



## 悪性リンパ腫の診断とREAD system<sup>®</sup>

もり しげ お  
森 茂 郎  
Shigeo MORI

### はじめに

本稿では血液内科をもつ病院で近年その利用が急増している悪性リンパ腫診断システム「READ system<sup>®</sup>」について、その背景にある悪性リンパ腫病理診断の特質、そのような背景の中で考案され、実行されている本システムの仕組み、運用法などを解説するとともに、これを一つのモデルとした他領域の病理診断システム構築の可能性について考案します。

### I. 悪性リンパ腫の確定診断について

悪性リンパ腫（以下リンパ腫）の診断に際しては、リンパ腫であるかどうかの判断は勿論、基本的に重要な要件として求められますが、これだけでは不十分で、リンパ腫であると判断した場合、それがどのような亜型であるかを確定することが重要です。この最大の理由は亜型によって治療が異なるためです。リンパ腫亜型は研究が進むにつれて増加する傾向があり、2008年のWHO分類では約75型が設定されています。

リンパ腫の亜型診断に際しては、①通常の病理形態学的診断が基本となりますが、これに加えて、②腫瘍細胞の免疫学的特性（②-1免疫染色、②-2 Flow cytometry=FCM）、③染色体分析による異常染色体の有無の同定、④T細胞、B細胞の受容体遺伝子の遺伝子解析（サザン法やPCRによる受容体遺伝子再構成バンドの検出）、⑤In situ hybridization（染色

体転座の確定やウイルス遺伝子の同定）などがルーチン的に用いられます。悪性リンパ腫を疑われた症例の中で大雑把にいった8割程度の症例は①と②-1だけで診断できますが、これだけでは確定できない症例が2割あり、この場合に②-2、③、④、⑤のデータが必要になります。ここで留意しておかなければならないのは、②-2、③、④、⑤の検索にはすべて生きた腫瘍細胞が必要、という点です。フォルマリン固定検体にはこれらの手技が使えません。従ってリンパ腫を疑われる症例の生検に際しては、あらかじめこれら生検体を用いた検査の可能性を念頭に置いた対応が必要になります。

悪性リンパ腫の亜型診断（最終診断ともいえる）は、病理医によってなされます。診断の前線にいる病理医にとって悪性リンパ腫が疑われた症例の対応には緊張感や重圧が伴います。その理由は、一つにはリンパ腫においては診断が治療、ひいては患者さんの予後に直結する、という点での責任感であり、もう一つにはリンパ腫は発生頻度が少ないため、経験の蓄積がなかなか成されないこと、したがって自己の診断能力に自信が持ちにくいことによります。75種類もある亜型分類に従事する事は血液領域を専攻する病理医には生き甲斐であります。それ以外の病理医にとっては負担が大きく、できれば避けたい領域、ということになります。さらに検査技術の面で、上記した②-2、③、④、⑤の検査には高度の専門性が要求され、血液内科のある病院ではルーチンで備えることも可能ですが、血液内科のない病院ではできれば自前では踏み込みたくない検査です。畢竟、これらの病院ではこのような検索項目は

検査センターに外注するのが通常です。要約すると、普通の規模の病院では、病理診断は専門家へのコンサルト、それに必要な諸検査は HE 染色と免疫染色を除いて外注、というのがこの領域の実情です。

## II. READ system<sup>®</sup> とは

READ system<sup>®</sup> は、リンパ腫の総合診断システムとして開発された一つの「商品」といえるものです(この際商品という用語の定義が問題となりますが、これについてはここでは触れないことにします)。このアイデアを考案し、開発を進めてこられた中心人物は東北大学の一迫玲教授です。

運用面で READ system<sup>®</sup> は、(1) システムの窓口がクライアント(病院/臨床医)の依頼を受け、検体を受け取る、(2) 次に検査センターが、定められている諸検査(具体的には HE 染色標本、免疫染色標本作製、FCM 検査、染色体分析、受容体再構成検査)をルーチン的に実施する、(3) 次いで病理医が検鏡とこれら諸検査のデータを総合して亜型診断を行い、診断書を発行する、というのが骨子です。この際、診断書の作成/署名人が病理医であることは言うまでもありません。

READ system<sup>®</sup> は経理、倫理規定を含めて一定の約束のもとに運営されており、この約束を了承した病院がシステムに参加する、という形をとっています。病理医についてはすべてベテランの血液病理医で、各々のクライアント病院に対して特定の病理医が対応する、という形が保証されており、臨床医と病理医が互いに知り合っている仲間として密接に情報交換できるような体制がとられています。

このようなリンパ腫診断のプロセスは血液病理学を専攻する病理医が在籍している医療施設では、院内の病理部と検査部の中で完結的に対応しておられるところです。そのような環境にない医療施設では READ system<sup>®</sup> は強力な診断システムとなっている、ということが言えます。ちなみに READ system<sup>®</sup> という名称は一迫教授が登録商標として登録されていますので勝手には使えませんが、別のグループが別の名称で同様の検査内容をもつシステムを立ち上げることに全く問題がありません。

表 1 READ system<sup>®</sup> で検索された症例数

年度	2005	2009	2012	2014	2016
検索された症例数	365	1078	1586	2028	2747
リンパ腫と診断された症例数				1221	1660

## III. READ system<sup>®</sup> の現状

現在、READ system<sup>®</sup> に参加している病院は約 180 あり、これに対して READ system<sup>®</sup> の構成者としては、active に診断に関わっている血液病理医が 16 名、諸検査を担当する検査センターが 3 カ所参加しています。

当システムの最近の取り扱い検体数とそのなかで実際にリンパ腫と診断された症例の数を表 1 に示しました。2016 年には、わが国で年間に発生するリンパ腫症例の 1 割をやや超える症例がこのシステムを使って診断されたこととなります。受注は北海道から九州まで全国にわたっていますが、もともと地盤である東北地方と関東地方が 2016 年実績でその 85% を占めています。

本システムを使った HE 染色レベルによる第一次報告はほぼ全例、1 週間以内に作成されています。しかし遺伝子、染色体レベルのデータを含めた最終診断の発行には 3 週間ないしそれ以上を要する場合があります。また本システムの課題として私が感じているところは、(1) あらかじめ検査項目が設定されており、それらの検査が自動的に行われるため、不要な検査がなされることがある事 [たとえば症例がリンパ腫でなく癌の転移であっても、一連の検査過程をかなり意識的にブロックしない限り最後まで行われてしまう(不要な検査がなされてしまう)]、(2) これらの検索項目の相当部分に対して健保が適用されないため、相当の経費負担が必要となる、などがあります。

## IV. 私自身の READ system<sup>®</sup> への関わり

一迫教授が本システムの原型を立ち上げたのは、1989 年とのことで、立ち上げた場所は東北大学でした(READ system と命名したのは 1999 年だそうです)。私は彼とはリンパ腫を介した知り合いで、共同研究などのお付き合いがありましたが、私は自

前の診断技術を持つ大学に所属していたためこのシステムとの接点はありませんでした。私は大学を定年退官したあと、江東微生物研究所の病理研究所に招聘され、そこに拠点を置いて仕事をしておりましたが、その頃、READ system<sup>®</sup>を円滑に維持運営させるために提携する検査センターを必要としておられた一迫教授からの要請に応じて、江東微研病理研究所としてお手伝いをするにしました。所内にあった分子病理研究グループのメンバーに悪性リンパ腫診断に必要な免疫染色やFISHの技術を会得してもらい、一方江東微研ではできない諸検査については一迫教授が大手検査センターに渡りをつけて、現在の基本構造を作り上げました。その後毎年受注検体数は順調に伸び、現状に至っています。

## V. READ system<sup>®</sup>を巡る考案

上にのべたように本システムによる病理診断数(=受注数)は、江東微研がこのステーションとなつてから10年で6倍もの伸びを示しています。かくも受注件数が伸びた理由としては、①報告書の精度が高く、高い評価を得ていること、②近年は全国に展開している検査センターによるクライアント発掘、およびクライアントへの積極的サービスが効を奏していること、などがあげられます。またその背景には大きな需要があったため、あまり苦勞せずにクライアントを増やすことができた、ということがいえます。クライアントにとってそれなりに使いやすく、安心して任せておくことができる存在である

のであろう、と思っております。全国的にみてこのシステムの需要はまだ満たされていないと思われ、当面さらにクライアントが増加することが見込まれます。

ここでリンパ腫を離れて病理診断一般におけるこのような形の需要について考えてみます。一般の病理医にとって診断に難渋する領域はリンパ腫の領域だけではありません。軟部腫瘍、神経系疾患、皮膚疾患なども、できればREAD system<sup>®</sup>のような駆け込み寺が望まれている領域と思われます。これらの領域の診断を安心して任すことの出来るシステムはどのようにすれば構築できるのでしょうか、一考してみたいところですし、ここに尽力される病理医が登場されることを願っている次第です(皮膚病理については、札幌などに駆け込み寺が作られています)。

このような仕組みが今の法制度のなかでどう位置づけられるか、という点について、現行法では検査センターから発行される報告書は医療法の枠の外に位置づけられているようです。しかしREAD system<sup>®</sup>の報告書は診断という医療行為にほかならないわけで、ここをどのように法律と折り合わせるか、という問題は将来すっきりとさせることが求められましょう。

## 謝 辞

本稿を校閲いただいた一迫玲教授、江東微研 藤原雅彦氏にお礼を申し上げます。