症例報告

術前 EUS において gastrointestinal stromal tumor と鑑別が困難であった胃原発性 calcifying fibrous tumor の 1 例

石井 泰¹⁾ 仲田 興平¹⁾ 大内田研宙¹⁾ 前山 良¹⁾
 光本富士子²⁾ 山元 英崇³⁾ 永井 英司¹⁾ 田中 雅夫¹⁾

¹⁾九州大学大学院医学研究院臨床・腫瘍外科

²⁾九州大学大学院医学研究院総合診療科

³⁾九州大学大学院医学研究院形態機能病理学

胃粘膜下腫瘍は gastrointestinal stromal tumor (GIST), 平滑筋 (肉) 腫が多いがまれなものもある。症例は 35 歳の男性で, 検診で, 胃粘膜下腫瘍を指摘され当院紹介となった。上部消化管内視鏡検査で胃体下部前壁に発赤を伴う粘膜下腫瘍を認めた。EUS では第 4 層由来の腫瘍で, 内部に高エコー構造を認め石灰化が疑われた。腹部 CT で径 27 mm の遅延性に造影される境界明瞭な腫瘤を認めた。胃粘膜下腫瘍の診断で, 腹腔鏡下胃部分切除術を施行した。病理組織学的検査で, 硝子化した膠原線維を伴う紡錘形細胞の増殖と, 砂丘体を伴う石灰化, 炎症細胞の浸潤を認めた。C-kit, α -smooth muscle actin, desmin, S-100, anaplastic lymphoma kinase (ALK) は全て陰性で, calcifying fibrous tumor (以下, CFT と略記) と診断した。CFT は若年成人の皮下や軟部組織に好発し, 胃原発の報告は極めてまれである。

キーワード: calcifying fibrous tumor, 胃原発, 粘膜下腫瘍

はじめに

Calcifying fibrous tumor (以下, CFT と略記) は 1988 年に Rosenthal ら¹⁾により, 女兒の四肢に発生した fibrous tumor with psammomabodies という名称で 2 例が報告されたのが最初である。その後, 体腔内の胸膜, 腹膜, 縦隔, 副腎などに発生する比較的まれな良性腫瘍として認識されているが胃壁での報告はこれまでに 19 例しかない^{2)~12)}。今回, 胃壁を原発とする極めてまれな CFT を経験したため, 文献的報告を加えて報告する。

症 例

症例: 35 歳, 男性

主訴: 特になし。

現病歴: 2012 年 7 月, 検診で施行された上部消化管内視鏡検査で, 胃粘膜下腫瘤を指摘され, 当院総合診療科を紹介受診した。精査の結果 gastrointestinal stromal tumor (以下, GIST と略記) を強く疑い, 治療目的で当院紹介受診となった。

理学所見: 特記すべき所見なし。

血液・生化学検査所見: 特記すべき所見なし。

Fig. 1 Preoperative examination. (a) Upper gastrointestinal X-ray examination reveals an elevated lesion with smooth surface at the lesser curvature of the middle stomach (white arrow). (b) Endoscopic examination reveals a submucosal mass in the anterior wall of the gastric body with slightly erythematous surface. (c) Endoscopic ultrasonography shows a heterogeneous hypoechoic lesion with shadowing consistent with calcification. The 1st to 3rd layer were observed in the surface side of the tumor, and continuity between the mass and the muscularis was suspected. (d) Contrast-enhanced computed tomography scan reveals a well-circumscribed tumor with delayed enhancement.

上部消化管造影検査所見：胃体部前壁小彎寄りに長径約 3 cm の表面平滑な隆起性病変を認めた (Fig. 1a)。

上部消化管内視鏡検査所見：胃体部前壁に、頂部に発赤を伴う正常粘膜に覆われた隆起性病変を認めた。鉗子での触診で弾性硬な腫瘍であった (Fig. 1b)。

超音波内視鏡検査所見：腫瘍内部は不均一な低エコーを呈し、第 4 層との連続性が考えられ、腫瘍の表面側には第 1～3 層が確認された。内部にはモザイク状に小さな高エコー構造を認め、内部の石灰化が疑われた。以上の所見から筋層由来の胃 GIST が最も疑われた (Fig. 1c)。

腹部 CT 所見：胃体部前壁に胃内腔へ突出するように、径 27 mm 大で遅延性に造影効果が増強される境界明瞭な腫瘍性病変を認めた。明らかな肝転移、リンパ節転移、腹膜播種を疑う所見は認めなかった (Fig. 1d)。

以上より、石灰化を伴う胃 GIST を第一に考え、腹腔鏡下胃部分切除術を施行した。

手術所見：病変は胃角部に存在していたため、小彎側の血管を処理したのちに自動縫合器を用いて部分切除を施行した。

切除標本：腫瘍は粘膜下層に存在し、白色で 20×20 mm の境界明瞭な充実性の腫瘍であった (Fig. 2a)。

病理組織学的検査所見：粘膜下層を中心にした境界明瞭な粘膜下腫瘍であり、硝子化した膠原線維組織

Fig. 2 Resected specimen. (a) Macroscopic findings. Cut-section reveals a well-defined white tumor, measuring 20×20 mm in size, covered by intact mucosa. (b) Microscopic findings showed a well-circumscribed nodular tumor in the submucosal layer. (c) The tumor was composed of spindle shaped cells with hyalinized fibro-collagenous tissue and psammomatous calcification (white arrow).

を伴う紡錘形細胞からなる腫瘍で多層構造を呈する psammomatous calcification (砂粒状石灰化) を認めた。また、腫瘍は筋層との連続性を認めなかった (Fig. 2b, c)。免疫組織化学的染色検査による所見では、一部に CD34 陽性を認めたが、c-kit, DOG1, α -smooth muscle actin, HHF35, desmin, h-caldesmon, anaplastic lymphoma kinase (以下、ALK と略記), S-100, epithelial membrane antigen (EMA), bcl-2 は全て陰性であった。

以上より、胃原発性 CFT と診断した。

考 察

CFT は 1988 年に Rosenthal ら¹⁾により、女兒の四肢に発生した fibrous tumor with psammomabodies という名称で最初の 2 例が報告された。2001 年の Sigel ら¹³⁾の約 30 例の報告によると、10～20 歳代の女性に多く、四肢の皮下や軟部組織に好発し、次いで体幹、鼠径部、陰囊、頭頸部、さらにまれであるが縦隔、胸膜、腹膜にもみられるとされている。一方消化管での発生例の報告は少なく、胃が 19 例^{2)～12)}、小腸が 4 例⁵⁾とまれである。

組織学的な特徴として硝子化膠原線維を含む紡錘形細胞の増殖、石灰化が幾層にも重なった砂粒体 (psammoma body) の存在、リンパ球や形質細胞などの慢性炎症細胞の浸潤が挙げられる¹⁴⁾。免疫組織学的には、vimentin 陽性、factor XIII 陽性でその他 c-kit, desmin, actin, S100, ALK は全て陰性とされるが CD34 が部分的に陽性となることもある。以前は、組織の治癒過程における異常反応とされて calcifying fibrous pseudotumor と命名されたことや¹⁵⁾、硝子化した組織内にリンパ球や形質細胞の浸潤を認めることから、広義の炎症性偽腫瘍 (inflammatory pseudotumor; IPT) に属する疾患として報告もされたこともあるが¹³⁾、現在は非浸潤性の良性腫瘍の一つと認識されている。CFT の原因として先行感染、外傷、手術などが挙げられるが、現在のところ詳細は不明である。家族発症も報告されていることから、遺伝的な要素も示唆されている¹⁶⁾。

消化管 CFT の画像診断として、EUS は有用であり、Sato ら⁷⁾は CFT の EUS 所見の特徴として、境界明瞭で固く小さいこと、膨張性の発育を来すこと、筋層との連続性がないこと、内部不均一で点状高輝度を有することとしている。一方、GIST の EUS 所見として、辺縁不正で、筋層との連続があり、内部不均一であることを特徴としている¹⁷⁾。また、GIST は大きさが増大するにつれ出血や壊死を生じ、時に石灰化することがあり、そのような場合は点状高輝度を示すと考えられる⁷⁾。CFT と GIST の鑑別として、筋層との連続性が鑑別の一つとして挙げられる。Sato ら⁷⁾の報告したような粘膜下層を中心として発育した CFT の場合は EUS による鑑別が有効であると思われるが、筋層に発育した CFT の症例も報告されており^{9)~11)}、そのような場合は EUS のみでの鑑別診断は非常に困難であり、最終的には切除による組織診断が必要と考えられる。本症例は腫瘍の上に第 1~3 層が確認され、筋層とほぼ同様の内部低エコーを呈し、筋層との連続性が疑われたこと、内部エコー不均一で、一部石灰化の所見を伴っていたことから GIST の所見にも一致しており、EUS における GIST と CFT との鑑別が困難であることを示す 1 例であると考えられる。術前に粘膜下層由来の腫瘍と確定診断が可能であったら、Sato ら⁷⁾が示すように診断的治療法の一つとして ESD も可能であったかもしれないが、GIST であった場合、合併症としての腫瘍の損傷や穿孔は転移再発の高危険因子となることを肝に銘じなければならない。

また、EUS-FNA による生検は診断の補助になると考えられるが、報告例の中で術前に EUS-FNA を行い CFT と診断されたものは 1 例も認めなかった。CFT の確定診断には紡錘形細胞や石灰化といった組織像が重要であり、細胞診のみでは確定診断は困難と思われる。また、消化管 GIST は Scarpa ら¹⁸⁾によると EUS-FNA により 84% の診断が可能であるが、全ての症例で確定診断が可能というわけではない。本症例では EUS-FNA において GIST の確定診断がつかずとも、今回術前に胃 GIST を疑っており、また、2 cm 以上であったことから、EUS-FNA の結果にかかわらず手術を選択していたと考えられる。

胃原発性 CFT の報告として PubMed では 1950 年から、または医中誌 Web では 1983 年から 2012 年 11 月の期間を「calcifying fibrous tumor」, 「calcifying fibrous pseudotumor」をキーワードとして検索したところ、これまでに 19 例の報告があり、本邦報告例は 2 例のみであった (Table 1)^{2)~12)}。男性 11 人、女性 8 人であり、年齢は 25~77 歳で平均 52 歳、腫瘍径は 0.8~3.9 cm で平均 2 cm であった。また、腫瘍の位置は胃体部が 12 例、前庭部が 2 例、穹窿部に 1 例、詳細不明が 4 例と多くの症例は胃体部に病変が存在した。症状のない症例が多く、検診や、他疾患のフォローアップ中に発見されることが多い。また、免疫染色検査は vimentin, factor XIIIa が陽性となるのが一般的だが、本症例も含め一部 CD34 陽性である症例も存在する。また、IgG4 陽性形質細胞が一部に存在することも特徴とされている。本症例では病理組織学的特徴により CFT と確定診断が可能であり、vimentin, factor XIIIa の免疫染色検査、IgG4 陽性形質細胞の検索は行わなかった。しかし、他疾患と組織学的に鑑別が困難な場合は vimentin, factor XIIIa, IgG4 の免疫染色検査を行うことは診断の一助となると考えられる。

治療は 19 例中 1 例のみ ESD で切除が行われていたが、大部分の例で胃部分切除が行われており、術後の再発は 1 例も認められていない。本症例も、術前胃 GIST を疑い、腹腔鏡下胃部分切除を行った。良性

Table 1 Clinicopathologic features of calcifying fibrous tumors of the stomach

No	Author	Year	Age/Sex	Symptom	Size (cm)	Site	Treatment	Recurrence	Immunohistochemically
1	Puccio ²⁾	2001	49/F	weight loss/early satiety	UN	Great curvature of body	LPGR	UN	UN
2	Nascimento ³⁾	2002	64/M	incidental	1.1	stomach	resection	none	UN
3	Nascimento ³⁾	2002	65/M	incidental	0.8	stomach	resection	none	UN
4	Delbecque ⁴⁾	2004	63/M	Epigastric pain	2	Lesser curvature	LPGR	none	Vimentin/factor XIIIa positive
5	Elpek ⁵⁾	2006	47/F	halitosis	3.2	Lesser curvature	PGR	UN	Vimentin positive
6	Attila ⁶⁾	2006	25/M	Incidental	1	Lesser curvature of antrum	LPGR	none	Vimentin/factor XIIIa positive
7	Sato ⁷⁾	2008	61/M	UN	2	Anterior wall of the middle body	ESD	UN	Vimentin positive
8	Chatelain ⁸⁾	2008	50/F	incidental	2	lesser curvature of the body	PGR	none	Vimentin positive
9	Kitamura ⁹⁾	2009	44/F	incidental	3	Anterior wall of the lower body	LPGR	none	Vimentin positive
10	Abbas ¹⁰⁾	2010	51/M	incidental	2.2	Posterior wall of body	PGR	none	2 case focally CD34 positive/4 case IgG4 positive (plasma cells)
11	Abbas ¹⁰⁾	2010	77/F	incidental	1	Posterior wall of body	PGR	none	
12	Abbas ¹⁰⁾	2010	59/F	anemia	3	Posterior wall of body	PGR	none	
13	Abbas ¹⁰⁾	2010	53/M	incidental	2	antrum	PGR	none	
14	Abbas ¹⁰⁾	2010	40/M	UN	2	body	PGR	none	
15	Abbas ¹⁰⁾	2010	42/F	incidental	3	Lower body	PGR	none	CD117-positive (mast cells)/IgG4 positive (plasma cell)
16	Abbas ¹⁰⁾	2010	51/M	incidental	2.2	body	PGR	none	
17	Jang ¹¹⁾	2012	59/M	incidental	3.9	Great curvature of fundus	LPGR	none	Vimentin/factor XIII positive
18	Vasilakakia ¹²⁾	2012	60/ M	dyspepsia	1	body	PGR	none	Focally CD34 positive
19	Our case		35/F	incidental	2	Anterior wall of the lower body	LPGR	none	

*UN: unknown, LPGR: laparoscopic partial gastrectomy, PGR: partial gastrectomy, but not described whether open or laparoscopic procedure, ESD: endoscopic submucosal dissection

腫瘍であることから播種の可能性は低いと考えられるが、頸部原発の CFT が、その後局所再発したとの報告があり³⁾¹⁹⁾、十分な切除断端を確保することは必要である。本疾患は良性の経過をとること、比較的腫瘍が小さいこと、病理組織学的にさまざまな形態をとることから、臨床的に認識されにくい疾患であるが、CFT の臨床病理学的な特徴を認識することで、GIST を含めた粘膜下腫瘍の鑑別として報告しておくことは有用と思われる。

利益相反：なし

文献

- 1) Rosenthal NS, Abdul-Karim FW. Childhood fibrous tumor with psammoma bodies. Clinicopathologic features in two cases. Arch Pathol Lab Med. 1988 Aug;112(8):798-800.
- 2) Puccio F, Solazzo M, Marciano P, Benzi F. Laparoscopic resection of calcifying fibrous pseudotumor of the gastric wall. Surg Endosc. 2001 Oct;15(10):1227.
- 3) Nascimento AF, Ruiz R, Hornick JL, Fletcher CD. Calcifying fibrous 'pseudotumor': clinicopathologic study of 15 cases and analysis of its relationship to inflammatory myofibroblastic tumor. Int J Surg Pathol. 2002 Jul;10(3):189-96.
- 4) Delbecque K, Legrand M, Boniver J, Lauwers GY, de Leval L. Calcifying fibrous tumour of the gastric wall. Histopathology. 2004 Apr;44(4):399-400.
- 5) Elpek GO, Küpesiz GY, Ogüs M. Incidental calcifying fibrous tumor of the stomach presenting as a polyp. Pathol Int. 2006 Apr;56(4):227-31.
- 6) Attila T, Chen D, Gardiner GW, Ptak TW, Marcon NE. Gastric calcifying fibrous tumor. Can J Gastroenterol. 2006 Jul;20(7):1227-31.

- 487-9.
- 7) Sato S, Ooike M, Yamamoto T, Wada M, Miyamoto A, Matsukawa M, et al. Rare gastric calcifying fibrous pseudotumor removed by endoscopic submucosal dissection. *Dig Endosc.* 2008 April;20(2):84-6.
 - 8) Chatelain D, Lauzanne P, Yzet T, Guemou M, Delcenserie R, Reqimbeau JM, et al. Gastric calcifying fibrous pseudotumor, a rare mesenchymal tumor of the stomach. *Gastroenterol Clin Biol.* 2008 May;32(5):441-4.
 - 9) 北村 祥貴, 竹原 朗, 島田 雅也, 森山 秀樹, 斉藤 健一郎, 羽田 匡宏, ほか. 胃壁原発 calcifying fibrous tumor の 1 例. *日本消化器外科学会雑誌.* 2009;42(12):1773-8.
 - 10) Abbas A, Michel P, Luigi T, Peter HW, Arndt H, Michal M. Calcifying fibrous tumor of the stomach: clinicopathologic and molecular study of seven cases with literature review and reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol.* 2010 Feb;34(2):271-8.
 - 11) Jang KY, Park HS, Moon WS, Lee H, Kim CY. Calcifying fibrous tumor of the stomach: a case report. *J Korean Surg Soc.* 2012 Jul;83(1):56-9.
 - 12) Vasilakaki T, Skafida E, Tsavaria A, Arkoumani E, Koulia K, Myoteri D, et al. Gastric calcifying fibrous tumor: a very rare case report. *Case Rep Oncol.* 2012 May;5(2):455-8.
 - 13) Sigel JE, Smith TA, Reith JD, Goldblum JR. Immunohistochemical analysis of anaplastic lymphoma kinase expression in deep soft tissue calcifying fibrous pseudotumor: evidence of a late sclerosing stage of inflammatory myofibroblastic tumor? *Ann Diagn Pathol.* 2001 Feb;5(1):10-4.
 - 14) Montgomery E. Calcifying fibrous tumor. In: Fletcher CDM, Unni KK, Mertens F, editors. *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue and Bone.* Lyon: IARC Press; 2002. p. 77-8.
 - 15) Fetsch JF, Montgomery EA, Meis JM. Calcifying fibrous pseudotumor. *Am J Surg Pathol.* 1993 May;17(5):502-8.
 - 16) Chen KT. Familial peritoneal multifocal calcifying fibrous tumor. *Am J Clin Pathol.* 2003 Jun;119(6):811-5.
 - 17) 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.* 東京: 金原出版; 2010. p. 10-1.
 - 18) Scarpa M, Bertin M, Ruffolo C, Polese L, D'Amico DF, Angriman I. A systematic review on the clinical diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. *J Surg Oncol.* 2008;98:384-92.
 - 19) Maeda A, Kawabata K, Kusuzaki K. Rapid recurrence of calcifying fibrous pseudotumor (a case report). *Anticancer Res.* 2002 May-Jun;22(3):1795-7.

CASE REPORT

A Calcifying Fibrous Tumor of the Stomach Difficult to Distinguish from Gastrointestinal Stromal Tumor by Preoperative Endoscopic Ultrasonography with a Review of the Literature

Yasushi Ishii¹⁾, Kouhei Nakata¹⁾, Kenoki Ohuchida¹⁾, Ryo Maeyama¹⁾,
Fujiko Mitsumoto²⁾, Hidetaka Yamamoto³⁾, Eishi Nagai¹⁾ and Masao Tanaka¹⁾

¹⁾Department of Surgery and Oncology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

²⁾Department of General Internal Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

³⁾Department of Anatomic Pathology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

We report here a rare case of calcifying fibrous tumor of the stomach. A 35-year-old man had a medical checkup, where upper gastrointestinal endoscopy revealed a protruding submucosal tumor on the anterior wall of the gastric body with a slightly mild erythematous surface. Endoscopic ultrasonography showed a heterogeneous hypoechoic lesion with shadowing, consistent with calcification. Continuity between the tumor and the muscularis propria was suspected. Contrast-enhanced computed tomography showed a gastric tumor with delayed enhancement. Laparoscopic partial gastrectomy was performed. Microscopically, the tumor consisted of spindle-shaped cells with hyalinized fibrocollagenous tissue accompanied by psammomatous calcification and multifocal lymphoplasmacytic infiltrate. Immunohistochemically, the tumor was focally positive for CD34 and negative for c-kit, α -smooth muscle actin, desmin, S-100, and anaplastic lymphoma kinase. The tumor was diagnosed as calcifying fibrous tumor (CFT). CFT is a benign mesenchymal tumor, which is mainly found in soft tissues, and is rare in the stomach.

Key Words: calcifying fibrous tumor, stomach, submucosal tumor

[Jpn J Gastroenterol Surg. 2014;47(5):268-274]

Reprint requests: Eishi Nagai Department of Surgery and Oncology, Graduate School of Medical Sciences,
Kyushu University
3-1-1 Maidashi, Higashi-ku, Fukuoka, 812-8582 JAPAN

Accepted: December 18, 2013