

5. 先天性間葉芽腎腫 Congenital mesoblastic nephroma

間葉芽腎腫は線維性間葉組織に由来する低悪性度の腎腫瘍と考えられている。本腫瘍の90%は先天性あるいは1歳以内に発症し、その平均年齢は2歳とされ、小児期腎腫瘍の約2%を占める。最近は出生前診断により発見される症例が増加しており、臨床的に高レニン血症あるいは高カルシウム血症を合併することもある。外科的に完全摘除されれば予後は極めて良好である。組織学的には正常腎組織との境界が不規則、不整で、被膜形成を認めないことが特徴とされているが、腫瘍構成細胞の形態や密度、核分裂像の違いなどにより、通常型（古典型）、富細胞型、混合型の3型に分類される。

通常型（古典型）の剖面像は、均一な灰黄白色、充実性でゴム様の弾力性をもち硬く、渦巻き模様がみられる。腫瘍被膜はなく腎腫瘍と正常腎とは混ざり合っている。組織学的には、良く分化した長紡錐形の線維芽細胞様の腫瘍細胞が束状に不規則に錯綜増生する。細胞異型は認めず、核分裂像もほとんどみられない。髄外造血を伴うことが多く、小軟骨巣を認めることがある。

富細胞型 cellular type は灰白色で軟らかく充実性の部分を基本として、広範な出血巣や壊死巣が様々な割合でみられる。腎外進展を呈する症例も認められる。組織学的には円形ないし卵円形または短紡錐形の腫瘍細胞が密に増殖し、核の大小不同はほとんどみられないが、核分裂像は極めて豊富である。細胞境界は不明瞭である。髄外造血や軟骨組織の出現頻度は低い。混合型 mixed classic and cellular type は肉眼像、組織像とも、通常型と富細胞型の間位置するもので、肉眼的には灰黄白色・ゴム様硬の充実性部分と灰白色で軟らかい部分が混在している。組織学的にも線維腫型と富細胞型の像がモザイク状あるいは不規則に混在する。診断の目安としては線維腫様成分が2/3以上を占めるものは通常型、富細胞成分が2/3以上を占めるものは富細胞型、両者の中間を混合型とする。

富細胞型は比較的高年齢児に発症し、時に組織学的に腎明細胞肉腫との鑑別が困難な症例がみられる。また、この病型では染色体転座 t(12;15)(p13;q25)による *ETV6-NTRK3* 融合遺伝子がみられることが明らかにされた。

6. 腎明細胞肉腫, Clear cell sarcoma of the kidney (CCSK)

CCSK は緻細な血管網に囲まれた未分化な明るい胞体を有する間葉系細胞からなる特徴的組織像を示す悪性腫瘍であり、しばしば骨への転移を示すことから歴史的に”bone metastasizing renal tumor of childhood”と呼ばれていた²⁾。腎実質との境界は被膜を有さないものの比較的明瞭で、しばしば嚢胞を形成する。組織学的には比較的均一で円形ないし類円形の染色質に乏しい核を有し、淡明な胞体からなる腫瘍細胞が、樹枝状に分岐する血管(arborizing vasculature)を伴う薄い線維性隔壁によ

り分画され胞巣状あるいは索状増殖するのが特徴である(classic pattern)²⁾。胞体境界は不明で腫瘍細胞周囲が明るく抜けてみえる。細胞分裂像はしばしば認められる。このような典型例のみでなく索状あるいは腺房構造をとる上皮様型や、腫瘍細胞が柵状(palisading pattern)や花むしろ状(storiform pattern)を示す場合もある。また、膠原化した間質が極めて豊富な部があり、その中に腫瘍細胞が埋め込まれるように増殖することもある(sclerosingパターン)。このようにCCSKは極めて多彩な組織像を示すことから、多くの切片を詳細に観察することが重要である⁹⁾。免疫染色では特異的なものはみいだされていない。前述したように骨のほか肺、リンパ節への転移が多い。

7. 腎ラブドイド腫瘍 Rhabdoid tumor of the kidney(MRTK)

本腫瘍は胞体に好酸性の類円形封入体様構造を有す特異な腫瘍細胞を認める腫瘍である。発生母地を含め腫瘍の本態は未だ不詳で、腎以外にも中枢神経、軟部組織などから同様の組織像を示す腫瘍が発生する。本症の予後は不良で80%以上が1年以内に死亡するが、特に6ヶ月未満発生例の予後はきわめて不良であるとされている。

肉眼的に周囲へ浸潤性に発育し、明らかな被膜を欠く。白色調の軟らかい腫瘍で、比較的一様な概観であるが、出血や壊死を伴うこともある。組織学的には、偏在する円形のvesicularな核を有し、腫大した好酸性の核小体が認められる。比較的豊かな好酸性の細胞質をもつ腫瘍細胞がびまん性あるいは胞巣状に増殖し、多くの腫瘍細胞の細胞質内に淡好酸性の硝子様封入体を認める。この封入体はマッソン染色で青色に染色される。横紋筋構造は認められない。局所の血管内にしばしば浸潤が見られる。免疫組織学的には、vimentinはすべての細胞に陽性であるが筋系のマーカーは陰性である。EMA、cytokeratinがしばしば陽性であるが、その分布はかなり不規則なことが多い。本腫瘍では22番染色体の欠失が高頻度に認められることが知られていたが、その欠失領域である22q11.2にはSMARCB1(hSNF5/INI1)遺伝子が存在し、RTKではこの遺伝子に変異あるいは欠失がみられることが判明した¹⁰⁾。本腫瘍に特異的な組織像が乏しい症例の確定診断には、分子遺伝学的手法によりSMARCB1遺伝子の異常を同定する必要があるが、INI1(BAF47)抗体を用いた免疫組織学的検索も有用である¹¹⁾。電子顕微鏡的には細胞質封入体に一致して、太さ6-10nmの中間径線維の渦巻き構造が認められる。

8. Anaplastic sarcoma of the kidney

NWTSに登録された退形成を伴う肉腫様病変のレビューにより、新しく確立された疾患概念で、腎芽腫よりもやや高齢児に発症する腫瘍で、組織学的には多彩な形態を示す肉腫様成分からなり、広範あるいは部分的に退形成像を認めることが特徴的で、上皮性成分の増殖はみられない。しばしば軟骨肉腫様成分の増殖を伴うことが多いと

されている¹²⁾。本邦でもまれながら報告例がみられる。退形成を伴う腎芽腫との鑑別を要するが、上皮性成分や後腎芽細胞に相当する腫瘍細胞を認めないことにより鑑別しうる。

9. 小児腎細胞癌について

腎細胞癌の小児例はその1%未満とされ、淡明細胞腎細胞癌・乳頭状腎細胞癌が主体だが、成人例に比べて後者がやや多いとされてきた。近年、小児／若年者の淡明細胞腎細胞癌や乳頭状腎細胞癌と診断されてきたものの中に、Xp11.2 転座/*TFE3* 遺伝子融合に関連した腎細胞癌が相当数含まれることが明らかとなった。この腎細胞癌はt(X;17)(p11.2;q25)に基づく*ASPL/RCC17/ASPSR1-TFE3* 融合遺伝子を持つものと、t(X;1)(p11.2;q21)に基づく*PRCC-TFE3* 融合遺伝子を持つものが大部分を占める。前者では、細胞質が豊富で、核は明るく、核小体がより目立ち、砂粒小体や硝子化結節が見られることが多い。後者では充実性の胞巣状構造がより目立つが、細胞質がやや乏しく、砂粒小体や硝子化結節がみられることは少ないとされている。確定診断には染色体分析や融合遺伝子の検出が望まれるが、*TFE3* 遺伝子産物の免疫染色も有用である。

10. 免疫組織化学的検索について

腎芽腫の後腎芽細胞や造腎組織遺残病変の免疫組織学的マーカーとしてはWT1, CD56, CD57などが有用である。上皮性成分のマーカーとしてはcytokeratin系抗体が挙げられるが、他の上皮系腫瘍との鑑別を要することは少ない。ラブドイド腫瘍におけるINI1(BAF47)抗体、Xp11.2 転座/*TFE3* 遺伝子融合関連腎細胞癌における*TFE3*抗体の有用性については、個々の腫瘍の項で記載した。なお、腎明細胞肉腫、先天性間葉芽腎腫に特異な抗体はいまだ見出されていない。冒頭にも記したように神経芽腫などかなり多様な腫瘍の発生を見ることが多いので、診断困難例においては他の領域の腫瘍の可能性も考慮し、免疫組織学的検索にあたるのが肝要である。

11. 分子遺伝学的検索について

腎芽腫では11p13領域のWT1遺伝子に異常(欠失)を伴うものが多いことが知られている。JWiTSの検索では腎芽腫の30%弱でWT1遺伝子領域の異常がみられるが、Denys-Drash症候群症例では80%以上と高率に認められている。Beckwith-Wiedemann症候群では腎芽腫の発生に11p15.5領域に存在するWT2遺伝子(*WT2*)が関与するとされている。ラブドイド腫瘍やXp11.2 転座/*TFE3* 遺伝子融合関連腎細胞癌以外にも、先天性間葉芽腎腫の富細胞型では、染色体転座t(12;15)(p13;q25)により*ETV6-NTRK3*融合遺伝子が高頻度にみられる。この融合遺伝子は胎児性線維肉腫においても認められることから、腎における先天性線維肉腫のcounterpartであるとの考えが有力となっている¹⁵⁾。

おわりに

腎芽腫を主とする小児腎腫瘍の病理組織学的診断について、分子遺伝学的な知見を加え解説した。今後も新たな知見を踏まえ新しい免疫組織学的診断などが開発されていくと思われませんが、形態学的診断クライテリアが基本であることを強調したい。また、新たな治療法の確立に向け、JWiTS の治療研究あるいは基礎的研究への多くの施設のご参画をお願いいたします。

文献

- 1) Beckwith JB, Palmer NF: Histopathology and prognosis of Wilms' tumor. Results from the First National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 41: 1937-1948, 1978
- 2) Murphy WM, Grignon DJ, Perlman EJ. Tumors of the kidney, bladder, and related urinary structures. AFIP atlas of tumor pathology, series 4, No 1 American Registry of Pathology AFIP, Washington DC, 2004
- 3) Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al ed. : Pathology and Genetics: Tumours of the urinary system and male genital organs. WHO classification of tumors. IARC Press, Lyon, 2004
- 4) 日本病理学会小児腫瘍組織分類会編：小児腫瘍組織カラーアトラス第4巻小児腎腫瘍. 金原出版、東京 2008
- 5) Children's Oncology Group: AREN03B2 ;Renal tumors classification, biology ,and banking study: a groupwide study .2007
- 6) Pollono D, Drut R, Tomarchio S, et al: Fetal rhabdomyomatous nephroblastoma: report of 14 cases confirming chemotherapy resistance. *J Pediatr Hematol Oncol*, 25: 640-643, 2003
- 7) Vujanic G, Harms D, Sandstedt B, et al. : New definition of focal and diffuse anaplasia in Wilms tumor. *Med Pediatr Oncol* 32: 317-323, 1999
- 8) Beckwith JB, Kiviat NB, Bonadio JF: Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and the pathogenesis of Wilms' tumor. *Pediatr Pathol* 10: 1-36, 1990
- 9) Argani P, Perlman EJ, Breslow NE, et al. : Clear cell sarcoma of the kidney: A review of 351 cases of NWTs pathology center. *Am J Surg Pathol* 24:4-18, 2000
- 10) Versteeg I, Sévenet N, Lange J, et al. : Truncating mutations of hSNF5/INI1 in aggressive pediatric cancer. *Nature* 394: 203-206, 1998
- 11) Hoot AC, Russo P, Judkins AR, et al. : Immunohistochemical analysis of hSNF5/INI1 distinguishes renal and extra-renal malignant rhabdoid tumors from other pediatric soft tissue tumors. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:1485-1491,

2004

- 12) Vujanic GM, Kelsey A, Perlman EJ, et al. : Anaplastic sarcoma of the kidney: a clinicopathologic study of 20 cases of a new entity with polyphenotypic features. *Am J Sur Pathol*, 31: 1459-1468, 2007
- 13) Argani P, Antonescu CR, Illei PB, et al: Primary renal neoplasm with the ASPL-TFE3 gene fusion of alveolar soft part sarcoma: a distinctive tumor entity previously included among renal cell carcinoma of children and adolescents. *Am J Pathol* 159: 179-192, 2001
- 14) Argani P, Lal P, Hutchinson B, et al: Aberrant nuclear immunoreactivity for TFE3 gene fusions: a sensitive and specific immunohistochemical assay. *Am J Surg Pathol*, 27: 750-761, 2003
- 15) Knezevich SR, Garnett MJ, Pysner TJ, et al. : ETV6-NTRK3 gene fusions and trisomy 11 establish a histogenetic link between mesoblastic nephroma and congenital fibrosarcoma. *Cancer Res* 58: 5046-5048, 1998

表1 小児腎腫瘍の組織学的分類

- 1 腎芽腫 Nephroblastoma (ウィルムス腫瘍 Wilms tumor)
 - 1) 腎芽腫の組織型
 - i. 混合型 mixed type (通常型 common type)
 - ii. 上皮型 epithelial type
 - iii. 間葉型 mesenchymal type
 - * 胎児性横紋筋腫型腎芽腫 fetal rhabdomyomatous nephroblastoma
 - iv. 後腎芽細胞優位型 blastemal predominant type
 - 2) 腎芽腫特殊型および腎芽腫関連病変
 - i. 退形成性を伴う腎芽腫 Anaplastic nephroblastoma
 - a. 限局型退形成 focal anaplasia
 - b. びまん型退形成 diffuse anaplasia
 - ii. 造腎組織遺残と腎芽腫症 Nephrogenic rest and Nephroblastomatosis
 - a. 辺葉造腎組織遺残(辺葉腎芽腫症) perilobar nephrogenic rests (perilobar nephroblastomatosis)
 - b. 葉内造腎組織遺残(葉内腎芽腫症) intralobar nephrogenic rests (intralobar nephroblastomatosis)
 - iii. 嚢胞性部分的分化型腎芽腫および嚢胞性腎腫 Cystic partially differentiated nephroblastoma and cystic nephroma
 - iv. 両側性腎芽腫 bilateral nephroblastoma
 - v. 腎外腎芽腫 extrarenal nephroblastoma
 - 3) 腎芽腫の病期と予後 Staging and prognosis of nephroblastoma
 - 4) 形成異常または染色体異常を伴う腎芽腫 Nephroblastoma with congenital anomalies or chromosomal abnormalities
 - i. 11p13 領域の異常(欠失)を伴うもの-WT1 遺伝子を含めて- 11p13 related abnormalities
 - ii. 11p15 領域の異常を伴うもの 11p15 related abnormalities
 - iii. 家族性腎芽腫 familial Nephroblastoma
- 2 後腎由来腫瘍 Metanephric tumors
 - i. 後腎腺腫 metanephric adenoma
 - ii. 後腎間質腫瘍 metanephric stromal tumor
(後腎腺線維腫 metanephric adenofibroma)
- 3 先天性間葉芽腎腫 Congenital mesoblastic nephroma
 - i. 古典型 classic type
 - ii. 富細胞型 cellular type

- iii. 混合型 mixed type
- 4 腎明細胞肉腫 Clear cell sarcoma of the kidney
- 5 ラブドイド腫瘍 Rhabdoid tumor of the kidney
- 6 腎細胞癌 Renal cell carcinoma
 - i. 淡明細胞腎細胞癌 clear cell renal cell carcinoma
 - ii. 乳頭状腎細胞癌 papillary renal cell carcinoma
 - iii. Xp11.2 転座/*TFE3* 遺伝子融合に関連した腎細胞癌 renal cell carcinomas associated with Xp11.2 translocations/*TFE3* gene fusions
 - iv. その他の腎細胞癌 miscellaneous renal cell carcinomas
- 7, その他 Miscellaneous tumors
 - i. 血管平滑筋脂肪腫 angiomyolipoma
 - ii. 滑膜肉腫 synovial sarcoma (embryonal sarcoma of the kidney)
 - iii. 乳幼児骨化性腎腫瘍 ossifying renal tumor of infancy
 - iv. Ewing 肉腫群腫瘍 Ewing sarcoma family of tumors
 - v. 奇形腫 teratoma
 - vi. 悪性リンパ腫 Malignant lymphoma
 - vii. その他 Others

表 2 術前化学療法後腫瘍の組織分類

① 低リスク群

嚢胞性部分的分化型腎芽腫 (CPDN)

完全に壊死に陥った腎芽腫

② 中間型

混合型、上皮型、間葉型および退行性変化を示す腎芽腫

限局型退形成を伴う腎芽腫

③ 高リスク群

後腎芽細胞優位型腎芽腫

びまん型退形成を伴う腎芽腫

小児肝腫瘍の病理組織診断

堀江 弘

千葉県こども病院検査部病理科、日本小児肝癌スタディグループ (JPLT)

はじめに

小児期の肝腫瘍において頻度が最も高く重要なものは肝細胞に由来する上皮性悪性腫瘍（小児肝癌）であり、肝芽腫と肝細胞癌に大別される。この手引きでは、小児期肝において最も頻度の高い肝芽腫の病組織学的診断を中心に概説したい。

1. 病理検体の取り扱いについて

病理診断の対象とする腫瘍組織は化学療法や放射線療法などの保存的治療が行われる前に、原発巣より採取されたものであることが望ましい。しかし、肝芽腫治療においては術前化学療法を実施することが多くなっている。化学療法後の検体では治療修飾が加わっているため、組織型を診断することはできないが、治療効果の判定、腫瘍進展の程度など、臨床的に重要な示唆を得ることも多い。切除標本の基本的な検索法の詳細は、小児腫瘍組織カラーアトラス第5巻 肝臓・胆嚢・膵臓腫瘍を参照いただきたい¹⁾。

2. 肝芽腫の組織分類について

本邦における肝芽腫の組織分類は、上皮性成分を重視した本邦独自の組織分類が用いられてきたが、国際的には International Childhood Liver Tumours Study Group (SIOPEL)²⁾や Children's Oncology Group (COG)³⁾の分類が広く用いられていることから、それらの分類との互換性を重視した新分類が策定された¹⁾。以下、その分類に従って肝芽腫基本型の概要を述べる。

3. 肝芽腫の各組織型の説明

1) 胎児型 Fetal type

胎児期肝細胞に類似した小型立方形の腫瘍細胞が索状あるいはシート状に増殖する腫瘍で、核分裂像はまれにみるのみである。胞体は淡明あるいは微細顆粒状で、低倍率で light and dark パターンを呈する。髄外造血をしばしば認める。この組織型は腫瘍細胞の分裂像の多寡により、以下の2亜型に分類する。

a) 純胎児亜型 well differentiated fetal type (pure fetal subtype)

いわゆる純高分化型肝芽腫と呼ばれる腫瘍で、腫瘍全体が核分裂像の乏しい高分化な腫瘍細胞からなるものをいうので、生検のみではこの診断とは断定し難い。

b) 富細胞亜型 mitotically active fetal subtype (crowded fetal type)

細胞分裂像が 10 高倍視野あたり 2 個を超える腫瘍細胞からなる胎児型肝芽腫で、腫瘍細胞はしばしば核の腫大や異型を伴うことが多い。

2) 胎芽型 Embryonal type

胎芽型細胞が腫瘍細胞の 2/3 以上を占めるものを言う。胎芽型細胞は短紡錘形、類円形あるいは多形な核を有し、細胞質は乏しく N/C 比が高い。一般には正常肝細胞に比べて小さいが、大小不同がみられる。核は濃染し細胞分裂は胎児型より高度である。細胞間の結合性は乏しいが、しばしば管状あるいはロゼット様配列などを示すことがある。

3) 胎児・胎芽混在型 Combined fetal and embryonal type

胎児型と胎芽型の腫瘍細胞が混在するもので、この組織型と胎芽型を合わせると肝芽腫の約 39% を占め最も多い病型である。

4) 大索状型 Macrotrabecular type

腫瘍細胞がほぼ 10 層以上の厚い索状構造をとり増殖するもので、構成する腫瘍細胞は胎児型あるいは胎芽型からなるが、豊富な細胞質と大型核を有するものもみられる。後者は殊に肝細胞癌に類似するが、クロマチン量や核の大小不同、細胞分裂像は肝細胞癌より軽度である。大索状構造を局所的にみる場合には、より優位な組織像に従って分類する。

5) 未分化小細胞型 Undifferentiated small cell type

接着性の乏しい小型腫瘍細胞からなるもので、最も分化度の低い病型であると考えられている。神経芽腫などの小円形細胞腫瘍との鑑別が難しく、予後も不良であるとされている。COG の報告では肝芽腫の 5.6% を占めるとされるが³⁾、本邦においてはこの病型の報告はごく稀である。

6) 上皮・間葉混合型 Mixed epithelial and mesenchymal type

胎児型あるいは胎芽型などの上皮性成分とともに、類骨などの間葉成分あるいは奇形腫様成分などが混合してみられる腫瘍である。本組織型は 2 亜型に分類する。

a) 間葉亜型 simple subtype

上皮性腫瘍成分に加え、主として線維性組織、類骨様組織などの間葉系成分が認められるものである。殊に類骨様組織はこの病型に特徴的な所見で、化学療法施行例で顕著に認められる。

b) 類奇形腫亜型 teratoid subtype

上皮性の肝芽腫細胞の増殖に加えて、類骨などの間葉系組織、粘液上皮、角化扁平上皮、メラニン色素、未熟神経組織などの多様な成分が混在する腫瘍で、混在する成分に異型性はみられないとされている。

4. その他の特殊な形態を示す肝芽腫について

Cholangioblastic hepatoblastoma は肝芽腫の像と腫瘍性と考えられる胆管成分が混在、あるいは両者の移行がみられるもので⁴⁾、典型的な報告例は稀である。transitional liver cell tumor は新しい WHO 分類に variant type として採用された疾患概念で⁵⁾、年長児に発生する肝芽腫と肝細胞癌の混在、あるいは肝芽腫から肝細胞癌への移行を疑わせる症例を包括したもので、その診断基準が明確でなく、今後の評価を待ちたい。COG 分類では肝発生の rhabdoid tumor を未分化小細胞型と並列して組織型に組み入れており³⁾、また、最近、未分化小細胞型肝芽腫と診断された症例の多くで、rhabdoid tumor の形質を認めたとの興味深い報告がなされているが⁶⁾、前者は諸臓器に発生する extarenal rhabdoid tumor と同一のものとの立場をとりたい。上に述べた病型を含め肝芽腫の基本組織型に合致しない組織像を呈する腫瘍の診断においては、特異な像を示す肝芽腫として、その所見を記述してほしい。

5. 組織型と臨床的予後との関連について

肝芽腫の予後に関連する病理学的因子としては細胞分裂、脈管浸潤（肝静脈、門脈など）、病期、PRETEXT(Pre-treated Extention of Disease)、 α fetoprotein(AFP)値、病理組織型などが挙げられている。臨床的には PRETEXT、すなわち術前の腫瘍進展状態の把握が重要で、AFP 低値あるいは陰性例は予後不良とされている。腫瘍の組織型と予後との関連については表 2 に示すような grading が示されており³⁾、病理組織学的には予後良好である fetal type の well-differentiated subtype、ならびに予後不良な Undifferentiated small cell type と rhabdoid tumor を鑑別することが最も重要であると考えられる。大索状型については悪性の経過をとるとの evidence は得られていない。脈管浸潤の程度、外科的切除断端なども重要な検索の対象と考えられるが、その点に関する大規模な検討の報告はない。

6. 小児期肝細胞癌と肝芽腫

小児期の肝細胞癌は基本的には成人にみられる肝細胞癌と同一であるが、小児例では肝硬変症の合併は成人例に比べて少ない。組織学的には腫瘍細胞は一般に正常肝細胞より大型で、多層化して 10-20 層以上の索状配列を示すことが多く、中分化型肝細胞癌の形態を示し、偽腺管あるいは腺房様構造を示すこともある。核はクロマチンが増量し異型性が強く、核小体の増加や腫大を示し、細胞分裂の増加、異型分裂像を認める。腫瘍性の巨細胞を認めることも多い。髄外造血はほとんどみられない。

肝細胞癌と肝芽腫の鑑別を表 3 にまとめたが、学童期以降の症例では殊に両者の鑑別が困難なことが多く、先に述べた transitional liver cell tumor が提唱された所以でもある。組織学的な両者の鑑別にあたっては、多数の標本を作成し腫瘍の全体像を把握することが肝要で、臨床所見が参考になることも多い。

7. 肝芽腫を主体とする免疫組織化学的検索につて

肝芽腫に特異的な免疫組織学的マーカーとしては以下のようなものが挙げられる。

AFP は癌胎児性蛋白の一つで、その分画により由来する組織が推定できることもあり、血清腫瘍マーカーとしても汎用されている。肝芽腫、肝細胞癌、Yolk sac tumor、臍芽腫などでしばしば高値となる。免疫組織学的には胎児型より胎芽型腫瘍細胞に強く発現する。

Hepatocyte paraffin 1 antigen や hepatocyte antigen はミトコンドリアの尿素サイクルの carbamoyl phosphatase synthetase I をエピトープとする抗体で、正常肝細胞、良性肝細胞性腫瘍、胎児型肝芽腫、高・中分化型肝細胞癌の細胞質に細顆粒状に発現するが、胎芽型や未分化な肝芽腫細胞は陰性のことが多い。Glypican 3 は癌胎児性蛋白の一つで、胎児期の肝細胞に発現するが、成人肝細胞ではほとんど発現しないとされる。しかし、免疫組織学的には肝芽腫のみでなく肝細胞癌、肝臓の再生結節などでも陽性である。Notch シグナルに関わる DLK1 は肝芽腫に特異的と報告されているが、肝細胞癌にも陽性であり、肝芽腫と肝細胞癌の鑑別に有効な抗体とは言い難い。

β -catenin は次項で述べるように多様な臓器に発現しているが、正常肝細胞、胆管上皮では細胞膜下に染色されるのみだが、ほとんどの肝芽腫で核あるいは細胞質に染色される。ことに胎芽型や未分化な腫瘍細胞の核に強い発現を認めることから、転移性腫瘍などとの鑑別に有用である。

8. 分子遺伝学的特徴

肝芽腫の発生に関わるものとして IGF II の imprinting の異常、Wnt シグナル経路で重要な働きを示す β -catenin 遺伝子 (CTNNB1) の変異などがよく知られている。さらに Notch シグナル経路に関与する DLK1 蛋白も肝芽腫に発現していることが示されている。また、肝芽腫細胞においては、いくつかの遺伝子の gain あるいは loss が同定され、予後との関連が検討されている。これらの分子遺伝学的解析のために 腫瘍組織を保存して、それらの検索に寄与されることを望みます。

9. 肝良性結節性病変

肝の良性結節性病変としては肝細胞腺腫 Hepatocellular adenoma (HA)、限局性結節性過形成 Focal nodular hyperplasia (FNH)、結節性再生性過形成 Nodular regenerative hyperplasia (NRH)、腺腫様過形成 Adenomatous hyperplasia (AH) があげられる。

HA は経口避妊薬の服用と関連し、若年女性に多いとされていたが、その頻度は減少している。小児期では、糖原病、チロジン血症などの代謝異常症⁷⁾や蛋白同化ホルモン

長期投与例が多くみられ、その診断には臨床的背景が重要である。

FNHは新生児を含む全年齢層にみられるが、思春期や若年女性に多い。**malformation**による異常に太い動脈に灌流される領域が過形成をきたした病変と考えられており、肝硬変の無い肝にみられ、中心性癒痕が特徴とされている。肝血管腫や先天性門脈欠損などの血管奇形の合併例が報告されている⁸⁾。新生児あるいは胎児に認められた **telangiectatic form FNH** では、中心性癒痕はみられないが、太い異常な血管を認め、類洞の拡張が特徴的である⁹⁾。

NRHは肝硬変のない肝にみられる多発性小結節性病変で、肝内血流の不均衡に対する反応性病変と考えられている。門脈圧亢進症を伴うことが多く、先天性門脈欠損に肝腫瘍が合併した症例も報告されている¹⁰⁾。

AHは肝細胞の障害を基礎に発生する肉眼的に明らかな結節性病変で、硬変肝に認められる再生結節の大型化したものをさし、成人では前癌病変と考えられている

FNH、NRHなどの良性結節性病変は各々の定型例の間にさまざまな移行型・中間型・不全型がみられるが、門脈域の血管形成異常による血流分布の異常という共通の成因による可能性が示唆され¹¹⁾、FNHと同様に異常血管に対する反応性過形成という意味で、**FNH-like lesion**とする用語が用いられている。

現在胆道閉鎖症や代謝性肝疾患の長期生存例や肝移植例が増加しているが、このような症例の肝にも種々の結節が発生することが明らかになっている。その組織発生や生物学的性状の解明は今後の重要な課題である。

10. 胎児性肉腫 Embryonal sarcoma (未分化肉腫 undifferentiated sarcoma)

未分化間葉細胞の増殖よりなる小児期肝における最も頻度の高い非上皮性悪性腫瘍である¹²⁾。発症は6-10才児に多い。かつては予後が極めて不良であったが、集学的治療により予後は改善している。境界鮮明な偽被膜を有する腫瘤を形成し、ときに肝外に有茎性に突出して発育する。断面では充実性の部分と嚢胞状の部分が混在し、しばしば粘液腫様で壊死や出血を伴う。組織学的には、星芒状あるいは紡錘形の細胞が粘液様基質を伴い増殖し、核は濃染し、核の大小不同が顕著で多数の核分裂像が認められ、多くの症例で異型性の強い多核巨細胞を伴う。巨細胞の胞体内には、種々の大きさの硝子滴が存在し、**diastase** 耐性のPAS陽性を示す。本腫瘍の発生に関しては、間葉性過誤腫の悪性型とする説があり、病理形態学的観点のみでなく、染色体異常の面からもそれを裏付ける報告がなされている¹³⁾。

おわりに

肝芽腫を中心とする上皮性悪性腫瘍を主体に記述したが、手引きという性格上、記載が不十分な点や理解しがたい表現などがみられるかと存じます。また、紙面の関係で良性病変であるが、生後6カ月以内では最も頻度が高い肝腫瘍性病変とされる乳児血管内皮腫 infantile hemangioendothelioma、間葉性過誤腫 mesenchymal hamartoma などの記載は割愛いたしました。それらの腫瘍につきましては小児腫瘍カラーアトラス肝臓・胆嚢・膵臓腫瘍や小児腫瘍に関する成書をご参照いただきたい。

文献

- 1) 日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会編：小児腫瘍カラーアトラス第5巻肝臓・胆嚢・膵臓腫瘍。金原出版 東京 2010
- 2) Zimmermann A: The emerging family of hepatoblastoma tumours: from ontogenesis to oncogenesis. *Eur J Cancer* 41: 1503-1514, 2005
- 3) Finegold MJ, Lopez-Terrada DH, Bowen J, et al: Protocol for the examination of specimens from pediatric patients with hepatoblastoma. *Arch Pathol Lab Med* 131: 520-529, 2007
- 4) Zimmermann A: Hepatoblastoma with cholangioblastic features (cholangioblastic hepatoblastoma) and other liver tumors with bimodal differentiation in young patients. *Med Pediatr Oncol* 39:487-491, 2002
- 5) Prokurat A, Kluge P, Kościeszka A, et al.: Transitional liver cell tumors (TLCT) in older children and adolescents: a novel group of aggressive hepatic tumors expressing beta-catenin. *Med Pediatr Oncol* 39: 510-518, 2002
- 6) Trobaugh-Lotrario AD, Tomlinson GE, Finegold MJ, et al.: Small cell undifferentiated variant of hepatoblastoma: adverse clinical and molecular features similar to rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer* 52: 328-334, 2009
- 7) Weinberg AG, Finegold JM: Primary hepatic tumors in childhood. In : *Pathology of neoplasia in children and adolescents*, Finegold JM ed, WB Saunders, Philadelphia, 1985, pp333-372, 1985
- 8) Nguyen BN, Flejou JF, Terris B, et al: Focal nodular hyperplasia of the liver: a comprehensive pathologic study of 305 lesions and recognition of new histologic forms. *Am J Surg Pathol* 23: 1441-1454, 1999
- 9) Kim HS, Kim YA, Kim CJ, et al: Telangiectatic focal nodular hyperplasia of the liver: a case detected at birth. *J Korean Med Sci* 18: 746-750, 2003
- 10) Tanaka Y, Takayanagi M, Shiratori Y, et al: Congenital absence of portal vein

with multiple hyperplastic nodular lesions in the liver. *J Gastroenterol* 38: 288-294, 2003

11) Kondo F: Benign nodular hepatocellular lesions caused by abnormal hepatic circulation: etiological analysis and introduction of a new concept. *J Gastroenterol Hepatol* 16:1319-1328, 2001

12) Stocker JT, Ishak KG: Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver: report of 31 cases. *Cancer* 42:336-348, 1978

13) O'Sullivan MJ, Swanson PE, Knoll J, et al: Undifferentiated embryonal sarcoma with unusual features arising within mesenchymal hamartoma of the liver: report of a case and review of the literature. *Pediatr Dev Pathol* 4:482-489, 2001

表 1.

肝上皮性悪性腫瘍の組織分類

1. 肝芽腫 Hepatoblastoma
 - 1) 胎児型 Fetal type
 - a. Well differentiated subtype (Pure fetal type)
 - b. Mitotically active subtype (Crowded fetal type)
 - 2) 胎芽型 Embryonal type
 - 3) 胎児・胎芽混在型 Combined fetal and embryonal type
 - 4) 大索状型 Macrotrabecular type
 - 5) 未分化小細胞型 Small cell undifferentiated type
 - 6) 上皮・間葉混合型 Mixed epithelial and mesenchymal type
 - a. Simple subtype
 - b. Teratoid subtype
2. 肝細胞癌 Hepatocellular carcinoma
特殊型: Fibrolamellar carcinoma
3. 肝内胆管癌 Intrahepatic cholangiocarcinoma
4. 肝細胞癌・胆管癌の混合型 Combined hepatocellular carcinoma and Cholangiocarcinoma

表 2

Histological grading of hepatoblastoma
Favorable histology
Epithelial, fetal, well differentiated subtype
Less favorable histology
Epithelial, fetal, mitotically active subtype
Epithelial, embryonal subtype
Epithelial, macrotabecular subtype
Mixed stromal subtype
Unfavorable histology
Undifferentiated small cell subtype
Rhabdoid subtype

(Finogold, et al 2007)

表 3 肝芽腫と肝細胞癌の鑑別

病理あるいは臨床所見	肝芽腫	肝細胞癌
細胞の大きさ	正常肝細胞より小あるいは大	正常肝細胞より大型
細胞質	やや乏しい	豊かで時に脂肪を含む
核	中等度異型	高度異型
単核あるいは多核巨細胞	まれ	多い
索状構造	5～10層以上	10～20層以上
肝硬変	少ない	しばしば認める
髄外造血	しばしば認める	まれ
年齢	大部分は5歳以下	ほとんどが10歳以上
AFP	高度	比較的軽度
基礎疾患	家族性大腸腺腫症、BW症候群、極小未熟児など	B型肝炎、先天性チロジン血症、胆道閉鎖症など

はじめに

横紋筋肉腫 rhabdomyosarcoma (以下 RMS) は骨格筋への分化を示す非上皮性悪性腫瘍の一つで、小児では最も頻度が高く、軟部肉腫の約 50%を占めるとされる。RMS の組織分類として 2002 年に出版された WHO 分類が世界的スタンダードとして広く用いられ、embryonal rhabdomyosarcoma (ERMS)、alveolar rhabdomyosarcoma (ARMS)の項は Parham と Barr が担当している[1]。Parham は WHO 分類の核となった ICR (International Classification of Rhabdomyosarcoma) 分類の立案に当初から関わっている。現在、横紋筋肉腫の組織分類は表 1 に示す純形態学的分類が最も一般的であるが、成人に発生し ERMS, ARMS の像を欠く多形型横紋筋肉腫 pleomorphic rhabdomyosarcoma は層別化治療を強く意識した実践的な小児横紋筋肉腫の分類から省かれている。

表1 横紋筋肉腫の組織分類

Embryonal rhabdomyosarcoma 胎児型横紋筋肉腫
Embryonal rhabdomyosarcoma, NOS 胎児型 (非特異群)
Botryoid embryonal rhabdomyosarcoma ぶどう状型
spindle cell embryonal rhabdomyosarcoma 紡錘形細胞型
Alveolar rhabdomyosarcoma 胞巣型横紋筋肉腫
Alveolar rhabdomyosarcoma, NOS 胞巣型 (非特異群)
Alveolar rhabdomyosarcoma, solid variant (充実型)
Mixed embryonal and alveolar rhabdomyosarcoma (胎児胞巣混合型)
Pleomorphic rhabdomyosarcoma 多形型横紋筋肉腫

ICR 分類は WHO 分類、CAP protocol 分類の基本となった分類で、再現性が高く、予後予測が可能な新たな国際分類を目指すことを目的とした分類である[2-5]。米国の横紋筋肉腫臨床試験研究グループ IRSG (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group、現 COG, STS) の IRS-II Study (1978-1984) の適格 999 症例の予後調査と組織の review 結果から提唱された。単に組織型を羅列したものではなく、各組織型の 5 年生生存率で有意の差 (危険率 $P < 0.001$) があり、予後予測が容易でかつ病理医間の診断の一致を目指した実践的・治療戦略的な組織分類として、IRS-IV Study から採用され、1995 年、Newton により Cancer に報告された (表 2)。ICR 分類は IRSG、日本小児横紋筋肉腫研究グループ (JRSG: Japanese Pediatric Rhabdomyosarcoma Study Group) で採用され、リスク分類に基づく層別化、治療成績の向上に大きく寄与してきた。

表2 小児横紋筋肉腫の基本分類 (ICR分類)

基本分類

- I. Superior prognosis 予後良好群
 - a. Embryonal, Botryoid (FH*) ぶどう状型
 - b. Embryonal, spindle cell (FH) 紡錘形細胞型
- II. Intermediate prognosis 中間群
 - a. Embryonal, NOS (FH) 胎児型
- III. Poor prognosis 予後不良群
 - a. Alveolar, NOS or solid (UH**) 胞巣型
 - b. Undifferentiated sarcoma (UH) 未分化肉腫

付記事項と記述的診断名

- Mixed category (histology) 混合カテゴリー
- Anaplasia, diffuse or focal 退形成
- RMS, NOS
- Sarcoma, NOS

* 特異な形態を示す横紋筋肉腫

- RMS with rhabdoid features ラブドイド横紋筋肉腫
- Sclerosing RMS 硬化性横紋筋肉腫
- Clear cell RMS 淡明細胞性横紋筋肉腫
- Lipid-rich RMS 富脂肪性横紋筋肉腫

*Favorable histology **Unfavorable histology

近年、分子生物学的、遺伝子学的研究の進歩により、新たな知見を加味した予後予測が可能で層別化治療に最適の分類、コンセンサス病理診断基準が模索・提案されてきた。2009年、Qualman, Parhamら COG (Children's Oncology Group)の STS (Soft Tissue Sarcoma Committee)メンバーにより CAP (The College of American Pathologists) Cancer Protocol (<http://www.cap.org>)に RMS の新取扱いガイドラインと分類 (CAP Protocol 分類) が公表された。

表3 ICR分類、WHO分類、CAP Protocol分類の比較

ICR分類 (1995)	WHO分類 (2002)	CAP Protocol分類 (2009)*
Embryonal RMS ERMS NOS ERMS, spindle cell ERMS, botryoid	Embryonal RMS Spindle cell variant Botryoid variant Anaplastic variant	Embryonal RMS Embryonal, NOS Embryonal, spindle cell (≥80% of spindle cell ERMS) Embryonal, botryoid
Alveolar RMS ARMS NOS Solid variant	Alveolar RMS Solid variant Mixed ERMS and ARMS	Alveolar RMS ARMS NOS Solid variant Mixed ERMS and ARMS (>50% of ARMS)
Mixed category Mixed ERMS and ARMS** Mixed ERMS NOS & spindle cell ERMS***		
Anaplasia, focal and diffuse ERMS>>ARMS RNS NOS		Anaplasia, focal and diffuse RMS, subtype indeterminate
	Pleomorphic RMS embryonal pattern (-) alveolar pattern (-) one specific marker	

*<http://www.cap.org/> Cancer Protocols, Rhabdomyosarcoma からの抜粋

ARMSに分類 *ERMS NOS or spindle cell ERMSに分類

表4 CAP Protocol分類に対応したコンセンサス病理診断のポイントと注意点

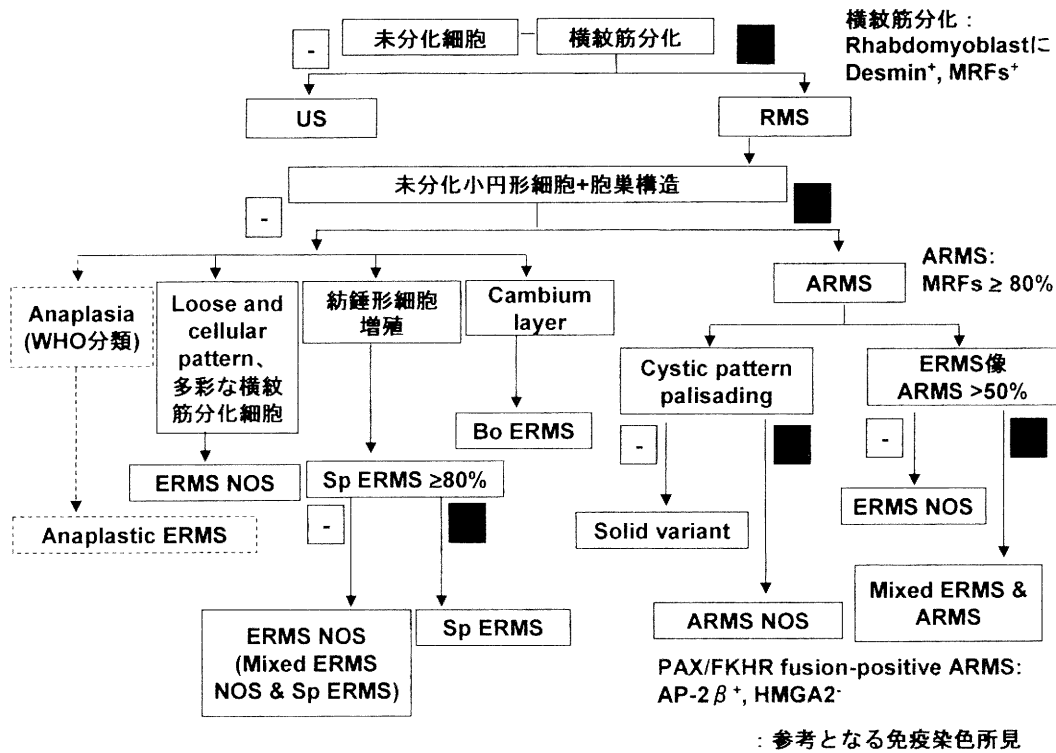
組織型	組織クライテリア
Embryonal, botryoid	1ヶ所以上のcambium layer (必須)、ぶどうの房状肉眼所見 (必須条件でない)。Cambium layer が確認できない場合は胎児型と判定して良い。
Embryonal, spindle cell	>80%の紡錘形細胞 (種々の分化) の増殖領域。Collagen-poor and collagen-rich formsがある。
Embryonal, NOS	Classic loose and cellular patternと多彩な細胞像。Fibrovascular septaを欠くmicrocystic patternに注意 (ARMSと診断しない)。充実性増殖あり。
Alveolar, NOS or solid	未分化小円形細胞の増殖、fibrovascular septaに沿うpalisadingとany classic cystic patternの認識。Solid variantでもpalisadingが手掛かり。厳格に診断基準を守る。
Mixed alveolar and embryonal Undifferentiated sarcoma Mixed category (histology)	ARMS領域 (>50%)とERMSの2基本型の複合。ARMSに区分。非横紋筋系小円形軟部肉腫。横紋筋への分化の証明(-)。2基本型以上、Mixed ERMS & ARMSはARMSに区分。Mixed ERMS and spindle cell ERMSは後者の像が<20%に制限。
Anaplasia, diffuse or focal	どの組織型にも出現し、退形成の基準は腎芽腫に準じる。単独の予後因子と証明されず、anaplasiaを示すRMSは4基本組織型のいずれかに分類。有無とgrade (diffuse or focal) を付記。
RMS, NOS	採取量の限定、壊死、増減等で各組織型の特徴が確認できない場合に用いる。CAP Protocol 分類でrhabdomyosarcoma, subtype indeterminateに相当。免疫学的特徴 (desmin, MRFs) の確認必須。
Sarcoma, NOS	Non-RMSでの確な帰属・分類が不可能な際に用いる。

本ハンドブックでは純形態学的分類、ICR 分類、WHO 分類、CAP protocol 分類の内容を比較・整理し、コンセンサス病理診断クライテリア、鑑別診断、遺伝子異常について新たな知見を加え解説する。ICR 分類、WHO 分類、CAP protocol 分類は横紋筋肉腫の臨床研究結果を反映した分類で基本分類に大きな差はない。コンセンサス病理診断の項でも触れるが3分類の相違点、3分類に基づく組織型決定のためのコンセンサス病理診断のポイントと注意点、ならびに病理診断チャートを表3, 4、図1にまとめた。診断のポイントは組織型のクライテリアを厳格に守ることにある。現在、COG, STS の臨床研究に採用される分類はCAP protocol 分類であり、phenotype, genotype, prognosis を反映した改訂に注目している。

小児横紋筋肉腫の病理診断の精度向上、組織分類、臨床リスク分類の改訂など関連研究の発展、新たな治療開発ためには、何よりも病理医 (施設病理医、中央診断病理医)、臨床医などが連携し相互信頼を得た試験研究体制が不可欠であることを強調したい。

なお、組織図などは大幅に割愛したが、病理と臨床 2008;26(9):945-959 [5]、腫瘍病理鑑別診断アトラス軟部腫瘍 (発刊予定) の横紋筋肉腫の項を参照されたい。

図1 CAP Protocol分類に対応した小児横紋筋肉腫病理診断のフローチャート



I. 小児横紋筋肉腫のコンセンサス病理診断の基礎

1. 基本分類 (ICR 分類 ICR classification) (表 2)

基本組織型は ICR 分類に基づき、大きく superior prognosis (ぶどう状型 botryoid ERMS, 紡錘細胞型 spindle cell ERMS), intermediate prognosis (胎児型非特異群 ERMS NOS [not otherwise specified]), poor prognosis (胞巣型 ARMS NOS or solid variant, 未分化肉腫 US [undifferentiated sarcoma]) の 3 群、5 つの組織型に分けられている。Superior prognosis と intermediate prognosis は favorable histology、poor prognosis は unfavorable histology とされる。さらに IRSG では、組織像が予後予測の補助となる、あるいはより治療選択上実践的である付記事項と記述的診断名を設けた。混合カテゴリー mixed category (histology)、退形成 anaplasia, diffuse or focal、RMS NOS、sarcoma NOS の 4 者で基本分類に準じて用いられる。成人に発生し ERMS、ARMS の像を欠く多形型横紋筋肉腫 pleomorphic rhabdomyosarcoma は小児横紋筋肉腫の分類から省かれている。

また、ICR 分類の対象ではないが、横紋筋肉腫には特異な形態像に着目した形態学的診断名としてラブドイド横紋筋肉腫 rhabdoid rhabdomyosarcoma [6]、硬化性横紋筋肉腫 sclerosing RMS [7]、淡明細胞性横紋筋肉腫 clear cell/glycogen-rich RMS [8]、富脂肪性横紋筋肉腫 lipid-rich RMS [9]がある。

2. CAP protocol 分類に対応したコンセンサス病理診断のクライテリア

ICR 分類、WHO 分類、CAP protocol 分類の内容を比較・整理し、各組織型やカテゴリーにおける臨床的事項、CAP protocol 分類に対応したコンセンサス病理診断のクライテリアについて解説する。

a. ぶどう状型 Botryoid ERMS

ERMS の 1 亜型、頻度は 6-8% である。膀胱、膣、鼻腔、副鼻腔、肝外胆管、耳などに発生する。IRSG における 5 年生存率は 95% とされる。

ぶどうの房状 (botryoid はぶどうを意味するギリシャ語の "botryos" に由来) の肉眼的特徴から名付けられたが、組織型診断の条件は 1 ヶ所以上の cambium layer の確認であり、ぶどうの房状の肉眼的特徴