

転移・再発を繰り返す GIST に対し STI571 が奏効した 1 例

奈良県立医科大学第 1 外科

藤本 平祐 高 濟峯 内藤 彰彦
武内 拓 中島 祥介

症例は初回手術時 59 歳の男性で、腹部腫瘤を主訴に当院を受診。1996 年 S 状結腸原発消化管間葉系腫瘍と診断し切除したが、転移・再発を繰り返し、約 5 年間で合計 10 回腫瘍摘出術を行った後、腫瘍の再発を来した。摘出標本の病理組織学的所見、免疫染色で c-kit 陽性の gastrointestinal stromal tumor (GIST) であった。手術不能のため、慢性骨髄性白血病に対する新しい治療薬である STI571 (Imatinib mesylate) を 2001 年 7 月から投与した (400mg/日)。CT で再発巣、肝転移巣ともに著明な腫瘍縮小効果が見られ、新たな病変は出現しなかった。副作用は軽微であり、臨床症状は劇的に改善した。STI571 治療開始後 9 か月後の現在、元気に通院中である。

はじめに

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) は、ヒト消化器間葉系腫瘍で最もよく見られる疾患である。GIST は従来、抗癌剤化学療法・放射線治療の効果は不十分であり、手術治療による摘出のみが効果的な治療とされてきた¹⁾が、転移・再発を繰り返す場合、治療に難渋する。

今回、我々は転移・再発を繰り返し、約 5 年間で合計 10 回腫瘍摘出術を行った後、腫瘍の再燃を来した症例に対して、慢性骨髄性白血病 (chronic myeloid leukemia; CML) に対する新しい治療薬である tyrosine kinase 阻害剤 STI571 (Imatinibmesylate, Gleevec/Gleevec or CGP57148, Novartis Pharmaceuticals, Basel, Switzerland)²⁾⁻⁴⁾を投与し、著明な腫瘍縮小効果をみたので報告する。

症 例

患者：64 歳 (初回手術時 59 歳), 男性

主訴：腹部腫瘤

家族歴：特記事項なし。

既往歴：7 歳時に肋膜炎。43 歳時より尋常性乾癬，49 歳時より糖尿病，高血圧症，55 歳時に右視床脳梗塞を指摘され現在も加療中。

現病歴：1995 年 4 月頃より、左下腹部に約 5cm 大の腫瘤を触知していたが放置していた。10 月に 40 の発熱を認め、近医を受診した。精査の結果、小腸壁

から発生した肉腫を疑われ、1996 年 1 月当院を受診し、超音波ガイド生検により平滑筋肉腫と診断され、2 月に入院した。入院後、CT・MRI・血管造影の結果、S 状結腸あるいは小腸原発の径 10cm 大の平滑筋肉腫と診断し、初回手術を 1996 年 3 月に行った。S 状結腸原発で空腸を巻き込む径 10cm 大の腫瘍、および脾臓・大網に径 4.5cm, 3cm 大の播種性転移巣、肝転移 (S 8) を認めた。S 状結腸切除・空腸部分切除・脾摘・大網腫瘍摘出・肝腫瘍エタノール注入を行った。退院後、経過観察を続けていたところ、転移・再発を繰り返し、

- 2 回目 (1997 年 6 月：大網・小腸間膜・腹壁)，
- 3 回目 (1997 年 11 月：左腹腔内・左横隔膜下・両腎頭側・下大静脈背側)，
- 4 回目 (1998 年 12 月：肝 (S7, 8)・胃底部背側・十二指腸下行脚・空腸間膜対側・トライツ靱帯近傍)，
- 5 回目 (1999 年 8 月：S 状結腸間膜・膀胱右上部・恥骨上)，

- 6 回目 (1999 年 11 月：小腸間膜・後腹膜)，
- 7 回目 (2000 年 7 月：小腸間膜・腎上極)，
- 8 回目 (2000 年 10 月：肝 (S7)・後腹膜・腹壁)，
- 9 回目 (2001 年 2 月：右上腹部・後腹膜・腸骨窩)，
- 10 回目 (2001 年 5 月：腹壁・右腎背側)

の転移・再発に対して、虫垂・上行結腸・胆嚢・結腸間膜・空腸・肝・後腹膜・腹壁の合併切除を伴う腫瘍摘出術を行った。第 6 回目手術まで (2000 年 5 月時点) の経過は、以前報告している⁵⁾。

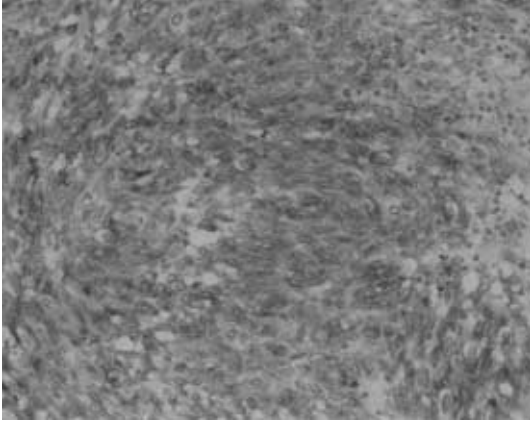
病理組織学的検査の結果

HE 染色では、類円形の核をもつ紡錘形の細胞が索

<2002 年 7 月 24 日受理> 別刷請求先：藤本 平祐
〒580 0044 松原市田井城 1 1 12 市立松原病院
外科

状に配列し、渦巻き状の配列も見られた。また、各視野で 2~3 個の核分裂像を認めた。

Fig. 1 Tumor cells were positive for CD117 (CD117 stain $\times 200$)



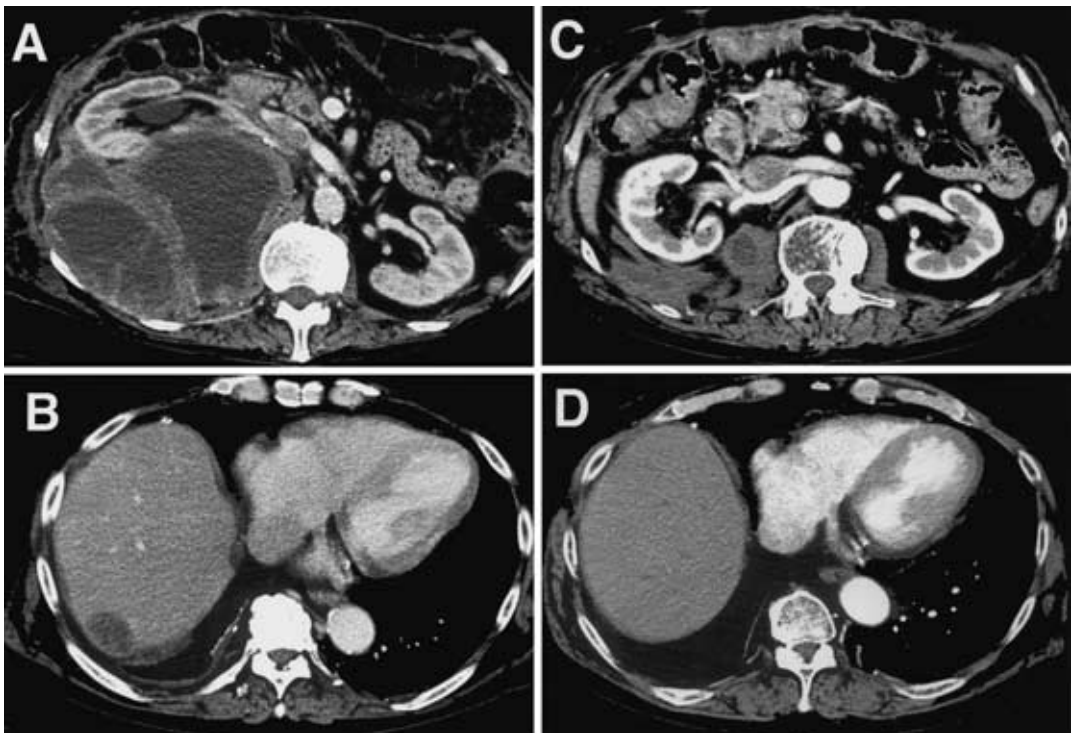
免疫組織染色では、CD117 陽性 (Fig. 1)、非上皮性のマーカーである CD34、Vimentin が陽性、筋原性のマーカーである α -Smooth Muscle Actin、Desmin が陰性、神経原性のマーカーである S100 が陰性であった。

腫瘍は浸潤傾向が強く、7 回目手術頃から、嚢胞状となるとともに急激に巨大化しており、悪性度を増してきているものと考えられた。

2001 年 6 月から、再び急速に右側腹部腫瘍が増大するとともに、発熱を認め再入院した。入院後、腫瘍穿刺で膿状排液を認め、CT で右側腹部中心に浸潤性の巨大嚢胞性腫瘍と転移性肝腫瘍を認めた (Fig. 2A, B)。腹壁からは膿状排液が瘻孔を通じて多量に排出されていた。また、腫瘍の神経圧迫による右下肢の疼痛も見られた。以上の経過から、外科的治療の限界と考えられ、患者も手術を拒否した。

既知の抗癌剤治療もしくは放射線治療は有効でないこと、腫瘍の進展が急速になってきていること、病理

Fig. 2 Abdominal CT showed giant retroperitoneal tumors and metastatic liver tumor (Fig. 2A, B) before STI571 therapy. After 9 months of treatment with STI571 therapy (Fig. 2C, D) the retroperitoneal masses were smaller and the metastatic tumor disappeared.



組織学的検査の結果, Joensuu ら⁶⁾の報告, 海外での治験結果報告をふまえて, 奈良県立医科大学の倫理委員会承認とともに, 十分なインフォームド Consent のもとで, 2001年7月から *c-kit* の tyrosine kinase inhibitor である STI571 の投与を開始した。初期投与量は 400mg/日と設定した。有害事象の評価は, 1~2週ごとに末梢血血液検査・生化学的検査を行い, 有効性の評価は CT で行った。

服薬3週後に軽度の下痢 (grade 1) を認めたため, 300mg/日と減量した。その他の副作用は認めなかった。主病変および転移性肝腫瘍のサイズを最大径×直交径で測定したところ, STI571 投与前は, おのおの 270.8cm², 7.1cm² であったのに対し, 投与4カ月後, 68.2cm² (25.2%), 2.2cm² (30.8%), 7カ月後には 24.7cm² (9.1%), 消失 (0%) と著明に縮小していた。嚢胞壁は被薄化し, 境界明瞭となった (Fig. 2C, D)。新たな病変の出現を認めず, 下肢痛や膿状排液も完全に消失した。Performance status は 1 (indicating the presence of cancer-related symptoms) から 0 (normal) に改善した。STI571 治療開始後9か月後の現在, 元気に外来通院中である。

考 察

消化管粘膜下層から筋層にかけて発生する紡錘形細胞からなる間葉系腫瘍 (gastrointestinal mesenchymal tumor: GIMT) は, 組織学的に多分化能を有し間葉系組織からなる腫瘍として近年提唱された概念である。GIMT は GIST, 筋原性腫瘍, 神経性腫瘍の3種類にほぼ分類され, 現在, GIST は筋原性腫瘍, 神経性腫瘍を含まない独立した腫瘍として認識されている。GIST の大部分が Cajal cell 由来の腫瘍であり, proto-oncogene *c-kit* の遺伝子産物である *c-kit* と呼ばれる tyrosine kinase 活性をもつ増殖因子受容体を発現している。また, GIST は *c-kit* の exons11 に変異を高率に認め, この機能獲得性変異が病因や悪性度に中心的な役割を演じており, 家族性 GIST 患者でも *c-kit* 遺伝子異常が認められたことが報告されている⁷⁾⁻⁹⁾。

今回の症例では, CD117 陽性, CD34 陽性, Vimentin 陽性, α -Smooth Muscle Actin 陰性, Desmin 陰性, S100 陰性であった。また, 臨床的にも再発・転移を繰り返し悪性度が高いと考えられた。

さまざまな疾患が遺伝子の異常によってもたらされることが判りつつあり, 原因の異常遺伝子が特定された疾患に対する分子標的治療が始められてきている。その原因遺伝子を分子標的として作用する薬剤の開発

が急速に進み, STI571 (Imatinib mesylate) が開発された。STI571 は分子標的に作用するべく, Druker ら^{2,3)}によって, 1996年にコンピュータで設計開発された 2-phenylaminopyrimidine 類の化合物の経口薬であり, CML の原因である染色体転座 (t9:22) による異常遺伝子 PH+ (フィラデルフィア染色体陽性) を活性化している BCR-ABL tyrosine kinase を選択的に阻害するものである。STI571 は, ABL, PDGF-R (血小板誘導性増殖因子受容体) や *c-kit* の tyrosine kinase をも低濃度で選択的に阻害するため, これらが原因遺伝子である難治性の軟部腫瘍 (GIST を含む) や小細胞肺癌, 脳腫瘍, 前立腺癌, 乳癌に対する治験も海外で進行中である。

本症例は, 転移・再発を繰り返し, 約5年間で合計10回, その都度, 肉眼的には根治的に腫瘍摘出術を行ったが徐々に増殖のスピードが増し, 手術を含めた従来の治療では効果が期待できない状況であった。今回, 再発腫瘍に対し STI571 の投与により, 腫瘍を著しく縮小させるとともに, 臨床症状の改善を得た。副作用は軽微で十分に耐えうるものであった。

問題点としては, 保険適応でないため海外からの個人輸入である経済的な負担, 長期投与における合併症が不明なこと, いつまで続けるかが不明なこと, 薬剤耐性の可能性などが考えられるが, 治験結果をはじめとした症例の蓄積により, 解決されることを期待している。

今回の症例は GIST に対する治療薬としての STI571 の有用性を示している。今後, STI571 投与が転移・再発を伴う GIST に対する治療の第1選択となることが示唆された。

文 献

- 1) 栗田 啓, 高嶋成光, 久保義郎ほか: 胃平滑筋肉腫 19例の臨床病理学的検討。日消外会誌 30: 2134-2139, 1997
- 2) Druker BJ, Tamura S, Buchdunger E et al: Effects of a selective inhibitor of the Abl tyrosine kinase on the growth of Bcr-Abl positive cells. Nat Med 2: 561-566, 1996
- 3) Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ et al: Efficacy and safety of a specific inhibitor of the Bcr - Abl tyrosine kinase in chronic myeloid leukemia. N Engl J Med 344: 1031-1037, 2001
- 4) Buchdunger E, Cioffi CL, Law N et al: Abl protein-tyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits in vitro signal transduction mediated by *c-kit* and platelet-derived growth factor receptors. J Phar-

- macol Exp Ther 295 : 139 145, 2000
- 5) 武内 拓, 久永倫聖, 辰巳満俊ほか : 頻回の再発巣切除後長期生存している S 状結腸原発 Gastrointestinal Stromal Tumor の 1 例 . 日臨外会誌 61 : 162 167, 2000
- 6) Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M et al : Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. N Engl J Med 344 : 1052 1056, 2001
- 7) 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
- 8) Nishida T, Hirota S, Taniguchi M et al : Familial gastrointestinal stromal tumors with germline mutation of the KIT gene. Nat Genet 19 : 323 324, 1998
- 9) Taniguchi M, Nishida T, Hirota S et al : Effect of c-kit mutation on prognosis of gastrointestinal stromal tumors. Cancer Res 59 : 4297 4300, 1999

STI571 in a Patient with Metastatic and Unresectable Gastrointestinal Stromal Tumor

Heisuke Fujimoto, Saiho Ko, Akihiko Naito, Taku Takeuchi and Yoshiyuki Nakajima
First Department of Surgery, Nara Medical University

A 59-year-old man admitted with gastrointestinal stromal tumor (GIST) repeatedly developed recurrent tumors at different abdominal sites with liver metastasis after initial surgery in March 1996. We conducted 9 incisions to excise these tumors. In June 2001, several new intraabdominal tumors and liver metastases progressed in size and number, as documented by computed tomography (CT) Tumor cells stained positive for c-kit CD117. STI571 (imatinib mesylate) is a competitive inhibitor of tyrosine kinases, including BCR-ABL, KIT, and PDGF-R, that is currently used to treat chronic myelogenous leukemia. We started STI571 treatment for metastatic and unresectable GIST. After 9 months of treatment, CT showed that tumors had decreased to less than 10% in size and the metastatic liver tumor had disappeared. No new lesions appeared. As of May 2002, tumors at all sites continued to respond positively to treatment and the patient remains clinically well.

Key words : GIST, c-kit, STI571

[Jpn J Gastroenterol Surg 35 : 1839 1842, 2002]

Reprint requests : Heisuke Fujimoto The Department of Surgery, Matsubara Municipal Hospital
1 1 12 Taijoh, Matsubara City, 580 0044 JAPAN