症 例

術中細胞診が有用であった空腸原発の悪性類上皮型 gastrointestinal stromal tumor (GIST) の1例

香川医科大学第1病理¹⁾, 同 病院病理部²⁾, 済生会今治病院病理³⁾

羽場 礼次¹⁾ 三木 洋¹⁾ 小林 省二²⁾ 野間 勝之³⁾
矢野 好人³⁾ 竿尾 光祐¹⁾ 船本 康申²⁾ 大森 正樹¹⁾

背景: 小腸原発の悪性類上皮型 gastrointestinal stromal tumor (GIST) は、まれな腫瘍で術前診断は困難である。

症例: 今回、術中迅速細胞診断が確定診断に有用であった小腸原発の悪性類上皮型 GIST の1例を経験したので報告する。68歳の女性で、下血を主訴に来院した。術前の小腸造影、超音波検査およびCT検査では、小腸壁に境界明瞭な球状腫瘍が認められた。臨床的に小腸原発の悪性腫瘍が疑われたため、小腸部分切除術が施行された。小腸腫瘍は小腸壁内に発生し壁外性に増殖する直径55mmの球状腫瘍で、術中の迅速組織診断では、悪性類上皮型 GIST、悪性リンパ腫、未分化癌、悪性黒色腫などが疑われた。しかし同時に行われた術中細胞診により、悪性類上皮型 GIST が最も考えられた。

結論: 術中の迅速組織診断では、切片の artifact が強い判定しにくく、術中細胞診の併用が診断に有用であった。

Key words: Malignant GIST—Intra-operative cytology—Epithelioid—Small intestine—Case report

I. はじめに

小腸原発の悪性類上皮型 gastrointestinal stromal tumor (GIST) はまれな腫瘍である¹⁾。また小腸腫瘍

は、術前に確定診断することは困難で、イレウスをもなった緊急手術を中心に術中迅速診断が行われることが多い。今回、術中細胞診が術中の迅速病理診断を行ううえで非常に有用であった悪性類上皮型 GIST の1例を報告する。

II. 症 例

患 者: 68歳、女性

主 訴: 下血

家族歴、既往歴: 特記すべきものはない

現病歴: 1ヵ月前から数回の下血を主訴に来院した。来院時には、貧血が認められた (Hb 8.0 g/dl)。小腸造影にて Treitz の靱帯から肛門側約15cmの部位に、約40mmの壁外性腫瘍が認められた。腹部超音波検査とCT検査では、小腸に比較的境界明瞭

A case of malignant epithelioid gastrointestinal stromal tumor (GIST) that originated in the jejunum diagnosed by intra-operative cytology

Reiji HABA¹⁾, M.D., Hiroshi MIKI¹⁾, M.D., Shoji KOBAYASHI²⁾, M.D., F.I.A.C., Katuyuki NOMA³⁾, C.T., J.S.C., Yoshito YANO³⁾, C.T., J.S.C., Kousuke SAO³⁾, M.D., Yasunobu FUNAMOTO²⁾, C.T., I.A.C., Masaki OHMORI¹⁾, M.D.

¹⁾First Department of Pathology, ²⁾Laboratory of Pathology, Kagawa Medical University

³⁾Department of Pathology, Saiseikai Imabari Hospital

論文別刷請求先 〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸1750
の1 香川医科大学第1病理 羽場礼次

平成11年11月1日受付

平成12年2月18日受理

Photo. 1 CT demonstrates a large mass around the jejunum

Photo. 2 Cut surface of the tumor was solid and gray-white in color

Photo. 3 Brush smear. Loose clusters of tumor cells were observed (Pap. stain, $\times 20$)

Photo. 4 Brush smear. The cytoplasm of round tumor cells was rich. Nuclear atypia was mild, and evenly distributed granular chromatin was observed (Pap. stain, $\times 40$)

な腫瘍が発見され (Photo. 1), 血管造影では上腸間膜動脈領域に hypervascular lesion が認められた。以上から臨床的に小腸原発の悪性腫瘍が疑われたため、小腸部分切除術が行われた。腫瘍は小腸壁内に発生し主として壁外性に増殖していたが、粘膜内では一部に潰瘍の形成を認めた。小腸腫瘍は、約 $55 \times 40 \times 40$ mm の大きさで線維性被膜に被われていた。腫瘍の断面は灰白色、充実性で線維性結合組織から成る被膜におおわれていた (Photo. 2)。

III. 術中細胞所見

手術中の腫瘍断面からの擦過細胞診では、円形を基調とする核をもつ細胞が、平面的あるいはシート状に認められた (Photo. 3)。細胞質は豊富で一部に細胞突起がみられ、ライトグリーンに淡染していたが、部分的には好染していた。核は偏在し、核の大小不同を

認めたが、核不整は軽度であった。クロマチンは細顆粒状で均等に分布しており、小型明瞭な核小体が一箇認められるものが多かった (Photo. 4)。また一部には、多核細胞 (Photo. 5) や核内封入体もみられた。核分裂像は多く認められたが、出血や壊死性背景はみられなかった。

IV. 術中迅速組織所見

腫瘍では、円形の核を有する腫瘍細胞が充実性に増殖しており、悪性類上皮型 GIST、悪性リンパ腫、未分化癌、悪性黒色腫が鑑別にあげられた (Photo. 6)。しかし、凍結迅速標本のための artifact により、核や細胞質あるいは細胞の結合性の状態が判定しにくく、確定診断は困難であった。

Photo. 5 Brush smear. A multi-nuclear tumor cell was observed (Pap. atain, $\times 40$)

Photo. 6 Microscopic appearance of a frozen section. Round tumor cells were observed (H-E stain, $\times 40$)

Photo. 7 Microscopic appearance of the tumor. Round tumor cells were observed. The cytoplasm was rich and oxyphilic (H-E stain, $\times 40$)

Photo. 8 Microscopic appearance of the tumor. Spindle tumor cells were observed (H-E stain, $\times 40$)

V. 病理組織所見

円形を主体とする核で、好酸性の豊富な細胞質を有する腫瘍細胞が、充実性に増殖していた。核の大小不同性と核分裂像の増加が認められた。一部には、核不整や多核あるいは巨核細胞が認められた (Photo. 7)。また小範囲ではあるが、楕円形あるいは紡錘形の核が主体をなし、線維の産生を示しながら束状に増殖する像が認められた (Photo. 8)。特殊染色では、PAS, d-PAS, Alcian blue 染色ともに陰性であった。免疫染色では、CD 34 が陽性 (Photo. 9)、一部で vimentin が陽性反応を示したが、平滑筋 actin, desmin, S-100, NSE, myoglobin, lysozyme, α_1 -anti-trypsin, α_1 -antichymotrypsin, EMA, keratin などは陰性であった。

Photo. 9 Immunohistochemical stain. The cytoplasm was positive for CD 34 ($\times 40$)

VI. 考 察

消化管の紡錘形細胞から成る間葉系腫瘍は、平滑筋腫瘍と神経腫瘍に分類されていたが、最近これらの腫瘍は、多分化能を有した未熟間葉系細胞から成る gastrointestinal stromal tumor (GIST) として報告されている^{1,2)}。また GIST は CD 117 に陽性反応を示すことから、Cajal の間質細胞に由来しているという報告もみられる³⁾。しかし、胃腸管以外の腸間膜や大網にも CD 117 陽性の腫瘍細胞がみられることから、多分化能を有する未熟な間葉系細胞が、Cajal 様の細胞に分化し発生する可能性も示唆されている⁴⁾。

GIST は、Miettinen の報告では、紡錘形細胞型と類上皮型に分類されている^{2,4)}。また、Rosai の報告では、平滑筋へ分化する腫瘍（良性、境界病変、悪性）、類上皮型平滑筋へ分化する腫瘍（良性、境界病変、悪性）、神経細胞へ分化する腫瘍（悪性）、神経と筋へ分化する腫瘍（悪性）、いずれにも分化しない腫瘍（悪性）に分類されている¹⁾。本例では、組織学的に類上皮型主体の腫瘍細胞と一部に平滑筋細胞類似の腫瘍細胞がみられたこと、免疫染色を用いた検索では、CD 34 と vimentin が陽性、平滑筋 actin と desmin が陰性であったことから、Miettinen の分類では、悪性 GIST, epithelioid type に相当し、Rosai の分類では、悪性 GIST, uncommitted type (狭義の GIST) に相当すると考えられた。

GIST の術前診断は、疾患に特徴とされる臨床所見と画像所見がないため困難である。今回の症例でも術前には小腸壁原発の充実性腫瘍としか推定できなかった。

また術中迅速組織診断では、結合性に乏しい円形の核を主体とする腫瘍細胞が充実性に増殖しており、悪性類上皮型 GIST、悪性リンパ腫、未分化癌、悪性黒色腫が鑑別にあげられた。また円形細胞が主体で、悪性が示唆されたことから、通常の平滑筋腫、神経線維腫、神経鞘腫などは否定的であった。しかし、迅速組織切片では artifact が強く、詳細な細胞形態の判定が困難で、組織型の確定は困難であった。

しかし、術中細胞診では artifact が少ないため細胞形態の判定が容易で、平面的あるいはシート状の配列、円形を基調とした核、細胞質が豊富で突起をもち、部分的に好染していること、細胞境界が不明瞭、核分裂像が多いことなどから、術中迅速組織標本を参

考にして鑑別診断を十分に行えば悪性類上皮型 GIST の推定も可能であった。特に迅速組織診断で強く疑われた悪性リンパ腫については、細胞質が比較的豊富である点、クロマチンが細顆粒状である点、核小体が目立たず核の切れ込みがみられない点などから区別し、未分化癌については、細胞に多形性がみられずクロマチンが細顆粒状である点、細胞質が均一で細胞境界が明瞭でない点から否定された。また悪性黒色腫（特に amelanotic melanoma）は、大型の核小体や核小体の数の増加がみられない点、クロマチンが粗大顆粒状でない点から鑑別可能であった。

空腸と胃原発の GIST の細胞学的報告では、両者とも紡錘形の核が主体の腫瘍で、本例のように類上皮型の報告はみられなかった^{5,6)}。従来分類されていた類上皮型平滑筋肉腫の細胞学的報告も非常に少なく、胃原発の類上皮型平滑筋腫瘍（低悪性度、悪性）^{7,8)} や胃原発類上皮型平滑筋肉腫の肝臓と皮下転移例の穿刺細胞像の報告⁹⁻¹²⁾が認められるのみであった。これらの報告では、孤立散在性あるいは結合性の弱い細胞配列で、高い細胞密度、円形や多角の細胞、明瞭な細胞境界、細胞質が豊富で濃染し空胞の存在、円形から卵円形の核、2 核や多核の細胞、核の偏在、クロマチンの増量が特徴的とされている。本例でも類上皮型平滑筋肉腫に類似した細胞像であったが、特に核の偏在と、豊富な細胞質に部分的にライトグリーンに好染する部分が認められるのが特徴的で、他の腫瘍との鑑別に重要な所見と考えられた。また細胞質の空胞化は、本症例では擦過細胞診のため固定による artifact が少なく、認められなかった。

Abstract

Background : Malignant epithelioid gastrointestinal stromal tumor (GIST) is rare in the jejunum, and preoperative diagnosis is difficult. We report a rare case of malignant epithelioid GIST that originated in the jejunum which was effectively diagnosed by a combination of frozen histological section and cytological examination.

Case : A 68-year-old woman was admitted with a complaint of bloody stool. A large mass was observed around the jejunum by barium X-ray of small intestine and abdominal CT. Partial jejunum amputation was performed. The solid tumor was about 55×40×40 mm in size. By histological examination of a frozen section, malignant epithelioid GIST was suspected, but we could not exclude round

cell malignant tumor, especially malignant lymphoma, undifferentiated carcinoma, and malignant melanoma. Cytologically, exclusion of other malignant tumors was possible.

Conclusion : We could diagnose malignant epithelioid GIST of the jejunum by frozen histological examination with the aid of intra-operative cytology.

文 献

- 1) Rosai, J. Gastrointestinal tract. Ackerman's Surgical Pathology, 8th edition. Mosby, St. Louis, 1996 : 645~647.
- 2) Miettinen, M., Virolainen, M., Sarlomo-Rikala, M. Gastrointestinal Stromal Tumors-Value of CD 34 Antigen in their Identification and Separation from True Leiomyomas and Schwannomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 1995 ; 19 : 207~216.
- 3) Kindblom, L.G., Remotti, H.E., Aldenborg, F., Meis-Kindblom, J.M. Gastrointestinal Pacemaker Cell Tumor (GIPACT). Gastrointestinal Stromal Tumors Show Phenotypic Characteristics of the Intestinal Cell of Cajal. *Am. J. Pathol.* 1998 ; 152 : 1259~1269.
- 4) Miettinen, M., Monihan, J.M., Sarlomo-Rikala, M., Kovatich, A.J., Carr, N.J., Emory, T.S., et al. Gastrointestinal Stromal Tumors/Smooth Muscle Tumors (GISTs) Primary in the Omentum and Mesentery. Clinicopathologic and Immunohistochemical study of 26 Cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1999 ; 23 : 1109~1118.
- 5) 加藤康男, 今林尚美, 小林和浩, 野原圭子, 山田 泰, 松村真理子. 胃の gastrointestinal stromal tumor (GIST) の 1 例. *日臨細胞誌* 1999 ; 38 : 328~331.
- 6) 定岡好之, 広川満良, 中村悦子, 福岡恵子, 物部泰昌, 清水道生・ほか. Von Recklinghausen 病にみられた空腸 gastrointestinal stromal tumor の 1 例. *日臨細胞誌* 1998 ; 37 : 423~426.
- 7) 浜田 勝, 名方保夫, 遠藤千鶴, 森 睦子. 胃類上皮平滑筋性腫瘍の 1 例. *日臨細胞誌* 1991 ; 30 : 536~538.
- 8) 加藤 拓, 高橋久雄, 佐藤裕俊, 武田 敏, 窪沢 仁, 山本浩嗣. 胃 Malignant Leiomyoblastoma (epithelioid leiomyosarcoma) の 1 例. *日臨細胞誌* 1990 ; 29 : 530~534.
- 9) Tao, L.C., Davidson, D.D. Aspiration Biopsy Cytology of Smooth Muscle Tumors. A Cytologic Approach to the Differentiation Between Leiomyosarcoma and Leiomyoma. *Acta Cytologica* 1993 ; 37 : 300~308.
- 10) Park, I.A., Kim, J.S., Ham, E.K. Fine Needle Aspiration Cytology of Gastric Epithelioid Leiomyosarcoma Metastasized to the Liver. A Case Report. *Acta Cytologica* 1997 ; 41 : 1801~1806.
- 11) Wee, A., Nilsson, B. Fine Needle Aspiration Biopsy of Hepatic Leiomyosarcoma. An Unusual Epithelioid Variant Posing a Potential Diagnostic Pitfall in a Hepatocellular Carcinoma-Prevalent Population. *Acta Cytologica* 1997 ; 41 : 737~743.
- 12) Smith, M.B., Silverman, J.F., Raab, S.S., Towell, B.D., Geisinger, K.R. Fine-Needle Aspiration Cytology of Hepatic Leiomyosarcoma. *Diagnostic Cytopathology* 1994 ; 11 : 321~327.