### 症例報告

# 十二指腸・空腸に多発しリンパ節転移・ 脳転移を伴った gastrointestinal stromal tumor の 1 例

公立陶生病院外科,同 病理部\*

梶川 真樹 石山 聡治 澤田 憲朗 小野 謙三\* 鈴木 康彦\*

十二指腸から空腸に多発し、さらに腸間膜リンパ節転移、脳転移を来した gastrointestinal stromal tumor(以下、GIST と略記)の1 例を経験した。症例は76歳の男性で、主訴は黒色便、上部消化管内視鏡による生検で、十二指腸低分化型腺癌の疑診にて幽門輪温存膵頭十二指腸切除術を施行した。術中所見で空腸にも腫瘍が計5か所にみられ、また小腸間膜内に複数個のリンパ節転移もみられた。十二指腸・空腸の腫瘍は、いずれも免疫染色で KIT レセプターが陽性のため GIST と診断された。術後、多発性の脳転移が判明、メシル酸イマチニブの投与と全脳照射を行ったが効果なく、術後6か月で死亡した。GIST は近年、その発生機序や治療法に関する知見も含め多数報告されているが、本症例は、小腸に多発し、リンパ節転移、脳転移を来し、メシル酸イマチニブも無効であったまれな症例であり、GIST の多様性をあらためて認識させられた貴重な1例と思われた。

### はじめに

近年、gastrointestinal stromal tumor(以下、GISTと略記)は、その発生機序や治療に関する新しい知見も含め、多数報告されているが<sup>112)</sup>、個々の症例をみると、その悪性度や転移様式、治療に対する反応性など必ずしも一律ではない。今回、我々は十二指腸、空腸に多発し、リンパ節、脳に転移を来した GIST の 1 例を経験したので報告する。

# 症 例

患者:76歳,男性 主訴:黒色便

家族歴:特記すべきことなし. 既往歴:特記すべきことなし.

現病歴:平成14年9月下旬よりしばしば黒色 便があり,同年10月受診.上部消化管内視鏡で十二指腸癌を疑われ,同月末入院.

入院時現症:身長155cm, 体重46kg, 体温

<2005年1月26日受理>別刷請求先:梶川 真樹 〒460-0001 名古屋市中区三の丸4-1-1 独立行政 法人国立病院機構名古屋医療センター外科

Table 1 Laboratory data on admission

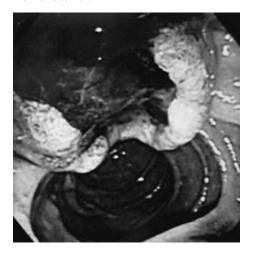
WBC	8,500 /µl	Amy	95 IU/L
RBC	245×10 <sup>4</sup> /μl	CPK	75 IU/L
Hb	7.5 g/dl		
Ht	23.1 %	BUN	17.6 mg/dl
PLT	$39.6\times10^4~/\mu l$	Cr	0.7  mg/dl
		Na	136  mEq/L
TP	6.0 g/dl	K	$3.5~\mathrm{mEq/L}$
Alb	3.7 g/dl	Cl	97  mEq/L
T-Bil	0.27 mg/dl		
GOT	18 IU/L	FBS	90 mg/dl
GPT	9 IU/L	CRP	0.5  mg/dl
LDH	245 IU/L		
ALP	130 IU/L	CEA	2.8 ng/ml
γ-GTP	16 IU/L	CA19-9	3.2 U/ml

36.5℃, 血圧 119/70mmHg, 脈拍 74 回/分・整. 眼瞼結膜貧血様, 眼球結膜黄疸なし. 胸部に異常なし. 腹部平坦軟, 腫瘤触知せず. 体表に異常なし. 入院時血液検査所見: 貧血をみとめる以外異常なし (Table 1).

上部消化管内視鏡検査:十二指腸下行脚,主乳頭のやや口側に,深い潰瘍を伴った隆起性病変をみとめた(Fig. 1). 生検では,低分化型腺癌が疑

2005年 6 月 55(633)

Fig. 1 Gastroduodenal scopy showed the tumor accompanied by deep ulcer. Poorly differentiated adenocarcinoma was suspected in biopsy specimen from this tumor.



われた.

腹部造影 CT 所見:十二指腸下行脚内腔に隆起した病変をみとめた(Fig. 2a). また, 腸間膜内にも直径 4cm の腫瘍をみとめ, リンパ節転移が疑われた (Fig. 2b).

低緊張性十二指腸造影所見:十二指腸主乳頭よりやや口側, 膵臓側に約 4cm 大の隆起性病変をみとめた (Fig. 3).

Magnetic resonance cholangiopancreatography および ERCP 所見:ともに異常所見をみとめなかった.

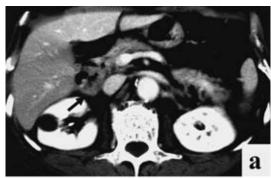
腹部血管造影所見:腹腔動脈造影では、十二指腸下行脚に腫瘍濃染がみられ、上腸間膜動脈造影では、retrospective にみると小腸にも複数か所の濃染像がみられた(術前には指摘できていなかった)(Fig. 4).

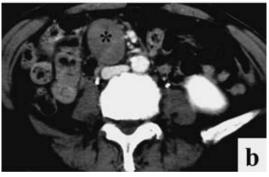
全身ガリウムシンチ所見:十二指腸あるいは腸間膜の腫瘍部に一致してガリウムの集積をみとめたが、他に明らかな異常集積はなかった.

以上より、腸間膜リンパ節転移を伴った十二指腸癌の疑いで、平成14年12月初め手術を行った.

手術所見:十二指腸の腫瘍以外に空腸起始部より1.5mまでの空腸に直径2.5cmから5cmの腫瘍が5か所にみられ、空腸間膜に拇指頭大から鳩卵

Fig. 2 Abdominal enhanced CT showed intraduodenal tumor (a : arrow), and intramesenteric tumor (b : asterisk).





大のリンパ節を数個みとめた. 約 1.5m の空腸切除を伴う幽門輪温存膵頭十二指腸切除術を施行した (Fig. 5a).

切除標本肉眼所見:十二指腸,空腸のいずれの腫瘍も肉眼形態は極めて類似しており,腫瘍の主座は粘膜下と思われ,粘膜側から深い潰瘍を形成していた(Fig. 5b). また,十二指腸の腫瘍は膵臓へも浸潤していた(Fig. 6).

病理組織学的所見:十二指腸,空腸の腫瘍は組織学的にはいずれも同様の所見で,異型核を有する好酸性胞体細胞が密に増殖していた.核分裂像は230-250/50HPFと著増していた(Fig. 7a).免疫染色では,vimentin,KITレセプターが陽性で,CD-34,S-100 $\alpha$  and  $\beta$ ,SMA, desmin, chromogranin A,NSE,HMB 45, factor-VIII,LCA,L26(B),UCHL-1(T),Ki-1, keratinは陰性だった(Fig. 7b). また,p-53の陽性率は50%以上だった。さらに,小腸間膜の複数のリンパ節内にも、同様の腫瘍像をみとめた(Fig. 8).

Fig. 3 Hypotonic duodenography revealed the tumor at the second portion of duodenum (arrows).



以上より、十二指腸、空腸に多発しリンパ節転移 を伴った極めて悪性度の高い<sup>3</sup>GISTと診断され た.

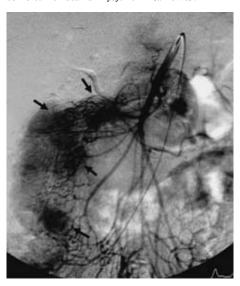
術後経過:外泊中の平成15年1月初め,左下肢の痙攣が出現し,頭部造影CT, MRIで,多発性の脳転移が判明した(Fig.9). 患者様の同意と院内倫理委員会の承認とを得て、メシル酸イマチニブ400mg/日投与と、全脳照射40Gyを行った.いったん痙攣はおさまり退院したが、腫瘍は増大、再び痙攣が頻発するようになり、5月下旬死亡した.

遺伝子検索: 剖検は得られなかったが、御家族の同意を得て、ホルマリン固定・パラフィン包埋標本から c-kit 遺伝子 Exonl1 の検索を行った. しかし、変異は認められなかった.

#### 考 察

GIST は消化管運動のペースメーカー細胞であるカハールの介在細胞を起源とする腫瘍であり、消化管の間質系腫瘍の中では最も多いとされる $^{1/4}$ . 組織学的には、紡錘形細胞からなるタイプ (spindle type)、円形の類上皮細胞からなるタイプ (epithelioid type)、それらの細胞が混合したタイプ (mixed type) があり $^{3/5}$ 、またそれらの90%以上が KIT レセプターに対する免疫染色で陽性、 $60\sim80\%$  が CD34 に対する免疫染色で陽性とされ $^{1/3/5}$ 、これにより多くの GIST の診断確定がなさ

Fig. 4 Superior mesenteric arteriography showed some tumor stains in jejunum (arrows).



れるようになった. 本症例は epithelioid type で、CD34 は陰性であったが、KIT レセプターが陽性のため、GIST と診断された.

GIST はしばしば転移を来すが、肝転移あるいは腹膜播種が最も多く、リンパ節転移はまれとされている<sup>677</sup>. 本症例では小腸間膜のリンパ節に複数の転移を認めた、リンパ節転移とされるものの中には、リンパ節を栄養する血管内への転移と考えられるものがあるとする意見もあるが<sup>77</sup>,本症例では、組織学的に、リンパ節内の腫瘍は明らかな血管腔内にはなく、リンパ組織と浸潤性に交わっていることや、複数個のリンパ節に同様の所見がみられたことからもリンパ節転移でよいと考えられた.

また、脳転移については、検索しえた範囲(Pub-Med, GIST brain metastases/cerebral metastases, 全期間)ではこれまでに  $3 \, \text{例}^{8} \sim 10^{\circ} (1 \, \text{例} \text{は硬膜 転移}^8)$ 、  $1 \, \text{例} \text{は髄膜播種}^9)$ の報告があるのみで、極めてまれと思われた。本症例は多発脳転移であったことから、手術はなされず、全脳照射とメシル酸イマチニブの投与を行ったが、明らかな効果は得られなかった。 GIST に対するメシル酸イマチニブの高い有効性は、多く報告されている $^{2111}$ )。 し

2005年 6 月 57(635)

Fig. 5 Resected specimen. a; Non-fixed specimen. Swollen lymph nodes were observed in the mesenterium (arrow). b; Formalin-fixed specimen. One duodenal tumor (arrowhead) and 5 jejunal tumors (arrows) were observed. They showed similar shape.

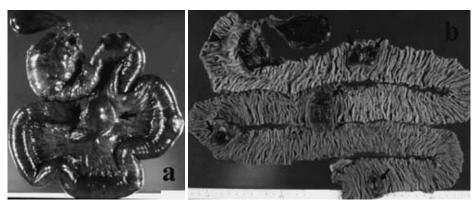
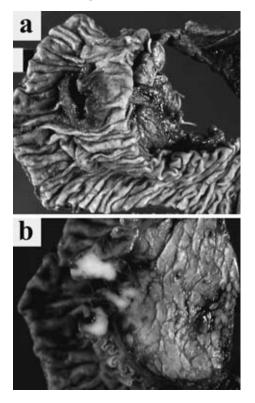
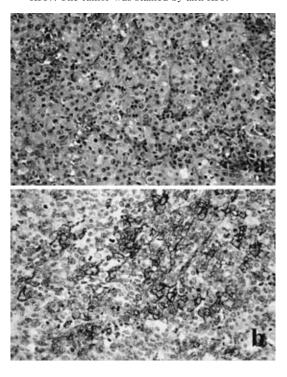


Fig. 6 Duodenal tumor (a) and its cut surface (b). Tumor invaded pancreas.



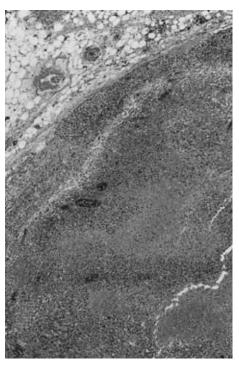
かし一方で、c-kit 遺伝子の変異部位や変異の有無によるメシル酸イマチニブへの感受性の差異も報告されており、c-kit 遺伝子の Exonl1 に変異のあ

Fig. 7 Microscopic findings of tumor (a:HE, b:anti-KIT). The tumor was stained by anti-KIT.



るものは83.5%, Exon9に変異のあるものは47.8%に奏効し、逆に変異のないものはほとんど効果がなかったとしている<sup>12)</sup>. 本症例も, c-kit 遺伝子 Exon11に変異はみられなかったが、ホルマリン・パラフィン包埋後の標本からでは c-kit 遺伝

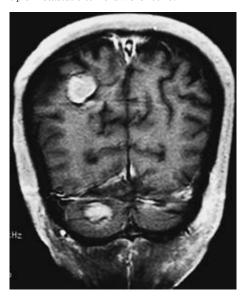
Fig. 8 Microscopic findings of mesenteric lymph node showed metastatic tumor (HE).



子変異の検出率が低下するとの報告もある50130な ど、問題も多い、さらに、脳には血液脳関門が存 在し, 脳転移病巣に経口投与した薬物が有効かど うかは不明であり、Hughes ら100も同様の考察をし ている. 現在では. 癌の転移病巣部は血液脳関門 が破壊されるなどして、血管内に投与された抗腫 瘍剤は腫瘍に効果を示しうるとの考えが多く. 実 際、癌の脳転移に対する全身化学療法が効果を発 揮する場合もある<sup>14)</sup>. また、Brooks ら<sup>9)</sup>は GIST の髄膜播種 (MRI 画像からの推察) にメシル酸イ マチニブが有効であった症例を報告している. し たがって、メシル酸イマチニブも脳転移病巣に到 達できる可能性はあると考えられるが、一方で、 同薬を投与された患者の、髄液中の濃度は極めて 低かったという報告もあり150,今後の症例の蓄積 が必要と思われた.

GIST の多発例についても時に報告がみられるが、von Recklinghausen 病に合併したもの<sup>16)</sup>や、germline における c-kit 遺伝子の変異を持つ家族

Fig. 9 MRI findings of head (coronary section). Multiple metastatic tumors were found.



発生例 $^{\text{IT}}$ が多く,sporadic な多発症例は比較的まれである.本症例は,家族に同様の疾患はみられなかった.

GIST は、近年その発生機序や治療法についての研究の進歩は著しいが、個々の症例をみるとそれぞれ多様であることも事実で、今後も症例の積み重ねが重要と考えられるとともに、GIST 症例に遭遇した場合は、遺伝子検索までもが行えるよう念頭におき、診断、治療にあたることが大切と思われた。

本症例の脳転移に対し、治療、御助言をいただいた公立 陶生病院脳神経外科横江敏雄先生に深謝いたします.

# 文 献

- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al: Gain-offunction mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science 279: 577—580, 1008
- 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
- Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C et al: Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. Hum Pathol 33: 459—465, 2002
- 4) 廣田誠一: Gastrointestinal stromal tumor (GIS-T) の考え方. 消内視鏡 12:1231—1237,2000

2005年 6 月 59(637)

- 5) 山本英崇, 恒吉正澄: GIST 研究の新展開. 癌の臨 49: 1617—1626, 2003
- 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
- 7) 大山繁和, 太田惠一郎, 山口俊晴ほか:胃GIST のリンパ節転移例. 胃と腸 **36**:1183—1188, 2001
- 稲毛芳永、山部克己、山本達生ほか: 術後 10 年目 に肺転移で再発した胃原発 gastrointestinal stromal tumor の1手術例. 胸部外科 55:907—911, 2002
- Brooks BJ, Bani JC, Fletcher CDM et al: Challenges in oncology. case 4. response of metastatic gastrointestinal stromal tumor including CNS involvement to imatinib mesylate (STI-571). J Clin Oncol 20: 870—872, 2002
- 10) Hughes B, Yip D, Goldstein D et al: Cerebral relapse of metastatic gastrointestinal stromal tumor during treatment with imatinib mesylate: case report. BMC Cancer 4: 74—78, 2004
- Demetri GD, Mehren M, Blanke CD et al: Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced

- gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med **347**: 472—480, 2002
- 12) Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD et al: Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. J Clin Oncol 21: 4342—4349, 2003
- 13) Corless CL, McGreevey L, Haley A et al: KIT mutations are common in incidental gastrointestinal stromal tumors one centimeter or less in size. Am J Pathol 160: 1567—1572, 2002
- 14) 中川秀光, 早川 徹: 転移性脳腫瘍の診断と治療. 癌と化療 **23**: 1235—1247, 1996
- 15) Petzer AL, Gunsilius E, Hayes M et al: Low concentrations of STI571 in the cerebrospinal fluid: a case report. Br I Haematol 117: 623—625, 2002
- 16) 西島弘二, 伊藤 博, 黒阪慶幸ほか: von Recklinghausen 病に合併した小腸多発 gastrointestinal stromal tumor の1例. 日 臨 外 会 誌 64: 1920—1924, 2003
- 17) Nishida T, Hirota S, Taniguchi M et al: Familial gastrointestinal stromal tumors with germline mutation of the KIT gene. Nat Genet 19: 323—324, 1998

# Multiple Gastrointestinal Stromal Tumors of Duodenum and Jejunum Accompanied by Lymph Node and Brain Metastasis: Report of a Case

Masaki Kajikawa, Akiharu Ishiyama, Kenro Sawada, Kenzo Ono\* and Yasuhiko Suzuki\* Department of Surgery and Department of Pathology\*, Tosei General Hospital

A 76-year-old man admitted for tarry stool and suspected of duodenal poorly differentiated adenocarcinoma in fiberscopic biopsy underwent pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy in which surgical findings showed a duodenal tumor, 5 jejunal tumors, and mesenteric lymph node metastasis. Histopathological findings of positive immunohistochemical staining for KIT showed these tumors to be gastrointestinal stromal tumors (GIST). One month postoperatively, he suffered cramps and was diagnosed with multiple brain metastases. Although treated with whole-brain radiation and medicated with imatinib mesylate, he died 6 months after surgery. This extremely rare case involved GIST accompanied by lymph node and brain metastasis, suggesting the multiple modality of GIST.

Key words: gastrointestinal stromal tumor, lymph node metastasis, brain metastasis

[Jpn J Gastroenterol Surg 38: 632-637, 2005]

Reprint requests: Masaki Kajikawa Department of Surgery, National Hospital Organization Nagoya Medical Center

4-1-1 Sannomaru, Naka-ku, Nagoya, 460-000 JAPAN

Accepted: January 26, 2005

© 2005 The Japanese Society of Gastroenterological Surgery Journal Web Site: http://www.jsgs.or.jp/journal/