

症例報告

直腸原発c-kit陽性gastrointestinal stromal tumor (GIST) の1例

河野和明, 加藤智栄, 八木隆治, 平田 健,
林雅太郎, 瀬山厚司, 小賀厚徳¹⁾

山口労災病院外科 小野田市大字小野田1315-4 (〒756-0095)
山口大学医学部分子制御系・病理学第二¹⁾ 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

Key words : Gastrointestinal stromal tumor (GIST), c-kit陽性, 直腸原発

要 旨

症例は78歳, 男性. 排便時下血を主訴に近医を受診し直腸腫瘍の診断にて当科紹介入院. 精査にて直腸Rb'左側, 歯状線直上の頂上に潰瘍を伴う径5 cm大の半球状の粘膜下腫瘍と診断し, 腹会陰式直腸切断術を施行した. 腫瘍径は47×40×35mmで病理組織学的には主に紡錘形細胞からなり, それらは束をなし錯綜性に配列・増殖し一部に核分裂像を認めた. 腫瘍細胞は免疫学的染色でc-kit (+), CD34 (+), α -SMA (-), S-100 (-) でありgastrointestinal stromal tumor (GIST), uncommitted type, malignantと診断された. 術後2年7ヵ月経過する現在も再発の徴候は認められていないが経過観察が必要と考えられた. c-kit陽性直腸原発GISTの本邦報告例は18例と少ないが, 今後c-kitを用いた診断, 分類が基本となると考えられる.

はじめに

近年, 消化管間葉系細胞由来の腫瘍に対しGastrointestinal stromal tumor (GIST) の概念が導入されてきた. 従来は平滑筋系や神経系腫瘍との鑑別が難しかったが, 最近では免疫組織化学的にc-kit陽性をもって確定診断されるようになってきた^{1, 2)}. 今回, われわれは消化管のなかでも比較的稀な直腸

原発GISTの1切除症例を経験したので, 若干の文献的考察を加え報告する.

症 例

患 者 : 78歳, 男性

主 訴 : 排便時下血

既往歴 : 高血圧にて内服加療中

家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 2001年3月25日排便時に下血を認めたため, 3月27日近医を受診し直腸腫瘍の診断を受けた. 当科紹介受診し, 4月3日入院した.

入院時現症 : 身長155cm, 体重52kg, 体温36.9°C. 結膜に貧血, 黄疸なく, 表在リンパ節は触知せず, 理学的に胸腹部に異常所見は認めなかった. 直腸診にて歯状線の1 cm口側左壁に約5 cmの半球型で表面平滑であるが中心部潰瘍を有する可動性不良な硬い腫瘤を触知した.

入院時血液生化学検査 : 末梢血, 生化学検査に異常なく, CEA, CA19-9も正常であった.

注腸造影所見 : 直腸Rb'左壁に表面平滑で立ち上がり急峻な半球状の隆起性病変を認めた (図1).

大腸内視鏡所見 : 歯状線から口側5 cmにかけ左壁ほぼ半周性に隆起性病変を認めた. 表面は正常粘膜に覆われ, 頂上部はやや広い範囲で粘膜が欠損し白苔の付着が見られた. 生検組織は紡錘細胞腫瘍で免疫染色にて筋原性を示す α -smooth muscle actin (α -SMA) 染色陰性, 神経原性を示すS-100protein

平成16年2月19日受理

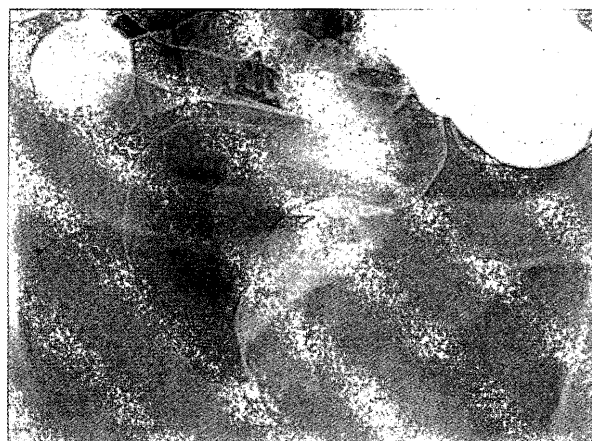


図1 注腸造影所見：直腸Rb左壁に粘膜面平滑で立ち上がり急峻な半球状の隆起性病変を認める。

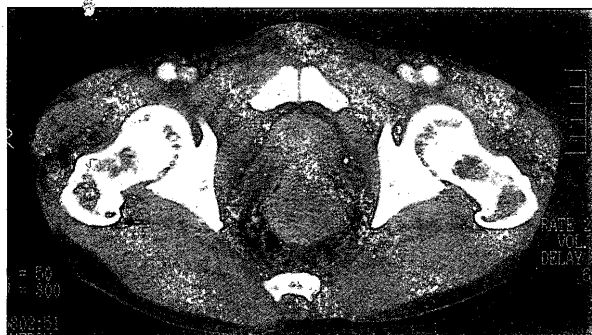


図2 骨盤造影CT所見：直腸下部左壁に内腔に突出する径45mm大の比較的境界明瞭で内部低吸収域ほぼ均一な腫瘍性病変を認める。

(S-100) 染色陰性、およびCD34強陽性でありGISTが疑われたが、c-kitは未実施で良悪を含め確診には至らなかった。

超音波内視鏡所見：直腸壁第4層に45mm大の内部低エコーほぼ均一な粘膜下腫瘍像を認めた。

腹部・骨盤造影CT所見：直腸下部左壁に径45mm大の比較的境界明瞭で内部低吸収域ほぼ均一な腫瘍性病変を認めた(図2)。肝に異常なくリンパ節腫大も認めなかった。

以上より直腸Rb'の粘膜下腫瘍(GIST疑)と術前診断し、同年4月16日手術を施行した。

手術所見：載石位とし下腹部正中切開にて開腹した。肝、腹膜に転移なくリンパ節腫大も認めなかった。自律神経温存した腹会陰式直腸切断術を施行した。

切除標本所見：腫瘍は歯状線より1cm口側の直腸左壁側にあり、大きさは47×40×35mmの類円形、弾性硬で頂上部に27×20mmの潰瘍を形成しその周

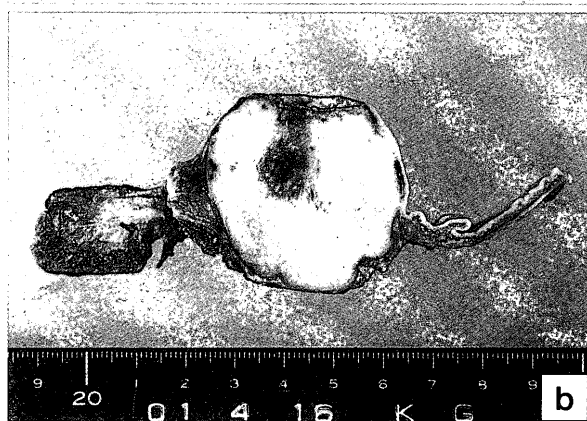
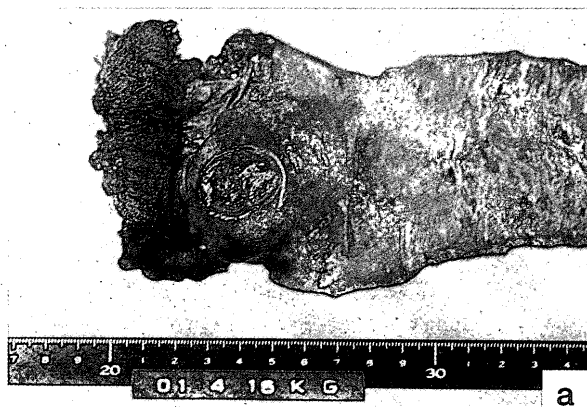


図3 切除標本所見：腫瘍は47×40×35mmの類円形、弾性硬で頂上部に27×20mmの潰瘍を形成しその周辺の粘膜は正常であった(a)。断面は境界明瞭で黄白色ほぼ均一で中心部に出血巣を認めた(b)。

辺は正常粘膜に覆われていた(図3-a)。断面は境界明瞭で黄白色ほぼ均一で中心部に出血巣を認めた(図3-b)。

病理組織学的所見：腫瘍は最大径47mmで筋層内をこえておらず一部に出血、壊死像を認めた。腫瘍は漿膜側において薄い線維性被膜を有し固有筋層と連続していた。HE染色では紡錘形細胞が束をなし錯綜配列を伴って増殖していた。腫瘍細胞の多くが紡錘形で一部に類円形や多角形のものも認められた。核分裂像は7/高倍率50視野(50high power field:HPF)であった(図4-a)。

免疫組織化学的所見：a-SMA染色陰性、desmin染色陰性、S-100染色陰性であった。またCD34強陽性、c-kit抗体陽性であり(図4-b,c)GISTと診断した。

以上より大腸癌取扱い規約に準ずると、GIST, uncommitted type, malignant, H0, P0, mp, n0, stage Iであった。

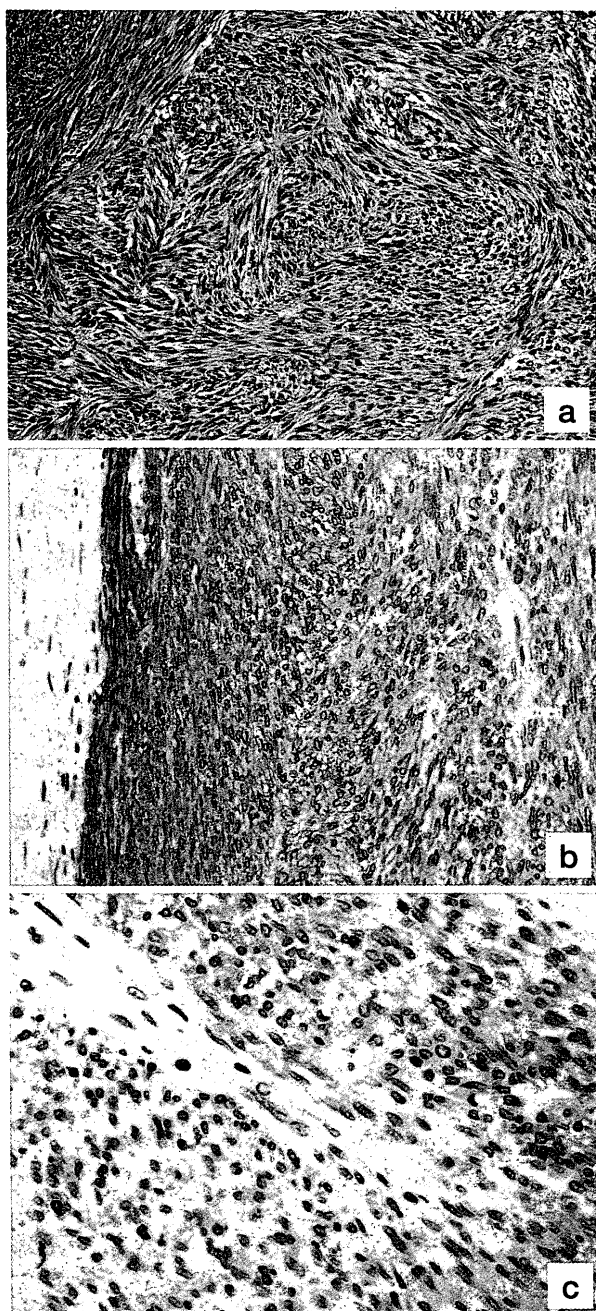


図4 病理・免疫組織化学的所見：紡錘形細胞が束をなし錯綜性に配列し、一部に核分裂像を認めた（HE染色，×200）（a）、CD34強陽性（×200）（b）、c-kit抗体陽性（×400）（c）であった。

術後経過：術後2年7ヵ月経過した現在、再発の兆候もなく元気に外来通院している。

考 察

消化管間葉系腫瘍については従来はHE染色により形態学的に平滑筋腫、平滑筋肉腫や神経鞘腫など

と診断されてきた。しかし近年免疫組織化学的検査の進歩に伴い、消化管の紡錘形細胞からなる非上皮性腫瘍で、多分化能を有した間葉系組織から発生したものをGastrointestinal stromal tumor (GIST) という概念が病理学的検索を主体として提唱された³⁾。その後Rosai⁴⁾により1) smooth muscle type：筋原性分化を示す2) neural type：神経原性分化を示す3) combined smooth neural type：両方の分化を示す4) uncommitted type：いずれへの分化も示さず、vimentin, CD34のみの発現を呈するものの4つに分類されている。Miettinenら⁵⁾によるとCD34は未熟な造血前駆細胞、血管内皮細胞、線維芽細胞、一定の分化を示さない未熟な間葉系細胞などに選択的に発現する膜透過性糖蛋白であり、いったん分化の方向が出現するとCD34は発現しなくなるとされている。これはRosaiの分類の3, 4)に相当し、Miettinenは筋原性腫瘍、神経原性腫瘍といずれの分化も示さずCD34のみ陽性のGISTの3つに分類している。次にc-kit遺伝子はKITレセプターをコードしており、消化管運動のペースメーカーとして働いているCajalの介在細胞はKITレセプターを分化、増殖に必要としていることが明らかとなった。Hirotaら⁶⁾は49例の狭義のGISTのKITレセプターの免疫染色を行ったところc-kit陽性94%、CD34陽性82%、両者陽性78%であり起源不明とされていた狭義のGISTがCajalの介在細胞由来の腫瘍である可能性があると報告した。そして最近ではc-kit陽性であることがGISTの確定診断に不可欠とされるようになり^{1, 2)}、広田⁷⁾は消化管間葉系腫瘍を①GIST：c-kit陽性、大部分においてCD34陽性、②平滑筋腫瘍：c-kit陰性、desmin陽性、③神経性腫瘍：c-kit陰性、S-100陽性、④その他、に分類した。本症例はRosaiの分類におけるGIST, uncommitted typeに相当し、Miettinenや広田の分類においてもGISTと診断された。

GISTは50～60歳台に好発し、胃、小腸の順に多く直腸原発は10%前後であり、比較的稀である。c-kit陽性直腸原発GISTは1999年の横井ら⁸⁾の報告以来これまでに17例⁹⁻²⁴⁾、本症例を含め18例（男11例、女7例、平均年齢66.2歳（49～85歳））が報告されているにすぎない。

治療としては放射線療法や制癌剤治療はほとんど無効であり、外科的切除が第一選択とされている。

リンパ節転移はきわめて稀でありリンパ節廓清は必要ないが局所再発が多いと考えられている。本例を含むc-kit陽性直腸原発GIST18例においては、局所切除3例、腹会陰式直腸切断術13例、低位前方直腸切除術1例、および局所再発の1例に対し骨盤内臓全摘術が施行され、予後については2~42カ月の観察期間において再発の報告はされていない。

GISTは時に予後不良の転帰をたどるが、形態学的に予後を正確に判定することは困難である。提唱されている悪性基準は腫瘍径50mm以上、核分裂像5/50HPFまたは5/10HPF以上などがあげられており^{4, 25)}、本症例は最大径47mmであったが、出血、壊死を認め、核分裂像が7/50HPFであり悪性と診断された。今後局所再発や肝転移などの可能性があり長期間の経過観察が必要と考えられた。最近c-kit遺伝子の変異の有無と予後についての検討がなされ、exon11に変異を認める症例は、変異を認めない症例に比較して明らかに予後不良であると報告されている^{26, 27, 28)}。今後GISTの予後規定因子としてc-kit遺伝子変異の検索が必要になってくると考えられる。

本邦において最近GISTの概念が少しずつ普及し症例報告も増加してきている。今後c-kitの発現や変異という証拠に基づくGIST症例が蓄積され、そのうえで治療法が確立されていくものと思われる。

文 献

- 1) Sarlomo-RM, Kovatich AJ, Barusevicus A, Miettinen M. CD117: a sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol* 1998; 11: 728-734.
- 2) Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors-definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438: 1-12.
- 3) Mazur MT, Ckark HB. Gastric stromal tumors, Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983; 7: 507-519.
- 4) Rosai J. Gastrointestinal tract. "Stromal tumors". In: Rosai J, eds. *Ackerman's Surgical Pathology*. Vol. 1 8th ed. Mosby, Missouri, 1996, p645-647.
- 5) Miettinen M, Virolainen M, Rikala MS. Gastrointestinal stromal tumor-value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 207-216.
- 6) Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, Kawano K, Hanada M, Kurata A, Takeda M, Tunio M. G, Matsuzawa Y, Kanakura Y, Shinomura Y, Kitamura Y. Gain-of-function mutation of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-580.
- 7) 廣田誠一. Cajalの介在細胞-その分化と腫瘍化におけるc-kit遺伝子の役割-. *病理と臨* 1999; 47: 395-400.
- 8) 横井公良, 山下精彦, 田中宣威, 石川紀行, 瀬谷知子, 大秋美治, 菅 隼人, 恩田昌彦. 直腸 Gastrointestinal stromal tumor (GIST) の1例. *大腸肛門誌* 1999; 52: 424-430.
- 9) 松本匡史, 山口真彦, 成原健太郎, 武内 聖, 葛目正央, 松宮彰彦, 志村 浩, 菊池浩彰, 酒井 均, 中野 浩, 吉澤康男, 緑川武正, 遠藤豊, 真田 裕, 熊田 馨. 直腸原発の Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) uncommitted typeの1例; 免疫組織化学的検討による悪性度評価. *消化器外科* 2000; 23: 254-259.
- 10) 今津浩喜, 浦口 貴, 小林栄考, 神保康子, 庄司光孝, 長谷川茂, 松原俊樹, 桜井洋一, 落合正宏, 黒田 誠. 直腸原発Gastrointestinal stromal tumorの1症例. *日消外会誌* 2000; 33: 673-677.
- 11) 平原典幸, 仁尾義則, 田村勝洋. 長期経過観察後治療切除を施行した直腸原発Gastrointestinal stromal tumorの1例. *日臨外会誌* 2000; 61: 3299-3303.
- 12) 尾形 徹, 川本 純, 山東敬弘, 藤本三喜夫, 中井志郎, 増田哲彦, 安井 弥. 直腸中隔に発症した Gastrointestinal stromal tumor (uncommitted type) の1例. *日臨外会誌* 2001; 62: 988-991.

- 13) 野澤 寛, 平野 誠, 村上 望, 宇野雄祐, 菊池 勤, 奥田俊之, 雄谷純子, 橋川弘勝, 増田信二. C-kit陽性の直腸発Gastrointestinal stromal tumorの1例. 日消外会誌 2001; 34: 287-291.
- 14) 澤田重吾, 岡崎 誠, 山村 順, 川崎靖仁, 大鶴 実, 小早川清, 安田青兒, 林 祥剛. 臀部腫瘍が初発症状であった直腸原発Gastrointestinal stromal tumorの1例. 日消外会誌 2001; 34: 1685-1689.
- 15) 中崎隆行, 山田義久, 橋爪 聡, 谷口英樹, 中尾 丞, 栄田和行, 高原 耕. 直腸原発GIST (gastrointestinal stromal tumor) の1例. 日臨外会誌 2001; 62: 2998-3001.
- 16) 深澤光晴, 北原史章, 河野裕樹, 雨宮史武, 城崎輝之, 大塚博之, 久保克浩, 佐藤 公, 中村俊也, 小嶋裕一郎, 赤羽根賢浩, 藤野雅之, 安富道也, 河野浩二, 飯野 弥, 岡田京子, 大井章史. 巨大直腸gastrointestinal stromal tumorの1例. ENDOSCOPIC FORUM 2001; 17: 166-170.
- 17) 切塚敬治, 西崎 浩, 山本健二, 上嶋美帆, 青山 博, 勝山栄治. 術前に診断しえた直腸Gastrointestinal stromal tumorの1例. 神戸市立病院紀要 2001; 40: 35-38.
- 18) 齋藤つとむ, 加塚祐洋, 中村浩子, 舟山 仁, 宮澤 豊, 守矢和人, 安藤昌之. 子宮破裂による汎発性腹膜炎を発症した直腸Gastrointestinal Stromal Tumorの1例. 日産婦東京会誌 2002; 51: 98-102.
- 19) 倉立真志, 近石 寛, 矢田清吾, 余喜多史郎, 仁木美也子, 広川満良. 直腸原発Gastrointestinal Pacemaker cell tumorの1例. 臨外 2002; 57: 129-132.
- 20) 勝野剛太郎, 香川茂雄, 内田卓之, 村田年広, 鶴野正基, 溝渕光一. 直腸原発が疑われたGastrointestinal stromal tumorの1例. 日臨外会誌 2002; 63: 1258-1263.
- 21) 高島茂樹, 斎藤人志. 直腸に発生したGastrointestinal stromal tumorの1例. 手術 2002; 56: 395-400.
- 22) 石川慶太, 鈴木康弘, 高橋基夫, 藤田美俐, 近藤 哲, 加藤紘之. 直腸Gastrointestinal stromal tumorの1例. 日臨外会誌 2002; 63: 2489-2493.
- 23) 木村 仁, 中村純一, 井出宗則, 上村 斉, 森永暢浩, 浅尾高行, 桑野博行. 内腔に穿破した直腸GISTの1例. 手術 2002; 56: 1569-1573.
- 24) 寺尾俊哉, 加瀬浩史, 加藤幹雄, 岡田耕市, 清水禎彦, 崎田健一, 高濱素秀. 直腸に発生した骨盤内Gastrointestinal stromal tumorの1例. 西日泌尿 2002; 64: 349-353.
- 25) 菅井 有, 中村眞一. 消化管粘膜下腫瘍の病理-組織分類. 臨消内科 2001; 16: 273-282.
- 26) Yamaguchi M, Miyaki M, Iijima T, Matsumoto T, Kuzume M, Matsumiya A, Endo Y, Sanda Y, Kumada K. Specific mutation in exon 11 of c-kit proto-oncogene in a malignant gastrointestinal stromal tumor of the rectum. *J Gastroenterol* 2000; 35: 779-783.
- 27) Taniguchi M, Nishida T, Hirota S, Isozaki K, Ito T, Nomura T, Matsuda H, Kitamura Y. Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 1999; 59: 4297-4300.
- 28) Ernst SI, Hubbs AE, Przygodzki RM, Emory TS, Sobin LH, O'Leary TJ. KIT mutation portends poor prognosis in gastrointestinal stromal/smooth muscle tumors. *Lab Invest* 1998; 78: 1633-1636.

A Case of Gastrointestinal Stromal Tumor of Rectum with Immunohistochemically Positive for C-kit

Kazuaki KAWANO, Tomoe KATOH, Takaharu YAGI, Ken HIRATA,
Masataro HAYASHI, Atsushi SEYAMA and Atsunori OGA¹⁾

*Department of Surgery, Yamaguchi Rosai Hospital,
1315-4 Ooaza-Onoda, Onoda, Yamaguchi 756-0095, Japan*

*1) Dept of Pathology II. and. Molecular Science & Applied Medicine,
Yamaguchi University School of Medicine,
1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan*

SUMMARY

A 78-year-old man consulted a nearby clinic because of melena, and was admitted to the hospital. Diagnostic imaging revealed a submucosal tumor with central ulceration in the left wall of the lower rectum. A Miles' operation was performed following the diagnosis and the tumor was 47×40×35mm in size. Histological examination of the resected specimen showed the tumor to be composed of spindle shaped cells with a few mitosis. Tumor cells were positive for c-kit and CD34, negative for α -SMA and S-100 by immunohistochemical examination. We diagnosed this tumor as gastrointestinal stromal tumor (GIST), uncommitted type, malignant. He has been well for 2 years 7 months after operation without evidence of recurrence. GIST of the rectum with immunohistochemically positive for c-kit is rare with only 18 reported cases in the Japanese literature. This immunohistochemical evaluation with c-kit has been essential for the diagnosis of GIST.