

症例報告

大量の血性腹水を伴った胃壁外発育型 gastrointestinal stromal tumor の1例

都立大塚病院外科, 東京医科大学外科学第3講座*

鶴田 博美 濟陽 高穂 岡村 孝 袴田 安彦
久保内健生 森 健一郎 吉村 哲規 村山 忠雄
土田 明彦* 青木 達哉*

症例は60歳の男性で、2004年2月頃から腹部膨満を自覚するようになり、4月下旬に食思不振のため前医に入院したところ、大量の腹水を伴う腹部腫瘤を指摘され、当院に転院となった。腹部CTで胃壁に接する約12cmの腫瘤と大量の腹水貯留を認め、腹腔穿刺による性状は暗血性であった。腹水除去により全身状態が改善したところで腫瘍摘出を含めた幽門側胃切除術を行った。肉眼検査的に腫瘍は暗赤色調で、胃大彎より発生し壁外性に発育していた。病理組織ではKIT弱陽性、CD34陰性のGIST（類上皮型）であり、遺伝子検索においてPDGFR α 遺伝子のexon 18に点突然変異が認められた。術後経過は良好であり腹水の再貯留なく、現在まで再発の徴候を認めていない。GISTでは臨床的に腹水貯留を来すことはほとんどなく、本症例はまれな1例と考えられたため、文献的考察とともに報告する。

はじめに

今回、我々は大量の血性腹水で発症し診断に難渋した胃壁外発育型のgastrointestinal stromal tumor（以下、GIST）の1例を経験した。GISTに関する報告は近年多くみられるが、大量の血性腹水を伴ったGIST症例の報告はほとんどなく、文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：60歳、男性

主訴：腹部膨満

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：2004年2月頃より腹部膨満を自覚していたが、腹部膨満の増悪のため食餌摂取困難となり前医に入院したところ、大量の腹水を伴う腹部腫瘤を指摘され、当院に転院となった。

入院時現症：身長175cm、体重83.9kg、血圧135/70mmHg、脈拍78回/分、体温36.9℃。眼瞼

結膜に貧血を認めた。眼球結膜に黄疸なし。腹部は著しく緊満し、臍高での腹囲は99cmであったが腫瘤は触知せず、自発痛・圧痛は認めなかった。しかし、下腿浮腫を認めた。

入院時血液検査所見：RBC 245×10^4 /ml、Hb 8.7g/dl、Hct 26.9%と貧血を認めた。FDP 22.5mg/dlと高値であったが、他の凝固系は正常であり、TP 5.6g/dl、ALB 3.3g/dlと低蛋白・低アルブミン血症を認めた。腫瘍マーカーは正常値であった（Table 1）。

上部消化管内視鏡検査：胃粘膜に所見を認めず、大彎に緩やかな壁外性圧排を認めた。

腹部CT：胃・膵臓・腸管に接する境界明瞭な約14cmの内部不均一な腫瘤と多量の腹水を認めた（Fig. 1a）。

腹部MRI：T1強調画像で内部に高信号域を伴う低信号域の腫瘤を認め、腫瘤内出血が示唆された（Fig. 1b）。

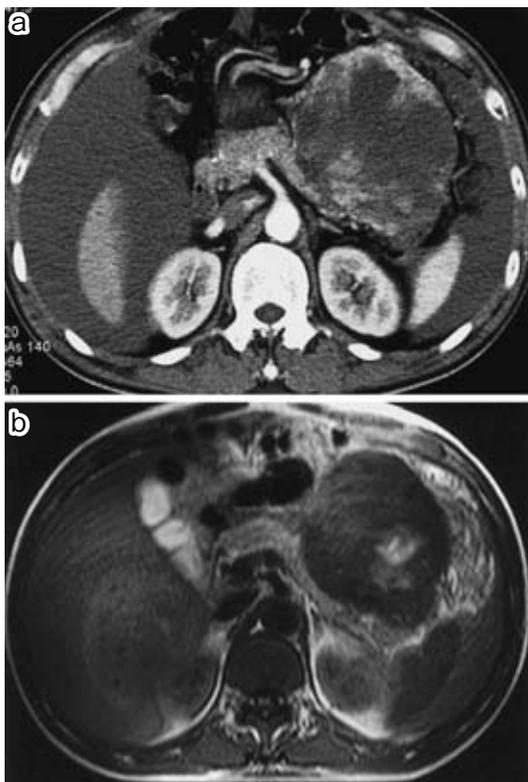
腹部血管造影検査：腫瘤の血流は主に上腸間膜動脈の分枝と右胃大網動脈から流入していた（Fig. 2）。

<2006年3月22日受理>別刷請求先：鶴田 博美
〒160-0023 新宿区西新宿6-7-1 東京医科大学外
科学第3講座

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	4,900 /ml	TP	5.6 g/dl	AST	24 IU/l
RBC	245×10 ⁴ /ml	ALB	3.3 g/dl	ALT	13 IU/l
Hb	8.7 g/dl	BUN	11.2 mg/dl	LDH	232 IU/l
Hct	26.9 %	Cre	0.8 mg/dl	CPK	123 IU/l
Plt	38.6×10 ⁴ /ml	Na	139 mEq/l	AMY	63 IU/l
PT	95 %	K	4.0 mEq/l	GLU	100 mg/dl
PT-INR	1.02	Cl	102 mEq/l	CRP	1.11 mg/dl
APTT	35 sec	Ca	8.4 mg/dl	CA19-9	0.9 ng/ml
FDP	22.5 mg/dl	T-Bil	1.4 mg/dl	CEA	2.9 U/ml
AT-III	92.8 %	I-Bil	1.1 mg/dl		

Fig. 1 a : Abdominal CT showed a tumor 14cm in size with a heterogeneous inner structure in the left upper abdomen and massive ascites. b : Abdominal MRI showed low intensity mass within high intensity area which revealed hemorrhage.



治療経過：入院当初は腹部緊満が著しく，横隔膜挙上による呼吸不全，下腿浮腫の存在など全身状態不良で手術は困難であった。このため，高カロリー輸液，利尿剤，アルブミンの投与に加え，

Fig. 2 Tumor staining from the right gastroploic artery and periphery of SMA was demonstrated on SMA angiography.



Fig. 3 Dark red tumor 14cm in size with exogastric growth shows no tumor rupture.



20日かけて合計14.5lの腹水排液を行った。腹水の性状は暗血性でHb 5.5g/dl，Ht 18.6%であり，細胞診はclass II，細菌培養は陰性であった。保存的治療により下腿浮腫の軽減，腹囲減少，Hbは10.3g/dlまで上昇を認めるなど，全身状態の改善を認めたため，同年6月に手術を施行した。

手術所見：開腹時，血性腹水を5,700ml認めた。明らかな腹膜播種，肝転移，リンパ節転移を認めず。胃体下部大彎後壁に接して約14cmの暗赤色

Fig. 4 a, b The histological findings was gastrointestinal stromal tumor, epithelioid type.

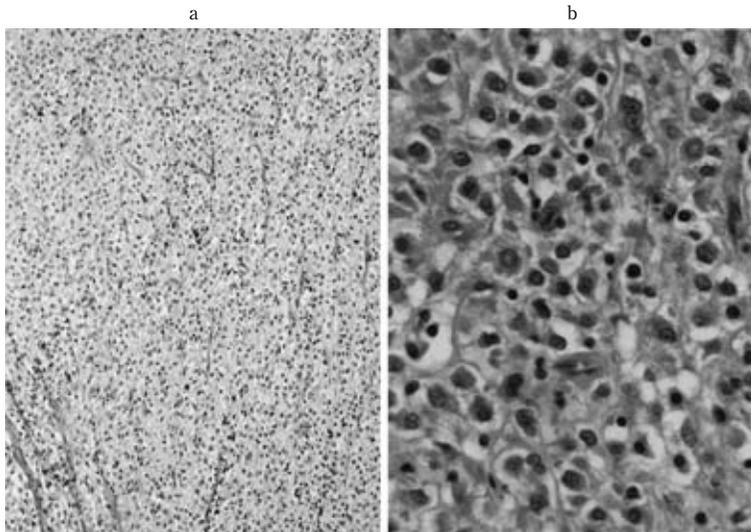
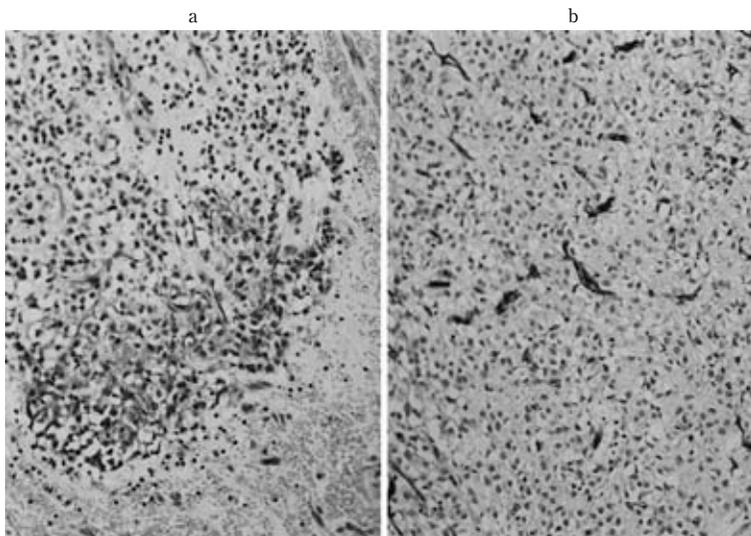


Fig. 5 The immunohistochemical study showed the tumor cells was stained weakly focally for KIT (a), but CD34 was negative (b).



の軟らかい腫瘍を認め、幽門側胃切除を行った。

摘出標本検査所見：腫瘍は切除胃体下部の大彎に連続し、壁外性に発育していた。大きさは14×11×8cmで、被膜に覆われ大網が癒着していたが、被膜の破綻は認めなかった (Fig. 3)。

病理組織学的検査所見：好酸性で明るい胞体を有する類円形の腫瘍細胞がシート状、胞巣状に増

殖していた。間質は血管が多く、出血・粘液変性・壊死が目立っていた。核分裂像は高倍率50視野で3~4個認められた (Fig. 4a, b)。リンパ節転移は認めなかった。免疫組織学染色ではKIT弱陽性、CD34陰性、vimentin陽性、 α -smooth actin陰性、S-100 protein陰性であり、類上皮型のGISTと診断された (Fig. 5a, b)。

Table 2 A point mutation of PDGFR α was detected in exon 18

c-kit exon9, exon11, exon13, exon17	No change		
PDGFR α exon12	No change		
exon18	codon837	Point mutation	TTT \rightarrow TTC
	codon842	Point mutation	GAC \rightarrow TAC
exon18 codon 830 sequence	AAA ATT GTG AAG ATC TGT GAC TTT GGC CTG GCC AGA GAC ATC ATG CAT GAT TCG AAC TAT GTG	840	850
sample	TTC	TAC	

遺伝子解析：パラフィン包埋切片からゲノム DNA を抽出して検索した。c-kit 遺伝子は exon 9, 11, 13, 17 のいずれにも変異を認めなかった。また、platelet-derived growth factor receptor α (以下、PDGFR α) 遺伝子の exon 12 には変異を認めなかったが、exon 18 の codon 837, 842 に point mutation を認めた (Table 2)。

術後経過：術後の経過は良好であり、腹水の再貯留を認めなかった。現在、術後1年以上を経過しているが、再発の徴候なく健在中である。

考 察

GIST は 1983 年に Mazur ら¹⁾より、消化管に発生する間葉系細胞由来の腫瘍として提唱された概念である。1998 年に Hirota ら²⁾は c-kit 遺伝子の突然変異が GIST の組織発生に関係し、その遺伝子産物である KIT が特異的なマーカーとして発現していること、および発生学的に Cajal の介在細胞由来であることを示した。さらに近年、約 5% の GIST で PDGFR α 遺伝子の突然変異が見られることが明らかとなり、c-kit 遺伝子と同様の機序での腫瘍発生が考えられている^{3,4)}。

GIST の組織像は、主に紡錘形細胞の錯綜からなる腫瘍 (紡錘形細胞型) のことが多いが、上皮様細胞の増生からなる病変 (類上皮型) もみられ、国立がんセンターの統計では、211 例の GIST で 75% が紡錘形細胞型、18% が混合型、7% が類上皮型と報告されている⁴⁾。PDGFR α 遺伝子変異をもつ GIST は、ほとんどが胃に発生し類上皮型の形態を呈すること、また KIT の発現は陰性ないし弱陽性になることが多いとされる⁴⁾。一方、PDGFR α 遺伝子の変異において、本症例に認め

られたようなチロシンキナーゼ II 領域をコードする exon 18 の変異は、GIST の治療薬であるイマチニブに対し初期耐性を得やすいとされており、特に exon 18, codon 842 の point mutation に対しては活性化をほとんど抑制できないとの報告がある^{5,6)}。

消化管壁外性に発育する GIST は無症状のことが多いが、臨床症状を伴う場合は、腹痛・消化管出血・腫瘍触知などが主たる症状であり、腹膜播種を伴った症例でも腹水貯留を来すことはほとんどない^{7,8)}。近年の報告で腹水貯留を来した症例も散見されるが、大部分が腫瘍の破綻による腹腔内出血に伴うものであり、症状の出現は比較的短期間であった⁹⁻¹²⁾。これに対し、本症例は緩徐な腹水貯留として発症しており、また腫瘍の破綻も認められなかったため、これらの急性出血に伴う血性腹水の貯留とは異なる機序が考えられた。このため、医学中央雑誌で、胃の間葉系腫瘍に 11 以上の腹水を伴った症例としてキーワードを「平滑筋肉腫又は平滑筋腫又は GIST」と「腹水」で 1983 年から 2004 年までの間で検索を行ったところ、本邦報告例は自験例が 5 例目であった¹³⁻¹⁶⁾ (Table 3)。奥田ら¹³⁾は約 10 l の血性腹水を伴った胃平滑筋肉腫の 1 例を報告しているが、その機序として腫瘍から腹腔内に漏出した出血および腫瘍内の壊死物質により反応性に腹水が貯留したと推察している。また、福原ら¹⁴⁾は血性胸水 2,100ml、腹水 1,450ml を伴った 1 例を報告し、血管に富む腫瘍内圧の上昇による破裂または血性滲出が一因となり、卵巣腫瘍における Meigs 症候群と同様の機序が関与したと報告している。本症例における血性

Table 3 Reported cases of GIST with massive ascites

	Author (year)	Age Sex	Symptoms	Tumor size	Operation	Amount of ascites	Symptom duration	Histology
1	Okuda ¹³⁾ (1994)	71 M	Abdominal distention	10.5 cm	Distal gastrectomy	10 l	3 month	leiomyosarcoma
2	Fukuhara ¹⁴⁾ (1995)	51 M	Abdominal distention	17 cm	Partial resection	1.45 l (pleural effusion 2.1 l)	3 month	Epithelioid leiomyosarcoma
3	Shiotani ¹⁶⁾ (1998)	73 M	Abdominal distention	10 cm	Partial resection	2 l	2 month	leiomyosarcoma
4	Terada ¹⁵⁾ (2004)	53 M	Abdominal distention	10 cm	Partial resection	6 l (pleural effusion 3 l)	6 month	GIST
5	Our case	60 M	Abdominal distention	14 cm	Distal gastrectomy	19.5 l	6 month	GIST (epithelioid type)

腹水貯留の原因も同様に、増大した腫瘍内の出血による内圧上昇が誘引となって緩徐な血性滲出が起り、反応性に腹水が貯留した機序が考えられるとともに、低アルブミン血症がその病態を助長した可能性も考えられた。腹水貯留の原因として、一般に門脈圧亢進、ネフローゼなどの腎疾患、電解質異常、肺炎、結核性腹膜炎などがあげられるが、本症例を含めたいずれの症例においても他に腹水の原因となるような病態の併存はなく、腫瘍摘出後は腹水の再貯留を認めていない。大量の血性腹水を伴った症例でも間葉系腫瘍が疑われるようであれば、治療切除となる可能性も高く、全身状態が許さざり積極的に切除を行うことが望ましいと考えられた。

なお、本論文の要旨は第60回日本消化器外科学会定期学術総会(2005年7月、東京)において発表した。

文 献

- Mazur MT, Clark HB : Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 7 : 507—519, 1983
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al : Gain-of-function mutations of *c-kit* in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 279 : 577—580, 1998
- Heinrich MC, Corless CL, Duensing A et al : PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 299 : 708—710, 2003
- 長谷川匡, 田代 敬, 関根茂樹ほか : 消化管粘膜下腫瘍の病理 組織分類 (GIST の概念を含めて). *胃と腸* 39 : 396—404, 2004
- Hirota S, Ohashi A, Nishida T et al : Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in human gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology* 125 : 660—667, 2003
- 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
- 川口 実 : GIST—頻度と臨床症状. 上西紀夫編. 消化器病セミナー 88 消化管間葉系腫瘍 (GIST) の病態・診断・治療—新しい視点. へるす出版, 東京, 2002, p99—105
- 西田敏郎 : 消化管間葉系腫瘍の臨床診断と悪性度診断. *外科治療* 90 : 847—854, 2004
- 河原邦光, 元井 信, 太田 保ほか : 腹腔内出血をきたした有茎性ポリープ様の胃原発 gastrointestinal stromal tumor の 1 例. *癌の臨* 45 : 357—361, 1999
- 星野 豊, 寺島信也, 後藤満一ほか : 腹腔内出血を来した gastric stromal tumor の 1 例. *日臨外会誌* 60 : 2104—2108, 1999
- 久瀬雅也, 富田 隆, 勝峰康夫ほか : 腹腔内出血で発症した胃 stromal cell tumor の 1 例. *日臨外医会誌* 60 : 1421, 1999
- 浦山雅弘, 原 隆宏 : 腹腔内出血をきたした胃 stromal tumor (GIST) の 1 例. *日腹部救急医会誌* 22 : 999—1003, 2002
- 奥田純一, 関川敬義, 小河原忠彦ほか : 大量の血性腹水を伴った胃平滑筋肉腫の 1 例. *日臨外医会誌* 27 : 2428—2432, 1994
- 福原謙二郎, 中尾量保, 中原正明ほか : 血性胸・腹水を伴った胃外発育型の胃類上皮平滑筋腫の 1 手術例. *日臨外医会誌* 56 : 81—85, 1995
- 寺田琴江, 真船健一, 赤井 淳ほか : GIST 摘出により多量の胸・腹水が消失した一例. *日外科系連会誌* 29 : 562, 2004
- 塩谷恵一, 岩崎 茂, 鈴木英雄ほか : 血性腹水を伴った壁外性胃平滑筋肉腫の 1 例. *日臨外会誌* 59 : 461, 1998

A Case of Extraluminally growing Gastrointestinal Tumor of the Stomach with Massive Bloody Ascites

Hiromi Tokita, Takaho Watayou, Takashi Okamura, Yasuhiko Hakamada,
Takeo Kubouchi, Kenichirou Mori, Tetsunori Yoshimura, Tadao Murayama,
Akihiko Tsuchida* and Tatsuya Aoki*

Department of Surgery, Tokyo Metropolitan Ohtsuka Hospital
Third Department of Surgery, Tokyo Medical University*

In February 2004, a 60-year-old man noticing abdominal distension was admitted for difficulty in oral intake. He was found to have an abdominal tumor with massive bloody ascites. Computed tomography showed a mass about 12cm in diameter in the upper abdomen with massive ascites, which was removed by abdominal puncture. Distal partial gastrectomy was conducted after his general condition improved. Macroscopically, the tumor originated from the greater gastric curvature and was growing extraluminally. Pathologically, the tumor was stained weakly for KIT, but CD34 was negative. The tumor was diagnosed as epithelioid GIST, and a point mutation of PDGFR α was detected in exon 18. After surgery, ascites disappeared and he shows no evidence of recurrence.

Key words : GIST, bloody ascites, PDGFR α

[Jpn J Gastroenterol Surg 39 : 1586—1591, 2006]

Reprint requests : Hiromi Tokita Third Department of Surgery, Tokyo Medical University
6-7-1 Nishishinjyuku, Shinjyuku-ku, 160-0023 JAPAN

Accepted : March 22, 2006