

症例報告

原発巣切除後13年で肝再発をきたした von Recklinghausen 病合併十二指腸 GIST の 1 例

宮本 洋¹⁾, 亀田 久仁郎¹⁾, 佐藤 渉¹⁾, 杉浦 浩朗¹⁾,
長嶺 弘太郎¹⁾, 竹川 義則²⁾, 久保 章¹⁾

¹⁾ 横須賀市立市民病院 外科

²⁾ 横須賀市立市民病院 病理診断科

要旨: 症例は von Recklinghausen 病の70歳, 男性で, 57歳時に55mm大の十二指腸腫瘍の診断で臍頭十二指腸切除を施行され, 病理組織学的検査の結果にて, gastrointestinal stromal tumor (GIST) と診断された。2014年4月, 腹部造影CTで, 肝S8に26×24mm大の境界明瞭, 早期相で内部と辺縁に強い造影効果を認め, 後期相では低吸収域の腫瘤を認めた。十二指腸GIST術後13年目の肝転移再発の診断で肝S8部分切除を施行した。腫瘍は30×25mm, 免疫染色で, c-kit (+), CD34 (+) であり, GISTの肝転移と診断された。

Key words: 消化管間質腫瘍 (gastrointestinal stromal tumor (GIST)),
von Recklinghausen 病 (von Recklinghausen's disease), 肝転移 (liver metastasis)

はじめに

Gastrointestinal stromal tumor (以下, GISTと略記)は切除後再発率が高く, 切除術後の再発形式として, 肝転移が最も多く, 肝再発例ではその予後は不良である¹⁾。再発例や再発を繰り返す症例は多数あるが, 初回再発が10年以降に生じる症例はまれである。また, von Recklinghausen 病 (以下, VRDと略記)は全身皮膚の神経線維腫, café-au-lait spot など多彩な症状を伴う遺伝性疾患で消化器病変としては非上皮性腫瘍の合併頻度が高いとされている²⁾。今回, われわれは初回手術から13年を経て肝再発をきたしたVRDに合併した十二指腸原発GISTの症例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者: 70歳, 男性。

主 訴: なし。

家族歴: 特記事項なし。

既往歴: 20代にVRDと診断され経過観察となっている。57歳時に十二指腸腫瘍(腫瘍径55×40mm)の診断で, 当院にて臍頭十二指腸切除を施行された。当時の病理組織学的検査の結果にて, GISTと診断された(図1, 図2a, b, c)。

現病歴: 2014年4月, 定期検査の腹部造影CTで, 肝腫瘤を認めた。

入院時現症: 身長171cm, 体重64kg, 体温36.8度, 血圧106/78mmHg, 心拍数72bpm。

四肢に多数の軟らかな大小不動の結節および皮膚色素斑(café-au-lait-spot)を認めた。

入院時検査所見: 血液・生化学所見および腫瘍マーカーに異常値は認めなかった。

腹部CT所見: 肝S8に26×24mm大の境界明瞭, 早期相で内部と辺縁に強い造影効果を認め, 後期相では低吸収域の腫瘤を認めた(図3a, b)。軽度多血性を示す腫瘍の所見であった。

上部消化管内視鏡検査所見: 術後残胃炎を認めた。その他異常所見なし。

宮本 洋, 横浜市金沢区浦舟4-57 (〒236-0024) 横浜市立大学附属市民総合医療センター 消化器病センター (外科)
(原稿受付 2016年2月9日/改訂原稿受付 2016年2月23日/受理 2016年3月2日)

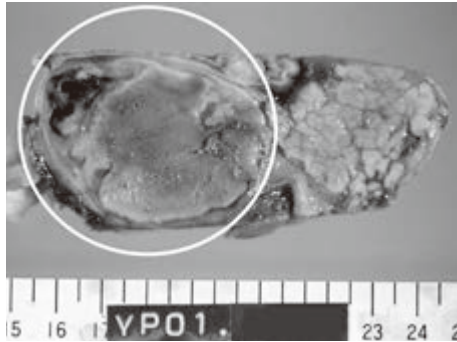


図1 Macroscopic appearance of the resected pancreatic head tumor at the initial operation. Tumor size is 55×40mm, and the cut surface is whitish with hemorrhagic change.

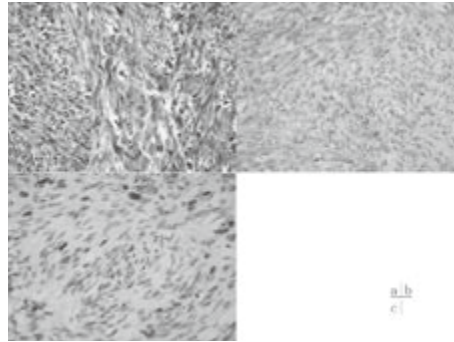


図2 Microscopic findings (H.E.×400): The tumor is composed of spindle-shaped cells. Mitotic figures= 3/50 (a). Microscopic findings (c-kit stain×400): c-kit is positive (b). Microscopic findings (Ki67 stain×400): Ki67 is positive. MIB-1 index= 8.8% (c).

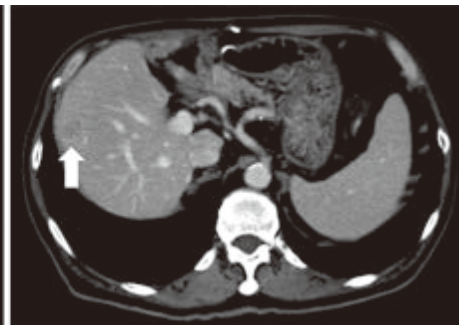
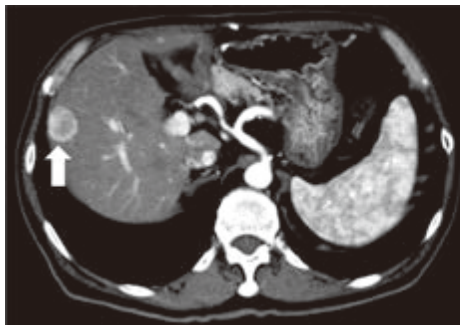


図3 Computed tomography (CT) findings : There is a mass of 26×24mm with a clear boundary in liver segment S8. In the early phase, there are high-intensity areas inside and at the margins of the mass (a). In the late phase, it is seen as a low-density area (b).

下部消化管内視鏡検査所見：異常所見なし。

18FDG・PET検査所見：脳、心および尿路系に正常な集積像を認める以外、異常集積像はみられなかった。

十二指腸GIST術後13年目の肝転移再発の術前診断で、肝S8部分切除術を施行した。

摘出標本肉眼所見：腫瘍径は30×25mmであり、断面は暗赤色の充実性腫瘍で境界明瞭、繊維被膜に覆われ、周囲に肝組織を認めた(図4)。

病理組織学的検査所見：類円形核を有する紡錘形の腫瘍細胞が索状に配列し増生する像を認めた。c-kit (+)であり、GISTの肝転移として矛盾しない所見であった(図5 a, b, c)。核分裂像は9/50HPF、MIB-1 indexは21%であった。

術後経過：合併症なく経過し、術後第12病日に退院した。補助化学療法としてメシル酸イマチニブの内服は行わず、経過観察中であるが、術後1年4カ月の現在、再発徴候を認めていない。

考 察

GISTは消化管の粘膜下腫瘍として発見される間葉系腫瘍であり、全消化管腫瘍の0.2~0.5%程度で、消化管間

葉系腫瘍の中での発生頻度は最も高く、消化管全体の間葉系腫瘍のうちGISTが約80%を占めると言われている^{1,3)}。GISTはCajalの介在細胞に由来し、c-kit、PDGFRA遺伝子の機能獲得性突然変異が発生原因とされる³⁾。GISTは平滑筋層のある食道から直腸までの全消化管に発生し、発生部位では、胃が約60%、小腸が約30%、そのうち十二指腸は全GISTの中で4%と比較的まれであると言われている⁴⁾。

VRDは神経線維腫症(neurofibromatosis)1型とも呼ばれ、出生約3000人に1人の頻度で生じ、頻度の高い常染色体優性遺伝性疾患である。その特徴として多発する神経線維腫とcafé-au-lait spotが全身皮膚に認められることであり、他に骨、眼、神経系などの合併症、学習障害などが随伴することがある⁵⁾。VRDは染色体17番の長腕に存在するNF1遺伝子の欠損で起こる優性遺伝病であり、このNF1遺伝子にコードされるタンパク質neurofibrominはras蛋白を不活性型に変換する作用を有している。すなわちVRDではNF1遺伝子欠損によりneurofibromin機能異常が起こり、これによりras蛋白の異常活性化が生じることが腫瘍発生の機序として考えられている⁶⁾。Ras蛋白とGISTの原因であるKITレセプターの直接的な相互作用は証明されていないが、VRDの約7%にGISTを合併す

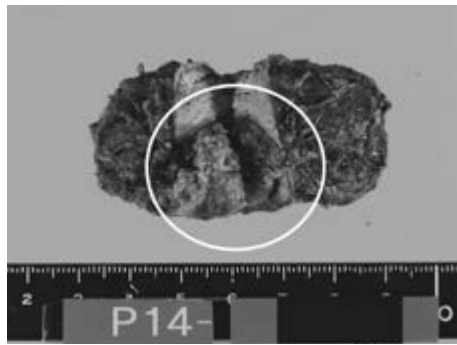


図4 Macroscopic appearance of the resected liver tumor at the second operation. Tumor size is 30×25mm, and the cut surface is dark red. The margin is clear of solid tumor.

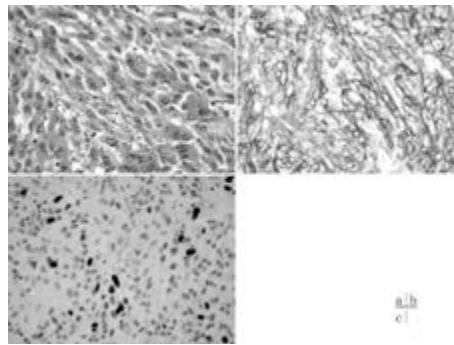


図5 Microscopic findings (H.E. ×400): The tumor is composed of spindle-shaped cells. Mitotic figures= 9/50 (a). Microscopic findings (c-kit stain×400): c-kit is slightly positive (b). Microscopic findings (Ki67 stain ×400): Ki67 is positive. MIB-1 index=21% (c).

表 1 Cases of metastatic tumor of GIST more than 10 years after initial operation

No.	Author	Year	Age (yrs)	Sex	Primary	Size (cm)	Mitotic index (HPF)	Primary diagnosis	Tumor rupture	Years to metastatic diagnosis	Metastatic organ
1	Inage ¹⁵⁾	2002	70	M	stomach	3.5	-	leiomyosarcoma	-	10	lung, brain
2	Yonezawa ¹⁶⁾	2004	74	M	stomach	-	-	leiomyoma	-	12	liver
3	Kikuchi ¹⁷⁾	2006	58	M	stomach	18	< 1/50	leiomyosarcoma	-	13	liver
4	Toyama ¹⁸⁾	2007	43	M	small intestine	5	5/50	leiomyosarcoma	+	10	peritoneum
5	Ogata ¹⁹⁾	2008	77	F	stomach	-	-	leiomyosarcoma	-	10	peritoneum
6	Kondou ²⁰⁾	2008	75	M	small intestine	7.5	-	leiomyosarcoma	-	13	peritoneum
7	Tsuge ²¹⁾	2008	56	F	stomach	5.8	-	leiomyosarcoma	-	15	liver
8	Furukawa ²²⁾	2010	60	M	stomach	5	-	leiomyosarcoma	-	11	liver
9	Nakata ²³⁾	2010	-	F	small intestine	-	10/50	GIST	-	13	lymph node
10	Morimoto ²⁴⁾	2011	52	M	esophagus	10	7/100	leiomyosarcoma	-	11	iliopsoas muscle
11	Ide ²⁵⁾	2011	-	M	small intestine	-	-	leiomyosarcoma	+	15	peritoneum
12	Honda ²⁶⁾	2012	48	M	duodenum	3	-	leiomyoma	-	15	transverse mesocolon
13	Suito ²⁷⁾	2015	60	M	duodenum	10	3/50	solid pseudopapillary tumor	-	11	liver
14	Presented case	2015	70	M	duodenum	5.5	3/50	GIST	-	13	liver

ることや、in vitro で NF 1 遺伝子異常を伴った細胞は、リガンドに対する KIT レセプターの感受性が増加している報告もあり^{7, 8)}、NF 1 遺伝子変異によって産生される neurofibromin 以外の異常蛋白や機能蛋白の喪失などにより KIT レセプターが修飾を受け、GIST の造腫瘍能が促進されている可能性も考えられる。また、VRD 合併 GIST は散在性 GIST と臨床病理学的特徴にさまざまな違いがあることが報告されている。VRD 合併 GIST は小腸での発生がほとんどで約 96%、次に胃 7%、大腸 2% (重複例を含む) であり、半数が多発例で、大部分の症例で核分裂像は低く、通常悪性度は低いと報告されている。また、Cajal 介在細胞の過形成を伴うことが多く、90% 以上が c-kit 遺伝子および PDGFRA 遺伝子変異を持たない野生型とされている^{9, 10)}。そのため、散在性 GIST で有用とさ

れているメシル酸イマチニブは VRD 合併 GIST では効果が低いと推測されている¹¹⁾。

原発 GIST に対する治療の第一選択は手術であるが、術後 40~90% に再発や転移を認め、切除後の再発率は高い^{1, 12, 13)}。転移での再発では、肝再発が 63% で最多であり、肝転移症例の予後は不良である¹⁾。GIST 再発のほとんどは術後 2 年以内に発生することが多いとされており、初回の再発が 10 年以降に生じる症例はまれであるが、核分裂像が低い GIST は、10 年以上経過しても再発し得ると報告されている^{4, 14)}。

GIST 術後 10 年以上での再発例について、「GIST」「再発」をキーワードとして、医学中央雑誌にて 1983 年 1 月から 2015 年 10 月まで検索したところ、自験例を含めると 14 例が報告されていた。この 14 例について検討を行った

(表1)¹⁵⁻²⁷⁾. 平均年齢62.0歳, 男女比11:3で, 原発巣別にみると, 胃が6例, 小腸が4例, 食道が1例, 十二指腸が3例であった. 初回手術時の原発巣診断では, GISTと診断されているのは14例中2例のみであった. その他は平滑筋肉腫と診断されている例が多かった. 肝転移で再発した例は自験例を含め6例であり, 原発巣は胃が4例, 十二指腸が2例で, 腫瘍破裂は0例であった. Joensuu分類 (Modified Fletcher分類)^{28,29)} でみると, 6例中4例は中リスク以上の症例であった. 肝転移再発の6例では全例で手術が行われていた. また, 再発形式は肝が多いとされているが, 術後10年以上での再発例は, 14例中4例が腹膜再発と比較的多かった. 腹膜再発4例中3例は原発巣が小腸で, 2例は腫瘍破裂を認めていた. 小腸GISTは偶発的に検診で診断されることが少なく, 診断時に進行している症例が多い. そのため, 腫瘍破裂を伴うことが多く, また, 明らかに肉眼的な腫瘍破裂を認めていなくても腫瘍細胞が腹腔内に散布される可能性があると考えられた.

本症例では, 前述のリスク分類では, 高リスクに分類されたので, 術後10年以上にわたり, 年1回のCT検査を継続していたため, 比較的早期に転移診断が可能であった. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 治療ガイドラインによると, 再発GISTに対する治療はメシル酸イマチニブ投与が第一選択であり, 手術で再発GISTが治癒することはないとされている³⁰⁾. しかし, メシル酸イマチニブはVRD合併GISTでは効果が低いと推測されており, また, 肝外病変のないGIST肝転移に対して, 肝切除術が有効である可能性を示した報告があり³¹⁾, 外科治療を施行した. また, 同理由で, 術後補助療法は施行しなかった.

今回の検討では, 初回手術時の腫瘍の大きさが5 cm以上の比較的大きなものが多く, 一方で, 核分裂像が多くみられる症例は少なかった. GISTのリスク分類としてよく用いられるFletcher分類²⁸⁾, Miettinen分類³²⁾, Joensuu分類²⁹⁾は腫瘍径と核分裂像を重要なファクターとしている. 核分裂像が多いものは悪性度が高く, 腫瘍の増殖が速いため再発も早期に生じるかもしれないが, 核分裂像が少なくても腫瘍径が5 cm以上と比較的大きい場合, 再発が晩期に起こってくるケースがみられる可能性がある. VRD合併GISTは, 核分裂像が少なく, 悪性度が低いとされているが, 腫瘍径が5 cm以上と比較的大きい場合, 再発が晩期に起こる可能性があることを念頭に置く必要がある.

結 語

十二指腸GIST術後13年で肝再発をきたしたVRDに合併した症例を経験した. 術後長期間経て初回再発をきた

すこともあり, VRD合併GISTでは術後10年以上にわたる長期間の経過観察が必要であると考ええる.

文 献

- 1) DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al : Two hundred gastrointestinal stromal tumors : recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg*, **231**: 51 - 58, 2000.
- 2) Riccardi VM : von Recklinghausen neurofibromatosis. *N Engl J Med*, **305**: 1617 - 1627, 1981.
- 3) Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al : Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science*, **279**: 577 - 580, 1998.
- 4) Miettinen M, Majidi M, Lasota J : Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. *Eur J Cancer*, **38**: S39 - S51, 2002.
- 5) 尾崎行雄, 水沢清昭, 牧野正人, 他 : von Recklinghausen 病と悪性病変. *外科診療*, **25**: 119 - 122, 1983.
- 6) 妹尾恭司, 横山義文, 藤田史岳, 他 : 皮膚疾患 von Recklinghausen 病. *胃と腸*, **38**: 481 - 485, 2003.
- 7) Zöller ME, Rembeck B, Odén A, et al : Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined Swedish population. *Cancer*, **79**: 2125 - 2131, 1997.
- 8) Bajenaru ML, Donahoe J, Corral T, et al : Neurofibromatosis 1 (NF 1) heterozygosity results in a cell-autonomous growth advantage for astrocytes. *Glia*, **33**: 314 - 323, 2001.
- 9) 小栗 光 : 血管造影下 CT が局在診断に有用であった von Recklinghausen 病に合併した多発性十二指腸・空腸 GIST の 1 例. *日消誌*, **106**: 1351 - 1358, 2009.
- 10) Stewart DR, Corless CL, Rubin BP, et al : Mitotic Recombination as evidence of alternative pathogenesis of gastrointestinal stromal tumors in neurofibromatosis type 1. *J Med Genet*, **44**: e61, 2007.
- 11) Kinoshita H, Hirota S, Isozaki K, et al : Absence of c-kit gene mutations in gastrointestinal stromal tumors from neurofibromatosis type 1 patients. *J Pathol*, **202**: 80 - 85, 2004.
- 12) Roberts PJ, Eisenberg B : Clinical presentation of gastrointestinal stromal tumors and treatment of operable disease. *Eur J Cancer*, **38**: S37 - S38, 2002.
- 13) Sturgeon C, Chejfec G, Espat NJ : Gastrointestinal stromal tumors : a spectrum of disease. *Surg Oncol*, **12**: 21 - 26, 2003.
- 14) Pithorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, et al :

- Gastrointestinal stromal tumors : current diagnosis, biologic behavior, and management. *Ann Surg Oncol*, **7**: 705–712, 2000.
- 15) 稲毛芳永, 山部克己, 山本達生, 他: 術後10年目に肺転移で再発した胃原発 gastrointestinal stromal tumor の 1 手術例. *胸部外科*, **55**: 907–911, 2002.
 - 16) 米澤仁志, 菅野千治, 佐藤一, 他: gastrointestinal stromal tumor (GIST) の術後12年目に肝転移を来した 1 例. *岩手病医学会誌*, **44**: 77–84, 2004.
 - 17) 菊池寛利, 山本真義, 平松良浩, 他: 胃 GIST 術後13年目に出現した肝転移の 1 例. *日消誌*, **103**: 1055–1060, 2006.
 - 18) 外山栄一郎, 手島憲一, 一丸孝之, 他: 穿孔性腹膜炎で発症し10年後に腹膜播種にて再発した小腸 GIST の 1 例. *日臨外会誌*, **68**: 1165–1170, 2007.
 - 19) 緒方杏一, 宮崎達也, 石畝亨, 他: 腹腔内出血を契機に診断された胃原発 GIST 再発の 1 例. *埼玉医学会誌*, **42**: 345–350, 2007.
 - 20) 近藤禎晃, 中室誠, 竹田幹, 他: 手術後13年目に腹膜播種, 腹壁転移で再発した小腸 GIST の 1 例. *日臨外会誌*, **69**: 572–575, 2008.
 - 21) 柘植善明, 鈴木史恭: 胃 GIST 術後15年目に肝転移を認めた 1 例. *手術*, **62**: 243–247, 2008.
 - 22) 古川健太, 中場寛行, 森口聡, 他: 胃 GIST 術後11年目にみられた肝転移の 1 例. *日臨外会誌*, **71**: 1764–1767, 2010.
 - 23) 仲田健男, 中林幸夫, 鈴木文武, 他: 術後13年目に傍大動脈リンパ節転移をきたした小腸 GIST の 1 例. *日臨外会誌*, **71**: 2373–2378, 2010.
 - 24) 森本純也, 大平雅一, 久保尚士, 他: 原発巣切除後10年以上経過して左腸腰筋内再発を認めた食道 gastrointestinal stromal tumor の 1 例. *日消外会誌*, **44**: 519–525, 2011.
 - 25) 井出義人, 玉井正光, 廣田誠一, 他: 術後15年目に腹腔内巨大腫瘤で発症した再発小腸 GIST の 1 例. *癌と化療*, **38**: 2208–2210, 2011.
 - 26) 本田晴康, 津澤豊一, 川田崇雄, 他: 15年後に横行結腸間膜に再発した十二指腸 GIST の 1 例. *日臨外会誌*, **73**: 3150–3155, 2012.
 - 27) 水藤広, 吉村清司, 尾崎正彦, 他: 術後11年で肝再発をきたした十二指腸 GIST の 1 例. *日臨外会誌*, **76**: 768–773, 2015.
 - 28) Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al: Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors. A consensus approach. *Hum Pathol*, **33**: 459–465, 2002.
 - 29) Joensuu H: Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. *Hum Pathol*, **39**: 1411–1419, 2008.
 - 30) Demetri GD, Benjamin R, Blanke CD, et al: NCCN task force report : optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)-expansion and update of NCCN clinical practice guide lines. *J Natl Compr Canc Netw*, **2** (suppl 1): S 1 – S26, 2004.
 - 31) Mudan SS, Conlon KC, Woodruff JM, et al: Salvage surgery for patients with recurrent gastrointestinal sarcoma: prognostic factors to guide patient selection. *Cancer*, **88**: 66–74, 2000.
 - 32) Miettinen M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors : pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol*, **23**: 70–83, 2006.

Abstract

CASE OF RECURRENT DUODENAL GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR IN THE LIVER
13 YEARS AFTER SURGERY WITH VON RECKLINGHAUSEN'S DISEASE

Hiroshi MIYAMOTO,¹⁾ Kunio KAMEDA,¹⁾ Sho SATO,¹⁾ Hiroaki SUGIURA,¹⁾
Koutaro NAGAMINE,¹⁾ Yoshinori TAKENAKA,²⁾ Akira KUBO¹⁾
¹⁾ *Departments of Surgery and Pathology, ²⁾ Yokosuka City Hospital*

The patient was a 70-year-old man with von Recklinghausen's disease. He underwent pancreaticoduodenectomy following a diagnosis of duodenal tumor measuring 55×40 mm in size when he was 57 years old. An immunohistochemical study yielded a diagnosis of duodenal GIST with few mitoses. In April 2014, abdominal CT showed a heterogeneous mass of 26×24 mm inside liver segment S8, with a clear boundary that stained strongly inside and at the edge in the early phase and appeared as a low-density area in the late phase.

With the diagnosis of liver metastasis following surgery 13 years earlier for duodenal GIST, liver resection of segment S was performed. The tumor was 27×25 mm, and immunostaining was positive for CD34 and c-kit. The tumor was diagnosed as liver metastasis of GIST.