

十二指腸原発 gastrointestinal stromal tumor の 1 例

いわき市立総合磐城共立病院外科, 同 病理科*

和田 靖 土田 忍 山内 聡 熊田 哲
佐藤 俊 篠田 雅央 川口 信哉 阿部 道夫
浅野 重之* 新谷 史明

症例は 57 歳の男性 . タール便および嘔気・心窩部痛を主訴に受診 . 意識混濁がみられたため緊急内視鏡検査を施行したところ , 十二指腸第 3 部に出血性潰瘍を伴う粘膜下腫瘍が認められた . CT 上 , 腫瘍径は 5cm , 充実性で境界明瞭であり , 血管造影で腫瘍濃染像が認められた . 平滑筋腫瘍の診断にて十二指腸部分切除術を施行した . 病理組織学的には紡錘形細胞が索状に交錯し増殖した像で , 核分裂像は 400 倍率 10 視野で 2 ~ 3 個認められた . 免疫組織学的には , S 100 蛋白陽性 , actin 弱陽性 , desmin 陰性 , CD34 陽性 , KIT 陽性であり , Cajal 細胞由来の combined smooth muscle neural type の stromal tumor と診断された .

はじめに

近年 , 消化管の非上皮性腫瘍に対して gastrointestinal stromal tumor (GIST) の概念が提唱され , 免疫組織化学的に分類が行われている¹⁾ . 最近では , c-kit 蛋白 (KIT) 陽性の GIST は Cajal の介在細胞由来であることが示唆されるようになった²⁾ . 今回我々は , CD34 および KIT が陽性であり , 筋原性および神経原性両方への分化を示すと考えられた十二指腸原発の GIST の 1 例を経験したので , 文献の考察を加えて報告する .

症 例

症例 : 57 歳 , 男性

主訴 : 嘔気 , 心窩部痛 , タール便

既往歴 : 特記事項なし .

現病歴 : 数年前から臍上部の重苦感があった . 1998 年 10 月 23 日 , 黒色便を自覚し , 10 月 26 日 , 嘔気・心窩部痛が出現したため当院急患室を受診した . 診察室にて病歴聴取中に意識混濁がみられ , 血液検査でも Hb 8.0g/dl と貧血を認めたため , 緊急内視鏡を施行し , 十二指腸第 2 部に出血性潰瘍を伴う腫瘍性病変を認めたため , 入院となった .

入院時現症 : 身長 160cm , 体重 78kg . 血圧 120/58 mmHg , 脈拍 120/分 , 整 . 体温 35.8 . 眼瞼結膜に貧血を認めた . 胸部に異常所見なし . 腹部は平坦・軟 . 腫瘤等は触知せず . 表在リンパ節も触知しなかった .

検査所見 : RBC $263 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb 8.0g/dl と著明な貧血を示した以外 , 特に異常は認めなかった . CEA , CA 19 9 も正常であった .

腹部超音波検査 : 十二指腸に長径 4cm のグルマ型の低エコー像を認めた . ドップラーエコーでは内部に血流シグナルが見られ , 血流豊富であることが示唆された .

低緊張性十二指腸造影 : 十二指腸第 3 部に境界明瞭で表面不整な直径 4.5cm の隆起性病変を認めた (Fig. 1) .

Fig. 1 Double contrast radiography of the duodenum showed a hemispheric submucosal tumor with irregular surface at the third portion. The tumor size was about 45 × 25 mm.



腹部 CT 検査：十二指腸第 3 部に 4.5×2.5cm の管内および管外性に発育する腫瘤像を認めた。造影にて全体が著明に濃染され、特に管腔内は強い vascularity を有すると推測された (Fig. 2)。

上部消化管内視鏡検査：十二指腸第 3 部に中心に潰瘍を伴う、耳介状の粘膜下腫瘍を認めた。潰瘍からは拍動性の出血が認められ (Fig. 3), 100% エタノール局注にて止血した。

腹部血管造影：上腸間膜動脈造影にて、6×4cm 大

の腫瘍濃染像を認めたが、encasement などは認めなかった (Fig. 4)。wash out も極めて速やかであった。

以上の検査所見より、十二指腸第 3 部の粘膜下腫瘍、なかでも頻度の高い、平滑筋腫瘍で、大きさから肉腫の可能性もあると考え、1998 年 12 月 2 日に手術を施行した。

手術所見：腹水、肝転移、リンパ節転移は認めなかった。腫瘍は十二指腸第 2 部と 3 部の境界にあり、管内および管外性に発育していたが、周囲への浸潤は認められなかった。悪性を示唆する所見は認められなかったため、十二指腸部分切除術、十二指腸空腸側々吻合を行った。また栄養血管周囲および上腸間膜動脈根部のリンパ節をサンプリングした。

切除標本所見：腫瘍の大きさは 5.0×4.5×3.5cm、粘膜下腫瘍の形態を呈しているが、中心部には潰瘍を形成していた。断面は白色、充実性であり、境界は明瞭であった (Fig. 5)。

組織所見：紡錘形の細胞が不規則に交錯し増殖する像で、核分裂像は 10 視野あたり 2~3 個認められた。免疫組織化学的検索では S 100 蛋白陽性、actin 弱陽性、desmin 陰性、CD34 陽性、KIT 陽性であり、Cajal 細胞由来の combined smooth muscle neural type の stromal tumor と診断された。なお、サンプリングしたリンパ節への転移は認められなかった (Fig. 6)。

術後経過：特に合併症なく経過し、12 月 25 日に退院した。術後 2 年 6 か月が経過した現在、再発は認め

Fig. 2 Dynamic computed tomography (CT) images of the abdomen demonstrated a enhanced mass with both intra and extra canalicular extension at the duodenal third portion.



Fig. 3 Upper gastrointestinal endoscopy showed a submucosal tumor of the duodenal third portion with bleeding from a deep central ulcer.

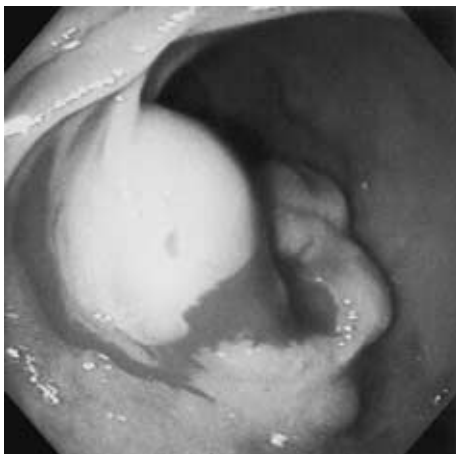


Fig. 4 Superior mesenteric angiography demonstrated a homogeneous tumor staining about 6×4 cm in diameter.

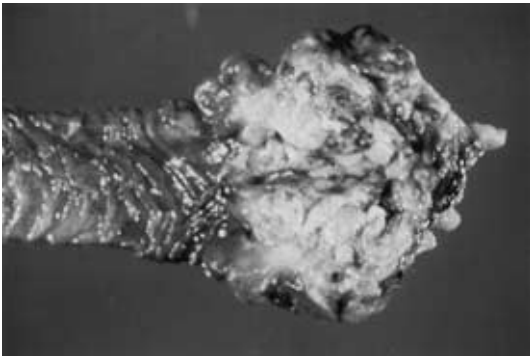


ていない。

考 察

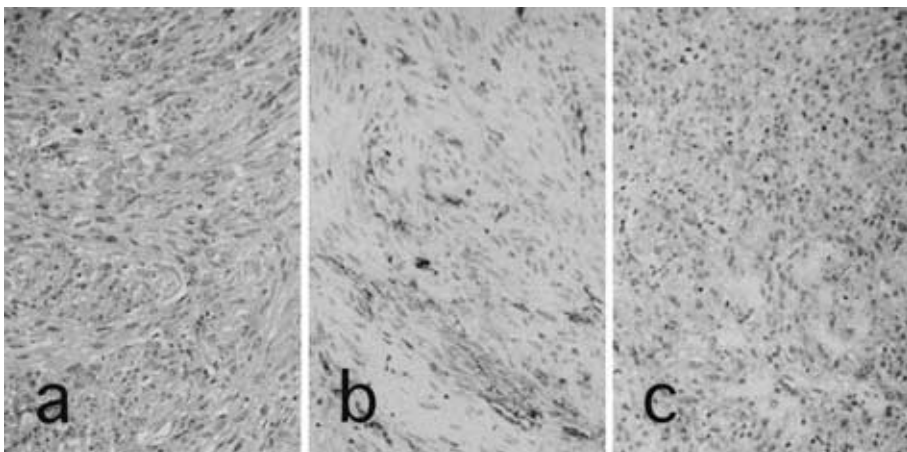
近年の免疫組織学的検索や電子顕微鏡的検索の発達により、従来、平滑筋腫あるいは平滑筋肉腫と考えられてきた消化管原発の間葉系腫瘍のなかに、平滑筋への分化を示さないものや、神経原性のマーカーを発現する腫瘍が存在することが報告されている。このような筋原性と神経原性のいずれにも分類できない腫瘍に対し、Miettinen らは、間葉系腫瘍の中でも、典型的な

Fig. 5 Surgical specimen of the duodenum showed a submucosal tumor with ulcer, 5.5 × 4.5 cm in diameter. Cross section of the tumor showed white and solid mass with clear peripheral margin.



平滑筋腫と神経鞘腫を除いたものを gastrointestinal stromal tumor として区別することを提唱した³⁾。しかしながら、GIST の定義には未だ意見の一致は見られていない。Ackerman's Surgical Pathology では、消化管間葉系腫瘍を総括して GIST とし、①平滑筋への分化を示すもの (smooth muscle type) ②神経系への分化を示すもの (neural type) ③平滑筋、神経双方への分化を示すもの (combined smooth muscle neural type) ④いずれへの分化も示さないもの (uncommitted type) の4つに分類している¹⁾。これらは、筋原性マーカーである desmin や smooth muscle actin (SMA)、神経原性マーカーである neuron-specific enolase や S 100 蛋白などへの反応性から分類されたものである。一方で uncommitted type のもののみを GIST (狭義) とする意見も多い。最近、上述の分類の③④に該当する起源不明の GIST が、消化管運動のペースメーカーとして機能するとされる Cajal の介在細胞 (Interstitial cell of Cajal; ICC) 由来の腫瘍である可能性が示唆され注目されている²⁾。ICC は消化管固有の細胞としては現在のところ唯一、KIT 陽性であることが示されており⁴⁾、同時に CD34 も陽性であることがわかっている²⁾。Sircar ら⁵⁾は消化管間葉系腫瘍を KIT および CD34 への反応性の有無により診断する新しい分類を提唱している。すなわち、①筋原性 (筋原性マーカー陽性、KIT、CD34 陰性)、②神経原性

Fig. 6 Pathological findings of resected specimen: Histological examination revealed spindle-shaped tumor cells forming palisades and a few mitotic activity on HE staining (a, × 40) Tumor cells were strongly immunoreactive for CD34 (b, × 40) and c-kit (c, × 40)



(神経原性マーカー陽性, KIT, CD34 陰性), そして③ ICC 由来 (KIT または CD34 陽性). Kindblom らの報告⁵⁾も, GIST78 例中 CD34 陽性は 56 例, c-kit receptor は全例陽性であり, Sircar らの結論にきわめて近い. Tazawa ら⁷⁾は 58 例の GIST を免疫組織学的, 臨床病理学的に検討した結果, KIT または CD34 陽性であった 49 例のうち, 筋原性マーカーまたは神経原性マーカーにも陽性であった, いわゆる combined smooth muscle neural type は 40 例で, いずれも陰性であった uncommitted type は 9 例のみであったと報告している.

我々の症例では, H.E 染色標本上は紡錘形細胞が密に増殖し, 当初は筋原性腫瘍を疑った. 免疫染色の結果, CD34, KIT が陽性であり, その他, S 100 蛋白, SMA は陽性を示したことから, ICC 由来, combined smooth muscle neural type の GIST と診断した.

消化管の GIST のうち十二指腸原発のものは 4% であるといわれており⁸⁾, 本邦では 1991 年の八尾ら⁹⁾の報告をはじめとして, 自験例を含めて 23 例が報告されている. このうち KIT, CD34 両者の染色を行ったものは自験例を含めて 4 例¹⁰⁾⁻¹²⁾で, いずれも両者とも陽性であった.

GIST の良悪性の基準は, 転移や周囲臓器への浸潤の有無であるが, 病理組織学的には, 腫瘍径と核分裂像が重要であるとされる. 腫瘍径は一般には 5cm を越えるものを悪性として取り扱うことが多く³⁾³⁾⁴⁾, 高倍率 10 視野で 5 個以上の核分裂像を認めるものに悪性例が多いとされる¹⁴⁾¹⁵⁾. KIT および CD34 とも陽性の GIST より, いずれか一方のみ陽性の GIST のほうが臨床的な悪性度は高いという報告もあり⁵⁾⁷⁾, KIT および CD34 抗体を用いた染色は GIST の診断のみならず, 悪性度の指標としても有用である可能性がある. また c-kit mutation の有無がきわめてよく悪性度を反映するとの報告もあり¹⁶⁾, 今後さらなる症例の集積が望まれる.

stromal tumor の場合, 悪性経過をとり死亡にいたる原因としては肝転移, 腹膜播種によるものが多く¹³⁾¹⁷⁾, リンパ節転移によることは稀である. 手術においてはリンパ節郭清は不要であるとする報告も多いが, リンパ節転移を伴った症例も報告されており¹⁸⁾, サンプルング程度のリンパ節郭清は行ってもよいと思われる. 自験例では, 臨床的に明らかに悪性の所見は認められなかったが, 腫瘍径が 5cm で悪性の可能性も否定しきれないことから, 栄養血管周囲のリンパ節を

サンプルングし, リンパ節転移のないことを確認している. 組織像からも low grade malignancy と考えられ, 2年6か月が経過した現在のところ, CT および超音波による follow up では転移・再発は認められていない.

文 献

- 1) Rosai J : *Ackerman's surgical pathology*. 8th edition. Mosby, St. Louis, 1996, p645-647
- 2) 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
- 3) 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
- 4) Maeda H, Yamagata A, Nishikawa S et al : Requirement of c-kit for development of intestinal pacemaker system. *Development* 116 : 369-375, 1992
- 5) Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD et al : Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Pathol* 123 : 377-389, 1999
- 6) Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F et al : Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT) : Gastrointestinal stromal tumor show phenotypic characteristics of the intestinal cells of Cajal. *Am J Pathol* 152 : 1259-1269, 1998
- 7) Tazawa K, Tsukada K, Makuuchi et al : An immunohistochemical and clinicopathological study of gastrointestinal stromal tumors. *Pathol Int* 49 : 786-798, 1999
- 8) Meesters B, Pauwels PAA, Pijnenburg AM et al : Metastasis in a benign duodenal stromal tumour. *Eur J Surg Oncol* 24 : 334-335, 1998
- 9) 八尾建史, 奥慶子, 中原束ほか : von Recklinghausen 病に合併した十二指腸 stromal tumor の 1 例. *日消病会誌* 88 : 2351, 1991
- 10) 丸尾啓敏, 久米進一郎, 金井弘一ほか : 十二指腸原発 gastrointestinal stromal tumor の 1 例. *日臨外会誌* 61 : 2661-2665, 2000
- 11) 上原圭介, 長谷川洋, 永井英雅ほか : 十二指腸球部に発生した gastrointestinal stromal tumor の 1 例. *日消外会誌* 33 : 725-729, 2000
- 12) 久野博, 木田晴海, 新海清人ほか : 十二指腸 stromal tumor の 1 例. *長崎医会誌* 75 : 47-49, 2000
- 13) Goldblum JR, Appelman HD : Stromal tumors of the duodenum, A histologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Am J Surg Pathol*

- 19 : 71 80, 1995
- 14) Franquemont DW : Differentiation and risk assessment of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Clin Pathol* 103 : 41 47, 1995
- 15) Rancho M, Kempson RL : Smooth muscle tumors of the gastrointestinal tract and retroperitoneum, A pathologic analysis of 100 cases. *Cancer* 39 : 255 262, 1977
- 16) Taniguchi M, Nishida T, Hirota S et al : Effect of c-kit mutation of prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 59 : 4297 4300, 1999
- 17) Brainard JA, Goldblum JR : Stromal tumors of the jejunum and ileum. A clinicopathologic study of 39 cases. *Am J Surg Pathol* 21 : 407 416, 1997
- 18) 平田静弘, 川本雅彦, 中島 洋ほか : リンパ節転移を伴った十二指腸 stromal tumor の 1 例 . *日消外会誌* 31 : 2085 2089, 1998

A Case of Gastrointestinal Stromal Tumor of the Duodenum

Yasushi Wada, Shinobu Tsuchida, Satoshi Yamanouchi, Satoshi Kumada,
Shun Sato, Masao Shinoda, Shinya Kawaguchi, Michio Abe,
Shigeyuki Asano* and Fumiaki Shinya

Department of Surgery, and Department of Pathology*, Iwaki Kyoritsu General Hospital

A 57-year-old man visited to our hospital because of tarry stool, nausea and epigastralgia. Emergency upper gastrointestinal endoscopic examination detected a submucosal tumor with a hemorrhagic ulcer at the third portion of the duodenum. Abdominal computed tomography showed that the tumor was 5 cm in diameter, solid with a well-delineated border. On abdominal angiography, the tumor had hypervascularity. Leiomyoma or leiomyosarcoma of the duodenum was suspected preoperatively, and a partial resection of the duodenum was performed. Histopathologically, the tumor was composed of proliferated spindle cells which had mitotic figures by 2 3/10 high power field. Immunohistological examination revealed that the tumor was positive for S 100 protein, CD34 and KIT, and partially positive for SMA. Therefore, this tumor was diagnosed as combined smooth muscle neural type of GIST, originated from interstitial cells of Cajal.

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

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 35 : 497 501, 2002]

Reprint requests : Yasushi Wada Obihiro Daiichi Hospital
17 3, W 4, S 15, Obihiro, 080 0014 JAPAN