

多発性小腸 gastrointestinal stromal tumor の 1 症例

なか やま よう こ¹⁾ すぎ やま あきら
 中 山 瑶 子¹⁾ 杉 山 章²⁾
 まつ ばら たけし た じま よし つぐ³⁾
 松 原 毅 田 島 義 証³⁾

キーワード：Gastrointestinal stromal tumor (GIST)，多発性 GIST，小腸

要 旨

症例は70歳女性。繰り返す腹痛と下痢を主訴に近医受診された。腹部 CT 検査で小腸腫瘍が疑われたために紹介となり，消化管精査で小腸に2か所の粘膜下腫瘍を認めた。確定診断と治療を目的に腹腔鏡手術を行った。術中に先の病変以外に2か所の小腸腫瘍（合計4個）を認めたために切除したところ，組織学的にすべての腫瘍が GIST (gastrointestinal stromal tumor；以下 GIST と略記) と診断された。切除した GIST の最大径は 30 mm，核分裂像数<5/50HPFs であり，低リスク GIST (Modified Fletcher 分類) であった。現在術後2年が経過しているが，再発は認めていない。遺伝的疾患に合併する GIST を除く多発性の GIST は比較的まれであるが，多発する可能性を念頭においた入念な検索が必要である。また，低リスク GIST であっても術後長期経過中に再発を認めた報告もあり，今後も嚴重な follow up が必要と考える。

はじめに

GIST (gastrointestinal stromal tumor；以下 GIST と略記) は，消化管において最も高頻度に発生する間葉系腫瘍ではあるが，ほとんどの場合は単発性で，家族性多発性 GIST や神経線維腫症 1 型，傍神経節腫を合併する Carney triad な

どにみられる多発性 GIST 以外での多発発生例はまれとされる。今回，術前に2個認められた小腸粘膜下腫瘍に対して腹腔鏡手術を行ったところ，術中にさらに2個，合計4個の小腸腫瘍が認められ，いずれの腫瘍も GIST と診断された，多発性散発性小腸 GIST の症例を経験したので報告する。

症 例

症例：70歳，女性。

主訴：腹痛，下痢。

現病歴：2か月前に，腹痛に引き続き下痢症状が出現した。以降，同様の症状を繰り返すために

Yoko NAKAYAMA et al.

1) 大田市立病院外科

2) 出雲市立総合医療センター外科

3) 島根大学医学部消化器・総合外科

連絡先：〒694-0063 島根県大田市大田町吉永1428番地3

大田市立病院外科

近医を受診された。その際に施行された腹部造影CT検査で小腸腫瘍が疑われ、精査加療目的で紹介受診となった。上部・下部内視鏡検査で異常なく、小腸内視鏡検査で空腸に2個の粘膜下腫瘍を認め、診断および治療目的で外科紹介となった。

既往歴：30代 子宮筋腫に対して子宮全摘ならびに開腹卵巣片側切除術、40代 胆石症に対して腹腔鏡下胆嚢摘出術。

家族歴：特記すべきなし。胃癌（－）、大腸癌（－）、神経線維腫症1型を疑う皮膚所見がある血族者もない。

生活歴：喫煙・飲酒なし、アレルギーなし。

入院時現症：腹部は平坦・軟、右下腹部に軽度の圧痛あり。反跳痛、筋性防御なし。下腹部正中に手術痕を認めた。体表に、神経線維腫やカフェ・オ・レ斑などの神経線維腫症1型を疑う皮膚所見はなかった。

血液検査：血算・生化学検査に特記すべき異常所見なし。CEA, CA19-9はともに正常範囲内であった。

腹部造影CT検査：右下腹部の小腸部分に造影効果を有する3cm大の腫瘤陰影を認めた (Fig. 1a)。冠状断では同腫瘍の口側小腸に軽度の拡張

を認め (Fig. 1b)、腫瘍による腸管の不全閉塞により腹痛と下痢が生じていた可能性が考えられた。

小腸内視鏡検査：空腸に30mm大の粘膜下腫瘍 (Fig. 2a)、またその15cm肛門側に10mm大の粘膜下腫瘍 (Fig. 2b)を認めた。口側の腫瘍の近傍に点墨によるマーキングを行った。

以上の所見から、有症状の小腸粘膜下腫瘍として、診断および治療のために、待機的に腹腔鏡下小腸部分切除術を行うこととした。

手術所見：臍部にカメラポート、左上腹部ならびに下腹部に5mmの操作ポートを挿入して、3ポートで手術を開始した。腹腔内に癒着はなく、点墨した病変部分はTreitz靭帯から約120cm肛門側の空腸で、同部に1個の腫瘍を容易に確認することができた (Fig. 3a)が、術前マーキングとは異なる部位の小腸の漿膜面に突出する小腫瘤 (Fig. 3b)を認めた (写真は小開腹時の所見を示す)。腹腔鏡で観察可能な範囲の胃および大腸には腫瘍は認めなかった。小腸のさらなる観察が必要と判断し、臍部に小切開を加え、小腸をTreitz靭帯から回腸末端まで肉眼的、手手的に検索した。その結果、Treitz靭帯から65cmの空腸 (径20mm大：肉眼で確認)と95cmの空腸 (径6mm

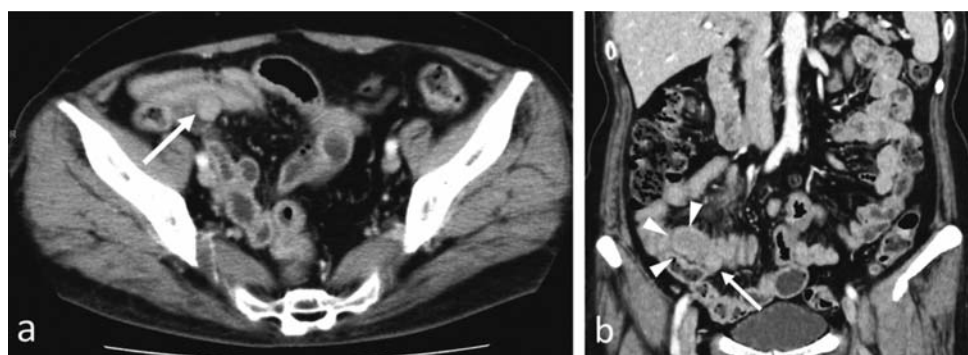


Fig.1 腹部造影CT

- a：小腸に造影効果を伴う腫瘍性病変を認める (矢印)。近傍に明らかなリンパ節腫大は認めない。
b：腫瘍性病変 (矢頭) の口側腸管に軽度の拡張を認める (矢印)。

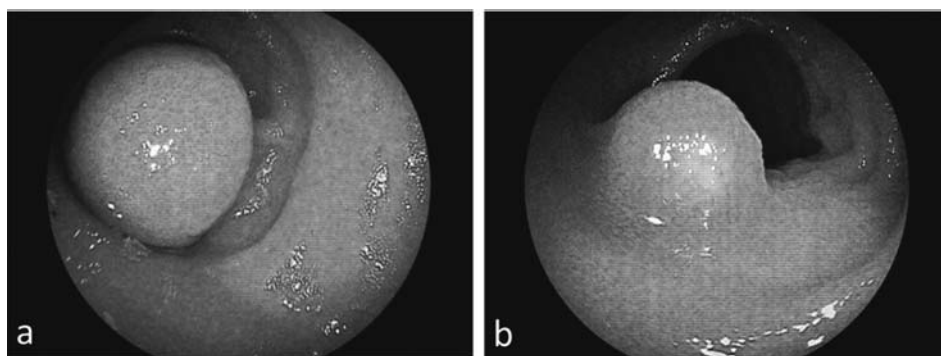


Fig.2 小腸内視鏡検査

- a : 空腸に 30 mm 大の粘膜下腫瘍を認めた。粘膜面には潰瘍形成などは認めない。
 b : 近傍 (15 cm 肛門側) に 10 mm 大の粘膜下腫瘍を認めた。



Fig.3 術中所見

- a : 点墨部は Treitz 靭帯から約 120 cm 肛門側の空腸で、同部に径 30 mm 大の腫瘍を認めた (矢印)。
 b : 術前マーキング部とは離れた小腸に漿膜面に突出する小腫瘍を認めた (矢頭)。

大：触診で確認)に、術前には指摘できなかった粘膜下腫瘍を認めた。術前に確認できていた2個の腫瘍の内、30 mm 径の腫瘍は Treitz 靭帯から 120 cm の空腸に存在し、10 mm 径の腫瘍はその肛門側 15 cm (Treitz 靭帯から 135 cm) の部位に触診で確認することができた。4 個の腫瘍のいずれも漿膜面は保たれていた。30 mm 径の腫瘍には小腸部分切除、管外発育型の腫瘍 (Treitz 靭帯から 65 cm の腫瘍) には全層切除、壁内および管内発育型腫瘍 (Treitz 靭帯から 95 cm 及び 135 cm の腫瘍) には腫瘍核出術を行った。

切除標本肉眼的所見：腫瘍径は口側から順に 20 mm (管外発育型)、6 mm (壁内発育型)、30 mm (管内発育型：主病変)、10 mm (管内発育型) で、主病変はダンベル型の、境界明瞭な腫瘤を形成し、粘膜面には内視鏡では指摘できなかった delle を認めた (Fig. 4a)。すべての腫瘍で肉眼的断端は陰性であった。

病理組織学的所見：主病変では、紡錘形細胞が錯綜あるいは柵状配列をなして増殖する間葉系腫瘍の所見を認め、核分裂はほとんど認められなかった (2/50HPF) (Fig. 4b)。免疫組織化学染

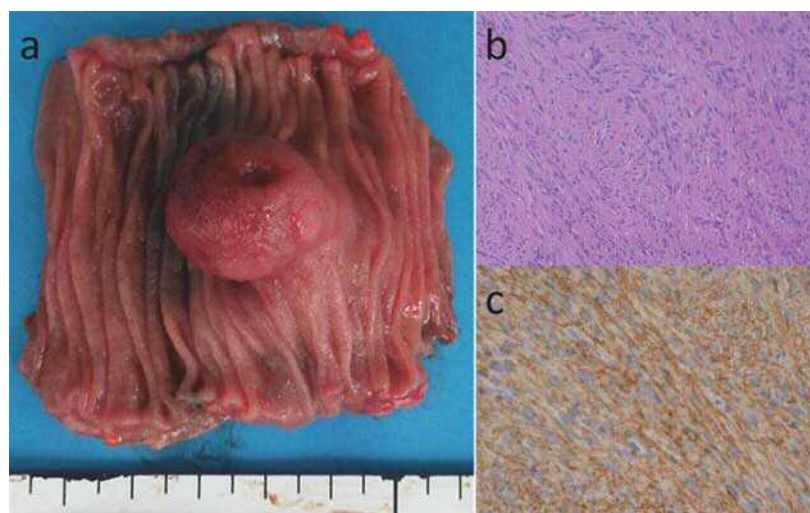


Fig.4 切除標本と病理組織学的所見

- a : 径 30 mm 大の主病変はダンベル型の、境界明瞭な腫瘍を形成していた。粘膜面には dells を認めた。
- b : 紡錘形細胞が錯綜配列あるいは柵状に増殖する間葉系腫瘍の所見であり、核分裂はほとんど認められなかった (H.E.染色, ×20)。
- c : KIT 染色陽性であった (KIT 免疫染色, ×40)。

色では、KIT 陽性 (Fig. 4c), Ki-67 は 5 % 以下, S-100 陰性, α -SMA 部分的陽性であった。他の 3 つの小病変も HE 染色像および免疫染色所見は主病変と同様であった。最終的に多発性小腸 GIST で、主病変は Modified Fletcher 分類¹⁾で低リスク群、他の病変はいずれも超低リスク群と診断された。

術後及び退院後経過：術後経過は良好で、腹痛や下痢の症状も消失し、術後 9 日目に退院となった。多発しているものの、個々の腫瘍は超低～低リスク GIST であることから、補助療法などは行わず、術後 2 年が経過した現在、再発なく経過している。

考 察

GIST は、消化管に認められる最も一般的な間葉系腫瘍であり、その発生頻度は 10 万に 1～2 人程度と報告されている^{1,2)}。発生部位は胃が約 60% と最も多く、次いで小腸 (20-30%) といわれて

いるが、腸間膜や結腸・直腸、食道などにも発生する^{3,4)}。GIST は、消化管運動のペースメーカー細胞であり消化管筋層に存在する Cajal 介在細胞に由来する腫瘍であり⁴⁾、腫瘍形成にはチロシンキナーゼレセプターの c-kit あるいは血小板由来増殖因子 α (platelet-derived growth factor receptor- α ; PDGFRA) の遺伝子変異、一部には succinate dehydrogenase (SDH) の遺伝子変異²⁾などの関与が報告されている。

GIST は通常、単発性に発生することが多く、多発性 GIST が発生する病態は、家族性 GIST や神経線維腫症 1 型、傍神経節腫を合併する Carney triad などの遺伝的疾患でみられる^{2,5)}。しかし、本症例のように、これらの遺伝的疾患のない多発性散発性 GIST 症例も、まれながら報告されている。Gasparotto⁵⁾らは、10 例の多発性 GIST 症例を報告し、発生臓器としては、同一臓器は 4 症例 (胃 2 症例、小腸 2 症例)、多臓器での発生は 6 例 (胃と小腸 1 症例、胃と腹膜 1 症例、

小腸と腹膜4症例)であった。

GISTの診断には、病理組織学的ならびに免疫学的評価が必要となる^{1,2)}。組織学的には、細胞の形態と配列パターンから、紡錘細胞型(70%)、類上皮細胞型(20%)、混合型(10%)に分類される⁶⁾。免疫染色ではKIT陽性がGIST診断に最も重要となる^{1,6)}。KIT陰性症例が約5%にみられるが、その場合にはCD34染色やDOG-1染色などが必要である¹⁾。GISTの20~30%に悪性の臨床経過をたどるものがあり³⁾、核分裂像や腫瘍サイズ、発生部位、腫瘍穿孔などが予後因子として重要視されている⁴⁾。本症例では、4つの小腸腫瘍はいずれも紡錘形細胞が増殖しており、KIT陽性であることからGISTと診断した。腫瘍径は各々30mm, 20mm, 10mm, 6mmで、核分裂像はすべて5/50HPF以下であり、Modified Fletcher分類¹⁾に照らし合わせると、主病変が低リスク群、他の病変は超低リスク群であった。

多発性GISTの治療に際して、散発性の多発発生か播種や転移による多発病変かが問題となることがある。前者の場合、単発性の腫瘍と同様に、肉眼的断端陰性を担保した個々の腫瘍の完全切除が基本となる^{1,2)}。後者の場合、血行性転移や播種を伴うGISTは、一部の腫瘍を取り除いても予後改善を示す臨床的根拠はないことより、基本的にはimatinibによる全身治療が行われる^{1,2)}。散発性発生か播種や転移かの鑑別は、個々の病巣の病理組織学的所見の違い(HE染色での細胞形態や免疫染色における相違)、c-kit遺伝子変異の有無や遺伝子変異部位の相違などにより可能であると報告されているが^{5,7,8)}、多発性GISTに関する散発性か転移性かの診断に対する系統だった報告は乏しい。

GISTの転移としては、リンパ行性転移はまれ

であり、血行性転移および播種性転移が多いとされる⁹⁾。本症例では、主病変近傍の腸管における脈管侵襲は認めないことより血行性転移の可能性は低く、4つのGISTは比較的距離をおいて発生していることより壁内進展の可能性も低く、腫瘍の被膜破裂はないために播種性病変の可能性も低いと考えた。しかし、4つのGISTが同一臓器である小腸に発生しており、HE染色や免疫染色は全く同一であったために、個々の病変のc-kit遺伝子変異解析も試みたが、新鮮(凍結)組織ではなくホルマリン・パラフィン包埋標本の解析であったため、検体不良により結果を得ることができなかった。いずれのGISTも超低~低リスク病変であったことより、悪性度から鑑みて転移性の腫瘍である可能性は低いと考え、最終的に多発性散発性GISTと判断した。しかし、小腸GISTは胃GISTと比較して悪性度が高く^{10,11)}、高い死亡率¹⁰⁾や低い5年生存率¹¹⁾も報告されている。一方で、最近の報告では、GISTの発生部位とoverall survivalは相関しないとされている^{12,13)}。これは、小腸GISTは胃GISTよりも発見時に腫瘍径が大きい傾向にあったが、近年の画像検査や内視鏡などの診断モダリティの発達に伴って、小腸GISTが比較的早期に発見されるようになったことが関与している可能性が考えられている¹³⁾が、さらなる症例の蓄積による評価が必要である。

また、超低~低リスクGISTであっても、切除5年以上経過後の局所あるいは転移再発例も報告されており、その原因として、術中の偽被膜損傷や顕微鏡的な腫瘍細胞の遺残が示唆されている¹⁴⁾。本症例はGISTに対して、ガイドライン上避けるべき核出術による腫瘍摘出が二か所行われており、診断の付いていない腫瘍に対して、過小切除となりうる術式の選択を行ってしまったことは、反省

すべきである。また、多発性散発性 GIST 症例では、全身性に GIST 前駆細胞 (Cajal 介在細胞) あるいは多能性間葉系幹細胞からの GIST 易発生機序が存在している可能性も指摘されており⁵⁾、完全切除を行った後も、長期経過中の異時性発生、あるいは局所再発、転移再発もあることを念頭に置いた経過観察が必要と思われる。

結 語

今回、遺伝的疾患を伴わない多発性小腸 GIST を経験した。本症例のように、GIST は同一臓器あるいは他臓器に多発性に発生することがある。また、術前に判明している腫瘍以外の病巣が術中の触診で見つかることもある。さらに、超低～低

リスク GIST であっても術後長期経過中に局所再発あるいは転移再発、異時性発生もみられることから、GIST の治療においては、多発性 GIST の可能性を念頭に置いた入念な検索と術後の綿密な経過観察が必要と考える。

なお、本論文の要旨は第82回日本臨床外科学会総会 (2020年10月, 大阪; Web 開催) にて発表した。

利益相反について

今回の症例に対して、開示すべき利益相反はありません

文 献

- 1) 日本癌治療学会/日本胃癌学会/GIST 研究会: GIST 診療ガイドライン, 第三版, 金原出版, 東京, 2014.
- 2) Casali PG, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, Bielack S, et al. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1; 29(Suppl 4): iv68-iv78.
- 3) Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch.* 2001 Jan; 438(1): 1-12.
- 4) Akahoshi K, Oya M, Koga T, Shiratsuchi Y. Current clinical management of gastrointestinal stromal tumor. *World J Gastroenterol.* 2018 Jul 14; 24(26): 2806-17.
- 5) Gasparotto D, Rossi S, Bearzi I, Doglioni C, Marzotto A, Hornick JL, et al. Multiple primary sporadic gastrointestinal stromal tumors in the adult: an underestimated entity. *Clin Cancer Res.* 2008 Sep 15; 14(18): 5715-21.
- 6) Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol.* 2002 May; 33(5): 459-65.
- 7) Agaimy A, Dirnhofer S, Wunsch PH, Terracciano LM, Tornillo L, Bihl MP. Multiple sporadic gastrointestinal stromal tumors (GISTs) of the proximal stomach are caused by different somatic KIT mutations suggesting a field effect. *Am J Surg Pathol.* 2008 Oct; 32(10): 1553-9.
- 8) Agaimy A, Märkl B, Arnholdt H, Wunsch PH, Terracciano LM, Dirnhofer, et al. Multiple sporadic gastrointestinal stromal tumours arising at different gastrointestinal sites: pattern of involvement of the muscularis propria as a clue to independent primary GISTs. *Virchows Arch.* 2009 Aug; 455(2): 101-8.
- 9) DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg.* 2000 Jan; 231(1): 51-8.
- 10) Nilsson B, Bümming P, Meis-Kindblom JM,

- Odén A, Dortok A, Gustavsson B, et al. Gastrointestinal stromal tumors: the incidence, prevalence, clinical course, and prognostication in the preimatinib mesylate era -a population-based study in western Sweden. *Cancer*. 2005 Feb 15; 103(4): 821-9.
- 11) Chiang NJ, Chen LT, Tsai CR, Chang JS. The epidemiology of gastrointestinal stromal tumors in Taiwan, 1998-2008: a nation-wide cancer registry-based study. *BMC Cancer*. 2014 Feb 18; 14: 102. doi: 10.1186/1471-2407-14-102.
- 12) Guller U, Tarantino I, Cerny T, Ulrich A, Schmied BM, Warshkow R. Revisiting a dogma: similar survival of patients with small bowel and gastric GIST. A population-based propensity score SEER analysis. *Gastric Cancer*. 2017 Jan; 20(1): 49-60.
- 13) 草薙 洋, 杉本卓哉, 内藤敬嗣, 杉村幸春, 遠藤悟史, 太田智之, 他. 胃および小腸 GIST の臨床病理学的検討. *日本臨床外科学会雑誌*. 2009 ; 70 (11) : 3229-33.
- 14) 和田範子, 高橋 剛, 黒川幸典, 中島清一, 宮崎安弘, 牧野知紀, ほか. GIST 術後5年以降の晩期再発症例の検討. *癌と化学療法*. 2016 ; 43 (12) : 2118-20.