

メシル酸イマチニブが奏功した胃原発 gastrointestinal stromal tumor の術後再発症例

盛岡市立病院外科, 岩手医科大学臨床病理*

同 第1外科**

須藤 隆之 江村 栄章 上杉 憲幸*
菅井 有* 中村 眞一* 斎藤 和好**

症例は 77 歳の女性 . 平成 13 年 5 月中旬より心窩部不快感出現 . 近医にて上部消化管内視鏡検査施行 , 胃噴門部粘膜下腫瘍を指摘された . 7 月 11 日胃間葉系腫瘍の診断にて胃全摘 , 脾摘術施行 . 病理組織所見では , 紡錘形腫瘍細胞が束状に増殖し , 細胞分裂像が高頻度にみられた . 免疫組織化学的検索にて c-kit , CD34 陽性 , アクチン , S-100 陰性であり胃悪性 gastrointestinal stromal tumor (GIST) の診断となる . 平成 14 年 6 月初めより嘔気出現し , 精査加療目的にて当科紹介入院 . CT にて多発性肝転移 , 肝外腫瘤を認めた . GIST 再発と診断し , 6 月 25 日よりメシル酸イマチニブ 400mg/日連日投与開始 . 嘔気出現し , 7 月 12 日よりメシル酸イマチニブ 200mg/日に減量 . CT にて腫瘍の著明な縮小と嚢胞様変化を認めた . メシル酸イマチニブは , 重篤な副作用を認めず GIST 再発に著効した .

はじめに

消化管の Cajal の介在細胞由来の腫瘍であるとされる gastrointestinal stromal tumor (GIST) の治療法は , 従来手術が第 1 選択であり , 切除不能例 , 再発例に対する有効な補助療法はみられなかった¹⁾ . 1998 年 GIST は , tyrosine kinase 活性を持つ受容体である c-kit を発現していることが報告された²⁾ . 2001 年に胃 GIST 再発例に対して c-kit のチロシンキナーゼ阻害剤であるメシル酸イマチニブが著効した臨床応用例が報告された³⁾ . 今回我々は , メシル酸イマチニブが奏功した胃原発 GIST 術後再発例を経験したので報告する .

症 例

患者 : 77 歳 , 女性

主訴 : 心窩部不快感

既往歴 : 右乳癌 , 胆嚢結石症 , 左乳癌にて手術施行 .

家族歴 : 特記事項なし .

現病歴 : 平成 12 年胃癌集団検診にて異常なし . 平成 13 年 5 月中旬より心窩部不快感出現 . 6 月 11 日近医にて上部消化管内視鏡検査施行 , 胃噴門部の粘膜下腫瘍を指摘された . 6 月 12 日当院紹介 . 精査目的にて 6 月 20 日当院入院 . 精査にて胃間葉系腫瘍の診断となる . 7 月 5 日手術目的にて当科転科 .

入院時現症 : 身長 149cm , 体重 60kg , 体温 36.2 , 血圧 118/69mmHg , 脈拍数 66 回/分 , 貧血 , 黄疸を認めず , 表在リンパ節を触知せず .

入院時血液検査成績 : LDH の上昇を認めるも , 血液一般検査 , 腫瘍マーカーは正常 .

上部消化管造影 X 線検査 : 胃体上部大彎から後壁にかけて圧排像を認める .

上部消化管内視鏡検査所見 : 胃体上部に粘膜下腫瘍様の隆起を認めるも粘膜面は正常 .

腹部超音波検査所見 : 径 14cm の中心部に無エコー領域を認める内部粗な高輝度腫瘤を認める .

腹部超音波内視鏡検査所見 : 胃壁第 4 層 (固有筋層) 由来の腫瘤を認める .

< 2003 年 4 月 30 日受理 > 刷別請求先 : 須藤 隆之
〒020 0866 盛岡市本宮字小屋敷 15 1 盛岡市立病院外科

腹部 CT 検査所見：肝左葉、脾臓、膵体尾部に接して周辺部に造影効果を認める高吸収域と低吸収域が混在する巨大な腫瘍を認めるも肝転移は認められない (Fig. 1)。

腹腔動脈造影 X 線検査所見：主に短胃動脈、一部左肝動脈に栄養される腫瘍濃染像を認め、脾臓の圧排、偏位もみられる。

以上の所見より胃間葉系腫瘍と診断し、平成 13 年 7 月 11 日手術施行。

手術所見：腹水、腹膜播種、肝転移を認めず、胃噴門部大彎側に超成人手拳大の腫瘤を認めた。肝左葉、膵体尾部との癒着剥離は可能であった。胃全摘、脾摘、Roux-Y 再建施行。

摘出標本肉眼所見：腫瘍は、径 15×12×9.5cm、薄い被膜に覆われ断面は白色、内部は不均一で中心部に壊死を認める。

病理組織学的所見：紡錘形腫瘍細胞が束状に増殖しており、細胞分裂像が高頻度にみられる(10/10 high power fields)。

免疫組織学的所見：c-kit, CD34 染色陽性、アクチン、S100 染色陰性。

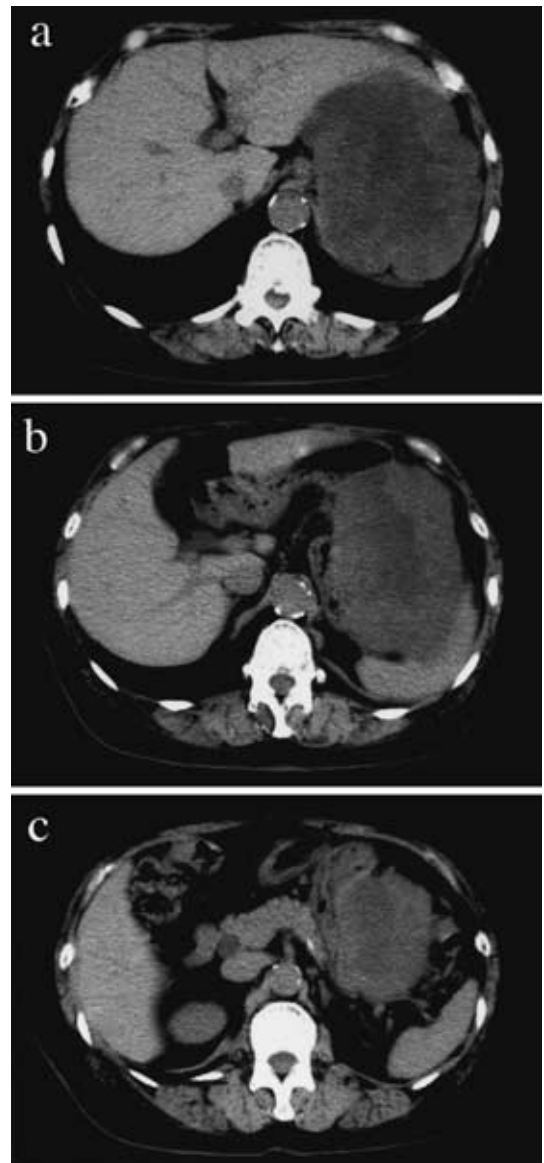
以上より、狭義の胃悪性 GIST の診断となる。

平成 14 年 6 月初めより嘔気、心窩部痛、食欲不振出現。平成 14 年 6 月 14 日近医より精査加療目的にて当科紹介。6 月 17 日当科入院。CT にて多発性肝転移、肝外腫瘍を認め、腫瘍の一部に造影効果を認める (Fig. 2)。

Performance status (PS) grade 1 にて胃 GIST の再発と診断した。メシル酸イマチニブは未承認薬であり、十分な Informed consent のもと、院内倫理委員会の承認を得て治療を行った。6 月 25 日よりメシル酸イマチニブ 400mg/日を連日経口投与開始した。6 月 28 日退院し、外来通院とした。血液検査において異常を認めなかったが、投与 3 日目より Grade 1 の嘔気、食欲不振が出現し、本人が投薬中止を強く希望したが、重篤な副作用を認めなかったため、7 月 12 日よりメシル酸イマチニブを 200mg/日に減量し、メトクロプラミド、ドンペリドン投与し嘔気が消失した。

平成 14 年 9 月 6 日：メシル酸イマチニブ投与後 74 日目の CT では、腫瘍の著明な縮小と造影効

Fig. 1 Abdominal enhanced CT on admission demonstrates heterogeneous tumor enhanced peripherally surrounding liver (a) spleen (b) and pancreas (c). No tumor was detected at the liver.



果消失し、腫瘍壊死様の嚢胞性変化を認める (Fig. 3)。

平成 14 年 11 月 1 日：メシル酸イマチニブ投与後 130 日目の CT では、新病変の出現を認めず、腫瘍は更に縮小し、腫瘍最大径 X 直交径での縮小率

Fig. 2 Abdominal enhanced CT on 28 June, 2002 (the 340th day of the operation) Multiple liver metastasis and the other tumors at the right subphrenic region were detected apparently.

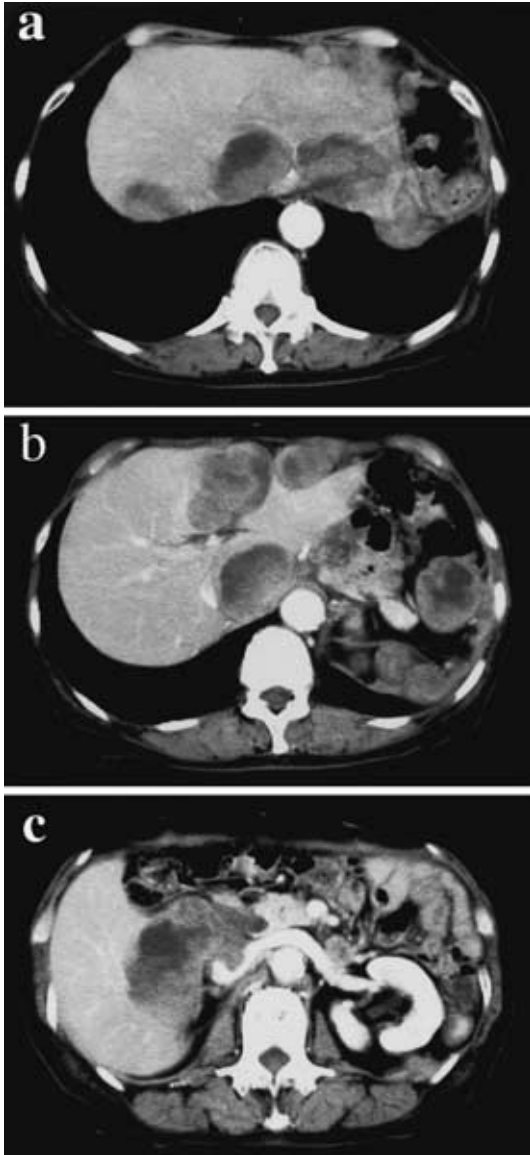
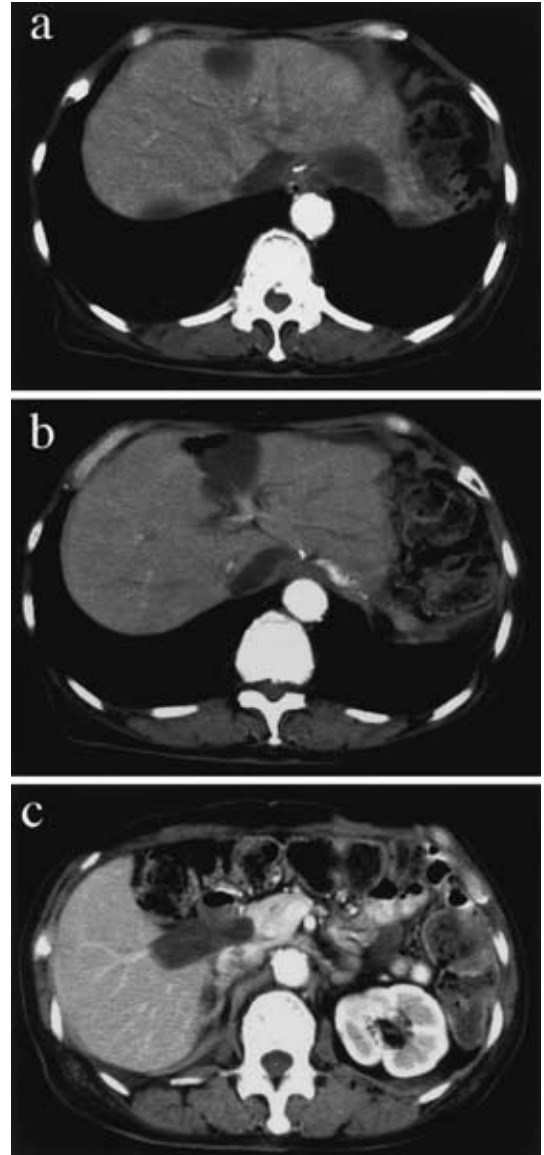


Fig. 3 Abdominal enhanced CT on 6 September, 2002 (after the 74 days of imatinib mesylate oral administration) CT scan showed the remarkable reduction of the tumors.



は、肝 S1 は 23.3% , S2 は 37.5% , S4 は 45% , S7 は 35.7% , 肝外腫瘍は 17.1% であった (Fig. 4) .

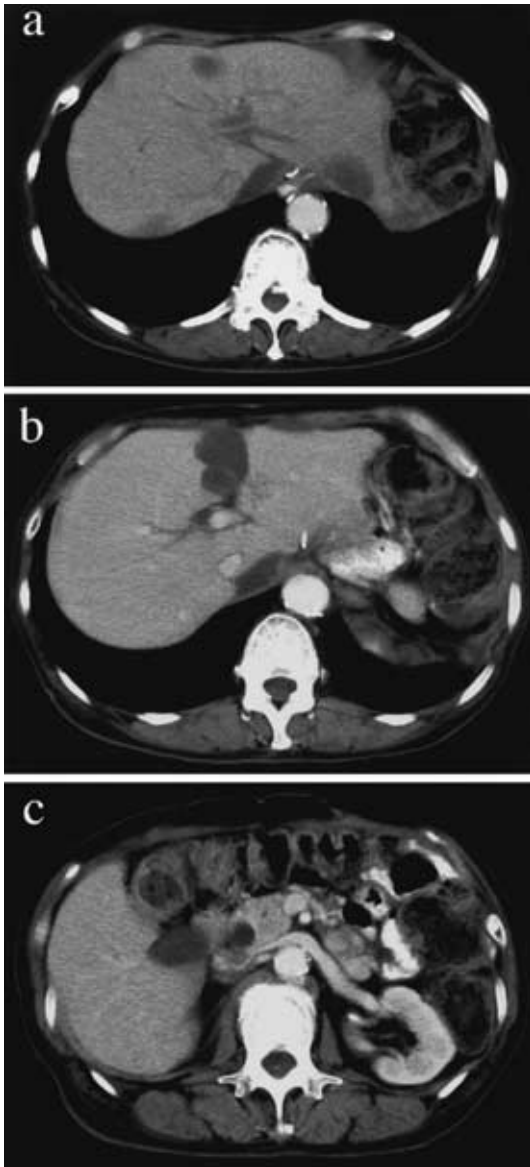
投与期間中に白血球 , 血小板減少などの重篤な副作用を認めず , PS grade 0 で現在外来通院にてメシル酸イマチニブ 200mg/日 内服加療中であ

る .

考 察

従来 , 消化管の間葉系腫瘍 (gastrointestinal mesenchymal tumor ; GIMT , 広義の gastrointestinal stromal tumor ; GIST) の多くは , 平滑筋由来

Fig. 4 Abdominal enhanced CT on 1 November, 2002 (after the 130 days of imatinib mesylate oral administration). The patient continues to respond with imatinib mesylate.



の腫瘍と考えられ、平滑筋腫、平滑筋肉腫と診断されてきたが、免疫染色により、筋原性腫瘍と神経原性腫瘍に分類されるようになった。1983年に Mazur⁴⁾は、消化管間葉系腫瘍のなかでも、平滑筋系マーカーにも神経原性マーカーにも反応しな

い腫瘍群として、現在用いられている狭義の GIST を提唱した。1996年に Rosai⁵⁾は、広義の GIST あるいは、GIMT を筋原性への分化を示すものを smooth muscle type、神経原性への分化を示すものを neural type、両方への分化を示すものを combined smooth muscle neural type、それ以外のものを uncommitted type いわゆる狭義の GIST として 4 種類に分類した。レセプター型チロシンキナーゼの 1 つである c-kit は、胎生期において、将来消化管筋層になる細胞に認められる。この細胞は未熟な間葉系細胞であり、その一部は平滑筋に分化していく。分化に伴って c-kit の発現がなくなり、平滑筋マーカーが発現してくる。また、一部の神経細胞近傍の未熟な間葉系細胞は c-kit を発現し続け、Cajal の介在細胞へと分化していく。したがって、未熟な間葉系細胞から平滑筋に分化せず Cajal の介在細胞へ分化するまでの表現型の腫瘍が GIST であり、平滑筋に分化後の表現型の腫瘍が筋原性腫瘍と考えられている。神経原性腫瘍は神経外胚葉細胞由来であり、GIST や筋原性腫瘍とは発生学的に異なるとされている⁶⁾。Hirota²⁾は GIST が c-kit を発現し、c-kit 遺伝子の exon11 に変異が生じたため機能獲得性突然変異が起こっていることを報告し、c-kit 遺伝子の異常が GIST の一因であることが示唆された。さらに、GIST を構成する細胞は、CD34、c-kit 陽性を示し、これらの染色態度が正常の Cajal 介在細胞と共通することから本腫瘍は、この細胞に由来するとの考えが提唱されている^{7,8)}。現在は、c-kit、CD34 陽性、筋原性マーカー、神経原性マーカー陰性の GIMT を GIST と呼ぶようになってきており GIST という名称は、Rosai 分類の uncommitted type の腫瘍(狭義の GIST)にのみ限定して用いられるようになってきている⁹⁾。

BCR-ABL チロシンキナーゼ阻害剤として開発されたメシル酸イマチニブは慢性骨髄性白血病細胞で恒常的に活性化されたチロシンキナーゼの ATP-結合部位に ATP と拮抗的に結合し、この活性を特異的に阻害し細胞増殖抑制およびアポトーシスを引き起こす¹⁰⁾。メシル酸イマチニブは、ABL チロシンキナーゼを阻害する以外に、受容型

チロシンキナーゼである c-kit 受容体のチロシンキナーゼ活性も抑制することが知られている¹¹⁾¹²⁾。従来、手術以外に有効な補助療法がなかったが¹⁾、2001年 Joensuu ら³⁾が胃原発 GIST に対してメシル酸イマチニブが有効であることを報告して以来、本邦でも GIST に対するメシル酸イマチニブを用いた化学療法の有効性が報告されている¹³⁾¹⁴⁾。GIST に対するメシル酸イマチニブの治療は、米国において、2001年10月にノバルティスファーマ社が FDA に追加承認申請を提出し、2002年2月に承認された。ヨーロッパでは2002年3月、EU の医薬品委員会が承認勧告を行った。本邦では、慢性骨髄性白血病に対してのみ2001年11月にメシル酸イマチニブの輸入承認がなされ、同年12月にノバルティスファーマ社より発売された。しかしながら、GIST に対する一般的な治療法として確立しておらず、米国より直接個人輸入するしか方法がないのが現状である。メシル酸イマチニブは、作用機序が明確で有効率が高い経口剤であり、重篤な副作用がなく外来化学療法が可能であるため、GIST に対する早期の保険適応が望まれる。

GIST に対するメシル酸イマチニブの臨床試験は、米国、フィンランド共同研究グループによる400mg 対 600mg 連日投与の第 II 相試験が行われ、両群間の奏功率に有意差はみられなかった¹⁵⁾。米国 FDA の第 II 相試験では、転移性あるいは切除不能悪性 GIST に対して400mg あるいは、600mg の連日投与が推奨されている¹⁶⁾。ヨーロッパのグループは、第 I 相試験として、400mg、600mg、800mg、1,000mg の連日投与を行い800mg を推奨投与量としている¹⁷⁾。しかし、本症例では、初期投与400mg/日(16日間)であったが、副作用のため維持量200mg/日に減量したが十分に腫瘍縮小効果が認められた。初期量400mg/日から下痢のため維持量300mg/日に減量した本邦報告例¹⁴⁾はあるが、200mg、300mg の比較的低用量の臨床試験はみられず、至適投与量の検討が必要と思われる。

また、他報告症例を含め本症例の CT にて壊死様の特徴的な嚢胞性変化がみられる³⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。針生検

による効果判定も散見されるが³⁾、非侵襲性の Positron emission tomography を用いた効果判定の有用性が報告されており³⁾¹⁸⁾²⁰⁾。腫瘍径の量的判定のみならず腫瘍の viability を加味した質的な評価を導入した投与量、投与期間の検討が今後の課題と思われる。

本症例は、維持量200mg/日にて早期に転移巣の縮小、嚢胞性変化による有効性が確認された。現在、副作用、薬剤耐性、長期投与の際の安全性の問題があり、重篤な副作用が出現せず、6か月間腫瘍の増大、新病変の出現をみない場合 Tumor dormancy と判断し休薬予定である。

文 献

- 1) Dematteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM et al : Clinical management of gastrointestinal stromal tumors : before and after STI-571. *Hum Pathol* 33 : 466-477, 2002
- 2) 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
- 3) 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
- 4) Mazur MT, Clark HB : Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 7 : 507-519, 1983
- 5) Rosai J : Stromal tumors. Edited by Rosai J, Ackerman L. *Ackerman's surgical pathology*. 8th edition. Mosby, St. Louis, 1996, p645-647
- 6) 澤木 明, 大橋計彦, 山雄健次ほか : STI571 : Gastrointestinal stromal tumor (GIST). *Curr Ther* 20 : 18-21, 2002
- 7) Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F et al : Gastrointestinal pacemaker cell tumor (GIPACT) : gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Pathol* 152 : 1259-1269, 1998
- 8) Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD et al : Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 23 : 377-389, 1999
- 9) 菅井 有, 中村真一 : 消化管粘膜下腫瘍の病理組織分類. *臨消内科* 16 : 273-282, 2001
- 10) 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
- 11) Druker BJ, Lydon NB : Lessons learned from the development of an abl tyrosine kinase inhibitor for chronic myelogenous leukemia. J Clin Invest 105 : 3 7, 2000
- 12) Heinrich MC, Griffith DJ, Druker BJ et al : Inhibition of c-kit receptor tyrosine kinase activity by STI 571, a selective tyrosine kinase inhibitor. Blood 96 : 925 932, 2000
- 13) 寺島雅典, 阿部 薫, 武田雄一郎ほか : STI571 が奏功した胃 Gastrointestinal Stromal Tumor の 1 例 . 癌と化療 29 : 607 610, 2002
- 14) 藤本平祐, 高濱 峯, 内藤彰彦ほか : 転移, 再発を繰り返す GIST に対して STI571 が奏功した 1 例 . 日消外会誌 35 : 1839 1842, 2002
- 15) 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
- 16) Dagher R, Cohen M, Williams G et al : Approval summary : imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors. Clin Cancer Res 8 : 3034 3038, 2002
- 17) van Oosterom AT, Judson I, Verweij J et al : Safety and efficacy of imatinib(STI571)in metastatic gastrointestinal stromal tumours : a phase I study. Lancet 358 : 1421 1423, 2001
- 18) Joensuu H, Fletcher C, Dimitrijevic S et al : Management of malignant gastrointestinal stromal tumours. Lancet Oncol 3 : 655 664, 2002
- 19) Chen MY, Bechtold RE, Savage PD : Cystic changes in hepatic metastases from gastrointestinal stromal tumors(GISTs)treated with Gleevec (imatinib mesylate). Am J Roentgenol 179 : 1059 1062, 2002
- 20) Muler JH, Baker L, Zalupski MM : Gastrointestinal stromal tumors : chemotherapy and imatinib. Curr Oncol Rep 4 : 499 503, 2002

A Case of Postoperative Recurrence due to Gastrointestinal Stromal Tumor of the Stomach Responding to Imatinib Mesylate

Takayuki Suto, Yoshio Emura, Noriyuki Uesugi*, Tamotsu Sugai*,
Shin-ichi Nakamura* and Kazuyoshi Saito**

Department of Surgery, Morioka Municipal Hospital

*Division of Pathology, Central Clinical Laboratory, School of Medicine, Iwate Medical University

**Department of Surgery I, School of Medicine, Iwate Medical University

We report a case of a postoperative recurrence of a gastrointestinal stromal tumor(GIST)of the stomach that responded to the administration of imatinib mesylate. A 77-year-old woman who had been hospitalized because of epigastric discomfort was referred to us for the treatment of a submucosal tumor of the cardia that was detected during a gastroscopy examination. The patient underwent a total gastrectomy and splenectomy on June 11, 2001 after being diagnosed as having a gastrointestinal mesenchymal tumor of the stomach. Histopathologically, the tumor was composed of a fascicular proliferation of spindle-shaped cells with marked mitosis. Immunohistochemically, the tumor cells were positive for c-kit and CD34 but negative for actin and s-100. The tumor was diagnosed as a malignant GIST. She was latter readmitted for nausea. A CT examination showed multiple liver metastasis and subphrenic tumors. Treatment with imatinib mesylate at a dose of 400 mg/day for 16 days was initiated on June 25, 2002. This dosage was reduced to 200mg/day on July 12, 2002, because of nausea. A CT scan showed rapid tumor shrinkage and cystic changes after 74 days of treatment, the response has continued to date. All toxicities were mild and tolerable. This case suggests that the administration of imatinib mesylate may be an effective treatment for GIST recurrences.

Key words : imatinib mesylate, gastrointestinal stromal tumor, liver metastasis

[Jpn J Gastroenterol Surg 36 : 1390 1395, 2003]

Reprint requests : Takayuki Suto Department of Surgery, Morioka Municipal Hospital
15 1 Koyashiki, Motomiya, Morioka, 020 0866 JAPAN