

症例報告

空腸Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) の4症例

中村 丘, 坂野 尚, 工藤淳一, 松本賢治¹⁾, 中村宗剛¹⁾,
米城 秀²⁾, 久我貴之³⁾, 伊藤浩史⁴⁾, 濱野公一⁵⁾

萩市民病院 外科 萩市大字椿3460-3 (〒758-0061)

萩市民病院 消化器内科¹⁾ 萩市大字椿3460-3 (〒758-0061)

萩市民病院 放射線科²⁾ 萩市大字椿3460-3 (〒758-0061)

厚生連 長門総合病院 外科³⁾ 長門市東深川85 (〒759-4194)

山口大学大学院医学系研究科分子病理学(病理学第二)⁴⁾ 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

山口大学大学院医学系研究科器管病態外科学(外科学第一)⁵⁾ 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

Key words : 空腸GIST, 高齢患者, リスク分類, 補助療法

和文抄録

症例提示

2006年8月から2018年10月までに当院で経験した4例の空腸Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) はすべて女性で, 75歳以上が3例, 60歳代が1例であった。3例は術前臨床症状がなく, 1例は貧血を主訴とした。術前造影Computed Tomography (CT) を行った後に手術を施行した。手術病理標本の免疫組織化学染色上, 全例KIT陽性でありGISTと診断した。Fletcher分類で, 低リスク3例, 中間リスク1例であったため, 全例に術後補助療法を行わなかった。3例は生存中で, 1例は他病死した。

はじめに

当院外科で2006年8月から2018年10月までに経験した小腸Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) 6症例中, 空腸領域に発生したものは4例であり, 4症例中3例が75歳以上の高齢者であった。これらの症例の提示を行い, 文献的考察を加えた。

症例1

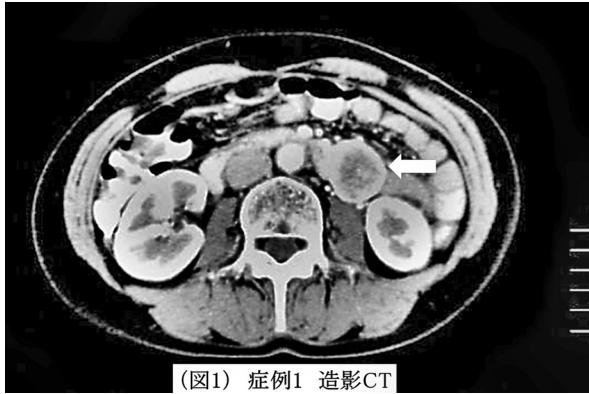
現病歴 60歳代女性。自覚症状はなく腎嚢胞の既往はあったが, 2006年6月の検診時に超音波検査で, 正中臍やや左よりに左腎臓と接しているが連続性のない直径3cm大の嚢胞状病変を指摘され, 内科紹介となった。腹部造影Computed Tomography (CT) では大動脈左側の腫瘍性病変は33×31mmで境界明瞭, 内部の石灰化はなく, 辺縁に強い造影効果がある(図1)。CT画像所見から, GIST, リンパ腫, カルチノイドが鑑別としてあげられた。画像診断ではこれ以上の精査は不可能と判断し, 病理学的診断かつ治療目的で外科紹介となった。

手術 術前検査で特筆すべき所見はなく, 全身麻酔下に7cmの上腹部正中切開で開腹した。腹腔内にはトライツ靱帯より10cmの空腸に3cm大の癒着のない皮膜が保たれた腫瘤を認めたため, 肉眼的に取り残しがないことを確認しながら, 空腸部分切除を行った(図2)。4-0 Polydioxanone (PDS) 連続全層縫合を用いて, 空腸断端の端々吻合を行った。術後4病日に軽快退院, 以後外来フォローとした。

病理 GIST Jejunum resection. GIST low grade malignancy [tumor size : < 5 cm, mitosis :

<5/50High Power Field (HPF)].

腫瘍は皮膜で覆われている粘膜下腫瘍であり，明らかな核分裂像のない紡錘形の細胞の増殖が認められる (図3)．免疫組織化学染色上これらの細胞はKIT (+)，CD34 (+, focal)， α SMA (+, focal)，S-100 (+, focal) でありGISTと診断した (図4)．



(図1) 症例1 造影CT

図1

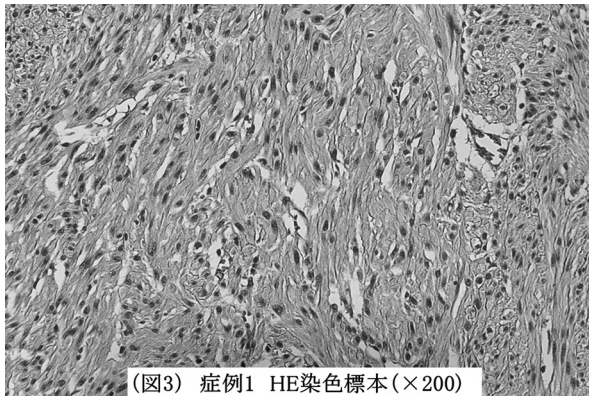
症例1の造影CTで病変を矢印で示す．腫瘍性病変は33mm×31mmである．



(図2) 症例1 手術標本

図2

症例2の手術標本．腫瘍を含めた空腸部分切除を行った．



(図3) 症例1 HE染色標本(×200)

図3

症例1のHE染色標本．明らかな核分裂像のない紡錘形の細胞の増殖が認められる．

術後経過 術後化学療法は行わず，術後5年までCT検査で無再発を確認した後に検診超音波でのフォローとした．現在術後12年無再発生存中である．

症例2

現病歴 70歳代女性．2009年2月，脊柱管狭窄症の治療中に当院整形外科で腰椎Magnetic Resonance Imaging (MRI) 撮影時に腹部腫瘤を指摘され，消化器内科で精査を受けた (図5)．腹部造影CTで腹腔内の腫瘤は58×50mmの大きさで小腸に接して存在，辺縁に腸間膜内の血管構造を思わせる線状構造が見られ，位置がスキャンのたびに变化しており，周囲からの固定はなく位置の自由度の高い構造を持ち，空腸もしくはその領域の腸間膜由来の腫瘤であると判断した．内部は厚みの不整を伴う嚢胞状変化もしくは壊死が見られる (図6)．以上からGISTが最も考えやすく，診断治療目的で外科紹介となった．

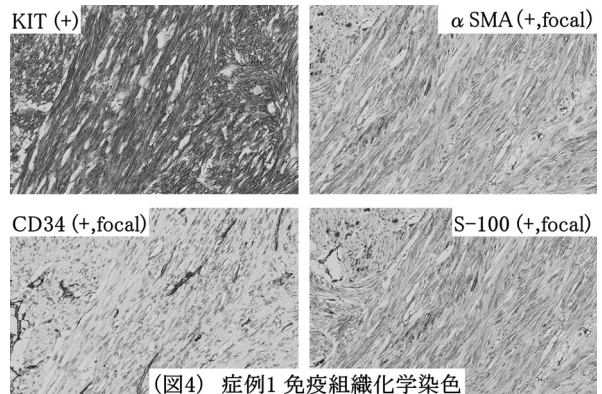


図4

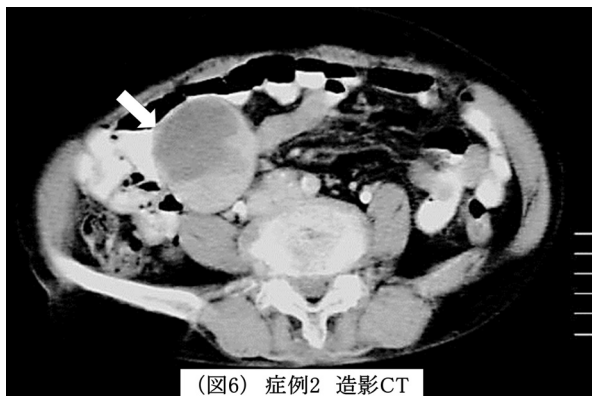
症例1の免疫組織化学染色 (×200)．KIT (+)，CD34 (+, focal)， α SMA (+, focal)，S-100 (+, focal) であり，GISTと診断した．



図5

症例2のMRIで病変を矢印で示す．

手術 術前狭心症と脊柱管狭窄症の診断でバイアスピリンとシロスタゾールが処方されており、これらの薬剤を休薬してヘパリン持続点滴静注を行って、2009年3月に手術を行った。全身麻酔下に12cmの正中切開で腫瘍切除を行った。腫瘍はトライツ靱帯か



(図6) 症例2 造影CT

図6

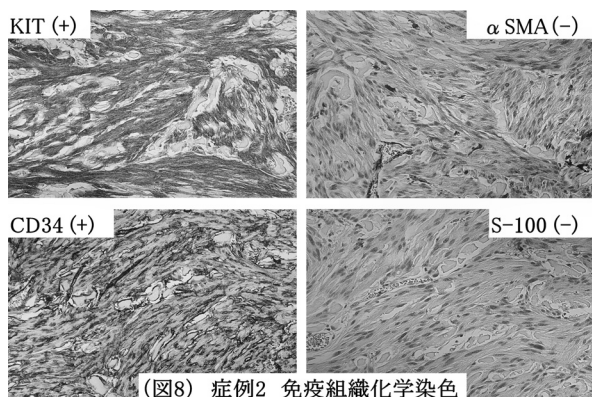
症例2の造影CTで病変を矢印で示す。腫瘍は58×50mmで小腸に接して存在する。



(図7) 症例2 手術標本

図7

症例2の手術標本。腫瘍からマージンを取り空腸とともに切除した。



(図8) 症例2 免疫組織化学染色

図8

症例2の免疫組織化学染色(×200)。KIT(+), CD34(+), α SMA(-), S-100(-)であり、GISTとして矛盾のない所見である。

ら10cm肛門側の空腸・腸間膜反対側に5cm大の周囲と癒着のない皮膜が保たれた球状腫瘍として存在した。腫瘍からマージンを取り空腸切離後、断端を40 PDSを用いて全層連続縫合で端々吻合し、他の病変が無いことを確認して手術を終了した(図7)。術後12日病日軽快退院、以後外来フォローとした。

病理 Intestine (resection) : GIST, intermediate grade malignancy, [tumor size : 5-10cm, mitosis : <5/50HPF].

多くの結節が紡錘形の腫瘍細胞で構成されており、その核は大きく多型性がある。細胞は柵状に配列されている。免疫組織化学染色上 KIT (+), CD34 (+), α SMA (-), S-100 (-) であり、GISTとして矛盾のない所見である(図8)。

術後経過 リスク分類で中間リスクという判定であったため、術後補助療法は施行していない。術後4ヵ月毎のCTフォローとした。術後1年のCTで再発は指摘されていない。その後認知症のため外来受診がなく、現在術後9年の生存は確認されているが、再発の有無は不明である。

症例3

現病歴 70歳代女性、既往として60歳代に右乳癌手術を受けた。乳頭腺管癌、エストロゲンレセプター(+), プロゲステロンレセプター(+), 15×13mm T1N0M0 stage Iで術後トレミフェン40mgを5年間に服用した。2009年10月に行った術後9年の腹部CTで35×34mmの腹腔内腫瘍を指摘された。CT所見は右腎前方に内部低吸収で小腸に接し、造



(図9) 症例3 造影CT

図9

症例3の造影CTで病変を矢印で示す。35×34mmの腹腔内腫瘍で造影効果が辺縁領域で比較的強く、内部の低吸収領域では弱く、内部に石灰化がある。

影効果が辺縁領域で比較的強く内部の低吸収領域では弱く、内部に石灰化がある(図9)。以上の点を考慮すると、カルチノイド、GISTが最も考えられた。診断と治療を兼ねて、外科紹介となった。

手術 2009年11月、全身麻酔下に8cmの上腹部正中切開で開腹術を行った。皮下脂肪は多量、腹腔内脂肪は中等量、腹水は無く播種も無かった。トライツ靱帯から30cmの空腸間膜側に4cm大のやや扁平な腫瘤性病変があり、周囲との癒着はなく皮膜の破綻も無かった。断端陰性を確保しつつ、腸間膜を扇状に切離し、空腸10cmとともに腫瘍を切除した(図10)。空腸を4-0 PDSの全層連続縫合で端々吻合した後に閉創した。術後12病日軽快退院した。

病理 Small intestine (resection) : GIST low grade malignancy [tumor size : <5 cm, mitosis : <5/50HPF].

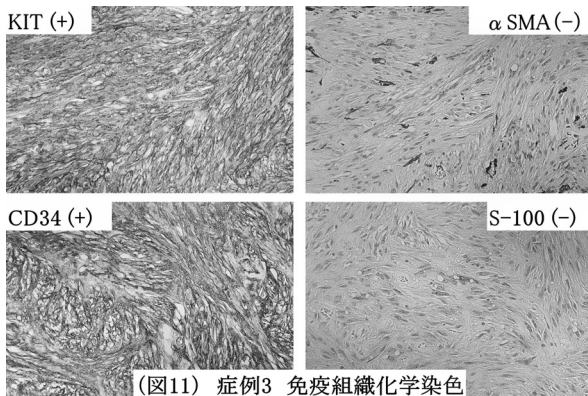
腫瘍は充実性で腸管腹腔との交通はなく、肉眼的



(図10) 症例3 手術標本

図10

症例3の手術標本。腸間膜を扇状に切離し、空腸10cmとともに腫瘍を切除した。



(図11) 症例3 免疫組織化学染色

図11

症例3の免疫組織化学染色(×200)。KIT (+), CD34 (+), α SMA (-), S-100 (-)でありGISTの所見と一致した。

には腸管壁から発生したものと考えられる。腫瘍は境界鮮明な結節で、著明に液状化変性した内部に紡錘形の腫瘍細胞がまばらに柵状ないしは螺旋状に認められ、核は中等度腫大し、分裂像は極めて少ない。免疫組織化学染色上、KIT (+), CD34 (+)であるが、 α SMA (-), S-100 (-)であり、GISTの所見と一致し、低悪性度である(図11)。

術後経過 術後補助療法はおこなっていない。術後6ヵ月のCTで再発はなし。術後1年目に性器出血を認め、子宮体癌の診断で2011年1月に他施設で根治術を受けた。病理診断は類内膜腺癌であり、筋層浸潤<1/2、脈管侵襲(-)であったため、低リスクと判断され化学療法はその時点で行われていない。2011年5月子宮体癌の再発のため化学療法と放射線療法が施行されたが、病状が進行し2013年7月より緩和ケアを受け、2014年5月に死亡が確認された。

症例4

現病歴 70歳代の女性。陳旧性心筋梗塞の診断で当院循環器内科からバイアスピリンが処方されていた。貧血が進行するため消化管出血が疑われ2018年5月に当院消化器内科で精査を行った。上下部消化管内視鏡を行ったが貧血の原因となるような病変は無く、造影CTで腹腔内腫瘤の存在が明らかとなった。CT上左腹部に44×42mmの腫瘤を認め、空腸との連続性が疑われた。内部に不均一な造影効果がありGIST等が考えられ、診断と加療を兼ねて外科紹介となった(図12)。

手術 手術は2018年5月に行った。腹部正中切開で開腹したところ腹水はなく、播種を思わせる結節

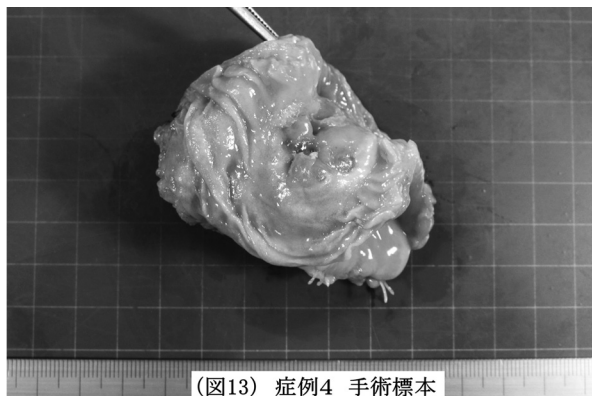


(図12) 症例4 造影CT

図12

症例4の造影CTで病変を矢印で示す。左上腹部に44×42mmの腫瘤を認め、内部に不均一な造影効果がある。

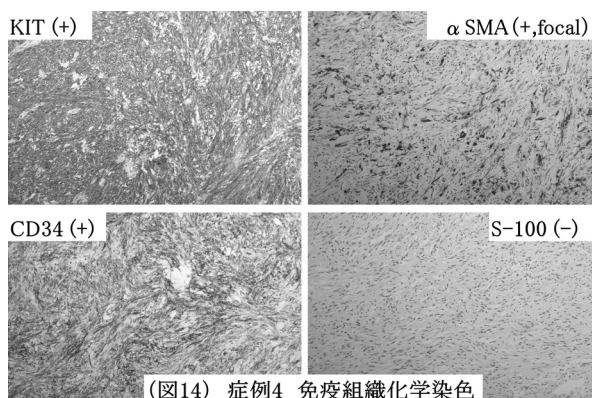
も無かったが、大網の癒着はあった。トライツ靱帯から15cmの空腸に皮膜が保たれた腫瘍は存在した。癒着した大網を切離したのちに、小腸間膜を処理後、腫瘍の口側、肛門側でそれぞれマージンをとって空腸を切離、4-0 PDSを用いて全層連続縫合で端々吻



(図13) 症例4 手術標本

図13

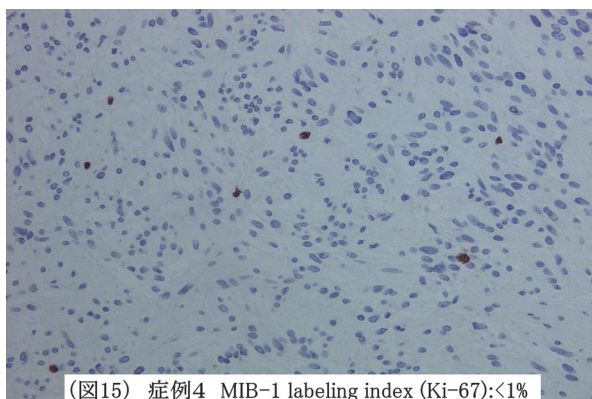
症例4の手術標本。標本の小腸を腫瘍反対側で切開すると潰瘍が認められた。



(図14) 症例4 免疫組織化学染色

図14

症例4の免疫組織化学染色(×100)。KIT (+), CD34 (+), α SMA (+, focal), S-100 (-), である。



(図15) 症例4 MIB-1 labeling index (Ki-67):<1%

図15

症例4のMIB-1 labeling index (Ki-67) は1%未満で低悪性度である。

合した。癒着していたS状結腸間膜の脂肪織を合併切除しながら、腫瘍の摘出を完了し、ドレーンを挿入後閉創した。術後10病日に軽快退院した。

病理 Small intestine: GIST uncommitted type, low-risk group. [tumor size: <5 cm, MIB-1 labeling index (Ki-67): <1%, mitosis: <5/50HPF]

標本の小腸を腫瘍反対側で切開すると潰瘍が認められた(図13)。空腸原発と考えられ、紡錘形細胞の錯綜した充実性増殖からなる結節が筋層から発生している。一部硝子化や石灰化を伴っており、粘膜面が潰瘍化し、一部内腔に露出している。異型は軽度で切除断端、切離面は陰性(-)だった。KIT (+), CD34 (+), α SMA (+, focal), S-100 (-), MIB-1 labeling index (Ki-67) は1%未満で低悪性度である(図14)(図15)。

術後経過 術後補助療法は行っていない。退院3週目の血液検査で著変ないため、術後6ヵ月目にCT撮影予定とした。

4 症例のまとめ

術前 症例はすべて女性であり、1例が60歳代であり残りの3例は75歳以上の70歳代であった。受診動機は他疾患のフォローアップ中が2例、検診が1例、貧血の精査が1例であった。外科紹介までの最終検査はいずれも造影CTであり、造影CTが必須の検査といえる。腫瘍の大きさはそれぞれ33×31mm, 58×50mm, 35×34mm, 44×42mm, であり、5 cmを超えていたのは1例のみであった。

手術 手術は全例、開腹で行った。全例とも皮膜破裂はなく肉眼的に切除断端陰性を確保して、空腸

表1

4 症例とも免疫組織化学染色で確定診断を得た。KITは全例陽性であった。

症例	KIT	CD34	α SMA	S-100
1	+	+,focal	+,focal	+,focal
2	+	+	-	-
3	+	+	-	-
4	+	+	+,focal	-

部分切除，4-0PDS全層連続縫合を用いて端々吻合とした。腫瘍はトライツ靱帯からそれぞれ10cm, 10cm, 30cm, 15cm肛門側の空腸領域に存在した。4例とも合併症なく退院した。

病理 4例とも免疫組織化学染色で確定診断を得た。KITは全例陽性であった(表1)。核分裂は全例<5/50HPFであり，腫瘍径は症例1, 3, 4, は2cm以上5cm未満で，症例2のみ5cm以上10cm未満であった。症例2については2009年の症例であり，Fletcher分類でリスク分類を行ない，中間リスクと当時判定したが，2014年のGIST診療ガイドラインのMiettinen分類を使用すれば中間リスク，Modified Fletcher分類を使用すれば高リスクとなる。症例1, 3, 4はFletcher, Miettinen, Modified Fletcher分類のいずれを使用しても低リスクとなる¹⁻³⁾。

術後経過 4例全例ともに合併症なく軽快退院した。4例ともに腫瘍は完全切除されており，術後補助療法を施行していない。症例1は術後12年生存中(75歳)，症例2は術後9年生存中(89歳)，症例3は子宮体癌術後4年6ヵ月子宮癌の再発で死亡(83歳)，症例4は術後5ヵ月生存中(80歳)である。

考 察

i GISTは比較的まれな疾患で，人口100万人に対して年間10~15人の発症頻度と報告されており，胃が最も多く続いて小腸であり，小腸症例の割合は約30% (3~46%)である⁴⁾。自験例4症例ともにトライツ靱帯から30cm以内の空腸に主病変が存在した。小腸GISTの症例頻度は空腸が最も多く，十二指腸，回腸の順となっている報告があるが⁵⁾，当院の経験した6例の小腸GISTも4例が近位空腸，1例が十二指腸，1例が回腸末端である。空腸GISTの発生頻度が空腸内で同一であると仮定すれば，自験例4例がトライツ靱帯から30cm以内の症例であったことに関して，近位空腸GISTが発見されやすい可能性がある。CT画像診断が小腸GISTの診断の決め手となることから，CT画像の空間，時間分解能が問題となり，解剖学的に後腹膜に固定された腸管近傍で発生した腫瘍が見つかりやすいという一つの仮説が示唆される。GISTは無症状での発見率は約20% (5~46%)であるが⁴⁾，自験例で有症状だ

ったのは1例であり，残り3例は臨床的には無症状で，他疾患のフォローアップ中もしくは検診で発見されている。外科に紹介となる最終検査は全例造影CTであった。当院では2009年より64列のヘリカルCTを導入しており，造影CTの精度をあげている。造影方法は経口造影剤と経静脈造影剤の併用が望ましいとされているが，自験例では症例1, 2で経静脈造影剤と経口剤を併用，症例3, 4では，経静脈造影剤のみの造影CTを術前検査で行ない，いずれの方法でも手術に必要な情報を得られた。

ii GISTの治療は腫瘍の完全切除手術が原則であり⁶⁾，当院では現在まで手術はすべて開腹手術で行っている。胃GISTを腹腔鏡手術で行っている施設でも，小腸GISTを腹腔鏡で行う頻度は低く⁷⁾，術中の皮膜破裂が予後に影響するかどうかの直接比較はないが，皮膜破裂が独立した予後悪化因子としてあげられていることから⁸⁾，安全な手術操作を行うために腹腔鏡下の手術は十分に習熟したチームで行われるべきである⁶⁾。

iii 現在GISTの治療上，病理診断でのリスク分類が鍵となっている⁸⁾。胃・十二指腸GISTでは術前生検が可能な症例もあるが，空腸GISTに関して術前病理診断は困難であり，確定診断と治療を兼ねて外科手術が行われている。GISTは胃GISTより胃以外の消化管GISTの予後が悪いとされてきたが⁸⁾，予後が悪いのは大腸，直腸GISTであり，小腸GISTと胃GISTの生命予後は変わらないとの報告があり⁹⁾，さらに小腸内でも回腸GISTの予後は空腸GISTより悪いとの報告がある⁵⁾。自験例でも生じたように，術後の補助療法を決定するリスク分類では，使用する分類でリスク判定が異なり，補助療法の適応が異なって来ることがある。このため精度が高く定量的な指標が求められる。指標としてKi-67 (Mib-1)を使用したものがあり，予後との関係についても報告され，今後広く使用されていく可能性がある^{10, 11)}。

iv 死亡症例は4症例中1例の患者(症例3)であり，術前に乳癌の既往，術後に子宮体癌に罹患，子宮体癌の再発で死亡した。Pandurengan RKらの報告によると，GIST患者の20%は他の悪性腫瘍に罹患し，GIST+2種類以上の悪性腫瘍に罹患した患者群の予後は他の患者群より悪いことから¹²⁾，GIST+1種類以上の悪性腫瘍に罹患した患者の術後は嚴重なフォローが必要である。術後補助療法に

関して自験例では手術当時のリスク分類が低リスクもしくは中間リスクであったため全例に行っておらず、手術時75歳以上の高齢者が4例中3例であった。腫瘍切除後の補助療法については、高リスク群で推奨する報告はあるが、75歳以上の患者については投与の明確な基準がない上に¹³⁾、イマチニブの認容性の問題もあり¹⁴⁾、診療コストも考慮して慎重に適応を選ぶべきだと考えられる。

結 語

今回我々は75歳以上の高齢者3例を含む空腸GISTの4症例を経験した。術後補助療法に関して、適応判断の重要な因子となる術後のリスク分類は、腫瘍の発生場所によって異なり、75歳以上の高齢者ではさらなる検討が必要である。

引用文献

- 1) Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; **33**: 459-465.
- 2) Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol* 2006; **23**: 70-83.
- 3) Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol* 2008; **39**: 1411-1419.
- 4) Søreide K, Sandvik OM, Søreide JA, et al. Global epidemiology of gastrointestinal stromal tumours (GIST): A systematic review of population-based cohort studies. *Cancer Epidemiol* 2016; **40**: 39-46.
- 5) Xing GS, Wang S, Sun YM, et al. Small Bowel Stromal Tumors: Different Clinicopathologic and Computed Tomography Features in Various Anatomic Sites. *PLoS One* 2015; **10** (12) e0144277.
- 6) 柳澤昭夫, GIST診療ガイドライン外科治療, 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, 第3版. 金原出版, 東京. 2014, 41-42.
- 7) Gluzman MI, Kashchenko VA, Karachun AM, et al. Technical success and short-term results of surgical treatment of gastrointestinal stromal tumors: an experience of three centers. *Transl Gastroenterol Hepatol* 2017; **2**: 56.
- 8) Joensuu H, Vehtari A, Riihimäki J, et al. Risk of recurrence of gastrointestinal stromal tumour after surgery: an analysis of pooled population-based cohorts. *Lancet Oncol* 2012; **13**: 265-274.
- 9) Guller U, Tarantino I, Cerny T, et al. Revisiting a dogma: similar survival of patients with small bowel and gastric GIST. A population-based propensity score SEER analysis. *Gastric Cancer* 2017; **20**: 49-60.
- 10) Kemmerling R, Weyland D, Kiesslich T, et al. Robust linear regression model of Ki-67 for mitotic rate in gastrointestinal stromal tumors. *Oncol Lett* 2014; **7**: 745-749.
- 11) Sugita S, Hirano H, Hatanaka Y, et al. Image analysis is an excellent tool for quantifying Ki-67 to predict the prognosis of gastrointestinal stromal tumor patients. *Pathol Int* 2018; **68**: 7-11.
- 12) Pandurengan RK, Dumont AG, Araujo DM, et al. Survival of patients with multiple primary malignancies: a study of 783 patients with gastrointestinal stromal tumor. *Ann Oncol* 2010; **21**: 2107-2111.
- 13) Kanda T, Nishida T, Wada N, et al. Adjuvant therapy with imatinib mesylate after resection of primary high-risk gastrointestinal stromal tumors in Japanese patients. *Int J Clin Oncol* 2013; **18**: 38-45.
- 14) Farag S, van Coevorden F, Sneekes E, et al. Elderly patients with gastrointestinal stromal tumour (GIST) receive less treatment irrespective of performance score or comorbidity - A retrospective multicenter study in a large cohort of GIST patients. *Eur J Cancer* 2017; **86**: 318-325.

Jejunal Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) : A Report of Four Cases

Takashi NAKAMURA, Hisashi SAKANO, Junichi KUDO, Masaharu MATSUMOTO¹⁾, Munetaka NAKAMURA¹⁾, Shigeru YONESHIRO²⁾, Takayuki KUGA³⁾, Hiroshi ITOH⁴⁾ and Kimikazu HAMANO⁵⁾

Department of Surgery, Hagi Civil Hospital, 3460-3 Tsubaki, Hagi, Yamaguchi 758-0061, Japan
1) Department of Medical Gastroenterology, Hagi Civil Hospital, 3460-3 Tsubaki, Hagi, Yamaguchi 758-0061, Japan
2) Department of Radiology, Hagi Civil Hospital, 3460-3 Tsubaki, Hagi, Yamaguchi 758-0061, Japan
3) Department of Surgery, Nagato General Hospital, 85 Higashi-fukawa, Nagato, Yamaguchi 759-4194, Japan
4) Department of Pathology Applied Molecular Bioscience (Pathology II.), Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan
5) Department of Surgery and Clinical Science (Surgery I.), Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan

SUMMARY

We encountered four female patients with jejunal gastrointestinal stromal tumor (GIST) between August 2006 and October 2018, of whom three were aged 75 years or older and one was in her 60s. Three patients had no clinical symptoms before surgery and one presented with anemia as a chief complaint. Preoperative contrast-enhanced computed tomography was performed before each surgery. Immunohistochemical examination of the surgical pathology specimens revealed that all cases were positive for KIT, thereby confirming the diagnosis of GIST. According to Fletcher's classification, three cases were categorized as being low risk and one as intermediate risk. Therefore, no patient required postoperative adjuvant therapy. Three patients are currently alive and one died of intercurrent disease.