症 例

術後8年目の肝転移を切除した空腸 GIST の1例

磐田市立総合病院消化器外科¹⁾, 同 病理診断科²⁾

片 橋 一 人¹⁾ 鈴 木 昌 八¹⁾ 神 藤 修¹⁾
落 合 秀 人¹⁾ 谷 岡 書 彦²⁾ 北 村 宏¹⁾

症例は78歳、女性。2001年11月に径7cmの囊胞性空腸腫瘍に対し、空腸部分切除による腫瘍摘出術を施行した。腫瘍内容は褐色血性であり、囊胞壁には充実成分を認めた。免疫組織化学染色と核分裂像の結果から、病理組織学的に、中リスクのGISTと診断された。

2009年4月の腹部CT検査で肝S8に2個の小囊胞性病変の出現をみた。2010年8月には腫瘍径の増大とともに囊胞性腫瘍周囲に造影効果を認め、空腸GISTの肝転移と診断した。原発巣切除後8年以上経過後に肝S8部分切除術を施行した。囊胞性腫瘍の壁の一部に充実性成分が確認でき、空腸GISTと一致する病理組織像を呈していたため、最終的にGIST肝転移と診断された。GIST切除後の遠隔期に肝転移が顕在化する場合があり、長期にわたり経過観察を行う必要性が示唆された。

索引用語：GIST，空腸，肝転移

はじめに

消化管間質腫瘍 (gastrointestinal stromal tumor : GIST) は発生部位により悪性度が異なるという特徴を有する。胃に発生するGISTに比べ、小腸や大腸に発生するものは悪性度が高く、その予後は不良である¹⁾。術後再発は多くが術後2年以内にみられており、再発形式として肝転移と腹膜播種が多い²⁾。

今回、われわれは囊胞性変性を伴った空腸GISTの切除後8年目に原発巣に類似の画像所見を呈する囊胞性腫瘍として顕在化した肝転移巣を切除する機会を得た。消化管に発生したGIST切除後5年以上の遠隔期に顕在化した肝転移症例について文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：78歳、女性。

主訴：特になし。

既往歴：2001年の空腸GISTの治療を除き、特になし。

現病歴：2001年11月、下腹部痛にて当院産婦人科に

入院。精査により、上記症状の原因として卵巣腫瘍を疑い開腹術が施行された。卵巣に腫瘍性病変はなかったが、壁外性に発育した径7cm大の空腸囊胞性腫瘍を認めた。空腸部分切除による腫瘍摘出術を施行した。血液や壊死物質を内容とする囊胞性腫瘍であり、壁の一部に充実成分を認めた (Fig. 1)。病理組織学的には腫瘍の充実部に錯綜する紡錘形細胞増殖を確認した。免疫組織化学染色でCD34とS-100は陰性であったが、c-kitとSMAは陽性であり、平滑筋分化を有する空腸GISTと診断された (Fig. 2)。核分裂像は3/50 HPFであり、GIST診療ガイドライン³⁾によるリスク分類では中間リスクであった。

空腸GISTの手術後の時点では補助化学療法としてのイマチニブは保険診療未認可であった。承認後もイマチニブ療法を希望されなかったため、外来で画像診断を含めた定期的な経過観察を行っていた。2009年4月の腹部CT検査にて肝S8に2個の小囊胞性病変を指摘された。2010年8月には腫瘍径の増大とともに囊胞性腫瘍周囲に造影効果を認めたため、GISTの肝転移と診断され、治療目的で入院となった。

入院時現症：貧血や黄疸なく、腹部に腫瘤を触知しなかった。

入院時血液検査所見：血液一般検査や生化学検査で

2011年10月27日受付 2011年11月16日採用

〈所属施設住所〉

〒438-8550 磐田市大久保512-3

Fig. 1: (a) Primary tumor measuring 7 cm in size with cystic formation showing an extra-jejunal growth. (b) Cut surface of a resected jejunal tumor.

Fig. 2: Jejunal tumor pathology. (a) Fascicular proliferation of spindle cells (H.E., ×400). (b) Tumor cells showing positive c-kit immunoreactivity.

異常を認めず、腫瘍マーカー (CEA, CA19-9) の上昇もなかった。

腹部造影 CT 検査所見：2009年4月のCT検査で肝S8に径4mmと7mmの2つの小嚢性病変を指摘された。2010年8月には上記病変は径7mmと15mmに

増大し、腫瘍周囲には造影効果を伴っていた。大きい方の嚢胞性腫瘍の doubling time は約450日であった。

腹部 EOB-MRI 検査所見：肝S8にT1強調像で低信号、T2強調像で不均一に高信号を呈する径7mmと15mmの腫瘍を認めた。これらの腫瘍は造影動脈相で

Fig. 3: Contrast-enhanced MRI. (a) Arterial phase revealing two small cystic tumors with mild marginal enhancement in the eighth segment of the liver. (b) Hepatocellular phase image showing the presence of two small liver tumors.

Fig. 4: (a) Liver tumor pathology showing uniform proliferation of spindle cells (H. E., $\times 400$). (b) Positive immunoreactivity for c-kit. (c) Positive immunoreactivity for CD34.

Table 1. Japanese cases of liver metastasis found after a lapse of more than 5 years from resection of a GIST arising from the gastrointestinal tract.

No.	Author (year)	Patient Age, Sex	Primary lesion				Liver metastasis			Outcome#
			Site	Size (cm)	Mitosis	Risk category*	Time to metastasis	Size (cm)	Treatment	
1.	Suzuki (2003)	51, M	Rectum	7	8—10/10 HPF	High	9 years	8	SS	34 months AWR
2.	Yonezawa (2004)	63, M	Stomach	NR	Unknown	Unknown	12 years	6.4	PH	10 months AWR
3.	Miyake ¹⁴⁾ (2006)	54, F	Colon	8	NR	Unknown	9 years	2.8	SS	24 months AWR
4.	Kikuchi ¹¹⁾ (2006)	58, M	Stomach	18.5	<1/50 HPF	High	13 years	6	RH	12 months AWR
5.	Hashizume (2006)	56, F	Duodenum	15.2	1/50 HPF	High	9 years	4.5	ERH	120 months AWRRD
6.	Tsuge (2008)	56, F	Stomach	5.8	17/50 HPF	High	15 years	2.5	LS	NR
7.	Tamura ¹⁵⁾ (2009)	75, F	Small intestine	NR	1/30 HPF	Unknown	7 years	NR	ERH after TAE and imatinib	36 months AWTHR
8.	Furukawa ¹⁶⁾ (2010)	60, M	Stomach	5	NR	Unknown	11 years	5.2	PH	14 months AWR
9.	Kato ¹⁷⁾ (2011)	37, M	Small intestine	NR	NR	Unknown	9 years	20	ERH	15 months AWR
10.	Present case	78, M	Small intestine	7	3/50 HPF	Intermediate	8 years	1.5	PH	13 months AWR

*: risk category based on Fletcher's classification, #: prognosis after hepatectomy, HPF: high power field, SS: subsegmentectomy of the liver, PH: partial hepatectomy, RH: right hepatectomy, ERH: extended right hepatectomy, LS: lateral sectionectomy, TAE: transcatheter arterial embolization, AWR: alive without recurrence, AWRRD: alive with removal of recurrent diseases, AWTHR: alive with treatment of hepatic recurrence.

辺縁と内部の一部に造影効果を認め、肝細胞相では染まり抜けとして描出された (Fig. 3)。

臨床経過および画像所見から肝 S8 の小嚢胞性腫瘍は原発巣術後 8 年目に顕在化した空腸 GIST 肝転移と診断した。患者およびご家族と相談の上、イマチニブによる治療ではなく、肝切除による治療を行うことになった。

手術所見：肝 S8 表面に内部がやや黒褐色調の 2 つの小嚢胞性腫瘍を確認した。術中超音波検査による検索でも他の部位に腫瘍を認めなかった。病巣辺縁から 1.5cm ほど離れた部位に肝切離線を決定し、超音波外科用吸引装置を用いて肝 S8 部分切除術を施行した。

肝切除標本剖面写真：背景肝は正常であり、肝 S8 に径 7 mm と 15mm の 2 つの嚢胞性腫瘍を認めた。腫瘍の内容物は血性であった。

病理組織学的所見：2 つの小嚢胞性腫瘍の壁の一部に充実成分を認めた。この部分には紡錘形細胞の増殖がみられ、免疫組織化学染色での c-kit および CD34 は陽性であった (Fig. 4)。

以上より、肝 S8 の 2 つの病変は病理組織学的に GIST の肝転移と診断された。

術後経過：良好に経過し術後 9 日目に退院した。患

者の希望によりイマチニブは投与せずに経過観察している。術後 13 カ月の現在、再発なく社会復帰している。

考 察

GIST は 1996 年に Rosai により提唱された Cajal の介在細胞に由来する腫瘍である⁴⁾。免疫組織学的に Cajal 細胞に特徴的な c-kit 遺伝子産物である KIT レセプター、あるいは myeloid stem cell antigen である CD34 が陽性であることが必要とされている。消化管の間葉系腫瘍の 70—80% を占め、原発部位としては大腸に比し、胃と小腸に各々 60%、30% と多くみられる⁵⁾。

初発 GIST の完全切除後の再発リスク、治療のインパクトや治療に対する感受性を判断する指標として、Fletcher 分類や Miettinen 分類が用いられている⁶⁾⁷⁾。GIST 診療ガイドラインでは完全切除症例のうち、中間リスクまたは clinical malignant な症例には経過観察あるいはイマチニブによる術後補助化学療法が推奨されている³⁾。c-kit の tyrosine kinase を選択的に阻害する分子標的薬としてのイマチニブは GIST に高い奏効率を示す有効な治療薬である⁸⁾。今回の症例は中間リスクの GIST であったが、イマチニブの保険適応後もこの分子標的薬による治療を希望されなかったため、経過観察していた。再発リスク評価に確実

な分類法がない現在、補助化学療法は個々の症例のリスクを適切に判断して決定する必要がある。

GIST 完全切除術後の治療成績に関して、DeMatteo らは高い再発率 (40%) により 5 年生存率 54% であったと報告している⁵⁾。再発形式としては、肝転移 (46—65%)、腹膜播種 (21—41%)、局所再発が多い⁵⁾⁹⁾。このうち肝転移の治療に関しては、わが国の GIST 診療ガイドラインには単発あるいはごく少数の切除可能な肝転移に限って外科切除が考慮されると記載されている³⁾。一方、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) の治療ガイドラインでは、GIST の肝転移は多発例が多いため、外科治療よりイマチニブ投与を推奨している¹⁰⁾。イマチニブによる有害事象や耐性獲得および経済的背景の面から、切除可能な全ての肝転移症例にイマチニブ投与を行うことは得策ではないとする意見もある¹¹⁾。今後、肝転移に対する手術療法とイマチニブ療法との比較試験が待たれるが、症例集積の問題があり、解決に時間を要するものと思われる。

初発 GIST 切除後の再発までの期間はいろいろであるが、術後 2 年以内に起こることが多い¹²⁾。GIST 症例が 61% を占める肉腫肝転移切除例の検討では、原発巣切除から肝転移までの無再発期間が 2 年より長い症例の治療成績は、短い症例より有意に良好と報告されている¹³⁾。われわれの症例のように切除後 5 年以上経過して肝転移をきたした消化管原発 GIST の臨床病理学的特徴を調べるために、2000 年から 2011 年 5 月までの期間で「GIST」と「肝転移」をキーワードに「医学中央雑誌」で検索した。会議録を除くと、本邦での症例報告は自験例を含め 10 例であった (Table 1)^{11)14)~17)}。原発部位は胃 4 例、小腸 3 例であり、リスク分類が可能な 5 例中 4 例が高リスクを有する GIST であった。1 例を除き腫瘍径が 10cm 以内であったということは、このタイプの肝転移巣は doubling time の長い slow growing な腫瘍であるということが示唆された。GIST 肝転移切除後の残肝再発は 70% の症例に観察されている¹⁸⁾¹⁹⁾。原発巣切除後長期間を経て診断された肝転移切除例の再発率は低く、再切除後長期生存している症例もみられる (Table 1)。本症例はイマチニブ療法を行わず経過観察し、肝切除術後 13 カ月再発なく経過している。

結 語

嚢胞変性を伴った空腸 GIST 切除 8 年目に肝転移が顕在化した 1 例を経験した。GIST 再発に対するイマチニブの有効性が示唆されているが、原発巣切除後

長期間を経て診断された肝転移には肝切除術が治療のひとつのオプションになり得るものとする。

文 献

- 1) 藤田淳也, 島野高志, 福島幸男他: 小腸 GIST の診断と治療. 外科 2001; 63: 1062—1069
- 2) Pithorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, et al: Gastrointestinal stromal tumors: Current diagnosis, biologic behavior, and management. Ann Surg Oncol 2000; 7: 705—715
- 3) 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. 第 2 版補訂版, 金原出版, 東京, 2010, p23—39
- 4) Rosai J: Stromal tumors. Ed. by Rosai J, Ackerman's Surgical Pathology, 8th ed, Mosby Year book, St. Louis, 1996, p645—647
- 5) DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al: Two hundred gastrointestinal stromal tumors: Recurrence patterns and prognostic factors for survival. Ann Surg 2000; 231: 51—58
- 6) Miettinen M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors. Pathology and prognosis at different sites. Semin Diagn Pathol 2006; 23: 70—83
- 7) Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al: Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. A consensus of approach. Hum Pathol 2002; 33: 459—465
- 8) Chen LL, Trent JC, Wu EF, et al: A missense mutation in KIT kinase domain 1 correlates with imatinib resistance in gastrointestinal stromal tumors. Cancer Res 2004; 64: 5913—5919
- 9) Burkill GJC, Badran M, Thomas JM, et al: Malignant gastrointestinal stromal tumor: distribution, imaging features, and pattern of metastatic spread. Radiology 2003; 226: 527—532
- 10) Demetri GD, Benjamin R, Blanke CD, et al: NCCN task force report: optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) - expansion and update of NCCN clinical practice guidelines. J Natl Compr Canc Netw 2004; 2: 1—28
- 11) 菊池寛利, 山本真義, 今野弘之他: 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
- 12) Pidhorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, et al : Gastrointestinal stromal tumors : current diagnosis, biologic behavior, and management. Ann Surg Oncol 2000 ; 7 : 705—712
- 13) DeMatteo RP, Shah A, Forg Y, et al : Result of hepatic resection for sarcoma metastatic to liver. Ann Surg 2001 ; 234 : 540—548
- 14) 三宅泰裕, 黒川英司, 加藤健志 他 : 原発巣切除9年後に肝転移をきたした下行結腸原発 GIST の1例. 日臨外会誌 2006 ; 67 : 675—678
- 15) 田村 淳, 中山雄介, 北口和彦 他 : Imatinib Mesylate と肝血管インターベンションにより切除し得た小腸 GIST 肝転移の1例. 癌と化療 2009 ; 36 : 1769—1772
- 16) 古川健太, 中場寛行, 森口 聡 他 : 胃 GIST 術後11年目にみられた肝転移の1例. 日臨外会誌 2010 ; 71 : 1764—1767
- 17) 加藤俊介, 榎本直記, 上田吉宏 他 : 小腸 gastrointestinal stromal tumor 術後9年目に出現した肝転移の1例. 外科 2011 ; 73 : 88—91
- 18) 脊山泰治, 幕内雅敏 : GIST 肝転移の治療. 外科 2001 ; 63 : 1073—1078
- 19) 小棚木均, 飯田正毅, 小山研二 : 大腸癌以外の肝転移. 外科 2001 ; 62 : 675—678

MANIFESTATION OF LIVER METASTASIS EIGHT YEARS AFTER REMOVAL OF GIST ARISING FROM THE JEJUNUM

Kazuto KATAHASHI¹⁾, Shohachi SUZUKI¹⁾, Osamu JINDO¹⁾,
Hideto OCHIAI¹⁾, Nobuhiko TANIOKA²⁾ and Hiroshi KITAMURA¹⁾
Department of Gastroenterological Surgery¹⁾ and Department of Pathology²⁾, Iwata City Hospital

A 78-year-old woman had undergone removal of a jejunal tumor with cystic formation showing 7 cm in size eight years earlier. This tumor was diagnosed as a gastrointestinal stromal tumor (GIST) with moderate risk that originated in the jejunum based on histopathological findings with immunohistochemistry. Abdominal CT revealed two small cystic tumors in the eighth segment of the liver in 2009. These tumors were diagnosed as liver metastases from the GIST because pericapsular stain with an increase in tumor size was seen on contrast-enhanced CT in 2010. Metastatic foci were removed by partial hepatectomy and tumor pathology was compatible with findings of the GIST arising from the jejunum. A careful long-term follow-up is required after resection of a GIST because the biological characteristics of GIST are being clarified.

Key words : GIST, jejunum, liver metastasis