

症例報告

## 術後2年目に腹膜播種にて再発した low risk 空腸 gastrointestinal stromal tumor の1例

麻生飯塚病院外科, 九州がんセンター臨床検査部\*

秋吉 高志 徳永 正則 荻野 利達 森田 真  
山本 一治 脇山 茂樹 橋本 光孝 豊増 泰介  
長家 尚 山元 英崇\*

症例は75歳の男性で、2001年1月腹部大動脈瘤破裂に対し緊急開腹術を施行した際、偶然空腸に径3cmの充実性腫瘍を認め、Y graft 置換術および空腸部分切除術を施行した。病理組織学的に腫瘍は紡錘形細胞からなり、*c-kit*、CD34 陽性で gastrointestinal stromal tumor (GIST) と診断された。核分裂像は50High-power field (HPF) あたり1個、MIB-1 labeling index は3%と低く、病理組織学的には悪性の所見を認めなかった。2003年9月腹部CTで腹腔内に8cm大の腫瘍を認めたため、腹腔内腫瘍の診断で10月開腹術を施行した。主腫瘍は大網に認め、近傍の2個の小さな娘結節と共に切除した。病理組織学的には前回切除した小腸 GIST と類似していたが、核分裂像は50HPF あたり16個と多く認められた。小腸 GIST、大網腫瘍ともに*c-kit* 遺伝子の exon11 の変異 (codon564-576 の欠失) を認め、大網の腫瘍は前回小腸 GIST の再発と診断された。術後8か月現在、再発の兆候はない。

### はじめに

Gastrointestinal stromal tumor (以下、GISTと略記)は消化管間葉系腫瘍の中で最も頻度が高く、CD34、KITを同時に発現していることから、消化管の自動運動のペースメーカー細胞であるカハールの介在細胞 (interstitial cell of Cajal: ICCs)を起源とすると考えられている<sup>1)</sup>。今回、われわれは腹部大動脈瘤破裂の手術時偶然空腸GISTを発見、切除し、病理学的に悪性を示す所見に乏しかったが、術後2年目に播種性転移をきたした症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

### 症 例

症例: 75歳, 男性

主訴: 腹部正中手術痕からの浸出液

既往歴: 高血圧, 慢性腎不全にて内服治療中。  
平成13年にC型肝炎を指摘され、経過観察され

ていた。平成15年より全身皮疹にてステロイド内服中。

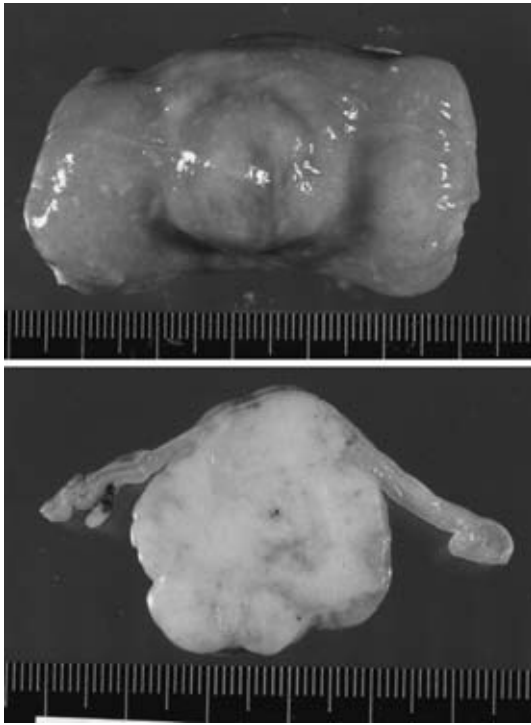
家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 平成13年1月18日腹部大動脈瘤破裂に対し当院心臓外科にて緊急開腹術が施行された。開腹時、Treitz 靱帯より50cmの空腸腸間膜対側に管外性に発育する径3×3cmの充実性腫瘍を偶然認めたため、Y graft 置換術および小腸部分切除術が施行された (Fig. 1)。病理組織学的に、腫瘍は紡錘形の細胞が交錯しており、核分裂像は50 High power fields (以下、50 HPF と略記) あたり1個であった (Fig. 2a)。免疫組織学的に腫瘍は*c-kit* 陽性 (Fig. 2b)、CD34 陽性 (Fig. 2c)、 $\alpha$ -smooth muscle actin 陽性、S-100 陰性で、MIB-1 labeling index は3%であった。以上より、GIST、smooth muscle type、benign と診断された。術後創部離開し、虚血性S状結腸穿孔による腸液の流出を認めたが、保存的治療にて軽快した。

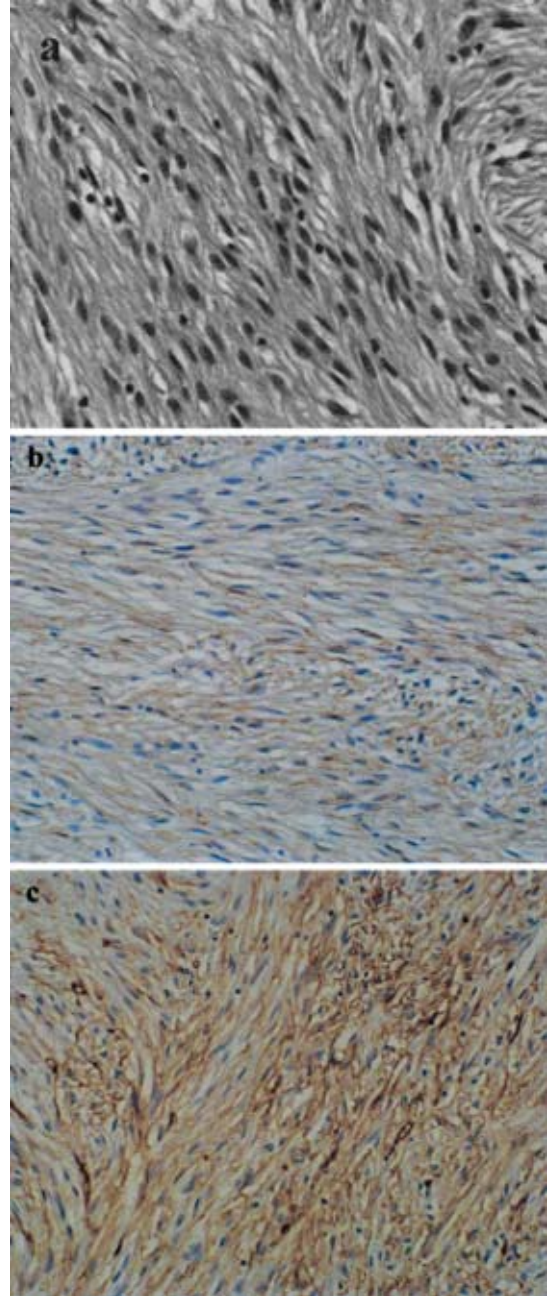
平成15年6月臍下部の腹部正中手術痕より便臭を伴う滲出液を多量に認め、結腸皮膚瘻の診断

<2005年1月26日受理>別刷請求先: 秋吉 高志  
〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1 九州大学大学院腫瘍制御学

**Fig. 1** The resected specimen showed an extramurally growing solid tumor at the opposite site of the jejunal mesentery measuring 3×3 cm in diameter.



**Fig. 2** Microscopic findings of the tumor showed interlacing bundles of spindle-shaped cells and mitotic figures were 1 per 50 high-power fields (a). Immunohistochemical stain for *c-kit* (b) and CD34 (c) was positive.



で心臓外科にて保存的治療が行われていた。瘻孔造影でS状結腸との交通が確認された。平成15年9月のCTで腹腔内に径8cmの腫瘤を認めたため、精査加療目的で外科転科となった。

入院時現症：身長170cm，体重60kg。左上腹部に可動性のある手拳大の腫瘤を触知した。転科時皮膚の瘻孔はほぼ閉鎖し，浸出液は認めなかった。

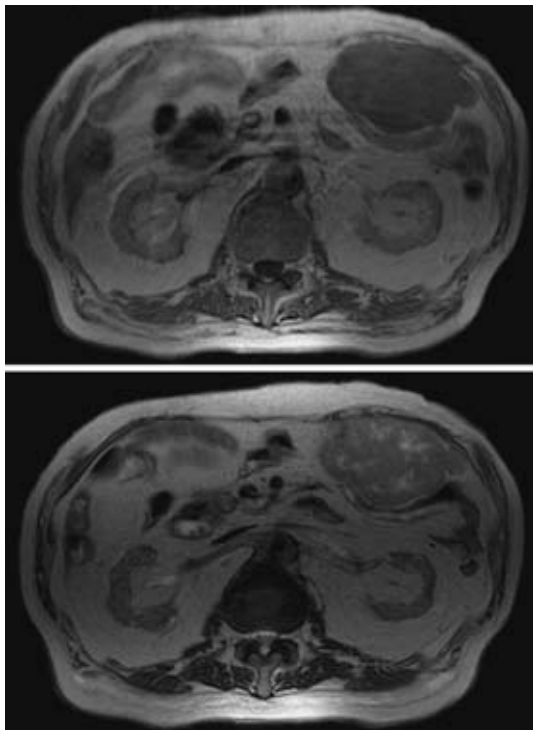
血液検査所見：血算ではRBC 261万/ $\mu$ l，Hb 7.9g/dl，Ht 25.2%と貧血を認めた。生化学検査ではBUN 24mg/dl，Cr 2.1mg/dl，TP 4.8g/dl，Alb 2.4g/dlと腎機能障害および低蛋白血症を認めた。HCV抗体は陽性であった。

腹部単純CT所見：左上腹部腹腔内に径8cmの腫瘤を認めた。

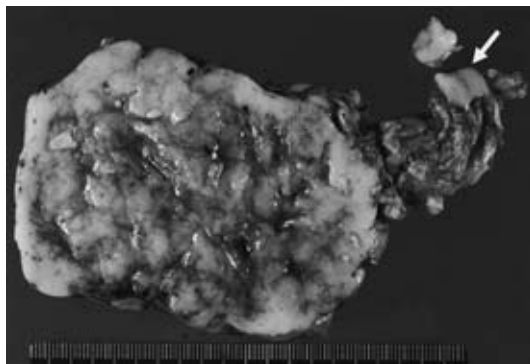
腹部MRI所見：左上腹部の腫瘤はT1強調像で比較的均一な低信号，T2強調像で内部に一部高信号が見られ，同部は造影剤による増強効果なく

壊死成分が考えられた (Fig. 3)。

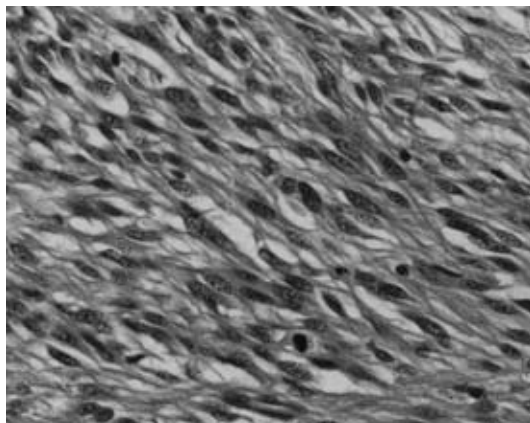
**Fig. 3** Magnetic resonance imaging showed a hypointensity mass with an internal hyperintensity area on T2-weighted images (lower). The hyperintensity area on T2-weighted images was not enhanced on Gadolinium-enhanced T1-weighted images (upper).



**Fig. 4** The resected specimen showed a yellowish white tumor of the omentum with hemorrhage measuring 8.5×7.0×6.0 cm in diameter and nearby small daughter nodule (arrow).



**Fig. 5** Microscopic findings of the tumor showed fascicles of spindle cells. The morphologic feature was similar to that of previous intestinal GIST, but mitotic figures were frequently seen (16 per 50 high-power fields).



以上より、GISTなどの腹腔内腫瘍の診断で平成15年10月8日開腹術を施行した。

手術所見：腫瘍直上の左経腹直筋切開にて開腹した。腹水は認めなかった。瘦孔のある下腹部は腹壁と腸管が高度に癒着していた。腫瘍は大網に認め、周囲への浸潤は認めず可動性良好であった。主腫瘍の近傍に1cm大の娘結節を2個認めた。娘結節を含めて大網を切離し、腫瘍を摘出した。

切除標本肉眼所見：腫瘍は大きさ8.5×7.0×6.0cmで、表面に凹凸を認めた。断面は黄色調、充実性で出血を伴っていた (Fig. 4)。

病理組織学的所見：腫瘍は束状に増殖した紡錘形細胞からなり、核分裂像は50 HPFあたり16個認めた (Fig. 5)。近傍の娘結節も同様の病理所見であった。免疫組織学的に腫瘍は *c-kit*, CD34

ともに陽性で、MIB-1 labeling indexは10%であった。遺伝子解析により小腸腫瘍、大網腫瘍ともに *c-kit* exon11のcodon564-576の欠失を認めた。

以上より、大網腫瘍は小腸GISTの再発と診断された。術後17日目に退院し、術後9か月現在再発の兆候は認めていない。

#### 考 察

GISTは消化管間葉系腫瘍の中で最も多い腫瘍

**Table 1** Proposed approach for assigning risk to gastrointestinal stromal tumor

	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

HPF, high-power field

である。従来、消化管間葉系腫瘍のほとんどが平滑筋腫や平滑筋肉腫と考えられていたが、免疫組織化学や電子顕微鏡を用いた検討から、実際にはその多くが平滑筋や神経の形質を有していないことが明らかとなり、GIST の概念が提唱された<sup>2)</sup>。Hirota<sup>1)</sup>は、ほとんどのGISTは*c-kit*遺伝子によってコードされたKITレセプターの発現を認め、*c-kit*遺伝子に高率に機能獲得性変異が存在すること、およびGISTが消化管の自動運動のペースメーカー細胞であるカハールの介在細胞(interstitial cell of Cajal: ICCs)を起源とすることを明らかにした。現在では、GISTは明らかな平滑筋腫や神経鞘腫などを除いたKITやCD34が陽性となる(ICCsを起源とする、またはICCsへの分化を示す)1つの腫瘍型と理解されている<sup>2)</sup>。

GISTの悪性度の評価は難しく、良性と悪性を明確に線引きするのは困難とされている。古典的な予後因子として腫瘍径と核分裂像が挙げられるが、リスク分類ではこれらを指標に再発のリスクを4段階に分けている<sup>3)</sup>(Table 1)。自験例は腫瘍径3cm、核分裂像1/50 HPFであり、low riskに分類されるが、術後2年目で腹膜再発をきたした。他に発生部位も古典的な予後因子として重要である。GISTの発生部位としては、胃が70%と最も多く、次いで小腸が20-30%、大腸、食道などその他の消化管に10%以下の頻度で生じる<sup>4)</sup>。その中で小腸は悪性度が高く、核分裂像の予後に対する重要性も胃に比べて低いことが報告されている<sup>5)</sup>。自験例は、良性と診断されたGISTが後に転移をきたしたという報告<sup>6)-8)</sup>と併せ、腫瘍径と核分裂像

のみを指標にしたリスク分類では正確な予後予測は困難であり、すべてのGISTは悪性に準じて少なくとも半年に1回は画像検査を行うなど慎重な経過観察を行うべきである<sup>3)9)</sup>ことを示唆している。

その他の予後因子として、MIB-1 labeling indexが有用な指標となるという報告もあるが<sup>10)11)</sup>、本症例はMIB-1 labeling indexが3%と低値であることを考えると、絶対的な指標ではないと考えられる。また近年、C-kitのエクソン11に遺伝子変異を有する症例は予後が悪いとする報告が見られ<sup>12)-14)</sup>、有力な予後因子として期待される。*c-kit*遺伝子変異はGISTの約50%に認められ、エクソン11の変異が変異陽性例の80-90%を占め、変異の様式はコドン550-562を中心としたアミノ酸単位でのdeletionが主体である<sup>15)</sup>。他にはテロメラーゼ活性と予後との関連も報告されている<sup>16)</sup>。自験例も*c-kit*遺伝子のエクソン11にdeletionを認めており、retrospectiveに見れば予後不良因子を1つ有していたことになり、臨床経過を予測する上で参考になると考えられる。

自験例はほかに予後に影響を与える因子として、ステロイド内服と結腸皮膚瘻に伴う慢性炎症の存在が考えられる。しかし、ステロイドの内服を開始したのは初回手術から約2年後の平成15年からであること、コンプライアンス不良のため内服は不定期であったことを考えると、免疫機能の低下により再発までの期間の短縮に寄与した可能性は低いと考えられる。また、再発腫瘍は瘻孔周囲には発生しておらず、結腸皮膚瘻に起因する慢性炎症の再発への影響も低いと考えられる。

転移は肝、腹膜に多く、リンパ節転移は少ない<sup>17)</sup>。転移は切除にかわる有効な治療がないため、切除が望ましいとの報告がある<sup>17)</sup>。特に初回手術から再発までのdisease free intervalが長い(20か月以上)症例は良好な結果が期待できる<sup>18)</sup>。現在は転移・再発性のGISTに対しKITチロシンキナーゼ阻害薬であるメシル酸イマチニブ(グリベック)が保険適用となっており、その高い抗腫瘍効果が報告されている<sup>19)</sup>。しかし腫瘍が長期にわたってグリベックに反応するかは不明であり、やはり技

術的に可能であれば切除を優先すべきである<sup>4)</sup>。ゲリベックを neoadjuvant あるいは adjuvant として用いることの有効性に関しては現在のところコンセンサスがなく、治療指針の確立が期待される。

### 文 献

- 1) Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y : Gain-of-function mutation of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* **279** : 577—580, 1998
- 2) 大橋明子, 廣田誠一 : GIST (gastrointestinal stromal tumor) の免疫組織化学による診断. *臨外* **59** : 129—135, 2004
- 3) Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C et al : Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors : a consensus approach. *Hum Pathol* **33** : 459—465, 2002
- 4) Connolly EM, Gaffney E, Reynolds JV : Gastrointestinal stromal tumors. *Br J Surg* **90** : 1178—1186, 2003
- 5) Emory TS, Sobin LH, Lukes L et al : Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors. Dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol* **23** : 82—87, 1999
- 6) 成清道博, 高 濟峯, 向川智英ほか : 十二指腸原発 GIST 術後 7 年目に発見された肝転移切除の 1 例. *日臨外会誌* **65** : 93—97, 2004
- 7) 長 晴彦, 円谷 彰, 小林 理ほか : 胃 GIST の悪性度診断. *臨外* **59** : 145—148, 2004
- 8) 藤田淳也, 島野高志, 福島幸男ほか : 小腸 GIST の診断と治療. *外科* **63** : 1062—1069, 2001
- 9) 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
- 10) Toquet C, Le Neel JC, Guillou L et al : Elevated (>or=10%) MIB-1 proliferative index correlates with poor outcome in gastric stromal tumor patients : a study of 35 cases. *Dig Dis Sci* **47** : 2247—2253, 2002
- 11) Carrillo R, Candia A, Rodriguez-Peralto JL et al : Prognostic significance of DNA ploidy and proliferative index (MIB-1 index) in gastrointestinal stromal tumors. *Hum Pathol* **28** : 160—165, 1997
- 12) Taniguchi M, Nishida T, Hirota S et al : Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* **59** : 4297—4300, 1999
- 13) Ernst SI, Hubbs AE, Przygodzki RM et al : KIT mutation portends poor prognosis in gastrointestinal stromal/smooth muscle tumors. *Lab Invest* **78** : 1633—1636, 1998
- 14) Lasota J, Jasinski M, Sarlomo-Rikala M et al : Mutations in exon 11 of c-kit occur preferentially in malignant versus benign gastrointestinal stromal tumors and do not occur in leiomyomas or leiomyosarcomas. *Am J Pathol* **154** : 53—60, 1999
- 15) 西田俊郎, 伊藤寿記, 松田 暉 : 消化管 Stromal Tumor における遺伝子異常. *外科* **63** : 1038—1044, 2001
- 16) Sakurai S, Fukayama M, Kaizaki Y et al : Telomerase activity in gastrointestinal stromal tumors. *Cancer* **83** : 2060—2066, 1998
- 17) 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
- 18) Mudan SS, Conlon KC, Woodruff JM et al : Salvage surgery for patients with recurrent gastrointestinal sarcoma. Prognostic factors to guide patient selection. *Cancer* **88** : 66—74, 2000
- 19) Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M et al : Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with metastatic gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* **344** : 1052—1056, 2000

### A Case of Gastrointestinal Stromal Tumor of the Jejunum Categorized to Low Risk which Metastasized to Omentum 2 Years Postoperatively

Takashi Akiyoshi, Masanori Tokunaga, Toshitatsu Ogino, Makoto Morita,  
Kazuharu Yamamoto, Shigeki Wakiyama, Mitsunori Hashimoto, Taisuke Toyomasu,  
Takashi Nagaie and Hidetaka Yamamoto\*  
Department of Surgery, Aso Iizuka Hospital  
Department of Pathology, National Kyushu Cancer Center\*

A 75-year-old man undergoing emergency laparotomy for a ruptured abdominal aortic aneurysm in January 2001 was found incidentally to have a solid tumor of the jejunum 3cm in diameter, necessitating Y graft replacement and partial jejunal resection. Microscopically, the tumor consisted of fascicles of spindle cells and stained positive for CD34 and KIT, leading to a histological diagnosis of gastrointestinal stromal tumor (GIST). Low mitotic figures (1/50 high-power field) and a low MIB-1 labeling index (3%) evidenced no malignancy. Abdominal computed tomography showed an intrabdominal mass 8cm in diameter in September 2003, so we conducted laparotomy in October 2003, resecting the main omental tumor and 2 small nearby lesions. Microscopically, the tumor morphologically resembled the previous intestinal GIST, but mitotic figures were frequent (16/50 high-power field). C-kit mutation analysis showed both tumors to have the same mutation at exon 11 of the c-kit gene (deletion of codon 564–576). The omental tumor was diagnosed as recurrent intestinal GIST. The patient is doing well 8 months postoperatively without any sign of recurrence.

**Key words** : gastrointestinal stromal tumor, c-kit, low risk

[Jpn J Gastroenterol Surg 38 : 1351—1356, 2005]

**Reprint requests** : Takashi Akiyoshi Department of Cancer Therapy and Research, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University  
3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, 812-8582 JAPAN

**Accepted** : January 26, 2005