

消化管出血を契機として発見された小腸原発 malignant gastrointestinal stromal tumor の 2 例

自衛隊熊本病院外科¹⁾, 自衛隊中央病院外科²⁾, 同 病理³⁾
津田 倫樹^{1,2)} 脇山 博之²⁾ 岡田 和慈²⁾
渡邊 千之²⁾ 松熊 晋³⁾

消化器出血を契機として発見された小腸原発 gastrointestinal stromal tumor (GIST) の 2 例を経験した。症例 1 は 80 歳の男性。タール便を主訴として来院。Treitz 靱帯より約 10cm 肛門側の空腸に、内腔に突出する径約 3cm の粘膜下腫瘍を認め、手術施行。病理組織学的検索にて、low-grade malignant GIST と診断され、免疫染色にて CD34 に陽性、 α -SMA に一部陽性で、平滑筋への分化傾向を示した。症例 2 は 73 歳の男性。下血を主訴として来院。小腸壁と連続する腫瘍を認め、消化管出血シンチにて小腸への出血を確認したので手術施行。病理組織学的検索にて、malignant GIST と診断され、免疫染色にて CD34 に陽性、S-100 に一部陽性で、神経への分化傾向を示した。本邦での小腸原発の GIST の報告例は、自験例を含めて 9 例であり、内 6 例は悪性または悪性を疑わせるものであった。小腸原発の GIST は悪性の可能性が高く、術後も十分な経過観察が必要と思われた。

はじめに

Gastrointestinal stromal tumor(以下,GISTと略記)とは消化管の間葉系腫瘍の総称であり、この中には筋原性腫瘍と神経原性腫瘍およびそのどちらにも属さない腫瘍が含まれている¹⁾。今回我々は消化管出血を契機として発見された小腸原発の GIST の 2 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 1 : 80 歳 , 男性

主訴 : タール便

既往歴 : 高血圧 , 脳卒中

現病歴 : 1997 年 2 月上旬よりタール便出現し、近医受診。当院紹介され、精査入院した。

入院時現症 : 身長 158cm , 体重 60kg , 血圧 106/60 mmHg , 脈拍 60/min 整 , 眼瞼結膜に貧血を認めるも、黄疸なし。胸腹部に異常なし。

入院時検査所見 : 血算では、赤血球 $259 \times 10^4 / \text{mm}^3$, ヘモグロビン 7.0g/dl と貧血を認めた。生化学検査では、異常なし。腫瘍マーカーでは、CEA , CA19-9 とともに正常範囲であった。

画像診断ならびに経過 : 上部、下部消化管内視鏡検査では出血をきたすような病変を認めなかった。小腸造影にて、Treitz 靱帯より約 10cm 肛門側の空腸に、内腔に突出する径約 3cm の円形で表面平滑な腫瘍を認め、bridging fold を認めた (Fig. 1)。CT では、臍近くの空腸に内腔に突出する径約 3cm の造影にてよく enhance される腫瘍を認めた。以上の所見より、小腸に発生した粘膜下腫瘍で、出血の原因と考えられ、手術を施行した。

手術所見 : 開腹時、腹水、腹膜播種、肝転移、リンパ節の腫大などの所見はなかった。Treitz 靱帯より 10 cm 肛門側の空腸に、漿膜下に突出する径 2cm の半球状の腫瘍を認め、口側、肛側それぞれ 5cm の小腸を含め切除した。

切除標本肉眼所見 : 粘膜下および漿膜下に突出する $3.7 \times 1.5 \times 2.2 \text{cm}$ の分葉状を呈する dumbbell 型の腫瘍で、断面では白色充実性で、中心部には空洞形成を認めた (Fig. 2)。

病理組織学的所見 : 紡錘形腫瘍細胞の束状増殖からなり、核分裂像はほとんど見られないものの細胞密度は高く、軽度の核異型も認められた (Fig. 3)。免疫組織化学的検討では、CD34 μ -kit , vimentin に陽性、 α -smooth muscle actin(以下,SMAと略記)に一部陽性、desmin , NSE , S-100 蛋白には陰性であった。以上の所

< 2001 年 9 月 19 日受理 > 別刷請求先 : 津田 倫樹
〒862 0902 熊本市東本町 15 1 自衛隊熊本病院外科

Fig. 1 A small intestine series showed a round tumor with bridging folds (arrow)



Fig. 2 Macroscopic findings showed a projecting round tumor in jejunum.



見より、平滑筋への分化傾向を有する low-grade malignant GIST と診断された。

術後経過は良好で、現在再発を認めない。

症例 2 : 73 歳 , 男性

主訴 : 下血

既往歴 : 小児麻痺 , 3 年前より糖尿病

Fig. 3 Microscopic findings showed a fascicular proliferation of spindle-shaped cells with highly cellularity and mild nuclear atypia (HE × 200)

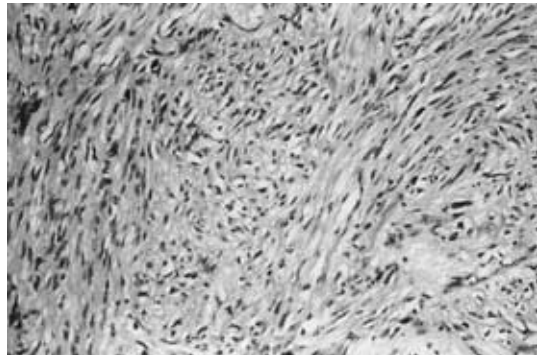


Fig. 4 Abdominal CT showed an encapsulated tumor connecting with small intestinal wall.



現病歴 : 1999 年 4 月 5 日下血出現し , 当院救急外来受診し , 入院となった。

入院時現症 : 体重 65kg , 血圧 110/70mmHg , 脈拍 87 /min 整 . 眼瞼結膜に貧血を認めるも , 黄疸なし . 腹部では , 下腹部に圧痛を認めるも筋性防御はなく , 腫瘍も触知しなかった。

入院時検査所見 : 血算では 赤血球 $329 \times 10^4 / \text{mm}^3$, ヘモグロビン 8.8g/dl と貧血を認めた . 生化学では , 総蛋白 5.7g/dl , アルブミン 3.6g/dl と低下を認め , BUN は 31.3mg/dl と上昇していたが , クレアチニンは正常であった . 血糖値は 252mg/dl と高値を示した。

画像診断ならびに経過 : 緊急大腸内視鏡検査施行したところ , 大腸内は血液凝固塊のみで出血源は不明であった . 胃管挿入したが , 出血を認めなかった . 腹部 CT にて , 膀胱頭側に接した $9 \times 7 \times 9 \text{cm}$ の被膜を有す

Fig. 5 Operative findings showed a projecting subserosal tumor in ileum.

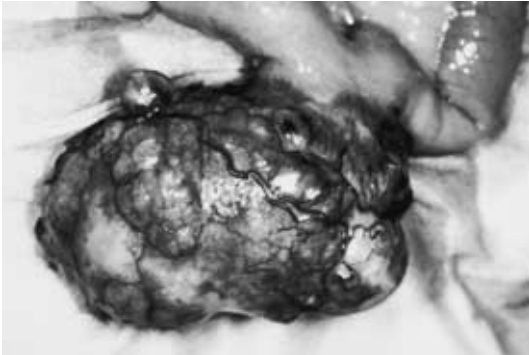
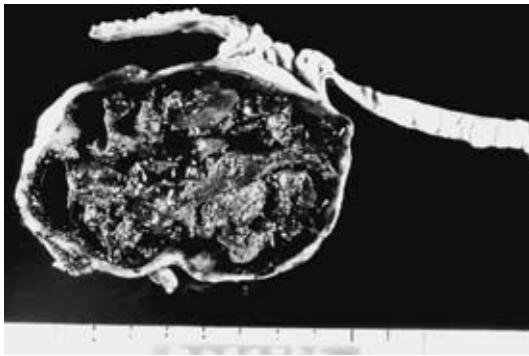


Fig. 6 The cut surface showed almost hemorrhage and necrosis in the tumor, and a white node connecting with small intestinal wall.

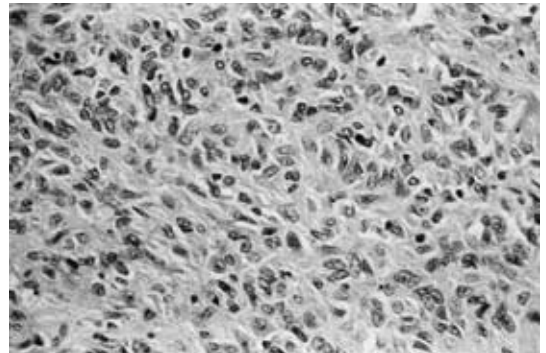


る境界明瞭な腫瘍を認め、内部はやや不均一で、一部小腸壁よりの連続を疑わせる所見も認められた (Fig. 4). 消化管出血シンチにて、小腸への出血が確認された。以上の所見より、小腸発生の平滑筋肉腫による消化管出血を疑い、出血も持続するため4月9日手術を施行した。

手術所見：開腹時、腹水、腹膜播種、肝転移、リンパ節の腫大などの所見はなかった。回盲部より80cm口側の小腸に、漿膜側に突出する直径約10cmの腫瘍を認め、口側、肛側それぞれ10cmの小腸を含め切除した (Fig. 5)。

切除標本肉眼所見：漿膜下に突出する8.5×5.5×9.0cmの腫瘍で、粘膜面には潰瘍形成を認めた。剖面では、腫瘍内部は広範に出血、壊死に陥り嚢胞状を呈し、腸管壁との境界では白色充実性の結節部を認めた

Fig. 7 Microscopic findings showed an interweaving proliferation of spindle-shaped cells with nuclear atypia and some of mitotic figures (HE × 400)



(Fig. 6).

病理組織学的所見：結節部では、核小体明瞭で核縁不整な楕円形の核を有する紡錘形腫瘍細胞が不規則束状に錯綜しつつ増殖し、bizarreな核を有するものや核分裂像も散見された (Fig. 7)。免疫組織化学的検討では、CD34、c-kit、vimentinに陽性、S-100蛋白に一部陽性、SMAには陰性であった。以上の所見より、神経への分化傾向を有する malignant GIST と診断された。

術後経過は良好で、現在再発を認めない。

考 察

近年、免疫組織化学的検索の発達により、消化管原発の間葉系腫瘍 (広義の GIST) の詳細な検討が可能となってきた。Rosai²⁾は GIST を 1) 平滑筋への分化を示すもの、2) 神経への分化を示すもの、3) 平滑筋、神経両方への分化を示すもの A) いずれへの分化も示さないものの4つに分類し、このいずれへの分化も示さないものを狭義の GIST として取り扱う方向にある。しかしながら、これらを通常の HE 染色のみで鑑別することは困難であり、各種マーカーによる免疫組織化学的検索が必要となる。各種マーカーの中でも、最近 CD34 の発現が注目されている¹⁾。CD34 は、骨髓幹細胞の hematopoietic progenitor cell に発現する膜透過性糖蛋白であり、血管内皮細胞、線維芽細胞、未分化間葉系細胞に発現が認められている^{1,3)}。この未分化間葉系細胞が、いったん平滑筋や神経への分化を示すと CD34 は発現しなくなるとされている³⁾。本症例では、2例ともに CD34 陽性であったが、症例1では平滑筋への分化を示すものに属し、症例2では神経への分化を示すものに属すると診断された。この点より、未

Table 1 Reported cases of small intestinal GIST in Japan

Case	Reporter	Age	Sex	Chief complaint	Location	Size(cm)	Ulcer	Grade*	Vimentin	SMA	Desmin	S-100	NSE	CD34
1	Mochizuki ⁶⁾	47	M	Abdimal tumor	Small intestine	8.0×7.7×6.0	(-)	B	+	-	-	-	-	+
2	Shojaku ⁷⁾	62	M	Abdimal tumor	Jejunum	16×10.5	(-)	M		-	-	p+	+	
3	Kihana ⁸⁾	25	M	Abdimal pain	Jejunum	6×7×6	(-)	LGM		-	-	p+		
4	Nishimura ⁹⁾	71	F	Tarry stool	Jejunum	11×12	(-)	M	+	-	p+	-		-
5	Fujiwara ¹⁰⁾	45	F	Abdominal fullness	Ileum	6.2×4.0×3.5		B	+	-	-	-		p+
6		46	M	General fatigue	Jejunum	3.7×3.2		B	+	p+	-	-		
7		58	F	Abdominal fullness	Jejunum	13×10×10		M	-	-	-	-		-
8	Our case	80	M	Tarry stool	Jejunum	3.7×1.5×2.2	(-)	LGM	+	p+	-	-		+
9		73	M	Melena	Ileum	8.5×5.5×9.0	(+)	M	+	-	-	p+		+

*: B = Benign, M = Malignant, LGM = Low-grade malignant p+ = partial positive

分化な部分と分化傾向を示す部分とが混在しているものと考えられた。

最近 GIST が、消化管筋層内の消化管のペースメーカーとして働く Cajal の介在細胞由来である事が示唆されている⁴⁾。この Cajal の介在細胞が c-kit 陽性であることから、GIST の診断にも応用されつつあり⁵⁾、本症例においても、2 例ともに陽性であった。

本邦において著者が調べた範囲で、十二指腸を除く小腸原発の GIST として報告されたものは 7 例^{6)~10)}であり、これに自験例 2 例を加えて検討した (Table 1)。年齢は平均 56±17 歳 (25~80 歳) で、男性 6 例、女性 3 例で男性に多く、消化管出血に伴う症状や腹部膨満感、腹部腫瘤で発見される。空腸に好発し、回腸にはまれである。大きさは、平均 7.3±3.7cm で、肉眼的には粘膜下ないし漿膜下に突出する半球状腫瘤の形態を呈することが多く、潰瘍形成を認めたものは意外と少ない。免疫組織化学的検索では、CD34 に陽性を示したのは 4 例で、筋肉系のマーカーに一部でも陽性を示したものが 3 例、神経系のマーカーに陽性を示したものが 2 例で、いわゆる狭義の GIST と考えられるのは 2 例のみであった。

小腸に発生した GIST の良・悪性の判断基準として、Goldblum ら¹¹⁾は腫瘍径が 5cm 以上、腫瘍壊死、細胞密度が高い、核異型性、核分裂像が 10HPF で 5 個以上などを挙げており、この中でも核異型性と核分裂像が重要とされている。本症例においては、症例 1 では細胞密度が高いことと軽度の核異型を認めることより low grade malignant GIST と、症例 2 では腫瘍径が 5 cm 以上で、腫瘍壊死および核異型を認め、核分裂像も散見されることより malignant GIST と診断された。本邦における小腸原発の GIST 報告例の 6 例においては、5 例については病理学的に悪性と診断され、また 1 例については周囲臓器への浸潤と腫瘍径より悪性が疑われている。このように、小腸原発の GIST では悪性の可能性が高く、術後も十分な経過観察が必要と思われる。

文 献

- 1) Miettinen M, Virolainen 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
- 2) Rosai J : Gastrointestinal tract, " Stromal tumors. " Edited by Rosai J. Ackerman 's Surgical Pathology. 8th ed. Mosby-Year Book, Inc., St

- Louis, Missouri, 1996, p645-647
- 3) 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 (CD 34) の発現とその意義に関する研究. 病理と臨床 13 : 79-85, 1995
- 4) 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
- 5) 野澤 寛, 平野 誠, 村上 望ほか: c-kit 陽性の直腸 gastrointestinal stromal tumor の 1 例. 日消外会誌 34 : 111-115, 2001
- 6) 望月康久, 北村 均, 中谷行雄ほか: Small intestinal stromal tumor with skeinoid fibers の一例. 日病理会誌 84 : 346, 1995
- 7) Shojaku H, Futatsuya R, Seto H et al : Malignant gastrointestinal stromal tumor of the small intestine : Radiologic-pathologic correlation. Radiat Med 15 : 189-192, 1997
- 8) 木花鋭一, 栗栖 茂, 八田 健ほか: 腹腔内出血で発症した小腸 gastrointestinal stromal tumor を併発した von Recklinghausen 病の 1 例. 日消外会誌 31 : 100-104, 1998
- 9) Nishimura M, Komori A, Matsushita M et al : Malignant gastrointestinal stromal tumor of the small intestine. Dig Dis Sci 43 : 2271-2277, 1998
- 10) 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
- 11) Goldblum JR, Appleman HD : Stromal tumors of the duodenum. A histologic and immunohistochemical study of 20 cases. Am J Surg Pathol 19 : 71-80, 1995

Two Cases of Malignant Gastrointestinal Stromal Tumor of Small Intestine Causing Gastrointestinal Bleeding

Tomoki Tsuda^{1,2)}, Hiroyuki Wakiyama²⁾, Kazushige Okada²⁾,
Tiyuki Watanabe²⁾ and Susumu Matsukuma³⁾

Department of Surgery, Self Defense Force Kumamoto Hospital¹⁾

Department of Surgery²⁾ and Department of Pathology³⁾,
Self Defense Force Central Hospital

We report two cases of small intestinal GIST causing gastrointestinal bleeding. Case 1 : An 80-year-old man presented with tarry stools. A barium roentgenography and abdominal CT examination revealed a submucosal tumor in the jejunum, 10cm away from Treitz's ligament. We suspected that the tumor was causing gastrointestinal bleeding and operated. The histopathological diagnosis of the tumor was a low-grade malignant GIST ; immunohistochemically, a tendency toward smooth muscle cell differentiation was observed. Case 2 : A 73-year-old man presented with melena. An abdominal CT revealed an encapsulated tumor connecting with the small intestinal wall. A gastrointestinal scintigram demonstrated bleeding in the small intestine, and surgery was performed. A histopathological diagnosis of malignant GIST was made ; immunohistochemically, a tendency toward neural cell differentiation was observed. Only 9 cases of small intestinal GIST have been reported in the Japanese literature, including the present cases. Of these 9 cases, 6 were malignant or suspected to be malignant. Small intestinal GIST should be recognized as a high risk group of malignancy requiring careful follow-up after operation.

Key words : gastrointestinal stromal tumor, small intestine, malignant

[Jpn J Gastroenterol Surg 35 : 78-82, 2002]

Reprint requests : Tomoki Tsuda Department of Surgery, Self Defense Force Kumamoto Hospital
15-1 Higashihonmachi, Kumamoto, 862-0902 JAPAN