

1

脳腫瘍病理の歴史

脳腫瘍病理の黎明期

19世紀後半に脳腫瘍の外科手術が開始される以前は、病理解剖が脳腫瘍の病理を検索する唯一の手段であった。19世紀初頭よりヨーロッパを中心に多数の病理解剖が行われ、さまざまな疾患の病理学的特徴があきらかにされてきた。ベルリン大学教授に就任した Rudolf Virchow (1821~1902, Fig. 1) はあらゆる臓器の腫瘍について研究し、1864~1865年に“Die Krankhaften Geschwülste”と題する大著を出版した (Fig. 2)¹⁾。その第18章に彼の定義した Gliome, Hirnsarkome, Gliosarkome, Psammome, Melanome, Neurome des Acusticusなどが記述されている。Virchowは脳腫瘍の肉眼的および組織学的形態に基づいて腫瘍名を付与しており、このような分類は記述的分類法とよばれている。

神経解剖学の分野では Ramón y Cajal (1852~1934) や Camillo Golgi



Fig. 1 Rudolf Virchow (1821~1902) ドイツの病理学者。Gliomeの命名者であり脳腫瘍の記述的分類を行った。



Fig. 2 Virchowの著書“Die Krankhaften Geschwülste”第18章に脳腫瘍に関する記述がある。



Fig. 3 Percival Bailey (1892~1973) 米国の神経病理学者, 脳外科医. Cushing とともに脳腫瘍の組織発生的分類を完成させた.

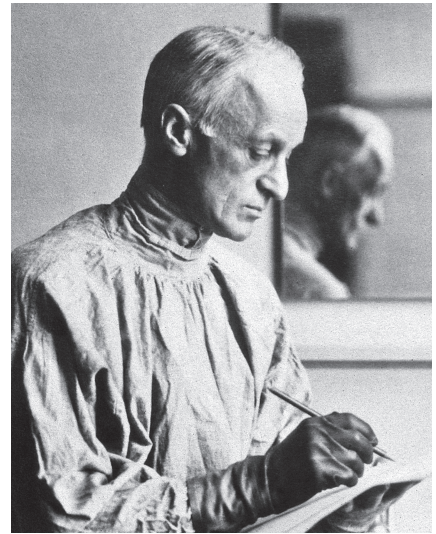


Fig. 4 Harvey Cushing (1869~1939) 米国の脳外科医. 「近代脳神経外科の父」とよばれ, Cushing 病の最初の報告者でもある.

(1843~1926)を筆頭とするいわゆるスペイン学派が鍍銀法を用いて中枢神経の細胞学ならびに組織発生を研究し, その膨大な知見に基づいて中枢神経系細胞発生模式図が作られていた. これを脳腫瘍の分類に利用したのが Hugo Ribbert (1855~1920) であり, その理論は Joseph H. Globus や Israel Strauss に受け継がれ, さらに Percival Bailey (1892~1973, Fig. 3) と Harvey Cushing (1869~1939, Fig. 4) の 2 人が総括して 1926 年に完成させたものが脳腫瘍の組織発生的分類である (Fig. 5)²⁾. この Bailey-Cushing 分類は中枢神経系の

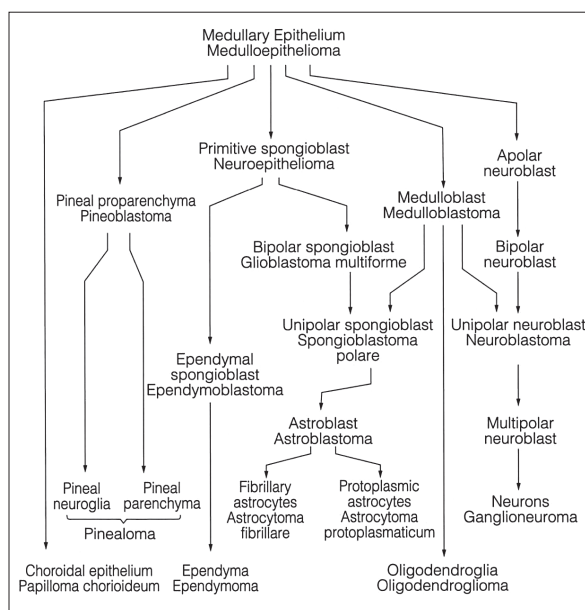


Fig. 5 Bailey-Cushing の組織発生的分類
中枢神経系の発生模式図に対応させて, 神経上皮性腫瘍を 16 種の腫瘍型に分類している.



Fig. 6 James W. Kernohan
(1896~1981)

アイルランド系米国人で Mayo Clinic の病理医。脳腫瘍の grading system を創出。“Kernohan's notch” としても名を残す。

細胞発生模式図に対応させて 16 種の神経上皮性腫瘍を定義し、今日の脳腫瘍分類の基礎を築いたものであり、まさに金字塔といえる業績である。

癌の臨床的悪性度を病理学的所見に基づいて数値化して評価する分類法 (grading system) は Albert C. Broders (1885~1964) によって 1925 年に確立されたが、それを脳腫瘍に応用したのが James W. Kernohan (1896~1981, **Fig. 6**) である。彼は神経上皮性腫瘍を 5 群に大別し、それぞれを細胞形態と分化度の観点から 4 段階に grading している³⁾。この分類はその明快さと患者予後との相関性のゆえ臨床家から高い評価を受けて普及した。

形態学的技術の進歩

脳腫瘍病理は形態学的手法の発展とともに進歩してきた。19 世紀当初の病理解剖は臓器の肉眼的観察がおもな検索手段であったが、Antonie van Leeuwenhoek (1632~1723) が発明した顕微鏡がつぎつぎと改良され、そのころには普及したので 19 世紀中頃には光学顕微鏡を用いた脳腫瘍の観察が盛んに行われた。細胞病理学の始祖 Virchow も脳腫瘍を肉眼とともに顕微鏡で観察し、腫瘍の命名と分類を行った。神経系の細胞学にはさまざまな染色法の開発も大きく貢献している。Cajal 法や Hortega 法などグリアを選択的に染める鍍銀法や、Biel-schowsky 鍍銀法、Nissl 染色などの神経細胞染色法などが脳腫瘍病理に応用され、腫瘍細胞の細胞由来同定に威力を発揮して、やがて Bailey-Cushing の組織発生学的分類へとつながっていった。

病理学と病理診断でもっとも重要な染色法はいうまでもなく Hematoxylin-Eosin 染色 (HE 染色) である。この 140 年弱の歴史をもつ染色法は 1878 年に H. Busch が、それまで別々に使われていた 2 つの色素を合わせて使う 2 重染色



Fig. 7 Sarah A. Luse
(1918~1970)

米国の神経病理学者。脳腫瘍の電子顕微鏡的研究の先駆者であり、かつ第一人者である。



Fig. 8 John J. Kepes
(1928~2010)

ハンガリー系の米国神経病理学者。博識で知られ、髄膜腫に関する著書が有名。



Fig. 9 Lucin J. Rubinstein
(1924~1990)

ベルギー生まれの米国神経病理学者。Russellと共著の教科書は脳腫瘍病理のバイブルである。

法を開発しヒトの組織を染色したことを嚆矢としている。脳腫瘍病理も HE 染色が標準の染色法であり、腫瘍の定義、組織・細胞像の記述、腫瘍診断などすべてが HE 染色の光学顕微鏡像を基本としている。脳腫瘍病理も HE 染色による光顕像を抜きには語るができない。

電子顕微鏡の脳腫瘍病理への導入は 1950 年代後半から始まっている。あらゆる腫瘍型の脳腫瘍が電子顕微鏡により観察され、微細形態の特徴があきらかにされた。この分野の先駆者の 1 人に Sarah A. Luse (1918~1970, **Fig. 7**) がいる。1960 年にはグリオーマをはじめ多くの脳腫瘍の電顕的研究論文を発表し、腫瘍細胞の微細構造を記載した⁴⁾。因みに schwannoma に出現する long spacing collagen は、別名 “Luse body” と彼女の名前を冠してよばれている。最近では電子顕微鏡の利用は減少しているが、新しい腫瘍概念の確立においては電顕所見の記載がなお必須の要件となっている。

1970 年以降に導入された免疫組織化学は 1980 年代には脳腫瘍病理の領域に広く普及し、いまや光顕像とともに診断や研究に不可欠の方法論となっている。脳腫瘍領域で免疫組織化学が急速に普及した理由の 1 つには、当時「脳特異蛋白」に注目が集まり、S-100 蛋白や glial fibrillary acidic protein (GFAP) がつぎつぎと発見され、その抗体が作成されたことがあげられる。S-100 蛋白は 1965 年 Blake W. Moore らによって、GFAP は 1971 年 Lawrence F. Eng らによって発見された²⁾。なお 1968 年に森武貞らが発見した astroprotein は GFAP と同一であることがのちに判明している。GFAP を用いた免疫組織化学（免疫染色ともいう）は脳腫瘍病理に不可欠の方法であり、広く普及し日常的に実施されている。この方法が腫瘍概念の確立に重要な役割を果たした腫瘍としては、1979 年

の John J. Kepes (1928~2010, Fig. 8), Lucin J. Rubinstein (1924~1990, Fig. 9), Eng による pleomorphic xanthoastrocytoma (PXA) があげられる⁶⁾. 従来は脳の組織球系腫瘍と考えられていた本腫瘍が独立した特殊な星細胞腫であることの証明に GFAP 免疫組織化学は決定的な役割を演じた. その後, NFP, synaptophysin, NeuN, nestin, Olig2, IDH1 R132H, Ki-67, INI1, BRAF V600E 等々, 脳腫瘍の病理学的検索や診断に使われる抗体はつぎつぎと開発され続けている (Ⅲ章 1. 脳腫瘍病理に有益な抗体一覧表参照).

WHO 分類の樹立

19 世紀中頃からつぎつぎと新しい脳腫瘍型が発見され, その特徴が病理学的に記述されてきた. その当時はいわゆる大家といわれる研究者たちがそれぞれ独自の定義や分類を発表していたため, 20 世紀前半では脳腫瘍の定義, 腫瘍名, 分類などが混乱していた. このような状況を打開するため世界保健機関 World Health Organization (WHO) は国際的に広く使える標準的分類法を制定するプロジェクトを立ち上げた. その結果, 1979 年に誕生したものが WHO による中枢神経系腫瘍組織学的分類である. 最近 40 年間はこの「脳腫瘍 WHO 分類」が何回かの改訂を経ながら広く国際的に普及し, 標準的分類としての地位が確立されている.

脳腫瘍 WHO 分類の立役者は当時西ドイツのマックスプランク脳研究所教授であった Klaus J. Zülch (1910~1988, Fig. 10) である. 1970 年に WHO は脳腫瘍分類を作成するための共同研究センターを組織し, その委員長として



Fig. 10 Klaus J. Zülch (1910~1988) 西ドイツの神経病理学者. 脳腫瘍 WHO 分類創設の立役者. 記念の「Zülch 賞」は神経科学の基礎研究者に贈呈されている.



Fig. 11 石田陽一 (1925~1991) 日本の神経病理学者. 脳腫瘍 WHO 分類第 1 版編纂の日本代表委員. 第 2 版の改訂にも参加した.