

症例報告

肝転移を伴った十二指腸原発 gastrointestinal stromal tumor の 1 切除例

社会保険下関厚生病院消化器外科, 同 病理部*

杉原 重哲 鶴田 豊 外山栄一郎

田中 睦郎 瀬戸口美保子*

肝転移を伴った十二指腸原発 gastrointestinal stromal tumor (以下, GIST) に対し, 臍頭十二指腸切除術および肝切除を施行した1例を経験した. 症例は50歳の女性で, 食思不振, 腹痛が出現し近医を受診した. 貧血を指摘され, 精査目的で本院に紹介となった. 十二指腸造影, 内視鏡検査にて十二指腸下行脚~水平部に腫瘍を認め, 腹部CTで十二指腸に10cm大の腫瘍を, 肝S4に7cm大の low density mass を認めた. 肝転移を伴う十二指腸 GIST の診断で幽門輪温存臍頭十二指腸切除術および肝切除術を行った. 切除標本の病理組織学的所見では類円形核を有する紡錘形~多角形細胞が繊維束状ないし充実性に増生していた. 免疫組織学的検索では c-kit が陽性, CD34, vimentin, α -SMA, HIF-35, S-100 は陰性で, GIST, combined type, malignant と診断した. 肝転移巣に対する肝切除の有効性については, さらに症例の積み重ねが必要であると考えられた.

はじめに

Gastrointestinal stromal tumor (以下, GIST) は消化管における間葉系由来の腫瘍であり, 30年前より議論されていたがここ数年前より免疫組織学的検索の発達に伴い明確になってきた概念である. 今回, 我々は肝転移を伴う十二指腸原発 GIST に対し臍頭十二指腸切除術および肝切除を施行した1例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する.

症 例

患者: 50歳, 女性

主訴: 食思不振, 腹痛

家族歴: 特記すべきことなし.

既往歴: 17歳, 急性虫垂炎手術

現病歴: 2003年5月より食思不振, 腹痛が出現し, 近医を受診した. 貧血を指摘され, 精査目的で本院内科に紹介になった.

入院時現症: 身長157cm, 体重59kg, 体温

36.8°C, 血圧146/86mmHg, 脈拍66回/分. 眼瞼結膜に貧血を認めたが, 眼球結膜に黄疸は認めなかった. 胸部には異常は認めなかったが, 上腹部に手拳大の可動性比較的良好な腫瘍を触知し, 同部の圧痛を認めた.

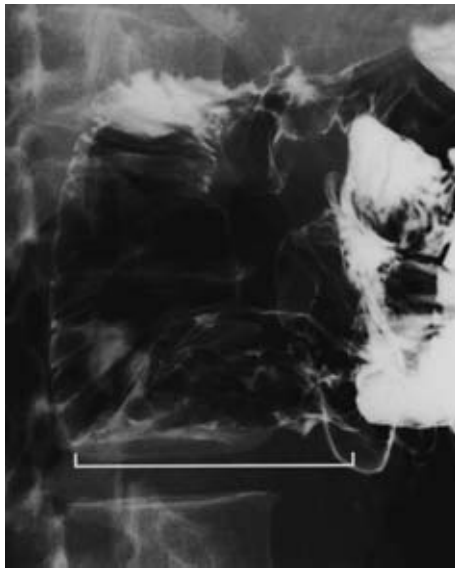
入院時検査所見: WBC 6,700/mm³, RBC 431 × 10⁴/mm³, Hb 8.3g/dl, Hct 29.3%, Plts 36.1 × 10⁴/mm³ と貧血を認めた. 生化学では TP 7.1g/dl, Alb 4.0g/dl, GOT 34U/L, GPT 12U/L, LDH 228U/L, ALP 155U/L, γ -GTP 31U/L, T-Bil 0.73mg/dl と LDH の上昇を認めた. 腫瘍マーカーでは CEA 2.9ng/ml, CA19-9 8.8U/ml と正常範囲内であった.

十二指腸造影検査所見: 十二指腸下行脚~水平部に7cmにわたる不整な陰影欠損を認めた (Fig. 1).

上部消化管内視鏡検査所見: 十二指腸下行部~水平部に易出血性の周堤と深い潰瘍を伴う隆起性病変を認めた (Fig. 2a). 生検では上皮に異常なく固有筋層から筋板部分に類円形核, 好酸性胞体の細胞が浸潤増生し, c-kit 陽性で GIST と診断され

<2005年3月30日受理>別刷請求先: 杉原 重哲
〒750-0061 下関市上新地町3-3-8 社会保険下関
厚生病院消化器外科

Fig. 1 Double contrast radiography of the duodenum showed a compression of the third portion (—).



た (Fig. 2b).

腹部超音波検査所見：肝 S4 に周囲が低エコーで内部が高エコーな 6cm 大の腫瘍を認め、生検にて類円形で比較的小型核に好酸性の豊かな胞体を有した腫瘍細胞がみられ、GIST の肝転移が疑われた。

腹部 CT 所見：十二指腸の壁に辺縁が不整な 10×6cm の内部に air density を伴った腫瘍を認めた。肝 S4 に 7cm 大の low density mass を認め、造影剤にて不均一に増強された (Fig. 3)。

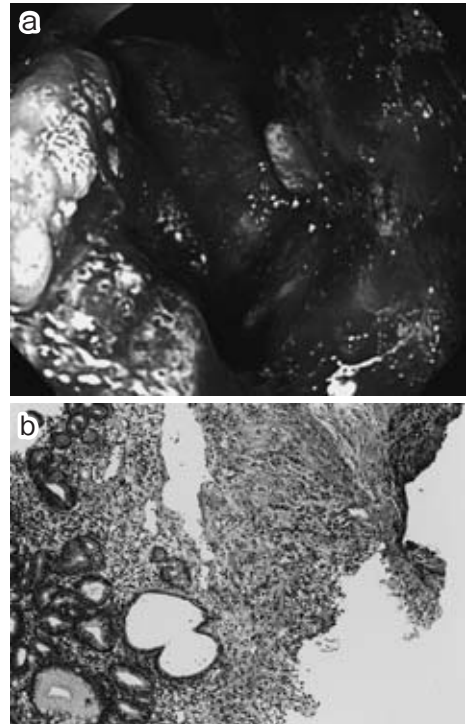
MRCP 所見：主膵管には拡張なく、総胆管に軽度の圧排を認めた。

腹部 MRI 所見：十二指腸水平部と臍頭部にかけて分葉状の腫瘍を認めた。

腹部血管造影検査所見：腫瘍は全体的に vascularity に乏しかったが、前上臍十二指腸動脈からの濃染像を認めた。腹腔動脈造影では、肝の A4, A8 から栄養される類円形の腫瘍濃染像を認めた (Fig. 4)。門脈本幹に異常は認めなかった。

以上より、肝転移を伴う十二指腸原発 GIST の診断で、平成 15 年 6 月中旬、手術を施行した。

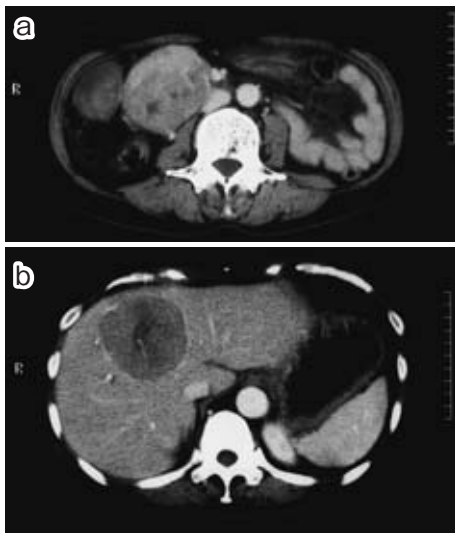
Fig. 2 a) Upper gastrointestinal endoscopy showed a submucosal tumor of the duodenal third portion with bleeding from a deep central ulcer. b) Microscopic examination of the duodenum showed tumor cells with spindle-shaped nuclei, forming dense fascicular arrangements (H.E., ×40).



手術所見：上腹部正中切開にて開腹し、少量の腹水を認めたが細胞診にて Class I であった。ダグラス窩、腹膜に異常を認めず、肝臓は暗赤色で S4, 5, 8 に手拳大の腫瘍、外側区域に 1 個、後区域に 2 個の小結節を認めた。十二指腸は下行部、水平部を中心に横行結腸、回腸を巻き込んで小児頭大の腫瘍を形成していたが、可動性を認め切除可能と判断した。幽門輪温存臍頭十二指腸切除術および一塊となっていた横行結腸、回腸切除を併せて行った。肝臓の S4, 5, 8 の腫瘍に対して肝切除を、外側区域・後区域の小結節は核出術を行った。

摘出標本：十二指腸は 10×9×5cm の腫瘍で内部に凝血塊を有する壊死部分と周囲の灰白色、充実性の部分を有する腫瘍であった。白色の腫瘍は十二指腸壁より連続しており、十二指腸の上皮が

Fig. 3 a) Computed tomography images of the abdomen demonstrated an enhanced mass involving the duodenum. b) Metastasis is detected in liver S4.

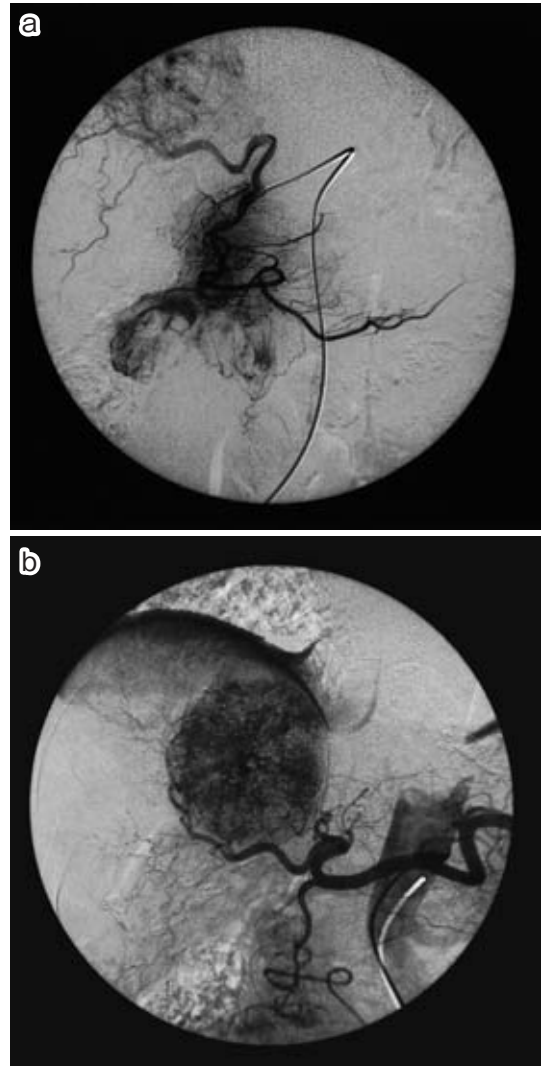


正常なことから、肉眼的には十二指腸より発生した間葉系の腫瘍と推察された。肝臓の腫瘍はS4, 5, 8が大きさ $9 \times 8 \times 7$ cm, 430gで、S2が径10mm, S7が径7mmと3mmであった (Fig. 5)。

病理組織学的所見：腫瘍は粘膜下腫瘍の像で中心は潰瘍、肉芽に陥り、漿膜表面にまで達していた。腫瘍細胞は類円形核で胞体が好酸性の紡錘形～短紡錘形細胞が繊維束状ないし充実に増生していた (Fig. 6a)。一塊となっていたために空腸、横行結腸を併せて切除したが、組織学的に直接浸潤はなかった。しかし、腸間膜へは浸潤しており合併切除はやむをえなかったと考えられた。また、膵臓への浸潤もなかった。#14vリンパ節に転移を認めた (Fig. 6b) が、他のリンパ節には認めなかった。免疫染色ではc-kitのみが陽性で、CD34, vimentin, α -SMA, HHF-35, S-100は陰性であった (Fig. 6c)。肝臓も同様所見で転移と診断された。以上より、GIST, combined type, malignantと診断した。

術後経過：術後は肝切除断端からの胆汁漏れを認めたが、術後約3か月にて退院した。現在メシル酸イマチニブを投与し、外来で経過観察中である。

Fig. 4 a) Gastroduodenal angiography demonstrated a thin tumor staining supplied from anterior superior pancreaticoduodenal artery. b) Celiac angiography demonstrated a tumor stain fed from the middle hepatic artery and the right hepatic artery.



考 察

1953年 Stout¹⁾により胃腸の stromal tumor について詳細な報告がなされて以来、消化管における間葉系由来の腫瘍はほとんどが平滑筋由来の腫瘍と考えられ、平滑筋腫か平滑筋肉腫と診断されてきた。しかし、免疫学的検査法の発達に伴い

Fig. 5 a) Surgical specimen of the duodenum showed a submucosal tumor with ulcer, 10×9×5cm in diameter. b) Schematic drawing of the resected specimen (T: tumor, D: duodenum, P: pancreas, I: ileum, C: colon). c) Cross section of the liver showed white and solid mass with clear peripheral margin.

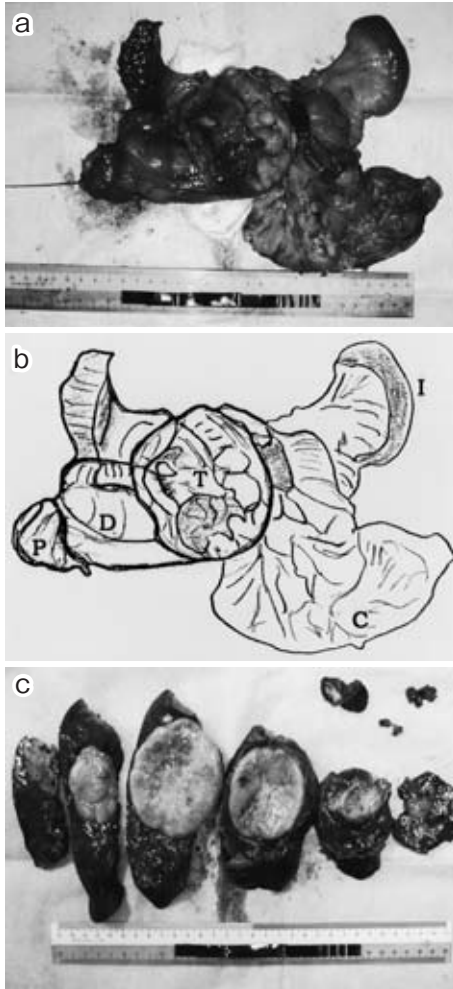
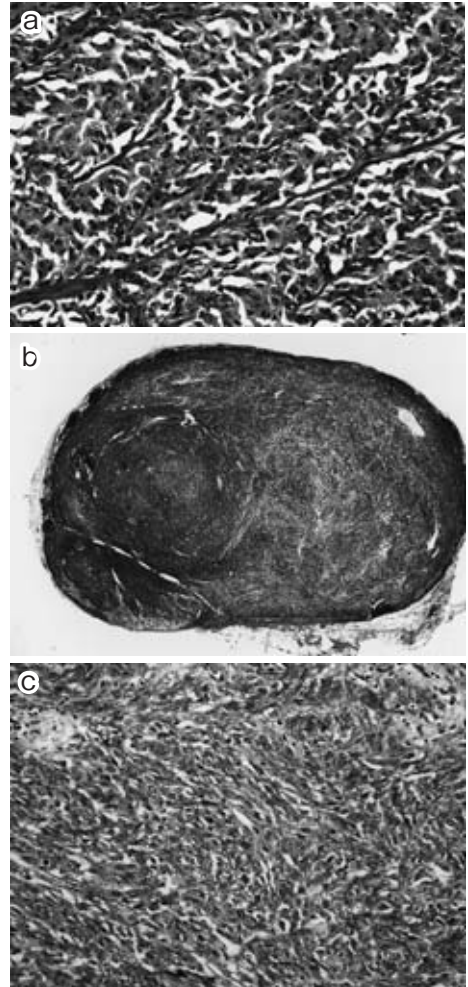


Fig. 6 Pathological findings of the resected specimen: a) Histological examination revealed spindle-shaped tumor cells forming palisades and a few mitotic activity (H.E., ×100). b) Section of the dissected lymph node showed the tumor cells which resemble those of the duodenal tumor (×12). c) Tumor cells were strongly immunoreactive for c-kit (×100).



1983年にMazurら²⁾は、従来、平滑筋腫か平滑筋肉腫と診断されていたものの中には筋原性由来を示唆するマーカーにも、神経原性由来を示唆するマーカーにも染色されない腫瘍群があることを報告し、これらを含める概念としてGISTと総称するようになった。しかしその後、GISTにc-kit遺伝子の突然変異があることが明らかになり、

WHO分類ではc-kitおよびCD34陽性のもののみをGISTと限定している。また、c-kit遺伝子がCajalの介在細胞に発現していることより、GISTはCajalの介在細胞由来の腫瘍と考えられるようになって³⁾。また一方、1996年にRosai⁴⁾はGISTを分化傾向の違いから1)平滑筋細胞への

分化を示すもの(smooth muscle type), 2) 神経細胞への分化を示すもの(neural type), 3) 1) 2) 両細胞への分化を示すもの(combined smooth muscle neural type), 4) いずれへの分化も示さないもの(uncommitted type, 狭義のGIST)の4タイプに分類している。GISTの免疫学的検索を行う場合, 一般的には筋原性のマーカーとしては α -SMA, Desmin, HHH35が, 神経原性のマーカーとしてはS-100蛋白, NSEなどが用いられ, 少しでも染色されれば陽性としている⁵⁾。自験例ではc-kitは陽性, CD34は陰性で, 筋原性, 神経原性マーカーは陰性であった。

治療に関しては, 第1選択とされるのは手術で十二指腸部分切除術, 臍頭十二指腸切除術, 幽門輪温存臍頭十二指腸切除術など多彩な術式が選択されている⁶⁾が, これまでの報告からリンパ節転移はまれでリンパ節郭清のための広範囲切除は必要ない⁷⁾⁸⁾とされ, 腫瘍のみの切除を行う傾向にある。しかしながら, 十二指腸の部分切除例では肉眼的にリンパ節転移なしと判断され, 組織学的検索が行われなかった症例がほとんどであり, また大下らの報告⁹⁾では本邦報告20例中2例にリンパ節転移を認め⁹⁾¹⁰⁾, 正確な転移状況は不明瞭といわざるをえない。さらに, 所属リンパ節再発を来した症例¹¹⁾もあり, リンパ節転移に関しては郭清の必要性とともに今後の十分な検討が必要と思われる。

原発巣を切除してもその再発率は高く, 再発形式は肝転移(47~63%), 腹膜播種(40~44%)が多いとされている^{12)~14)}。しかし, 脊山ら¹⁵⁾は消化管GISTでの肝転移の治療に対して転移巣を完全に切除することで予後の延長が期待できるとし, 術後肝転移に対し肝切除した報告¹⁶⁾¹⁷⁾もみられるようになってきている。肝転移の治療に関しては議論のあるところであるが, 通常化学療法や放射線療法が期待できない現状では, 肝切除が第1選択であると考えられる。以上のことから, 自験例では原発巣からの出血による貧血を認め, 肝転移も切除可能と判断して手術を施行した。開腹後肝転移は単発でなく多発であったが切除可能で, 年齢は50歳と若く, 代わりうる効果的治療もないことから幽門輪温存十二指腸臍頭切除および肝切除

術を施行した。

最近c-kit遺伝子に関与するtyrosine kinase阻害剤メシル酸イマチニブが登場し, GISTに対して有効との報告が散見される^{18)~21)}。平成15年7月に保険適応になり, 切除不能な症例や再発症例に対して期待される。原発巣に著効すれば消化管穿孔や出血の危険性も出現するため, 自験例のようにコントロール困難な原発巣からの出血症例などに対しては, まず原発巣切除にて危険性を回避して, メシル酸イマチニブを投与することが妥当と思われるが, 他の消化器癌のように切除不能症例に対し術前投与を行い切除可能になる症例も出現することも考えられ, 今後の課題と思われた。

文 献

- 1) Stout AP: Tumors of the stomach. atlas of tumor pathology. Sect VI, Fasc. 21. Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1953, p30-49
- 2) Mazur MT, Clark HB: Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. Am J Surg Pathol 7: 507-519, 1983
- 3) Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F et al: Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the intestinal cells of Cajal. Am J Pathol 152: 1259-1269, 1998
- 4) Rosai J: Stromal tumor. Ackerman's Surgical Pathology. Eighth edition. Mosby-Year Book, St. Louis, Chicago, 1996, p645-647
- 5) 岩下明德, 大要人, 原岡誠司ほか: Gastrointestinal stromal tumor (GIST)の臨床病理. 胃と腸 36: 1113-1127, 2001
- 6) 北山芳弘, 福田康文, 江尻新太郎ほか: 十二指腸に発生したgastrointestinal stromal tumorの1例. 日消外会誌 32: 1017-1021, 1999
- 7) 上原圭介, 長谷川洋, 小木曾清二ほか: 十二指腸の診断と治療. 外科 63: 1058-1061, 2001
- 8) 大谷吉秀, 古川俊治, 久保田哲朗ほか: GIST(gastrointestinal stromal tumor)の治療. 胃と腸 36: 1169-1175, 2001
- 9) 大下裕夫, 種村廣巳, 菅野昭宏ほか: リンパ節転移を伴い術後肝転移をきたした十二指腸原発 malignant gastrointestinal stromal tumor (GIST)の1例. 消外 26: 251-256, 2003
- 10) 平田静弘, 川本雅彦, 中島 洋ほか: リンパ節転移を伴った十二指腸stromal tumorの1例. 日消外会誌 31: 2085-2089, 1998
- 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) DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D et al: Two hundred gastrointestinal stromal tumors. Recurrence

- patterns and prognostic factors for survivals. *Ann Surg* **231** : 51—58, 2000
- 13) Carson W, Karakousis C, Douglass H et al : Result of aggressive treatment of gastric sarcoma. *Ann Surg Oncol* **1** : 244—251, 1994
- 14) Ng EH, Pollock RE, Romsdahl MM : Prognostic implication patterns of failure for gastrointestinal leiomyosarcomas. *Cancer* **69** : 1334—1341, 1992
- 15) 脊山泰治, 幕内雅敏 : GIST 肝転移の治療. *外科* **69** : 1073—1078, 2001
- 16) 磯貝圭輝, 守内玲寧, 多羅澤功ほか : 十二指腸原発 gastrointestinal stromal tumor (GIST) の 1 例. *日消病会誌* **100** : 170—176, 2003
- 17) 渡辺真実, 飯合恒夫, 黒崎 功ほか : 原発巣切除 8 年後に肝転移をきたした十二指腸 GIST の 1 例. *日臨外会誌* **65** : 400—403, 2004
- 18) Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M et al : Effect of tyrosin kinase inhibitor ST1571 in a patient with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* **344** : 1052—1056, 2001
- 19) Demetri GD : Identification and treatment of inoperable or metastatic GIST : experience with the selective tyrosin kinase inhibitor imatinib mesylate (ST1571). *Eur J Cancer* **38** : 52—59, 2002
- 20) Dagher R, Cohen M, Williams G et al : Approval summary : imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* **8** : 3034—3038, 2002
- 21) Aanda T, Ohhashi M, Makino S et al : A successful case of oral molecular targeted therapy with imatinib for peritoneal metastasis of a gastrointestinal stromal tumor. *Int J Clin Oncol* **8** : 180—183, 2003

A Case of Gastrointestinal Stromal Tumor of the Duodenum with Liver Metastase

Shigenori Sugihara, Yutaka Tsuruta, Eiichiro Toyama,
Mutsuo Tanaka and Mihoko Setoguchi*

Department of Gastroenterological Surgery and Department of Pathology*,
Shimonoseki Welfare Social Hospital

We report a case of gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the duodenum with liver metastasis. A 50-year-old woman admitted for appetite loss and abdominal pain was found in upper gastrointestinal endoscopy to have a tumor with ulceration at the 2nd portion of duodenum. Abdominal computed tomography showed a mass 10cm in diameter involving the duodenum and a low-density mass in the liver, necessitating pylorus-preserving pancreatoduodenectomy and hepatectomy. Histopathologically, the tumor arose from the proper muscle layer of the duodenum, and was positive for c-kit and negative for CD34, S100 protein, and SMA on immunostaining. The tumor was diagnosed as combined malignant GIST.

Key words : gastrointestinal stromal tumor, duodenum, liver metastasis

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **38** : 1561—1566, 2005]

Reprint requests : Shigenori Sugihara Department of Gastroenterological Surgery, Shimonoseki Welfare Social Hospital

3-3-8 Kamishinchimachi, Shimonoseki, 750-0061 JAPAN

Accepted : March 30, 2005