

Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) の概念の変遷

横井 公良^{1,2} 田中 宣威^{1,2} 石川 紀行^{1,2}瀬谷 知子^{1,2} 大秋 美治³ 田尻 孝¹¹ 日本医科大学大学院医学研究科臓器病態制御外科学² 日本医科大学千葉北総病院外科³ 日本医科大学千葉北総病院病理病理部

The Transition of the Concept of Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST)

Kimiyoshi Yokoi^{1,2}, Noritake Tanaka^{1,2}, Noriyuki Ishikawa^{1,2}, Tomoko Seya^{1,2}, Yoshiharu Ohaki³ and Takashi Tajiri¹¹Surgery for Organ Function and Biological Regulation, Nippon Medical School Graduate School of Medicine²Department of Surgery, Chiba-Hokusoh Hospital, Nippon Medical School³Division of Surgical Pathology, Chiba-Hokusoh Hospital, Nippon Medical School

Abstract

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) is generally defined as a mesenchymal tumor that consists of spindle-shaped or epithelioid cells, originates in the gastrointestinal tract, and immunohistochemically expresses c-kit and/or CD34, regardless of myogenic and neurogenic markers. Gastrointestinal mesenchymal tumors are generally diagnosed as the submucosal tumors. Most of these tumors were histologically diagnosed as myogenic or neurogenic tumors. However, with the development of immunohistochemistry in the 1980s, we were able to clearly distinguish between myogenic tumors and neurogenic tumors. This new ability also resulted in the development of a new concept of the tumor that could not be classified into either of them. The tumor is, in fact, GIST. However, a quarter of a century was required for the concept and the treatment of GIST to be established. Because of four breakthroughs (1. the development of immunohistochemistry, 2. the classification in Ackerman's Surgical Pathology, 3. the derivation from interstitial cells of Cajal and 4. the high efficacy of imatinib mesylate) during this time, the concept of GIST has changed greatly.

On the other hand, the resistance to imatinib in GIST has gradually increased, and new problems have arisen. The further development of drugs (five kinds of drugs such as SU 11248 are undergoing clinical trials) is awaited.

(日本医科大学医学会雑誌 2006; 2: 186-191)

Key words: GIST, c-kit, ICCs, imatinib mesylate, Malinant GIST

はじめに

消化管に発生する間葉系腫瘍あるいは非上皮性腫瘍

は、実地臨床においては一般的に粘膜下腫瘍と診断される(図1)(間葉系腫瘍は発生学から、非上皮性腫瘍は組織形態学からきた用語で両者はほぼ同義語として扱われる。また、粘膜下腫瘍は臨床学からきた用語で

Correspondence to Kimiyoshi Yokoi, Department of Surgery, Chiba-Hokusoh Hospital, Nippon Medical School, 1915 Kamagari, Inba-mura, Inba-gun, Chiba 270-1694, Japan

E-mail: kimiyoko@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

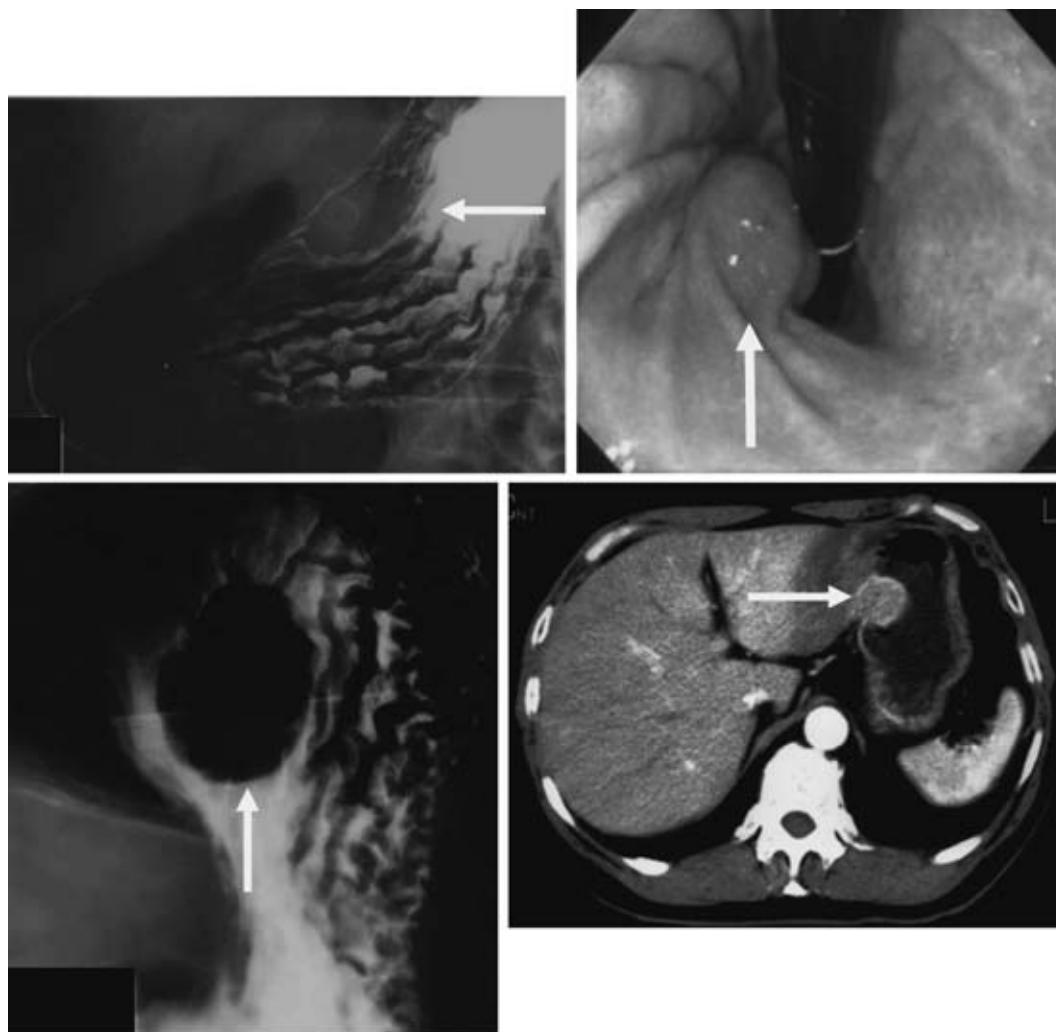


図1 50歳, 男性, 胃 GIST の症例. Upper GIS (左上, 左下) および FGS (右上) から胃体上部, 前壁, 小弯側寄りに, 約 5cm 大の典型的な粘膜下腫瘍 (「→」で示す) と診断され, また CT (右下) により胃内腔に発育する (「→」で示す) Intraluminal type と診断される.

ある.). 消化管壁は筋肉組織, 神経組織, リンパ組織, 脂肪組織, 線維組織, 血管組織で構成されている. それらが腫瘍化し, 良性であれば Leiomyoma, Schwannoma, Lymphangioma, Lipoma, Fibroma, Hemoangioma などとなり, 悪性であれば Sarcoma となるのは周知のことである. 従来, これらのうち spindle cell type あるいは epitheloid cell type を呈する腫瘍はほとんどが筋原性腫瘍 (Leiomyoma, Leiomyosarcoma, Leiomyoblastoma など), そして少数ながら神経原性腫瘍 (Schwannoma など) と診断されていた. ところが 1980 年代頃より免疫組織化学が病理診断に導入されたことにより, 平滑筋系マーカーあるいは神経系マーカーに染色されない, つまり平滑筋系あるいは神経系どちらにも分化を示さない腫瘍の存在が浮かび上がってきた. その腫瘍がまさに GIST (Gastrointestinal Stromal Tumor, 消化管間質

系腫瘍) である. GIST の概念, 治療がほぼ確立するまでにはほぼ 4 半世紀の時間が費やされ, GIST という用語, 概念が臨床家に広く知られるようになったのは, つい最近 4, 5 年前のことである. この 4 半世紀の間に GIST の疾患概念は大きく変遷し, その過程において Breakthrough が 4 回あることから, 本稿ではその 4 つの Breakthrough について年代順を追いつながり GIST の概説をする. また, 現在における GIST の定義および悪性 GIST の判断基準についても述べることにする.

本論に入る前に GIST の関連用語を以下に列挙する.

1. GIMT (Gastrointestinal Mesenchymal Tumor)
2. GIPACT (Gastrointestinal Pacemaker Cell Tumor)
3. GANT (Gastrointestinal Autonomic Nerve Tumor)

4. SMT (Submucosal Tumor)
5. ICCs (Interstitial Cells of Cajal)
6. Immunohistochemical stain
 - 1) S-100 Protein
 - 2) α -SMA (Smooth Muscle Actin)
 - 3) Desmin
 - 4) CD-34
 - 5) c-kit (CD-117, c-kit Protein, KIT)
 - 6) Ki-67 (MIB-1)
7. Imatinib Mesylate (STI571, Tyrosine kinase inhibitor, Glivec[®])
8. Exon 11
9. PDGFR α (Platelet derived Growth Factor Receptor α)
10. ……

他にも多くの関連用語があるが、上記にとどめる。

Breakthrough [1]: 免疫組織化学の進歩

免疫組織化学は1980年代前半と1990年代前半の2つの時期に大きく進歩したことから、2つに分けて述べる。

第I期 (1980年代前半)

1980年以前、spindle cellを主体とする消化管の間葉系腫瘍はほとんどがLeiomyomaあるいはLeiomyosarcomaと診断されていた。1981年S-100蛋白¹が神経原性腫瘍のマーカーとなることが報告されたことにより、筋原性と神経原性の腫瘍の鑑別が容易になった。さらに平滑筋系マーカー(Desmin, α -SMA)も導入され、免疫染色が強力な補助診断となった反面、従来のH-E染色における診断との乖離、相反が生じた。つまり両マーカーに染まらない腫瘍があることが明らかになり、新たな混乱を生じた。Stromal tumorという言葉を使って最初に報告したのは、いろいろな説があるが1983年Mazur²が発表したものと思われる。

第II期 (1990年代前半)

この時期にはc-kit(CD117)とCD34の2つのtopicsがあった。c-kitはc-kit遺伝子にコードされる受容体型tyrosine kinaseであり、そのligandはstem cell factor(SCF)である。造血組織、生殖細胞、色素細胞、肥満細胞、神経系組織などで発現する。それまでは生理的な受容体としての細胞の分化、増殖に関するfactorとして研究されていた。ここで、GISTの細

胞起源であるInterstitial cells of Cajal (ICCs; カハールの介在細胞)について述べる。ICCsはスペインの神経病理学者Santiago Ramon y Cajal (1852~1934)が1893年にInterstitial cellsとして報告したこと由来し、後年になってInterstitial cells of Cajalと名称されたものである。ICCsは消化管の輪状筋と縦走筋の間にある筋間神経叢の中にネットワークを形成し、平滑筋と自律神経系の終末を繋ぐ細胞群である。1980年代に入ると、消化管の自動運動を調節するpacemaker cellとして注目され始めた。それゆえにGISTをGIPACT (Gastrointestinal Pacemaker Cell Tumor)³、あるいはGANT (Gastrointestinal Autonomic Nerve Tumor)⁴と称された時期もあった。1992年Maedaら⁵によってICCsの分布と類似した細胞群にc-kit染色陽性であることが報告された。この時点ではICCsはpacemaker cellと認識されているのみで、これらが腫瘍化するなどという概念はまったく存在しなかったし、それ以前ではこれらを同定することさえ困難であった。

CD34は血管内皮細胞あるいは未熟な間葉系細胞に発現し、元来造血幹細胞抗原と特異的に反応する抗体として開発されたものである。1995年、Miettinenら⁶は典型的な平滑筋腫および神経鞘腫には染色されず、それら以外の間葉系腫瘍にCD34で染色されることを明らかにし、これらをGISTと報告した。

Breakthrough [2]:

Ackerman's Surgical Pathology (1996)

Ackerman's Surgical Pathologyは最も標準的な外科病理学の教科書的存在であり、1996年に発刊された第8版⁷においてRosaiは第11章のGastrointestinal Tractの中のStromal Tumorという項目の中でGISTを表1のごとく定義をしている。

Rosaiは消化管の間葉系腫瘍全体を総称する診断名としてGISTという言葉を使用し、典型的な平滑筋腫、平滑筋肉腫、平滑筋芽腫、神経鞘腫もすべてGISTの中に組み入れられたこととなった。この考え方は一世を風靡し、一時期、4.のuncommitted typeを狭義のGIST、他を広義のGISTとした時代もあったが、現在ではこの考え方は過去のものとなった。その後、2004年に発刊された第9版⁸においては幾分修正されている。

Breakthrough [3]: GISTの細胞起源はICCs (1998)

1998年以前において、多くのGISTはCD34染色

表1 Rosai Jによる悪性度分類 (文献7を改変)

	Myogenic marker	Neurogenic marker
GIST, smooth muscle type	(+)	(-)
GIST, smooth muscle type, benign (leiomyoma)		
GIST, smooth muscle type, borderline		
GIST, smooth muscle type, malignant (leiomyosarcoma)		
GIST, smooth muscle type, epitheloid variant, benign		
GIST, smooth muscle type, epitheloid variant, borderline		
GIST, smooth muscle type, epitheloid variant, malignant		
GIST, neural type (malignant) (GAN)	(-)	(+)
GIST, combined smooth muscle-neural type	(+)	(+)
GIST, uncommitted type	(-)	(-)

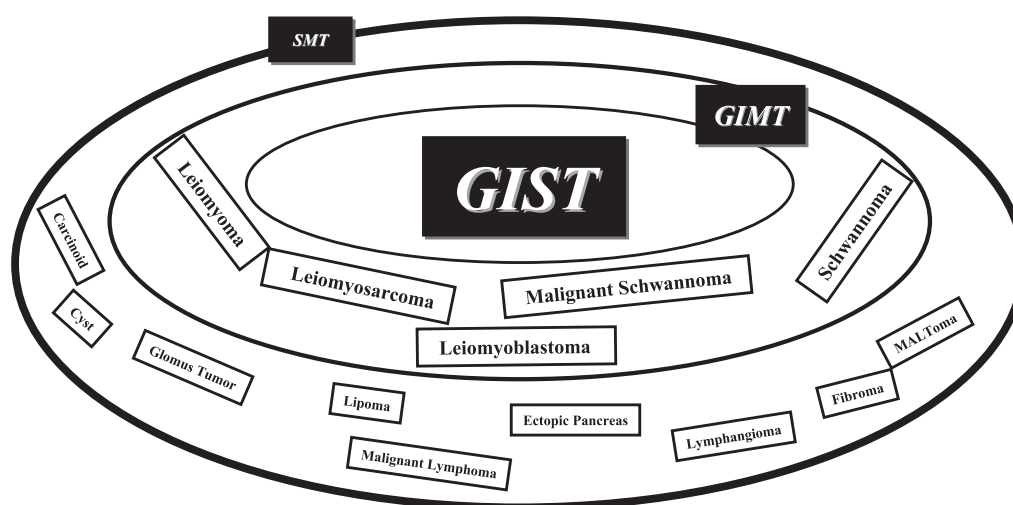


図2 GIST (Gastrointestinal stromal tumor), GIMT (Gastrointestinal mesenchymal tumor) と SMT (Submucosal tumor) の関係。

で陽性, ICCsはc-kit染色で陽性となることまでは証明されていた。1998年Hirotaら⁹はMolecular Biologyの立場からc-kit遺伝子の突然変異とc-kitの発現がGISTの発生, 進展に大きく関与していることを示した。そしてGIST同様にICCsもc-kit染色およびCD34染色で陽性であることから, “GISTの本質はICCsである”ということを報告した。GISTとICCsがここで初めて結びついたこととなり, GISTの歴史の中で最大の功績となった。現在では遺伝子解析が進み, c-kit遺伝子の突然変異(傍細胞膜領域のExon 11の変異が主である。)のみならずPDGFR α (Platelet derived Growth Factor Receptor α) 遺伝子¹⁰の変異も関与していることがすでに判明している。これらのことにより, 以前は胃におけるSMTの約70%が筋原性腫瘍, 約20%が神経原性腫瘍といわれたが, 現在では約80%がGIST, 約15%が筋原性腫瘍, 数%が神経原性腫瘍と診断され, SMTの概念も激変した。

Breakthrough [4] :

Imatinib Mesylate, STI 571, Glivec® (2001)

もともとImatinib Mesylateは1996年に慢性骨髄性白血病に対して開発された薬剤で, 慢性骨髄性白血病の本態であるPhiladelphia (Ph) 染色体の遺伝子産物であるbcr-abl融合蛋白 (bcr-abl tyrosine kinase) の活性を選択的に阻害するtyrosine kinase inhibitorでMolecular target drug (分子標的薬剤) の1つである。2001年4月Joensuuら¹¹は50歳の女性の胃GIST再発症例にImatinib Mesylate 400 mg/dayを投与し著明な効果があったと報告した。手術以外に治療方法がなかった再発GISTに対し, この薬剤は経口薬であること, 副作用が軽微で安全に使用できることから多くの臨床医が注目したことにより, GISTに対する認識がさらに深まることとなった。この薬剤が国

内承認されたのは2003年7月のことであるが、われわれの第1例目は2001年12月¹²のことである。

GIST の定義

spindle cellあるいはepitheloid cell typeの消化管間葉系腫瘍 (Gastrointestinal Mesenchymal Tumor) をGIMTとし、平滑筋マーカーあるいは神経系マーカーの結果にかかわらず、“CD34 and/or c-kitが陽性であったGIMTをGISTとする”と定義するのが一般的である^{6,13,14}。SMT, GIMT, GISTの関係は図2のごとくである。今までの変遷を考えるとGIMT, GISTの定義はさらに変わる可能性はあると思われる。

悪性 GIST の定義

GIST そのものに対する定義も完全に確立されたとは言えない状況であるがゆえに良性、悪性の定義について十分なコンセンサスが得られていないのが現状である。これまでの代表的な悪性GISTの定義を列挙すると、1992年Ueyamaら¹⁵はMitotic count, Cellularity, Nuclear atypia, Hemorrhage/Necrosisの4つのfactorを、1993年Aminら¹⁶はSize, Mitotic count (第8版Ackerman's Surgical Pathology⁷で引用されている。)の2つのfactorを、2002年Miettinenら¹⁷はSize, Mitotic count, Primary siteの3つのfactorを組み合わせて定義している。現在、最も広く使われているのが2004年に米国のNCCN (National Comprehensive Cancer Network) が示したガイドライン¹⁸における悪性度分類である。これは2002年

Fletcherら¹⁹が表2のごとくSize, Mitotic countの2つのfactorを指標としたものを引用している。

われわれも自験例^{11,20}をもとにHemorrhage/Necrosis, Size, Ki-67 Labelling Index (MIB 1) の3つのfactorを統計学的に抽出し、2005年5月に発表した²¹(図3)。この定義が認知されるかどうかは、今後に期待されることである。

おわりに

歴史的背景を基にGISTの概念について述べた。GISTの治療の第1選択は外科手術であるが、われわれはImatinib Mesylateという次善の策を手に入れ、再発GISTに対し強力な治療効果をあげた。ところが時間経過とともに、また症例が増えるにつれImatinib Mesylateに対する耐性GIST症例²²⁻²⁴が徐々に多くなり、また新たな問題に直面している。さらなる薬剤の

表2 Fletcher CDらによる悪性度分類^{18,19}

Risk Assessment Classification Schema to Assess Prognostic of Primary Gastrointestinal Stromal Tumor

Risk	Size	Mitotic Count
Very low	< 2 cm	< 5 per 50HPF *
Low	2-5 cm	< 5 per 50HPF
Intermediate	< 5 cm	6-10 per 50HPF
High	5-10 cm	< 5 per 50HPF
	> 5 cm	> 5 per 50HPF
	> 10 cm	Any mitotic rate
	Any size	> 10 per 50HPF

* HPF = high power fields.

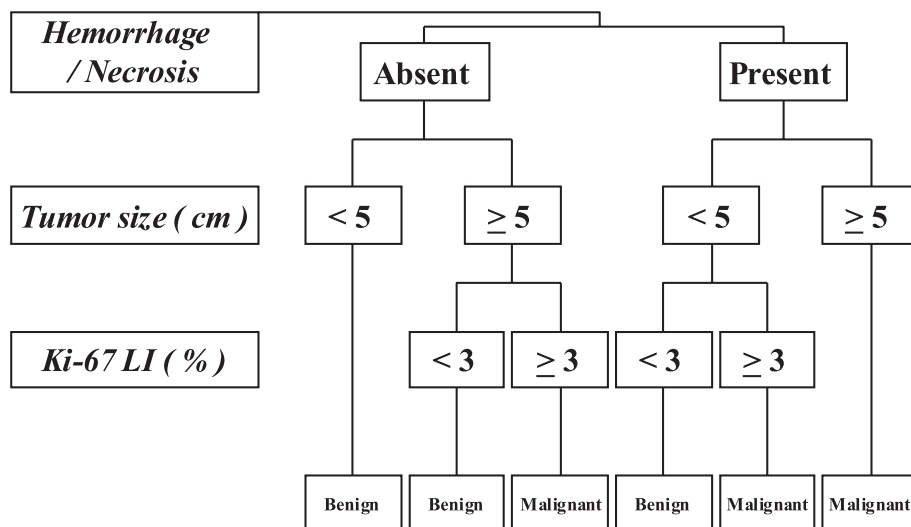


図3 Yokoiらによる悪性度分類²¹。

開発 (SU11248 など 5 種類が治験中) が待たれる。

(追記: インターネットの検索サイトで GIST と入力することによって簡便に情報が得られる。特に 2003 年に発足した “GIST 研究会” の web site (www.gist.jp) で充実した内容のある情報を得ることができる。)

文 献

- Clark HB, Hartman BK: S-100 protein as an immunohistochemical marker for neoplasms of glial and Schwann cell origin. *J Neuropathol Exp Neurol* 1981; 40: 335.
- Mazur MT, Clark HB: Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 507-519.
- Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, Meis-Kindblom JM: Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 1998; 152: 1259-1269.
- Lauwers GY, Erlandson RA, Casper ES, Brennan MF, Woodruff JM: Gastrointestinal autonomic nerve tumors. A clinicopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of 12 cases. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 958-960.
- Maeda H, Yamagata A, Nishikawa S, Yoshinaga K, Kobayashi S, Nishi K, Nishikawa S: Requirement of c-kit for development of intestinal pacemaker system. *Development* 1992; 116: 369-375.
- Miettinen M, Virolainen M, Sarlomo-Rikala M: Gastrointestinal stromal tumors—value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 207-216.
- Rosai J: Stromal tumor. In *Ackerman's Surgical pathology*. 8th ed. (Rosai J, ed), 1996; pp 645-647, Mosby Year Book, St Louis.
- Rosai J: Stromal tumors (GISTs and related lesions). In *Ackerman's Surgical pathology*. 9th ed. (Rosai J, ed), 2004; pp 674-680, Mosby Year Book, St Louis.
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, Kawano K, Hanada M, Kurata A, Takeda M, Muhammad Tunio G, Matsuzawa Y, Kanakura Y, Shinomura Y, Kitamura Y: Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-580.
- Sakurai S, Hasegawa T, Sakuma Y, Takazawa Y, Motegi A, Nakajima T, Saito K, Fukayama M, Shimoda T: Myxoid epithelioid gastrointestinal stromal tumor (GIST) with mast cell infiltrations: a subtype of GIST with mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene. *Hum Pathol* 2004; 35: 1223-1230.
- Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, Silberman S, Capdeville R, Dimitrijevic S, Druker B, Demetri GD: Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001; 344: 1052-1056.
- Yokoi K, Tanaka N, Kyouno S, Ishikawa N, Seya T, Shirakawa T, Takahashi Y, Ohaki Y, Yamashita K, Tajiri T: High efficacy of imatinib for recurrent gastrointestinal stromal tumor in the jejunum: A case report. *J Nippon Med Sch* 2004; 71: 114-119.
- Rossi CR, Mocellin S, Mencarelli R, Foletto M, Pilati P, Nitti D, Lise M: Gastrointestinal stromal tumors: from a surgical to a molecular approach. *Int J Cancer* 2003; 107: 171-176.
- Yan H, Marchettini P, Acherman YI, Gething SA, Brun E, Sugarbaker PH: Prognostic assessment of gastrointestinal stromal tumor. *Am J Clin Oncol* 2003; 26: 221-228.
- Ueyama T, Guo KJ, Hashimoto H, Daimaru Y, Enjoji M: A clinicopathologic and immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer* 1992; 69: 947-955.
- Amin MB, Ma CK, Linden MD, Kubus JJ, Zarbo RJ: Prognostic value of proliferating cell nuclear antigen index in gastric stromal tumors. Correlation with mitotic count and clinical outcome. *Am J Clin Pathol* 1993; 100: 428-432.
- Miettinen M, El-Rifai W, Sobin LH, H L Sobin L, Lasota J: Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors. A review. *Hum Pathol* 2002; 33: 478-483.
- Demetri GD, Benjamin R, Blanke CD, Choi H, Corless C, DeMatteo RP, Eisenberg BL, Fletcher CD, Maki RG, Rubin BP, Van den Abbeele AD, von Mehren M: NCCN task force report: Optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)—Expansion and update of NCCN clinical practice guidelines. 2004; 2 (supple 1): s1-s28.
- Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW: Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-465.
- Yokoi K, Yamashita K, Tanaka N, Kyouno S, Ishikawa N, Seya T, Ohaki Y, Yamashita N, Onda M: Gastrointestinal stromal tumor of the stomach diagnosed preoperatively. *J Nippon Med Sch* 2001; 68: 435-441.
- Yokoi K, Tanaka N, Shoji K, Ishikawa N, Seya T, Horiba K, Kanazawa Y, Yamashita K, Ohaki Y, Tajiri T: A study of histopathological assessment criteria for assessing malignancy of gastrointestinal stromal tumor, from a clinical standpoint. *J Gastroenterol* 2005; 40: 467-473.
- Chen LL, Trent JC, Wu EF, Fuller GN, Ramdas L, Zhang W, Raymond AK, Prieto VG, Oyedede CO, Hunt KK, Pollock RE, Feig BW, Hayes KJ, Choi H, Macapinlac HA, Hittelman W, Velasco MA, Patel S, Burgess MA, Benjamin RS, Frazier ML: A missense mutation in KIT kinase domain 1 correlates with imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 2004; 64: 5913-5919.
- Tamborini E, Bonadiman L, Greco A, Albertini V, Negri T, Gronchi A, Bertulli R, Colecchia M, Casali PG, Pierotti MA, Pilotti S: A new mutation in the KIT ATP pocket causes acquired resistance to imatinib in a gastrointestinal stromal tumor patient. *Gastroenterol* 2004; 127: 294-299.
- Chen LL, Sabripour M, Andtbacka RH, Patel SR, Feig BW, Macapinlac HA, Choi H, Wu EF, Frazier ML, Benjamin RS: Imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. *Curr Oncol Rep* 2005; 7: 293-299.

(受付: 2006年7月6日)

(受理: 2006年8月10日)