

症例報告

## 小腸 GIST の再発・肝転移に対し複数回の手術と メシル酸イマチニブの化学療法にて画像上 CR が得られた 1 症例

愛仁会太田総合病院外科

関 英一郎 権田 厚文 佐藤 徹也  
小島 豊 前多 力 櫻井 秀樹

再発を繰り返していた小腸 gastrointestinal stromal tumor (以下, GIST) に対し, 4 回の手術とイマチニブの内服治療にて CT 上 CR が得られた症例を経験したので報告する. 症例は 70 歳の男性で, 下腹部痛にて受診した. CT で下腹部に 15cm 大の境界明瞭で内部は充実部と囊胞部が混在する腫瘍を認めた. 小腸造影およびガストログラフィン内服併用 CT で腫瘍と小腸内腔の交通を認め腫瘍を含む小腸部分切除を行った. 病理学的に GIST と診断された. その後, 約 3 年間に 3 回の腹腔内再発を認め, 2・3 回目は開腹し腫瘍切除を行った. しかし, 4 回目の手術時には多発肝転移も認めた. このため, 主病巣のみ切除しその他はイマチニブの治療効果に期待した. 遺伝子解析にて exon11 に変異を認め 300mg より開始. 投与 1 か月後で縮小効果を認め, 400mg に増量し投与 10 か月後にて多発肝転移部・腹腔内再発部ともに CT 上 CR と判断された. 現在まで副作用なく投与継続中である.

### はじめに

従来, 消化管 gastrointestinal stromal tumor (以下, GIST) の治療は手術が唯一の治療法と言われてきたが, メシル酸イマチニブの保険適応以来, 臨床的に有用性を認める報告がみられ, 治療法に選択肢が出来たと思われる. 今回, 我々は初回手術後 2 年 6 か月間に, 腹膜再発に対し計 4 回の外科的治療を行った小腸原発 GIST に, 再発抑制, 腫瘍縮小, 肝転移縮小にもメシル酸イマチニブが非常に有用であり現在も治療継続している 1 症例を経験したので, 文献的考察, および GIST の今後の治療法を展望に入れ報告する.

### 症 例

<初回手術時>

症例: 70 歳, 男性

主訴: 下腹部痛

既往歴: 62 歳時脳梗塞, 右半身不全麻痺

家族歴: 特記すべきことなし.

### 現病歴および治療経過

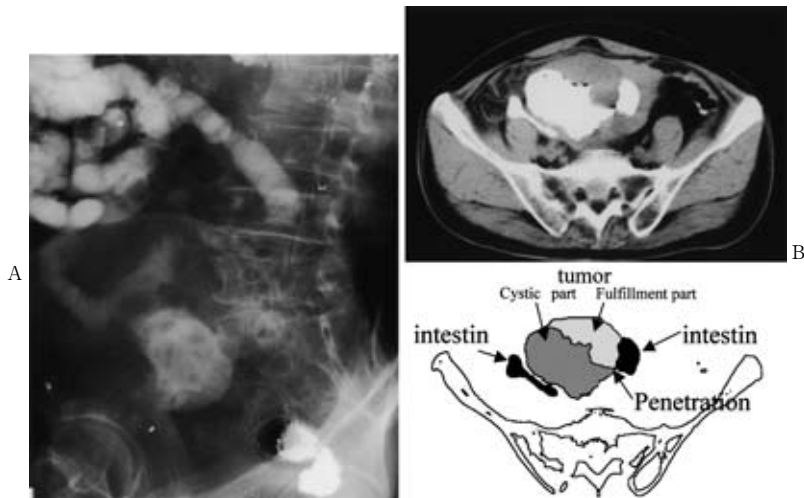
入院時所見: 平成 12 年 10 月, 下腹部痛にて当院受診. 右下腹部に小児頭大の可動性のある弾性硬でやや圧痛のある腫瘍を触知. 超音波および単純 CT で腹腔内腫瘍を認め精査目的にて入院.

血液生化学所見: WBC 17,100/mm<sup>3</sup>, CRP 7.0 mg/dl と炎症所見を認めたが, その他の生化学検査および腫瘍マーカーに異常はなかった.

小腸造影検査: 回腸末端部近傍で腫瘍に一致してガストログラフィンの貯留が認められた. 腹腔内の腫瘍に小腸からガストログラフィンが流入していると考えられた (Fig. 1A).

40 倍希釈ガストログラフィン内服併用造影 CT 所見: 右下腹部に 15cm 大の境界明瞭な腫瘍像を認め, 内部は充実性部分と囊胞状部分が混在している所見であった. また, ガストログラフィン内服で腫瘍内が造影され, 腫瘍と小腸内腔との交通が確認された (Fig. 1B). 以上より, 管外性発育し小腸内腔に穿通する小腸腫瘍 (GIST 疑い) と診断した. 発熱の遷延と腹痛の増悪がみられ, 腹膜刺激症状が出現したため, 腫瘍の穿孔による腹膜炎

Fig. 1 A : Small intestine contrast radiography. B : Abdominal enhanced CT on admission revealed the heterogeneous tumors with clear border at the pelvis. The inflow of Gastrografin was seen in the cystic part of tumor.



と診断し、平成 12 年 11 月、開腹手術を施行した。

術中所見：回腸末端から 10cm の回腸腸間膜に 15cm 大の粘膜下腫瘍様の病変を認め、腫瘍部分の回腸は腫瘍に圧排され腸管壁は伸展され、非薄化していた。また、腫瘍の一部は壊死を起しており、その部分が穿孔していた。腹腔内には血清の混濁した腹水が認められた (Fig. 2A)。術中腹水細胞診では明らかな悪性細胞はみられなかった。腫瘍を含め回腸を部分切除し、腹腔内洗浄ドレナージを行った。切除検体の術中迅速細胞診では紡錘形の異型細胞が認められ間葉系腫瘍 (GIST) の診断であった。

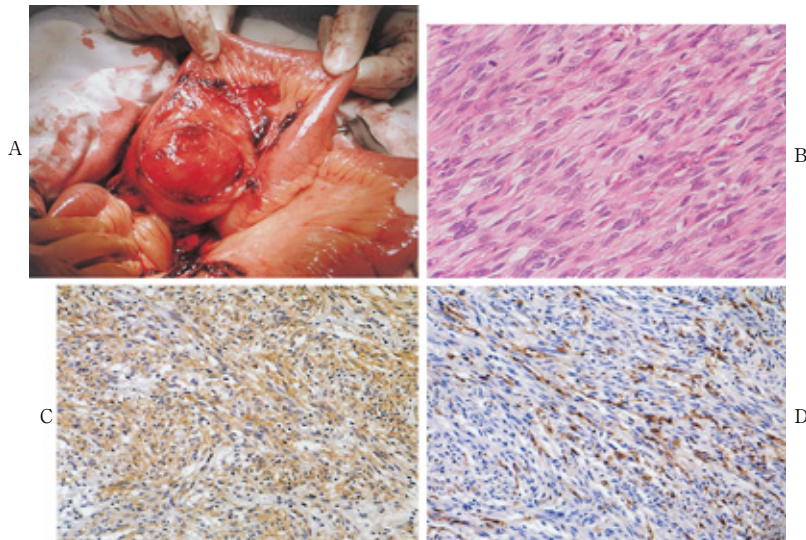
摘出標本：腫瘍の大きさは 15×15cm 大で充実性部分と嚢胞性部分が混在しており、小腸内腔に穿通し潰瘍を形成していた。

病理組織学的検査所見：H-E 染色では密に増生する紡錘形の細胞が索状に交錯し、核の大小不同・異型を認めた (Fig. 2B)。Mitosis は 5 個以下/50 HPF。免疫染色で *c-kit*、CD34 が陽性、S-100、SMA、デスミンは陰性で GIST と診断した (Fig. 2C, D)。p53 は陰性。MIB-1 LI は 5% 以下であった。

<術後経過>

初回手術後 1 年 9 か月の平成 14 年 8 月、イレウスにて入院。超音波検査、造影 CT で初回手術時と同様、右下腹部に 15cm 大の境界明瞭な腫瘍像を認めた。GIST の再発によるイレウスの診断で、9 月、再度開腹手術施行。開腹所見は前回とほぼ同様で、腫瘍の主座は回盲部末端近傍の腸間膜にあり、さらに中心部で小腸内腔に穿通していた。前回の吻合部も含め回盲部切除を行った。病理所見は前回同様 *c-kit*、CD34 陽性で GIST であった。Mitosis は 5 個以下/50 HPF。MIB-1 LI は 5% 以下であった。2 回目手術後 6 か月の平成 15 年 3 月、CT にて再度腹腔内に多発する腫瘍を認めた。このため 3 月、再々度開腹し、腫瘍切除のみを行った。腫瘍は左下腹部の 8cm 大を最大に、上腹部まで散在しており合計 4 か所を切除した。今回の腫瘍は用手的に容易に剥離切除できて、2 回目までとは異なり、腸切除は必要なかった。病理所見はすべて初回と同様の *c-kit*、CD34 陽性で GIST であった。しかし、mitosis は 10 個以上/50 HPF と核分裂像を多く認めた。また、MIB-1 LI は 30% 以上であった。さらに、5 か月後の平成 15 年 8 月、左下腹部に腫瘍を触知、造影 CT にて再々々度の多数の腹膜転移とさらに多発肝転移を認めた。

**Fig. 2** A : Intraoperative photograph : Tumor located at terminal ileum and the diameter of the tumor is 15cm. Small intestines had been rolled. There was a dirty bloody ascites. B : Microscopic findings of the resected specimen demonstrated that the tumor was composed of interlacing fascicles of spindle cells. C, D : Tumor cells were positive for c-kit, CD34 , and negative for S-100,  $\alpha$ -SMA immunohistochemically. L.I. of KI-67 was less than 5%.



(**Fig. 3A**). イレウス状態であったため、8月、4回目の開腹手術を行った。3回目と同様に腫瘍は腹腔内全体に播種性に散在していた。5か月しか経過していなかったが、用手的に容易に剥離できる比較的小さな腫瘍を合計17個摘出した。それらとは別に、左下腹部の腫瘍は10cm以上あり、後腹膜より発育し、S状結腸を巻き込むように発育し腸閉塞を起こしていた。剥離不能のためS状結腸を合併切除した。また、1、2回目手術時の腫瘍の主座近くの右下腹部にも鼠径部から膀胱に浸潤するように腫瘍を認めた。しかし、膀胱合併切除、肝切除を伴うような可及的手術は過大侵襲と考慮し、また平成15年7月よりメシル酸イマチニブがGISTの保険適応となったため、切除せずメシル酸イマチニブの内服治療で経過を追うこととした。摘出した検体の病理結果はすべて初回と同様 *c-kit*、CD34 陽性でGISTであった。左下腹部の腫瘍は1、2回目と同様にS状結腸内腔へ穿通していた。しかし、mitosisは5個以下/50 HPFと核分裂像は減少していた。MIB-1 L.Iは5%以下であっ

た。メシル酸イマチニブを投与するにあたり、本人の同意と当院の倫理委員会の承諾を得て患者の遺伝子解析を行った。結果は exon11 の手前 7bp (intron10) から exon11 の 25bp にまたがる計 32 bp の欠失を認めた。

#### <4回目手術後の経過>

術後15日目の造影CTですでに肝転移は増大し、両葉に広がり個数も増えていた。また、上腹部正中の縫合部直下に新たに腹膜転移を認め、右下腹部の残存腫瘍も増大していた。遺伝子解析の結果よりメシル酸イマチニブの効果が期待できると判断し、平成15年9月より、軽度腎機能障害もあったためメシル酸イマチニブを300mg/日から内服投与開始。投与後3日目より眼瞼浮腫と皮疹が出現したが、利尿剤と軟膏処置にて軽快し投薬を継続した。

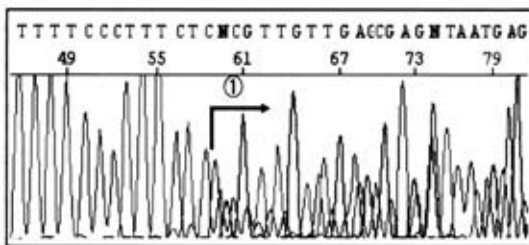
メシル酸イマチニブ内服1週間後の造影CTによる経過観察では、右鼠径部の残存腫瘍はすでに64%の縮小率で、肝転移も右葉のS5の転移巣は消失し、他の2か所も縮小傾向を認め37%の縮小

**Fig. 3** A: Lower abdominal enhanced CT is shown. In Sep 2003, Peritoneum recurrence tumor adhered to ileum and bladder and liver metastasis was recognized. B: In March 2005, (after 18 months of treatment) the recurrence tumor was disappeared.



**Table 1** Sequence histogram of the c-kit gene exon11. The 32bp deletion was located between intron10 and exon11.

exon11 IVS10-7delCCCACAG, 1669del25



率であった。副作用を認めないため退院し外来にて経過観察となった。投与約1週間で治療効果がみられ、6週間後には術後新たに認めた正中腹壁直下の腹膜転移巣は消失。右下腹部の残存腫瘍像も縮小。肝転移巣も数・大きさともに減少・縮小していた。副作用なく治療効果を認めるため400mg/日に増量した。内服開始5か月後には腹腔内の病巣は5×5mm程度しか描出されず98%の縮

小率となり翌月のCTで消失した。肝転移巣は両葉ともさらに縮小し、全体で66%の縮小率となった。さらに、1年後の造影CTでは右鼠径部の残存腫瘍は、6か月以上完全消失が継続しCRと判断した。また、肝転移巣も左葉は消失し、右葉外側被膜下のS7転移巣もさらに縮小し、CT値も27とほぼ水のCT値であり、嚢胞化され、肝転移巣に対してもCRと考えられた。平成17年3月(投与1年6か月後)のCTでも画像上CRを継続している(Fig. 3B)(Table 1)。

メシル酸イマチニブは現在も400mg/日を投与しているが副作用は全く認められていない。

### 考 察

従来、消化管粘膜炎腫瘍で間葉系細胞由来の腫瘍の多くは平滑筋由来と考えられていた。しかし、近年の免疫組織化学、分子生物学的検査より、平滑筋系マーカーにも神経系マーカーにも染色されない間葉系腫瘍、いわゆるGISTの概念が提唱され、現在は、その分類から発生の機序および治療法に至るまで解明されつつある<sup>1)</sup>。

GISTの特徴をまとめると、1:消化管自立運動

Table 2 Clinical course : Primary focus and metastatic focus, each period to the recurrence, tumor maximum sutra, mitotic index, and tumor reduction rate

Operation/Chemotherapy	1st		2nd		3rd		4th		Chemotherapy		
Date	Nov-00	Sep-02	Mar-03	Aug-03	Sep-03	Jan-04	Mar-05				
Liver											
The region of the tumor											
Intra abdominal											
Tumor maximum diameter(mm)	15	15	9	15							
Index of mitosis (M. I)	1~2	1~2	30	1~2							
imatinib mesylate (mg)					300-400						
A reduction rate by the CT											
Liver metastasis(%)				0	37	67	99				
Intra abdominal(%)				0	64	98	100				

のペースメーカー細胞である interstitial cells of Cajal : ICCs (カハール介在細胞 = 消化管固有細胞で唯一 KIT レセプター陽性) 由来の腫瘍という考えが有力である。2 : 腫瘍化の原因として、細胞の分化・増殖を引き起こす受容体型チロシンキナーゼ (KIT) をコードする、*c-kit* 遺伝子の機能獲得性突然変異が考えられている。3 : 腫瘍化の原因が異常遺伝子・その遺伝子産物によるものなので、それを特異的に阻害する分子標的薬剤である KIT レセプターの活性阻害剤が治療に有効であると、現在のところは考えられている<sup>2)</sup>。よって、現時点における GIST の大まかな定義として、消化管壁に発生する間葉系腫瘍のうち KIT を発現する腫瘍とされている。しかし、KIT 陰性でも形態学的あるいは CD34 が陽性となるものや、また血小板由来増殖因子受容体 (PDGF-R $\alpha$ ) の機能獲得性突然変異からのものも GIST と診断すべきとされ、治療面から KIT 陰性 GIST と記載することが望まれている<sup>3)</sup>。自験例は、初回手術が平成 12 年であり、当時は臨床の面でもまだ GIST の概念が十分には浸透しておらず、GIST と判明した後も治療法は外科的切除のみ有効と考えられていた。このため、再発するたびに切除を行っていた。しかし平成 15 年 7 月にメシル酸イマチニブが GIST の治療薬として保険適応となり、自験例も *c-kit* 遺伝子 exon 11 に変異を認め有効性が期待できたため、4 回目

再発時の肝転移巣や後腹膜に浸潤している腫瘍に対して、術後 17 日目よりメシル酸イマチニブ 300 mg/日を投与した。投与約 1 週間で CT 上、腹腔内残存腫瘍 (縮小率 64%) および肝転移巣 (縮小率 37%) と両方の縮小効果を認め、投与 5 か月後には、腹腔内残存腫瘍は CT 上 5×5mm 程度で (縮小率 98%)、肝転移も減少 (縮小率 67%) した。内服 10 か月後では、腹腔内残存腫瘍は CR、肝転移も嚢胞化されほぼ CR と判定し現在も CR は継続されている (Table 2)。

胃や腸原発の GIST に対し、メシル酸イマチニブの有効例は報告されつつあるが、医学中央雑誌で GIST とメシル酸イマチニブをキーワードとして 2004 年度までの 10 年間を検索した範囲では CR 報告例は自験例の他 1 例会議録があるのみである。また、小腸原発の GIST に対し術後メシル酸イマチニブの治療で CR を認めた報告も前述の範囲で検索しえたかぎりではなく、原発臓器により効果の差があるかどうかは不明だが、自験例はかなり著効した例と思われる。

メシル酸イマチニブの遺伝子変化部位による治療効果の報告によると exon11 に異常のあるものは 83.5% の奏功率があり<sup>4)</sup>、本症例も exon11 に異常があり報告と一致した。自験例と同様の遺伝子異常を認める GIST はメシル酸イマチニブが著効する可能性があると考えられる。現時点では、メ

シル酸イマチニブのみでの CR 例報告例がないことや、メシル酸イマチニブの time to progression が不明であることより、手術による完全摘出が治療の基本である<sup>5)</sup>が、今後、自験例のような著効例の遺伝子情報の精査と集積によってよりの確な治療方法が確立されることが期待される。

懸念された副作用は内服初期に軽度眼瞼浮腫と皮疹を認めたのみで、その後も現在まで全く出現せず、400mg/日に増量しても血液生化学検査に異常を認めず、現在も内服継続中である。副作用の出現の有無や今後も CR がどの程度継続するかさらに経過を追って報告したい。

GIST の悪性度の指標には、最大腫瘍径と組織学的腫瘍核分裂数で分類した risk 分類が信頼性が高く客観的とされている<sup>6)</sup>。自験例は初回原発巣の免疫染色にて p53 や MIB-1 が陰性かつ 5% 未満であり、核分裂数は 5 個以下/50HPF で核異型も軽度と悪性度は低いと思われたが再発を認めた。これは初回手術時に腫瘍径が 10cm 以上あり、risk 分類の高リスク群を裏付ける結果であった。

一方、3 回目再発時のものは腫瘍径 10cm 以下であったが核分裂数が 10 個以上/50HPF と多くなったために、短い期間にもかかわらず播種性再発および血行性に多発肝転移をも来たしたと考えられ、これも risk 分類の高リスク群に一致した。一方、増殖能の指標とされる MIB-1 や p53 の発現様式からみても、短期間で腹腔内の多発再発・多発肝転移を認めた 3 回目の腫瘍巣は、急速に増加しており、悪性度の一つの指標と考えられた。

今後 GIST の治療方針を決める際、一つの方法として、内視鏡による生検組織診、あるいは生検では十分な組織が得られない場合は粘膜切開等の方法で確実に腫瘍の組織診を行い、免疫組織診断で GIST が確定し、さらに遺伝子検索で exon11 や exon9 に変異がありかつ通過障害がみられないならば、術前にメシル酸イマチニブを投与することで、抗腫瘍効果が期待できると思われる。し

かし、耐性例など効果が不十分な場合には早期に腫瘍切除に踏み切り、悪性度を核分裂数で確認し、術後のきめ細かな経過観察が重要と思われる。

一方、自験例の初回手術時の腫瘍は腫瘍径が 10 cm 以上と大きく、穿孔後に手術となり、腸管合併切除が必要で腹膜転移による再発をきたしたと考えられるので、内視鏡検査で生検不能のものや壁外発育型・腸間膜原発のものに対しては CT などの画像診断による早期発見と腸管へ穿孔する前に切除することも肝要と思われた。

また、術後の症例についてメシル酸イマチニブをどのくらいの期間継続して内服するべきかという問題について、2004 年の ASCO では“継続し続けるべき”と結論された。しかし、保険適応となったとしても高額な薬であることや、副作用出現で投与不能となる症例についての問題がある。それらの対策や、中止後再発および無効例・耐性例について、SU11248 や RAD001 などの 2 次治療薬の今後の検討が待たれる。少なくとも現時点では GIST の治療について、可及的手術とメシル酸イマチニブの分子標的治療を組み合わせる行うことが肝要と考えられた。

## 文 献

- 1) 廣田誠一：GIST. 消臨 1：5—12, 2003
- 2) 木下和郎, 磯崎耕次, 廣田誠一ほか：Gastrointestinal stromal tumor (GIST) の基礎と臨床. Gastroenterol Endosc 45：2181—2187, 2003
- 3) 西田俊郎, 廣田誠一：GIST Educational Book. メディカルビュー社, 東京, 2002, p17, p65
- 4) Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD et al：Kinase mutation and imatinib response in patient with metastatic gastrointestinal stromal tumor. J Clin Oncol 21：4342—4349, 2003
- 5) Rossi CR, Mocellin S, Mencarelli R et al：Gastrointestinal stromal tumors：From a surgical to a molecular approach. Int J Cancer 107：171—176, 2003
- 6) Fletcher C D. M, Berman JJ, Corless C et al：Daignosis of gastrointestinal stromal tumors：A consensus approach. Hum Pathol 33：459—465, 2002

### **A Case of the Small Intestine Primary Gastrointestinal Stromal Tumor that Several Reoperation and Treatment of Imatinib Mesylate Succeeded**

Eiichiro Seki, Hirofumi Gonda, Tetsuya Sato, Yutaka Kojima,  
Tsutomu Maeda and Hideki Sakurai  
Department of Surgery, Oota General Hospital

We report a case of gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the ileum in which complete remission (CR) on computed tomography (CT) scan was achieved by imatinib mesylate treatment. In October 2000, a 70-year-old man visited our hospital, complaining of lower abdominal pain. A contrast abdominal CT showed a 15-cm tumor with solid and cystic components and a clear margin. A communication between a tumor and intestinal lumen was found in intestinal series and a CT with gastrografin contrast. The tumor was resected along with adjacent intestine. Immunohistochemistry showed positive staining for c-kit and CD34, and the diagnosis of GIST was confirmed. Peritoneal recurrence was observed 3 times in the next 3 years and the recurrent tumors were surgically removed. At the 3rd recurrence, multiple hepatic metastases were found. Because genetic analysis revealed the sequence variation in exon11 of the c-kit, the main tumors were surgically removed and imatinib mesylate treatment was selected for residual tumors in September 2003. After a 1-month of imatinib 300mg per day, reduction of tumors was confirmed. Imatinib mesylate was increased to 400mg per day. After a 10-month treatment, CR of the recurrent tumors and hepatic metastases was confirmed on CT. Imatinib mesylate treatment was continued. No side effects have been observed up to April 2005.

**Key words** : gastrointestinal stromal tumor, imatinib mesylate, reoperation

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 39 : 253—259, 2006]

**Reprint requests** : Eiichiro Seki Department of Surgery, Oota General Hospital  
1-50 Nisshinn-cho Kawasaki-ku Kawasaki city, 210-0024 JAPAN

**Accepted** : September 28, 2005