

GIST の診断に有用な免疫染色

社会医療法人財団大和会 東大和病院 病理細胞診断科
河村淳平, 傳田珠美, 原田邦彦, 桑尾定仁

【はじめに】

消化管に発生する間葉系腫瘍は、消化管間質腫瘍 (gastrointestinal stromal tumor; GIST), 平滑筋腫瘍, あるいは神経鞘腫などが知られている。この中で発生頻度のもっとも高い腫瘍が GIST である。

GIST は消化管壁の筋間神経叢に局在する kit 陽性のカハール介在細胞 (intestinal cell of Cajal ; ICC) が起源と考えられており, 50 代男性の胃粘膜下 (体上部) 腫瘍としての発生が多い (図 1)。

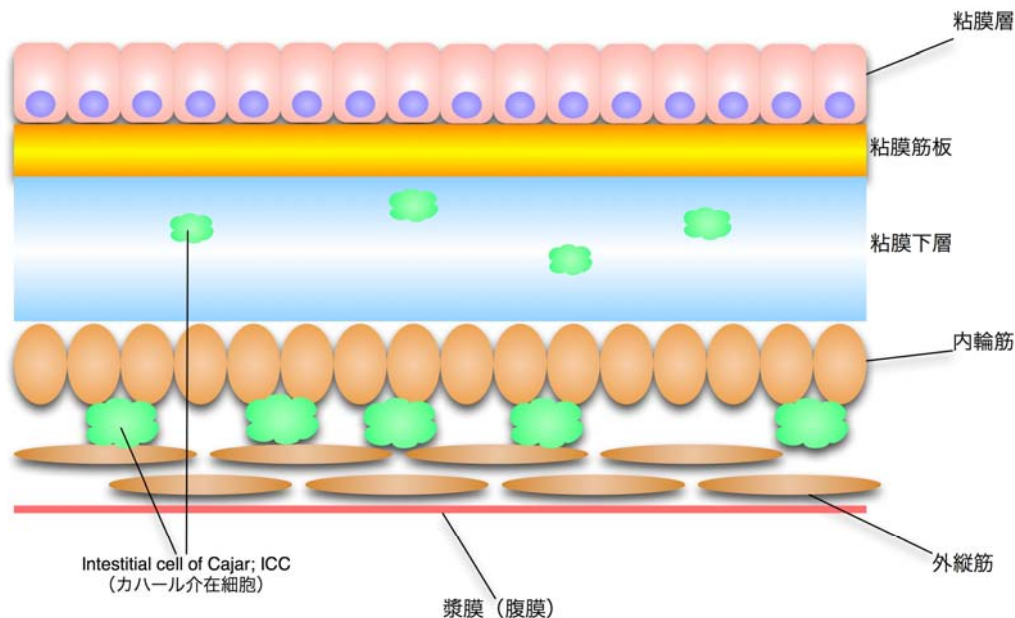


図 1 消化管壁の構造 (模式図)

GIST は消化管粘膜下の粘膜下層および筋層に存在するカハール介在細胞が発生起源と考えられている。

肉眼的に GIST は、境界明瞭で、被膜を有した症例が多く、また断面では黄白色調を呈するものが多い。組織学的には、細胞の形態、配列パターンから紡錘形細胞型、類上皮型および混合型に分類される。紡錘形細胞型は、束状配列とその交錯像を示し細胞質は好酸性で、葉巻状あるいは棍棒状の均一な核を有している。類上皮型は、比較的ひろい細胞質を有し、円形～類円形の核で、その細胞配列も上皮様の胞巣を形成する。

【GIST の病理学的診断】

GIST は c-kit 遺伝子および PDGFRα 遺伝子の突然変異の存在が示されており、基本的にどちらか一方の遺伝子にしか突然変異は存在せず、どちらの遺伝子変異もない特殊な GIST を除いては免疫染色において c-kit 陽性と判断できるものが大部分を占める。当院で行っている GIST 疑いの spindle cell tumor に対する免疫染色を表 1 に示す。

表 1 GIST 疑いの紡錘形細胞腫瘍に対する免疫染色

Antibody	Source	Clone	Antigen retrieval
c-kit (CD117)	Nichirei	polyclonal	Heating EDTA (pH 8.0)
CD34	Nichirei	NU-4A1	None
Desmin	Nichirei	D33	None
S-100	Nichirei	polyclonal	None
Vimentin	Nichirei	V9	Heating CB (pH6.0)
α -SMA	Nichirei	1A4	None

α -SMA: α -smooth muscle actin, CB: Citrate buffer

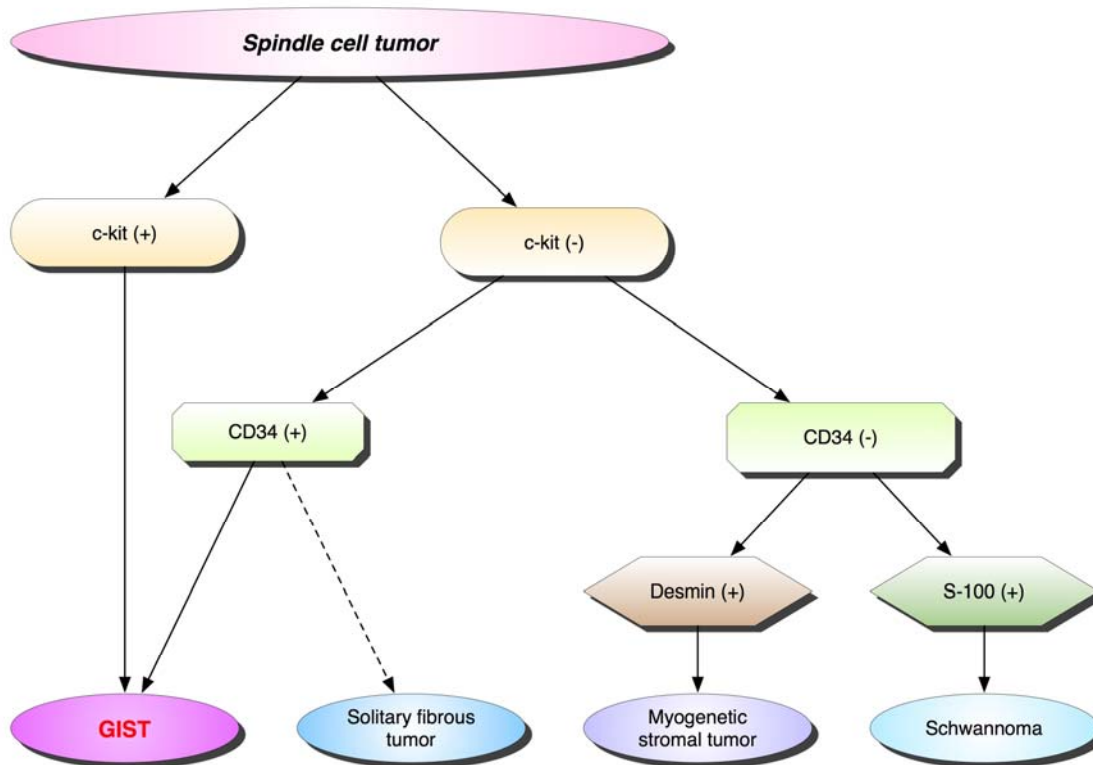


図 2 免疫染色による診断フローチャート

消化管間葉系腫瘍の免疫染色による診断フローチャート。消化管間葉系腫瘍は、GIST、平滑筋腫瘍および神経鞘腫の 3 種類に分類され、これらは c-kit, CD34, desmin, S-100 などの免疫染色によりほぼ鑑別することが可能となる。

GIST と鑑別が必要な腫瘍として、平滑筋腫瘍、神経鞘腫、孤在性線維性腫瘍などが挙げられ、免疫染色を行うことで鑑別が可能である。(図 2)

- ① 平滑筋腫瘍 (平滑筋腫 ; leiomyoma, 平滑筋肉種 ; leiomyosarcoma)
Desmin, α -SMA が陽性, c-kit, CD34 および S-100 は陰性となる。
- ② 神経鞘腫 (schwannoma)
S-100 が陽性, c-kit, desmin および α -SMA が陰性, CD34 は約半数が陽性となる。
- ③ 孤在性線維性腫瘍 ; solitary fibrous tumor
CD34 が陽性, c-kit, desmin および α -SMA が陰性, S-100 は約 1/4 の症例が陽性となる。

【生物学的悪性度(リスク分類)】

GIST を組織学的に良性, 悪性と分類するのではなく, 腫瘍の再発や転移の危険度を予測して, 高リスク, 中リスク, 低リスクと分類するようになってきた. その際の指標として腫瘍径と核分裂数がよく用いられている. また, 核分裂数の代わりに MIB-1 標識率を用いられることもあり, 当院では腫瘍径と核分裂像および MIB-1 標識率を用いた悪性度分類を併用している (図 3, Photo.6).

MIB-1 labeling Index	腫瘍径		
	< 5cm	5 -10 cm	>10 cm
< 10%	Low	Intermediate	High
>= 10%	High	High	High

図 3 腫瘍径と MIB-1 標識率を用いた GIST のリスク分類

【c-kit 陰性の GIST の診断に有用な抗体(DOG-1)】

最近 DOG-1 (Discovered on GIST-1)が発売され, c-kit 陰性 (もしくは弱陽性) の GIST, すなわち多くの PDGFR α 遺伝子突然変異例の GIST が捉えられやすくなってきた. PDGFR α 遺伝子突然変異例もイマチニブによる治療の適応となるため, 今後の多くの施設で DOG-1 の染色が広まることが期待される (Photo.7).

【GIST 染色例】

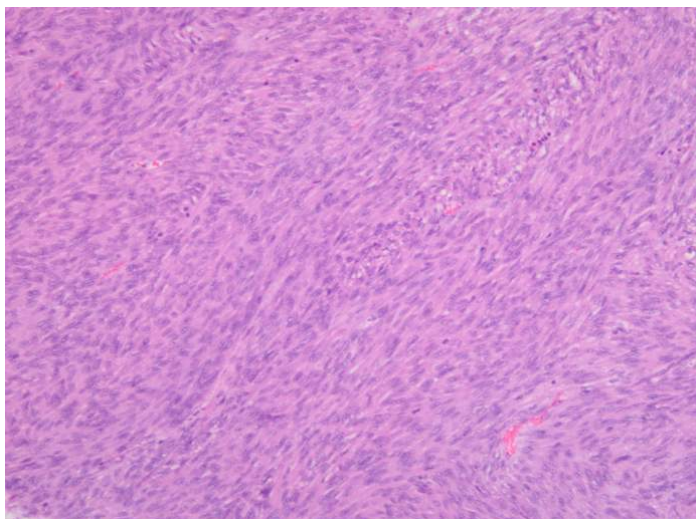


Photo.1 HE ×10

紡錘形細胞型 GIST. 細胞質は好酸性で, 葉巻状や棍棒状の核が束状配列を示している.

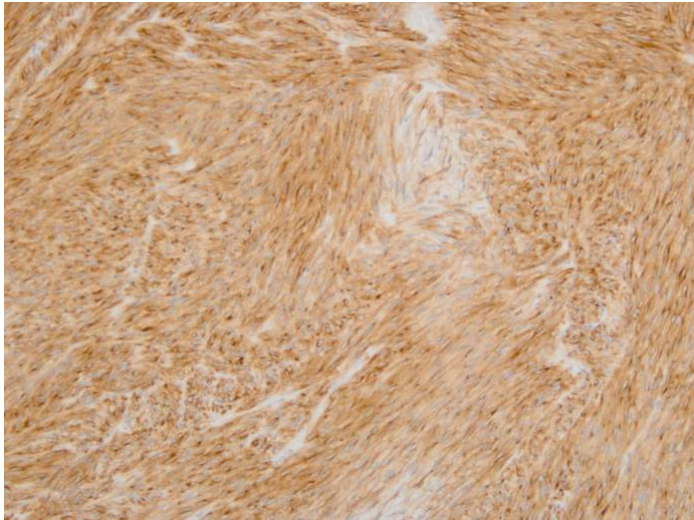


Photo.2 c-kit (ニチレイバイオサイエンス,
polyclonal) ×10

Photo.1 と同一症例 (紡錘形細胞型 GIST).
c-kit がびまん性に腫瘍細胞の細胞質に陽性を示している.

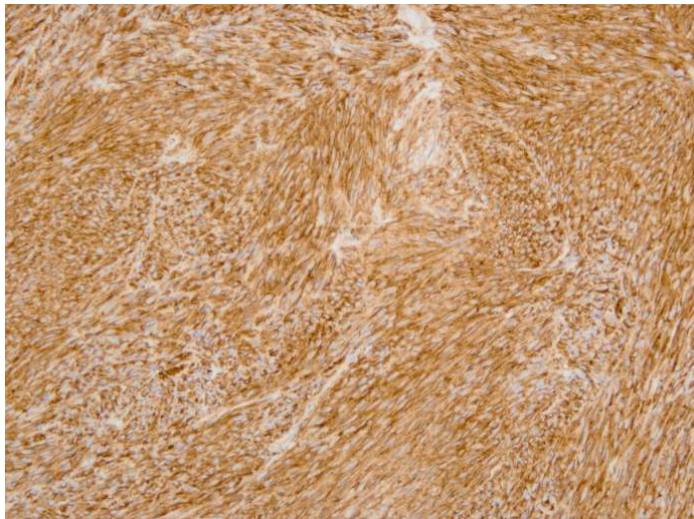


Photo.3 CD34 (ニチレイバイオサイエンス,
clone: NU-4A1) ×10

Photo.1 と同一症例 (紡錘形細胞型GIST).
CD34 がびまん性に腫瘍細胞の細胞質に陽性を示している.

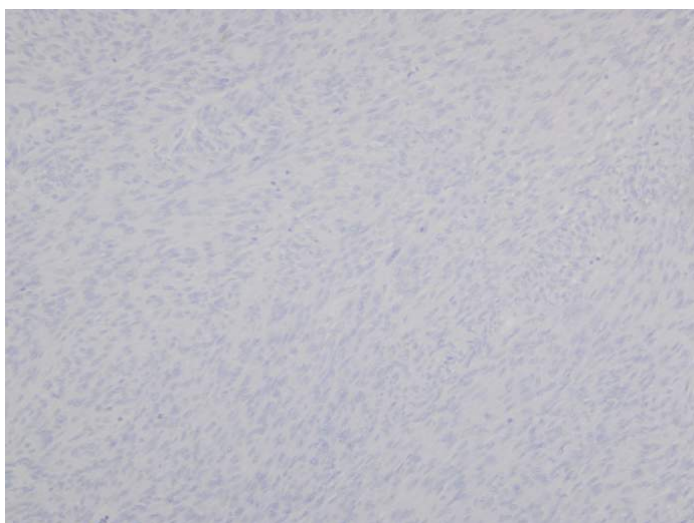


Photo.4 Desmin (ニチレイバイオサイエンス,
clone: D33) ×10

Photo.1 と同一症例 (紡錘形細胞型GIST).
DesminはGISTに対して陰性となる.

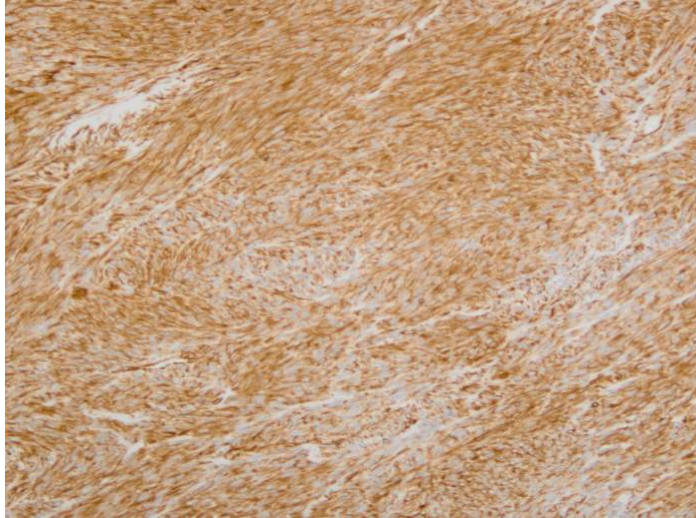


Photo.5 Vimentin (ニチレイバイオサイエンス,
clone: V9) ×10

Photo.1 と同一症例 (紡錘形細胞型 GIST).
Vimentin がびまん性に腫瘍細胞の細胞質に
陽性を示している.

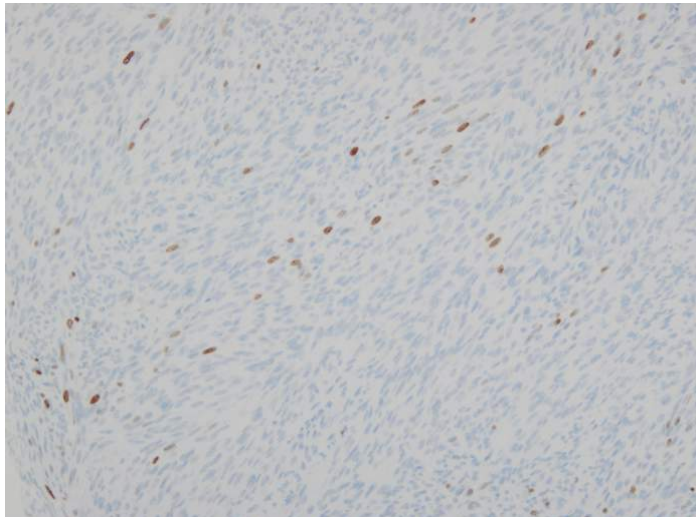


Photo.6 Ki-67 (clone: MIB-1) ×10

Photo.1 と同一症例 (紡錘形細胞型 GIST).
腫瘍細胞の一部の核に陽性を示し, MIB-1 標
識率は 10%

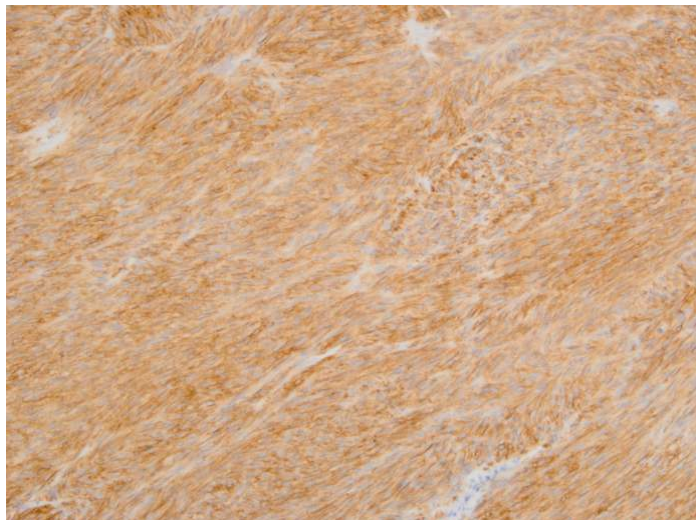


Photo. 7 DOG-1 (ニチレイバイオサイエンス,
clone: SP31)

Photo.1 と同一症例 (紡錘形細胞型 GIST).
DOG-1 がびまん性に腫瘍細胞の細胞質に陽性
を示している.

【おわりに】

GISTの診断に有用な免疫染色について解説した。本稿がGIST診断に一助となれば幸いである。

【参考文献】

1. Weiss SW, Goldblum JR: *Soft Tissue Tumors*. St Louis, Mosby, 2001
2. GISTの診断と治療 GIST研究会編集 東京, エルゼビア・ジャパン株式会社, 2006
3. 桑尾定仁. GISTにおけるKIT蛋白免疫染色の多施設間コンペ標本評価. *病理技術* 70: 67-71, 2004
4. Hasegawa T, Matsuno Y, Shimoda T, Hirohashi S. Gastrointestinal stromal tumor: consistent CD117 immunostaining for diagnosis, and prognostic classification based on tumor size and MIB-1 grade. *Hum Pathol* 33: 669-676, 2002
5. West RB, Corless CL, Chen X, Rubin BP, Subramanian S, Montgomery K, Zhu S, Ball CA, Nielsen TO, Patel R, Goldblum JR, Brown PO, Heinrich MC, van de Rijn M. The novel marker, DOG1, is expressed ubiquitously in gastrointestinal stromal tumors irrespective of KIT or PDGFRA mutation status. *Am J Pathol* 165: 107-113, 2004