症例報告

壁外性発育を示した径30cmの巨大胃GISTの1例

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院外科, 同病理*, 聖マリアンナ医科大学消化器・一般外科**

民 上 真 也 田 中 圭 一** 石 井 利 昌

牧 角 良 二** 花 井 彰 小森山 広 幸

高 野 俊 史* 大 坪 毅 人**

A Case of Giant Gastrointestinal Stromal Tumor 30cm in Diameter of the Stomach with Extramural Growth

Shinya MIKAMI, Keiichi TANAKA**, Toshimasa ISHII,
Ryouji MAKIZUMI**, Akira HANAI, Hiroyuki KOMORIYAMA,
Toshifumi TAKANO* and Takehito OTSUBO**

Department of Surgery and Pathology, St. Marianna University School of Medicine,
Yokohama City Seibu Hospital*

***Department of Gastrointestinal and General Surgery, St. Marianna University School of Medicine*

症例は57歳, 男性。腹部膨満感を主訴に受診した。腹部CT検査では上腹部に不均一に造影される約30cmの巨大腫瘍を認めた。上部消化管内視鏡検査では胃体部大彎に潰瘍形成を伴う粘膜下腫瘍を認め, 生検にてgastrointestinal stromal tumor (以下, GIST) と診断した。壁外発育型の胃原発GISTの診断にて胃部分切除術を施行した。切除標本では30×15×13cmの充実性の腫瘍であり, 病理組織学的には紡錘形細胞が錯綜に増生し, 免疫染色にてc-kit, CD34陽性を示した。遺伝子解析ではc-kit遺伝子エクソン11に変異を認めた。術後6カ月目に多発性肝転移, 腹膜転移を来とし, イマチニブの投与を開始した。イマチニブ投与後24カ月経過するが, 肝転移巣はSD, 腹膜播種はPRを維持している。腫瘍径30cmを超える胃GISTの報告は自験例を含め5例と少なく, 文献的考察を加え報告する。

索引用語: gastrointestinal stromal tumor, 胃 (stomach), 壁外性発育 (extramural growth)

緒 言

gastrointestinal stromal tumor (以下, GIST と略記) は, 消化管間葉系細胞がKIT 遺伝子やPDGFRα 遺伝子の変異により増殖能を獲得し腫瘍化したものである^{1)~3)}。治療は外科的な完全切除が第一選択であるが, 高リスクGISTやclinically malignant GISTは根治切除後でも再発率は非常に高い³⁾。今回, われわれは腹膜播種を伴った腫瘍径30cmの巨大胃GIST症例を経験したので文献

的考察を加え報告する。

症 例

患 者: 57歳, 男性。

主 訴: 腹部膨満感。

既往歴: 糖尿病, 高血圧。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 平成17年2月頃より腹部膨満感を自覚し, 症状持続するため近医を受診した。精査にて腹腔内腫瘍を指摘され, 平成17年6月に加療目的

Fig. 1 Abdominal CT scan showed a huge irregularly enhanced tumor in the upper abdomen.

Fig. 2 Upper gastrointestinal series showed a compression of the greater curvature of the gastric body.

で当院入院となった。

入院時現症：身長173cm，体重81kg，血圧135/64mmHg，体温36.8℃，脈拍72/分，眼瞼結膜に貧血や眼球結膜に黄染なく，表在リンパ節は触知しなかった。腹部所見では上腹部に小児頭大の硬い腫瘤を触知した。

入院時検査所見：血液検査所見では異常所見は認めなかった。腫瘍マーカーは正常範囲内であった。

腹部超音波所見：上腹部に約32cmの内部エコーは不均一な不整形の充実性腫瘍を認め，一部に嚢胞性構造が混在していた。

Fig. 3 Upper gastrointestinal endoscopy demonstrated submucosal tumor with ulcer at the greater curvature of the gastric body.

腹部CT所見：上腹部の胃前面に占拠する不整形な巨大な腫瘍を認めた。腫瘍は淡く不均一に造影され，内部に嚢胞および壊死性変化を伴っていた。腫瘍は肝臓，脾臓との境界明瞭であり，胃壁との連続性が疑われた (**Fig. 1**)。

上部消化管造影所見：胃体部大彎前壁に壁外性圧排像として描出した (**Fig. 2**)。

上部消化管内視鏡所見：胃体上部から下部大彎に粘膜下腫瘍様隆起を認め，中心に潰瘍を伴っていた (**Fig. 3**)。生検所見では紡錘形細胞増殖を示し，免疫染色よりGISTと診断した。

手術所見：平成17年6月に胃原発GISTの診断にて手術を施行した。開腹すると上腹部を占拠する巨大な腫瘍を認め，胃体部大彎と連続しており，壁外性発育を示していた。肝臓や脾臓などの周囲臓器への直接浸潤は認めなかった。さらに大網，肝円索，脾門部に合わせて4つの1.0cm大の腫瘤を認め，腹膜播種と診断した。手術は胃部分切除および腹腔内腫瘍摘出術を行った。

摘出標本肉眼所見：腫瘍径30×15×13cm，重量3,200gの腫瘍であった。剖面所見では黄白色調・充実性腫瘍の腫瘍であり，内部に嚢胞，血腫および壊死を伴っていた (**Fig. 4A, B**)。

病理組織学所見：胃粘膜下を中心に好酸性の細胞質と紡錘形核からなる腫瘍細胞の錯綜する束状

Fig. 4 Macroscopic findings of the resected specimen.

A) The surgical specimen was 30×15×13cm in size, and weighed 3200g. B) Cut surface of the resected specimen disclosed a whitish-yellow solid mass with hemorrhage and necrosis.

A
B

Fig. 5 Histologic findings of the resected specimen.

Histologically, the tumor was composed of a proliferation of spindle cells (A HE×200) and epithelioid cells (B HE ×400).

A
B

増殖を認め (Fig. 5A), 一部に類上皮型の腫瘍細胞のシート状配列もみられた (Fig. 5B)。免疫染色にてc-kit陽性 (Fig. 6A), CD34陽性を示し、腹膜播種を伴った胃原発GISTと診断した。核分裂像は62/50HPF, MIB-1 labeling indexは約28%であった (Fig. 6B)。

遺伝子解析: ホルマリン固定パラフィン包埋された腫瘍組織から解析を行い, *c-kit* 遺伝子エクソン11に変異を認めた。

術後経過: 術後は順調に経過し第17病日に退院した。外来にて経過観察中, 術後6カ月目の腹部CT検査にて多発性肝転移および脾門部に腹膜播種を認め, 平成18年1月よりイマチニブ400mg/日の内服を開始した。現在, イマチニブ投与後24カ

月経過するが肝転移巣はSD, 脾門部腫瘍はPRを維持している。

考 察

GISTは食道から直腸までの全消化管で発生する中胚葉由来間葉系腫瘍であり, KIT蛋白質をコードする*c-kit* 遺伝子や血小板由来増殖因子受容体 (*PDGFRα*) 遺伝子の機能獲得型突然変異により発生する^{1)~3)}。

GISTの発生部位は胃がもっとも多く (全消化管の60~70%), 特に胃穹隆部から体部大彎に好発し, 胃下部での発生は少ない⁴⁾。胃GISTは特徴的な臨床症状に乏しく, さらに粘膜下腫瘍の形態を示し, 壁外性に膨張性発育するため, 腫瘍が大き

くなるまで発見されにくい傾向にある。

臨床的評価にはNIHから腫瘍径と腫瘍細胞核分裂数を組み合わせたリスク分類⁵⁾が提唱されている。さらに抗Ki-67抗体 (MIB-1) の標識率が悪

性度の指標として推奨されており、MIB-1標識率と腫瘍壊死の有無を、腫瘍径と組み合わせる評価したリスク分類⁶⁾はGISTの予後を推測するうえで有用とされている。また、臨床的には転移、偽被膜破損、腹膜播種、他臓器浸潤を有する症例 (clinically malignant GIST) は予後不良であり、90%以上が再発する³⁾。

治療は外科的な完全切除が第一選択であるが、切除不能・転移性GISTに対してはメシル酸イマチニブ (以下、イマチニブと略記) が標準治療となる。イマチニブはc-kit遺伝子産物 (KIT) を選択的に阻害するチロシンキナーゼ阻害薬であり、147例の切除不能・転移性GISTを対象とした第II相臨床試験 (B2222試験)⁷⁾においてPRが53.7%, SDが27.9%を占め、病勢コントロール (PD+SD) が81.6%と高い臨床効果を示した。特にc-kitエクソン11に変異のあるGISTに対して高い有効性を示す⁸⁾。一方、イマチニブの長期継続症例が増加するとともに、イマチニブに対する獲得耐性 (二次耐性) の生じることが判明されており、イマチニブ奏効例の奏効持続期間の中央値は約2年とされている⁹⁾。

医学中央雑誌にて「胃」「GIST」「巨大」をキーワードとして、腫瘍径30cmを超える胃GISTを検索したところ、4例の報告のみであった。自験例を含む5例について検討した (Table 1)。臨床的特徴として性別は男性4例、女性1例であり、年齢は57~84歳 (平均66歳) であった。主訴は腹部膨満感3例、腹部腫瘍1例、振戦1例で、発生部位は体部大彎2例、大彎2例、体部後壁1例であった。術式は胃部分切除が2例、胃全摘が2例、

Fig.6 A) Immunohistochemical stains of the tumor cells was strongly positive for c-kit. (×400) B) Labeling index of MIB-1 antigen of the tumor was about 28%. (×400)

A
B

Table 1 Reported cases of GIST of the stomach more than diameter 30cm in Japan

No	Author (Year)	Age	Sex	Chief complaint	Tumor location	Tumor size (cm)	Mitosis	Operation (combined resection)	Recurrence	Prognosis	Literature
1	Hashimoto (1998)	84	F	abdominal distention	middle body greater curvature	35 × 20 × 10	sparsely	Partial gastrectomy	remnant stomach	12M dead	Annual of Gifu Prefectural Gero Hot Spring Hospital 25 : 14-20
2	Kutomi (2000)	62	M	left abdominal mass	greater curvature	35 × 30	unknown	Total gastrectomy (spleen)	unknown	unknown	Japanese Journal of Clinical and Experimental Medicine 77 : 1000-1002
3	Yoshida (2000)	68	M	tremor	middle body posterior wall	30 × 23 × 10	2~3/1HPF	Total gastrectomy (distal pancreas, spleen, transverse colon)	abdominal cavity	1Y4M alive	J Jpn Surg Assoc 61 : 1764-1769
4	Kuno ¹⁰⁾ (2007)	59	M	abdominal distention	greater curvature	40 × 27 × 20	4/50HPF	Proximal gastrectomy (distal pancreas, spleen, left adrenal gland, left diaphragm)	liver peritoneum	3Y7M alive	J Jpn Surg Assoc 68 : 327-332
5	Our case	57	M	abdominal distention	body greater curvature	30 × 15 × 13	62/50HPF	Partial gastrectomy (intraabdominal mass)	liver peritoneum	2Y7M alive	

噴門側胃切除が1例であり、うち3例は周囲臓器への浸潤のため他臓器合併切除術を施行している。術後再発は記載のあった4例全例に認めており、悪性度の高さがうかがえる。転帰はイマチニブ投与を行った2例で長期生存を得ており、症例4¹⁰⁾は術後1年目の再発巣(肝臓、腹膜)に対し外科的切除が行われ、adjuvant療法としてイマチニブを投与し無再発生存中である。

adjuvant療法に関しては、Z9001試験¹¹⁾において、初発GIST(KIT陽性、3cm以上)の完全切除例に対するイマチニブ1年間のadjuvant療法による再発抑制効果と安全性が示された。さらに高リスクGIST患者を対象とした臨床試験でもZ9001試験と同様に著明な再発抑制が示された¹²⁾。また、臓器・機能の温存や切除率の向上を目的にneoadjuvant療法が行われることもある³⁾。本症例のように高リスクGISTやclinically malignant GISTに対してはneoadjuvant-adjuvant療法を考慮してもよいと考えられ、近々、本邦でもガイドラインにて治療指針が示される。しかし、neoadjuvant-adjuvant療法に関しては投与期間や耐性出現など課題となる問題点も多く、今後、臨床試験における長期成績の結果が重要となる。

結 語

腹膜播種を伴う腫瘍径30cmの巨大胃GISTの症例を経験したので報告した。

参考文献

- 1) Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al: Gain-of-function mutation of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 279:577-580, 1998
- 2) Nishida T, Hirota S: Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. *Histol Histopathol* 15:1293-1301, 2000
- 3) GIST研究会編: GISTの診断と治療 実践マニュアル. エルセビア・ジャパン, 東京, 2006, p1-

- 171
- 4) Miettinen M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors - definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 438:1-12, 2001
- 5) Fletcher CD, Berman JJ, Corless CL et al: Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol* 33:459-465, 2002
- 6) Hasegawa T, Matsuno Y, Shimoda T, et al: Gastrointestinal stromal tumor: consistent CD117 immunostaining for diagnosis, and prognostic classification based on tumor size and MIB-1 grade. *Hum Pathol* 33:669-676, 2002
- 7) Demetri GD, Von Mehren M, Blanke CD, et al: Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 347:472-480, 2002
- 8) Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al: Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol*, 21:4342-4349, 2003
- 9) Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al: Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomized trial. *Lancet* 364:1127-1134, 2004
- 10) 久野博文, 加藤岳人, 柴田佳久他: 径40cmの巨大胃GISTの1例. *日臨外会誌*68:327-332, 2007
- 11) DeMatteo R, Owzar K, Maki R, et al: Adjuvant imatinib mesylate increases recurrence free survival (RFS) in patients with completely resected localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST): North American Inter-group Phase III trial ACOSOG Z9001. *ASCO abstr.* #10079, 2007
- 12) Nilsson B, Sjölund K, Kindblom LG, et al: Adjuvant imatinib treatment improves recurrence-free survival in patients with high-risk gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Br J Cancer* 96:1656-1658, 2007