

症例報告

消化管出血で発症した空腸原発 Gastrointestinal Pacemaker
Cell Tumor の1例

東京女子医科大学附属第二病院 外科 (指導: 梶原哲郎教授)

タニカワ	アツコ	エンドウ	シュンゴ	タツカワ	キシコ	カトウ	ヒロユキ	シオザワ	シュンイチ	ハシモト	マサヒコ
谷川	敦子	遠藤	俊吾	辰川	貴志子	加藤	博之	塩澤	俊一	橋本	雅彦
ツチヤ	アキラ	ヨシダ	キヨヒト	フジモト	タカシ	オガワ	ケンジ	ハガ	シュンスケ	カジワラ	テツロウ
土屋	玲	吉田	淳仁	藤本	崇司	小川	健治	芳賀	駿介	梶原	哲郎

(受付 平成13年5月1日)

**Primary Gastrointestinal Pacemaker Cell Tumor of Jejunum Induced by
Gastrointestinal Hemorrhage**

**Atsuko TANIKAWA, Shungo ENDO, Kishiko TATSUKAWA, Hiroyuki KATO,
Shunichi SHIOZAWA, Masahiko HASHIMOTO, Akira TSUCHIYA,
Kiyohito YOSHIDA, Takashi FUJIMOTO, Kenji OGAWA,
Shunsuke HAGA and Tetsuro KAJIWARA**

Department of Surgery (Director: Prof. Tetsuro KAJIWARA),
Tokyo Women's Medical University Daini Hospital

A 75-year-old woman presented at our hospital in June 2000 with hematochezia and abdominal pain which had first developed in April, and she was admitted on July 4. An endoscopic examination of the lower gastrointestinal tract showed a blood flow out of the ileum, and a hemorrhage from the small intestine was suspected. Radiography of the small intestine revealed a protruding hemispherical lesion at a position some 30 cm from the Treitz ligament toward the anus, and it was thus diagnosed to be a tumor of the small intestine. As a result, on July 17, a segmentectomy of the jejunum was performed. Macroscopically, a 5.7 × 4.8 cm well-defined sessile tumor with a flat surface and showing extramural growth was detected in jejunum. A small erosion was present on the mucosal surface. On a histopathological examination, HE staining showed a funicular-formed growth of spindle cells. Immunostaining was positive for CD117 and CD34, and was also partially positive for smooth muscle actin, and negative for α -100. Based on the above findings, a primary gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT) of the jejunum was diagnosed. The patient had an uneventful postoperative course, and was discharged on the 22nd postoperative day.

緒言

近年, 消化管間葉系腫瘍を gastrointestinal stromal tumor (GIST) として, 総括する概念が提唱

されている¹⁾. このうち, 従来は組織由来が明らかでないと言われた GIST に対する病理学的, 免疫学的研究の進歩により, 組織由来が明らかでない狭

義の GIST の多くが CD117 (c-kit) 陽性であることが明らかになり, Cajal cell 由来の腫瘍—gastro-intestinal pacemaker cell tumor (GIPACT) であると考えられている。

今回, われわれは消化管出血と腹痛で発症した GIPACT の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者: 75 歳, 女性。

主訴: 消化管出血, 右下腹部痛。

既往歴: 35 歳時に帝王切開術, 54 歳時に胞状奇胎の疑いで子宮全摘術, 虫垂切除術, 70 歳時に高血圧症, 72 歳時に胆嚢結石を指摘されている。

家族歴: 特記すべきことはない。

現病歴: 2000 年 4 月から下血と右下腹部痛が出現したが, 腹痛は徐々に軽快した。しかし紙に付着する程度の下血が続くため, 6 月 19 日に当院を受診した。上部および下部消化管内視鏡検査では明らかな出血源は認めないため, 7 月 4 日に精査目的に入院となった。

入院時現症: 身長 150cm, 体重 51kg。眼瞼結膜, 眼球結膜に貧血, 黄疸はなかった。腹部所見では右下腹部に圧痛を認めたが, 腹膜刺激症状はなかった。下腹部正中に帝王切開術, 子宮全摘術の手術痕を認めた。

入院時検査所見: 血算, 生化学は正常範囲内であり, 腫瘍マーカーは CEA 0.7 ng/ml, cytokeratin 19 fragment (CYFRA) 2.0 IU/ml, carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) 5 IU/ml 未満と異常値を示さなかった。

腹部単純 X-P 検査: 右季肋部に胆嚢結石と思われる約 4~8mm の石灰化像を 10 数個認めた。

上部消化管内視鏡検査: 胃角部小弯直上に S₂ stage の潰瘍痕を認めたのみで, 明らかな消化管出血の原因となる病変はなかった。

下部消化管内視鏡検査: 上行結腸の Bauhin 弁対側に 3.0×2.0cm, II a 集簇様の lateral spreading tumor (LST) を認めた。生検では tubulovillous adenoma, Group 3 であった。内視鏡検査時に明らかな出血源を認めず, 回腸から血液を混じた腸液の流出を認め, 小腸からの出血を疑った。

小腸造影検査: Treitz 靱帯より約 30cm 肛門側

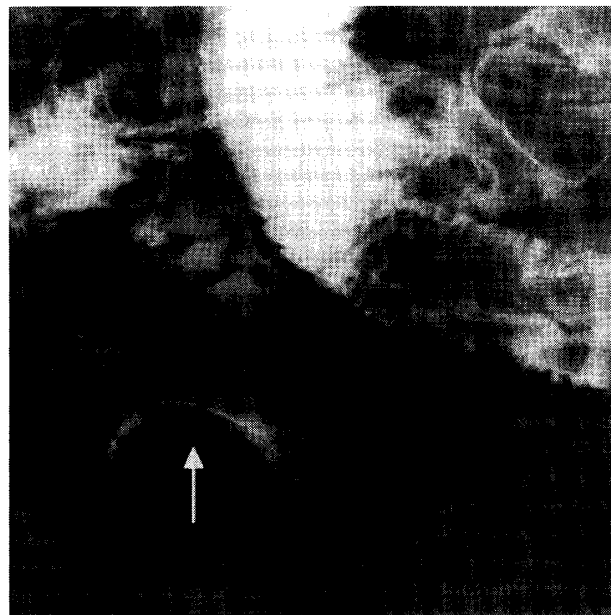


図 1 小腸造影検査

Treitz 靱帯より約 30cm 肛門側に 4.0×2.2cm の表面やや不整な半球状の隆起性病変を認め(矢印), 粘膜下腫瘍と診断した。粘膜面にわずかな不整像を認めた。

に 4.0×2.2cm の表面やや不整な半球状の隆起性病変を認めた (図 1)。

腹部超音波断層検査: 臍部右側に小腸壁から漿膜側に突出する軽度の後方エコーの増強を伴う hypoechoic mass を認めた (図 2)。内部エコーレベルは比較的均一であり, 大きさは 6.3×3.8cm であった。なお, 胆嚢内に直径 5~8mm 大の結石を 10 数個認めた。

腹部 CT 検査: 小腸に接して 4.0×2.5cm の全体は low density で, 辺縁に造影効果を伴う腫瘍を認めた (図 3)。なお, 胆嚢頸部に 5mm 大の high density の結石を数個認めた。

腹部血管造影検査: 第 2 空腸動脈を feeding artery とする hypervascular な腫瘍を認め, 小腸造影で認めた病変と一致した (図 4)。

以上より小腸腫瘍, 胆嚢結石, 上行結腸腺腫と診断し, 7 月 17 日, 手術を施行した。

手術所見: Treitz 靱帯より 30cm 肛門側の空腸に無茎性, 壁外発育を示す表面平滑で境界明瞭な小腸腫瘍を認めた。小腸腫瘍に対して, 小腸部分切除術, 端々吻合を行った。周囲リンパ節の腫大はなかった。なお, 胆嚢結石, 上行結腸の LST

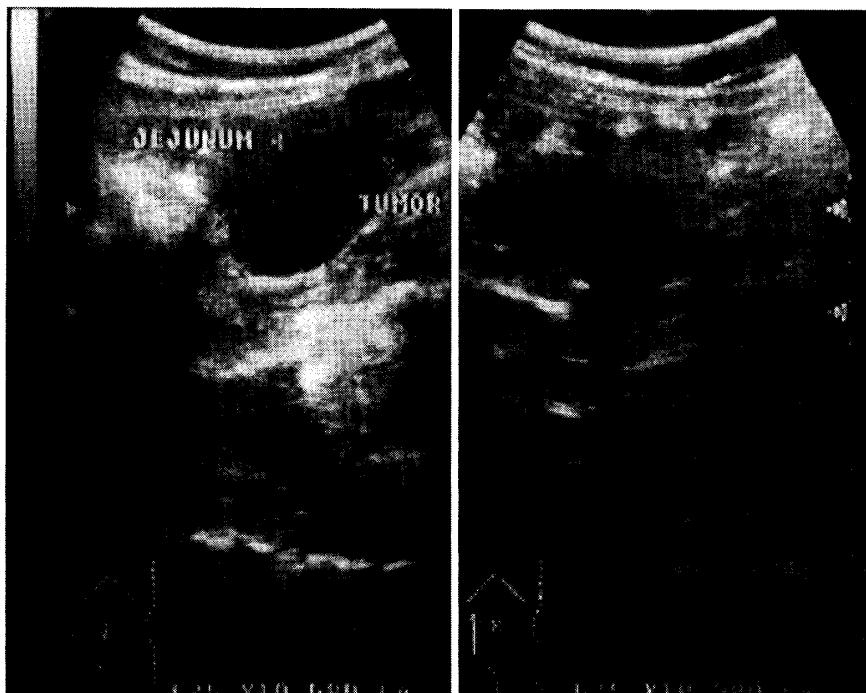


図2 腹部超音波断層検査

臍部右側に小腸壁から漿膜側に突出する軽度の後方エコーの増強を伴う hypoechoic mass を認めた (矢印). 内部エコーはほぼ均一で、大きさは $6.3 \times 3.8\text{cm}$ であった.



図3 腹部CT検査

小腸に接する辺縁に造影効果を伴う low density な腫瘍を認めた (矢印). 周囲組織への浸潤を疑う所見は認めなかった.

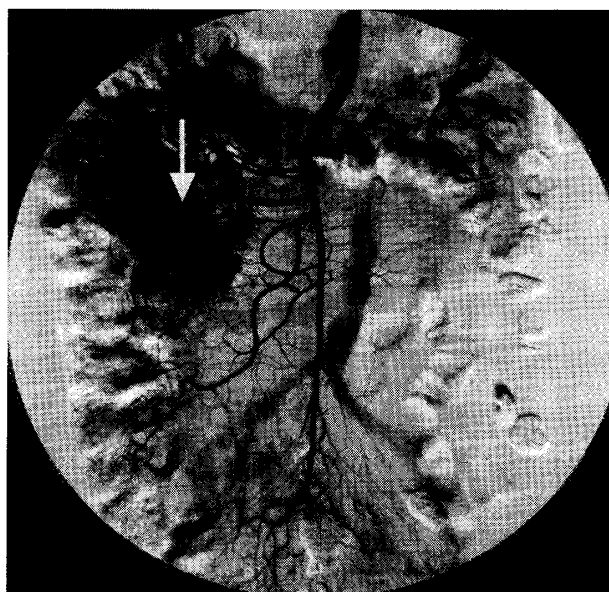


図4 腹部血管造影検査

第2空腸動脈を feeding artery とする hypervascular な tumor を認めた (矢印).

に対して、胆嚢摘除術、上行結腸粘膜切除術を施行した.

切除標本所見：小腸腫瘍は大きさ $5.7 \times 4.8\text{cm}$ で、表面に薄い被膜を有し、表面平滑、境界明瞭な無茎性の壁外性発育を示していた。断面の性状

は充実性であったが、出血、壊死巣はなかった。小腸の粘膜には小さなびらんを形成していた (図5).

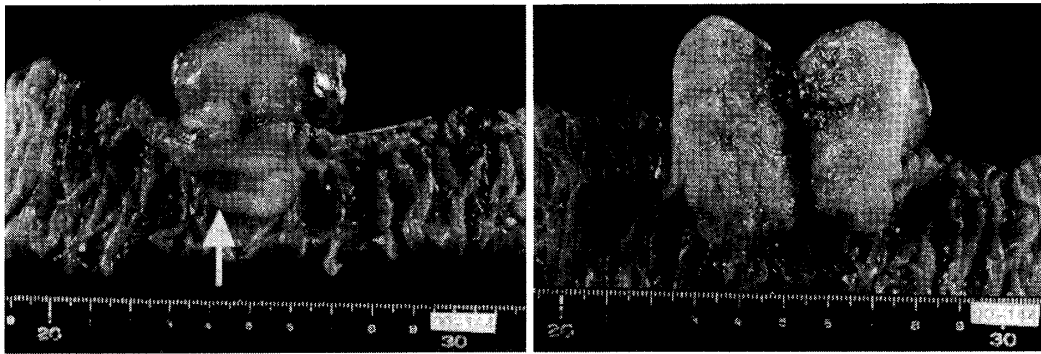


図5 切除標本所見

大きさ5.7×4.8cmで、表面に薄い被膜を有し、表面平滑、境界明瞭な無茎性の腫瘍で、壁外性発育を示していた(左)。断面の性状は充実性で、出血、壊死巣はなく、粘膜面には小さなびらんを形成していた(右)。

病理組織学所見：小腸腫瘍のHE染色では、固有筋層とAuerbach神経叢に連続性を示し、紡錘形細胞が索状に増殖する像を認めた(図6)。核分裂像は400倍50視野を検索したが認めず、細胞密度は高くなかった。以上より小腸より発生したgastrointestinal stromal tumor (GIST)と診断した。上行結腸腫瘍は、tubulovillous adenoma with moderate atypiaであった。

免疫組織学所見：小腸のGISTに対して、免疫染色を行った(図7)。smooth muscle actinは一部の腫瘍細胞にわずかに陽性、s-100は陰性、CD117、CD34は陽性を示した。MIB-1染色のlabeling indexは0.57であった。以上より、免疫組織学的にはinterstitial cell of Cajal (Cajal細胞)由来と考えられるgastrointestinal pacemaker cell tumor (GI-PACT)と診断した。

術後経過：術後創感染を認めたものの、経過は良好で第22病日に退院となった。現在6カ月を経過したが、再発の徴候を認めない。

考 察

消化管間葉系腫瘍(GIST)は、Rosai²⁾により、①筋原性への分化を示すsmooth muscle type、②神経原性への分化を示すneural type、③筋原性、神経原性の両方への分化を示すsmooth muscle neural type、④いずれへの分化も示さないuncommitted typeの4種類に分類される。しかし、間葉系腫瘍の全体をGISTと呼称したり、uncom-



図6 病理組織学所見(HE染色100倍)

紡錘形細胞が索状に増殖する像を認め、細胞密度、異型度はともに低く、核分裂像は400倍50視野中に認めなかった。

mitted typeのみをGIST(狭義のGIST)とするなど、その呼称には混乱がみられ、GSITの概念が定着しているとは言い難い。

免疫組織学的には、desminやsmooth muscle actinが筋原性腫瘍のマーカー、S-100が神経原性腫瘍のマーカーとされている。筋原性、神経原性のいずれへの分化を示さないRosaiの分類のuncommitted typeについては、CD34がマーカーとされてきた³⁾⁴⁾。最近、このuncommitted typeにおいて、oncogeneの一つであるc-kit receptor (CD117)が陽性を示すことが報告された⁵⁾。CD

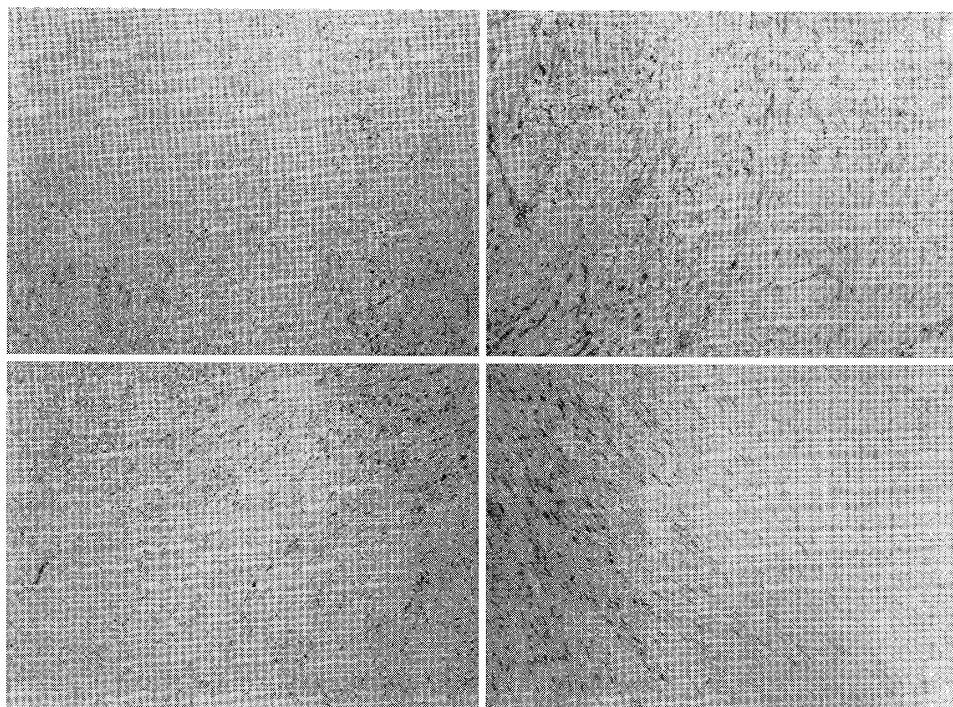


図7 免疫組織学所見 (100倍)

CD117 (左上), CD34 (右上) は陽性を示し, smooth muscle actin (左下) は一部の腫瘍細胞にわずかに陽性, s-100 (右下) は陰性を示した.

117は、造血幹細胞、肥満細胞とその前駆体、メラノサイト、生殖細胞に発現しているとされる⁹⁾。正常の消化管ではCD117とCD34が陽性を示すのはCajal細胞のみである⁵⁾⁷⁾。Cajal細胞は消化管の自律神経と筋層との間に存在しており、pacemakerの機能を有するとされる⁸⁾。以上のことから、CD117とCD34が陽性を示す狭義のGISTは、Cajal細胞由来と考えられ、gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT)なる名称も用いられている⁷⁾。自験例はCD117とCD34が共に陽性を示し、Cajal細胞由来のGIPACTに相当すると考えられる。

GISTの症状としては、腹痛、下血等で発症することもあるが、無症状のこともあり、GISTに特異的な症状は乏しい⁹⁾。診断については、粘膜下腫瘍の形態をとることが多く¹⁰⁾、小腸原発のGISTの場合、診断に苦慮する場合がある。自験例では、下血で発症し、下部消化管内視鏡検査と上部消化管内視鏡検査を行ったが、出血源が特定できず、小腸からの出血を疑った。このため、小腸造影を

施行し、Treitz靱帯より約30cm肛門側に半球状の隆起性病変を認めた。さらに質的診断を目的に腹部超音波検査を行い、小腸壁から漿膜側に突出する軽度の後方エコーの増強を伴うhypoechoic massを描出した。腹部CT検査では、小腸に接して辺縁に造影効果を伴う腫瘍として認められた。さらに、局在診断を目的に腹部血管造影検査を施行し、第2空腸動脈をfeeding arteryとするhypervascularな腫瘍を認めた。

治療としては、化学療法や放射線治療に対する感受性は低く、外科的切除が第一選択とされている。GISTのうち、uncommitted typeの転移としては、肝転移や腹膜転移であり、リンパ節転移はまれとされることから^{7)~10)}、リンパ節郭清の意義は少ないと考えられる。

GISTの悪性度評価については、いまだ確立された基準はないが、5cm以上の腫瘍¹¹⁾、核分裂像が50視野中5個以上¹²⁾、MIB-1染色でのlabeling indexが10%を越えるもの¹³⁾、CD34、CD117のどちらかが陰性のGIST、またc-kit遺伝子異常が

あると予後が悪いという報告¹³⁾もあるが単一の後因子は明らかでない。自験例は5.7×4.8cmの腫瘍でやや大きいものの、核分裂像、MIB-1染色のlabeling indexはともに低く、転移もないことより良性と判断した。

GISTに関しては、分類に対する意義や画像診断、さらには悪性度の評価基準が明確ではなく、症例の集積が必要と考え、報告した。

結 語

下血と腹痛で発症した小腸のgastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT)の1例を経験したので報告した。本疾患は従来の分類ではgastrointestinal stromal tumorのuncommitted typeの一部と考えられる。

文 献

- 1) **Appelman HD**: Mesenchymal tumors of the gut: Historical perspectives, new approaches, new results, and does it make any difference? *In* Gastrointestinal Pathology, pp 220-246, Williams & Wilkins, Washington DC (1990)
- 2) **Rosai J**: Gastrointestinal tract "Stromal tumors". *In* Ackerman's Surgical Pathology, Vol 1, 8th ed (Rosai J ed) pp645-647, Mosby, Missouri (1995)
- 3) **Monihan JM, Carr NJ, Sobin LH**: CD34 immunore-expression in stromal tumors of the gastrointestinal tract and in mesenteric fibromatoses. *Histopathology* **25**: 469-473, 1994
- 4) **Van de Rijn M, Hendrickson MR, Rouse RV**: CD34 expression by gastrointestinal tract stromal tumors. *Hum Pathol* **25**: 766-771, 1994
- 5) **Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al**: Gain-of-function mutation of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* **279**: 577-580, 1998
- 6) **Broudy VC, Lin N, Zsebo KM et al**: Isolation and characterization of a monoclonal antibody that recognizes the human c-kit receptor. *Blood* **79**: 338-346, 1992
- 7) **Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F et al**: Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT): Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* **152**: 1259-1269, 1998
- 8) **Barajas-Lopez C, Berezin I, Daniel EE et al**: Pacemaker activity recorded in interstitial cells of Cajal of the gastrointestinal tract. *Am J Physiol* **257**: 830-835, 1989
- 9) **Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J**: Gastrointestinal stromal tumors: Recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* **30**: 1213-1220, 1999
- 10) 遠藤昭彦, 小熊英俊, 笹川 剛ほか: 広義の胃腸間葉系腫瘍細分類の臨床的意義とその治療. *東女医大誌* **71**: 1-6, 2001
- 11) 仲地 厚, 下地英明, 宮里 浩ほか: 消化管平滑筋腫瘍の臨床病理学的検討. *日消外会誌* **33**: 1461-1467, 2000
- 12) **Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD et al**: Interstitial cell of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* **23**: 377-389, 1999
- 13) **Lasota J, Jasinski M, Sarlomo-Rikala M et al**: Mutations in exon 11 of c-kit occur preferentially in malignant versus benign gastrointestinal stromal tumors and do not occur in leiomyomas or leiomyosarcomas. *Am J Pathol* **154**: 53-60, 1999