

症例報告

## 異時性肝転移を来たした有茎性胃壁外発育型 gastrointestinal stromal tumor の 1 例

社会保険徳山中央病院外科

河内 康博 重田 匡利 井口 智浩 友近 忍  
中尾 光宏 藤田 雄司 宮原 誠 久保 秀文  
長谷川博康 宮下 洋

症例は 61 歳の男性、腹部膨満感を主訴に当院受診し、腹部超音波および CT 検査で腹部腫瘤を認めた。消化管検査では著変なく、腹部 MRI で 6×4cm の sarcoma が疑われた。腹部血管造影で呼吸性移動を伴う左胃動脈を栄養血管とする hypervascular tumor を認めた。手術所見では、表面不整、大きさ 11×7×6cm の有茎性の腫瘍が胃大彎側後壁より壁外性に発育していた。胃局所切除を行い、免疫組織学的検討 (CD34, Vimentin, 筋原性および神経原性マーカー陽性) により胃固有筋層から発生した gastrointestinal stromal tumor (GIST) と診断した。核分裂像に乏しく病理学的には明らかな悪性所見を認めなかった。術後 1 年目に多発性肝腫瘍を認め、肝右葉 + S4 部分切除術を施行し、病理組織学的に GIST の多発性肝転移と診断された。肝切術後 6 か月の現在再発なく生存中である。

### はじめに

従来、消化管原発の間葉系腫瘍はそのほとんどが平滑筋系腫瘍と考えられてきた。しかし、近年の病理学的・免疫組織学的検討により筋原性・神経原性のどちらにも分類されない間葉系腫瘍がその多くを占めるといわれ、gastrointestinal stromal tumor (以下、GIST) と呼ばれている<sup>1)~3)</sup>。今回我々は、有茎性胃壁外発育型 GIST の 1 例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

### 症 例

患者：61 歳、男性

主訴：腹部膨満感

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：腹部膨満感を主訴に近医を受診し、腹部超音波および CT で腹部腫瘤を指摘され、平成 12 年 10 月 10 日当院紹介となった。理学的所見で

は貧血、黄疸なく腹部に著変を認めなかった。

入院時血液検査：末梢血、血液生化学、出血凝固検査で異常を認めず、腫瘍マーカーも正常範囲内であった。

腹部超音波 (US) 所見：右腎臓の腹側に径 56 mm の hypoechoic な腫瘤として描出された (Fig. 1A)。

腹部 CT 所見：辺縁が比較的明瞭で内部が不均一に造影される 70×40mm の不整形の腫瘤を認め、腫瘤内には石灰化を伴っていた (Fig. 1B)。

腹部 MRI 所見：US, CT と同様の部位に 60×40mm の腫瘤を認め、T1 では low, T2 では iso-intensity で、一部には液状変性様の部分を認めた (Fig. 1C, D)。

腹部血管造影所見：左胃動脈より栄養血管を受ける hypervascular tumor を認め、呼吸性に位置が移動していた。総肝動脈、脾動脈、胃十二指腸動脈および門脈造影では著変を認めなかった (Fig. 2A)。

以上より左胃動脈を栄養血管とする腹部腫瘤の

< 2002 年 11 月 27 日受理 > 別刷請求先：河内 康博  
〒745 8522 徳山市孝田町 1 1 社会保険徳山中央  
病院外科

Fig. 1 Abdominal US, CT scan and MRI ( T1, T2 ) revealed a tumor in the right hypochondrium.

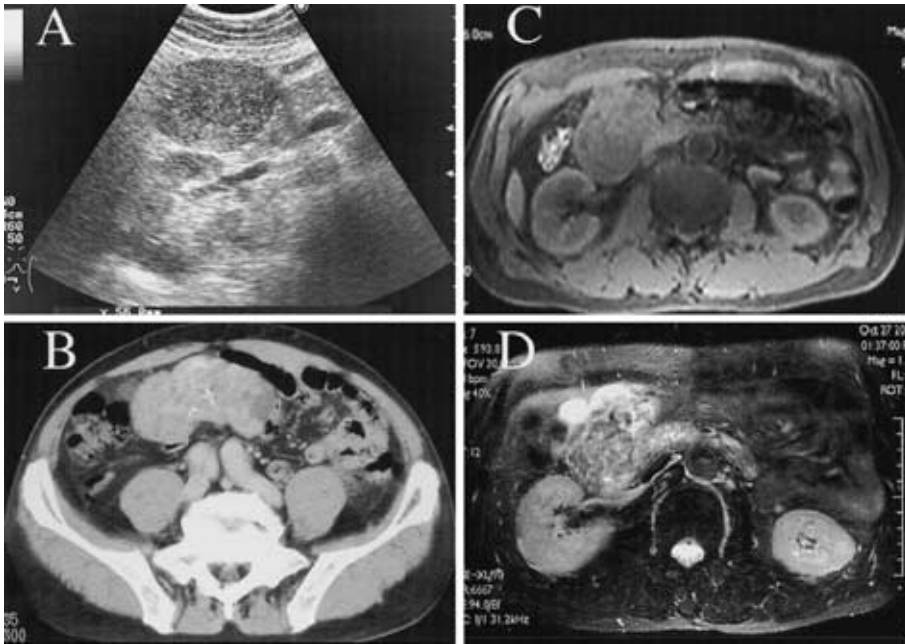
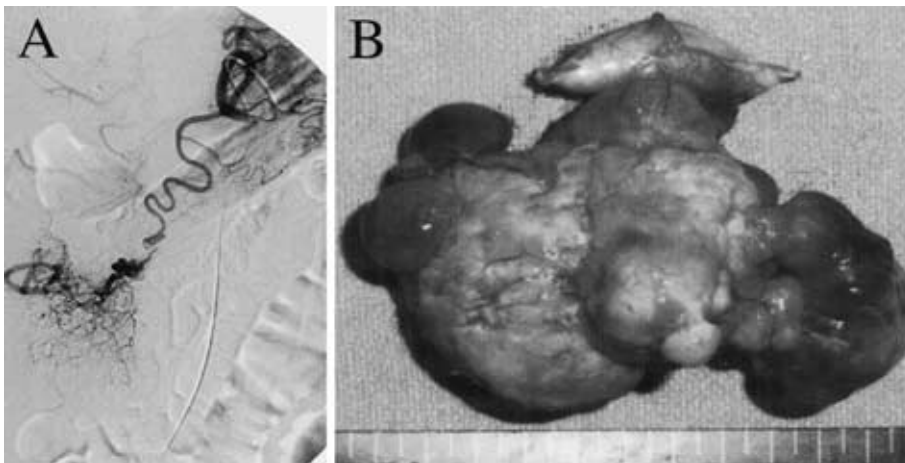


Fig. 2 A : Angiogram showed a hypervascular tumor feeding from left gastric artery. B : The surgical specimen showed a solid tumor of 11 × 7 × 6 cm in size with extramural ingrowth from the posterior wall of the middle body of the stomach.



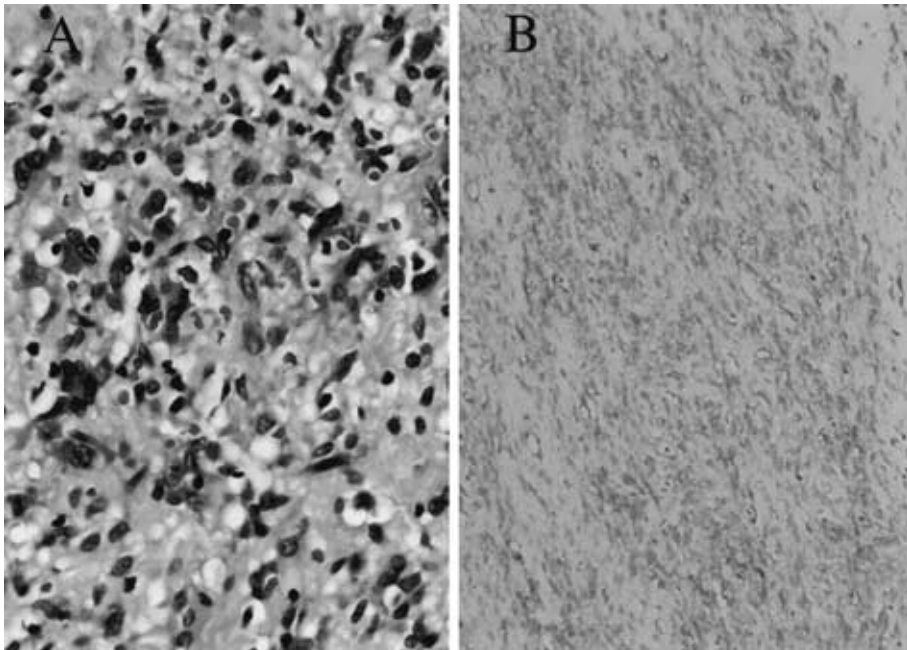
診断で、平成 12 年 11 月 12 日手術を施行した。

手術所見：腫瘍は表面が凹凸不整があり，solid かつ hard な mass で，大きさは 11 × 7 × 6 cm で，胃後壁大彎側より有茎性胃壁外性に発育し，大網を突き破っていた 網嚢をひらき，リニアカッター

を用いて胃局所切除を加え腫瘍摘出術を行った ( Fig. 2B ) . また腫大したリンパ節を摘出しサンプリングとした。

病理組織所見：腫瘍は胃固有筋層から発生し，境界はやや不明瞭で，類円形・楕円形の核を有し

Fig. 3 A : Histopathological findings showed spindle cells proliferation without mitosis ( HE × 100 ). B : Immunohistochemical study demonstrated that the tumor cell was positive for CD34 ( × 50 )



好酸性で境界不明瞭な胞体を有する腫瘍細胞が、シート状または索状配列を呈して増殖していた。一部で核のクロマチンは増殖し、多核細胞は少数出現、核分裂像は強拡大で10視野につき1以下であった。また、間質にはリンパ球および形質細胞浸潤し、一部に巣状の石灰沈着を認めた。免疫染色ではCD34陽性、Vimentin陽性、KITレセプター陰性、 $\alpha$ -smooth muscle actin一部陽性、desmin陰性、S-100蛋白一部陽性であり免疫組織学的にGISTと診断された。核分裂像に乏しく病理学的には明らかな悪性所見を認めなかった ( Fig. 3A, B )。

術後経過：術後6か月の腹部USでは著変を認めなかったが、1年目のCT、腹部血管造影所見で肝右葉に多発性の肝腫瘍を認めた ( Fig. 4A )。肝右葉+S4部分切除術 ( Fig. 4B ) を施行し、病理組織学的には類円形の核を有し好酸性で境界不明瞭な胞体を有する腫瘍細胞がびまん性に増殖し、免疫組織学的にはCD34、KITレセプター、desmin、S-100蛋白のいずれも陰性であったが、前回の腫瘍

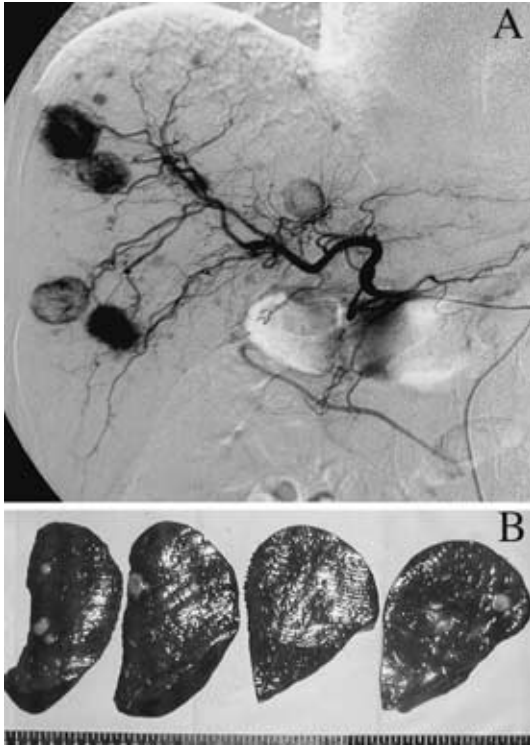
細胞に類似し malignant GIST と診断された。術後6か月の現在再発なく生存中である。

### 考 察

消化管間葉系腫瘍 ( gastrointestinal mesenchymal tumor : GIMT ) は免疫染色により GIST、筋原性腫瘍、神経性腫瘍の3種類に分類され、その発生頻度はそれぞれ80%、15%、5%といわれている<sup>4)</sup>。GISTの70~80%で陽性となるCD34<sup>3)</sup>と、同じく90%以上が陽性を示すと言われているKITレセプター<sup>5)</sup>のうちどちらか、あるいは両方が陽性になる場合をGISTとし、陽性にならないものをS-100蛋白、 $\alpha$ -smooth muscle actin、desmin、vimentinなどの結果により筋原性、神経原性に分類される<sup>4)</sup>。さらにGISTは、1)筋原性へ分化を示すもの ( myogenic type )、2)神経原性へ分化を示すもの ( neurogenic type )、3)両方への分化を示すもの ( biphasic type )、4)いずれへの分化も示さないもの ( 狭義のGIST ) と4つのカテゴリーに分類される<sup>2)</sup>。

GISTの多くは中間悪性的な性格をもち、平滑

Fig. 4 A : Angiogram showed the multiple tumor stain to the right lobe of the liver. B : Cut section of the right lobe of the liver showed the multiple metastatic tumors.



筋腫や神経鞘腫などの良性の GIMT とは生物学的特性が異なっている。GIST の発生母地・発生機序は消化管運動のペースメーカー細胞である Cajal の介在細胞に由来する腫瘍と考えられ、*c-kit* 遺伝子の機能獲得性突然変異がその発生に密接に関係すると考えられている<sup>5,6)</sup>。GIST の発生機序についてはいまだ不明な部分も残っており、今後明らかにすべき課題と考えられる。

一般に消化管非上皮性腫瘍の悪性を予測する所見として、腫瘍径が 5cm 以上であること<sup>7)</sup>、強拡大で 10 視野につき 5 個以上の核分裂像をしめすこと<sup>8)</sup>、周囲や他臓器への浸潤傾向を示すこと、壊死や出血像を伴うことなどが挙げられている<sup>9)</sup>。自験例では腫瘍径は 11cm と大きいものの組織学的には明らかな悪性所見を認めず境界病変として follow up していたが、術後 1 年目に多発性肝転移

を来した。腫瘍径の大きいものは悪性のポテンシャルが高いと考えられた。

Tazawa ら<sup>10)</sup>は転移や浸潤を示す臨床的に悪性な GIST は CD34 もしくは *c-kit* 陽性で、かつ筋原性や神経原性性状を併せ持つ mixed cell type が多いと報告している。自験例の免疫染色所見は、原発巣では CD34, Vimentin,  $\alpha$ -smooth muscle actin, S-100 蛋白陽性で、KIT レセプター, desmin は陰性であったが、転移巣では CD34, KIT レセプター, desmin, S-100 蛋白のいずれも陰性であった。すなわち、自験例の GIST は幹細胞から Cajal の介在細胞に至る段階の細胞が腫瘍化し、さらに腫瘍化した細胞に筋系および神経系の分化が加わり (muscle and/or neural differentiation), 臨床的に悪性を呈した可能性が考えられた。

治療は外科手術が中心で、楔状切除、部分切除、腫瘍摘出術などの縮小手術が行われ、リンパ節郭清を行う場合も胃周囲リンパ節に限ることが多く、今後は腹腔鏡下手術も積極的に取り入れられると考えられる。悪性 GIST に対しては化学療法の効果は乏しく、有効な治療法は確立されていない。近年、GIST 多発性肝転移に対し tyrosine kinase 阻害剤である STI571 (Glivec) の有効性が報告されており、今後の治療薬として期待される<sup>11,12)</sup>。

稿を終えるにあたり、病理所見に関して御指導、御助言を頂いた当院病理部山下吉美先生に深謝致します。

なお、本論文の要旨は第 77 回中国四国外科学会において発表した。

## 文 献

- 1) Mazur MT, Clark HB : Gastric stromal tumors : Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 7 : 507-519, 1983
- 2) Rosai J : *Gastrointestinal tract "Stromal tumors"* Edited by Rosai J. Ackerman's surgical pathology. vol 1. Eight edition. Mosby, Missouri, 1995, p645-647
- 3) Miettinen M, Viirolainen M, Maarit-Sarlomo-Rikala et al : Gastrointestinal stromal tumors-value of CD34 antigen in their identification and separation from the true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol* 19 : 207-216, 1995
- 4) 廣田誠一 : Gastrointestinal stromal tumors (GIST)

- の考え方. 消化器内視鏡 12 : 1231-1237, 2000
- 5) 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
  - 6) Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F et al : Gastrointestinal pacemaker tumor ( GIPACT ). *Am J Pathol* 152 : 1259-1269, 1998
  - 7) Pierie JP, Choudry U, Muzikansky A et al : The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. *Arch Surg* 136 : 383-389, 2001
  - 8) Amin MB, Ma CK, Linden MD et al : Prognostic value of proliferating cell nuclear antigen index in gastric stromal tumors. Correlation with mitotic count and clinical outcome. *Am J Clin Pathol* 100 : 428-432, 1993
  - 9) 上田順彦, 根塚秀昭, 山本誠一ほか : Gastrointestinal stromal tumor 12 例の免疫組織化学的検討. *日消外会誌* 33 : 1737-1743, 2000
  - 10) Tazawa K, Tsukuda K, Makuuchi H et al : An immunohistochemical and clinicopathological study of gastrointestinal stromal tumors. *Pathol Int* 49 : 786-798, 1999
  - 11) 寺島雅典, 阿部 薫, 武田雄一郎ほか : STI571 が奏効した胃 Gastrointestinal stromal tumor の 1 例. *癌と化学療法* 29 ( 4 ) : 607-610, 2002
  - 12) 堀内啓, 松谷章司, 小西敏郎 : Gastrointestinal stromal tumor ( GIST ) を巡る最近の進歩. *癌と化学療法* 29 : 1495-1501, 2002

#### A Case of Gastrointestinal Stromal Tumor with Metachronous Metastasis to the Liver

Yasuhiro Kouchi, Masatoshi Shigeta, Tomohiro Inokuchi, Shinobu Tomochika, Mitsuhiro Nakao, Yuji Fujita, Makoto Miyahara, Hidefumi Kubo, Hiroyasu Hasegawa, and Hiroshi Miyashita  
Department of Surgery, Social Insurance Tokuyama Central Hospital

A 61-years-old man was admitted to the hospital because of abdominal distention. Abdominal US, CT scan and MRI revealed a tumor in the right hypochondrium. Angiogram showed a hypervascular tumor feeding from left gastric artery. We suspected a leiomyosarcoma and performed an operation. A tumor 11 × 7 × 6 cm in size growing extraluminally from the posterior wall of the middle body of the stomach was observed. Partial resection of the stomach was performed. Histopathologically, spindle cells proliferated and mitosis was not observed with each high-power field. Immunohistochemical study showed that the tumor was positive for vimentin CD34, myogenic and neurogenic markers. Therefore, we diagnosed the tumor as a low grade malignant ( GIST ) of the stomach. Multiple hepatic metastasis occurred one year after the operation, and right hepatectomy was performed. The postoperative course was uneventful and he had no sign of recurrence for six months.

Key word : gastrointestinal stromal tumor

[ *Jpn J Gastroenterol Surg* 36 : 255-259, 2003 ]

Reprint requests : Yasuhiro Kouchi Department of Surgery, Social Insurance Tokuyama Central Hospital  
1-1 Kodacho, Tokuyama, 745-8522 JAPAN