

症例報告

メシル酸イマチニブが著効した肝転移を伴う胃原発 gastrointestinal stromal tumor の1切除例

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科先進治療科学専攻腫瘍学腫瘍制御学・消化器外科学

有上 貴明 石神 純也 大塚 綱志
帆北 修一 夏越 祥次 愛甲 孝

症例は74歳の男性で、平成15年1月より食欲低下を自覚し、近医を受診。消化管内視鏡検査にて胃体上部に潰瘍を伴う隆起性病変を指摘され、当科へ紹介入院となった。当科での内視鏡下生検にてgastrointestinal stromal tumorと診断された。腹部CTにて多発性肝転移が疑われたため根治切除不能と判断し、メシル酸イマチニブの投与を開始した(400mg/日)。投与18週間後には原発巣は縮小率53%、肝転移巣は不変であったが、間質性肺炎を認めたため内服継続は困難と判断し、噴門側胃切除術と肝後区域切除術を行った。病理組織学的には原発巣と肝転移巣にわずかな腫瘍細胞の残存が認められるものの大部分が硝子化を伴った線維性組織に置換されており、化学療法の効果と考えられた。術後6か月目に肝転移再発を認めたが、メシル酸イマチニブを再投与し嚢胞化を認め、その後新たな再発なく外来経過観察中である。

はじめに

Gastrointestinal stromal tumor (以下、GISTと略記)は、消化器間葉系腫瘍において高頻度に見られる非上皮性腫瘍である。GISTに対しては、従来より手術による切除が効果的な治療法とされてきた^{1)~3)}。しかし、遠隔転移を伴い高度進行した症例や術後再発した症例に対しては、化学療法・放射線療法の効果は不十分であり、これまで有効な治療法は確立されていなかった。近年になってGISTの発生にはチロシンキナーゼ活性を有するc-kit遺伝子の突然変異や過剰発現が関与していることが証明され⁴⁾⁵⁾、特異的なチロシンキナーゼ阻害剤であるメシル酸イマチニブ(STI571)がGISTに有用であることが報告され⁶⁾、日常診療で使用されるようになってきた。今回、我々はメシル酸イマチニブが著効した肝転移を伴う胃原発GISTの1切除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：74歳、男性

主訴：食欲低下、胸やけ

既往歴：白内障（71歳時に手術施行）。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：平成15年1月より食欲低下、胸やけを自覚し、近医で上部消化管内視鏡検査を施行したところ、胃体上部後壁に腫瘍を指摘された。2月中旬当科を紹介され、手術目的で入院となった。

入院時現症：身長159.3cm、体重51.1kg。体格中等大。眼瞼結膜に貧血を認めた。表在リンパ節を触知しなかった。腹部は平坦で腫瘤を触知しなかった。

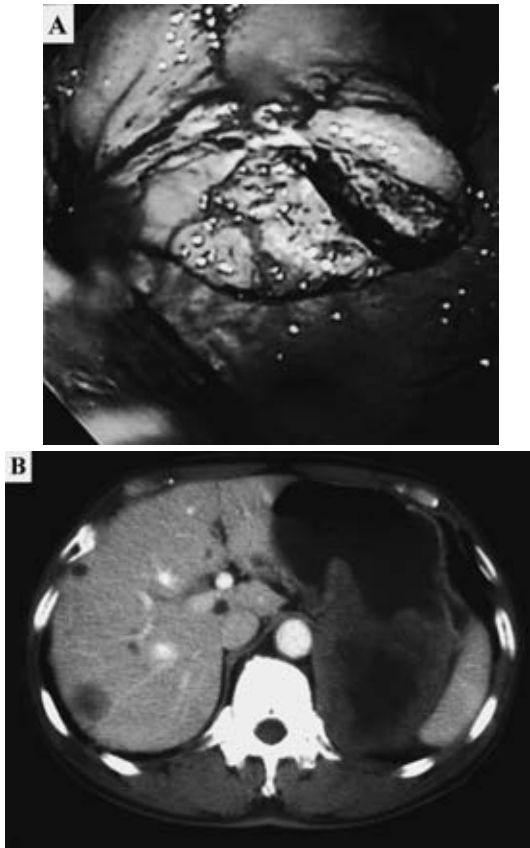
入院時血液検査成績：末梢血液検査にてRBC $284 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、Hb 7.8g/dl、Ht 25.2%と貧血を認めたが、それ以外には特に異常は認められなかった。

上部消化管内視鏡検査所見：胃体上部後壁に潰瘍底を伴う易出血性の隆起性病変を認め（Fig. 1 A）、生検でGISTと診断された。

腹部造影CT所見：胃体部後壁に壁外に突出する長径10cmの造影効果のある腫瘍を認めた

<2005年3月30日受理>別刷請求先：有上 貴明
〒890-8520 鹿児島市桜ヶ丘8-35-1 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科先進治療科学専攻腫瘍学腫瘍制御学・消化器外科学

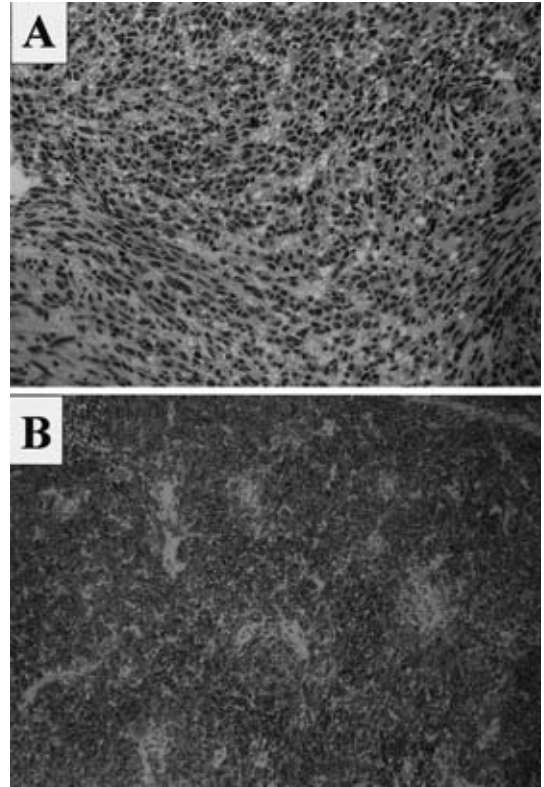
Fig. 1 A : Gastrointestinal fiberscope showed an elevated tumor with the ulcerative lesion in the posterior wall of the upper third of the stomach. B : Abdominal computed tomography (CT) showed an enhanced extramural tumor at the posterior wall of the stomach. Multiple low density areas were detected in the bilateral hepatic lobes and multiple liver metastases were suspected in abdominal CT.



(Fig. 1B). 肝臓には両葉に低吸収域が散在しており、多発性肝転移が疑われた (Fig. 1B).

生検病理組織学的所見：クロマチンに富み、長円形や類円形の異型核を有する腫瘍細胞がシート状あるいは束状となって増生していた (Fig. 2A). 核分裂像は強拡大で 10 視野につき 1~2 個程度認められた。免疫組織学的検索では c-kit (Fig. 2B), CD34, vimentin は陽性で、S-100, α -SMA は陰性であり、狭義の GIST (uncommitted type) と診断された。

Fig. 2 A : Microscopic findings of the biopsied specimen showed atypical cells with hyperchromatic nucleus (H & E stain, $\times 400$). B : C-kit protein was positive by immunohistochemical examination (c-kit stain, $\times 100$).



多発性肝転移を伴う胃原発 GIST と診断し、十分な informed consent を行ったうえでメシル酸イマチニブの先行投与を行った。

治療経過：平成 15 年 3 月上旬よりメシル酸イマチニブ 400mg/日の連日経口投与を開始した。4 週間後に Grade2 の白血球減少を認めたが、休薬と G-CSF 製剤の投与にて速やかに改善した。また、10 週間後には Grade1 の嘔気および Grade2 の皮膚炎が出現し、休薬とステロイド内服にて軽快し、メシル酸イマチニブが再投与されたが 8 月中旬に呼吸困難が出現し、胸部単純 X 線にて間質性肺炎 (Grade3) が認められたため、投与を中止してステロイドの投与を行い次第に改善した (Fig. 3)。

Fig. 3 Clinical course of this patient with treatment of imatinib mesylate

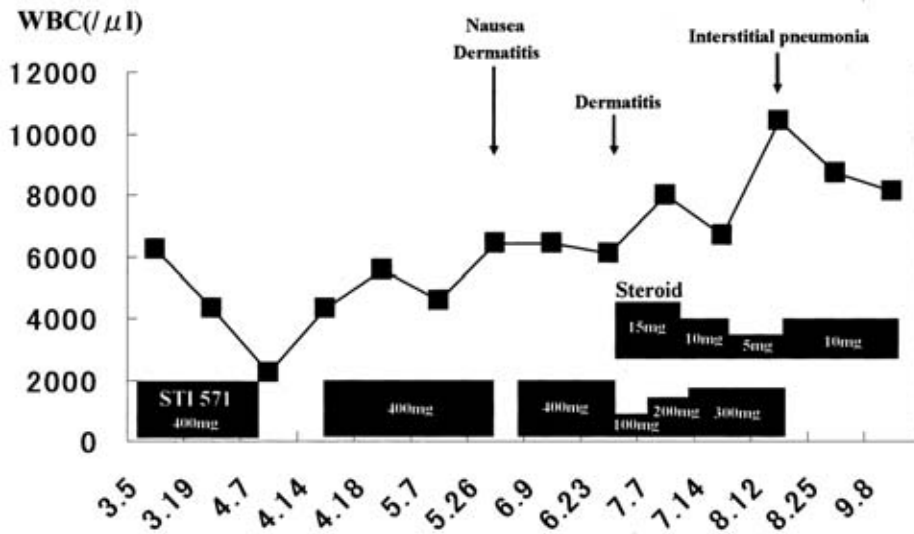
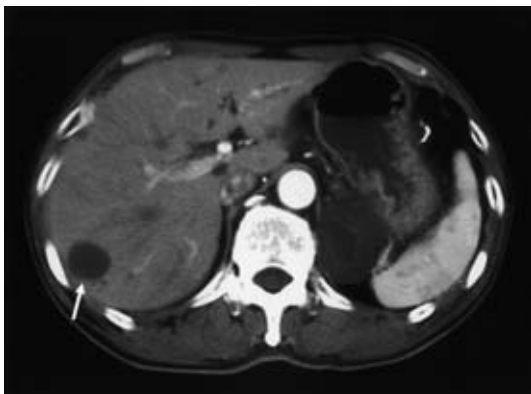


Fig. 4 After 18 weeks of treatment, the primary tumor showed a partial response. On the other hand, liver metastases showed a stable disease (arrow) and new lesions were not detected in the liver.



抗腫瘍効果の評価：投与18週間後の腹部CTでは原発巣は53%の縮小(PR)を認め(Fig. 4)、上部消化管内視鏡検査でも腫瘍径、潰瘍底ともに縮小し、周堤の平低化が認められた。一方、肝転移巣の腫瘍径には変化はみられなかったが(SD)、嚢胞状の変化が認められ、腫瘍の壊死が推測された(Fig. 4)。

副作用の問題もあり、これ以上のメシル酸イマ

チニブの投与継続は困難と判断し、9月中旬手術を施行した。

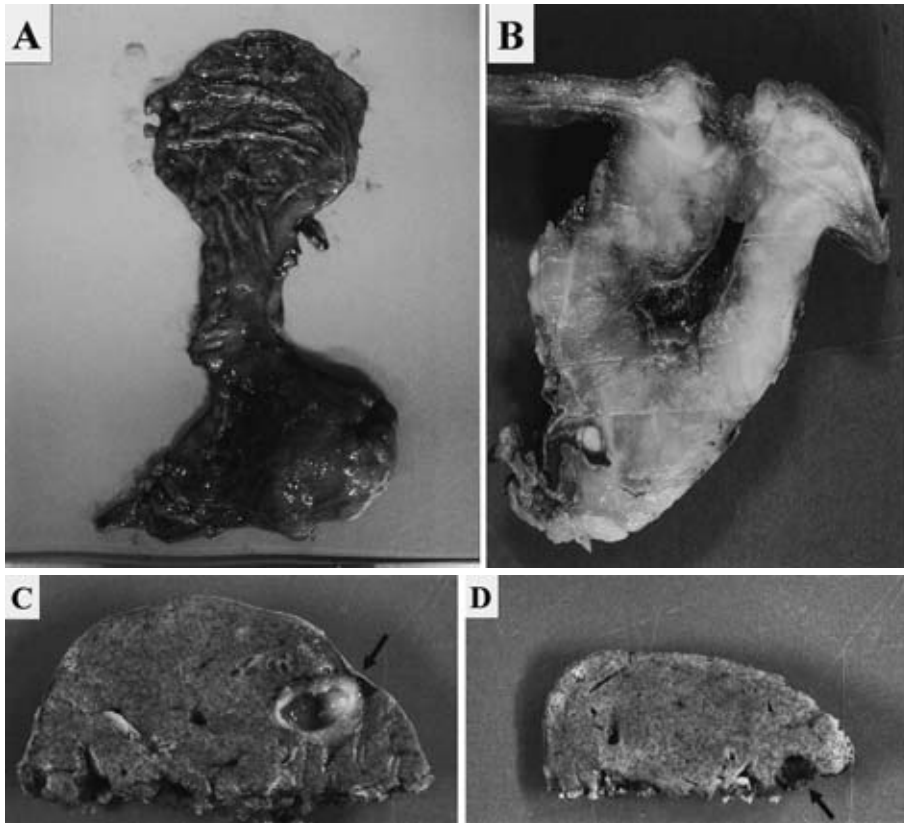
手術所見：原発巣は胃壁外の横隔膜脚、副腎およびGerota筋膜に進展し、強固に癒着していたため、これらを合併切除し、噴門側胃切除術を行った。一方、肝転移巣は術中超音波検査にて肝後区域にのみ限局しており、その他の病変は嚢胞と判明したため、肝後区域切除術を行った。原発巣、肝転移巣ともに肉眼的な根治切除が可能であった。

摘出標本所見：原発巣は潰瘍を伴う4.0×3.3cmの腫瘍で(Fig. 5A)、腫瘍断面では内部に壊死が認められた(Fig. 5B)。肝転移巣は径3.0cmと径0.6cmの嚢胞性変化を伴う2個の白色調病変であった(Fig. 5C, D)。

病理組織学的所見：原発巣の大部分が細胞成分に乏しい硝子化を伴った線維性組織に置換されていたが、一部に異型核と好酸性の細胞質を有する腫瘍細胞の残存が認められた(Fig. 6A~C)。一方、二つの肝転移巣においても異型核を有する腫瘍細胞が嚢胞壁内に散在性に認められた。

術後経過：術後39日目に軽快退院となり、メシル酸イマチニブの投与は行わず経過観察中であったが、術後6か月目の腹部CTにて肝転移再発を

Fig. 5 A: The primary tumor with the ulcerative lesion was getting 4.0×3.3 cm in size after chemotherapy. B: The cut surface of the primary tumor showed necrotic changes. C, D: The cut surface of the resected liver showed cystic changes with white capsule formation (arrow).



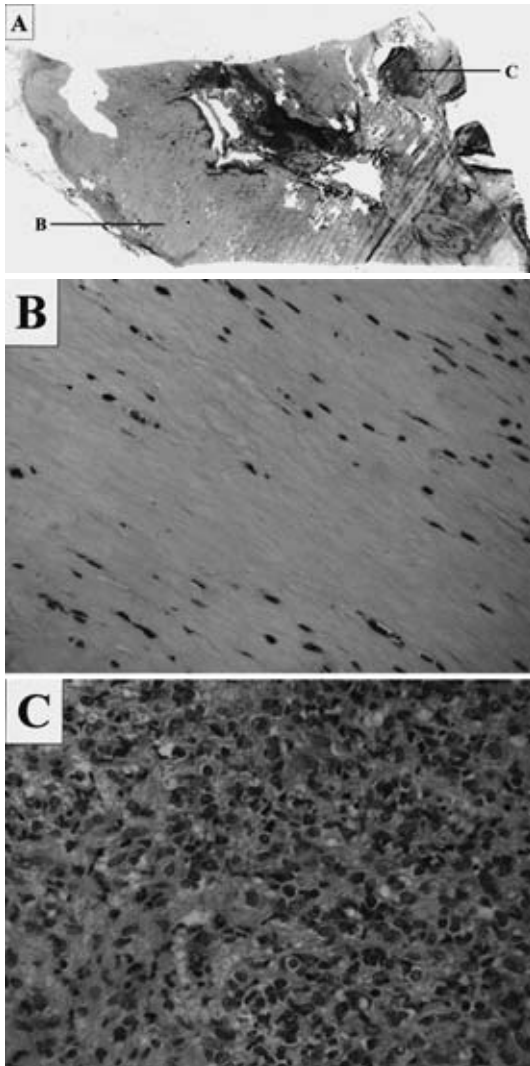
認めためメシル酸イマチニブの再投与を行った(200mg/日)。投与中、Grade Iの白血球減少を認めましたが、1週間の休薬にて速やかに改善した。再投与2か月後の腹部CTでは肝転移巣の嚢胞変性が認められ、現在まで8か月間投与継続中であるが、新たな再発は認めず、外来経過観察中である。

考 察

消化管自律運動のペースメーカーとして機能しているとされるCajal介在細胞はc-kitやCD34を高頻度に発現しているが⁴⁾⁵⁾、近年ではこのc-kitやCD34の発現が認められるものをGISTと定義するようになってきた⁷⁾⁸⁾。一方、メシル酸イマチニブはこのc-kitの遺伝子産物であるKITのATP結合部位に競合的に結合することでATP

の結合を阻止し、下流の細胞内シグナル伝達系の蛋白質のリン酸化を阻害する薬剤である⁹⁾。Joensuuら⁶⁾がメシル酸イマチニブのGISTへの効果を報告して以来、GISTに対する分子標的治療が注目されるようになってきた。欧米において切除不能あるいは再発のGISTに対するメシル酸イマチニブの臨床試験が行われ、PR 53.7%、SD 27.9%と良好な成績を認めている¹⁰⁾。本邦でもGISTに対するメシル酸イマチニブの効果が報告されているが¹¹⁾¹²⁾、自験例のように切除標本によるメシル酸イマチニブの病理組織学的効果の報告例は医学中央雑誌で検索した範囲内ではみられなかった。自験例ではメシル酸イマチニブによる化学療法により、病理組織学的な腫瘍細胞の残存は全体の5%

Fig. 6 A: Microscopic findings of the resected specimen showed that B: fibrotic tissues with hyalin occupied most of the primary tumor (H&E stain, $\times 400$). C: Atypical cells were sporadically found (H&E stain, $\times 400$).



未満に減少しており、腫瘍の大部分は器質化していた。このように、メシル酸イマチニブの投与では腫瘍の肉眼的な縮小以上の病理学組織学的な効果が期待できる可能性がある。

DeMatteoら¹³⁾はGIST切除後の再発部位として肝臓および局所(腹膜)がそれぞれ50%以上を

占めていると報告しているが、これらの肝転移巣に対してdoxorubicinを中心とした化学療法¹⁴⁾や放射線療法による効果が現時点において期待できない状況では、外科的切除が唯一有効な治療とされている^{1)~3)}。しかし、多発肝転移例における外科治療には限界があり、自験例では上述のメシル酸イマチニブによる治療を先行させた。術後肝転移再発を認めたと、メシル酸イマチニブの再投与により嚢胞変性し、病理組織学的な効果を考えても、長期予後が期待できるものと考えられる。

胃GISTに対するadjuvant therapyとしてのメシル酸イマチニブの位置づけは不明であるが、自験例のように肝転移を伴う高度進行胃GISTに対してはメシル酸イマチニブによる化学療法によりdown stagingをはかることができる症例も存在する。メシル酸イマチニブと外科的切除を組み合わせることで治療困難な胃GISTの病態を克服できる可能性があり、試みるべき治療法と考えられた。

文 献

- 1) 大野 隆, 大東弘明, 宮代 勲ほか: 再発と再切除を繰り返しながら7年生存中の胃GISTの1例. 日臨外会誌 **64**: 2749—2753, 2003
- 2) 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
- 3) Pidhorecky I, Cheney R, Kraybill W et al: Gastrointestinal stromal tumors. Current diagnosis, biologic behavior and management. *Ann Surg Oncol* **7**: 705—712, 2000
- 4) 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
- 5) 廣田誠一, 磯崎耕次, 北村幸彦: c-kit 遺伝子変異と腫瘍発生. 臨免疫 **31**: 91—97, 1999
- 6) 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
- 7) Berman J, O'Leary TJ: Gastrointestinal stromal tumor workshop. *Hum Pathol* **32**: 578—582, 2001
- 8) 西田俊朗, 廣田誠一: c-kit 遺伝子と消化管粘膜下腫瘍. 臨消内科 **16**: 283—291, 2001
- 9) 西田俊朗, 廣田誠一: GIST Educational Book. メディカルレビュー社, 東京, 2003, p91—103
- 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
- 11) 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** : 1385—1389, 2003
- 12) 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
- 13) DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D et al : Two hundred gastrointestinal stromal tumors. Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* **231** : 51—58, 2000
- 14) Zalupski M, Metch B, Balcarzak S et al : Phase III comparison of doxorubicin and dacarbazine given by bolus versus infusion in patients with soft-tissue sarcomas. A Southwest Oncology Group Study. *J Natl Cancer Inst* **83** : 926—932, 1991

A Case of Operation for Gastrointestinal Stromal Tumor of the Stomach with Liver Metastases Responding to Imatinib Mesylate

Takaaki Arigami, Sumiya Ishigami, Tsunayuki Ohtsuka,
Shuichi Hokita, Shoji Natsugoe and Takashi Aikou
Department of Surgical Oncology and Department of Digestive Surgery,
Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences

A 74-year-old man admitted for appetite loss was found in gastrointestinal fiberscopy to have an elevated tumor with an ulcer on the upper third of the stomach. Pathological examination of the biopsied specimen yielded a diagnosis of gastrointestinal stromal tumor. Multiple liver metastases were suspected from abdominal computed tomography. Deeming curative surgery not possible, we started treatment with imatinib mesylate at a dose of 400mg/day. After 18 weeks of treatment, the primary tumor, but not liver metastases, showed partial response. Because of severe interstitial pneumonia, we conducted proximal gastrectomy and partial hepatectomy. Histological exploration showed that most of the primary tumor was replaced by fibrotic tissue and some cells remained. Although the recurrence of liver metastases was detected 6 months after surgery, it showed cystic change after chemotherapy with imatinib mesylate. The patient remains alive 13 months postoperatively.

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

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **38** : 1555—1560, 2005]

Reprint requests : Takaaki Arigami Department of Surgical Oncology and Department of Digestive Surgery, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences
8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima, 890-8520 JAPAN

Accepted : March 30, 2005