

腹膜播種を伴う小腸 GIST に対して化学療法が有効と考えられた 1 例

稲沢市民病院外科, 同 病理科*

高野 学 小野 要 宮本 修
秋山 裕人 飯田 健一*

腹膜播種を伴う小腸 GIST に対して化学療法が有効と考えられた 1 例を経験したので報告する。症例は 54 歳の女性で上腹部痛を主訴に当院受診した。初診時右下腹部に腫瘤を触れ、超音波検査、腹部造影 CT 検査で腹腔内に多数の腫瘤を認めた。上下部消化管検査にて所見を認めなかったため腸間膜腫瘍の診断で手術を施行した。主腫瘍は回腸に連なり、腹膜播種も認めた。病理学組織学的には紡錘形の腫瘍細胞が増殖しており、免疫組織学的には vimentin および Kit 陽性であり、 α -SMA, S-100 蛋白, CD34 は陰性で GIST と診断した。GIST は、消化管筋層内に存在しペースメーカー機能を持つ Cajal 細胞に類似した分化を示す腫瘍である。術後 CYVADIC 療法に準じて化学療法を施行したところ術後 1 年 9 か月再燃を認めなかった。現在までの報告例の考察も含め報告する。

はじめに

Gastrointestinal stromal tumor (以下, GIST と略記) は消化管平滑筋腫, 平滑筋肉腫, 神経鞘腫といった非上皮性腫瘍のうち Kit 陽性の間葉系腫瘍の総称として定義されている。近年の免疫組織学的検査の進歩に伴って GIST の発生母地は Cajal 細胞であると考えられるようになってきた。今回, われわれは腹膜播種を伴う小腸 GIST に化学療法を施行し有効であったと考えられた小腸腫瘍を経験したので報告する。

症 例

患者: 54 歳, 女性

主訴: 上腹部痛

既往歴: 52 歳, 狭心症, 高血圧

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 平成 11 年 5 月 2 日上腹部痛を主訴に当院受診, 右下腹部に腫瘤を触知したため, 精査加療目的で入院した。

血液生化学検査所見: 白血球数 12,500, CRP 2.2mg/dl, LDH 652IU/l, ALP 468IU/l とおのおの軽度の上昇を認めた。腫瘍マーカーは正常範囲内であった。

腹部超音波検査: 肝下面から右下腹部にかけて内部エコー不均一な充実性の腫瘤を多数認めた (Fig. 1)。

腹部造影 CT: 右上腹部から下腹部にかけて造影効果を認める内部に血管増生を伴う腫瘤を認めた (Fig.

Fig. 1 Abdominal ultrasonography showed multiple ununiform solid masses from right upper to lower quadrant.



2)。また, 上下腹部消化管透視, 上下腹部内視鏡検査で特に所見を認めなかった。以上から腸間膜腫瘍と診断し平成 11 年 5 月 24 日手術を施行した。

手術所見: 開腹時血性腹水を大量に認めた。大網から骨盤部に至る範囲に小豆大から小児手拳大の腫瘤が累々と連なっており, 回盲部から約 80cm 口側の回腸に連続していた。また, 腹膜の一部に播種を思わせる小結節を認めた (Fig. 3)。以上の所見から回腸を楔状切除し可及的に腫瘍を摘出した後, 閉腹時に mito-

Fig. 2 Abdominal postcontrasted CT showed enhanced tumor in the right upper abdomen.

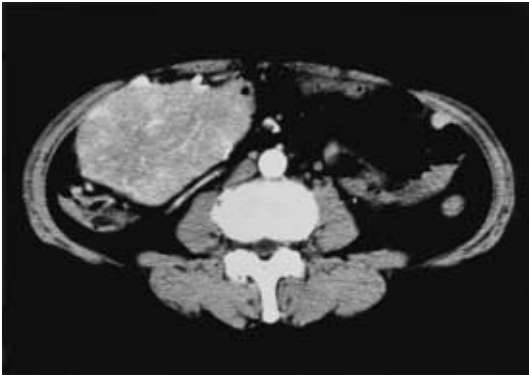


Fig. 3 The child head size to azuki sized tumor are strung out from omentum to Douglas pouch (arrows)



Fig. 4 The surgical specimen shows a solid tumor tissue with exointestinal growth. The cross section shows necrosis in the tumor.

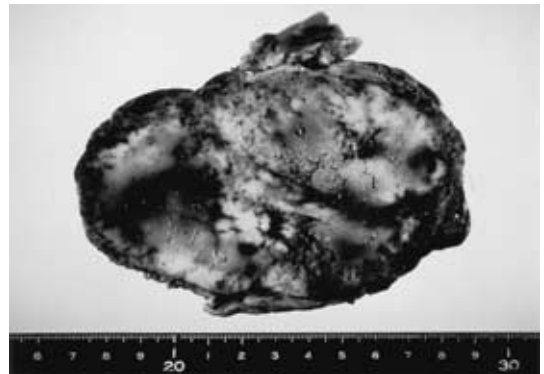
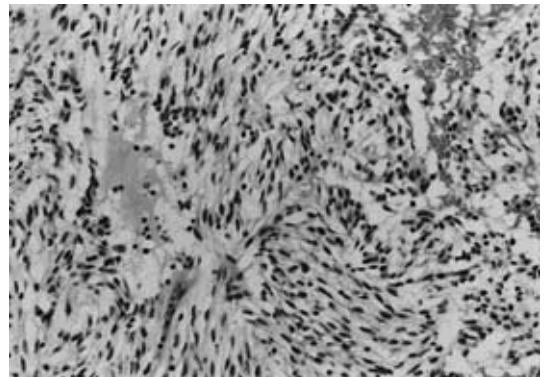


Fig. 5 The histological findings of the resected gastrointestinal stromal tumor of the small intestine.



mysin C 20mg を腹腔内投与した。

摘出標本：回腸壁外性に発育する充実性の腫瘍で剖面では一部壊死に陥っていた (Fig. 4)。

病理組織学的所見：腫瘍内は紡錘形細胞が錯綜しており、核の異型性は軽度で mitotic index はほとんど0であった (Fig. 5)。

腫瘍免疫組織学的所見： α -SMA, S-100 蛋白, CD34 は陰性, vimentin は弱陽性であった。Kit は陽性であった (Fig. 6)。以上の病理組織学的所見により GIST と診断した。

術後経過：術後 18 日および 25 日にアドリアシンを腹腔内に 30mg 投与した。さらに、アドリアシン 50 mg, オンコピン 2mg, エンドキサン 600mg を術後 7 週から 3 週ごとに 5 クール投与し、外来経過観察中であ

った。平成 13 年 1 月の CT にて腹腔内に腫瘍像を認め、腹腔内再燃と診断し平成 13 年 3 月 27 日再手術を施行した。

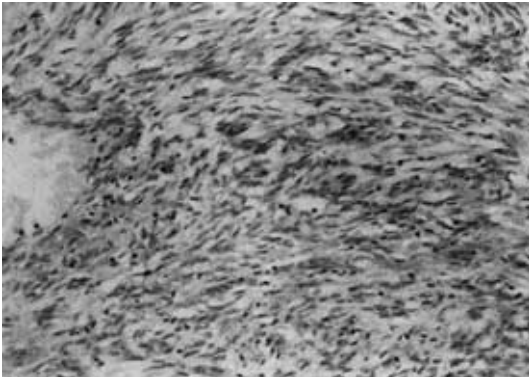
再手術所見：腸間膜主体に米粒大から鶏卵大の腫瘍が累々と連なっていた。可及的に腫瘍を摘出した後、閉腹時にアドリアシン 50mg を腹腔内投与した。

術後経過：オンコピン, アドリアシン, エンドキサンによる化学療法を施行し、外来経過観察中である。

考 察

GIST は消化管非上皮性腫瘍の総称として間葉型腫瘍である平滑筋腫, 平滑筋肉腫, 神経鞘腫などが含まれると考えられていた¹⁾。消化管非上皮性腫瘍の由来となる細胞は不明であったが近年免疫組織学的検査所見によりその由来となる細胞の種類別に分類すること

Fig. 6 The tumor cells demonstrated strong immunoreaction to Kit.



が可能になった。すなわち(1) α -smooth muscle actin などの muscle marker が陽性となる筋原性への分化を示すもの(2) S-100 蛋白が陽性となる神経原性への分化を示すもの(3) 筋原性、神経原性の両方への分化を示し combined smooth muscle-neural type と呼ばれるもの(4) 筋原性、神経原性への分化の要素を認めず uncommitted type と呼ばれるものの4つである^{2,3)}。Uncommitted type の腫瘍の大多数が Kit 陽性であり現在はこの Kit 陽性の腫瘍を GIST と定義している^{4,5)}。正常組織では Kit により消化管筋層内の Cajal 細胞が染色される。Cajal 細胞は 1893 年に Cajal によって初めて記載された消化管ペースメーカーとしての働きを持つと考えられる細胞である⁶⁾。さらに、消化管運動の受容体ネットワークの発達のために Kit 受容体が必要であることから、Kit は Cajal 細胞の marker と考えられるようになった⁷⁾。GIST の由来となる細胞母地は不明とされてきたがその多くが Kit 陽性になったことから、多くが Cajal 細胞由来の腫瘍であると考えられるようになった⁸⁾。Kindbolm ら⁹⁾は GIST で電顕的に構造上 Cajal 細胞への分化を認めることによりこれを gastrointestinal pacemaker cell tumor と呼称することを提唱している。原因遺伝子と考えられる c-kit 遺伝子が突然変異を起こすことで Cajal 細胞の恒常的な活性化が起こり腫瘍化に関与しているとされる¹⁰⁾。

GIST の予後についてはいまだ明らかにされていないが、一般に GIST の予後良好因子として(1) 腫瘍径 5cm 以下(2) 核分裂像 5 mitotic figures/50 high power microscopic fields(HPF)以下(3) 低い細胞密

度(4) skeinoid fiber の存在(5) 腫瘍壊死のないことが挙げられている^{11,12)}。しかし、良・悪性の鑑別は組織学的には困難で浸潤および転移の有無のみが決め手となっている²⁾。GIST は一般に化学療法に対する感受性は低いと考えられており再燃時には手術が推奨されている¹³⁾。腹膜播種を呈した GIST の予後についての報告の大部分は症例報告の域をでないが Eilber ら¹⁴⁾は腹膜播種症例に対し手術を施行し、術後 mitoxantrone を腹腔内投与したものとしないものの2群に分けて検討している。手術単独群ではすべての患者が再発し1年以内の再発率は 85% であったとしている。これに対して化学療法群は 85% が再発し、1年以内の再発率は 52% であった。自験例において肉腫に対して行われている CYVADIC を減量して施行したところ術中に腹膜播種を認めたにもかかわらず術後1年9か月を経過した時点まで再燃の徴候を認めなかった^{15,16)}。さらに、腹膜再発を生じた時も外科的切除が可能になったことから、GIST の中に化学療法に対して感受性の高いものが含まれていることが示唆された。現在までのところ免疫組織学的所見による GIST のカテゴリー別の臨床的意義は不明であるが c-kit 遺伝子異常を認めないものの3年生存率が 65% 以上であるのに対して遺伝子異常を認める症例は 30% 以下という報告もある¹⁷⁾。さらなる症例の蓄積が必要であると考えられた。

本論文の要旨は第 259 回東海外科学会において発表した。

文 献

- 1) Stout AP : Tumor of the stomach. Atlas of the Tumor Pathology, Armed Forces of Pathology. Washington DC, 1953, p30-49
- 2) Rosai J : Stomal Tumors. Ackerman's Surgical Pathology. 8th ed. Mosby-Year Book Inc, St Louis, Chicago, 1996, p645-647
- 3) 里 梯子, 櫻井宏治, 近藤信夫 : 胃, 腸管の Stromal tumor (GIST) に関する免疫組織学的検討 GIST という term の浸透を期して. 旭川厚生病医誌 5 : 9-15, 1995
- 4) Graadt van Roggen JF, van Velthuysen MLF, Hogenboom PCW : The histopathological differential diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. J Clin Pathol 54 : 96-103, 2001
- 5) Miettinen M, Viirolainen M, Sarlomo MR : 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
- 6) Sanders KM : A case for interstitial cells of Cajal as pacemaker 's and mediators of neurotransmission in the gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 111 : 492 515, 1996
- 7) Huizinga JD, Thuneberg L, Klouoel M et al : W/kit gene required for interstitial cells of Cajal and for intestinal pacemaker activity. *Nature* 373 : 347 349, 1995
- 8) Hirota S, Isozaki K, Kitamura Y et al : Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 279 : 577 580, 1998
- 9) Kindblom L-G, Remotti HE, Meis-Kindblom JM et al : Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT) Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 152 : 1259 1269, 1998
- 10) Longley BJ, Tyrrell L, Lu SZ et al : Somatic c-kit activating mutation in ureticaria pigmentosa and aggressive mastocytosis : establishment of clonality in a human mast cell neoplasm. *Nat Genet* 12 : 312 314, 1996
- 11) 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
- 12) Goldblum JR, Appelman HD : Stromal tumor of the duodenum. A histologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 19 : 71 80, 1995
- 13) 森 匡, 宗田滋夫, 橋本純平ほか : Gastrointestinal stromal tumor の 1 例 . *日臨外医会誌* 57 : 2463 2467, 1996
- 14) Eilber FC, Rosen G, Forscher C et al : Recurrent gastrointestinal stromal sarcomas. *Surg Oncol* 9 : 71 75, 2000
- 15) 高野政志, 喜多恒和, 菊池義公ほか : CYVADIC 療法が奏効した S 状結腸間膜原発平滑筋肉腫の 1 症例 . *癌と化療* 26 : 1487 1490, 1999
- 16) Ernst SI, Hubbs AE, Przygodzki RM et al : KIT mutation pretends poor prognosis in gastrointestinal stromal/smooth muscle tumors. *Lab Invest* 78 : 1633 1636, 1998
- 17) Dosik GM, Rodriguez V, Benjamin RS et al : Neuroblastoma in the adult : effective combination chemotherapy. *Cancer* 41 : 56 63, 1978

A Case of Gastrointestinal Stromal Tumor of the Small Intestine with
Peritoneal Dissemination Effectively Treated with Chemotherapy

Manabu Takano, Kaname Ono, Osamu Miyamoto, Hiroto Akiyama and Kenichi Iida*
Department of Surgery, Department of Pathology*, Inazawa City Hospital

We report a case of gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the small intestine with peritoneal dissemination effectively treated with chemotherapy in a 54-year-old woman presenting with upper abdominal pain. She was admitted for tumor mass in the right lower abdomen. Abdominal ultrasound (US) and postcontrast computed tomography (CT) showed multiple masses but no upper lower gastrointestinal images. Preoperative diagnosis was a mesenteric tumor. Laparotomy revealed main tumor was located at the ileum and dissemination to the peritoneal wall was observed. Pathological examination showed dense fascicular proliferation of spindle tumor cells in a bundle. Since immunohistochemical studies revealed tumor cells with a positive for vimentin and Kit, and a negative for α -SMA, S-100 protein, and CD34, we diagnosed GIST, derived from the Cajal cell that generates the pacemaker component of the gut and plays important roles in the control of gut motility. She received modified adjuvant CYVADIC chemotherapy after initial surgery and a twenty one-month disease free period was obtained. We also review the literature.

Key words : gastrointestinal stromal tumor, pacemaker cell tumor, Cajal cell

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 35 : 659 662, 2002]

Reprint requests : Manabu Takano Department of Surgery, Daido Hospital
9 Hikusui-cho, Minami-ku, Nagoya, 457 8511 JAPAN