

症例報告

多発肝転移を伴った横行結腸原発 Gastro-Intestinal Stromal Tumorの1切除例

久保秀文, 西山光郎, 多田耕輔, 宮原 誠, 長谷川博康

社会保険徳山中央病院外科 周南市孝田町1-1 (〒745-8522)

Key words : gastrointestinal stromal tumor (GIST), gastrointestinal mesenchymal tumor (GIMT), 神経原性腫瘍

和文抄録

まれな多発肝転移を伴った横行結腸原発の gastrointestinal stromal tumor (以下, GIST) の1例を経験したので報告する. 症例は74歳の男性で下血を主訴に当院を受診した. 大腸内視鏡検査で横行結腸に約9 cmの粘膜下腫瘍様隆起を認め, CTで多発肝転移も認めた. 右半結腸切除を施行し病理組織学的検索で紡錘形細胞が線維性増殖をしており, 腫瘍細胞は柵状配列を呈していた.

c-kit, Desmin, SMAはともに陰性でS-100はごく少数陽性ではあったが, 病理組織学的所見での腫瘍の柵状配列を重視してGISTと診断した. 術後イマチニブを投与して経過良好である.

緒言

消化管間葉系腫瘍において gastrointestinal stromal tumor (以下, GIST) は最も頻度の高い腫瘍であり, その発生部位は胃や小腸が多く大腸原発は5%程度とまれである¹⁾. また大腸では直腸に頻度が多く, 結腸原発となるとさらにまれとなり, 特に肝転移を来した結腸原発例は極めて少ない. 今回われわれは多発肝転移を伴った横行結腸原発のGISTの1例を経験したので報告する.

症例

患者: 74歳, 男性.

主訴: 下血.

既往歴: 30年前より高血圧にて降圧剤内服中であった.

家族歴: 特記事項なし.

現病歴: 2011年2月になり暗赤色調の下血を自覚し, その後も下血が持続するため近医を受診した. 著明な貧血を指摘され, 消化管からの持続した出血性病変が疑われたため精査目的で当院内科を紹介された.

入院時現症: 身長170cm, 体重65kg, 体温は36.5°Cであった. 眼瞼結膜に貧血を認めたが, 眼球結膜に黄疸は認めなかった. 腹部所見では右上腹部に手拳大の硬い腫瘍を触知した. 同部に軽い圧痛を認めたが腹膜刺激症状は認めなかった.

入院時血液検査所見: Hb7.5g/dl, Alb2.3g/dlと貧血, 低栄養状態にあった. 腫瘍マーカーCEA, CA19-9は正常であったが可溶性IL-2レセプターが1000 (145-519) U/mlと上昇していた.

上部消化管内視鏡所見: 異常所見なし.

下部消化管内視鏡検査所見: 横行結腸の肝彎曲部に粘膜面平滑な全周性の狭窄を認め, 粘膜下腫瘍が疑われた. 2ヵ所より生検を行ったがいずれも粘膜が採取されたのみで, 腫瘍成分は採取されなかった. 内視鏡下生検では病変部の病理組織学的な診断は困難であった.

腹部CT：横行結腸内に胆嚢を下方より圧排する9 cmを越す腫瘤を認めた。強く造影される部分とされない部分が混在していた（図1 a）。周囲にリンパ節の腫脹も認め、肝臓にも大小の低吸収域が散在し一部は造影され、リンパ節・多発肝転移が疑われた（図1 b）。

以上から横行結腸の粘膜下腫瘍あるいはIL-2レセプターの高値より悪性リンパ腫の可能性も疑い2011年2月結腸右半切除術施行した。

手術所見：腫瘤は約10cmで横行結腸肝彎曲部に存在し肝下面と強固に癒着していた。

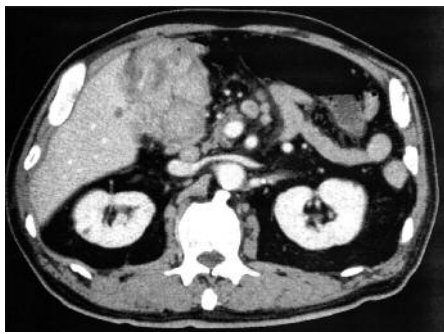


図1 a

CT showed a high-density mixed mass as about 9cm in diameter with relatively smooth boundary in the transverse colon.

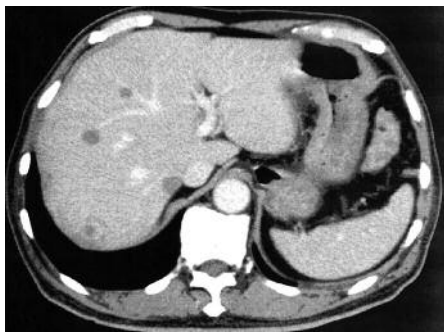


図1 b

CT showed multiple liver metastases.



図2

Macroscopic findings of the resected specimen. The tumor showed submucosal growth with multinodular protrusion and small ulcer formation.

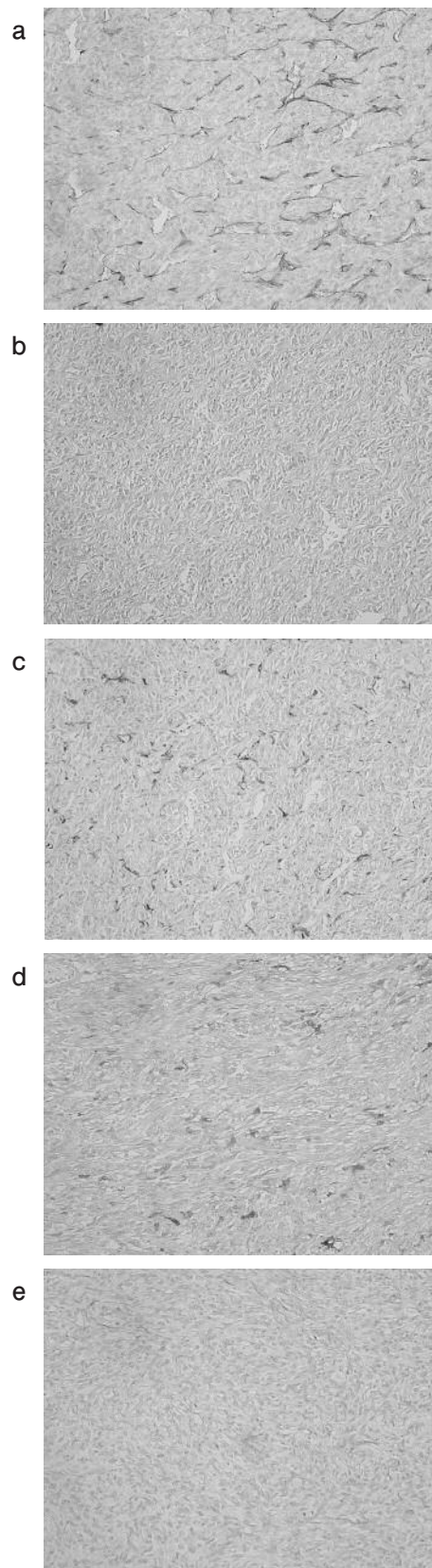


図3

Immunohistochemical studies showed tumor cells to be only a few positive for S-100 (d) but negative for c-kit (a), Desmin (b), SMA (c), and CD34 (e).

視触診で肝臓に散在する小結節を認め、多発肝転移と判断した。右半結腸切除術のみ施行した。

切除標本肉眼所見：腫瘍は9×9cmの大きさで弾性硬であった。大腸壁内で多数の隆起と潰瘍を形成し、漿膜側にまで発育した充実性腫瘍であった(図2)。

病理組織学的所見：免疫染色ではS-100のみごく少数が陽性を示したが、c-kit, デスミンSMA, CD34, はすべて陰性であった。病理上、紡錘形細胞の柵状配列はGISTの特徴的所見とされ、神経原性腫瘍では出現することはないとされている²⁾ことを重視して本症例は広義のGISTあるいはgastrointestinal mesenchymal tumor (以下GIMT)と診断し、核分裂像は5個以上/50HPFであったため本症例は高悪性度と診断した。摘出したリンパ節はリンパ節の構造は破壊され、腫瘍細胞が浸潤・増生していた(図3a, 3b, 3c, 3d, 3e)。

臨床経過：術後経過は良好で第16病日目に軽快退院した。術後3ヵ月経過後のPET-CT検査では多発肝・リンパ節転移は増悪しており、イマチニブを内服投与しながら嚴重に経過観察中である。

考 察

消化管間葉系腫瘍ではkit, desmin, S-100蛋白が個々の腫瘍において同時に陽性を示すことはほとんどないため、この3種類の免疫組織化学染色を行うことにより消化管間葉系腫瘍のほとんどを分類できるとされる³⁾。最新の2010年版GIST診療ガイドライン⁴⁾によるとkit, CD34, デスミン, S-100の4つの染色項目の結果でGIST, 筋原性腫瘍, 神経原性腫瘍の診断アルゴリズムが作成されており、この診断アルゴリズムからすると本症例は神経原性腫瘍に分類されるべきかも知れない。しかしながらHE染色像では平滑筋系あるいは神経系への分化傾向を示さぬものでGISTに特徴的であるとされる柵状配列を腫瘍細胞は呈していた。kit陰性例も広義のGISTに含まれているが、近年では免疫染色を優先させ、免疫的にkit染色が陽性であるものをGISTと定義することが妥当と考えられつつある⁵⁾。Nishidaら⁶⁾によれば狭義のGISTを含めた、消化管間葉系腫瘍全体を総称してgastrointestinal mesenchymal tumor (GIMT)と呼称しその中にはkit染色陽性のGIST, 筋原性腫瘍・神経原性腫瘍,

kit染色が陰性で筋原性腫瘍や神経原性腫瘍への分化も示さない腫瘍があるとしており、現在までkit, SMA, S-100染色すべてが陰性を示す結腸原発の間葉系腫瘍は3例⁷⁻⁹⁾のみが報告されている。本症例でのS-100の陽性度はごく少数であったため、むしろ陰性とすればGISTあるいは神経原性腫瘍のいずれにも属さず、GIMTとして広く分類する方が妥当なのかも知れない。GIST診療ガイドラインのアルゴリズムにおいては免疫染色kit, CD34, desmin, S-100のすべてに陰性を示す症例に対してはc-kitやPDGFRA遺伝子の突然変異検索が有用とあるが、検索施設が限られ検体保存や保険適応などの問題もあり、それらの検索は今日まだ困難なことが実状である。本症例においても免疫染色の結果を得た後に遺伝子検索を試みたが、検体保存上の制約のため、すなわち遺伝子検索には新鮮標本での検体でという制約があり、その検索は困難であった。これらの検索法がまだ現実的ではないにもかかわらず各染色で全てが陰性である症例をGISTとしている現在のアルゴリズムにはやや矛盾を感じている。いずれにしてもGIMTには狭義のkit陽性のGISTと異なる免疫染色性を示す症例がまれながら存在して含まれることは事実である。

Fletcherら¹⁰⁾はGISTの高悪性度群を①腫瘍径5cm以上10cm以下で強拡大50視野に核分裂像数5個以上、②腫瘍径10cm以上で核分裂像数は問わない、③強拡大50視野に核分裂像数10個以上で腫瘍径は問わない、の条件のいずれかを満たすものと規定している。先の報告によると3例⁷⁻⁹⁾のGIMTは臨床すべてが良性の経過を辿っており、病理的にも核分裂像はいずれも強拡大50視野で0~5個であったと報告されている。しかしながら本症例は臨床でも原発巣は腫瘍径5cmを越え、多発肝転移を有し、病理組織学的にも核分裂像は強拡大50視野で5個以上と明らかに悪性度が強い症例であった。そのため必ずしもまだGIMTの悪性度は一定していないのかも知れないし、本症例をGIMTと分類するのは不適当なのかも知れない。今後の症例の蓄積によりGIMTの悪性度など、その生物学的特性が解明されていくことに期待したい。

現在まで結腸原発悪性GISTの報告はまれであり、上神ら¹¹⁾は2009年までの本邦でのc-kit陽性を示した結腸GIST16例の報告例を集計しており、そのうち

肝転移の記載のあったものは1例で「結腸」「大腸」「GIST」「肝転移」をキーワードとして医学中央雑誌でわれわれが追加検索したところ、他に会議録報告の1例¹²⁾があり、本症例を含め3例¹³⁾のみであった。本症例以外の2例はいずれも単発であり、1例¹²⁾は肝部分切除が施行され、1例¹³⁾はイマチニブ内服にて消失している。本症例での肝転移は多発病巣であったため術後よりイマチニブ内服にて経過観察中である。なお、現在イマチニブの投与適応基準としてkit陽性のGISTであることとされているがkit陰性例でも奏効例の報告^{14, 15)}があることを参考として本症例にもイマチニブを投与した。

また本症例では途中経過でのFDG-PETでリンパ節への異常集積を認めた。一般に消化管GISTにおいてリンパ節郭清はその転移頻度の低さやリンパ節転移の予後に与える影響の低さから省略しても良いとされている。DeMatteoら¹⁶⁾は全消化管GIST200例中リンパ節転移を認めたものは6例(3%)のみであったと報告しているが、山口ら¹⁷⁾は大腸GIST原発巣がある程度の大きさを有する症例ではリンパ節転移を来す可能性もあることを警鐘しており、本症例の原発腫瘍も直径約10cmと大きなものであったため、画像診断上、明らかなリンパ節転移を示すような臨床的リンパ節転移陽性症例への郭清省略は慎重であるべきとわれわれは考える。

術後に施行したFDG-PETではリンパ節への異常集積が認められたものの、GIST診療ガイドライン⁴⁾によればFDG-PETは2011年6月現在でもGISTに対して保険適応がなくその診断能も必ずしもまだ有効とはされていない。そのためGISTの転移・再発の画像診断においては細心の注意が必要である。現在GISTに対するほとんどの画像診断の有効性は推奨度がグレードCとされているため各種の画像を多角的に用いての総合診断が必要と思われる。

本症例は現在、特に自覚症状なく外来通院中であるが今後も慎重なる経過観察を行う必要がある。また大腸GISTの報告はまだ少なく今後の症例蓄積によってさらなる病態の解明がなされることに期待したい。

結 語

同時性に肝転移を来した横行結腸GISTの1例を経験したので報告した。

謝 辞

稿を終えるにあたり、本症例の病理組織学的検討にご尽力、ご指導をいただいた、当院病理部 山下吉美先生に感謝いたします。

文 献

- 1) Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; **438**: 1-12.
- 2) 伊藤秀夫. GIST診療ハンドブック. 小松嘉人編, ヴァンメディカル, 東京, 2010; 44-60.
- 3) Rosai J. Stromal tumor. *Ackerman's Surgical Pathology*. 8th ed. Mosby-year Book, St. Louis, Chicago, 1996; 645-647.
- 4) 川井弘光. GIST診療ガイドライン第2版, 金原出版, 東京, 2010.
- 5) 長谷川匡, 田代 敬, 関根茂樹, 下田忠和. 消化管粘膜下腫瘍の病理, 組織分類 (GISTの概念も含めて). *胃と腸* 2004; **39**: 396-404.
- 6) Nishida S, Hirota S. Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. *Histol Histopathol* 2000; **15**: 1293-1301.
- 7) 二村直樹, 松友将純, 安村幹央, 立山健一郎, 多羅尾信. 結腸gastrointestinal stromal tumorの1例. *日臨外会誌* 2003; **64**: 3105-3108.
- 8) 山本直人, 赤池 信, 斉藤洋茂, 五代天偉, 塩沢 学. S状結腸gastrointestinal stromal tumor (GIST) にS状結腸癌を合併した1例. *日臨外会誌* 2004; **65**: 2981-2986.
- 9) 庄中達也, 三澤一仁, 菊池一公, 武田圭佐, 大川由美, 小川弥生, 佐野秀一. 穿孔性腹膜炎を発症した結腸原発gastrointestinal mesenchymal tumorの1例 - 結腸gastrointestinal stromal tumor本邦報告例の検討. *日消外会誌* 2007; **40**: 1938-1943.
- 10) Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin

- LH, Weiss SW. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors : a consensus approach. *Hum Pathol* 2002 ; 33 : 459-465.
- 11) 上神慎之介, 今村祐司, 中光篤志, 香山茂平, 桑田亜希, 藤解邦生, 羽田野直人, 峠越宏幸, 臺丸 裕. 憩室炎と鑑別困難であった壁外発育型S状結腸gastrointestinal stromal tumorの1例. *日消外会誌* 2010 ; 43 : 958-963.
- 12) 加藤孝章, 井上達夫, 山下信吾, 小熊英俊, 上小鶴弘孝. 横行結腸GIST, 肝転移に対して結腸右半切除後, メチル酸イマチニブにて長期無再発生存中の1例. *日臨外会誌* 2008 ; 69 : 759-759.
- 13) 三宅泰裕, 黒川英司, 加藤健志, 山本 仁, 大島 聡, 吉川宣輝. 原発巣切除9年後に肝転移をきたした下行結腸原発GISTの1例. *日臨外会誌* 2006 ; 67 : 675-678.
- 14) 杉江知治, 松島由美, 永井利博, 大垣和久. 術後イマチニブが奏効したKIT陰性小腸gastrointestinal stromal tumorの1例. *日消外会誌* 2006 ; 39 : 1712-1717.
- 15) Sevine A, Camci C, Yilmaz M, Buyukhatipoglu. The Diagnosis of C-Kit Negative GIST by PDGFRA Staining : Clinical, Pathological, and Nuclear Medicine Perspective. *Onkol* 2007 ; 30 : 645-648.
- 16) 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 ; 231 : 51-58.
- 17) 山口直哉, 塩見正哉, 東島由一郎, 神谷 諭, 渡邊克隆, 尾辻英彦, 柴田耕治, 神谷順一. リンパ節転移を伴った上行結腸gastrointestinal stromal tumorの1切除例. *日消外会誌* 2008 ; 41 : 1983-1987.

A Case of Gastro-Intestinal Stromal Tumor Which had Multiple Liver Metastases.

Hidefumi KUBO, Mituo NISHIYAMA,
Kousuke TADA, Makoto MIYAHARA
and Hiroyasu HASEGAWA

Department of Surgery, Tokuyama Central Hospital,
1-1 Koda-cho, Syuunan, Yamaguchi 745-8522, Japan

SUMMARY

We report a case of a rare gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the transverse colon with multiple liver metastases.

A 74 years old man was hospitalized in emergency because of revealing melena.

9cm diameter mass in the transverse colon was found in colonoscopy and also multiple liver metastasis in CT.

The patient underwent right hemicolectomy under the diagnosis of submucosal tumor.

Histopathological findings showed the fascicular growth of spindle cells, and tumor cells presented palisading formation.

Even though immunohistochemical examination showed tumor cell to be only a few positive for S-100, negative for c-Kit, nor Desmin, nor SMA, we diagnosed the case as GIST due to presenting histological palisading. We administered imatinib therapy after the surgery and the patient is doing well at this time.