

症例報告

メシル酸イマチニブ (STI 571) による neoadjuvant chemotherapy が奏効し切除しえた 小腸 gastrointestinal stromal tumor 後腹膜再発の 1 例

新宮市立医療センター

湊 栄治 藤野 一平 大竹 耕平
松本 収生 嶋 廣一

症例は 48 歳の男性で、2002 年 3 月に腹部腫瘤を主訴に来院。小腸腫瘍の診断で小腸部分切除術を施行した。免疫組織化学的検索にて c-kit および CD34 陽性、S-100、 α -SMA に陰性の小腸 gastrointestinal stromal tumor (GIST) であった。2003 年 9 月頃より右側腹部痛を認め近医受診したところ、右副腎近傍に直径約 8cm 大の腫瘤を認め当科紹介受診となった。小腸 GIST の再発の診断で、メシル酸イマチニブ 400mg/day の連日投与を開始した。大きな副作用も無く 30 日間連日投与を行ったところ、著明な腫瘍径の縮小を見た。2003 年 11 月、腫瘤摘出術を施行したところ、病理組織学的に小腸 GIST の再発と考えられた。

はじめに

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) は、消化管自律運動のペースメーカーである Cajal の介在細胞由来の腫瘍とされ、その発生には c-kit 遺伝子の突然変異が関与している可能性が示唆されている。治療法としては外科的切除が第一選択であり、切除不能例に対する有効な化学療法はみられなかった。近年 KIT 受容体のチロシキナーゼを特異的に阻害する分子標的治療薬、メシル酸イマチニブ (STI 571) の GIST に対する奏効例が数多く報告されている。今回、我々はメシル酸イマチニブによる neoadjuvant chemotherapy が奏効し切除しえた小腸 GIST 後腹膜再発の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：48 歳，男性

主訴：右側腹部痛

家族歴：特記事項なし。

既往歴：46 歳時に小腸腫瘍にて空腸部分切

除術を施行されている。免疫組織化学的検索にて c-kit および CD34 陽性、S-100、 α -SMA に陰性の小腸 GIST であった。

現病歴：2003 年 9 月頃より右側腹部痛を認め近医受診した。腹部超音波検査にて、右副腎近傍に直径約 8cm 大の腫瘤を認め、精査加療目的に当科入院となった。

入院時現症：身長 165.5 cm，体重 85.5 kg，体温 36.6，血圧 118/68mmHg，脈拍 74 回/分，不整なし。貧血，黄疸を認めず，表在リンパ節を触知せず。

入院時血液検査所見：特に異常所見を認めず。

腹部造影 CT 所見：Morison 窩に、骨格筋と同等に造影される充実性部分と、一部に嚢胞性変化を伴う直径 8cm 大の腫瘍を認めた (Fig. 1)。

腹部血管造影検査所見：右下副腎動脈より栄養血管を受ける腫瘍の濃染像を認めた (Fig. 2)。

来院時に行った腫瘍よりの穿刺吸引細胞診の結果も GIST の再発を示唆する所見であったため、小腸 GIST の後腹膜再発と診断した。他部位に転移巣を認めず第一に切除を考えしたが、腫瘍の大きさ、局在より手術操作時の dissemination の可能

Fig. 1 Abdominal CT scan showed a tumor exist near the right adrenal gland.



Fig. 2 Selective angiography revealed that nutrient vessel of the recurrent tumor was branch of the inferior adrenal artery, and the tumor stain was observed.



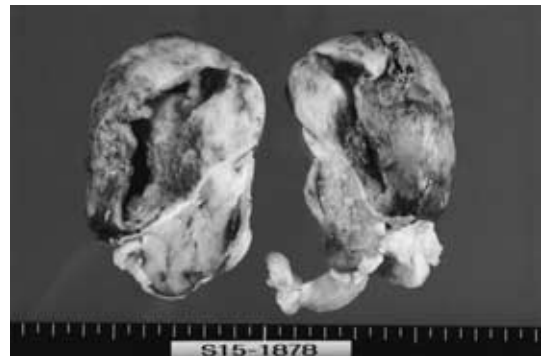
性が高いと考えられた。このため、c-kit 陽性 GIST に対し、近年有効例が報告されているメシル酸イマチニブによる化学療法で腫瘍径の縮小を図ることとした。メシル酸イマチニブ 400mg/day を 30 日間服用後、腹部造影 CT にて化学療法前後の腫瘍サイズを最大径 X 直直径で評価したところ、投与前は 64cm² であったのに対し、投与後は 28cm² と著明な縮小率 (43.7%) がみられた (Fig. 3)。この結果を受け、2003 年 11 月、腫瘍摘出術を施行することとした。

手術所見：横切開に正中切開を追加し開腹し

Fig. 3 Follow up CT scan showed remarkable reduction of the tumor size.



Fig. 4 Cut surface of the tumor showed grayish-white color and the old blood was included in the cystic lesion.

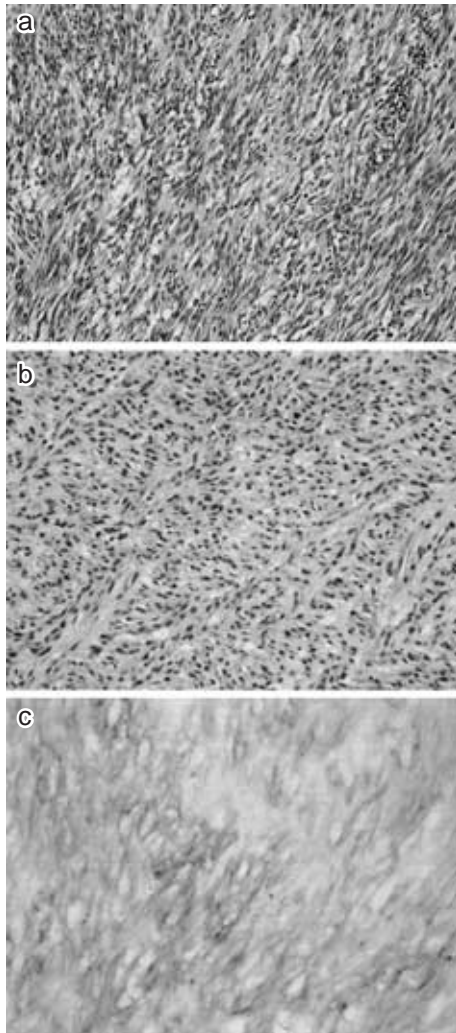


た。腹水、腹膜播種、肝転移を認めず、Morison 窩に鶏卵大の腫瘍を認めた。肝右葉を脱転し、腫瘍を肝後区域より剥離した。Gerota 筋膜は腫瘍側につけ切除した。右副腎とは接してはいたものの、その境界で剥離しえた。栄養血管を結紮切離し、腫瘍被膜を損傷することなく摘出することができた。

摘出標本：摘出した標本は 5×3cm 大であり充実性部分と嚢胞性部分からなっていた。断面を入れると充実性部分は灰白色調であり、嚢胞性部分には出血壊死を認めた (Fig. 4)。

病理組織学的所見：腫瘍は不規則な走行を示し増殖する紡錘形細胞から成り、核分裂像も認めら

Fig. 5 a : Histopathological examination showed fascicular proliferation with spindle cells crossing orthogonally b : Recurrent tumor showed almost the same findings with the primary lesion c : Immunohistochemical staining of the recurrent tumor revealed the positive for c-kit.



れた (Fig. 5a). 前回標本との比較でもほぼ同様の所見であり小腸 GIST の再発と考えられた (Fig. 5b). 再発巣においても c-kit は陽性であった (Fig. 5c). 第 12 病日に退院し, 外来でメシル酸イマチニブ 400mg/day を内服中であるが, 現在のところ再発の徴候はない.

考 察

消化管に発生する間葉系腫瘍のうち大部分を占める, 紡錘形細胞を主体とする充実性腫瘍を Mazur¹⁾は消化管間質性腫瘍 (広義の GIST) と総称した. それに対し Rosai²⁾は, GIST を①smooth muscle type, ②neural type, ③combined smooth muscle-neural type, ④uncommitted type (狭義の GIST) の 4 つのカテゴリーに分類した. 近年, GIST という呼称は, この「狭義の GIST」すなわち, 平滑筋細胞と Schwann 細胞いずれにも分化しないタイプに対し用いられるようになってきた. この「狭義の GIST」の多くが変異型 c-kit 遺伝子産物である c-kit 蛋白および未分化間葉系細胞抗原 CD34 に陽性を示すことから, 現在ではこれらに陽性を示す消化管間葉系腫瘍を GIST と定義している. 我々の症例でも c-kit, CD34 に陽性で, S-100 および α -SMA は陰性であり狭義の GIST と診断された.

Hirota³⁾により, 消化管自律運動のペースメーカーである Cajal の介在細胞 (interstitial cells of Cajal) に発現している KIT receptor が, GIST 症例の 90% 以上にも発現していることが報告され, また GIST の多くで発現している CD34 が Cajal の介在細胞にも発現していることより GIST の大部分がこの Cajal 細胞由来であると理解されるようになってきている. この Cajal の介在細胞の c-kit 遺伝子が突然変異することにより, 変異型 c-kit 遺伝子産物 (KIT receptor) を持った細胞が GIST になると考えられている^{4,5)}. 近年, この KIT receptor を標的とした分子標的治療薬である, メシル酸イマチニブ (STI 571) が GIST の治療薬として脚光を浴びている. この薬剤は本来, 慢性骨髄性白血病の治療に用いられてきたものであるが, KIT receptor によるチロシンキナーゼを特異的に阻害することより GIST に対する治療に用いられ, 大きな成果をあげている⁶⁾⁻¹⁵⁾. 本来, GIST に対する治療法は外科的切除以外に有効なものはなかったが, 切除不能例に対しては期待のできる治療法となることであろう.

我々の症例では, 初回手術より約 1 年後に後腹膜に孤立性再発をきたした. 外科的切除が第 1 選

択と考えられたものの、腫瘍の大きさ、局在より neoadjuvant chemotherapy にて腫瘍径の縮小を試みた。結果的に期待以上の効果が得られ、肉眼的治癒切除を施行することができた。切除可能な GIST 症例に対しては、積極的な切除を行うことが推奨される^{16)~19)}。しかし、メシル酸イマチニブの登場により、これまで切除不能とされた症例も neoadjuvant chemotherapy により切除ができるようになる可能性がある。欧米では現在、メシル酸イマチニブの neoadjuvant および adjuvant chemotherapy についての clinical trial が行なわれているところである^{20)~21)}。しかし現在のところ、メシル酸イマチニブを neoadjuvant chemotherapy として使用した症例の報告はみられない。本薬剤による neoadjuvant および adjuvant chemotherapy の意義、予後に関してはさらなる症例の集積が待たれるところである。

文 献

- Mazur MT, Clark HB : Gastric stromal tumors. Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 7 : 507 519, 1983
- Rosai J : Stromal tumors. Edited by Rosai J, Ackerman L. *Ackerman's surgical pathology*. 8th edition. Mosby-Year Book, St. Louis, 1996, p645 647
- 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
- 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
- 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
- 藤本平祐, 高 濟峯, 内藤彰彦ほか : 転移・再発を繰り返す GIST に対し STI571 が奏効した 1 例. *日消外会誌* 35 : 1839 1842, 2002
- 大森浩志, 仁尾義則, 山澤邦宏ほか : メシル酸イマチニブ (Glivec) が奏効した直腸原発 c-kit 陽性 gastrointestinal mesenchymal tumor の 1 例. *日消外会誌* 35 : 1731 1734, 2002
- 寺島雅典, 阿部 薫, 武田雄一郎ほか : STI571 が奏効した胃 Gastrointestinal Stromal Tumor の 1 例. *癌と化療* 29 : 607 610, 2002
- 向井裕美, 蓮池康徳, 武田 裕ほか : チロシンキナーゼインヒビター STI571 が有効であった GIST の 1 例. *癌と化療* 29 : 2329 2332, 2002
- 須藤隆之, 江村栄章, 上杉憲幸ほか : メシル酸イマチニブが奏効した胃原発 gastrointestinal stromal tumor の術後再発症例. *日消外会誌* 36 : 1390 1395, 2003
- 間宮俊太, 阿部恭久, 笹川真一ほか : 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. *日消外会誌* 36 : 1835 1839, 2003
- 庄野嘉治, 田伏克惇, 辻 毅ほか : 小腸原発 GIST 再発例に対してチロシンキナーゼ阻害剤 (STI571) が奏効した 1 例. *日臨外会誌* 64 : 916 919, 2003
- 加藤秀明, 村上 望, 足立 巖ほか : STI571 (メシル酸イマチニブ) が奏効した腹膜播種陽性小腸 GIST の 1 例. *日臨外会誌* 64 : 2508 2511, 2003
- 寺田武史, 碓井貞仁, 柁原宏久ほか : Imatinib Mesilate (STI571) が奏効した GIST の 1 例. *日臨外会誌* 64 : 2139 2143, 2003
- 佐々木和人, 土井貴司, 松本 岳ほか : 複数回の外科的治療後に STI571 を使用した転移性 Gastrointestinal Stromal Tumor の 2 症例. *癌と化療* 30 : 1021 1025, 2003
- 松坂俊光, 太田正之, 鈴木浩輔ほか : GIST の治療と予後. *癌の臨* 48 : 487 491, 2002
- 鈴木 大, 田中寿一, 土屋俊一ほか : Gastrointestinal Stromal Tumor の異時性肝転移に対する肝切除 2 症例の検討. *日臨外会誌* 64 : 164 168, 2003
- 金子高明, 井上育夫, 安野憲一ほか : 4 回目に対外循環下で切除し長期生存を得た小腸 GIST の 1 例. *日臨外会誌* 64 : 2787 2790, 2003
- 山家 仁, 伊藤俊哉, 北岡文夫ほか : 十二指腸 gastrointestinal stromal tumor の切除後 6 年間に結腸間膜, 肝に転移した 1 例. *日消外会誌* 36 : 476 481, 2003
- Bumming P, Andersson J, Meis-Kindblom JM et al : Neoadjuvant, adjuvant and palliative treatment of gastrointestinal stromal tumors (GIST) with imatinib : a center-based study of 17 patients. *Br J Cancer* 89 : 460 464, 2003
- Eisenberg BL, von Mehren M : Pharmacotherapy of gastrointestinal stromal tumors. *Expert Opin Pharmacother* 4 : 869 874, 2003

A Resected Case of Retroperitoneal Recurrence of Gastrointestinal Stromal Tumor
of the Small Intestine, after Neoadjuvant Chemotherapy with
Imatinib Mesylate which Remarkably Responded

Eiji Minato, Ippei Fujino, Kohei Otake, Kazuo Matsumoto and Kouichi Shima
Shingu Municipal Medical Center

A 48-year-old man admitted for an abdominal tumor in March 2002, had undergone resection for a jejunal tumor. Immunohistochemical examination showed tumor cells were positive for c-kit and CD34, but negative for S-100 and α -SMA. The tumor was diagnosed as a gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the small intestine. He was later readmitted in September 2003 for a retroperitoneal tumor beside the right adrenal gland, 8 cm in diameter. Neoadjuvant chemotherapy with Imatinib Mesylate at a dose of 400 mg/day was administered with a diagnosis of recurrent GIST. All toxicities were mild and treatment was continued for a month. CT showed marked reduction in tumor size, laparotomy was conducted in November 2003. Histopathologically, the tumor was diagnosed as recurrent GIST.

Key words : gastrointestinal stromal tumor, Imatinib Mesylate, neoadjuvant chemotherapy

[Jpn J Gastroenterol Surg 37 : 1766 - 1770, 2004]

Reprint requests : Eiji Minato Shingu Municipal Medical Center
Hachibuse 18 7, Shingu, 647 0072 JAPAN

Accepted : April 28, 2004