

「医師への質問」（「アイデアフォー通信第82号、pp.4-9、2012」より引用）

“乳がんの病理診断と病理検体の管理・利用に関する Q&A”

＜堤先生への質問＞（アイデアフォー、中澤幾子）

回答者：堤 寛（つつみゆたか）
藤田保健衛生大学医学部病理学教授

Q1）乳がんの病理診断に関して、術前・術中・術後の各段階で分かる情報と、それぞれの段階で不確定な情報をお教えてください。

A1）病理診断には、細胞診（主として、穿刺吸引細胞診）、針生検（コアneedle生検・マンモトーム生検）、術中迅速診断、術後の手術材料の組織診断があります。

- ① 細胞診と針生検は術前の確定診断に利用されます。いずれも、エコーガイド下で腫瘍に確実に針が刺さったことを確認の上で標本が採取されますので、診断の正確度は相当に高いです。細胞診では良悪性の判断はできますが、非浸潤がんか浸潤がんかの区別や、組織型の判別には向きません。ER、PgR、HER2の免疫染色は生検標本で行うのが原則ですので、臨床的にあるいは画像上、がんである確率が高い病変には細胞診は用いられない傾向にあります。どうせもう一度生検しなくてはならないからです。したがって、細胞診は主に、画像上、良悪性の鑑別が難しい病変のスクリーニングないし、良性病変であることの確認に用いられることが多いのです。
- ② 細胞診のもう一つの欠点は、標本づくりに知られざるコツが要ることです。注射針で吸い取った細胞をスライドガラスに貼り付ける必要がありますが、その際に、細胞がつぶれてしまったり、塗抹後に乾燥してしまったり、十分量の細胞が吹き出されなかったりすると適切な診断ができません。細胞を採取する外科医の技量に左右されますので、細胞検査士が外来に出向いて「検体処理」を適切にアシストすることが多くの施設で行われています。スライドガラス上に細胞を吹き付ける、圧搾する、摺り合わせるなどの技法があります。これが結構難しいし、流儀があります。細胞が乾いてしまうと、パパニコロウ染色は不適になってしまいます。
- ③ 乳がんの半数以上は「硬癌」なのですが、硬い病巣からは細胞が吸引しにくいので、細胞診標本上にごく少数のがん細胞しか見あたらない場合は、疑陽性と判断されることもあります。
- ④ 針生検からは、病変が確実に採取されていれば、治療方針の決定に必要な多くの情報が提供されます。最終診断、組織型、核異型度、リンパ管浸潤、ホルモン受容体、HER2などは、すべて病理診断に基づきます。診断が難しいのは、浸潤がんではなく、

非浸潤がんなのか良性の乳頭腫なのかの鑑別です。ときに、針生検標本では判別ができないため、腫瘍切除をお願いすることがあります（腫瘍全体をみて、良悪性の最終判断が行われるわけです）。

- ⑤ 術中迅速診断の役割は、切除断端の判定とセンチネルリンパ節への転移の有無が最重要です。この場合、臨床検査技師が組織を急激に凍らせて、クリオスタットとよばれる機械で薄い切片を作製します。迅速診断は病理医の重要な職務です。診断までの時間は、通常、10分程度です。通常のパラフィン切片と違って、どうしても標本のでき具合が最良ではないので、ときに判断が難しい場合があります。乳房の切除断端部やリンパ節のまわりには脂肪が多いのですが、脂肪は凍らないために、うまく切れないことが多いのです。脂肪をどうやって避けるかがよい標本づくりのコツになります。
- ⑥ 術後の病理検索は、手術で切除した乳房が対象になります。十分にホルマリンで固定したあと、「切り出し」とよばれる標本のサンプリングが病理医によって行われます。腫瘍の広がり、断端への進展が主たる検索内容です。もちろん、廓清されたリンパ節の検索も行われます。全摘標本からは代表的な部位を10カ所ほどサンプリングされることが多いのですが、温存切除された乳房からは、非常に細かく、多数の標本がサンプリングされることがふつうです。4~5ミリおきに切り出すため、多いときは100枚を超える標本が作製されます。温存手術では、とくに断端部の検索が重要になります。病理医泣かせです。大部分の症例では、針生検でER、PgR、HER2の検索がされているため、手術材料での免疫染色は行われません。
- ⑦ 不確定要因は、各段階で病理医の下す診断の一致率の低さが最重要でしょう。非浸潤性乳頭状病変では良悪性の区別、浸潤がんでは組織型（乳頭腺管癌、硬癌、充実腺管癌）と組織学的異型度分類（G1、G2、G3）の不一致が問題となります。断端の判定では、腫瘍が断端からほんの少し離れた部位にある場合に陽性とするかどうかは病理医間で必ずしも一致しません。リンパ節転移については、2ミリ以下の“微小転移”をどう記載するか判断がばらつくでしょう。ER、PgR、HER2については、免疫染色技術の未熟さがときに経験されます。免疫染色にもコツがあるのです。ときに、本来陽性のERが陰性と判断される偽陰性例がみられますし、HER2の2+の判定もやや微妙です。従来10%基準で陽性陰性を判断する施設と、最近1%基準で判断する施設のばらつきも経験されます。最近注目されているKi-67標識率については、いかに数えるかのばらつきが大いに懸念されます。

Q2）病理標本(パラフィンブロック)は半永久的に保存されます。一方、一部の病理診断は検査センターで行われています。そうすると、診断や治療のために採取された病理組織から作製された標本の保管状況はさまざまだと思われます。

A) 診断、治療が同じ施設で行われ、その施設に病理部門がある。

B) 診断、治療が同じ施設で行われ、その施設に病理部門がなく、外部に病理診断を委託している。

C) 診断、治療が別の施設で行われ、その施設のいずれかが外部に病理診断を委託している。

(1) これらの場合、病理標本の作製、保管はどの施設が行っているのでしょうか。

A (2-1) : 当然、標本を作製した施設で、パラフィンブロック、ガラス標本ともに保管されるのが大原則です。常勤病理医のいる病院はもちろんのこと、常勤病理医はいないが病理診断部門のある病院（病理担当の臨床検査技師が常駐）では、まず着実に施設内保管されています。この原則は、多くの検査センター（衛生検査所）でも通用するはずですが、病院の要求によって、パラフィンブロックを依頼病院に送付する場合があります。ガラス標本は 2 枚作製して 1 枚を依頼病院に、もう一枚を検査センター保管とする場合がありますが、ガラス標本を保管しない検査センターも相当数あると思われま

(2) 病理標本の保管について、保存期間、保管方法、2 次利用についての決まり（施設に対する義務的な規定）があるのでしょうか。あるとすればどのようなもので、どのような内容なのでしょうか。

A (2-2) : (社) 日本病理学会では、平成 16 年 11 月、細胞診・組織診に提出された「病理検体」を、ホルマリン固定後に保管される「病理臓器」とそれから作製した「病理標本」（パラフィンブロック、ガラス標本、肉眼・顕微鏡写真など）の 2 種に分けることを提案しました。「病理臓器」および「病理標本」を医学教育、病理業務の精度管理あるいは医療監視 (medical audit) に利用することは、本来の病理業務であり、目的外使用にあたりませんが、社会の理解を得る不断の努力が必要であるとしました。その上で、以下の提言をしました。

- A. 「病理臓器」は病理診断が確定した後に検体由来者や家族などから返却要請があった場合、正当な理由があれば、返却することがありうる。
- B. 病理診断に用いられた「病理標本」は保険医療機関及び保険医療養担当規則(昭和 32 年 4 月 30 日)に規定される「診療に関する諸記録」と見なすべきであって、一定期間、病院ないし施設で保管の義務を有するものと考えられる。従って、検体由来者や家族などの返却要請があったとしても、必ずしも返却の義務は負わない。
- C. 「病理臓器」、「病理標本」は何れも検体由来者や家族から病院長もしくは施設長が「信託(trust)」を受けており、適正に管理する義務を負うと思慮される。管理責任者である病理医は二者を不適正に（恣意的に）用いることは許されない。
- D. 信託を受けるには、検体由来者あるいは家族や代諾者から書面による承諾が必要である。

現在、病理検体の保存期間については、カルテ（診療録）に準じた保存期間（最低5年間）が妥当であろう、と日本病理学会は提唱しています。

現実的には、パラフィンブロックについては半永久保存が大原則です（病院の財産とみなされます）。ガラス標本についても、多くの施設で保管スペースの許す限り長期間（10年以上）にわたって保存されています。病理臓器については、半年～数年以内に、「感染性廃棄物」として焼却処理されている施設が多いはずですが、処理費用は、当然病院持ちであり、原則として、焼却処分に関するインフォームド・コンセントがとられています。細胞診のガラス標本については、疑陽性と陽性の標本のみ長期保存、陰性標本は一定期間で焼却する施設が多いと思われます（保存スペースが限られているためです）。

（3）患者が初期治療から長期の時間を経て再発などによって標本が必要になったとき、標本を借り受けることは現状では可能なのでしょうか。どのように請求すればよいのでしょうか。

A（2-3）：（2）に述べたように、多くの施設で可能だと思われます。もしガラス標本が処分されていた場合、あるいは長期間の保存で退色（染色が薄くなってしまって顕微鏡観察に耐えない状態になること）してしまった場合は、パラフィンブロックから薄切・染色をし直すことも可能です。手間と費用がかかることなので、院内手続きは病院ごとにさまざまでしょう。ただし、病理医自身が過去の標本を見直すことが診断上しばしば求められますので、すぐに借りられるガラス標本が手元にある場合も少なくないでしょう。

「どのように請求するか」はけっこうな難問です。臨床の担当医に依頼しても、病理標本の作製手順や保管状況を把握している臨床医は例外です。「わからない」とはいいいにくいので、「無理です」という言葉に置き換える医師が少なくないでしょう。病理診断部門に直接話ぐれば、多くの場合、協力してもらえはるはずですが、病理外来やセカンドオピニオン外来がない場合は、アプローチが難しいですね。外来で、臨床医に病理診断部門へ電話連絡してもらおうのが一つの方法でしょう。思い切って、病理医や病理検査技師に直接依頼する（電話・ファックス・メール）のもいいかもしれませんね。

（4）借り受けることが不可能な場合もあるのでしょうか。それはどのような場合なのでしょうか。

A（2-4）：（3）に述べた理由で、無理だと断られる場合がありえますね。その場合、たとえば、私のように間を取り持つ病理医にお願いしてみるのがいいかもしれません。プロ同士ならさうとう程度、融通が利きます。別の病院の病理医が、過去の標本をみたいと申し込んだ場合は、よほどでないとは断りにくいものです。

Q3) 生きている患者由来の細胞や組織の所有権について、日本にはきちんとした法的規制がない。そのような中、「日本病理学会の提言」、それを受けた外科系学会のコンセンサスが得られたそうですが、これを知る患者や市民は少ないと思います。ここで問題となるのは、ヒト由来の組織や細胞の研究利用に関してですが、これらは、患者の個人的な危険性の回避という問題にとどまらず、医学の進歩、生命倫理や人権に結びつく問題であり、患者として市民として関心を持つべきと考えます。ヒト由来の細胞、組織の所属や研究利用に関して、患者や市民が考えることを支援していただきたいと思いました。

(1) ヒト由来の組織や細胞が、どのように医学研究や教育に役立てられているのか。

A (3-1) : 細胞や組織を対象に、免疫組織化学 (免疫染色)、*in situ* hybridization 法といったさまざまな染色法を用いた研究をすることができます。パラフィンブロックから切片を薄切して、「染め物」をするわけです。さらに、標本から抽出した DNA や RNA といった遺伝子を用いて、遺伝子変化や病原体の検索をすることも可能です。私は、180 年前に解剖された標本の染め物をしたことがあります (ギネスブック並みです!)。第二次世界大戦中に解剖され、長期間ホルマリン液の中で保存された病理臓器から病理標本を作り直して、結核菌や C 型肝炎ウイルスの証明に使ったこともあります。とてもめずらしい疾患の研究には、とくにこうした過去の財産を発掘することが重要となります。

典型例・定型例や特殊な症例を学生や研修医、技師、さらに病理医や臨床医の教育に用いることも頻繁に行われています。こうした場合、臨床情報をあわせて使わせていただきますが、氏名や住所が明らかにされることはありません。

「症例報告」に病理検体が用いられることも頻繁にあるわけですが、患者さんの特定につながるような個人情報の使われ方は決してされません。個人レベルで注意するのはもちろんですが、論文として投稿された雑誌の審査もきわめて厳密なのです。したがって、症例報告に関する患者さんからの同意はとらないのが大原則となります (もし、インフォームド・コンセントをとらねばならないと決められた場合、性感染症、遺伝疾患などの症例報告は著しく制限され、医学の進歩に大きなブレーキがかかってしまうでしょう)。(社)日本病理学会は、個人の特定が難しい症例報告の仕方の原則を提唱しています (平成 13 年 11 月 : 症例報告における患者情報保護に関する指針)。この提案をきっかけに、多くの学会が自主基準を設けております。

(2) ヒト由来の組織や細胞が医学研究や教育に使われるときに、提供者に生じる危険はいかなるものなのか、とそれを回避するためにどのような配慮がなされているか。

A (3-2) : 上に述べたように、現在の個人情報の管理は厳密です。ご安心ください。ただし、たとえば症例報告する場合は、〇〇病院の△△医師による発表であることは明確です。その病院で◇◇年にあったとてもめずらしい病変をもつ患者さんは、見る人が見れば、たちどころに個人の特定が可能でしょう。報告対象が遺伝性疾患や性感染症、外陰部

病変などの場合は、とくに問題になり得ます。このような場合に限って、インフォームド・コンセントをとることが要求されることがあり得ます。以前、(社)日本病理学会が毎年編集している日本病理剖検輯報に出身地と職業の記載が要求されていた時期がありました。ある小さな町の僧侶とある場合、すでに個人が特定されると指摘を受けて、この点は改善されたという歴史があります(この僧侶の死因はエイズでなく胃癌だったので、大事になりませんでした!)

- (3) 今日では医学研究は遺伝子にかかわるものが多くあると思われます。研究によって得られた患者の健康に関する重要な問題を患者が知る権利、知らない権利についてどのように考えられているのか。

A (3-3): 「文部科学省、厚生労働省、経済産業省、三省合同 ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」(2001年3月)に準拠して、遺伝子研究には大変厳しい審査基準が設けられています。勝手に遺伝子の研究をして発表することは許されません。この場合の「遺伝子・ゲノム」は親から子に伝わってゆく場合を指します。病原体の遺伝子や“体細胞”での遺伝子発現(特定の細胞で特定の遺伝子が発現してタンパク質に翻訳される過程)はこの倫理指針対象ではありません。ただし、後者の場合でも、臨床研究・疫学研究に関する倫理指針で、各施設の倫理委員会の承認が得られないと研究が開始できません。たとえば、最近私が行った乳がん(とくにアポクリン癌)におけるER、PgR、AR(アンドロゲン受容体)、HER2といった各種マーカーの免疫組織化学的研究でも、大変厳しい学内審査が行われ、研究概要をホームページ域に公開することが条件付けられました。

こうした倫理審査の末に行われる研究成果は、学会や学術論文上に発表されますが、通常、患者さん個人に情報が還元されることはありません。その旨のインフォームド・コンセントがとられますし、とくに遺伝子研究の場合、連結不可能匿名化(つまり、だれの検体だかわからないようにすること)が研究そのものの前提条件となっている場合も少なくないため、情報還元そのものが不可能なことがあるわけです。いったん、インフォームド・コンセントで研究使用に患者さんが同意した場合でも、いつでも研究使用の停止を要求することができるのも重要な条件となっています。

ちなみに、研究の結果、特許を取得して、研究者や研究施設に研究費が入るようになったとしても、検体提供者に金銭的な利益は還元されない点も明記されています。

患者の「知らない権利」と守ることはとても難しいですね。なぜなら、知りたくないかどうか、を訊くことができないからです。「きっと知りたくないだろう」と研究者仲間が想像する以外に、どうしたらいいのか、解決方法が見つからないのです――。

- (4) ヒト由来の組織や細胞の帰属や医学研究・教育利用について、現在のコンセンサスに至るまで、歴史的にどのような議論がなされてきたのか、現在のコンセンサスは最終的なものなのか、今後解決してゆくべき問題があるとしたらどういったことなのか。

A (3-4) : とても難しい質問ですね。たとえば、A 2-2で答えた(社)日本病理学会の見解(平成16年)がまとめられる前には、以下に述べるような経緯がありました。

日本病理学会は平成14年度に以下の見解を提示した。

「病理検体の保管は患者の尊厳とプライバシーが保護される形でなされなければならない。これらの配慮は診断書、顕微鏡標本、パラフィンブロックあるいは肉眼写真についてもなされる必要がある。

なお、病理組織診断終了後の臓器・組織あるいは顕微鏡標本は患者本人に帰属する。従って、返却を求められた場合は、それに応じる必要がある。」

「生命倫理」や「医の倫理」は時代や社会の変遷により変化するものであるが故に、絶えず検証・評価を重ねる必要がある。このため、日本病理学会倫理委員会では外部委員を加え、検討を重ねた。その結果、現時点における病理医の医療における任務、社会に対する責務を考慮すると、平成14年度見解は必ずしも適切とは見なし得ないとの結論に達した。

現時点では病理検体(細胞診断、生検および手術に由来する検体)の保管・管理・利用に関し、以下の如く思慮される。

「検体由来者である患者やその家族から病理検体の全部あるいはその一部の返還要請があったとしても、正当な利用や適切な管理が担保されない限り、返却・譲与すべきではない。医療機関あるいは病理医としての業務遂行、すなわち病因と病態の解明に支障が生じ、加えて、公序良俗に反する可能性が否定できないからである。」

現在のコンセンサスは絶対ではないので、今後も可変的でしょう。ただし、医学・医療の進歩を著しく阻害するような過度の規制は、患者や市民のためにならない点も重要な視点だと思います。個人の権利と公共の福祉の重みづけの問題でもあります。憲法23条の保証される「学問の自由」とのかねあいも出てくるでしょうね。

私的な見解としては、医療に対する不信感を根底に考えるのではなく、医療の(医師の)良心を信じていただくことを原点に物事を考えてほしいなあと思います。

憲法のない英国の法体系の原則は「trust(信頼・信託)」にあるそうです。世間や医療のもつ自浄能力を信じて託すということですね。

病理臓器の所有権に関しても、私個人は、“トラスト”の原則に則って、臓器の管理を病院に移管する(臓器を寄贈する)形が最良だと信じています。個人の特定ができるような使い方をしない、悪用しないことを信頼してもらいたいものです。(社)日本病理学会ではまだそこまで踏み込んでいませんが、みなさま、いかがでしょうか？

検体使用のインフォームド・コンセントに関しては、一時、「個別同意」が絶対視されました。つまり、病理検体のみならず、血液や腹水といった検査用の検体を研究・教育や精度管理に利用するには、一つ一つ患者さんから同意書をとらねばならないとされたのです(yesと言わなければ使えない!)。その結果、超忙しい臨床医がインフォームド・コンセント書類を提示しない場合が増え、使いたくても使えない病理検体が急増しました。研究活動に大きな障害が生じたのです。現実的に、研究などへの使用を拒否する人は例外中の

例外なので、この仕組みは効率的なものとは言えなくなりました。そこで、藤田保健衛生大学病院では、数年間の議論ののち、「包括同意」方式に切り替えました。つまり、Noと言われた場合だけ使わない方式です。病院に包括同意に関する説明を掲示し、印字した書面を配布するのです。99.9%が yes の場合にとっても有効な仕組みだと私は信じます。

(5) 海外ではこのような問題に対して、どのように考えられているのか、どのような法律や指針があるのか。

A (3-5) : 上に述べた日本の基準はおそらく世界一厳しいものでしょう。米国では、病理臓器の所有権は病院に属することになっていますし、病理標本や臓器そのものさえもが通販で帰るような仕組みがあります。英国では、上記した trust の考え方が原則となっています。医療者にとって、人体材料を用いた研究をするのも一苦勞の時代になっているのは紛れもない事実なのです。