

症例報告

乳癌術後，胃と十二指腸に同時に発症した gastrointestinal stromal tumor の 1 例

岐阜社会保険病院外科

高 賢樹 秋田 幸彦 近松 英二
毛受 雅文 塩見 正哉

症例は74歳の女性。自覚症状は特になし。乳癌術後約4年目にCTにて肝門部に腫瘍が認められた。10カ月後再検したところ肝門部の腫瘍は十二指腸球部の粘膜下腫瘍であり約1.5倍に増大していた。また、胃底部にも粘膜下腫瘍が認められた。十二指腸の腫瘍は約3cm、胃底部はさらに小さいものであったが増大傾向を示しているため悪性の可能性も考慮し、胃十二指腸部分切除術および胃部分切除術を施行した。免疫組織学的には胃の腫瘍はCD34, C-kit, vimentin, NSE が陽性, SMA, S-100 が陰性であった。十二指腸の腫瘍はC-kit, vimentin が陽性, CD34, SMA, S-100, NSE が陰性であり、両腫瘍ともGISTと診断した。転移に伴う同一病変かどうかは確定診断ができなかったが、転移経路の関係上転移は考えにくく、胃と十二指腸にGISTが発生したと診断した。本症例のように胃と十二指腸にGISTが同時に発症するのは報告がなく非常にまれな例と考えられたため、文献的考察を加えて報告する。

はじめに

Gasrointestinal stromal tumor(以下, GIST と略記)は、消化管の粘膜下腫瘍に対し病理免疫組織学的な分類をもとに提唱されるようになってきた概要である¹⁾。これらGISTはほとんどが胃、小腸に発生し十二指腸での発生は少ないとされている²⁾。さらに、そのなかでも胃と同時に発症した例は報告がなく、きわめてまれな例と考えられる。今回、我々は胃と十二指腸と同時に発症したGISTの1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：74歳，女性

主訴：自覚症状なし。

既往歴：70歳時，左乳癌のため定型的乳房切除術，Halsted法施行(T2, M0, n0, stage I, 乳頭腺管癌)。慢性関節リウマチにて10年前からステロイド内服中(プレドニン15mg/day)。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1992年6月に乳癌のため手術を受け、術後化学療法のため外来通院を続けていた(doxifluridine 600mg/day, tamoxifen 20mg/day)。1995年9月に転移検索のためCTを施行したところ肝門部に直径が約1.5cmで辺縁がやや不整、内部やや不均一な腫瘍を認めた。リンパ節転移を疑い精査をすすめたがその後来院せず。1996年7月、再来院し検査を行ったところCTにて腫瘍は直径で2.3cmと約1.5倍に増大していた。上部消化管造影、内視鏡にて十二指腸球部の粘膜下腫瘍と診断された。また、同時に胃底部にも母指頭大の粘膜下腫瘍が発見され、手術目的で1996年11月12日入院となった。

入院時現症：身長146cm, 体重53kg。腹部は平坦で軟。表在リンパ節は触知しなかった。

入院時検査成績：血清アミラーゼ値が287IU/lと軽度上昇し、血清CA19-9が69U/mlと明らかに上昇していたが、血清CEA正常であった(Table 1)。

腹部造影CT所見：十二指腸球部の壁に辺縁がやや不整な腫瘍を認めた。腫瘍は全体に造影されているが内部がやや不均一であり、一部が十二指腸腔内に突出していた。10か月の間に腫瘍は明らかに増大していたが、他臓器の異常はなくリンパ節の腫大も認められな

かった (Fig. 1).

上部消化管造影：胃底部および十二指腸球部に立ち上がりなだらかで平滑な隆起性病変を認めた (Fig. 2).

ERP：膵管に異常所見は認められなかった．以上の結果より胃および十二指腸の平滑筋腫もしくはCT上、壁が不整で増大傾向を示すことから平滑筋肉腫を疑い、同年 11 月 18 日手術を施行した．

手術所見：腫瘍は胃、十二指腸とも漿膜からの露出はなく腹水、腹膜播種、肝転移は認めなかった．十二

Fig. 1 Abdominal enhanced CT demonstrating a little heterogenous tumor projecting into the inside of the duodenal lumen (arrow). The tumor size increased obviously for 10 months(a)1995. 9(b)1996. 7

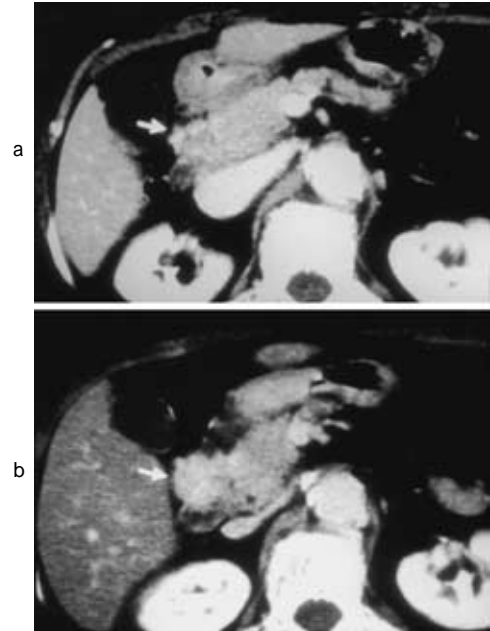


Table 1 Laboratory findings on admission

WBC	4,000 /ul	TP	7.2 g/ul
RBC	336 × 10 ⁴ /ul	T-bil	0.8 mg/ul
Hb	11.1 g/dl	GOT	29 IU/l
Ht	33.0 %	GPT	35 IU/l
Plt	13.6 × 10 ⁴ /ul	LDH	438 IU/l
		ALP	143 IU/l
		Amy	287 IU/l
		BUN	28 mg/dl
		Cre	1.0 mg/dl
		Na	142 mEq/l
CEA	5 ng/ml	K	3.7 mEq/l
CA19-9	69 U/ml	Cl	108 mEq/l

Fig. 2 Upper gastrointestinal study showing a submucosal tumor in the fundus of the stomach (left) and first part of the duodenum (right)

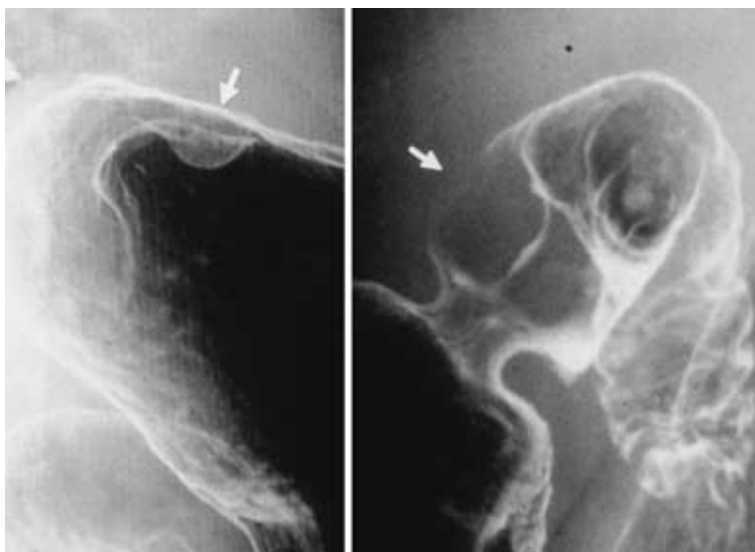


Fig. 3 Schema of operative findings.

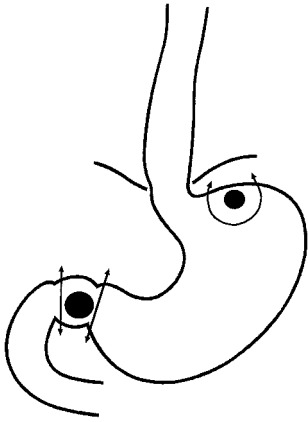
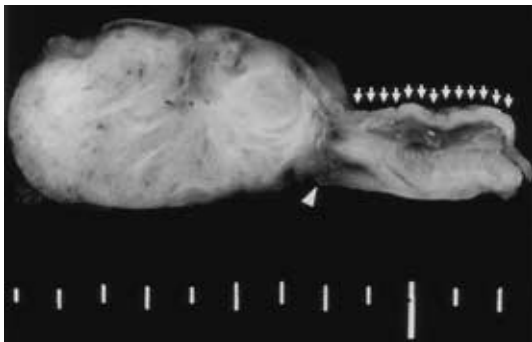


Fig. 4 Macroscopic findings of the resected duodenal tumor. The tumor was submucosal, white, solid, measuring $3 \times 2.5 \times 1.5$ cm (arrow : gastric mucosa, arrow head : pylorus)



指腸の腫瘍は前壁の粘膜下腫瘍であった。部分切除を試みたが腫瘍が幽門輪にほぼ接していたため胃十二指腸部分切除を施行した。再建は Billroth I 法, A-L 縫合で端々吻合を行った。胃の腫瘍は前壁の粘膜下腫瘍であり, 全層で局所切除を施行した。リンパ節郭清は行わなかった (Fig. 3)。

摘出標本: 十二指腸の腫瘍は白色充実性の粘膜下腫瘍で境界は明瞭。大きさは $3 \times 2.5 \times 1.5$ cm であった。胃の腫瘍の肉眼所見も十二指腸と同様の所見で大きさは $1.5 \times 1 \times 0.5$ cm であった (Fig. 4)。

病理組織学的所見: 胃と十二指腸の腫瘍の両方に HE 染色で紡錘形の細胞が索状に並び, 不規則に増殖

Fig. 5 Histological findings of the gastric tumor. The tumor cells were thin and spindle-shaped forming plisades (left : HE $\times 25$, right : HE $\times 100$)

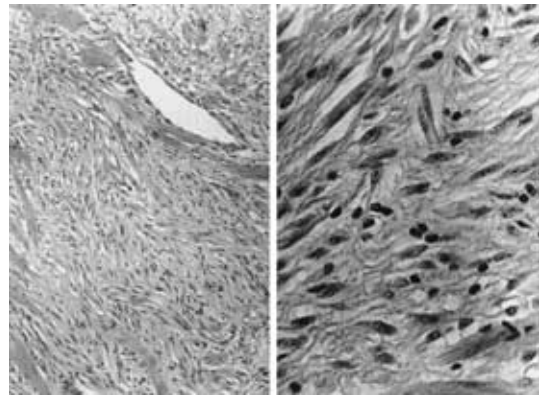
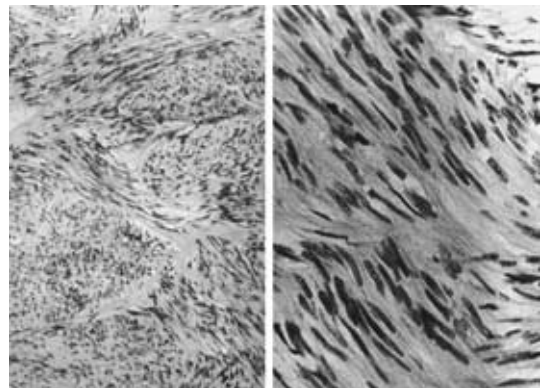


Fig. 6 Histological findings of the duodenal tumor showing features similar to these of the gastric tumor (left : HE $\times 25$, right : HE $\times 100$)



していた。核の異型性は弱く分裂像は 400 倍率 10 視野で平均 1 個以下しか認められなかった。両腫瘍は病理組織学的には同様の所見であった (Fig. 5, 6)

免疫組織学的所見: 染色には筋原性腫瘍のマーカーである SMA (smooth muscle actin), desmin, 神経原性腫瘍のマーカーである NSE (neuron specific enolase), S-100, その他 CD34, c-kit, vimentin を用いた。胃の腫瘍は CD34, C-kit, vimentin, NSE が陽性, SMA, S-100 が陰性であった。十二指腸の腫瘍は C-kit, vimentin が陽性, CD34, SMA, S-100, NSE が陰性であった。両腫瘍とも c-kit, vimentin 陽性であ

り GIST と診断された。

術後経過：術後経過は順調で、消化性潰瘍や逆流性食道炎を疑う症状は出現しなかった。同年12月6日退院した。退院後外来にて経過観察しているが、ダンピング症候群などの後遺症はない。手術後5年後の現在、CA19-9の値は正常範囲内でありその他の再発の徴候もみられない。

考 察

GIST とは近年用いられている消化管の間葉系腫瘍に対する総称である¹⁾。現在ではその免疫組織学的所見によって4つのカテゴリーに分けて考えられている³⁾。すなわち、① smooth muscle type ② neural type ③ combined smooth muscle type ④ uncommitted type であり、④が狭義の GIST として扱われている⁴⁾。いわゆる狭義の GIST はその発生母地が不明であったが、消化管筋層内の Cajal 細胞に由来することが分かってきた。そして、Cajal 細胞由来の腫瘍は CD34 や c-kit が陽性となるため、狭義の GIST の特異的なマーカーとして用いられている^{4)~6)}。本症例でも胃の腫瘍は CD34 (+)、c-kit (+) であり、十二指腸の腫瘍は c-kit (+) であったため、GIST (uncommitted type) と診断した。

GIST は多くが胃もしくは小腸に発生し、十二指腸で発症するものは全体のわずか4%にすぎず²⁾、本邦でも15例が報告されているにすぎない⁷⁾。さらに、我々が検索した範囲で胃・空腸に多発した報告した^{8)~12)}、もしくは十二指腸に多発した報告はみられなかった¹³⁾、胃と十二指腸と同時に発症したという報告はなかった。

本症例にて問題となったのは胃と十二指腸の腫瘍が同時多発性なのか転移性であるかという点である。GIST の転移再発形式はまだ明らかにはなっていないが、肝転移をはじめとする血行性転移、局所再発、腹膜播種が多いとされている。リンパ節転移は非常にまれである。本症例では胃と十二指腸の腫瘍は病理学的、免疫組織学的に非常に似通っているが同一であるかどうかの確定診断は得られていない。仮に、転移と考えるのであればどちらが原発かもはっきりしないが、転移経路として血行性とリンパ行性がある。しかしいずれにせよ、全くないとはいえないが、血流やリンパの流れより一般的に考えにくい。よって、本症例は転移よりはむしろ胃と十二指腸の同時発症したものと考えるのが適当であると判断された。

GIST の発生は単発、多発に関わらずその成因は明

らかになってない。しかし、GIST が多発する家系を調査した報告¹⁴⁾では c-kit 遺伝子の突然変異が認められており、GIST の発生に遺伝子の変異が関与している可能性が示唆されている。GIST 多発例に von recklinghausen 病の合併が多く報告されていることも遺伝子が関与していることを示す一つの証拠と考えることができる。

これらの要因が GIST の発生にどの程度関与しているか分からない。GIST が多発する家系の患者の非腫瘍部位の消化管で Cajal 細胞の過形成が見られ、その過形成の経過中に何らかの要因が加わることによって GIST が発生すると推測している報告もある¹⁵⁾。つまり、遺伝子のみでなくその他の要因が GIST の発生に相乗的に関与している可能性が考えられる。

また本例では長期のステロイド内服中に GIST が発生したが、これらの相関関係について言及している報告は我々の検索した範囲ではみられなかった。

GIST の治療法は外科的療法が中心となる。放射線、化学療法ともに確かな効果は報告されていない。しかし、直腸における再発防止には放射線が有用であるとの報告もある²⁾。切除に関しては、リンパ節転移はほとんどないため郭清は必要ないとされているが、リンパ節転移の報告もあることから¹⁶⁾明らかなリンパ節腫脹が見られる場合はリンパ節郭清も必要であると思われる。しかし、むしろ局所再発が多いことから遺残のないようにある程度のマージンをとって局所切除することが大切である。本例では胃と十二指腸に同時に病変が発見されたが、過大な侵襲を避けそれぞれの局所切除を行った。結果として5年にわたり再発はなく適切な術式選択であったと考えている。

文 献

- 1) Stout AP: Tumors of the stomach. In Altal of Tumor Pathology. Armed Forces Institute of pathology, Washington DC, 1953, p30-49
- 2) DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D et al: Two hundred gastrointestinal stromal tumors. Recurrence patterns and prognostic factors for survival. Ann Surg 231: 51-58, 2000
- 3) Rosai J: Stromal tumors. Edited by Rosai R. Ackerman's Surgical Pathology. 8th ed. Mosby Year Book, Chicago, 1996, p645-647
- 4) Miettinen M, Viirolainen M, Sarlomo-Rikala M: Gastrointestinal stromal tumors-value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas. Am J Surg Pathol 19: 207-216, 1995

- 5) Kindblom LG, Remotti HE : Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT) . Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cell of Cajal. *Am J Pathol* 152 : 1259-1269, 1998
- 6) 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
- 7) 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
- 8) 森田晃彦, 鎌田 徹, 中本 愛ほか : 胃 gastrointestinal stromal tumor の検討 . *日臨外会誌* 61 : 1670-1674, 2000
- 9) Boldorini R, Tosoni A, Leutner M et al : Multiple small intestine stromal tumors in a patient with previously unrecognized neurofibromatosis type 1 : immunohistochemical and ultrastructural evaluation. *Pathology* 33 : 390-395, 2001
- 10) 生口俊浩, 河野良寛, 安藤由智ほか : 十二指腸, 小腸に多発間質性腫瘍を合併した von Recklinghausen 病の 1 例 . *日医放線会誌* 59 : 86-87, 1999
- 11) 仙石宣彦, 伊藤慈秀 : 胃, 小腸に多発性間質性腫瘍を合併した von Recklinghausen 病の 1 剖検例 . *岡山外科病理誌* 29 : 19-24, 1992
- 12) 伊原文恵, 野中博子, 秋間通夫ほか : 異時・同時多発間質系腫瘍を合併し Vater 乳頭部癌を契機に診断された小腸 gastrointestinal stromal tumor (GIST) の 1 例 . *病理と臨* 19 : 435-440, 2001
- 13) Giustozzi Z, Goracci G, Lauro AI et al : Multiple gastrointestinal stromal tumors of the duodenum : case report. *J Chemother* 11 : 232-233, 1999
- 14) Maeyama H, Hidaka E, Ota H et al : Familial gastrointestinal stromal tumor with hyperpigmentation : association with a germline mutation of the c-kit gene. *Gastroenterology* 120 : 210-215, 2001
- 15) 廣田誠一, 岡崎利彦, 北村幸彦 : germline における c-kit 遺伝子の機能獲得性突然変異によるカハールの介在細胞の過形成と多発性 GIST の発生 . *日病理会誌* 89 : 153, 2000
- 16) 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

Synchronous Occurrence of Gastrointestinal Stromal Tumor in the Stomach and Duodenum after Mastectomy for Breast Cancer : A Case Report

Kenju Ko, Yukihiko Akita, Eiji Chikamatsu, Masafumi Menjo and Masaya Shiomi
Department of Surgery, Gifu Social Insurance Hospital

A 74-year-old woman was found in gastric endoscopy and upper gastrointestinal studies to have a gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the stomach and duodenum. She underwent mastectomy for breast cancer about 3 years earlier and had neither symptoms nor recurrence. The submucosal tumor occupied the fundus of the stomach and bulb of the duodenum with vascular hyperplasia. Under a diagnosis of leiomyoma or leiomyosarcoma, we conducted partial gastrectomy for the gastric tumor and partial gastroduodenectomy for the duodenal tumor. Immunohistochemical studies of the resected stomach showed tumor cells were positive for CD-34, c-kit, vimentin, and neuron-specific enolase (NSE) but were negative for smooth muscle antigen (SMA) and s-100. The resected duodenum showed tumor cells positive for c-kit and vimentin, but negative for CD34, NSE, SMA, and s-100. Although both tumors were diagnosed as GIST, they were not regarded to have the same origin. A gastrointestinal stromal tumors rarely develop simultaneously in both the stomach and duodenum.

Key words : gastrointestinal stromal tumor, stomach and duodenum, synchronous occurrence

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 35 : 1384-1388, 2002]

Reprint requests : Kenju Ko Department of Surgery, Gifu Social Insurance Hospital
1221-5, Dota, Kani, 509-0206 JAPAN