2022 年 11 月 12 日
日本病理学会九州沖縄支部　第 390 回スライドコンファレンス共催セミナー
（ チャットによるご質問に対するご回答 ）

13:30　前川　和也先生 （宮崎大学）
化学療法後に染色されなくなる現象については、治療の影響で遺伝子に変異が起きたということではなく、MSI status は正常のままなのでしょうか？

⇒ ＜ 藤吉先生ご回答 ＞
薬物療法で MSI ステータスが変化することはないと思います。ただし、腫瘍内に Heterogeneity が存在した場合、MSI-High 部分のみが薬剤に効果を示し、MSS 部分が残ったという状況が成立すれば、腫瘍全体では MSI ステータスが変化したようにみえる、という可能性はあるでしょう。

13:32　川上　史先生 （熊本大学）
治療後の MMR の発現減弱に関しての質問です。
この場合は背景の非腫瘍組織でも発現がおちるのでしょうか。

⇒ ＜ 秋葉先生ご回答 ＞
ご質問ありがとうございます。
治療後の検体では、生検との結果が減弱することが大腸癌では報告されていますが、その原因はよくわかっていないようです。固定などの条件が影響している可能性を述べている論文もあります。さらに手術前の治療をなされていない症例でも MMR 関連蛋白の発現が生検と一致しない現象は時々見られるようです。私も大腸癌の治療後の検体の MMR 関連蛋白の免疫染色を評価した経験がないので、断定的な事は言えない状況です。論文等でも腫瘍部の発現減弱の事は詳細に述べられていますが、背景の発現の状況についてはあまり記述がないようです。
しかしながら、下記の論文の Discussion の中に次のような記載があります。

Whenever the stains of the internal control (normal epithelium and stromal cells) are also very weak or negative, one should suspect a false-negative stain. (Hum Pathol. 2014 Oct;45(10):2029-36.)

この記載からは、内因性のコントロールも低下するものと推察されますが、詳細な背景の染色性の記述はされていないようです。

14:03　前川　和也先生 （宮崎大学）
遺伝性疾患の診断に繋がる検査は、免疫染色であっても倫理審査を経てから行うべきではないのかといった議論を、当院の病理医の間でしたことがあります。病理医の裁量で免疫染色をすることの倫理的な是非についてはいかがでしょうか？施設によってことなるかもしれませんが、コメントいただければ幸いです。

⇒ ＜ 秋葉先生ご回答 ＞
ご質問頂き、ありがとうございます。
日本遺伝性腫瘍学会から下記のようなコメントが出ていますので、参考にされてください。

「悪性腫瘍に対するマイクロサテライト不安定性検査およびミスマッチ修復タンパク質に対する免疫組織化学検査の利用に関する見解　ver.1 （2022 年 1 月　日本遺伝性腫瘍学会）」

現在、悪性腫瘍の治療選択を目的とした MSI 検査や MMR-IHC 検査の実施が増加しているが、リンチ症候群に伴う腫瘍が悪性腫 瘍全体に占める割合は高くなく、本邦では大腸癌で 1%程度と報告されている。この点からも、臨床所見などからリンチ症候群が積極的に疑われない場合、MSI 検査や MMR-IHC 検査を行うにあたって、リンチ症候群に関する詳細な理解を求めることは患者にとって過剰な負担とも考えられる。以上より、腫瘍組織を用いた MSI 検査や MMR-IHC 検査を行う 場合、臨床的にリンチ症候群の可能性を積極的に疑わない患者に対して、検査前にリンチ症候群に関する詳細な理解や、遺伝性腫瘍の診断を前提とした同意書を取得する特別な必要性は認められない。ただし、これらの検査についても通常の医療行為として必要な説明を行い、同意を得て、診療録に記載すべきものである。

また、当日、山口大学の先生からもコメントを頂いた通りで、MMR 関連蛋白の検索に関して、詳細なリンチ症候群の詳細な説明とそれに対する同意は必要ではないようです。

⇒ ＜ 藤吉先生ご回答 ＞
MMR-IHC もしくは MSI 検査に関して言えば、遺伝性腫瘍学会よりコメントが出されています（下記リンク）。基本的には、MMR-IHC もしくは MSI 検査だけの場合は、Lynch 症候群に関する詳細な説明は不要で、腫瘍に対する遺伝子検査（一般的な RAS 遺伝子検査など）としての同意の取得のみで結構です。

「悪性腫瘍に対するマイクロサテライト不安定性検査およびミスマッチ修復タンパク質に対する免疫組織化学検査の利用に関する見解」リンク ：
https://jsht-info.jp/wp/wp-content/uploads/2022/01/f743b8d625196508ffbcbfc112ec814c.pdf

「一般社団法人日本遺伝性腫瘍学会「ゲノム診療に関する指針・見解」リンク ：
https://jsht-info.jp/medical_personnel/information/opinion/

13:56　甲斐 敬太先生（佐賀大学）
MMR の免疫染色は労力を要するので、抵抗がある先生もおられるのではないかと思います。MSI 検査の方が、薄切して提出するだけなので楽なのですが、MSI 検査は偽陰性の問題があるかと思います。

13:58　甲斐　敬太先生 （佐賀大学）
保険収載された MSI 検査は、マイクロサテライト領域のタンデムリピートのばらつきが多い大腸癌では感度が高いですが、先ほど発表であったように、子宮内膜癌では（特に MSH6 変異例）偽陰性が多いことが知られています。MMR の免疫染色は労力がかかるので、内膜癌では MMR 免染、大腸癌では MSI 検査という運用方法もあろうかと思いました。

⇒ ＜ 秋葉先生ご回答 ＞
コメントいただきありがとうございます。
MMR 関連蛋白の免疫染色は、一度に 4 枚を染色することから、病理検査室にとっては負担だと思います。その一方で、利点もありますので、MSI 検査との運用に関しては、当該の臨床の先生と相談しながら、運用するのがよろしいかと私も感じております。

ご指摘の通りに子宮内膜癌では、MSI 検査の偽陰性が生じうることが報告されています(J Pathol. 2000 Nov;192(3):328-35.)。また、最近、様々な消化器系の癌腫でも MSI 検査が陰性と判定される可能性があることが報告されています (Histopathology. 2022 Oct 18. doi: 10.1111/his.14830.)。

現時点では、大腸癌と子宮内膜癌が、MMR 関連蛋白の免疫染色を依頼されることが多いかと思われますが、MSI 検査との相性なども考慮しつつ、柔軟に対応するのがよろしいように感じています。