

症 例

## 腹腔鏡下に切除した17歳小腸GISTの1例

琉球大学第1外科<sup>1)</sup>, 同 腫瘍病理学講座<sup>2)</sup>

西垣大志<sup>1)</sup> 金城達也<sup>1)</sup> 伊禮靖苗<sup>1)</sup>  
小山寛文<sup>2)</sup> 松本裕文<sup>2)</sup> 西巻正<sup>1)</sup>

17歳, 女性. 夕食後に腹痛が出現したため, 近医の救急外来を受診. 右卵巣腫瘍の診断にて精査加療目的に当院婦人科を紹介受診. 婦人科での精査では小腸腫瘍の診断で, 手術目的に当科紹介となった. 腹部造影CT検査では骨盤内に9 cm大の辺縁不整な腫瘤を認め, 小腸腫瘍が疑われた. 小腸腫瘍の診断で腹腔鏡下腫瘍摘出術を施行. 骨盤内に9 cm大の分葉状腫瘍を認め, 小腸壁より発生した腫瘍と判明した. また, 小腸は腫瘍を軸に時計方向に540度捻転していたが, 明らかな血流障害はみられなかった. 病理検査では紡錘形細胞が密に増殖し, 核分裂像は5/50HPFであった. 免疫染色でc-kit陽性でGISTと診断された. 術後経過は良好で術後第5病日に退院. c-kit遺伝子exon11に変異を認め, imatinibによる術後補助化学療法を開始した. 若年者小腸GISTは非常に稀であり, 文献的考察を含め報告する.

索引用語: GIST, 若年者, 小腸腫瘍

### はじめに

若年者の小腸 gastrointestinal stromal tumor (以下, GISTと略記)は非常に稀であり, 腫瘍学的にも成人GISTと特徴が異なることが知られている. 近年, GISTに対する腹腔鏡下手術も行われるようになっていく. 今回, われわれは若年者の小腸GISTに対して腹腔鏡手術を行った1例を経験したので報告する.

### 症 例

患者: 17歳, 女性.

主訴: 腹痛.

既往歴: 2歳(初発), 5歳(再発), 急性リンパ性白血病.

家族歴: 特記事項なし.

現病歴: 夕食後に腹痛が出現し, 夜間になっても症状持続したため, 近医救急外来を受診. CTにて右卵巣腫瘍の診断となり, 精査加療のため当院婦人科を紹介受診. 婦人科での精査では, 小腸腫瘍が疑われ, 手術目的に当科紹介となった.

入院時現症: 腹部に腫瘤を触知せず, その他に異常

所見を認めなかった.

**血液検査所見:** 腫瘍マーカーを含め, 異常所見を認めなかった (CEA 1ng/ml, CA19-9 14U/ml).

**腹部造影CT検査所見:** 骨盤内に9 cm大の辺縁不整な腫瘤を認め, 上腸間動脈 (superior mesenteric artery; 以下, SMAと略す) からの供血を受けており, 小腸または腸間膜由来の腫瘍が疑われた (Fig. 1). 骨盤内に腹水を少量認めた. 明らかなリンパ節腫大は認めなかった.

**腹部造影MRI検査所見:** T1強調画像では等信号で, T2強調画像では軽度高信号であり, 全体的に軽度の造影効果を伴っていた. 内部に出血や壊死所見は認めなかった (Fig. 2). 子宮および両側付属には異常所見を認めなかった.

**小腸カプセル内視鏡:** 明らかな粘膜病変を認めなかった.

以上より, 小腸腫瘍の診断で腹腔鏡下腫瘍摘出術を施行.

**手術所見:** 明らかな腹膜播種所見なく, 肝転移も認めなかった. 骨盤内に少量の漿液性腹水を認めた. 骨盤内に9 cm大の被膜に静脈怒張を伴う白色調の分葉状腫瘍を認めた. 腫瘍は周囲臓器との癒着を認めず, 小腸壁より発生した腫瘍と判明した. また, 小腸は腫

2017年4月3日受付 2017年6月18日採用

〈所属施設住所〉

〒903-0215 沖縄県中頭郡西原町字上原207

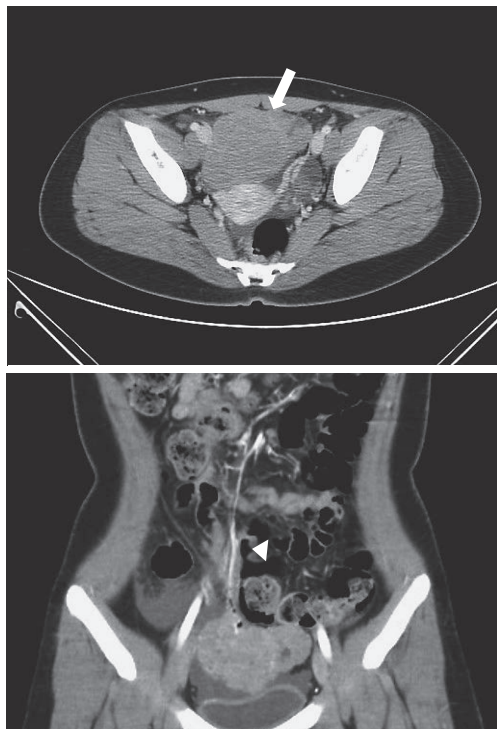


Fig. 1 腹部造影CT検査所見

a (横断面)：骨盤内に9 cm大の辺縁不整な腫瘍を認めた(矢印). b (冠状断)：SMAからの供血を受けており(矢頭), 小腸または腸間膜由来の腫瘍が疑われた.

$\frac{a}{b}$

瘍を軸として時計方向に540度捻転していたが, 明らかな血流障害はみられなかった (Fig. 3). 小腸間膜を処理後, 自動縫合器にて切離縫合し腫瘍を切離した. 腫瘍はバッグに収納した. 臍部で小開腹し, 先に機能的端端吻合を施行. 小切開部分より腫瘍を摘出した. 手術時間3時間57分. 出血量5g.

摘出標本肉眼所見：大きさ9×7 cmで被膜を有する分葉状腫瘍で, 被膜には静脈拡張を伴っていた. 断面は白色調で多結節性腫瘍であった (Fig. 4).

病理組織所見：粘膜下層から漿膜下層にかけて異型度の乏しい紡錘形細胞が密に増殖していた (Fig. 5a). 一部に出血を認めたが, 壊死所見は見られなかった. 核分裂像は5/50HPFであった. 免疫染色ではc-kitおよびSMAが陽性で (Fig. 5b, c), S-100・CD34は陰性であり, GISTと診断された.

術後経過は良好で術後第5病日に退院. c-kit遺伝子検査にてexon11に変異を認め, 術後化学療法とし

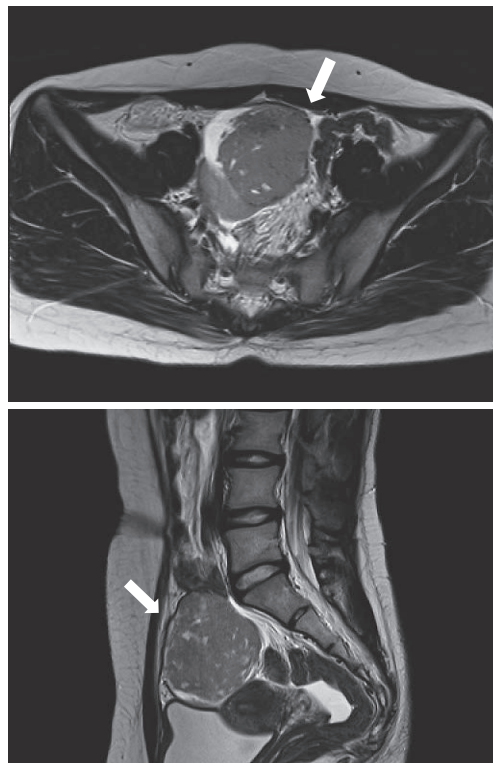


Fig. 2 腹部造影MRI検査所見

a：T2強調画像(横断面), b：T2強調画像(矢状断).

T2強調画像では軽度高信号であり, 全体的に軽度の造影効果を伴っていた(矢印). 内部に出血や壊死所見は認めなかった.

$\frac{a}{b}$

てimatinib内服を開始した.

### 考 察

小児GISTは極めて稀であり, GIST全体の1-2%である<sup>1)</sup>. 成人を含めた報告では新生児を含め, GISTはすべての年齢に発症し, 性差では女兒に多くみられている<sup>2)3)</sup>. また, 21歳以下の小腸GISTはわずか0.6%のみとも報告されている<sup>4)</sup>. 小児GISTの主訴は消化管出血が多く, ほかに倦怠感やめまいなど慢性的な貧血症状による主訴も多くみられる<sup>5)</sup>. 小腸GISTにおいて最も多い症状は出血と腸閉塞であるが<sup>4)</sup>, 本症例では一時的な腹痛が主訴であり, 術中所見より腫瘍に起因する小腸捻転により一時的に小腸虚血が生じたと推測された. Shimomuraらの小児小腸GISTの報告でも12例中2例で腹痛を認めている<sup>6)</sup>. 医学中央雑誌およびPubMedにて「Gastrointestinal stromal tumor」

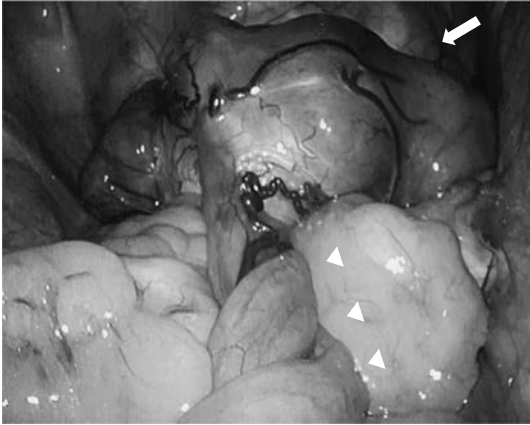


Fig. 3 術中所見

骨盤内に小腸壁より発生した腫瘍を認め(矢印), 小腸は腫瘍を軸として時計方向に540度捻転していたが(矢頭), 明らかな血流障害はみられなかった.

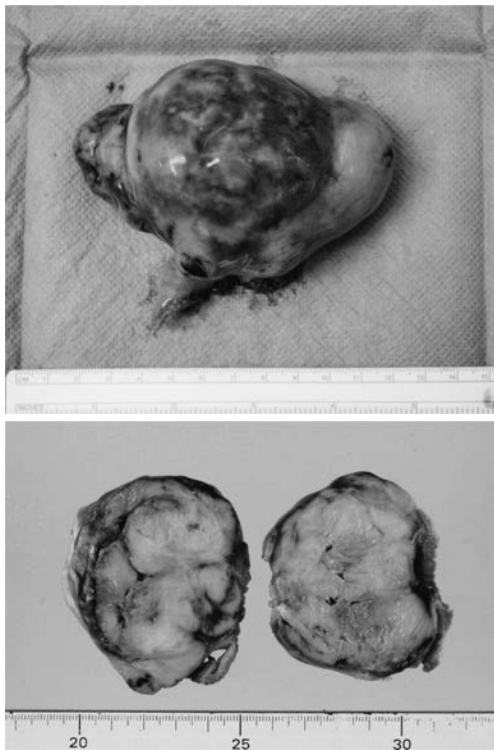


Fig. 4 摘出標本肉眼所見

a: 大きさ9×7cmで被膜を有する分葉状腫瘍で, 被膜には静脈拡張を伴っていた. b: 断面は白色調で多結節性腫瘍であった.

$\frac{a}{b}$

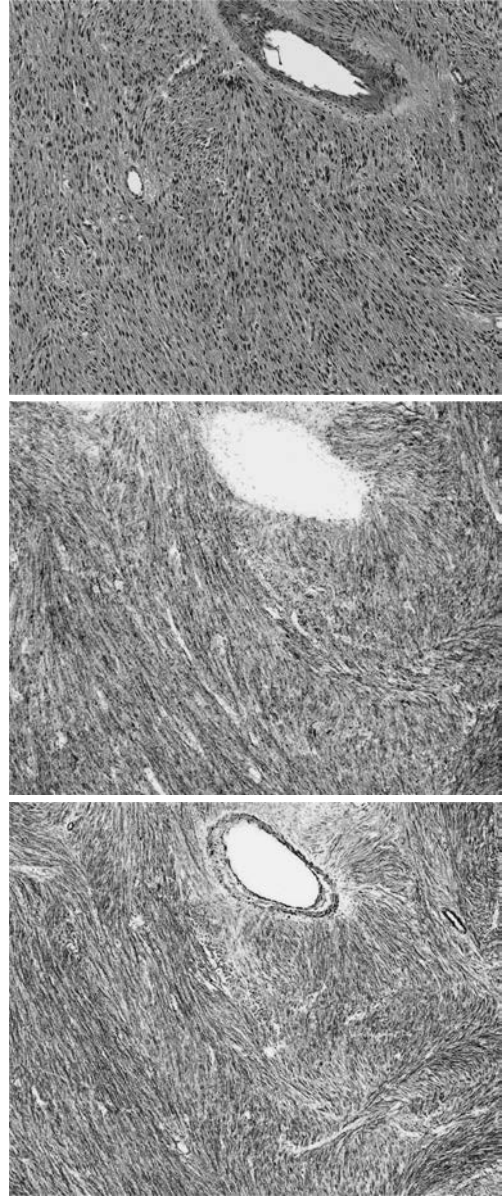


Fig. 5 病理組織学的所見

a: 粘膜下層から漿膜下層にかけて異型度の乏しい紡錘形細胞が密に増殖していた (H.E.: ×200).  
b, c: 免疫組織学的染色ではc-kit (b) および α-SMA (c) で陽性を示した (×200).

$\frac{a}{b}$   
 $\frac{a}{c}$

「小腸」「若年者」「小児」「small intestine」「young」「pediatric」「children」をキーワードに検索した結果, 報告例は18例のみであった (Table 1). 臨床学的特

Table 1 20歳未満小腸GISTの報告症例

著者	年	年齢	性別	症状	部位	治療	大きさ (cm)	KIT	CD34	Desmin	S100	遺伝子変異	補助化学療法	予後
1 Wu	1999	0	男	腸閉塞	空腸	切除	3.5	+	+	-	ND	ND	なし	1年 無再発
2 Bates	2000	0	女	腸閉塞	空腸	切除	1.5	+	-	-	+	ND	なし	1年 無再発
3 Shenoy	2000	0	男	腸閉塞	回腸	切除	2.5	ND	+	ND	-	ND	なし	1年 無再発
4 Cypriano	2004	4.3	男	ND	小腸	切除	16	ND	ND	ND	ND	ND	ND	1.2年 原病死
5 Cypriano	2004	0.25	女	ND	小腸	切除	6	+	+	ND	ND	ND	ND	1.6年 原病死
6 Hughes	2004	7	男	腹痛, 下血	十二指腸	切除	2	+	-	ND	-	ND	なし	ND
7 Towu	2006	7	男	下血	十二指腸	切除	2	+	-	ND	-	ND	なし	無再発
8 Chiarugi	2007	14	男	下血	十二指腸	切除	4	+	+	ND	-	WT	なし	無再発
9 Viola	2007	14	女	貧血	空腸	切除	4	+	ND	ND	ND	ND	なし	2年 無再発
10 Agaram	2008	17	男	ND	小腸	切除	ND	+	ND	ND	ND	KIT exon11	なし	22年 無再発
11 Bauer	2008	17	男	下血	小腸	切除	3.1	+	+	-	-	KIT exon11	なし	1.2年 無再発
12 Mighorati	2008	12	女	腹痛	回腸	切除	4	+	+	-	-	ND	なし	4年 無再発
13 Shimomura	2010	18	女	腹痛	空腸	切除	2.8	+	+	-	+	KIT exon9	なし	1.0年 無再発
14 Benesch	2011	0	女	ND	回腸	切除	2	+	-	ND	-	ND	なし	10年 無再発
15 Benesch	2011	15	男	ND	空腸	切除	11	+	+	ND	+	ND	なし	11.3年 無再発
16 Benesch	2011	2	男	ND	空腸	切除	6	+	+	ND	+	ND	なし	4.8年 無再発
17 Gunaydin	2012	6	女	腹痛, 腸重積	回腸	切除	2.5	+	+	ND	+	ND	なし	1.1年 無再発
18 Valli	2016	19	女	貧血	十二指腸	切除	2.5	+	+	-	ND	ND	ND	ND
19 本症例	2017	17	女	腹痛	小腸	切除	9.5	+	-	未検査	-	KIT exon11	Imatinib	無再発

ND: not descibed.

徴は上述の報告と同様であった。腫瘍径は本症例が最大であり、術後補助療法として imatinib が投与された症例も本症例のみであった。

小児 GIST の診断は、CT・MRI など画像診断が有用であり、特異的な腫瘍マーカーはなく、確定診断は組織所見と免疫染色による c-kit 陽性・CD34 陽性により確定される。小児 GIST においても頻度の高い胃 GIST では消化器内視鏡検査で、生検または超音波ガイド下生検にて診断可能である<sup>2)</sup>。また、GIST が発生しやすい疾患には Carney triad, Carney-Stratakis dyad, neurofibromatosis type 1, 家族性 GIST などがあり、特に若年者 GIST では家族歴の聴取も重要である。本症例では、これらの疾患はみられなかったが白血病の治療既往があり、二次癌との関連性が示唆された。小児白血病移植例を検討した大規模研究では固形腫瘍の発生には慢性 graft versus host disease と放射線治療が関わっており、さらに最も多い部位は肝、口腔、甲状腺、子宮頸部と報告しており<sup>7)</sup>、本症例では二次癌の可能性は低いと考えられた。

本邦の GIST 治療ガイドラインによると外科治療の原則は、①腫瘍の完全切除、②偽被膜を損傷することなく断端陰性とする、③臓器機能を温存した部分切除、④系統的リンパ節郭清は不要、が示されている。特に小児胃 GIST では切除範囲により成長障害が危惧されるため、切除範囲を十分に検討する必要がある<sup>8)</sup>。小児 GIST の特徴として、大型であることが多く、再発リスクや転移率が高いことが報告されているが、過大手術を回避した術式を検討する必要がある。近年、小児 GIST においても腹腔鏡手術施行症例が報告されており<sup>9)</sup>、前述の治療原則を満たす場合には施行可能と考えられる。本症例はやや大型の GIST であったが、愛護的な操作と、腹腔内で小腸部分切除を行い、腫瘍を袋に収納したのちに取り出すことで被膜損傷や腫瘍破裂を起こすことなく、安全に手術が可能であった。また、Janeway らの米国の小児 GIST ガイドラインでは、切除不能・転移を有する小児 GIST についても明らかに増悪している症例や症状のある症例においては、原発巣切除をすべきであるとされている<sup>8)</sup>。Gupta らの報告でも、周囲臓器に近接する GIST において生存率向上には周囲臓器の合併切除や転移巣切除をしてでも外科的完全切除が肝要であるとしている<sup>10)</sup>。さらに、内藤らはこの報告をもって、小児でも成長が確保されたら外科的切除にあたっては機能温存は二の次とすべきであると報告しているが<sup>11)</sup>、当然な

がら治療方針の決定には症例に応じた慎重な判断が必要であると考えられる。成人の大型 GIST や直腸 GIST では術前 imatinib 投与による腫瘍縮小後に切除を施行した報告がみられるようになってきているが、小児 GIST の場合は症例集積が少なくエビデンスが少ないこと、術前診断が困難であることが多いこと、c-kit/PDGFRα 遺伝子野生型の頻度が高いことなどのため、実臨床ではほとんどの症例で術前治療は適応にならないと考えられる。

若年性胃 GIST 症例で c-kit/PDGFRα 遺伝子変異検索を行った全例で変異を認めなかったと報告され<sup>6)</sup>、中谷らは小児 GIST では遺伝子検索を行っている症例が少なく、積極的に検査を行い小児症例の治療の確立を行うべきとしている<sup>9)</sup>。小児小腸 GIST については Shimomura らが<sup>5)</sup>、小腸 GIST 12 例のうち遺伝子検索を行った 4 例中 3 例で c-kit/PDGFRα 遺伝子の変異を認めたと報告している<sup>6)</sup>。また、成人 GIST では細胞分裂度と腫瘍径により再発に関するリスク分類がされるが、小児 GIST ではまだ検証されていない<sup>8)</sup>。本症例では c-kit 遺伝子変異を認め、リスク分類では再発高リスク症例であったため、術後補助化学療法として imatinib 内服の方針とした。Imatinib は有害事象により成長障害をきたす可能性が示唆されており、遺伝子検査の結果を含め、小児 GIST の特徴と念頭に置き、症例ごとに術後補助化学療法の適応を慎重に検討することが必要である。

一般的に小児 GIST は成人より予後がよく、さらに女性は切除可能なら男性より予後がよいとされる。小児 GIST の検討では 65% の転移症例のうち死亡症例が 1 例のみであったとし<sup>12)</sup>、ほかにも全生存年数が診断から 16 年であったとの報告もある<sup>5)</sup>。米国ガイドラインでは、小児症例の場合、CT 撮影による X 線暴露の危険性も考慮する必要があるが、画像検査では胸部 X 線・CT または MRI を最初の 2 年間は 3 カ月ごと、次の 2 年は半年ごと、その後は 1 年毎としている<sup>8)</sup>。小児 GIST は比較的緩徐な臨床経過を示すことが多いため、長期にわたるフォローアップと再発時の早期治療介入が有用であると考えられる。

#### 結 語

若年者小腸 GIST の 1 例を経験したので報告した。本症例は非常に稀であり、今後の症例蓄積が必要である。

利益相反：なし

## 文 献

- 1) Kaemmer DA, Otto J, Lassay L, et al : The Gist of literature on pediatric GIST : review of clinical presentation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009 ; 31 : 108 - 112
- 2) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Soft Tissue Sarcoma v. 2. 2017, (Accessed April 1, 2017 at [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/sarcoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sarcoma.pdf))
- 3) Prakash S, Sarran L, Socci N, et al : Gastrointestinal stromal tumors in children and young adults : a clinicopathologic, molecular, and genomic study of 15 cases and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005 ; 27 : 179 - 187
- 4) Miettinen M, Makhlof H, Sobin LH, 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* 2006 ; 30 : 477 - 489
- 5) Miettinen M, Lasota J, Sobin LH : Gastrointestinal stromal tumors of the stomach in children and young adults : a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 44 cases with long-term follow-up and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 2005 ; 29 : 1373 - 1381
- 6) Shimomura M, Ikeda S, Yakakura Y, et al : Gastrointestinal stromal tumors of the small intestine in pediatric populations : a case report and literature review. *Pediatr Surg Int* 2010 ; 26 : 649 - 654
- 7) Ishida Y, Qiu D, Maeda M, et al : Secondary cancers after a childhood cancer diagnosis : a nationwide hospital-based retrospective cohort study in Japan. *Int J Clin Oncol* 2016 ; 21 : 506 - 516
- 8) Janeway KA, Weldon CB : Pediatric gastrointestinal stromal tumor. *Semin Pediatr Surg* 2012 ; 21 : 31 - 43
- 9) 中谷太一, 宮内玄徳, 畠山 理 : 小児胃GISTの1例—成人治療ガイドラインを基にした治療方針と術式に関する考察—. *日小外会誌* 2016 ; 52 : 1067 - 1072
- 10) Gupta M, Sheppard BC, Colrless CL, et al : Outcome following surgical therapy for gastrointestinal stromal tumors. *J Gastrointest Surg* 2006 ; 10 : 1099 - 1105
- 11) 内藤春彦 : 小児期GISTの病態と外科治療—とくに成人例との相違について. *小児外科* 2007 ; 39 : 39 - 44
- 12) Agaram NP, Laquaglia MP, Ustun B, et al : Molecular characterization of pediatric gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* 2008 ; 14 : 3204 - 3215

## LAPAROSCOPICALLY RESECTED GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR OF THE SMALL INTESTINE IN A 17-YEAR-OLD PATIENT

Taishi NISHIGAKI<sup>1)</sup>, Tatsuya KINJO<sup>1)</sup>, Yasue IREI<sup>1)</sup>, Hirofumi KOYAMA<sup>2)</sup>,  
Hirofumi MATSUMOTO<sup>2)</sup> and Tadashi NISHIMAKI<sup>1)</sup>

Division of Digestive and General Surgery<sup>1)</sup> and Department of Tumor Pathology<sup>2)</sup>,  
Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus

A 17-year-old girl presented to an emergency room clinic of nearby hospital for abdominal pain developed after dinner. Abdominal contrast-enhanced CT scan showed a pelvic tumor. She was diagnosed as having a right ovarian tumor, and was referred to the department of gynecology in our hospital for the treatment of this tumor. Following gynecological examination, a tumor of the small intestine was diagnosed, and then she was referred to our department for surgery. Abdominal contrast-enhanced CT scan showed a 9-cm tumor with irregular margin at the pelvis. A small intestinal tumor was suspected, and laparoscopic tumor extirpation was performed. A lobulated tumor 9cm in size was found in the pelvic cavity, and it was clarified to have originated from the small intestinal wall. It was twisted clockwise by about 540 degrees at the neck without apparent ischemic changes of the small intestine. The cut surface of the tumor looked whitish and multinodular. The histological findings revealed that spindle-shaped cells composed of the tumor, which were immunohistochemically positive for c-kit. The diagnosis of this tumor was small intestinal GIST, and a mutation analysis of the c-kit gene revealed this tumor to have a mutation in exon 11. She underwent adjuvant chemotherapy with imatinib. We report small intestinal GIST in a juvenile patient, which is a very rare entity, with a review of the literature.

**Key words** : GIST, juvenile, small intestinal tumor