

序 章

染色の基礎知識と標本を見る手順 ～標本を「見る」だけでなく「考える」？～

病理標本を読むときの思考回路

～臨床医と病理医の違い～

腎生検標本を前にしたとき、臨床医と病理医に共通して言えるのは、まず患者さんの臨床像や背景疾患を整理し、予想されうる病理像をイメージしてから臨床像と組織所見の整合性を標本上で確認しようとする点です。さらに病理医は、より詳細なレベルに踏み込んだ病理所見の描写から、予想される背景病態と必ずしもリンクしない病変にも注目し、臨床医が意識していなかったその他の病態に関する情報も組織から抽出できることもあります。理想的にはこのアプローチを臨床医もできればよいのですが、得てして難しいのも事実です。では、臨床医はどのように学べばよりこの理想形に少しでも近づくことができるのでしょうか。

多くの教科書では総論よりも疾患ひとつひとつの各論のページが何倍も分厚く、例えば、まず「IgA 腎症」というタイトルがあり、臨床所見としては検尿で尿潜血陽性、光学顕微鏡（光顕）ではメサングウム領域やパラメサングウム領域に半球状沈着を伴ったメサングウム増殖性腎炎で、IF で IgA 優位の沈着があり、電顕でも光顕・IF でみられた沈着と同部位に高電子密度沈着が見られる、といった型の記述です。つまり、最初に“診断名ありき”の縦割りの分類・記述形式なのです。さらに組織所見についても、「これがメサングウム細胞増殖」という病変としては完成した写真が掲示されていて、なぜ・どのようにしてその病変ができ、何を根拠に正常と見分けるか、そうしたことは書かれていないことがほとんどです。

ですので、臨床医は病理を学び始めるとき、この疾患ごとに特徴的な病理所見をまずはパターン認識として覚えて、教科書と病理標本を見比べながら覚えた所見に“合う”ものや“似ている”ものを探します。もちろん、最初はそのやり方

で良いのです。ただ、この絵合わせに慣れすぎると、標本を見る前に臨床情報のみで頭の中で無意識に患者さんの組織に対する先入観を作ってしまう、実際に読みながら「これは〇〇腎症のパターンに合っていますね」というようなコメントをしてしまいます。しかし、パターンという言葉は便利な表現である反面、パターンに含まれない所見を見る目が曇ってしまい、典型的なパターンに当てはまらない所見がひとつ、ふたつと出てきた途端にちぐはぐな読み方になってしまうこともしばしばです。

これを脱却するために、腎臓病理学の恩師である長田道夫先生から頂いた教えは、「まずは病理診断書を自分の言葉で書いてみることにし、そして病理医が書いた診断書と見比べて何が足りなかったかを確認して、もう一度組織を見てみることにし、そしてこれを繰り返すこと」でした。なんだ、当たり前のことじゃないか、と思いながら実際に自分で書いてみようとしたとき、すぐに筆が止まり、自分の頭の中に所見を記述する語彙があまりに少ないことに気がきました。つまり、それまでは目で見た病理像を本当に「ただ見ていただけ」で、頭の中ですら言語化していなかったのです。だから診断書も書けないばかりか、所見が教えてくれていた背景病態の半分も理解できていなかったのです。診断書を書くということは、所見を正しい用語を使って描写し、患者さんの病態や予後について「考える」作業だったのです。そして、その「考える」力を身に付けるためには、「疾患横断的に所見を形態学的な成り立ちから理解しなおす」ことが、一見遠回りなようで、実は最も近道である、と気づいたのです。

基本となる各染色の基礎知識

ここから先は所見を正しく描写して成り立ちを明らかにするために、実際の標本を示しながら基本となる染色法の知識について整理していきます。

標本を見る前段階として、各染色法で何が染まるのかをきちんと理解しておくことはとても重要です。それぞれの染色には所見の描出に関して得意分野があり（一方で苦手分野もあり）、これによって「この染色ではどの所見を中心に評価する」といったおおよそのルールが存在します。

以下に腎生検において代表的な染色とその特徴を示します。

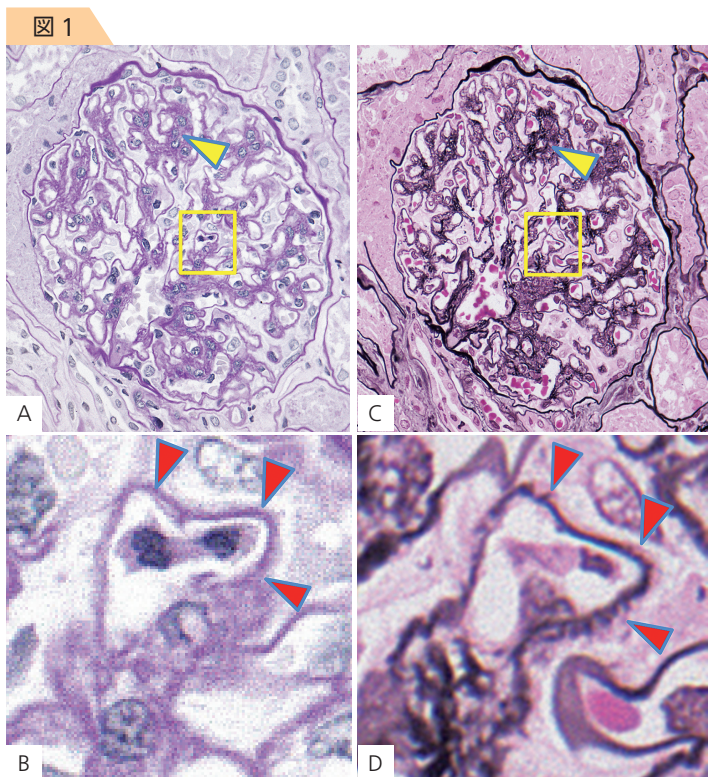
PAS (periodic acid Schiff) 染色

PAS 染色は腎生検の染色法の中でも最もポピュラーな染色法のひとつで、おそらく多くの臨床医や病理医が最初か 2 番目に見る染色です。もともとは組織切片内のグリコーゲンや粘液多糖類の検出のために考案されたものです。つまり、糖鎖を持つものが PAS 陽性（赤紫色）となり、原理としては過ヨウ素酸（periodic acid）により糖質を酸化してアルデヒド基を生じさせ、これが Schiff 試薬中の leucofuchsine と反応し、独特の赤紫色を呈します。糸球体・尿細管・血管の各基底膜およびメサンギウム基質は成分に糖蛋白を含むため、PAS 陽性（赤紫色）を呈し、腎生検標本の全体像を掴むのに適した染色です。一方、注意点もあります。PAS 染色では上記の基質に加え、近位尿細管細胞、ミトコンドリア、細胞内グリコーゲン顆粒、粘液性物質、高度蛋白尿に伴う尿細管細胞内の硝子滴顆粒、真菌類、など非常に多くのものが赤紫に染まります。つまり PAS 陽性の物質が何を示しているのか、いつもその本質の判断を誤らないよう気を付ける必要があります。

PAM (periodic acid silver-methenamine) 染色

PAM 染色は過ヨウ素酸で酸化されたアルデヒド基に（PAS 染色の Schiff 試薬に代わって）メセナミン銀錯体を結合させたもので、細胞が産生する基質や膠原線維が特異的に陽性（黒色）を示すため、細胞と細胞外基質の関係が PAS 染色よりも明瞭に把握できます。この特性のおかげで、基質が主成分である糸球体基底膜の細かな変化（スパイク形成や二重化、破綻など）、メサンギウム細胞とメサンギウム基質の相互関係、さらに線維性半月体形成の際にみられる基底膜の新生などが他の染色に比べて格段にわかりやすくなっています。

では、実際に同じ糸球体でPAS染色とPAM染色を見比べていきましょう 図1. A, BがPAS染色, C, DがPAM染色の糸球体です. あえて患者さんの年齢や腎疾患名はお示ししません. 純粋にPASとPAMの違いにだけ注目してください.



まず、メサンギウム基質（メサンギウム細胞がつくり出す物質）に関しては、PAS染色では赤紫、PAM染色では黒く染まっています（黄色矢印）。メサンギウム細胞そのものに関しては、PAM染色では基質の黒色の中に核が埋もれてしまい、視認しづらいです。相対的に、細胞増殖の評価はPAS染色のほうがやりやすそうです。しかし、細胞増殖におけるPAM染色も実は非常に重要な情報源であり、詳細はChapter 1で記述します。

では、同じ糸球体で基底膜について見てみましょう（**図 1A, B** 黄色四角）。PAS 染色では赤紫にぼやっとした感じで基底膜が厚そうに見えますが（赤矢印）、PAM 染色で同じ部分を見てみるとしっかりとしたスパイクが確認できます（赤矢印）。このように PAM 染色では基質とそれ以外のもの（免疫複合体沈着など）がしっかりと染め分けられるため、PAS 染色に比べ基底膜の評価に優れているのです。

PAS 染色は多くのものが染まります。その 1 つに近位尿細管のミトコンドリアがあります。尿細管は 1 本の長い管状構造で、その内腔は尿細管上皮細胞という単層円柱上皮で近位から集合管まで連続的に裏打ちされています。しかし、尿細管は近位・ヘンレのループ・遠位・集合管などそれぞれの場所でそれぞれ違った機能を持っています。特に、近位尿細管は多くの物質の能動的再吸収にかかわります。そのため、ATP を大量に消費するため、細胞内のミトコンドリアを含めた細胞小器官が豊富です。そしてこのミトコンドリアは PAS 染色で染まるため、これによって、今見ている尿細管が近位尿細管なのか、それ以外の尿細管なのかを見分ける一助となることがあります。尿細管を見分けるのにもう 1 つ役に立つのが、近位尿細管だけが持っている冊子縁です。この冊子縁は尿細管上皮細胞の尿腔側に出ているもので、電子顕微鏡で見ると刷毛のような細い管状構造の集まりです。次の写真を見てください **図 2**。