

症例報告

## *c-kit*遺伝子 exon 9 に変異を認めたメシル酸イマチニブ耐性腸間膜 gastrointestinal stromal tumor の1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 菅井 有\* 上杉 憲幸\*  
幅野 渉\* 中村 眞一\* 斎藤 和好\*\*

症例は58歳の男性で、平成14年7月27日腹部膨満感があり近医を受診した。精査にて腸間膜腫瘍と診断、9月12日腫瘍摘出、右半結腸切除、小腸切除術を施行。病理組織学的所見は紡錘形腫瘍細胞が束状に増殖していた。免疫組織学的検査にて*c-kit*染色陽性で、腸間膜 gastrointestinal stromal tumor (GIST) の診断となる。10月27日よりメシル酸イマチニブ400mg/日投与開始。平成15年4月4日腹部CTにてGIST再発を認め4月23日腫瘍摘出術施行。5月16日よりメシル酸イマチニブ400mg/日投与再開。平成16年12月12日腹部CTにてGIST再発を認め12月24日腫瘍摘出術施行。*c-kit*遺伝子を検索し、エクソン9のcodon503と504の間に6塩基対の挿入を認めた。*c-kit*の遺伝子検索は、メシル酸イマチニブの効果判定のために重要であると思われた。

### はじめに

1998年、gastrointestinal stromal tumor (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<sup>1)</sup>。Joensuuら<sup>2)</sup>は、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(以下、イマチニブと略記)が著効した臨床例を報告した。2003年7月17日日本邦においてもイマチニブの効能、効果として*kit*陽性消化管腫瘍いわゆるGISTが承認され、イマチニブの著効例が報告されている<sup>3)~5)</sup>。イマチニブ開発以前のGIST治療法は、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<sup>6)</sup>。現在、イマチニブは、進行、再発GIST治療の第1選択薬となりつつあるが、イマチニブに対する初期耐性が15%程度存在することが報告されている<sup>7)</sup>。

今回我々は、イマチニブに耐性を示した腸間膜GISTを経験し、さらに*c-kit*の遺伝子検索を行い

たのでその結果も加え報告する。

### 症 例

患者：58歳、男性

主訴：腹部膨満感

既往歴：42歳時、急性虫垂炎にて虫垂切除術施行。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：平成14年7月27日腹部膨満感あり近医受診。下腹部を中心に巨大な腫瘍を指摘された。精査目的で9月6日当院紹介入院。

入院時現症：身長164cm、体重54kg、体温36.4℃、血圧112/71mmHg、脈拍数61回/分、腹部は膨満し、可動性のない小児頭大の腫瘍を右側腹部より下腹部にかけて触知する。貧血、黄疸を認めず、表在リンパ節を触知しない。

入院時血液検査成績：ALP 544IU/l、 $\gamma$ -GTP 247 IU/lと胆道系酵素の上昇、Alb 2.4g/dlと低アルブミン血症を認めた。その他の血液一般検査、腫瘍マーカーは正常であった。

腹部CT所見：右側腹部から骨盤部にかけて周辺部に造影効果を示す高吸収域と低吸収域が混在する20cm×19cmの腫瘍を認めたが、肝転移は認

<2004年9月22日受理>別刷請求先：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

Fig. 1 Abdominal enhanced CT on admission demonstrated heterogeneous tumors enhanced peripherally at the pelvis.

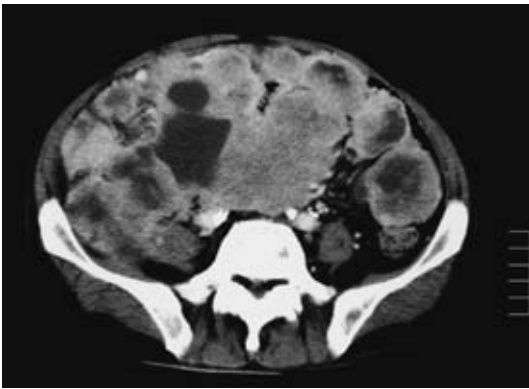
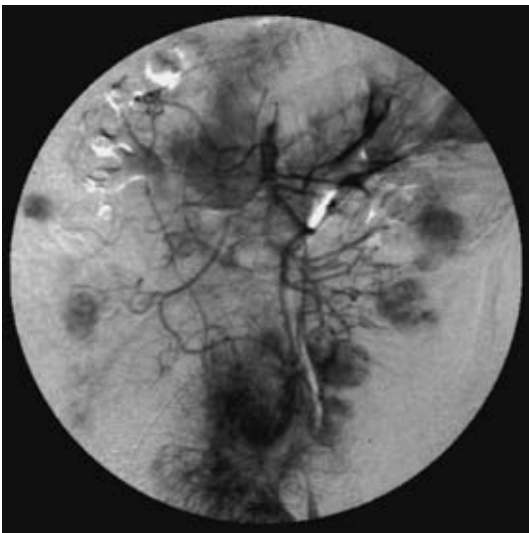


Fig. 2 Superior mesenteric arteriography showed multiple tumor stains at the periphery of the jejunal, ileal, ileocolic and right colic artery.



められなかった (Fig. 1).

上腸間膜, 下腸間膜動脈造影 X 線検査所見: 上腸間膜動脈造影において, 回腸動脈の末梢に主病巣の腫瘍濃染像を認めた. さらに, 空腸動脈, 回結腸動脈, 右結腸動脈の末梢に多発性の腫瘍濃染像を認めた. 下腸間膜動脈造影では, S 状結腸動脈末梢に多発性の腫瘍濃染像を認めた (Fig. 2).

Fig. 3 Scintigraphy ( $^{67}\text{Ga}$ ) showed abnormal accumulation from the right flank to the pelvis.



ガリウムシンチグラフィ: 右側腹部から骨盤部にかけて異常集積像を認めた (Fig. 3).

以上より, 腸間膜腫瘍と診断し平成 14 年 9 月 12 日手術施行.

術中所見: 小腸は左上腹部に圧排され, 右下腹部を中心として小腸間膜より発生する小児頭大の薄い被膜に包まれた腫瘍を認めた. 腸間膜と腹膜に多発性播種性病変を認めたが, 肝転移は見られなかった. 可及的に腫瘍を摘出するも, 小腸間膜に帽針頭大から粟粒大の腫瘍の残存を多数認めた. 小腸, 上行結腸に播種性病変の腫瘍による狭窄を認めたため右半結腸切除, 小腸切除術を施行した.

摘出標本肉眼所見: 腫瘍は, 薄い被膜に覆われ断面は白色, 内部は不均一で中心部に出血, 壊死を認めた (摘出腫瘍総重量: 1.4kg).

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た (10/

Fig. 4 Abdominal enhanced CT on 4 April, 2003. The heterogenous tumors were found in the pelvis.



10 high power fields).

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

以上より，腸間膜 GIST の診断となる。術後経過良好にて 10 月 1 日退院。

当時イマチニブは未承認薬であったので，十分な Informed consent のもと，院内倫理委員会の承認を得て，10 月 27 日よりイマチニブ 400mg/日を連日経口投与開始した。投与 3 日目より Grade 1 の下痢が出現するも，白血球，血小板減少などの重篤な副作用を認めず塩酸ロペラミド投与にて下痢は消失した。

平成 15 年 4 月 4 日の腹部 CT にて右側腹部と骨盤に軽度の造影効果を示す腫瘤を認め GIST 再発と診断した (Fig. 4)。

4 月 23 日手術施行。

術中所見：薄い被膜に包まれていた右側腹部の 6.8cm × 5.3cm の腫瘍と骨盤部の 8.2cm × 7cm と 4.5cm × 4cm の腫瘍を摘出。腸間膜にも多数の播種性病変を認め，可及的に腫瘍を摘出するも，小腸間膜に帽針頭大から粟粒大の腫瘍の残存を多数認めた(摘出腫瘍総重量：470g)。5 月 7 日退院。

5 月 16 日よりイマチニブ 400mg/日内服再開。

平成 15 年 12 月 12 日腹部 CT にてモリソン窩と骨盤に軽度の造影効果を示し，内部が不整で低吸収域を示す腫瘤を認め GIST 再発と診断した (Fig. 5)。

Fig. 5 Abdominal enhanced CT on 12 December, 2003. Two heterogenous tumors were detected at the pelvis.



12 月 24 日手術施行。

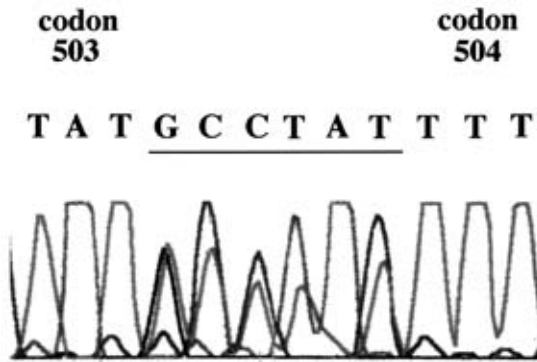
術中所見：薄い皮膜に包まれたモリソン窩の 3.8cm × 3.2cm の腫瘍と S 状結腸間膜の 9cm × 6.5cm と 6.3cm × 4.5cm の腫瘍を摘出。腸間膜にも多数の播種性病変を認め，可及的に腫瘍を摘出するも，小腸間膜に帽針頭大から粟粒大の腫瘍の残存を多数認めた(摘出腫瘍総重量：290g)。平成 16 年 1 月 9 日退院。

イマチニブ耐性 GIST を疑い患者さんから Informed consent を得て初回手術時のホルマリン固定標本と 3 回目手術時の新鮮手術材料より DNA を抽出し，オートシーケンサーを用いて直接塩基配列決定法で *c-kit* のエクソン 9, 11, 13, 17 の遺伝子変異の解析を行った。いずれの検体においてもエクソン 9 の codon 503 と 504 の間に GCC TAT の 6 塩基対の挿入を認めた (Fig. 6)。

## 考 察

Hirota ら<sup>1)</sup>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 発症の一因であることが示唆された。近年，GIST 発生原因の 90% は *c-kit* 遺伝子の機能獲得型突然変異で，5% は血小板由来増殖因子受容体 (platelet-derived growth factor receptor  $\alpha$  : PDGF-R $\alpha$ ) の機能獲得型突然変異であることが報告されている<sup>8)~10)</sup>。*c-kit* 遺伝子の機能獲得型変異

Fig. 6 Sequence histogram of the *c-kit* gene exon 9. The six base pairs insertion was located between codon 503 and 504 (underlined). The nucleotide insertion is GCC TCC.



は、機能調節領域である傍細胞膜領域（エクソン 9, 11）とキナーゼ領域（エクソン 13, 17）の変異が報告されている<sup>8)</sup>。一方、PDGF-R $\alpha$ の変異も機能調節領域である傍細胞膜領域（エクソン 12）とキナーゼ領域（エクソン 18）の変異が報告されている<sup>9)10)</sup>。

BCR-ABL チロシンキナーゼ阻害剤として開発された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<sup>11)</sup>。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<sup>12)13)</sup>。2003 年 7 月 17 日本邦においてイマチニブの効能、効果として新たに KIT 陽性消化管腫瘍いわゆる GIST が承認された。その後イマチニブは、進行、再発 GIST に対する一般的な治療法として確立されつつある。しかし、イマチニブに対して耐性を示す症例も認められる。耐性には、初期耐性と後期耐性があり、イマチニブに対する初期耐性が 15% 程度存在し、イマチニブ治療中にも耐性が生じる<sup>7)</sup>。GIST のイマチニブに対する後期耐性獲得機構は現在のところ不明である。

*c-kit* 遺伝子の異常は、エクソン 11 が約 70% と

最も多く、次いでエクソン 9 が約 20%、エクソン 13, 17 が数%に認められる<sup>8)</sup>。*c-kit* 遺伝子、PDGF-R $\alpha$  遺伝子ともに傍細胞膜領域の変異をもつ GIST に対してはイマチニブの阻害効果が高いが、キナーゼ領域の変異に対しては、イマチニブの阻害効果は低いとされている<sup>10)14)</sup>。*c-kit* のエクソン 11 に異常を認めた GIST 症例に対するイマチニブの partial response rate (PR) は、83.5% に対して *c-kit* のエクソン 9 に異常を認めた症例での PR は 47.8% さらに、*kit*, PDGF-R $\alpha$  に異常が認められなかった症例では PR は 0% であり、*c-kit* のエクソン 11 に異常を認めた症例は、*c-kit* のエクソン 9 または、異常を認めなかった症例よりも予後良好であったと報告されている<sup>8)</sup>。すなわち、GIST において最も変異が多く認められる *c-kit* のエクソン 11 に対してイマチニブは最も阻害効果が高いことがわかる。初期耐性には、上記のごとく *c-kit* や PDGF-R $\alpha$  の変異部位が関係していると思われる。本症例は、初期耐性を疑い初回手術時のホルマリン固定標本と 3 回目の新鮮手術材料を用いて *c-kit* の遺伝子検索を行ったところいずれにおいても *c-kit* のエクソン 9 コドン 503 と 504 の間に 6 塩基対の insertion を認め、これが本症例の初期耐性の原因と思われた。GIST の確定診断において免疫組織化学染色による *c-kit* の検索は必要不可欠であるが、イマチニブは作用機序の明確な分子標的薬であり、イマチニブの効果判定あるいは、予後予測因子として遺伝子検索による変異部位の確認すなわち、*c-kit* 陽性 GIST に対しては、*c-kit* のエクソン 11, 上記異常がなければ、エクソン 9, 13, 17 を、また、*c-kit* 陰性にて GIST と診断した症例に対しては、PDGF-R $\alpha$  のエクソン 12, 上記異常がない場合には、エクソン 18 の検討が重要かつ必要であると思われる。

しかし、遺伝子解析によって初期耐性が疑われた症例、後期耐性が生じた症例に対するイマチニブの投与については、対応に苦慮する。本症例では、腫瘍に対するイマチニブの有効性が低いと推測されるもその効果は不明であり、次の有効な治療法がない現在、患者さんの informed consent を得てイマチニブの継続投与を行っている。

欧米ではイマチニブ耐性 GIST に対し、新たなチロシンキナーゼ阻害剤 SU11248, mammalian target of rapamycin 阻害剤 RAD001, bcl-2 アンチセンス薬 Genasense の臨床試験が行われており、今後の治療法の進歩に期待するところが大きい<sup>15)16)</sup>。

## 文 献

- 1) 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
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 藤本平祐, 高 濟峯, 内藤彰彦ほか : 転移, 再発を繰り返す GIST に対して STI571 が奏功した 1 例. *日消外会誌* **35** : 1839—1842, 2002
- 5) 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功した胃原発 gastrointestinal stromal tumor の術後再発症例. *日消外会誌* **36** : 1390—1395, 2003
- 6) 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
- 7) 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
- 8) Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD et al : Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* **21** : 4342—4349, 2003
- 9) Heinrich MC, Corless CL, Duensing A et al : PD-GFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* **299** : 708—710, 2003
- 10) Hirota S, Ohashi A, Nishida T et al : Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology* **125** : 660—667, 2003
- 11) 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
- 12) 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
- 13) 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
- 14) Tuveson DA, Willis NA, Jacks T et al : STI571 inactivation of the gastrointestinal stromal tumor *c-KIT* oncoprotein : biological and clinical implications. *Oncogene* **20** : 5054—5058, 2001
- 15) Tauchi T, Sumi M, Nakajima A et al : BCL-2 antisense oligonucleotide genasense is active against imatinib-resistant BCR-ABL-positive cells. *Clin Cancer Res* **9** : 4267—4273, 2003
- 16) Maki RG : Gastrointestinal Stromal Tumors Respond to Tyrosine Kinase-targeted Therapy. *Curr Treat Options Gastroenterol* **7** : 13—17, 2004

**A Case of Imatinib Mesylate-Resistant Gastrointestinal Stromal Tumor  
Arisen in the Mesentery Having Mutation at Exon 9 of the *c-kit* Gene**

Takayuki Suto, Tamotsu Sugai\*, Noriyuki Uesugi\*,  
Wataru Habano\*, 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 an imatinib mesylate-resistant gastrointestinal stromal tumor (GIST) arising in the mesentery analyzed by *c-kit* mutation. A 58-year-old man examined for abdominal distension on July 27, 2002, was hospitalized on September 6, 2002, for a huge tumor in the hypogastric region detected by CT. The patient underwent resection of the mesenteric tumor, right hemicolectomy, and enterectomy on September 12, 2002. Histopathologically, the tumor was composed of a fascicular proliferation of spindle-shaped cells with marked mitosis. Immunohistochemically, tumor cells were positive for *c-kit* but negative for CD34, actin, and s-100. The tumor was diagnosed as malignant GIST arising in the mesentery. Treatment with imatinib mesylate at a dose of 400 mg/day was initiated on October 27, 2002. CT showed multiple tumors on April 4, 2003. The patient underwent tumor resection again on April 23, 2003. Treatment with imatinib mesylate at a dose of 400mg/day was resumed on May 16, 2003, but on December 12, 2003, CT showed multiple tumors. The patient underwent further tumor resection on December 24, 2003. We suspected this case was imatinib mesylate-resistant GIST and analyzed *c-kit* mutation by using direct sequencing. A 6 base-pair insertion (GCC TAT) was found at *c-kit* exon 9 between codons 503 and 504. This case suggests that analysis of the *c-kit* mutation may be useful as a prognostic factor and the evaluation of the effect of imatinib mesylate.

**Key words** : imatinib mesylate, gastrointestinal stromal tumor, *c-kit*

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 38 : 208—213, 2005]

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

**Accepted** : September 22, 2004