連載
病理医のつぶやき

がんの診断に欠かせない病理診断を病理医の先生が解説

第五回／良性腫瘍と悪性腫瘍の間にあるもの

がん・感染症センター都立駒込病院　病理科　元井 亨

人間の体には多くの種類の悪性腫瘍が発生しますが、その大部分は様々な臓器の上皮細胞由来の悪性腫瘍である「癌腫」です。一方、悪性腫瘍の中には四肢、体幹の骨、筋肉など体の支持や運動に関わる組織や様々な臓器の「隙間」を埋める線維芽細胞、脂肪細胞、筋細胞のような間葉系細胞由来の悪性腫瘍があり、癌腫に対して肉腫（サルコーマ）と呼ばれています。肉腫は全悪性腫瘍のせいぜい1%を占める程度で非常に稀であり、「希少がん」の代表と位置付けられています。肉腫が小児や若年成人（AYA世代）など現在、将来の社会を支える層に多いことは社会的な問題であり、また骨軟部腫瘍として整形外科領域に多いものの、全身のどこからでも発生し、多くの診療科に跨るため治療に関する知見の集積や専門家の養成が難しく、薬剤の開発対象ともしにくいことなど、癌腫と比べて圧倒的に多くの解決すべき問題を抱えています。

病理診断医にとっても肉腫を含む骨軟部腫瘍に関する悩みは尽きません。骨軟部腫瘍の組織型分類のバイブルの最新版であるWHO classification of tumours 5th editionが2020年春に改訂出版されましたが、この中には軟部腫瘍117種類、骨腫瘍54種類、骨・軟部両者に跨る円形細胞肉腫4種類と実に多くの組織型が記載されています。そして軟部では脂肪性、筋原性、線維芽細胞性など、また骨では骨性、軟骨性など、それぞれの領域の正常組織への形態的類似性に基づいたグループ別に亜分類されています。もちろん病理医が希少な腫瘍をすべて経験し、精通することは不可能ですので、日常の診断で骨軟部腫瘍に遭遇するといかに困るかは容易に想像できると思います。そして治療方針の決定のために病理医はこれらの腫瘍の悪性度を決定しなければなりませんが、これは大変責任の重い、プレッシャーのかかる仕事なのです。なぜなら骨軟部領域の良性腫瘍と悪性腫瘍はしばしば組織像が似ていることがあるため判断が悩ましい上に、独特の「良悪中間群」というカテゴリーが分類上設定されているからです。このカテゴリーには「局所侵襲性が強い腫瘍」と「ごく稀に転移を来す腫瘍」の2群が含まれています。

中間群腫瘍について軟部腫瘍の中でも最も頻度が高い脂肪性腫瘍のグループを例にとって説明します。ここには脂肪腫などの「良性」15種類、「悪性」の脂肪肉腫5種類と共に異型脂肪性腫瘍（atypical lipomatous tumor; ALT）と呼ばれる中間群腫瘍が存在します。ALTは高分化型脂肪肉腫（well-differentiated liposarcoma; WDLPS）とも呼ばれており、成熟した脂肪細胞類似の腫瘍細胞が年余にわたり非常に緩徐に増殖する中間群腫瘍です。高齢者の大腿や臀部など四肢近位部の軟部組織や腹腔内、後腹膜、全身の皮下組織などに発生し、軟部腫瘍の中では比較的頻度の高い腫瘍です。ALT/WDLPSの約10-20%は悪性である脱分化型脂肪肉腫に進展しますが、それ以外では絶対に転移せず、局所侵襲性を示すのみです。したがって、化学療法や放射線療法の適応は通常無く、治療としては手術切除が一般的です。さらに手術で取り切れていなくても再発は緩徐で、生命予後は比較的良好です。このため高齢で罹患すると天寿を全うすることもあります。

このような理由で前版のWHO分類第4版（2013年）まではALT/WDLPSは悪性でも良性でもない、局所侵襲性を示す中間群腫瘍と分類されてきました。一方、完全な外科的切除が容易な皮膚や四肢軟部組織では再発しにくいのですが、後腹膜や精索周囲、縦隔などでは完全切除が困難なため、再発や悪性への進展リスクが有意に高いことが判明してきました。このため後者では「高分化型脂肪肉腫」という名称が好んで用いられていましたが、今回改定されたWHO分類第5版ではさらに踏み込んで前者を中間群腫瘍、後者を悪性腫瘍と再分類し、現在に至っています。

骨軟部腫瘍における良悪中間群の存在は治療の実施や予後推定の上で非常に合理的なカテゴリー設定と言えます。また今回の改定版が示しているのは、腫瘍の悪性度は生物学的な性質のみに規定されるものではなく、病理学的には同一の組織型の腫瘍であっても、発生部位や治療、予後によって悪性度の判断が変わることです。腫瘍の分類や悪性度は時代により常に変化しており、絶対的でも、普遍的でもありません。近年、次世代シーケンサーなどの新技術による解析で骨軟部腫瘍の遺伝子異常がどんどん明らかになっており、それに基づく疾患概念、組織分類の再編成や悪性度・予後の再評価もダイナミックに進んでいます。診断や治療技術の加速度的な変化と共に目まぐるしく変化している腫瘍の分類に対して、我々は柔軟性を持って対応しなければならないことをALT/WDLPSは示しているのだと思います。