

# 組織診断アプローチ

—パターンの組織診断のすすめ—

和歌山県立医科大学・人体病理学教室

村田 晋一

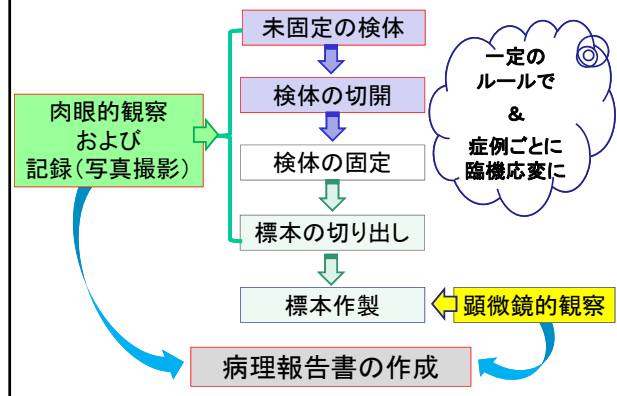
## 内容

1. 病理診断学概論
2. 疾患の捉え方
3. 病理組織診断アプローチ法
  - a) 肉眼所見の取り方
  - b) 組織所見の取り方
  - c) 組織診の診断法

## 内容

- 1. 病理診断学概論**
2. 疾患の捉え方
3. 病理組織診断アプローチ法
  - a) 肉眼所見の取り方
  - b) 組織所見の取り方
  - c) 組織診の診断法

## 検体の取扱いの流れ



## 臓器固定の原則

元の腫瘍の形態ができるかぎり保たれ、人工的変化が加わらないようにする。

出来る限り速やかに

- 1) 自己融解させない(冷所で保存)
- 2) 乾燥させない(湿ったガーゼで覆う)

+

自然に近い状態に伸展

- 1) 既存構造物にずれが生じない
- 2) 十分な量の固定液

## サンプリングのポイント

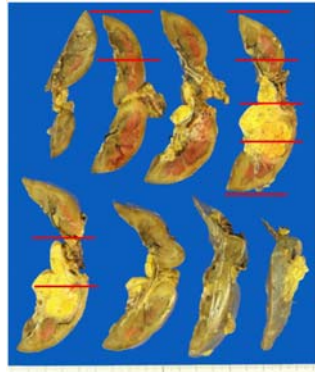
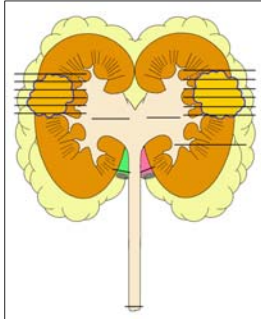
- 最大剖面  
(腫瘍が不明な時は一定量)
- 性状(色調や堅さなど)の異なる部位
- 先進部や正常構築物との境界部
- 大型の流入出脈管
- 腫瘍から離れた正常組織
- 断端
- リンパ節・その他の摘出臓器

多すぎない  
少なすぎない  
適切な数の  
サンプリング

断端表面のマーカーにインクを使用する

## 切り出しの実際

腎細胞癌の切り出し



## ヘマトキシリン・エオジン染色

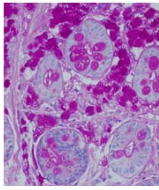
### ▶ヘマトキシリン・エオジン染色 (HE染色)

良いHE標本とは？

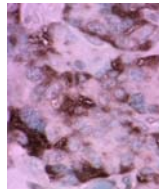
- 1) 人工的变化が少ない。
  - 例1：固定がよい。
  - 例2：メス傷などが無い。
- 2) 細胞分化が判りやすい
  - 例1：コラーゲンと平滑筋の染色性が異なる。
  - 例2：胃型粘液と腸型粘液の染色性が異なる。
- 3) 細胞増殖の異常が判りやすい。
  - 例1：染色体の増加が判りやすい。
  - 例2：クロマチンが読みやすい。

## 特殊な染色法

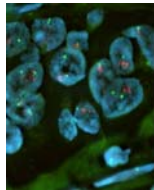
- ▶**特殊染色**：特定の細胞や組織を染色
- ▶**免疫組織細胞染色**：  
抗原抗体反応を利用して、特定の蛋白を染色
- ▶**In situ hybridization (ISH)染色**：  
核酸Probeを用いて、DNA/RNAを染色



特殊染色・PAS染色  
(粘液を染色)



免疫組織染色  
(抗インスリン抗体)



ISH染色  
(Her2/neu)

## 細胞診と組織診の違い

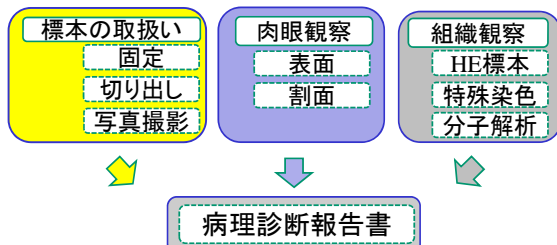
### 1) 細胞診(細胞診)

目的：術前の良悪性鑑別 パンパニコロウ分類(Class 1, 2, 3, 4, 5)  
 通常の染色：パンパニコロウ染色+ギムザ染色+PAS染色  
 長所：患者への負担が少ない、標本作製の時間が短い。  
 多量の検体を処理できる(スクリーニング、癌検診)  
 短所：組織構築が観察できないために確定的なあるいは詳細な診断をつけにくい。(よって、良悪性診断が主体となる。)

### 2) 組織診断

目的：生検診断(術前)；確定診断や病変の性格の把握が目的  
 術中迅速診断；30分で作成できるが、きれいな標本を作成することが困難  
 手術材料(術後)；病変の広がり  
 通常の染色：ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色  
 長所；組織構築が観察できるために確定的なあるいは詳細な診断をつけやすい。(組織型、深達度、悪性度の推定などが可能)  
 短所；患者への負担が大きい。標本作製から診断までの過程に時間がかかる。(数日から10日)

## 組織診断の流れ



各施設、あるいは各症例によって最も適した方法を用いて、臨機応変に行うのが現実的である。

## 内容

1. 病理診断学概論
2. 疾患の捉え方
3. 病理組織診断アプローチ法
  - a) 肉眼所見の取り方
  - b) 組織所見の取り方
  - c) 組織診の診断法

## 疾患の病理総論的分類

人の疾患は病理総論的に6つに分類され、さらに発生および機能状態から下記のように分類される。

組織的分類	発生時期		臓器の機能		
	先天性	後天性	低下	不変	亢進
1) 形態異常性疾患	○	△	○	○	×
2) 退行性機能障害性疾患	○	○	○	×	×
3) 循環障害性疾患	△	○	○	△	×
4) 炎症性疾患	△	○	○	△	△
5) 非腫瘍性増殖性疾患 (過形成・肥大・修復・過誤腫)	△	○	○	○	△
6) 腫瘍性疾患 (良性・悪性)	△	○	○	○	△

## 組織レベルの変化と疾患の関係

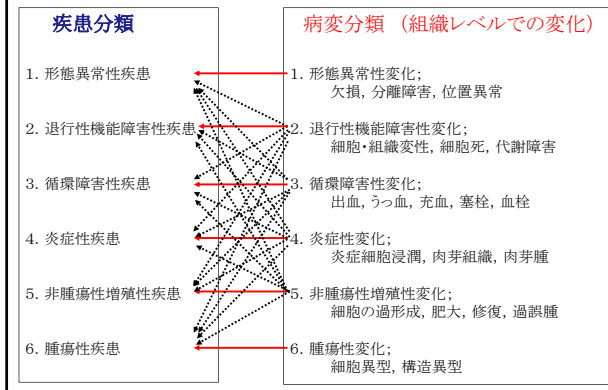
細胞組織レベルでの変化

1. 形態異常性変化； 臓器や組織の形態異常
2. 退行性変化； 細胞・組織変性，化生，細胞死
3. 循環障害性変化； 出血，うっ血，充血，塞栓，血栓
4. 炎症性変化； 炎症細胞浸潤，肉芽組織，肉芽腫
5. 非腫瘍性増殖変化； 細胞の過形成，肥大，再生
6. 腫瘍性変化； 良性腫瘍，悪性腫瘍

↓  
個体レベルでの変化＝疾患

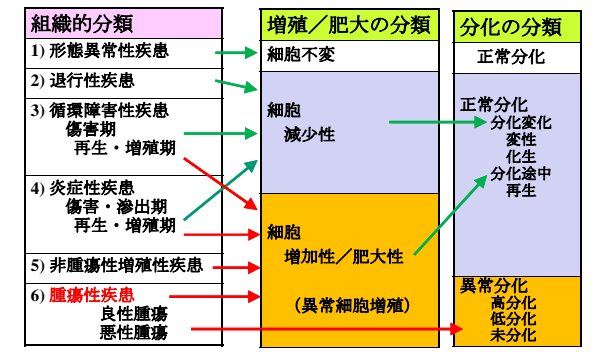
1. 形態異常性疾患
2. 退行性疾患
3. 循環障害性疾患
4. 炎症性疾患
5. 非腫瘍性増殖疾患
6. 腫瘍性疾患

## 組織レベルの変化と疾患



## 病理総論的分類と細胞増殖と分化

病理総論的に分類された6疾患を細胞増殖と分化の観点から考える。



## 病理診断を始める前に

- 1) 標本をみて，臓器・組織を当てる。
- 2) 病理診断依頼書の中の患者情報欄をみて，
  - a) 標本番号・患者氏名が標本ラベルを一致することを確認する。
  - b) 患者の年齢と性別を確認する。
  - c) 提出された臓器・組織，採取方法および検体数を確認する。
- 3) 標本をみて，標本数と検体数および特殊染色標本の有無を確認する。
- 4) 病理診断依頼書の中の臨床情報欄をみて，
  - a) 家族歴，既往歴，臨床経過，治療の有無を確認する。
  - b) 検査データなどを確認する。
  - c) 病変の画像や内視鏡所見などを確認する。
  - d) 臨床診断と鑑別診断を確認する。
  - e) 病理への依頼内容を確認する。

## 内容

1. 病理診断学概論
2. 疾患の捉え方
3. **病理組織診断アプローチ法**
  - a) **肉眼所見の取り方**
  - b) 組織所見の取り方
  - c) 組織診の診断法

### 肉眼観察のアプローチ法 (1)

1)どこに (where)      2)どんなものが (what)      3)どのように (how)

2W1H

- A. 部位; 臓器, 位置, 構築物との関係  
 B. 拡がり; 個数, 限局性/びまん性  
     境界明瞭性  
 C. 性状; 大きさ, 形, 色, 硬さ, その他

- 1) 先天性病変  
 2) 非先天性病変  
     a) 非腫瘍形成性病変    b) 腫瘍形成性病変

### 肉眼観察のアプローチ法 (2)

病変の色調は構成要素の量で決まる

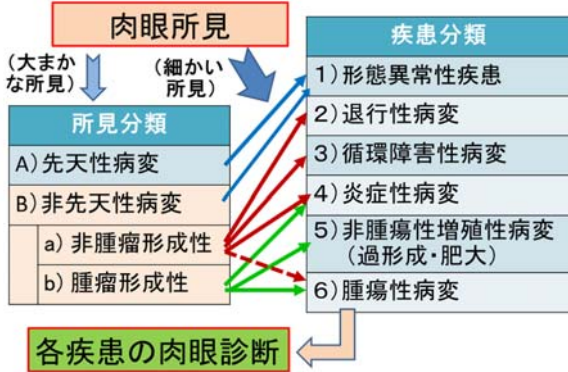
#### 構成要素

うっ血	暗紫赤色	壊死物質	白赤黄色
出血	赤色→黒色→赤黄色 →褐色→暗褐色	好中球集簇	黄白色
細胞集塊	灰白色	脂質	黄色
線維化	白色	ビリルビン	黄～暗褐色
		ヘモジドリン	褐色
		メラニン	黒色

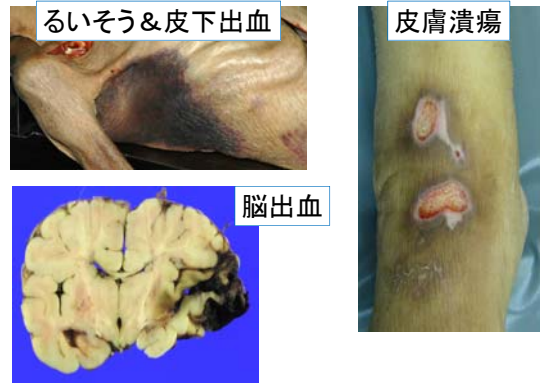
#### 例

炎症性病変      急性期      慢性期  
 出血・うっ血+壊死物質・好中球+線維化

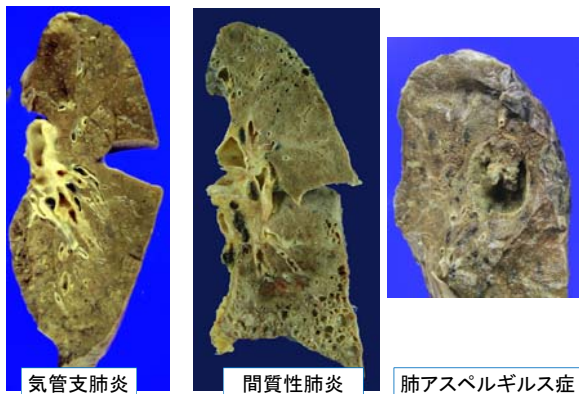
### 肉眼観察のアプローチ法 (3)



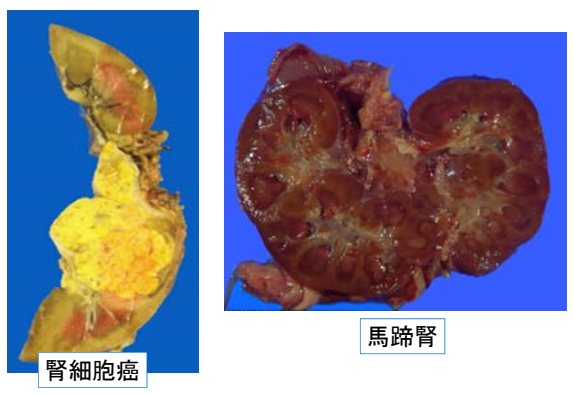
### 肉眼観察の実際 (1)



### 肉眼観察の実際 (2)



### 肉眼観察の実際 (3)





## 内容

1. 病理診断学概論
2. 疾患の捉え方
3. **病理組織診断アプローチ法**
  - a) 肉眼所見の取り方
  - b) **組織所見の取り方**
  - c) 組織診の診断法

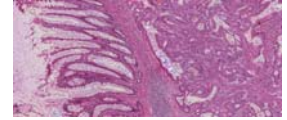
## 病理組織所見の観察順序

見落としがないように、下記について一定の順序で所見をとる。

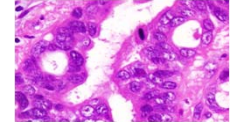
- 1) ルーペ大(肉眼)  
肉眼でスライドガラス  
標本を観察する



- 2) 弱拡大(対物4倍レンズ)  
組織構築を観察する



- 3) 強拡大(対物40倍レンズ)  
細胞を観察する



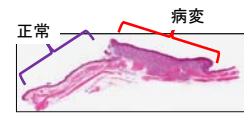
## 病理組織所見の観察すべき内容

下記について、正常部分と比較しながら観察することが重要。

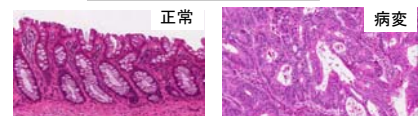
- 1) ルーペ大(肉眼)  
隆起性/平坦性/陥凹性(潰瘍性)
- 2) 弱拡大(対物4倍レンズ)  
既存の組織構築の保持/破壊  
上皮構造物(腺管など)の増減や形状の変化
- 3) 強拡大(対物40倍レンズ)  
細胞; 大きさや形状の変化  
細胞質; N/C比, 色や粘液産生の有無  
核; 位置, 大きさ, 形状の変化, 核分裂像  
核小体; 大きさ, 形状, 色の変化  
クロマチン; 濃さや分布の変化  
間質; 炎症細胞の種類, 沈着物の有無

## 病理組織所見の観察の実際

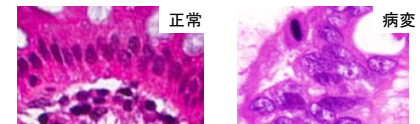
- 1) ルーペ大



- 2) 弱拡大



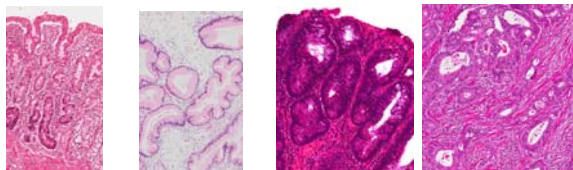
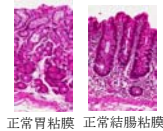
- 3) 強拡大



## 腺上皮病変(1)の観察

### 消化管の腺系病変の診断基準

- 1) 採取部位
- 2) 既存構造の保持/非保持
- 3) 表面の所見
- 4) 腺管構造: 腺管の①密度, ②分布, ③形状
- 5) 腺管上皮: 上皮細胞の①密度, ②分布, ③形状
- 6) 胃の場合は固有胃腺の種類と萎縮の有無
- 7) 間質所見



慢性胃炎

胃過形成性ポリープ

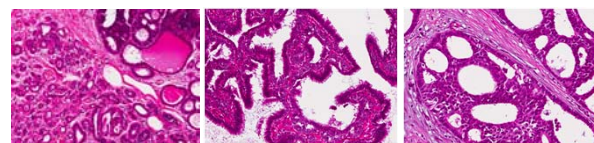
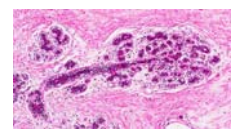
大腸管状腺腫

大腸管状腺癌

## 腺上皮病変(2)の観察

### 2層性構造をもつ腺系病変の診断基準

- 1) 採取部位
- 2) 腺管構造  
腺管の ①既存の小葉構造の有無,  
②密度, ③分布, ④形状
- 3) 2層性(筋上皮)の有無
- 4) 腺管上皮  
腺管上皮の①密度, ②分布, ③形状
- 5) 間質所見



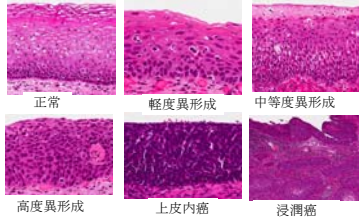
乳腺症

乳頭腫

乳管癌

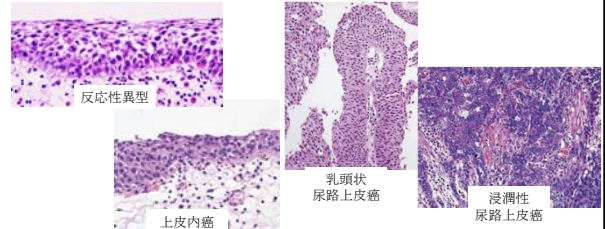
## 扁平上皮病変の観察

- 1) 採取部位
- 2) 既存構造（上皮構造）の保持／非保持
- 3) 扁平上皮構造
  - ①表面の性状（乳頭状／平坦状），②厚みと上皮突起の有無，③分化傾向
- 4) 扁平上皮
  - ①細胞密度，②細胞形状
- 5) 扁平上皮内の細胞間浮腫と炎症細胞浸潤
- 6) 間質所見



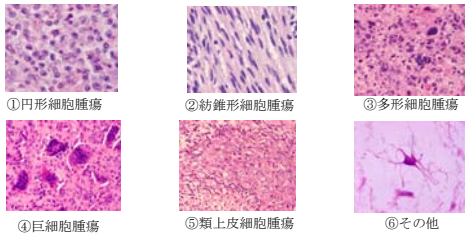
## 尿路上皮病変の観察

- 1) 採取部位
- 2) 既存構造（上皮構造）の保持／非保持
- 3) 尿路上皮構造
  - ①表面の性状（乳頭状／平坦状），②厚み，③分化傾向と核極性
- 4) 尿路上皮
  - ①細胞密度，②細胞形状
- 5) 尿路上皮内の炎症細胞浸潤
- 6) 間質所見



## 非上皮病変の観察

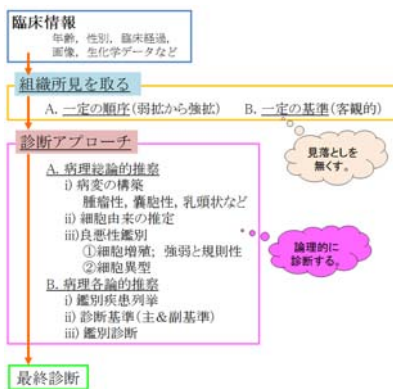
- 1) 腫瘍細胞の形態による分類
  - ①円形細胞腫瘍，②紡錘形細胞腫瘍，③多形細胞腫瘍，④巨細胞腫瘍，⑤類上皮細胞腫瘍，⑥その他
- 2) 特徴的細胞配列の有無；核の柵状配列，網状血管
- 3) 背景の基質の有無
- 4) 細胞質の所見で，分化や由来細胞を推定する。  
横紋，重厚性，脂肪滴，顆粒状
- 5) 悪性所見；①富細胞数，②多形性，③富分裂像



## 内容

1. 病理診断学概論
2. 疾患の捉え方
3. 病理組織診断アプローチ法
  - a) 肉眼所見の取り方
  - b) 組織所見の取り方
  - c) 組織診の診断法

## 組織診断へのアプローチの流れ



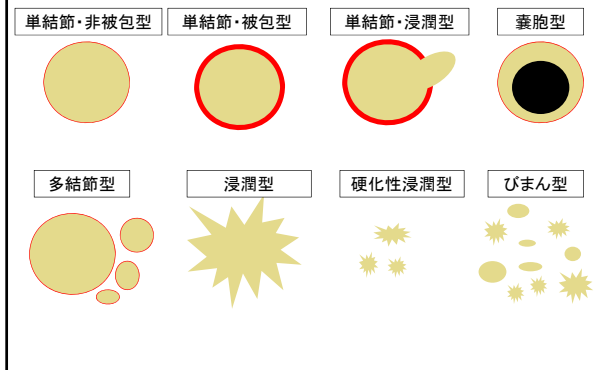
## 病変の構築・質

【基本的考え方】  
肉眼所見と組織構築から考える

【腫瘍形成性病変】  
結節型／囊胞型  
境界明瞭型（被包型／非被包型）／浸潤型／びまん型  
単発型／多発  
浸潤型／非浸潤型  
乳頭型／非乳頭型

【腫瘍非形成性病変】  
炎症性（急性／慢性）  
退行性  
循環障害性

## 病変の構築・質の実際



## 細胞の分化

【基本的考え方】  
構造や細胞質所見は分化を表す

【細胞分化】  
構造物の形成(腺管)  
細胞の所見(粘液産生, 角化, 細胞間橋など)

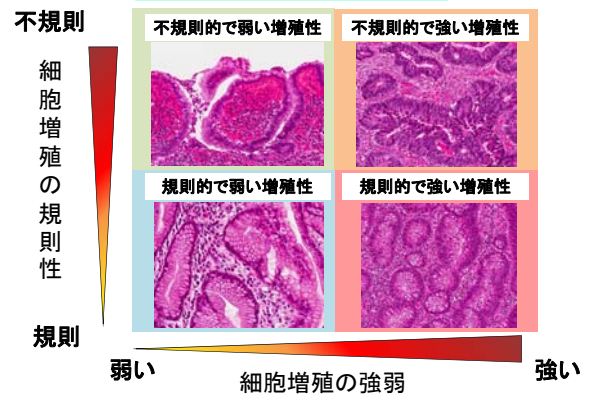
## 細胞の増殖性

【基本的考え方】  
構造と核所見は細胞増殖を表す

【細胞増殖の強弱】  
構造物(腺管や上皮)の数や厚さが増した状態  
細胞(核)密度が増した状態

【細胞増殖の規則性】  
構造物(腺管や上皮)の分布が規則的な状態  
核極性が保たれた状態  
細胞の分布が規則的な状態

## 細胞増殖性の分類



## 細胞の異型性

【基本的考え方】  
細胞核の大きさにクロマチン増量を加味し4つに分類

### 細胞異型なし

核は小型 (好中球大)  
クロマチン増量なし

### 軽度細胞異型

核は小型 (好中球1.5倍まで)  
クロマチン増量軽度

### 中等度細胞異型

核は中型  
(好中球の1.5~2倍まで)  
クロマチン増量中等度

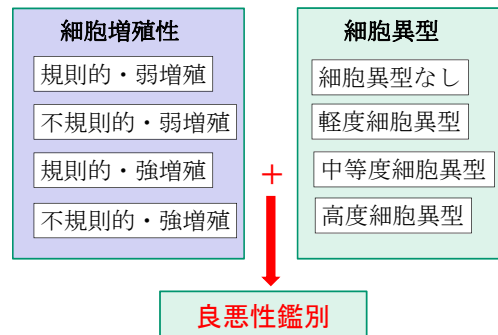
### 高度細胞異型

核は中型  
(好中球の2倍以上)  
クロマチン増量高度

細胞が小型でクロマチン増量が高度の時は, 1つ異型度を上げる.

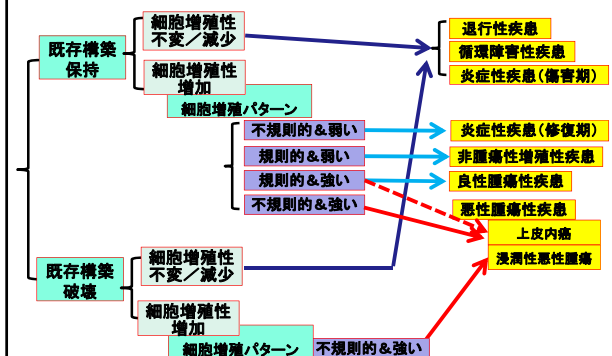
## 増殖性病変の良悪性鑑別

細胞増殖と細胞異型による良悪性鑑別



## 組織所見から診断への総論的アプローチ

【基本的考え方】核所見は細胞増殖を，細胞質所見は分化を表す



## 組織所見から診断への各論的アプローチ

各疾患ごとに下記の診断基準と鑑別診断を列挙する。

- 【診断基準】
- 主診断基準  
いくつか、あるいは揃えば、確定できる基準。
  - 副診断基準  
可能性がある基準。  
否定できる基準。
- 【鑑別診断】
- 列挙
  - それぞれを否定するための基準。

## 病理組織診断書の記載法

- 病理組織所見の記載
  - 臓器・組織，標本数および採取方法を記載。
  - 弱拡所見から強拡所見へと記載。
  - 構造所見，細胞所見，間質の順に記載。
  - 部分切除や手術切除標本では，深達度および断端について記載。
  - 悪性腫瘍は取扱い規約に沿って記載。
  - 診断根拠と鑑別を記載。
- 病理組織診断の記載
  - 臓器，採取方法，組織診断および標本番号を記載。
  - 悪性腫瘍は取扱い規約に沿って記載。

## 病理組織診断書の記載の実際

病理組織診断書  
（病理部）（検査番号）

患者氏名	性別	年齢	科	病期
検査依頼者	検査依頼科	検査依頼日	検査依頼時間	検査依頼者
検査部位	検査方法	検査結果	検査結果	検査結果

【検査結果】

1) Squamous carcinoma, tall cell variant [p75, p16, p53, Stage III]  
2) Chronic cholecystitis.

【検査所見】

顕微鏡下 腸管粘膜下層に、高倍率で観察したところ、癌細胞が多数存在し、深達度は約 0.5 cm、G2である。癌細胞は核径が約 10 μm、核分裂相が観察されている。癌細胞は腺管を形成し、周囲に浸潤している。癌細胞は核径が約 10 μm、核分裂相が観察されている。癌細胞は腺管を形成し、周囲に浸潤している。

病理組織診断書  
（病理部）（検査番号）

患者氏名	性別	年齢	科	病期
検査依頼者	検査依頼科	検査依頼日	検査依頼時間	検査依頼者
検査部位	検査方法	検査結果	検査結果	検査結果

【検査結果】

Stomach, biopsy: 1) Moderately differentiated tubular adenocarcinoma, Group 3 (G3)  
2) Chronic gastritis, Group 3 (G3).

【検査所見】

2つの胃からの生検組織標本です。

胃1： 癌は不規則で、既存の腺管構造は消失しており、腺管構造を示す管状構造の形成が観察され、癌細胞は腺管を形成し、周囲に浸潤しています。癌細胞は核径が約 10 μm、核分裂相が観察されている。癌細胞は腺管を形成し、周囲に浸潤しています。