、病理医が精度の向上したAIを上手に活用して、診断品質の改善や、診断作業の効率化を進めることが考えられる。ひとり病理医の病院で、ダブルチェックのためにAIを活用するといったことも考えられる⁷¹。

2 | バーチャル顕微鏡の活用で病理医不在を補うことが必要

医療技術の高度化の1つとして、顕微鏡による検体観察をデジタル化する「バーチャル顕微鏡」の開発が進められている。バーチャル顕微鏡には、「デジタル顕微鏡」、「遠隔顕微鏡」、「バーチャルスライド作製装置」の3つがある。いずれもプレパラートの標本データがデジタル化され、ディスプレイ上での確認や、ハードディスク等でのデータ保存が可能となる⁷²。

(1) デジタル顕微鏡

デジタルカメラを介して、プレパラートをディスプレイ上で観察できるようにした光学顕微鏡。人間の目の代わりに、デジタルカメラで顕微鏡を見ることとなる。

(2) 遠隔顕微鏡

デジタル顕微鏡に電動ステージを設置して、インターネットによる遠隔操作により、ディスプレイで観察できるようにしたもの。

(3) バーチャルスライド作製装置

プレパラート全体を撮影して、デジタル画像にする装置のこと。作製されたデジタル画像はクラウドやハードディスク等に保存される。画像は、倍率変換や観察部位移動などの機能を持つ、ビューアソフトで観察する。

これらのバーチャル顕微鏡を活用することで、遠隔病理診断の可能性が高まるものと期待される⁷³。たとえば、遠隔顕微鏡を用いて、手術中に採取された組織の標本を、遠隔地にいる病理医が診断する。これにより、病理医不在の病院における手術で術中迅速診断を行う「遠隔術中迅速診断」などの動きが広がっていくものとみられる。今後も引き続き、顕微鏡技術のデジタル化を進めて、病理医不足を補完し、病理診断の精度管理や効率性の向上を図ることが重要といえる。

⁷¹ なお、AIが進化してもプレパラートの標本作製は必要と考えられる。このため、臨床検査技師の役割は残るものとみられる。一方、HE染色は必要なくなるかもしれない。AIがもっとも読み取りやすい形式で細胞像を評価できればよく、人間の眼からみた見やすさは考慮の必要がなくなるからである。（「いち病理医の『リアル』」市原真著（丸善出版、2018年）を参考に、筆者がまとめた。） その場合、病理医のために、あえて染色作業を残すかどうか、議論が必要となる。

⁷² ただし、こうした高性能の顕微鏡技術が導入されても、プレパラートの作製は、従来と同様に必要と考えられる。

⁷³ 2012年の診療報酬改定より、遠隔術中迅速診断を含む遠隔病理診断は、データ送信側・受信側の医療施設があらかじめ社会保険事務局に届け出るなどの基準を満たすことで、保険医療機関間の連携による病理診断として、保険適用されるようになっている。

8—おわりに（私見）

本稿では、病理医の現状を俯瞰(ふかん)するとともに、病理診断の抱える課題や将来の動きなどについて、紹介していった。最後に、病理医に求められる変化について、私見を述べることにしたい。

(1) 病理医と患者のコミュニケーションを促すための仕組みをつくるべき

「自分の病気についてよく知りたい」「十分に理解して納得した上で治療を受けたい」といった患者のニーズは高まりつつある。病理診断を行った病理医は、臨床医とは異なる立場から、患者に対して病状の説明をすることが可能である。今後、患者のニーズを満たし、病理医と患者のコミュニケーションを促進するために、病院に病理外来窓口を設けるなど、仕組みづくりを進めるべきと考えられる。

(2) 病理医は、既存の病理診断技術と、新たな医療デジタル技術の融合を図るべき

これからますます、AI、バーチャル顕微鏡などの、医療デジタル技術の開発や高度化が加速していくであろう。これらの技術は、病理医をさまざまな形でサポートする可能性が高い。病理医に対しては、これまでに築いてきた病理診断の専門技術と、これらの新しい医療技術を融合させて、病理診断の精度向上や、業務の効率化につなげていくことが求められるものと考えられる。

(3) 新たな臨床医療を進めるために、病理医の育成・拡充を進めるべき

臨床医療では、遺伝子検査の活用などを通じて、患者の病状に合わせて効果的な治療を行う精密医療や個別化医療が進んでいくものとみられる。こうした新たな医療を進めるためには、病理医が、遺伝子を含めた病理診断の精度を向上させることが不可欠といえる。現在、病理医となる若手医師の数は、限られている。今後は、その育成・拡充を進めていくことが必要と考えられる。

今後、臨床医療において、病理診断を中心とした病理医の役割に対する期待は、ますます高まっていくものとみられる。引き続き、病理医を巡るさまざまな動向を注視していくことにしたい。

【参考文献・資料】

(下記1～6の文献・資料は、包括的に参考にした)

1. 「好きになる病理学」早川欽哉著(講談社サイエンティフィク, 2004年)
2. 「図解入門 よくわかる 病理学の基本としくみ」田村浩一著(秀和システム, 2011年)
3. 「患者さんに顔のみえる病理医からのメッセージ ～あなたの『がん』の治し方は病理診断が決める!～」堤寛著(三恵社, 2012年)
4. 「こわいもの知らずの病理学講義」仲野徹著(晶文社, 2017年)
5. 「症状を知り、病気を探る 病理医ヤンデル先生が『わかりやすく』語る」市原真著(照林社, 2017年)
6. 「いち病理医の『リアル』」市原真著(丸善出版, 2018年)

(下記の文献・資料は、内容の一部を参考にした)

7. 「社会医療診療行為別統計」(厚生労働省)
8. 「社会医療診療行為別調査」(厚生労働省)
9. 「年度別の剖検数」(一般社団法人 日本病理学会ホームページ)
http://pathology.or.jp/kankoubutu/all_hyou.html
10. 「死因究明のさらなる向上を目指して 1. 医療における病理解剖一剖検率低下を考える」深山正久(第110回日本内科学会講演会 パネルディスカッション)
11. 「人口推計」(総務省)
12. 「医療施設調査」(厚生労働省)
13. 「医師・歯科医師・薬剤師調査」(厚生労働省)
14. 「医療法等の一部を改正する法律の一部の施行に伴う厚生労働省関係省令の整備に関する省令」(平成30年厚生労働省令第93号, 平成30年7月27日公布)
15. 「個別改定項目について」(厚生労働省, 診療報酬改定)
16. 「病理検査報告書作成は医行為か? - 『国民のためのよりよい病理診断に向けた行動指針2015』における意味」佐々木毅(東京大学, 日本医事新報社 Web 医事新報, No. 4803)
17. 「高齢者介護施設における感染対策マニュアル」(平成24年度 厚生労働省老人保健事業推進費等補助金(老人保健健康増進等事業分), 2013年3月)
18. 「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」(文部科学省、厚生労働省、経済産業省、三省合同, 2001年3月)
19. “An estimation of the number of cells in the human body” Eva Bianconi et al. (Annals of Human Biology, 2013)
20. 「がん対策について」(厚生労働省ホームページ, 政策レポート(2012年))
<https://www.mhlw.go.jp/seisaku/24.html>
21. 「新しい審査の方針」(厚生労働省, 平成20年3月17日, 平成25年12月16日最終改正)

22. 「病気の診断に欠かせない『病理』を助けるAI(人工知能)」佐々木毅(東京大学, 再発転移がん治療情報 最先端がん治療紹介, 一般社団法人あきらめないがん治療ネットワークホームページ, 2018年10月31日)
https://www.akiramenai-gan.com/medical_contents/column/78431/
23. 「広辞苑 第七版」(岩波書店)
24. 「デジタル大辞泉」(小学館)
25. 「ブリタニカ国際大百科事典 小項目電子辞書版」(ブリタニカ・ジャパン)

(なお、下記2編の拙稿については、本稿執筆の基礎とした)

26. 「医療・介護の現状と今後の展開(前編)－医療・介護を取り巻く社会環境はどのように変化しているか?」篠原拓也(ニッセイ基礎研究所 基礎研レポート, 2015年3月10日)
http://www.nli-research.co.jp/files/topics/42282_ext_18_0.pdf
27. 「医療・介護の現状と今後の展開(後編)－民間の医療保険へはどのような影響があるのか?」篠原拓也(ニッセイ基礎研究所 基礎研レポート, 2015年3月16日)
http://www.nli-research.co.jp/files/topics/42289_ext_18_0.pdf