



病理医が求める理想的な 消化管生検組織とは

— より確実な内視鏡診断・治療のために —

新潟大学大学院医歯学総合研究科 分子・診断病理学分野

味岡 洋一 先生

はじめに

近年の画像機器や内視鏡処置具の発達によって内視鏡を用いた診断および治療は多岐にわたり、より高度な技術を用いて低侵襲に治療を行えるようになりました。しかし、効果的な治療方法を選択するためには、疾患の状態を正確に把握し確実な診断を行う必要があります。本稿では病理医のエキスパートである味岡洋一先生から、内視鏡生検の目的や意義、また病理診断において望ましい生検組織について詳しく解説いただきました。

1. 生検の目的と意義

生検の目的とは、治療前にその病変の質的診断を下すための組織学的なエビデンスを得ることであり、特に腫瘍性病変の確定診断には生検診断は必須である。

組織学的なエビデンス無しでは、患者にとって侵襲性の高い治療を行うことはできない。従って、外科手術を前提とする場合、術前生検診断は必要不可欠である。また、近年切除不能や転移再発悪性腫瘍に対して分子標的薬が積極的に用いられており、その適用を判断するためにも、生検による組織採取と免疫染色が必要となる。

一方、内視鏡的摘除を前提とした場合、術前生検の意義は乏しいという意見も聞かれる。これは、NBI や pit pattern による内視鏡診断が発達したため、生検をせずに癌か非癌かを光学的に診断する「Optical Biopsy」に、生検診断と同等の効果があるとする考えによるものである。さらに、術前に生検を行うと粘膜下層に線維化が生じ、内視鏡的切除が困難になるということからも、内視鏡治療を前提とした場合は術前生検を回避する傾向にある。しかし、患者に対して一定の侵襲を加えるという点では、内視鏡的治療も外科切除とは本質的に変わらない。

筆者は、適切な治療の基礎となるのは確実な診断であり、いずれの治療法を選択するにせよ生検による確定診断は必要不可欠であると考えている。現状の生検が内視鏡摘

除手技の効率を減するというのであれば、組織採取の方法や生検する場所、検体採取の個数を特定するなど、より効果的な生検法を考案すべきであり、適切な生検箇所を選定するためにこそ optical biopsy は活用されるべきと考える。

2. 病理診断で求められる生検組織の条件

胃生検を中心に、病理診断で求められる生検組織の条件について述べたい。

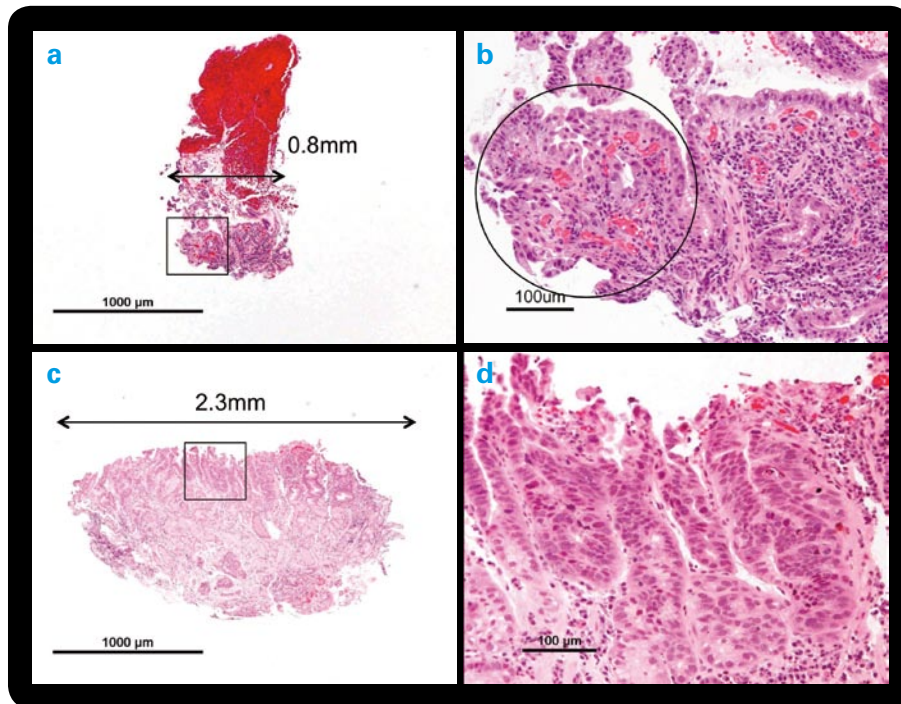
1) 十分な大きさがあること

病理診断にとって望ましい生検組織とは、第一に十分な大きさがあることである。小さな生検組織では正確な診断を行うことは物理的に困難なことが多い。

図1-aは、臨床的にIIa+IIc型の癌と診断された病変から採取された、直径約0.8mmの小さな生検組織である。病理組織学的にも癌が強く疑われる異型上皮がある(b)。しかし検体が小さすぎるため確定診断は留保し、Group4と診断せざるを得ない。再度同じ場所からの生検を依頼した。次回生検の組織は2.3mmと十分な組織量があり(c)、Group5の確定診断が可能であった(d)。



図1: 生検組織が小さく、再生検により確定診断がなされた例



細胞異型が軽度で、構造異型だけが癌と認識できるタイプの胃癌がある(図2)。このような細胞異型の弱い癌は、一見すると腸上皮化生粘膜のように見える(a)。しかし腸上皮化生と診断するには腺管の形状が不自然で、写真の矢印部分には腺管同士の吻合像が認められる(b)。写真(c)は(b)の左矢印部分をさらに拡大したものである。仮に生検組織が微小で、吻合している腺管が採取されなかった場合、この病変は腸上皮化生と診断され、癌が見逃されてしまう可能性もある。正しい診断にはある程度の腺管数(生検組織量)が必要になる。このタイプの癌は、粘膜中層を横に這う「横這癌」もしくは「手つなぎ腺管の癌」と呼ばれるもので、内視鏡的にもその進展範囲決定が困難であり、複数箇所からの生検が必要になることもある。

2) 最低限粘膜全層が採取されていること

第二の条件は、粘膜筋板も含め最低限粘膜全層が採取されていることである。それにより当然粘膜全体の形態情報が得られるだけでなく、組織標本の作製方向にも影響を与える。組織標本は粘膜全層が垂直方向に表現されたものであることが望ましい。水平や斜め切れの組織標本から得られる形態情報は病理診断にとって不十分・不正確なことが多い。図3に生検組織から組織標本が作製されるまでの過程をシエマで示す。組織標本の作製方向(粘膜全層に対して垂直方向か水平または斜め切れ方向か)は、技師が生検組織をどの方向に置いてパラフィン包埋したかにより決定される。技師は、できるだけ粘膜に対して垂直方向に切られた標本が作製されるよう注意を払ってパラフィン

図2: 細胞異型は軽度で、構造異型(腺管構造の異常)のみから診断される癌の病理診断には、ある程度以上の腺管数が必要

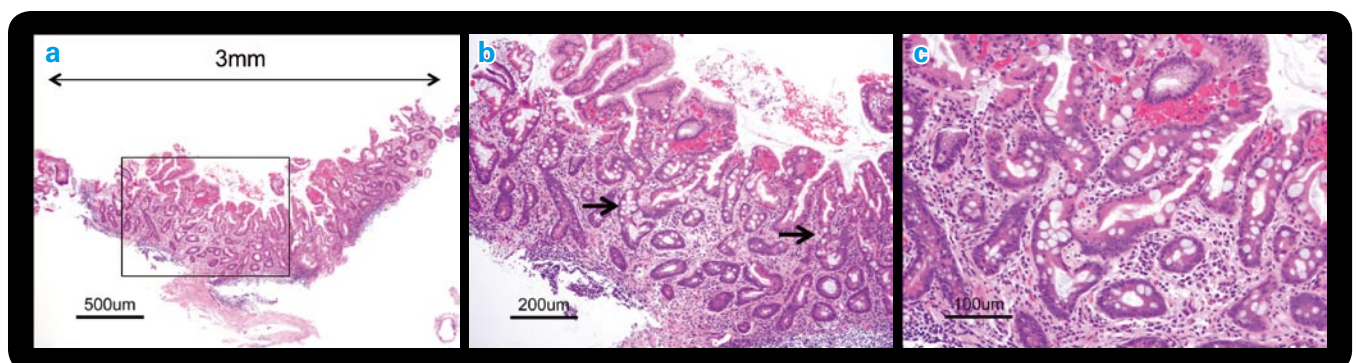
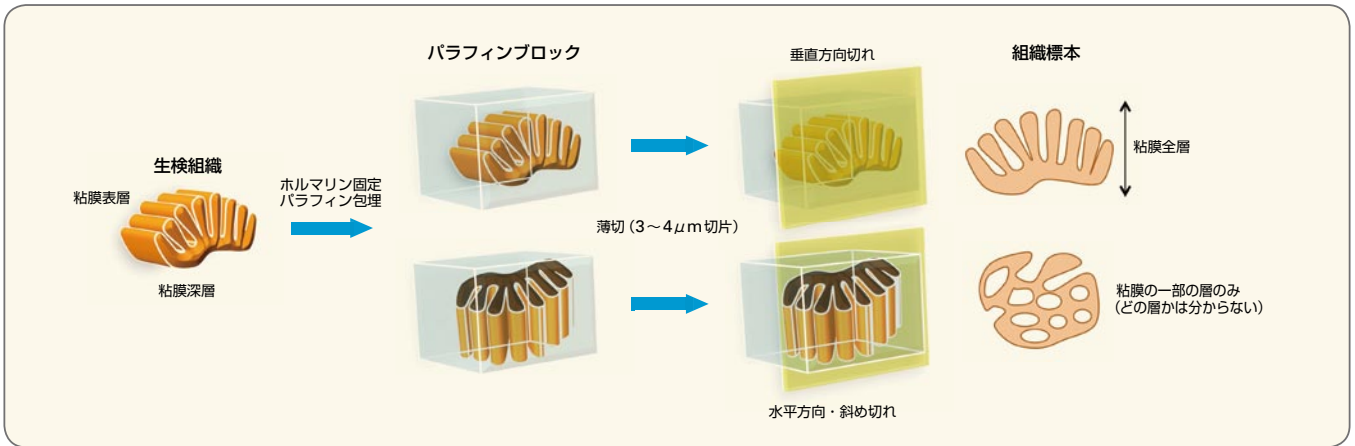


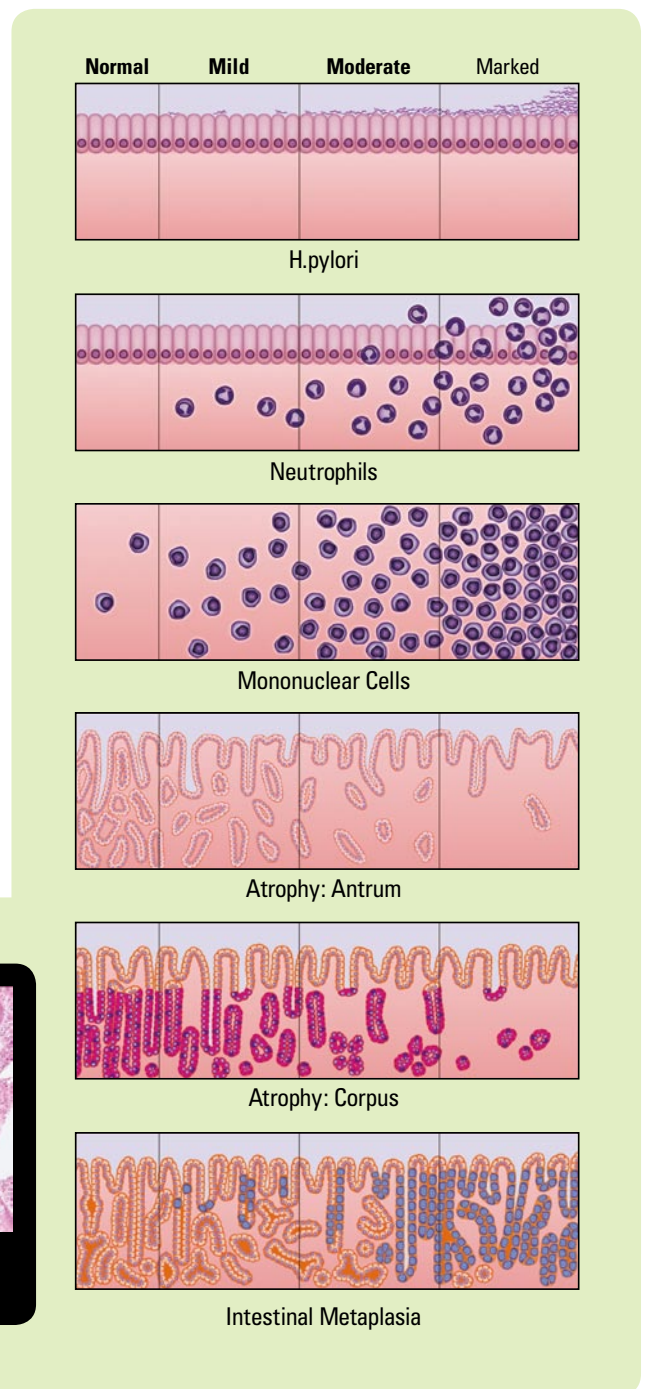
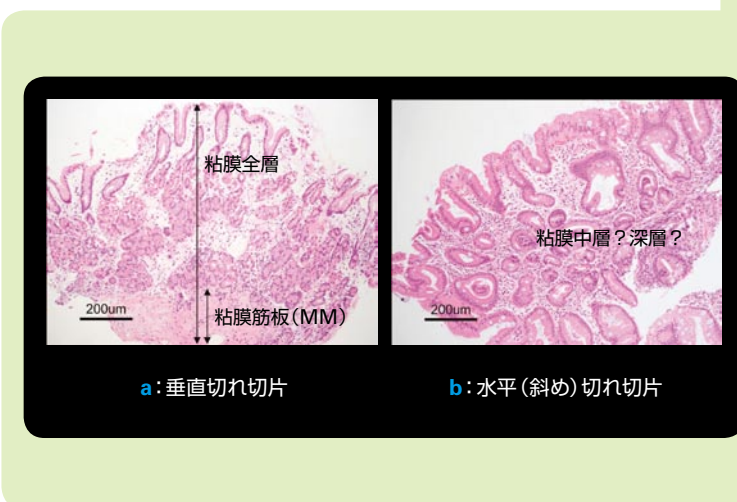
図3：組織標本の作製過程



包埋を行うが、粘膜筋板も含めた粘膜全層が採取されていると、そのオリエンテーションが付けやすくなる。

胃炎の Sydney 分類は粘膜全層が取れている生検組織による診断を前提としている (図4)。a の標本のように、粘膜全層が垂直に表現されている標本であれば、胃底腺の委縮の状態や炎症細胞浸潤の程度などを明確に判定できる。一方、b のようにやや斜め切りの標本では、粘膜のどの層 (中層か深層か) ままでが表現されているかの判別ができず、胃炎の正確な分類・診断はできないことになる。

図4：胃炎の Sydney 分類



問題となるのは癌の見落としである(図5)。aは外科切除標本であるが、腸上皮化生粘膜の中層を横に這う低分化腺癌が認められる。粘膜表層までしか採取されていない生検組織、または粘膜全層が採取されていても水平切れで粘膜表層しか表現されていない組織標本では、このような低分化腺癌は診断できない。bの生検標本では、粘膜の深部に数個の印環細胞癌がある。粘膜全層が採取され、かつ粘膜に対して垂直切れの標本が作製されていたため、見落とされることがなかった。

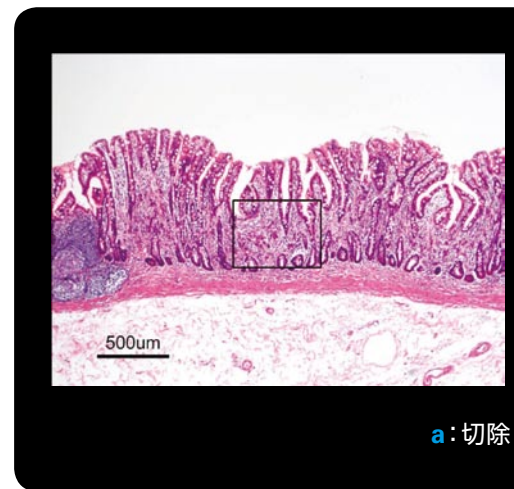
図6のような、Linitis plastica型進行癌では、粘膜ひだの腫大や縮みが目立つものの、原発部位が分からず、生検箇所にも迷うことがある。腫大し縮んだ粘膜から何度生検しても癌の診断が得られないことも少なくない。こうした場合、癌は粘膜内ではなく、粘膜下層に深でびまん性に浸潤している。生検で粘膜筋板の少し下までの組織が採取されていれば、癌の診断が可能である。

(補足：食道の場合)

食道粘膜は、扁平上皮層(EP)、粘膜固有層(LPM)、粘膜筋板(MM)からなるが、胃とは異なり生検でこれら粘膜全層が採取されることはほとんどない。大部分の食道生検組織は扁平上皮のみからなることが多いが、最低限、扁平上皮部分は全層を採取しきることが大切である(図7)。

食道扁平上皮癌の中には、異型細胞が扁平上皮深層のみに限局する基底細胞型と呼ばれるものがある。表層扁平上皮しか採取されていない生検組織では、こうした癌を見落とすことになる(図8)。

図5：胃癌は粘膜中層や深層にのみ存在すること

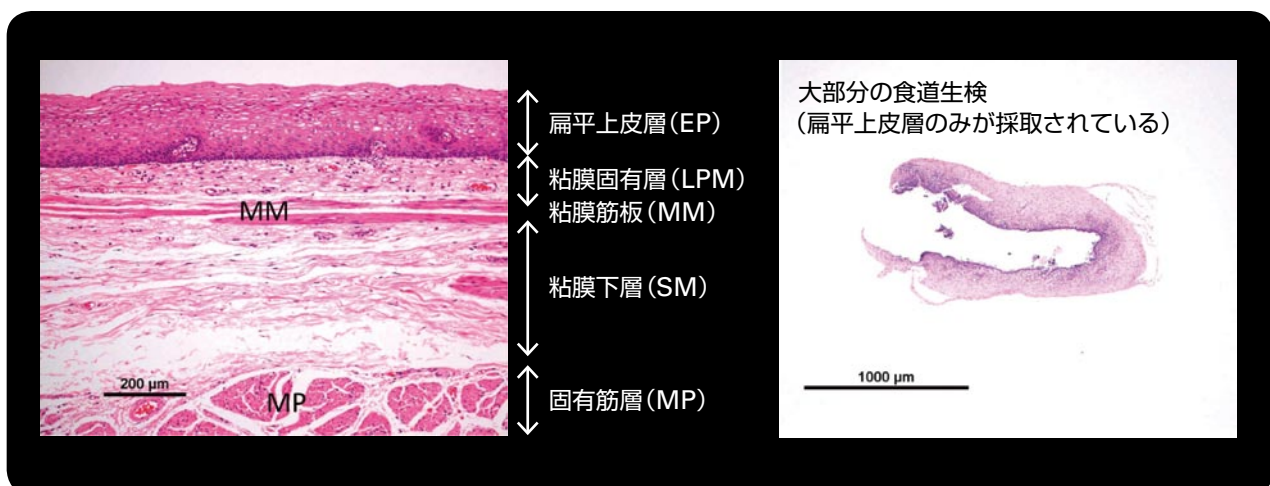


a: 切除

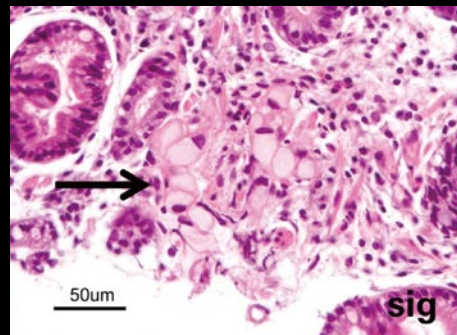
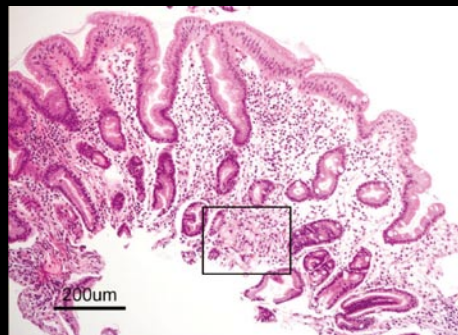
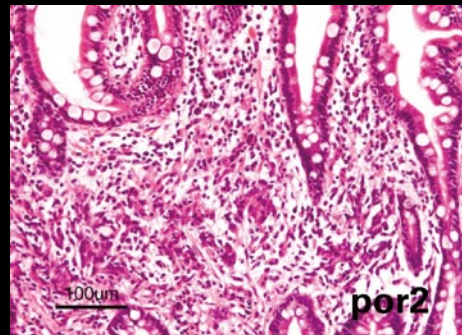
図6：Linitis plastica 胃癌の診断



図7：食道の壁構造と生検組織



がある



標本

b: 生検標本

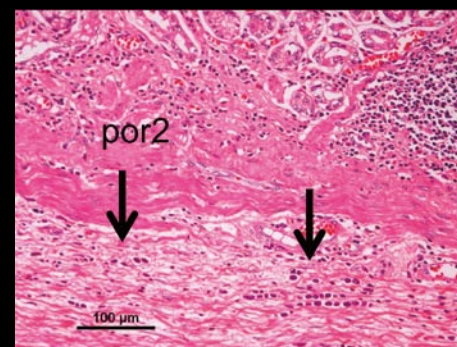
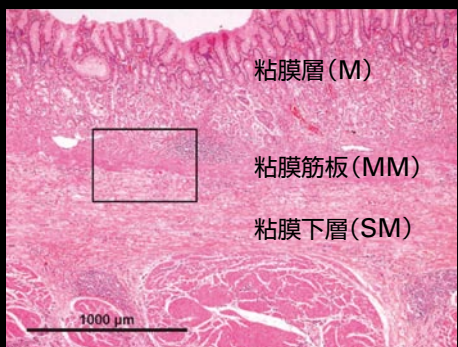
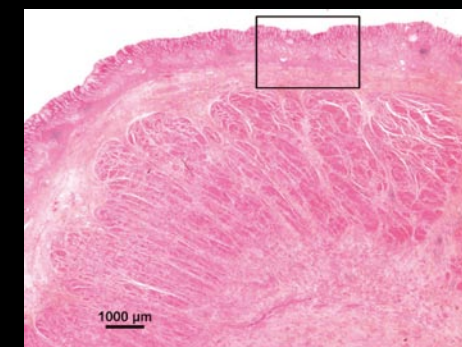
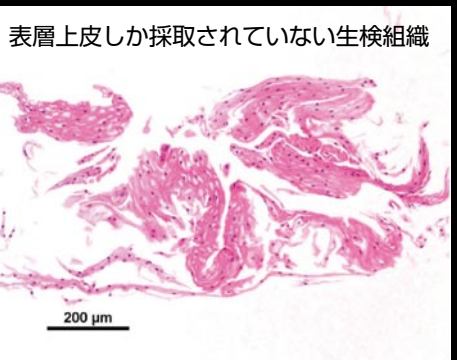
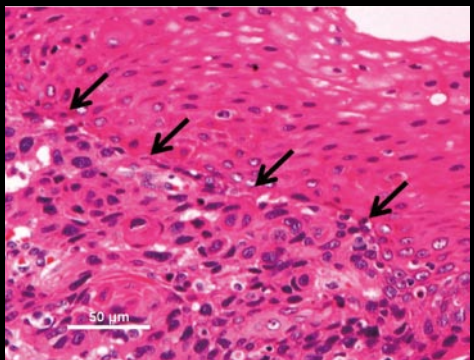
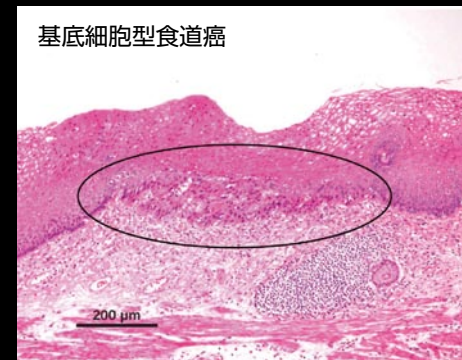


図8: 扁平上皮全層が生検されていないと診断できない癌 (基底細胞型扁平上皮癌)

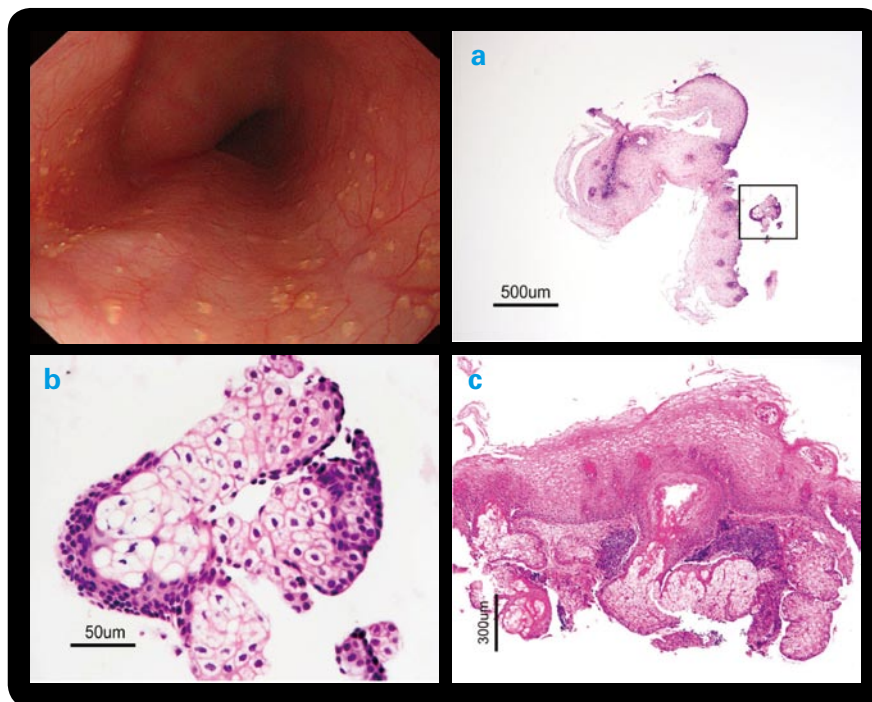


粘膜固有層に存在する病変の診断のためには、内視鏡医がそれと意識して深い生検組織を採取するか、切れ味の良い生検鉗子を用いた生検を行う必要がある。図9は食道の異所性脂腺で、初回生検では粘膜固有層は採取されておらず (a)、扁平上皮内の脂腺組織片がわずかに認められるのみであった (b;aの□部分)。異所性脂腺の生検診断を返した後の再生検では、脂腺組織を含む十分量の粘膜固有層が採取された (c)。

3) 組織の圧挫 (挫滅) がないこと

第三の条件は、組織の圧挫 (挫滅) がないことである。生検の際にかかる圧力によって病理組織が壊れることがあるが、このような圧挫や挫滅がないことも正確な病理診断には必要であり、そのためには切れ味の良い生検鉗子を使用することが効果的と考えられる。

図9：粘膜固有層まで採取した食道生検



3. 細径内視鏡時代の生検

経鼻内視鏡に代表される細径内視鏡の登場で、通常の経口内視鏡と比べ安楽な検査が可能になった。しかし、細径内視鏡用の鉗子で前述したような病理診断上望ましい生検組織が採取できるのかどうか問題になる。

生検鉗子の違いによる組織標本の作製方向を比較した (表1)。従来の細径生検鉗子 (経鼻内視鏡生検鉗子) では、有意差はないものの、通常内視鏡生検鉗子に比べ垂直切れ標本が少なく水平切れになっているケースが多い。粘膜下層はほとんど採取されておらず、通常内視鏡生検鉗子に比べ採取率には有意差があった。

さらに、垂直切れの標本だけ用いて、水平方向と垂直方向の大きさを比較した (図10)。通常内視鏡による生検組織のデータは点線で示した範囲に分布し、細径内視鏡のデータはやや小さめの実線で示した範囲に分布していた。通常内視鏡のデータからは、生検診断には水平方向で2mm以上、垂直方向 (深さ) で1.5mm以上の大きさは欲しい。従来の細径内視鏡による生検は通常内視鏡に比べ、組織採取量の面でも不満が残るという結果であった。

2011年に発売された Radial Jaw™ 4 P (ボストン・サイエンティフィック社製) は、通常内視鏡の生検と同等の大きさで深さの検体採取を目的に改良された細径生検鉗子である。本製品を使用した生検で十分量の組織が採取されているかどうかと、垂直切れ標本が作製されているかどうかについて、河合隆先生 (東京医科大学病院内視鏡センター) が実際に採取した生検組織で検証した。

生検標本は胃、食道ともに全て垂直方向に標本が作製されており、胃では粘膜下層まで、食道では粘膜固有層まで採取されていたものが多かった (図11~13)。通常内視鏡と経鼻内視鏡の生検標本の大きさを比較したグラフ (図10) に、河合先生が Radial Jaw™ 4 P で採取した標本のデータを重ねたものを示す (図14)。明らかに、通常内視鏡生検標本と同等もしくはそれ以上の、大きさと深さの生検標本が採取されていることがわかる。この結果は当然術者の技術によるところも大きいですが、細径生検鉗子であっても通常内視鏡と過不足ない大きさの組織採取が行えることを示している。

表1: 生検鉗子の違いによる(胃)組織標本の作製方向と粘膜下層採取率

	n	標本作製方向		粘膜下層採取
		垂直切れ	水平切れ	
通常内視鏡鉗子	60	43 (71.7%)	17 (28.3%)	9 (15.0%)
経鼻内視鏡鉗子	56	33 (58.9%)	23 (41.1%)	1 (1.8%)

$p=0.018$

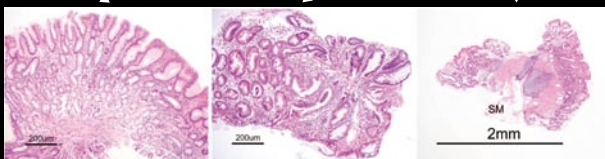


図10: 胃生検標本の大きさの比較 (垂直切れ標本)

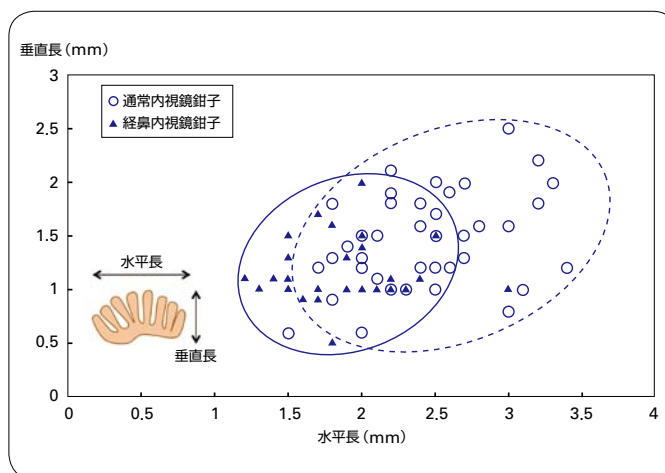
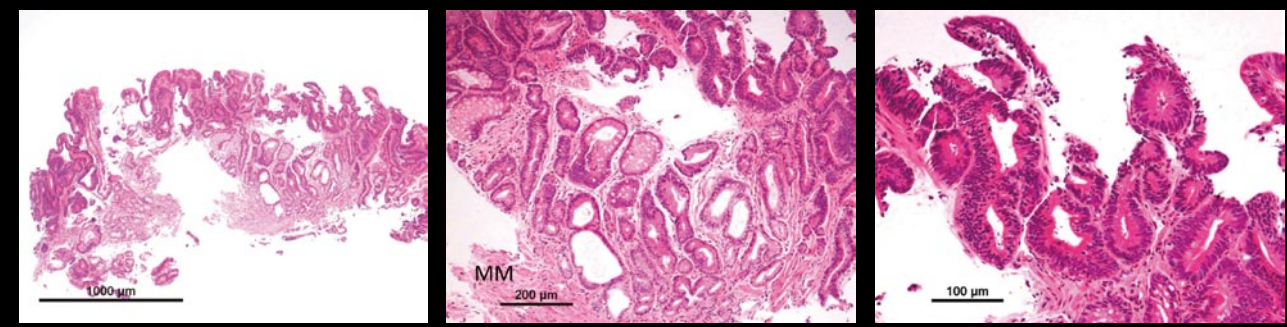


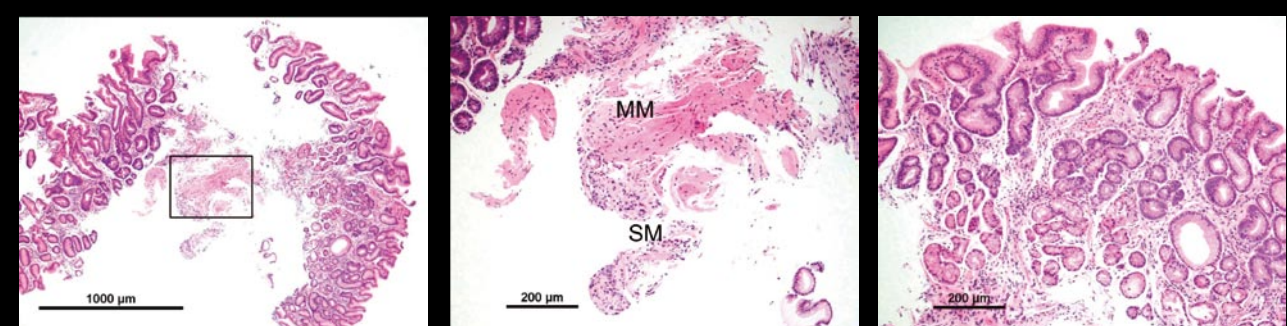
図11: 胃生検-1



- ・垂直切れ、3.3x1.5mm 大の生検組織
- ・粘膜筋板を含む粘膜全層が採取されている

Group 5
Adenocarcinoma (tub1, low grade), pM

図12: 胃生検-2



- ・垂直切れ、3.4x1.7mm 大の生検組織
- ・粘膜筋板を含む粘膜全層と少量の粘膜下層が採取されている

Group 1
Chronic active gastritis, intermediate type mucosa, with intestinal metaplasia

図13:食道生検

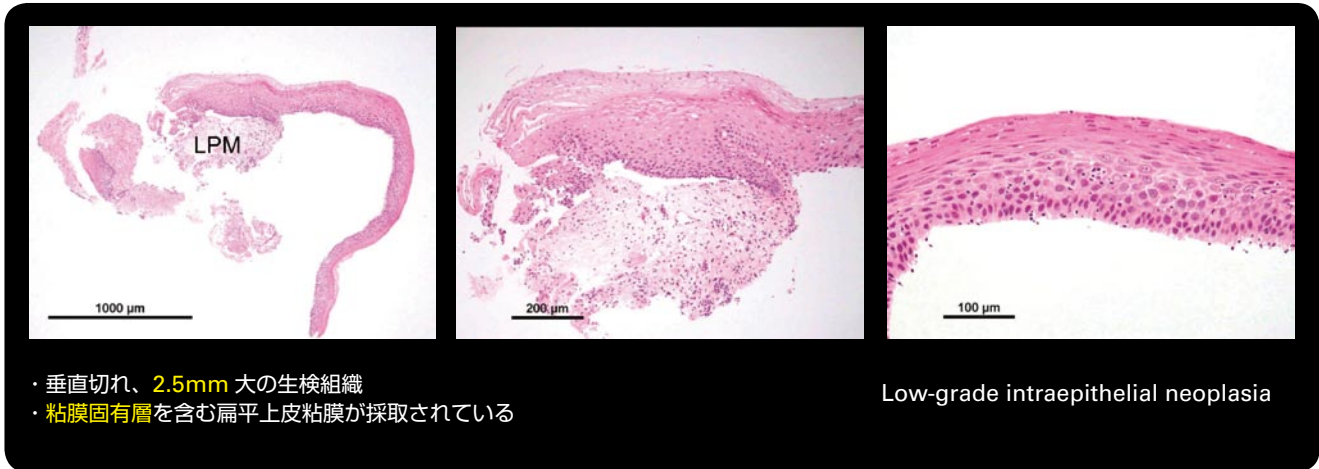
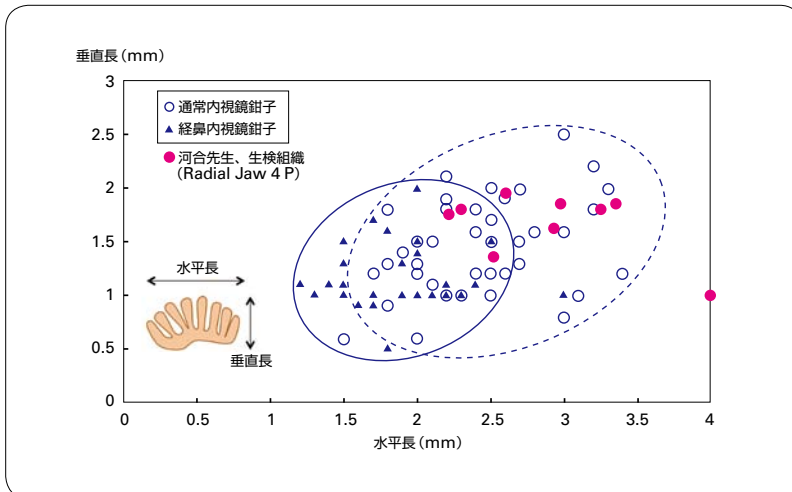


図14: Radial Jaw™ 4 P で採取した胃生検標本の大きさ比較 (垂直切れ標本)



4. まとめ

内視鏡診療は年々高度化し、特に治療面での機器や技術の発達は目覚ましいものがある。消化器内視鏡医は高い技術を習得し、患者利益の高い低侵襲治療を提供しているが、その一方で診断に対する関心が低下しているようでもある。しかし筆者は、EMR や ESD などを適切に行うためには正確な術前診断が必須であり、術前診断の質的向上のためにも生検は不可欠と考えている。

生検とはただ漫然と組織を採取するだけの行為ではいけない。その目的を明確にして行うことが大切である。癌と非癌の境界を見極めるのか、癌の深達度が最も深いところを採取したいのか、診断を確定させるためにターゲットバイオプシーを行うのかなど、生検を行う際はその目的と意義を踏まえポリシーを持って行うことが重要である。それにより、内視鏡治療を前提とした症例であっても、生検には高い意義が付与され、適切な治療の選択と実践に寄与するものと確信している。

販売名: ラディアルジョー4 バイオプシーフォーセプス P
製造販売届出番号: 13B1X00043000043

Defining tomorrow, today.™

製品の詳細に関しては添付文書等でご確認いただくか、弊社営業担当へご確認ください。
© 2012 Boston Scientific Corporation or its affiliates. All rights reserved.
Radial Jaw™ は Boston Scientific Corporation のトレードマークです。

**Boston
Scientific**

ボストン・サイエンティフィック ジャパン株式会社
本社 東京都新宿区西新宿1-14-11 日廣ビル
www.bostonscientific.jp

1207-32210-3 / PSST20120703-0386