

悪性リンパ腫の病理診断学

奈良県立医科大学病理診断学講座

中 峯 寛 和

PATHOLOGIC DIAGNOSTICS OF MALIGNANT LYMPHOMA

HIROKAZU NAKAMINE

Department of Diagnostic Pathology, Nara Medical University School of Medicine

Received August 20, 2008

Abstract: 悪性リンパ腫は診断学的にも複雑なそして興味深い腫瘍である。リンパ腫診断学の歴史を振り返ると、形態学は診断の中心からスクリーニングへとシフトしているように見えるが、HE 標本は膨大なアナログデータを備えており依然として重要である。リンパ腫診断学発展の背景に多数のノーベル賞クラスの基礎的研究があるのは、注目すべきである。リンパ腫分類の歴史が複雑であるのには、病理医のもつ哲学、分類思想、国家主義、などの対立も関与している。他系統の腫瘍に比べて、リンパ腫診断学には際立った特徴がある。病理診断一致率には、病理医個人の再現性と病理医間の一致率とがあるが、前者はそれほど問題にされない傾向がある。病理診断に基づいて収集した症例群を検討する際には、病理中央診断が必須である。病理診断が主観的な解釈体系であるのは、「見る」という行為が観察者個々の中に蓄えられた知識を動員してなされるからである。病理診断コンサルテーションではリンパ腫が対象とされることが多い。リンパ腫を含む病理診断の精度向上には、臓器系統別病理専門医制度の設立が必須であり、そのためには病理医絶対数の増加、そのためには病理医の社会的認知度向上が求められる。

Key words : Malignant lymphoma, pathologic diagnostics, pathology central review, epistemology, consultation

はじめに

悪性リンパ腫(以後は単にリンパ腫とする)は、疾患概念にまつわる様々な議論を経て、現在では複数の病型からなる疾患群と考えられている。本腫瘍群には、他系統の腫瘍に比較して様々な臨床病理学的特徴があるが、中でも、病型の決定(分類)が治療方法選択の重要な因子となる腫瘍のプロトタイプであるため、診断にはほとんど常に分類も含まれる。現在のところリンパ腫の診断は、臨床的、組織病理学的、免疫表現型的、および細胞遺伝学的 / 分子生物学的所見を総合してなされるが、このうち組織病理学および免疫組織化学的所見に基づくものが病理診断学の範疇に属するものと考えられる。その詳細については数多の優れた成書¹⁻³⁾が発刊され、著者らも診断解説を試みている^{4,5)}ため、ここでは少し異なる角度

からリンパ腫の病理診断学について考えてみたい。

歴史的事項

リンパ腫研究の歴史は、Dorfman の総説⁶⁾に詳しく解説されているが、リンパ腫診断学に関する主な歴史的出来事を独自に抽出し、一般病理診断学に関わる技術・方法の開発ならびに細胞遺伝学的 / 分子生物学的新見を加えたリストが表 1 である。リンパ腫の診断学は、Thomas Hodgkin (1798-1866) が初めて 7 例を報告した 1832 年⁷⁾を出発点と考えることができる。当時はまだ組織病理学の概念はなく診断は肉眼的観察に基づいており、今日の Reed-Sternberg 細胞が記載されたのは 1898 年 (Karl Sternberg) および 1902 年 (Dorothy Reed) であることから、Hodgkin は RS 細胞を見ていない。Hodgkin が報告した 7 例のうち一部の症例の組織はアルコール固

定され後にホルマリン液に移し変えられて保存されており、1991年に本邦でもこの組織を用いて組織学および免疫組織化学的検討がなされた⁹⁾。その結果、一部の症例では間違いなくRS細胞が見出され、さらにそれらでは、160年ほども前に採取された組織にもかかわらず、CD15が明瞭に染色されたとのことである。また、1例は今日でいう非Hodgkinリンパ腫(恐らくリンパ芽球性リンパ腫)であることが判明した。従って、Hodgkinが報告したのはHodgkinリンパ腫のみならずリンパ腫全体であったということになる⁹⁾。

その後病理組織学的検索方法が開発され、組織形態学的情報の蓄積により、1942年には近代的なリンパ腫分類の基点となるGall-Mallory分類が提唱された⁹⁾。1970年

代になると、それまで蛍光顕微鏡にて目視下で行われていた免疫表現型検索を、自動的に判定できるflow cytometer¹⁰⁾が開発される一方で、これを光顕目視下で行える酵素抗体法¹¹⁾が開発された。また単クローン抗体の作製方法発見¹²⁾、Burkittリンパ腫における14番染色体長腕の異常の報告¹³⁾、抗体の多様性をもたらされる機序解明¹⁴⁾など、その後のリンパ腫診断学の発展の礎が築かれた時代といえることができる。80年代になると、酵素抗体法の改良¹⁵⁾、免疫グロブリン遺伝子再構成パターンに基づいた増殖細胞のクローナリティー判定¹⁶⁾、組織切片での特定の遺伝子の検出¹⁷⁾、試験管内での遺伝子増幅¹⁸⁾、などの技術が開発される一方で、遺伝子異常によるリンパ腫分類が臨床的に有用であることが示された¹⁹⁾。前年

表1. リンパ腫診断学の歴史*

・リンパ腫の肉眼的診断による報告 (Hodgkin T. 1832)
・組織学概念 (Bennett JH. 1842)
Hematoxylin 染色 (1865) / Paraffin 包埋 (1869) / Eosin 染色 (1876) /
Microtome (1881) / Formalin 固定 (1893)
・ヒト細胞遺伝学 (Flemming. 1882)
・リンパ腫の近代的分類 (Gall EA, Mallory TB. 1942)
・光顕免疫組織化学 [PAP 法] (Sternberger LA, et al. 1970)
・Burkitt リンパ腫における 14q+ (Manolov G, Manolova Y. 1972)
・Hybridomaによる単clone抗体の作製 (Köler G, Milstein C. 1975)
・Flow cytometry (Herzenberg LA, et al. 1976)
・免疫 globulin 遺伝子の体細胞での再構成 (Hozumi N, Tonegawa S. 1976)
・光顕免疫組織化学 [ABC法] (Hsu SM, et al. 1982)
・リンパ腫における 抗原受容体遺伝子再構成 (Arnold A, et al. 1983)
・通常の病理診断における <i>in situ</i> hybridization (Brigati DJ, et al. 1983)
・PCR 増幅 (Saiki RK, et al. 1985)
・分子生物学的所見によるリンパ腫患者の予後推定 (Yunis JJ, et al. 1989)
・蛍光 <i>in situ</i> hybridization (Tkachuk DC, et al. 1990)
・免疫 globulin 遺伝子増幅による B 細胞腫瘍のクローナリティー判定 (Trainor, KJ, et al. 1992)
・Comparative genomic hybridization (Kallioniemi A, et al. 1992)
・cDNA microarray (Schena M, et al. 1995)
・Spectral karyotyping (Schröck E, et al. 1996 / Specier MR, et al. 1996)
・cDNA microarray によるリンパ腫分類 (Alizadeh AA, et al. 2000)
・抗原受容体遺伝子遺伝子増幅によるリンパ球腫瘍のクローナリティー判定に ついての方法論確立 (van Dongen JJ, et al. 2003)

* イタリック体は形態学関連、下線は免疫表現型関連、太字は染色体/遺伝子関連である。

代に得られた基礎医学研究の成果がリンパ腫診断学に応用され、免疫表現型検索方法が確立され、そしてリンパ腫の分子生物学的検索を日常検査として定着させる準備がなされた時代と解釈される。90年代になると、上記の免疫グロブリン遺伝子を標的とした増殖細胞のクローナリティー検索が核酸増幅にて新鮮組織がなくとも可能となり²⁰⁾、一方、生細胞がなくとも特定の染色体異常を核酸ハイブリダイゼーションにて検出できる方法が開発され²¹⁾、後には染色体全体を検討する方法へと応用された^{22,23)}。また、核酸ハイブリダイゼーションにより遺伝子増幅を検討する方法²⁴⁾が開発されるとともに、遺伝子発現の網羅的解析法²⁵⁾が考案され、2000年には遺伝子発現パターンによる科学的に正確で臨床的に有用なリンパ腫分類が可能であることが初めて示された²⁶⁾。また、抗原受容体遺伝子を標的とした核酸増幅によるクローナリティー

検索方法が標準化され²⁷⁾、リンパ腫診断学の第一段階である反応性か腫瘍性かという問題に対して、補助的ではあるが有用な情報が、専門施設でなくとも外注検査にて得られるようになった。

表1からは、リンパ腫診断学が形態学的検索に始まり、免疫表現型検索、次いで染色体/遺伝子検索が加わって発展してきたことが明らかである。その中で、発表された基礎医学的研究成果が日常的な診断方法として定着するまでにおよそ10年の年月を要しているが、リンパ腫診断学の発展は幾つものノーベル賞クラスの研究成果に支えられてきたことは注目すべきである。なお、現在では形態学的検索方法は診断学の中心からスクリーニングへとシフトしたと見なされるかもしれないが、組織切片のもつアナログデータ量は膨大であり、このことは例えば最近話題のバーチャルスライドにて切片をデジタル化す

表2. リンパ腫分類の歴史

年	Hodgkin 病/リンパ腫	全リンパ腫	非 Hodgkin リンパ腫
1942		・Gall-Mallory	
1944	・Jackson-Parker		
1956			・Rappaport
1966	・Lukes-Batler → Rye		修正 Rappaport
1974			・BNLI ・Lukes-Collins ・Dorfman ・Kiel
1976			・WHO
1979			・LSG-J
1982			・WF
1987			改訂 WF
1988			改訂 Kiel
1992			改訂 Kiel 改訂 WF
1994		・REAL	
1997		・EORTC	
2001		・新 WHO	
2005		EORTC-新 WHO	
2008		改訂 新 WHO	

略語. BNLI, British National Lymphoma Investigation; EORTC, European Organization of Research and Treatment of Cancer (skin lymphoma); LSG-J, Lymphoma Study Group of Japan; REAL, revised European-American classification of lymphoid neoplasms; WF, Working Formulation for clinical usage.

れば、そのファイルサイズからもわかる。免疫表現型的あるいは分子生物学的知見により、これまで見えなかった事象が見えてくるような場合が、後述する認識論的観点からも想定され、リンパ腫診断学における形態学的検索の重要性は依然として変わらない。

リンパ腫分類の歴史と現状

リンパ腫の分類は他に類をみない複雑な歴史をもつ(表2)。各分類の詳細と問題点については既に著者らなりにまとめている^{28,29)}ため概要のみにとどめ、分類の歴史が混乱した原因と分類を使用する際の注意点に焦点を絞る。

リンパ腫分類を吟味するには、その分類の背景、特徴、意義、などを十分に認識しておく必要がある。主な分類についてそれらをごく簡単に述べると、例えば以下のようなになる。臨床的有用性に優れていたため設定から次の分類に吸収されるまで28年間も現役であり続けたHodgkinリンパ腫のRye分類³⁰⁾は、増殖細胞そのものよりは背景の構造の観察結果に基づいたものである；Rappaport分類³¹⁾は濾胞性リンパ腫の位置づけに主眼をおいて設定されたものである；Working formulation(WF)³²⁾は6つの既存の分類(表2の修正Rappaport, BNLI, Lukes-Collins, Dorfman, Kiel, およびWHO)の互換ソフトとして設定されたものでありながら、臨床的有用性に主眼をおいていたため血液内科医に広く受け入れられ、実際には分類として機能した；Kiel分類³³⁾は生物学的正確性を目指したものであったため、他よりWFとの互換性が最も悪かったが、それがためにWF設定後も数回の改訂を経て独自の道を歩み、REAL分類の設定に多大な影響を与えた；REAL分類³⁴⁾は、リンパ腫の各病型を独立した疾患単位と解釈し、それらの認識は臨床的、組織病理学的、免疫細胞/組織化学的、および細胞遺伝学的/分子生物学的所見を異なる比重で用いて総合的になされた；2001年の新WHO分類³⁵⁾はREAL分類が若干改訂されたものであるが、発刊直前に発表されたcDNAマイクロアレイによるリンパ腫分類³⁶⁾が臨床的有用性を備えていたため、慌ててこれを追記した；現在印刷中の改訂新WHO分類³⁶⁾は、2001年版の発刊後に蓄積されたデータに基づいてその不備を解消しようとする(大きな改訂はない)ものである、などである。

リンパ腫分類が複雑な歴史をたどった(昏迷を極めた)原因は、発生母地であるリンパ球の固体発生に関する知見が最近まで乏しかったこと。およびこれと関連してリンパ球が血球ではなく免疫担当細胞であることが腫瘍の病理診断学的観点からは最近まで受け入れられなかった

ことが挙げられる。しかし、以上のように背景も加味して歴史を振り返ると、研究者間での(個人的見解の)対立あるいは分類思想/国家主義の対立も少なからず影響を及ぼしたものと考えられる。血液病理医Weissはリンパ腫病理診断学の成書の中で、「リンパ腫分類は多くの学術的な、そして時には学術的より低いレベルの、議論の主題であり続けている。論戦は多くの場合、リンパ腫病型に対する真の不一致によるよりも、各自のもつ哲学が異なるためである。」と述べている³⁷⁾。

Kiel分類が他よりWFとの互換性が悪かったのは、前者が「妥協は政治には有用だが科学には不適切である」とするLennert³⁸⁾の、科学主義に基づいたいわば個人の分類であり、一方、WFは実用主義的な妥協の産物としての側面があったためと考えられる。このような思想的対立は、そのまま国家主義的対立となり、欧州はKiel分類、北米はWFという構図が1994年にREAL分類が発表されるまで続いた。REAL分類を提唱したのは、19名の血液病理医(欧州10名、北米8名、およびアジア1名)からなる国際リンパ腫研究グループ(ILSG)であることから、この時点で欧米間の対立は解消されたように見える。しかし、この分類が「疾患リスト」³⁴⁾と明記して発表され、提唱者の一人は後に、REAL分類は改訂Kiel分類の影響をつぶさに受けたことを認めながら、それでもなおこの分類を「リンパ腫分類の新しいパラダイム」と主張した³⁹⁾ため、様々な論争が巻き起こった²⁹⁾。生物の進化論におけるDarwin(Charles)の「漸進説」に対して「断続平衡説」を打ち出し、この学界に大きなインパクトを与えた古生物学者Gould(Stephen Jay)によれば、「分類とは自然の序列の基本に関する理論であって、混沌を回避するための単純なカタログ*ではない」とのことである⁴⁰⁾(*英英辞書によれば、「カタログ」とは「完全なリスト」のこと)。疾患の分類に、この定義をそのまま持ち込むことはできないかもしれないが、疾患リストやアトラスは、それが如何に診断に有用であろうとも分類とは考え難い。また、パラダイムシフトの提唱者Kuhn(Thomas Samuel)によれば、新しいパラダイムとは既存の概念(古いパラダイム)とは通約(共役)不可能(incommensurable)な概念と定義される⁴¹⁾ものであり、改訂Kiel分類の影響を多大に受けたREAL分類が新しいパラダイムとは考えづらい。

REAL分類は皮膚リンパ腫を扱う皮膚病理医・皮膚科医には受け入れられず、皮膚科側は1997年に皮膚リンパ腫のEORTC分類⁴²⁾を独自に発表した。両者の対立の具体例として、リンパ腫様丘疹症が挙げられる。本症は皮膚のT細胞増殖性疾患であり多くの例で増殖T細胞に単クローン性が証明されるが、無治療で消退する。その

一方で別の部位に再発をきたすが、「病理学的には悪性、臨床的には良性」と特徴付けられる。かかる疾患をリンパ腫とみなす (REAL分類側) かそうとは言い切れないとする (皮膚科側) かで、両者の間に長らく合意が得られなかったのである。実際のところ本症に関する見解は皮膚科側でも統一されていない⁴³⁾。著者らも、リンパ腫をすべて「悪性」とみなすから話が混乱する、とのスタンスで、本症が「良性リンパ腫」である可能性を指摘した投稿を行ったが、採択されるまでには査読者との間で激しいやりとりがあった⁴⁴⁾。ILSGはREAL分類を若干改訂して新WHO分類とする予定であったために、皮膚科側に対してREAL分類の原理を皮膚リンパ腫分類にも適用するよう提言した⁴⁵⁾。しかし、皮膚病理学の大御所 Ackermanはこの提言を契機にこれまでのリンパ腫分類の妥当性を検証し、「同業者が次々と新しい分類を大量生産することは、国家主義的理由による政治的な妥協をもたらすものであり、恥ずべき行為である。」と激しく批判した⁴⁶⁾。結局、両者が合意に達しEORTC-新WHO分類が発表されたのは2005年のことである⁴⁷⁾。

ところで、日常業務の中で分類を使用する際には以下の点に注意する必要がある、その第一は、分類に固執するあまり当該病変をどれかの項目に無理に押し込めるといった振り分け作業に陥らないこと、言い換えれば、分類不能群として今後の検討を待つといった選択肢を忘れないことである。REAL分類では分類表に「分類不能群」がなかったため、このような“枠の中でしかものを考えられない”という好ましくない状況、つまりリンパ腫は必ず

分類しなければならない/分類できるものという錯覚、に陥った分類使用者も少なくなかったものと思われる。第二はその逆で、各分類項目の診断基準との些細な違いをもとに「分類不能リンパ腫」を乱発し、新しいリンパ腫病型を見出そうとするような立場に陥らないよう注意が必要である。上記はいわば両極端に位置する事象であり、分類学的には前者の立場をとる向きはラムパー (lumper)、後者の立場をとる向きはスプリッター (splitter) と呼ばれる。若い頃にカゲロウの生態に関する研究を通じ「棲み分け理論」を展開した今西 (錦司) は、固体全体が出土することが稀な化石に基づく分類を例にとり、「ラムパーのほうからみると、個体差を無視した分類は成り立たないということになる」と指摘している⁴⁸⁾。これは“ラ・マルクの嘆き”「In vain do naturalists consume their time in describing new species, in seizing upon every nuance and slight peculiarity to enlarge the immense list of described species.」に通ずる。実際のところ、分類使用者が自分のスタンスをどのあたりにもってくるかは、なかなか難しい問題である。当該症例をしばらく“温めて”再考する、後述する中央診断やコンサルテーションにて他者に意見を求める、といった方策も有用と考えられる。

リンパ腫診断学の特徴

リンパ腫の病理学的特徴を表3に挙げたが、その病理診断学は他系統の腫瘍の診断学とはかなり異なっている。中でも「他系統の腫瘍に対する診断基準をそのままでは

表3. リ他系統の腫瘍と比べた悪性リンパ腫の病理学的特徴

1) 臨床病理学的

- ・悪性度の幅が広い (“良性腫瘍” の概念は最近まで受け入れられていなかった)。
- ・腫瘍を形成しない病型がある (体腔内リンパ腫, 血管内リンパ腫, など)。
- ・臓器特異性の強い病型が多い。
- ・病理学的特徴と臨床経過が一致しない (治療後の経過と無治療での経過)。
- ・経過中に腫瘍の特性が変化する (腫瘍の進展・自然退縮)。
- ・病理分類が治療方法の選択に必須である。
- ・様々な臨床病理学的所見を病型により異なる比重で用い総合的に診断される。

2) 病理診断学的

- ・他系統の腫瘍に対する診断基準をそのままでは適用できない。
- ・病理診断が細胞遺伝学的/分子生物学的検索にて検証される。
- ・形態学的検索のみでは診断・分類できない場合が多い。
- ・分類の歴史は、他に類をみない複雑なものである。

適用できない⁵⁾という項目は最も重要であり、それにはリンパ腫細胞に対応する正常細胞(リンパ球)の独特の個体発生が大きく関わっている。図1に、B細胞の個体発生と各段階の細胞のDNA合成を模式的に示したが、B細胞は他系統の細胞分化と同様に(抗原非依存性に)分化した後に、抗原依存性に再度分化して大部分は記憶細胞となり、さらに同じ抗原に遭遇した際にはそのクローンが拡大する。分化およびクローンの拡大の際には細胞数の増加が必要なため、DNA合成および細胞分裂が必須である。つまり、未熟細胞である一次分化段階のみならず、二次分化およびクローンの拡大の段階でも、核腫大、核濃染、および核分裂像といった“芽球”としての所見が生理的にみられ、さらに二次分化段階では多くのB細胞は分化に失敗して死滅するためアポトーシスおよびそれによる核崩壊産物を貪食したマクロファージの増生といった所見もみられる。T細胞の個体発生はB細胞ほど詳しくは解明されていないが、その機能発現に抗原受容体遺伝子の再構成が必須であることからすれば、恐らくB細胞に類似した分化経路をとるものと考えられる。したがって、一般的には悪性腫瘍の形態学的特徴である核腫大、核の濃染、核分裂像増加、アポトーシス増加といった所見は、リンパ腫の診断には一概に適用できない(診断されたリンパ腫の分類には有用)。これに準じれば、“未分

化”大細胞リンパ腫、成人T細胞白血病/リンパ腫、Hodgkinリンパ腫、など正常では見つからない形態の腫瘍細胞が出現する一部の病型を除くと、正常細胞からの形態学的逸脱を意味する「核異型/細胞異型」という概念は、リンパ腫診断学には該当しないことになる。逆に、DNA合成に基づくこれらの形態学的特徴をもたない(分裂増殖能に乏しい)リンパ腫もあり、低悪性度リンパ腫として一括される。例えば、grade 1, 2の濾胞性リンパ腫と反応性リンパ濾胞を比較した場合、細胞周期に入っている細胞の割合を示すMIB-1(抗Ki-67抗体) indexは前者のほうが圧倒的に低い、というパラドックスがある。なお、中型細胞の増殖からなるため当初は低悪性度リンパ腫群に含まれたマンテル細胞リンパ腫は、治療成績が蓄積されるにつれ著しく予後不良であることが明らかとなり、通常の高悪性度リンパ腫とは生物学的特性が異なるものの、現在では高悪性度リンパ腫と考えられている。いずれにしても、“核異型”があっても腫瘍ではなく、“核異型”がなくても腫瘍である場合が少なくないので、リンパ腫病理診断学の第一のプロセスは、正常の構造が保たれているか消失しているか(“構造異型”の有無)を観察することである。したがって、機能的にも器質的にもリンパ球の個体発生⁴⁹⁻⁵¹⁾について熟知しておく必要がある(文献 #50 には、診断目的の参考図書であることを

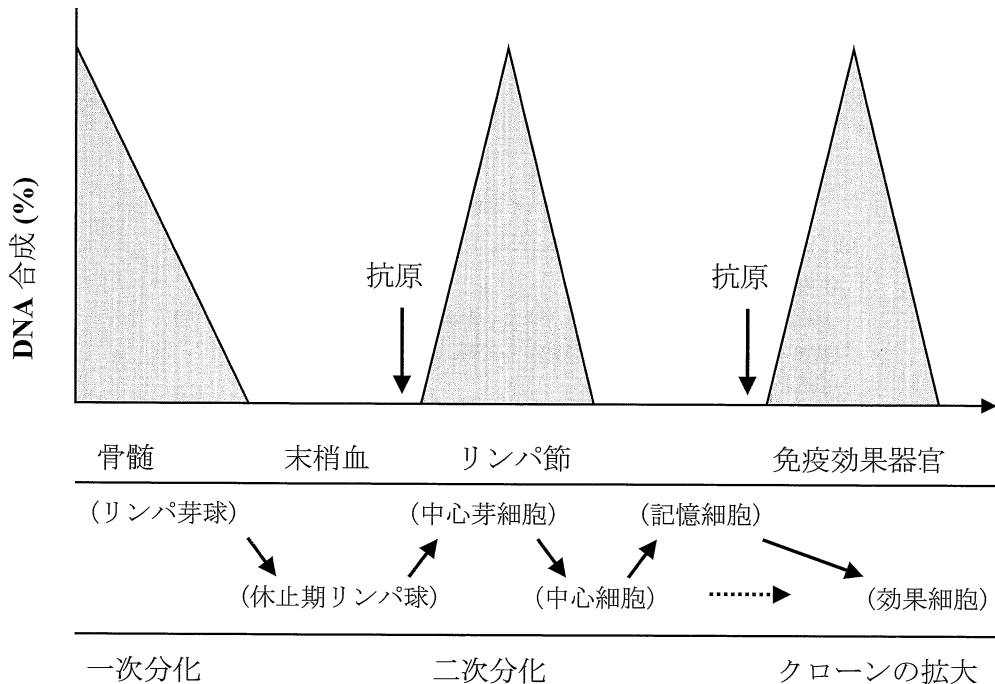


図1. B細胞分化とDNA合成. B細胞は免疫効果細胞(形質細胞)になるまでに2~3度のDNA合成段階があり、その際には核腫大、核濃染、核分裂像が生理的にみられる。

考慮して、あえて旧版を挙げた)。もう一つ、診断学的に問題となるのは、非腫瘍性細胞が大部分を占める病型があることである。このような病型としてHodgkinリンパ腫、反応性T細胞/組織球に富むB細胞リンパ腫、血管免疫芽球形T細胞リンパ腫に代表される末梢性T細胞リンパ腫が挙げられる。これらでなくとも、腫瘍性リンパ球が機能を保持していて、直接あるいは他の細胞を介して間接的に様々なサイトカイン産生が亢進している場合が少なくないので、リンパ腫診断では、背景の状況を把握しておかなければならない度合いが強い。

Troxel⁵²⁾による1995-1997年間にあった外科病理診断に関する訴訟218件の集計では、リンパ腫に関するものは7%であり、乳腺生検、悪性黒色腫に次いで多い。そのうちではリンパ腫を非腫瘍性と見誤った事例が3/4を占めている。それらの多くは低悪性度リンパ腫および非腫瘍性細胞が大部分を占める病型であり、残り1/4が“核異型”のある反応性病変であったものと推測される。

一方、リンパ腫病理診断学の実用的な特徴として、下した病理診断が細胞遺伝学的/分子生物学的検索にて容易に検証されることが挙げられる。反応性リンパ球過形成と診断した症例で、後日戻ってきたT細胞受容体遺伝子(特に $TCR\beta$)のSouthern解析結果で、2種以上の制限酵素消化材料に再構成バンドがみられた場合には、T細胞リンパ腫と診断変更しなければならない可能性が強い。濾胞性リンパ腫と病理分類した標本の染色体分析結果で2個以上の分裂中期細胞に、 $t(14;18)(q32;q21)$ ではなく、 $t(11;14)(q13;q32)$ がみられた場合には、無条件で濾胞性リンパ腫との病理分類を撤回しなければならない。このような場合には、病理診断のセカンドオピニオンはほとんど意味をなさない。以上のような検査は、方法が標準化されたため現在多くの施設で外注されており、その結果が戻るまでに時間がかかるため、先に病理診断を返さなければならない場合が多い。従って、ことリンパ腫に関しては病理診断は最終診断とはならず、少しでも疑問のある場合には診断依頼者に事情を説明し、上記の検査報告を待つか再生検を依頼して上記検査を行うことが望ましい。

病理診断の一致率と病理中央診断

病理診断の一致率には、病理医個人の診断の一致率(再現性)と病理医間の一致率があり、それらからの隔たりはそれぞれ intra-observer variation, inter-observer variation と呼ばれる。一般に病理診断の一致率という場合は後者の意味合いが強く、病理医個人の診断の再現性はあまり

問題視されないようである。リンパ腫診断学の中で診断の再現性を重視したのは、放射線科医Kaplan(Henry)である。Kaplanは1960年代に、リンパ腫を放射線療法で治療可能なHodgkinリンパ腫と、そうではない非Hodgkinリンパ腫とに区分する中心的役割を果たしたが、1982年に発表されたWFの設定過程で、既に検討された1,300余例の20%について、病理標本をランダムに再検査することで、血液病理医個人の診断の再現性を評価することを提案したのである⁵³⁾。当事者は国際的な血液病理医ばかりであったが、結果は好ましくなく、例えば大型細胞の増殖からなるリンパ腫(大細胞リンパ腫)をびまん性大細胞型とするか大細胞免疫芽球形とするかで4人の病理医が検討した結果では、偶然の一致を除外した一致率は38~64%しかなかった⁵⁴⁾。後述するように、最近では形態学的診断の再現性は向上していると思われるが、本来定性的検査であった免疫組織化学染色の一部(腫瘍全般に共通するMIB-1 index, 乳がんにおけるエストロゲン受容体, プログステロン受容体, およびHer-2タンパク発現, など)で、定量的判定が求められるようになってきており、それについては、染色方法の標準化に加え、病理医個人の判定の再現性を検討する必要がある。

一方、病理医間の診断一致率については、病理医ごとに診断を比較する方法と、中央診断に対する各自の診断を比較する方法とがある。形態学的診断が中心であった1970年代の病理医間のリンパ腫診断一致率は低く、例えば本邦4名の熟練血液病理医による検討でも、反応性病変か腫瘍かという基本的なレベルでの一致率は70%程度であったとのことである。同様に、80年代初頭に欧米の病理医が上記大細胞リンパ腫について検討したところ、各2名の病理医の診断一致率はたかだか22-44%しかなかった⁵⁴⁾。しかし、同年代後半に5名の血液病理医(本邦3名, 米国2名)が改訂WFに基づいて検討したところ、全体の一致率は78.9%であり、上記2病型の一一致率も70%を超え、日米の病理医間で一致率に差はみられなかった⁵⁵⁾。大細胞リンパ腫細分類の低一致率の問題は、1994年のREAL分類提唱の際にも検討された。しかし、一致率は依然として低く、一方この細分類は治療方法の選択に影響しなかったため、結局細分類は見送られた³⁴⁾。REAL分類を用いた5名の北米の血液病理医によるその後の国際的検討では、病理医個人の診断再現性は82-89%であり、コンセンサス診断に対する各病理医の一致率は、疾患概念的に問題のある一部の病型を除くと、85-94%であった⁵⁶⁾。

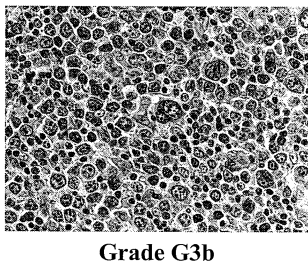
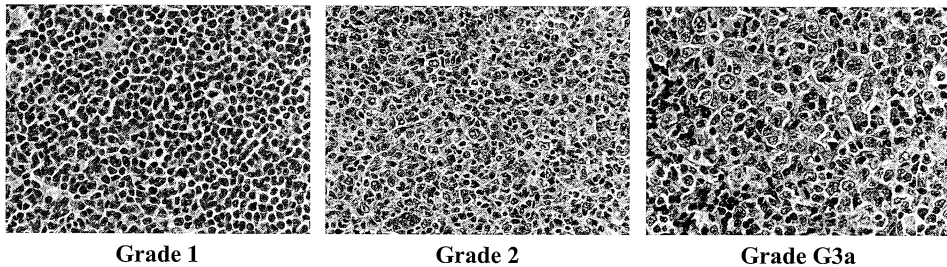
欧米では1980年代から、既存のリンパ腫治療法の検証と新しい治療法の開発とを目的として、多施設共同研究

が盛んに行われるようになり、その際に病理中央診断の必要性が指摘されたのは、まさに上記の理由による。1990年代になると本邦でも同様の研究が広く行われるようになったが、病理中央診断は重視されなかった。これに疑問をもった平野⁵⁷⁾の提案で、1998年に成人リンパ腫治療研究会(ALTSG)が発足し、4名の血液病理医からなる病理中央診断システムが設けられ、著者もその一人に加えられた。ALTSGでは1998-2004年にかけて11回の中央診断会が開催され、血液病理医は2名加わって6名となり、計1,388例のリンパ腫および類縁疾患が検討された。そのうち診断のコンセンサスが得られた1,307例で、各病理医のコンセンサス診断に対する一致率を検討したところ、全体では95.1%であり、一致率が90%以下のリンパ腫病型はBリンパ芽球性リンパ腫(63%)、縦隔大細胞型B細胞リンパ腫(86%)、および末梢性T細胞リンパ腫-非特異(85%)であった⁵⁷⁾。濾胞性リンパ腫に関しては、それ自体の一致率は高かったが、gradingではgrade3およびgrade2の一致率が低く、それぞれ79%,83%であった(図2)。しかし、grade1と3とを誤判定した病理医はいなかった。このような診断一致率の向上は、免疫組織

化学的および細胞遺伝学的/分子生物学的所見により診断および分類が検証され、診断基準が修正されたことが大きいと思われるが、ALTSG Forum およびALTSG Slide Seminarとして計7回開催された欧米の国際的な血液病理医および血液内科医との情報交換も有用であったものと考えられる⁵⁷⁾。なお、小児リンパ腫に関しても、国立成育医療センターが中心となって病理中央診断が行われている⁵⁸⁾が、原則として小児には低悪性度リンパ腫はみられず、Hodgkinリンパ腫も稀であるため、殆どのリンパ腫は数項目のうちの一つに振り分けられることになるため、診断一致率ももともとかなり高い。しかし、小児におけるびまん性大細胞型B細胞リンパ腫は成人に比べMIB-1 indexが高くBcl-2タンパク陰性例が多いため、Burkittリンパ腫との鑑別はしばしば問題となっている。

中央診断が必要な理由

リンパ腫に限ったことではないが、前項で述べたように、病理診断に基づいて収集した一定数の症例を疾患群として検討する場合には、中央診断が必須である(曖昧な



(Images taken by Dr. T. Yoshino, Okayama Univ.)

Agreement ratio of grading of follicular lymphoma*					
Consensus (n = 199)	Primary review				
	G1	G2	G3	non-FL	agreement
G1 (n= 51)	46	5	0	0	90%
G2 (n=106)	12	88	4	2	83%
G3 (n=42)	0	5	33	4	79%

* by the Adult Lymphoma Treatment Study Group

図2. 濾胞性リンパ腫 grading に関する病理医間の診断一致率。成人リンパ腫研究会 (ALTSG) の6名の病理パネリスト全員が納得する濾胞性リンパ腫各 grade の組織像と、コンセンサス診断に対する個々の診断の一致率を示した。

基準で収集した対象を厳密に統計学的に分析しても意味はない)。「これを、「病理診断は主観的な解釈体系であるのだから、それは当然のこと」と単純に片付ける向きもあるかもしれないが、なぜ主観的であるのか、なぜ客観的には行えないのかについて、少し掘り下げて認識論的に考察してみたい。

かつて、自然科学はデータに基づいた客観的な知識領域であり、主観的、思弁的な他の知識領域とは根本的に異なるもの、という考え方が浸透していた。このような自然科学の優位性・特権性を理論的に裏付けようとして登場したのが論理実証主義であり、その優位性を経験的な実証性に求めようとするものである⁵⁹⁾。論理実証主義では、ある有意な命題の真偽の検証は“センスデータ”によって保証される。人間は主観的な動物であるため、同一の事象を観察しても、先入観、偏見、バイアス、などにより異なる解釈のなされるのが少なくないが、このような主観に“汚染”される前の万人に共通する客観的な事象が“センスデータ”であり、論理実証主義の基盤をなすものであった⁵⁹⁾。これからすると、“センスデータ”をそのまま取り込むことができれば、客観的な病理診断を下せることになる。しかし、この思想は物理学者 Hanson (Norwood Russell) により提出された疑義により、やがて鳴りを潜めてしまう⁶⁰⁾。図3は Necker 図形と呼ばれ、合同の正方形2個を斜方向に少しずらして描き、各々の最短の角を結んだ極めて単純なものである。しかし、これをじっくり眺めていると、見方によって様々な箱や立方体に見える。認識論の分野でも、「人は語り得

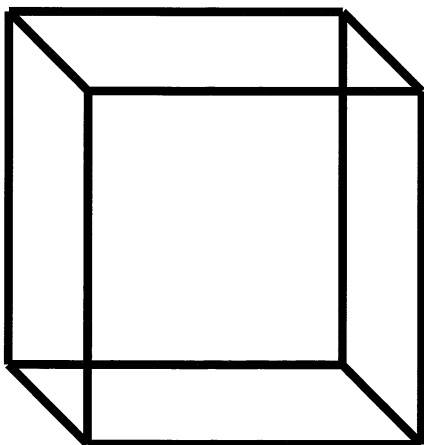


図3. Necker 図形⁶¹⁾。じっくり見つめると、様々な箱あるいは立方体が浮かび上がる。

ぬものについては、沈黙しなければならない」で知られる Wittgenstein (Ludwig Joseph Johann) は、「われわれはまさに、二つの異なった事実を見ているのだ」と回答している⁶⁰⁾。しかし、私たちの多くは、見えたものを書けと言われれば同じものを書けるので、私たちの網膜は同じ像を受けており、“センスデータ”を汚染せずそのまま取り込んでいることになる。この図が(例えば若い婦人に見えたり魔法使いの老婆に見えたりする)ゲシュタルト心理学のトリックではなく、博物学者 Necker が長斜方形の結晶を観察している過程で気付いた(観察科学に基づいた)ものである⁶¹⁾という点が重要である。Hanson はこの図をもとに、「見る」という行為は「解釈する」という行為と同一であり、自然科学者が何かを観察する際には先入観・偏見を捨ててありのままの世界を(“センスデータ”として)見ているどころか、むしろその観察者の中に蓄えられた知識(先入観、偏見、バイアス)を動員し解釈していることを指摘した⁶⁰⁾(これを組織病理学に当てはめるなら、HE 標本には新しい知識により将来は見えるようになる可能性があるが現時点では見えない情報があることになる)。このことは、科学自体が一つの予断であり、それなしには科学的知識は成り立たないことを意味しており、自然科学の特権性(科学だけを客観的な普遍の真理と見なす思想)に終止符を打つきっかけとなった。Hanson のこの主張は、今日の欧米系の科学論(特に科学哲学・科学史)の出发点となり、論理実証主義の終焉をもたらした Kuhn(前出)の「コペルニクス革命」⁴¹⁾や Feyerabend (Paul Karl) の「方法への挑戦」に多大な影響を与えたことは間違いないものとみなされているからである。以上が、「病理診断は主観的な作業であり、同じ病理標本を見ても観察者により異なる解釈がなされる。」についての認識論的な考察である。著者が初めて Necker 図形を知った時には、極めて単純に見えるこの図形が科学思想にこれほど大きな影響を与えた(言い換えれば、客観的と思われてきた科学が実は主観的要素も含んだものであるという論理の基盤となった)とは、にわかには信じ難かったし、この図形が、近年ともすれば軽視されがちな形態学の重要性を論理的に支持する材料となるなど、予想もしなかった。

コンサルテーションからみたリンパ腫病理診断

病理診断のコンサルテーションとは、何らかの理由で、第2(あるいは第3、第4)の病理医に診断を相談することである。現在では病理診断のセカンドオピニオンとして病理外来を実施している施設さえある⁶²⁾が、病理医あるいは臨床医と当該領域専門の病理医の間では、コンサ

ルテーションはずっと以前から個別に行われていた。一方、全国的な病理診断コンサルテーションシステムは、病院病理医協会の活動の一環として1976年に開始されたものが最初と思われるが、記録として残っているのは1984年のものが最古とのことである⁶³⁾。同年に8例であったコンサルテーション症例数は、その後増加の一途をたどり2002年(単年)には415例に達した。この間にコンサルテーションの主権団体は病院病理医協会から日本病理学会に移っている⁶³⁾。

上記の公式コンサルテーション症例(1984-2002年)に占めるリンパ腫および関連症例の概要を図4に示した。依頼症例の臓器別頻度は、リンパ節は軟部組織、皮膚、乳腺について高く7.2%を占めた(図4の棒グラフA)⁶³⁾。なお、同図の棒グラフBは、病理医1,800名を対象としたコンサルテーションに関するアンケート調査の結果⁶⁴⁾であり、「5臓器まで選択可能」との条件で828名の病理専門医から得られた回答に基づいたものである。それによれば、臓器別頻度はリンパ節が最も高く、軟部組織、乳腺、皮膚、と続いている。両データから、上記4臓器で病理診断が問題となる頻度が高いことは間違いなさそうであるが、リンパ節については、同システムを経由しないで直接血液病理医にコンサルテーションされる傾向がうかがわれる。一方、同システムのコンサルタントが下した診断別頻度⁶³⁾を図5に示したが、腫瘍のうち最も頻度が高い診断はリンパ腫であり15.4%を占めた。臓器別頻度との比較から、リンパ節外性リンパ腫の診断も問題となる頻度の高いことが示唆される。

著者は、上記システムのコンサルタントを2001年度か

ら計4期拝命し、リンパ腫および関連疾患の依頼症例の一部を担当させて頂いている。具体的には、2001年12月~2008年7月の間に29例の依頼を受け27例を診断した(残り2例のうち、1例は稀な血管内皮細胞関連の脾腫瘍が疑われたためその分野の専門病理医に紹介、他の1例は診断に対する依頼者の努力不足が目についたため診断を拒否)。27例のうちではリンパ節が14例と過半数を占め、診断依頼理由は、診断確認11、診断不明10、病理医間の診断不一致3、および臨床からの要望3であった(後述する米国でのコンサルテーション理由参照)。筆者が下した診断は、リンパ腫10、反応性病変6、境界領域病変6、他系統の腫瘍5であった。境界領域病変とした中には、実際のところ判断に迷った症例も含まれる。コンサルタントが作成する同システムの診断用紙には、「診断はあくまでコンサルタントの意見であり、診断の最終責任は依頼者にある」ことが明記されているが、それでもコンサルタントとしてそれなりの責任をもつ必要があると考えているため、無理に確定診断を下すことに躊躇してしまつたためかもしれない。

本邦の病理診断体制と リンパ腫病理診断精度

病理診断学は、小児・成人を問わず全臓器組織を対象とするため、診断精度の向上を目指すには、欧米で確立している臓器系統別病理専門医制度(病理専門医の subspecialty)を導入することが不可欠である。本邦でも殆どの病理医は自分の専門とする領域をもっており、中でも神経病理学、皮膚病理学、およびリンパ腫・骨髄病変

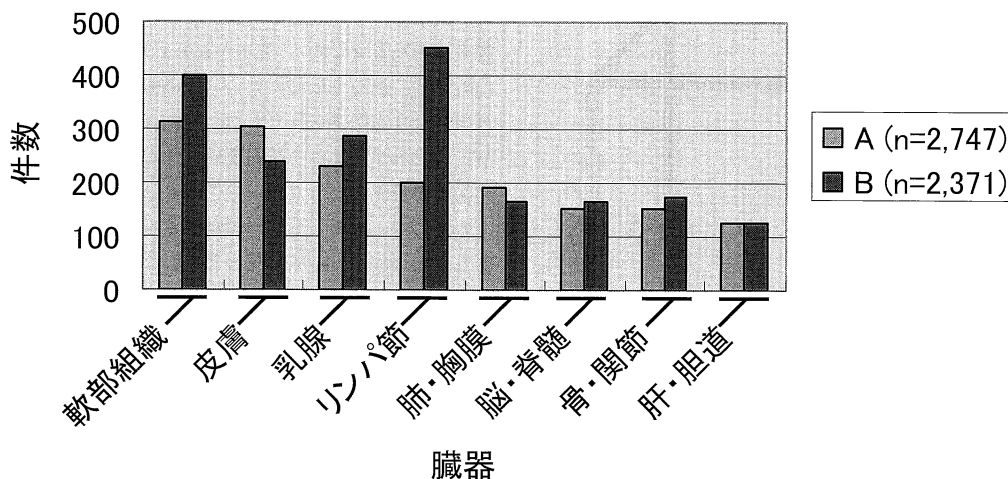


図4. 臓器別コンサルテーション依頼件数。Aは日本病理学会コンサルテーションシステムの記録⁶³⁾、Bは病理医によるアンケート結果⁶⁴⁾、に基づいて作成した。

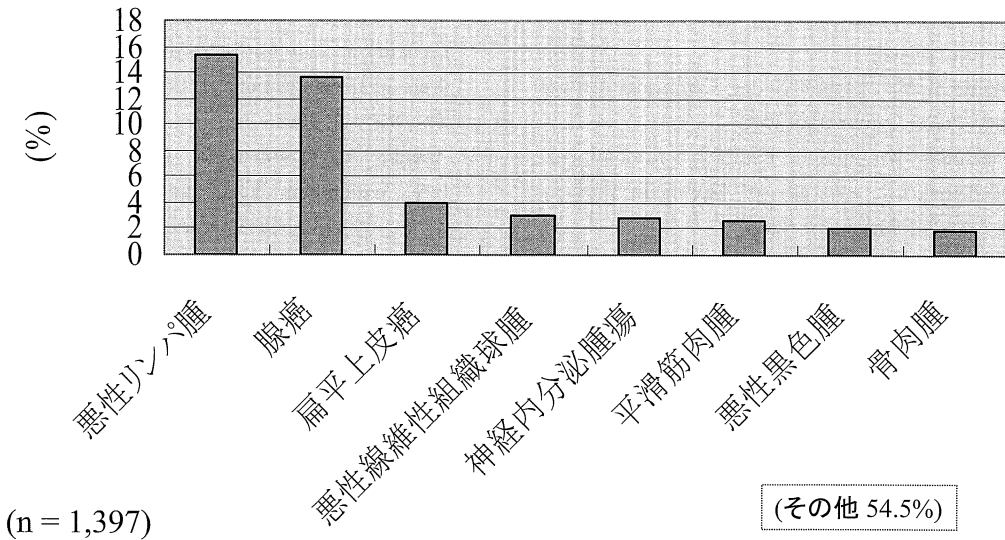


図 5. 日本病理学会コンサルタントの診断結果⁶³⁾に基づいて腫瘍の . 上位 8 項目を示した.

を対象とする血液病理学については、早くからその専門医制度の設定が望まれてきた。血液病理学の分野ではそのために日本血液病理研究会が設立され活動しているが、現在のところ同制度の設定には至っていない。その大きな原因の一つに、本邦では欧米に比べ病理専門医絶対数の極端に少ないことが挙げられる。日本病理学会によれば、同学会が認定する病理専門医数は、2007年9月1日現在1,996名(奈良県は23名)であり⁶⁵⁾、同学会会員のおよそ半数である。読売新聞の集計⁶⁶⁾では、この数は人口10万人あたり1.4人で、米国の7.9人の1/5にも満たない。また、全国のがん診療連携拠点病院287施設のうち複数の病理医が常勤する施設は半数足らずで、残りの“一人病理医施設”(40%)あるいは“非常勤病理医施設”(13%)では、原則的に一人の病理医が多種の臓器組織の疾患を診断していることになる。さらに、病理専門医の平均年齢は52歳であり20-30歳代の病理医は329名(16.5%)しかおらず⁶⁶⁾、病理医不足の問題は今後ますます深刻になることが予測される。このような現状および今後の予測から、近い将来に臓器系統別病理専門医制度を設けるのは難しいものと考えられる。

このように、長年にわたって取り組まれてきた病理医絶対数を増やす努力が報われていない理由の一つに、病理医の社会的認知度の低さがある。外科病理学の大御所 Silverberg が1993年にまとめた病理標本のコンサルテーション理由の頻度別リスト⁶⁷⁾によれば、最も多かったのが「担当病理医が診断不明」、次いで「病理医間の診断不

一致」であり、これらは本邦でも同様と思われる。しかし、その次に「患者がセカンドオピニオンを希望」があり、これが「臨床医がセカンドオピニオンを希望」を上回っていることは、病理医が「縁の下の力持ち」、「深海魚」などに例えられる本邦ではまず考えられない。産科医、小児科医などの減少は、医療危機として社会的に捉えられているが、残念なことに病理医不足はともそのようには問題視されていない。この意味で、本年4月に病理科標榜が認可されたことは、遅まきながらではあるが誠に喜ばしいことである。このことと一般家庭でのITの普及とが追い風となって、病理医の社会的認知度向上、病理医絶対数の増加、臓器系統別病理専門医制度の設立、そしてリンパ腫を含めた病理診断の精度向上、というプロセスが一日も早く実現されることを願って止まない。

おわりに

リンパ腫病理診断学について、診断解説は他書に譲り、少し異なる角度から考察した。本総説により、病理医ならびに病理医以外の医療関係者が少しでもリンパ腫の病理診断に興味を持って頂ければ、所期の目的は達したものと思われる。リンパ腫分類における思想的、政治的な係わりや、診断に際しての認識論的な考察は、反論もあるかもしれない。

文 献

1) Neoplastic Hematopathology. Knowles, D.M.,

- ed., 2nd ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, 2000.
- 2) **Weiss, L.M.** : Lymph Nodes. Cambridge University Press, Cambridge, 2008.
 - 3) Ioachim's Lymph Node Pathology. Ioachim, H.L., Medeiros, L.J., eds., 4th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Maltimore, 2008.
 - 4) **中峯寛和** : 病理診断(免疫染色も). In : みんなに役立つ悪性リンパ腫の基礎と臨床. 押味和夫・編, 医薬ジャーナル社, 大阪, pp 81-88, 2003.
 - 5) **中峯寛和, 小野一雄, 赤松裕子** : 病理診断(悪性リンパ腫のすべて). 血液・腫瘍科 **49** (suppl) : 286s-295s, 2004.
 - 6) **Dorfman, R.** : Hematopathology. A crescendo of scholarly activity. *Mod. Pathol.* **7** : 226-241, 1994.
 - 7) **Hodgkin T.** : On some morbid appearance of the absorbent glands and spleen. *Med. Chir. Trans.* **17** : 68-114, 1832.
 - 8) **難波紘二** : トーマス・ホジキンの標本のたどった道. *ミクروسコピア* **8** : 150-158, 1991.
 - 9) **Gall, E. A. and Mallory, T. B.** : Malignant lymphoma. A clinico-pathologic survey of 618 cases. *Am. J. Pathol.* **18** : 381-429, 1942.
 - 10) **Herzenberg, L.A., Sweet, R.G. and Herzenberg, L.A.** : Fluorescence-activated cell sorting. *Sci. Am.* **234** : 108-117, 1976.
 - 11) **Sternberger, L.A., Hardy, P.H. Jr., Cuculis, J.J., and Meyer, H.G.** : The unlabeled antibody enzyme method of immunohistochemistry: preparation and properties of soluble antigen-antibody complex (horseradish peroxidase-antihorseradish peroxidase) and its use in identification of spirochetes. *J. Histochem. Cytochem.* **18** : 315-333, 1970.
 - 12) **Köhler, G. and Milstein, C.** : Continuous cultures of fused cells secreting antibody of predefined specificity. *Nature* **256** : 495-497, 1975.
 - 13) **Manolov, G. and Manolova, Y.** : Marker band in one chromosome 14 from Burkitt lymphomas. *Nature* **237** : 33-34, 1972.
 - 14) **Hozumi, N. and Tonegawa, S.** : Evidence for somatic rearrangement of immunoglobulin genes coding for variable and constant regions. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **73** : 3628-3632, 1976.
 - 15) **Hsu, S.M. and Raine, L.** : Versatility of biotin-labeled lectins and avidin-biotin-peroxidase complex for localization of carbohydrate in tissue sections. *J. Histochem. Cytochem.* **30** : 157-161, 1982.
 - 16) **Arnold, A., Cossman, J., Bakhshi, A., Jaffe, E.S., Waldmann, T.A., and Korsmeyer, S.J.** : Immunoglobulin-gene rearrangements as unique clonal markers in human lymphoid neoplasms. *N. Engl. J. Med.* **309** : 1593-1599, 1983.
 - 17) **Brigati, D.J., Myerson, D., Leary, J.J., et al.** : Detection of viral genomes in cultured cells and paraffin-embedded tissue sections using biotin-labeled hybridization probes. *Virology* **126** : 32-50, 1983.
 - 18) **Saiki, R.K., Scharf, S., Faloona, F., et al.** : Enzymatic amplification of beta-globin genomic sequences and restriction site analysis for diagnosis of sickle cell anemia. *Science* **230** : 1350-1354, 1985.
 - 19) **Yunis, J.J., Mayer, M.G., Arnesen, M.A., Aeppli, D.P., Oken, M.M. and Frizzera, G.** : bcl-2 and other genomic alterations in the prognosis of large-cell lymphoma. *N. Engl. J. Med.* **320** : 1047-1054, 1989.
 - 20) **Trainor, K.J., Brisco, M.J., Story, C.J. and Morley, A.A.** : Monoclonality in B-lymphoproliferative disorders detected at the DNA level. *Blood* **75** : 2220-2222, 1990.
 - 21) **Tkachuk, D.C., Westbrook, C.A., Andreeff, M., et al.** : Detection of bcr-abl fusion in chronic myelogeneous leukemia by in situ hybridization. *Science* **250** : 559-562, 1990.
 - 22) **Schröck, E., du Manoir, S. and Veldman, T., et al.** Multicolor spectral karyotyping of human chromosomes. *Science* **273** : 494-497, 1996.
 - 23) **Speicher, M.R., Gwyn Ballard, S. and Ward, D.C.** : Karyotyping human chromosomes by combinatorial multi-fluor FISH. *Nat Genet.* **12** : 368-375, 1996.
 - 24) **Kallioniemi, A., Kallioniemi, O.P. and Sudar, D., et al.** Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. *Science* **258** : 818-821, 1992.
 - 25) **Schena, M., Shalon, D., Davis, R.W. and Brown, P.O.** : Quantitative monitoring of gene

- expression patterns with a complementary DNA microarray. *Science* **270** : 467-470, 1995.
- 26) **Alizadeh, A.A., Eisen, M.B., Davis, R.E., et al.** : Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* **403** : 503-511, 2000.
- 27) **van Dongen, J.J., Langerak, A.W. and Brüggemann, M., et al.** ; Design and standardization of PCR primers and protocols for detection of clonal immunoglobulin and T-cell receptor gene recombinations in suspect lymphoproliferations : report of the BIOMED-2 Concerted Action BMH4-CT98-3936. *Leukemia* **17** : 2257-2317, 2003.
- 28) **中峯寛和, 難波綾二** : 悪性リンパ腫分類の現状と臨床的問題点. *日本臨床*. **54** : 3163-3174, 1996.
- 29) **中峯寛和, 小野一雄** : 悪性リンパ腫の病理分類と予後. 1. REAL 分類の特徴と意義. In: 悪性リンパ腫治療の新たなアプローチ. 平野正美, 菊池昌弘, 飛内賢正, 倉石安庸, 編. 先端医学社, 東京, pp. 2-7, 2000.
- 30) **Rosenberg, S.A. and Lukes, R.J.** : Report of the Committee on the Staging of Hodgkin's Disease. Report of the Nomenclature Committee. *Cancer Res.* **26** : 1310-1311, 1966.
- 31) **Rappaport, H., Winter, W.J. and Hicks E.B.** : Follicular lymphoma. A re-evaluation of its position in the scheme of malignant lymphoma, based on a survey of 253 cases. *Cancer* **9** : 792-821, 1956.
- 32) The Non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project. National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas. Summary and description of a Working Formulation for clinical usage. *Cancer* **49** : 2112-35, 1982.
- 33) **Lennert, K. and Feller, A.C.** : Histopathology of Non-Hodgkin's Lymphomas (Based on the Updated Kiel Classification). 2nd ed., Springer-Verlag, Berlin, 1992. (分類初版の文献は省略)
- 34) **Harris, N. L., Jaffe, E. S., Stein, H., Banks, P.M., Chan, J.K.C., Cleary, M.L., et al.** : A revised European-American classification of lymphoid neoplasms. A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* **84** : 1361-1392, 1994.
- 35) World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Jaffe, E.S., et al. eds., IARC Press, Lyon, 2001.
- 36) WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Swerdlow SH, et al. eds., 4th ed., WHO/IARC Press, Lyon, 2008. (in press)
- 37) **Weiss, L.M.** : Classification of non-Hodgkin's lymphoma. In: Pathology of Lymph Nodes. Weiss, L.M., ed., Churchill Livingstone, New York, pp.229-237, 1996.
- 38) **Lennert, K.** : The proposal for a Revised European American Lymphoma classification. A new start of a transatlantic discussion. *Histopathology* **26** : 481-483, 1995.
- 39) **Jaffe, E. S.** : Hematopathology. Integration of morphologic features and biologic markers for diagnosis. *Mod. Pathol.* **12** : 109-115, 1999.
- 40) **Gould, S.J.** : Wonderful Life. The Burgess Shale and the Nature of History. Clays Ltd, London, 1989.
- 41) **Kuhn, T. S.** : The Copernican Revolution. Planetary Astronomy in the Development of Western Thought. Harvard University Press, Boston, 1957. (訳: 常石敬一. コペルニクス革命. 講談社学術文庫, 東京, 1989)
- 42) **Willemze, R., Kerl, H., Sterry, W., et al.** EORTC classification for primary cutaneous lymphomas: a proposal from the Cutaneous Lymphoma Study Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *Blood* **90** : 354-371, 1997.
- 43) Questions to the Editorial Board and Other Authorities. Jones, R.E.Jr., ed., *Am. J. Dermatopathol.* **17** : 197-208, 1995.
- 44) **小野一雄, 中峯寛和, 浜中 宏, 他.** Lymphomatoid papulosis. 2 例の報告と悪性リンパ腫への転化に関する診断基準についての文献的考察. *病理と臨床* **16** : 325-331, 1998.
- 45) **Sander, C. A., Flaig, M. J., Kaudewitz, P. and Jaffe, E.S.** : The revised European-American classification of lymphoid neoplasms (REAL). A

- preferred approach for the classification of cutaneous lymphomas. *Am. J. Dermatopathol.* **21** : 274-278, 1999.
- 46) **Ackerman, A. B.** and **Nakano, S.** : A critique of classifications of lymphoma in historical perspective (and a proposal for how a classification that actually works can be formulated). *Am. J. Dermatopathol.* **21** : 288-293, 1999.
- 47) **Willemze, R., Jaffe, E.S.** and **Burg, G., et al.** : WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *Blood* **105** : 3768-3785, 2005.
- 48) 今西錦司:「進化とは何か」. 第35刷, 講談社学術文庫, 1997.
- 49) **Gretz, J.E., Anderson, A.O.** and **Shaw, S.** ; Cords, channels, and corridors. Critical architectural elements facilitating cell interactions in the lymph node cortex. *Immunol. Rev.* **156** : 11-24, 1997.
- 50) **Picker, L.J.** and **Siegelman, M.H.**: Lymphoid tissues and organs. In: *Fundamental Immunology*. Paul, W., ed., 4th ed., Lippincott-Raven, Philadelphia, pp. 479-531, 1999.
- 51) 中峯寛和, 難波紘二: リンパ球の分化成熟・リンパ節基本構造と各種反応パターン. In: 新悪性リンパ腫アトラス. 須知泰山, 菊池昌弘編, 文光堂, 東京, pp. 2-12, 2000.
- 52) **Troxel, D.B.** : Diagnostic Errors in Surgical Pathology Uncovered by a Review of Malpractice Claims. Part I. General Considerations. *Int. J. Surg. Pathol.* **8** : 161-163, 2000.
- 53) 難波紘二: 悪性リンパ腫の診断. 悪性リンパ腫病理組織分類の進歩. 臨床にどれほど貢献したか. *内科* **74** : 221-228, 1994.
- 54) **Warnke, R.A., Strauchen, J.A., Burke, J.S., Hoppe, R.T., Campbell, B.A.** and **Dorfman, R.F.** : *Cancer* **50** : 690-695, 1982.
- 55) **Nanba, K., Yamamoto, H., Kamada, N., Kikuchi, M., Suchi, T., Frizzera, G., et al.** : *Cancer* **59** : 1463-1469, 1987.
- 56) The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* **89** : 3909-3918, 1997.
- 57) 悪性リンパ腫. 病理と臨床. ALTSGの研究から. 成人リンパ腫研究会(ALTSG)編, 先端医学社, 東京, 2005.
- 58) **Nakagawa, A., Nakamura, S.** and **Nakamine, H., et al.** : Pathology review for paediatric non-Hodgkin's lymphoma patients in Japan. A report from the Japan association of childhood leukemia study (JACLS). *Eur. J. Cancer* **40** : 725-733, 2004.
- 59) 村上陽一郎. ハンソン 科学的発見のパターン. In: 現代科学論の名著. 村上陽一郎編, 中央公論社, 東京, pp 97-110, 1989.
- 60) **Hanson, N.R.** : *Patterns of Discovery*. Cambridge University Press, Cambridge, 1958. (訳: 村上陽一郎. 科学的発見のパターン. 講談社学術文庫, 東京, 1986)
- 61) **Necker, L.A.** : *Philosophical Magazine* **3** : 329-337, 1832.
- 62) 田村浩一, 土屋眞一, 杉崎祐一: セカンドオピニオン外来における病理診断コンサルテーションの現状. 病理と臨床 **22** : 1166-1171, 2004.
- 63) 森永正二郎: 日本病理学会コンサルテーションシステムの内容調査報告(病理専門医部会会報, 平成15年10月, pp. 1-6) 診断病理 **20**, 2003. (綴じ込み文書であり, ページ番号は会報として独立)
- 64) 森永正二郎: 本邦の病理診断コンサルテーションの現状. 病理と臨床 **22** : 1106-1115, 2004.
- 65) 日本病理学会認定病理専門医一覧. URL: <http://jsp.umin.ac.jp/public/board-certified.html>
- 66) 「病理専門医不足」. 読賣新聞. 2008年1月7日, 3面.
- 67) Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Consultations in surgical pathology. *Am. J. Surg. Pathol.* **17** : 743-745, 1993.