

胃原発悪性 gastrointestinal stromal tumor uncommitted type の 1 例

愛育病院外科¹⁾, 北海道大学医学部第 2 外科²⁾, 同 第 2 病理³⁾

早馬 聡^{1,2)} 屋比久 孝¹⁾ 竹之内伸郎¹⁾

加藤 紘之²⁾ 西原 広史³⁾

腹膜播種を伴う gastrointestinal stromal tumor (以下, GIST と略記) の 1 例を経験したので報告する。症例は 73 歳の男性。胃癌検診にて胃彎隆部の陰影欠損を指摘され, その後タール便出現したため, 当院紹介入院となった。転院後の内視鏡にて胃体上部から胃彎隆部にかけて巨大な粘膜下腫瘍を認め, その一部に潰瘍を形成し出血していた。胃粘膜下腫瘍の診断で手術を施行。腫瘍は左上腹部全体を占める巨大な腫瘍で, 脾臓への浸潤が疑われたため, 胃全摘, 脾脾合併切除術, D₂ 郭清術を施行した。また, S 状結腸間膜に腫瘍を認め, 併せて切除した。病理組織学的には malignant GIST uncommitted type, n(-), 脾臓浸潤(-)で, S 状結腸の腫瘍は, GIST 腹膜播種の診断だった。また, 免疫染色学的には Cajal の介在細胞との関連が示唆された。本症例は高悪性度群の GIST に属すると考えられ, 今後嚴重な経過観察が必要と考えられた。

はじめに

消化管に発生する間葉系腫瘍は従来, 基本的には平滑筋由来の腫瘍と理解され, 悪性のものを平滑筋肉腫, 良性のものを平滑筋腫と呼んできた。近年, 免疫組織学的手法を用いて, さまざまな組織由来の腫瘍の存在が示され, 中には分化傾向のはっきりしない未分化な腫瘍も存在することが明らかになってきた¹⁾。そこでこれらの間葉系腫瘍を総称として gastrointestinal stromal tumor (GIST) と呼ぶという概念が提案され, 徐々に受け入れられるようになってきた^{1,2)}。

我々は, 胃粘膜下腫瘍の診断で手術を施行し, 病理組織学的に平滑筋や神経系への分化傾向を示さない GIST の 1 例を経験した。本症例の由来組織や術式の妥当性についての文献的検討などと併せて報告する。

症 例

症例: 73 歳, 男性

主訴: タール便

既往歴: 平成 10 年 5 月脳梗塞

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 平成 10 年 10 月胃癌検診にて胃彎隆部の陰影欠損を指摘され, その後タール便が出現したため 11 月 17 日当院紹介入院となった。

入院時現症: 表在リンパ節は触知せず 血圧 138/68,

脈拍 72/min, 結膜に軽度の貧血を認めた。腹部は膨満を認めたが腫瘍は触知しなかった。

入院時検査所見: 軽度の貧血 (Hb 11.6g/dl) と白血球の増多 (13,400/ul) および赤沈の亢進 (BSG 180/hr) を認めたが, 血液生化学的検査には異常なく腫瘍マーカーも正常範囲であった。

胃 X 線所見: 胃体上部から噴門部にかけて, なだらかな立ち上がり有する, 二こぶ様の大きな隆起性病変を認め, 噴門部の隆起内部には pin-hole 様のニッシュェが認められた (Fig. 1)。

上部消化管内視鏡所見: 胃上部に 2 つの大きな半球型の腫瘍がみられ, 粘膜下腫瘍の所見を呈しており,

Fig. 1 Upper GI series demonstrated an elevated lesions consisted of two hemispherical tumors in the upper gastric body to fundus with niche (arrow)

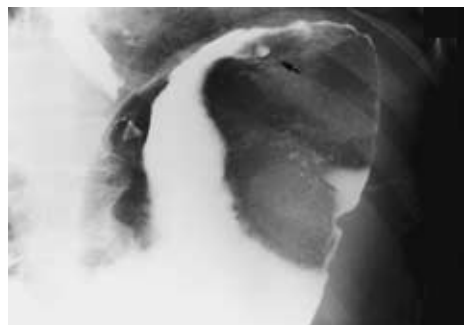


Fig. 2 A gastrointestinal endoscopy showed one side of the hemispherical tumors with ulcer and bleeding (arrow)

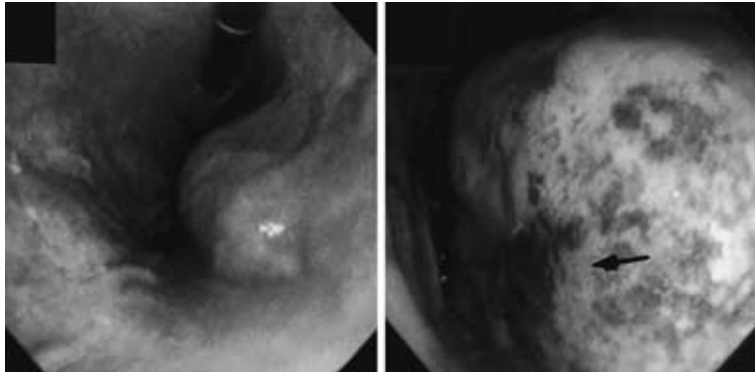
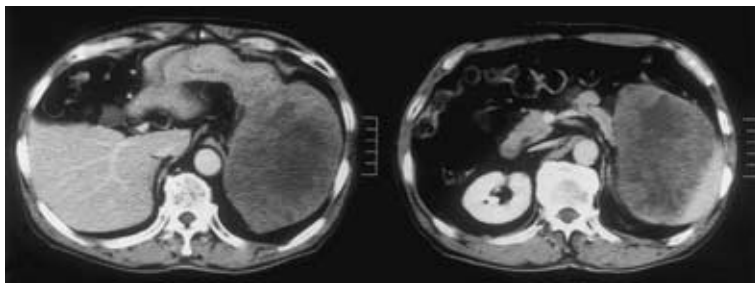


Fig. 3 Abdominal CT demonstrated a huge tumor growing extramurally with a low density area inside (left) The tumor was in contact with a spleen (right)



噴門部を占める大きな腫瘍の頂上には、潰瘍形成を認め、これが出血源と考えられた (Fig. 2). 出血は内視鏡的に止血しえた。

腹部 CT 所見：胃から壁外性に発育する巨大な腫瘍を認めた。内部には低吸収な部分を認め、壊死が疑われた。腫瘍は脾臓を圧排しており、直接浸潤が疑われた (Fig. 3).

以上より、潰瘍形成を伴う直径5cm を越える巨大な腫瘍であること、腹部 CT 上、内部壊死および隣接臓器浸潤も疑われることから悪性胃粘膜下腫瘍の診断で12月16日、手術を施行した。

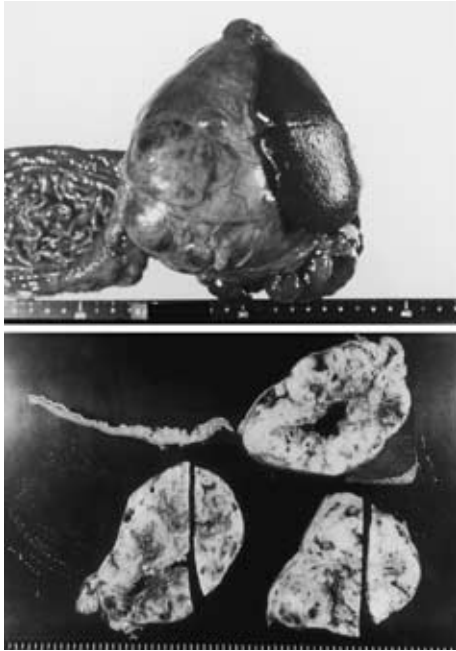
手術所見：腫瘍は左上腹部全体を占める巨大な腫瘍で、胃体上部やや後壁より壁外性に発育し、脾臓と強固に癒着していた。腹水は認めなかったが S 状結腸間膜に孤立性の腫瘍を認めた。以上の所見から、悪性度の非常に高い腫瘍を想定し、術式は胃全摘、脾脾合併切除、D₂郭清とした。また、S 状結腸間膜の腫瘍も併せ

て切除した。

切除標本肉眼所見：腫瘍は胃体上部から噴門部にあり壁外性に発育し、その最大径は15cm だった。腫瘍の粘膜面には潰瘍が形成されていた。また、脾臓とは強固に癒着しており腫瘍の浸潤が疑われた。腫瘍の断面は白色結節状で、内部に壊死と出血性変化を認めた (Fig. 4).

病理組織学的所見：腫瘍のほぼ全体にわたって長紡錘形細胞が束状に配列し錯綜していた。明らかな束状配列の直角的交叉像や腫瘍細胞核の柵状配列 (palisading) は認められなかった。細胞密度は高く、核分裂像は10個/10HPF と多数認めた (Fig. 5a, b). 免疫染色学的には S-100蛋白、 α -smooth muscle actin、HHF-35染色に陰性で平滑筋、神経系への分化は認められなかった。一方、c-kit、Vimentin、CD34染色で腫瘍細胞が染色された (Fig. 6). リンパ節転移、脾臓への浸潤は認められなかったが、S 状結腸の腫瘍は GIST 腹膜播種

Fig. 4 A resected specimen. Upper : The tumor was 15 cm in diameter in the upper gastric body to fundus with ulcer on its surface and adhered to the spleen tightly. lower : The cut surface seemed whitish and solid with diffuse necrosis and hemorrhage.



として矛盾しない所見であった。

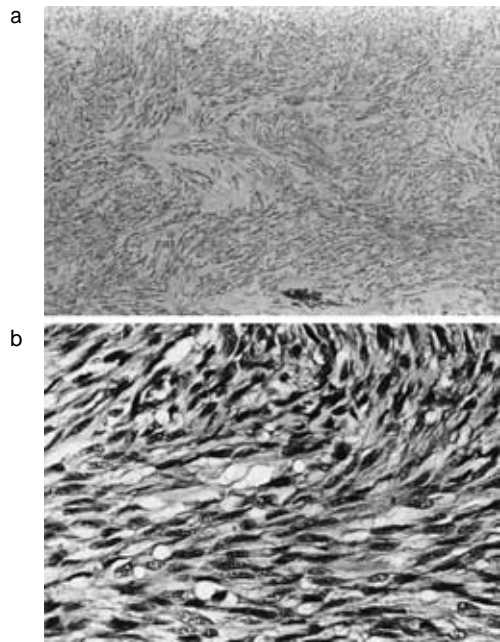
最終的な病理組織学的診断は、malignant GIST uncommitted type だった。

術後経過：術後は順調に回復し、3月17日退院。以後外来通院中であるが手術後9か月の現在、再発兆候は認めていない。

考 察

消化管に発生する間葉系腫瘍は、従来ほとんどが平滑筋由来の腫瘍と考えられてきたが、近年の免疫組織学的検討により、神経系やより未分化な平滑筋系への分化を示すもの、あるいは平滑筋と神経系両方向への分化を示す腫瘍が存在することが明らかになってきた。そして中にはさまざまな免疫組織学的検討の結果、なお分化の方向づけが困難な腫瘍が存在することが認識されるようになってきた^{2)~4)}。そこでこれらを総称して GIST という範ちゅうにおさめるという概念が提案され²⁾、徐々に定着してきている。Rosai²⁾によれば GIST は

Fig. 5 Microscopic study showed a fascicular and interlacing proliferation of elongated spindle cells with high cellularity. (a HE × 100, b HE × 400)

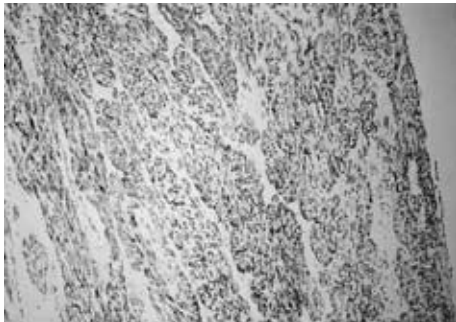


- 1) GIST : smooth muscle type
- 2) GIST : neural type
- 3) GIST : combined smooth muscle and neural type
- 4) GIST : uncommitted type に分類される。

免疫組織学的に 1) は desmin や α -smooth muscle actin, HHF などの筋原性染色マーカーに染色され、2) は、neuron-specific enolase や S-100 protein に染色される。3) は平滑筋、神経系両方向への分化傾向を示し、4) は光顕、電顕、免疫組織のいずれの所見からも腫瘍の発生源を明らかにしえないもので、3)、4) に属する腫瘍は malignant or potentially malignant として扱うべきとされている。4) は狭義の GIST とされ、造血幹細胞および内皮細胞に発現する CD-34 が高率に陽性になることが知られている⁴⁾。

狭義の GIST の組織由来については現在のところ結論がえられていないが、最近狭義の GIST では高率に c-kit, Vimentin, CD34 染色に陽性となることが示され、一方これらの三者を同時に発現する細胞が全消化管の中で、消化管の蠕動運動に関与する Cajal の介在細胞のみであることから、両者の関連性が推察されている⁵⁾。本症例でもこれらの各染色に対し、Cajal の介

Fig. 6 Immunohistochemical staining for CD34. The tumor was strongly CD34 immunoreactive, whereas negative for any muscle and neural markers.



在細胞と同様の染色結果を示したことは興味深いところである。

GISTの悪性度の指標としては、核分裂指数、腫瘍径、細胞密度、潰瘍形成、腫瘍の壊死、出血、核異型などがあり、診断基準として一定の見解はいまだ得られていないが、腫瘍径と核分裂指数を最も重要な因子とすることに対してはほぼ意見が一致している^{1,2,6,7)}。本症例でみられた狭義のGISTはRosai²⁾の基準によれば悪性あるいは潜在的悪性群に属することになるが、開腹した時点で腹膜播種を認めたことから絶対的な悪性群として扱うべきと考えられた³⁾。

治療法の選択については、化学療法などの有効例はなく、外科的切除が唯一の治療法とされるが²⁾、ここでは特に悪性GISTの治療についてリンパ節郭清を含めて言及する。

初回手術時に隣接臓器浸潤・転移・腹膜播種を認めた場合には絶対的な悪性群³⁾とされる。直接浸潤臓器としては、脾臓・横隔膜・後腹膜⁹⁾などがあり、転移臓器としては肝転移の報告が多くみられる^{7,8)}。今回検索しえた限りでは、これらが認められた場合の5年生存の報告はなく^{8,9)}、外科治療の限界とも考えられた。しかし、高木ら¹⁰⁾によれば初回手術時に他臓器浸潤・肝転移・腹膜播種を認めた症例のうち、4年以上の生存を得た症例は、転移・浸潤巣を切除しえた症例であったとしており、これら転移・浸潤巣に対する積極的切除の意義はあるものと考えられた。

次に、リンパ節郭清については、GISTの転移・発育様式の主体が肝転移・腹膜播種・隣接臓器浸潤であり、リンパ節転移は一般にまれとされること、転移陽性例でも郭清効果は少ないことから否定的な見解が多

い^{2,7)}。しかし、転移陽性率に関して0~20%と差異があるものの^{7,8,11,12)}、転移をきたす可能性を有していることは事実のようである。その適応に関して、リンパ節転移は腫瘍径の大きなものにより高率にみられるとされており、本邦報告例では、湯浅ら⁸⁾は5.5cm、栗田ら⁹⁾は11cm以上の症例にそれぞれリンパ節転移を認めたとしている。したがって、いわゆる悪性GISTの目安である腫瘍径5cmを超える病変に対してはサンプリング程度は考慮すべきではなかろうか。

本症例の場合は最大径15cmに及び巨大な腫瘍であり、また脾臓への直接浸潤も疑われたことから、D2郭清・脾脾合併切除を施行、S状結腸の播種巣も切除し、肉眼的に病変はすべて切除しえた。しかし播種巣が孤立性ではあるものの、遠隔腹膜に存在したことから、腫瘍がすでに腹腔内に散布されていた可能性があり、今後腹膜播種再発をきたしてくる可能性は否定しえないと考えられた。明らかな高悪性度群のGISTに対し徹底した根治術を施行した1例として、そのような術式が予後にどのように寄与するのか推論する上で、今後嚴重な経過観察を行っていく予定である。

文 献

- 1) Franquemont DW : Differentiation and risk assessment of gastrointestinal tumors. *Am J Clin Pathol* 103 : 47-47, 1995
- 2) Rosai J : Gastrointestinal tract: "Stromal tumors." Edited by Rosai J. Ackerman's surgical pathology. 8th edition. Mosby-Year Book, Inc., St. Louis, Missouri, 1996, p645-647
- 3) Saul S : Gastrointestinal stromal tumors. *Semin Diagn Pathol* 13 : 297-313, 1996
- 4) Markku M, Martti V, Maarit-SR : Gastrointestinal stromal tumors-vaule of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol* 19 : 207-216, 1993
- 5) Circar K, Hewlett BR, Huizinga JD et al : Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 23 : 377-389, 1999
- 6) Ueyama T, Guo KJ, Hashimoto H et al : A clinicopathologic and immunohistochemical study of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer* 69 : 947-955, 1991
- 7) 笹子三津留, 片井 均, 佐野 武ほか : 胃平滑筋腫瘍の治療法の選択. *胃と腸* 30 : 1169-1174, 1995
- 8) 湯浅典博, 高木國夫, 太田博俊ほか : 胃筋原性腫瘍76例の臨床病理的検討. *日外会誌* 93 : 248-256, 1992

- 9) 栗田 啓,高嶋成光,久保義郎ほか:胃平滑筋肉腫 19例の臨床病理的検討.日消外会誌 30:2134-2139,1997
- 10) 高木国夫,山本英昭:胃平滑筋肉腫 50例の臨床的特徴について.消外 5:1507-1513,1982
- 11) Grant CS, Kim CH, Farrugia G et al: Gastric leiomyosarcoma-prognostic factors and surgical management. Arch Surg 126:985-990,1991
- 12) 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 50:179-192,1975

A Case of Malignant Gastrointestinal Stromal Tumor of the Uncommitted Type

Satoshi Hayama^{1,2)}, Takashi Yabiku¹⁾, Nobuo Takenouchi¹⁾,
Hiroyuki Kato^{1,2)} and Hiroshi Nishihara³⁾
Department of Surgery, Aiiiku Hospital¹⁾

Second Department of Surgery²⁾, Second Department of Pathology³⁾,
Hokkaido University School of Medicine

We report a case of gastrointestinal stromal tumor (GIST) with peritoneal dissemination. A 73-year-old man was diagnosed to have a lesion of the stomach by an upper gastrointestinal barium study at an annual physical examination. Subsequently, melena was recognized and the patient was referred to our hospital. Gastrointestinal endoscopy revealed a huge submucosal tumor extending from the gastric body to the fundus which was ulcerated and hemorrhagic. Under the suspected diagnosis of the huge submucosal tumor of malignancy, total gastrectomy, splenectomy, pancreatectomy, and D2 dissection were performed. During the operation, another mass was found on the serosa of the sigmoid colon and resected. Histological examination revealed that the tumor was a GIST of the uncommitted type and the second resected mass from the colon was a metastasis from the primary tumor. No lymph node metastases or invasion into the resected adjacent organs were recognized. Immunohistological study indicated that this tumor originated from the interstitial cells of Cajal. The tumor in this case was unequivocally malignant, hence strict follow up for a long time would be necessary.

Key words : GIST uncommitted type, immunohistochemistry, surgical treatment for malignant GIST

[Jpn J Gastroenterol Surg 34 : 480-484, 2001]

Reprint requests : Satoshi Hayama Second Department of Surgery, Hokkaido University School of Medicine

Kita 14-jo Nishi 5-chome, Kita-ku, Sapporo, 060-8648 JAPAN
