

穿孔性腹膜炎を契機に発見された小腸 GIST 破裂の 1 例

高岡 宗徳, 石田 尚正, 平林 葉子, 林 次郎, 深澤 拓也, 繁光 薫, 浦上 淳
吉田 和弘, 山辻 知樹, 中島 一毅, 森田 一郎, 羽井 佐実, 猶本 良夫

川崎医科大学総合外科学, 〒700-8505 岡山市北区中山下2-1-80

抄録 症例は57歳の男性で, 近医より急性虫垂炎の疑いにて当院救急外来へ紹介初診の際の理学所見にて下腹部正中に圧痛を認め, 血液生化学検査では炎症反応の上昇を伴っていた. 腹部造影CT検査にて圧痛部位に一致して小腸と連続した直径13 cm大の巨大腫瘍を認め, 腫瘍内部及び周囲腹腔内に遊離ガスを認めた. 小腸腫瘍破裂による穿孔性腹膜炎の診断にて緊急開腹手術を施行したところ, トライツ靱帯より約30 cmの空腸に連続した直径13.5 cm大の腫瘍を認め, 空腸内腔との交通を有する粘膜下腫瘍の形態を示し, 腫瘍表面が一部破綻して穿孔していた. 腫瘍を含めて空腸を部分切除し, 腹腔内洗浄ドレナージを行った. 摘出組織を検索するに, 空腸粘膜に5 mm大の瘻孔口が開口し, 瘻孔は腫瘍内部に通じていた. 腫瘍表面には線維性被膜を有し, 内容は白色充実性で出血や壊死巣が存在し, 組織学的観察では紡錘形細胞が索状に錯綜しながら密に浸潤増殖していた. 免疫組織学的検討において, 腫瘍細胞は c-kit 陽性, CD34は一部陽性で, 空腸原発のGastrointestinal stromal tumor (GIST) と診断した. 核分裂像は 3/50HPF 程度で, MIB-1は約19%の細胞で陽性であった. 術中の肉眼的観察及び術後のFDG-PETにて腫瘍の残存は認めなかったものの, 小腸原発, 腫瘍径, 腫瘍破裂を伴うことから高リスク症例に分類され, 術後補助化学療法の適応症例であった.

穿孔性腹膜炎を契機に発見された GIST 症例は比較的稀ではあるが, 小腸 GIST は無症候で巨大化した後に発見されることが多く, 他部位原発の GIST と比し予後不良である. 本症例のような破裂を伴って診断される症例においては, 再発の高リスク群に該当することから, 術後補助化学療法の適応であり, また厳重なフォローアップを要する.

doi:10.11482/KMJ-J40(2)115 (平成26年6月25日受理)

キーワード: GIST, 小腸穿孔, 腹膜炎

緒言

小腸原発の消化管間葉系腫瘍 (gastrointestinal stromal tumor, 以下 GIST) は壁外性発育が多いことから早期発見が困難であることが多く, 故に発見時に腫瘍径5 cm以上の High grade malignancy であることが多い. 巨大腫瘍や急速な腫瘍増大に伴う中心壊死により, 腫瘍の穿孔・

破裂を来すと腹膜播種の原因となりえる. 今回我々は腫瘍破裂に伴う穿孔性腹膜炎を契機に発見された空腸 GIST の手術症例を経験したので報告する.

症例

57歳の男性.

別刷請求先
高岡 宗徳
〒700-8505 岡山市北区中山下2-1-80
川崎医科大学総合外科学

電話: 086 (225) 2111
ファックス: 086 (232) 8343
Eメール: m-takaoka@med.kawasaki-m.ac.jp

現病歴

某年某月 X-1日の夕方より発症の下腹部痛を主訴に翌日(X日)未明に近医受診し、急性虫垂炎の疑いにて当院救急外来へ紹介初診となった。下腹部正中に圧痛を認め、血液生化学検査所見にて炎症反応の上昇を伴っていた(表1)。腹部造影CT検査を施行したところ、下腹部に小腸と連続した直径13 cm大の巨大腫瘍を認め、腫瘍内部及び周囲腹腔内に遊離ガスを認めた(図1)。小腸腫瘍破裂による穿孔性腹膜炎の診断にて即日入院となり、同日緊急開腹手術を施行した。

既往歴

左手ばね指に対し手術既往および、高血圧症にて内服加療中であった。

家族歴

長男：血液疾患にて治療歴がある。

初診時現症

腹部：全体的に柔らかいが膨隆気味で、腸蠕動音は微弱であった。上腹部には圧痛なく、右下腹部に広く圧痛を認めた。最高点は Mcburney 点から外側方向にかけてであり、Blumberg 徴候陽性であった。筋性防御を伴うが、自発痛は

軽度であり、腰背部の叩打痛も認めなかった。胸部：呼吸音清明で、心雑音・心拍不整ともに認めなかった。

画像所見

造影CT：空腸に連続し、骨盤腔に至る巨大な腫瘍があり、最大径は12 cm程度であった。腫瘍内及び腫瘍周囲に遊離ガス及び少量の液体貯留を認めた(図1)。結腸との明らかな連続性はなかった。膀胱などの腎泌尿器系臓器との連続性を認めず、尿管拡張や尿路結石も認めなかった。

手術所見

中腹部正中切開にて開腹するに、腹腔内には混濁した腹水の貯留を認め、一部採取して細菌培養検査へ提出した。開腹創のほぼ直下より骨盤腔の方向に向けて約13.5 cm大の腫瘍を認め、腫瘍を腹腔外へ挙上するに、腫瘍はトライツより約30 cmの空腸に連続していた(図2)。腫瘍は空腸内腔との交通を有する粘膜下腫瘍の形態を示し、腫瘍表面が一部破綻して穿孔したものと考えられた。腫瘍を含めて空腸を部分切除し、腫瘍の一部を迅速組織診断検査へ供するに、紡錘形細胞が錯綜・花むしろ状に増殖する消化管間葉系腫瘍を示唆する所見であった。空腸断端

表1 入院時血液生化学検査所見

WBC	16310	/ μ L	Cr	0.81	mg/dL
RBC	421	$\times 10^4$ / μ L	BUN	18	mg/dL
Hgb	13.1	g/dL	Amy	29	U/L
Hct	38.6	%	CRP	3.72	mg/dL
PLT	25.1	$\times 10^4$ / μ L	CK	62	U/L
TP	7.3	g/dL	Na	137	mEq/L
Glu	158	mg/dL	K	4.1	mEq/L
T.Bil	1.4	mg/dL	Cl	101	mEq/L
ALP	201	U/L	Ca	8.6	mg/dL
γ -GT	78	U/L	CEA	< 1.0	ng/mL
LDH	179	U/L	CA19-9	< 5.0	U/mL
ALB	4.5	g/dL	sIL-2R	244	U/mL
ALT	22	U/L	PT	11.8	Sec
AST	19	U/L	aPTT	32.6	Sec

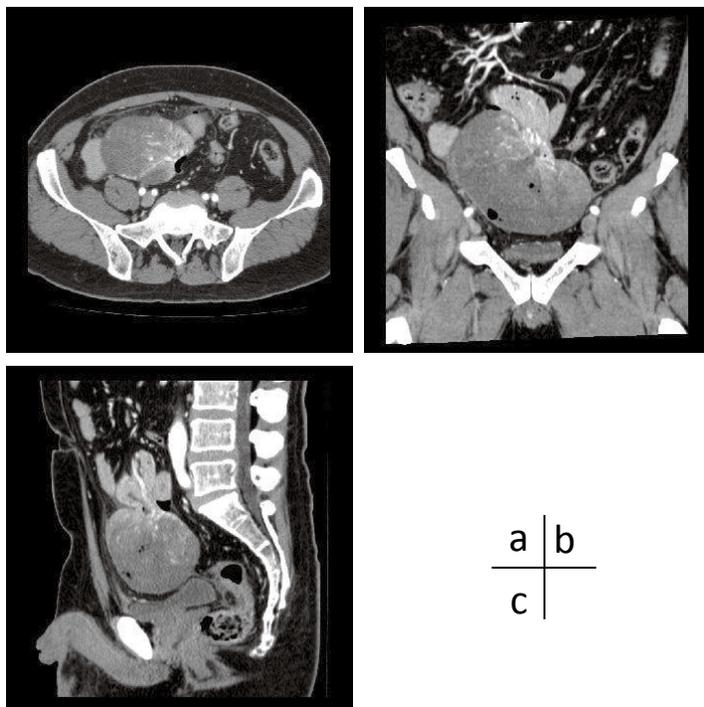


図1 Computed tomography scan revealed a perforated tumor connected to the intestine. 小腸に連続した長径12 cm 強の充実性腫瘍の内部及びその周囲に遊離ガスの存在を示す. (a) axial section, (b) coronal section, (c) sagittal section.

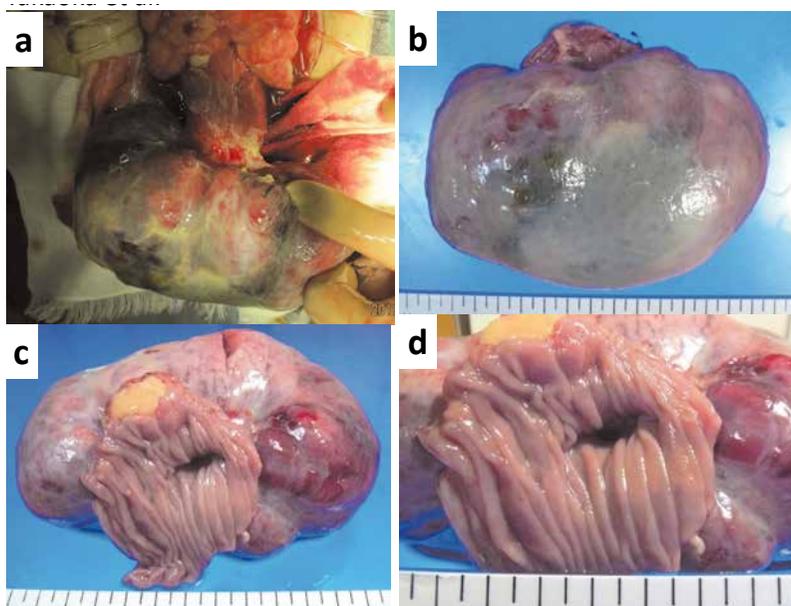


図2 Photographic images of a ruptured tumor with perforated jejunum. (a) 術中腹腔内より拳上した腫瘍は、トライツ靭帯より約30 cm 肛門側の空腸に連続していた. 摘出組織の腫瘍漿膜面(b)及び腸管粘膜面(c). (d) 腸管粘膜面には腫瘍に通じる約5 mm 大の穿孔口が開いていた.

は吸収性モノフィラメント縫合糸を用いて端々吻合した。腹腔内を広く洗浄ドレナージし、ブリーツドレーンを左右横隔膜下及びダグラス窩方向へそれぞれ留置した。閉腹の際、皮下にファイコンチューブ及びペンローズドレーンを留置して手術終了した。手術時間は1時間55分、出血量は約300 mLであった。

病理所見

空腸粘膜に5 mm 大の穿孔が存在し、腫瘤は線維性被膜を有し、一部で小破裂巣が存在した。粘膜穿孔部での腫瘤剖面では腫瘤は白色充実性で出血や壊死巣が存在し、空腸穿孔部から連続的に腫瘍内に壊死による裂隙が形成されていた(図3)。

組織学的に腫瘤は紡錘形細胞が索状に錯綜しながら密に浸潤増殖し、多少の多形性細胞も散見された。免疫組織学的に腫瘍細胞は c-kit 陽性、CD34は一部で陽性で、 α -SMA, S100も陽性細胞が散在していた。核分裂像は 3/50HPF 程度で、MIB-1は約19%の細胞で陽性だった。

明らかな脈管浸潤は認めなかった(図3)。

以上より Gastrointestinal stromal tumor (GIST) の組織像に該当し、Miettinen の分類と modified-Fletcher 分類ではいずれも high risk 相当であった。

経過

術後は集中治療室(ICU)へ入室し、術後5日目に一般病棟へ転室した。同日より流動食の経口摂取を再開した。術後8日目に開腹創皮下の手術部位関連感染(surgical site infection, 以下 SSI)を生じ、創の一部を切開排膿し、洗浄ドレナージを要したが、術後14日目に軽快退院となった。術後1カ月経過した後に PET-CT にて FDG の異常集積のないことを確認し(図4)、術後56日目より imatinib mesylate による術後補助化学療法を開始した。Grade 2以下の眼瞼浮腫・皮膚掻痒などの有害事象を認めたものの、300 mg/day で継続投与できており、術後1年の時点で無再発経過中である。

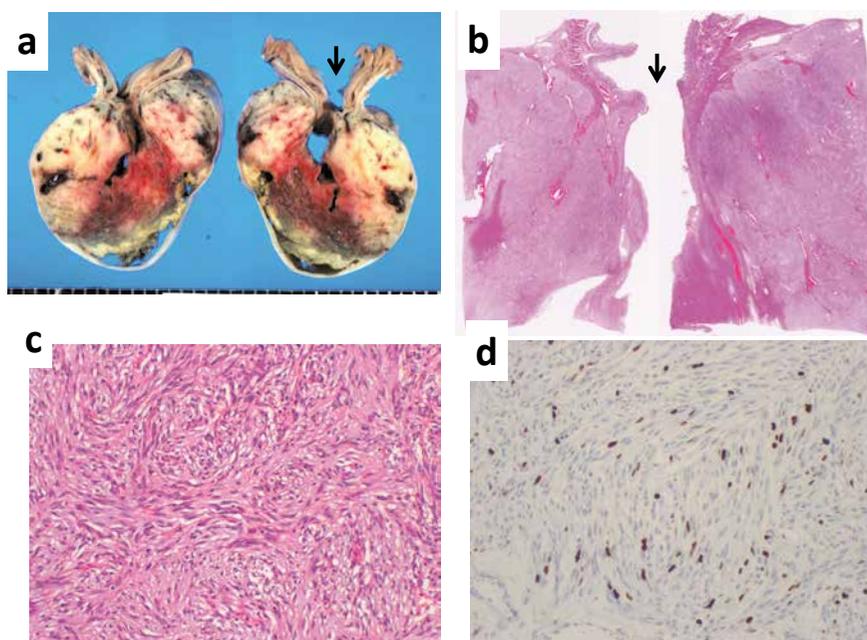


図3 Pathological evidences of a rupture of gastrointestinal stromal tumor. 穿孔部の断面ルーベ像(a)及び H-E 染色切片の弱拡大像(b)。腫瘍は花むしろ状構造を示し(c)、MIB-1陽性細胞は約19%の腫瘍細胞に認めた(d)。

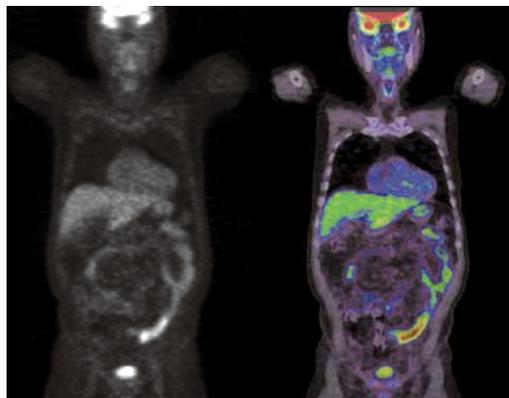


図4 No aberrant accumulation of FDG was observed by post-operative FDG-PET examination.
術後1か月経過後に施行した FDG-PET 検査にて画像的腫瘍残存を認めなかったことを示す。

考察

穿孔性腹膜炎にて発症した GIST の本邦報告例は、2010年に松永らが会議録を除く症例報告として26例の考察を行って以降¹⁾、本症例を加えて35例の論文報告がなされている²⁻⁹⁾。表2に示すように、小腸 GIST の穿孔例が多く、かつその平均腫瘍径は胃や大腸から発生した GIST の平均腫瘍径に比し、小さい傾向にあった。その理由として、小腸腫瘍のスクリーニングが容易ではなく、有症状で初めて診断されることが多いためと考えられる。また、小腸 GIST の方が一般的に悪性度が高く、腸管壁の菲薄化が生じやすいこと、腫瘍が増大するにつれ、腸管内腔と交通を持ち、消化液や細菌感染により腫瘍内部が壊死に陥りやすいことも成因として推察される。年齢や性別、腫瘍径や核分裂像など、患者側背景・腫瘍の組織学的背景と GIST 破裂との関連については特徴的な所見に乏しいが、佐野らの検討では、平均腫瘍最大径が胃・結腸原発に比し、小腸 GIST でやや小型であり、中

には腫瘍径が1 cm の小腸 GIST 穿孔例も見受けられた²⁾。

治療については、穿孔性腹膜炎の治療に準じ、原則的には緊急開腹手術になることが多いと考えられるが、近年はこうした高度進行例に対し、メシル酸イマチニブを用いた術前化学療法を行ったうえで外科的切除を行った症例も散見され、また米国では臨床試験(RTOG 0132/ACRIN 6665)も行われている¹⁰⁻¹²⁾。ただし、穿孔性腹膜炎の程度によってはいたずらに術前化学療法にこだわることなく、全身状態を損ねないように、速やかに外科的切除に踏み切るタイミングを逃さないことが肝要であると考えられる。

また、腫瘍破裂を伴った GIST については、再発の高リスク群として分類されるため、肉眼的治癒切除後も腹膜播種再発を念頭に、イマチニブによる術後補助化学療法及び厳重なフォローアップが必要であり、また摘出組織の c-kit 遺伝子の変異解析も遅滞なく行われることが重要と考える。最近の臨床試験に関する報告が示すように¹³⁾、術後長期間のイマチニブ投与が再発予防及び生存期間延長の効果が得やすいことから、本症例においても、無再発で経過しても術後3年間はイマチニブ投与を継続する治療方針が妥当と思われる。

結語

今回我々は腫瘍破裂による穿孔性腹膜炎を契機に発見された小腸 GIST の1手術症例を経験した。術後イマチニブによる補助化学療法を開始し、術後1年での再発なく経過中であるが、腹膜播種再発の高リスク症例でもあり、今後イマチニブ投与の継続と更なる厳重なフォローアップの予定である。

表2 本邦にて論文報告された穿孔にて発症した GIST 35 例の内訳

局在	胃	小腸	結腸直腸
症例数(%)	5 (14.3)	27 (77.1)	3 (8.6)
男女比	2 : 3	19 : 8	2 : 1
平均年齢	59.7 (59-72)	57.4 (28-82)	65.2 (46-70)
平均腫瘍径(cm)	9.4 (4-17)	6.7 (1-18)	11.7 (6-18)

引用文献

- 1) 松永篤志, 山高浩一, 川口正春, 石川修司, 有澤淑人: 穿孔性腹膜炎を併発した小腸 GIST の 1 例. 日臨外会誌 71: 431-436, 2010
- 2) 佐野文, 国枝克行, 松橋延壽, 田中千弘, 長尾成敏, 河合雅彦: 穿孔性腹膜炎を契機に発見され消化管出血をきたした壁外発育型胃 GIST の 1 例. 日臨外会誌 70: 1981-1986, 2009
- 3) 速水克, 藤田竜一, 村田順, 亀岡信悟: 下血と穿孔性腹膜炎にて発症した小腸 GIST の 1 例. 日本外科学系連合学会誌 34: 205-210, 2009
- 4) 谷口雅人, 福田光子, 小林裕明, 河田聡: 穿孔性小腸 GIST の 1 例. 日本腹部救急医学会雑誌 29: 931-935, 2009
- 5) 宮井博隆, 早川哲史, 谷村愼哉, 田中守嗣, 坪井謙, 佐藤崇文: 腹腔鏡下に切除しえた穿孔性回腸 GIST の 1 例. 日本内視鏡外科学会雑誌 15: 513-517, 2010
- 6) 佐谷徹郎, 渡辺善徳, 島崎二郎, 本橋行, 春日照彦, 中田一郎, 田淵崇文: 消化管穿孔が発見の契機となった小腸 GIST の 1 例. 日本腹部救急医学会雑誌 31: 917-920, 2011
- 7) 篠原祐樹, 三船啓文, 村田年弘, 上塚大一, 宇田征史, 川真田修, 中井肇, 小川敏英: 穿孔を来した空腸 GIST の 1 例. 臨床放射線 57: 1060-1064, 2012
- 8) 尾島英介, 西村元一, 西島弘二, 二上文夫, 中村隆: 穿孔性小腸 gastrointestinal stromal tumor の 1 例. 外科 75: 315-318, 2013
- 9) 正宗克浩, 豊田剛, 鷹村和人, 喜多良孝, 三宮建治: イマチニブが著効し長期完全寛解(CR)を維持している小腸 GIST 腹膜播種再発の 1 例. 四国医学雑誌 69: 89-94, 2013
- 10) Rutkowski P, Nowecki Z, Nyckowski P, Dziewirski W, Grzesiakowska U, Nasierowska-Guttmejer A, Krawczyk M, Ruka W: Surgical treatment of patients with initially inoperable and/or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GIST) during therapy with imatinib mesylate. *Journal of Surgical Oncology* 93: 304-311, 2006
- 11) 平松良浩, 今野弘之, 神谷欣志, 他: Imatinib Mesylate による Neoadjuvant Therapy が有効であった胃 GIST 症例. 癌と化学療法 31: 1219-1223, 2004
- 12) Eisenberg BL, Harris J, Blanke CD, Demetri GD, Heinrich MC, Watson JC, Hoffman JP, Okuno S, Kane JM, von Mehren M: Phase II trial of neoadjuvant/ adjuvant imatinib mesylate (IM) for advanced primary and metastatic/recurrent operable gastrointestinal stromal tumor (GIST): early results of RTOG 0132/ ACRIN 6665. *Journal of Surgical Oncology* 99: 42-47, 2009
- 13) Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, *et al.*: One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. *JAMA* 307: 1265-1272, 2012

A case of ruptured gastrointestinal stromal tumor (GIST) found via acute peritonitis

Munenori TAKAOKA, Naomasa ISHIDA, Yoko HIRABAYASHI, Jiro HAYASHI
Takuya FUKAZAWA, Kaori SHIGEMITSU, Atsushi URAKAMI, Kazuhiro YOSHIDA
Tomoki YAMATSUJI, Kazutaka NAKASHIMA, Ichiro MORITA
Minoru HAISA and Yoshio NAOMOTO

Department of General Surgery, Kawasaki Medical School, 2-1-80 Nakasange, Kita-ku, Okayama, 700-8505, Japan

ABSTRACT A 57-year old man, who had complained of lower abdominal pain since the previous evening, was referred to our hospital with suspected acute appendicitis. Enhanced computer tomography scanning revealed a giant tumor (approximately 13 cm in width) connected to the small intestine and intraperitoneal free air in and around the tumor. The patient was given an emergency open laparotomy, due to a diagnosis of perforated peritonitis caused by a ruptured intestinal tumor. The ruptured tumor was located on the jejunum at 30 cm from the ligament of Treiz and appeared to be a type of submucosal tumor with a connective route to the jejunal lumen. We removed the tumor with the responsible jejunum and the resected tissue was subjected to further pathological examination. The tumor contained histologically infiltrative spindle cells with a mitotic ability of 3/50HPF; immunohistochemical examinations revealed positive c-kit, partially positive CD34, and 19% positive staining of MIB-1 in tumor cells, leading to the final pathological diagnosis of gastrointestinal stromal tumor (GIST) originating in the jejunum. Since this case was classified as a high risk case by the Miettinen risk table, Imatinib administration was given to the patient though postoperative FDG-PET examination showed negative for the existence of residual or metastatic tumor.

Intestine-origin GISTs can be found as a large mass without any symptoms and thus lead to a poor outcome compared to those of stomach-origin. Enlarged GISTs would increase the possibility of rupture before radiographic recognition. Since ruptured GISTs are known to have a high risk of recurrence, we should take a definitive surgical treatment promptly and should give subsequent adjuvant chemotherapy with Imatinib.

(Accepted on June 25, 2014)

Key words : **gastrointestinal stromal tumor, intestinal perforation, acute peritonitis**

Corresponding author
Munenori Takaoka
Department of General Surgery, Kawasaki Medical
School, 2-1-80 Nakasange, Kita-ku, Okayama, 700-
8505, Japan

Phone : 81 86 225 2111
Fax : 81 86 232 8343
E-mail : m-takaoka@med.kawasaki-m.ac.jp