

平成22年病理診療報酬改定および 平成23年胃癌HER2診断保険収載について 「術中迅速細胞診および細胞診断料の新規保険収載とその意味するもの」と「胃癌HER2診断の保険収載と判定の留意点」

さ さ き たけし
佐々木 毅
Takeshi SASAKI

I. 平成22年術中迅速細胞診および細胞診断料の新規保険収載とその意味するもの

平成22年診療報酬改定では、第13部病理診断第1節病理標本作製料に「N003-2 術中迅速細胞診」が、また第2節病理診断・判断料に「N006-2 細胞診断料」がともに新設された。細胞診に関しては、長い間「婦人科材料150点、その他の材料190点」および「病理判断料146点(現行150点)」が算定されてきたが、細胞診を実際に鏡検し診断を下した医師に対する「診断料」は償還されていなかった。しかし、ここ数年、細胞診断を下した医師が裁判の矢面にたたされる医療訴訟が漸増し、その中では細胞診断は組織診断と同様、「診断そのものが最終診断」であり「医行為(医師のみが行いうる行為)」であるというように解釈がなされるようになってきた。また最近になって厚生労働省側からも「検診などスクリーニング的な細胞診は必ずしも該当しないが、診断的細胞診の診断は医行為である」というような声がようやく聞かれるようになってきていた。

1. 新設 N003-2 術中迅速細胞診

「術中迅速細胞診」に関しては平成16年度診療報酬改定からの継続要望項目であり、平成22年診療報酬改定にあたり日本病理学会からの保険未収載項目第2位の要望であった。保険収載の要望のポイントは、『術中迅速細胞診は、術中に手術方針を決める非常に重要かつ責任重大な診断行為であり、多くの医療機関において実施されているが保険未収載である。例えば胃癌では腹腔細胞診(腹水・洗浄液)が重要な予後因子であることが胃癌取扱い規約にも明記され、卵巣癌も取扱い規約に記載、肺癌では、

胸水の術中迅速細胞診陽性かつ術中迅速組織診断リンパ節転移陽性の場合、治癒切除の対象とならないなどとされている。その重要性を考え、術中迅速細胞診標本作製の保険収載を要望するとともに、入院医療費包括評価(以下DPC)からの出来高評価とすることを要望する』というものである。

「術中迅速細胞診」に関しては、平成18年に日本病理学会認定施設・登録施設に対して病理学会社会保険委員会で実施したアンケート(687施設対象、有効回答率70.7%)で、実際に全国で1カ月あたり約3,757件あまりの術中迅速細胞診が実施されていたが、当時は保険収載されていず、費用は完全に各施設の持ち出しとなっていた。しかし、腹水や胸水などの術中迅速細胞診は術中迅速組織診では代替することが不可能な技術であり、このように代替の方法がなく、しかも普遍的に行われている技術が保険収載されていないのはやはり問題であると考え、平成22年診療報酬改定でも継続要望することとなった。

病理学会社会保険委員会(委員長:稲山嘉明 横浜市大)では「術中迅速細胞診」の保険収載にあたり、標本作製にかかる消耗品、細胞検査士の標本作製時間、鏡検時間、医師の鏡検時間および手術室への連絡、診断書の作成にかかる時間などを加味し、原価に基づいて計算し1,100点で新規保険収載を要望した。その結果、「術中迅速細胞診」は4度目、8年越しの申請でようやく新規保険収載となり、450点の保険点数がつけられた。この450点という点数であるが、病理学会の要求額から医師が術中迅速細胞診にかかわる部分を差し引いた原価が1回あたり約5,775円(保険点数で約580点)であり、この点数に近い点数での収載となったと考える(原価計算との間にはまだ130点の乖離があるが)。なお、医師の診断等に相当する部分は、後述する「細胞診断

料240点」が担保されることとなった。

保険収載された450点で医療費に与える影響額を試算すると、出来高ベースで年額約2億288万円の医療費増額と予想されるが、今回はDPCからの包括除外にならなかったため、出来高での試算よりは医療費に与える影響額は少ないと考えられる(表1)。なお、保険収載に伴い、術中迅速細胞診が正規で行えるようになったことで、手術の適否の判定が術中迅速組織診と併せてより高い診断精度で行えるようになり、それが医療費の減額ないし患者のQOLの向上に貢献することは論を俟たない。

2. 新設 N006-2 細胞診断料

「細胞診断料」は平成22年診療報酬改定にあたり日本病理学会からの保険未収載項目第1位の要望であった。要望のポイントは、『現存の「病理判断料」は標本採取医に算定されたドクターズフィーであり、実際にプレパラートを鏡検して細胞診断を行う医師(病理医・細胞診専門医)に担保されたものではなく、細胞診における診断料はこれまでの診療報酬では全く担保されていなかった。近年の民事訴訟の判決では、「細胞診」はなかば「最終診断」として扱われるのが常である。本来は、医師の「診断」する細胞診をすべて医行為とみなし診断料を担保すべきであると考えるが、今回、組織診の代替として施行され診断行為としての位置づけがより明確な穿刺

吸引細胞診、術中迅速細胞診、組織診では代替不可能な体腔液・体腔洗浄・体腔臓器擦過細胞診、髄液細胞診を実施した症例を、細胞診断料の対象とした』というものであり、保険点数としては200点での保険収載を要求した(表1)。

既述のように細胞診に関しては標本作製料にあたる「婦人科材料150点、その他の材料190点」は保険収載されていたが、「細胞診断料」に関してはそれに代わるものとして「病理判断料146点」の請求が認められるだけであった。この「病理判断料」は検体検査における「検体検査判断料：血液検査判断料125点、生化学的検査(I・II)判断料144点・免疫学的検査判断料144点」などと同列の「判断料」であり、「臨床医が疾患の診断に際して、種々のデータや理学的所見を加味した上で最終診断を下し、その診断に責任を負うための判断材料の1つとして評価する」ためにつけられた点数であり、決して実際に顕微鏡で標本を鏡検した細胞検査士、病理医あるいは細胞診専門医の診断そのものに対する対価ではなかった。しかし細胞診に関しては、その診断が「あらゆるモダリティーや理学的所見の結果をも覆す最終診断」としてそのまま採用されるケースが実際には少なからずあり、「判断料」とは大きく性格を異にし、そのもの自体が「診断的価値」が非常に高いものである。事実、筆者が2007年に個人的に実施した乳癌細胞診についてのアンケートに

表1 術中迅速細胞診および細胞診断料 平成22年診療報酬改定比較表

| | 術中迅速細胞診 | 細胞診断料 |
|-------------------|--|---|
| 要望点数 | 1,100点+出来高払い | 200点 |
| 実際の点数 | 450点(+細胞診断料240点) | 240点 |
| 要望の要点 | 術中迅速細胞診は、術中に手術方針を決める非常に重要かつ責任重大な診断行為であり、多くの医療機関において実施されているが保険未収載である。例えば胃癌では腹腔細胞診(腹水・洗浄液)が重要な予後因子であることが胃癌取扱い規約にも明記され、卵巣癌も取扱い規約に記載、肺癌では、胸水の術中迅速細胞診陽性かつ術中迅速組織診断リンパ節転移陽性の場合、治癒切除の対象とならないとされている。その重要性を考え、出来高評価とすることを要望する。 | 現存の「病理判断料」は標本採取医に算定されたドクターズフィーであり、細胞診断を行う医師に担保されたものではなく、細胞診における診断料は、現在の診療報酬では全く担保されていない。近年の判例では、「細胞診」は「診断」として扱われるのが常である。本来は、医師の「診断」する細胞診をすべて医行為とみなし診断料を担保すべきであると考えるが、今回、組織診の代替として施行され診断行為としての位置づけがより明確な穿刺吸引細胞診、術中迅速細胞診、組織診では代替不可能な体腔液・体腔洗浄・体腔臓器擦過細胞診、髄液細胞診を実施した症例を、細胞診断料の対象とした。 |
| 要望時医療費に与える影響額の試算 | 約3億7450万円 | 約1億9000万円 |
| 実際の算定要件 | 検体の種類などに関しては特に文章としての規定はない | 「N004 細胞診2 穿刺吸引細胞診・体腔洗浄液等によるもの」に該当する検体 |
| 新点数で医療費に与える影響額の試算 | 約2億300万円 | 約5億1870万円 |

「細胞診の診断はそのまま最終診断である」と思い込んでいる臨床医が少なくないという事実が示されている。「理学的所見・画像などのモダリティーで良性と診断されたが、細胞診でclass III以上あるいは疑陽性以上と診断された場合はどのように対応するか」という質問を乳癌診療を行っている外科医に投げかけたところ、細胞診でパパニコロウ分類の「class IV (悪性を疑う)」と診断された場合は20%の医師が手術（診断的切除 excisional biopsy あるいはプローベ手術を除く、乳房部分切除・乳房全切除）を、「class V (悪性を強く疑う)」では実に27%の医師が手術を行うと回答している。同様に日本乳癌学会が推奨している細胞診報告様式の「偽陽性」では、9%が、「陽性」では18%が手術を行うと回答している。これを見ても「細胞診断」は検体検査同様の「判断料」の請求が馴染むものではなく、病理組織診断と同等の「診断料」が算定されるべき性格のものであることが理解できよう。

平成22年度の診療報酬改定にあたり、病理学会社会保険委員会では医療費への影響および細胞診断の精度管理等を鑑み、細胞診断料が算定できる「施設基準」を厚生労働省に提案した。『病理診断を専ら担当する医師が勤務するか、あるいは細胞診を専門とする医師が勤務する保険医療機関で、かつ、細胞診の資格を有する臨床検査技師（細胞検査士）が1人以上、常勤で勤務する保険医療機関でのみ算定できる』というものである。この場合に施設基準に当てはまる保険医療機関は、全国で約887施設、保険収載点数を200点として請求した場合、医療費に与える影響額は試算ベースで約1億9500万円であった。実際には240点で保険収載されたが、施設基準は採用されず、また算定基準が平成23年10月現在では明文化されておらず、「婦人科以外」の細胞診で細胞診断料を算定した場合の医療費に与える影響額は、最大で約5億1,870万円の増額になると予測される（表1）。

3. 今後の課題

平成22年の診療報酬改定では、術中迅速細胞診および細胞診断料に関してはとにかく「新規保険収載」を第一目標とし、細かい点には目を瞑って厚生労働省と交渉を続けてきたが、収載直前の厚生労働省との罅迫り合いの中でも、すでにいくつかの課題

が指摘されていた。

術中迅速細胞診に関しては、DPCの包括評価の中に入っており、今後出来高算定として扱われるようDPC評価分科会に働きかける必要がある。しかし現状では、DPCの包括からはずれて出来高として評価される項目は、ホスピタルフィーでは1,000点以上の検査や処置が該当するが、術中迅速細胞診は450点と1,000点未満のホスピタルフィーの算定であり、今後もDPCから除外して出来高払いとするのには相当な困難が予測される。

一方、細胞診断料に関しては、現行の「医科点数表の解釈」では、「婦人科以外の細胞診」に該当するものすべてで細胞診断料が算定できるようにも捉えかねない表記になっている。ちなみに病理学会社会保険委員会が平成22年4月に厚生労働省保険局医療課を訪問し、疑義解釈として「細胞診断料は医師が鏡検した症例のみで算定できると考えられるが、いかがか？また陰性症例でも医師が鏡検すれば請求可能か」と質問したのに対して「その通りである。医師が鏡検した症例のみで算定可能である。また陰性症例であっても医師が鏡検すれば請求可能である」との回答を口頭でいただいているが、平成23年10月現在でまだ正式な文章としての疑義解釈が出されていない。このため、「婦人科以外」のすべての細胞診で「細胞診断料240点」を請求している施設や、医師が鏡検したものに限りて請求している施設、さらには請求するために婦人科以外の細胞診はすべて医師が鏡検するようにした施設など、その請求基準にはかなりの温度差があり、現場は相当に混乱している。今後は明文化して請求基準を統一化していくことが危急の課題であろう。また、平成22年改定では細胞診断料の算定を「婦人科では算定できず婦人科以外では算定可能」という線引きにしているが、婦人科にも診断的価値の高い細胞診は少なからず含まれており、今後、細胞診断料の算定基準に関してはさらに熟考する必要がある。

II. 平成23年 胃癌 HER2 診断の保険収載

診療報酬改定は2年に一度行われる。平成の年号では偶数年が診療報酬改訂年であるが、改定年ではない平成23年に第13部病理診断にマイナー改訂が行われた。胃癌に対する抗HER2ヒト化モノク

ローナル抗体抗悪性腫瘍剤（以下トラスツマブ）による治療が保険償還され、これに伴って胃癌でも HER2 タンパク病理組織標本作製（immunohistochemistry 法：以下 IHC 法）および HER2 遺伝子標本作製（Fluorescence *in situ hybridization* (FISH) 法、Dual color *in situ hybridization* (DISH) 法：以下 FISH/DISH 法）が必要となったためである。トラスツマブの胃癌での保険適応は「転移再発胃癌あるいは治癒切除不能な進行胃癌」というものであるが、HER2 遺伝子標本作製に関しては厚生労働省からの通知が複数回変更され、最終的には平成 23 年 4 月 28 日の通知「保医発 0428 第 4 号」が採用されている（表 2）。最終的には「乳癌の術後の患者又は乳癌の転移が確認された乳癌患者に対して」と「転移再発胃癌あるいは治癒切除不能な進行胃癌」という部分があえて削除されているので注意されたい。これはすなわち、トラスツマブの投薬が保険適応されている「乳癌」「胃癌」では、進行、再発の可能性のある症例では、全症例で検索できるという解釈が可能である。平成 21 年のデータでは、胃癌の新規罹患患者数は年間約 11 万人、そのうち、進行・再発胃癌は約 3 万人といわれており、乳癌の新規罹患患者数が年間約 4 万人であることを考えれば、HER2 の IHC 法あるいは FISH/DISH 法の件数増加が予想され、場合によっては病理部門の仕事量がかなり増える可能性が指摘されている。

1. HER2 遺伝子標本作製の保険収載の問題点

表 2 の (2) にもあるように、現在、HER2 診断に関しては、IHC 法と FISH/DISH 法の併算定はできない。また乳癌では IHC 法を行わずに FISH/DISH 法を先行して行った場合には、全例、レセプト

チェックの際に査定（保険請求は認められない）される地域があるという問題がある。すなわち、乳癌では HER2 診断は、まず IHC 法を行い必要な場合に FISH/DISH 法にて確認するという方法が暗黙のうちに適用されている（医科点数表には明記されていない）。この件に関しては厚生労働省に何度も申し入れをし、日本乳癌学会が中心となって作成した「乳癌診療ガイドライン」¹⁾ や ASCO/CAP recommendation²⁾ も提出しているが、平成 23 年 10 月の段階では併算定は承認されていない。また HER2 診断は全症例、最初から FISH/DISH 法で行った方が医療経済的に有利である（医療費が軽減される）という海外の論文³⁾ もすでにパブリッシュされている。しかし、日本では必ずしもそうではない。表 3 に厚生労働省大臣官房統計情報部の平成 20 年 6 月社会医療診療行為別調査に基づく HER2 診断の IHC 法および FISH/DISH 法の併算定に関する試算を示したので参照して欲しい。日本では HER2 タンパクを「2+」と判定する率が少なくとも 70% を超えないと、FISH/DISH 法を IHC 法に先行する医療経済上のメリットがない。もちろん IHC 法で「1+」や「3+」と判定した症例の FISH/DISH 法との一致率は高く、日本ではやはり「2+」の症例のみに、FISH/DISH 法を施行した方が医療経済効果が大きいという結論になる。現在、「乳癌診療ガイドライン」では「IHC 法「2+」の症例には FISH/DISH 法を施行して HER2 遺伝子の増幅を確認することが推奨される（推奨グレード B）」とされ、また国際的にも ASCO/CAP recommendation で IHC 法が「2+」の場合は FISH/DISH 法にて確認とされているが、本邦では両方を実施した場合にはどちらか主たるもののみしか保険請求ができないため、施設によっては IHC

表 2 N005 HER2 遺伝子標本作製の新旧比較

| 「保医発 0310 第 1 号平成 23 年 3 月 10 日 (旧)」 | 「保医発 0428 第 4 号平成 23 年 4 月 28 日 (新)」 |
|---|---|
| 第 13 部 病理診断 N005 HER2 遺伝子標本作製 第 13 部 第 1 節 N005 を次のように改める。 | 第 13 部 病理診断 N005 HER2 遺伝子標本作製 第 13 部 第 1 節 N005 を次のように改める。 |
| (1) HER2 遺伝子標本作製は、乳癌の術後の患者又は乳癌の転移が確認された乳癌患者に対して、抗 HER2 ヒト化モノクローナル抗体抗悪性腫瘍剤の投与の適応を判断することを目的として、FISH 法により遺伝子増幅標本作製を行った場合に、当該抗悪性腫瘍剤の投与方針の決定までの間に 1 回を限度として算定する。 | (1) HER2 遺伝子標本作製は、抗 HER2 ヒト化モノクローナル抗体抗悪性腫瘍剤の投与の適応を判断することを目的として、FISH 法により遺伝子増幅標本作製を行った場合に、当該抗悪性腫瘍剤の投与方針の決定までの間に 1 回を限度として算定する。 |
| (2) 本標本作製と区分番号「N002」免疫染色（免疫抗体法）病理組織標本作製の「3」を併せて実施した場合は、主たるもののみ算定する。 | (2) 本標本作製と区分番号「N002」免疫染色（免疫抗体法）病理組織標本作製の「3」を併せて実施した場合は、主たるもののみ算定する。 |
| (3) 治癒切除不能な進行又は再発の胃癌患者に対して行う場合は、乳癌患者に行う場合に準じる。 | (3) HER2 遺伝子標本作製を DISH 法により行った場合、FISH 法に準じて算定する。 |

表3 IHC法とFISH/DISH法の併算定に関する試算

| | |
|---|--------------------------|
| (1) 現在のHER2診断に計上されている医療費 (IHC法あるいはFISH/DISH法一方のみしか算定できない) : | |
| * IHC法、FISH/DISH法ともに診断することに対して組織診断料500点が計上されることからそれぞれの保険点数690点(6,900円)、2,500点(25,000円)に診断料500点(5,000円)を加えて試算(回数は平成20年厚生労働省大臣官房統計情報部社会医療診療行為別調査より) | |
| (A) IHC法の保険請求額：(6,900 + 5,000)円/回 × 2,560回/月 × 12カ月 | |
| = 365,568,000円/年 | |
| (B) FISH/DISH法の保険請求額：(25,000 + 5,000)円 × 375回/月 × 12カ月 | |
| = 135,000,000円/年 | |
| | 合計 500,568,000円/年 |
| (2) 全症例にFISH/DISH法のみを施行した場合の医療費 : | |
| (25,000 + 5,000)円 × (2,560 + 375)回/月 × 12カ月 = | 1,056,600,000円/年 |
| (3) IHC法「2+」症例の割合が10%として、「2+」の症例にのみFISH/DISH法を施行した場合の医療費 | |
| * IHC法、FISH/DISH法ともに診断することに対して組織診断料500点が計上されることからそれぞれの保険点数690点(6,900円)、2,500点(25,000円)に診断料500点(5,000円)を加えて試算(組織診断料は月1回しか算定できないが、便宜的にそれぞれで5,000円を計上して試算) | |
| (A) IHC法の保険請求額：(6,900 + 5,000)円/回 × (2,560 + 375)回/月 × 12カ月 | |
| = 419,118,000円/年 | |
| (B) FISH法の保険請求額「2+」10%の場合 : | |
| (25,000 + 5,000)円/回 × (2,560 + 375)回/月 × 0.1(10%) × 12カ月 | |
| = 105,660,000円/年 | |
| | 合計 524,778,000円/年 |
| 以下同様に | |
| * IHC法「2+」症例の割合が20%のとき | 630,438,000円/年 |
| * IHC法「2+」症例の割合が40%のとき | 841,758,000円/年 |
| * IHC法「2+」症例の割合が70%のとき | 1,053,780,000円/年 |

法「2+」の症例に対し、FISH/DISH法での遺伝子増幅の確認をせずに、トラスツズマブの投薬を行っている施設が少なからず認められ、効果のない患者に高額な治療(場合によっては年間約400万円弱)が施されている実態が問題視されている。胃癌および乳癌ともにIHC法「2+」の症例でFISH/DISH法を行った場合にはIHC法およびFISH/DISH法の保険請求が併算定できるように平成24年診療報酬改訂では日本病理学会、日本乳癌学会(伊藤良則 癌研有明病院)および日本胃癌学会(瀧内比呂也 大阪医科大学)の連名で要望しているところである。

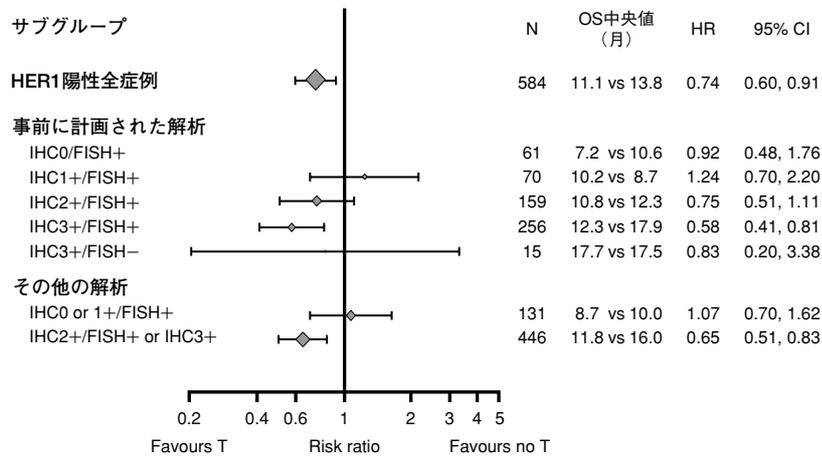
2. 胃癌でのトラスツズマブの保険収載の経緯

胃癌のトラスツズマブによる薬物療法が保険収載された根拠として、ToGA(Trastsuzumab for gastric cancer)トライアル⁴⁾がある。国際的な第Ⅲ相多施設共同研究で、IHC法またはFISH法でHER2陽性が確認された症例にトラスツズマブを投薬し、全生存率が著明に改善したという治験である。日本

からの登録症例数も多く、ToGAのデータがそのまま医薬品医療機器総合機構(Pharmaceutical and Medical Devices Agency: PMDA)の審査に採用され、異例の迅速承認に結びついた。特にIHC法「3+」またはIHC法「2+」かつFISH/DISH法陽性症例では、カペシタビン/5FU+シスプラチンの化学療法単独群とそれにトラスツズマブを上乗せした群との比較では、全生存率の比較で、後者が35%も改善、50%生存期間を4.2カ月も延長させた。これは、この手の研究では極めて秀でた成績であり、論文の発表とともに全世界に驚きの声が上がったといわれるほどである。論文中の要点をまとめたグラフを図1に示したので参考にされたい。

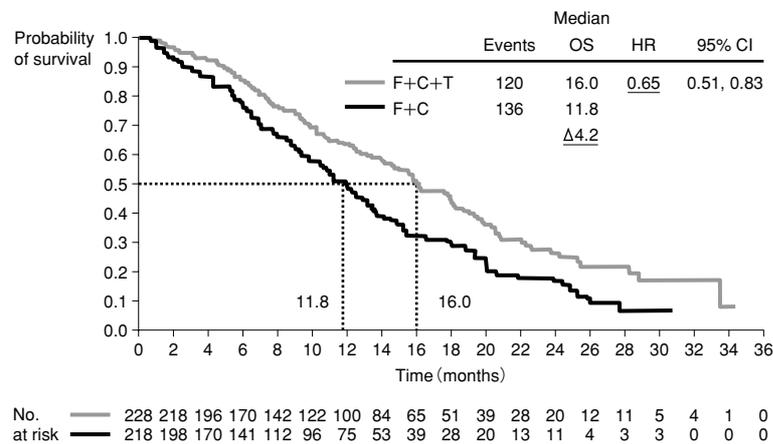
3. 胃癌HER2診断の標本作製・診断の留意点

検索対象組織は胃癌の原発巣または転移巣のホルマリン固定、パラフィン包埋組織を用い、浸潤部/非浸潤部に関係なくすべての癌部を判定の対象とする。また保険請求のためには体外診断用医薬品とし



Bang YJ et al. Lancet. 376 : 687-697, 2010

図1-1 ToGAトライアルの結果
(トラスツマブ投薬の全生存期間の検討)
ドットが1より左にあるほどトラスツマブが有効



Bang YJ et al. Lancet. 376 : 687-697, 2010

図1-2 IHC 2+/FISH+またはIHC3+症例群における全生存期間

で認可された試薬を用いなくてはならない。平成23年10月の時点でのIHC法およびFISH/DISH法で体外診断用医薬品として認可されている試薬を表4に示したので参照されたい。

標本作製およびHER2診断の留意点は以下のごとくである。

4. IHC法標本作製の留意点

- (1) 固定条件・推奨固定液：10%中性緩衝ホルマリン 推奨固定時間：6時間以上48時間以内。
*72時間以上では約20%が染色されなくなるという報告もあり。固定時間は極力厳守されることが望まれる。また検体採取から固定までの時間も迅速に。2時間を超えると検出率が下がるという報告もある。

- (2) 染色する標本の選択は日本病理学会認定病理専門医が行い、癌の部分を含む標本をヘマトキシリン/エオシン染色（以下HE染色）で選び、その組織切片を作製する。手術材料で複数の標本が癌部を含む場合でも、原則的には代表的な1枚の標本で判定する。
- (3) 標本薄切：薄切は4μmが最適であり、シランコートスライド（あるいはAPSコート）またはニューシランコートスライド（あるいはMASコート）に切片を載せることが望ましい。
- (4) 未染色標本は、薄切後、6週間以内に染色を施す。6週間より長く保管した未染標本は使用せず新たに薄切を実施し染色に供する。
- (5) 再発胃癌では転移巣の新たな組織採取が困難な場合がある。そのような場合は過去の手術もし

表4 HER2 タンパクおよびHER2 遺伝子の診断用薬

| 標的 | 方法 | キット/抗体/試薬 | 製造元/販売会社 | 認識部位 | 抗体タイプ | 検索対象 |
|------|------|--------------------------------|----------------------------|------|-------|------|
| DNA | | パスビジョン HER-2 DNA プローブキット** | アボットモレキュラー/ アボットジャパン | — | — | 癌組織 |
| DNA | FISH | HER2 FISH pharmDx Kit** | ダコ・ジャパン | — | — | 癌組織 |
| DNA | | ヒストラ HER2 FISH キット* | 常光 | — | — | 癌組織 |
| DNA | CISH | スポットライト HER-2 プローブ | ザイメット/コスモ・バイオ | — | — | 癌組織 |
| DNA | | HER2 CISH pharmDx Kit | ダコ・ジャパン | — | — | 癌組織 |
| DNA | DISH | ベントナインフォーム Dual ISH HER2 キット** | ロシュ・ ダイアグノスティックス | — | — | 癌組織 |
| タンパク | | ダコ HercepTest II** | ダコ・ジャパン | 細胞内 | ポリ | 癌組織 |
| タンパク | | ヒストファイン HER2 キット (POLY)** | ニチレイバイオサイエンス | 細胞内 | ポリ | 癌組織 |
| タンパク | IHC | ヒストファイン HER2 キット (MONO)** | ニチレイバイオサイエンス | 細胞外 | モノ | 癌組織 |
| タンパク | | ペンタナ I-VIEW バスウエー HER2(4B5)** | ロシュ・ ダイアグノスティックス | 細胞内 | モノ | 癌組織 |
| タンパク | CLIA | ケミルミ Centaur-HER2/neu* | シーメンスヘルスケア・ ダイアグノスティックス | 細胞外 | モノ | 血清 |

*乳癌体外診断用医薬品、**胃癌・乳癌体外診断用医薬品、細胞内=細胞内ドメイン、細胞外=細胞外ドメイン
ポリ=ポリクローナル抗体、モノ=モノクローナル抗体 (平成23年10月現在)

くは内視鏡生検による原発巣の組織ブロックが検討対象となるが、検体の固定時間等を鑑みて染色する標本を選択するよう推奨される。

- (6) 染色は体外診断用医薬品として市販されている抗体(表4)を用い、販売元の推奨プロトコルに従う。染色時には同時に陽性、陰性コントロールを染色する。

5. IHC 法による胃癌 HER2 診断の留意点

- (1) 陽性および陰性コントロールスライドの特異性および染色強度を観察し、検体や染色過程が適正か否かを判断する。
- (2) あらかじめ HE 染色標本で標本内の癌部を確認する。生検材料では、浸潤部、非浸潤部の区別には捕らわれないが、手術材料ではなるべく浸潤部を選ぶことが望ましい。
- (3) 鏡検にあたっては、まず光学顕微鏡の4倍対物レンズを使用し、癌細胞の HER2 タンパク陽性像、陽性染色強度、陽性細胞率を観察する。なお胃癌組織においては細胞膜での染色が全周性ではなく側方側と基底側であることに注意する(U字型)。
- (4) 対物レンズを10倍に切り替え、陽性所見が細胞膜か細胞質に局在するかを確認する。細胞質のみに陽性所見がみられるものは陰性と判定する。なお、抗体によっては非癌部が染色される場合

も有り、癌部で診断することが必要である。

- (5) 10倍で細胞膜に局在する陽性像が確認できない場合には、さらに対物レンズ20倍で観察する。
- (6) 胃癌では生検材料と手術材料では判定基準が異なるので、検体の種類に準じて判定する。すなわち胃癌は乳癌よりも腫瘍内不均一性が高く、生検材料での判定では10%カットオフ値を採用しない。一方、手術材料では10%のカットオフ値(腫瘍細胞の10%以上が陽性)が適用される(表5)。
- (7) 過去の論文⁵⁾では、腸管型(管状腺癌)とびまん型(低分化型腺癌など)では、前者のほうが有意に HER2 タンパクの過剰発現の頻度が高いという報告もあり、これらの組織像が混在する場合には、腸管型が含まれる標本での染色が推奨される。
- (8) 細胞膜における反応性は、スコア0~3+に分類し、0、1+を陰性、3+を陽性とし、2+は FISH/DISH 法による確認が推奨される。なお、判定に苦慮した場合には、「2+」として、FISH/DISH 法による確認が推奨される。
- (9) 判定は、日本病理学会認定病理専門医が行う。

6. FISH/DISH 法標本作製の留意点

- (1) 検体の固定条件、薄切までの工程は IHC 法と同様である。なお標本薄切は5μmが最適であり、

シランコートスライド（あるいはAPSコート）またはニューシランコートスライド（あるいはMASコート）に切片を載せることが望ましい。

- (2) 体外診断用医薬品として市販されているプローブを用い、販売元の推奨プロトコルに従って実施し、染色時には同時に陽性、陰性コントロールを検索することが推奨されている。

7. FISH/DISH 法による胃癌 HER2 診断の留意点

- (1) 陽性および陰性コントロールスライドの特異性および染色強度を観察し、検体や反応過程が適正か否かを判断する。その際、あらかじめ HE 染色標本で標本内の癌の部分を確認する。
- (2) シグナル計数は細胞同定能力を有する観察者が行う。可能であれば複数の観察者で行い、不一致の場合は速やかに再計測をすることが望ましい。
- (3) 20 個の胃癌細胞での HER2（FISH 法ではオレンジ蛍光シグナル、DISH 法では赤色シグナル）、セントロメア 17（FISH 法ではグリーン蛍光シ

グナル、DISH 法では黒色シグナル）各々のシグナル数を、FISH 法では蛍光顕微鏡、DISH 法では光学顕微鏡で計数し、癌細胞 20 個のセントロメア 17 シグナル総数に対する HER2 シグナル総数の比率を算出する。

- (4) HER2/セントロメア 17 のシグナル比が 2.2 を超える症例は陽性（遺伝子増幅あり）、1.8 未満の症例は陰性（遺伝子増幅なし）と判定し、1.8 以上 2.2 以下の時は、IHC 法を再試行するか、もしくは FISH/DISH 法でさらに 20 個の癌細胞で計測し、40 個で合わせて判定することが望ましい。その際、HER2/セントロメア 17 のシグナル比が 2.0 以上のものを陽性、2.0 未満のものを陰性と判断する。
- (5) 組織形態をベースとした診断であるので、日本病理学会認定病理専門医とのダブルチェックを行うことが推奨される。

なお、上記を表 5 に一覧表としてまとめたので参照されたい。

表 5 胃癌 HER2 診断の留意点

(1) 生検材料 IHC 法の判定基準

| 判定 | スコア | 染色パターン |
|-----------------|-----|---|
| 陽性 | 3+ | 癌細胞の染色割合に関係なく、強い完全な基底側または側方側細胞膜の陽性染色がある癌細胞クラスター（注） |
| 境界域 (equivocal) | 2+ | 癌細胞の染色割合に関係なく、弱～中程度の完全な基底側または側方側細胞膜の陽性染色がある癌細胞クラスター |
| 陰性 | 1+ | 癌細胞の染色割合に関係なく、弱／ほとんど識別できないほどかすかな細胞膜の陽性染色がある癌細胞クラスター |
| | 0 | 陽性染色なしあるいは細胞膜の陽性染色がある癌細胞なし |

(注) 癌細胞クラスターとは 5 個以上の癌細胞の細胞集塊のことである

(2) 手術材料 IHC 法の判定基準

| 判定 | スコア | 染色パターン |
|-----------------|-----|---|
| 陽性 | 3+ | 強い完全な基底側または側方側細胞膜の陽性染色がある癌細胞が一切片に 10% 以上全周性に認められない場合もある |
| 境界域 (equivocal) | 2+ | 弱～中程度の完全な基底側または側方側の細胞膜の陽性染色がある癌細胞が一切片に 10% 以上 |
| 陰性 | 1+ | 弱／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癌細胞が一切片に 10% 以上 癌細胞は細胞膜のみが部分的に染色されている |
| | 0 | 細胞膜に陽性染色なし 細胞膜の陽性染色がある癌細胞が一切片に 10% 未満 |

(注) 乳癌では 2011 年 4 月現在、30% がカットオフ値となっている。

(3) FISH/DISH 法の判定基準

| 判定 | 内容 |
|-----------------|------------------------------|
| 陽性 | HER2 / セントロメア 17 比 > 2.2 |
| 境界域 (equivocal) | HER2 / セントロメア 17 比 1.8 ~ 2.2 |
| 陰性 | HER2 / セントロメア 17 比 < 1.8 |

8. 今後のHER2診断の展望

今回は乳癌に引き続き、胃癌でもトラスツズマブが保険適応となり、胃癌でのHER2診断が保険収載された。乳癌は収載され、年を経て診断が安定してきた感があるが、胃癌では判定方法などまだまだ今後課題が残されているように思われ、今後の症例の蓄積が待たれるところである。さらに、肺癌、大腸癌、膀胱癌そして前立腺癌などでもHER2の発現と予後との関連が指摘されており、病理医の仕事は今後まだまだ増え続ける恐れがある。まさに「病理医受難の時代」ではあるが、われわれの診断によって救われる患者が少なからずいることを常に念頭において、より精度の高い診断を心がけたいと思う所存である。

「チーム医療」の一員としてわれわれ病理医の担う役割は今後益々大きいものになるであろう。

謝 辞

胃癌HER2診断にあたり情報をご提供下さいました、国立がんセンター東病院 落合淳志先生、国立がんセンター中央病院 久嶋亮治先生、日本病理学会精度管理委員会委員長 弘前大学 鬼島宏先生ならびに川崎医科大学病理学2 森谷卓也先生に心より感謝申し上げます。

文 献

- 1) 科学的根拠に基づく乳癌診療ガイドライン 2. 疫学・診断編 2011年版(第1版)、日本乳癌学会、金原出版
- 2) Sauter G, Lee J, Bartlett JM, Slamon DJ, Press MF.: Guidelines for human epidermal growth factor receptor 2 testing : biologic and methodologic considerations. *J Clin Oncol.* 2009 Mar 10 ; **27** (8) : 1323-1333. Epub 2009 Feb 9.
- 3) Elena B. Elkin, Milton C. Weinstein, Eric P. Winer, Karen M. Kuntz, Stuart J. Schnitt, and Jane C.: HER-2 Testing and Trastuzumab Therapy for Metastatic Breast Cancer : A Cost-Effectiveness Analysis. *Weeks. J Clin Oncol.* 2004 MAR 1 ; **22** (5) : 854-863.
- 4) Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK.: Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA) : a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *ToGA Trial Investigators. Lancet.* 2010 Aug 28 ; **376** (9742) : 687-697.
- 5) Rüschoff J, Dietel M, Baretton G, Arbogast S, Walch A, Monges G, Chenard MP, Penault-Llorca F, Nagelmeier I, Schlake W, Höfler H, Kreipe HH.: HER2 diagnostics in gastric cancer-guideline validation and development of standardized immunohistochemical testing. *Virchows Arch.* 2010 Sep ; **457** (3) : 299-307.