

特別寄稿

「臨床検査からのメッセージ ～～ さまざまなお縁とともに」

－最終講義から－

通山 薫

川崎医科大学 検査診断学（病態解析）

（令和5年5月17日受理）

Messages from clinical laboratory testing together with various encounters

Kaoru Tohyama, MD, PhD

Department of Laboratory Medicine, Kawasaki Medical School

(Accepted on May 17, 2023)

キーワード：臨床検査，血球形態学，MDS 細胞株，病気の第一発見者

Key words: Clinical laboratory testing, Blood cell morphology, MDS cell lines,
The first person that finds the disease

現代医療の遂行において臨床検査は不可欠であり，疾病の診断，病型分類，治療方針の決定，治療効果の判定，合併症や副作用・健康被害の監視，さらには未病段階でのチェック，あるいはそもそも健康であることの確認のために，臨床検査は診療側に的確な情報を提供し，診療行為を常時支えている。

筆者は元々血液内科医であったが，京大病院に戻ってから検査部職務に専念し，臨床検査からメッセージを出す立場になった。さらに縁あって2002年川崎医科大学に着任し，検査診断学教室教授・同附属病院中央検査部長を担当して21年になる。

このたび定年を迎えることとなった。そこでこれまで筆者と関わりのあった各方面の方々に厚く感謝を申し上げつつ，当方の軌跡を振り返

るとともに臨床検査医学の今後について若干述べてみたい。

I. 血球形態学に嵌まる→骨髄異形成症候群(MDS)の世界へ

1) 医学生から血液内科医として

筆者は幼少時から生物好きで動物学者になるのが夢であったが，高校の時に自身の将来を真剣に考えた挙句医学部へ転向した。やがて顕微鏡観察が好きな医学生になり，自然と血液疾患に興味に向いた。とりわけ思い出深かったのは血液内科学の血液顕微鏡実習である。実習室に顕微鏡を数十台並べ，当時の血液内科（第一内科）秘蔵の血液標本が所狭しと供覧された。教室員総出で，内野治人教授（故人）はもちろんのこと，成人T細胞白血病（ATL）で世界的

に有名になられた高月清先生（故人）や骨髄病理の権威・山岸司久先生（故人）ら錚々たる権威の先生方から直接血球の見方・捉え方を教わった。中でも巨赤芽球の妖しい異常美（後述の吉田先生のたまわく、悪魔のようなクロマチン）に魅せられた記憶がいまだに鮮明である（図1）。今にして思えば、何という濃密な時間、贅沢な環境であったことか。

卒業後内科研修を経て大学院に進学し、骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndromes; MDS）の大家・吉田弥太郎先生に師事することになった。MDSは主に中高齢者に好発する後天性の造血障害で、異常な造血幹細胞が年余にわたって増殖しつつ異形成を伴う血球への分化を繰り返した結果、造血系全体が異常クローンに置換されて起こる造血障害である。さらに異常クロンの質的変貌によって急性骨髄性白

血病（AML）へ移行しやすい前白血病的性格を併せ持つ。各血球系にはさまざまな形態異常（異形成像）が出現し、その形態学的判定が診断上重要である。この異形成所見の見方・捉え方を、筆者は吉田先生や前述した山岸先生から直に教わった。このときの経験が今に活かしている。顕微鏡視野の中から異形成所見を舐めるように観ていくという作業——大概の人はうんざりするであろうこの作業を、なぜか筆者は楽しむことができた。血球形態学^はに嵌まるとはこういうことであろう。

MDS患者骨髄細胞の培養研究で学位取得後、福井医科大学（現在の福井大学医学部）第一内科で血液疾患の診療に勤しみ、数年後には病棟医長を任されることになった。

2) 特発性造血障害に関する調査研究班

わが国を代表する血液学者から成る厚労省特



図1 巨赤芽球
医学生時代の血液顕微鏡実習にて、強く印象に残った細胞である。



図2 血液細胞アトラスの編纂
三輪史朗先生の名著の第6版を編纂させていただいた。

発性造血障害に関する調査研究班（特造班）という連綿と続く研究班がある。筆者は吉田先生に連れられて、大学院生の頃から末席に参加を許されていた。特造班のテーマには常にMDSが掲げられ、疫学、形態学から分子病態、治療研究等多々議論が交わされ、その時々で診断基準の策定・改訂がなされ、その成果は「診療の参照ガイド」として世に公表されてきた。特造班の重要な研究事業の一つに造血障害のセントラルレビューがある。これは主に特造班参加施設から登録された造血障害症例の形態診断をエキスパートパネルチームでレビューし、中央診断を下すとともに判定の妥当性を前方向視研究で検証していくという壮大で画期的な臨床疫学研究である。筆者はそのチームの中で揉まれながら、形態学を培っていくことができた。MDSの形態学を論じることはまさに血液形態

学の最も難解な部分を議論することにほかならず、特造班の先生方からのご指導のもとエキスパートパネルの仲間と共に、筆者は血液形態学の世界にますます入り込み、併せて臨床検査の分野で2000年に新設された日本検査血液学会での活動や交流を通して、血液形態学の魅力と重要性を広く啓発することが自分のミッションと認識するに至った。その延長線上で巡り合ったのが、故・三輪史朗先生の名著『血液細胞アトラス』第6版の編纂¹⁾であったといえる(図2)。筆者は学生時代このアトラスの第2版を手に取りながら、先ほど述べた血液顕微鏡実習に臨んだものであった。もちろん自分が将来このアトラスを継承するなどということは思いもよらなかった。

特造班活動の臨床研究で一時力を注いだのは5番染色体長腕欠失(5q-)を伴うMDS(5q

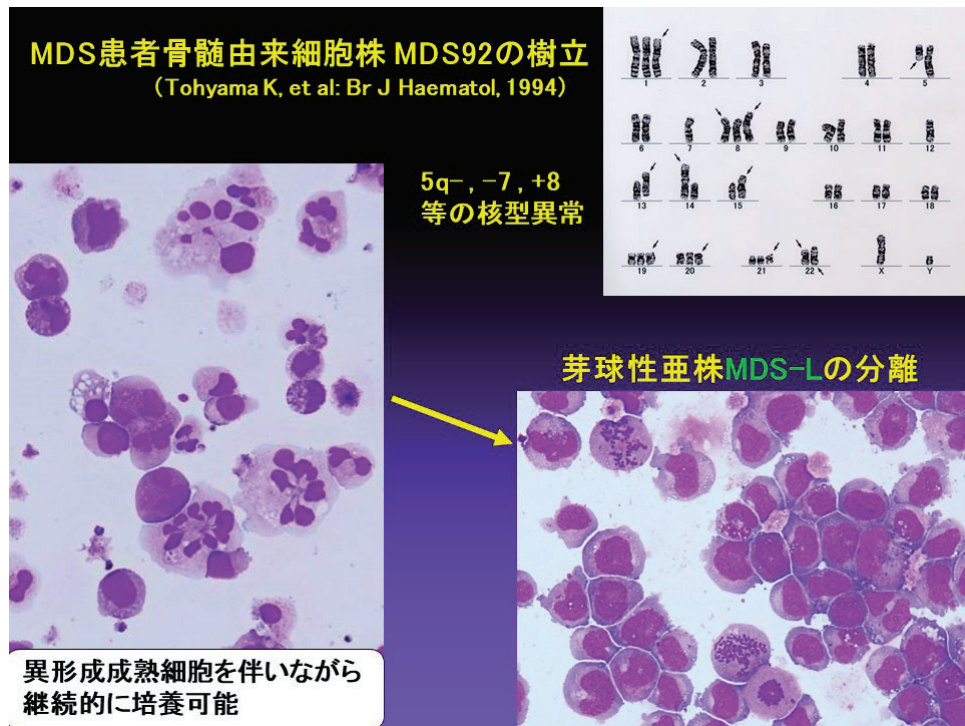


図3 世界的にユニークな MDS 細胞株
1992年に MDS92を樹立したが、その中から芽球性亜株 MDS-Lが分離された。これ即ち、試験管内にて MDS から AMLに移行したと想定された。

-MDS) である。当時欧米では thalidomide 誘導体の lenalidomide が 5q-MDS 症例において劇的に奏功するとの評判が立っており、わが国でもこの新薬を導入しようという機運が高まっていた。特造班でこれがテーマに挙がり、まずわが国における 5q-MDS の実態疫学調査をしようということで、筆者がその担当に任せられた。全国で 131 症例を集積することができ、わが国のみでの調査結果であったが幸運にも国際一流誌に掲載された²⁾。次にこの情報を元に症例登録を効率的に推進して lenalidomide の臨床試験が開始され、わずか 11 例という少数例ながら好成績を得て、5q-MDS に対する lenalidomide の保険適応承認に繋がった³⁾。筆者が臨床試験に中心的に貢献できたという例である。

II. 世界唯一、MDS 細胞株との出逢い

1) MDS 細胞株の樹立とそれをういた研究展開

筆者が福井医科大学に勤務していた時に、50 歳台の某男性 MDS 患者の診療を担当した。当時の FAB 分類に照らして refractory anemia with ring sideroblasts (RARS) と診断されたが、骨髄中の芽球が 5% に達して RA with excess blasts (RAEB; FAB 分類) に移行した時点で致命的出血症状のため永眠された。ここで重要な点は、本症例の死亡時点はあくまで MDS 期であり、いわゆる AML 移行例ではなかったということである。

大学院時代の経験から細胞培養には自信があったので、物は試しに骨髄穿刺時のわずかな残余検体を用いて IL-3 存在下で液体培養を開

始したところ、意外にも骨髓細胞が次第に増殖し、培養開始1年を経ても細胞集団はフラスコ内で順調に継代することができた。この時点で細胞株樹立と判断し、西暦年を踏まえてMDS92と命名した。MDS92はIL-3依存性に緩徐に増殖し、芽球様細胞と各成熟段階の顆粒球系細胞から成り、しばしば異形成の顕著な好中球様細胞を混じている(図3)。染色体核型は元患者骨髓に見られた5q-, -7を含む複雑核型異常を呈し、さらにNRAS 遺伝子変異(コドン12)を伴っていることがわかり、1994年に論文報告した⁴⁾。

1点断っておくべきことがある。患者検体から細胞株を作製しようなどという研究は、当該患者から同意を得るのみでなく、当然倫理審査委員会の対象である。しかし1990年代当時はそのような規範がなく、いわば自由に患者検体を研究に使うことができた時代であったことを申し添えておく。

あるときMDS92細胞株培養中に幼若芽球のみから成る亜株が偶発的に分離され、MDSがフラスコ内でAMLに移行したと想像して、これをMDS-L(Lはleukemiaの意)と命名した(図3)⁵⁾。MDS-Lは5q-, -7を含む複雑核型異常を受け継いでおり、より旺盛に増殖することから実験に用いやすい。ただしこれはもはやMDS細胞株とは言い難く、AML細胞株と認識すべきであるが、MDS92というAML移行前段階の細胞株から*in vitro*で派生してきたことと5q-を有していたことから、MDS、とりわけ5q-MDSの研究マテリアルとして有用であり、さらなる研究展開に繋がった。

自ら樹立したMDS細胞株を用いて本格的に研究展開できたのは筆者が川崎医大へ着任してからである。それには教室員と研究室補助員、そして折々の大学院生諸君が大いに貢献してくれ、いくつものユニークな研究成果を出すことができた^{6,8)}。

ドイツのDSMZ (German Collection of Microorganisms and Cell Cultures) のHans DrexlerはMDS92を詳細に分析し、これが真にMDS患者由来で、しかも5q-を有し、現在世界で利用可能な唯一の細胞株であると紹介した⁹⁾。それ以降とくに海外からの供与依頼が急増し、いまや筆者のMDS細胞株はむしろ海外で大活躍している^{10,12)}。

2) MDS から AML へ移行する *in vitro* モデルとして

MDS92細胞株は遺伝子不安定性を有していると考えられ、長期間継代培養する過程でMDS-Lに類似した亜株が次々に樹立された。患者骨髓細胞から樹立された一連のMDS細胞株ファミリー(親、子、孫といった繋がりがあることから、筆者はこう呼んでいる)は、MDS期からAMLへと段階的に悪性転換していく過程を再現するものと考えられたので、MDS92樹立の発端となった患者骨髓細胞保存検体を出発点として、一連の細胞株が派生していく過程でおこっているエクソームの変化を網羅的に解析し、患者骨髓細胞から一連のMDS細胞株が派生・進展していく過程とゲノム変化を図4に集約した¹³⁾。

一連のMDS細胞株ファミリーは、世界的にも他に類を見ないユニークな細胞株ラインアップであろう。そもそも細胞株から得られたデータをMDSという疾患の普遍的解釈に持ち込むことには無理があるが、ゲノム変化の分子機構の探究、動物移植モデルでの検討など、細胞株だから可能となるような貴重な役割をこれから果たすことができるのではと期待している。

Ⅲ. 川崎学園における臨床検査医学

1) 柴田先生と佐々木先生

川崎学園における臨床検査医学の歴史は古く、当時の山口県立医科大学・臨床病理学教授であった柴田進先生が川崎医大に招聘されたこ

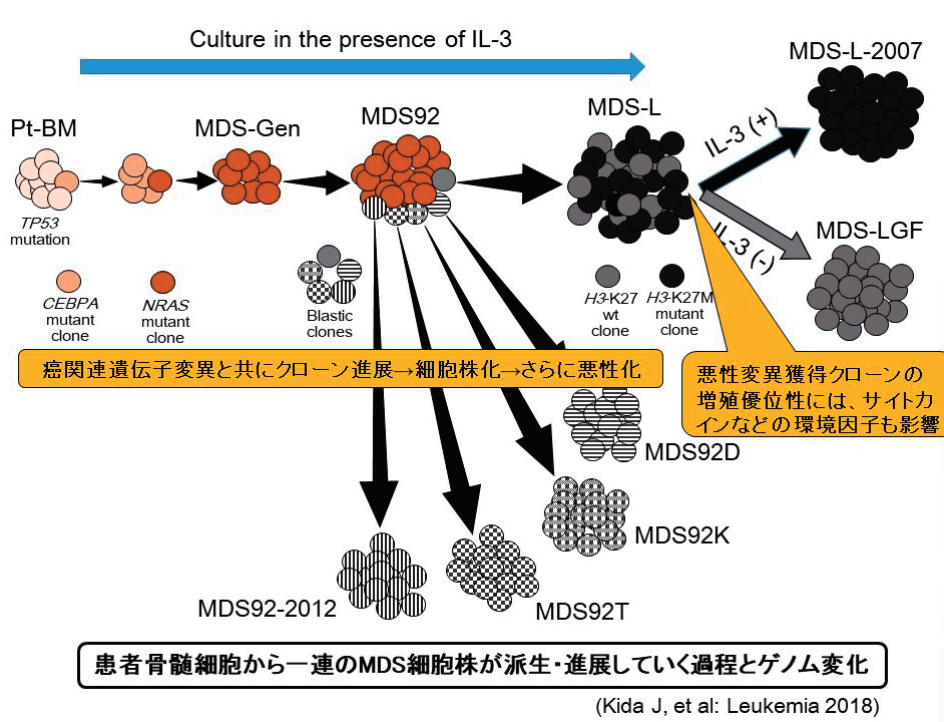


図4 患者骨髄細胞から一連のMDS細胞株が派生・進展していく過程とゲノム変化
ゲノム変異を獲得しながら細胞株化, さらに悪性転換していく過程を示す。MDS-LはヒストンH3-K27Mというドライバー変異をもつクローンと野生型クロンの混合細胞であったが, このドライバー変異を有し増殖旺盛なMDS-L-2007が分離される過程ではIL-3が必要で, IL-3非存在下ではむしろ同遺伝子野生型のMDS-LGFが生存した。

とから始まる。なお山口大で柴田先生の後任となられたのが前述した血液細胞アトラスの三輪史朗先生。筆者としては, 何かしら不思議なご縁を感じる。さて, 柴田先生は内科学教授, 病院長, のちに学長を歴任されたが, 特に力を入られたのが臨床検査の中央化と, 病態生化学, とりわけ独自の血液化学スペクトルを活用した検査診断“作法”の提唱と実践であった¹⁴⁻¹⁶⁾。筆者が川崎医大へ着任する数年前に逝去されたので, 筆者は不肖にして生前の柴田先生を存じ上げないが, 先生が遺された著書や論文, あるいは伝承等をもとに以下の記述を進めることをご容赦いただきたい。

知る人ぞ知る柴田先生の大きな業績の一つはヘモグロビンA_{1c}の発見であるが, 残念ながら

ら英文論文にされなかった¹⁷⁾。遅れて1968年にイランのSamuel Rahbarが同様の発見を国際誌に報告した¹⁸⁾ことから, 一般にはRahbarが第一発見者ということになっている。やはり重要なことは英文論文で発表しないといけなさと残念がられたそうである。また, 柴田先生は臨床検査医に求められる素養として以下のように述べておられる。「広く基礎医学, 周辺科学の進歩に目を通しその趨勢を心得ておくこと。学問と技術については厳しいけれども, どこかに抜けているところもあってユウモラスな人であるから, 是非お助けして一生懸命に働きたいと思わせることができれば, 大したものです。」

¹⁹⁾ 柴田先生は第25回(1978年)日本臨床検査医学会学術集会会長を務められた。

柴田先生の多くの門下生の中で、是非佐々木匡秀先生をご紹介しておきたい。佐々木先生は高知医科大学（現・高知大学医学部）臨床検査医学教授として赴任されたが、高知へ向かう途中瀬戸内海を渡った際に沿岸の工事現場でベルトコンベヤーが土砂を運搬している様子を見て検体搬送ベルトラインを思いつき、スタッフの“手作り”でそれを構築されたというのは有名なエピソードである。検体搬送システム・ベルトラインは2018年に国立科学博物館の未来技術遺産に登録された。佐々木先生は第45回（1998年）学術集会会長を務められたが、筆者は2002年に大阪で開かれた第49回学術集会の懇親会にて佐々木先生に初めてお会いして以来、何度か温かい激励のお言葉を頂くことができた。

2) 臨床検査からメッセージを

臨床検査は現代医療遂行の基盤であり、確かな臨床検査が確かな医療を保証する。そのためには臨床検査の精度保証に組織としての検査室マネジメントが加わり、臨床検査の品質確保が求められる。臨床検査の意義と責務が法律上に明記された今こそ、臨床検査に関わる諸組織・諸団体による『一致団結！臨床検査』が重要で

ある。

学外で講演等依頼された折には、川崎学園の全貌を見渡す航空写真を必ず紹介している（図5）。学園全体がチーム医療を体現していると言えよう。その中で筆者自身は医科大学と医療短期大学、その後医療福祉大学において臨床検査（医）学を主宰し、附属病院においては中央検査部を統括してきた。兼務に次ぐ兼務で正直言ってかなり大変であったが、ある意味では統合的な取り組みができる環境に身を置いていたともいえよう。

臨床検査関係の学会や研究会に出入りしてしばしば痛感するのは、ほとんどが臨床検査の「内輪」の人々の集まりに留まっていることである。これでは広がりようがない。臨床検査のユーザーの視点に立つこと、すなわち専門診療科との積極的なコミュニケーション、病理部門等との有意義な連携、それから今どきは学生をいかにうまく招き入れるかも重要マターとなってきた。これらのいくつかは最近の当学会でも導入されつつあり、今後のさらなる活性化に期待したい。

臨床医学や診療活動に関わる限り、誰しも臨



図5 川崎学園の全貌を見渡す航空写真
学園全体がチーム医療を体現しているといえよう。



- ・顕微鏡接眼部に i-NTER LENS をセットし、専用アダプターで iPhone を接続
- ・PCとiPhoneの双方で iVcam を起動
- ・ライトニングケーブルで iPhone とPCを接続
- ・PC側でZoomを立ち上げて、顕微鏡ライブ画像を画面共有

図6 コロナ禍の中で立ち上げた顕微鏡ライブ画像配信システム

顕微鏡と iPhone を接続する i-NTER LENS[®] という専用レンズ (マイクロネット社) を用いて、顕微鏡ライブ映像をオンライン配信できるという、コストパフォーマンスに優れたシステムである。

床検査から離れることはあり得ない。それくらい「当たり前の臨床検査」を当たり前たらしめるために臨床検査スタッフが日夜不断的の努力をしていること、診療側（もしくは患者・受診者等）が気づかない、あるいは想像もしていないデータに最初に遭遇する、つまり病気の第一発見者はしばしば臨床検査スタッフであることを常に意識し、臨床検査からメッセージを出すことに矜持の念を持ちたいものである。

最後に話題提供しておきたい。本執筆時点では依然として新型コロナウイルス感染症が蔓延状況で、かれこれ3年が経過したがなかなか終息の兆しが見られない。一方でインターネットを介した情報通信技術は著しい発展を遂げ、コロナ禍の中で Zoom に代表されるようなオンラインツールがもてはやされている。初の緊急

事態宣言が出された2020年初夏の頃、マイクロネット社の i-NTER LENS[®] という、顕微鏡に iPhone を接続して撮像できる特殊レンズの広告が目に留まり、面白半分に購入したところ鮮明な顕微鏡画像を得ることができた。次に思いついたのが、この顕微鏡ライブ画像を Zoom の画面共有に反映させ、インターネット経由で学外に配信するというものである（図6）。目の肥えた全国の血液マニアの方々にテスト配信したところ大好評を博し、リモートの顕微鏡観察・勉強会を立ち上げた。会はほぼ毎月定例で通算19回を数え、視聴者数は全国から100名ほどになる。厚労省班会議の中央診断にもこの方式を活用している。まさにわが国初の、テレهماتロジー（遠隔血液学）の実践であり、これも臨床検査からのメッセージと考えている²⁰⁾。

コロナ禍は未曾有の災厄であるが、その過程で創意工夫により、従来なら予想もしなかった飛躍的進歩を自ら構築することができた。コロナ禍における ICT 発展の産物の 1 例として、今後コロナ禍が去っても、新たな方式は根付いていくものと期待している。

これまでご指導いただいた恩師の方々、特発性造血障害に関する調査研究班及びその関連の先生方、一般社団法人日本臨床検査医学会、一般社団法人日本検査血液学会の方々、筆者の職場又は関連部署であった福井大学第一内科、京都大学血液腫瘍内科、同臨床病態検査学・附属病院検査部、川崎医科大学血液内科、同検査診断学・附属病院中央検査部、川崎医療福祉大学臨床検査学科の方々に深く感謝申し上げます。最後に家族の皆に感謝します。

参考文献

- 1) 通山 薫, 張替秀郎 編集: 血液細胞アトラス (第6版). 東京: 文光堂; 2018.
- 2) Tasaka T, Tohyama K, Kishimoto M, *et al.*: Myelodysplastic syndrome (MDS) with chromosome 5 abnormalities: a nation-wide survey in Japan. *Leukemia*. 2008; 22: 1874-1881.
- 3) Harada H, Watanabe M, Suzuki K, *et al.*: Lenalidomide is active in Japanese patients with symptomatic anemia in low- or intermediate-1 risk myelodysplastic syndromes (MDS) with a deletion 5q abnormality. *Int J Hematol*. 2009; 90: 353-360.
- 4) Tohyama K, Tsutani H, Ueda T, Nakamura T, Yoshida Y: Establishment and characterization of a novel myeloid cell line from the bone marrow of a patient with the myelodysplastic syndrome. *Br J Haematol*. 1994; 87: 235-242.
- 5) Tohyama K: Human factor-dependent leukemia cell lines. *Int J Hematol*. 1997; 65: 309-317.
- 6) 通山 薫. MDS細胞株とその亜株による研究応用. *血液内科*2019; 78: 731-736.
- 7) Matsuoka A, Tochigi A, Kishimoto M, Nakahara T, Kondo T, Tsujioka T, Tasaka T, Tohyama Y, Tohyama K: Lenalidomide induces cell death in an MDS-derived cell line with deletion of chromosome 5q by inhibition of cytokinesis. *Leukemia*. 2010; 24: 748-755.
- 8) Tsujioka T, Yokoi A, Itano Y, Takahashi K, Ouchida M, Okamoto S, Kondo T, Suemori S, Tohyama Y, Tohyama K: Five-aza-2'-deoxycytidine-induced hypomethylation of *cholesterol 25-hydroxylase* gene is responsible for cell death of myelodysplasia/leukemia cells. *Sci Rep*. 2015; 5: 16709 (e1-12).
- 9) Drexler HG, Dirks WG, MacLeod RAF: Many are called MDS cell lines: One is chosen. *Leuk Res*. 2009; 33: 1011-1016.
- 10) Starczynowski DT, Kuchenbauer F, Argiropoulos B, *et al.*: Identification of miR145 and miR146a as mediators of the 5q-syndrome phenotype. *Nat Med*. 2010; 16: 49-58.
- 11) Krönke J, Fink EC, Hollenbach PW, *et al.*: Lenalidomide induces ubiquitination and degradation of CK1 α in del (5q) MDS. *Nature*. 2015; 523: 183-188.
- 12) Sun J, He X, Zhu Y, *et al.*: SIRT1 Activation Disrupts Maintenance of Myelodysplastic Syndrome Stem and Progenitor Cells by Restoring TET2 Function. *Cell Stem Cell*. 2018; 23: 355-369.
- 13) Kida J, Tsujioka T, Suemori S, Okamoto S, Sakakibara K, Takahata T, Yamauchi T, Kitanaka A, Tohyama Y, Tohyama K: An MDS-derived cell line and a series of its

- sublines serve as an *in vitro* model for the leukemic evolution of MDS. *Leukemia*. 2018; 32: 1846-1850.
- 14) 柴田 進. 病態生化学, その基礎. 京都: 金芳堂; 1977.
 - 15) 柴田 進. 臨床病理学の過去, 現在および未来. *臨床病理*1974; 22: 471-474.
 - 16) 柴田 進. 検査中心の診断作法 臨床化学 そのいとぐち-たどりつき振りかえりみれば. *臨床病理*1979; 27: 397-398.
 - 17) 柴田 進, 宮地隆興, 上田 智, 武田 勇. 糖尿病患者の血液に見出される異常血色素様成分について. *日本血液学会雑誌*1962; 25: 579.
 - 18) Rahbar S: An abnormal hemoglobin in red cells of diabetics. *Clin Chim Acta* 1968; 22: 296-298.
 - 19) 柴田 進. 私の理想 検査に託するもの. *臨床病理*1993; 41: 59-62.
 - 20) 通山 薫: 身近で始める tele-imaging (顕微鏡ライブ画像配信) ~コロナ禍の中からのメッセージ. *日本医療検査科学会誌 (医療検査と自動化)* 46 (5): 527-530, 2021.