症例

成人ダウン症候群に合併した 小腸gastrointestinal stromal tumorの1例

日吉台病院外科, 東邦大学外科学第2講座*

田村 晃 金子 弘 真* 片桐 敏 雄*
白倉 立也* 久保田 喜久* 柴 忠 明*
今村 正 成

A Case of Gastrointestinal Stromal Tumor of the Jejunum with Down Syndrome in Adult

Akira TAMURA, Hironori KANEKO*, Toshio KATAGIRI*,
Tatsuya SHIRAKURA*, Yoshihisa KUBOTA*, Tadaaki SHIBA*
and Masanari IMAMURA

Department of Surgery, Hiyoshidai Hospital

**Second Department of Surgery, Toho University, School of Medicine*

症例は、ダウン症候群にて施設入所中の39歳、女性。腹痛、下血を主訴に当院入院となった。右腹部の軽度圧痛とHb 7.4g/dlの貧血を認め、精査にて小腸腫瘍が示唆され、手術となった。病理組織学的には腫瘍径6 cm、細胞分裂像3個/50視野(高倍率)であり、免疫組織学的には、C-kit陽性、CD-34陰性のuncommitted typeで、狭義のGIST, borderline malignancyと診断された。しかし小腸GISTは予後不良のことが多く、また悪性度が低くても、再発率が高いとされており、今後慎重な経過観察が重要である。

従来ダウン症候群は短命と認識されてきたが、その平均寿命は著しく改善されている。これに伴い、今後自験例のようなGISTを含めた消化管腫瘍の合併も増加するものと思われた。

索引用語: ダウン症候群, (Down syndrome), gastrointestinal stromal tumor (GIST), 小腸腫瘍, (tumor of small intestine)

緒 言

消化管非上皮性腫瘍に対し、gastrointestinal stromal tumor (以下GIST) という概念が提唱され、免疫組織学な分類が取り入れられている。そしてこれらの分類は、病理学的のみならず臨床的にも、意味のあるものになってきている。一方、従来短命と言われてきたダウン症候群は、近年の医療の発達、社会環境の改善により、平均寿命の著しい上昇がみられており、それに伴い様々な合併症を引き起こすことがある。

今回われわれは、成人ダウン症候群に小腸GISTを合併した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

症 例: 39歳、女性。

主 訴: 腹痛、下血。

家族歴: 特記すべき事項なし。

既往歴: ダウン症候群にて施設入所中。抗てんかん薬服用中。

現病歴: 平成13年10月20日頃より腹痛、発熱み

Fig.1 Abdominal ultrasonography showed a pseudo kidney sign in the right abdomen.

られ当院受診，急性腸炎の診断にて内服治療とした。一時症状の軽快がみられたが，10月25日顔色不良および下血もみられたため，再度当院受診となった。Hgb 7.4g/dlの貧血を認め，精査加療目的にて入院となった。

入院時現症：身長138cm，体重57kg。体温36.7℃。触診上，右腹部の軽度の圧痛を認め，眼瞼結膜の貧血も認めた。顔貌は眼裂斜上，内眼角贅皮，鼻梁扁平を呈し，短頸および小さな手指などダウン症候群に定型的な外観を呈していた。

入院時検査所見：Hgb 7.4g/dl, RBC $222 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hct 21.6%と貧血を認め，またWBC $8,600/\mu\text{l}$ であったが，CRP 12.0mg/dlと炎症反応も認めた。腫瘍マーカーを含む他の血液生化学検査では，異常所見は認めなかった。

腹部US検査所見：右上中腹部の操作にて，腸管のpseudo kidney signがみられ，腸管壁も13mmと肥厚を認めた (Fig. 1)。

腹部CT検査所見：腹部US所見同様，右上中腹部に腸管の壁肥厚像を認めた (Fig. 2)。

下部消化管内視鏡検査：右横行結腸に一部粘膜の浮腫様変化を認めたが，出血をきたす病変は認めなかった。また回腸末端の観察にて，口側より水様黒色便の流出を認めた。

小腸造影検査：Treitz靱帯から約50cm肛門側の腸管より，管腔外に漏出するような造影剤の貯留を認めた (Fig. 3)。

以上の所見より，小腸腫瘍ないしは憩室を疑い

Fig.2 Abdominal computed tomography showed an enhanced mass consisted of the intestinal wall in the right abdomen.

Fig.3 Gastro-jejunography showed a fistula formation in the small intestine.

手術を施行した。

なお，血管造影検査は患者自身の理解が得難いうえ，検査中・検査後の安静保持が困難と判断し断念した。

手術所見：術後管理の面から，低侵襲性を考慮して，腹腔鏡下手術を選択し，腹腔内を観察した。空腸より壁外性に発育した腫瘍を認め，右横行結腸の漿膜面と強固に癒着しており，腹腔鏡下手術は困難と判断し，上腹部正中切開による開腹手術に移行した。

腫瘍は一塊に硬結し，また癒着も強く，悪性腫瘍を否定できなかったため，横行結腸との癒着は剝離せず，一括に右結腸切除術および小腸部分切除術を施行した (Fig. 4)。

病理検査所見：小腸漿膜下より発生した径6cmの腫瘍を認め，内腔側は融解壊死を呈していたため，粘膜を認めなかった。

Fig. 4 Operative findings revealed the tumor adhered to the right transverse colon (A: gross finding, B: cut finding).

A
B

また核小体の明瞭な紡錘型の異型細胞の増殖がみられ、横行結腸の固有筋層まで浸潤を認めた。細胞分裂像は3個/50視野(高倍率)であり、さらに免疫組織化学検査を追加したところ、C-kit(++), CD34(-), S-100(-), SMA(±)であった(Fig. 5)。

経過：術後23病日に退院、平成15年3月現在まで定期的に外来通院しているが、腹部所見、画像検査ともに再発兆候は認めていない。

考 察

GISTは本来、非上皮性腫瘍である筋原性腫瘍、神経原性腫瘍、起源細胞の不明な腫瘍を包括した名称(広義のGIST)であるが、近年の免疫組織学的および電子顕微鏡的検索の発達により詳細な検討が可能となってきた。Rosai¹⁾はGISTを免疫組織学的に4つに分類(①smooth muscle type, ②neural type, ③combined smooth muscle-neural type, ④uncommitted type)し、現在ではc-kit, CD-34ともに陽性率の高いuncommitted typeを

Fig. 5 Histopathological findings revealed a fascicular of spindle cells and mitotic figures (A: H. E. ×20, B: H. E. ×40).

A
B

狭義のGISTとして取り扱うことが多い。これらの免疫組織学的検査により、最近ではCD-34およびc-kitともに陽性のGISTより、どちらか一方で陽性である症例に悪性度が高いとする報告²⁾³⁾もみられ、病理学的分類だけでなく、臨床的にも診断的価値の高いものとなってきている。自験例はc-kit陽性であり、uncommitted type, すなわち狭義のGISTと診断され、さらにCD-34が陰性なため、悪性度の高い可能性が示唆された。

従来の平滑筋肉腫の悪性度判定に準ずると、自験例は、腫瘍径が6 cm, 細胞分裂像3個/50視野(高倍率)であり、border line malignancyと診断された。しかし切除標本の検索で悪性度が低いと判断されても、小腸GISTの再発率は高く⁴⁾、またuncommitted typeはpotentially malignantと考えられており¹⁾、画像診断を中心とした長期にわたる慎重な経過観察が重要と考えられる。

治療に関しては、外科的治療が第一に選択される。Crosbyら⁵⁾は小腸GISTに対し、リンパ節転移よりも、漿膜浸潤部分から腫瘍細胞が腹腔内に播種しやすいため、隣接臓器の合併切除も含めた腫

瘍の完全一括切除が最も重要と唱えている。一般にリンパ節転移は稀とされており、局所の完全切除に留めている報告が多く⁶⁾⁷⁾、自験例でも浸潤部位の剝離操作をせず、右結腸の合併切除としたが、周囲リンパ節に明らかな腫大はみられず、系統的なリンパ節郭清は施行しなかった。再発転移形式は、肝転移、次いで腹膜播種が多く、可能な限り外科的治療を試みるべきであるが⁸⁾⁹⁾、最近ではc-kit遺伝子に關与するtyrosine kinaseの特異的阻害剤STI571の有用性や¹⁰⁾、肉腫治療のCYVADICの有効例が報告されており¹¹⁾、再発例、手術不能例に対する治療法として期待されている。

ダウン症は、出世児の中ではもっとも多い染色体異常である。その出生頻度は1:500とされていたが、1980年以降1:1,000と著しく減少している¹²⁾。以前より、ダウン症は短命であると言われてきた。これは主として感染症に陥りやすいうえ、先天性心奇形や消化管奇形などの大奇形や白血病が多いためであった。しかし、感染症や先天性奇形に対する治療や管理の進歩に加え、社会環境の改善などによりその生存率も近年、著しく上昇している。過去50年におけるダウン症の平均死亡年数を比較すると、1930年代では10歳台であったものが、1980年代には50歳台へと著しく改善している¹³⁾。

また、従来よりダウン症は悪性疾患の合併症が高いとされてきたが、これは主に幼小児期の白血病などの血液疾患によるもので、成人の固形性腫瘍においては、精巣腫瘍合併の報告例が散見される程度である^{14)~17)}。本邦においてダウン症とGISTに關連する記載は検索しえた限りでは、自験例の小腸GISTの合併例が、最初の報告と推測される。平均寿命の上昇にともない今後、GISTを含めた消化管腫瘍の合併も、増加していくものと考えられる。

精神発達遲滯を伴う患者に対する疾患の早期発見は、意思の疎通の問題から非常に困難である¹⁸⁾。自験例において痴呆症状はみられなかったが、やはり相互理解・協力を得るまでに時間を要した。疾患に対する認識や、医療に対する協力を、より速やかに得るためには、日常の些細な診療の中から理解を深める努力と、施設従事者や家族との連

携が、より一層重要となると思われる。

結 語

成人ダウン症候群に合併した小腸GIST症例を経験したので報告した。

参考文献

- 1) Rosai J: Gastrointestinal tract. Stromal tumors. Ackerman's surgical pathology. Vol. 1, 8th edition, Mosby, St. Louis, Missouri, 1996, p645-647
- 2) Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, et al: Intersititial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. Am J Pathol 123: 377-389, 1999
- 3) Tazawa K, Tsukada K, Makuuchi H, et al: An immunohistochemical and clinicopathological study of gastrointestinal stromal tumors. Pathol Int 49: 786-798, 1999
- 4) Piodhorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, et al: Gastrointestinal stromal tumors: current diagnosis, biologic behavior, and management. Ann Surg Oncol 7: 705-712, 2000
- 5) Crosby JA, Catton CN, Davis A, et al: Malignant gastrointestinal stromal tumors of small intestine: A review of 50 cases from a prospective database. Ann Surg Oncol 8: 50-59, 2001
- 6) DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al: Two hundred gastrointestinal stromal tumors. Recurrence patterns and prognostic factors for survival. Ann Surg 231: 51-58, 2000
- 7) 高見元敏, 藤田淳也, 塚原康生他: GISTの臨床的取り扱い—胃・小腸を中心に—. 胃と腸36: 1147-1156, 2001
- 8) Goldblum JR, Appelman HD: Stromal tumor of the duodenum. A histologic and immunohistochemical study of 20 cases. Am J Surg Pathol 19: 71-80, 1995
- 9) 頼木 領, 渡辺明彦, 仲川昌之他: Gastrointestinal stromal tumor (GIST) の臨床病理学的、免疫組織学的検討. 日臨外会誌63: 828-833, 2002
- 10) Joensuu H, Robert PJ, Sarlomo-Pikala M, et al: Effect of the Tyrosine kinase Inhibitor

- STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 344 : 1052-1056, 2001
- 11) 高野 学, 小野 要, 宮本 修他: 腹膜播種を伴う小腸GISTに対して化学療法が有効と考えられた1例. *日消外会誌*35 : 659-662, 2002
- 12) 田中 洋: ダウン症の病因と疫学. *ダウン症の発達医学*. 医歯薬出版, 東京, 1990, p 1-11
- 13) 兜 真徳: Down症候群における生物学的加齢現象について. *精神医研*26 : 57-68, 1979
- 14) Satge D, Sasco AJ, Cure H, et al : An Excess of Testicular Germ Cell Tumors in Down's syndrome. *Cancer* 80 : 929-935, 1997
- 15) Miki M, Ohtake N, Hasumi M, et al : Seminoma associated with bilateral cryptorchidism in Down's syndrome. A case report. *Int J Urol* 6 : 377-380, 1999
- 16) 林 泰司, 小池浩之, 加藤良成他: ダウン症候群に合併した精巣腫瘍の1例. *泌紀*46 : 283-286, 2000
- 17) 柳沢 健, 三国恒靖, 松本一仁他: ダウン症候群に合併した精巣腫瘍. *臨泌*54 : 37-39, 2000
- 18) Jancar J : Cancer and Mental Handicap A Further Study (1976-85). *Brit J Psychia* 156 : 531-533, 1990
-