

## 胃 stromal tumor の 1 例

公立昭和病院外科, \*公立昭和病院病理科

菅野 隆行 小西 敏郎 岡田 晋吾 下山 省二  
照屋 正則 荒木 駿二 北條 慶一 永山 剛久\*

従来, 平滑筋性腫瘍と考えられていた消化管壁原発非上皮性腫瘍の多くは, 免疫組織化学的および電子顕微鏡学的検索によっても, 平滑筋性腫瘍である根拠が得られないものが多く, 最近では gastrointestinal stromal tumor (以下, GIST と略記) と称されることが多い。我々は胃平滑筋性腫瘍を疑った手術症例で, 光学顕微鏡所見のみでは確定診断に至らず, 免疫組織化学的および電子顕微鏡的検索により GIST の診断を得た 1 例を経験した。免疫組織化学的には筋系, 神経系マーカーともに陰性で, vimentin, CD34 染色陽性であり, 電子顕微鏡的には, 平滑筋, 神経, ならびに線維芽細胞への明らかな分化像は認められなかった。今後, 免疫組織化学, 電子顕微鏡など詳細な検索がさらに普及することにもない, GIST と診断することが多くなると考えられる。しかし, GIST の明確な予後因子は確立されておらず, 良悪性の判定は難しいとされているので, 今後の症例の蓄積と長期の follow up が必要である。

Key words : gastrointestinal stromal tumor, gastric submucosal tumor, leiomyosarcoma

### はじめに

近年の免疫組織化学や電子顕微鏡検査の発達により, これらの手法が一般に病理組織学的診断に応用されるようになった。従来, 組織形態学的に平滑筋肉腫, 平滑筋腫, 神経鞘腫などと診断されていた消化管原発の非上皮性腫瘍は, これらの検索によれば平滑筋や神経組織への明らかな分化をとらえることのできない, 分化度の低い腫瘍が多いことが認識されるようになってきた。欧米ではこれらの腫瘍を gastrointestinal stromal tumor (以下, GIST と略記) と総称しており<sup>1)</sup>, 電子顕微鏡や免疫組織化学的検査が用いられるようになった1980年代始めから論じられてきている<sup>2)</sup>。今回, 我々は胃平滑筋肉腫を疑って手術を施行し, 病理組織学的に胃 stromal tumor の診断を得た 1 例を経験したので報告する。

### 症 例

患者: 51歳, 男性

主訴: 腹痛, 食欲低下, 体重減少, 発熱

家族歴, 既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 平成 8 年 8 月下旬より, 左上腹部痛が出現した。食欲低下と 5kg の体重減少があり, 発熱を認めた

ため, 精査加療目的にて平成 8 年 9 月 5 日に当院に入院となった。

入院時現症: 身長 162cm, 体重 55kg。脈拍 74/分整, 血圧 124/70mmHg, 眼瞼結膜に貧血なく, 眼球結膜に黄疸なし。表在リンパ節腫脹なし。腹部では, 左上腹部に圧痛を認めたのみで腫瘍は触知しなかった。

入院時検査成績: WBC 18,900, CRP 9.1 と炎症反応陽性であるが, 血液生化学検査, 腫瘍マーカーでは, 異常を認めなかった。発熱, 白血球増多, CRP 高値は, 下記の画像検査と合わせて, 腫瘍壊死部の感染による

Fig. 1 Contrast-enhanced CT scan shows a well circumscribed large gastric tumor mainly outside the gastric wall with a giant central cavity.



< 1999年 5月25日受理 > 別刷請求先: 菅野 隆行  
〒113 0033 東京都文京区本郷7 3 1 東京大学医学部第 2 外科

Fig. 2 a) Upper GI series showing a large ulcer of the posterior wall of the fornix.  
b) Gastric fiber scope finding shows a heaval lesion of the posterior wall of the fornix 5 cm in diameter with deep ulcer.

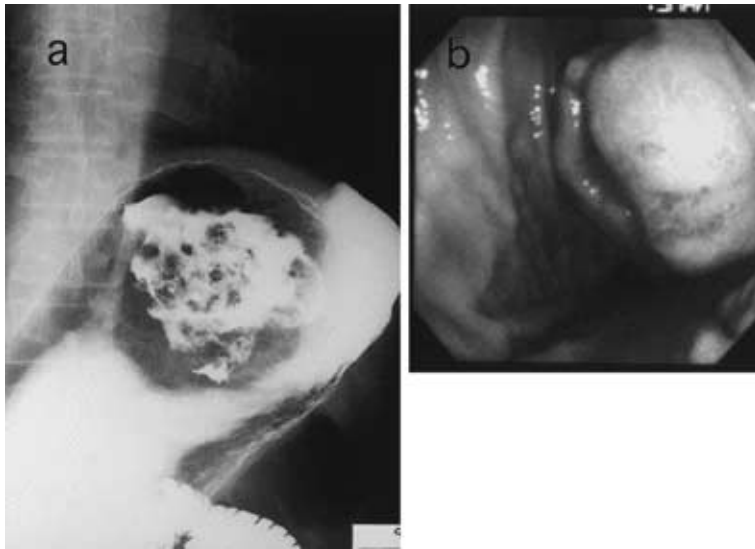
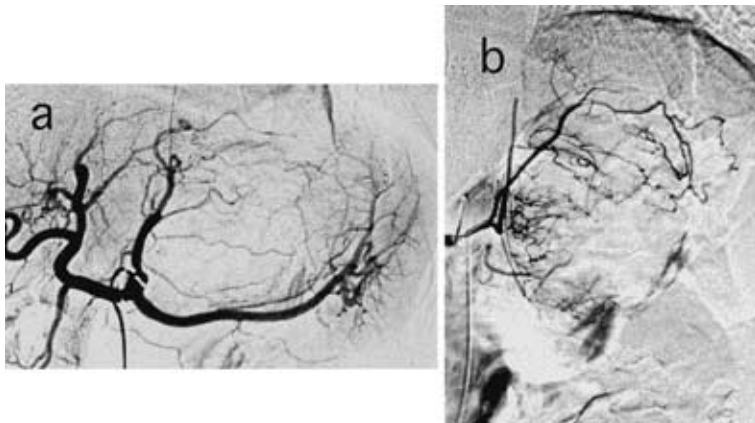


Fig. 3 A celiac arteriogram (a) and a left inferior phrenic arteriogram (b) shows a tumor stain of the large hypervascular tumor about 10 cm in diameter.



ものと考えられた。

腹部超音波検査：脾臓と左腎に接して9×7cm 大の腫瘍を認めた。腫瘍の辺縁は low echoic で中心部は high echoic で内部に comet like echo を伴っていた。

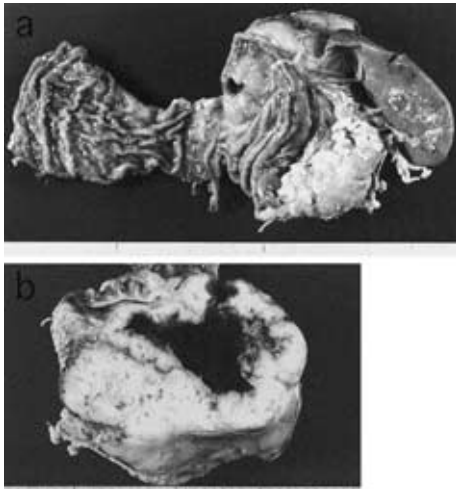
腹部 CT 検査：横隔膜直下から左腎上前方に10cm 大の腫瘍を認めた (Fig. 1)。腫瘍は胃穹隆部に広く接し、内部は比較的均一で一部壊死を思わせる、ガスを含む low density area を認めた。胃内腔に突出しているが、周囲臓器への明かな浸潤は認めなかった。

胃造影 X 線検査：噴門直下から穹隆部後壁にかけて、立ち上がりがないからで、頂上に不整な潰瘍形成を伴う径10cm の腫瘍陰影を認めた (Fig. 2 a)。

胃内視鏡検査：噴門直下後壁に、中央に深い潰瘍を形成している径5cm 大の粘膜下腫瘍様の隆起を認めた (Fig. 2 b)。潰瘍底、および辺縁からの生検では、軽度炎症所見を伴う胃粘膜のみ採取されていた。

腹部 MRI 検査：CT 検査所見と同様、胃内腔に一部突出する径10cm 大の腫瘍を認め、周囲臓器への明か

Fig. 4 The gross appearance of the resected specimen ( a ) shows a large gastric submucosal tumor of the posterior wall of the fornix with a deep ulcer. The cut surface of the specimen ( b ) shows a relatively homogeneous white masses with cavitation with hemorrhage.



な浸潤は認めなかった .T1強調像で low intensity , T2 強調像で high intensity であった .

腹部血管造影 X 線検査 : 左胃動脈 , 左下横隔動脈 , 左上副腎動脈 , 短胃動脈 , 脾動脈の分枝が栄養血管となっていると思われる径10cm 大の腫瘍陰影を認めた ( Fig. 3a, b ) . 脾動静脈への明らかな浸潤は認めなかった .

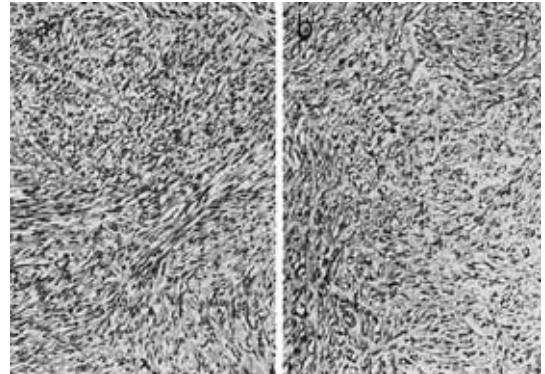
以上より , 胃内外発育型の粘膜下腫瘍で , 胃平滑筋肉腫を強く疑った .

手術 : 平成 8 年10月 9 日に開腹手術を施行した . 術中所見では , 胃体上部後壁に , 可動性不良の硬い大きな胃粘膜下腫瘍を認めた . また , 腹腔動脈の脾動脈分岐部付近の脾被膜に浸潤を疑わせる所見があったが , 触診上リンパ節は軟らかく , 播種性転移 , 肝転移の所見を認めなかった . 噴門側胃切除術 , # 4d , 5 , 6 を除く D2リンパ節郭清 , 脾尾部・脾・左副腎および横隔膜の左脚の一部の合併切除により根治的に切除し , 空腸間置再建術を施行した .

切除標本肉眼所見 : 胃穹隆部後壁原発で中心に大きさ2×3cm の深い潰瘍のある径10cm 大の粘膜下腫瘍様腫瘍を認めた ( Fig. 4 a ) . 腫瘍は胃内腔には径4cm , 高さ1.5cm 突出していた . 断面では比較的均一で白く , 中央に壊死を認めた ( Fig. 4 b ) . 肉眼的には平滑筋肉

Fig. 5 Histologic section of the tumor. The spindle-cell fascicles have a storiform pattern with highly cellularity.( a : HE × 40 )

Immunohistochemical studies shows many of the tumor cells are CD34 positive.( b : CD34 × 40 )



腫相応の所見と考えた . また , 脾 , 副腎 , 横隔膜とは広く圧排性に接してはいるものの浸潤は明かではなかった .

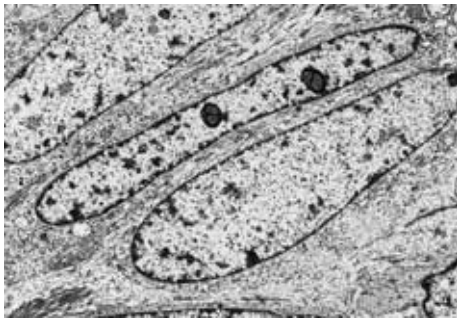
病理組織学的所見 : 組織学的にも周囲臓器への浸潤 , リンパ節転移は認めなかった . Hematoxylin-Eosin 染色 ( 以下 , H-E 染色と略記 ) では , 長紡錘形細胞の充実性増殖からなる腫瘍であった ( Fig. 5 a ) . 紡錘形の細胞が小束をなして , 種々の方向に錯綜しながら増殖している箇所では , 平滑筋系腫瘍を疑わせたが , 疎密パターンの目立つ部分もあり , 神経系腫瘍も考えられた . また 線維系腫瘍を積極的に疑わせる所見はなかった . 渡銀染色では , 平滑筋系 , 神経系 , 線維系のおのののに関する特徴的な所見は得られなかった .

免疫染色 :  $\alpha$ -smooth muscle-actin , desmin , HHH 35 , S 100蛋白 , NSE 染色で陰性であり , 平滑筋系 , 神経系への分化は認められなかった . Stromal tumor に陽性所見が多いとされる CD34染色では , 腫瘍細胞の胞体が染色された ( Fig. 5 b ) . また , vimentin は陽性であった .

電子顕微鏡所見 : Pinocytotic vesicle , myofilament , microtubules , 拡張した rough endoplasmic reticulum などの平滑筋系 , 神経系 , あるいは線維系腫瘍を示唆する構造物は認められなかった ( Fig. 6 ) .

以上 , 通常組織学的検査 , 免疫組織化学的検査 , 電子顕微鏡検査を合わせても平滑筋系 , 神経系 , 線維系腫瘍のどれにも積極的にあてはまらないこと , CD 34染色陽性であることより , 狭義の胃 stromal tumor

Fig. 6 Electrosopic finding of the tumor shows no evidence of neither smooth muscle nor neural differentiation.( × 2000 )



と診断された。

術後経過：術後 2 年 8 か月経過した現在，再発の徴候なく元気に外来通院中である。

### 考 察

広義の GIST とは，消化管の壁内に発生した間葉系腫瘍に対して用いられる総称である<sup>1)</sup>。GIST の定義は曖昧であり，病理医の間でも見解が統一されていない<sup>1) 3) 8)</sup>。ただ，GIST が子宮や食道の筋層，直腸の粘膜筋板などに生じる典型的な leiomyoma と違い，良性腫瘍であっても基本的には分化に乏しい腫瘍であることに関してはほぼ意見が一致している<sup>3)</sup>。また，胃，小腸，大腸などの発生部位によっても組織所見，性質が異なり，胃に発生する紡錘形細胞からなる stromal tumor は予後が比較的良いとされている<sup>4)</sup>。本邦では，1996 年頃より gastrointestinal stromal tumor の診断名が浸透しはじめ<sup>5) 6)</sup>，それまでは平滑筋腫，平滑筋肉腫，神経鞘腫と診断されている例が多いと推察される。

歴史的には，胃壁原発の紡錘形細胞腫瘍は，腫瘍が筋層に接していること，H-E 染色で筋線維に所見が似ていることなどから平滑筋腫瘍と考えられていた<sup>7)</sup>。しかし，免疫組織化学や電子顕微鏡検査で平滑筋への明らかな分化が認められないものも数多く認められることから GIST と総称されるようになった。最近では，desmin, muscle-specific actin (MSA),  $\alpha$ -smooth muscle actin (SMA) を用いた免疫組織学的検査を根拠に，これらの腫瘍の殆どは，筋への分化を示すものであるとする研究もある<sup>8)</sup>。しかし，vimentin 陽性だが，他の筋腫瘍マーカーに陽性を示さず，電子顕微鏡で axon 様の cytoplasmic process や，synapse 様の構造物が認められる gastric autonomic nerve tumor の存在を示唆する研究もある<sup>9)</sup>。光学顕微鏡では，ほとんど鑑別の

Table 1 Four major categories of GIST according to the phenotypical features

- |   |
|---|
| 1. Tumors showing differentiation towards smooth muscle cells                             |
| 2. Tumors showing apparent differentiation toward neural elements                         |
| 3. Tumors showing dual differentiation toward smooth muscle and neural elements           |
| 4. Tumors lacking differentiation toward either cell type (GIST in more restricted sense) |

Ackerman's Surgical Pathology 8th Edi.

つかない stromal tumor の中に，神経細胞への分化を示すものも含まれる可能性を示唆している。

Ackermann's surgical pathology によれば GIST は Table 1 のごとく，4 つに分類される<sup>1)</sup>。

広義の stromal tumor の中には，平滑筋への分化を示すものの中に従来，平滑筋腫，平滑筋肉腫と称されたものが含まれ，神経に分化を示すものの中に神経鞘腫と称されてきたものが含まれる。平滑筋，神経どちらへの分化も示さないものは狭義の stromal tumor とされ，endothelial cell marker である CD 34 陽性のものが多く報告されている<sup>10)</sup>。さらに最近では，狭義の GIST に c-KIT 変異蛋白の恒常的活性化が観察されている<sup>11)</sup>。また，KIT, CD34 がともに発現していることから Cajal 細胞由来と推察されている<sup>11)</sup>。

Stromal tumor は分化の方向性が明かでない腫瘍であるにもかかわらず，多くは非常に予後がよいとされる<sup>4)</sup>。確実な悪性の指標は，遠隔転移，周囲への直接浸潤の有無のみと考えられており，stromal tumor の良悪性を確実に診断できる方法は確立されていない<sup>9)</sup>。Stromal tumor の予後因子として用いられるものは，mitotic rate, 腫瘍径，腫瘍壊死の有無，核異形，cellularity などであるが，mitotic rate と腫瘍径が最も重要であると考えられている<sup>1)</sup>。malignant, borderline, benign などと 3 つの grade に分けるのが一般的であるが，その判定基準は統一されておらず，施設により異なっている。我々が経験した症例では，周囲への浸潤，転移は認められず，mitotic rate は 2/50HPF と低く，腫瘍径は 10cm で壊死を認め核異型に乏しく，cellularity は高かった。Ackermann's surgical pathology の分類によれば，borderline となる。

今回，H-E 染色，免疫組織学的検査，電子顕微鏡検査を用いても平滑筋系，神経系のいずれに分化する腫瘍かを確定できず，狭義の胃 stromal tumor の診断を得た症例を経験した。今後，さらに一般的に免疫組織学

的検査，電子顕微鏡検査が病理診断に取り入れられるようになり，GISTと診断される症例は増加すると考えられる．その臨床的病像に関しては，症例の蓄積と長期の follow up が必要であると考ええる．

稿を終えるに臨み，御指導御校閲をいただいた東芝病院病理科の飯原久仁子先生，東京大学医学部病理学教室の石田 剛講師に深甚なる謝意をささげます．

本論文の要旨は第944回外科集談会において発表した．

#### 文 献

- 1) Rosai J : Gastrointestinal tract "Stromal tumors". Edited by Rosai J. Ackerman's surgical pathology. vol 1. Eighth edition. Mosby, Missouri, 1995, p 645-647
- 2) Mazur MT, Clark HB : Gastric stromal tumors : Reappraisal of histogenesis. Am J Surg Pathol 7 : 507-519, 1983
- 3) Appelman HD : Mesenchymal tumors of the gut : Historical perspectives, new approaches, new results, and does it make any difference? Edited by Goldman H, Appelman HD, Kaufman N. Gastrointestinal pathology. Williams & Wilkins, Baltimore, 1990, p220-246
- 4) Lewin KF, Riddle RH, Weinstein WM : Mesenchymal tumors. Edited by Lewin KJ, Riddle RH, Weinstein WM. Gastrointestinal pathology and its clinical implications. Igaku-shoin, New York, 1992, p284-341
- 5) 吉原志乃，田中喜久，丸岩昌文ほか：胃 stromal tumor の 1 例．日消外会誌 29 : 1426, 1996
- 6) 秋濱 玄，折居政之，佐藤公彦ほか：Gastrointestinal stromal tumor の 1 例．胃と腸 31 : 1432-1434, 1996
- 7) Golden T, Stout AP : Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract and retroperitoneal tissues. Surg Gynecol Obstet 73 : 784-810, 1941
- 8) Franquemont DW, Frierson HF : Muscle differentiation and clinicopathologic features of gastrointestinal stromal tumors. Am J Surg Pathol 16 : 947-954, 1992
- 9) Lauwers GY, Erlandson RA, Casper ES et al : Gastrointestinal autonomic nerve tumors. Am J Surg Pathol 17 : 887-897, 1993
- 10) Van de Rijn M, Hendrickson MR, Rouse RV : CD 34 expression by gastrointestinal tract stromal tumors. Hum Pathol 25 : 766-771, 1994
- 11) Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al : Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science 279 : 577-580, 1998
- 12) Appelman HD : Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract . what we know now that Stout didn't know . Am J Surg Pathol 10 : 83-99, 1986

#### A Case of Gastric Stromal Tumor

Takayuki Kanno, Toshiro Konishi, Shingo Okada, Shoji Shimoyama, Masanori Teruya,  
 Sunji Araki, Keiichi Hojo and Takahisa Nagayama\*  
 Department of Surgery, Showa General Hospital  
 \*Department of Pathology, Showa General Hospital

For years, primary nonepithelial gastrointestinal tract tumor's origin was thought to be smooth muscle from microscopic findings. But many of these tumors have failed to show either muscle or neural differentiation by immunohistochemical study and by electroscopic findings, thus, they are now called gastrointestinal stromal tumors (GIST). A case of gastric stromal tumor is reported, which was thought to be a leiomyosarcoma before operation, however, determination of the tumor as smooth muscle, neural or fibrous tumor by microscopic finding only was difficult. Immunohistochemical study and electroscopy were used to diagnose a gastric stromal tumor. Immunohistochemical studies failed to show positivity in muscle or neural markers, and only vimentin and CD 34 were positive. Electroscopical study showed no findings to support the tumor's muscle, neural nor fibrous differentiation. Because immunohistochemical and electroscopic study are commonly used to diagnose gastrointestinal tract tumors nowadays, the number of GIST cases is increasing. There has been no parameter which clearly predicts the malignant potential of GISTs. Accumulation of GIST cases and their long-term follow-up is needed to clarify the biological mechanisms.

Reprint requests : Takayuki Kanno Second Department of Surgery, Tokyo University School of Medicine  
 7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113-0033 JAPAN