

症例報告

直腸壁外性に有茎性発育した KIT 陰性 gastrointestinal stromal tumor の 1 例

あかね会土谷総合病院外科, 松山赤十字病院外科*, 広島大学第2外科**

川口 康夫 杉野 圭三 小島 康知* 西原 雅浩
矢野 将嗣 新原 亮 岡島 正純** 浅原 利正**

直腸壁から骨盤腔へ有茎性発育し, KIT 陰性を示した gastrointestinal stromal tumor (以下, GIST と略記) の 1 手術例を経験したので報告する. 症例は 76 歳の男性で, 主訴は特になし. 平成 15 年 5 月 CT で骨盤内腫瘍を指摘された. 画像検査で会陰部から骨盤腔にかけて約 10×6×5cm の多結節状腫瘍影が直腸外壁に接して存在し, CT density および MRI 信号強度より消化管粘膜下腫瘍が疑われた. 明らかな浸潤傾向やリンパ節腫大は認めなかった. 以上より, 直腸壁由来の GIST と診断した. 手術は経仙骨的に腫瘍を切除した. 腫瘍は乳白色多房性弾性軟であり, 直腸壁から有茎性に発育していた. 病理組織検査では紡錘形から多形性で核の大小不同の目立つ腫瘍細胞像を認めた. 免疫組織化学で KIT, S-100 陰性, CD34, desmin, SMA, vimentin 陽性を示し, 直腸原発の KIT 陰性 GIST と診断した.

はじめに

Gastrointestinal stromal tumor (以下, GIST と略記) は全消化管切除腫瘍の 0.5~1% 程度のまれな腫瘍である. 組織学的には主に紡錘形細胞の束状増生よりなり, 免疫組織化学では KIT 蛋白質を発現, あるいは KIT 陰性であれば少なくとも CD34 蛋白質を発現する, 消化管間葉系腫瘍の大部分を占める一つの腫瘍単位とみなされている¹⁾.

今回, 直腸に発生した GIST を経仙骨的に切除した. 免疫組織化学で KIT 陰性を示した GIST の 1 例を経験したのでこれを報告する.

症 例

患者: 76 歳, 男性

主訴: 特になし.

既往歴: 平成 15 年 5 月腹部大動脈瘤に対して人工血管置換術を行った.

家族歴: 特記事項なし.

現病歴: 平成 15 年 5 月腹部大動脈瘤の経過観察目的に施行された CT で骨盤内腫瘍を指摘された. 5 月末, 腹部大動脈瘤人工血管置換術を受け

た. このとき腫瘍は骨盤深部に存在し, 経腹的操作のみで 1 期的腫瘍切除は困難と判断した. 同年 7 月, 骨盤腫瘍手術目的に当科入院した.

入院時現症: 身長 163cm, 体重 83kg, BMI 31.2. 高度の肥満を認める. 直腸診で粘膜面からは明らかな異常を認めない.

血液生化学検査: 末梢血液一般検査, 生化学検査に異常を認めなかった.

腹部 CT および MRI: 会陰部から骨盤腔にかけて, 境界明瞭な約 10×6×5cm の多結節状軟部陰影が直腸壁に接して存在した (Fig. 1A, B). 明らかな浸潤傾向やリンパ節腫大は認めなかった.

大腸内視鏡検査: S 状結腸, 上部直腸に径数 mm のポリープ (腺腫) を認めるのみであった (Fig. 2A).

血管造影検査: 内腸骨動脈からの選択的造影では tumor stain は認められず, hypovascular であった (Fig. 2B).

以上より直腸壁由来の GIST を疑い, 2003 年 7 月手術を施行した.

手術所見: 全身麻酔下に Jack knife position で経仙骨的アプローチによる手術を開始した. 仙骨

Fig. 1 Abdominal computed tomography (CT: A) and magnetic resonance imaging (MRI: B) demonstrated a large mass located on rectum from pelvis to perineum (arrows: A, B).

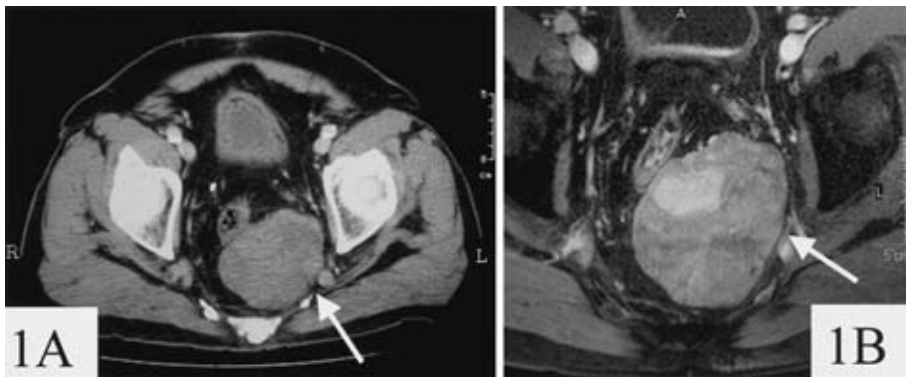
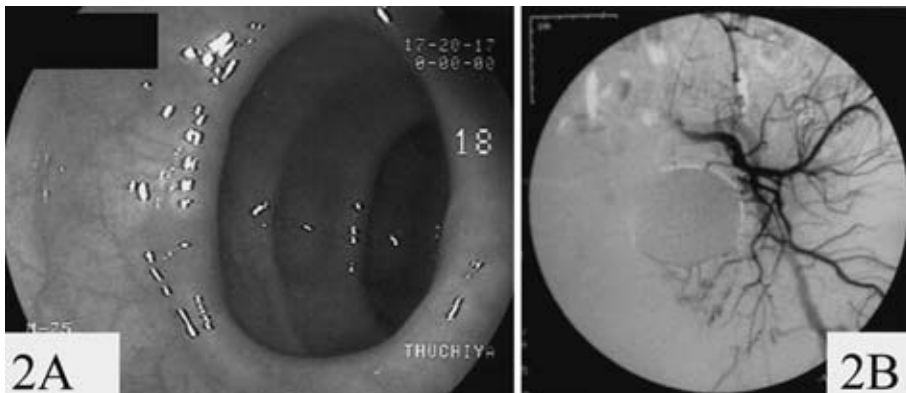


Fig. 2 Coloscopic examination (A) showed no tumor and intact rectal mucosa. Angiography (B) did not show tumor stain, and suggested hypovascular tumor.



側方から切開し、大殿筋および肛門挙筋群を切離すると腫瘍に到達した。直腸を確認するためにWaldeyer 筋膜を切開し、直腸壁を露出した。腫瘍は乳白色多房性弾性軟であり、直腸壁から有茎性に発育していた (Fig. 3A, B)。腫瘍尾側を周囲より剥離していくと、徐々に頭側まで創外へ引き出し、切除することができた (Fig. 4A, B)。

病理組織検査：腫瘍径は $10 \times 9.5 \times 4.0$ cm で、組織像は紡錘形から多形性で核の大小不同の目立つ腫瘍細胞と (Fig. 5A, B)、5 個以上/400 倍 50HPF の核分裂を認めた。免疫組織化学では KIT 陰性、CD34 陽性、desmin 陽性、S-100 陰性、vimentin

陽性 (Fig. 6A~D)、SMA 陽性。以上より、KIT 陰性 GIST と診断した。

術後経過：術翌日より活発に歩行し、経過は極めて良好であり、術後 15 日目に退院した。2005 年 1 月現在、再発兆候を認めず外来通院中である。

考 察

本症例は骨盤内腫瘍として発見され、画像検査所見から消化管原発腫瘍と考えられた。鑑別疾患には悪性リンパ腫、カルチノイドなどが考慮された。可能であれば組織採取による病理組織診断を待たなくてはならないが、直腸内腔は正常粘膜であり組織生検は困難であった。そこで、直腸内腔

Fig. 3 The tumor was removed by trans-sacral approach (A). This tumor had stalk from the wall of rectum (arrow : B).

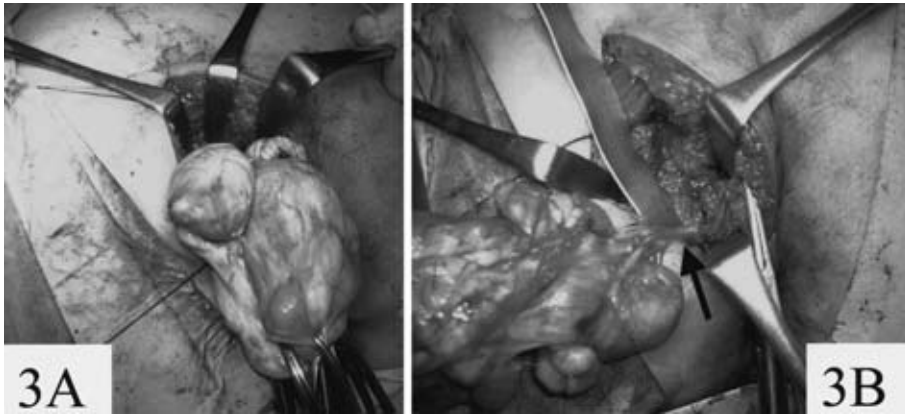
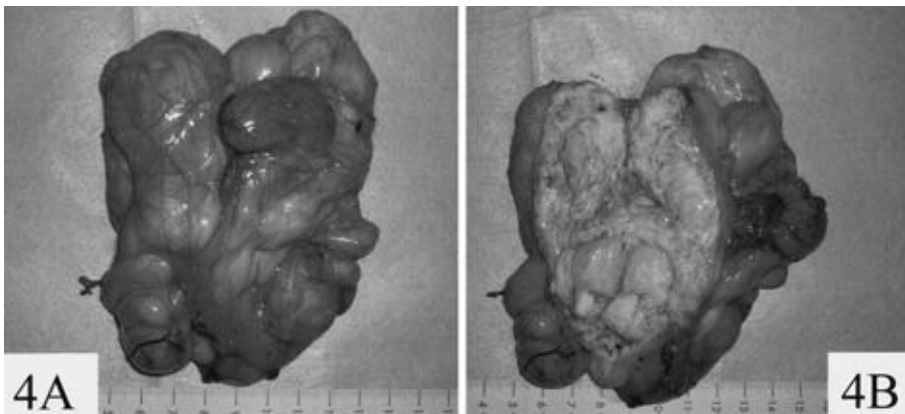


Fig. 4 The tumor showed milky white, multinodular shape and elastic soft.



は正常粘膜であること、画像検査上直腸壁より連続している消化管粘膜下腫瘍であること、粘膜下腫瘍の中では GIST の頻度が最も高いことから、直腸由来の GIST と術前診断した。

術前検査から、腫瘍は下部直腸壁より管外性に発育しており、周囲浸潤を認めないと判断した。また、患者が腹部大動脈人工血管置換術後であり、腹腔内および後腹膜腔の汚染を避けなければならないこと、そして強い肥満体型のため経腹的アプローチでは骨盤深部に存在する腫瘍に対して操作が困難と予想されることから、経仙骨のアプローチにより手術を行った。これにより、直腸壁と腫

瘍の連続性を確認し、腫瘍を完全に切除することができた。GIST はリンパ節転移が少ないことからリンパ節郭清は必要ないとされている²⁾³⁾。このため、郭清を必要としない下部直腸 GIST に対しては、経仙骨的アプローチは考慮されてもよい方法であり、また開腹術に比べて手術侵襲が小さく、術後回復が速やかであることから有用な術式と考えられた。摘出標本は KIT 陰性を示す一方で CD34 陽性を示すことから、直腸原発 KIT 陰性 GIST と診断した。

GIST は一般的に消化管粘膜下腫瘍として診断され、その発育形態は管内型、管外型、壁内型、

Fig. 5 Microscopical findings of resected specimen demonstrated that the tumor was composed of spindle or multi shaped cells and they had disproportionate nuclei. (A: H&E, $\times 100$, B: H&E, $\times 100$)

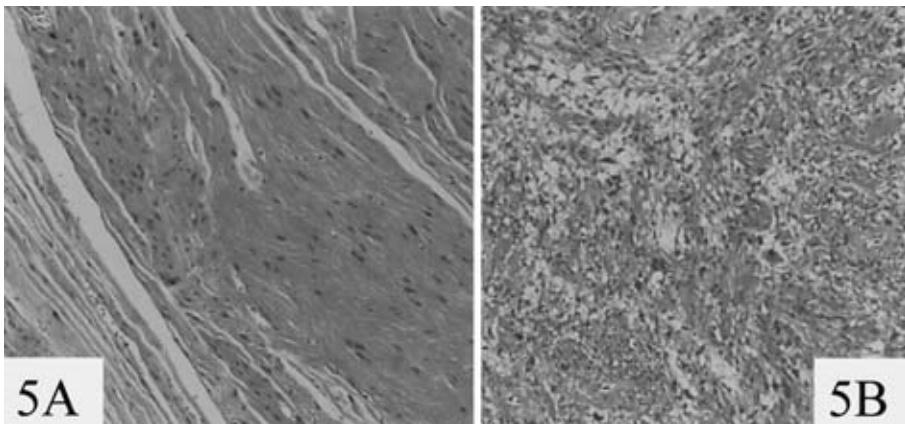
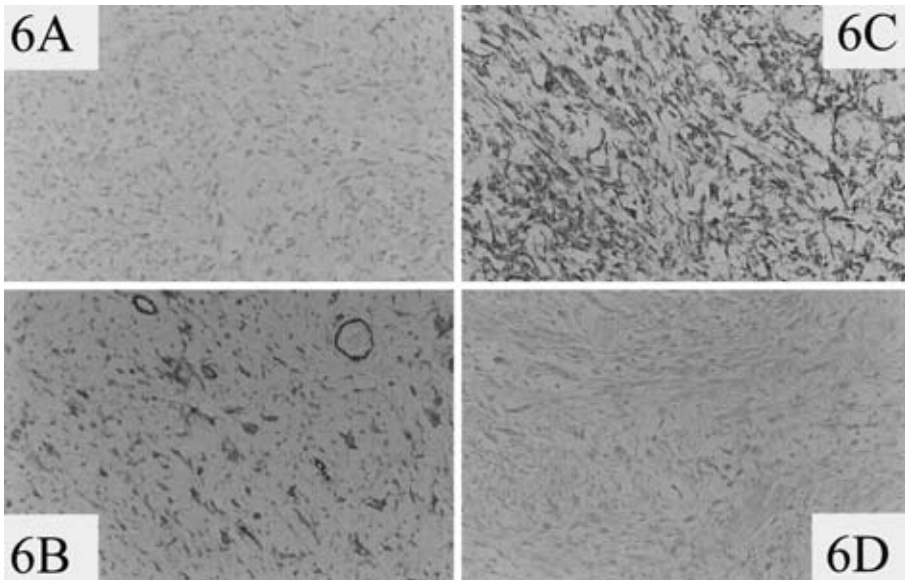


Fig. 6 Immunohistochemically, the tumor cells expressed CD34 and desmin, however not expressed KIT and S-100. (A: KIT staining, $\times 200$, B: CD34 staining, $\times 200$, C: desmin staining, $\times 200$, D: S-100 staining, $\times 200$)



混合型を示し、これを反映して、臨床症状も無症状のものから出血、急性腹症を来たすものまでさまざまである。本例は管外型であったため無症状に経過したものと考えられる。同様に管外型に発育して無症状に経過し、上腹部を占める巨大腫瘍

として発見された胃 GIST 例も報告されている⁴⁾。医学中央雑誌で「GIST」「有茎性」をキーワードとして 1995 年 1 月から 2005 年 1 月まで検索したところ、38 例の報告がみられ、そのうち直腸原発は本例を含めて 2 例、さらに管外型発育を示したも

のは本例のみであった。臓器別には胃(60~70%)・小腸(25~35%)・大腸(5%)・食道(2~3%)の順に好発し⁵⁾、治療法に関連してその分類にはレセプター型チロシンキナーゼである KIT 発現の有無が重要な役割を果たす。病理学的には多くは紡錘状形態を示し、上皮様形態を含む場合もあり、ときに核周囲に空胞状変化を示すことがある。消化管間葉系腫瘍は免疫組織化学上、KIT, desmin, S-100 により分類され、KIT や CD34 が陽性であれば GIST と診断される^{6)~8)}。

GIST の発生はカハールの介在細胞(interstitial cells of Cajal: 以下、ICC と略記)に由来すると考えられている⁶⁾⁹⁾。一方、消化管には KIT 陰性の ICC が存在することが知られており¹⁰⁾、本症例 GIST はこの KIT 陰性 ICC に由来したものとも考えられる。

一般に、KIT をコードする癌原遺伝子である c-kit 遺伝子の cDNA 全翻訳領域を検索しても変異のない GIST が約 10% 存在することが知られており¹¹⁾、これらの c-kit 変異陰性 GIST の約半数(約 5%)に KIT と同じレセプター型チロシンキナーゼをコードしている PDGFR α 遺伝子の機能獲得性突然変異があることが報告された¹²⁾¹³⁾。PDGFR α は KIT と構造的に類似し、そのシグナル伝達経路も多くは共通すると考えられている。

慢性骨髄性白血病の治療薬である Imatinib mesylate は KIT や PDGFR に対しても特異的にチロシンキナーゼ活性を抑制する分子標的薬であり、GIST に対しても臨床応用されている。しかし、傍細胞膜領域に変異を有する KIT や PDGFR α の恒常的活性化は有効に抑制するものの、チロシンキナーゼ II 領域の c-kit codon 816 と PDGFR α codon 842 の point mutation に対しては、活性化をほとんど抑制できないことが示されている¹³⁾¹⁴⁾。KIT 陰性例への有効性も示されていない。現在、GIST と診断される腫瘍の多くは、傍細胞膜領域を中心とする c-kit 遺伝子に機能獲得性突然変異を持ち、それによる KIT の活性化が腫瘍発生に中心的役割を果たしていると考えられている。しかし、前述した Imatinib mesylate 無効

例の GIST に対してはいまだ有効な治療薬は見出されておらず、手術療法に頼らざるをえない。進行再発例や Imatinib mesylate 耐性例を含めて今後の治療法発展が望まれる¹⁵⁾¹⁶⁾。

本論文の要旨は、第 59 回日本消化器外科学会定期学術総会(2004 年 7 月 鹿児島)において発表した。

文 献

- 1) Fletcher CD, Berman JJ, Corless C et al: Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* **33**: 459-465, 2002
- 2) 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
- 3) Walsh TH, Mann CV: Smooth muscle neoplasms of the rectum. *Br J Surg* **71**: 597-599, 1984
- 4) 小島康知, 田中恒夫, 土肥雪彦ほか: 脂肪組織の併存を認めた胃巨大 gastro-intestinal stromal tumor の 1 例. *外科* **67**: 221-225, 2005
- 5) Miettinen M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* **438**: 1-12, 2001
- 6) 西田俊朗, 廣田誠一: GIST Educational Book. メディカルビュー社, 東京, 2003, p7-44
- 7) 山村義孝: GIST (gastrointestinal stromal tumor) の現況. *臨外* **59**: 126-128, 2004
- 8) 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
- 9) Kitamura Y, Hirota S, Nishida T: Gastrointestinal stromal tumor (GIST): a model for molecule-based diagnosis and treatment of solid tumors. *Cancer Sci* **94**: 315-320, 2003
- 10) Torihashi S, Hirotsawa M, Watanabe Y: c-Kit immunoreactive interstitial cells in the human gastrointestinal tract. *J Auton Nerv Syst* **75**: 38-50, 1999
- 11) Rubin BP, Singer S, Tsao C et al: KIT activation is ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* **61**: 8118-8121, 2001
- 12) Heinrich MC, Corless CL, Duensing A et al: PDGFR α activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* **299**: 708-710, 2003
- 13) Hirota S, Ohashi A, Nishida T et al: Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor α gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology* **125**: 660-667, 2003
- 14) Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD et al: Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* **23**: 4342-4349, 2003

15) 佐久間祐司, 櫻井信司: 狭義の GIST の分子生物学的特徴. 胃と腸 39: 405—411, 2004

16) 小暮道彦, 寺島雅典, 後藤満一: 再発消化管間葉系腫瘍の治療. 外科治療 90: 896—901, 2004

A Case of C-kit-negative Rectal Gastrointestinal Stromal Tumor with Stalk

Yasuo Kawaguchi, Keizo Sugino, Yasutomo Ojima*, Masahiro Nishihara, Masatsugu Yano, Ryo Shinhara, Masazumi Okajima** and Toshimasa Asahara**
Department of Surgery, Akane Foundation Tsuchiya General Hospital
Department of Surgery, Matsuyama Red-cross Hospital*
Second Department of Surgery, Hiroshima University School of Medicine**

A pelvic tumor was detected as an incidental finding of computed tomography (CT) in an asymptomatic 76-year-old man. CT and magnetic resonance imaging examinations revealed extension of the 10×6×5cm tumor from the pelvis to the perineum. The tumor was multinodular in shape and exhibited exoluminal growth from the rectum. No invasion by the tumor or enlarged lymph nodes were detected. These findings suggested a submucosal tumor, probably a gastrointestinal stromal tumor that arose from the rectal wall. The tumor was removed by a trans-sacral approach. It appeared milky white, multinodular in shape, and elastic soft, and it was attached to the wall of the rectum by a stalk. Histological examination revealed spindle- or pleomorphic-tumor cells containing disproportionate nuclei. Immunohistochemical examination revealed that the tumor cells expressed CD34, desmin, SMA, and vimentin, but not KIT and S-100. We therefore diagnosed the tumor as a c-kit-negative gastrointestinal stromal tumor of the rectum.

Key words : gastrointestinal stromal tumor, rectum, exoluminal

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 39 : 516—521, 2006]

Reprint requests : Yasuo Kawaguchi Department of Surgery, Akane Foundation Tsuchiya General Hospital
1260-3-A1 Saijouhigashi, Saijou-cho, Higashihiroshima, 739-0042 JAPAN

Accepted : October 19, 2005