

## C-kit 陽性の直腸 gastrointestinal stromal tumor の 1 例

厚生連高岡病院外科, 同 病理科\*

野澤 寛 平野 誠 村上 望  
宇野 雄祐 菊地 勤 奥田 俊之  
雄谷 純子 橘川 弘勝 増田 信二\*

症例は80歳の男性。下血, 肛門部痛を主訴に来院した。歯状縁直上の下部直腸に亜全周性の2型様腫瘍を認めた。生検にてCD34が強陽性であり直腸GISTと考えられ, 腹会陰式直腸切断術を施行した。切除標本では腫瘍は11×9cmの粘膜下腫瘍の形態を示しているが, 中心部は自潰し潰瘍を形成していた。腫瘍は被膜を有しており, 明らかな被膜外浸潤やリンパ節転移はみられなかった。組織学的には核異型の弱い spindle cell tumor であり, 核分裂像は多いところで10視野中4個であった。切除標本の免疫組織染色ではc-kit, CD34が強陽性であった。GISTの発生母地がCajalの介在細胞由来であると考えられるようになり, CD34およびc-kit抗体を用いた免疫学的手法はGISTの診断には不可欠である。本症例は両者が強陽性を示したことより神経原性, 筋原性への明らかな分化を示さない狭義のGISTと考えられた。

### はじめに

消化管における非上皮性腫瘍には従来より, 平滑筋腫, 平滑筋肉腫, 神経鞘腫などが知られている。近年, gastrointestinal stromal tumor(以下, GISTと略す)の概念が提唱され, その由来や分類に関し種々の検討がなされている。最近, c-kit レセプターがGISTにおいて陽性であることが示され, またGISTがCajalの介在細胞由来の腫瘍であることが示唆されるようになり, 注目されている<sup>1)2)</sup>。今回, われわれは免疫組織学的検索にてc-kitが陽性であった直腸GISTの1例を経験したので, 文献的考察を加えて報告する。

### 症 例

症例: 80歳, 男性

主訴: 下血, 肛門部痛, 下腹部痛

既往歴: 57歳時, 胃潰瘍にて胃切除術, 同年内痔核にて痔核根治術。

家族歴: 特記すべき事項なし。

現病歴: 1999年11月中旬より下血と肛門部痛があったが放置していた。12月初旬より下腹部痛が出現し12月13日当科受診した。

入院時現症: 身長170cm, 体重52kg, 体温35.5。貧血, 黄疸, 浮腫なし。下腹部に軽い圧痛を認め, 直腸

指診にて下部直腸前壁に弾性硬の可動性不良な腫瘤を触知した。

入院時検査成績: 赤血球数 $377 \times 10^4/\text{mm}^3$ , ヘモグロビン11.9g/dlと軽度の正球性正色素性貧血を認めた。上皮性の腫瘍マーカーCEA, CA19-9はいずれも正常値を示したが, IAP602 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と軽度上昇していた。

下部消化管内視鏡検査: 歯状縁直上の下部直腸前壁に潰瘍底を有する, 亜全周性の2型様腫瘍を認めた(Fig. 1)。

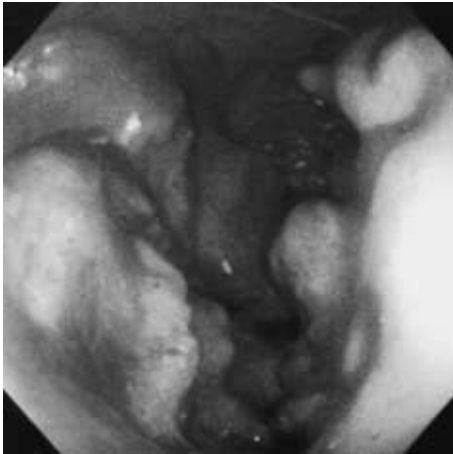
組織生検: 潰瘍の下層に spindle cell が密に増生しており, leiomyosarcoma などの間葉系腫瘍が疑われた。免疫組織染色の結果, CD34が強陽性であり, vimentin は弱陽性, その他の筋原性・神経原性抗体は陰性であった。

下部消化管造影検査: Rb から Ra にかけて, 長径約12cm にわたる長い亜全周性の狭窄を認めた。側面像では前壁中心の潰瘍を有する2型腫瘍であった(Fig. 2)。

CT 検査: 下部直腸に内部が不均一に造影される全周性の壁肥厚が認められ, 周囲の臓器とは密に接していた。明らかなリンパ節の腫脹は認めなかった(Fig. 3)。

超音波内視鏡検査: 潰瘍を有するために正確な評価は困難であるが, 第3層以深の巨大な腫瘤として描出

Fig. 1 Endoscopic study showed sub-circular type 2 tumor in the lower rectum.



された。

血管造影：下腸間膜動脈の造影において，上直腸動脈の著明な拡張を認め，その末梢に新生血管と腫瘍濃染像を認めた (Fig. 4)。

MRI 検査：腫瘍は長径11cmで T1, T2強調画像で intermediate の intensity を示した。また Gd にて濃染され，内部には一部壊死を伴っていると考えられた。腫瘍は膨張性に発育し周囲臓器に接するが，明らかな

浸潤は認めなかった (Fig. 5)。

これらの所見より，直腸原発の GIST と診断し，1999年12月27日手術を施行した。

手術所見：腹水，肝転移，リンパ節転移は認めなかった。腫瘍は前立腺および精嚢に接していたが，被膜を有しており比較的容易に剝離可能であった。しかし腫瘍が大きく，局所切除による根治術は困難と考えられたため，腹会陰式直腸切断術を施行し，人工肛門を造設した。

切除標本所見：歯状縁直上の11×9cmの亜全周性腫瘍であり，立ち上がりは正常粘膜に被われていた。全体的に粘膜下腫瘍の形態を示しているが，中心部は自潰し潰瘍を形成していた。腫瘍は被膜を有しており，明らかな被膜外浸潤やリンパ節腫大はみられなかった (Fig. 6)。

組織学的所見：HE 染色では，腫瘍は核異型の弱い spindle cell tumor であり，壊死や出血を伴っていた。核分裂像は多いところで400倍率10視野4個であり，low grade malignancy であった (Fig. 7a)。切除標本の免疫組織染色では c-kit, CD34が強陽性であった (Fig. 7b, 7c)。その他の抗体は α-SMA, HHF35が陽性であり，vimentin, NSE, S-100は陰性であった。これらより腫瘍は神経原性，筋原性への明らかな分化を示さない狭義の GIST と考えられた。なおリンパ節転移はなかった。

Fig. 2 Barium enema showed sub-circular long segmental stenosis in the lower rectum.

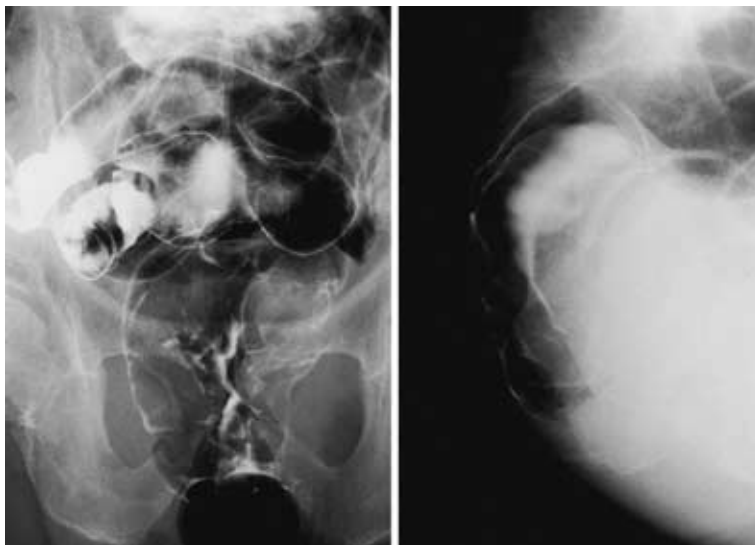
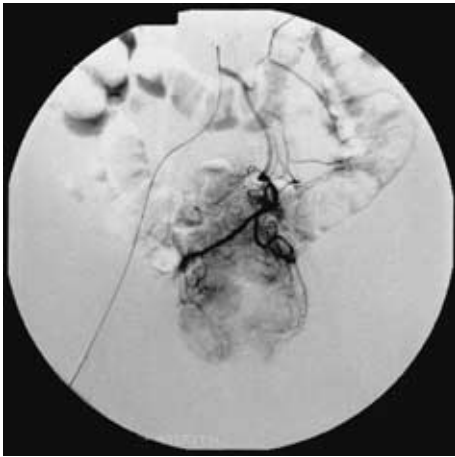


Fig. 3 CT scan showed thickness of the rectal wall which was enhanced heterogeneously.



Fig. 4 Angiography showed tumor stain in the periphery of the IMA.



術後経過：経過は順調であり，第33病日退院した．術後補助療法は施行せず，術後約8か月経過した現在，局所再発や遠隔転移は認めず，健存中である．

### 考 察

消化管に発生する間葉系腫瘍は，1941年に Golden と Stout<sup>3)</sup>が報告し，以来近年にいたるまで HE 染色による形態学的分類が中心に行われ，ほとんどが平滑筋腫または平滑筋肉腫と診断されていた．しかし1981年に S-100蛋白が神経鞘腫に対して陽性を示すと報告されて以来，免疫組織学的診断方法の発展とともに腫瘍細胞の由来および性質に関連する分類が行われるようになった<sup>4,5)</sup>．

Rosai<sup>5)</sup>は消化管の間葉系腫瘍を総括して広義の GIST とし，さらに①smooth muscle type，②neural type，③combined smooth muscle-neural type，④un-

Fig. 5 Sagittal MR imaging showed a huge mass with no definite invasion to the surround organs.



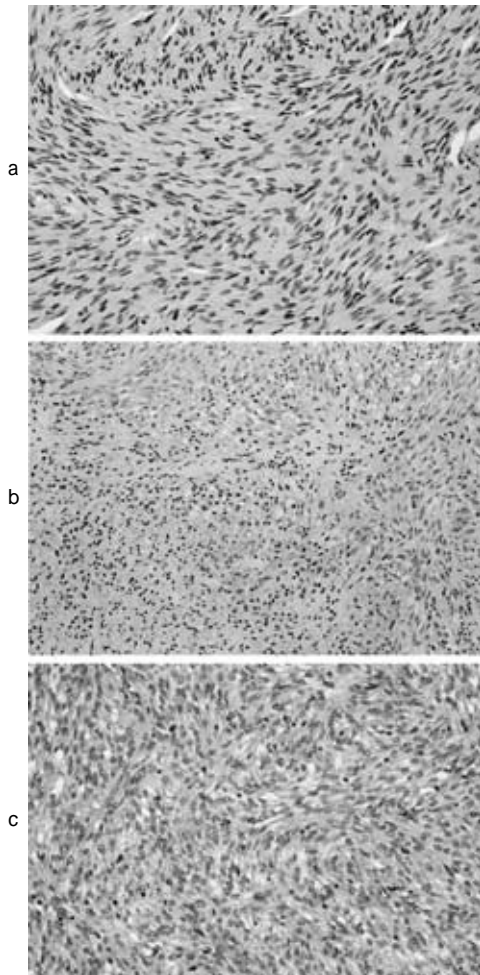
Fig. 6 The tumor looked SMT appearance with central ulceration, and measured 11 × 7cm in diameter. The tumor had a capsule with no invasion beyond the capsule.



committed type と大きく4つに分類した．本邦における消化管間葉系腫瘍の報告では 横井ら<sup>6)</sup>が示したように主に S-100蛋白が陽性であれば神経原性，陰性であれば筋原性とする傾向も見られたが，実際は上述の分類の③④に相当する症例が比較的多く，これを狭義の GIST と呼ぶ場合がある．

CD34は骨髄の hematopoietic colony forming cell に選択的に発現する膜透過性糖蛋白である．骨髄の他には線維芽細胞，血管内皮細胞または一定の分化を示さ

Fig. 7 Histologically, the tumor was composed of spindle shaped cell with few nuclear atypia and a few mitosis (4/10HPF) on HE staining (a,  $\times 50$ ). Tumor cells were strongly positive for CD34 (b,  $\times 30$ ) and c-kit (c,  $\times 50$ ) by immunohistochemical examination.



ない間葉系未熟細胞などに発現し、いったん分化の方向が出現すると CD34 は発現しなくなるとされている<sup>7)</sup>。理論的には Rosai<sup>5)</sup> の分類上③④に相当する症例において発現する。Miettinen<sup>8)</sup> は間葉系腫瘍を CD34、筋系マーカー、S-100 蛋白の色度組織染色をもとに平滑筋腫、神経鞘腫および GIST の 3 つに分類することが可能であると報告している。

一方、Thomsen<sup>9)</sup> は Cajal の介在細胞が、消化管壁内で複雑なネットワークを作り、自発的な活動電位を発

する消化管運動のペースメーカーとして機能していることを明らかにしている。c-kit 遺伝子は、KIT レセプターをコードしており、結合する増殖因子は stem cell factor (SCF) である。最近、Cajal の介在細胞も KIT レセプターを分化、増殖に必須としていることが明らかとなった。1998 Hirota ら<sup>1)</sup> は 49 例の狭義の GIST を免疫組織化学的に検討した結果、c-kit 陽性率は 94%、CD34 陽性率は 82% または両者が陽性であったものが 78% であったと報告し、起源が不明である狭義の GIST が、間葉細胞に属する Cajal の介在細胞由来である可能性を示した。また、Kindblom ら<sup>2)</sup> は消化管壁内において Cajal の介在細胞に選択的に c-kit が発現し、また、GIST において電動的に特殊構造上 Cajal の介在細胞への分化を認めることより、c-kit 陽性の GIST は Cajal の介在細胞由来であることを示唆した。さらに、Cajal の介在細胞由来と考えられるこれらの腫瘍を gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT) と呼称することを提唱している。

消化管 GIST の治療方法は、化学療法や放射線療法の効果が低く、外科的切除が第一選択である<sup>10)</sup>。切除範囲は腫瘍の大きさと隣接臓器浸潤の有無により決定され、一般的にはリンパ節転移は稀であり、系統的リンパ節郭清は必要ないものと考えられる。本症例においては腫瘍径が 10cm 以上の大きな腫瘍であり、また肛門縁直上に位置していたため、腹会陰式直腸切断術を施行した。GIST の悪性度の評価は従来より、腫瘍径、細胞分裂数、細胞密度、核異型、腫瘍壊死などが指標とされているが、このうちでも細胞分裂数と核異型が最も有用である。しかし組織学的に良性とされても再発・転移をきたす症例があるため、慎重な経過観察が必要である<sup>11)12)</sup>。松本ら<sup>12)</sup> は免疫組織化学的検討により悪性度診断を試み、ki-67 陽性率や c-kit の突然変異が予後を反映する可能性を示唆している。

直腸原発の GIST の頻度は比較的稀であり、横井ら<sup>6)</sup> によると 1986 年から 1996 年の 11 年間に報告された消化管間葉系腫瘍 941 例のうち直腸原発のものは 71 例である。さらに免疫学的手法による診断を行い現在の GIST の概念に一致するものは 2 例のみであるという。その後の報告も含めて CD34 の染色を行い直腸 GIST という診断がなされたものは本邦において 4 例のみである<sup>6)12)14)</sup>。さらに CD34、c-kit の両者が陽性であることを示した報告は 1 例にすぎない<sup>12)</sup>。GIST の発生母地が Cajal の介在細胞由来であると考えられるようになり、これらの抗体を用いた免疫学的手法は

GIST の診断には不可欠であると考えられた。

### 文 献

- 1) 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
- 2) Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F et al : Gastrointestinal pacemaker cell tumor ( GIPACT ) : Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the intestinal cells of Cajal. *Am J Pathol* 152 : 1259-1269, 1998
- 3) Golden T, Stout AP : Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract and retroperitoneal tissues. *Surg Gynecol Obstet* 73 : 784-810, 1941
- 4) Clark HB, Hartman BK : S-100 protein as an immunohistochemical marker for neoplasms of glial and Schwann cell origin. *J Neuropathol Exp Neurol* 40 : 335, 1981
- 5) Rosai J : Gastrointestinal tract. Edited by Rosai J. *In Ackerman's Surgical Pathology*. 8th edition. Mosby, St. Louis, 1996, p645-647
- 6) 横井公良, 山下精彦, 田中宣威ほか : 直腸 Gastrointestinal stromal tumor ( GIST ) の 1 例 . 日本大腸肛門病会誌 52 : 424-430, 1999
- 7) 牛込新一郎, 杉下雅美, 原田 徹ほか : 軟部腫瘍における hematopoietic progenitor cell antigen ( CD34 ) の発現とその意義に関する研究 . 病理と臨床 13 : 79-85, 1995
- 8) Miettinen M, Viirolainen M, Rikala MS : Gastrointestinal stromal tumors-value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and Schwannomas. *Am J Surg Pathol* 19 : 207-216, 1995
- 9) Thomsen L et al : Intestinal cells of Cajal generate a rhythmic pacemaker current. *Nature Med* 4 : 848, 1998
- 10) 佐尾山信夫, 橋岡孝之介, 谷木利勝ほか : 巨大な直腸平滑筋肉腫の 1 例および本邦 104 症例の検討 . 外科 51 : 189-194, 1989
- 11) 藤原拓造, 濱崎哲介, 村嶋信尚ほか : Gastrointestinal stromal tumor ( GIST ) の臨床病理学的検討疾患単位としての GIST . 日臨外会誌 60 : 904-909, 1999
- 12) 松本匡史, 山口真彦, 成原健太郎ほか : 直腸原発の Gastrointestinal stromal tumor ( GISTs ) uncommitted type の 1 例 ; 免疫組織化学的検討による悪性度評価 . 消外 23 : 254-259, 2000
- 13) 伊藤浩二, 阿部健司, 渡部義人ほか : 直腸原発 stromal cell tumor の 1 例 . 岩見沢病医誌 23 : 109-116, 1997
- 14) 池端 敦, 加賀誠司, 三浦達也ほか : 今月の症例 1 . : 内視鏡的腫瘍部分切除によって術前診断が得られた直腸原発 stromal tumor の 1 例 . 胃と腸 34 : 6-9, 1999

#### A Case of Gastrointestinal Stromal Tumor of the Rectum Immunohistochemically Positive for C-kit

Hiroshi Nozawa, Makoto Hirano, Nozomu Murakami, Yusuke Uno,  
Tsutomu Kikuchi, Toshiyuki Okuda, Junko Oya, Hirokatsu Kikkawa and Shinji Masuda\*  
Department of Surgery, and Department of Pathology\*, Koseiren Takaoka Hospital

A 80-year-old man was admitted to our hospital because of melena and anal pain. Digital examination, colonoscopy, CT and MRI revealed a large sub-circular tumor in the lower rectum. Biopsy specimens revealed that the tumor was rectal GIST (gastrointestinal stromal tumor), because tumor cells were strongly positive for CD34, and we performed Miles' operation. The tumor looked SMT appearance with central ulceration, and measured 11 × 7 cm in diameter. The tumor had a capsule with no invasion beyond the capsule and no metastasis to the lymph nodes. Histologically, the tumor was composed of spindle shaped cells with few nuclear atypia and a few mitosis (4/10HPF) were observed. Tumor cell were strongly positive for CD34 and c-kit by immunohistochemical examination. This immunohistochemical diagnosis with c-kit has been necessary, because it has been considered GIST as being originated from interstitial cell of Cajal. We diagnosed this tumor as GIST in restricted sense, with no differentiation toward neural or muscular type interstitial tumor.

Key words : gastrointestinal stromal tumor, c-kit, CD34

[Jpn J Gastroenterol Surg 34 : 287-291, 2001]

Reprint request : Hiroshi Nozawa Department of Surgery, Koseiren Takaoka Hospital  
5 10 iraku-cho, Takaoka, 933-8555 JAPAN