

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
枝川 豪	主査 教授 樋口 和秀 副査 教授 谷川 允彦 副査 教授 岡田 仁克 副査 教授 瀧内 比呂也
主論文題名 胃 GIST (gastrointestinal stromal tumor) の臨床病理学的研究 (A clinicopathological study of gastrointestinal stromal tumors in the stomach)	
学位論文内容の要旨	
<p>《目的》</p> <p>従来、消化管に発生する間葉系腫瘍の大多数は、筋層より発生した紡錘型細胞からなる腫瘍で、筋原性腫瘍や神経原性腫瘍に分類されていた。しかし、電子顕微鏡による観察や免疫組織化学的手法が進み、消化管間葉系腫瘍の大多数は平滑筋の形質を持たないことが明らかになった。1983年に Mazur らが、平滑筋や神経細胞への分化を示さない胃の間葉系腫瘍を gastric stromal tumor と提唱した。以後、小腸や大腸の間葉系腫瘍にも同様の所見がみられることが判明し、消化管間葉系腫瘍を総称して、GIST (gastrointestinal stromal tumor) と呼ぶようになった。Rosai らは GIST を免疫組織化学的に smooth muscle type、neural type、combined smooth muscle-neural type、uncommitted type に分類し、uncommitted type を狭義の GIST とした。しかし、uncommitted type を診断するためのマーカーがなく、また細胞起源や発育分化が不明であったため、GIST を診断する臨床医、病理医にとって混乱を招く分類であった。ところが 1998 年に典型的な筋原性腫瘍や神経原性腫瘍以外の間葉系腫瘍すなわち Rosai の分類で言う uncommitted type のほとんどに c-kit 遺伝子産物 (KIT) が発現していることがわかり、現在、KIT と CD34 のどちらかが陽性である場合 (筋性、神経性マーカーの染色の有無とは無関係) を GIST と診断している。これまでの GIST 研究の対象は大多数が 10mm 以上の腫瘍形の大きな GIST であり、10mm 未満の小さな GIST についての検討はほとんどなされていない。特に、発生初期の状態に近い 5mm 以下の GIST の研究は皆無といってよく、GIST の発生・初期発育に関する組織学的知見はほとんど得られていない。</p> <p>当施設では、胃の切除材料は全割して切り出し、詳細な病理学的診断を行なっている。その結果、臨床的・肉眼的には捉えられない、10mm 未満の顕微鏡的な間葉</p>	

系腫瘍が多数発見され、その中には GIST も少なからず認められる。そこで、本研究は、これらの発生初期段階に近い腫瘍径の小さな GIST の病理組織学的特徴を詳細に検討することにより、GIST の発生と初期発育を解明することを目的として行なった。

《方 法》

胃間葉系腫瘍 258 病変（臨床的間葉系腫瘍が 64 病変、顕微鏡的間葉系腫瘍 194 病変）を対象に免疫染色を行い、KIT か CD34 の一方もしくは両方が陽性の GIST、KIT と CD34 の双方が陰性で S-100 陽性の神経原性腫瘍(NT)、KIT と CD34 の双方が陰性で desmin 陽性の筋原性腫瘍(MT)の 3 群に分類した。GIST は S-100, desmin いずれも陰性の pure type(p-GIST)と、S-100, desmin の少なくとも一方が陽性の hybrid type(h-GIST)に亜分類した。各群に対して、以下の臨床病理学的項目の検討を行った。

1. 腫瘍径
2. 腫瘍の占拠部位
3. 腫瘍の壁在占拠部位
4. HE 染色における GIST と MT の組織学的所見の比較

GIST と MT の HE 染色標本を用いて、以下の組織所見の有無を検討した。

- a) 上皮様配列
- b) 錯綜配列
- c) 柵状配列
- d) 核縦横比
- e) 核端形状
- f) 核周囲空胞
- g) 細胞質淡好酸性

《成 績》

GIST 104 病変(p-GIST 61 病変、h-GIST 43 病変)、MT 146 病変、NT 8 病変であった。臨床的 GIST 53 病変(p-GIST 49 病変、h-GIST 4 病変)、顕微鏡的 GIST 51 病変(p-GIST 12 病変、h-GIST 39 病変)であった。平均腫瘍径は臨床的 GIST が 35.8mm、顕微鏡的 GIST が 5.1mm で、臨床的 GIST は顕微鏡的 GIST より有意に腫瘍径が大きかった ($p < 0.01$)。顕微鏡的 GIST の発見率は 5.6% で、文献的な臨床的 GIST の発生頻度に比べて著しく高い値であった。顕微鏡的 GIST は、臨床的 GIST に比して有意に h-GIST の頻度が高かった ($p < 0.01$)。GIST, MT ともに胃上部の固有筋層内輪筋に存在する頻度が高かった。GIST と MT の組織学的鑑別診断に有用な所見は、細胞質淡好酸性、柵状配列、核端形状鋭、核縦横比 3 未満であり、この順序で重要度が高いことを示した。

《考察と結論》

h-GIST は KIT 陽性の細胞と、S-100 あるいは desmin 陽性細胞の集合体で、多クローン性の病変と考えられ、真の腫瘍ではなく、過形成性病変の可能性が示唆された。また、顕微鏡的 GIST あるいは h-GIST は家族性多発性 GIST に合併する Cajal 介在細胞の過形成と同様に、臨床的 GIST の前駆病変である可能性が示唆され、臨床的 GIST 発生の危険因子としても重要であると推察された。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	乙第号	氏名	枝川豪
論文審査担当者		主査 教授 樋口 和秀	
		副査 教授 谷川 允彦	
		副査 教授 岡田 仁克	
		副査 教授 瀧内 比呂也	
主論文題名			
胃 GIST (gastrointestinal stromal tumor) の臨床病理学的研究 (A clinicopathological study of gastrointestinal stromal tumors in the stomach)			
論文審査結果の要旨			
<p>申請者は、胃 GIST の臨床病理学的特徴や組織発生を明らかにするために、外科的切除された胃間葉系腫瘍の 258 病変を対象として、病理学的検討を行い、以下の知見を得ている。</p> <p>1) GIST、平滑筋腫ともに、U 領域(胃上部)の固有筋層内輪筋内に存在する頻度が有意に高く、胃内局在に差はなかった。このことは、多分化能を有する間葉系の未分化幹細胞を起源とするという説の傍証となると考えられた。</p> <p>2) 顕微鏡的 GIST の多くは S-100 あるいは desmin が陽性である GIST (hybrid-GIST) であり、真の腫瘍ではなく、Cajal 介在細胞の方向へ分化を伴う間葉系幹細胞の過形成性病変の可能性が示唆された。</p> <p>3) 顕微鏡的 GIST は、臨床的 GIST の前駆病変であり、臨床的 GIST 発生の危険因子として重要である可能性が示唆された。</p> <p>これまで GIST の発生・初期発育に関しての病理組織学的知見はほとんど得られていなかったが、本研究では、切除胃標本の詳細な解析により胃 GIST の発生、発育過程を検討し、発生母細胞として多分化能を有する間葉系の未分化幹細胞を起源とする説を支持する結果であった。本研究は胃 GIST の組織発生や初期発育像の解明に新たな臨床病理学的な知見を加えるものと考えられる。</p> <p>以上により、本論文は本学学位規程第 3 条第 2 項に定めるところの博士(医学)の学位を授与するに値するものと認める。</p> <p>(主論文公表誌)</p> <p>大阪医科大学雑誌 第 68 卷(2 号):44-53 頁, 2009</p>			