

原 著

食道 gastrointestinal stromal tumor—食道粘膜下腫瘍 13 例における GIST の比率とその腫瘍核出術後の成績—

久留米大学医学部外科学, 同 病理学*

西村 光平 田中 寿明 田中 優一 的野 吾
村田 一貴 内藤 嘉紀* 白水 和雄 藤田 博正

はじめに：食道粘膜下腫瘍のほとんどは平滑筋腫と考えられてきたが, gastrointestinal stromal tumor (以下, GIST) の診断基準の確立により, 食道 GIST 症例が増加している. **方法**：1997 年から 2008 年の間に当科で切除した食道粘膜下腫瘍 13 例を対象とし, 免疫染色検査による再診断を行った. また, 核出術後の転帰を自験例ならびに報告例から検討した. **結果**：食道粘膜下腫瘍 13 例の当初の診断の内訳は GIST 3 例 (23%), 平滑筋腫 6 例, 平滑筋肉腫 2 例, 悪性リンパ腫 1 例, 顆粒細胞腫 1 例だった. 再診断により平滑筋腫 2 例が GIST と訂正された. その結果, 内訳は GIST 5 例 (38%), 平滑筋腫 4 例, 平滑筋肉腫 2 例, 悪性リンパ腫 1 例, 顆粒細胞腫 1 例となった. GIST のうち核出術が行われたのは 4 例であり, 全例でいまだ再発はない. 自験例 4 例と, 食道 GIST に核出術または一部が核出となった摘出術の国内外の報告 12 例を加え, 16 症例での検討を行った. 術後の再発は 4 例 (25%) に認められたが, 腫瘍径が 4cm 以下のもの, 超低リスク・低リスク群での再発はなかった. **考察**：かつて, 平滑筋腫と診断されていたものの中に GIST が少なからず存在し, 食道粘膜下腫瘍に占める GIST の割合は少なくない. また, 腫瘍径が小さなものでは腫瘍核出術も許容されるが, 小さくとも腫瘍細胞分裂や MIB-1 index が高い症例では, 再発を来すことがあるため厳密な follow-up が必要である.

はじめに

Gastrointestinal stromal tumor (以下, GIST) の臓器別発生頻度で食道 GIST は 2~5% 程度と報告されている¹⁾. 食道粘膜下腫瘍では平滑筋腫が多いと考えられてきたが, 食道 GIST の免疫染色検査による診断基準が確立されて以降, 食道 GIST 症例が増加してきた. 従来, 食道平滑筋腫に対し, 食道切除術の侵襲を考慮し腫瘍核出術がなされてきたが, 食道 GIST に対しても核出術が行われていることが少なくない²⁾. しかし, その転帰については不明である. この研究の目的は, 当院での食道粘膜下腫瘍手術症例を病理組織学的に再診断し, GIST の比率を再検討し, 腫瘍核出術後の転帰を明らかにすることである.

対象と方法

1997 年 1 月から 2008 年 1 月までに久留米大学病院で食道粘膜下腫瘍の術前診断で手術を受けた 13 例を対象とした.

2004 年以降の症例では, CD117 (c-kit)・CD34・ α -smooth muscle actin・S-100 protein・Ki-67 (MIB-1) などの免疫染色検査が行われていたが, それ以前の症例では免疫染色検査が行われていなかった. 免疫染色検査が施行されていなかったのは 4 例であり, 全例が平滑筋腫と診断されていた. それら 4 例に対して切除標本のパラフィンブロックより切片を作成し, 上記の免疫染色検査を行い再診断した. GIST の診断であったものについては, 腫瘍径・MIB-1 (Ki67) labeling index (以下, MIB-1 index)・50 high power field (以下, HPF) の腫瘍細胞分裂像数を評価し, 食道癌取扱規規約第 10 版のリスク分類と米国立衛生

<2009 年 3 月 25 日受理> 別刷請求先：西村 光平
〒830-0011 久留米市旭町 67 久留米大学医学部外科

Table 1 Characteristics of patients who underwent resection of an esophageal GIST in our institution

Case	Age/ Sex	Symptom	Tumor location	Tumor size (cm)	MIB-1 index	Mitosis/ 50 HPF	JCEC risk	NIH risk	Preoperative diagnosis	Surgery	CD117 (c-kit)	CD34	SMA	S-100
1 *	34/M	Chest pain	MtUt	7.0×4.5	<10%	1	Intermediate	Intermediate	SMT	Enucleation	+	-	+	-
2 *	62/M	Screening	Mt	4.0×3.2×2.2	<10%	2	Low	Low	SMT	Enucleation	+	-	+	-
3	66/M	Screening	Ut	1.5×1.3	<10%	0	Low	Very low	SMT	Enucleation	+	+	-	-
4	43/M	Screening	Mt	3.5×3.0	<10%	0	Low	Low	SMT	Enucleation	+	+	-	-
5	74/F	Dysphasia	MtLt	8.2×6.0	<10%	2	Intermediate	Intermediate	GIST	Esophagectomy	+	+	+	-

Abbreviation ; HPF : high power field, NIH : National Institutes of Health, SMT : submucosal tumor. * case which was re-diagnosed after the immunohistochemical study. JCEC : Japanese Classification of Esophageal Cancer

研究所(National Institutes of Health, 以下, NIH)のリスク分類³⁾を用いて臨床リスク分類を行った。また, 食道 GIST に対して腫瘍核出術が施行された症例の転帰について調査した。

さらに, 医学中央雑誌刊行会の医中誌 Web を用いて, 「食道」「GIST」「gastrointestinal stromal tumor」のキーワードで検索対象年を 1983 年から 2008 年までとし, 米国 National Library of Medicine の PubMed を用いて, 「esophageal」「GIST」「gastrointestinal stromal tumor」のキーワードで検索対象年を 1980 年から 2008 年までとし, 食道 GIST に対して腫瘍核出術を行った症例の報告を検索した。検索しえた症例と当科の症例の腫瘍径・50 HPF の腫瘍細胞分裂個数・補助療法の有無・観察期間・再発の有無・再発までの期間・再発部位について検討した。国内の報告については筆者に連絡し, 追加調査を行った。

結 果

これまで, 平滑筋腫と診断されていた 6 例のうち免疫染色検査が未施行であった 4 例の再診断は, GIST 2 例, 平滑筋腫 2 例であった。これにより, 当初の診断では食道粘膜下腫瘍手術例 13 例の内訳は GIST 3 例 (23%), 平滑筋腫 6 例 (46%), 平滑筋肉腫 2 例 (15%), 悪性リンパ腫 1 例 (8%), 顆粒細胞腫 1 例 (8%) であったが, 再診断の結果, GIST 5 例 (38%), 平滑筋腫 4 例 (31%), 平滑筋肉腫 2 例 (15%), 悪性リンパ腫 1 例 (8%), 顆粒細胞腫 1 例 (8%) と変更された。食道 GIST と診断された 5 例の内訳を Table 1 に示す。食道癌取扱い規約第 10 版でのリスク分類では, 低リスク群 3 例, 中リスク群 2 例だった。また, NIH のリスク分類では, 超低リスク群 1 例, 低リスク群 2 例, 中リスク群 2 例だった。GIST 5 例のうち, 4 例で腫瘍核出術が施行されており, 全例これまで再発は認めていない。

国内外のこれまでの報告で, 腫瘍核出術もしくは摘出術のうちの一部が核出となった手術が行われた食道 GIST 症例は 12 例^{4)~14)}だった。これら 12 例に自験例の 4 例を加えた 16 例の内訳を Table 2 に示す。年齢の中央値は 64 歳 (34~75 歳) で, 男性 8 人, 女性 8 人だった。NIH のリスク分類で

Table 2 Characteristics of patients who underwent enucleation of an esophageal GIST and their outcomes

Case	Author/ Reported year	Age/ Sex	Tumor location	Tumor size (cm)	Mitosis/ 50HPF	NIH risk	Preoper- ative diagnosis	Adjuva- nt therapy	Follow-up period (Months)	Recur- rence	Site of recurrence
1	Kanauchi/2000 ⁴⁾	69/F	MtLt	13.5×13.5×9.5	1~2	High	SMT	-	24*	+	Unknown
2	Yamanaka/2002 ⁵⁾	63/F	Lt	11.0×6.0	a lot of	High	SMT	-	5	-	—
3	Lee/2002 ⁶⁾	64/M	LtMt	8.0×9.0	Unknown	Unknown † †	SMT	-	26	-	—
4	Ertem/2004 ⁷⁾	46/M	UtMt	8.5×3.5×1.5	0	Intermediate	SMT	-	48**	-	—
5	Ishibashi/2004 ⁸⁾	65/F	Ut	4.5×3.5×2.5	0	Low	SMT	-	22*	-	—
6	Chang/2005 ⁹⁾	36/M	Lt	6.5	0	Intermediate	SMT	-	36**	-	—
7	Fukushima/2006 ¹⁰⁾	61/F	Lt	7.0×7.0	very few	Intermediate	SMT	-	18*	+	Local
8	Masuda/2006 ¹¹⁾	64/F	Lt	6.0×4.0×2.5	Unknown †	Unknown † †	SMT	+	32*	-	—
9	Blum/2006 ¹²⁾	74/F	MtLt	12.5×10×6.5	30	High	GIST	-	36	+	intrapleural
10	Blum/2006 ¹²⁾	75/F	Mt	7.2×2.1×2.0	5	High	GIST	-	36	-	—
11	Sakurai/2007 ¹³⁾	68/M	Unknown	4.4×3.0×2.6*	20*	High*	SMT	-	24	+	Local
12	Portale/2007 ¹⁴⁾	66/F	Lt	3.5	< 5	Low	SMT	-	1	-	—
13	Our case	66/M	Ut	1.5×1.3	0	Very low	SMT	-	8	-	—
14	Our case	43/M	Mt	3.5×3.0	0	Low	SMT	-	8	-	—
15	Our case	62/M	Mt	4.0×3.2×2.2	2	Low	SMT	-	41	-	—
16	Our case	34/M	MtUt	7.0×4.5	1	Intermediate	SMT	-	99	-	—

HPF : high power field, NIH : National Institutes of Health, SMT : submucosal tumor, *additional investigation in this study.

**additional investigation in Blum's study, † Mib-1 index was higher than 10%, † † intermediate or high risk

は、超低リスク群 1 例、低リスク群 4 例、中リスク群 4 例、高リスク群 5 例、判定不能 2 例であった。術後観察期間の中央値は 24 か月(1~99 か月)で、術後補助療法は 1 例のみで行われていた。再発は 4 例 (25%) に認め、そのうち 3 例は NIH のリスク分類における高リスク群、1 例は中リスク群だった。再発形式は 3 例が播種性、1 例は不明だった。再発までの期間の中央値は 24 か月(18~36 か月)だった。腫瘍径が 4cm 以下のものでは再発はなかったが、腫瘍径が 4.5cm でも 50HPF の腫瘍細胞分裂数が 20 個あったもので再発を認めていた。

考 察

GIST は消化管に好発する腹部の間葉系腫瘍で、その発生頻度は人口 10 万人あたり 2 人/年²⁾、消化管 GIST の発生頻度は全消化管腫瘍の 0.2 から 0.5% と報告されている¹⁾。その大部分が CD117 (c-kit) 陽性で、約 70% が CD34 陽性とされている¹⁵⁾¹⁶⁾。

食道癌取扱い規約第 10 版では腫瘍径と MIB-1 index で低リスク群・中リスク群・高リスク群に

分類しており、NIH のガイドライン³⁾では腫瘍径と腫瘍細胞分裂像で超低リスク群・低リスク群・中リスク群・高リスク群に分類している。Takahashi ら¹⁷⁾は、10 年間での再発率は、NIH のリスク分類における超低リスク群と低リスク群は 3.6%、中リスク群は 8.6%、高リスク群は 37% だったと報告している。また、その報告の中で、術中に腹膜播種・血行性転移・周囲臓器浸潤・腫瘍破裂など臨床的悪性所見を認めるものの再発率は 90% 以上であったと述べている。

食道粘膜下腫瘍の大多数は平滑筋腫であると考えられてきた。しかし、Miettinen ら¹⁶⁾は、切除された食道粘膜下腫瘍 67 例のうち 17 例 (25%) が GIST であり、食道 GIST の頻度は平滑筋腫と比べても決して低率ではないと報告している。

GIST の治療の第 1 選択は外科的治療とされているが、GIST の被膜は真性のものではなく、腫瘍核出術は播種の危険性があるため推奨されていない¹⁸⁾。しかし、食道切除術の侵襲の大きさを考慮すると、腫瘍径の小さなものでは腫瘍核出術も容認できるとする報告もある²⁾¹⁹⁾。一方、腫瘍核出術後

の長期的成績はいまだ不明である。自験例に他の報告例を加えた検討で、食道 GIST の腫瘍核出術後の再発は 16 例中 4 例 (25%) で認められたが、腫瘍径が 4cm 以下のものと NIH のリスク分類で超低リスク群や低リスク群に分類されるものでは再発を認めなかった。したがって、腫瘍径が 4cm 以下と小さいものでは、核出術後再発の可能性は低いものの皆無ではないこと、また術後診断で中・高リスク群である場合には食道切除術など再手術が必要となることを患者に説明し了承が得られれば、腫瘍核出術は許容されると考えている。また、切除標本の組織学的検索で超低リスクや低リスク群に分類されるものでは追加治療は必要としないと考えられた。ただし、この場合も嚴重な follow-up が必要であることは言うまでもない。その他の巨大 GIST を含む中リスク群や高リスク群では播種性再発も認めるため、腫瘍核出術では不十分で、食道切除術が必要と考えられた。なお、腫瘍摘出術が行われた症例のうち、腫瘍の一部でマージンの確保が十分でなく、核出術とほぼ同等の手術と考えられた症例も、核出術の適否の検討に有用と考えたため今回の検討に加えた。

食道 GIST の再発時の治療としては、メシル酸イマチニブが使用され、良好な経過が報告されている¹²⁾¹³⁾。また、他臓器の GIST 再発症例でのイマチニブの有用性に関しては多数の報告がなされており、その奏効率は 38~69% とされている^{20)~22)}。最近では術前・術後の補助療法としてのイマチニブの使用も検討されている²³⁾。イマチニブ耐性 GIST に対してはスニチニブリンゴ酸塩の使用も可能となっている²⁴⁾。

治療方針決定のうえで最も重要なことは術前の組織学的診断であるが、食道粘膜下腫瘍では術前の確定診断は必ずしも容易ではない。自験例の治療対象となった症例での術前の組織学的診断率は 20% であり、他の報告でも食道粘膜下腫瘍だけの術前診断で腫瘍核出術が行われている例も多かった。超音波内視鏡下 fine needle aspiration biopsy (以下、FNA) を用いた粘膜下腫瘍の正診率は 89% と報告されている²⁵⁾。今後は、FNA の施行での術前の組織学的診断率を向上させ、必要にて十分な

手術術式を選択すべきと考えている。

稿を終えるにあたり、予後調査の際に快く御協力頂きました石橋陽子先生、金内直樹先生、桜井直樹先生、福島正之先生、増田亨先生に深謝いたします。

文 献

- Miettinen M, Majidi M, Lasota J : Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors. *Eur J Cancer* **38** : S39—S51, 2002
- 橋口忠典, 梶山美明, 天野高行ほか : 胸腔鏡下手術により切除した食道 GIST の 1 例. *手術* **61** : 247—252, 2007
- Fletcher CDM, Berman JJ, Corless C et al : Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors : a consensus approach. *Hum Pathol* **33** : 459—465, 2002
- 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
- 山中澄隆, 遠藤千顕, 羽岡 透ほか : 食道発生 gatro-intestinal stromal tumor の一例. *日呼外会誌* **16** : 90—93, 2002
- Lee JR, Anstadt MP, Khwaja S et al : Gastrointestinal stromal tumor of the posterior mediastinum. *Eur J Cardiothorac Surg* **22** : 1014—1016, 2002
- Ertem M, Baca B, Dogusoy G et al : Thoracoscopic enucleation of a giant submucosal tumor of the esophagus. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* **14** : 87—90, 2004
- 石橋陽子, 一箭珠貴, 月館龍行ほか : FDG-PET で集積亢進を認めた食道原発 gastrointestinal stromal tumor (GIST) の 1 例. *日消誌* **101** : 762—766, 2004
- Chang WC, Tzao C, Shen DHY et al : Gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the esophagus detected by positron emission tomography/computed tomography. *Dig Dis Sci* **50** : 1315—1318, 2005
- 福島正之, 坂本吉隆, 佐藤永洋ほか : 食道原発 gastrointestinal stromal tumor の 1 例. *日消外会誌* **39** : 440—445, 2006
- 増田 亨, 肥満智紀, 西川隆太郎ほか : 食道 gastrointestinal stromal tumor の 1 例. *外科* **68** : 1215—1218, 2006
- Blum MG, Bilimoria KY, Wayne JD et al : Surgical considerations for the management and resection of esophageal gastrointestinal stromal tumors. *Ann Thorac Surg* **84** : 1717—1723, 2007
- 桜井直樹, 山内淳一郎, 池田栄一ほか : Imatinib Mesilate (Glivec) が著効した再発食道 GIST の 1 例. *癌と化療* **34** : 237—240, 2007
- Portale G, Zaninotto G, Costantini M et al : Esophageal GIST : case report of surgical enucleation and update on current diagnostic and

- therapeutic options. *Int J Surg Pathol* **15** : 393—396, 2007
- 15) 西田俊明, 大森 健, 松田 暉 : Gastrointestinal stromal tumor (GIST) の診断と治療の現状と問題点. *外科治療* **89** : 692—700, 2003
 - 16) Miettinen M, Sarlino-Rikala M, Sobin LH et al : Esophageal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* **24** : 211—222, 2000
 - 17) Takahashi T, Nakajima K, Nishitani A et al : An enhanced risk-group stratification system for more practical prognostication of clinically malignant gastrointestinal stromal tumors. *Int J Clin Oncol* **12** : 369—374, 2007
 - 18) 日本癌治療学会, 日本胃癌学会, GIST 研究会編 : GIST 診療ガイドライン. 金原出版, 東京, 2008, p29—40
 - 19) 中島政信, 加藤広行, 桑野博行ほか : 食道 GIST. *手術* **61** : 1—5, 2007
 - 20) Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD et al : Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* **347** : 472—480, 2002
 - 21) 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
 - 22) Nishida T, Shirao K, Sawaki A et al : Efficacy and safety profile of imatinib mesylate (ST1571) in Japanese patients with advanced gastrointestinal stromal tumors. *Int J Clin Oncol* **13** : 244—251, 2008
 - 23) Bummig P, Andersson J, Meis-Kindblom JM et al : Neoadjuvant, adjuvant and palliative treatment of gastrointestinal stromal tumors (GIST) with imatinib. *Br J Cancer* **89** : 460—464, 2003
 - 24) 西谷暁子, 西田俊朗 : GIST に対する分子標的治療とその耐性メカニズム. *がん分子標的治療* **5** : 104—113, 2007
 - 25) Vander Noot MR 3rd, Eloubeidi MA, Chen VK et al : Diagnosis of gastrointestinal tract lesions by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy. *Cancer Cytopathol* **102** : 157—163, 2004

Esophageal Gastrointestinal Stromal Tumor—Incidence and Prognosis after Enucleation

Kohei Nishimura, Toshiaki Tanaka, Yuichi Tanaka, Satoru Matono,
Kazutaka Murata, Yoshiki Naito*, Kazuo Shirouzu and Hiromasa Fujita
Department of Surgery and Department of Pathology*, Kurume University School of Medicine

Background : It has been generally accepted while leiomyoma is generally assumed to be the predominant esophageal submucosal tumor, the incidence of esophageal gastrointestinal stromal tumor (GIST) appears to be increasing, particularly following the standardization of GIST diagnosis. **Methods** : We retrospectively reviewed 13 cases of patients undergoing esophageal submucosal tumor resection between 1997 and 2008, then evaluated the GIST incidence after immunohistochemical re-diagnosis. We also looked at the post-enucleation outcome. **Results** : Among our 13 subjects, initially diagnosed with GIST, 3 (23%) were, 6 with leiomyoma, 2 with leiomyosarcoma, and 1 each malignant lymphoma or granular cell tumor. Following histochemical re-evaluation, 2 initially diagnosed with leiomyoma were re-diagnosed with GIST, 5 (38%) of the 13 were confirmed to have GIST, 4 to have leiomyoma, 2 to have leiomyosarcoma, and 1 each to have malignant lymphoma or granular cell tumor. Among the 5 with GIST, 4 patients underwent tumor enucleation alone, and had no recurrence. We looked at the post-enucleation outcome in these 4 cases and in 12 other reported cases. Post-enucleation, recurrence occurred in 4 of these 16 patients (25%), but none in those with tumors of less than 4cm and classified in the very low or low-risk group. **Conclusions** : Our results indicated that esophageal GIST may be initially misdiagnosed as leiomyoma, meaning that the incidence of GIST is actually not rare among esophageal submucosal tumors. Enucleation for esophageal GIST is recommended in patients whose tumors are small. Careful follow-up is required due to the high possibility of recurrence in cases with high mitosis and a high MIB-1 index.

Key words : esophageal, gastrointestinal stromal tumor (GIST), enucleation, incidence, submucosal tumor
[Jpn J Gastroenterol Surg 42 : 1551—1556, 2009]

Reprint requests : Kohei Nishimura Department of Surgery, Kurume University School of Medicine
67 Asahimachi, Kurume, 830-0011 JAPAN

Accepted : March 25, 2009