特別講演

病理診断と精度管理

病理診断と精度管理

向井 清*

Summary

Quality control of pathology diagnosis

Pathology diagnosis often becomes a final diagnosis for patients with cancer. Important information can be extracted from pathology specimen by pathologists and clinicians use this information as their guidance for clinical decision making. Although pathology diagnosis is important and useful, it suffers from a lack of objective criteria of diagnosis. This fact sometimes causes a significant discrepancy in diagnostic criteria among pathologists and laboratories. It has been demonstrated that the degree of discrepancy is significant enough to cause opposite diagnoses for difficult cases (e.g., benign vs. malignant). In order to minimize the discrepancy, quality control efforts, such as internal and external consultations, postgraduate education and application of objective methods (flow cytometry and image analysis), are necessary. In addition, the author has demonstrated that quality control of pathology diagnosis is required for multi-institutional clinical trials in which cases are collected from several institutions.

精度管理とは

精度管理ということを臨床検査を例にとって説明を行いたい。臨床検査の結果が正しくなくては、医師の診断や、治療法の選択に大きな誤りが生じることは自明のことである。このように現代の医療の中で非常に重要な位置を占めている検査であるが、正しい検査データを得るために、いろいろな努力が行われていることは案外知られていない。

検査データに誤りがでる可能性は、いろいろなレベルで考えられる。まず、検体の取り違い

といった事務的なミスがあげられる。これは、検体の採取時、検査室での受付の時、そして、検査データを記録する際などのいろいろな段階で起こりえる。最近検査室でも、コンピュータの導入により、このようなミスは減ってきているが、やはり人が関与する段階では起こることがありえる。従って、このようなミスを減らすためには、複数の人間が必ず患者名や登録番号そして検査依頼内容などをチェックすることが必要になる。

次に、検査技術上の問題がある。ここで少し、用語の説明をする必要がある。検査技術の精度管理に常に使われる用語として、1)正確度、2)精密度、3)再現性の三つの言葉がある。正確度というのは、検体内の検査の目的とする成分の真の値にどれだけ近いかということで、検

* Kiyoshi MUKAI: 国立がんセンター研究支所臨床腫瘍病理部

査データは測定方法などによって同じ検体の同じ成分を計測しても違った値がでてくることがある。何が真の値であるかは別として実際にはその検査室ごとに正常値を定めて、それを基準にして正常、異常を決めている。従って、違う病院では、正常値が異なっており、単純にはデータを比較できないこともある。精密度とは同一検体を繰り返し測定した際のばらつきが小さいかどうかを示す用語で、再現性とは、精密度と似た概念で、同一検体を繰り返して検査したときに、同じ値がでるかどうかということである。従って、理想的な検査法というのは、目的とする成分を正確に定量し、ばらつきが無く、何度繰り返しても同じ結果がでる方法ということになる。しかし、このような理想的な方法というものではなく、多少ともばらつきは起こる。ばらつきの大きな検査では、少々のデータの変動は誤差の範囲に入ってしまう、意味がなくなってしまう。そこで、どのくらいまでのばらつきなら許容範囲であるかということが問題になり、精度管理という概念が導入されてきた。精度管理はもともと工場での生産過程での品質管理のために用いられた概念であるが、それが、臨床検査の信頼性を向上させるためにも導入されている。

では、精度管理のためにどのようなことが実際に行われているのであろうか。大きく分けると、一つの検査室内で行われる内部精度管理と、他の検査室と共同して、同一検体を用いてデータの比較を行う外部精度管理に大きく分けられる。詳しいことは、余りに専門的になるので省略するが、基本的には、各成分の構成がわかっているプール血清や、あるいは市販されている管理試料を毎日の検査の中に無作為的に投入して、それらの検査データの変動から、精密度や再現性を検定する。もし、一定の変動範囲から外れたときは、何らかの技術的問題が起きていると考えられる。

さらに、外部精度管理として、医師会などが行っている精度管理調査プログラムへの参加が

あり、これは同一検体を多くの検査室で検査して、そのデータを比較検討することにより、自分の検査室の信頼性を検定する方法である。

以上のように、臨床検査の正しいデータを得るためには、毎日の精度管理が非常に重要であることはおわかりいただけると思う。

病理診断の問題点

では、検査の中でも臨床診断をつける上で、重要な病理診断の精度はどうなっているのでしょうか。病理診断は、生検や、外科手術で採取された組織を、顕微鏡でみて、病変の有無と、その質的診断を行うものである。著者が勤務しているがん専門病院では、病理診断が、患者の臨床（最終）診断となることがほとんどである。例えば、痛み、もたれなどの胃の愁訴で患者が来院したとすると、いろいろな検査がオーダーされる。主なものは、上部消化管造影、そして内視鏡検査である。そこで、潰瘍とか隆起性病変が見つかり、内視鏡で見ながら組織の小片を採取し生検を行う。生検で得られた組織を病理医が顕微鏡でみて診断を行うが、病理診断が良性の潰瘍であれば、患者は内科的治療を受けながら経過観察され、もし、悪性の場合で、遠隔転移などが無く、手術の適応があれば摘出が行われる。摘出された胃は、病理検査室に送られ、そこで詳細な病理学的検討が行われる。この際には、患者の予後に大きく関与するがんの種類と広がり、特に消化管の場合は、消化管の壁の厚さのどの部分まで進行しているか、リンパ節転移はないか、切除したところまでがんが達しておらず取り切られているか、などといったことを病理医は検討して、病理報告書を作成する。臨床医は病理報告書を参考にして、患者の予後（今後何年の生存が期待できるか）の推測と、術後に化学療法や放射線療法がいらぬか、といった治療の方針を決定する。一方、手術の適応がない進行したがんでは、生検が行われてがんの存在と種類が確定されると、化学療

法や放射線治療が行われる。

病理医は H.E. などの染色された組織切片を顕微鏡で見て診断を行うが、臨床的に腫瘍を疑う病変を見た場合、まずそれが腫瘍性なのかそれとも、非腫瘍性の病変（炎症、肥大など）かを決めなくてはならない。次に腫瘍性であるとする、それが良性なのか、悪性なのか、そして、どのような種類の細胞からなる腫瘍なのか、さらに、悪性度はどうかといった多くのことを顕微鏡を見て判断している（図1）。また、切除された組織においては、腫瘍の広がりや切除縁の状態、リンパ節転移の有無なども判定している。

図1. 腫瘍の病理診断のフローチャート

切除された腫瘍の組織を顕微鏡で見て、まず腫瘍かどうかを決める。腫瘍でなくても、腫瘍（こぶ）をつくる病変はたくさんあり、その区別はむずかしいこともある。腫瘍であることが決まると、つぎにその腫瘍が良性であるか悪性であるかを診断する、そして腫瘍の種類、悪性度、広がりについて検討する

良性腫瘍というのは、発育も緩慢で、その発生した場所で大きくはなるが、隣接する臓器に浸潤性に及んだり、リンパ節や離れた臓器に転移することはない腫瘍である。一方悪性腫瘍は、良性腫瘍とは逆に他臓器に浸潤したり、転移する能力を持った腫瘍である。良性腫瘍は顕微鏡で見ても正常組織に非常によく似ているが、悪性腫瘍は組織の構築や細胞の形態が正常組織からかけ離れており、多くの場合は、なれた病理

医の目でみるとたやすく診断できる。また、悪性腫瘍でも発育速度や、浸潤転移の能力は腫瘍ごとに大きく異なる。完全に切除できれば再発せずに直ってしまう悪性腫瘍もあれば、切除しても、すぐに再発し、強力な化学療法をしても反応せずにどんどん大きくなり、短時間に患者の死をもたらす腫瘍もある。顕微鏡で腫瘍を見て、一般的には正常組織の形態からの解離が大きい腫瘍ほど悪性度が高いと考えられている。

がんの病理診断において、大多数の症例では、極めて短時間に以上のような情報を抽出し、診断を行っている。しかし、問題は形態的には良性のように見える腫瘍が、悪性の経過を取ったり、悪性のように見える腫瘍が実は良性だったり、また、顕微鏡で見ても良悪性の判定が難しい腫瘍などの、様々な落とし穴があることである。このような病変についての知識に乏しい診断医が診断するとミスを起こす可能性があることは理解していただけたと思う。

また、検体検査のように数字で結果がでる検査と違い、病理診断はなにが正しいという絶対的基準が無く主観の関与する度合いが非常に大きい。すなわち、切除という処置がなされると、その腫瘍の悪性度を明らかにする自然史を観察することができなくなってしまう。言い換えると少しでも怪しい病変は悪性と呼んで、すべてがんの治療をおこなえば、良性であろうと悪性であろうと多くの症例はとりあえずは直ってしまうので、誤って診断をしていてもそれが明らかとならない。

このような病理検査の精度管理はどのように行われるべきだろうか。臨床監査のように検査機器に検体を送ると、検査値として数字で結果がでる検査とは違い、病理検査には病理診断を行う病理医の知識と経験に依存するところが大きく、主観にどうしても左右され易いという点異なる。画像情報を認識する機器を使った自動診断の試みも有るが、病理医の眼に代わるような機器はかなり先にならないと実用化されないと思われる。

著者は厚生省のがん助成金研究の中で、病理診断の精度向上についての研究を行ってきた。がん助成金では、多くの多施設共同研究を助成している。このような研究では異なった治療法の優劣を検討するために、対象とする症例が均質であることが重要となる。このために症例の登録時には、年齢、合併症の有無、全身状態を示す検査値などの基準をあらかじめ設定して、それに合致する症例のみを登録するようにしている。このように臨床的には厳重な精度管理が行われて、治療法の優劣の判定などにおいて、症例群間に偏りがないようにされてきている。しかし、病理診断については、各参加施設でつけられた病理診断がそのまま採用され、施設間で診断基準に差がないかといった検討はほとんどなされてきていない。そこで診断基準の差から対象外の症例が混入して治療成績の判定を歪めていないかという検討を行う必要があると著者は考え、病理診断の診断基準のばらつきがどれくらいあるのか、それが、良悪性、組織型、悪性度などの判定にどれくらいの影響を与えるかを検討してきた。さらにこのような検討から得られたデータをもとに、どのような改善が必要であるかを模索している。

多くの症例を複数の病理医が診断すると、すべての病理医の診断が完全に一致することは稀である。これは、非常に基本的な良悪性の判定といったところから、悪性度（がんの分化度）の判定といったところまで、広く共通している。例えば、悪性リンパ腫のプロトコールに登録された症例を見直すと、10%から15%はプロトコール対象外となってしまう。これらは参加施設ではすべて悪性リンパ腫と診断された例である。この中には腫瘍ではない反応性病変や悪性リンパ腫以外のホジキン病などの腫瘍も入るが、一番多いのは悪性リンパ腫であるが、悪性度などが、対象の範囲には入らないものである。リンパ腫の悪性度は主に腫瘍細胞の大きさによって決められるが、この基準があまり明瞭でない点がこのような結果を引き起こしている

と思われる。

以上のような結果をもとに、悪性リンパ腫のプロトコール研究では、登録症例の病理標本を事務局に集め、3名の血液病理専門医が鏡検して多数決で中央診断を行っている。病理診断の上で不適格となるのは登録例のだいたい10%を少し越える症例で、その比率は数回の検討でほぼ一定している。

悪性リンパ腫の組織分類は多くのものが発表され、病理医の中でも診断と分類が難しいと感じられている腫瘍である。この原因は分類が複雑でわかりにくいだが、一方では腫瘍細胞が比較的単純で、組織重型ごとの組織所見に差が少ないという問題がある。3名の病理医の診断と中央診断との一致率をみると約70%ほどで、腫瘍を悪性度によってグループ化した悪性度分類で約95%である。この結果をみると、臨床的には悪性度分類で十分であり、無理に細かく分ける必要はないということにもなる。一方、学問的見地からみると、新しい検索法が使えるようになり、これまでは認識されていなかった形質発現の詳細が明らかとなり、形態的には認識できないような生物学的差が明らかとなり、より細かい分類が提唱されてくるようになった。分類のあり方は臨床的に有用な悪性度分類と、そのときの腫瘍の発生や生物学的特徴についての知識を反映したより学問的色彩の強い分類へ二極化していく可能性が考えられる。この両者をうまく包含したような分類が作られていくことが望ましいが、学問の進歩に対応して常に分類が細分化していくようだと、実用には不向きとなり、このあたりの兼ね合いが難しい。

別の例を挙げたい。乳腺の乳管内腫瘍の診断も乳癌の縮小手術がおこなわれるようになり、断端における乳管内増殖病変の判定を誤ると、再発に結びつくので重要な診断項目となってきた。この場合も、乳癌を専門としている複数の病理医が同じ標本を鏡検しても、結果はかなりばらつくことが判明した。3名の病理医が診断して乳管内の増殖病変を悪性、境界、良性

のカテゴリーに分ける場合3名の意見が完全に一致するのは50%を少し越える程度である。これは境界病変の認識の仕方が病理医によって異なるためである。

軟部組織腫瘍では脂肪肉腫、平滑筋肉腫、MFHなどの組織分類を試みたが、脂肪芽細胞の存在を診断基準とする脂肪肉腫の場合は複数の病理医の診断で一致率が高いが、その他の腫瘍では診断基準が明瞭ではなく組織型診断のばらつきが大きいことが判明した。このような場合には免疫染色による組織特異マーカーの結果が診断の確定に大きく貢献するものと思われる。

病理診断基準は国際的にも差がある。欧米での治療成績とわが国での治療成績を比較検討する際は、両者の病理診断に基準が同じでないと、意味ある比較はできない。しかし、悪性度分類ではわが国は腫瘍の中で一番優勢な部分の分化度で診断するが、欧米とくにアメリカでは一番悪性度の高い部分で診断するようになっている。このため、わが国では高分化の腫瘍の占める比率が大きいと高分化に入れるが、アメリカでは低分化の部分が少しでもあると低分化に分類する。このように、同じ用語を使っても質的に異なる腫瘍が論文の上では同じに扱われてしまい、同じ基準の上で討論ができないこともある。

病理診断の精度管理

病理検査も、理想をいえば、臨床検査と同様に正確で、病理医各個人ごとのばらつきが無く、言い替えれば、同じ標本を見て、今日と明日で診断が異ならないことが必要である。また、同一標本を多数の病理医が診断しても、意見の一致がみられるということも大事である。さらに、単に診断名が記載してあるというだけでなく、臨床医が必要とする情報が病理診断報告書に書かれていることが望ましいのはおわかりいただけると思う。

臨床検査のようにデータが数値として出てくる検査は、精度管理がやり易いわけだが、病理検査のように、何が正しい診断なのかの、絶対基準がなく、また、主観の関与する度合いの大きい検査の精度管理はどのようにしたら良いであろうか。

まず、他の検査にも共通する標本の取り違いなどの事務的な問題は、複数の人間がチェックをしたりすることにより、ほとんど起こらなくすることは可能である。また、マニュアルを整備することにより、標本の取扱いや、組織切片の作製・染色、報告書の記載項目などを統一することは可能である。しかし、診断についての精度管理を行うには、直接的な方法は無く、病理医の地道な努力による他にいい方法はない。

では、病理診断の正確度を上げるためにはどうしたら良いであろうか。見落としや、強すぎる思いこみによる単純ミスは、すべての標本を二人以上の病理医がチェックすることにより防ぐことができる。さらに、病理報告書と標本を数%抽出して、診断の適否から報告の遅れなどの事務的なことまで再検討することにより、問題点の洗い出しと対応策の検討ができる。また、病理医の卒後教育により、新しい知識を得たり、むずかしい症例は、専門家にコンサルテーションを依頼することなどによって、病理医自身の診断の精度を上げることも必要である。しかし、このような試みも、病理医自身に時間的余裕と、自己向上の意欲がないと実を結ばない。

多施設共同研究では、病理中央診断が不可欠で、それにより、病理診断による不適格例が5%以下であれば、中央診断を続けることは不必要となるが、10%を越えるような場合は必須となる。今後も、多施設共同研究を実施している研究グループと共同して病理診断の精度向上をめざし、それによりプロトコル研究の信頼性をあげる努力を続けていく必要があると思われる。また、その中で確立された診断基準を全国的に普及させることも必要である。

一方、病理医にとってのもう一つの問題とし

て、臨床医はどんどん専門化していくけれども、病理医は全身の諸臓器を対象としなくてはならないということがある。大きな病院でも病理の専任医師がいるところはそれほど多くない。仕事はきつく、責任は大きいのに十分な待遇がなされていないために、なかなか若い医師が病理に入ってこないという問題がある。臨床医の専門化に対応して病理医も専門化できればいいのであるが、そのためには病理医の数も増えなくてはならない。しかし、実際には病理の専任医師のいる病院でも、人数は少なく、その人数で全科を対象にしなくてはならないために、負担は非常に大きくなっている。

医療の精度管理と病理医の役割

次に医療の精度管理における病理医の役割について触れたいと思う。

病理医は病理解剖、生検診断、切除例の病理学的検討により、臨床医の診断と治療の精度管理に大きく寄与している。例をあげると、病理解剖を行うことにより、臨床診断の的確さ、治療の効果といった情報を直接的に臨床医に還元できる。現在の医療は長生きさせるということを究極の目標にしているので、治療が力及ばず死亡された方というのは、医療にとっては、まあ言ってみれば「敗北」となるわけである。「負け」へ到るまでの診断と治療の正しさ、あるいは力及ばなかった点が解剖によって明らかとされ、その後の診断や治療の改善に役立つことは、ご理解いただけると思う。現在、病院における、剖検率（その病院で死亡された方のうちで病理解剖に付された方の割合）は全国的に低下傾向にある。この原因の一つには、解剖には時間がかかること、そして、最近では画像診断の進歩により、解剖しなくても、ほとんどのことはわかると考える傾向が臨床医にあるためである。また、病理解剖は直接的には、病院の収入には結びつかず、そのための費用の大半は持ち出しとなってしまうという問題もある。一方、最近

では遺伝子診断などのハイテクが、医療の現場に導入されているが、単に肉眼観察と、顕微鏡による検索だけでは、このような最近のトレンドに対応できなくなってきたという病理医側の問題もある。しかし、診断の見落とし、治療の問題などは、やはり病理解剖によって明らかにされる面が多く、その重要性は決して減ってはいないと考えられる。

もうひとつの例を上げると、生検や切除例の病理検査の結果を、臨床診断あるいは画像診断の結果と関連させることにより、臨床診断や画像診断の精度の向上に病理医は大きく貢献してきた。著者の勤務する施設では、臨床各科と病理のカンファレンスが、非常にアクティブに行われている。その中で、早期胃癌や肺癌などの画像診断や、内視鏡診断の精度が向上してきた。この病院では画像で見つけられた病変が病理学的にどのように診断されるか、切除された標本におけるがんの広がり、画像によって認識されていた広がりとの関連はどうかといったディスカッションが毎日のように繰り返されている。このような、互いの切磋琢磨によって、日本の画像診断の診断能力は世界的にも比が無いくらい向上した。日本人の器用さと、どこまでもつきつめないといられない完全主義がうまくかみあって達成された例だと思う。

外科医も病理医との連携により、手術成績の向上を計ってきた。がんの手術の場合、まず生検によってその病変の性質を明らかにして、悪性ならば、病変を取り残さないように大きく取るとともに、リンパ節も摘出してがんの広がりを明らかにして、術後の治療方針を決める。良性病変であれば、病変だけを摘出するか、小さければ経過観察するか、胃潰瘍のようなのであれば、内科的に治療するなどの、方針が決定されるのは前にも述べたとおりである。また、生検が難しい臓器の病変で術前に診断がついていない場合は、手術中に迅速病理診断をオーダーして、手術方針を決めることもある。迅速病理診断と言うのは、術中に得られた組織を凍

結して、切片を作り、病理医が診断するものである。組織が病理検査室に届いてから10分から15分で診断が付く。ただ、凍結切片は、パラフィン切片に比べると質が落ちるために、難しい症例の場合は診断が付かないこともある。迅速診断は、その他にも、手術の範囲を決めたり、切除線にまで腫瘍が及んでいないか、言い替えれば完全に取り切れているかといった情報を得るためにも使われる。迅速病理診断は病理医にとっては、時間的余裕の少ない、そして、できるだけ明確に黒白をつけないといけない真剣勝負みたいなものである。

このように病理医は医療の精度の向上に大きな貢献をしているが、その努力は病理医だけの努力に終わることなく、臨床医との密接な協力によってはじめて可能となるものである。臨床医が十分な臨床情報を提供しないと、診断を誤ったり、臨床医が必要とする情報が何であるのかが分からないときもある。

以前に、切除する必要の無い子宮を切除したとあって、問題となった病院があったが、この病院では、病理検査が行われていなかったため

に、果して切除された子宮に病変があったのかどうか、第三者の目によって確認されていない。アメリカのように、医療訴訟が多い国では、患者から取り出されたものは、組織に限らず銃弾や、骨折の治療に用いられたネジ釘にいたるまで病理検査室に提出され、記録が残される。こうしないと、その治療の適否などについて争われるときに、主治医は敗れてしまうことがあるためである。これから起こるかも知れない訴訟のために病理検査をすると言うのは、邪道であるが、患者さんのためには、病理検査をきちんと行っている病院のほうが安心して医療を受けられるという面はあると思う。

謝 辞

今回、日本皮膚悪性腫瘍学会で特別講演の機会を与えていただき、多くの参加者の方々に少しでも、われわれ病理医が直面している問題をご理解いただければとおもひ、本講演をさせていただきました。会長の森嶋先生、座長の石原先生に深く感謝いたします。