

1. 消化管間葉系腫瘍の分類の変遷

- 1-1. 初期（平滑筋芽腫の概念の導入まで）
- 1-2. Stromal tumorの概念の導入とRosaiの分類
- 1-3. KITを中心とした消化管間葉系腫瘍の分類

消化管間葉系腫瘍の分類

- 1. Gastrointestinal Stromal Tumor(GIST): 全体の80～90%
 - 2. 平滑筋腫瘍: 全体の10～20%
 - 3. 神経性腫瘍: 全体の～5%
 - 4. その他
-

1 . 消化管間葉系腫瘍の分類の変遷

1-1. 初期(平滑筋芽腫の概念の導入まで)

POINT

1970年頃以前までは、消化管筋層から発生する間葉系腫瘍のほとんどは平滑筋腫瘍と考えられていた。しかしこれらの中には典型的な平滑筋腫瘍とは異なって、核周囲に空胞や淡明な領域をもつ上皮様の腫瘍が存在し、この腫瘍の性質がいかなるものかが問題となったが、Stoutはこのような腫瘍をleiomyoblastoma(平滑筋芽腫)と呼ぶことを提唱した。

現在、gastrointestinal stromal tumor(GIST)は、腫瘍の特殊性から1つの腫瘍型として認識されるようになった。しかし、ここに至るまでにはさまざまな議論や混乱があった。ここでは、まず消化管間葉系腫瘍の分類の歴史的背景について整理したい。

1970年頃以前までは、消化管筋層から発生する間葉系腫瘍のほとんどは平滑筋腫瘍と考えられていた。平滑筋組織が成分のほとんどを占める消化管筋層から腫瘍が発生し、また通常腫瘍細胞は紡錘状形態を示していることから、これは当然のこととみなされていたわけである。しかし、これらのいわゆる平滑筋腫瘍の中には、子宮や皮膚にみられる紡錘状細胞からなる典型的な平滑筋腫瘍とは異なって、しばしば核周囲に空胞や淡明な領域をもつ上皮様の光学顕微鏡像を呈するものが含まれていることが問題となった(図1-1)。消化管のみに特殊な平滑筋腫瘍がみられることに関して、これらの腫瘍が平滑筋由来であるという考えに対して疑問をもつものもあったが、あからさまに異を唱えることは容易ではなかった。当時の外科学病理学の権威であったStoutは、1962年にこのような形態を示したものも平



図1-1 核周囲の空胞化が目立つ
消化管間葉系腫瘍

滑筋腫瘍の一種であると考え (bizarre) leiomyoblastoma (平滑筋芽腫) と呼ぶことを提唱した。このようにして消化管の間葉系腫瘍は、異型の目立たない平滑筋腫 (leiomyoma) , 異型が強く悪性と考えられる平滑筋肉腫 (leiomyosarcoma) , そして多くは良性の経過をたどるが、ときに転移のみられることもある上皮様形態を示す平滑筋芽腫 (leiomyoblastoma) に分類されていたわけである。

しかしながら、この平滑筋芽腫という用語は必ずしも全ての病理学者に受け入れられていたわけではなく、類上皮平滑筋腫 (epithelioid leiomyoma) や類上皮平滑筋肉腫 (epithelioid leiomyosarcoma) として分類する病理学者もいた。現時点から考えると、平滑筋腫と分類されていたなかには、おそらく本当の平滑筋腫と比較的異型の目立たないGIST、神経鞘腫が含まれていたと思われ、平滑筋芽腫と分類されていたなかには、上皮様形態を示したGISTが含まれ、平滑筋肉腫と分類されていたなかには、異型の強いGISTとごくわずかに存在する本当の平滑筋肉腫が含まれていたものと考えられる。

いずれにしても、本来あまり性質に違いのないGISTが大部分を占めていた消化管間葉系腫瘍を細分類したものであり、また腫瘍は必ずしも均一な組織像をとらず多彩な複合像を示すものが多いことから、分類は病理学者によってバラバラであったものと思われる。

1 . 消化管間葉系腫瘍の分類の変遷

1-2. Stromal tumorの概念の導入とRosaiの分類

POINT

1970年前後からの電子顕微鏡の導入と1980年頃からの免疫組織化学の適応により消化管間葉系腫瘍の多くが平滑筋細胞としての特徴像を有していないことが明らかとなり、消化管間葉系腫瘍をstromal tumorと呼ぶことが提唱された。そしてRosaiは消化管に発生する非上皮性腫瘍すべてを広義のGISTとし、GISTをsmooth muscle type, neural type, combined smooth muscle-neural type, uncommitted typeなどに分類した。

1970年前後から病理診断に電子顕微鏡が導入されるようになって、消化管間葉系腫瘍の多くが平滑筋細胞としての特徴像を有していないことが明らかとなってきた。電子顕微鏡導入の初期には、平滑筋細胞に特異的ではなくても平滑筋細胞でもみられる所見があるだけで、消化管間葉系腫瘍の大部分が平滑筋細胞と同じ特徴をもつというように報告されたこともあった。しかし、電子顕微鏡による観察が積み重ねられると、消化管の間葉系腫瘍の多くは明らかな平滑筋への分化像を示さないことが一般的な認識となっていった。また1980年頃からは、免疫組織化学が病理診断に適応されるようになり、電子顕微鏡での見解と同様に消化管の間葉系腫瘍の多くは明らかな平滑筋への分化マーカーを示さないことが明らかとなってきた。このような流れのなかで、消化管間葉系腫瘍をstromal tumorと呼ぶことが提唱された。そして1996年に出版された外科病理学の最も標準的な教科書であるAckerman's Surgical Pathology第8版では、Rosaiが消化管に発生する非上皮性腫瘍すべてを広義のGISTとし、筋原性マーカーをもつものをGIST, smooth muscle type, 神経原性マーカーをもつものをGIST,

neural type, 筋原性マーカーと神経原性マーカーの両者をあわせもつものをGIST, combined smooth muscle-neural type, どちらの分化マーカーももたないものをGIST, uncommitted typeと分類した。

一般的に、腫瘍の分類は最も腫瘍の特徴を表しているマーカーを中心にして行われるが、多くの病理学者が分類の決め手として納得できるような特異的なマーカーがそれまではなかった。そこで末梢的・非特異的なマーカーをさまざまに組み合わせて分類を行った結果、腫瘍の本質とは別の次元で分類されることになり、複雑化してわかりにくくなっていったのである。たとえば α -smooth muscle actin (α -SMA) が良い例である。この必ずしも平滑筋細胞への分化を意味するとは言い難いマーカーの発現の有無に従って腫瘍を分類すると、さまざまな腫瘍が平滑筋細胞への分化を示す腫瘍としてグループ化されてしまうことになった。わが国において、2003年現在においても消化管間葉系腫瘍の分類が混乱しているのは、いまだにこのRosaiの分類が世界標準であると誤解していることによるものであるが、実際にはこの分類はすでに遺物と化した。

1 . 消化管間葉系腫瘍の分類の変遷

1-3. KITを中心とした消化管間葉系腫瘍の分類

POINT

1990年代半ばにCD34が紡錘状形態の腫瘍にも上皮様形態の腫瘍にも発現していることが示され、形態は異なるが、腫瘍の本質は同じであることが示唆された。そして1998年に*c-kit*遺伝子産物(KIT)が消化管間葉系腫瘍のある一群に発現していることが明らかにされ、典型的な平滑筋腫や神経鞘腫以外の消化管間葉系腫瘍の共通の一群、すなわち現在のGISTがほぼ100%診断可能となった。

現在世界的に流布している分類は、表1-1に示すように単純明快である。混乱していた消化管間葉系腫瘍の分類をこのように変化させた知見は、1998年にみつけられたGISTにおける*c-kit*遺伝子産物(KIT)の発現である。

少しさかのぼるが、KITがマーカーとしてみつかる前の1990年代半ばに、典型的な平滑筋腫や神経鞘腫には発現がみられず、その他の消化管間葉系腫瘍の多くに発現がみられるマーカーがみつかった。そのマーカーはCD34で、これにより紡錘状形態の腫瘍も上皮様形態の腫瘍も、光学顕微鏡上での形態はかなり異なるものの、腫瘍の本質は同一である可能性が示唆された。しかし、典型的な平滑筋腫や神経鞘腫以外の消化管間葉系腫瘍(現在のGISTに分類される腫瘍)のうち約70%にしか陽性にならないために、マーカーとしては不完全であった。残りの約30%の腫瘍は同じグループに入れるべきものであるのか、形態的には似ているが実際には全く異なった性質の腫瘍であるのかが確定できなかったわけである。

このような状況の中でGISTにおけるKITの発現がみつかり、このマーカーを用いることにより典型的な平滑筋腫や神経鞘腫以外の消化管間葉系

表1-1 消化管間葉系腫瘍の分類

1. Gastrointestinal Stromal Tumor(GIST): 全体の80 ~ 90%
2. 平滑筋腫瘍: 全体の10 ~ 20%
3. 神経性腫瘍: 全体の ~ 5%
4. その他

腫瘍のなかの共通の一群，すなわち現在のGISTをほぼ100%分離することができるようになった。その意味で，KITはほとんどのGISTをグループ化できるきわめて有用なマーカーであるといえる。

用語解説

c-kit遺伝子

受容体型チロシキナーゼであるKITをコードする癌原遺伝子で，KITに対するリガンドはSCF(stem cell factor)。GISTにおいて高頻度で突然変異をきたしており，変異c-kit遺伝子にコードされたKITはSCFの刺激がなくても恒常的にチロシン残基のリン酸化を促し，細胞の癌化の要因となる。