

症 例

15年後に横行結腸間膜に再発した十二指腸 GIST の 1 例

健和会病院外科

本 田 晴 康 津 澤 豊 一 川 田 崇 雄 熊 谷 嘉 隆

症例は48歳，男性，15年前に出血性十二指腸腫瘍で緊急手術の既往あり．腫瘍は十二指腸第3部に位置し，30×28mm 大であった．当時の病理診断は平滑筋腫だったが，再検査により c-kit 陽性で，GIST と診断変更された．今回他疾患治療中に偶然，横行結腸間膜に9×6 cm 大の嚢胞様腫瘤を指摘された．消化管との連続性なく，リンパ節腫大や腹水も認められなかった．横行結腸間膜腫瘍の診断で手術を施行．摘出標本は単房性嚢胞性腫瘍で，c-kit 陽性で，類上皮型 GIST と診断された．術後経過良好．術後補助療法としてイマチニブを1年間内服．術後1年4カ月現在，再発は認められていない．15年前に十二指腸 GIST の手術歴があり，今回の腫瘍の部位と近接しており，横行結腸間膜への再発と診断した．GIST は術後晩期再発を生じる症例があり，自験例のように初発病巣が低リスク分類であっても長期 follow が必要である．

索引用語：十二指腸，GIST，晩期再発

はじめに

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) は術後長期間を経て再発することがあり，嚴重な経過観察が必要とされているが，今回われわれは15年後に横行結腸間膜に再発した十二指腸 GIST の 1 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

症例：48歳，男性．

主訴：他疾患治療中に偶然発見された腹腔内腫瘍．

既往歴：1996年（33歳）数日前よりタール便あり，大量に下血したため当院に緊急入院となった．出血性十二指腸腫瘍の診断で緊急手術施行，十二指腸 2nd portion から 3rd portion 移行部前壁に30×28mm 大の腫瘤があり，十二指腸部分切除が施行された．病理検査で平滑筋腫と診断されたが，今回改めて同標本の検査が行われ，c-kit 陽性で GIST と診断変更された (Fig. 1)．高脂血症・高血圧に対し内服治療中．睡眠時無呼吸症候群に対して CPAP (持続的気道内陽圧法) 療法中．

家族歴：特記すべきことなし．

現病歴：2011年3月腹部超音波検査で初めて腹腔内腫瘍(91.7×60.5mm)を指摘された．なお，2008年8月の同検査では腫瘍は指摘されていない．

入院時現症：貧血，黄疸なし．腹部平坦，軟．上腹部正中に手術瘢痕あり．腫瘤触知なし．圧痛なし．

入院時検査所見：CPK が293IU/l (59~240) と軽度上昇を認める以外，異常を認めず．腫瘍マーカー正常．

腹部超音波検査所見：臍上部やや右に91.7×60.5 mm 大の低エコー腫瘤あり．境界明瞭で，分葉状．内部不均一で，わずかに血流あり (Fig. 2)．

腹部 CT 検査所見：横行結腸の背部，臍前面に78×56mm 大の嚢胞性腫瘤あり．嚢胞壁は肥厚し，不整で，造影効果あり．充実性部分も認められる．リンパ節腫大や腹水なし．他臓器との連続性なし (Fig. 3)．

腹部 MRI 検査所見：上腹部正中やや右に8 cm 大の壁不整な嚢胞様腫瘤あり．腫瘍壁および結節は造影効果あり．腹水なし．リンパ節腫大なし．

以上より，横行結腸間膜腫瘍と診断し，手術を施行した．

手術所見：上腹部正中切開で開腹．腹水なし．前回手術によると思われる癒着が著明であった．腫瘍は嚢胞様で，比較的軟らかく，消化管との連続性は認められなかった．被膜損傷に注意しながら，横行結腸間膜から腫瘍を切除したが，炎症のためか中結腸動静脈が

2012年8月13日受付 2012年9月12日採用

〈所属施設住所〉

〒395-8522 飯田市鼎中平1936

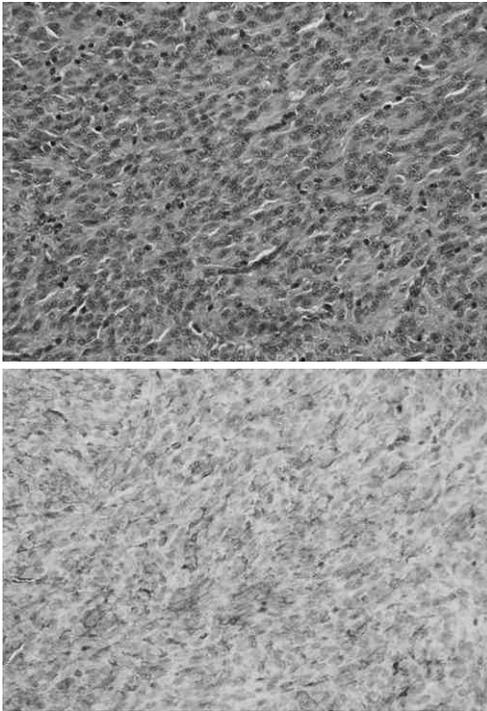


Fig. 1: 初発時の病理組織所見

a: 病理組織検査所見 (H.E. ×400)

腫瘍を構成する細胞の多くは紡錘形状の胞体・核を有し、錯綜している。

b: c-kit 免疫染色 (×400)

c-kit(+).

$\frac{a}{b}$

腫瘍に巻き込まれており、結腸右半切除を追加せざるを得なかった。

切除標本所見: 90×80×50mm 大の単房性嚢胞性腫瘍で、壁の断面は灰白色で弾性軟。内腔には出血と滲出物が認められた (Fig. 4a)。

病理組織学的検査所見: 類円形核を有した腫瘍細胞が索状性、胞巣性に増殖している (類上皮型) (Fig. 4b)。免疫染色では c-kit (+) (Fig. 4c), α -SMA (-), desmin (-)。MIB-1 陽性率は 7.7% であった (Fig. 4d)。

なお、15年前の手術標本の再検査では、腫瘍を構成する細胞の多くは紡錘形状の胞体・核を有する (紡錘形型) が、一部には類円形核を有した類上皮型細胞も認められた。c-kit (+), α -SMA (-), desmin (-) で、MIB-1 陽性率は 4.6% であった。

術後経過: 良好で、術後15日目に退院した。術後補助療法として imatinib mesylate 400mg/日を1年間

内服。術後1年4カ月経過現在、転移再発は認められていない。

考 察

GIST の概念が提唱される以前は消化管原発の非上皮性腫瘍は平滑筋腫、平滑筋肉腫もしくは神経鞘腫と診断されていた。1996年に Rosai¹⁾は消化管間質腫瘍を①筋原性への分化を示すもの (smooth muscle type), ②神経原性への分化を示すもの (neural type), ③両方への分化を示すもの (combined smooth muscle neural type), ④それ以外のもの (uncommitted type, 狭義の GIST) の4亜系に分類した。また、1998年 Hirota²⁾により c-kit 遺伝子産物が消化管の間葉系腫瘍のある一群に発現していることが示されて以来、GIST の概念が認知され普及した。現在 GIST は KIT タンパク質を発現し、c-kit 遺伝子ないし血小板由来増殖因子受容体 α (platelet-derived growth factor α : PDGF-R α) 遺伝子の変異により、これらのタンパク質に恒常的活性化が起こり、細胞内増殖シグナルや抗アポトーシスシグナルが亢進、腫瘍化が起こっている消化管の腫瘍と定義されている。

自験例は横行結腸間膜に発生した腫瘍が術後に GIST であることが判明し、15年前 (1996年) に平滑筋腫と診断されていた十二指腸腫瘍は、その摘出標本を再検査したところ c-kit 陽性で GIST と診断変更された。自験例のごとく当時、平滑筋腫と診断されていた症例の大部分は GIST であったと考えられ、十分な経過観察が必要であったと考えられる。

十二指腸 GIST は全 GIST の内で 4~5% とされ、比較的稀である。60~70% と最も多く、スクリーニング検査で発見されることが多い胃 GIST と比較すると、十二指腸 GIST は球部の GIST を除き、ほとんどの症例が有症状 (消化管出血、貧血、腹痛、腫瘤触知) であり、また発見時には腫瘍径が大きく、したがって進行例が多いという特徴がある。自験例も大量の消化管出血によるプレショック状態で緊急手術が施行されたが、腫瘍が 30×28mm と比較的小さかったことおよび当時の診断能力では良性の平滑筋腫と診断されざるを得なかったため、術後の経過観察はされずに今回に至っていた。

National Institutes of Health (NIH) が提唱する GIST の臨床リスク分類と再発予後³⁾によると、腫瘍径と腫瘍の核分裂像によりリスク分類がなされ、再発率が示されている。これによると自験例は低リスク群に分類され、再発率は 5% 未満である。また Ki-67 labe-

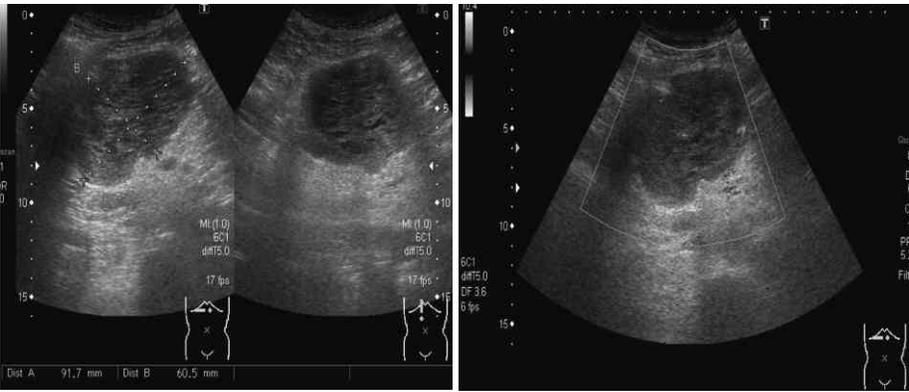


Fig. 2 : 腹部超音波検査所見

臍上部正中よりやや右に91.7×60.5mmの低エコー腫瘤あり。境界明瞭で、分葉状。内部不均一で、わずかに血流あり。

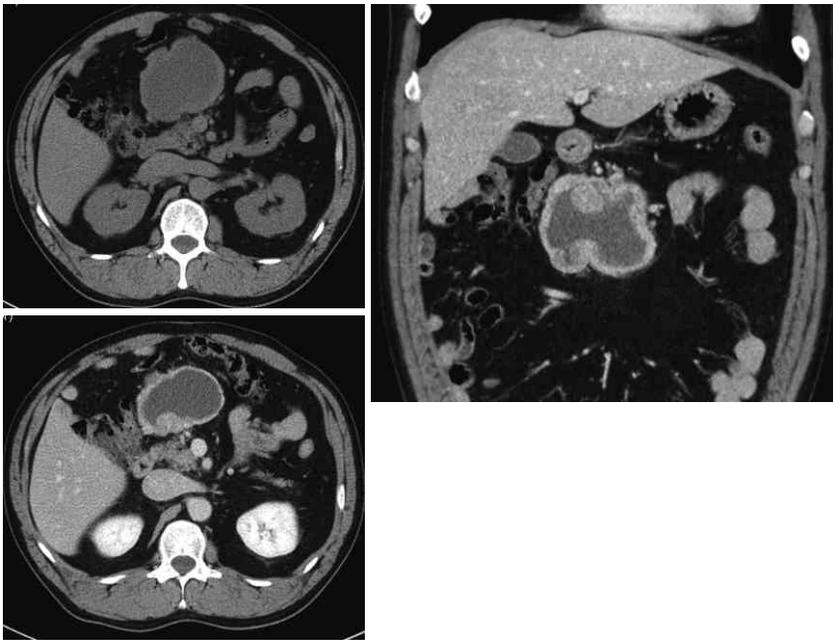


Fig. 3 : 腹部 CT 検査所見

横行結腸の背部、臍前面に78×56mm大の嚢胞性腫瘤あり。壁は肥厚し、不整で、造影効果あり。充実性部分も認められる。リンパ節腫大や腹水なし。他臓器との連続性なし。

ling index (MIB-1) は核分裂像とよく相関し、再現性が高いことより、細胞増殖能の優れた指標として用いられており、cut off 値が10%に設定され、10%以上では予後不良とされている。自験例では MIB-1陽性率は4.6%と低値であり、再発リスクはかなり低いと考えられる。

自験例における診断であるが、横行結腸間膜原発で

あるとすると GIST の異時性発症、すなわち extragastrointestinal stromal tumor (EGIST) (Yamamoto⁴⁾) となる。しかし、十二指腸 GIST の転移再発であるのか、あるいは横行結腸間膜 GIST であるのかの診断は病理組織検査などでも中々困難と思われる。窪田ら⁵⁾は消化管と連続性がなく、GIST の転移巣の可能性が除外された症例を EGIST と診断すべき

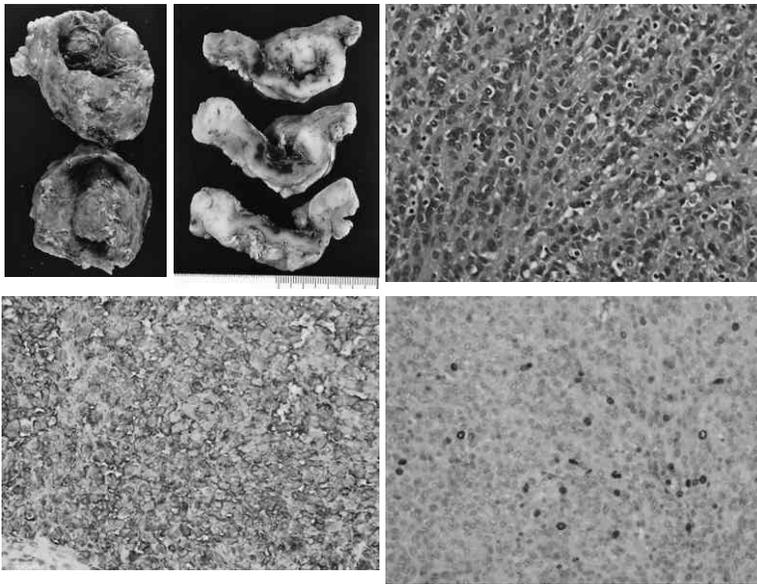


Fig. 4

a : 切除標本所見

90×80×50mm 大の単房性嚢胞性腫瘍で、壁の剖面は灰白色で弾性軟。内腔には出血と滲出物が認められる。

b : 病理組織検査所見 (H.E. ×400)

類円形核を有した腫瘍細胞が索状性、胞巣性に増殖している (類上皮型)。

c : c-kit 免疫染色 (×400)

c-kit(+).

d : MIB-1 陽性率 7.7% (×400)

a	b
c	d

であるとし、過去に GIST または GIST の概念が広まる以前に消化管間質腫瘍の既往があれば、まずは GIST の転移を疑うべきであると述べている。自験例では初回病巣と今回の病巣とが近接した位置にあり、また初回病巣は腫瘍からの消化管出血症例で、術式も十二指腸部分切除であったことより、消化管内に遊走 (migration) した腫瘍細胞が、手術操作により十二指腸切開創から腹腔内に散布された可能性があり、migration による局所再発であると考えた。

GIST は、完全切除後の再発率が40~90%と報告されており、かなり高率に再発をきたす。また術後長期間を経て再発転移をきたす晩期再発症例が報告されている。われわれの検索では、術後10年以上経過して初回再発した報告例が論文で5例^{6)~10)}、学会抄録で7例認められた。内容が詳細に記載されている論文5例に自験例を併せた計6例の特徴をまとめた (Table 1)。これによると全例男性で、再発時平均年齢は56歳と比較的若く、したがって初発年齢はそれぞれ少なくとも10

歳以上若いということになる。初発臓器は様々であるが、病理学的検索では核分裂像は低く、細胞増殖能の優れた指標とされている Ki 67 値もいずれも低値である。比較的悪性度の低いものにこのような晩期再発が多いと考えられ、これらの症例では長期にわたる follow up が必要である。再発形式としては自験例を含めた2例が migration によるものだが、肝転移3例、腸腰筋1例とこの4例は明らかに血行性転移である。6例ともに再発巣に対して手術が行われており、最近の4例ではイマチニブあるいはスヌチニブが投与され、手術と併せ奏効している。したがって、再発巣に対しては手術可能であれば、完全切除ないしは可及的切除を試み、術後補助療法としてのイマチニブ、スヌチニブなどの分子標的治療薬が奏効する症例があり、諦めることなく治療を続けることが肝要であると思われる。

結 語

初発時には平滑筋腫と診断されていたが、15年後に

Table 1 : 10年以上経過して初回再発した GIST 症例 (本邦報告例)

症例	報告者	報告年	年齢 (再発時)	性別	原発巣・腫瘍最大径 核分裂像・Ki67 リスク分類	初回 再発 までの 期間	再発臓器・腫瘍最大径 核分裂像・Ki67 再発経路	再発巣への手術 補助療法 予後
1	米澤	2004	74歳	男	胃	12年	肝単発 (S4) ・ 6.4cm 10/10HPF ・ Ki67 < 5% 血行性	肝部分切除 無再発生存 (10カ月以上)
2	菊池	2006	58歳	男	胃・18cm 1/50HPF 以下・Ki67 1.2% 高リスク	13年	肝単発・6cm Ki67 4.3% 血行性	肝右葉切除 術後補助療法 (-) 無再発生存 (1年以上)
3	外山	2007	43歳	男	空腸 (穿孔) ・ 5cm 5/50HPF Clinically malignant	10年	腹膜播種 migration 4~5/50HPF	小腸切除 (診断的および mass reduction?) イマチニブによる腫瘍縮小効果あり
4	瀬戸口	2010	63歳	男	大網・13cm 8/50HPF ・ Ki67 1.1% 高リスク	15年	肝・17cm 40/50HPF ・ Ki67 5.6% 血行性	肝右3区域切除 術後補助療法 (-) 6年半後に頭蓋底再発 (3cm)
5	森本	2011	52歳	男	食道・10cm 7/100HPF 高リスク	11年 10カ月	左腸腰筋・2.5cm 7/100HPF 血行性	腸腰筋広範囲切除 イマチニブ
6	自験例	2012	48歳	男	十二指腸・3cm 核分裂像僅か・Ki67 4.6% 低リスク	15年	横行結腸間膜・9cm migration 核分裂像僅か・Ki67 7.7%	腫瘍切除 (+結腸右半切除) イマチニブ 無再発生存 (1年以上)

横行結腸間膜に再発した十二指腸 GIST の 1 例を経験した。GIST では自験例のように初回病巣が low risk であっても、晩期再発をきたす症例があり、特に核分裂像の少ない GIST では術後10年以上にわたる長期間の経過観察が必要である。

なお、本論文の要旨は第67回日本消化器外科学会総会において発表した。

文 献

- 1) Rosai J: Stromal tumors. Edited by Rosai J, Ackerman's surgical pathology, 8th ed, Mosby Year Book, St. Louis, Chicago, 1996, p644-647
- 2) Hirota S, Isozaki K, Moriyama T, et al: Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science 1998; 279: 577-580
- 3) Demetri GD, Benjamin R, Blanke CD, et al: NCCN Task force report: Optimal management of patients with gastrointestinal tumor (GIST) — expansion and update of NCCN clinical practice guidelines. J Natl Compr Canc Netw 2004; 2 (suppl 1): S1-S26
- 4) Yamamoto H, Oda Y, Kawaguchi K, et al: c-kit and PDGFRA mutation in extragastrointestinal stromal tumor (gastrointestinal stromal

tumor of the soft tissue). Am J Surg Pathol 2004; 28: 479-488

- 5) 窪田晃治, 原田道彦, 久米田茂喜 他: 腸間膜原発 gastrointestinal stromal tumor の 1 例. 日消外会誌 2008; 41: 435-440
- 6) 米澤仁志, 菅野千治, 佐藤 一 他: gastrointestinal stromal tumor (GIST) の術後12年目に肝転移を来した 1 例. 岩手病医会誌 2004; 44: 77-84
- 7) 菊池寛利, 山本真義, 平松良浩 他: 胃 GIST 術後13年目に出現した肝転移の 1 例. 日消誌 2006; 103: 1055-1060
- 8) 外山栄一郎, 手島憲一, 一丸孝之 他: 穿孔性腹膜炎で発症し10年後に腹膜播種にて再発した小腸 GIST の 1 例. 日臨外会誌 2007; 68: 1165-1170
- 9) 瀬戸口智彦, 池松禎人, 中田祐紀 他: 外科的治療により長期生存が得られた大網原発転移性消化管間質腫瘍の 1 例. 日消外会誌 2010; 43: 976-983
- 10) 森本純也, 大平雅一, 久保尚士 他: 原発巣切除後10年以上経過して左腸腰筋内再発を認めた食道 gastrointestinal stromal tumor の 1 例. 日消外会誌 2011; 44: 519-525

A CASE OF GIST OF THE DUODENUM CAUSING MESOCOLONIC RECURRENCE
15 YEARS AFTER THE INITIAL DIAGNOSIS MADE AS LEIOMYOMA

Haruyasu HONDA, Toyokazu TSUZAWA, Takao KAWADA and Yoshitaka KUMAGAI
Department of Surgery, Kenwakai Hospital

The case involved a 48-year-old man who had undergone emergency operation for a hemorrhagic duodenal tumor 15 years earlier, when the tumor was located in the third part of the duodenum. It was measured 30×28 mm in size and was histopathologically diagnosed as leiomyoma. However, gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the duodenum was diagnosed, because the tumor was c-kit positive on re-examination. This time, the patient was accidentally detected to have a 9×6 cm cystic tumor at the mesocolon during treatment for other disease. The tumor had no continuity with the gastrointestinal tract, and there were no lymph node swelling and ascites. Mesocolonic tumor was diagnosed and surgery was performed. The resected tumor was a monolocular cystic tumor and was c-kit positive, so that epithelioid tyte GIST was diagnosed. The postoperative course was uneventful. The patient had been given oral imatinib mesylate for one year as the postoperative adjuvant chemotherapy. No recurrence has occurred, as of one year and 4 months after the operation. Since the patient had the previous history of undergoing surgery for duodenal GIST 15 years before admission which was close to the tumor treated this time, recurrence to the mesocolon was diagnosed. There are some cases of GIST which can cause late recurrence. Long-term follow-up would be mandatory even if the initial lesion is classified into the low risk neoplasms, like in our case.

Key words : duodenum, GIST, long term recurrence
