

胃出血をきたしたGastrointestinal stromal tumor (GIST) の1例

平川栄一郎^{1)*}, 辻 和宏²⁾

¹⁾香川県立医療短期大学臨床検査学科

²⁾屋島総合病院外科

A Case of Gastrointestinal Stromal Tumor with Gastric Bleeding

Eiichiro Hirakawa^{1)*}, Kazuhiro Tsuji²⁾

¹⁾*Department of Medical Technology, Kagawa Prefectural College of Health Sciences*

²⁾*Department of Surgery, Yashima General Hospital*

Abstract

A case of gastrointestinal stromal tumor with gastric bleeding in a 53 year-old male was reported. Upper endoscopic examination showed protuberant tumor of the stomach. Macroscopically, the tumor, which was measured 4 × 3 × 2 cm, had irregular ulcerations at surface and lateral side of the tumor. Histologically the lesion was composed of fibroblastic proliferation and large foci of necrosis. Only a few mitotic figures were observed. Immunohistological examination revealed that the tumor cells were positive for CD34 and CD117 (c-kit protein), but negative for α -smooth muscle actin and S100 protein. It was diagnosed as a gastrointestinal stromal tumor (GIST), uncommitted type.

Key words : GIST(GIST)

胃(stomach)

胃出血(gastric hemorrhage)

*連絡先：〒761-0123 香川県木田郡牟礼町大字原281-1 香川県立医療短期大学臨床検査学科

*Corresponding address : Department of Medical Technology, Kagawa Prefectural College of Health Sciences, 281-1 Hara, Mure-cho, Kita-gun, Kagawa 761-0123, Japan

はじめに

Gastrointestinal stromal tumor (以下GIST)は消化管の筋層から発生する間葉系腫瘍の総称であり、主として紡錘形細胞の束状増殖よりなり、従来は平滑筋原性と考えられていた。しかし近年、電子顕微鏡的検索、免疫組織化学的な検索により腫瘍細胞の多くは明瞭な平滑筋原性や神経原性の性格や分化を示すものではないことが明らかとなってきた。しかしながらGISTに関してはその定義や分類、組織発生、臨床病理学的な予後因子などについて議論が多く、いまだ明確なものはない。

今回、我々は53歳の男性で、胃出血をきたしたGISTの1例を経験したので、悪性度の問題を含めた文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者：53歳，男性。

主 訴：上腹部痛，胃出血。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：特記事項なし。

現病歴及び経過：上腹部痛および胃出血にて来院。胃内視鏡検査にて食道胃接合部直下の噴門部に3.5 cm大の中心に潰瘍を伴う隆起性病変を認めた。出血を伴っているため内視鏡的にエタノール注入による止血を行った。2週間後に胃粘膜下腫瘍の臨床診断のもと胃部分切除術が施行された。

病理組織所見：ホルマリン固定後の胃，肉眼所見では大きさは4×3×2 cmの隆起性病変で，表面の一部と中心付近に潰瘍を形成していた。潰瘍の部

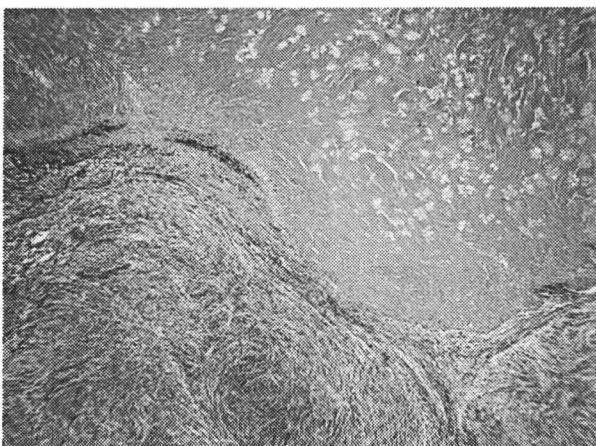


Fig. 1 Photomicrograph demonstrates central necrosis and proliferation of spindle cells. (HE, X20).

の顕微鏡的所見をFig. 1に示した。病理組織学的に、腫瘍は粘膜下層、固有筋層を中心に粘膜下腫瘍の形で増殖し、好酸性の胞体をもつ紡錘形細胞が交織性、索状構造をとりながら浸潤増殖していた (Fig. 2)。腫瘍細胞は異型に乏しく、核分裂像も0個から1個/10HPFと少数であった。免疫組織化学的に、腫瘍細胞は平滑筋アクチン陰性、S100蛋白陰性であったが、CD34とCD117 (c-kit蛋白) (Fig. 3) が陽性であった。以上の所見より胃噴門部に発生したGISTと診断した。

考 察

GISTという概念は、1983年にMazurとClark¹⁾が組織学的に胃の平滑筋腫瘍とされた症例を免疫組織化学的に検討したところ、これらの腫瘍の中に、S100

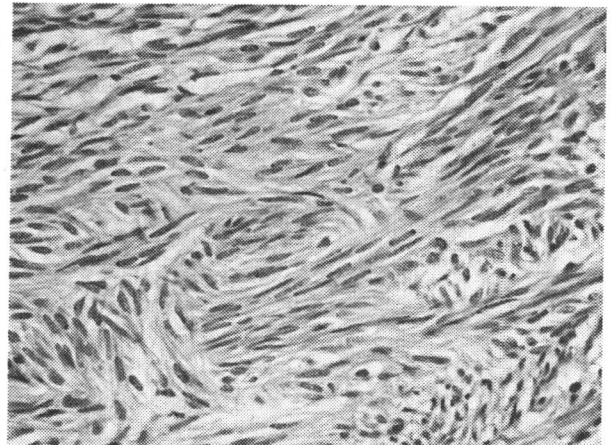


Fig. 2 High-power view of the tumor cells. Nuclear hyperchromatism, atypism and pleomorphism were not observed (HE, X400).

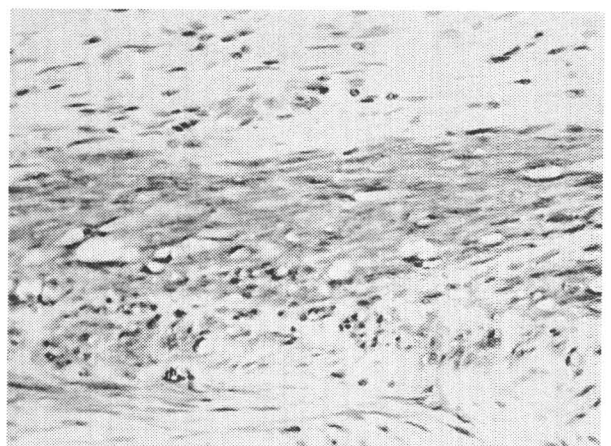


Fig. 3 Immunohistochemical analysis reveals positive for CD117 (c-kit) (X400).

蛋白陽性のSchwann細胞への分化を示す腫瘍が存在すること,あるいは電子顕微鏡的に腫瘍細胞質内にmyofilamentやSchwann細胞の特徴が認められない,平滑筋原性や神経原性のいずれの性格も示さない腫瘍が存在することを明らかにした。そして,それらをgastric stromal tumorと呼んだことに始まる。これらは胃だけではなく小腸,大腸にも発生しGISTと呼ばれるようになった²⁾。しかしながら胃のGISTの発生頻度は少なく,良性,悪性を含めた胃腫瘍全体の1%以下であろうと推察されている³⁾。Rosai⁴⁾はGISTを平滑筋細胞と神経細胞への分化の有無により1) smooth muscle type 2) neural type 3) combined type 4) uncommitted typeの4つに分類した。これらの特徴をもつ間葉系腫瘍を指して広義のGISTとよぶことが多いが,狭義のGISTは4)のuncommitted typeを指して使われることが多い。自験例は免疫組織学的所見よりuncommitted typeであり狭義のGISTに分類される。

岩下ら⁵⁾は消化管に発生した狭義のGIST109例を検討し,良性,境界領域および悪性GISTの臨床病理学的特徴をまとめている。それによれば5cm以上の腫瘍は,それ以下のものと比較して悪性の頻度が高く,同様に大きさを2cm以上とそれ以下のものとで比較しても,2cm以上のものでは悪性の頻度が有意に高かったとしている。また腫瘍の壊死,潰瘍,出血は悪性群に有意に高度であり,境界病変の52.2%は類上皮型の組織型であったと報告している。本例は壊死や潰瘍,出血の所見を有していたが,これらの所見は必ずしも悪性を示唆するものではないという報告もある¹⁾。本例の壊死は,止血の為にエタノール注入でもおこりうる可能性があるが,壊死の部分は腫瘍の表面および中心部であり,エタノール注入箇所とは異なっていたので,注入によるものではないと考えられた。

本例は核分裂像や核異型に乏しく,組織像も紡錘形細胞型であったので良性の範疇に入ると考えられたが,境界病変との鑑別が難しい。悪性度の問題に関してはRosai⁴⁾やSircarら⁶⁾,Kindblomら⁷⁾が報告しているが,報告者により良性,悪性,境界病変の割合が大きく異なっている。その理由のひとつには,悪性度の判定基準が明確に確立されていないということがあげられるであろう。従って今後は病理組織学的な所見と長期予後の検討がなされることが期待される。

次にGISTの組織起源についてであるが,Hirotaら⁸⁾はCD34と*c-kit*遺伝子発現細胞である消化管カ

ハールの介在細胞由来の腫瘍が存在するのではないかと考え,1998年にGIST組織におけるKITレセプター(*c-kit*遺伝子産物)の発現を免疫染色で検討した。その結果,狭義のGISTでは,免疫組織化学的に94%に*c-kit*蛋白陽性,82%にCD34陽性,78%がその両者に陽性であった。つまりGISTは消化管に存在するカハールの介在細胞と類似した性格をもつ,カハール細胞由来の腫瘍と考えられたわけである。またHirotaら⁸⁾はGISTにおける*c-kit*遺伝子突然変異の関与についても検討し,*c-kit*遺伝子に高率に機能獲得性の突然変異がみられることを明らかにした。本例でもCD117(*c-kit*蛋白),CD34が免疫組織化学的に陽性であったが,*c-kit*遺伝子の変異の有無は検索していないので不明である。最近*c-kit*遺伝子変異を伴うGISTは悪性度が高いという報告があるが,一方では,突然変異の有無と悪性度は関係ないとする報告もある⁹⁾。しかしながら,今後,悪性度の判定に病理組織学的な所見とともに*c-kit*遺伝子変異が予後の推定に役立つ可能性が考えられる。

以上述べてきたように,GISTの悪性度を決定することは一般に困難であるが,今までの報告の中に,胃に発生したGISTで,腫瘍径が4cm,核分裂像も少なく,低悪性度と考えられた症例で,術後肝転移をきたして死亡したという報告がある¹⁰⁾。従ってGISTは潜在的にすべて悪性とみなすべきという考え方もある。本例も組織学的には良性と考えられたが,生物学的には悪性の態度をとる低悪性度腫瘍である可能性も十分に考えられる。その為,転移,特に肝転移に注意した長期のfollow upが必要であろう。

胃に発生した胃出血を伴うGISTの1例を,その悪性度における問題点について最近の知見を含め報告した。

文 献

- 1) Mazur MT, Clark HB (1983) Gastric stromal tumors: reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 7: 507-519.
- 2) Miettinen M, Viirolainen M, Sarloma-Rikala M, (1995) Gastrointestinal stromal tumors-values of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am J Surg Pathol* 19: 207-216.
- 3) 加藤洋, 橋本洋 (2002) Gastrointestinal stromal tumor (GIST)をめぐる諸問題(序にかえて). *癌の臨床* 48: 443-445.
- 4) Rosai J (1996) "Ackerman's Surgical Pathology", 8th ed., Mosby, St Louis, p645-647.

- 5) 岩下明德, 大重要人, 原岡誠司, 八尾恒良, 菊池昌弘, 測上忠彦, 朔元則, 他 (2002) 消化管間質性腫瘍gastrointestinal stromal tumor (GIST) の臨床病理一定義, 分類, 悪性度の指標, 臓器特異性を中心に一. 癌の臨床48: 447-461.
 - 6) Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD (1999) Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 23: 377-389.
 - 7) Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F (1998) Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT). *Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal.* *Am J Pathol* 152: 1259-1269.
 - 8) Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y (1998) Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 279: 577-580.
 - 9) 大橋明子, 広田誠一 (2002) GISTの遺伝子変異とその意義. 癌の臨床 48: 469-474.
 - 10) 長谷川匡 (2002) GISTの病理学的特徴. 病理と臨床 20: 141-147.
-

受付日 2002年12月2日