脳腫瘍分類の歴史と WHO2016 における神経膠腫診断の重要性

杉山 一彦

広島大学病院がん化学療法科

An Overview of the History of Brain Tumor Classification and Glioma Diagnosis in WHO2016

Kazuhiko Sugiyama, M.D.

Department of Clinical Oncology & Neuro-oncology Program, Hiroshima University Hospital

The WHO classification of central nervous system tumors has been published and revised based on the entities established by well-known morphological researchers such as Harvey W. Cushing and Lucien J. Rubinstein. Recently, the molecular information about these tumors has accumulated enormously, and so the need for the classification to include, reflect, and be based on this molecular information has increased. Accordingly, WHO is establishing a new classification in May, 2016, and the main concept is an integrated diagnosis consisting of three diagnostic points: histopathology, WHO grading, and molecular information. According to the new classification, adult diffuse gliomas will be separated into two categories of astrocytoma and oligodendroglioma depending on the status of IDH & ATRX gene mutation and 1p/19q co-deletion, while the entity of oligoastrocytoma is no longer adopted because of the wide diagnostic discrepancy between morphological observations and the mutually exclusive molecular characteristics of astrocytic and oligodendroglial tumor cells.

(Received April 18, 2016; accepted May 12, 2016)

Key words : brain tumor classification, WHO2016, integrated diagnosis

Jpn J Neurosurg (Tokyo) 25 : 542-547, 2016

はじめに

2007 年に第 4 版として改定された WHO 脳腫瘍分類 (以下 WHO2007) は今年 2016 年に up-date 予定である¹²⁾。これは本来であれば改定第 5 版とすべき大幅な変更であるが、他の腫瘍分類が第 4 版改定作業中の分野も多く、WHO 腫瘍分類全体の作業過程を統一する意味もあり、第 4 版 up-date という立ち位置になっている¹²⁾。逆にそれほど脳腫瘍分類が遺伝子診断を基盤として大きく変貌し、臨床面に大きく影響しつつあることを示している。

WHO 脳腫瘍分類第 4 版 up-date (WHO2016) 改定の

要である Massachusetts General Hospital 病理学 David N. Louis は改定に臨む姿勢を示した論文を「“Let us now praise famous men” …or molecules?」と題して、2012 年に発表している¹¹⁾。この表題は世界恐慌下、米国南部農民の姿を撮り続けた写真家 Walker Evans の写真集のタイトルを引用しており¹⁾、「名高き人々 または 名高き分子たち いざ称えん」と訳すことができようか。この論文の中で彼は「WHO2007 までは著名な形態学者が確立してきた脳腫瘍の疾患概念を WHO2016 では遺伝子・分子診断に基づき再分類する」ことを宣言している。

本稿では WHO2007 までの作成過程を famous men の関

連絡先: 杉山一彦, 〒734-8551 広島市南区霞 1-2-3, 広島大学病院がん化学療法科

Address reprint requests to: Kazuhiko Sugiyama, M.D., Department of Clinical Oncology & Neuro-oncology Program, Hiroshima University Hospital, 1-2-3 Kasumi, Minami-ku, Hiroshima-shi, Hiroshima 734-8551, Japan

わりから概観し、WHO2016の改定骨子を神経膠腫に題材を絞って解説する。

脳腫瘍分類の歴史

脳腫瘍の形態学診断の歴史は18世紀後半のドイツ産業革命での化学物質の合成技術の進歩とRudolf L. K. Virchow (1821~1902)らの登場により診断基盤が確立し、薄切標本を染色し、顕微鏡で観察する時代に入った³⁾。この時代、染色法はまさに古典的で、ヘマトキシリン&エオジン (H & E) 染色と細網線維染色、神経突起を観察する鍍銀染色等の組み合わせで診断していた³⁾。

20世紀に至り、特記すべき分類法・命名法が登場する。Baily & Cushingの脳腫瘍分類である¹⁸⁾。これは脳腫瘍を中枢神経系の発生過程に出現する細胞形態と対比して分類したものである。神経膠腫の3亜型astrocytoma, oligodendroglioma, ependymomaはこの分類で提唱されたものである。さらに、この分類で登場し、WHO2007まで用語として残っているものはastrocytoma, glioblastoma (multiforme), oligodendroglioma, ependymoma, astroblastoma, medulloblastoma, ependymoblastoma等であり、その数は大変多い。Harvey W. Cushing (1869~1939)の形態診断への造詣の深さと命名法の巧みに驚かされる。

第2次世界大戦後、神経膠腫の概念がより明確となり、Mayo Clinicの病理医James W. Kernohan (1896~1981)は神経膠腫を病理悪性度に基づきgrade 1/2/3/4に分類した¹⁸⁾。核異型や壊死、血管内皮の増勢などにもとづいた悪性度を決定した。また、彼の名前はKernohan's notchとして後世に引き継がれている。

その後、脳腫瘍病理分類は「大御所の時代」を迎える。概ね1960~1990年代前半がその時代である。この時代の代表的な分類はRussell & RubinsteinやZülchの教科書と呼ばれるものに記載されている¹⁶⁾²⁰⁾。Lucien J. Rubinstein (1924~1990)やKlaus J. Zülch (1910~1988)ら著名な病理学者は全世界から送られてくる数多くの症例 (consultation case) を形態学的に診断して、その経験から脳腫瘍の分類を行っていた。形態学者の「目」が優先された時代といえよう。同時期に免疫組織化学染色や電子顕微鏡観察の応用が始まった³⁾¹⁸⁾。Glial fibrillary acidic protein 免疫組織化学染色と電子顕微鏡で観察される中間系フィラメントの相関をastrocytomaの分類へ応用し、細胞間接着装置やciliaの電子顕微鏡像とepithelial membrane antigenの免疫組織化学染色での発現がependymomaにおける診断に応用された¹⁷⁾。この時代を象徴す

る病理医のLucy B. Rorke Adams (1931~)とLucien J. Rubinsteinの象徴的な逸話が残されている。

1983年、Rorkeらは中枢神経系の未分化神経上皮腫瘍 (いわゆるblue tumor)を一括してprimitive neuroectodermal tumor (PNET)と総称することを提唱した。さらに主な分化傾向をneuronal/glial/ependymal/not other specified (NOS)の4分類とし、PNETの後に付記することとした¹⁴⁾。胎児性腫瘍の発生頻度はきわめて低く、また、当時取り組みが緒に就いたばかりのprospective studyへの症例登録にも大変好都合だったため、この提案は臨床、特にneuro-oncologyの分野で急速に定着した⁴⁾。

一方、RubinsteinらはBaily & Cushingの分類を踏襲していた。胎児性腫瘍は中枢神経系の発生過程でそれぞれの起源細胞が腫瘍化することにより発生するもので、形態学的特徴とそれに対応する分化能力を内在するとして、Rorkeらの提案に異を唱えた¹⁵⁾。1988年ヒューストン、1990年チューリッヒでそれぞれ開催されたWHO脳腫瘍分類のconsensus meetingで2人はPNETの概念について激しい論戦を展開した⁵⁾。

結局WHO1994ではPNETの名称はmedulloblastomaとほぼ同義語として用いられ、medulloepithelioma, ependymoblastoma, neuroblastomaがPNETと同格に扱われることとなった⁸⁾。その後、疾患概念としてのPNETはsupratentorial PNETとして命脈を保っていたが¹⁰⁾¹³⁾、WHO2016では中枢神経系PNETのentityは削除される予定である¹²⁾。一方で、atypical teratoid/rhabdoid tumorの概念は継続されるものの、ependymoblastoma, medulloepitheliomaは廃止され、さらにはembryonal tumors with abundant neuroepithelial cells and true rosettes等を一括するかたちでembryonal tumor with multilayered rosettesの概念が採用され、分子診断に従った亜分類が付加される予定となっている。

「大御所の時代」の終了とともに、1994年、WHO脳腫瘍分類第2版 (WHO1994)が出版されることとなる。

WHO 脳腫瘍分類の歴史

WHO脳腫瘍分類第1版は1979年に出版された (WHO1979)¹⁹⁾。1956年、WHOが設立した全身の病理診断や診断用語に関するexecutive boardに端を発し、その後、脳腫瘍に関するconsultation boardが徐々に形成され、ここで検討症例をもとに*Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System*の表題で出版された¹⁷⁾。H & E染色時代の古典的分類のアトラスであり、

「大御所」の息吹を感じることができる。また、WHO2007 分類まで引き継がれている組織横断的臨床像を反映する grading 法 (WHO grading) を脳腫瘍分野でも行うことを明言した点で意義深い¹⁷⁾。

第2版は1994年に出版された (WHO1994)⁸⁾¹⁷⁾。Glioblastoma multiforme の用語は廃止し、glioblastoma の名称に統一された。グリア系、神経系、上皮系を認識する抗体を用いた免疫組織化学染色が注目されるが、B5版100頁の小冊子であり、各項目数行の解説文の前半部、顕微鏡写真の後半部の構成からなり、そのインパクトはあまり高いものではなかった。

第3版は2000年に出版された (WHO2000)⁹⁾¹⁷⁾。表題名は *Pathology & Genetics Tumours of the Nervous System* と変更され、A4版となり、各章数名からなる working group が構成され、分担執筆制が導入された。また、文献引用が非常に精緻に行われたことも特徴である。遺伝子変異の記載も加えられた。神経膠腫は astrocytic tumor, oligodendroglial tumor, mixed tumor (oligoastrocytoma に相当), ependymal tumor に分類されている。

第4版は2007年に出版された (WHO2007)¹⁰⁾¹⁷⁾。表題名は *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System* となり、第3版を踏襲したかたちを取っている。重要な変更点のうち神経膠腫に関する部分を列挙すると、以下の5点になる¹³⁾。

腫瘍区分の明示: 独立性が明らかな腫瘍群 (腫瘍型 entity), 独立性が弱い腫瘍群 (腫瘍亜型 variant), 独立性が不明な腫瘍形態像を取る群 (腫瘍パターン pattern) の3区分を採用

Oligoastrocytoma の明示: mixed tumor を oligoastrocytoma とした。

Glioblastoma の2 subtype: 遺伝子変異の相違により primary/secondary glioblastoma を記載

Glioblastoma with oligodendroglial components: glioblastoma の1 pattern として掲載

WHO grading の継続: 腫瘍横断的な grading は臨床像と対応している。つまり、pilocytic astrocytoma (WHO grade I) と meningioma (WHO grade I) は肉眼的全摘術により治癒可能であることを意味している。

WHO2016 神経膠腫分類の概要

WHO2016 の consensus meeting は2014年、オランダの Haarlem で行われ、改訂の方向性が示されている (Haarlem consensus)¹²⁾。その中で組織形態学 (histopathology), WHO grading, 分子情報 (molecular informa-

tion) を統合した integrated diagnosis を行うことを明示している。

WHO2007 において神経膠腫は星細胞腫系、乏突起膠腫系、乏突起星細胞腫系に分類されていたが、WHO2016 では乏突起星細胞腫系、すなわち oligoastrocytoma という分類が廃止され (Fig. 1), まず分子情報をもとにして星細胞腫系、乏突起膠腫系の2系統に分類する原則をとっている¹²⁾。これは診断上 oligoastrocytoma の腫瘍成分比率がさまざまで、診断者間のばらつきが大きいこと²⁾、分子情報をもとにすれば astrocytoma, oligodendroglioma が分類可能なことが判明してきたことによる⁷⁾。一方で、当該病変の WHO grade II, III, IV の分類は形態学上の核異形、細胞異形、分裂像や分裂係数、血管内皮の糸球体様変化で判定し、その grade を付記する¹²⁾。

診断にあたっては、まず isocitrate dehydrogenase (IDH) 遺伝子変異を検討する。IDH 遺伝子変異群の約90%は IDH1 R132H の点突然変異であり、これは IDH1 抗体の免疫組織学的染色で検査可能であるが、それ以外のまれな点突然変異は DNA シークエンスを用いた追加検査が必要である⁶⁾。

変異群のうち、星細胞腫系腫瘍は p-53 タンパクを介するシグナル系変異、乏突起膠腫系は 1p/19 co-deletion が特徴となる。p-53 タンパクを介するシグナル系変異は変異部位が多岐にわたっており、実地臨床上、その検索が困難であるため、その surrogate maker として p-53 タンパクを介するシグナル系変異と相関性の高い α -thalassemia/mental retardation syndrome X-linked (ATRX) 遺伝子変異の検索が行われる⁷⁾¹²⁾。ATRX 遺伝子の変異は免疫組織化学上、ATRX タンパク発現消失として認知される⁶⁾⁷⁾。よって、IDH 遺伝子変異群のうち、星細胞系腫瘍は従来の形態学的特徴とともに分子情報として ATRX タンパク発現消失 (ATRX 遺伝子変異) が加わり、astrocytoma_{IDH mut.} WHO grade II/III と表記され、glioblastoma の形態診断が下されれば glioblastoma_{IDH mut.} WHO grade IV と表記される (Fig. 2 グレー部分)⁷⁾¹²⁾。

また、細胞分裂ごとに生じる染色体断端 (telomeres) 短縮を克服し、細胞を不死化する機構としてのヒトテロメラーゼ逆転写酵素 (human telomerase reverse transcriptase: hTERT) の発現亢進 (遺伝子異常) と相互排他的に ATRX 遺伝子異常が観察されることが知られている (alternative lengthening of telomeres: ALT)。そのため hTERT 遺伝子異常の surrogate maker として ATRX 遺伝子異常を把握することも理解を深める (Fig. 1)⁶⁾⁷⁾¹²⁾。

IDH 変異群のうち、1p/19 co-deletion が証明された群は従来の形態学的特徴を勘案し、oligodendroglioma_{IDH mut.}

Fig. 1 Decision tree of diagnosis of adult gliomas based on molecular information (quoted from Ichimura K. et al in reference #6)

IDH: isocitrate dehydrogenase, ATRX: α -thalassemia/mental retardation syndrome X-linked, hTERT: human telomerase reverse transcriptase, EGFR: epithelial growth factor receptor

		Histological classification		
		Diffuse astrocytoma	Oligodendroglioma	“Oligodendroglioma” or ambiguous histology
Molecular information	IDH-mut, 1p/19q-nondel ATRX loss	Diffuse astrocytoma, ATRX loss of expression	Diffuse glioma, (oligodendroglioma phenotype), 1p/19q-nondeleted, ATRX loss of expression	Diffuse astrocytoma, ATRX loss of expression
	IDH-mut, 1p/19q-codel ATRX intact	Diffuse glioma, (astrocytoma phenotype), 1p/19q-codeleted	Oligodendroglioma, 1p/19q-codeleted	Oligodendroglioma, 1p/19q-codeleted
	IDH wild type	Diffuse astrocytoma, IDH wild type	Diffuse glioma, (oligodendroglioma phenotype), IDH wild type	Diffuse astrocytoma, IDH wild type
	Testing not performed	Diffuse astrocytoma, NOS	Oligodendroglioma, NOS	Diffuse glioma, NOS

Fig. 2 Integrated diagnosis for WHO grade II/III adult gliomas based on Haarlem consensus (quoted from Louis DN, et al in reference #12)

IDH : isocitrate dehydrogenase, ATRX : α -thalassemia/mental retardation syndrome X-linked, NOS : not other specified

Grade II/IIIと診断される。Grade IV相当の疾患概念は想定されていない。(Fig. 2 グレー部分)¹²⁾。

分子情報と表現型が異なる場合は、まず diffuse glioma

と記載した後に diffuse glioma (astrocytoma phenotype), 1p/19 co-deleted (1p/19 co-deletion を認めるが, 形態上は astrocytoma), diffuse glioma (oligodendroglioma pheno-

type), 1p/19 non-deleted, ATRX loss of expression (1p/19 deletion なし, ATRX タンパク発現消失ありだが, 形態上は oligodendroglioma) と括弧内に個別情報を付帯して診断とする (Fig. 2)¹²⁾.

IDH wild type の場合は oligodendroglioma 様の形態像であれば, diffuse glioma (oligodendroglioma phenotype), それ以外であればたとえ oligoastrocytoma に類似していても diffuse astrocytoma と表記する (Fig. 2 IDH wild type 部分)¹²⁾.

分子診断を行っていない場合は「oligodendroglioma, NOS」, 「astrocytoma, NOS」, 「oligoastrocytoma, NOS」と NOS (not other specified) を後ろに付記する¹²⁾. さらに上記の分類に当てはまらない症例も指摘されており, このような症例の特異性を見極め, 専門検査施設に迅速に照会する能力も臨床家として求められている.

Low grade astrocytoma の段階を経ることなく glioblastoma の形態診断を有する腫瘍を従来 primary glioblastoma と呼称していた. この primary glioblastoma は IDH 遺伝子変異がなく, 上記の hTERT の発現亢進が認められることが分子情報として重要であり, Haarlem consensus では glioblastoma_{IDH wild} WHO grade IV と命名している¹²⁾. この腫瘍は同時に epithelial growth factor receptor 遺伝子変異, PTEN 遺伝子変異が高率に認められることも特徴的である (Fig. 1)⁶⁾¹²⁾.

おわりに

脳腫瘍分類の歴史, WHO 脳腫瘍分類の変遷, WHO2016 の神経膠腫分類の概要を述べた. WHO2016 は integrated diagnosis, すなわち分子診断を重視した分類であり, 世界中の医療施設がこの分類を遂行可能かどうかは今後の検討が必要である. 本邦においても FISH 検査を必要とする 1p/19q co-deletion 検索を院内のルーチン業務とするには多くの障壁があると予想される. 名高き人々から名高き分子たちと進んできた脳腫瘍分類は名高き医療施設を求めるのだろうか? 今後の推移を見極めたい.

本論文の主旨は第 35 回日本脳神経外科コンgres 総会 (横浜) で発表した.

著者の利益相反開示: 著者は本論文の発表に関する利益相反はない.

文 献

- 1) Agee J, Evans W: *Let Us Now Praise Famous Men: The*

- American Classic, in Words and Photographs, of Three Tenant Families in the Deep South*. New York, Mariner Books, 2001.
- 2) Ellison DE, Kocak M, Figarella-Branger D, Felice G, Catherine G, Pietsch T, Frappaz D, Massimino M, Grill J, Boyett JM, Grundy RG: Histopathological grading of pediatric ependymoma: reproducibility and clinical relevance in European trial cohorts. *J Negat Results Biomed* 10: 7, 2011.
 - 3) 藤田尚男, 藤田恒夫: 組織学の研究法. 標準組織学 総論 第 3 版. 東京, 医学書院, 1988, pp.1-23.
 - 4) Geyer JR, Zeltzer PM, Boyett JM, Rorke LB, Stanley P, Albright AL, Wisoff JH, Milstein JM, Allen JC, Finlay JL: Survival of infants with primitive neuroectodermal tumors or malignant ependymomas of the CNS treated with eight drugs in 1 day: a report from the Childrens Cancer Group. *J Clin Oncol* 12: 1607-1615, 1994.
 - 5) 生田房弘: WHO の新しい脳腫瘍分類 1993 が生まれた前後. *Brain Nerve* 46: 1122-1125, 1994.
 - 6) 市村幸一, 有田秀之, 成田善孝: 遺伝子変異からみた神経膠腫の発生機序. 脳外誌 23: 532-540, 2014.
 - 7) Killela PJ, Reitman ZJ, Jiao Y, Bettegowda C, Agrawal N, Diaz LA Jr, Friedman AH, Friedman H, Gallia GL, Giovanella BC, Grollman AP, He TC, He Y, Hruban RH, Jallo GI, Mandahl N, Meeker AK, Mertens F, Netto GJ, Rasheed BA, Riggins GJ, Rosenquist TA, Schiffman M, Shih IeM, Theodorescu D, Torbenson MS, Velculescu VE, Wang TL, Wentzensen N, Wood LD, Zhang M, McLendon RE, Bigner DD, Kinzler KW, Papadopoulos VBN, Yan H: TERT promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal. *Proc Natl Acad Sci USA* 110: 6021-6026, 2013.
 - 8) Kleihues P, Burger PC, Scheithauer BW: *Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System*. Berlin, Springer-Verlag, 1994.
 - 9) Kleihues P, Cavenee WK: *Pathology & Genetics. Tumours of the Nervous System*. Lyon, IARC Press, 2000.
 - 10) Kleihues P, Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK: *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*. Lyon, IARC Press, 2007.
 - 11) Louis DN: The next step in brain tumor classification: "Let us now praise famous men" ...or molecules? *Acta Neuropathol* 124: 761-762, 2012.
 - 12) Louis DN, Perry A, Burger P, Ellison DW, Reifenberger G, von Deimling A, Aldape K, Brat D, Collins VP, Eberhart C, Figarella-Branger D, Fuller GN, Giangaspero F, Giannini C, Hawkins C, Kleihues P, Korshunov A, Kros JM, Beatriz Lopes M, Ng HK, Ohgaki H, Paulus W, Pietsch T, Rosenblum M, Rushing E, Soylemezoglu F, Wiestler O, Wesseling P; International Society of Neuropathology-Haarlem: International Society Of Neuropathology-Haarlem consensus guidelines for nervous system tumor classification and grading. *Brain Pathol* 24: 429-435, 2014.
 - 13) 中里洋一: 脳腫瘍の新 WHO 分類. *No Shinkei Geka* 36: 473-491, 2008.
 - 14) Rorke LB: The cerebellar medulloblastoma and its relationship to primitive neuroectodermal tumors. *J Neuropathol Exp Neurol* 42: 1-15, 1983.
 - 15) Rubinstein LJ: Embryonal central neuroepithelial tumors and their differentiating potential. A cytogenetic view of a complex neuro-oncological problem. *J Neurosurg* 62: 795-805, 1985.
 - 16) Russell SR, Rubinstein LJ: *Pathology of tumours of the central*

nervous sytem. 5th ed. London, Arnold, 1989.

- 17) Scheithauer BW : Development of the WHO classification of tumors of the central nervous system : a historical perspective. *Brain Pathol* 19 : 551-564, 2009.
- 18) 高倉公朋 : 脳腫瘍病理の歴史. 日本脳腫瘍病理学会編 : 脳腫瘍臨床病理カラーアトラス 第3版, 東京, 医学書

院, 2009, pp.3-6.

- 19) Zülch KJ : *Histological Typing of Tumours of the Central Nervous System*. International Histological Classification of Tumors Geneva, WHO, 1979.
- 20) Zülch KJ : *Brain Tumors. Their Biology and Pathology*. 3rd ed. Berlin, Springer-Verlag, 1986.

要 旨

脳腫瘍分類の歴史と WHO2016 における神経膠腫診断の重要性

杉山 一彦

WHO2007 までの脳腫瘍分類は Harvey W. Cushing, Lucien J. Rubinstein といった著名な研究者が中心となって, 形態学に基づいた分類を行ってきた. しかし, 近年脳腫瘍に関する分子情報が膨大に蓄積され, これに基づく脳腫瘍分類の必要性が高まってきた. これらに対応するかたちで WHO2016 が策定されようとしている.

WHO2016 は integrated diagnosis を標榜しており, 組織形態学 (histopathology), WHO grading, 分子情報 (molecular information) を総合して脳腫瘍診断を試みている. 神経膠腫分野では oligoastrocytoma の概念が削除され, IDH 遺伝子変異, ATRX 遺伝子変異, 1p/19q 共欠失の3点の有無に基づき, astrocytoma 系腫瘍と oligodendroglioma 系腫瘍に分類することが要点となっている.

脳外誌 25 : 542-547, 2016