

症例報告

メシル酸イマチニブが著効した小腸 gastrointestinal stromal tumor 腹膜播種の1例

鶴岡市立荘内病院外科

鈴木 聡 三科 武 二瓶 幸栄 平野謙一郎
渡邊 真実 渡邊 マヤ 松原 要一

巨大小腸 gastrointestinal stromal tumor (以下, GIST) の切除2年後に腹膜播種で再発し, 2回の開腹手術や免疫・化学療法, 腹腔内温熱療法などの集学的治療は無効で, imatinib (グリベック) が著効を示した1例を経験した. 症例は現在55歳の男性で, 平成10年に長径13cmの回腸腫瘍に対し腫瘍切除術を施行し, 組織学的には *c-kit* 陽性の GIST, 悪性腫瘍の診断であった. 2年後に腹膜播種が判明し, 2度の開腹による播種性腫瘍切除術や腹腔内温熱療法, Doxorubicin や Dacarbazine を用いた化学療法 (ADIC) やクレスチンを中心とした免疫療法を施行した. しかし, 一時的に症状の緩和がはかられたものの治療効果は PD であった. 平成14年2月, グリベック 400mg/日 の投与を開始すると, 1か月後には腹膜播種性腫瘍は消失し, 投与開始2年6か月経過した現在無再発生存中である. 有害事象は Grade 1 の顔面浮腫と食欲不振のみであった. グリベックは悪性 GIST の再発に対し, 有効でかつ安全な治療薬と考えられた.

はじめに

小腸悪性 gastrointestinal stromal tumor (以下, GIST) 術後2年目に腹膜播種を来し, 2度の開腹手術, 腹腔内温熱療法や ADIC を中心とした化学療法, さらに免疫療法も無効であったが, その後のグリベックの投与が著効を示した1例を経験したので報告する.

症 例

患者: 55歳, 男性

既往歴: 昭和62年盲腸憩室炎で回盲部切除術を施行.

家族歴: 特記すべきことなし.

臨床経過: 1998年8月背部痛, 下腹部不快感のため近医受診. 膀胱腫瘍の疑いで当院泌尿器科に紹介となった. 精査の結果, 長径13cm大の腹腔内腫瘍 (膀胱腫瘍疑い) の診断で11月4日泌尿器科で手術を開始したが, 開腹所見で小腸原発腫瘍の診断のため外科で手術を施行した後当科転科となった. 術前の検査所見で, CEA, CA19-9 を含め

血液・生化学的に異常を認めなかった.

手術: 下腹部正中切開で開腹した. 肝転移, 腹膜播種, リンパ節転移を認めなかった. 腫瘍は回腸原発で骨盤腔内を占める巨大な腫瘍を形成していたため, 回腸切除により腫瘍を切除し, 再建は小腸同士の端々吻合を行った.

病理診断: 腫瘍は12×9cm, 重さ750gの単房性で腸管内腔との交通を認めた (Fig. 1A). 組織学的には, 紡錘形の腫瘍細胞が密に増殖し, 核分裂像は10視野に5個以上認められた (Fig. 1B). 免疫組織学的に *c-kit* 陽性の GIST, 悪性の診断で, α SMA, デスミンは陰性, S-100, NSE が陽性であった.

経過: 術後補助化学療法は行わなかった. 術後1年8か月経過した2000年7月右下腹部痛が出現したため当科を受診. 腹部CTでは右下腹部と小骨盤腔内に膿瘍と思われる多発性のLDAを認めた (Fig. 2). 白血球数とCRPの上昇を認めたため, 原因不明の腹腔内膿瘍と診断し, 抗生物質 (IPM/CS) の投与を開始した. すると, 投与1週間後には腹痛の消失, 炎症反応の軽快を認めた.

Fig. 1 A cut surface of the resected specimen (A). The tumor originated from the ileum is 12×9 cm in size, 750 g in weight, penetrating the intestinal wall. (B) Microscopic findings of the tumor (HE, ×200). Spindle-shaped cells with a high degree of mitotic activity are observed.

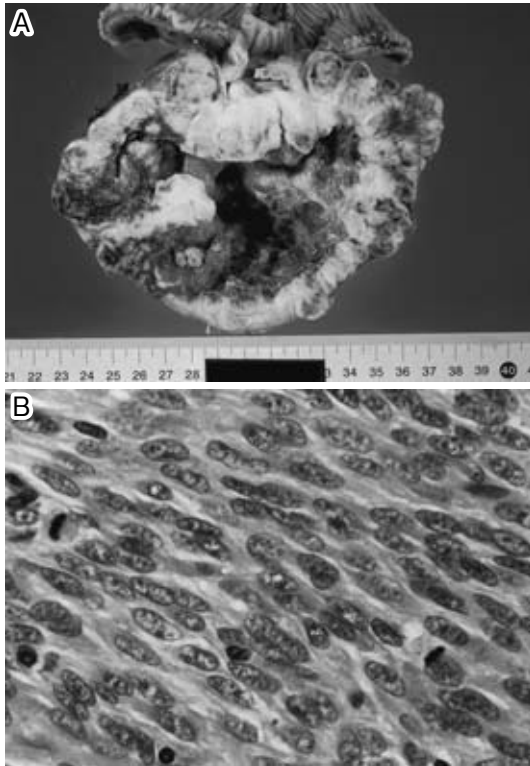


Fig. 2 Computed tomographic scan showed some abscess cavities adjacent to the intestine at the right lower abdomen (arrow), which were finally diagnosed as recurrent tumor.

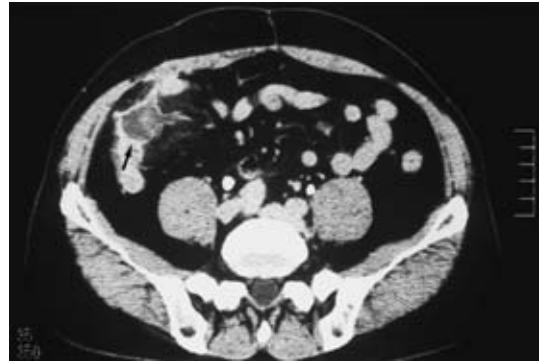
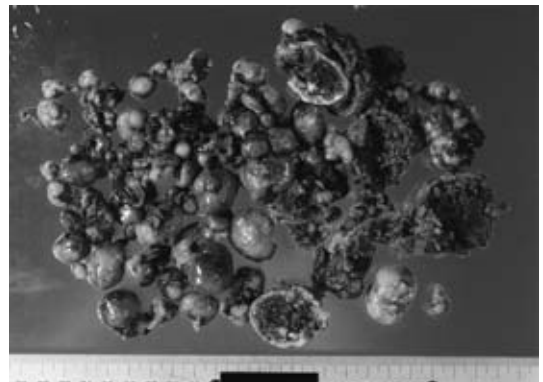


Fig. 3 Resected specimen of the recurrent peritoneal disseminated tumors, which was microscopically recurrent GIST.



1か月後に再度同様の症状が出現したが抗生物質の投与で症状は軽快した。しかし、その後も症状の再燃を繰り返すこと、腹部CTでは膿瘍腔が完全に消失しないで一部腫瘤様に残存する所見から、GISTの腹膜播種を強く疑い2000年12月26日開腹手術を行った。

再発に対する手術：腸間膜や腸管の漿膜面に径1cm程度の被膜を有した有茎性の腫瘤を多数認め、GISTの腹膜播種と診断した。手術は、今後予想される腫瘤による圧迫症状を防ぐため、できるだけ多くの腫瘤を切除して終了した。摘出した腫瘤は約100個程度に及んだ。組織学的には小腸原発巣とほぼ同様の所見で、*c-kit*陽性のGISTの腹膜播種の診断であった (Fig. 3)。

術後の治療経過：術後化学療法としてDoxorubicin 30mg/日、Dacarbazine 300mg/日を持続的に静注するADIC療法を5クール施行した。有害事象はGrade 3の白血球減少症と口内炎を認めた。また、evidenceには乏しいが、免疫療法としてクレスチンの内服と個人購入により民間の研究所から処方されたマンネンタケ、椎茸、鮫軟骨、スエヒロタケのエキスの内服治療を併用した。しかし、臨床症状および画像診断からGISTの腹膜播種の増悪は明らかで、治療効果はPDであった。前回と同様、次第に腹痛の増強を認めたため、前

Fig. 4 Enhanced CT showed the peritoneal disseminated tumors (arrow) remained into the abdominal cavity before imatinib treatment (4A). A CT scanned on day 28 after imatinib treatment displayed that the tumors had completely disappeared (4B). The tumor has continued to respond to the treatment for 30 months.



回の手術からちょうど1年後の2001年12月25日、症状緩和を目的に開腹手術を行った。開腹すると、播種性腫瘍は前回と同様に多数認められ、一部はS状結腸に深く浸潤していたため、S状結腸部分切除を行い、またできるだけ多く腫瘍を切除したのち、腹腔内持続的温熱灌流療法(CHPP, 42℃で30分間の温水の灌流)を行った後、CCDP 100mgを腹腔内投与した。しかし、術後の腹部CTでは取り残した多数の腹腔内腫瘍の残存が確認された(**Fig. 4A**)。

グリベックの内服開始: 2002年2月からグリベック 400mg/日の内服治療を開始した。治療開始1か月後のCTではすでに腹腔内腫瘍は完全に

消失しており(**Fig. 4B**)、かつ、その後現在まで腹痛などの症状は一切認めていない。内服開始から2年半経過した現在までグリベック 400mgの内服量を維持しているが、GISTの再発を認めていない。有害事象は、Grade 1の顔面浮腫と食欲不振を認めるのみであった。

考 察

悪性度の高いGISTは肝転移や腹膜播種を来すなど、いったん腫瘍が再発すれば化学・放射線療法は無効で、これまでは手術治療以外有効な治療法が確立されていない極めて予後不良な疾患であると言われてきた¹²⁾。しかし、2001年Joensuuらが胃GISTに対しimatinib(グリベック)が有効であることを報告して以来³⁾、本邦でも*c-kit*阻害薬であるグリベックが再発GISTの治療に極めて効果的であったとする報告が数多く認められるようになってきた^{4)~6)}。

imatinibは1996年Lydonらによって開発された薬剤で、慢性骨髄性白血病の治療薬として優れた効果を示すことがDrukerら⁷⁾によって報告された。グリベックはBCR-ABLチロシンキナーゼを標的とするばかりではなく、PDGFRやKITも阻害し*kit*チロシンキナーゼのATP-binding siteに競合的に結合することによって活性を特異的に阻害し、細胞増殖抑制とアポトーシスを引き起こす働きがある。悪性のGISTでは高頻度に変異型*c-kit*の発現があることから、チロシンキナーゼのシグナル伝達系を抑制・阻害することによりGISTの増殖が抑制されると考えられている。

Demetriら⁸⁾は*kit*陽性の切除不能または再発GISTに対するグリベックの有効性と安全性を評価した多施設共同無作為化オープン試験(B2222試験)の中間結果を報告している。それによると、追跡可能症例120例のうち、腫瘍の完全寛解(CR)は認めなかったが、PRは79例(53.7%)と高い奏効率を示し、またSDは27.9%の患者に認められた。効果発現までは平均13週で、すくなくとも46週間以上にわたって効果が持続すると報告されている。一方、安全性に関しては、グリベックが投与されたほぼ全例にGrade 1, 2の有害事象を認めたが忍容性は良好である。主な有害事象は浮腫

(74.1%), 悪心 (52.4%), 筋肉痛 (39.5%), 易疲労感 (34.7%), 皮膚炎, 発疹 (30.6%), 頭痛 (25.9%), 腹痛 (25.9%) などであった。一方, Grade 3, 4 の有害事象は 21.1% に出現し, その中でも重篤なものとして消化管あるいは腹腔内出血 (それぞれ 3.6%) が認められたと報告している。

c-kit 遺伝子の変異の有無や変異部位と, グリベックの治療効果との関係を明らかにすることは大変興味深い。Hirota ら⁹⁾ は GIST では *c-kit* 遺伝子の exon 11 に突然変異を認めると報告したが, その後の研究では exon 11 以外にも exon 9 や 13, 17 にも変異がおこっていることが報告された¹⁰⁾。これらの研究では, GIST の 60~80% は exon 11 に突然変異を認めることがわかっている。変異部位の違いとグリベックの効果, 感受性について Heinrich ら¹¹⁾ は, exon 11 に変異のある GIST 患者は, 他部位の exon に変異をもつ患者に比べグリベックの奏効率が 83.5% と極めて高く, 生存率の上昇を認めると報告している。本症例は原発巣および再発巣とも *c-kit* 遺伝子の詳細な分析は行っていないが, 再発 GIST にグリベックが著効したことから, exon 11 の変異がおこっていたものと想像される。

GIST に対するグリベック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 に慢性骨髄性白血病以外に適応疾患を追加承認申請を提出し, 2002 年 2 月に承認された。本邦では 2003 年 7 月によく保険適応となったが, 本症例は本邦でグリベックが追加承認される以前の 2002 年 2 月から治療が開始できたという幸運に恵まれた。本症例はグリベック治療が行われる前の時期に, 腹膜播種による再発 GIST に対し 2 度の開腹手術による腫瘍摘出と, ADIC による化学療法や CHPP, さらに免疫治療を行ったにもかかわらず疾患の進行を阻止できなかった。既存の化学療法で有効なものはないとの報告も多く認められるが¹²⁾, グリベックの使用が可能となる前の状態として薬をもつかむ思いで持続的 ADIC 療法を行ったが, やはり無効であった。しかし, グリベックの内服治療後はわずか 1 か月で腹膜播種性腫瘍が消失し, 内服 2 年半が経過した現在ま

で再発を認めていない。腹部 CT など画像上腹膜播種性腫瘍は確認できず, グリベックが極めて著効した 1 例と考えられた。一方, 有害事象は眼瞼の浮腫, 悪心, 食欲不振を認めたがいずれも軽度で, 現在もグリベック 400mg の内服量を維持している。グリベック内服中止後の腫瘍の再発・再燃の報告がみられることから¹³⁾, 重篤な副作用を認めないかぎり, 今後もグリベックの内服を継続していく予定である。

本邦で保険適応となる前にグリベックを快く提供していただいた新潟大学第 1 外科 畠山勝義教授ならびに神田達夫講師に感謝します。また, GIST の病理学的診断について御指導いただきました鶴岡市立荘内病院病理科 深瀬真之先生, 内ヶ崎新也先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第 59 回日本消化器外科学会定期学術集会 (平成 16 年 7 月, 鹿児島) にて発表した。

文 献

- 1) 大谷吉秀, 古川俊治, 久保田哲朗ほか: GIST (gastrointestinal stromal tumor) の治療. 手術と化学療法における新しい展開. 胃と腸 36: 1169—1175, 2001
- 2) 藤田淳也, 島野高志, 福島幸男ほか: 小腸 GIST の診断と治療. 外科 63: 1062—1069, 2001
- 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) 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. 癌と治療 29: 607—610, 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
- 6) Kanda T, Ohashi M, Makino S et al: A successful case of oral molecularly targeted with imatinib for peritoneal metastasis of a gastrointestinal stromal tumor. Int J Clin Oncol 8: 180—183, 2003
- 7) Druker BL, 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
- 8) 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
- 9) Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al: Gain of function mutation of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. Science 279: 577—580, 1988
- 10) Lux ML, Rubin BP, Biase TL et al: KIT extracel-

- ular and kinase domain mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Am J Pathol* **156** : 791—795, 2000
- 11) 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
- 12) 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
- 13) Blay JY : New study finds interruption of Glivec (imatinib) in patients with advanced GIST associated with high risk of re-progression within following year—Glivec (R) should not be interrupted in patients with advanced GIST. PRNewswire, NEW ORLEANS, Louisiana, 2004

A Case of Postoperative Recurrence of Peritoneal Dissemination due to Gastrointestinal Stromal Tumor of the Ileum Responding to Imatinib Mesylate

Satoshi Suzuki, Takeshi Mishina, Ko-ei Nihei, Ken-ichiro Hirano,
Mami Watanabe, Maya Watanabe and Yo-ichi Matsubara
Department of Surgery, Tsuruoka Municipal Shonai Hospital

We report a case of peritoneal dissemination due to gastrointestinal stromal tumor (GIST) recurring almost 2 years postoperatively. The condition responded very favorably to treatment involving imatinib mesylate, after other therapy including 2 resections of peritoneally disseminated tumors, conventional immunotherapy, and continuous hyperthermic peritoneal perfusion (CHPP), proved ineffective. A 55-year-old man undergoing resection of the small intestine due to a 13cm giant ileal tumor 6 years earlier found histologically to consist of a fascicular proliferation of spindle-shaped cells with marked mitosis immunohistochemically positive for c-kit and the finally diagnosed with malignant GIST, was hospitalized 2 years later for lower abdominal pain and slight fever. Abdominal computed tomography (CT) showed multiple intraabdominal abscesses which finally diagnosed as peritoneal dissemination of GIST, necessitating 2 tumor resections. CHPP and intraabdominal infusion of CDDP at the second reduction surgery, conventional ADIC chemotherapy, and Krestin immunotherapy proved ineffective against the recurrent tumor. In Feb. 2002, oral administration of imatinib mesylate at 400mg/day was started. An abdominal CT showed rapid tumor disappearance. Response to treatment has continued up to the 30 months as of this writing. Drug toxicity resulting in facial edema and appetite loss were mild and tolerable. Our results strongly suggest that imatinib mesylate is potentially very effective and safe in treating recurrence of malignant GIST.

Key words : imatinib mesylate, gastrointestinal stromal tumor, peritoneal dissemination

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **38** : 1369—1373, 2005]

Reprint requests : Satoshi Suzuki Department of Surgery, Tsuruoka Municipal Shonai Hospital
4-20 Izumi-cho, Tsuruoka, 997-8515 JAPAN

Accepted : February 23, 2005