

— 症例報告 —

小腸間膜より発生し、神経系への分化を示した 悪性胃腸管外間質腫瘍の1例

長 沼 廣, 佐 山 淳 造*, 大 江 大*
原 田 雄 功*, 浅 倉 毅*, 赤 石 洋*
庄 司 賢*, 高 屋 潔*, 石 井 清**
田 村 亮**

はじめに

長年、消化管壁から発生する間葉性腫瘍の多くは平滑筋腫と考えられていたが、近年になって平滑筋腫とは別に筋系マーカーが陰性で、心臓のペースメーカーであるカハール介在細胞に発現している c-Kit が陽性を示す胃腸管間質腫瘍 (gastrointestinal stromal tumor: GIST) が多数存在することが分かってきた¹⁾。消化管壁にも蠕動をコントロールするカハール介在細胞が存在し、GIST はこのカハール介在細胞由来と考えられている²⁾。最近、カハール介在細胞が腸管以外の腸間膜等にも存在するが明らかになり³⁾、消化管以外からも GIST と同様の腫瘍が発生することが知られ、胃腸管外間質腫瘍 (extragastrointestinal stromal tumor) と呼称されている^{4,5)}。主に腹腔内軟部組織、腸間膜或いは後腹膜に発生する稀な腫瘍である。我々は小腸間膜由来と考えられ、c-Kit 及び S-100 が陽性を示した EGIST の 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：62 歳，女性
主訴：発熱，下腹部痛
既往歴：鉄欠乏性貧血，アルツハイマー
家族歴：特記すべき事なし
現病歴：約 1 年前より時々発熱と下腹部痛があ

り、3ヶ月後には症状が頻回になり、近医でミノマイシンを投与され、軽快していた。約7ヶ月後に下腹部に腫瘤を触知するようになった。精査の結果、腹腔内の悪性リンパ腫が最も疑われ、開腹生検を目的に当院外科に入院した。

画像所見：CT では右下腹部に 10 cm 大の腫瘤が見られ、均一な濃度で、内部に淡い低吸収域が見られた。大動脈周囲に 4 cm 大の腫瘤も見られ、Ga シンチで取り込みがあった (図 1)。

手術所見：小腸間膜内に約 10 cm 大の腫瘤が見られ、小腸を巻き込み、膀胱と強く癒着していた。小腸壁、大腸壁、腸間膜、大網に数 mm～数 cm の腫瘤の播種が見られた。迅速診断の結果、悪性リンパ腫では無いことが判明したため、腫瘍摘出を施行した。

肉眼所見：腫瘍は小腸間膜内に存在し、10 cm

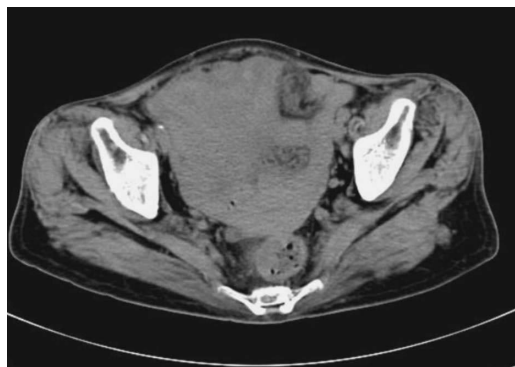


図 1. CT 画像：右下腹部に 10 cm 大の腫瘤が見られ、均一な濃度で、内部に低吸収域を見た。大動脈周囲にも腫瘤が見られた。

仙台市立病院病理科

*同 外科

**同 放射線科



図2. 摘出腫瘍肉眼像：腫瘍は小腸間膜内に存在し、多結節性である。

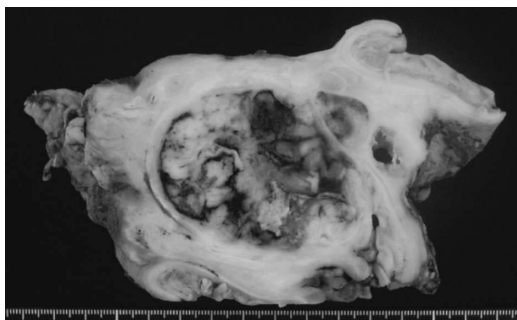


図3. 腫瘍断面肉眼像：白色腫瘍で、内部には出血、壊死を認める。

大で、多結節性で、周囲に娘結節も見られた（図2）。断面では大小の腫瘍が見られ、出血・壊死を認めた（図3）。

病理組織所見：腫瘍は紡錘形～卵円形の腫瘍細胞の束状・胞巣状増殖浸潤から成り、豊富な血管を有していた（図4）。一部では線維血管芯をしっかりと有した乳頭状増殖を示し（図5）、出血腔を形成する腫瘍も見られた（図6）。主腫瘍内では壊死が見られ、核分裂像は5個/50HPF程度であった（図7）。結腸間膜、大網、Treitz 靭帯にも同様の組織像を示す結節を認め、播種と考えられた（図8）。

免疫染色：表1に示すように Vimentin 陽性、

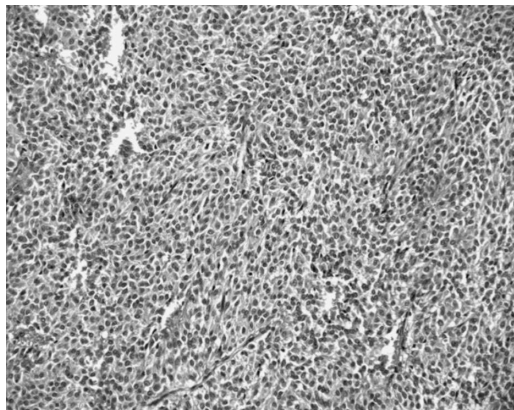


図4. 腫瘍組織像：紡錘形～卵円形の腫瘍細胞の束状、胞巣状増殖を見る。

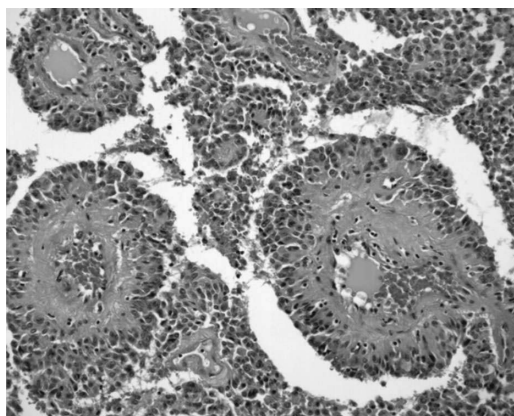


図5. 腫瘍組織像：線維血管芯を有した乳頭状増殖を示す部分。

c-Kit 強陽性（図9）、S-100 陽性（図10）、Cytokeratin 陰性、EMA 陰性、HMB-45 陰性、CD34 陰性、SMA 陰性、CD68 陰性、CD10 陰性、DM 陰性、GFAP 陰性、NSE 陰性、NFP 陰性、MBP 陰性、p53 陰性、Ki-67 標識率5%以下（図11）であった。

病理診断：c-Kit 強陽性であることから小腸間膜から発生した胃腸管外間質腫瘍を考え、更にS-100 陽性であることから神経系への分化を示していると考えられた。腫瘍の異型度、壊死の存在、核分裂像、播種性に多発していることから悪性の胃腸管外間質腫瘍と診断した。

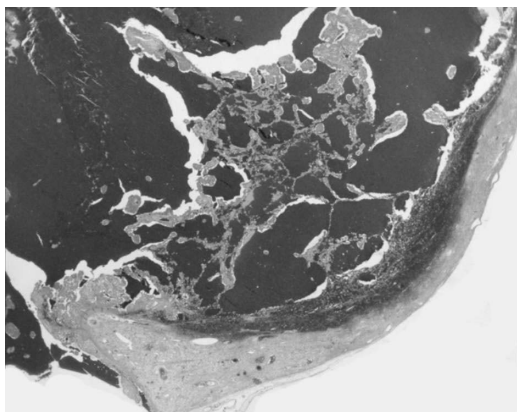


図 6. 腫瘍組織像：出血腔の形成も見る。

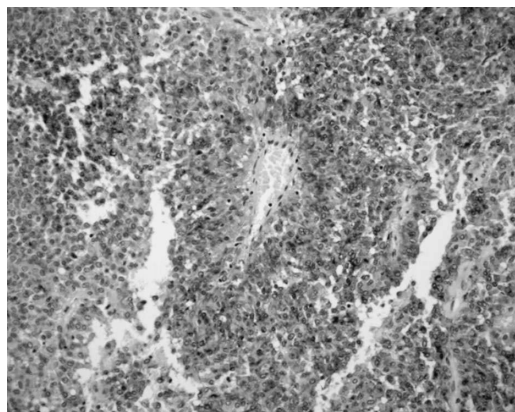


図 9. c-Kit 免疫染色像：腫瘍細胞は c-Kit 陽性である。

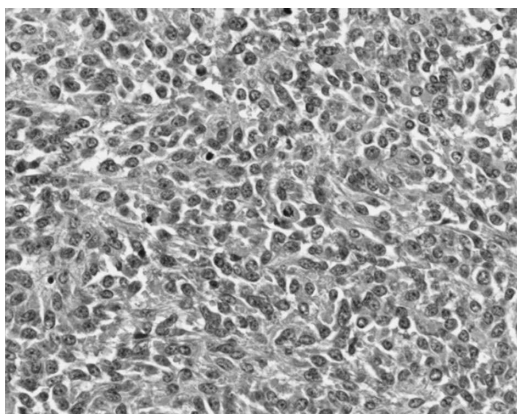


図 7. 腫瘍組織像：核分裂が目立ち、5 個/50HPF 程度である。

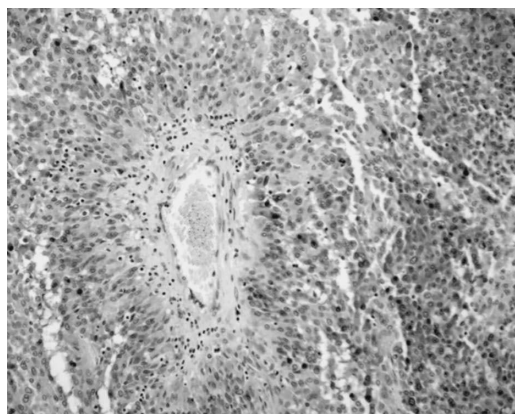


図 10. S-100 免疫染色像：腫瘍細胞は S-100 陽性である。

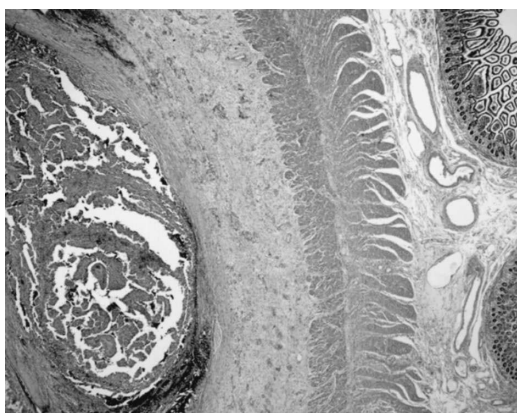


図 8. 腫瘍播種像：小腸壁外の腫瘍で、主腫瘍と同様の組織像を示す。

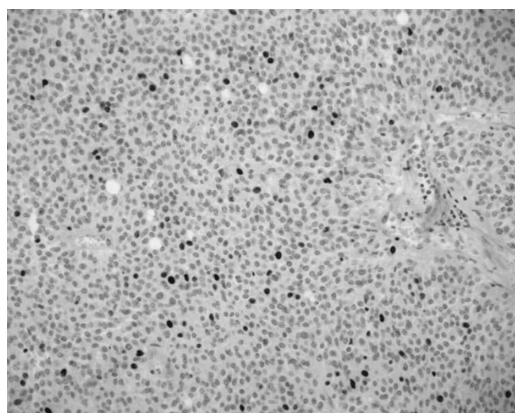


図 11. MIB-1 免疫染色像：MIB-1 標識率は約 5% 程度である。

考 察

GISTは胃腸管から発生する間葉系腫瘍で、紡錘形細胞ないし類上皮様細胞の増殖を示し⁶⁾、多くの例では免疫染色にてc-Kitが陽性になる¹⁾。c-Kitは分子量145 kDaの前がん遺伝子の産物で、クラスレセプタ型チロシンキナーゼ・ファミリーに属する¹⁾。チロシンキナーゼ活性を有する細胞膜貫通蛋白で、正常のカハール細胞、肥満細胞、メラニン細胞、精原細胞、卵原細胞にも発現している²⁾。カハール介在細胞は心臓に存在するペースメーカー細胞であるが、腸管の蠕動運動を調整するために、腸管壁にも存在し³⁾、GISTは腸管のカハール介在細胞由来と考えられている。前述の様にc-Kitは多種の細胞に発現しているので、c-kit遺伝子変異に関連した腫瘍としては肥満細胞症、セミノーマなどの胚細胞腫瘍、急性骨髄性白血病などがある⁷⁾。

GISTの診断には図12で示すようにc-KitあるいはCD34の免疫染色が重要な因子となっている²⁾。従ってどのような腫瘍であれ、c-Kitが陽性になればGISTと診断されるが、カハール介在細胞が存在しない部位からも本腫瘍が発生することから、その起源が問題になっている。しかし、近年腸間膜にもこのカハール介在細胞が存在することが示され⁸⁾、ヒツジの腸間膜のリンパ管壁にも存在すると報告された⁹⁾ので、腸間膜由来のc-

Kit陽性腫瘍はカハール介在細胞由来のGISTと考えて良いと思われる。

GISTの発生部位を見てみると、表2で示す^{2,10,11)}ように半数以上が胃から発生し、次いで小腸となる。直腸、結腸、食道は比較的少ない。腸管以外の部分から発生したGISTのほとんどは後腹膜や腸間膜である⁵⁾。腸管以外から発生したGISTが索状物で腸管と連続している例があり、腸管以外から発生することに疑問を持つ報告もある⁵⁾が、本例では腸管との連続は確認されず、前述のように腸間膜にもカハール介在細胞が存在しているので、本例は腸間膜由来のEGISTとして問題はないと思われる。

本腫瘍の種々の免疫染色を検討してみると表3のように様々な染色結果が得られる^{8,12,20)}。かならずしもc-Kitが100%陽性ではなく、c-Kit陰性、CD34陽性の例がGISTや孤立性線維性腫瘍(solitary fibrous tumor)と診断され、鑑別は容易ではない。本例はc-Kit強陽性で、CD34が陰性であったので、GISTの診断に問題はないが、s-100も陽性を示し、神経系への分化があり興味深い。表4に示すように種々の抗体が陽性になる腫瘍に対して様々な名称が付けられ¹³⁾、本腫瘍の本質が何であるかがよく分からないのが実際である。本例ではS-100陽性であったが、GFAP、NFP、MBPは全く陰性で、グリア系への分化は示していないので、GIST、GINTの名称はつかえない。S-100

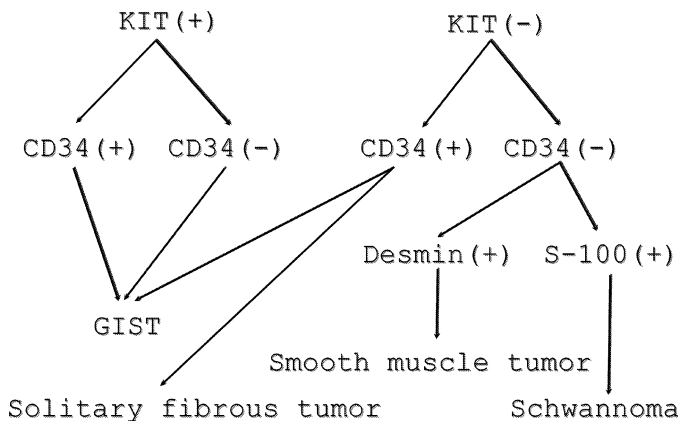


図12. GIST診断チャート

表 1. 免疫染色結果

Vimentin	++
c-Kit (CD117)	++
CD34	-
smooth muscle actin	-
Desmin	-
S-100	++
GFAP	-
MBP	-
NFP	-
NSE	-
CD10	+, -
p53	-
MIB-1	5%

表 2. GIST の発生部位

胃	53%
小腸	27%
直腸	4%
大腸	2%
十二指腸	2%
食道	2%
後腹膜	2%
腸間膜・大網	2%

表 3. GIST の免疫染色の検討

Vimentin	98-100%
c-Kit (CD117)	90-100%
CD34	65-79%
Smooth muscle actin	few-34%
Desmin	few-8%
S-100	few-21%

陽性の GIST は 2 割弱であるとの報告はいくつか見られる¹⁰⁻¹²⁾が、多くは十二指腸或いは小腸である。EGIST19 例を集めて検討した報告では S-100 陽性例は見られなかった¹⁴⁻¹⁶⁾ので、小腸間膜から発生し、S-100 陽性の本例はかなり稀な症例である (表 5)。

GIST の良悪性の鑑別は難しいが、5 cm を越える GIST では悪性を考える必要がある。本例では手術時に多数の播種を認め、明らかな悪性像を示

表 4. 胃腸管間質腫瘍の様々な名称

- | |
|---|
| 1) GINST: gastrointestinal CD117-negative CD34 positive stromal tumors CD34 positive stromal tumors |
| 2) GILT: alpha-smooth muscle actin and/or desmin positive gastrointestinal leiomyogenic tumors |
| 3) GIGT: S-100 and glial fibrillary acidic protein positive gastrointestinal glial/schwannian tumors |
| 4) GINT: gastrointestinal neuronal/glial tumors, which are positive for S-100/glial fibrillary acidic protein plus neuronal/glial markers |
| 5) GIFT: gastrointestinal fibrous tumors, which are only vimentin positive. |

表 5. 腸間膜又は大網から発生した EGIST の免疫染色結果 (19 例)

c-Kit (CD117)	100%
CD34	57%
Smooth muscle actin	43%
Dismin	0%
S-100	0%

していた。本腫瘍の予後に関しては多数の報告があるが¹⁷⁻²³⁾、壊死、細胞密度、核分裂像 (>2/50HPF) の 3 項目を指標に予後良好と不良群に分けられたり、核分裂像 (>5/50HPF)、Ki-67 標識率が 10% 以上で予後不良と報告されている²³⁾。悪性型 GIST では、Ki-67 標識率が高く、p53 陽性例が多い^{17,18,20,22)}が、本例では核分裂像は 5/50HPF と高率だが、Ki-67 標識率は 5% 程度、p53 も全く陰性であった。本例は既に播種性に広がる多発結節を認め、明らかな悪性像を示しているため、必ずしも Ki-67 や p53 が悪性の指標とは限らないことが示された。

良性の GIST に対しては手術摘出が第一選択である。明らかな悪性の GIST に対しては手術摘出後、後療法として分子標的薬であるメシル酸イマチニブ「グリベック」が有効である²³⁾。グリベックは、Bcr-Abl チロシンキナーゼの活性化を妨げることによって、細胞増殖を抑制する²⁴⁾。これは (1) 隆起性の皮膚線維肉腫、(2) フィラデルフィア染色体陽性の急性リンパ性白血病、(3) 骨髄増

殖性疾病, (4) 好酸球増多症候群, (5) 侵襲的な全身性の肥満細胞症という5つの希少疾患の治療薬として承認され, 更に希少疾患の慢性骨髓症白血病とc-Kit陽性の消化管間質腫瘍の治療薬として承認された。グリベックは, 腫瘍細胞の増殖に重要な役割をしている異常なチロシンキナーゼという酵素を標的にして狙い撃ちし, 異常細胞の増殖を抑える作用がある²⁵⁾。白血病やc-Kit陽性の消化管間質腫瘍でのチロシンキナーゼの働きを妨げる一方, 血小板に由来する増殖因子受容体など他のチロシンキナーゼの活性化も阻害して治療効果を上げる²⁶⁾。本例では術後グリベックが投与され, 現在も生存中であるが, グリベックに対する耐性の報告もあるので, 今後十分な経過観察が必要である。

文 献

- 1) Nakahara M et al: A novel gain-of-function mutation of c-kit gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology* **115**: 1090-1095, 1998
- 2) Seiichi H et al: Pathology of gastrointestinal stromal tumors. *Pathol Int* **56**: 1-9, 2006
- 3) Maeda H et al: Requirement of c-kit for development of intestinal pacemaker system. *Development* **116**: 369-375, 1992
- 4) Nakagawa M et al: Clinicopathological and immunohistochemical features of extragastrointestinal stromal tumors: report of two cases. *Surg Today* **35**: 336-340, 2005
- 5) Miettinen M 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* **23**: 1109-1118, 1999
- 6) Miettinen M et al: Gastrointestinal stromal tumors: review on morphology, molecular pathology, prognosis, and differential diagnosis. *Arch Pathol Lab Med* **130**: 1466-1478, 2006
- 7) Miettinen M et al: KIT (CD117): a review on expression in normal and neoplastic tissues, and mutations and their clinicopathologic correlation. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* **13**: 205-220, 2005
- 8) Sakurai S et al: Gastrointestinal stromal tumors and KIT-positive mesenchymal cells in the omentum. *Pathol Int* **51**: 524-531, 2001
- 9) McCloskey KD et al: Kit-like immunopositive cells in sheep mesenteric lymphatic vessels. *Cell Tissue Res* **310**: 77-84, 2002
- 10) Miettinen M et al: Gastrointestinal stromal tumors--definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* **438**: 1-12, 2001
- 11) Miettinen M et al: Gastrointestinal stromal tumors of the jejunum and ileum: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 906 cases before imatinib with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* **30**: 477-489, 2006
- 12) Tazawa K et al: An immunohistochemical and clinicopathological study of gastrointestinal stromal tumors. *Pathol Int* **49**: 786-798, 1999
- 13) Miettinen M 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* **23**: 1109-1118, 1999
- 14) Rudolph P et al: Gastrointestinal mesenchymal tumors-immunophenotypic classification and survival analysis. *Virchows Arch* **441**: 238-248, 2002
- 15) Fukuda H et al: Gastrointestinal stromal tumor of the lesser omentum: report of a case. *Surg Today* **31**: 715-718, 2001
- 16) Gun BD et al: Primary stromal tumor of the omentum: Report of a case. *Surg Today* **36**: 994-996, 2006
- 17) Yalcinkaya U et al: Significance of p53 expression in gastrointestinal stromal tumors. *Hepatogastroenterology* **54**: 140-143, 2007
- 18) Kikuchi H et al: Immunohistochemical and genetic features of gastric and metastatic liver gastrointestinal stromal tumors: sequential analyses. *Cancer Sci* **97**: 127-132, 2006
- 19) Ma CK et al: Immunohistologic characterization of gastrointestinal stromal tumors: a

- study of 82 cases compared with 11 cases of leiomyomas. *Mod Pathol* **6**: 139-144, 1993
- 20) Emory TS et al: Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol* **23**: 82-87, 1999
 - 21) Fujimoto Y et al: Clinicopathologic study of primary malignant gastrointestinal stromal tumor of the stomach, with special reference to prognostic factors: analysis of results in 140 surgically resected patients. *Gastric Cancer* **6**: 39-48, 2003
 - 22) Bertin M et al: Prognosis of gastrointestinal stromal tumors. *Hepatogastroenterology* **54**: 124-128, 2007
 - 23) Hasegawa 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
 - 24) Sciot R et al: GIST under imatinib therapy. *Semin Diagn Pathol* **23**: 84-90, 2006
 - 25) Maki RG: Recent Advances in Therapy for Gastrointestinal Stromal Tumors. *Curr Oncol Rep* **9**: 165-169, 2007
 - 26) Buchdunger E et al: Pharmacology of imatinib (STI571). *Eur J Cancer* **38 Suppl 5**: S28-36, 2002