

症例報告

くり返す肝切除, マイクロ波凝固療法とラジオ波焼灼術により 10 年以上の長期生存が得られた gastrointestinal stromal tumor 肝転移例

宮崎大学医学部第 1 外科, 同 第 1 病理*

中島 真也 千々岩一男 近藤 千博 前原 直樹
高屋 剛 盛口 清香* 浅田祐士郎*

症例は 69 歳の男性で, 1990 年検診の胃透視で異常を指摘され, 平滑筋肉腫の診断で胃全摘術, 膈体尾部脾合併切除術を施行した. 原発巣の大きさは 7cm, 核分裂像数は, 強拡大で 5/50 未満であった. その後, 肝転移に対し, 1995 年, 1997 年, 2001 年に肝部分切除術とマイクロ波凝固療法 (MCT) を行った. 2003 年, 肝 S8 に再発を認め, ラジオ波焼灼術 (RFA) を施行した. 2004 年, 肝 S8 の RFA 焼灼瘢痕部から 1cm 離れた部分に再発を認め再び RFA を行った. 2005 年 4 月, 肝 S2, S4 に再発を認め, 肝部分切除術と RFA 焼灼瘢痕部の切除を行った. 切除した肝 S8 の RFA 焼灼瘢痕部位にも組織学的に転移再発を認めた. 当初原発巣は平滑筋肉腫と診断されたが, 2001 年, 免疫染色で KIT, CD34 が陽性で gastrointestinal stromal tumor (以下, GIST) の肝転移と診断した. 4 回の肝切除により 10 年以上生存中の GIST 肝転移例を報告した. 肝切除可能な GIST 肝転移症例では積極的な外科切除の有用性が示唆された.

はじめに

近年, 再発 gastrointestinal stromal tumor (以下, GIST) の治療にはグリベックの内服治療が選択されることが増えてきた. 一方, GIST の肝転移に対しては, 切除可能な症例には肝切除を行うことで予後が改善することが知られているがどの程度まで長期予後が得られるかは知られていない. また, 肝転移巣に対する経皮的焼灼術の効果についても明らかでない. 今回, 我々は GIST 肝転移に対して 2 回のラジオ波焼灼術 (以下, RFA) と 4 回の肝切除を行い, 肝転移発見後 11 年の長期予後が得られ, 経過の中で RFA 瘢痕部の切除を行い, RFA 後局所再発が確認された症例を経験したので報告する.

症 例

患者: 69 歳, 男性

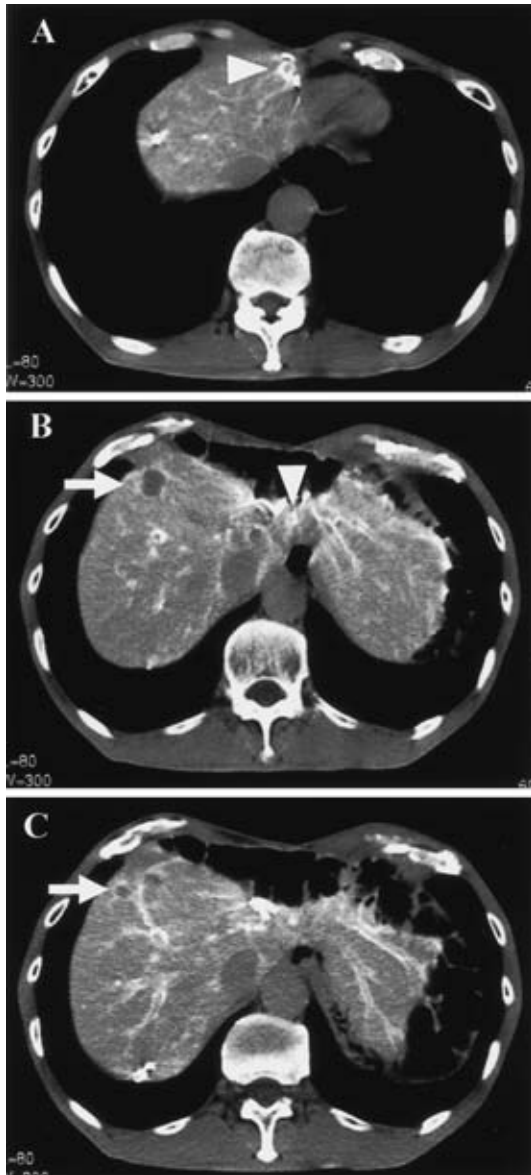
主訴: なし

既往歴: 特記すべきことなし.

現病歴: 1990 年 4 月に検診の胃透視で異常を指摘され, 胃体上部大彎側の平滑筋肉腫の診断で同年 6 月胃全摘術, 膈体尾部脾合併切除術を施行した. 腫瘍径は 7cm で, 核分裂像数は強拡大で 5/50 未満であった. 1994 年 10 月腹部 CT で肝 S3, S7, S8 の肝転移と診断した. 1995 年 2 月肝部分切除術を施行した. 1997 年 10 月肝 S2, S5 に再発があり, 肝部分切除術を施行した. 2001 年 5 月肝 S2, S3, S4, S8 に再発腫瘍を認め, 6 月中旬, S2 と S3 の肝部分切除術, S4 と S8 のマイクロ波凝固療法 (以下, MCT) を施行した. 当初平滑筋肉腫の診断であったが, *c-kit* がポピュラーになってこの時に行った免疫組織化学的検査で KIT と CD34 が陽性で過去の病変も含めすべて GIST と診断した. 2003 年 5 月, 腹部 CT で肝 S8 に径 8 mm の腫瘍を認めた. 本人が経皮的 RFA による加療を希望し, 7 月に RFA を施行した. 2004 年 7 月, 肝 S8 の前回と 1cm 離れた別の部位に径 14 mm の再発腫瘍を認め再度 RFA を施行した. 2004 年 12 月, CT で肝 S2, S4 に再発を認め (Fig. 1), RFA が困難な部位であったため, 2005 年 4

<2006 年 2 月 22 日受理>別刷請求先: 千々岩一男
〒889-1692 宮崎郡清武町大字木原 5200 宮崎大学
医学部第 1 外科

Fig. 1 Abdominal computed tomography during arteriography on December, 2004 showed ring enhancement in the lateral and medial segment of the liver (A, B, arrow head). No recurrent tumor was evident in the lesion previously treated by radiofrequency ablation in the anterior segment. Only the low density lesion can be observed (B, C, arrow).



月, S2, S4 の再発腫瘍部と S8 の RFA 瘢痕部に対して Partial resection を施行した。

病理組織学的検査所見：切除したすべての肝転移巣は、原発巣と同様に紡錘型の細胞が束状に増殖しており、免疫組織化学でも KIT 陽性、CD34 陽性で、SMA と S100 は陰性であった (Fig. 2)。RFA で治療した S8 の瘢痕部は線維化を伴っていたが、治療瘢痕部の辺縁には紡錘型細胞を認め、免疫組織化学の結果より腫瘍の残存または再発と考えられた (Fig. 3)。

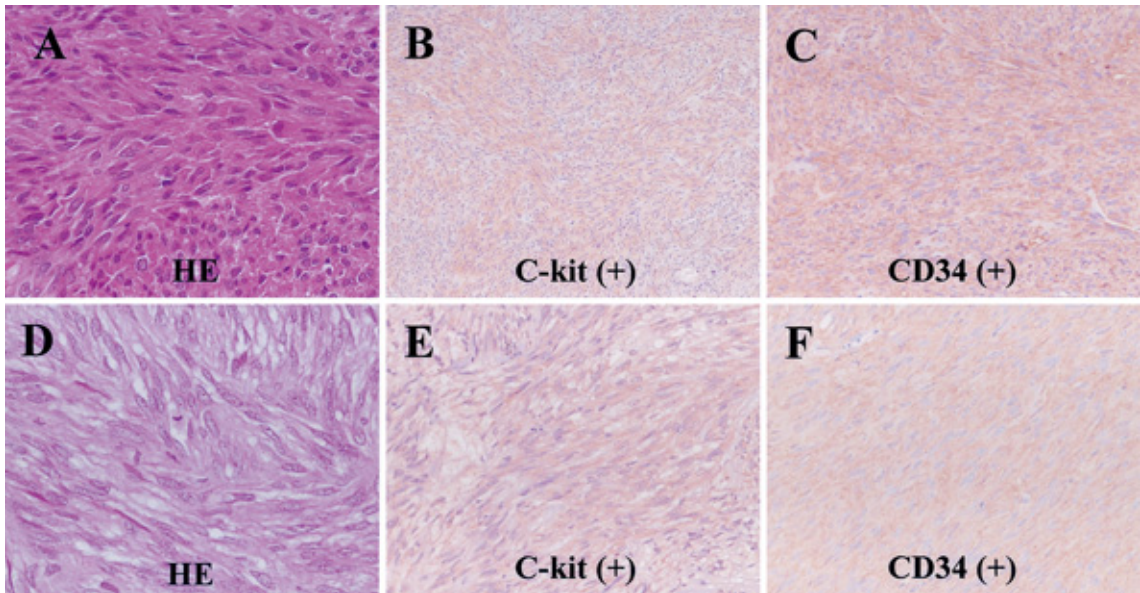
術後経過は良好で、術後 17 日目に退院となった。患者の全経過を示す (Table 1)。

考 察

GIST は、消化管の間葉系腫瘍としては最も多く、KIT 陽性を特徴としたカハール介在細胞由来の腫瘍と考えられている。紡錘形の細胞をもち、筋層内に発生することからそのほとんどが従来は平滑筋腫瘍と考えられていた。しかし、1980 年頃から免疫組織化学染色が行われ、消化管間葉系腫瘍の多くが平滑筋細胞としての特徴を有していないことより stromal tumor と呼ばれるようになった。これに伴い、1990 年 Rosai¹⁾ は消化管に発生する非上皮性腫瘍のすべてを広義の GIST とし、免疫染色で平滑筋マーカー、神経系マーカーの発現の組み合わせで、GIST を smooth muscle type, neural type, combined smooth muscle-neural type, および狭義の GIST とされる uncommitted type とに分類した。1998 年には Hirota ら²⁾³⁾ によって GIST の組織発生に *c-kit* の突然変異が大きく関係していることが見出され、免疫染色で KIT 陽性の間葉系腫瘍として、明確に区別できるようになった。本症例では、1997 年 10 月の手術時は平滑筋肉腫と診断していたが、2001 年 6 月の肝転移巣切除手術後に原発巣と転移巣について免疫染色を行い、両方ともに KIT 陽性、CD34 陽性で GIST の肝転移と診断した。

GIST の再発形式は DeMatteo ら⁴⁾ の GIST 200 例の報告によれば、肝転移再発が 63%、ついで局所再発 52%、肺 7%、骨 7% と肝転移が最も多い結果となっている。GIST 肝転移の治療については、切除可能な症例は原則として切除を行うことが一般的である。DeMatteo ら⁵⁾ は、GIST 肝転移切除 34 例で 5 年生存率が約 30% であったこと、そ

Fig. 2 The immunohistological findings of the primary tumor (A, B, C) and metastatic liver tumor (D, E, F). : Both tumors were positive for KIT (B, E) and CD34 (C, F). HE : hematoxylin eosin (A, D).



の34例と平滑筋肉腫肝転移切除例22例とで予後に差は認めなかったこと、転移切除例では非切除例と比べて有意に予後が良好であったこと、複数回の肝切除を受けた症例が18例(32%)であったこと、肝転移切除後の予後規定因子として再発までの期間が2年以内であったもの(平均生存期間26か月)が、再発まで2年以上かかったもの(平均生存期間61か月)と比較して有意に予後が悪かったことを報告している。本症例では、胃切除から肝転移再発まで4年4か月経過していた。また、肝切除4回、RFA2回と計6回の肝転移に対する加療を行っており、原発巣手術を含めると7回治療を受けている。原発巣の切除を含めて7回に及ぶ加療の報告例は医学中央雑誌(1983~2005年の期間に「GIST」,「肝転移」,「肝切除」で検索)で検索したかぎりでは認めなかった。また、GIST肝転移に対してRFAを行った症例の報告は2例⁶⁷⁾のみであり、RFA焼灼部位に再発や遺残を認めた症例やRFA焼灼瘢痕部の切除を行った症例は認めなかった(医学中央雑誌 1983~2005年の期間に「GIST」,「RFA」で検索)。初回手術から現在(2005年11月)まで15年5か月、肝転移再発

から11年1か月たっているが、肝切除後の再発は認めず無再発生存中であり、このような長期生存症例の報告も認められなかった(医学中央雑誌 1983~2005年の期間に「GIST」,「肝転移」,「肝切除」で検索)。

GISTは、KIT蛋白が構造上の変化および持続的活性化を引き起こし、腫瘍化するといわれている。GISTの治療薬として本邦でも2004年に承認されたイマチニブ(STI571: Glivec)は、KITもしくは血小板由来増殖因子受容体 α のATP結合部位を標的とし結合することで特異的チロシンキナーゼ活性を阻害し、増殖を抑える働きがある。Demetriら⁸⁾による海外第II相臨床試験では、切除不能または転移性のKIT(CD117)陽性消化管間質腫瘍患者にイマチニブ400mg/日を投与したときの奏効率(Complete ResponseとPartial Responseの計)は65.8%(48/73)で、病勢コントロール率(Complete Response, Partial ResponseとStable Diseaseの計)は82.2%(60/73)であった。イマチニブのアジュバント療法としての投与は、臨床試験レベルで行われており、その結果が待たれるところであるが、NCCNの治療ガイドライ

Fig. 3 Histological findings of the liver previously treated by RFA. The RFA scar in 2003 (A, arrow) and that in 2004 (A, arrow head) are seen by cross section. The metastatic liver GIST could be observed at the periphery of the RFA scar treated in 2003 and was positive for KIT (C, D).

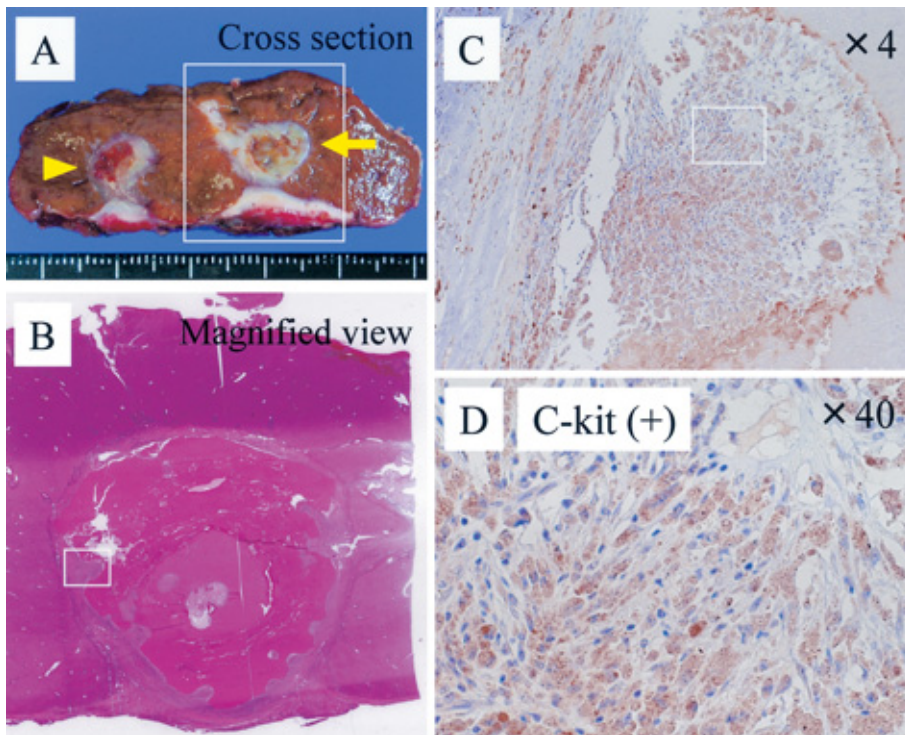


Table 1 Summary of the treatment

Month, Year	Operation	Location and Tumor Size
June, 1990	Total gastrectomy, Splenectomy Distal pancreatectomy	Upper body of stomach : 70 mm
February, 1995	Partial resection of the liver	S3 : 12 mm, S7 : 15 mm, S8 : 11 mm
October, 1997	Partial resection of the liver	S2 : 40 mm, S5 : 20 mm
June, 2001	Partial resection of the liver Microwave coagulation therapy	S2 : 12 mm, S3 : 21 mm S4 : 10 mm, S8 : 7 mm, S8 : 5 mm
July, 2003	Radiofrequency ablation	S8 : 8 mm
July, 2004	Radiofrequency ablation	S8 : 14 mm
April, 2005	Partial resection of the liver Resection of the ablation scars	S2 : 4 mm, S4 : 6 mm S8

ン⁹⁾では, NIH リスク分類上高リスクの GIST が適応になると考えられている。

本症例のように多発, 再発を繰り返した病態に対しては, 手術でなくイマチニブの内服加療も治療の選択肢として考えられる。実際, 肝転移再発の切除例は, 再発を繰り返すことが多く, 再発

GIST に対する治療は, NCCN の治療ガイドライン⁹⁾で, 第 1 選択はイマチニブであるとされている。しかし, 根治切除が可能な症例に対して, 切除せずイマチニブの投薬を行うか, 肝切除後に投薬を行うか, 肝切除後に根治切除ができなくなつてから投薬を行うかについての選択に関するエビ

デンスはない。早期のイマチニブ投与開始は、長期投与での耐性の発現や薬価等の問題があると考えられる。本症例のように再発までの期間が長く、肝切除, MCT, RFA による病勢のコントロールが長期間可能な症例では、イマチニブの使用開始はなるべく先延ばしし、とっておくのが望ましいと思われる。

本症例では, RFA 焼灼瘢痕部も同時に切除したが, その理由として, 画像上再発の所見はなかったが完全には否定できなかったこと, 病巣が表在に近く切除が容易であったことによる。病理組織学的検査所見では, 焼灼瘢痕部の辺縁に紡錘形の細胞の集簇を認め KIT 陽性であり GIST の残存または再発と診断した。同部位の RFA は, 肋間から腫瘍中心部に 1 回の焼灼で行っているが, CT, 超音波検査などの評価では, 焼灼は十分であると診断した。GIST 肝転移は複数回の手術となることが多く患者の負担も大きい。そのため, 切除を基本としながらも経皮的に行える RFA や MCT も治療の選択肢として考えられる。しかし, 14mm 大の腫瘍が 1 年で近傍 1cm の部位に生じており, 1 回目の RFA による近傍への播種の可能性も否定できない。GIST 肝転移腫瘍は被膜がなくオープン効果が期待できないことや転移性の腫瘍であることなど HCC とは条件が違っていると考えられ, RFA の適応や効果については, 今後症例を積み重ねていく必要があると思われる。

文 献

- 1) Rosai J : Stromal tumors. Ackerman's surgical pathology. Eighth edition. Mosby-Year Book Inc., St Louis, 1996, p645—647
- 2) 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
- 3) 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
- 4) 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
- 5) DeMatteo RP, Shah A, Fong Y et al : Results of hepatic resection for sarcoma metastatic to liver. *Ann Surg* **234** : 540—547, 2001
- 6) 藤田佳史, 菊田武久, 伊藤通敏ほか : ラジオ波焼灼療法が有用であった肝転移を伴った胃原発 gastrointestinal stromal tumor の 1 例. *京都府医大誌* **113** : 803—809, 2004
- 7) 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
- 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) Demetri GD, Benjamin R, Blanke CD et al : NCCN task force report : optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST)-expansion and update of NCCN clinical practice guidelines. *Natl Comprehensive Cancer Network* **2** (Suppl 1) : S1—S28, 2004

A 10-year Survivor after Repeated Hepatectomies, Microwave Coagulation Therapy and Radiofrequency Ablation against Liver Metastases from Gastrointestinal Stromal Tumor

Shinya Nakashima, Kazuo Chijiwa, Kazuhiro Kondo, Naoki Maehara,
Tsuyoshi Takaya, Sayaka Moriguchi* and Yujiro Asada*

Department of Surgery 1 and Department of Pathology 1*, Faculty of Medicine, University of Miyazaki

We report 10-year survival after four hepatectomies for liver metastases in gastrointestinal stromal tumor (GIST). A 69-year-old man who had undergone total gastrectomy, splenectomy, and distal pancreatectomy for GIST in 1990, was found to have a metastatic liver tumor in 1995, necessitating partial hepatectomy. Two additional hepatectomies were conducted for metastatic liver tumors. In 2003 and 2004, the man underwent radiofrequency ablation (RFA) for metastatic liver tumors in hepatic segment VIII after declining further surgery. In 2005, metastatic liver tumors appeared in segments II and IV, necessitating partial resection of corresponding segments and a previously ablated liver segment. A metastatic tumor was also present in resected segment VIII, where RFA had been previously done. Histological diagnosis for the primary tumor had been leiomyosarcoma, and immunohistochemical staining in 2001 showed all specimens to be positive for KIT and CD34, confirming the diagnosis of GIST. Long-term survival is thus possible in repeated hepatectomies in a patient with hepatic metastases from GIST.

Key words : gastrointestinal stromal tumor, liver metastasis, long term survival

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 39 : 1592—1597, 2006]

Reprint requests : Kazuo Chijiwa Department of Surgery 1, Faculty of Medicine, University of Miyazaki
5200 Kihara, Kiyotake, Miyazaki, 889-1692 JAPAN

Accepted : February 22, 2006