

審査腹腔鏡検査で小腸原発消化管間葉系腫瘍と診断し、imatinibによる治療前に妊娠性温存卵子凍結を行った若年成人の一例

村上 明弘・中野 仁美・川崎ひとみ
藤田 麻美・住浪 義則・田中結美子

山陽小野田市民病院 産婦人科

A young adult patient diagnosed with a gastrointestinal stromal tumor of the small intestine by diagnostic laparoscopy underwent fertility-preserving oocyte freezing before starting imatinib treatment

Akihiro Murakami・Hitomi Nakano・Hitomi Kawasaki
Mami Fujita・Yoshinori Suminami・Yumiko Tanaka

Department of Obstetrics and Gynecology, Sanyo-onoda Municipal Hospital

消化管間葉系腫瘍 gastrointestinal stromal tumor (GIST) は頻度の低い消化管腫瘍であり、そのなかで小腸GISTはその15～23%を占めている。今回、審査腹腔鏡検査で小腸原発腫瘍と診断し、術後にimatinibによる治療を開始する前に妊娠性温存を目的とした卵子凍結を施行した若年成人発症の小腸原発GISTを経験したので報告する。症例は25歳の未婚女性で、腹痛と恶心・嘔吐を伴う骨盤内腫瘍の診断で紹介となった。精査の結果、卵巣腫瘍または消化管由来腫瘍による機械性腸閉塞と診断し、審査腹腔鏡を施行した。小腸原発腫瘍と診断し、小腸部分切除が施行された。腫瘍径および病理組織検査の結果、high grade GISTと診断した。本症例は再発高リスク症例であるためimatinibによる術後補助療法を必要とするが、imatinibは性腺に対する毒性が明らかでないために、治療前に妊娠性温存を目的とした未受精卵子凍結保存を施行した。その後、imatinib内服を開始し、現在まで再発なく経過している。骨盤内腫瘍の場合、婦人科腫瘍以外に腸管由来の腫瘍の可能性も考慮する必要がある。また、若年成人がん患者に対しては妊娠性温存について十分な情報提供を行う必要があると考える。

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are rare, with small intestinal GIST accounting for 15–23% of all cases. Here, we report a case of primary small intestinal GIST in a young adult, in which the patient was differentially diagnosed with an ovarian tumor by diagnostic laparoscopy, and fertility-preserving oocyte freezing was performed before starting treatment with imatinib. The patient was a 25-year-old unmarried woman who was referred for the diagnosis of a pelvic tumor accompanied by abdominal pain, nausea, and vomiting. After a detailed examination, the patient was diagnosed with mechanical ileus due to an ovarian tumor or a tumor of gastrointestinal origin, and diagnostic laparoscopy was performed. The primary tumor was diagnosed as a small intestinal tumor, and partial small intestinal resection was performed. The tumor size and histopathological examination results led to the diagnosis of high-grade GIST. This was a high-risk recurrent case that required adjuvant therapy with imatinib after surgery; however, due to the unclear toxicity of imatinib on the gonads, unfertilized oocyte freezing for fertility preservation was performed before the treatment. Subsequently, oral imatinib was initiated, and the patient has remained free of recurrence to date. In case of pelvic tumors, the possibility of tumors originating from the intestines and gynecological tumors must be considered. In addition, young adult cancer patients must be provided with sufficient information regarding fertility preservation.

キーワード：小腸原発消化管間葉系腫瘍、審査腹腔鏡、妊娠性温存卵子凍結

Key words : gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the small intestine, diagnostic laparoscopy, fertility-preserving oocyte freezing

緒 言

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) は全消化管腫瘍の0.2～0.5%と頻度の低い疾患であり、そのなかで小腸GISTはその15～23%を占めている^{1, 2)}。今回、審査腹腔鏡検査で小腸原発腫瘍と診断し、小腸部分切除

が施行され、腫瘍径および病理組織検査の結果、high grade GISTと診断した未婚の若年成人女性の症例を経験した。再発高リスク群であるために、imatinibによる術後補助療法が必要であるが、本薬剤は性腺に対する毒性が不明であるために、妊娠性温存を目的としてimatinibによる治療開始前に卵子凍結を施行した。化学

療法が必要である小児・思春期・若年がん患者の場合は、使用する薬剤の性腺毒性のリスクを評価し、妊娠性温存について十分な情報提供が必要である。妊娠性温存についての情報提供の内容についても言及したので報告する。

症 例

症例は25歳女性、0妊で性交渉歴なし。初経は13歳、月経周期は不整、治療を必要とする月経困難症はなかった。既往歴・家族歴・アレルギーには特記すべき事項はなかった。下腹部痛を初発症状とし、その後に恶心、嘔吐も出現したため近医内科を受診した。腹部超音波検査で骨盤内腫瘍が認められたために当科へ紹介となつた。

初診時の診察所見では、身長は159.5 cm、体重は47.8 kg、腹膜刺激徵候はなく、腹部超音波検査では子宮の腹側に長径10 cmの囊胞性病変を認め、内部に充実部分を認めた(図1 A)。左卵巣は確認可能であったが、右卵巣の確認はできなかった。骨盤部MRIでは、子宮の前方に $13.5 \times 10.8 \times 11.5$ cmの腫瘍があり、子宮との連続性は認めなかった。T2強調画像では低信号が大部分を占めるが、部分的に不整な高信号の部分が認められた(図1 B)。また、両側卵巣と思わせる像が確認できる

ため(図1 C, D)、卵巣腫瘍は否定できないものの、子宮および卵巣以外の部位から発生した腫瘍であることも考えられた。腹部造影CTでは、小腸が拡張しており、拡張部位から上腸間膜動脈の分枝を含んで螺旋状に変化する構造を認めた(図1 E 矢印)。この変化は腫瘍の直上まで続き(図1 F)、腫瘍の捻転による小腸閉塞の発症が疑われ、消化管由来の腫瘍の可能性が考えられた。腫瘍の周囲の消化管壁の造影効果は維持されていた。血液検査の結果を示す(表1)。軽度の炎症所見を認め、腫瘍マーカーはCA125 57.9 U/mlと軽度上昇し、CA19-9、CEAは正常範囲内であった。また、動脈血ガス検査でアシドーシスは認めなかった。以上の結果をもとに消化器外科との合同カンファレンスを行い、卵巣腫瘍または消化管腫瘍による小腸の機械性腸閉塞と術前診断し、また画像検査および採血検査・血液ガス分析から腸管壊死を強く疑う所見はないために当科での審査腹腔鏡を施行して原発臓器を特定後に根治手術を行う方針とした。

腹腔鏡による手術所見を示す。子宮および卵巣は正常外観であり(図2 A, B)、腫瘍は腸間膜対側より管外性に発育した小腸原発腫瘍であった。腫瘍はその茎部で反時計回りに2回捻転し(図2 C)、うつ血していたが連続する腸管壁に血流障害は認めなかった(図2 C)。

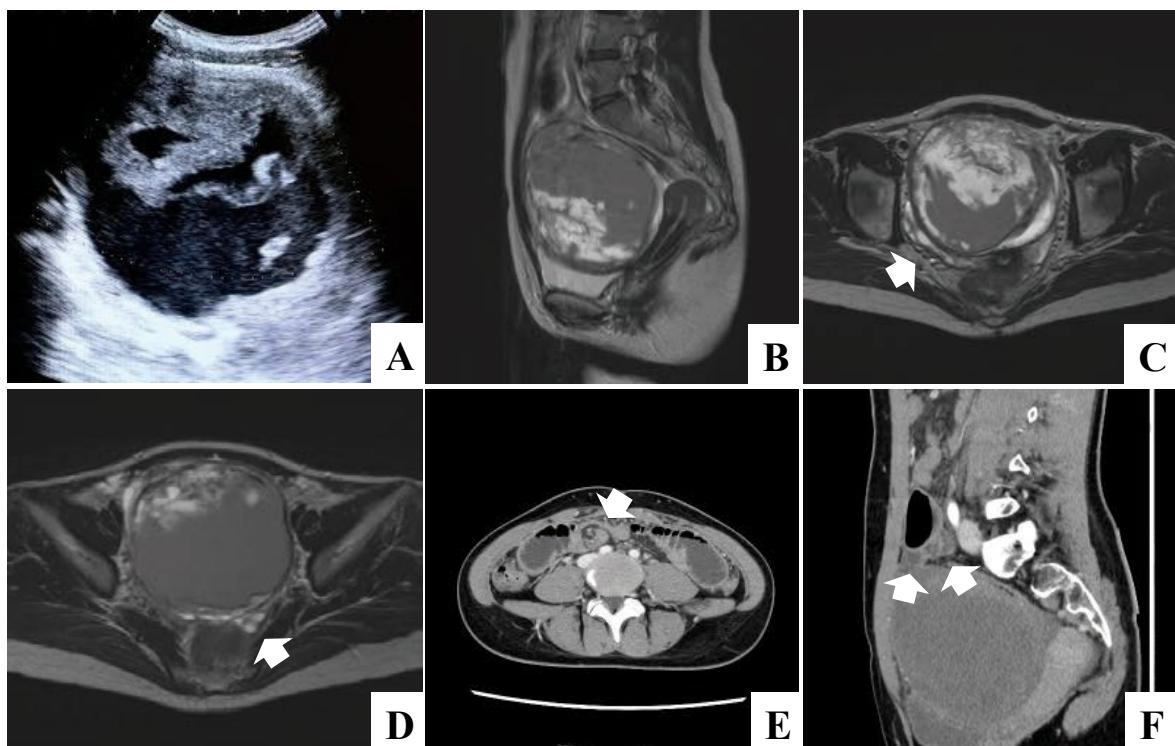


図1 画像所見

- A 経腔超音波検査所見 長径10 cmの囊胞性病変を認め、内部に充実部分を認める。
- B MRI検査 T2強調画像(矢状断) 子宮の前方に $13.5 \times 10.8 \times 11.5$ cmの腫瘍があり、子宮との連続性は認めない。
- C MRI検査 T2強調画像(横断) 矢印は右卵巣。
- D MRI検査 T2強調画像(横断) 矢印は左卵巣。
- E 造影CT検査(横断) 矢印は腸間膜の螺旋状構造を示す。
- F 造影CT(矢状断) 腸間膜の螺旋状構造(矢印)は腫瘍の直上まで存在する。

小腸原発腫瘍と診断し、外科へのコンサルテーション後に開腹手術に変更し、小腸と腫瘍を腹腔外へ誘導し観察したところ、トライツ鞄帯から160 cm肛門側の空腸に発生した長径13 cmの小腸管外性発育腫瘍であることを確認した（図2 D）。小腸捻転を解除し腹腔内に播種がないことを確認して腫瘍を含めた小腸部分切除が施行された。切除標本所見を示す（図3 A）。腫瘍は小腸壁外性に発育し、長径13.5 cmのポリープ状に発育する暗赤色の腫瘍で、赤褐色の液体が貯留した嚢胞を伴っていた。病理組織所見を示す。HE染色では類円形から楕円形の大小不同の高クロマチンの核を有した好酸性の紡

錐状の胞体が錯綜性に増生し（図3 B, C）、一部では出血壊死を認めた（図3 D）。部分切除した小腸断端では腫瘍細胞は陰性であった。免疫組織染色ではC-Kit 染色陽性（図3 E）、Dog1 染色陽性（図3 F）、S100 染色陰性、smooth muscle actin 染色陰性であり、MIB1 labeling indexは1 %であった。腫瘍径は10 cmを超えている小腸原発腫瘍であることよりmodified Fletcher/Joensuu分類に従ってhigh grade GISTと診断した。術後経過は良好であり術後12日目に退院となった。再発高リスク群に該当するため術後補助療法としてimatinib内服が予定されていたが、未婚若年成人であり治療開始前

表1 初診時の血液検査結果

【血液検査】

TP	7.4	g/dL	BUN	15.5	mg/dL	RBC	482	X10 ⁴ /μL
Alb	4.4	g/dL	Cre	0.73	mg/dL	Hb	13.4	g/dL
Tbil	0.83	mg/dL	eGFR	80.3		PLT	29.6	X10 ⁴ /μL
AST	15	U/L	Na	140	mmol/dL	WBC	10270	/μL
ALT	7	U/L	K	3.7	mmol/dL	PT	12.0	sec
LDH	242	U/L	Cl	100	mmol/dL	APTT	31.4	sec
ALP	70	U/L	Glu	94	mg/dL	D-dimer	2.6	μg/ml
γGTP	8	U/L	CRP	9.86	mg/dL	CA125	57.9	U/mL
CK	57	U/L				CA19-9	2.43	U/mL
						CEA	≤0.05	ng/mL

【血液ガス分析】

pH 7.426 PO2 98.7 mmHg PCO2 35.8mmHg BE -0.4mmol/L Lac 1.3 mmol

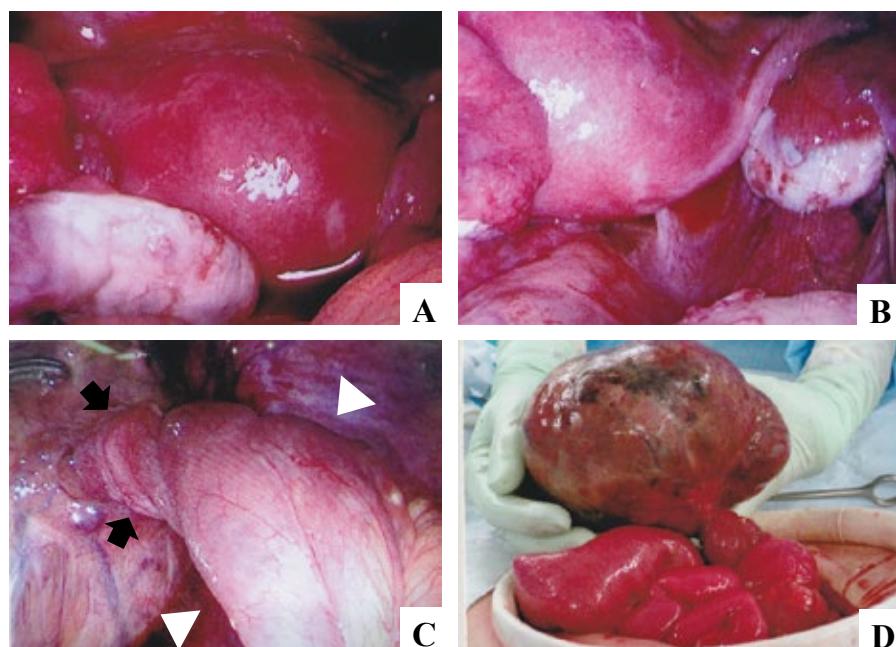


図2 手術時所見

- A 審査腹腔鏡所見 左卵巣が確認できる。
- B 審査腹腔鏡所見 右卵巣が確認できる。
- C 審査腹腔鏡所見 腫瘍（矢頭）はその茎部で反時計回りに2回捻転（矢印）していた。
- D 開腹所見 トライツ鞄帯から160 cm肛門側の空腸に長径13 cmの小腸管外性発育腫瘍を確認した。

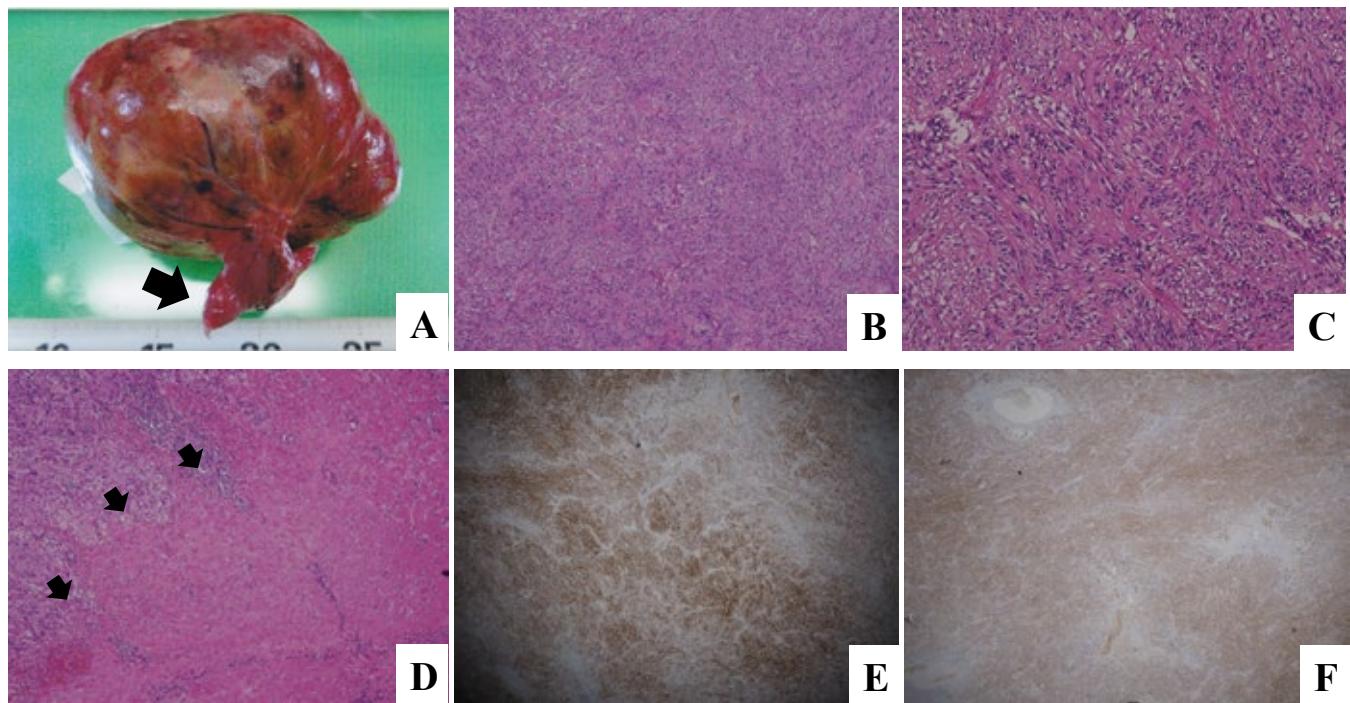


図3 切除組織の肉眼的所見と病理組織所見

- A 脳腫の肉眼的所見 小腸管外性発育腫瘍であることを確認した（矢印は小腸）。
- B 脳腫の病理所見（HE染色40倍）
- C 脳腫の病理所見（HE染色200倍） 高クロマチンの類円形から楕円形で大小不同の核を有した、好酸性紡錘状の脳腫細胞が錯綜して増生している。
- D 一部では壊死部位（矢印）を認める（HE染色40倍）。
- E 脳腫の免疫組織染色所見（C-Kit染色陽性40倍）
- F 脳腫の免疫組織染色所見（Dog1染色陽性40倍）

に妊娠性温存のための卵子凍結について以下の内容で情報提供を行った。①GISTの再発高リスク群属するため、追加治療が必要である、②治療薬であるimatinibは性腺に及ぼす影響が現在のところ不明であり、この治療薬で不妊となる可能性がある、③現在のところ未婚であるため、妊娠性温存の方法として未受精卵子凍結が確立された治療法としてある、④同じ薬剤で治療を行う慢性骨髓性白血病では治療前に未受精卵子凍結保存が考慮される、⑤妊娠性温存を希望されるならば、生殖医療を専門とする医師との連携の上、妊娠性温存実施施設に紹介する。以上の説明内容に対して、患者および家族の強い妊娠性温存の希望と同意があり、妊娠性温存後にimatinib治療を開始することを希望され、妊娠性温存実施施設で術後42日目に未受精卵子凍結保存（回収卵12個を凍結保存）が施行された。術後48日目にimatinibによる治療を開始し、術後1年11か月経過しているが、現在まで再発なく経過している。

考 案

GISTは消化管原発の平滑筋腫や神経鞘腫を含めた間葉系腫瘍の総称であり³⁾、Cajalの介在細胞を起源として発症することが知られている⁴⁾。GISTの原発臓器は胃60～70%、小腸20～30%、大腸や食道では10%以下と

報告されている⁵⁾。胃GISTは検診等で偶然発見されることが多いのに対して、小腸GISTは無症状で経過して腫瘍径が比較的大きくなつてからは腹痛、腹部腫瘍の触知、消化管出血、腸閉塞症状等の非特異的な臨床症状を示すことで発見されることが多い⁶⁾。本症例も腹痛を初発症状として恶心・嘔吐の続発症状が受診の契機となり発見に至った。本症例のように囊胞成分が主体で充実成分が混在するGISTは比較的稀であり、小腸原発は16%と報告されている⁷⁾ことより囊胞成分が主体であることが多い卵巣腫瘍との鑑別が困難になる。実際に卵巣腫瘍の術前診断で手術が実施されたが、手術中に小腸GISTと診断された報告も複数ある⁸⁻¹²⁾。GISTは一般的には充実性腫瘍で、MRIではT1強調で低信号、T2強調で高信号を呈することが多いが、前多らは腫瘍増大に伴う阻血による壊死、腫瘍内出血が原因で囊胞形成すると指摘している¹³⁾。よって、腫瘍内の壊死や出血によって囊胞形成が起きると腫瘍の局在や造影効果等の画像的特徴が不明瞭になり、卵巣腫瘍との鑑別はますます困難になると考えられる。目黒らは骨盤内腫瘍に対する造影CTでの評価によって上腸間膜動脈からの血流支配があれば卵巣腫瘍よりも小腸由来腫瘍であると術前診断できることを報告している¹⁴⁾。本症例でもMRIで両側卵巣が確認できたことに加え、造影CTで小腸の拡張とその拡

張部位から上腸間膜動脈の分枝を含んだ螺旋状構造が腫瘍の近傍まで続いていることを確認していた。これらを踏まえた術前の外科とのカンファレンスにおいて、卵巣腫瘍より小腸由来の腫瘍である可能性があり、さらにGISTの可能性も考慮されていたために、不用意な手術操作や時間の無駄なく手術できた。

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切除断端を陰性とする、③腫瘍の切除端を確保し、関連臓器の機能温存を保ったうえでの臓器部分切除、④系統的リンパ節郭清は不要、が示されている¹⁵⁾。本症例でもGISTの可能性を念頭に置き、腹腔鏡下切除に固執せず開腹手術に移行して腫瘍の愛護的処置のもと小腸部分切除を実施した。GISTの再発リスク評価は腫瘍径と核分裂増に加えて発生部位や局所再発・腹膜播種の強いリスク因子である腫瘍破裂を加えたmodified Fletcher/Joensuu分類が再発高リスク群を効率的に選択する分類法として有用であると報告されている^{16, 17)}。本症例は完全切除は確認できたが、腫瘍径が10 cmを超えており、腫瘍破裂もないがmodified Fletcher/Joensuu分類で再発高リスク群と診断し、imatinibの内服を行う方針とした。再発高リスクGISTを対象として完全切除後3年間あるいは1年間のimatinib内服治療による予後を比較したRCTでは、3年間のimatinib内服群で無再発期間および全生存期間の有意な改善が認められた^{18, 19)}。本症例に關しては生命予後を考えるとimatinibの内服は予後改善には必要であると思われるが、未婚の若年成人であることよりimatinib内服による将来の妊娠性への影響については慎重に考慮すべきである。実際、ASCOが提唱する化学療法および放射線療法による性腺毒性のリスク分類ではimatinib等の分子標的治療薬の多くは性腺毒性リスクは不明とされている²⁰⁾。また、imatinibによる術後補助化学療法を開始する時期に關しては明確ではないが、NCCNガイドラインでは周術期の投与は経口摂取が可能になればすぐに開始することが推奨されている²¹⁾。さらに、日本癌治療学会の「小児・思春期・若年がん患者の妊娠性温存に関する診療ガイドライン」では慢性骨髓性白血病患者に対してimatinib治療開始前にパートナーがいる女性患者では胚（受精卵）凍結保存が推奨されており、パートナーがない女性患者では未受精卵子凍結保存が考慮されるとしている^{22, 23)}。本症例ではimatinib内服による将来の妊娠性に及ぼす影響についてはデータがないこと、同じ治療を行う慢性骨髓性白血病では治療前に未受精卵子凍結保存が考慮されることを保護者同席のもと説明を行った。患者本人と保護者の同意を得て、術後42日目に妊娠性温存実施施設で12個の未受精卵子を凍結保存し、術後48日目と比較的早期にimatinibの内服治療を開始し、現在まで再発を認めていない。

今回、若年成人発症の小腸原発GISTを報告した。囊胞成分が主体の骨盤内腫瘍であれば我々産婦人科医は卵巣腫瘍と診断する傾向に多い。しかしながら他のモダリティ、特に造影CTでの上腸間膜動脈からの血流支配を検討すれば小腸由来腫瘍と術前診断できる可能性がある。また、術前に確定診断できない場合でも積極的な審査腹腔鏡を導入することが低侵襲で確実に診断できると考える。また、術後補助化学療法が必要である小児・思春期・若年がん患者の場合は使用する薬剤の性腺毒性のリスクを評価し、妊娠性温存について十分な情報提供を行う必要があると考える。

本論文にかかわる著者の利益相反：なし

文 献

- 1) DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors: recurrence patterns and prognostic factors for survival. Ann Surg 2000; 231: 51-58.
- 2) Emory TS, Sabin LH, Lukes L, Lee DH, O'Leary TJ. Prognosis of gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors: dependence on anatomic site. Am J Surg Pathol 1999; 23: 82-87.
- 3) Rosai J. Stromal tumors. Ackerman's Surgical Pathology. Eighth edition. St. Louis, Chicago, Mosby-Year Book, 1996: 645-647, 691-693.
- 4) Maeda H, Yamagata A, Nishikawa S, Yoshinaga K, Kobayashi S, Nishi K, Nishikawa S. Requirement of c-kit for development of intestinal pacemaker system. Development 1992; 116: 369-375.
- 5) 岩下明徳, 大重要人, 原岡誠司, 尾石樹泰, 八尾恒良, 菊池昌弘, 渕上忠彦, 朔元則, 今村健三郎. gastrointestinal stromal tumor (GIST) の臨床病理—消化管間葉系腫瘍の概念の変遷とGISTの定義・臓器特異性を中心に. 胃と腸 2001; 36: 1113-1127.
- 6) 藤田淳也, 塚原康生, 菅和臣, 秦信輔, 北田昌之, 島野高志, 佐久間貴彦, 花田正人, 高見元敞. 胃および小腸gastrointestinal stromal tumor 53例の臨床病理学的検討. 日消外会誌 2006; 36: 1-8.
- 7) 奥川喜永, 毛利靖彦, 大井正貴. 囊胞変性を伴った巨大空腸GISTの一例. 日臨外会誌 2007; 68: 985-1989.
- 8) 荘園ヘキ子, 寺井義人, 山下能毅, 安田勝行, 植田政嗣, 植木實, 山田隆司, 森浩志. 卵巣腫瘍, 子宮肉腫と鑑別困難であった小腸gastrointestinal

- stromal tumorの2症例. 日婦腫瘍会誌 2005; 23: 185-190.
- 9) 諸橋一, 山田恭吾, 松浦修, 山崎総一郎, 藤田正弘. 囊胞状形態を呈し卵巣腫瘍と鑑別困難であった小腸gastrointestinal stromal tumorの1例. 日消化会誌 2009; 42: 1737-1742.
- 10) 長谷部圭史, 平松聖史, 佐伯悟三, 岡田楨人, 雨宮剛, 新井利幸. 有茎性に壁外発育し卵巣腫瘍と術前診断した小腸GISTの1例. 日臨外会誌 2012; 73: 1993-1997.
- 11) 松尾彰宣, 久米修一, 田中洋平, 内野良仁, 馬場秀夫, 有馬信之. 術前に卵巣腫瘍と診断された巨大な小腸gastrointestinal stromal tumorの1例. 日外連会誌 2015; 40: 736-741.
- 12) 瀧島輝幸, 江藤誠一郎, 竹内秀之, 松本倫, 平林剛, 河原秀次郎, 小村伸朗. 術前に卵巣腫瘍と鑑別が困難であった小腸Gastrointestinal stromal tumorの1例. 日外連会誌 2021; 46: 662-668.
- 13) 前多力, 山本哲朗, 北島政幸, 渡部智雄, 坂本一博, 鎌野俊紀. 囊胞状形態を呈した空腸GISTの1例. 日臨外会誌 2006; 67: 112-117.
- 14) 目黒誠, 奥雅志, 伊藤竜哉, 高島健, 佐藤卓, 平田公一. 小腸軸捻転を伴った骨盤内小腸GISTの1切除例. 日臨外会誌 2006; 67: 2635-2639.
- 15) 日本癌治療学会. GIST診療ガイドライン2022年4月改訂第4版. 東京: 金原出版, 2022.
- 16) Joensuu H. Risk stratification of patients diagnosed with gastrointestinal stromal tumor. Hum Pathol 2008; 39: 1411-1419.
- 17) Rutkowski P, Bylina E, Wozniak A, Nowecki ZI, Osuch C, Matlok M, Switaj T, Michej W, Wroński M, Gluszek S, Kroc J, Nasierowska-Guttmejer A, Joensuu H. Validation of the Joensuu risk criteria for primary resectable gastrointestinal stromal tumour - the impact of tumour rupture on patient outcomes. Eur J Surg Oncol 2011; 37: 890-896.
- 18) Joensuu H, Eriksson M, Hall KS, Hartmann JT, Pink D, Schütte J, Ramadori G, Hohenberger P, Duyster J, Al-Batran SE, Schlemmer M, Bauer S, Wardelmann E, Sarlomo-Rikala M, Nilsson B, Sihto H, Monge OR, Bono P, Kallio R, Vehtari A, Leinonen M, Alvegård T, Reichardt P. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. JAMA 2012; 307: 1265-1272.
- 19) Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K, Reichardt A, Hartmann JT, Pink D, Ramadori G, Hohenberger P, Al-Batran SE, Schlemmer M, Bauer S, Wardelmann E, Nilsson B, Sihto H, Bono P, Kallio R, Junnila J, Alvegård T, Reichardt P. Adjuvant Imatinib for High-Risk GI Stromal Tumor: Analysis of a Randomized Trial. J Clin Oncol 2016; 34: 244-250.
- 20) ASCO Guidelines Data Supplement. Fertility Preservation for Patients with Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. 2013. https://ascopubs.org/action/downloadSupplement?doi=10.1200%2FJCO.2013.49.2678&file=DS_JCO.2013.49.2678.pdf [2025.09.05]
- 21) National Comprehensive Cancer Network. Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST) NCCN. <https://wiki.shawnyu.org/lib/exe/fetch.php?media=public:nccn:gist.pdf> [2025.09.05]
- 22) 日本癌治療学会. 小児, 思春期・若年がん患者の妊娠性温存に関する診療ガイドライン. 東京: 金原出版, 2017.
- 23) Palani R, Milojkovic D, Aupperley JF. Managing pregnancy in chronic myeloid leukaemia. Ann Hematol. 2015; 94 Suppl 2: S167-176.

【連絡先】

村上 明弘

山陽小野田市民病院産婦人科

〒 756-0084 山口県山陽小野田市東高泊 1863-1

電話 : 0836-83-2355 FAX : 0836-83-0377

E-mail : murakamia75377824@hotmail.com