

Fig. 10.21. Digital microscopy system. The system of digital microscopy, called scan microscopy, is now broadly introduced in Japan for diagnostic consultation and education, especially in the field of "cancer control strategy," promoted by the Japanese government

Mobile technology has made wireless pathological diagnosis possible and eventually should be able to transfer images between the Japanese mainland and outlying islands, as well as internationally. But for a small volume of transferable capacity, mobile telepathology is not practical but still in the experimental stage [21]. Internet-based telepathology serves as a stopgap in areas where optical fiber is still not available, but the use of the Internet raises security concerns. Internet-based telepathology includes both the use of e-mail file attachments and the server-based file transfer [6].

Three kinds of telepathology systems are considerable in Japan: first, most popular system is using e-mail with attachment of the figures for international communication as well as for domestic area without broadband cables; the second is video (motion) images telepathology system by broadband cables such as ADSL and optical fiber; and the last is digital microscope, using uploaded images in web server for consultation and/or second opinion, and also for the medical education. When broadband Internet becomes ubiquitous, it would be ideal for video and uploaded images to be toggled with a single click so that both could be used in rapid diagnosis or consultations for necessity (Fig. 10.22).

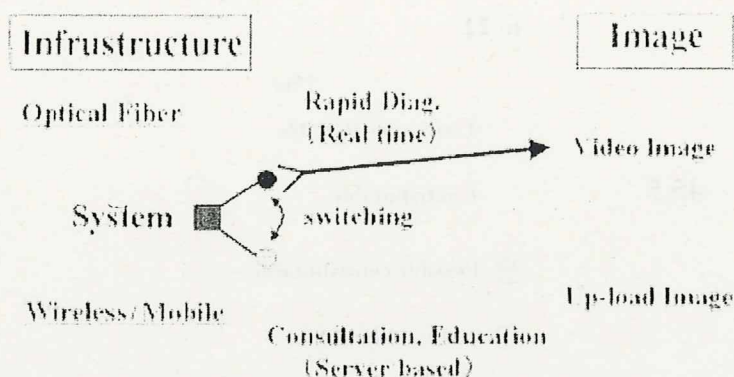


Fig. 10.22. Combination system of video and digital images. The combination telepathology system is applicable for both intraoperative rapid diagnosis and consultation and/or education

10.7.2

Technological Development of DVDs and the Imaging Compression Technology

As broadband image transfer becomes possible, the development of equipment to send and save massive amounts of data becomes necessary. As the number of pixels in digital images increases, their precision improves. However, these higher-quality images also require greater storage space; especially virtual slides, a recent development in pathological imaging, are particularly large. Even if a few slides could be saved on, as the number of cases increases, much higher capacity storage also becomes necessary. Recent technologies allow these images to be compressed, saved, and decompressed again later for use. Hopefully, these compression technologies will continue to develop and evolve day by day.

10.8

Problems Relating the Prevalence of Telepathology in Japan

Telepathology in Japan began as an expedient way to use IT to compensate for the shortage of diagnostic pathologists. In this sense, the progress of telepathology has been quite spectacular as Japan's IT strategy. It appears that if only the number of diagnostic pathologists would increase, telepathology's original goal could be reached. However, it is highly unlikely that such an increase will happen anytime soon. Furthermore, telepathology reveals the superior effect more than we expected in early stage, by which excellent images are useful not only for diagnosis but also for image storage as digital memory in computer without color fade, saving spaces of slide glass and also using the images at any

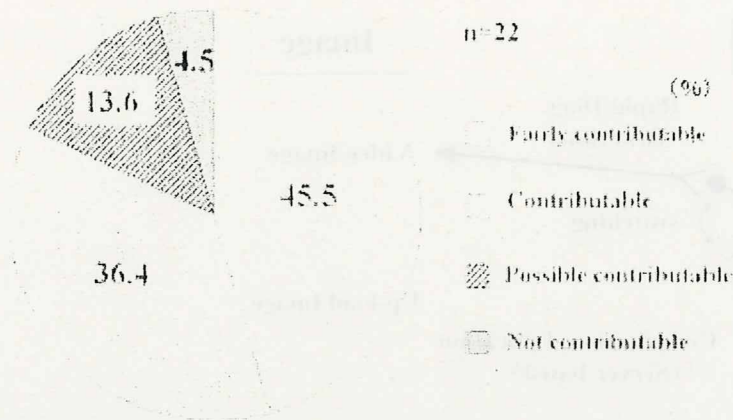


Fig. 10.23. Evaluation of telepathology for community medicine by doctors. More than 95% of surgeons consider that the telepathology is contributable on community medicine

time easily without wasting time, transferring by cable, or transporting by USB flash memories.

For the forefront of medicine, frequent occurrence of medical lawsuits, electronic medical records promoted by national policies, and the image-based e-learning [9] and/or researches [20], telepathology is poised for continued growth and development, with the improvement of the related infrastructure and hardware. Figure 10.23 represents the surgeon's comments related to the role of telepathology on community medicine [10]. More than 95% surgeons consider that telepathology is contributable or community medicine and want to use it, if economical problem is settled.

To contribute the best to the medical field, it is imperative that the governmental, academic, and industrial sectors work together to form a shared future vision.

10.9

Summary

- Telemedicine, developed based on the progress of IT, mainly comprises telehomecare, teleradiology, and telepathology.
- Telepathology in Japan begun in 1990s and developed because of shortage of pathologist, remarkable development of information technology, and relaxation of law, and by the governmental policy on IT. Now the number of institutes practicing telepathology amounts to 55 and cases are 2,600 in 1 year.
- The purposes of telepathology are intraoperative rapid diagnosis, consultation and/or second opinion, clinical pathological conference, etc.; the most urgent requirement being intraoperative rapid diagnosis, which is useful for

confirmation of cancer, metastasis, and decision of cutoff margin to decide following operative steps immediately.

- Japanese telepathology style for intraoperative diagnosis is probably rare and characteristic in the world but brought the large economical as well as medical effects.
- Infrastructure of Japanese telepathology begun in early stage via analog cable and, through ISDN and ADSL, reached the optical fiber. Telepathology systems also have changed their styles from still images to motion (video) and/or virtual ones, which are wanted for rapid diagnosis in operation by surgeons. Virtual microscopy is required for consultation and education.

References

1. Eguchi K, Kobayashi K (2008) 4-1 Survey on the application of telepathology to pulmonary cancer. In Sawai T (ed) *Telepathology in Japan - development and practice*. Cele, Morioka, pp.117-122
2. Furuya K, Maeda T, Nakasato K (2005) Virtual slide and its wide applications including pathology diagnosis (in Japanese). *Jpn J Cancer Clin* 51:727-731
3. Hufnagel P, Bayer G, Oberbarnscheidt R et al (2001) Comparison of different telepathology solutions for primary frozen section diagnostic. *Anal Cell Pathol* 21:161-167
4. Ito H, Adachi H, Taniyama K, et al (1994) Telepathology is available for transplantation - pathology in Japan using integrated, low-cost, and high quality system. *Mod Pathol* 7: 801-805
5. Ito H, Shomori K, Adachi H, Anhiro K, Sasaki N, Taniyama K (2005) Application of telepathology for clinical organ transplantation (in Japanese). *Jpn J Cancer Clin* 51:669-674
6. Iyama K, Honda Y, Ikeda K, et al (2005) A useful consultation software for "P to P" telepathology (in Japanese). *Jpn J Cancer Clin* 51:691-698
7. Kawakita I, Senda R, Sakaguchi H (1983) Experiment study of Hitachi telepathology system (in Japanese). *J Med Technol* 27:1557-1559
8. Moriya T, Endoh M, Watanabe M, Sawai T (2005) Telepathology for breast lesions (in Japanese). *Jpn J Cancer Clin* 51:675-678
9. Ohshiro M, Tsuchihashi Y, Shiranishi T (2005) Consultation using a center system - expression of telepathology use such as diagnosis and education (in Japanese). *Jpn J Cancer Clin* 51:705-710
10. Saito K, Takahashi T, Chiba G, Sawai T (2005) Development of medical information sharing web system for telepathology and tele-consultation (in Japanese). *Jpn J Cancer Clin* 51:711-719
11. Sawai T (1994) Experimental report of telepathology by HDTV via optical fiber (in Japanese). In: Kyogaku M, Nagura H (eds) *Research society of telepathology in Sendai*. New Media, Tokyo, pp. 39-102
12. Sawai T (2005) Telepathology in Japan (in Japanese). *Jpn J Cancer Clin* 51:649-656
13. sawai T (2008) 1-1 The state of telepathology in Japan. In Sawai T (ed) *Telepathology in Japan - development and practice*. Cele, Morioka, pp. 3-9
14. Sawai T, Goto K, Watanabe M, Endoh W, Ogata K, Nagura H (1999) Constructing a local district telepathology network in Japan. *Diagnosis of intraoperative frozen sections via*

- telepathology over an integrated service digital network and the national television standard committee system. *Anal Quant Cytol Histol* 21:81-84
15. Sawai T, Noda Y, Kumaga K, Matsumura T (2005) Pilot study of telepathology in dynamic image by public optical fiber (in Japanese). *Jpn J Cancer Clin* 51:699-703
 16. Tanita T, Kobayashi K, Hasegawa T (2005) The medical and financial effectiveness of telepathology systems for an intraoperative quick diagnosis for surgery for lung cancer. *Jpn J Cancer Clin* 51:663-667
 17. Tofukuni I, Sawai T (2004) A development plan of the next generation telepathology system. *Telemed e-Health* 10:S115
 18. Tofukuni I, Sawai T, Tsuchihashi Y (2006) Recent development of telepathology in Japan. Proceeding of 8th European Congress on Telepathology and 2nd International Congress on Virtual Microscopy
 19. Tsuchihashi Y, Sawai T (2005) Establishing guidelines for practical telepathology in Japan (in Japanese). *Jpn J Cancer Clin* 51:721-725
 20. Uzuki M (2008) 5-3 Research application for telepathology. In Sawai T (ed) *Telepathology in Japan - development and practice*. Cele, Morioka, pp. 117-122
 21. Uzuki M, Sawai T (2006) Experimental study of virtual telepathology system under mobile environment for ubiquitous telepathology (in Japanese). *Igaku No Ayumi (J Clin Res Med)* 218:247-250
 22. Uzuki M, Sawai T (2007) Internationalization of telepathology. Internet pathology conference between Japan and China (in Japanese). *Igaku No Ayumi (J Clin Res Med)* 220:848-852
 23. Watanabe M, Endoh M, Moriya T, Sawai T (2005) Experience of more than 1,000 telepathology cases in Tohoku University Hospital (in Japanese). *Jpn J Cancer Clin* 51:679-686
 24. Yamashiro K, Kawamura N, Matsubayashi S, et al (2004) Telecytology in Hokkaido Island, Japan: results of primary telecytodiagnosis of routine cases. *Cytopathology* 15:221-227
 25. Yamashiro K, Suzuki H, Taira K, et al (2005) Practical use of telecytology-contribution to community medicine (in Japanese). *Jpn J Cancer Clin* 51:687-690

9. 遠隔病理診断

澤井高志*¹ 富地信和*² 東福寺幾夫*³

はじめに一病理診断の現状

遠隔病理診断(テレパソロジー)は情報機器(IT)を用いて顕微鏡画像を送付して行われる病理診断であり、主に手術中の迅速診断やコンサルテーションに利用されている(図1)。ここでは医療におけるテレパソロジーの現状を述べるが、はじめに我が国における病理診断の現状について述べてみたい。

我が国の病理学会が認定する診断病理医の数は平成20年現在2,053名であり、医師の全体の数の約0.7%と数だけでなく、その増加率も低い。ちなみに専門医の数では少ない方から病理医、小児科医、産婦人科医、麻酔科医の順になっている。病理医の数を海外、特に米国と比較してみると約1/5である¹⁾。病理医の仕事は解剖、生検、細胞診、迅速診断のほか最近では研修医や病院の臨床医相手の臨床病理カンファレンス(CPC)等かなり多忙をきわめている。全国における病理医が一体どのくらいの仕事をしているかという仕事量については以前、病理学会から発表されたデータによれば少し古くなるが解剖3万2,000体、生検550万件、細胞診1,100万件、迅速診断10万件であり、現在でも解剖を除いてはさらに増加の傾向にある。しかし、図2のように東北地方をみた場合、ベッド数200床以上の病院が多数あるにも関わらず認定病理医の数は150名以下で病理医が常駐している病院は大学病院や県庁所在地にある大きな病院に限られており、地方都市では中核病院といえども病理医のいない施設が多い¹⁾。

このような状況下において、生検、細胞診は時間が多少かかるものの大学や地域の公的検査センターあるいは民間の検査会社に依頼し、数日から1週間かけて診断を受け取っている。しかし、現在、ほとんどの病院では緊急性を有する手術中の迅速診断を行うことは

不可能であり、手術の治療方針や切除範囲の決定は外科医の経験と勘によって行われていることが多い。ベテランの外科医であれば判断はかなり正確であるものの、それでも経験したことのない症例や境界のわかりにくい腫瘍では判断に迷うことがある。癌の場合は最初の手術で取り残しがあれば必ず再発し、死に至ることも少なくない。15年以上の経験を積んだ外科医に対して行ったアンケートでは、過去に自分が経験した手術症例の3~10%、平均5%で術中の迅速を行いたかったと答えており²⁾、いかに不安な中で手術を行っているかがわかるが、このような実態は患者や一般社会ではあまり知られていない。

I. 遠隔病理診断(テレパソロジー)の出現と現状

このように病理診断医の少ない状況に対してこれを補うべくテレパソロジー機器の開発が行われ普及してきたが、その理由としていくつかの要因があげられる。医療的側面では治療が高度化され、医療方法の選択において病理診断を含めて科学的な証明と論理づけが要求されるようになった。しかし、それにも関わらず病理医の絶対数は少なく、しかもその分布には偏りがあり、病理診断の機能が十分に果たせない状況にあること。これに対してインフラ、情報機器、画像機器の進歩が目覚ましく画像伝送に应用可能なこと。それに画像情報、遠隔医療に対して国が積極的に規制緩和を行ってきたこと等である。

テレパソロジーのシステムが円滑に機能するには、これを構成するハードとソフトの面の充実が必要となる。ハード面では、伝送手段、インターネット、サーバー、パソコン、リモート操作、音声のほか最近ではDVD、圧縮、凍結技術等さまざまな分野での進歩が著しい。一方、人間関係も含めたソフト、システムの開発、制度の問題は、最近、遠隔医療に関心がもたれるようになってから急速な進歩を遂げつつある。当初はパソコン画像で病理診断を行うということに対して抵抗を感じた病理医もいたが、最近ではパソコンが普

*¹ 岩手医科大学病理学講座先進機能病理学分野*² 岩手県立中央病院病理診断センター*³ 高崎健康福祉大学健康福祉学部医療福祉情報学科

図1 テレパソロジーのシステム構成
 図 通信回線をはじめとして、パソコン、カメラ、通信装置等のハード面の開発はテレパソロジーを進展させる大きな原動力となった。

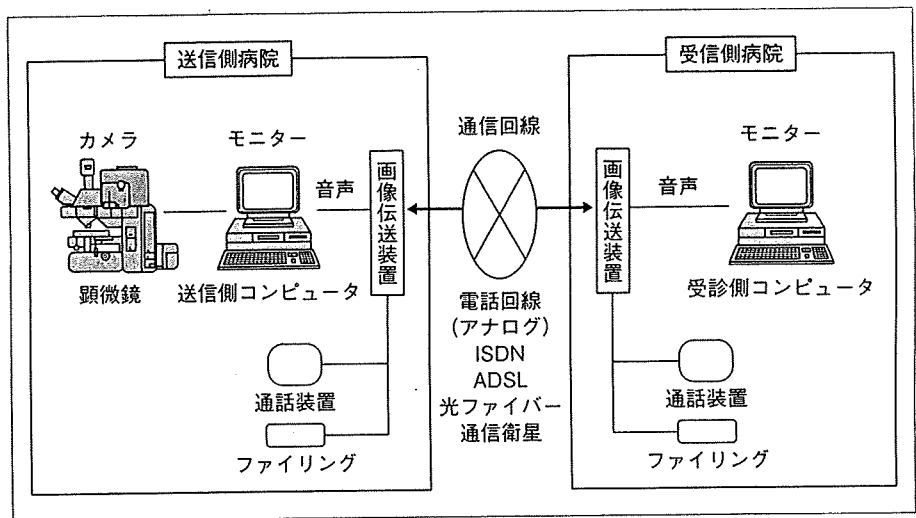
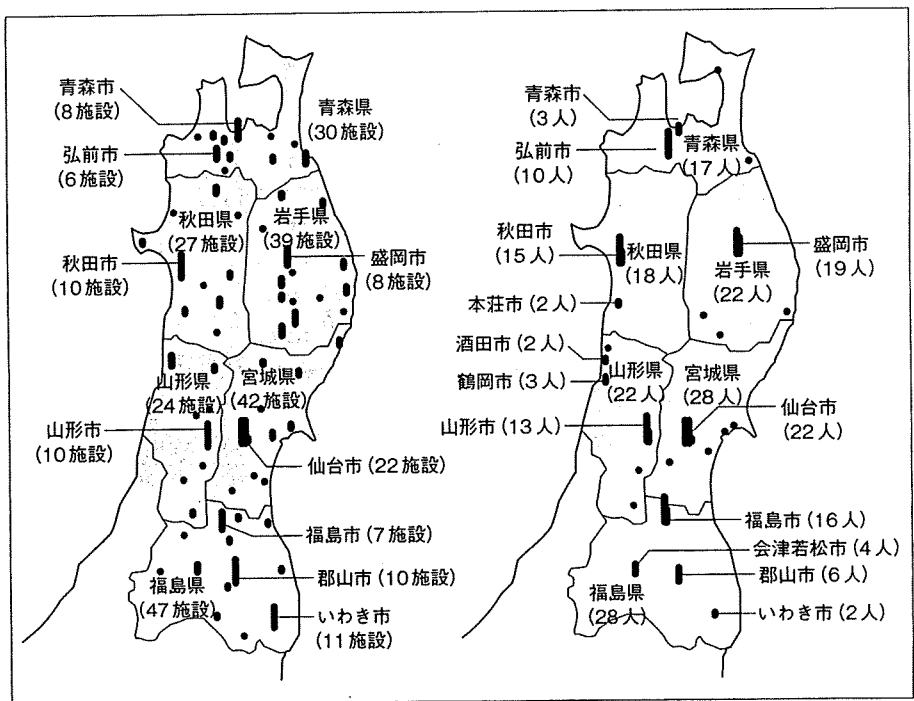


図2 東北地方における200床以上の病院分布(左)と認定病理医分布(右)
 認定病理医は大学病院や県庁所在地にある大きな病院にはいるが、地方の中核病院にはほとんどいない。



及し、国の政策によりバーチャルスライドの利用が推奨されるとともに自分がテレパソロジーをやらなくても少しずつ理解を示してくれるようになり、大きな反対はなくなった。むしろ、最近では病理医よりも臨床の医師である多くの医療機関の経営者が財政的余裕があれば、施設の経営と地域医療の面からテレパソロジーを導入する姿勢をみせている。

II. 情報技術(IT)の発達とテレパソロジーの発達の歴史

最近のITの進歩は目覚ましいものがあるが、その中において最も世の中を大きく変化させてきたのは情報化社会に象徴されるインターネットの普及であろう。また、画像のデジタル化によって顕微鏡画像の扱いも一挙に進歩した。この結果、画像伝送が処理しやすく

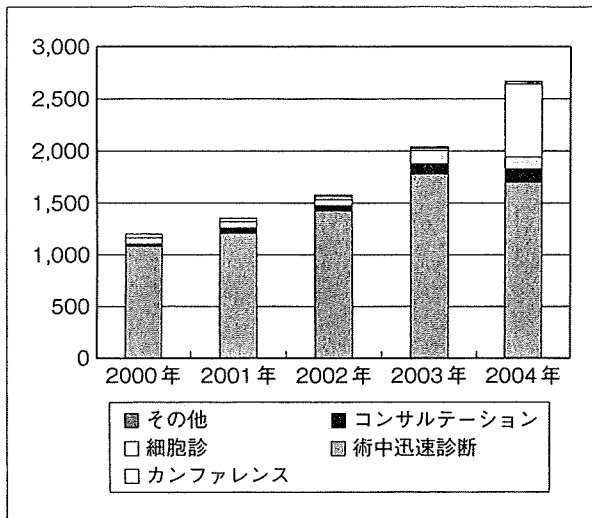
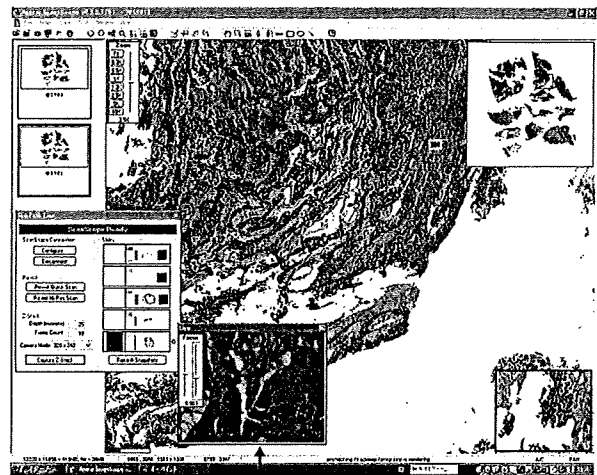


図3 テレパソロジー実施件数の推移 テレパソロジーの実施件数は、ゆっくりではあるが着実に伸びている(2005年度調査)。



フォーカス調整可能

図4 バーチャル方式 デジタルスライドともいわれるこの方式は、診断だけでなく、教育的な面にも大きな変化を与えている。

なると同時に、短時間で遠くに送ることが可能になった。テレパソロジーの初期の画像は顕微鏡画像に比較して遙かに劣るものであり、この機器を使った場合の誤診が問題になったし、静止画像の診断に時間がかかることから臨床側、診断側にいらつきがあり、多くの病理医はテレパソロジーを利用することに好意的ではなかった。

テレパソロジーの歴史を振り返ると世界で最初に行われたテレパソロジーの実験は、慶応大学の坂口教授が1982年慶応大学と八王子の病院を結んで行ったものであろうといわれている³⁾。当時は電話線アナログ方式を利用したが、約26年経った現在、光ファイバーやデジタル方式の画像が普及しつつあるのをみると時代の流れを感じる。その後、1991年の第23回医学会総会で京都府立医大が日本海側にある与謝野海病院と結んでテレパソロジーのデモを行い、日常業務に取り入れていったのをはじめとして、国立がんセンターが本院と柏の東病院、山形大学が医学部と附属病院を結んで光ファイバーを用いたテレパソロジーを実施している。さらに1992年の第81回の病理学会では、東北大学が仙台市立病院と光ファイバーで結んで動画によるテレパソロジーの実験を行って話題になったが、この時期はそれぞれの施設がさまざまな方式で独自の開発、研究を進めていた^{4,5)}。

その中で、1996年から始まった厚生省遠隔医療研究班の設立はテレパソロジー促進の大きなきっかけとなった。当初、遠隔医療研究班は東大医療情報部の

開原成允教授(現 国際医療福祉大学大学院長)が班長となり、その下に在宅診療、遠隔放射線、そして遠隔病理診断(テレパソロジー)等いくつかの分野が設けられたが、テレパソロジーはその中で全国規模で扱われるようになった。その後の流れの中で大きな意義をもつのは2000年のテレパソロジーの保険診療としての認可と2003年の診断側施設の拡大である。前者はこれまで一貫して対面診療の方針を貫いてきた厚生省(現在の厚労省)が遠隔診療の中でテレパソロジーを医療の一端として公的に認めたが、これは、テレパソロジーの普及にとって大きなきっかけになったといえる。テレパソロジーを用いた診断に要する機器や通信料金等いわゆる遠隔加算等はいまだ確定されていないものの、最近の調査でもテレパソロジーの利用頻度は徐々にではあるが、着実に伸びており、最近では約40施設が120前後の施設と結んで年間3,000件近い症例が行われている(図3)。

さらに最近、テレパソロジーと関連して話題になっているのがバーチャルスライドの活用である(図4)バーチャルスライドは1997年にアメリカで開発されたと報告されているが⁶⁾、我が国では平成18年に厚生省ががん対策として「がんの均霑化事業」の一環として推奨されたのがバーチャルスライドによる事業であり、18年には厚生省が「遠隔診断の技術を用いたがんの病理診断支援のあり方に関する研究」班を組織し医療機関がバーチャルスライドを購入する際に政府半額を援助するというところで7億円の予算を用意し

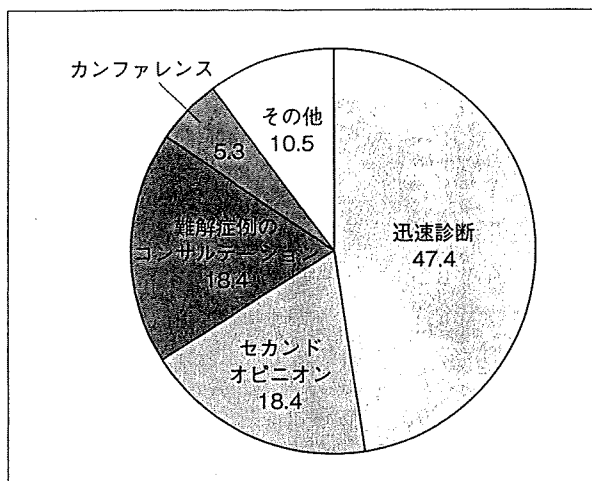


図5 テレパソロジーを行っている目的別内訳 (%) テレパソロジーでは、迅速診断、セカンドオピニオン、コンサルテーションが多い。

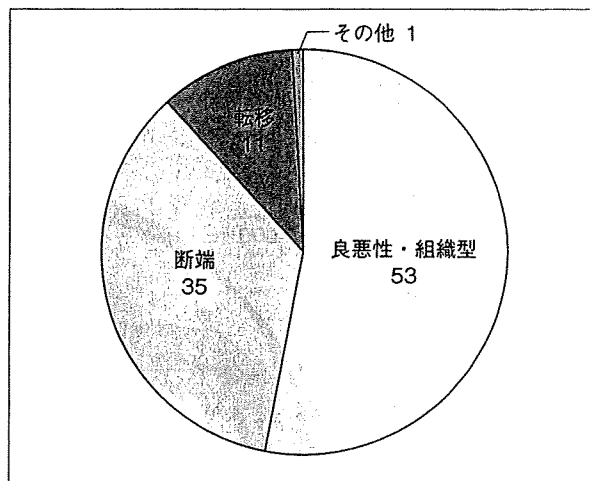


図6 テレパソロジー症例の目的別内訳 (%) 統計の取り方により若干の違いはあるが、一般には良悪性の診断、断端の確認、転移の確認等が多い。

平成19年にはさらに5億円の予算を組んだ⁷⁾。そのために、我が国では200台近いバーチャルスライドが導入され、あっという間に米国に次ぐ世界第2位のバーチャルスライド保有国になった。現在、バーチャルスライドは国立がんセンターを中心としたコンサルテーション、あるいは病院間をネットワークでつなぐコンサルテーションに利用されはじめているが、さらにこのシステムは学生教育あるいは研究用としてもその利用が計画されている⁸⁾。

Ⅲ. テレパソロジーの目的と活用方法

欧米諸外国では、テレパソロジーをコンサルテーションに利用していることが比較的多いものに対し、我が国では図5でみるように手術中の迅速診断が圧倒的に多い²⁾。この理由は、我が国におけるテレパソロジーのはじまりが厚生省(当時)主導の迅速診断から起きていることと、潜在的に臨床側が迅速診断を希望しているためと思われる。また最近では厚生省の「がんの均霑化事業」の推進等もあり、患者の意識の向上や医療訴訟の面等からコンサルテーション/セカンドオピニオンでの利用が増えていくのではないかとと思われる。

テレパソロジーが現在どのような分野で利用されているかについて述べてみる。前述のように、現在は手術中の迅速診断、セカンドオピニオン・コンサルテ-

ション、カンファレンス等である(図5)。さらに、迅速診断の場合、腫瘍の性質と悪性・良性の判断、切断断端の確認、転移の有無等が対象となっている²⁾(図6)。癌は取り残しがあれば必ず再発し、患者の生命を奪うが、それだけではない。1回の手術で病巣が取りきれなかったために再発すれば患者や家族の肉体的、精神的苦痛はもちろん、再発の治療に要する時間、人手等1回で済めば払わなくてもよい労力を払うことになる。以前、胃癌、大腸癌等の消化器癌に対する調査を行った結果では、1回目の手術にかかる費用は約200万円であり、再発すればこれより安く済むことはまずない²⁾。また、肺癌の手術に際して胸腔鏡下手術 videoassociated thoracic surgery (VATS) で迅速診断を行い、悪性の場合、そのまま手術に移行して1度で腫瘍摘出手術を行えば、VATSと摘出手術を2度の機会に分けて行うより50万円ほど安く済む⁹⁾。このように、手術の中に病理診断をいれるだけで患者の生命予後に関する医療効果だけでなく、厚労省が関心をもっている経済効果についても大きくなることが証明された。

セカンドオピニオンの場合は腫瘍病変の性質と良性・悪性の判断等で、特に手術の決定に関するものが多い。また、難解な症例よりは胃の生検等で今すぐ手術が必要か、あるいはもう少し観察してもかまわないかという症例も多くなった。つまり、一人病理医の不安を補う手段としてもテレパソロジーは利用されるようになってきた。また、乳癌についても診断そのものや手術との関係でセカンドオピニオンを求めたいとい

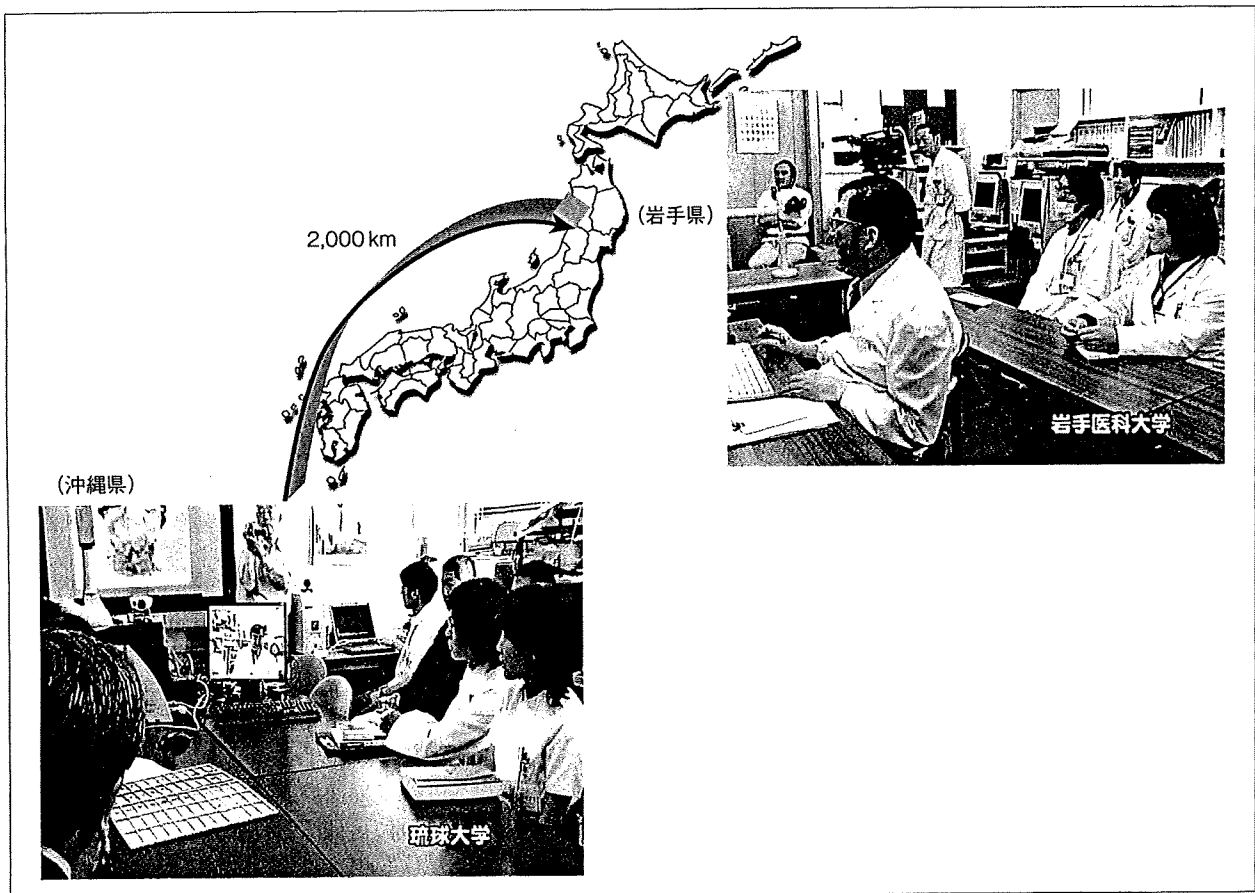


図7 光ファイバーを利用した遠隔臨床病理検討会(岩手医科大学—琉球大学) カンファレンスは両施設の2,000 kmの距離を感じさせないリアルタイムで行われた。

う患者側の意見が多くみられるようになり、社会的にも関心が高くなって医療側としても無視できなくなってきたといえる。さらに臨床と病理のカンファレンスについては、現在、それほど多くの施設で行われているわけではないが、最近では日本病理学会東北・新潟支部で行われているバーチャルスライドを利用したカンファレンスもみられるようになった¹⁰⁾。

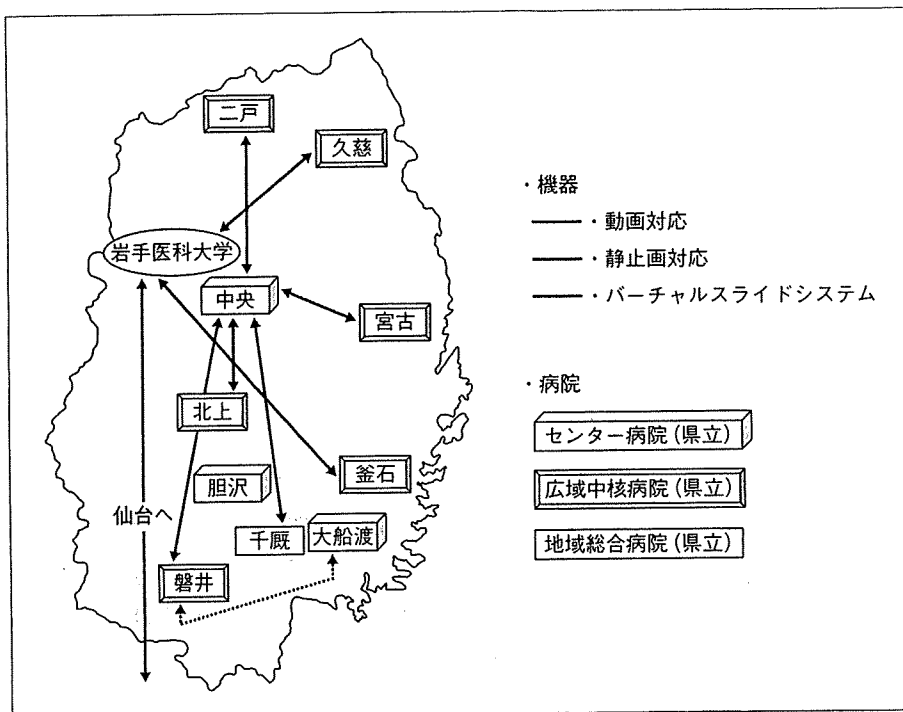
IV. テレパソロジーのシステムについて

テレパソロジーのシステムといった場合、大きくソフトとハードがあるが、ハードはインフラ、デジタルカメラ、パソコン、顕微鏡等 IT の進歩に負うところが大きく、ソフトはこれを効果的に利用する形で開発されている。テレパソロジーの創世記は電話線による

アナログ方式であったが、その後 ISDN あるいはこれを数本束ねたものが使われるようになり、さらに最近では ADSL、光ファイバーに代わりつつあり、伝送される容量も大きくなっている。また、今後はモバイル方式等も検討されており、試験的には行われているが、いまだ実用化の話は出ていない¹¹⁾。

テレパソロジーの形式については、最近まで ISDN を利用した静止画像の伝送によるものが圧倒的多数であったが、最近の傾向としては、ADSL、光ファイバー等高速大容量による方式やインターネットを利用した方式があらわれ、政府の e-Japan、u-Japan 政策の推進とともに期待されている。特に、光ファイバーの出現以来、当初は、静止画像を多数送る方式があらわれたが、最近では動画を利用して遠隔操作で視野の選択やピントの調節が可能な方式¹²⁾ あるいはバーチャルスライドを利用した方式¹³⁾ が主流になりつつある。一昨年、我々はこの光ファイバー、動画システムを利用

図8 岩手県における術中迅速遠隔病理診断のネットワーク いまだ一部静止画で行われているが、来年度中にはすべて動画になる予定である(2008年9月現在)。



して琉球大学病理学教室とカンファレンスを行ったが、岩手～沖縄の間の2,000 kmの距離は感じられないリアルタイムで行われた¹⁴⁾(図7)。

このようにテレパソロジーは医療の中で、遠隔医療として、また病理診断として次第にその位置を占めつつあるが、その中で最も特記すべきは医師不足が社会的問題ともなっている地域医療の中で果たす役割であろう。ここで、地域医療に対する貢献の例として岩手県におけるテレパソロジーを紹介したい。

1. 岩手県にみる地域医療への応用

はじめに岩手県の地理的状況について述べておく必要があるが、これは医療環境、情報環境に影響を与える可能性が大きいからである。岩手県というのは本州では最大の面積を有し、しかも人口密度も北海道に次いで低く、本州では最下位であり、過疎地、無医村も多い。岩手県の地図を図8に示すが、東は太平洋に面した三陸沿岸地域で北から久慈、宮古、釜石、大船渡の市が位置している。これらの市と南北に伸びる北上山地を挟んで中央部には北から二戸、盛岡、花巻、北上、水沢、一関等が新幹線に沿って位置し、さらにその西側には奥羽山脈が南北に走っている。全体的には山地が多く、交通環境、医療環境は新幹線沿いの市を除いて必ずしも恵まれているとはいえない。特に冬場

は寒さと雪のため患者の搬送にも障害をきたしている。そこで、戦後まもない昭和22年、国分知事の時代に県立病院を多くつくって県民の医療環境の改善をはかったため、県立病院は全県で28もあるが、その病床数は45～730床、医師数も2～143名とさまざまである。他の県と同様、岩手県の場合も医師不足は深刻で、特に小児科、産婦人科等に至ってはきわめて少なく社会問題になっている。地理的環境からいえば皮肉なことではあるが、地理的、医師不足の状況を考えると、最も遠隔医療が発展するのにふさわしい環境にあるといえる。病理医の現状からいうと現在、岩手県には県立病院が28あるが、前述のようにその規模はさまざまであり、これにいくつかの公的病院をいれて、現在の岩手県の臨床研修病院は13で、そのうち常勤病理医のいる病院は5つである。現在、岩手県に専門の診断病理医(病理専門医)は22人いるが、その6割の12人は盛岡にある岩手医科大学に勤務している。病理医のいない病院も決して僻地といわれるところにあるのではなく、一関、花巻、北上、宮古、釜石等比較的名の知られた地方の中核都市にある病院である。

現在、病理医が不足している中で最も不便なのは手術中の迅速診断と剖検および研修医のカンファレンスである。テレパソロジーは、現在はそのほとんどを岩

手県立中央病院にある病理診断センターと各地方の病院とを岩手県の所有する光ファイバーで結んで行っている。その実績はこれまでの10年間で約1,500件にも及びその数は、おそらく我が国で最も多いのではないかと思われる。内容的には消化器、乳腺、胆道等の断端および腫瘍の良・悪性やリンパ節転移の検索が多い。そして、2008年9月には県立病院の院長と岩手医大、岩手県立中央病院の関係者の間で今後の岩手県における病理の運営についての話し合いが行われた。現状を打破するために動画のテレパソロジー機器を導入し、図8のような内容で、県の病理診断センターと岩手医大が協力して病理医の少ない現状を支援していくことが話し合われたが、これはテレパソロジーによる地域医療支援というモデルの一つになるのではないかといえる。

V. バーチャルスライドを利用した「がんの均霑化事業」

厚労省は平成17年に「がん対策推進アクションプラン2005」を制定し、その中の一つ「がん医療水準均霑化の促進」では、がん診療拠点病院を整備し、診療連携を強化することがかけられた。「がん医療水準均霑化」とは、生物が等しく雨露の恵みに潤うように全国どこでも癌の標準的な専門医療が受けられるよう医療技術の格差の是正をはかることを意味する。そして平成19年にはがん対策基本法が施行され、18年には「遠隔診断の技術を用いたがんの病理診断支援のあり方に関する研究」班を組織した。その中ではバーチャルスライドを利用した「がんの均霑化事業」ということでコンサルテーションを主とした医療機関での事業を推奨した。これは地域、施設による診断力の較差を是正していこうというねらいである⁷⁾。一方、平成19年には日本対がん協会主催の「がんの均霑化事業」の募集があり、この中では、日常多く扱う機会のある肺、前立腺、乳腺、甲状腺等の疾患で、まれな症例というよりは良・悪判定の難しい症例について専門家をよんでその見方を指導してもらう講習会が行われたが、この中で講師がプレゼンテーションする予定の症例をバーチャルスライドであらかじめ取り込んで専用のサーバーにあげ、参加者が事前にサーバー上の画像をみて講習に臨むという方式をとった。この企画は内容もさることながらバーチャルスライドを利用するという方式が好評だったため、来年の2月に再度、大腸、胃、

子宮、卵巣について行う予定である。バーチャルスライドについては、現在、画像の取り込みに若干時間がかかるといわれるが、取り込んだ画像については学生、医師の教育や研究等にも応用可能であり、今後、主流になる可能性がある¹⁰⁾。

VI. テレパソロジーの将来の展望

我が国の e-Japan, u-Japan 政策からみても、将来は光ファイバーの時代であり、テレパソロジーも高速大容量を前提として考えるようになってきている。光ファイバーの整備次第にもよるが、今後は動画あるいはバーチャルスライド、さらには両方の機能を有するテレパソロジーシステムが一般化することになると思う。現在は光ファイバーを利用できる地域が限定されているため、現在はこれをインターネットでカバーしており、これにはメールへの添付形式あるいはサーバーを利用した web 形式があげられる。

このシステムはセキュリティーが問題となるが、現在はいくつかのソフトがセキュリティーを考慮した形で開発されている¹⁵⁾。そして、インターネット利用の場合は国内だけでなく国外と情報交換も容易であることから外国との間のコンサルテーションやカンファレンスも行われている¹⁶⁾。

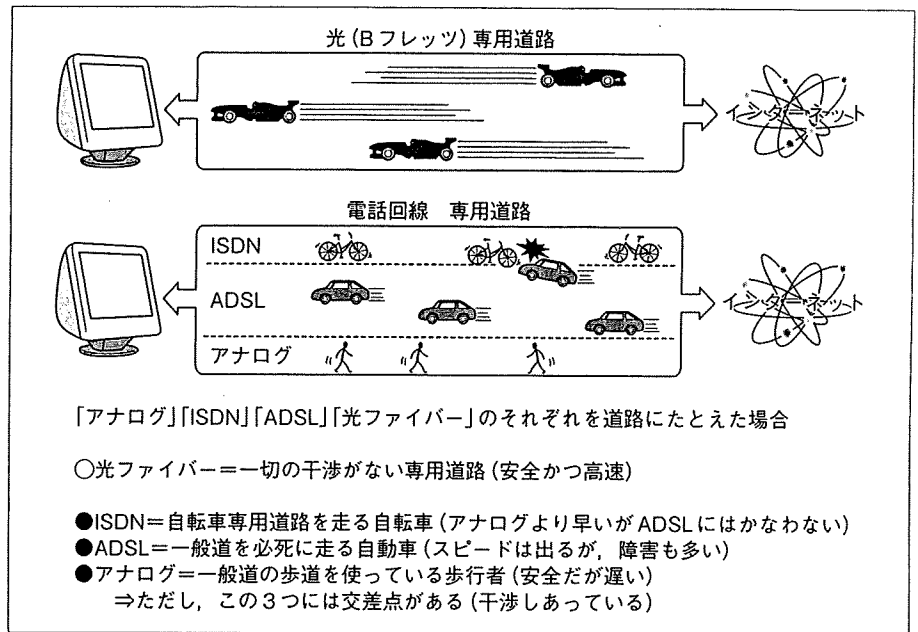
1. 光ファイバーの普及とパソコン機能の向上

遠隔医療の普及と向上に大きく寄与してきたものとして光ファイバーの普及とパソコンの性能の大幅な向上があげられる。光ファイバーについては、テレパソロジーをはじめて行った時のアナログ電話ケーブルからみると隔世の感がある。伝送のスピードだけでなく、容量においても従来のアナログ方式に比較し1,000倍以上の違いがある(図9)。また、パソコンの性能については、面記録密度、CPU機能の向上等で1秒間に行える命令の回数、周辺装置との間のデータのやりとり、転送回数の性能の進歩等大きく進歩した。これらが大きな要因となっている。

2. DVDおよび圧縮技術の開発

一方、高速大容量による画像の送信が可能になるとそれを送る機器、あるいは保存する機器の開発が必要となる。最近ではデジタル画像の画素数が増して精度もよくなるとともに保存の容量も大きくなってきた。特

図9 回線速度の違い 当初はアナログ方式ではじまったが、その後、ISDN、ADSLへと移行し、最近のテレパソロジーはすべて光ファイバーへ移行しつつある(NTT HPより一部改変)。



に近年、病理画像の分野で開発されつつあるバーチャルスライドはデータ保存のためにはかなり大きな容量のシステムが要求される。保存する画像の枚数が少なく、保存容量が小さければ現在のCD-ROMやDVDで対応可能であるが、症例数が多くなり容量が増すと記録として、保存容量の大きなシステムの開発が求められる。また、最近では、この大容量をそのまま保存するのではなく、圧縮、保存し、利用する際に解凍するという技術も進んでおり当初の予測を超えて天井知らずの開発が待たれる分野である。

分野で今後ますますテレパソロジーの比重が増していくものと思われる。この分野が医療面に対して大きな貢献をするためには、官、学、民が一体となって、共通の場で将来のビジョンを描いていくことが必要であり、それは病理にとっても大きなチャンスになるといえるであろう。

Ⅶ. テレパソロジーの問題点

テレパソロジーは診断病理医の少ない現状を補うためにITを利用する形で始まった。その点においては、最近の我が国のIT戦略にも取り上げられているようにテレパソロジーの進歩は大きな成果の一つといえる。総務省の遠隔医療の推進方策に関する懇談会の方針でも遠隔医療の推進の中にテレパソロジーが加えられている。診断病理医の数が増えれば当初の目的は達するかにみえるが、現状では、簡単には増えそうもない。医療の高度化、医療訴訟を伴う診断の社会問題、国の政策による電子カルテの普及推進、さらに教育の分野のe-learningでは、画像の利用等画像を用いた

おわりに

我が国のテレパソロジーは日本のITに支えられて世界でもトップクラスにあるといえる。今回、これまでの厚労省の班活動、テレパソロジー・バーチャルスライド研究会の活動をもとに「Telepathology in Japan」¹⁷⁾という世界に向けての英語の単行本を発刊した。また2008年12月に刊行された「Telepathology」¹⁸⁾にも日本のテレパソロジーの現状を紹介しているのでお読みいただければ幸いである。

文 献

- 1) 澤井高志：我が国におけるテレパソロジーの現状。管理人材育成のための遠隔病理診断テキスト(澤井高志編)，遠隔医療活用型管理人材育成のためのモデルプログラム開発委員会，2005，11-16
- 2) 澤井高志：臨床におけるテレパソロジーの応用。管理人材育成のための遠隔病理診断テキスト(澤井高志編)，遠隔医

療活用型管理人材育成のためのモデルプログラム開発委員会, 2005, 109-110

- 3) 川北 勲, 千田龍吉, 坂口 弘: 日立遠隔病理診断システムの使用経験. 臨床検査 1983, 27: 1557-1559
- 4) 澤井高志: 仙台方式の共同実験の概要. 仙台テレパソロジー研究 (京極方久, 名倉 宏編), ニューメディア, 1994, 40-49
- 5) 澤井高志: 仙台方式の共同実験の結果. 仙台テレパソロジー研究 (京極方久, 名倉 宏編), ニューメディア, 1994, 50-70
- 6) Rojo, M. G., Garcia, G. B., Mateos, C. P. et al.: Critical comparison of 31 commercially available digital slide system in pathology. Int J Surg Pathol 2006, 14: 285-305
- 7) 松野吉宏: バーチャルスライドの応用—厚労省が目指すもの. Med Technol 2008, 36: 801-803
- 8) 橋口明典, 武市光司, 坂元亨宇: バーチャルスライドの学生教育への応用. Med Technol 2008, 36: 813-817
- 9) 谷田達男, 友安 信, 出口博之他: 呼吸器外科分野でのテレパソロジーの医療効果・経済効果—岩手医科大学の肺癌手術症例を参考にして. 医学のあゆみ 2004, 211: 835-837
- 10) 黒瀬 顕: 病理診断の均てん化を目指したバーチャルスライドの活用—observer variationの解消のために. Med

Technol 2008, 36: 804-807

- 11) 宇月美和, 澤井高志: ユビキタス病理診断対応のテレパソロジーシステム—バーチャルスライドのモバイル環境下観察の検討—. 医学のあゆみ 2006, 218: 247-250
- 12) 澤井高志, 野田 裕, 熊谷一広他: 光ファイバーを用いた動画によるテレパソロジー. 癌の臨床 2005, 51: 699-7
- 13) 澤井高志: バーチャルスライド特集にあたって. Med Technol 2008, 36: 792-795
- 14) 澤井高志: 沖縄と岩手を光ファイバーで結んだテレパソロジーによるカンファレンス—第27回日本医学会総会に病医として参加して—. 病理と臨床 2007, 25: 1062-1063
- 15) 黒瀬 顕, 澤井高志: 個人間で行う遠隔病理診断(テレパソロジー)「P to P」による病理診断の標準化—肺癌野口類を例にした病理医間の標準化の必要性—. 病理と臨床 2005, 23: 681683
- 16) 宇月美和, 澤井高志: テレパソロジーの国際化を目指して—インターネットを利用した日本-中国間での臨床・理検討会の試み—. 医学のあゆみ 2007, 220: 848-851
- 17) Sawai, T.: Telepathology in Japan. Development a Practice (Sawai, T. ed.), Celc, Inc., Morioka, 2008
- 18) Sawai, T.: Telepathology (Kumar, S. & Dunn, B.E. ed Springer-Verlag, Berlin, Heiderberg, 2009

Pathology
and
Clinical
Medicine

現場で使える免疫組織化学のハンドブック!


病理と臨床 2007年 臨時増刊号 Vol.25

診断に役立つ 免疫組織化学

編集●「病理と臨床」常任編集委員会

診断病理学における免疫組織化学の役割はますます多様になり、病理医が知らなくてはならない情報は飛躍的に多くなっている。本書はそうした日常の診断に役立つよう編集された、免疫組織化学のハンドブック。技術的な基礎の部分は最近の進歩、トピックスに絞り、多くのページを各論、臓器における免疫組織化学応用の解説に割いた。また臓器ごとに診断のためのフローチャート、鑑別診断における実例を提示し、現場でより役立つようにした。各抗体の認識している分子、用いられる疾患の一覧がひと目わかる「抗体 index」付き。

好評
発売中!



◆ ◆ ◆
B5変型判・384頁・4色刷
定価**8,400円**(本体8,000円+税5%)
◆ ◆ ◆

文光堂 <http://www.bunkodo.co.jp> 〒113-0033 東京都文京区本郷7-2-7 tel.03-3813-5478/fax.03-3813-7241

特集

がんの個別化治療を目指したバイオマーカー

症例選択を目的とした 免疫組織化学染色*

山田 洋介**
松野 吉宏**

Key Words : immunohistochemistry, pathology, diagnosis, quality control, antibody

治療選択における免疫組織化学の意義

免疫組織化学染色を用いたバイオマーカー発現検討の意義と有利性は下記のように集約できる。

1. 当該マーカーの局在証明が可能であること
組織学的所見を背景としてマーカー発現細胞の形態や陽性所見の局在(病変内の陽性細胞分布, 細胞内局在など)が観察評価可能であり, 偽陽性の判断や生物学的意義の推定につながる。

2. 治療対象となる病変試料が日常診療の中で得られやすいこと

がんの確定診断の原則は病理診断であり, その後の治療選択にかかわらず日常診療でルーチンとして検体採取や検体処理, 病理標本作製が実施されている。診療過程で得られる生検標本, 手術標本などの病理組織検体を用いるかぎり, 施設ごとに業務は標準化されており, 特別な人員や技術移転の必要が少ない。

3. 検体試料が保存可能であって時間軸を越えて利用可能であること

病理診断に用いられる組織検体は通常は多くの場合長期保存が可能である。また, 病理組織学的観察は, 採取組織内に含まれる腫瘍細胞を確実に同定し, 密接して共存する非腫瘍細胞と

識別するためのもっとも確実で簡便な方法である。

4. 遺伝子異常の検索に比して技術が普及しており, また安価であること

免疫組織化学染色自体は病理診断の補助として日常的に広く普及している技術であり, いまや多くの病理検査室で試薬備品が常備され, 技術を保有している。遺伝子解析と異なって, 特殊なものを除けば試薬も比較的安価で入手でき, 染色結果の評価も通常の鏡検の延長線上で可能である。

免疫組織化学染色の原理と実際

免疫組織化学染色法には, 標的抗原を認識する抗体(一次抗体)に直接標識分子をつけて検出する「直接法」と, 一次抗体ではなく二次抗体以降に標識された分子を検出する「間接法」に分けられる。日常用いられるホルマリン固定パラフィン切片での免疫組織化学染色では, 検出感度や汎用性の面から有利である「間接法」が用いられる。標識分子にはさまざまなものが開発されているが, 最終的に発色検出する段階ではhorse raddish peroxidaseが用いられる場合が多く「酵素抗体法」と総称される(表1)。基本的なavidin-biotinylated peroxidase complex(ABC)法の原理を図1に示す。免疫組織化学染色は従来手作業で行われてきたが, 近年は大型の自動免疫染色機の普及が進んでおり, 日々の大量な免疫染色業務を支えている(図2)。

* Immunohistochemical staining for patient selection.

** Yosuke YAMADA, M.D. & Yoshihiro MATSUNO, M.D.: 北海道大学病院病理部(〒060-8648 札幌市北区北14条西5); Department of Surgical Pathology, Hokkaido University Hospital, Sapporo 060-8648, JAPAN

表1 免疫組織化学染色に用いられる主な酵素抗体法(間接法)

- 1) Avidin-biotinylated peroxidase complex (ABC)法
一次抗体を反応した後にビオチン標識二次抗体を作用させ、引き続き標識酵素を反応させる3ステップ法。直接法に比べて感度が高いが、LSABやポリマー法には敵わない。
- 2) Labeled streptavidin biotinylated antibody (LSAB)法
基本的にはABC法と同様であるが、ビオチンと酵素標識ストレプトアビジンの両者はきわめて親和性が高く非可逆的な結合性を示し、さらなる高感度が得られる。キット商品も多数市販されている。
- 3) 標識酵素ポリマー法
従来の間接法と比較して著しく高感度で汎用性が高い。2ステップ法なので短時間に反応が終了できる。アビジンビオチン反応とは無関係なので内因性ビオチンによる非特異的反応がない。

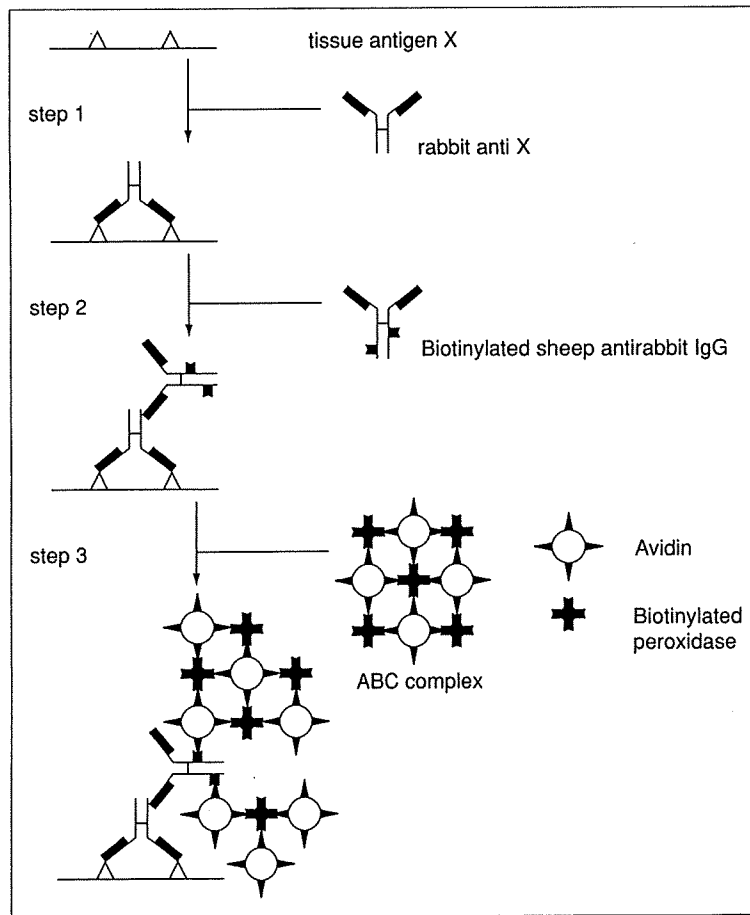
(文献¹³⁾より引用改変)

図1 免疫組織化学染色(ABC法)の原理
〔渡辺・中根 酵素抗体法(学際企画株式会社)より引用改変〕

日常診療における実際

いまやもろもろの病理診断場面において欠かすことのできない免疫組織化学染色であるが、とくに個々の患者の治療選択を決定的に左右す

る標的分子の局在証明として、がん診療施設の多くで比較的高頻度に検索されているいくつかのマーカーを例示する。

1. CD20

ほぼすべてのB細胞に発現し形質細胞では消

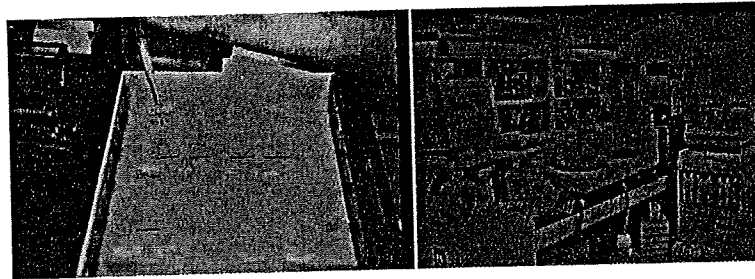


図2 免疫組織化学染色の実際
左：用手法，右：自動化染色装置の一例

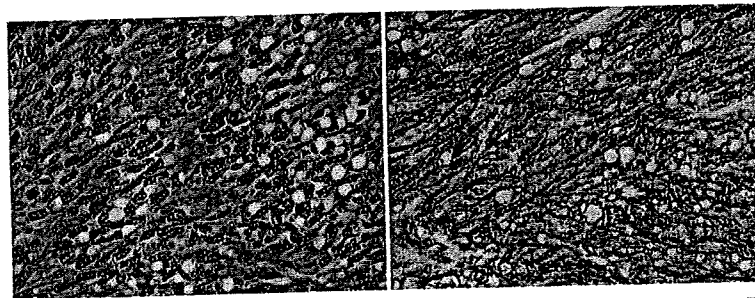


図3 Gastrointestinal stromal tumorにおけるc-kitタンパク質(CD117)の発現
左：HE染色，右：免疫染色(札幌医大・長谷川匡先生による)

失する，33～37kDaの膜貫通型非グリコシル化リン蛋白。リツキシマブ(抗CD20ヒト/マウスキメラモノクローナル抗体)療法の標的分子となる¹⁾。陽性染色パターンは細胞膜(代表的なクローンであるL26は，CD20の細胞質内エピトープに反応する)。すでにリツキシマブ使用後の再発例では一定の確率で染色性が減弱ないし欠如することが知られている²⁾。

2. c-kit(CD117)

c-kit遺伝子は受容体型チロシンキナーゼである145kDaのc-kitをコードしている。1998年，消化管に発生する間葉系腫瘍の大部分はc-kitを発現していることが判明し，カハールの介在細胞(interstitial cells of Cajal：ICCs)を起源とするgastrointestinal stromal tumors(GIST)の概念が確立した³⁾。進行性GISTの治療にチロシンキナーゼ阻害薬であるイマチニブが用いられるが，その適応には，免疫組織化学によるc-kit陽性像が必須である。GISTにおける染色パターン・強度は多彩である。大部分の症例は細胞質および細胞膜に強く染色される(図3)一方，細胞質へ染色されるとともに，核周囲にドット状に染色されることもある。また，類上皮型を中心に，染色性が減弱あるいは

陰性となる症例も存在する⁴⁾⁵⁾。逆に頻度は低いですが，GIST以外の間葉系腫瘍においてもc-kit陽性を示す症例が知られている(c-kit遺伝子の変異はない)⁴⁾。GISTにおける染色パターン・強度の多彩性を認識するとともに，他の抗体とともにパネルとして用い，臨床像，形態像，他の抗体への染色性をあわせ，総合的に判断することが，診断およびc-kitの染色性の解釈に重要である。なお，免疫染色で陽性像が得られない症例の中にも，c-kit遺伝子の変異が検出される症例は存在する⁶⁾。

3. Epidermal growth factor receptor(EGFR)

EGFRは，HER1としても知られる170kDaの受容体型チロシンキナーゼで，HER2，HER3，HER4とともにHERファミリーを形成している⁷⁾。セツキシマブはヒト化抗EGFR抗体であり，本邦では2008年7月に，EGFR陽性の治癒切除不能な進行・再発の結腸・直腸がんの治療薬として厚生労働省より製造販売承認が得られた。陽陰性の判定には，DAKO社のキットによる免疫組織化学が用いられている。検出系の感度は，染色過程，とくに抗原賦活化と発色系に大きく左右されるため，キットのプロトコールにのっとり手法を行うことが重要である。染色パターンは

表2 HER2タンパク質染色強度スコアの判定基準

スコア	染色パターン
0	細胞膜に陽性染色なし、あるいは細胞膜の陽性染色がある細胞<10% (細胞質に限局する陽性染色は判定対象外)
1+	ほとんど識別できないほどかすかな細胞膜の染色があるがん細胞 \geq 10% がん細胞は細胞膜のみが部分的に染色されている
2+	弱～中等度の完全な細胞膜の陽性染色があるがん細胞 \geq 10%
3+	強い完全な細胞膜の陽性染色があるがん細胞 \geq 10%

(トラスツズマブ病理部会, 2003年)

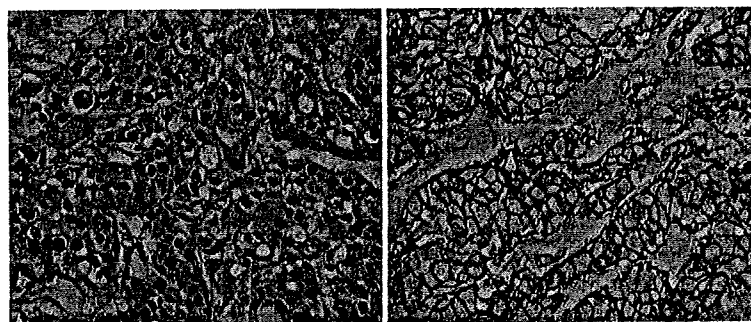


図4 浸潤性乳管がんにおけるHER2タンパク質の発現
左: HE染色, 右: 免疫染色(札幌医大・長谷川匡先生による)

細胞膜であるが、後述するHER2と異なり、わずかでも(>0%)腫瘍細胞に陽性像が得られれば、陽性と判断されることに注意すべきである。

4. HER2

上述したHERファミリーの一つであるEGFR2 (HER2)は、1987年、乳がんの予後不良因子として報告された⁹⁾。その後乳がん以外の種々のがんでも、予後不良因子としての報告がなされている⁹⁾。HER2遺伝子の増幅のある乳がん患者における、ヒト化抗HER2抗体(トラスツズマブ)の効果が報告され¹⁰⁾、日本では2001年6月より進行・再発乳がん、2008年3月からは術後補助療法において、トラスツズマブの使用が認められている。その適応には、免疫組織化学における陽性像、またはfluorescence *in situ* hybridization (FISH)法による遺伝子増幅の確認が必要である。抗体はDAKO社、ニチレイ社などからキットとして市販されている。プロトコールにのっとり行い、基準に基づいて判定を行う(表2, 図4)。3+は過剰発現ありとしてトラスツズマブ療法の対象になるが、0と1+は過剰発現なしとして治療の対象とはならない。2+はFISH法による遺伝子増幅の確認が必要とされる。なお、American

Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists(ASCO/CAP)(2007年)によるガイドラインでは、均質な膜への強い染色性が、腫瘍の30%を越える範囲に存在する場合(3+・>30%)を陽性の判定基準として推奨しており、今後、本邦における判定基準にも変化が現れる可能性がある¹¹⁾。

5. Platelet-derived growth factor receptor (PDGFR)

PDGFRは、間葉系およびグリア細胞のマイトジェンであるplatelet-derived growth factor (PDGF)をリガンドとする受容体型チロシンキナーゼである。PDGFR α 、PDGFR β の2種類が存在する。c-kit陰性GISTの一部は、PDGFR α 遺伝子の変異を有している⁵⁾⁶⁾。その多くは類上皮型に亜分類される組織型である。イマチニブはPDGFR α 蛋白のチロシンキナーゼも阻害するため、本抗体を用いた免疫組織化学は診断・治療に有用と考えられる(現時点では、PDGFR α 陽性GISTにイマチニブの使用は認可されていない)。c-kit陰性GISTの少数は、PDGFR α に加えPDGFR β にも陽性を示すが、詳細は十分には解明されていない¹²⁾。PDGFR α 、 β ともにポリクローナル

抗体が市販されているが、これらは細胞質内のC末端に存在する蛋白に反応する。染色パターンは細胞質および細胞膜であるが、c-kitと同様、核周囲へのドット状の陽性像を示すことがある。

免疫組織化学染色を取り巻く問題点

もろもろの利点を持ち、日常診療や研究開発のツールとして不可欠となっている免疫組織化学染色であるが、反面、下記のような技術的もしくは運用上の問題点や限界をあわせもっていることを知っておくべきである。

1. バイオマーカー検出感度の制約

免疫組織化学染色が抗原抗体反応の成立に基づく以上、バイオマーカーの検出感度は試料上の当該抗原性の保持いかんに大きく依存する。症例選択ないし治療選択のための免疫組織化学染色は、ホルマリン固定パラフィン切片で行われることがほとんどであり、そのホルマリン固定やパラフィン包埋の過程での抗原性失活は免れることはできない。特異性と感度に優れた一次抗体をいかに入手するかが成否のカギを握っており、これにつけると言っても過言ではないだろう。新鮮凍結組織切片での抗原性に少しでも近づけ、検出感度を上げるための多様な抗原賦活化法を導入することも避けられないが、これがもたらす問題点については後述する。

2. 精度管理と施設間差

(1) 抗体試薬管理

検査室レベルでの抗体管理は染色結果を大きく左右する。とくに使用頻度の高くない抗体の劣化や、凍結・融解を極力さけるための分注管理、ロット管理などに細心の注意を払う必要がある。

(2) 技術の標準化の困難(前処理など)

前述したように、多様な抗原賦活化法が開発され有効に用いられているが、標的抗原や固定条件などによって至適方法が異なることが知られており、また加熱温の管理など標準化が難しい方法もあって施設間差の要因の一つとなっていると考えられる。染色過程の自動化によっても必ずしも解決しない。

(3) 集約化

多くの抗体は高価であるが、個々の使用頻度

の低いものも多い。すべてのがん診療施設がすべての抗体を常備しておくことは、前述の抗体管理や染色の施設間差を低減する観点からも必ずしも勧められない。むしろ、そうした使用頻度の低い抗体を用いる免疫組織化学染色は、地域ごとの拠点施設などに集約化して実施することの利点が多いと思われる。

(4) 内部・外部精度管理

染色結果は治療選択の個別化の根拠となることから、徹底した精度管理が求められるべきである。施設内で実施すべき内部精度管理としては、日常の染色施行に際して常に一定の陽性対照組織を同時に染色し、染色性を確認する方法が簡便で確実と思われる。日本では免疫組織化学染色の外部精度管理として系統的に行われているものはいまだ少なく、社会的要請を考えれば早期に対策されるべきと考えられる。日本臨床検査技師会などがコントロールサーベイを試みており一定の成果はあげているようである。

3. 体外診断薬承認および保険収載

治療標的分子を同定してこれを根拠に保険診療としての治療を選択するとすれば、当然使用抗体なども体外診断薬としての承認を得、当該免疫組織化学染色自体も保険収載されて適正な遂行が担保される必要がある。治療行為の保険収載に比べ、その判断根拠となる診断部分の承認は置き去りにされ、治療側から当該マーカー同定の要請があっても病理検査室が保険請求の範囲内では対応できないという混乱をきたすことが経験される。関連当局による分子標的治療の保険診療承認にあたっては、その治療選択根拠となる新しい診断行為に対しても時機を失しない診療報酬上の裏づけが必須であることが確認されるべきであろう。

おわりに

精度が高く、かつ標準化された免疫組織化学染色を用いて、科学的、かつ社会的に妥当な症例選択が広く行われ、治療選択が均てん化されていくためには、抗体・薬剤開発企業や関連学会、医療行政を含めた問題共有をすすめて、これらを逐次解決していく努力が必要であろう。

文 献

- 1) Cragg MS, Walche CA, Ivanov AO, et al. The biology of CD20 and its potential as a target for mAb therapy. *Curr Dir Autoimmun* 2005 ; 8 : 140-74.
- 2) 照井康仁, 畠 清彦. 造血器腫瘍. 鶴尾 隆・編. *がんの分子標的治療(第1版)*. 東京: 南山堂; 2008. p. 387-91.
- 3) Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998 ; 279 : 577-80.
- 4) Yamaguchi U, Hasegawa T, Masuda T, et al. Differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumor and other spindle cell tumors in the gastrointestinal tract based on immunohistochemical analysis. *Virchows Arch* 2004 ; 445 : 142-50.
- 5) 長谷川匡. GISTの病理診断. *消化器外科* 2006 ; 29 : 149-58.
- 6) Medeiros F, Corless CL, Duensing A, et al. KIT-negative gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 2004 ; 28 ; 889-94.
- 7) Giardiello F, Tortora G. EGFR antagonist in cancer treatment. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1160-74.
- 8) Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer : correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 1987 ; 235 : 177-82.
- 9) Choi YD, Cho NH, Park YS, et al. Lymphovascular and marginal invasion as useful prognostic indicators and the role of c-erbB-2 in patients with male extramammary Paget's disease : a study of 31 patients. *J Urol* 2005 ; 174 : 561-5.
- 10) Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 783-92.
- 11) Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, et al. American Society of Clinical Oncology ; College of American Pathologists. American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 118-45.
- 12) Rossi G, Valli R, Bertolini F, et al. PDGFR expression in differential diagnosis between KIT-negative gastrointestinal stromal tumors and other primary soft-tissue tumours of the gastrointestinal tract. *Histopathology* 2005 ; 46 : 522-31.
- 13) 病理診断&染色総合データベース「いむへの」. (<http://immuno.med.kobe-u.ac.jp/>)

* * *