

症例報告

Neuron-specific enolase 陽性を呈した胃平滑筋肉腫の1例

大阪市立大学第2外科

福長 洋介 東野 正幸 大杉 治司 前川 憲昭
谷村 慎哉 徳原 太豪 総野 進 前田 史一
徳山 彰俊 木下 博明

大阪市立大学第1病理

高田 信康

胃平滑筋肉腫は胃悪性腫瘍の1~2%とされる。そのうち壁外性に発育したものでは発見も遅れ巨大となるものが多い。また、本症の良悪性の鑑別は病理診断においても非常に困難とされる。今回われわれは、術後免疫組織検査でNSE陽性を呈し、胃壁外性に発育した胃平滑筋肉腫を経験したので報告した。

患者は44歳の女性で、心窩部痛・背部痛を主訴に来院した。上部消化管造影検査、胃内視鏡検査、腹部超音波検査、腹部CT検査および腹部血管造影検査で胃から壁外性に発育した粘膜下腫瘍の診断で手術が施行された。腫瘍の大きさが9×7cmで胃より壁外性に発育していた。病理組織診断で、平滑筋肉腫と診断され、免疫組織染色でNSEが陽性に染色された。

一般に胃平滑筋肉腫の良悪性の鑑別は非常に困難とされているが、今後このような間葉系組織抗原や中間系線維が胃平滑筋肉腫の悪性度の診断に有用となる可能性が示唆された。

Key words: extragastric leiomyosarcoma, neuron-specific enolase

はじめに

胃悪性腫瘍の大部分は胃癌であるが、非上皮性の悪性腫瘍も約2%にみられる^{1)~3)}。また非上皮性悪性腫瘍のうち2/3は悪性リンパ腫で、残りの1/3が平滑筋肉腫とされている。胃平滑筋肉腫(以下本症)の発育形式は胃内型、胃外型、壁内型および混合型と様々であるが、症状の発現にとぼしいため巨大になってから発見されることが多い。また良性の平滑筋肉腫との鑑別は、術前はもとより術後の病理組織診断においても非常に困難とされる。すなわち、病理組織診断では核分裂像の数が最もその悪性度を判断するのに信頼できるとされているが、良性と診断されても数年後に再発する症例の報告もみられている。

Neuron-specific enolase(以下NSE)は、エノラーゼの内でγサブユニットをもつ神経細胞内に存在するものである。腫瘍マーカーとしては、肺癌においてその意義が報告されているが、その他の腫瘍特に肉腫

における報告は少ない⁴⁾。今回われわれは、免疫組織染色でNSEが陽性であった、胃外性に発育した巨大な本症を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 44歳, 女性

主訴: 心窩部痛・背部痛

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 12年前に帝王切開術。6年前に上部消化管透視、胃内視鏡検査、CT検査で胃潰瘍と診断され、内服薬による加療を受けたことがある。

現病歴: 平成3年5月中旬より食事と関係なく心窩部痛をおぼえるようになり、近医で上部消化管透視をうけ異常陰影を指摘され当科に紹介された。この間、吐血・下血は認めず、体重減少もない。

入院時現症: 栄養体格は中等度。貧血、黄疸はなく胸腹部にも異常所見は認めなかった。

一般血液生化学検査: 各種腫瘍マーカーは正常範囲内、その他も異常値なし。

上部消化管造影: 胃体部から胃角部にかけての小彎

<1993年5月11日受理>別刷請求先: 福長 洋介
〒545 大阪市阿倍野区旭町1-5-7 大阪市立大学第2外科

側に壁外からの圧排を思わせる double contour 像を認めた (Fig. 1).

胃内視鏡検査：胃角部小彎や前壁寄りを中心に胃体下部から幽門前壁におよぶ立ち上がりの滑らかな隆起を認めた。粘膜面は正常胃粘膜で被われていたが、中心部付近に潰瘍瘢痕様の線状陥凹を認めた。生検の結果は Group I であった。

Fig. 1 X-ray film from upper gastrointestinal series showing the compression of the lesser curvature of the stomach.

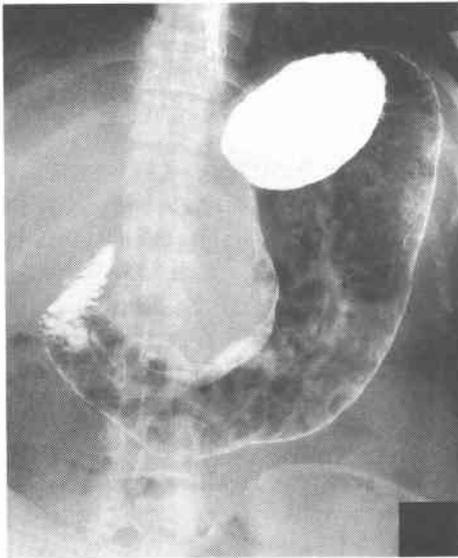
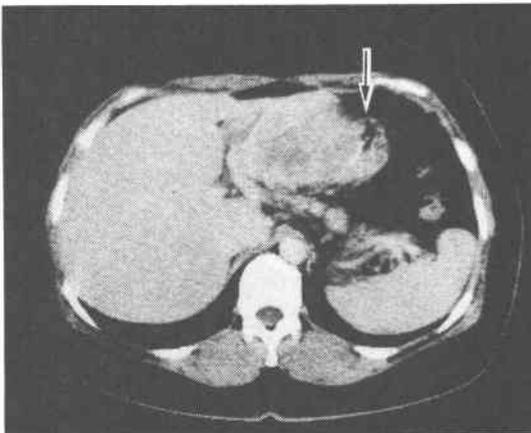


Fig. 2 Computed tomographs showing a mass next to the lesser curvature and seeming to be connected with the stomach (an arrow shows the stomach).



腹部超音波検査：肝左葉尾側に8.9×8.6×6.8cmの、内部エコーがほぼ均一で低エコーを呈する腫瘤像を認めた。辺縁は分葉状に凹凸不整で胃壁との連続性を認めた。

腹部CT：肝外側域尾側で胃小彎側と連続した10×6.5×6cmの腫瘤を認めた。腫瘤中心部にはより low density な部がみられるがほぼ均一、胃壁以外の辺縁は結節状で境界は明瞭であった (Fig. 2).

血管造影検査：左胃動脈造影像で左右胃動脈を栄養血管とする血管に富む腫瘤像が描出され、栄養血管に壁の不整像を認めた。毛細血管相で腫瘍濃染像もみられた (Fig. 3).

手術所見：以上より壁外性に発育した胃粘膜下腫瘍とくに胃平滑筋肉腫を強く疑い、平成4年6月18日に上腹部正中切開で開腹した。腫瘍は胃から発生したもので肝左葉外側域に接して存在していた。色調は暗赤色で弾性硬、表面はやや結節状であったが、他臓器への浸潤はなかった。肝に転移を思わせる所見もなく、所属リンパ節の明らかな腫大も認めなかった。そこで、腫瘍を含めた幽門側胃切除術兼 R2リンパ節郭清術を施行し、再建は Billroth I 法で行われた。

切除標本肉眼所見：腫瘍は胃壁と連続しており大きさは9×7×6cmであった。粘膜面から観察すると、隆起の中心部に正常胃粘膜を破って腫瘍の露出を認めた。漿膜面から観察すると腫瘍は胃壁外に漿膜を破って突出するように存在し表面は結節状であった。割面は白色調で出血斑をとめない、中心部に出血壊死部を認めた (Fig. 4).

Fig. 3 Left gastric angiogram showing a hypervascular lesion (arrows) fed by bilateral gastric arteries.



Fig. 4 Cut surface of the tumor showing white solid tumor scattered with small bleeding spots. One region is necrotic.

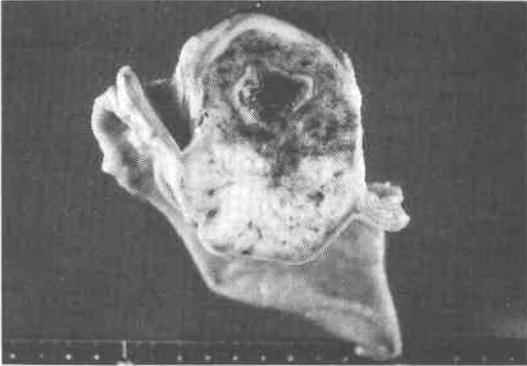
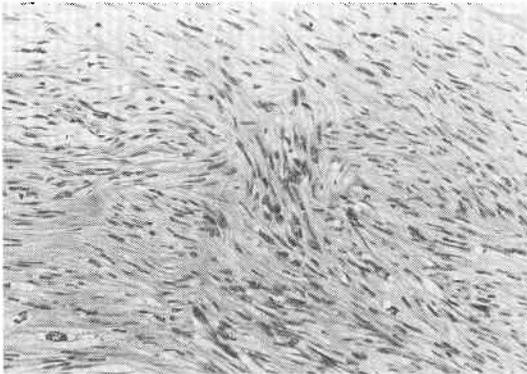


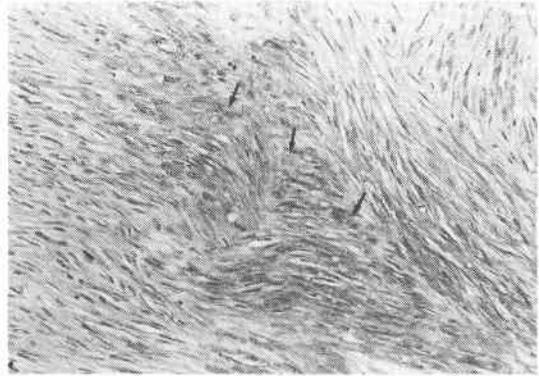
Fig. 5 Photomicrograph showing interlacing bundles of pleomorphic cells with spindle shaped or club-shaped nuclei. Signs of mitosis are seen (H-E, $\times 400$).



病理組織学的所見：Hematoxylin-Eosin 染色で、紡錘状ないし棍棒状の核を有する多形性の腫瘍細胞が束状に増殖し、5/HPF以上の核分裂像が認められた（Fig. 5）。さらに、中間系繊維であるデスミン、ケラチンおよび間葉系組織抗原であるS-100蛋白、ミオグロビンさらにNSEについてABC法による酵素抗体法で検索すると、NSE染色でのみ陽性であった。NSE陽性の腫瘍細胞では細胞質がび漫性に染色されたが、細胞膜、核は染色されなかった（Fig. 6）。

術後経過：術後は順調に経過し約3週間で退院、以後外来でエンドキサンによる経口化学療法を続行中である。術1年7か月後の現在も再発兆候はみられていない。

Fig. 6 Photomicrograph showing neuron-specific enolase stained in sarcoma cells immunohistochemically (NSE stain, $\times 400$).



考 察

胃の非上皮性腫瘍の頻度は胃悪性腫瘍の1～2%と報告されており^{1)~3)}、そのうち平滑筋肉腫は悪性リンパ腫に次いで多く20%から30%といわれている。貞広ら⁵⁾は639例を集計し、本症の男女比は1.19:1と性差は見られず、年齢では50歳から60歳台に最も多いとしている。本症の発育形式は胃内型、壁内型、胃外型および混合型の4種類に分類される。このうち胃外型が最も多く諸家によれば25%から50%^{1)5)~7)}と報告している。われわれの症例は胃外型に分類される。

このように胃外型のものが多く、また胃内型であっても粘膜下腫瘍であるという性質から臨床症状が出現しにくく、かなり巨大になってから発見されるという例も少なくない。高木¹⁾の胃腸管平滑筋肉腫症例の検討によると、初発症状のうちで最も多いのは腹痛で胃部重圧感がこれに次ぐ。大下ら⁹⁾や上田ら⁷⁾は壁外に有茎性に発育した本症が茎捻転を来したり、超音波検査で偶然発見された例を報告しているが、このような有茎性発育した本症の場合には発見が極めて困難であるとされている。本症の大きさは、5から10cm大のものが最も多いとの報告が一般的で、これは本症がある程度の大きさにならないと発見されないことが原因と考えられる。われわれの症例でもかなり巨大な腫瘍になるまで発見されず、脾や後腹膜への圧迫による背部痛で発見された。

本症の診断は、以上のような超音波検査やCT検査の他に超音波内視鏡が有用であるとされている。超音波内視鏡では斉藤ら⁹⁾やYasuda¹⁰⁾が報告しているように胃壁との連続性が明らかとされ、質的診断は困難

としても胃壁から発生したものか胃外のものかの鑑別は容易である。すなわち、胃壁の筋層から発生したものであれば第4層に連続するように腫瘤像が描出できるとされている。しかし本症における良悪性の鑑別は非常に困難とされ、最終的には病理組織診断に委ねられる。しかし組織学的にも良悪性の鑑別は困難とされ、一般には核分裂像の数が最も客観的とされているものの、その計算方法は確立したものはない。島本ら¹¹⁾は組織学的に良性としたものの中に肝転移による死亡例を認めたと報告し、一概に核分裂像の数と悪性度の一致をみないとしている。そこで従来より腫瘍径によりその悪性度を予測する試みがなされ、高木ら¹¹⁾や角谷ら¹²⁾は腫瘍径が5cm以上になると再発死亡例が高率となり10cm以上では全例に再発を認めたと報告し、腫瘍径が悪性度の判定に重要であるとしている。このように組織学的にも良悪性の鑑別が困難であるため、今回のわれわれの症例では免疫組織染色を追加検討した。免疫組織染色は、細胞骨格蛋白である中間径線維のデスミンおよびケラチン、筋原性腫瘍に対するミオグロビンおよび神経原性腫瘍に対するS-100蛋白とNSEについて行った。その結果は、NSEのみ陽性となった。Susterら¹³⁾も筋原性腫瘍に対して中間系線維の免疫組織染色を行い報告している。それによると、腫瘍が低分化になるほどデスミンやケラチンが消失してゆくとしている。NSEはγサブユニットをもつエノラーゼのことで、これは神経細胞と軸索突起に存在することよりneuron-specific enolaseと呼ばれる。最近では、このNSEが腫瘍マーカーとして種々の腫瘍で測定されるようになってきた。Stanleyら¹⁴⁾は正常状態ではNSEを含まない細胞が悪性化するにしたがいNSE産生を示すと報告し、NSE高値と腫瘍の悪性度との関連を示唆している。上野ら⁴⁾もNSE高値の平滑筋肉腫を報告し、腫瘍の悪性度との関連を考察している。つまり血中NSE高値の原因は、1) 神経系起源

の肉腫、2) 肉腫の進行に伴う神経損傷による、3) 悪性度の高い未分化な肉腫による、の3つが考えられるとしている。本症例では免疫組織染色で腫瘍細胞のNSE産生が確認されたことより、悪性度の高い肉腫であると考えられる。今後、本症例の予後あるいは再発の予知を血中NSEで行う必要があると考えられる。

以上、壁外性に発育し免疫組織染色でNSE陽性を呈した胃平滑筋肉腫を経験した。これまで悪性度の診断が非常に困難とされてきた本症において、NSEが悪性度あるいは予後予測の指標となりうるのではないかと考えられた。

文 献

- 1) 高木国夫, 山本英昭: 胃腸管平滑筋肉腫—50例の臨床的特徴について—. 消外 5: 1507—1513, 1982
- 2) 黒田吉隆, 辻 政彦, 杉井 衛ほか: 原発性胃平滑筋肉腫11例の臨床病理学的検討. 消外 7: 1993—1997, 1984
- 3) 村上達哉, 加藤紘之, 石井浩二ほか: 胃平滑筋腫瘍の3例. 北海道外科誌 33: 236—242, 1988
- 4) 上野博久, 阿佐美雅子, 米田良二ほか: NSE (neuron-specific enolase) 高値を示した平滑筋肉腫の1例. 癌の臨 36: 2616—2622, 1990
- 5) 貞広荘太郎, 大村敏郎, 清水壮一ほか: 胃平滑筋肉腫の4例. 日臨外医会誌 50: 1171—1175, 1989
- 6) 土屋和彦, 白川和夫, 長村吉郎ほか: 壁外へ発育した胃平滑筋肉腫の1例. 胃と腸 24: 1035—1039, 1989
- 7) 上田雅和, 小島洋彦, 浅野浩史ほか: 超音波検査で発見された胃壁外型有茎性胃平滑筋肉腫の1例. 日消外会誌 23: 2109—2113, 1990
- 8) 大下裕夫, 田中千凱, 伊藤隆夫ほか: 胃外性に発育し茎捻転をきたした巨大胃平滑筋腫の1例. 消外 8: 1639—1642, 1985
- 9) 齊藤直也, 竹下公夫, 鴻野雅可ほか: 超 tissues. Arch Pathol Lab Med 108: 536—540, 1984

Extragastric Leiomyosarcoma with Staining for Neuron-specific Enolase in the Histological Specimen

Yosuke Fukunaga, Masayuki Higashino, Harushi Osugi, Shinya Tanimura, Taigo Tokuhara,
Susumu Kaseno*, Nobuyasu Takada*, Fumikazu Maeda**,
Akitoshi Tokuyama and Hiroaki Kinoshita*

*Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School

**First Department of Pathology, Osaka City University Medical School

Some 1—2% of malignant gastric tumors are leiomyosarcoma. We treated a patient with extragastric leiomyosarcoma with staining for neuron-specific enolase in the histological specimen. A 44-year-old woman with

submucosal tumor of the stomach underwent gastrectomy with lymph-node dissection. The tumor, which measured 9×7 cm, had developed extragastrically. In the histological examination, the tumor was diagnosed as being a leiomyosarcoma. Immunohistochemical study showed neuron-specific enolase in the tumor. It is often difficult to differentiate between leiomyomas and leiomyosarcomas even with a histological specimen. Neuron-specific enolase may be a marker of malignancy.

Reprint requests: Yosuke Fukunaga Second Department of Surgery, Osaka City University Medical School
1-5-7 Asahimachi, Abeno-ku, Osaka, 545 JAPAN
