

特 集

癌の病理

獨協医科大学 病理学 (人体分子)

小野 祐子 藤盛 孝博

要 旨 腫瘍 tumor は、新生物を指す用語として用いられ、細胞の自律性増殖によって形成される不可逆的な病変として定義される。本稿の主題である「癌」は悪性腫瘍一般（癌腫と肉腫を含む）をさすこともあるが、悪性上皮性腫瘍として捉えられる事が多い。本来、腫瘍の良悪性は、形態変化ではなく、その病変が浸潤・転移をきたすか否かというような生物学的性質により区別されるものである。しかし、病院業務のなかでは、形態学的診断の重要性も高い。腫瘍の良悪性の鑑別には、1) 細胞異型、2) 細胞増殖活性、3) 浸潤、4) 転移、といった項目が重要である。また、形態変化のみからは診断困難な癌も少なくなく、そのような症例では免疫組織化学や遺伝子工学的検索の結果が応用される。

Key Words : 新生物, 癌, 病理, 免疫組織化学, 分子病理

はじめに

本稿は医学生や研修医を対象として企画されたものである。腫瘍の定義や癌の病理所見などの総論的な項目や、HE染色像のみからは確定困難な癌の検索方法、免疫組織化学における留意点、分子病理学的検索などについて概説したい。

癌の定義

腫瘍 tumor は、炎症によって引き起こされた局所の腫脹を語源とするものである。現在では、新生物を指す用語として用いられている。腫瘍は細胞の自律性増殖によって形成される不可逆的な病変として定義される。「自律性」という語には多様な解釈が生じる。新生物 neoplasia という語も腫瘍と同様の意味で使われる。腫瘍（新生物）は、良性と悪性、上皮性と非上皮性に大別される。腫瘍には、単一の組織に由来するもの、単一の胚葉で一つ以上の組織に由来するもの、二つ以上の胚葉および組織成分に由来するものがある。単一の組織成分に由来する腫瘍として、上皮組織由来、間葉系組織由来、神経組織由来と大別されることもある。

本稿の主題である「癌腫」は悪性上皮性腫瘍を指すが、「血液の癌」や「骨の癌」といったように、非上皮性腫瘍を含む悪性腫瘍全般（癌腫+肉腫）に用いることもある。癌という呼び名は単語の最初あるいは途中にある場合は悪性腫瘍一般を指し（例；癌治療、癌研究など）、

単語の末尾にある場合は癌腫を指す（例；大腸癌、胃癌など）というルールがある。

形態変化と組織型・分化度

癌腫（以下、癌：上皮性悪性腫瘍）は、発生母地によって分類することができる。組織標本の基本的な染色である hematoxylin eosin (HE) 標本を用い、光学顕微鏡で観察される所見のなかに、発生母地への模倣や発生母地の形態学的な名残が認められるからである。病理診断において、扁平上皮癌、腺癌、移行上皮癌といった組織型を確定できるのも、それぞれの病変が、細胞単位、あるいはその構造（細胞の配列）において、扁平上皮、腺上皮、移行上皮との類似点を示すためである。発生母地の特徴が明らかであれば高分化な腫瘍（図1）、発生母地の特徴が乏しければ低分化な腫瘍といえる（図2）。しかし、症例によっては発生母地との形態学的な類似性を見いだすのが困難な腫瘍も少なくない。肉腫様変化を示す癌（図3B）や、内分泌細胞癌（図4）などはその例に含まれる。腎細胞癌、肝細胞癌、膵原発の腺癌などでは肉腫様変化を示すことがまれではなく、食道や上気道に発生する扁平上皮癌も時に肉腫様変化を伴うことがある。このような例は真の癌肉腫（=上皮性と非上皮性、両方の悪性成分を併せ持つ）とは異なることから、「いわゆる癌肉腫；so-called carcinosarcoma」と呼ばれることがある。HE染色所見のみから診断確定が困難な腫瘍の検索に有用なのが免疫組織化学である。

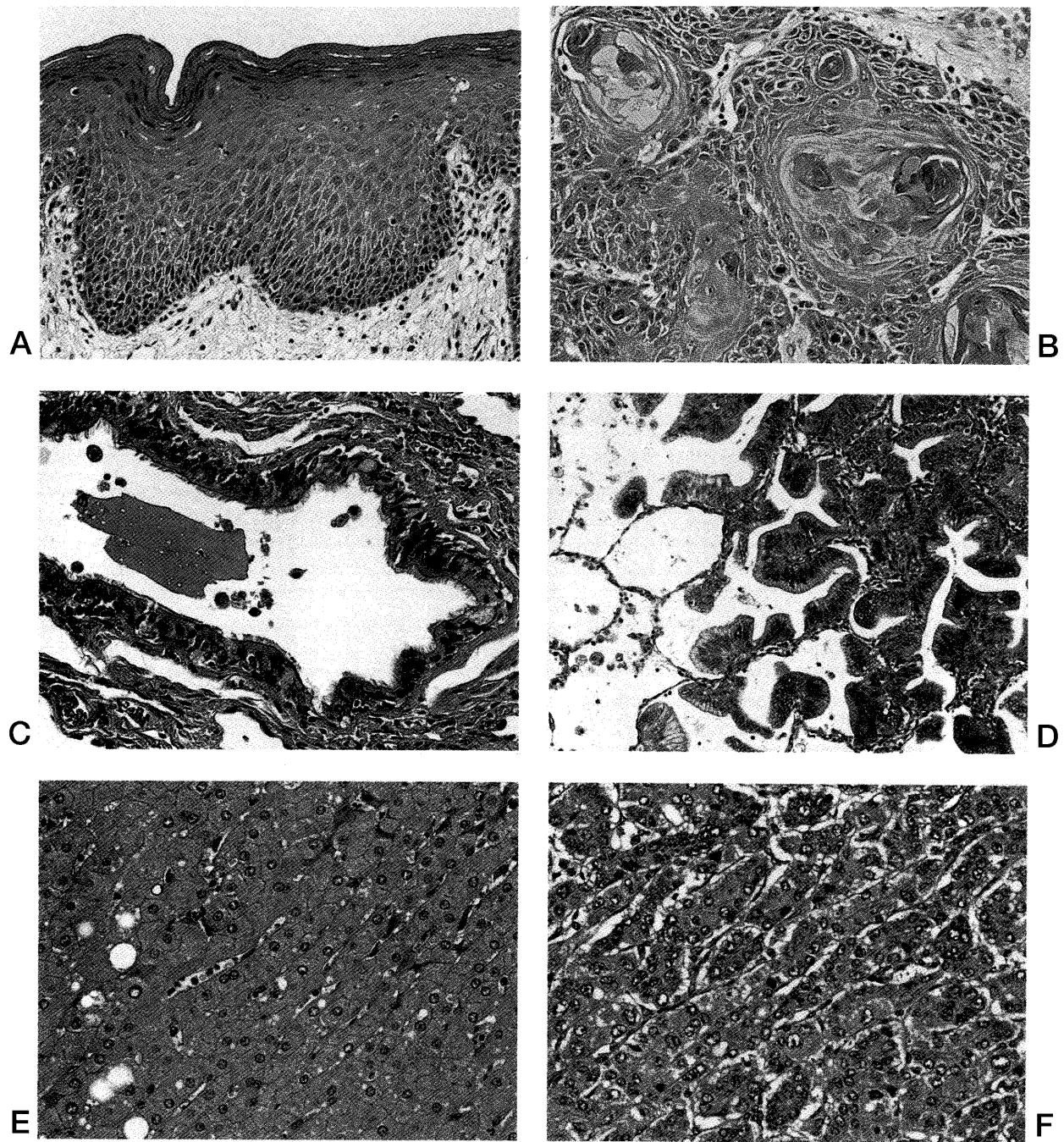
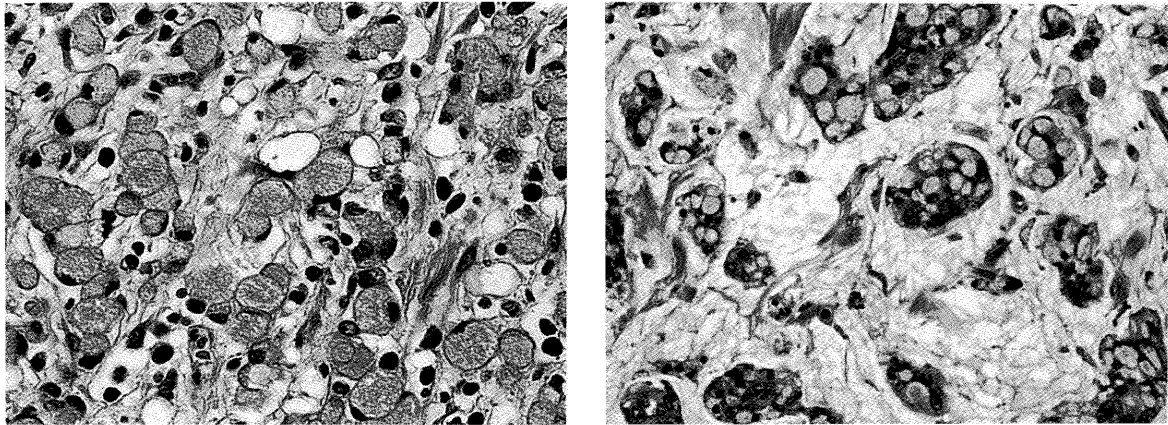


図1 正常組織と高分化な癌。口腔の扁平上皮 (A) と高分化型扁平上皮癌 (B)。肺の細気管支 (C) と腺癌 (細気管支肺胞癌) (D)，肝組織 (E) と高分化型肝細胞癌 (F)。発生母地への類似がみられる。

免疫組織化学と検索上の留意点

免疫組織化学は、抗原抗体反応の応用によって組織に存在する特定の蛋白を反応させる手技である。免疫組織化学の染色および評価においては、陽性対照のプレパラートを同時に置き、適切な染色がなされているかどうかを確認する必要がある。また、細胞膜、細胞質、核など、

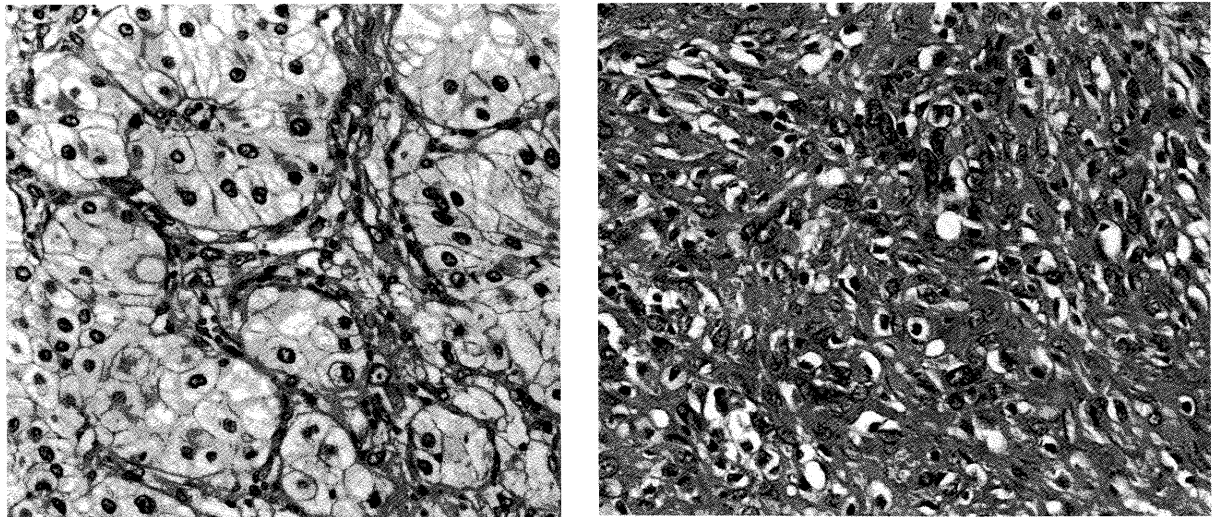
陽性所見の細胞内局を観察することも重要である (図5)。腫瘍の免疫組織化学では、発生母地とは異なる局在¹⁾や、蛋白の消失^{2,3)}が意味を持つこともある。なお、ホルマリン固定によって検体の抗原性がマスクされることもあり、固定時間やホルマリンの濃度、抗原の賦活法によっても染色結果が異なる。抗原性の賦活化にはマイクロウェーブやオートクレーブがしばしば用いられる



A

B

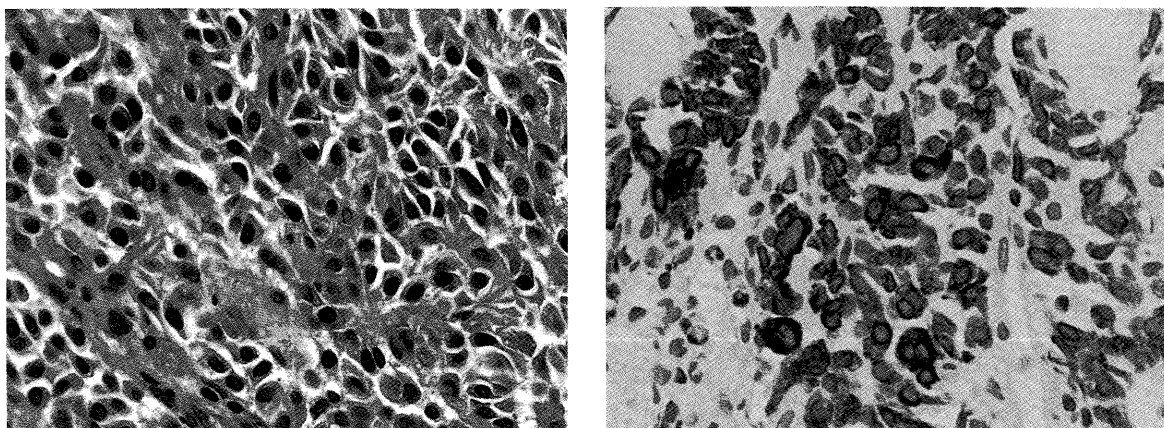
図2 印環細胞癌 (A) と粘液癌 (B) は、いずれも粘液産生が明らかな腺癌ではあるが、管腔形成は不明瞭である。



A

B

図3 肉腫様の形態を示す癌。定型的な腎細胞癌 (A) と肉腫様癌 (B)。



A

B

図4 胃の内分泌細胞癌。粘液産生も管腔形成もみられない。非上皮性腫瘍との鑑別も必要であるが部分的には上皮性の結合が疑われ (A), 免疫組織化学では内分泌細胞のマーカー (クロモグラニン), 陽性である (B)。

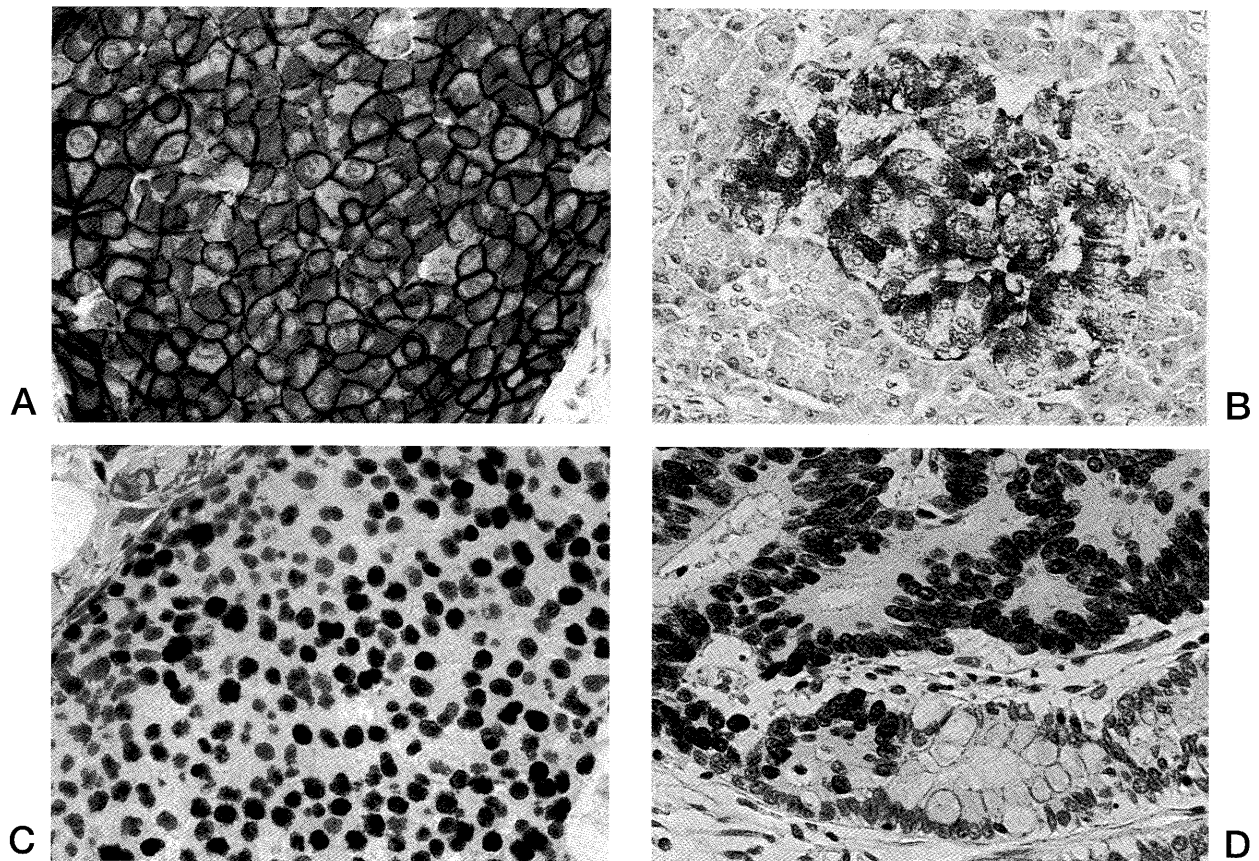


図5 免疫組織化学の陽性像と細胞内局在。細胞膜に陽性の上皮型カドヘリン (A; 乳管癌), 細胞質に顆粒状に陽性を示すクロモグラニンA (B; 正常の膵組織のランゲルハンス島), 核に陽性を示すエストロゲンレセプター (C; 乳管癌) と P53 (D; 大腸腺癌)。

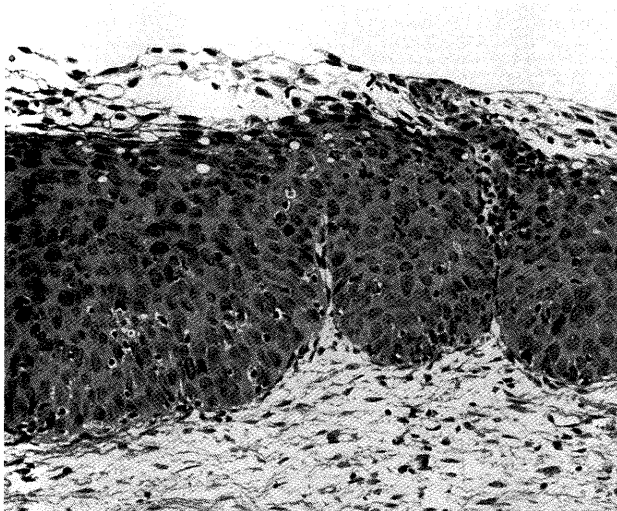


図6 子宮頸部の上皮内癌 (CIS)。扁平上皮は、基底層から表層までの全層が異型細胞で置換されている。基底膜を破壊する浸潤像はみられない。図1Aの正常扁平上皮と比較すると極性の消失が明らかである。

が、抗体の種類によっては賦活法が限られる場合もある。免疫組織化学が由来組織の同定に有用であることは言う

までもないが、検体を提出する医師には「HE染色標本で確定困難な腫瘍」では特に、腫瘍の発生部位や大きさ、進展形式、年齢、性別、既往歴、家族歴などの基本的な臨床所見が有用な情報であることを認識してもらいたい。

腫瘍細胞の異型度と病理診断

腫瘍は実質（腫瘍細胞）と間質（腫瘍細胞のあいだを埋める非上皮性組織）からなる。腫瘍の良・悪性の鑑別では、構造異型や細胞異型、増殖活性、浸潤、転移などが形態学の手がかりであり、これらは病理学総論の教科書に必ず記載されている項目である。これらのうち、腫瘍細胞の間質への浸潤は癌の診断における重要な所見であるが、生検された時点で浸潤が無くても、悪性腫瘍と認識できる細胞異型や極性の消失がある場合、さまざまな臓器で上皮内癌 (CIS) (図6) という診断名が用いられている。これは癌の本来の定義からみれば例外的な評価といえるかもしれない。一方、「低異型度の癌」とされる特殊な癌も存在する。消化管のいわゆる極高分化型腺癌 (high grade dysplasia⁴⁾, high grade adenoma)

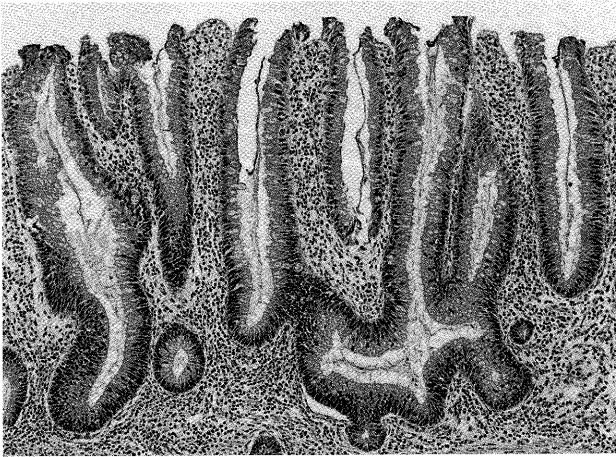


図7 潰瘍性大腸炎症例にみられた癌（文献6より引用）。平坦な病変であり，肉眼的にも組織学的にも診断困難であった低異型度の腺癌である。遺伝子学的検索でP53変異が明らかになった。

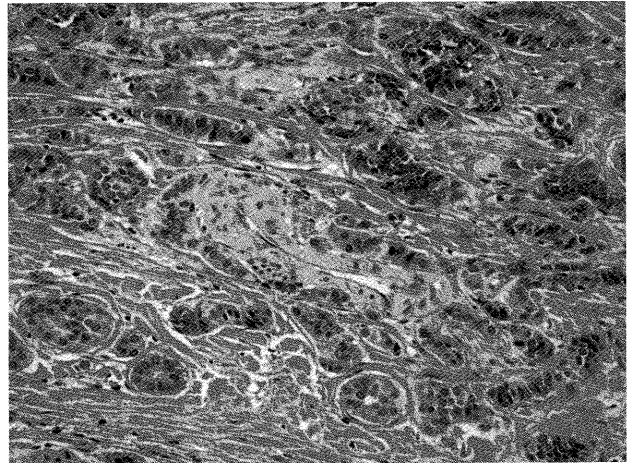


図8 大腸のカルチノイド，比較的均一で類円形の腫瘍細胞が索状構造を伴い増殖する。血管壁への浸潤を認めた。カルチノイドのリンパ節転移は腫瘍径と相関するが，異型度や脈管浸潤とは必ずしも相関しない。

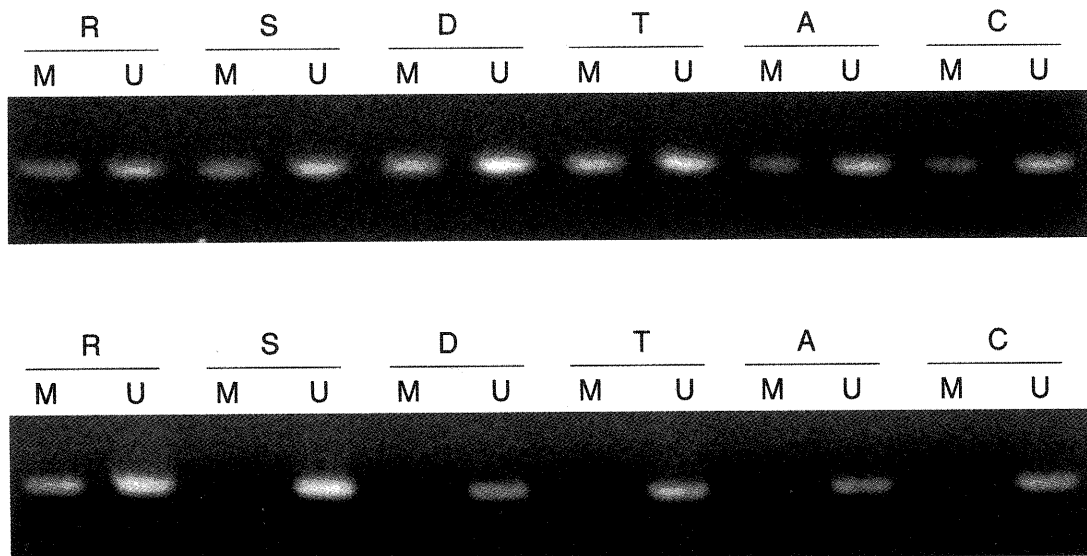


図9 潰瘍性大腸炎症例におけるエストロゲンレセプター（ER）メチル化の解析（文献15より引用）。M；ERメチル化（+），U；ERメチル化（-）。R；直腸，S；S状結腸，D；下降結腸，T；横行結腸，A；上行結腸，C；盲腸。それぞれの領域の粘膜を採取してDNAを抽出し，メチル化特異的PCRを行った。大腸癌合併症例（上段），はすべての領域でERメチル化を認めたが非合併例（下段）のメチル化は直腸のみにみられる。

や潰瘍性大腸炎の癌（図7）^{5,6)}，疣状癌（verrucous carcinoma）は「低異型度の癌」に含まれる。また，カルチノイド（図8）のように slowly invasive tumor とされる腫瘍の存在も認識する必要がある。甲状腺，副甲状腺，副腎など，内分泌系臓器の腫瘍では形態変化のみからは悪性度を規定できないこともある。

遺伝子の異常と病理

遺伝子工学的手法が進歩し，病理の分野にも遺伝子検

索が応用されている。ホルマリン固定・パラフィン包埋された検体から抽出したDNAのみならずRNAをRT-PCRで増幅することも可能になってきている⁷⁾。癌の検索とは異なるが，結核菌やニューモシスチス・カリニなどをパラフィン切片からPCRで検出する手技はしばしば用いられている。

癌の遺伝子異常が，形態変化と関連するのも興味深い事象である。大腸では，癌遺伝子K-rasの点突然変異率は隆起性腫瘍で高率であることが知られる^{8~10)}。一方，

形態変化に依存しない遺伝子変化も、診断の補助マーカーとして有用である。例えば癌抑制遺伝子 *p53* に変異があると、免疫組織学的にびまん性の P53 陽性像（核内集積像）を呈する。したがって P53 びまん性陽性像は、形態学的に「異型度の低い癌」や高度異形成の病理診断に有用である^{11, 12)}。しかし P53 機能の異常につながる遺伝子学的変化は多彩であり¹³⁾、ペプチドの短縮化によって免疫組織学的に P53 陰性となる症例も存在するため、必要に応じて PCR-SSCP や DNA シーケンスを行う¹⁴⁾。さらに近年は、塩基配列を伴わずに遺伝子の発現を活性化したり不活化したりするエピジェネティクスを病理の検体に応用する試みもある。DNA メチル化やヒストンのアセチル化、転写調節因子のネットワークなどがエピジェネティクスに含まれる。エストロゲンレセプター (ER) のメチル化は加齢とともに頻度を増すことが知られ (age-related methylation)、大腸癌で高率であるが、高度異形成上皮を有する潰瘍性大腸炎症例の非腫瘍性粘膜においても高頻度である¹⁵⁾。潰瘍性大腸炎の粘膜におけるメチル化は、症例の年齢や炎症の程度に依存しないことから粘膜局所の加齢状態をあらわしている可能性が示唆され、腫瘍発生の高危険群のマーカーとして期待されている。

おわりに

癌の病理診断や免疫組織化学に関する基礎的事項とともに、分子病理学的検索法についても記載した。免疫組織化学がそうであったように、癌組織を対象としたさまざまな遺伝子工学的検索方法は、今後ますます一般化していくだろう。生検組織や外科病理の検体に対する遺伝子診断の結果は、形態診断の補助として、あるいは直接的・間接的な治療法選択とのかかわりにおいて、既に重要な位置を占めつつある。形態学の限界をカバーする情報源としての有用性も期待される。

文 献

- 1) Arao J, Fukui H, Ono Y, et al. : Immunohistochemical localization of cathepsin D in colorectal tumors. *Dis Colon Rectum*, **43** : 396-401, 2000.
- 2) Ichikawa K, Imura J, Kawamata H, et al. : Down-regulated p16 expression predicts poor prognosis in patients with extrahepatic biliary tract carcinomas. *Int J Oncol*, **20** : 453-461, 2002.
- 3) Kaihara T, Kusaka T, Kawamata H, et al. : Decreased expression of E-cadherin and Yamamoto-Kohama's mode of invasion highly correlates with lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma. *Pathobiology*, **6** : 172-178, 2001.
- 4) Morita K, Fujimori T, Ono Y, et al. : Short-segment Barrett's esophagus associated with high-grade dysplasia. *J Gastroenterol*, **37** : 1083-1085, 2002.
- 5) Fujii S, Fujimori T, Kashida H. : Ulcerative colitis-associated neoplasia. *Pathol Int*, **52** : 195-203, 2002.
- 6) 富永圭一, 藤井茂彦, 武川賢一郎, 他 : 潰瘍性大腸炎における発癌と粘膜背景. *消化器内視鏡*, **16** : 1142-1147, 2004.
- 7) Tachibana M, Shinagawa Y, Kawamata H, et al. : RT-PCR amplification of RNA extracted from formalin-fixed, paraffin-embedded oral cancer sections : analysis of p53 pathway. *Anticancer Res*, **23** : 2891-2896, 2003.
- 8) Fujimori T, Satonaka K, Yamamura-Idei Y, et al. : Non-involvement of ras mutations in flat colorectal adenomas and carcinomas. *Int J Cancer*, **57** : 51-55, 1994.
- 9) Kusaka T, Fukui H, Sano Y, et al. : Analysis of K-ras codon 12 mutations and p53 overexpression in colorectal nodule-aggregating tumors. *J Gastroenterol Hepatol*, **15** : 1151-1157, 2000.
- 10) Andreyev HJ, Norman AR, Cunningham D, et al. : Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer : the 'RASCAL II' study. *Br J Cancer*, **85** : 692-696, 2001.
- 11) Fujii S, Fujimori T, Chiba T. : Usefulness of analysis of p53 alteration and observation of surface microstructure for diagnosis of ulcerative colitis-associated colorectal neoplasia. *J Exp Clin Cancer Res*, **22** : 107-115, 2003.
- 12) Fujii S, Fujimori T, Chiba T, et al. : Efficacy of surveillance and molecular markers for detection of ulcerative colitis-associated colorectal neoplasia. *J Gastroenterol*, **38** : 1117-1125, 2003.
- 13) Hoque MO, Kawamata H, Nakashiro K, et al. : Dysfunction of the p53 tumor suppressor pathway in head and neck cancer. *Int J Oncol*, **21** : 119-126, 2002.
- 14) 藤井茂彦, 富永圭一, 藤盛孝博, 他 : 潰瘍性大腸炎に合併した大腸腫瘍性病変の形態診断の限界と遺伝子診断の応用. *癌の臨床*, **51** : 87-94, 2005.
- 15) Fujii S, Tominaga K, Kitajima K, et al. : Methylation of the oestrogen receptor gene in non-neoplastic epithelium as a marker of colorectal neoplasia risk in long-standing and extensive ulcerative colitis. *Gut*.

Neoplasm and Pathologic Basis

Yuko Ono and Takahiro Fujimori

Department of Surgical and Molecular Pathology, Dokkyo University School of Medicine

The term *tumor* was originally applied to the swelling caused by inflammation, but now equated with *neoplasm*. In general, neoplasms are irreversible, and their growth is autonomous. In common usage, the terms *benign* and *malignant* refer to the overall biological behavior of a tumor, rather than to its morphological characteristics. However, morphological assessment of the tumor is important from a practical point of view. Some of the morphological features that favor malignancy include the following points, 1) anaplasia or cellular atypia, 2) mitotic activity, 3) invasion, and 4) metastasis.

There are some exceptions from the above criteria for malignancy, for instance, so-called low-grade cancer (carcinoma with low grade atypia). Immunohistochemical and molecular examination are expected to be helpful for the pathological diagnosis of the carcinoma in morphologically exceptional cases.

Key Words : neoplasia, carcinoma, pathology, immunohistochemistry, molecular pathology