

病理的整體性



醫科第四屆

林吉雄

筆者在綠杏第 22 期寫一篇“組織診斷的多元化”，在投稿之前曾央在密蘇里大學攻 DDS 的陳醫師閱稿。所得到的是一番鼓勵與讚賞，他同意古典形態學並不能解決所有的病理學問題，但是，與其說病理診斷走向多元化，不如說病理包括廣大的領域，而有其整體性。這觀念有擴大申述的必要。

(一)古典形態學的末路？

由於科學的進步，病理的診斷不斷的改進。過去被認為是 idiopathic 的病，有很多已經找出病因。古典的形態學在日常的病理診斷還是佔著很重要的地位，不過其功能已由於多種疾病在形態上的類似性而受到極大的限制。舉 Clear cell carcinoma 來說，在 Kidney, thyroid, parathyroid, prostate, lung, endometrium 及 ovary 等器官都可能有 clear cell adenocarcinoma，如果在淋巴腺或腦發現轉移 (metastasis)，甚至在肺臟中發現此一種 cancer，病理家就古典形態學的觀點而言，並不能百分之百確定這 clear cell carcinoma 的來源，因此有 Histochemistry 的引入。

Histochemistry 也就是一般人所說的 Special Stain method。病理家最心煩的事要算是外科醫生們連珠炮似的電話，要病理報告。當然大部分的活體切片只要一分鐘在鏡下觀察便可以得到解答，不過有些罕見的，或是形態學上有 variation 的切片不得不花時間仔細觀察，或請其他病理學家會診。這時病理家會慶幸有 Histochemistry 這一擋箭牌，告以我們需要 Special Stain 來幫助診斷，外科醫生會稱謝而退。病理家則飛奔圖書館、大翻文獻，或許未及 Special Stain 切片到手，病理家已胸有成竹，暗自微笑，心想讓 Histology Technician 練習一下 Special Stain 也不錯。反過來說，Histochemistry 有其真正的用途，就 clear cell carcinoma 來說，如果有年輕煙鬼在頸部有一瘤，切片下是 clear cell carcinoma，有人會馬上打上報告“Clear cell adenocarcinoma of Thy-

roid”，但是仔細一查病歷，病人又有 microscopic hematuria，又有抽烟的 History，這可能是 clear cell carcinoma of Kidney。若以 PAS (periodic acid Schiff) Stain 及 Oil Red Stain 來染切片，clear cell 的 cytoplasm 染成紅色，因此可以證明這是 Kidney 的 clear cell carcinoma 轉移到頸部，其理由在於 Kidney 的 tubule 有 lipid，而 thyroid 的 follicular cell 沒有之故。Histology 的書上記載很清楚，Special Stain 可以分辨 α ， β 及 δ 三種 cells 於胰小島，照理說，Histochemistry 可以解決不少 endocrine 方面的問題，事實上，Histochemistry 有些時候很不可靠，臨床上典型的 β cell adenoma of pancreas 有時偏偏染不出顏色來，再說 pituitary 有多種 hormone 由多種不同的細胞所分泌，Histochemistry 根本在診斷上沒有幫忙。因此不得不借重 EM (electron microscopy) 及 Immunohistology。

EM 目前正在起飛，全美有 170 個榮民醫院，就中 40 家有 EM。醫學院更不用說，就 University of Kansas College of Health Sciences 就有四部之多，其他私人醫院與醫學院有附屬關係的泰半都有 EM。醫科一年生的 Histology 都有 EM 的部分。希望國內的教授們都有機會受 EM 訓練俾能有效地把 ultrastructure 教給醫科學生。EM 不是時尚，它是打破古典形態學，由超微構造去瞭解生體的手段。筆者以前在學校所學的病理學很多地方到現在觀念全改，就 pituitary 的 adenoma 來說，GH cell adenoma 的 intracytoplasmic granules，size 為 350~400 nm (= $m\mu$)，TSH Cell adenoma 則含有 80~150 nm 之 granules，其 ACTH cell adenoma，LTH cell adenoma 又不同，此不只是其 granule 之 size，連其形態也不一樣。胰小島的 adenoma 也是不同的。再拿 nephritis 來談，以前念的 nephritis 現在想起來覺得可笑。EM 已顯示 (1) Chronic progressive hereditary nephritis (Alport's disease) 在 EM 下有多層分裂在 basement membrane；(2) Renal amyloidosis 顯示 90Å

粗的纖維狀組織；(3) Lipoid nephritis 在 LM (light microscopy) 下腎臟並無異常，經 EM 已經證明這不是 idiopathic nephrotic syndrome，而是由於 podocytes 有 fusion of foot processes 所致；(4) Lupus nephritis 已被發現有兩個特殊的構造，一是 basement membrane Finger-prints (目前只在 lupus nephritis 出現)；一是 microtubular structure，有人認為是 myxoviruses 如是種種，以前的人以為是 primary nephrotic syndrome，借 EM 的幫忙，也許可找出 Nephrotic Syndrome 係重金屬 (治療用) 所致，或 malaria 所致，甚或 Hepatitis Virus 所致。EM 在 Tumor 的診斷也有些地位，以前所舉的 Rhabdomyosarcoma 是個好例子。其他借觀察 EM 下 Secretory granule 之結構，吾人可以分辨 mucin granules，zymogen granules，prostatic granules，melanin granules 及 islet cell granules 來幫忙診斷 (有時 granule 不多在 LM 下看不出 Histochemistry 不能證明)。借 EM 觀察 cytoplasmic organelles 例如：Lipid, glycogen (如：Ewing's sarcoma)，tonofibrils (squamous cell)，及 endoplasmic reticulum (富於 plasma cells 等俱有分泌作用的 cells 中) 對診斷都有很大的幫忙。Whipple's disease 已由 EM 證明是因 bacilli 所引起，tetracycline 治療有效，若是以目前 culture 的技術，尚不能把這 organism 分離出來。EM 對 coagulation 也有幫忙，最近發表的 “Storage pool deficiency” disease of platelet 已解決一些 bleeding disorders，乃是缺乏 platelet-serotonin storage pool 所引起，有 EM 為證。

Immunohistology 不但可以幫忙古典形態學上之不足，而且可以輔佐 EM 作診斷。Immunohistology 的原理很簡單，一言以蔽之，乃是在 antigen-antibody reaction 上加上螢光。其方法有二：一是直接法，一是間接法。直接法是以病人組織來當 substrate。拿 islet cell adenoma 來說：取 Insulin、glucagon 及 gastrin 分別注入不同的家兔，等家兔產 anti-insulin，anti-glucagon 及 anti-

gastrin 後，可收集其血清供 immunohistology 之用。以冷凍切片術，由 islet cell adenoma 取 5 micro 厚之切片四片，其一覆以 anti-insulin，其二覆以 anti-glucagon，其三覆以 anti-gastrin 其四覆以不含 antibody 之 rabbit serum 以爲 negative control，(positive control 亦應取自已知之 α 、 β 或 d cell adenoma)。倘只有覆以 anti-gastrin 之切片有螢光（在 fluorescent scope 下觀察），且 negative 及 positive control 皆合乎要求，則此一 case 必爲 Zollinger-Ellison syndrome 也。間接法是取病人血清來測其有否 circulating antibody，而以動物之組織爲 substrate，如取 pemphigus vulgaris 病人之血清覆上 rabbit esophagus（取其 squamous epithelium 也）之冷凍切片，可以觀察病人的 anti-bodies 會 fix 在 suprabasal layer 的 intercellular substance。以上方法當然要加上螢光處理，其方法 Nakamura's Immunopathology (1974) 有詳述。其他 Hashimoto's disease, pernicious anemia 等病之 anti-parietal cell anti-body 亦同理可以 Immunohistology 測其 titer。

其他 Tissue culture 及 Tumor extract 在“組織診斷的多元化”已有介紹，目前並無多大進展。

(二) 形態與功能合一

很多人談起在台灣的病理學教授對病理的功能面很少提起，最主要的是觀念問題及課程安排。記得有個教 Neuroanatomy 的教授，每一個 level 的 microstructure 背得很熟，教起書來頭頭是道，筆者親自背過幾次，一考即忘，浪費青春。病理多少有類似之處。還有一點 Faculty 人數不夠，在傳授多少有不方便之處，普天下學生怕考試，美國學生亦然，但是他們求學精神比台灣學生好得多，泰半台灣學生是應付考試，爭分數。美國學生除爭分數之外，還求實力。例如：個案討論有 Pneumocystis carinii，學生會把有關的資料收集，在 presentation 時比指導人這方面懂得多。筆者在學時喜唸雜書——包括參考書。有

一次生理考試某題正是筆者課餘研究之項目之一，乃大肆闡述各家之說，考後頗爲高興，怎奈成績只 60 分，與教授商談的結果，才知該題零分，教授說：「足見你根本沒來上課嘛！」

前些期的綠杏中，我已提起美國醫科已由四年縮爲三年，病理的傳教還是保持其應用性及功能面。討論 Kidney disease 時，不只是(1)肉眼看，(2)鏡下看這兩項死板的傳授，而是形態與功能平行而進，甚至有內科教授參與其間，如是一個 Section 下來，Clearance test, B.U.N., Creatinine 之變化與形態之變化比較，更重要的是其預後如何（治療只是談原則）都一清二楚，到內科時可以溫故知新。談 Carcinoid Tumor 時，也會提起 5-HIAA 及其 metabolism，並討論 Test 之原理及 interpretation。從事實際病理診斷時，也是一樣。特殊的 case，必作 tissue culture, E. M., Immuno enzyme extract 等 study 以期以功能面的 information 來補形態上之不足。Lymphoma 在目前是一個大題目，不久會有革命性的改變，很可能會由 T-cell 與 B-cell 來分類，這個繁複的題目在此不宜多談，只是在 Lymphoma 的診斷上，已有人開始同時作 T-cell 及 B-cell quantitation 及 function 之 Test，這也是 Morphology 與 Function 合一的例子。

(三) 病理的整體性

American Board of Pathology 目前有十個 Specialty Exams.，其中最基本的是 anatomical pathology 及 Clinical Pathology。只瞭解 anatomic pathology 而根本不懂 Clinical pathology 並不能完全瞭解疾病，也就是說只知道形態學而不明白功能學對 disease 的瞭解是不健全的。筆者認爲時代在前進。病理學的領域也因之擴充，適當把運用 EM, Histochemistry, Immunohistology, Tissue culture, chemical analysis 等 methodology 才稱得上保持病理學的整體性。