

症例報告

小網原発 gastrointestinal stromal tumor の 1 例

福岡県立消化器医療センター朝倉病院外科¹⁾, 同 病理科²⁾, 済生会日田病院外科³⁾

森本 光昭¹⁾ 辻 義明¹⁾ 原 靖¹⁾ 古閑 敦彦¹⁾
牛島 正貴¹⁾ 田口 順²⁾ 吉村 文博³⁾

患者は68歳の女性で、主訴は腹部腫瘍。身体所見では左側腹部に弾性硬、可動性良好な約15cm大の腫瘍を認めた。腹部CT所見では胃小彎側前壁に接して11.5×9.0cmの腫瘍を認めた。手術所見では腫瘍は約15cm大、胃体中部小彎側に一部癒着し胃体部前壁に騎乗していた。腫瘍および胃部分切除を行い、腫瘍は完全切除された。摘出標本では腫瘍は13.5×10.0×9.0cm凹凸不整、弾性硬で、大部分は出血壊死を伴う嚢胞性腫瘍であった。病理所見では紡錘形腫瘍細胞が密に錯綜して増殖していた。免疫組織染色にてKIT (CD117), CD34, Vimentinが陽性、Desmin, S-100 proteinが陰性のためGISTと診断した。術後1年たった現在、再発の兆候はない。

はじめに

小網を原発とする gastrointestinal stromal tumor (以下、GISTと略記) はまれな疾患で、我々が検索するかぎり本邦では過去に3論文と5例の抄録があるのみである^{1)~3)}。今回、我々は手術的に完全切除しえた小網原発のGIST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：68歳、女性

主訴：腹部腫瘍

現病歴：平成15年1月下旬から左側腹部の腫瘍を自覚したが放置していた。同年3月に近医を受診し、腹部エコー上腹腔内腫瘍を認めたため、3月11日精査加療目的にて当院を紹介受診、同日入院となった。

既往歴：高血圧、高脂血症（内服加療中）

家族歴：兄一胃癌のため60歳で死亡。

入院時現症：眼球、眼瞼結膜に黄疸、貧血認めず、胸部に異常所見は認めなかった。臍部から左側腹部にかけて弾性硬、可動性良好な約15cmの腫瘍を認めた。

入院時検査所見：血液・生化学一般所見ではLDH 503IU/Lと軽度上昇するのみで、それ以外に異常所見はみられなかった。

腹部造影CT所見：腫瘍は胃小彎側前壁に接して存在し、最大径は11.5×9.0cm、周囲は不整に造影されるが、内部は比較的均一な嚢胞性病変であった (Fig. 1)。

上部消化管造影X線所見：臥位にて胃体中部から前庭部にかけて腫瘍による圧迫像を認めた。粘膜面に異常はなかった (Fig. 2)。

胃内視鏡所見：左側臥位にて胃体中部から下部小彎側に腫瘍による圧迫像を認めた。同腫瘍は可動性良好で前庭部へも経腹壁用手的に移動した (Fig. 3)。

腹部血管造影所見：腫瘍の壁は不規則に濃染していた。腫瘍血管は大小不同だった。栄養血管は左胃動脈で、その他の血管からは血流を受けていなかった (Fig. 4a)。静脈相で周囲に貯留像を認めた (Fig. 4b)。

以上の所見より、GISTを含めた小網腫瘍の術前診断で同年3月28日開腹術を行った。

手術所見：腫瘍は約15cm大で、小網に位置し、可動性良好であった。胃体中部小彎側に一部癒着し胃体部前壁に騎乗していた。腫瘍と胃壁は剥離

<2004年9月22日受理>別刷請求先：森本 光昭
〒838-0069 甘木市来春422 福岡県立消化器医療センター朝倉病院外科

Fig. 1 Computed tomography showed a well-defined mass about 11.5×9.0cm in size adjacent to the anterior wall of the stomach. The external area of the mass was contrast-enhanced by injection of a contrast dye, whereas the internal area remained unenhanced.

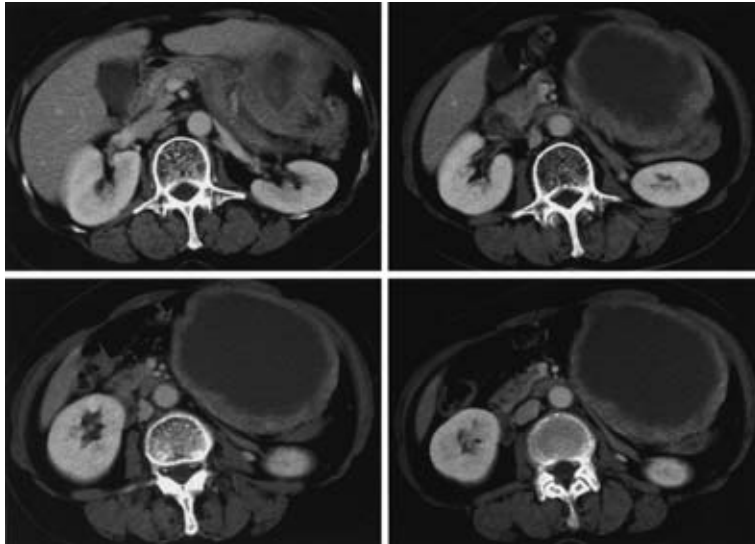
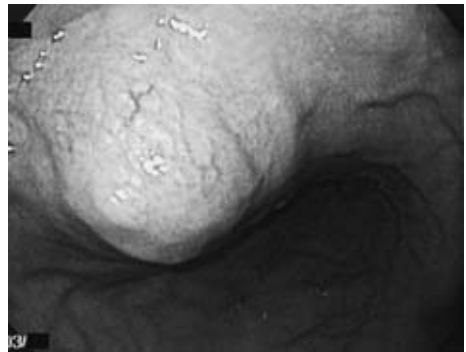


Fig. 2 Upper gastrointestinal series revealed a soft tissue mass displacing the lesser curvature of the stomach.



Fig. 3 Gastric endoscopy showed that the lesser curvature of the corpus ventriculi was compressed extraluminally without mucosal abnormality.



可能であったが、剥離操作中に腫瘍が破れる可能性があったので、腫瘍からの距離を取り、腫瘍および胃部分切除術を施行した (Fig. 5).

摘出標本：胃と腫瘍は標本処理中に自然剥離した。胃と腫瘍との連続性は全く見られなかった。腫瘍は大きさ 13.5×10×9cm、表面凹凸不整、弾性硬であった (Fig. 6a)。大部分は出血壊死を伴う嚢胞性腫瘍で、一部に黄白色の充実性部分を認めた (Fig. 6b)。

Fig. 4 a) Abdominal angiography reveals that a hypervascular mass fed by irregular tortuous branch of the left gastric artery. b) Tumor stainings scattering in the periphery of the mass were seen in the late phase.

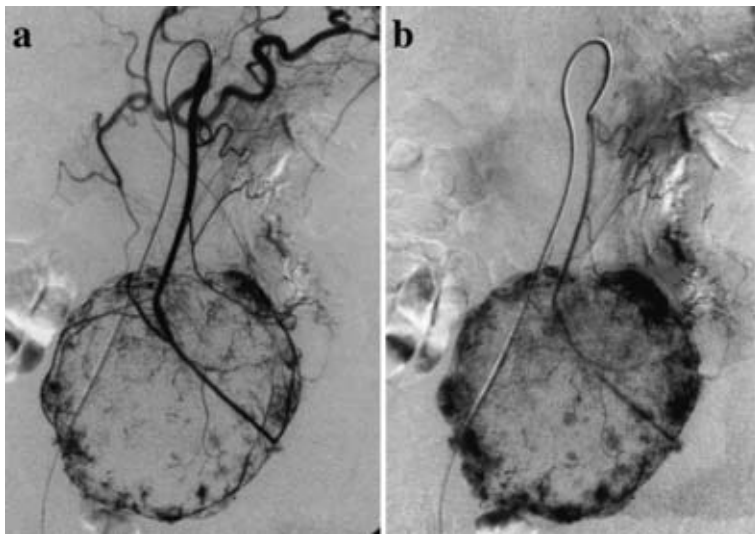


Fig. 5 Laparotomy disclosed a mass measuring approximately 15 cm at the greatest dimension from the lesser omentum. It was slightly adherent to the stomach wall, and was removed without difficulty, including the part of the stomach wall.



病理組織学的所見：HE 染色で充実性部分において紡錘形腫瘍細胞が密に錯綜して増殖していた。核分裂像は2~3/50 HPFであった (Fig. 7a : H-E 染色×100)。

免疫組織染色にてKIT (CD117) , CD34, HHF35, vimentinは陽性, Desmin, S100 pro-

Fig. 6 a) The tumor was a reddish-gray solid tumor, 13.5×10.0×9.0 cm in size, showed irregular nodularity. b) On section, the tumor was composed of multilocated cyst filled with clotted blood and necrotic tissue.

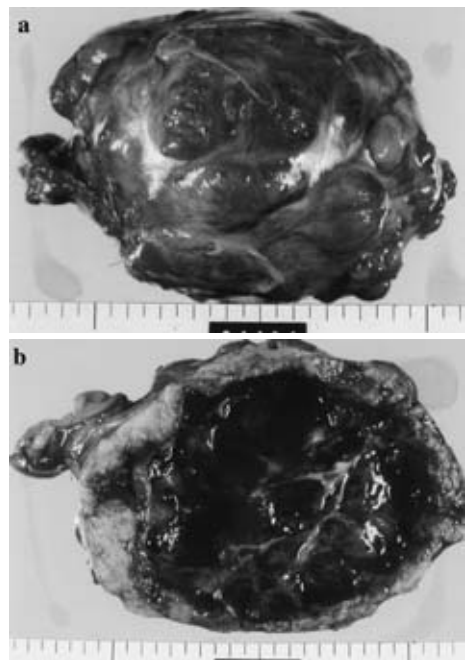
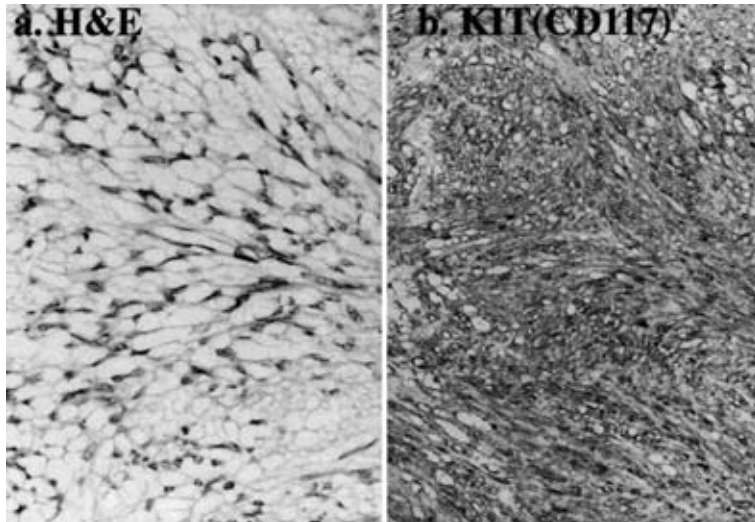


Fig. 7 a) The tumor was composed of spindle cells with high cellularity. These cells were arranged in an interlacing pattern (H.E. stain). b) The tumor cells were immunoreactive for KIT (CD117). Staining was strong and diffuse. (a): $\times 100$, (b): $\times 40$.



tein は陰性であった。以上の所見より GIST と診断した (Fig. 7b: KIT 染色 $\times 40$)。

病理組織診によりこの腫瘍は胃壁との連続性が全くないことより、小網原発と診断した。

術後経過: 術後経過は良好で第13病日に退院し術後約1年の現在、通常の日常生活を送り再発の兆候は認めていない。

考 察

GIST の多くが免疫染色にて KIT (CD117) や CD34 に陽性を示し、少数例において Desmin や S-100 protein に陽性を示す。カハール介在細胞 (interstitial cells of Cajal; 以下、ICC と略記) は消化管の固有筋層、筋層間神経叢周囲に分布し、KIT を表現型とすることから、GIST はこの ICC 由来の腫瘍と考えられている^{4)~6)}。しかし、ICC は CD34 や Desmin, S-100 protein などの抗原に対し陰性であり、また ICC の存在しない大網や腸間膜などの軟部組織にも GIST は発生する。このことから Miettinen ら⁵⁾ は消化管外に生じた GIST の起源は ICC や平滑筋細胞などの細胞にも分化しうる未分化な前駆細胞にあるという仮説を提唱している。また、櫻井³⁾ は大網の表面、中皮細胞直下に、KIT, CD34 に陽性を示す双極性紡錘形細胞の存在につ

いて報告しており、この報告は ICC 様細胞が消化管以外にも存在することを示唆している。大網や腸間膜などの軟部組織はこれまで詳細な解析がなされておらず、これらの細胞の解明は軟部組織の意外な機能の発見につながる可能性がある。自験例において腫瘍は胃と連続性がなく、原発部位が小網であることが確認された。軟部組織に発生する GIST は全体の 5% 程度と報告されているが、小網を原発とする GIST は非常にまれと考えられる^{1)~3)7)}。

病理組織学的に GIST は紡錘形細胞 (70%) と上皮様細胞 (20~30%) に大別される^{4)5)7)~9)}。また、Rosai¹⁰⁾ は GIST を平滑筋や神経細胞への分化の有無により 1) 平滑筋への分化を示すもの、2) 神経への分化を示すもの、3) 双方への分化を示すもの、4) いずれへの分化も示さないもの (狭義の GIST) に分類した。しかし、近年では狭義の GIST のみを「GIST」の名称に使うことが一般的となっている。自験例において腫瘍細胞は紡錘形細胞を示し、KIT 陽性、Desmin, S-100 protein 陰性にて狭義の GIST と診断した。

手術はかつて消化管 GIST、管腔外 GIST に対する唯一有効な治療法であったが、昨年 imatinib

mesylate (商品名: Glivec) が GIST に対して適応となり, GIST の治療方針に大きな転換がもたらされている. 完全切除された GIST の 5 年生存率は 40~60% と報告されているが¹¹⁾¹²⁾, 完全切除された GIST のおよそ 40~80% が再発し, その予後は不良である⁷⁾⁸⁾. しかし, imatinib mesilate が GIST の治療に用いられるようになり, その予後を改善する報告が数多く見られ, 転移した患者のおよそ 90% に症状の改善がみられたと報告されている⁷⁾. 転移症例に対し imatinib mesilate を投与した場合の 1 年生存率は 90%, 2 年生存率は 71%, 2 年目からの生存率が悪くなる理由として c-kit 遺伝子の増幅や KIT 発現量の増加, MDR (multidrug resistant gene) の産物である P-glycoprotein の発現, KIT 非依存性増殖能の獲得などがあげられ, 転移性 GIST が imatinib mesilate に反応する平均期間は 19 か月であったと報告されている¹¹⁾¹³⁾. これらの報告で解析された症例の多くは消化管 GIST であり, 管腔外 GIST は少数である. 管腔外 GIST のみに対する imatinib mesilate の有効性を示す報告は見られないが, その組織学的, 遺伝子学的同一性や消化管 GIST における imatinib mesilate の有効性から判断すれば, 管腔外 GIST への imatinib mesilate の投与は

誤ったものでないだろう. 自験例において GIST は組織学的にも完全切除しえた. 当時 imatinib mesilate は保険適応となっておらず, 術後補助療法として現在に至るまで使用していない.

これまで GIST の予後を規定するさまざまな因子が報告されてきたが, いずれも再現性に乏しいものであった. GIST workshop (2001 年 4 月) では Table 1 のように腫瘍の大きさ, 核分裂像によって GIST の予後を層別に分ける案が提唱された⁸⁾. GIST はこれまで良性, 悪性と分類されてきたが, 非常に小さく, 核分裂像の少ない腫瘍でも 5 年, 10 年の経過を経て再発することがわかっており, GIST を良性・悪性と分類するよりも Table 1 のように分類の方が現時点では賢明であると考えられている⁸⁾. GIST の原発臓器は核分裂像や腫瘍の大きさとは無関係に予後を予測する上で重要な因子と考えられているが^{3)7)~9)}, その案に異を唱える報告も散見される¹¹⁾¹²⁾. しかし, これらの報告では管腔外 GIST の割合は非常に少数であり, その予後を検討するには症例数が不十分である. Table 1 の分類においても原発臓器を含めた予後については考慮されていない. 一方, 48 症例の管腔外 GIST を検討した Reith ら⁹⁾は, 核分裂像 (0-2/50HPF, >2/50 HPF), 核密度 (多い, 少ない), 腫瘍内壊死 (あり, なし) の 3 因子の内, 2 因子以上を有する症例では有意に転移や死亡率が高かったと報告している. その中でこれらの腫瘍は小腸原発 GIST 同様に悪性の経過を示したとしている⁹⁾.

自験例と他の本邦で報告された 3 論文との比較を Table 2^{1)~3)8)9)} に示す. GIST workshop⁸⁾, Reith ら⁹⁾の分類を用いてそれぞれの症例の予後を検討した. 本症例はいずれの分類においても予後不良であり, 再発の危険があると考えられ, 今後も引き続き厳重な経過観察が必要である.

Table 1 Proposed approach for defining risk of aggressive behavior in GISTs

	Size	Mitotic count
Very low risk	< 2cm	< 5/50 HPF
Low risk	2-5cm	< 5/50 HPF
Intermediate risk	< 5cm	6-10/50 HPF
	5-10cm	< 5/50 HPF
High risk	> 5cm	> 5/50 HPF
	> 10cm	Any mitotic rate
	Any size	> 10/50 HPF

Table 2 Reported cases of gastrointestinal stromal tumors of the lesser omentum in Japan

Author	Age (year) / Sex	Size (cm)	Mitosis per 50HPF	Necrosis	Cellularity	Defining risk in Table 1 ⁸⁾	Number of risk factors ⁹⁾
Takahashi et al. ²⁾	71/M	17.0	1 ~ 3	Present	Low to moderate	High risk	One or two
Fukuda et al. ¹⁾	45/M	4.5	0	Absent	Moderate	Low risk	None
Sakurai et al. ³⁾	74/F	8.0	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown	Unknown
Present case	68/F	13.5	2 ~ 3	Present	High	High risk	Three

稿を終えるに当たり、貴重な症例を紹介して頂きました。まつぎクリニック松崎雅先生に心から感謝申し上げます。

文 献

- 1) Fukuda H, Suwa T, Kimura F et al : Gastrointestinal Stromal Tumor of the Lesser Omentum : Report of a Case. *Surg Today* **31** : 715—718, 2001
- 2) Takahashi T, Kuwano S, Yanagihara M et al : A primary solitary tumor of the lesser omentum with immunohistochemical features of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Gastroenterol* **93** : 2269—2273, 1998
- 3) 櫻井信司 : 消化管壁外に発生する GIST. *癌の臨* **48** : 481—486, 2002
- 4) Weiss SW, Goldblum JR : *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*. 4th edition. Mosby, St.Louis, 2001, p749—768
- 5) Miettinen M, Monihan JM, Sarlomo-Rikala M et al : Gastrointestinal stromal tumors/smooth muscle tumors (GIST) primary clinicopathologic and immunohistochemical study of 26 cases. *Am J Surg Pathol* **23** : 1109—1118, 1999
- 6) 松坂俊光, 太田正之, 鈴木浩輔ほか : GIST の治療と予後. *癌の臨* **48** : 487—491, 2002
- 7) Joensuu H, Fletcher CD, Dimitrijevic S et al : Management of malignant gastrointestinal stromal tumors. *Lancet Oncol* **3** : 655—664, 2002
- 8) Fletcher CD, Berman JJ, Corless C et al : Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors : A consensus approach. *Hum Pathol* **33** : 478—483, 2002
- 9) Reith JD, Goldblum JR, Weiss SW et al : Extra-gastrointestinal (soft tissue) stromal tumors : an analysis of 48 cases with emphasis on histologic predictors of outcome. *Mod Pathol* **13** : 577—585, 2000
- 10) Rosai J : *Gastrointestinal tract. "Stromal tumors."* Edited by Edited by Rosai J, Ackerman's surgical pathology. 8th ed. Mosby - Year Book, St Louis, Missouri, 1996, p645—647
- 11) Wu PC, Langerman A, Ryan CW et al : Surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors in the imatinib (STI-571) era. *Surgery* **134** : 656—666, 2003
- 12) Besana-Ciani I, Boni L, Dionigi G et al : Outcome and long term results of surgical resection for gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Scand J Surg* **92** : 195—199, 2003
- 13) 西田俊郎, 廣田誠一 : *GIST Educational Book*. メディカルレビュー社, 東京, 2003, p126—127

Gastrointestinal Stromal Tumor of the Lesser Omentum : Report of a Case

Mitsuaki Morimoto¹⁾, Yoshiaki Tsuji¹⁾, Yasushi Hara¹⁾, Atsuhiko Koga¹⁾,
Masataka Ushijima¹⁾, Jun Taguchi²⁾ and Fumihiko Yoshimura³⁾

Fukuoka Prefectural Hepato-gastroenterological Center Asakura Hospital, Department of Surgery¹⁾

Fukuoka Prefectural Hepato-gastroenterological Center Asakura Hospital, Department of Pathology²⁾

Saiseikai Hita Hospital, Department of Surgery³⁾

A 68-year-old woman admitted for an abdominal mass in the lateroabdomen was found on palpation to have an elastic hard mass 15cm in diameter. Computed tomography showed a well-defined mass about 11.5×9.0cm adjacent to the anterior wall of the stomach. Laparotomy showed a mass of approximately 15cm from the lesser omentum and slightly adherent to the stomach wall. We resected the mass completely, including the part of the stomach wall. The tumor was 13.5×10.0×9.0cm and showed irregular nodularity. Most of it was composed of a multilocalated cyst filled with clotted blood and necrotic tissue. Histopathology shows the tumor was composed of spindle-shaped cells with high cellularity. Immunohistochemically, the tumor was negative for desmin and S-100 protein, but stained positive for KIT (CD 117), CD 34, and vimentin. We diagnosed this case as GIST. The patient remained free of recurrence when last seen about 1 year after her surgery

Key words : gastrointestinal stromal tumor (GIST), lesser omentum

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **38** : 163—168, 2005]

Reprint requests : Mitsuaki Morimoto Department of Surgery, Fukuoka Prefectural Hepato-gastroenterological Center Asakura Hospital
422 Raiharu, Amagi, 838-0069 JAPAN

Accepted : September 22, 2004