

## 十二指腸 gastrointestinal stromal tumor の切除後

### 6年間に結腸間膜，肝に転移した1例

陽明会小波瀬病院外科，長崎大学第1病理\*

山家 仁 伊藤 俊哉 北岡 文生  
石津 要 青木 浩一 大谷 博\*

患者は70歳の女性。十二指腸 GIST として発症し，十二指腸部分切除術を施行した。術後2.2年目に横行結腸間膜に，術後6年目に肝に孤立性転移を来し，いずれも切除しえた。1. 病理組織学的ならびに免疫組織化学的所見は3腫瘍とも類似しており，c-kit，CD34，vimentin 陽性の GIST と診断された。なお，原発性腫瘍に比べ，転移性腫瘍の方が悪性度のポテンシャルが高い傾向を示した。2. 十二指腸腫瘍の栄養血管は上腸間膜動脈と左結腸動脈の二重支配を受けていた。3. 結腸間膜転移巣の腫瘍増殖時間(DT)は約85日であった。4. 患者は術後7年の現在も健常であることより，術後10年以上にわたる6か月ごとの定期的追跡調査ならびに転移巣が発生した場合には積極的切除術を行うことを推奨する。

#### はじめに

近年，消化管間葉系腫瘍に対して免疫組織化学的検索がなされ，明らかな平滑筋，神経組織への分化を示さず，KIT レセプターや CD34 が陽性のものを gastrointestinal stromal tumor (GIST) と呼んでいる<sup>1)~3)</sup>。今回，われわれは横行結腸間膜次いで肝に転移を来した十二指腸原発の GIST の症例を経験したので，本例から得られた知見について，若干の文献的考察を加えて報告する。

#### 症 例

##### 第1回入院時臨床経過

現病歴：患者は70歳の女性で，1995年6月13日に突然大量下血を来し，緊急入院となる。

入院時検査成績：RBC  $173 \times 10^4 / \mu$ ，Hb 3.6g/dl と高度の貧血を認めた。腹部 CT 検査では左上腹部に約10cm大の中心壊死巣を思わせる内部不均一の充実性腫瘍を認めた。腹部血管造影検査では非常に血管増生に富む腫瘍であり，栄養血管は上下腸間膜動脈よりの二重支配を受けていた (Fig. 1)。

手術所見：十二指腸第4部に壁外発育型腫瘍を認めた。腫瘍は周囲組織との癒着はほとんどなく，所属リンパ節の腫大や肝転移も見られなかった。そこで，十二指腸部分切除術兼十二指腸空腸端々吻合術を施行した。なお，経鼻的に Levin 管を十二指腸まで挿入して，吻合部内腔のドレナージを計った。腫瘍は線維性被膜を有する  $11.4 \times 9.7$ cm 大，重量 570gr のもので，断面は出血性壊死を伴う黄白色調の充実性腫瘍で，十二指腸粘膜に小潰瘍を形成していた (Fig. 2a)。

病理組織学的所見：十二指腸固有筋層から発生した腫瘍と考えられ，細長い紡錘形細胞が束状に増生している。核分裂像は1個/50HPF で核異型も強くは認めなかった。以上より平滑筋芽細胞腫と診断した (Fig. 3a)。

##### 第2回入院時臨床経過

現病歴：術後1年6か月の定期検診時の腹部 CT 検査で， $2.9 \times 2.2$ cm 大の腫瘍像を認めた。その後，次第に増大傾向を示し，8か月後には  $5.4 \times 4.0$  cm 大まで増大した。当初は播種性転移も疑われたが，経過観察により単発性であることが確認できたので，手術適応と考え，1997年8月7日に入院となる。

<2003年2月26日受理> 別刷請求先：山家 仁  
〒800 0344 福岡県京都郡苅田町新津 1598 陽明会  
小波瀬病院外科

Fig. 1 Selective angiography : Nutrient vessels of the duodenal GIST were duodenal and jejunal branches of the superior mesenteric artery ( a ) and the left colic branch of the inferior mesenteric artery ( b ) Marked vascularization and tumor stain are observed.



腫瘍容積倍増時間 ( doubling time ; DT と略す ) : 経時的に検査した腹腔内腫瘍の CT 像より, その容積を測定して, DT を推測した<sup>4)</sup> ( Fig. 4 ). その結果, DT は約 85 日であった ( Fig. 5 ).

手術所見 : 腫瘍は横行結腸間膜に位置し, 消化管との癒着や交通は認められなかったので, 結腸間膜を含む腫瘍摘出術を行った ( Fig. 2b ).

病理組織学的所見 : 組織型より見て再発と考えられ, 核分裂像も 6 個/50HPF と多いことから平滑筋肉腫と診断した ( Fig. 3b ). その後, 免疫組織化学的検査により GIST ( uncommitted type , malignant<sup>1)</sup> ) と訂正された .

#### 第 3 回入院時臨床経過

入院時検査所見 : 術後の定期的腹部 CT 検査により, 肝左外側区域に 2.3 x 2.1cm 大の孤立性腫瘍を認め, 選択的肝動脈造影検査により, 血管増生を伴う腫瘍陰影を認めた .

手術所見 : 2001 年 6 月 4 日に腫瘍を含む肝部分切除術を施行した ( Fig. 2c ).

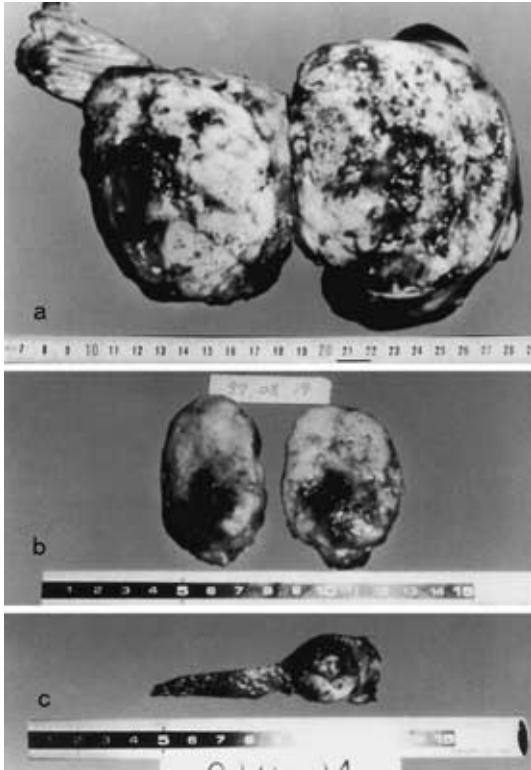
病理組織学的ならびに免疫組織学的検査 : 3 回の手術時に切除した腫瘍について, その特性を比較した . その結果, 転移腫瘍は原発腫瘍に比べ, 細胞密度が高く, 組織分化度は低く, 核分裂像が 50HPF 当たり 1 個より 6 個ないし 9 個に増加していることから, 悪性度のポテンシャルが高くなっていると判断した . また, 3 腫瘍とも c-kit , CD34 陽性 , vimentin 部分陽性 , S100 蛋白 , NSE , SMA , desmin に陰性を示した .

肝切除術後 1 年, 初回手術より 7 年経過した現在, 再発の兆はなく, 日常生活に復帰している . なお, 全経過を通して補助化学療法は行っていない .

#### 考 察

十二指腸 GIST の切除後, 異時性に結腸間膜次いで肝に孤立性転移を来し, いずれも切除しえたが, このような症例は極めてまれである<sup>5)</sup> . そこで, これら切除標本について病理組織学的に比較検討したところ, 原発性腫瘍に比べ転移性腫瘍の

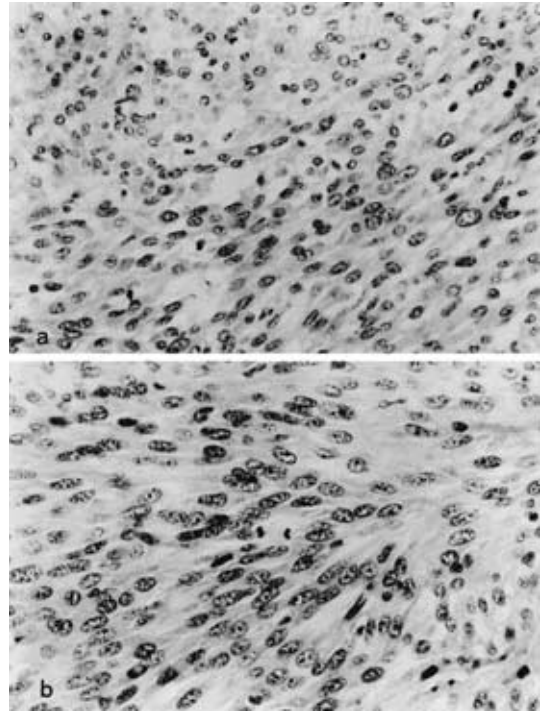
Fig. 2 Tissue sections : a) primary duodenal GIST, b) metastatic mesocolic GIST, and c) metastatic hepatic GIST. These 3 GIST were hard and elastic capsulated solid tumors with necrotic centers, and their color yellowish white.



方が, 悪性度のポテンシャルが高い傾向を示しており, 腫瘍成長度が増進しているものと思われた。したがって, 転移性腫瘍が発生した場合には, その生物学的特性を原発性腫瘍の病理組織像から類推することは避けた方がよい。

本報告の十二指腸 GIST は当初病理組織学的に核分裂像が少なく, 悪性度が低いと考えられていたが, 臨床的には消化管大量下血, 長径 12cm の巨大腫瘍とその中心部壊死, 豊富な血管増生像と栄養動脈の 2 重支配など, 悪性腫瘍を十分疑わせる所見であった。特に, 本腫瘍の栄養血管を選択的血管造影像より推測すると, 初期には上腸間膜動脈の十二指腸枝と空腸枝によって栄養され, 次いで左結腸動脈から二重支配を受け, やがて後者の動脈が優位となった。この現象は, 腫瘍の増大に

Fig. 3 Histopathological findings of duodenal (a) and mesocolic (b) GIST : Spindle cells grew in a bunch. Metastatic GIST showed irregular cell alignment, higher cell density, and increased number of karyokinetic images (H.E. stain  $\times 100$ )



より所属動脈末梢枝の腫瘍塞栓や圧迫を起こし, 隣接動脈より栄養補給を受けたものと思われる。このような動脈を parasitic (寄生) 動脈と呼び, 悪性腫瘍に多く見られる所見である<sup>6)</sup>。

GIST の外科的治療は, 本腫瘍が皮膜を有し, 膨張性増殖を示し, リンパ節転移がまれであるので, 基本的には適切なマージンをとった腫瘍切除で十分と思われる。しかしながら, 原発巣を完全に切除しても, 経過観察中に 54.90% に再発するという<sup>7)-9)</sup>。その多くが 2 年以内の再発であるが, 悪性度の低いものでは術後 10 年以上という長期経過後に再発することもある<sup>9,10)</sup>。再発部位は局所再発または腹膜播種が 39~52%, 肝転移が 50~63% であり, リンパ節, 骨, 肺への転移はまれとされている<sup>7,8)</sup>。Gold-blum ら<sup>11)</sup> は十二指腸 stromal tumor 20 例のうち 10 例が悪性腫瘍に属し, このうち肝転移 8 例, 腹膜転移 2 例, リンパ節転移 2

Fig. 4 Abdominal CT scan of the metastatic mesocolic GIST for calculation of doubling time : A ) 96 '12.26. B ) 97 '2.20. C ) 97 '6.9. D ) 97 '8.4.

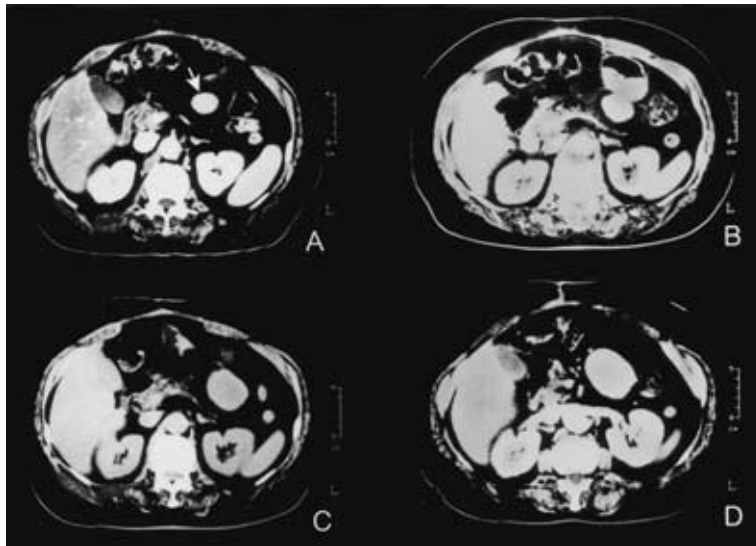
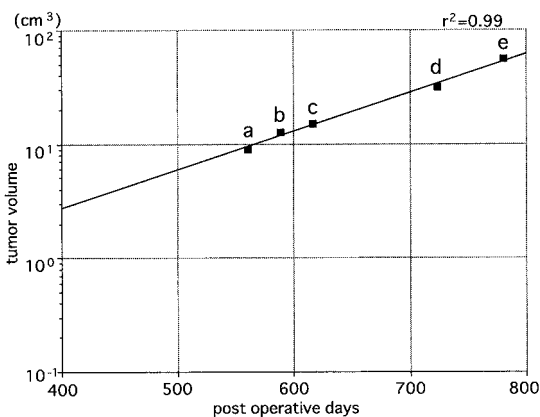


Fig. 5 Growth curve of the mesocolic GIST on a semilogarithmic scale : the tumor doubling time was approximately 85 days. ; a ) 96 '12.26. b ) 97 '1.23. c ) 97 '2.20. d ) 97 '6.9. e ) 97 '8.4.



例，後腹膜転移 1 例と報告した。

本例ではまず横行結腸間膜に孤立性転移を来たした。その DT を Collins ら<sup>4)</sup>の仮説に従って計算すると約 85 日であり，おおむね腫瘍容積が 8 倍，腫瘍径が 2 倍になるまでの期間は約 9 か月であった。なお，DT の測定は本症例のように腫瘍容積を少なくとも 1 か月以上の間隔で 3 回以上測定し

て，片対数グラフ上で直線的に増大していることを証明すると精度が高くなる。その成長曲線の分析より，結腸間膜腫瘍は初回の十二指腸腫瘍手術時におおよそ  $10^{-1} \text{cm}^3$  の大きさで存在していたと推定される。一方，肝転移については，初回手術時に 2<sup>+</sup> 個前後の腫瘍細胞塊が肝に血行性に転移着床していたことになり，その場合は 5 年後に腫瘍径 1cm，6 年後に 2.3cm に増大すると計算された。すなわち，転移性腫瘍の増殖時間が約 85 日であると，6 年以上にわたって，6 か月ごとの CT 検査による定期的検診が必要であることが示唆された。ただし，転移性腫瘍の増殖能はその全経過を通して一定であるとは限らない。従って，腫瘍成長度は，ある期間から得られた DT 値のみで推測するのではなく，原発性腫瘍切除後の dormant state の変化，GIST における遺伝子異常，ヘテロ接合性欠失などの分子異常，個体の腫瘍免疫能などの影響を受けるので，包括的に検討する必要がある。

以上，GIST 切除に際して，再発防止の観点から，大谷ら<sup>12)</sup>は腫瘍の被膜を損傷しないように，また腫瘍そのものを把持圧迫しないように注意を喚起している。また，マージン陽性例が 26% に認め

られたので, 隣接臓器の合併切除による腫瘍の初回一括切除を推奨する報告もある<sup>13)</sup>. 実際, 十二指腸 GIST はその発生部位と大きさによって十二指腸部分切除術のほかに臍頭十二指腸切除術が約半数の症例に行われている<sup>14)</sup>. さらに, 術後長期追跡調査を行い, 転移巣の早期発見に努めるとともに再発例に対しては積極的に再切除を行うことが肝要である.

最近, 薬物療法として *c-kit* の tyrosine kinase 活性を選択的に阻害する, いわゆる分子標的治療薬 (STI571, imatinib, グリベック<sup>®</sup>) が開発され, GIST の多発性肝転移に対する著効例が紹介されており<sup>15)</sup>, 治療面に新しい展開を示すものと期待されている. 本症例においても, さらなる再発が見られた場合には, 本薬剤を有力な治療法の選択肢に加えたい.

## 文 献

- 1) Rosai J : Stromal tumors. Edited by Rosai J Ackerman 's surgical pathology. 8th ed. Mosby-Year Book Inc, St Louis, 1996, p644-647
- 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) Chan JKC : Mesenchymal tumors of the gastrointestinal tract : A paradise for acronyms ( STUMP, GIST, GANT, and now GIPACT ), implication of *c-kit* in genesis, and yet another of many emerging roles of the interstitial cell of Cajal in the pathogenesis of gastrointestinal disease? *Adv Anat Pathol* 6 : 19-40, 1999
- 4) Collins VP, Loeffler RK, Tivey H : Observations on growth rates of human tumors. *Am J Roentgenol* 76 : 988-1000, 1956
- 5) Lev D, Kariv Y, Issakov J et al : Gastrointestinal stromal sarcomas. *Br J Surg* 86 : 545-549, 1999
- 6) Ruzicka FF, Rossi P, Abrams RE et al : Anomalous and parasitic arterial blood supply in the abdomen. *Radiology* 96 : 261-268, 1970
- 7) Ng EH, Pollock RE, Romsdahl MM : Prognostic implications of patterns of failure for gastrointestinal leiomyosarcomas. *Cancer* 69 : 1334-1341, 1992
- 8) 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
- 9) Pithorecky I, Cheney RT, Kraybill WG et al : Gastrointestinal stromal tumors : current diagnosis, biologic behavior, and management. *Ann Surg Oncol* 7 : 705-712, 2000
- 10) 米田浩二, 平松昌子, 左古昌蔵ほか : 長期経過後肝転移をきたした十二指腸・小腸平滑筋肉腫の 2 例. *日臨外会誌* 62 : 684-688, 2001
- 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
- 12) 大谷吉秀, 古川俊治, 久保田哲朗ほか : GIST (gastrointestinal stromal tumor) の治療. 手術と化学療法における新しい展開. *胃と腸* 36 : 1169-1175, 2001
- 13) Crosby JA, Catton CN, Davis A et al : Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine : a review of 50 cases from a prospective database. *Ann Surg Oncol* 8 : 50-59, 2001
- 14) 中川國利, 鈴木幸正, 桃野 哲 : 十二指腸 stromal tumor の 1 例. *日臨外会誌* 61 : 972-976, 2000
- 15) Joensuu H, Roberts PJ, Sarloma-Rikala M et al : Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 344 : 1052-1056, 2001

A Case of Mesocolic and Hepatic Metastasis for 6 Years after Resection of  
Gastrointestinal Stromal Tumor of the Duodenum

Hitoshi Yamaie, Toshiya Ito, Fumio Kitaoka, Kaname Ishizu, Koichi Aoki and Hiroshi Ohtani\*

Department of Surgery, Youmeikai Obase Hospital

The First Department of Pathology, Nagasaki University School of Medicine\*

A 70-year-old woman underwent partial duodenectomy for duodenal gastrointestinal stromal tumor ( GIST ) Two solitary metastatic lesions detected in the transverse mesocolon and liver 2.2 years and 6 years after surgery were removed. Since similar pathohistological and immunohistochemical findings were obtained from these 3 tumors, the patient was diagnosed as having c-kit - , CD34 - and vimentine-positive GIST. Malignancy tended to be higher in metastatic tumors than in the primary tumor. Duodenal GIST was supplied by the superior mesenteric artery and the left colica. The metastatic lesion in the mesocolon doubled in size in about 85 days. Since the patient survived 7 years after surgery, we recommed active tumor resection when metastatic lesions are detected in regular follow-up at 6-month intervals postoperatively for 10 years or more.  
Key words : primary duodenal GIST, metastatic mesocolic GIST, metastatic hepatic GIST

[ Jpn J Gastroenterol Surg 36 : 476 481, 2003 ]

Reprint requests : Hitoshi Yamaie Department of Surgery, Youmeikai Obase Hospital  
1598 Kanda-cho, Miyako-gun, Fukuoka, 800 0344 JAPAN

---