

メシル酸イマチニブが著効した高度進行胃 gastrointestinal stromal tumor の 1 例

公立長生病院外科, 千葉大学医学研究院先端応用外科*

間宮 俊太 阿部 恭久 笹川 真一
指山 浩志 立石 順久 落合 武徳*

症例は 82 歳の男性。全身倦怠感を主訴に 2002 年 4 月近医を受診。高度貧血を指摘され、5 月 23 日当科紹介受診、同日精査目的で入院となった。上部消化管内視鏡検査にて胃体部に潰瘍を有する巨大粘膜下腫瘍を認め、腫瘍の生検結果は GIST, uncommitted type であった。CT では胃体部に巨大な tumor を、肝臓に巨大な転移性腫瘍、腹腔内に腹膜播種と思われる mass を広範囲に認め、手術不能と考え、在宅中心静脈栄養を行っていた。生検組織を再評価すると c-kit 陽性であったため、2002 年 9 月 24 日よりメシル酸イマチニブの投与を開始した (300mg/日)。投与約 4 週後の CT では主病巣、すべての転移巣にて著明な縮小を認め (縮小率 90%)、新たな病変の出現も認められず PR と判断した。副作用として間質性肺炎が出現し、いったん投与を中止したが、ステロイドパルス療法にて速やかに改善したため、ステロイドを併用しつつ投与を再開、現在も外来にて投与継続中である。

はじめに

消化管に発生する間葉系腫瘍は従来、平滑筋性腫瘍または神経原性腫瘍と診断されてきた。しかし、今日の電子顕微鏡や免疫組織化学的研究の進歩により、その多くは平滑筋細胞、神経細胞へもはっきりとした分化を示さないものが大半を占めている事が判明し、gastrointestinal stromal tumor (GIST) と総称されるようになってきた。GIST に対する治療法としては外科的切除が一般的で既存の化学療法は無効との報告が多い¹⁾²⁾。今回われわれは高度進行した胃 GIST にメシル酸イマチニブが著効した 1 例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：82 歳，男性

主訴：全身倦怠感

既往歴：慢性胃炎

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：2002 年 4 月全身倦怠感出現し、4 月 19

日に近医受診し高度貧血 (RBC $392 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb 7.2g/dl, Hct 24.7%) を指摘された。鉄剤内服するも貧血増悪、また BUN/Cr 比の上昇も進行したため消化管出血疑いにて、5 月 23 日当科紹介受診となり、同日精査目的で入院となった。

入院時現症：眼瞼結膜に貧血を認めた他は所見を認めなかった。

入院時血液検査所見：RBC $246 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb 5.8g/dl, Hct 18.9% と著明な貧血を認めた他は特に所見を認めなかった。

上部消化管内視鏡：胃体中～上部大彎に中心潰瘍を有する巨大な粘膜下腫瘍を認めた (Fig. 1A)。

腹部超音波検査：胃大彎側に壁外性に発育する巨大腫瘍を認め、右横隔膜下、モリソン窩に低エコー領域を認めた。またリンパ節 No. 3, 12 の腫脹、腹水を認めた。

腹部 CT 検査：胃体上部大彎に最大径 9cm の巨大な腫瘍を認めた (Fig. 1B)。また、右横隔膜下に肝臓を圧排するような最大径 15cm の巨大な転移性腫瘍 (Fig. 1B)、モリソン窩に low density lesion を認めた (Fig. 1C)。

Fig. 1 On admission, endoscopic findings showed an ulcer on a large submucosal tumor in the stomach (A) Abdominal CT scan showed a protruding lesion of approximately 9 cm at the lumen of gastric body and multiple disseminated tumors in the abdominal cavity (B, C)

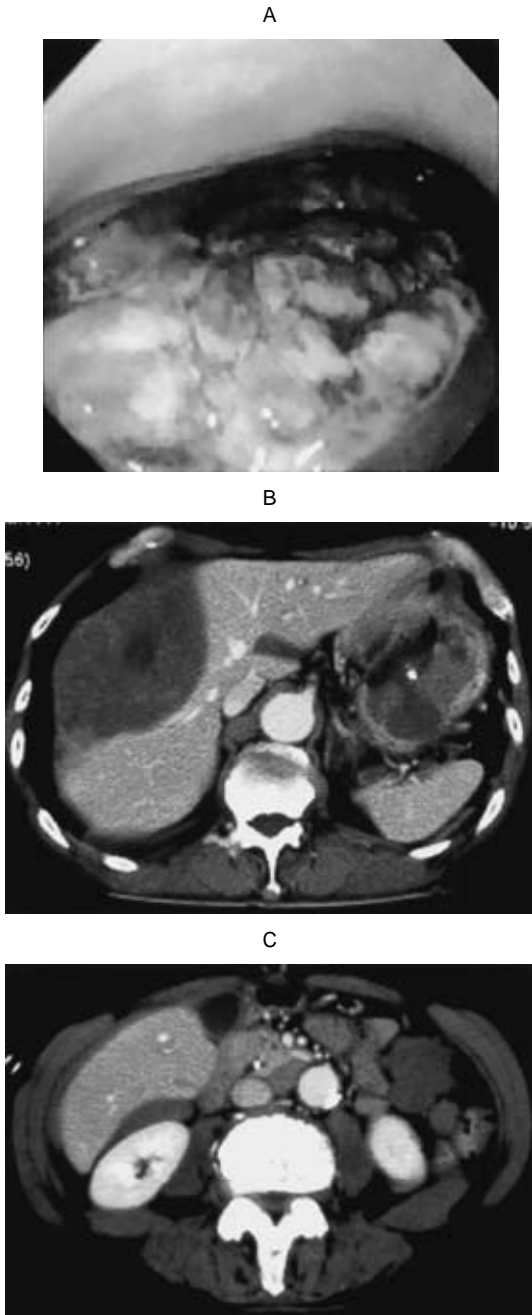
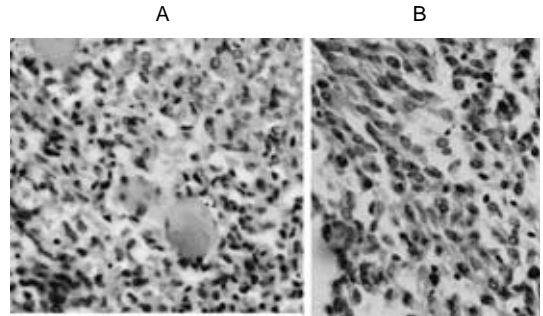


Fig. 2 Histological findings of biopsied specimen
A : H.E.(× 400) : Spindle shaped cells which had small hyperchromatic nucleus were revealed B : c-kit (× 400) : Positive findings in the spindle cells

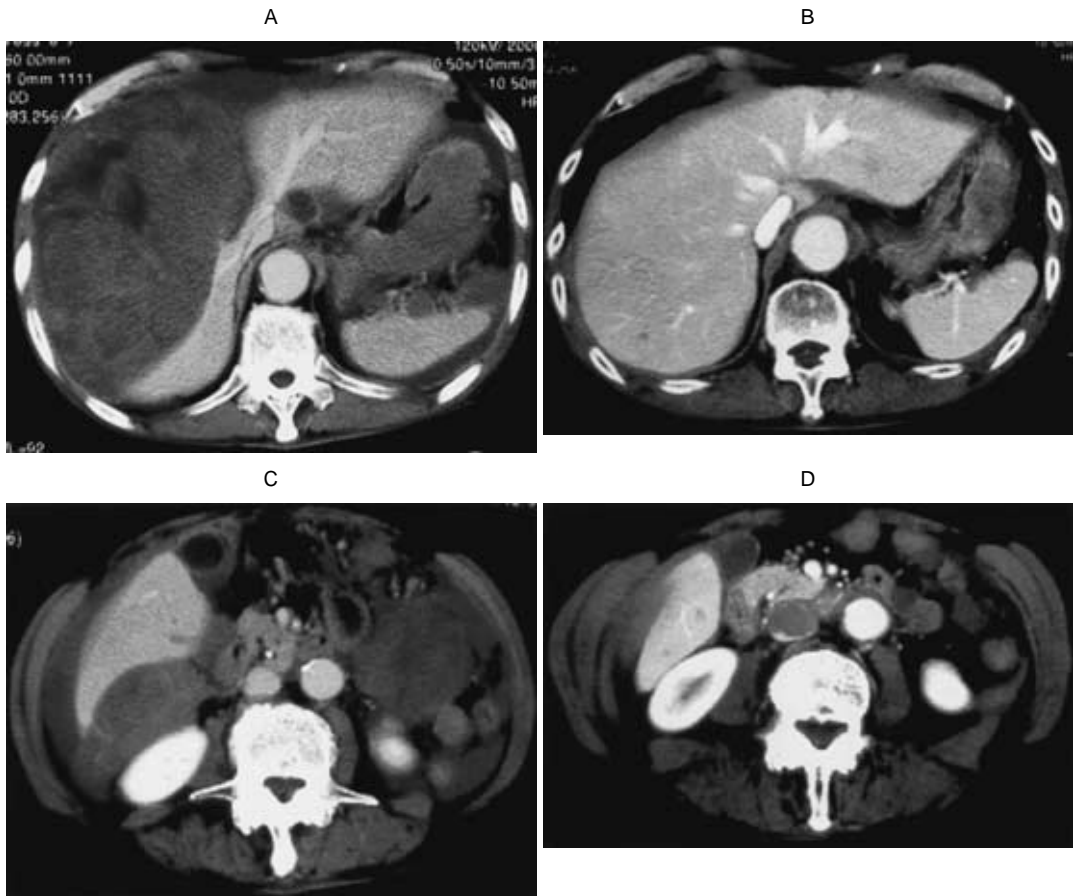


病理組織検査：上部消化管内視鏡検査における生検組織は上皮性の構造は示さず，小型で hyperchromatic な核を有した類円形，紡錘形の細胞が密に増殖していた (Fig. 2A) . 特殊免疫染色にて，CD34(-)，c-kit(+) (Fig. 2B) ，SMA(-) ，S-100(-) ，NSE(+) ，Vimentin(+) ，PAS(-) であったため，Rosai 分類における uncommitted type の GIST と診断した .

入院後経過：入院後絶食・中心静脈栄養管理としていたが，4日目に大量吐血した . 内視鏡的に止血を施行し，その後は吐血なく輸血にて貧血は改善された . しかし，進行度・年齢より手術適応は無いものと判断されたため，在宅中心静脈栄養を選択し，7月13日退院となった .

上部消化管内視鏡検査における生検組織を再評価してみると c-kit が陽性であったためメシル酸イマチニブの投与を検討した . しかし現在 GIST に対しては保険適応が無く，患者の自己負担が非常に大きくなるため，外来にて十分な informed consent を行ったうえで9月24日より300mg/日にて投与開始した . 10月22日，投与約4週後の腹部CT検査では腫瘍は転移巣，主病巣ともに著明な縮小を認めた . 主病巣は縮小率90%，右横隔膜下に肝を圧排するように存在していた転移巣は縮小率87%(Fig. 3A, B) ，モリソン窩の転移巣は縮小率90%を示し (Fig. 3C, D) ，新たな病変の出現も認められなかった事から PR と判断した . 上部

Fig. 3 Before IMATINIB MESYLATE therapy (Fig. 3A, C) Abdominal CT showed giant metastatic liver tumor and many disseminated tumors in the abdominal cavity. After 4 weeks of treatment (Fig. 3B, D) main tumor and every metastatic tumor were all dramatically reduced (reduction rate of 90%)



消化管内視鏡検査では、胃体上部大彎に巨大潰瘍を伴って存在していた腫瘍は消失し、わずかに小潰瘍伴う隆起として存在するのみであった (Fig. 4). 自覚症状としては腹部膨満感、全身倦怠感が著明に改善し、普通食の経口摂取が可能となった。有害事象は投与初期は全く認められなかったが、投与5週後に Grade3 の間質性肺炎と Grade2 の腎傷害が出現したため、内服を中止しステロイドパルス療法を行ったところ速やかに回復した。その後、肺炎の再発、他の副作用を認めなかったことから、11月18日よりプレドニンを併用しつつ200mg/日に減量し再投与を行った。現在も外来に

て投与継続中である (Fig. 5).

考 察

現在、GIST に対する治療は外科的治療が中心であり^{1,2)}、実際、胃 GIST の 2001 年本邦報告例 102 例を検討すると、初回治療としては全例外科的治療が施行されており、再発時の治療も外科的治療が中心であった。Pierie ら³⁾は切除可能と判断された GIST 69 例について外科的治療を施行したところ、治癒切除であっても3年生存率 54%、5年生存率 42%、非治癒切除であると3年生存率 13%、5年生存率 9% であると報告している。また、既存の化学療法で有効なものは無いとの報告も多

Fig. 4 Before treatment (Fig. 4A) endoscopic findings showed a big ulcer on a huge submucosal tumor which was more larger than that on admission. After 4 weeks of treatment (Fig. 4B) the tumor was greatly reduced.

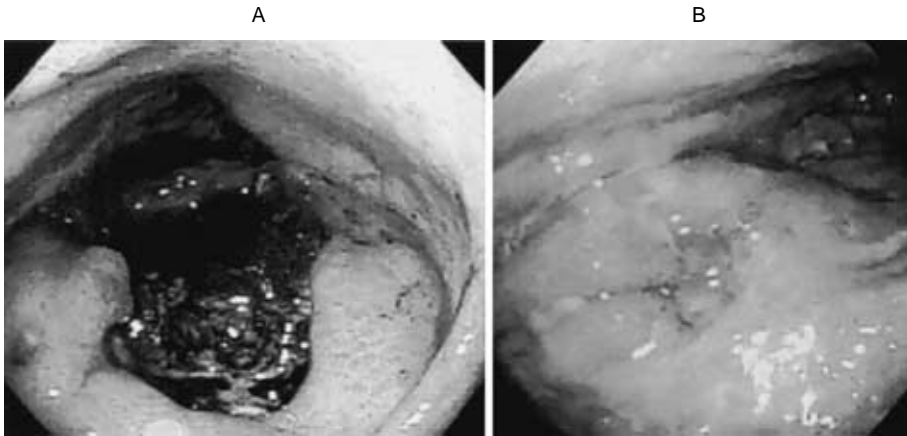
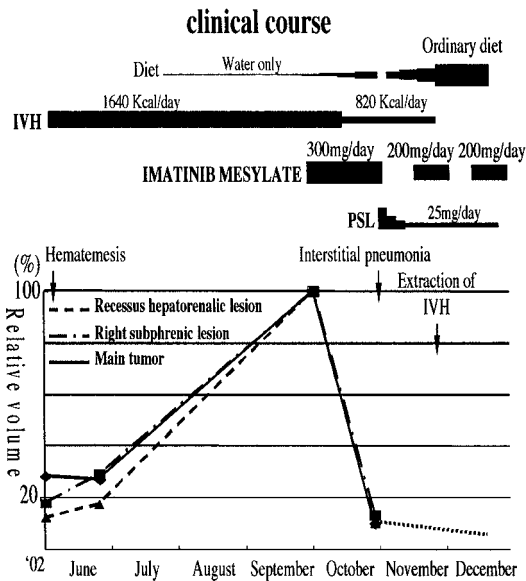


Fig. 5 The main tumor and all disseminated tumor had all dramatically reduced after 4 weeks of treatment (reduction rate of 90%) Interstitial pneumonia was observed, but it was immediately improved by steroid-pulse-therapy. Because of the treatment, the patient was able to have a meal and the quality of life was greatly improved. IVH ; intravenous hyperalimentation, PSL ; prednisolone



く認められるが^(1,2), Edmonson ら⁴⁾は切除不能進行 GIST 21 例 に対して Dacarbazine, Mitomycin, Doxorubicin, Cisplatin を用いた化学療法を施行したところ, Objective Regression が得られたのは 1 例 (4.8%) のみであり, 3 年生存率 18% , 5 年生存率はないと報告している .これらの報告は既存の治療法の限界を示していると考えられた .

GIST 治療にメシル酸イマチニブが用いられるきっかけとなったのは, Hirota ら⁵⁾によって GIST に癌原遺伝子 c-kit が発現していると報告されたことによる .c-kit 遺伝子はヒトの 4 番染色体 4q12 に存在し, その遺伝子産物である c-kit は stem cell factor の受容体で 1 回膜通過型のレセプター型チロシンキナーゼ・タイプ III に属し, 活性化されると細胞の分化, 増殖を引き起こす⁶⁾. また, Hirota ら⁵⁾は GIST における c-kit には高率に遺伝子変異が認められ, そのためその遺伝子産物であるレセプターチロシンキナーゼ(KIT)はリガンドによる刺激が無くても活性化してしまうという機能獲得性突然変異が高率に見られることも明らかにした . このため, このチロシンキナーゼ, あるいはそれより下流のシグナル伝達を抑制出来れば GIST の増殖を抑えられると考えられた⁷⁾.

もともとメシル酸イマチニブは BCR-ABL チロ

シンキナーゼを阻害するようにデザインされた分子標的薬剤であったが、BCR-ABLの他にもPDGF(Platelet-deprived growth factor)受容体と*c-kit*のチロシンキナーゼも抑制すると報告され⁹⁾、GISTへの利用が検討された。そして2001年、Joensuuら⁹⁾により、再発を繰り返し治療に難渋していた*c-kit*陽性GISTにメシル酸イマチニブが著効したと報告され、一躍脚光を浴びることとなった。そしてDemetriら¹⁰⁾により、切除不能高度進行または転移GIST 147例に対しメシル酸イマチニブを投与し50%を越える症例にPRを得たと報告され、近年さらに注目を集めている。今後長期に使用した結果をさらに検討する必要があると思われるが、本症例においてはQuality of lifeの著明な改善が認められ、メシル酸イマチニブがGISTの治療に非常に有効である可能性が示唆されたと考えられた。

文 献

- 1) 河合 純, 笠井保志, 藤原道隆ほか: 上部消化管間葉系腫瘍の悪性度診断と治療方針. 消化器科 34 : 316 321, 2002
- 2) 大谷吉秀, 吉川俊治, 久保田哲朗ほか: GIST(gastrointestinal stromal tumor) の治療. 胃と腸 36 : 1169 1175, 2001
- 3) Jean-Pierre Pierie EN, Choudry U, Muzikansky A et al : The effect of surgery and grade on outcome of gastrointestinal stromal tumors. Arch Surg 136 : 383 389, 2001
- 4) Edmonson JH, Marks RS, Buckner JC et al : Contrast of response to dacarbazine, Mitomycin, Doxorubicin, and Cisplatin(DMAP) plus GM-CSF between patients with advanced malignant gastrointestinal stromal tumors and patients with other advanced leiomyosarcomas. Cancer Invest 20 : 605 612, 2002
- 5) Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al : Gains-of-function mutations of *c-kit* in human gastrointestinal stromal tumors. Science 279 : 577 580, 1998
- 6) 澤木 明, 大橋計彦, 山雄健次ほか: ST1571 : Gastrointestinal stromal tumor (GIST). Curr Ther 20 : 18 21, 2002
- 7) 大橋明子, 磯崎耕次, 廣田誠一: GIST にみられる *c-kit* 遺伝子変異と ST1571 による治療効果. 内科 89 : 502 506, 2002
- 8) 大野竜三: イマチニブ (ST1571, グリベック). Medico 33 : 142 145, 2002
- 9) Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M et al : Effect of the tyrosine kinase inhibitor ST1571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. N Engl J Med 344 : 1052 1056, 2001
- 10) Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD et al : Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med 347 : 472 480, 2002

Remarkable Effect of IMATINIB MESYLATE on an Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor

Toshitaka Mamiya, Yasuhisa Abe, Shinichi Sasagawa, Hiroshi Sashiyama,
Yoshihisa Tateishi and Takenori Ochiai*

Department of Surgery, Koritu Chosei Hospital, Academic surgery, Chiba University School of Medicine*

This paper presents a case of an advanced gastrointestinal stromal tumor (GIST) that dramatically responded to IMATINIB MESYLATE. A 82-year-old man had general fatigue with severe anemia. Endoscopic findings showed an ulcer on a large submucosal tumor in the stomach. Abdominal CT scan showed a protruding lesion of approximately 9 cm at the lumen of the gastric body, giant metastatic liver tumors and multiple disseminated tumors in the abdominal cavity. Histological findings of the biopsied specimen showed spindle shaped cells in the submucosa. Immunohistologic staining revealed that the spindle cells were positive for *c-kit*. Treatment with 300-mg of IMATINIB MESYLATE was started on September 24, 2002. The main tumor and all disseminated tumors had all dramatically reduced after 4 weeks of treatment(reduction rate of 90%). Thus, we evaluated the response as PR. Interstitial pneumonia was observed, but it was immediately improved by steroid-pulse-therapy. As of February 2003, tumors at all sites have continued to respond positively to treatment and the patient remains clinically well.

Key words : GIST, *c-kit*, IMATINIB MESYLATE

[Jpn J Gastroenterol Surg 36 : 1385 1389, 2003]

Reprint requests : Yasuhisa Abe Department of Surgery, Koritu Chosei Hospital
2777 Honnou, Mobarashi, 299 4114 JAPAN