

症例報告

食道原発 gastrointestinal stromal tumor の 1 例

門司労災病院外科

福島 正之 坂本 吉隆 佐藤 永洋 長尾 祐一

まれな食道原発 gastrointestinal stromal tumor (以下, GIST) を経験したので報告する. 症例は 61 歳の女性で, つかえ感が出現し, 上部消化管内視鏡検査にて食道粘膜下腫瘍を指摘された. 精査加療目的に当院紹介, CT・MRI にて下部食道に 6cm 大の分葉状の充実性腫瘍を認められた. 超音波内視鏡検査で固有筋層由来によるものが疑われた. 食道平滑筋腫疑いの診断で経過観察していたが, 6 か月後つかえ感が強くなったため, 開腹腫瘍摘出術を施行した. 70×70mm の被膜を伴う分葉状の腫瘍であった. 免疫染色にて c-kit, CD34 陽性, Desmin, S-100, α -SMA, Vimentin 陰性であり, GIST と診断された. 局所再発の可能性あり, 食道切除追加を含めた informed consent を行い, 現在, 嚴重に経過観察中である.

はじめに

消化管の間葉系腫瘍は, 筋原性腫瘍あるいは神経原性腫瘍に分類されていたが, 最近では, 免疫組織学的進歩により筋原性, 神経原性のどちらにも属さない gastrointestinal stromal tumor (以下, GIST) に分類されるものがでてきた. 今回, 我々はまれな食道 GIST の 1 例を経験したので報告する.

症 例

患者: 61 歳, 女性

主訴: つかえ感

既往歴: 糖尿病, 高血圧

現病歴: 2002 年頃より食べ物がつかえる感じが出現してきた. 2004 年 1 月中旬より症状が増悪し, 近医にて上部消化管内視鏡検査を受け, 食道粘膜下腫瘍を指摘された. 2004 年 2 月下旬に当院紹介され, 精査の結果, 平滑筋腫疑いであった. 本人の希望もあり経過観察していたが, つかえ感が強くなってきたため, 2004 年 6 月初旬に手術目的に入院となった.

入院時現症: 身長 150cm, 体重 48.4kg, 血圧 133/79mmHg, 脈拍 67/min, 結膜に貧血, 黄疸な

く, 表在リンパ節は触知しなかった. 腹部は平坦軟で圧痛なく, 肝脾は触知しなかった.

入院時検査所見: Table 1 に示す.

胸部単純 X 線写真: 縦隔に 6cm 大の表面平滑な mass shadow を認める (Fig. 1).

腹部 CT: 内部が不均一に造影される 64mm 大の食道粘膜下腫瘍で, 周囲臓器への浸潤傾向を認めなかった. 内部に一部石灰化を認めた.

食道 X 線検査: 下部食道に右側より 50mm にわたって表面平滑な圧排像を認め, 粘膜下腫瘍の所見であった. E-C junction とは 20mm 離れていた (Fig. 2).

MRI: T1, T2 強調像にて非特異的な延長性病変として描出され, 内部はサイズの割に比較的均一であった. 脂肪抑制下での MRI では信号強度が非常に強く, 周囲臓器との境界は明瞭であった (Fig. 3).

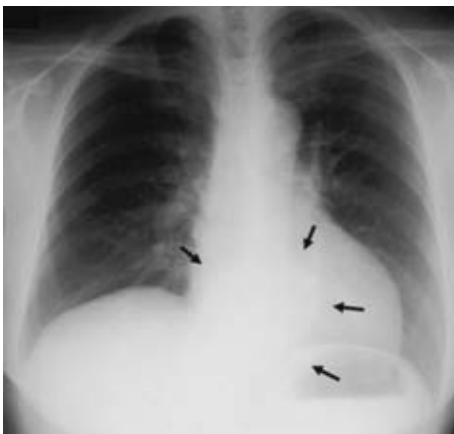
平滑筋腫疑いの診断にて経過観察していたが, 2004 年 6 月初旬につかえ感が強くなり, 再検査した.

腹部 CT: 68mm と既知の腫瘍は軽度増大傾向を認めた (Fig. 4).

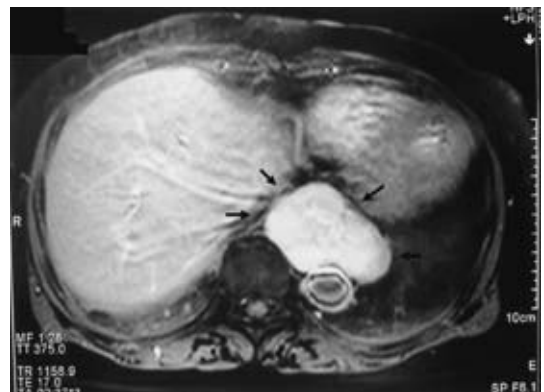
食道超音波内視鏡検査: 内部は比較的不均一で境界明瞭で固有筋層由来 (第 4 層) によるものが疑われた. また, 超音波内視鏡ガイド下の穿刺組

Table 1 Laboratory data on admission

| | |
|-----------------|------------------------------|
| Hematology | |
| WBC | 6,500 / μ l |
| RBC | 376×10^4 / μ l |
| Hb | 12 g/dl |
| Ht | 36 % |
| Plt | 22.1×10^4 / μ l |
| Tumor marker | |
| SCC | 0.6 ng/ml |
| NSE | 11 ng/ml |
| Blood chemistry | |
| TP | 6.2 g/dl |
| Alb | 4.1 g/dl |
| BUN | 11.3 mg/dl |
| Cre | 0.6 mg/dl |
| Na | 148 mEq/l |
| K | 3.6 mEq/l |
| Cl | 110 mEq/l |
| AST | 16 IU/l |
| ALT | 10 IU/l |
| ALP | 141 IU/l |
| LDH | 153 IU/l |
| AMY | 59 IU/l |
| T-Bil | 0.55 mg/dl |
| D-Bil | 0.25 mg/dl |
| T-chol | 167 mg/dl |
| TG | 115 mg/dl |
| Glu | 87 mg/dl |
| HbA1c | 6.0 % |

Fig. 1 Chest X-ray: There was a mass shadow (arrows) in the left lower lung field.

織針は、狭窄があり疼痛が強かったため、施行しなかった (Fig. 5).

Fig. 2 Barium esophagram : There was smooth filling defect in the lower thoracic esophagus.**Fig. 3** MRI (T2-weighted image) : MRI showed that there was a mass (arrows) with high signal, the organs adjacent to tumor were not invaded by the tumor.

つかえ感があり、狭窄症状が出現したため、2004年6月中旬に平滑筋腫疑いの診断にて開腹食道腫瘍摘出術を施行した。

手術所見：横隔膜食道裂孔部に腫瘍の主体があ

Fig. 4 CT : CT showed the solid tumor pressing against adjacent organs, with calcification.

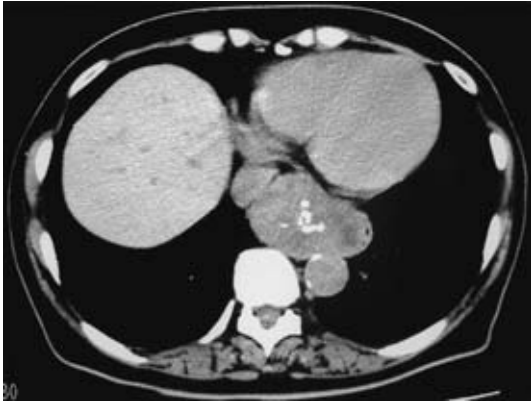


Fig. 5 Endoscopic ultrasonography : EUS demonstrated a hypoechoic heterogeneous mass, originated from the layer of muscularis propria in the lower thoracic esophagus.



り、腫瘍径も大きいため、開腹によるアプローチを選択した。開腹すると食道筋層に覆われた腫瘍が食道裂孔部より腹腔側に突出し、食道右側を主体として存在した。腹部食道にてテーピングし、薄くなった外縦筋を切開すると被膜を伴う分葉状で弾性軟の腫瘍を認め、被膜を損傷しないように縦隔方向に剥離していった。摘出後、内視鏡検査にて粘膜損傷のないことを確認し、外縦筋を吸収

Fig. 6 Operative finding : The laparotomy revealed a mass in the lower esophagus.

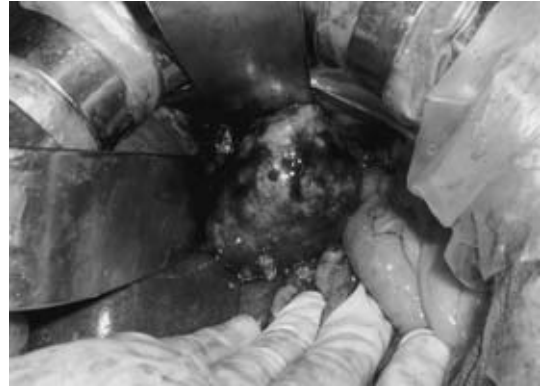
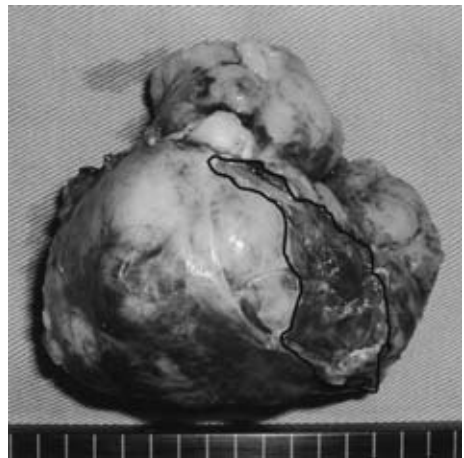


Fig. 7 Macroscopic appearance : The tumor, measured 70×70mm, was lobulated, well-demarcated, solid, and elastically firm. A black-line bordered area indicates the esophageal wall.

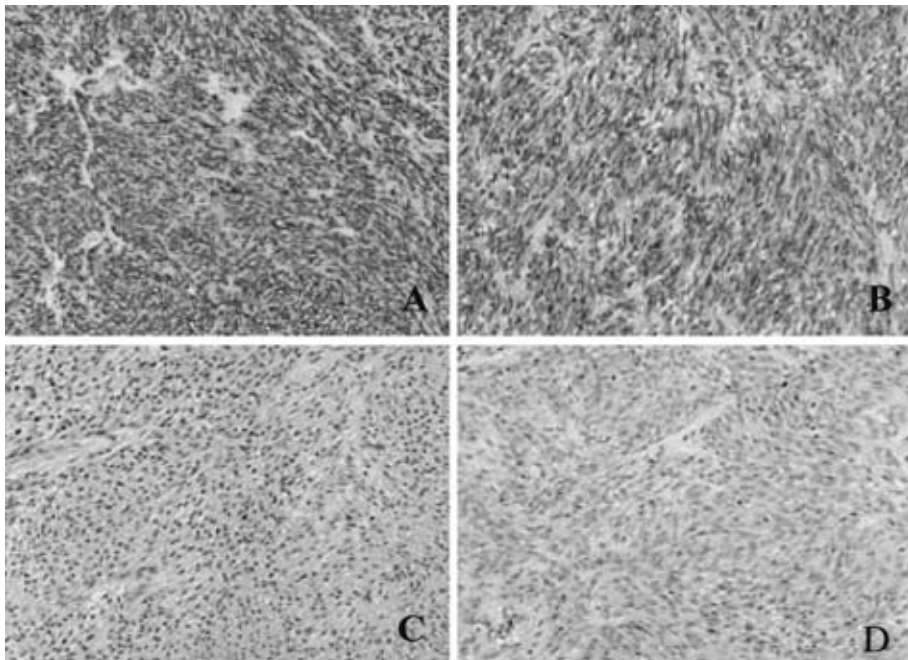


糸にて縫合し、手術を終えた (Fig. 6).

摘出標本肉眼所見：70×70mmの被膜を伴う分葉状の腫瘍で断面は充実性であった (Fig. 7).

病理所見：棍棒状核を有した紡錘形細胞の不規則な束状交鎖配列より構成され、免疫染色にてc-kit, CD34 陽性, Desmin, S-100, α -SMA, Vimentin 陰性であり、GISTと診断された。Mitosisの所見乏しく、sizeを考慮に入れると low grade malignancyと診断された (Fig. 8).

Fig. 8 Microscopic finding: Immunohistochemically, the tumor cells were positive for CD34 (A) and c-kit (B) and negative for S-100 (C) and α -SMA (D).



術後3日目に術後食道X線検査を試行し、狭窄や縫合不全のないことを確認した。食事開始し、経過良好にて術後11日目に退院となった。

病理の結果GISTであり、局所再発の可能性あり、食道切除追加を含めてinformed consentを施行し、現在、嚴重に経過観察中である。

本症例におけるc-kit mutationの検索を施行した。ホルマリン固定・パラフィンブロックより検索を行い、exon11に変異を認め、exon9, exon13, exon17には変異を認めなかった。

考 察

消化管の間葉系腫瘍(以下、GIMT)は、近年の免疫組織学的検索の進歩により、新たな概念として分類されるようになった。

Rosaiは、免疫組織学的手技を用いて①平滑筋細胞に分化を示すもの(smooth muscle type)②神経細胞に分化を示すもの(neural type)③平滑筋細胞・神経細胞の両方に分化を示すもの(combined smooth muscle-neural type)④いずれへの分化も示さないのも(uncommitted type)の4

つに分類した¹⁾。最近では、平滑筋細胞や神経細胞への明らかな分化を示さないもの(uncommitted type)をGISTと定義するのが一般的になってきている²⁾³⁾。

GIMTは胃・小腸に多く、食道・大腸には少ない。食道のGIMTは、ほとんどがsmooth muscle typeで他の消化管の胃・小腸・大腸に比べてGISTの頻度は非常に少ない⁴⁾。本症例の術前診断は固有筋層由来の平滑筋腫(smooth muscle type)疑いであったが、免疫染色にてc-kit, CD34陽性、S-100, α -SMA, Vimentin陰性であり、GISTであった。食道原発GISTは、非常にまれな疾患であり²⁾⁵⁾、1999年から2004年までの医学中央雑誌にて「食道」、「gastrointestinal stromal tumor」、「GIST」をkey wordに検索した文献およびそれらの引用文献を検索した結果、本邦では、17例の切除報告があるだけである^{6)~20)}(Table 2)。

食道粘膜下腫瘍の診断は、難渋することが多く、CTやMRIにおける造影効果によってある程度の質的診断になるが、平滑筋腫とGISTの鑑別は

Table 2 Reported case of GIST originating in the esophagus

| No. | Author | Reported year | Age (y) | Sex | c-kit | CD34 | Neural | Muscle |
|-----|--------------------------|---------------|---------|-----|----------|----------|------------------------|--------------------|
| 1 | Takeuchi ⁶⁾ | 1999 | 61 | M | positive | positive | | |
| 2 | 〃 | 〃 | 71 | M | positive | positive | | |
| 3 | Wada ⁷⁾ | 2000 | 63 | M | positive | positive | negative | negative |
| 4 | Kaneuchi ⁸⁾ | 2000 | 69 | F | positive | positive | α-SMA (-), desmin (-) | S-100 (-) |
| 5 | Iijima ⁹⁾ | 2001 | 71 | M | positive | positive | | |
| 6 | Akaike ¹⁰⁾ | 2001 | 68 | M | | | negative | negative |
| 7 | Yamanaka ¹¹⁾ | 2002 | 63 | F | positive | positive | α-SMA (-), desmin (-) | S-100 (-) |
| 8 | Nakano ¹²⁾ | 2002 | 55 | M | | positive | α-SMA (-) | S-100 (-) |
| 9 | 〃 | 〃 | 73 | M | | positive | α-SMA (-) | S-100 (-) |
| 10 | Hisahara ¹³⁾ | 2002 | 61 | M | positive | | | |
| 11 | Kamei ¹⁴⁾ | 2002 | 72 | F | positive | positive | α-SMA (-) | S-100 (-) |
| 12 | Hirono ¹⁵⁾ | 2002 | 84 | F | positive | positive | HHF-35 (±) | S-100 (±), NSE (+) |
| 13 | Yamabuki ¹⁶⁾ | 2003 | 66 | F | positive | positive | α-SMA (-) | |
| 14 | Kamiyama ¹⁷⁾ | 2003 | 48 | F | | | negative | negative |
| 15 | Kusumi ¹⁸⁾ | 2003 | | | | | negative | negative |
| 16 | Omoto ¹⁹⁾ | 2004 | 58 | M | positive | positive | desmin (-), HHF-35 (-) | S-100 (-) |
| 17 | Kobayashi ²⁰⁾ | 2004 | 59 | M | positive | negative | α-SMA (-) | S-100 (-) |

できなかった。確定診断には、組織診が必要である。最近では、超音波内視鏡ガイド下組織生検にて術前に診断されるようになってきた。今回、食道狭窄あり、超音波内視鏡挿入時の疼痛が強かったため施行しなかった。しかし、大きさや増大傾向より GIST も疑うべきであったと反省している。

手術のアプローチ法であるが、実際に経胸的アプローチと経腹・経食道裂孔的アプローチの選択に迷った。呼吸性に横隔膜の上下に移動するので、まず、経食道裂孔的アプローチを選択した。食道粘膜を大きく損傷した場合、開胸し食道切除へ移行できる体勢にしていた。

GIMT は、リンパ節転移率が低率である一方で、血行性転移や漿膜外浸潤部よりの播種転移が多いといわれている。GIMT は、一般にリンパ節転移はまれとされ、定型的リンパ節郭清は必要ないとされている⁸⁾。

肝転移は GIMT のもっとも頻度の高い転移形式である。肝転移は治癒切除を望めるのであれば、積極的に外科切除を行うべきと報告されている。

GIST の予後危険因子として腫瘍径 (大きさ)、病期 (転移・漿膜浸潤の有無)、腫瘍増殖指標 (mi-

totic index, PCNA, Ki-67, 変異 p53 発現) などがあげられる²¹⁾。本症例は、腫瘍径が 5cm 以上であるが、Mitosis の所見が乏しいので low grade malignancy と診断された。

最近、GIST に対するメシル酸イマチニブの有効性が報告されているが、c-kit 遺伝子の exon11, exon9 に変異があるものは、メシル酸イマチニブの有効性が高いといわれている²²⁾。本症例も exon11 に変異を認めた。

GIST は初回手術の局所のコントロールが大切と考えられるので、食道切除の方がより適切であったと考えている。しかし、食道切除は侵襲が大きく、食道切除の追加が必要かどうか議論の分かれるところであるが、現在十分な informed consent を施行し、外来にてフォロー中である。

文 献

- 1) Rosai J : Gastrointestinal tract : Ackerman's surgical pathology. Eighth edition. Mosby, St Louis, 1996, p645—693
- 2) 岩下明德, 大重要人, 原岡誠司ほか : gastrointestinal stromal tumor (GIST) の臨床病理. 胃と腸 **36** : 1113—1127, 2001
- 3) 猶本良夫, 山辻知樹, 白川靖博ほか : 食道の消化管観間葉系腫瘍. 外科治療 **90** : 870—877, 2004
- 4) 有馬美和子, 多田正弘, 田中洋一ほか : 消化管の

- 平滑筋性腫瘍, 神経性腫瘍, GIST の診断と治療 1) 食道. 胃と腸 **39** (増): 539—551, 2004
- 5) 大谷吉秀, 北島政樹: GIST (Gastrointestinal stromal tumor) の診断と治療. Pharm Med **22**: 51—56, 2004
 - 6) 竹内雅春, 豊坂昭弘, 中井謙之ほか: 食道平滑筋肉腫 (GIST) の2切除例. 日臨外会誌 **60**: 538, 1999
 - 7) 和田英見, 千木良晴彦, 加藤岳人ほか: 食道 GIST (Gastrointestinal stromal tumor) 3 切除例の検討. 中部外科会総会号 **36**: 78, 2000
 - 8) 金内直樹, 佐藤 徹, 安孫子正美ほか: 後縦隔腫瘍と術前診断した食道原発巨大 GIST の1手術例. 日呼外会誌 **14**: 82—87, 2000
 - 9) 飯島 信, 前沢千早, 佐藤信博ほか: 食道原発の Gastrointestinal stromal tumor. 日消外会誌 **34**: 71, 2001
 - 10) 赤池英憲, 宮坂芳明, 芦澤一喜ほか: 下縦隔に存在した食道・胃接合部 GIST の1例. 日臨外会誌 **62**: 584, 2001
 - 11) 山中澄隆, 遠藤千顕, 羽隅 透ほか: 食道発生 gastrointestinal stromal tumor の一例. 日呼外会誌 **16**: 90—93, 2002
 - 12) 中野達也, 望月 泉, 平泉 宣ほか: 食道原発 Gastrointestinal stromal tumor (GIST) 3 例の検討. 東北医誌 **114**: 221, 2002
 - 13) 久原 毅, 八木 誠, 中村敏夫ほか: 食道 GIST の1例. 高知市民病紀 **26**: 46—47, 2002
 - 14) 亀井 尚, 宮崎修吉, 宮田 剛ほか: 極めてまれな食道原発 GIST の1切除例. 日消外会誌 **51**: 239, 2002
 - 15) 広野靖夫, 藤島由佳, 村上 真ほか: 食道 malignant GIST の一例. 日消病会誌 **99** (増): 255, 2002
 - 16) 山吹 匠, 奥芝俊一, 北城秀司ほか: 胸腔鏡下に切除しえた食道 GIST の1例. 日臨外会誌 **64**: 512, 2003
 - 17) 神山久信, 川崎竜太, 呉川博計ほか: 食道 GIST の一例. 日本医放会誌 **63**: 115—116, 2003
 - 18) 久須美貴哉, 飯田洋也, 小林正彦ほか: 食道 GIST の1例. Jpn J Thorac Cardiovasc Surg **51** (増): 10, 2003
 - 19) 尾本健一郎, 平野 純, 佐藤之俊ほか: 染色体異常が証明された食道原発 GIST: 術前診断及び術式決定が困難であった一切除術. 日呼外会誌 **18**: 570—577, 2004
 - 20) 小林和明, 桑原明史, 渡辺直純ほか: 食道 GIST の1切除例. 日消外会誌 **37**: 1300, 2004
 - 21) Van Oosteron AT, Judson I, Verweij J et al: Safety and efficacy of (ST1571) in metastatic gastric intestinal stromal tumors. Lancet **358**: 1421—1423, 2001
 - 22) 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

A Case of Gastrointestinal Stromal Tumor Originating in the Esophagus

Masayuki Fukushima, Yoshitaka Sakamoto, Nagahiro Sato and Yuuichi Nagao
Department of Surgery, Moji Rosai Hospital

We report a relatively rare case of gastrointestinal stromal tumor (GIST) originating in the esophagus. A 61-year-old woman referred for dysphagia suspected of involving esophageal constriction was found in endoscopic examination to have a submucosal tumor of the lower thoracic esophagus. CT and MRI showed a solid tumor 6cm in diameter, suggesting leiomyoma originating in the esophagus. Six month later, when she had been reduced to a liquid diet, we extirpated the 70×70mm. Immunohistochemically, tumor cells were positive for c-kit and CD3 and negative for desmin, S-100, α -SMA, and vimentin. The definitive diagnosis was esophageal GIST. The tumor size suggested had low-grade malignancy.

Key words: gastrointestinal stromal tumor, esophagus

[Jpn J Gastroenterol Surg **39**: 440—445, 2006]

Reprint requests: Masayuki Fukushima Department of Surgery, Moji Rosai Hospital
3-1 Higashiminato-machi, Moji-ku, Kitakyushu, 801-8502 JAPAN

Accepted: November 30, 2005