

特別講演 1

本邦初・悪性リンパ腫疑い症例のための統合診断システム/READsystem
—誕生～現在～近未来構想—

— 迫 玲

東北大学病院造血器病理学共同研究部門

I 誕生とその後

悪性リンパ腫（以下「リンパ腫」）の分類は、特に2001年版WHO分類の以前は「コロコロとよく変わる」などと酷評されていたが、その後も劇的ではないものの少なからず随所に部分的な改変が続けられている。現行のリンパ腫分類はもとよりそれ以前の分類も各時代の研究者の英智と努力によって変遷がもたらされてきたわけであるが、それは長い年月をかけて各時代において段階的かつ徐々に発展してきた科学技術や機器にも大きく依存してきた（表1）¹⁾ため、分類が「よく変わる」という現象はやむを得なかったという側面もある。即ち、その時々生まれた新たな科学技術や機器によって得られた知見も、随時、リンパ腫分類に最大限の影響を及ぼしてきたといえる。昨今は稀少例の蓄積による新たな亜型の“発掘”やより緻密な観察による既知亜型の再評価等もリンパ腫分類の改変に大きな役割を果たしているが、将来、極めて革新的ないし画期的な科学技術や機器が登場すれば、過去と同様に大きな影響を受けるのかもしれない。

そのようなリンパ腫分類の歴史的変遷において、関連する現存技術等の最後となったPCR解析の技術が発表されて間もなくの1989年11月16日、READsystem（前身）は、時期的に偶然ではあるもののある意味では結果として満を持した形となって、筆者が東北大学において創始し、誕生した（表1）。それは、病理診断業務がHE標本と免疫組織化学標本のみでなされていた当時、筆者が選択したフローサイトメトリーとゲノム解析2種類〔染色体分析（macroscopic）・サザン解析（low-throughput）〕の計3種類の分子生物学的手法を当該業務に恒常的に導入し、システムとして統合診断を追求するものであった（表2）。しかしながらそれら全てを各施設で常時維持することは人的・経済的な面から困難であり、かつ広域性と永続性を俱したシステムの構築が必要なもののそれは1個人や1施設の努力では不可能であると判断し、1999年4月1日から商業（ビジネス）運用という

表1 悪性リンパ腫の分類：科学技術や機器の発展に基づく変遷

期（開始年/年数）	各期の特徴/技術や機器の発展
第I期（1832～/72年間）	病理解剖による肉眼観察⇒顕微鏡観察併用に移行 ☆1866：複式光学顕微鏡（現行程度の解像度） ☆1870：パラフィン切片& HE染色標本
第II期（1904～/37年間）	網内系学説 ★1904：鍍銀染色 ★1932：電子顕微鏡
第III期（1941～/19年間）	今日的な意味での「malignant lymphoma」学説
第IV期（1960～/14年間）	リンパ球の芽球化現象⇒リンパ球由来の裏付け ☆1960：染色体分析 ☆1966：免疫組織化学 ☆1969：フローサイトメトリー
第V期（1974～/8年間）	分類の乱立・混乱 ☆1975：モノクローナル抗体、サザンプロット法
第VI期（1982～/12年間）	Working Formulation・Updated Kielに収束 ☆1986：PCR法 ◎1989：READsystem創始・誕生
第VII期（1994～現在）	REAL型分類→WHO分類

☆：READsystemの構成要素

表 2 READsystem (since 1989)

Registration	
登録：病院 [事務/病理医/臨床医], READ 病理医, 受託会社の 5 者間での合意 実施料：非保険対象項目や免疫組織化学の過剰分等についても徴収 (対価請求)	
Examination & Analyses (全て保険適用項目)	
4Ms	Morphological examination：形態学的観察
	Marker analysis：フローサイトメトリー&免疫組織化学 [両者併用]
	Metaphase analysis：染色体分析 (G 分染法 or FISH 法代替)
	Molecular analysis：遺伝子解析 (サザン法 or PCR 法代替)
Description	
血液病理医がすべての「M」についての所見を記載・報告	

形で社会実装化させた。ところが筆者が READsystem を創始した時分、まだ日常の病理診断業務において分子生物学的手法による解析を併用するという概念が全くなかったため病理学会や血液学会ではその必要性があまり理解されず、その

ような統合診断システムやその社会実装の双方についてはしばしばいわゆる“異端児”扱いを受け、ある学会での発表時にはバッシングのような発言を受けたこともあった。が、それに挫けず信念を持って続けてきたこともあり、他方、近年、多数の分子標的治療薬の登場で各種のゲノム解析がコンパニオン診断として普及するようになって、ようやくそのようなことはほとんどなくなった。

さて、1987 年 4 月に帰省して仙台医療センターに着任した直後、READsystem を構成する検索項目の中で筆者が最も力を入れたのはフローサイトメトリーであった。その背景には大学院における学位のテーマが免疫学だった²⁾ため院時代はまだかなり高額で大がかりな機器 (フローサイトメーター) ではあったものの免疫学の分野では既に多用されていたフローサイトメトリーに馴染んでいたことがあるが、それ以上に自身の“営業努力”によって 1988 年にフローサイトメーター (FACScan/1987 年に発売開始となったばかりの汎用高性能機種/大きさもグッと小さな卓上型/1,500 万円) の無償貸与を販売企業から取り付けたことが大きかった。それにはバブル期真っ只中で好景気という世情も強い追い風になった。ともかくそのような“武器”を得た翌年の 4 月、東北大学からの招聘を受けて移籍した直後からリンパ腫疑い症例の生検材料を当該フローサイトメーターで解析し、同年 7 月には初めて病理報告書にその所見を盛り込み、実用化を図った³⁾。ただ、リンパ腫診断へのフローサイトメトリー導入についても、その頃は特に病理学会ではあまり理解され得なかったが、現在それに異論を唱えられることは全くなくなった。そして 2005 年には READsystem 用として抗体の選別と二次元散布図の配置に独自に工夫を凝らしたフローパネルを実用化し、2013 年には特定象限着色型を考案した (図 1)。

以下に READsystem において「本邦初」となる 5 点をまとめて示す。



- ① 特定象限着色型 (イエロー/2013年5月2日考案)。
- ② 各二次元散布図をアルファベット順に読図する。
・小型細胞群をアルファベットの小文字(a-j) [上図]
・大型細胞群をアルファベットの大文字(A-J)

図 1 特定象限着色型 READ フローパネル

- ① それまでの病理診断業務に分子生物学的手法 [フローサイトメトリーとゲノム解析 2 種 [染色体分析 (macroscopic)・サザン解析 (low-throughput)] を恒常的に導入し、
- ② リンパ腫疑い症例を対象とした多角的な解析による統合診断システムを創始した (1989 年 11 月)。
- ③ 当該システムでの診断に必要な各種の FISH 法や遺伝子解析 (high-throughput も含む) 等は、免疫組織化学と同様に病理医の判断で追加する仕組みにした (1998 年 8 月)。

※附記：後にその仕組みを「morphology-based test modification (略：MORE-test)」と名付けた。2007 年からはパラフィン切片上での split FISH [paraffin section FISH (略：PS-FISH)] も MORE-test に加えた。

- ④ 当該システムを、商業 (ビジネス) 運用という形で広域性と継続性を確保することによって社会実装化した (1999 年 4 月)。
- ⑤ 当該システムにおける各種の入力と閲覧等に、ウェブサイトでの運用を導入した (2011 年 6 月)。

※附記：ウェブシステム内での限られた入力容量 (所見欄=4,000 バイト) に対して簡素で一定程度の均てん化を図るために専用の辞書ファイルを作成し、フローサイトメトリーや免疫組織化学の所見については独自開発でスコア化が可能な表記法 (PRIME 法：proportion of immunoreactivity/expression) を用いることを推奨している。一言でいうと「PRIME 法は抗原発現の割合を不等号とスラッシュで記号化する方法」であるが、その詳細については文献 4) と 5) を参照いただきたい。

また、READsystem で統合診断を行うことのメリットをあげる。

- A 客観的な evidence に基づくため、病理診断をより確実に確定することができる。それによって治療にあたる臨床医の心構えがより強固になる。
- B 病理標本のみでは「疑い」診断に留まる場合でも、診断の確定に至ることがある。
- C より詳細で WHO 分類に基づく亜型分類ができる。
- D 種々の解析手技をシステム上で速やかに追加・駆使できることから、診断確定までの日数が短くなる。
- E 病理医の診断スキル向上と誤診の頻度減少の双方が期待できる。

しかしながら、そのようなメリットがあるものの皮膚生検でフローサイトメトリー等の所見を得ることは、難しいことが多い。それは、皮膚科では他科 (病変の腫脹評価が主体) と異なり、皮膚病変の直視観察による詳細な状態評価によって非腫瘍性で平坦な病変のリンパ腫症例も見出すため、その場合、皮膚生検材料では解析に必要な細胞数が少ない傾向にあることに起因する。また、表皮内や真皮結合組織内に腫瘍細胞が浸潤するためそれぞれ細胞間・線維間に“挟まっている”腫瘍細胞が組織を細切してもそれらから“落ちにくい”ため細胞浮遊液を作製しづらいことも拍車をかけている。

一方、「実施してみないとわからない」という側面もあり、そのような症例から、著者等は「皮膚原発 CD5 陽性 diffuse large B-cell lymphoma」症例を 1 例のみながら先駆けて発表した⁶⁾。また、後に WHO 分類で blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm (BPDCN) に分類された亜型の 2 症例 (ながらも original article として受理された) を READsystem で多角的に解析し、1998 年、過去の類似症例 5 例 (いずれも 1 例報告) をレビューして「a distinct clinicopathologic entity である」と提唱し⁷⁾、現在、その最初の論文として認められている⁸⁾。投稿時、その病理組織像は極めてリンパ腫様である

ものの phenotype やサザン解析，電顕像等の所見からは B 系・T 系・NK 系のいずれにしてもリンパ球由来であることの確証を持たず，腫瘍細胞の起源を「unknown」とせざるを得なかった。そのためタイトルでは「“lymphoma”」と二重引用符を付したのだが，やはりその後それらはリンパ腫ではなく plasmacytoid dendritic cell 由来の腫瘍であることが判明したことから二重引用符の意図と趣旨が裏付けられた。他に，皮膚科関連のリンパ腫としてはサザン解析が有用だった特殊な小児リンパ腫例⁷⁾や，多角的解析はできなかったものの血管内大細胞型 B 細胞リンパ腫についてアジア初となる cutaneous variant の症例報告も行った¹⁰⁾。

II 現在

READsystem の運用方法に関連して 2004 年 8 月に発案し，翌 9 月に対外的な発表をしたものの資金面（当時の概算見積額＝3,000 万円超）で完全に頓挫していた「インターネット/ウェブサイトを用いた病理診断の入力と報告書の閲覧システム（以下『ウェブシステム』）」については，2005 年に始めた大がかりなシステム再構築の流れで 2011 年 6 月，約 7 年弱を要して稼働に至った。それ以前は病理医宛てに送られてくるフローサイトメトリー・染色体分析・遺伝子解析の各報告書は紙ベースであり，五月雨式に届けられる各報告書をその都度，症例毎に仕分ける作業が煩雑であったが，ウェブシステムによってその問題が一挙に解決した。さらにそれから 10 年余り経た 2021 年 9 月には whole slide image (WSI, バーチャルスライドやデジタルパソロジーと同義) を閲覧する機能を搭載し (READsystem/WSI: 図 2)，今日に至っている。その READsystem/WSI では，フローサイトメトリー等の報告書 (PDF) と同様に HE 標本と免疫組織化学等の標本の組織像を観察することができるため，診断を急ぐ場合は病理組織標本の到着前に臨床側への対応をすることができるし，対外発表や症例検討会時の供覧にも使える。将来的には症例が蓄積すれば人工知能 (AI) の応用も可能となるはずである。

現在，READsystem の登録病院は北海道～沖縄まで 220 余り（含 16 大学病院）であり，受託件数は年間 5,000 例を優に超える。本邦においてリンパ腫疑いで生検される件数は 1 年間に約 45,000 件と推定される（算出根拠：リンパ腫の再発以外に反応性病変や転移性腫瘍等も含まれるため当該件数はリンパ腫初発例の概ね 2 倍程度になるという経験値）ことから現時点では全国の 1 割強程度の当該症例が READsystem でカバーされていることになるが，登録病院と受託件数は共に毎年少しずつながら増加している。一方，その統合診断を担当する病理医は，当然ながら創始時は私 1 人だったものの徐々に増え，今や全国 30 施設・30 数名に及んでいる。そのため READsystem ではその取り扱い内容について一定程度の均てん化を図る必要が生じてきたので，2010 年から READsystem-based Diagnostic Pathology for Lymphoid Neoplasms (REPLY

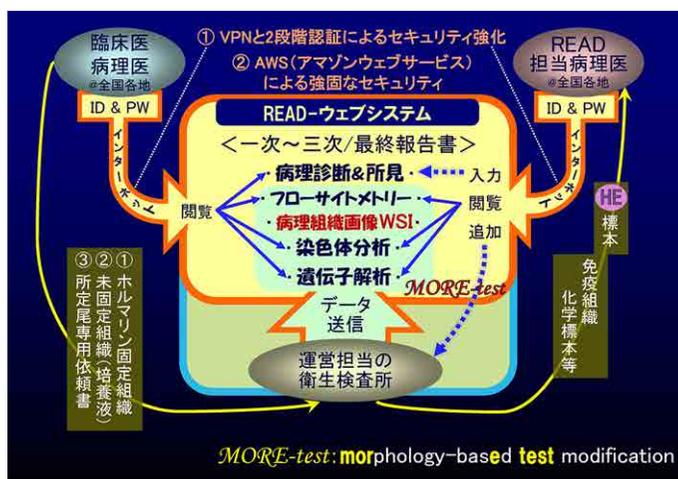


図 2 ウェブによる READsystem の運用（病理診断の入力・閲覧等）

学)としてPRIME表記法(前述)も含めてまとめている。そしてこの数年間、READsystem に対して若手病理医の自発的な参画要望が相次ぎ、「次世代以降への贈り物」としてさらにREADsystem の機能や仕組み等について一層の充実を図っているところである。

Ⅲ 近未来構想

宮城県においてREADsystem が深く浸透してその運用歴が長くなるにつれ、2004年頃には県内のリンパ腫症例が少なくとも8割程度以上、READsystem によって捕捉されているであろうということがわかってきた。しかも、宮城県は疫学的に人口動態が安定しており、男女比や年少・老年・生産年齢の各人口割合、人口増加率が全国値と近いため、宮城県での疫学に関連する値は日本を代表し得ると思われる¹¹⁾。そこでより緻密なビッグデータを得るために、地域がん登録事業として「宮城県におけるリンパ球系腫瘍症例の登録および年次・継続的な予後追跡による疫学的調査研究(MIYAGI study)」を考案した。もっともそのような事業は未来永劫続ける必要があり、逆にそうしなければ意味をなさないが、日本では大学において同一の研究テーマを継続することは難しい(例:本邦で初めて地域がん登録を実施したのは東北大学ながらも教授退任後は途絶えて学外組織に移行した)ため新たな組織で行わなければならないと考えた。それには財政的な面からすると一般のNPO法人では種々の面で必ずしも十分とはいえず、社会的な信用がより高く財政基盤の安定した公益財団法人(以下「公財法人」)が必要と判断した。そこで2008年、私有地等[時価評価額:9,110万円(売買実勢価格:1億4千万円)+寄附によって生じる譲渡税1,260万円納税]を投じ、表3に示す将来構想を抱いて設立した。その名称の頭には協力者達からの強い勧めでやむなく筆者の姓を冠したが、それは無論、筆者自身のことなどでは毛頭なく、設立年が偶然「当医家初代・正安が1808年に始めた赤子救済に関する教育活動から200年経た年」だったことを史料から見出してその意味を持たせた次第である。初代はその教育活動の流れで1810年に仙台藩の補助を受けて赤子救済事業を興したが、残念なことに幕末の戊辰戦争で同藩が敗北したのに伴い60年間続けてきた同事業は終了となった。筆者がMIYAGI Studyの事業継続に安定した財政基盤を求めたことはそのような先祖の事業記録にも起因しているわけだが、その詳細や他の事業内容等については当公財法人ホームページ(<http://irebla.or.jp>)の「設立趣意書」項目にある資料¹²⁾をご覧ください。

当公財法人の構想中、第1号となった成果は、宮城県内の症例を東日本大震災前の5年間分を徹底的に調査して、診療科によるバイアスがかからないリンパ腫およびリンパ球性白血病の正確な罹患率(人口10万人当たり17.8人/男性:18.8人,女性:16.8人)を算出したことである¹³⁾。それまでのリンパ球性白血病およびリンパ腫(除・形質細胞系腫瘍)に関する同様の疫学研究においては、血液内科側の調査だと「同科を受診しない初発のMAL Tomaや菌状肉肉症等が洩れ易い」し、方や病理診断科側の調査となると「同科では診断されないリンパ球系の白血病が洩れ

表3 長期的な予後調査を継続することによって期待されること(構想)

・数年内	→ 国内初となる、悪性リンパ腫の正確な罹患率の算出およびバイアスが完全にかからない各亜型の頻度 → 県全体を対象とした種々の臨床研究や治験
・数~15年後	→ 宮城県における血液医療全体のより一層の質的向上 → 臨床検体を用いた種々の基礎的・病理学的・血学的研究の推進
・20~30年後	→ 精度の高い生存予後曲線作成とその解析/関連分野における研究の充実・発展
・50年後以降	→ 国内外で最高精度の観察研究体制の確立とそれに伴う世界的な基礎・臨床研究の展開

てしまう」等のバイアスがかかっていたが、故郷・宮城県という地の利と READsystem を介する密な県内人脈等を生かし、それらを含むバイアスに関する問題全てを極限まで解消・解決した。加えて、日本病理剖検輯報から「病理解剖によって初めてリンパ腫であることが判明ないし確定した症例」も抽出し、その精度をより一層高めた。

それ以外の構想は当公財法人設立後、法改正に伴う移行認定手続き（2010年）や東日本大震災（2011年：事務所入居ビルの大規模半壊→退去→法人所有の建物新築・事務所開設）、コロナ禍（2020年～）等のため遅れ気味である。

MIYAGI Study のうち初発リンパ腫症例の年次登録は図3に示す形で進められている一方、予後調査については今後のコロナ禍状況にもよるがあと1～2年以内には軌道に乗せたいところである。もっとも予後調査による何らかの成果が得られるのはその後少なくとも5年以上後のことになる。海外（カナダの British Columbia 州等）における例をみると、よりしっかりした調査態勢の確立やそれを基盤とする大がかりかつ高度な研究を立ち上げるには設立後20～30年は要するようであり、次世代以降の後世に期待するところが大きい。そして、この公財法人もまた、READsystem と共に彼ら&彼女らへの贈り物としたい。

IV まとめ

以上、本邦初のリンパ腫統合診断システム READsystem についてその誕生とその後、現在、そしてそれから派生した近未来構想を紹介した。READsystem と当公財法人の各公益事業はこれから先も永續することであり、今後も生ある限りそれぞれに深く関わっていく所存である。

文 献

- 1) 一迫 玲：悪性リンパ腫分類の歴史の変遷とその背景。血液・腫瘍科（現：血液内科），49（Suppl.4）：156，2004
- 2) Ichinohasama R, Hirokawa K, Hatakeyama S：Spermatogenic disturbance induced in mice by combined local injection of monoclonal antibodies to Sertoli cell and to basal lamina of seminiferous tubule. Am J Reprod Immunol Microbiol, 10：158, 1986
- 3) 一迫 玲：Flow cytometry によるリンパ球表面マーカーの解析：病理部門でのルーチン化。病院病理（現：診断病理），8：16，1990
- 4) Fujishima F, Katsushima H, Ichinohasama R, et al：Immunohistochemical pattern of c-MYC protein judged as “+ / (weak)+ / -” by a new notation correlates with MYC gene nontranslocation in large B-cell lymphoma. Hum Pathol, 85：112, 2019
- 5) Fujishima F, Fukuhara N, Ichinohasama R, et al：Utility of a new notation to visualize flow cytometry analysis results：first preliminary comparison with immunohistochemistry to detect CD30 expression on T-cell lymphoma cells. BMC Cancer, 21：1352, 2021

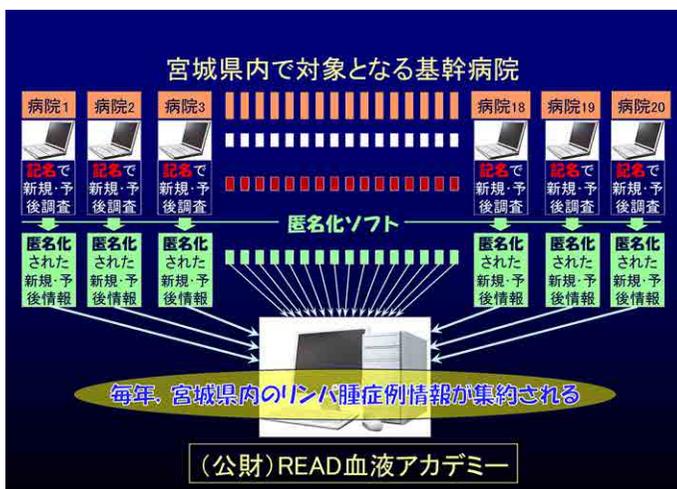


図3 宮城県におけるリンパ球系腫瘍症例の登録および長期的かつ継続的な予後追跡による疫学的調査研究（MIYAGI study）の仕組み

- 6) Tanaka M, Ichinohasama R, Iwasaki M, et al : Primary cutaneous B-cell lymphoma in Japan ; A report of three cases and a comparison of Japanese and white patients. J Am Acad Dermatol, 31 : 54, 1994
- 7) Kameoka J, Ichinohasama R, Tanaka M, et al : A cutaneous agranular CD2 - CD4 + CD56 + "lymphoma" ; Report of two cases and review of the literature. Am J Clin Pathol, 110 : 478, 1998
- 8) Venugopal S, Zhou S, Siraj Jamal M El S, et al : Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm-Current Insights. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia, 19 : 545, 2019
- 9) Imaizumi M, Ichinohasama R, Sato A, et al : Primary Cutaneous T-cell lymphoma involving the cheek : an infant case with a unique clinicopathologic feature. Leuk Lymphoma, 31 : 225, 1998
- 10) Kameoka Y, Takahashi N, Ichinohasama R, et al : A case of intravascular large B-cell lymphoma of the cutaneous variant : the first case in Asia. Int J Hematol, 91 : 146, 2010
- 11) 張替秀郎, 一迫 玲 : 宮城県における悪性リンパ腫の調査研究 : MIYAGI Study. 血液・腫瘍科 (現 ; 血液内科), 60 : 83, 2010
- 12) 一迫 玲 : 一迫医家の系譜関連資料 : その集成と考察 - 本編, 2019/補遺, 2020
- 13) Katsushima H, Fukuhara N, Ichinohasama R, et al : Non-biased and complete case registration of lymphoid leukemia and lymphoma for five years : a first representative index of Japan from an epidemiologically stable Miyagi Prefecture. Leuk Lymphoma, 17 : 1, 2016

The 38th Annual Meeting of the Japanese Skin Cancer SocietyHOME

第38回 日本皮膚悪性腫瘍学会学術大会

- 会長挨拶
- 開催概要
- 日程表・プログラム
- 演題登録
- 採択演題一覧
- 参加者へのご案内
- 座長・演者の皆様へ
- 利益相反開示について
- 会場・交通案内
- 宿泊案内
- 関連学会発表ボスター掲示申込
- リンク

日程表・プログラム

開会式
6月24日(金) 9:50-10:00

石原・池田賞表彰式・発表
6月24日(金) 11:40-12:10
座長: 奥山 隆平 (信州大学 皮膚科)

特別講演

特別講演1 【本邦初・悪性リンパ腫疑い症例のための統合診断システム/READ system : 誕生~現在~近未来構想】
6月24日(金) 16:00-17:00
座長: 澤村 大輔 (弘前大学 皮膚科)
演者: 一迫 玲 (東北大学 造血器病理学共同研究部門)

特別講演2 【「はやぶさ」、「はやぶさ2」が語る、時代をひらく新技術の立ち上げ方】
6月25日(土) 11:10-12:10
座長: 花田 勝美 (弘前大学 名誉教授)
演者: 川口 淳一郎 (東北大学 航空宇宙工学 特任教授、宇宙航空研究開発機構宇宙科学研究所 名誉教授)