

特集：加齢で起こる病気の検査と治療薬**びょうり（顕微鏡）検査と、がんのおくすり**

山下 理子

徳島赤十字病院病理診断科

(平成30年3月7日受付) (平成30年4月9日受理)

はじめに

加齢で起こる病気の検査と治療薬について、「がん」について考えてみたい。現在、がんに関する情報は巷にあふれているが、大づかみに理解しにくくなったように感じられる。以前は、たんに「悪性のはれもの」という説明でよかったものが、腫瘍の生物学的なふるまい、遺伝子増幅や転座などが見出されたことで、分類が多くなり、同時に腫瘍名の統合や消滅も進み、さらに、分子標的薬を中心とした新しい薬剤の登場により、薬剤とそのターゲットによる新しい分類も登場したことなどが、理由としてあげられるだろう。

高度な医療は高額な費用が掛かることも多く、病院の支払窓口では、「診察だけしか受けていない日に、一万円以上の支払いが発生したが、どのような検査をしたのか」などといったような質問も聞かれている。

このような現状をふまえ、本稿では、普段、あまり目にする事のないであろう病理診断の過程を紹介し、高齢化がすすむ地方の病理検査室からみた、がん治療の展望について述べる。

■がんについて

がんは遺伝子の老化で起こると言われ、高齢化率とがん罹患率のカーブの形は、ほぼ同じである。また、徳島県の高齢化率は、2016年には31.8%と日本で5位であり、世界最高レベルである¹⁾。

がんは、全身あらゆる臓器にでき、がんの組織型や分化度に基づいた名前が沢山ある。これらの名前や疾患の定義は、通称 blue book とよばれる WHO Classification of Tumours シリーズの改定などとともに、絶えず変化している。

さらに、同一の組織型の中にも、増殖スピードが違うものが存在し、これらも組織型として表現され、治療や

臨床対応が異なることは注意に値する。これらは The good, the bad, the ugly と3つに分類されることもあり、上皮性の癌にも当てはめることができる(図1)²⁾。

がんは、命に係わる重大な病気であり、しばしば救急対応や濃厚な医療も必要となるが、介護を受ける理由としては全体の2.3%で(図2)³⁾、末期になるまで介護を受けることなく、自己決定しながら生きられる病気ともいえる。

高齢化がすすむ地域のがん診療の現場では、がんの多様性、有効な治療薬があること=Druggable であることなどを踏まえた説明と、患者さん自身のリビングウィルが大切となってくる。

■病理業務について

WHO blue bookの執筆者の多くが病理医であることから、病理医は「がん」を俯瞰しやすい。病院病理医は、「がん」という病名を決定しているが、病理医が行う仕事の大きな柱である組織診断の過程をご紹介します。

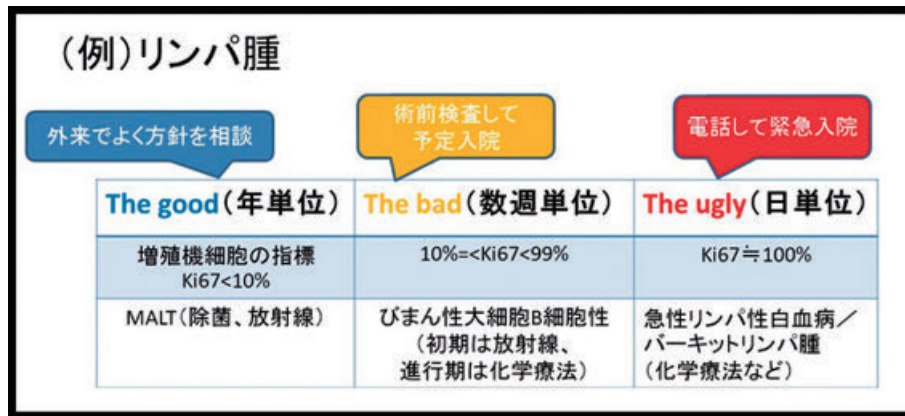
受付：手術室で切除された臓器や、内視鏡室で行われた生検材料などが、10%中性緩衝ホルマリンに入った状態で到着する。

切り出し(図3a)：腫瘍の最深部や腫瘍の広がり最もよくわかる部分を2×3cm程度に切り取り、ブロックに収め、金属の蓋をする。臓器の断面の写真の撮影も行う。

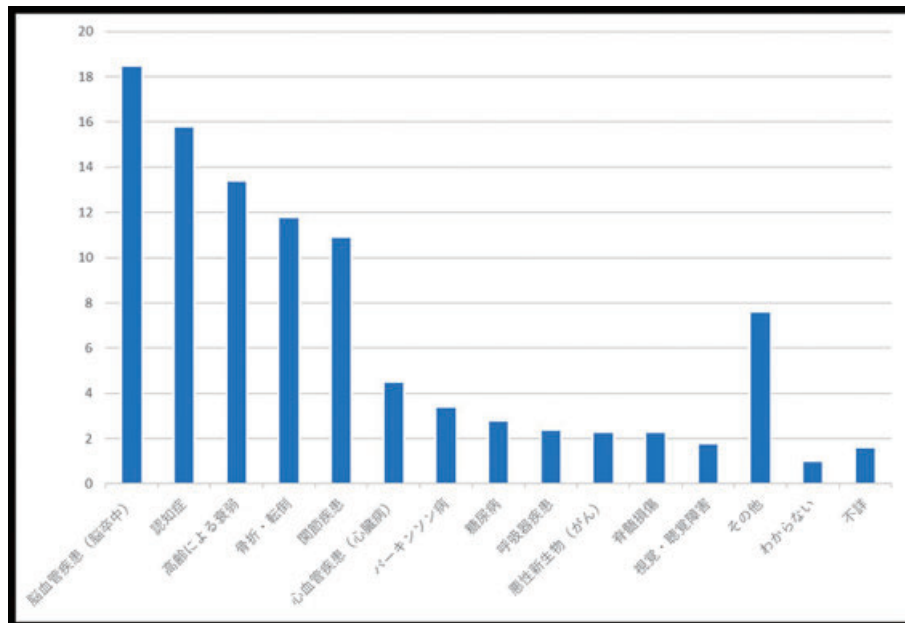
自動固定包埋装置：蓋をしたブロックは、数時間かけて、順次高濃度となるアルコールに置換され、最終的に親油性となり、パラフィンを浸透させる。

包埋：ブロックに収まっていた組織を、ブロックの背に甲羅のようにつけて固め、パラフィンブロックが完成する(図3b, c)。

薄切：完成したパラフィンブロックを4ミクロンの薄



(図1) 癌の増殖スピードの分類 (文献2より筆者作成)
非ホジキンリンパ腫という一つの悪性腫瘍の組織型の中に、進行の速さの違う亜型が存在し、治療方針や臨床対応が異なる。



(図2) 介護が必要になった原因の構成割合 (単位%, 文献3より筆者作成)
脳血管障害や認知症や高齢によるものが上位で、がんは脊椎損傷と同じく下位である。

さに削って、一枚一枚スライドガラスに乗せて、進展台の上で乾燥させる (図3 d)。

染色：乾燥したガラス標本を各種染色液に浸し、HE染色や、特殊染色を行う。

封入：染めあがった標本に、封入材をつけたカバーガラスをかける。

ラベリング：ラベルを貼付する。

診断：病理医のもとに標本が供され、病理診断では、

持続不可能な形態であることなどを重視してがんの診断を行う。

診断後のパラフィンブロックを用いれば、いつでも免疫染色やFISHやPCRなどを行うことができる。パラフィンブロックは全世界の病院に保管されていることから、がんの治療に関する検査のインフラとなっている(図4)。



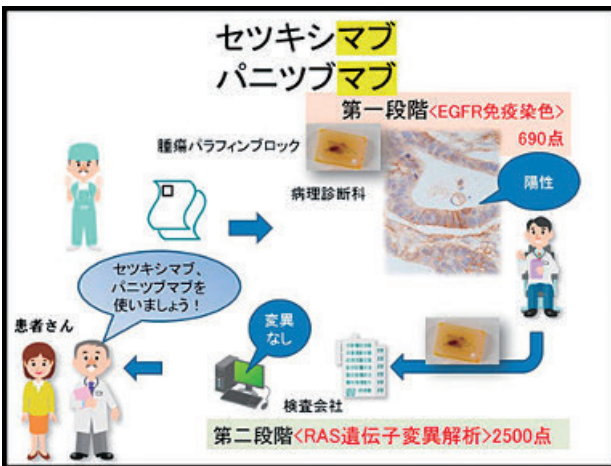
(図3) 病理標本作成の過程

- a. 切り出し。現在では、ホルマリン暴露を最小限とする切り出しシステムが、多くの病院に導入済みである。
- b. 包埋。組織をパラフィンを満たした金属の鋳型内に埋めている様子。
- c. 元々の組織を入れていたプラスチックのブロックを鋳型の上のせ、鋳型を外すと、パラフィンブロックができて上がる。
- d. 薄切。パラフィンブロックを4ミクロンの薄さに削って、スライドガラスに乗せて乾燥させる。

因子レセプターであるEGFRを起点とする、EGFR-MAPK-RAS-RAFの経路は、がん増殖の王道であり、「ニブ」と名付けられる小分子薬は、内服でがん細胞に到達し、細胞内からこの経路をブロックする。一方、「マブ」と名付けられる抗体薬は点滴で処方され細胞外の受容体をブロックする(図5)⁴⁾。この際、抗体薬は細胞内には入れないため、細胞内の経路に変異が起こり、増殖の命令が出ている場合には、薬効が期待できない。したがって、大腸癌治療薬であるセツキシマブ・パニツブマブ等では、細胞表面に薬剤のターゲットとなる抗原が存在するかどうかを調べるための免疫染色に加え、RAS遺伝子など経路にある細胞内分子の遺伝子変異検査も行われる(図4)。2012年までの分子標的薬(図6)および、免疫チェックポイント薬を含む、2017年までの分子標的薬は極めて数が多いが、「ニブ」「マブ」「がん増殖の王道」「免疫チェックポイント薬」が関係するものはほぼ、パラフィンブロックを用いて何らかの検査が必要となる。

■病理・・・今でしょ！

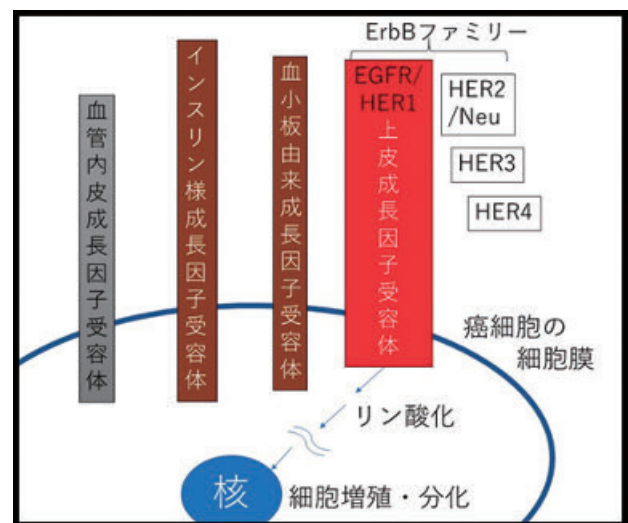
日々新しい情報があふれる現在の病院では、医学的、経済的、倫理的な妥当性について俯瞰し、患者さんに適切なアドバイスサービスができるスタッフが求められている。彼らが臨床医とともに自己決定の文化を地域で育てていくならば、現代は文字通りきわめて恵まれた時代



(図4) 大腸癌における分子標的薬適応を決める検査
抗体薬では、2段階の検査があることに注意。

■がん増殖の王道

がん細胞が増殖するまでには、がん細胞表面から核まで続く、リン酸化の道がある。これらのうち、上皮増殖



(図5) がん増殖の出発点は細胞膜 (図は筆者作成)
上皮成長因子受容体である広義のEGFRファミリーに、狭義のEGFR、HER2が含まれている。

大学放射線科 川中崇先生に，厚くお礼申し上げます。

文 献

- 1) 黒田茂夫. なるほど知図帳日本2018 ニュースと合わせて読みたい日本地図 昭文社2017
- 2) Christopher D. M. Fletcher MD FRCPATH. Diagnostic histopathology of tumors, second edition, Churchill Livingstone, UK, 2000, pp1133.
- 3) 厚生労働省. 国民生活基礎調査の概況. 統計表 第14表. 2013
- 4) 福井朋也, 西尾和人: 分子標的の基礎. 病理と臨床, 24: 578-585, 2006
- 5) 日本医師会. 診療科別の最低必要な医師数（現状との比較）医師確保のための実態調査. 2008

Pathological Examinations and Cancer Drugs

Michiko Yamashita

Tokushima Red Cross Hospital, Division of Diagnostic Pathology, Tokushima, Japan

SUMMARY

The aging rate of the Tokushima prefecture is reaching globally top levels, while its cancer morbidity rate also rises. Malignant tumors can develop from almost any site in the body. Each tumor has unique, individual growth speeds. In pathological examination, a histological name is determined as detailedly as possible to clarify the growth pattern and the treatment strategy of the tumor. Malignant tumors can be lethal, but according to one study they hardly require prolonged nursing care.

Histological diagnosis requires the following procedures: tumor identification, surgical dissection, fixing, dehydration, paraffin embedding, thin sectioning, staining, sealing, labeling and microscopic observation. Formalin-fixed paraffin embedded blocks, which help in the indication of molecular targeted drugs are generated through these processes. Since many targeted therapies block the EGFR-RAS-MAPK pathway, it is potentially one of the main mechanisms of cancer growth.

Our most urgent needs include appropriate explanations about variety and “draggability” of the cancers and cultivating patients’ “will to live.” To maintain the dignity of cancer patients, we must assemble a fully developed cancer team that includes active pathologists in each local community.

Key words : cancer, pathology, formalin-fixed paraffin embedded block, FFPE, molecular targeted drugs