日消外会誌 37(5):608~613,2004年

症例報告

経直腸的針生検標本の免疫組織学的検索が診断に有用であった 直腸 gastrointestinal stromal tumor の 1 切除例

総合上飯田第一病院外科,名古屋大学附属病院検査部病理

坂口 博美 加藤 真 窪田 智行 飯田 有二

青山 吉位 渡邊 智仁 長坂 徹郎

症例は 63 歳の男性で,排尿痛を主訴に当院を受診した.直腸指診では肛門縁より 4 cm の直腸前壁に表面平滑な硬い腫瘤を触知した.骨盤部 CT および MRI では小骨盤腔を占める直径 10cm,内部不均一な腫瘤を認めた.経直腸的針生検では間葉系腫瘍が疑われ,免疫組織化学による検索で,CD34 には強く,c-kit には弱く染色された.また S-100, smooth muscle actin には染色されなかった.以上の所見より直腸 gastrointestinal stromal tumor(GIST; uncommitted type)と診断し腹会陰式直腸切断術を施行した.切除標本肉眼所見では,腫瘍は大きさ14×10×8 cm で直腸前壁から壁外性に発育していた.切除標本の免疫組織化学的検討では針生検と同じ所見であった.c-kit 陽性の GIST 再発例に対し,慢性骨髄性白血病の治療薬 STI571の有効性が報告されるようになった.STI571 による術前治療を考慮した経直腸的針生検標本の免疫組織化学的検索は有用である.

はじめに

直腸に発生する間葉系腫瘍はまれであるが、gastrointestinal stromal tumor(GIST)の疾患概念が広まるにつれ直腸原発 GIST の報告例が増えている. 我々は小骨盤腔を占居する大きな腫瘍に対し経直腸的針生検を施行し、標本の免疫組織学的検索により術前診断した直腸原発 GIST (uncommitted type) の 1 切除例を経験したので報告する.

症 例

症例:63歳,男性 主訴:排尿痛

既往歴:高血圧症,前立腺肥大症 家族歴:特記すべきことなし.

現病歴:排尿痛を主訴に当院泌尿器科を受診した.

初診時身体所見:直腸指診で肛門縁から4cm の直腸前壁に表面平滑な硬い腫瘤を触知した.可 動性および圧痛は認めなかった.

初診時検査所見:特記すべき異常所見を認めなかった .CEA .CA19-9 ,および PSA-ACT など腫瘍マーカーも正常範囲であった.

腹部造影 CT 所見:小骨盤腔内を占居する辺縁 平滑な大きさ 10×8 cm の腫瘤を認めた.腫瘤は肥大した前立腺との境界は不明瞭で直腸を前方から圧排し一部で境界が不明瞭であった.腫瘤の内部は中心壊死と思われる低吸収域を示す部分と,それを囲むように不規則に造影される部分からなっていた(Fig. 1).前立腺原発腫瘍または直腸から壁外性に発育した粘膜下腫瘍を疑った.なお肝転移,腫大したリンパ節は認めなかった.

大腸内視鏡所見:直腸の前方からの圧排を認めた.粘膜面は平滑であった.

骨盤 MRI 所見:ダグラス窩に主座を有する,大きさ14×10 cm の腫瘤を認めた.表面平滑で直腸前壁との境界は一部不明瞭であった.腫瘤が大きいにもかかわらず尿閉を認めず,前立腺由来の可能性は低いと考えられた(Fig. 2).

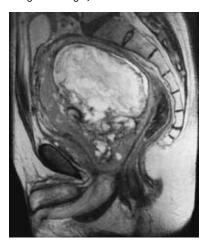
骨盤部血管造影所見:豊富な新生血管を伴う腫

< 2003 年 11 月 26 日受理 > 別刷請求先: 坂口 博美 〒447 8510 碧南市新川町 3 88 小林記念病院外科 2004年 5 月 147(609)

Fig. 1 Abdominal enhanced computed tomography showed a large mass, which was enhanced heterogeneously, occupying pelvic cavity.



Fig. 2 Sagital Magnetic resonance imaging showed a large mass, 14 x 10 cm in size, compressing the surrounding organs. The border was partly unclear (T2-weighted image)



瘍濃染像を認めた.腫瘍は主として上直腸動脈より栄養されており,直腸原発平滑筋肉腫などの間葉系腫瘍を疑った(Fig.3).

前立腺腫瘍ないし直腸腫瘍の鑑別のため行った 経直腸的針生検にて平滑筋腫あるいは low grade な平滑筋肉腫疑いと診断した.標本を免疫組織化 学的にて c-kit に弱陽性, CD34 に強陽性に染色された.しかし s-100, smooth muscle actin(SMA)に は染色されなかった(Fig. 4).以上より直腸原発

Fig. 3 Angiogram of the superior rectal artery showed hypervasculature in the rectal tumor.



GIST (uncommitted type)と診断し手術を施行した.

手術所見:正中切開にて開腹し,骨盤内に小児頭大の腫瘍を認めた.腫瘍は表面平滑で直腸前壁より発生していた.巨大な腫瘍により十分な視野が得られず,両側尿管・膀胱・前立腺との剥離に難渋した.また,直腸肛門側は鉗子が入らず安全な離断は困難であったため,腹会陰式直腸切断術(D₁)を施行した.なお肝転移・リンパ節転移は認めなかった.

切除標本肉眼所見:直腸前壁から壁外性に発育する大きさ14×10×8 cm の腫瘍を認めた.割面は灰白色充実性で主として固有筋層から漿膜方向に発育し,粘膜面には腫瘍の浸潤を認めなかった(Fig. 5).

病理組織学的所見:HE染色では紡錘形の腫瘍細胞の束状,錯綜の増生を認めた.mitosis は1-2/10 視野で low grade の病像を呈していた.免疫組織化学的検索では術前の生検標本と同様の結果であった(Fig. 6).

Fig. 4 Histologically, leiomyoma or low grade malignant leiomyosarcoma was suspected from a transrectal needle biopsy specimen (a, HE \times 95) Immunohistocheminally the tumor cells were strongly positive for CD34 (b, \times 95) and weakly positive

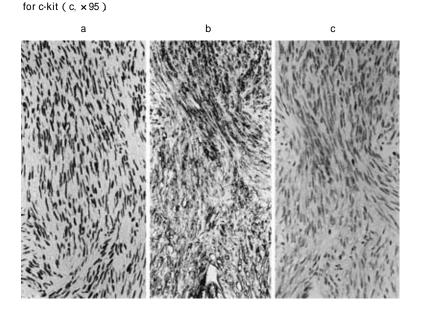


Fig. 5 The resected specimen showed a tumor growing exoluminally, 14 x 10 x 8 cm in size.



以上より本症例は平滑筋,神経いずれの分化傾向も示さない直腸原発 GIST (uncommitted type)と診断した。

最終診断:大腸癌取扱い規約¹に準じるとGIST,RbRa,a₁n(-)P₀H₀M(-),stageIIであった.

患者は骨盤に死腔炎を合併したがドレナージで

軽快し,第28病日に退院した.術後2年,再発の 兆候なく通院中である.

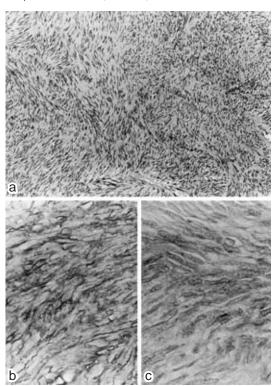
考察

消化管の主に紡錘形細胞が交錯する束状増殖か らなる間葉系腫瘍(gastrointestinal mesenchymal tumor; GIMT)は,従来そのほとんどが平滑筋由 来の腫瘍と考えられていたが,近年の電子顕微鏡 や免疫組織化学的手法の発達によりこれらの腫瘍 は平滑筋, Schwann 細胞, 神経細胞へと分化しう る多潜能を有する未熟間葉系細胞に由来する腫瘍 と考えられるようになり, GIST と総称されるよ うになった²⁾. Rosai³⁾は GIST を平滑筋と神経細 胞への分化の有無により,1) smooth muscle type, 2) neural type, 3) combined smooth muscle-neural type, 4) uncommitted type (狭義の GIST)の 4 つのカテゴリーに分類している. 最近 では GIST という名称は Rosai 分類の uncommitted type の腫瘍のみに限定して用いられるように なってきた.本論文では混乱を避けるため,上記 の4種類を総称してGIMTと表記し, Rosai 分類 の uncommitted type を GIST とした.

2004年5月 149(611)

Fig. 6 Histologically, the tumor was composed of spindle shaped cell with an interweaning bundle pattern and a few mitosis (1 - 2/10 HPF) on HE staining (a, $\times 36$)

Immunohistocheminally the tumor cells were strongly positive for CD34 (b, \times 169) and weakly positive for c-kit (c, \times 169)



GIST は大部分が消化管運動のペースメーカー 細胞である Cajar 介在細胞由来の腫瘍であり⁴℃D 34 ,c-kit ,Vimentin 陽性を示す .全消化管の中では 胃(60~70%)に最も多く,次いで小腸(20~30%) で大腸や食道には少ないとされている5).こうし た GIST の疾患概念が広まるにつれて消化管原発 の GIST の報告例は増加しているが直腸から発生 した GIST の報告例はまれである. 2002 年 12 月 までの本邦報告例は著者らが検索しえた限りでは 自験例を含めて 12 文献, 13 例であった60-10) (Table 1). 年齢は51歳から89歳平均65歳), 男女 比は7:6でほぼ同数であった.臨床症状は腹痛・ 下血などの消化器症状を訴えるものが10例,頻 尿・排尿痛などの泌尿器症状を訴えるものが5例 であった.膣内部のしこり感を訴えた症例が1例 あった7). 腫瘍の局在は多くが前壁中心であった. 肛門縁から腫瘍尾側までの距離はほとんどが3 cm までで直腸指診で触知可能であった.腫瘍の 大きさは5cm 以上が多く本症例は14cm と最も 大きかった、術前診断はほとんどの症例が血管造 影所見または生検所見から粘膜下腫瘍,または平 滑筋肉腫と診断されていた.これは GIST の疾患 概念がまだ十分に広まっていなかったことによる と考えられる、

一方,海外文献による直腸 GIST の報告例は著

Table 1 Case reports of rectal GIST in the Japanese literature

	Auther	Age	Sex	Abdominal symptom	Urological symptom	Distance from the anal verge (cm)	Location	size (cm)	Preoperative diagnosis	Diagnostic method
1	Ito	67	F		×	0	ant-It	7	SMT	biopsy
2	Ikehata	65	F		×	0	ant-It	6	GIST	EMR
3	Matumoto	57	М			2	ant	7	sarcoma	angiography
4	Ito	89	F		×	0	ant	9	SMT ?	
5	Yamaguchi	57	М			2	ant	7	sarcoma	angiography
6	Kuruma	70	М	×		?	ant	5	sarcoma	biopsy
7	Nakazaki	85	F		×	?	ant	8	sarcoma	
8	Katuno	56	М		×	6	ant-rt	9.5	GISTsusp	biopsy
9	Terao	51	М			?	ant	8	sarcoma	biopsy
10	Hirahara	71	М		×	4	It	5	sarcoma ?	biopsy
11	Ishikawa	57	F		×	7	post	3.7	SMT	angiography
12	Ogata	55	F	×	×	?	ant-rt	6	GIST	biopsy
13	Sakaguchi	63	М	×		3	ant	14	GIST	biopsy

SMT: submucosal tumor GIST: gastrointestinal stromal tumor EMR: endoseopic mucosal resection

者らが MEDLINE および So-net M3 で検索したところ,症例報告としては2件であったが,これまで直腸平滑筋腫または平滑筋肉腫と診断治療された多数例を免疫組織化学を含め臨床病理学的に再検討し報告した文献は7件見られた. Miettinen¹¹⁾らは直腸肛門部の GIST ,133 例を検討し,年齢は17歳から90歳(平均59歳),男女比は7:3で男性に多く,臨床症状は腫瘍の大きさにより異なり,5cm以下はほとんど無症状で直腸肛門の診察や婦人科的診察時に偶然発見され,5cmより大きくなると出血や腸閉塞などの消化器症状が診断に有用であったと報告している.

GISTの中で、主として粘膜下に発育し潰瘍を 形成するタイプは下血、血便などの出血症状を呈 し直腸癌、悪性リンパ腫などと鑑別を要するが、 その診断には内視鏡下生検が行われる.一方、壁 外に発育し内視鏡的に粘膜の圧排しか示さないタ イプでは、時に泌尿器症状を訴え前立腺癌との鑑 別を要する症例があること、また悪性リンパ腫、 形質細胞腫、線維肉腫、横紋筋肉腫などとの鑑別 を要し、直腸診で触知可能なものは本症例のよう に経直腸的針生検が有用である.なお、直腸診で 触知できない部位に発生した GIST では超音波内 視鏡下生検(endoscopic ultrasonography fine needle aspiration cytology: EUS-FNA)が有用であ ろう¹²⁾.

直腸粘膜下腫瘍の治療は,これまで悪性が疑われれば外科的切除が行われてきた.GIST の治療も同様に化学療法・放射線療法の効果は期待できないため,腹会陰式直腸切断術や腫瘍摘出術が第1選択であった「3)。最近,慢性骨髄性白血病の治療薬として開発された Tyrosine kinase 阻害剤 STI 571 が有効であることが報告され「4),本邦でもc-kit 陽性の GIST 術後再発例に対して有効性が示されている「5)(GIST の大部分は細胞増殖関連の proto-oncogene c-kit の遺伝子産物である c-kit と呼ばれる tyrosine kinase 活性をもつ増殖因子受容体を発現しており「5),STI571 は c-kit の過剰な tyrosine kinase 活性を選択的に阻害することで腫瘍の増殖を抑制すると考えられている「7).

術前の針生検で c-kit 陽性の間葉系腫瘍と診断

すれば,大きな腫瘍に対してまずSTI571を投与 して腫瘍の縮小をはかり、しかる後に機能温存手 術を行うことが可能になるかもしれない. 本症例 は術前の経直腸的針生検標本で c-kit 陽性を認め たものの,残念ながら GIST に対する STI571 の 有効性が報告される前であった.また, Table 1 で示した GIST の報告例も同様に STI571 の有効 性が報告される以前の症例であり, 術前に病理組 織学的検査が十分になされないまま手術に至った 例が見られた.今後は術前生検組織のc-kit の検索 を積極的に行うべきと考える.ただし,経直腸的 針生検では一過性の発熱が経験されたり, EUS-FNA では十分な組織が採取されないことがある などの問題点も指摘されている、針の改良および 穿刺の方法の工夫が必要と思われる120.また,針 生検による細胞の inplantation の可能性もあるた め生検ルートを切除側に含めることが重要と考え

GIST の予後については臨床的に悪性もしくは 潜在的悪性と見なされ,5年生存率は21~40%と 報告されている¹⁸⁾.本症例は,術後2年が経過す るが再発の兆候は認めていない.今後も定期的な 経過観察が必要と思われた.

文 献

- 1)大腸癌研究会編:大腸癌取扱い規約.第6版.金 原出版,東京,1998
- 2) Suster S: Gastrointestinal stromal tumors. Semin Diagn Pathol 13: 297 313, 1996
- 3) Rosai J : Stromal tumors. Edited by Rosai J, Ackerman LV. Ackerman s surgical pathology. Vol 8 th ed. Mosby-Year Book, Inc, St. Louis, Chicago, 1996, p645 647
- 4) Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD et al: Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. Am J Surg Pathol 23: 377 389, 1999
- 5) Miettinen M, Blay JY, Sobin LH: Mesenchymal tumors of the stomach, World health organization. Edited by Hamilton SR, Adltonen LA. Pathology and genetics of tumors of the digestive system. International agency for research on cancer (IARC) Press, Lyon, 2000, p62 65
- 6) 中崎隆行, 山田義久, 橋爪 聡ほか:直腸原発 GIST(gastrointestinal stromal tumor)の1例.日 臨外会誌 62:2998 3001,2001

2004年5月 151(613)

- 7) 尾形 徹,川本 純,山東敬弘ほか:直腸膣中隔 に発生した gastrointestinal stromal tumor (uncomitted type)の1例.日臨外会誌 62:988 991,2001
- 8) 寺尾俊哉,加藤浩史,加藤幹雄ほか:直腸に発生 した骨盤内 gastrointestinal stromal tumorの1 例.西日泌尿 64:349 353,2002
- 9) 勝野剛太郎,香川茂雄,内田卓之ほか:直腸原発 が疑われたgastrointestinal stromal tumorの1例. 日臨外会誌 63:1258 1263,2002
- 10) 石川慶大, 鈴木康弘, 高橋基夫ほか: 直腸 gastrointestinal stromal tumor の1例. 日 臨 外 会 誌 63: 2489 2493, 2002
- 11) Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikala M et al: Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus. Am J Surg Pathol 25: 1121 1133, 2001
- 12) 村田洋子,遠藤昭彦,小熊英俊ほか:超音波,超音波穿針細胞診による GIST の鑑別診断.胃と腸36:1157 1162,2001
- 13) DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D et al: Two hun-

- dred gastrointestinal stromal tumors recurrence patterns and prognostic factors for survival. Ann Surg 231: 51 58, 2000
- 14) Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-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
- 15) 藤本平祐,高 済峯,内藤彰彦ほか:転移・再発 を繰り返す GIST に対し STI571 が奏効した1 例.日消外会誌 35:1839 1842,2002
- 16) 寺島雅典,阿部 薫,武田雄一郎ほか: STI571 が奏功した胃 gastrointestinal stromal tumor の 1 例.癌と化療 29:607 610,2002
- 17) Buchdunger E, Cioffi CL, Law N et al: Abl protein tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c-kit and platelet-derived growth factor receptors. J Pharmacol Exp Ther 295: 139 145, 2000
- 18) Sarlomo-Rikala M, Kovatich AJ, Barusevicius A et al: CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. Mod Pathol 11: 728 734, 1998

A Case of Gastrointestinal Stromal Tumor of the Rectum Diagnosed by Immunohistochemical Stainning of the Transrectal Needle Biopsy Specimen of the Tumor

Hiromi Sakaguchi, Makoto Kato, Tomoyuki Kubota, Yuji Iida, Yoshinori Aoyama,
Tomohito Watanabe and Teturou Nagasaka
Department of Surgery, Kami-Iida First General Hospital
Division of Pathology, Clinical Laboratory, Nagoya University Hospital

We present a case of a gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the rectum in a 63-year-old man who had visited our hospital complaining of pain on voiding. Digital examination revealed a hard mass, the surface of which was smooth, fixed at the anterior wall of the rectum, 4 cm oral from the anal verge. CT and MRI showed an Inhomogeneous mass 10 cm in size, occuping the small pelvic cavity. A transrectal needle biopsy was performed. Immunohistochemistry findings showed the tumor cells were strongly stained with CD34, weakly with c-kit gene product, but were not stained with S-100 protein nor smooth muscle actin. From these findings, a diagnosis of a GIST (uncommitted type) was made, and an abdominoperineal excision was performed. Macroscopically the tumor was $14 \times 10 \times 8$ cm in size, showing exoluminal growth from the anterior wall of the rectum. Immunohistochemical staining of the resected specimen was the same as that of the needle biopsy specimen. Successful reduction of c-kit-positive recurrent GIST by STI571, which was produced to treat chronic myelocytic leukemia, has been reported. Immunohistochemical staining of the specimen obtained by transrectal needle biopsy is useful to determine whether neoadjuvant therapy by STI571 is effective.

Key words: GIST, rectum, c-kit

[Jpn J Gastroenterol Surg 37:608 613, 2004]

Reprint requests: Hiromi Sakaguchi Department of Surgery, Kobayashi Memorial Hospital 3 88 Shinkawacho, Hekinan city, 447 8510 JAPAN