

十二指腸巨大 GIST の 1 例

村山 康利, 井上 浩志, 小松 周平, 塩崎 敦, 栗生 宜明
生駒 久視, 中西 正芳, 市川 大輔, 藤原 齊, 岡本 和真
落合登志哉, 國場 幸均, 園山 輝久, 大辻 英吾

京都府立医科大学大学院医学研究科消化器外科学*

A Case of Giant Duodenal Gastrointestinal Stromal Tumor

Yasutoshi Murayama, Koji Inoue, Shuhei Komatsu, Atsushi Shiozaki
Yoshiaki Kuriu, Hisashi Ikoma, Masayoshi Nakanishi, Daisuke Ichikawa, Hitoshi Fujiwara
Kazuma Okamoto, Toshiya Ochiai, Yukihito Kokuba, Teruhisa Sonoyama and Eigo Otsuji

*Department of Digestive Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine
Graduate School of Medical Science*

抄 録

症例は 64 歳の男性で下痢を主訴に近医を受診した。触診・腹部超音波検査にて腹部腫瘍を指摘され、精査・加療目的に当院紹介となった。上部消化管内視鏡、上部消化管造影、注腸、腹部 CT などにより十二指腸巨大 gastrointestinal stromal tumor (GIST) と診断し、手術目的に入院となった。手術時所見では明らかな肝転移、腹膜播種は認めなかった。膵への浸潤および横行結腸への浸潤が疑われたため、十二指腸局所切除および膵部分切除、横行結腸部分切除術+Roux-en Y 再建を施行した。最大腫瘍径は 17 cm、重量 660 g の横行結腸を基部としたダンベル型で暗赤色の腫瘍であった。HE 染色で腫瘍細胞は紡錘形で束状に交錯しており、免疫染色では c-kit 陽性で、CD34 が陰性であり、十二指腸 GIST の診断を得た。膵被膜への浸潤を認めたが、横行結腸への浸潤は認めなかった。MIB-1 labeling index は 1.6% であり、核分裂像は 0/50HPF であった。また、腫瘍壊死を伴っていた。リスク分類では high risk に分類された。術後経過に問題無く、術後 6 年が経過しているが無再発生存中である。十二指腸 GIST の中でも 15 cm を超える症例は非常に稀であり、合併症の多い膵頭十二指腸切除術を避け、低侵襲な局所切除により長期無再発生存中の症例を経験したので報告する。

キーワード：十二指腸, Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST), 局所切除。

Abstract

A 64-year-old male presented with a history of diarrhea. Although a large upper abdominal mass was detected, there were no clearly abnormal findings on blood tests. Computed tomography (CT) demonstrated a tumor measuring 15 cm extending from the lower part of the second portion of the duodenum to the pancreatic head, without any metastatic lesions. Gastroduodenal endoscopy did not detect the tumor. Subsequent gastrointestinal radiography demonstrated transformation of the second portion of the duodenum by the tumor, and the third portion was displaced downward. Based on these findings, gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the duodenum was preoperatively diagnosed. Grossly

the resected tumor specimen, measuring 17×12×7 cm, was dumbbell-shaped, well defined, and had whitish solid appearance with irregular necrotic areas on cut surface. Microscopically the tumor consisted of irregularly interlacing eosinophilic bundles of spindle cells, immunohistochemically positive for c-kit. In this report, we describe a case of giant GIST involving the second and third portion of the duodenum. We could avoid pancreatoduodenectomy with many complications, successfully treated by partial duodenectomy with Roux-en-Y duodenojejunostomy. A duodenal GIST measuring over 15 cm is very rare. The patient has not shown any sign of recurrence for more than 6 years postoperatively.

Key Words: Duodenum, Gastrointestinal stromal tumor (GIST), Partial resection.

緒 言

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) はあらゆる消化管、稀に大網や腸間膜に発生する。その発生部位別の頻度は、胃 (60~70%)、小腸 (20~30%)、大腸 (5%) とされているが、十二指腸に発生するのは約 4% と比較的稀である。また、十二指腸 GIST は他の部位と比較して径の小型なものの報告が多く、本症例の様な 15 cm を超える症例の報告は本症例を含めて 3 例のみであった。今回、我々は十二指腸原発の巨大 GIST に対して、十二指腸部分切除を施行し、6 年以上の無再発生存例を経験したため、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：64 歳，男性

主 訴：腹部腫瘍

既往歴：47 歳時に胃潰瘍

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：平成 16 年 2 月中旬頃、下痢を認めたため近医受診したところ、触診、腹部超音波検査で腹部腫瘍を指摘されたため、精査目的に当院紹介となり、手術目的に入院となった。

入院時現症：身長 163 cm，体重 53 kg，眼瞼結膜に貧血認めず，眼球結膜黄染認めない。右上腹部に手拳大の無痛性で，可動性不良，弾性硬な腫瘍触知した。その他，明らかな異常所見は認めなかった。

入院時血液生化学検査：CBC，生化学検査ともに明らかな異常所見認めず，腫瘍マーカーの上昇も認めなかった。

上部消化管内視鏡検査：十二指腸球部から下

行脚，Vater 乳頭まで観察したが異常所見は認めなかった。

上部消化管造影検査：十二指腸下行脚が壁外性に左側へ圧排され，水平脚は尾側へ偏位していた (図 1A)。

注腸検査：横行結腸が下方に圧排されていた (図 1B)。

腹部 CT 検査所見：十二指腸から臍頭部の腹側に，長径約 15 cm で容積が約 660 ml の境界明瞭で比較的早期から造影効果を伴う腫瘍を認めた。十二指腸下行脚，臍頭部との境界は一部不明瞭となっていた。腫瘍内に AP シヤントを認め早期より門脈が造影されていた。

腫瘍により右尿管は圧迫され，その近位では拡張していた (図 2)。

腹部 MRI：肝尾側に T1 で iso，T2 で iso~low，造影効果を伴う長径約 15 cm の腫瘍を認めた。大腸の拡張および，明らかな消化管への浸潤は認めず，十二指腸は背側へ圧排されていた。

大きさの割に周囲への浸潤傾向が弱く，消化管の通過障害も認めなかったために，十二指腸原発管外型 GIST と考えた。可能であれば局所切除を，Vater 乳頭を腫瘍が巻き込んで浸潤していれば臍頭十二指腸切除術を行う方針で手術を施行した。

手術所見：上腹部正中切開にて開腹した。明らかな腹水，腹膜播種，肝転移は認めなかった。腫瘍は十二指腸下行脚から水平脚にまで達し，主に壁外性に発育していた。一部臍への浸潤および横行結腸への浸潤が疑われたため，十二指腸部分切除術，横行結腸部分切除・臍部分切除術施行した。再建は十二指腸欠損部が大きくなったため十二指腸空腸側々吻合による Roux-

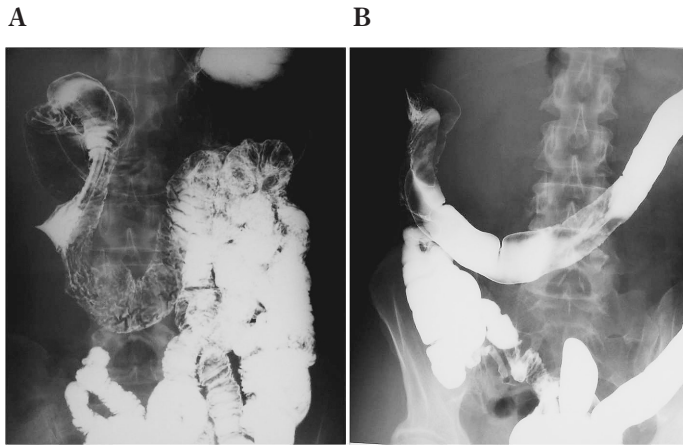


図 1 A 十二指腸下行脚が壁外性に圧排され水平脚は尾側へ変異している。
B 横行結腸が下方に圧排されている。

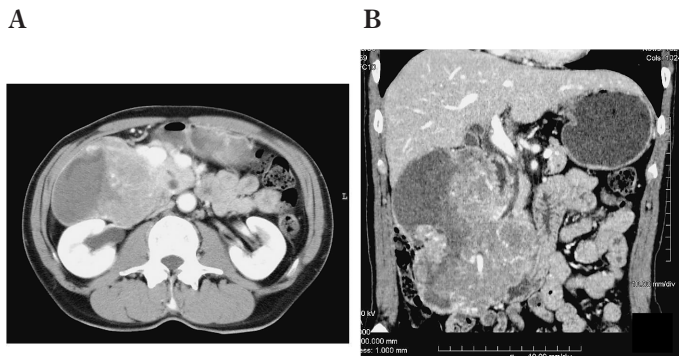


図 2 (A：水平断) 十二指腸から臍頭部の腹側に、直径約 15 cm で容積が 660 ml の境界明瞭で比較的早期から造影効果を伴う高吸収域と壊死を示唆させる低吸収域の混在した腫瘍を認める。腫瘍により右尿管は圧迫されその近位では拡張を認める。
(B：冠状断) 肝下面から腸骨に至る巨大腫瘤を認める。

en Y 法にて行った。また、術中膵管損傷が否定できなかったため乳頭切開を施行し、主膵管を確認。膵管チューブ、胆管チューブを挿入し、完全体外ドレナージとした (図 3)。

切除標本：大きさ 17×12×7 cm、重さ約 660 g の横行結腸を基部としたダンベル型の腫瘍であり、剖面所見は一部に壊死・出血を伴う白色調の充実性腫瘍であった (図 4)。

病理組織学的所見：膵被膜へ一部浸潤していたが、横行結腸への浸潤は認めなかった。HE

染色では、腫瘍細胞は紡錘形で束状に交錯しており、細胞異型は弱かった。また、腫瘍細胞は十二指腸筋層を巻き込んでおり、十二指腸原発の腫瘍を支持する所見と考えた。免疫染色では c-kit 陽性で、CD34 と desmin が陰性、 α -SMA は部分的に陽性を示した。MIB-1 labeling index は 1.6% であり、核分裂像は 0/50HPF であった (図 5)。

以上より十二指腸原発管外性 GIST と診断確定した。

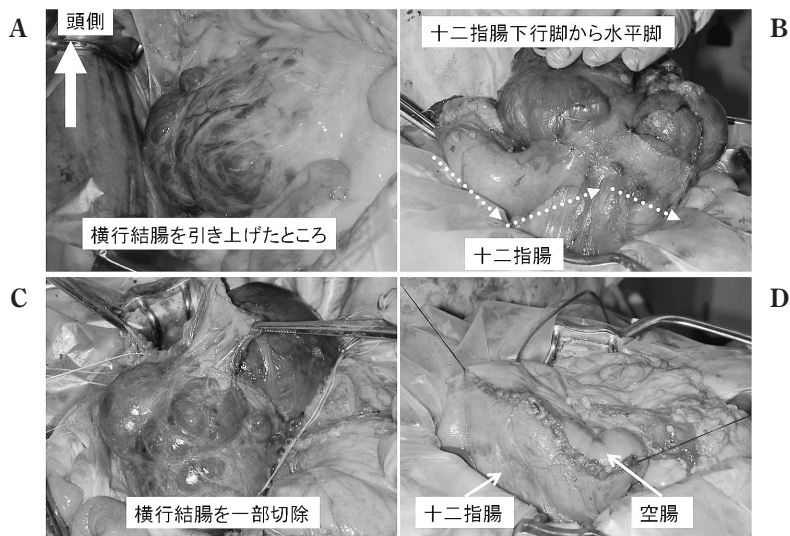


図3 A, B 腫瘍は十二指腸下行脚から水平脚に認め、一部膵および横行結腸との境界は不明瞭であった。C 横行結腸部分切除を施行した。D 再建は十二指腸空腸側々吻合による Roux-en Y 法にて行った。

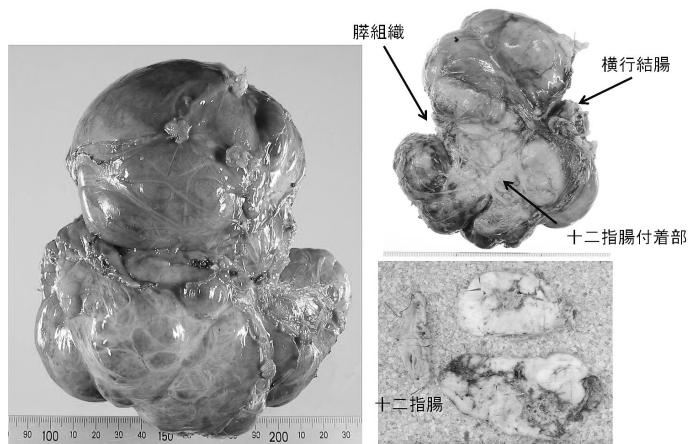


図4 大きさ17×12×7 cm、重さ約660 gの横行結腸を基部としたダンベル型であり、弾性軟、暗赤色であった。剖面所見は一部に壊死・出血を伴う白色調の充実性腫瘍であった。

術後経過：術後は順調に経過し、26病日に退院した。術後外来で6年半以上を経過し、再発なく経過観察中である。

考 察

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) はそ

の原因遺伝子である c-kit が同定され、消化管運動のペースメーカーとして機能するとされる Cajal の介在細胞 (Interstitial cell of Cajal; ICC) 由来の腫瘍である¹⁾。本邦では、2008年3月に GIST 研究会のガイドラインが作成され、ICC の特異的のマーカである KIT 免疫染色陽性のも

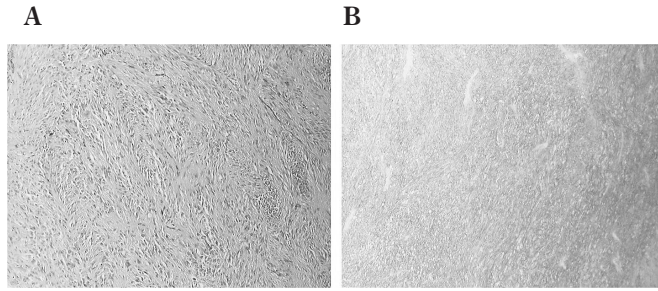


図5 A; HE 染色では腫瘍細胞は紡錘形で束状に交錯し、細胞異型は弱く、核分裂像は 0/50HPF と明らかではなかった。(×100)
B; 免疫染色で c-kit 陽性であった。(×40)

の、および KIT 陰性で CD34 陽性の腫瘍の一部は GIST と診断される²⁾。GIST はあらゆる消化管に発生し、60~70%と胃が最多であるが、十二指腸原発の GIST は 4~6%と比較的稀である³⁾⁴⁾。また、本症例のように径 15 cm 以上の報告例は医学中央雑誌で我々が検索し得た限り、現在の GIST の概念が定着したと考えられる 1997 年以降で本症例を含めて 3 例のみであった⁵⁾⁶⁾。

GIST の診断法として上部消化管内視鏡、CT、MRI、FDG-PET などが用いられるが、いずれも確定診断に有効とはされていない。ただ、CT は存在診断や病期診断には有用である。超音波内視鏡下穿刺吸引生検法 (endoscopic ultrasonography guided fine needle aspiration biopsy: EUS-FNAB) は術前に確定診断をつけられる唯一の検査法であり²⁾、本症例でも施行していれば術前に確定診断がついた可能性があった。

GIST の鑑別診断として挙げられるのは、非臓器由来腫瘍として悪性リンパ腫、脂肪肉腫、悪性線維性組織球腫、desmoid 腫瘍、Schwannoma など、臓器由来腫瘍として GIST、平滑筋肉腫などであった²⁾。本症例の場合、大きさの割に通過障害を認めず、浸潤傾向の強い脂肪肉腫、悪性線維性組織球腫、平滑筋肉腫、desmoid 腫瘍は否定的であり、また、血管拡張を伴わず、他にリンパ節腫大がないことより悪性リンパ腫も否定的であった。大きな Schwannoma では CT で円形あるいは類円形で境界明瞭、内部に嚢胞

変性を伴う腫瘍として描出されることが多く、否定的と思われた。以上より本症例は第一に GIST と考え手術を施行した。

転移を伴わない原発 GIST の治療法は外科切除が基本である。本邦の GIST 診療ガイドラインでも外科治療の原則として、以下の 6 項目が挙げられている。①切除可能 GIST の治療の第一選択は外科的完全切除。②偽被膜を損傷することなく外科的に安全なマージンを確保、肉眼的断端陰性とする。③原則として臓器機能温存を考慮した部分切除が推奨される。④予防的あるいは系統的リンパ節郭清術は不要である。⑤肉眼的断端が陽性の場合、追加切除を考慮すべきである。⑥イマチニブの術前使用にあたっては、病理組織学的に GIST であること、1ヶ月前後での早期イマチニブ有効性の確認が必要である²⁾。十二指腸下行脚を発生部位とする GIST に対する術式は臍頭十二指腸切除術を選択されている報告が多いが⁷⁾⁹⁾、本症例のように十二指腸原発の巨大 GIST に対しても、上記の原則に基づき、低侵襲である局所切除が可能であった。また、局所切除に伴った十二指腸壁欠損に対する再建法は本邦では Roux-en Y 十二指腸小腸吻合術の報告が多く¹⁰⁾¹¹⁾、本症例でもこの再建法を用いた。この方法を用いることにより、臍臓への浸潤を一部認めていても、過大侵襲となる臍頭十二指腸切除術などの手術を避けることができると考えられた。

GIST のリスク分類としては、腫瘍径と核分裂

数¹²⁻¹⁶⁾, MIB-1 labeling index¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾ や腫瘍壊死¹⁴⁾などで分類される。Fletcher分類¹¹⁾は、腫瘍径と核分裂像という2項目を用いており、わが国のGIST診療ガイドラインにも採用されている。一方、近年よく用いられるリスク分類としてMiettinen分類¹⁸⁾がある。この分類では腫瘍径、核分裂像に加えて原発腫瘍の発生部位(胃・小腸・十二指腸・大腸)もパラメーターとしている。いずれの分類でも、本症例は腫瘍径が大きい事により、高リスクに分類された。2009年7月にイマチニブの使用上の注意が改訂された

ため、わが国でもアジュバント療法およびネオアジュバント療法に用いる事が可能となった。本症例のように転移を認めない十二指腸原発巨大GISTの治療方針は局所切除およびイマチニブのアジュバント療法が今後主流となると考えられた。

結 語

十二指腸巨大GISTに対して、低侵襲な局所切除およびRoux-en Y再建術を施行し、長期無再発生存中の症例を経験したため報告した。

文 献

- 1) Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, Kawano K, Hanada M, Kurata A, Takeda M, Muhammad Tunio G, Matsuzawa Y, Kanakura Y, Shinomura Y, Kitamura Y. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-580.
- 2) 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 2010年11月改訂【第2版補訂版】. 東京: 金原出版, 2010.
- 3) Pithorechly I, Chenery RT, Kraybill WG, Gibbs JF. Gastrointestinal stromal tumors: Current diagnosis, biologic behavior, and management. *Ann Surg Oncol* 2000; 7: 705-712.
- 4) 藤田淳也, 花田正人, 清水潤三, 池田公正, 竹内真, 赤木謙三, 管和臣, 桂浩, 秦信輔, 塚原康生, 北田昌之, 島野高志. 消化管原発間葉系腫瘍88例の臨床病理学的検討. *日臨外会誌* 2007; 68: 279-285.
- 5) 今村直哉, 井出秀幸, 佐藤勇一郎, 林透, 豊田清一. 左半結腸切除によって切除しえた十二指腸空腸曲の巨大な悪性gastrointestinal stromal tumorの1例. *外科* 2003; 65: 480-483.
- 6) 名和正人, 土屋十次, 立花進, 熊澤伊和生, 川越肇, 伊藤元博. 十二指腸原発巨大GISTの1例. *日臨外会誌* 2007; 68: 2758-2763.
- 7) 磯貝圭輝, 守内玲寧, 多羅澤功, 矢花崇, 加藤智大, 中原生哉, 村上理絵子, 瀬ノ田明範, 伴紀宏. 十二指腸原発gastrointestinal stromal tumor (GIST)の1例. *日消外会誌* 2003; 100: 170-175.
- 8) 杉原重哲, 鶴田豊, 外山栄一郎, 田中睦郎, 瀬戸口美保子. 肝転移を伴った十二指腸原発gastrointestinal stromal tumorの1例. *日消外会誌* 2005; 38: 1561-1566.
- 9) 古川達也, 重松恭祐, 鈴木隆文, 桂川秀雄, 阪井守, 武井美名. 脾腫瘍との鑑別に難渋した十二指腸GISTの1例. *日臨外会誌* 2008; 69: 3155-3159.
- 10) Goh BK, Chow PK, Ong HS, Wong WK. Gastrointestinal stromal tumor involving the second and third portion of the duodenum: treatment by partial duodenectomy and Roux-en Y duodenojejunostomy. *J Surg Oncol* 2005; 91: 273-275.
- 11) Sakamoto Y, Yamamoto J, Takahashi H, Kokudo N, Yamaguchi T, Muto T, Makuuchi M. Segmental resection of the third portion of the duodenum for a gastrointestinal stromal tumor: a case report. *Jpn J Clin Oncol* 2003; 33: 364-366.
- 12) Goldblum JR, Appleman HD. Stromal tumors of the duodenum. A histologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 71-80.
- 13) Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum Pathol* 2002; 33: 459-465.
- 14) Wong NA, Young R, Malcomson RD, Nayar AG, Jamieson LA, Save VE, Carey FA, Brewster DH, Han C, Al-Nafussi A. Prognostic indicators for gastrointestinal stromal tumors: a clinicopathological and immunohistochemical study of 108 resected cases of the stomach. *Histopathology* 2003; 43: 118-126.
- 15) Singer S, Rubin BP, Lux ML, Chen CJ, Demetri GD, Fletcher CD, Fletcher JA. Prognostic value of KIT

- mutation type, mitotic activity, and histologic subtype in gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* 2002; 20(18): 3898-3905.
- 16) Hasegawa T, Matsuno Y, Shimoda T, Hirohashi S. Gastrointestinal stromal tumor: consistent CD117 immunostaining for diagnosis, and prognostic classification based on tumor size and MIB-1 grade. *Hum Pathol* 2002; 33: 669-676.
- 17) Fujimoto Y, Nakanishi Y, Yoshimura K, Shimoda T. Clinicopathologic study of primary malignant gastrointestinal tumor of the stomach, with special reference to prognostic factors: analysis of results in 140 surgically resected patients. *Gastric Cancer* 2003; 6: 39-48.
- 18) Miettinen M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors: pathology and prognosis at different sites. *Semin Diag Pathol* 2006; 23: 70-83.