

症例報告

術後イマチニブが奏功した KIT 陰性小腸 gastrointestinal stromal tumor の 1 例

京都警察病院外科, 同 内科*

杉江 知治 松島 由美* 永井 利博 大垣 和久

症例は 70 歳の男性で、吐下血を来し緊急入院となる。胃、大腸内視鏡検査では出血点を認めず、腹部 CT にて腹腔内に多発腫瘍ならびに肝 S7 に SOL を認め、GIST 腹膜播種、肝転移、小腸出血疑いの診断で、開腹手術を施行した。腹腔内に大小多数の充実性腫瘍が腹膜、腸管壁、腸間膜に播種状に広く分布し、Treitz 靱帯より約 70cm 肛門側には腸管壁外発育を来す腫瘍部位を認めたため、小腸部分切除ならびに腹膜播種巣の可及的切除を行った。病理組織診断では gastrointestinal stromal tumor (以下、GIST) ; CD34⁺, c-kit⁻, SMA⁻, S100⁻ の KIT 陰性 GIST であったが、術後 24 日目より imatinib 400mg を開始した。投与 1 週間後の FDG-PET では、治療前と比較して肝転移巣を含め高濃度集積像は著明に改善しており、投与継続 15 か月現在、有害事象軽微で SD を維持している。

はじめに

Gastrointestinal stromal tumor (以下、GIST) は消化管の間葉系腫瘍のなかで最も頻度が高い組織型であり、近年の分子生物学的解析により c-kit 遺伝子の突然変異が組織発生に大きく関与することが解明された。c-kit receptor tyrosine kinase の特異的阻害剤である imatinib の登場により、GIST は消化管腫瘍として分子標的療法が臨床で行える唯一の疾患となった。これまで GIST は、化学療法や放射線療法ではほとんど効果が望めず外科的切除が唯一有効な治療法とされてきたが、腹膜転移や肝転移の症例に対しても imatinib の臨床効果が報告され、転移再発 GIST に対する外科治療は大きく変化してきている。さらに、最近の知見として、c-kit 遺伝子の変異を認めない KIT 陰性 GIST のなかにも imatinib に感受性を示す症例があることが報告され、imatinib の適応範囲が拡大する可能性も示唆されている。

今回、我々は肝転移や腹膜転移をともなった KIT 陰性小腸 GIST に対して術後 imatinib を投

与し、15 か月間 SD を維持している症例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：70 歳、男性

主訴：吐下血

既往歴：特記すべきものなし。

現病歴：夜間突然の下血あり、腹痛がないため様子を見ていたが、朝になり嘔吐、吐血を来したため、緊急入院となる。

入院時現症：160cm、体重 52kg。腹部は軽度膨満し左側腹部に硬結を認めた。腹膜刺激症状は認めず。

入院時検査所見：ヘモグロビン 9.6g/dl、ヘマトクリット 28.3% と軽度の貧血、BUN 27mg/dl と軽度の上昇を認めた。腫瘍マーカーは CEA 1.7 ng/ml、CA19-9 10u/ml であった。

下部消化管内視鏡検査：出血、多量の凝血塊を認めるも明らかな出血点は認めず。

上部消化管内視鏡検査：びらん性胃炎、十二指腸炎のみで、出血病変は認めず。

腹部超音波検査：左上腹部～下腹部にわたる最大径 13cm 以上の辺縁明瞭の内部均一な低エコーの腫瘍を認め、近傍にも 7cm 以上の腫瘍が複数存

<2006 年 3 月 22 日受理>別刷請求先：杉江 知治
〒603-8142 京都市北区小山北上総町 14 京都警察
病院外科

Fig. 1 Abdominal ultra-sound sonography revealed the well-defined low echoic homogeneous mass in the left upper quadrant region and several small masses around the intestine (a). Enhanced CT showed a number of low density masses with the ring enhancement were located in the abdominal cavity (b, c). A low density area in S7 was compatible with the metastasis (d).

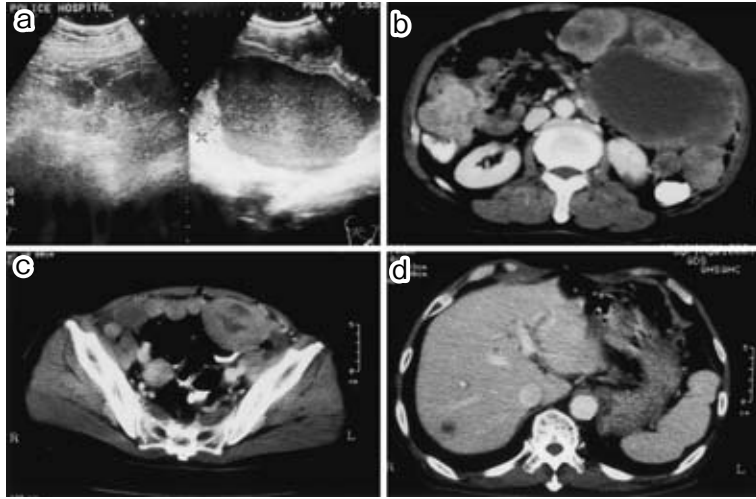
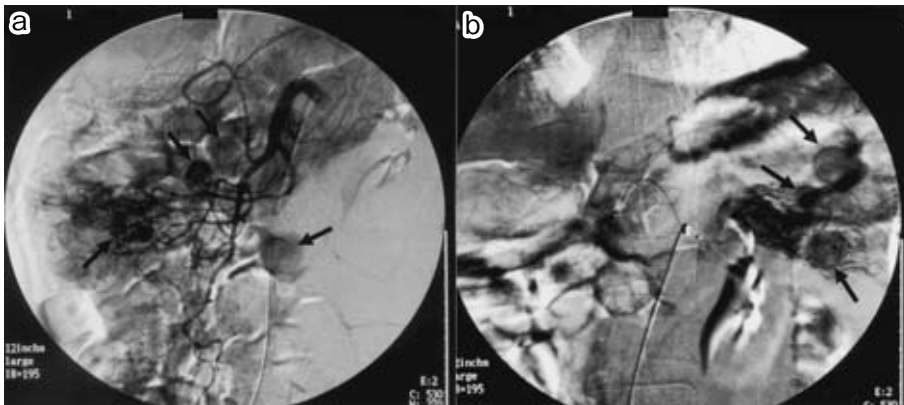


Fig. 2 Abdominal angiography showed the superior mesenteric artery shifted to the right side and a large avascular area was in the left abdomen (a). There were many tumor stainings (arrows) from the jejunal, colic and right gastroepiploic arteries (a, b). The bleeding point was not detected on this study.



在し、周囲には腸管が介在していた (Fig. 1a).

腹部CT所見：左腹腔内に造影効果のある巨大腫瘍をはじめとし、中小の腫瘍が骨盤まで播種状に広がっていた (Fig. 1b, c). 肝S7には低吸収域を認め転移が疑われた (Fig. 1d).

血管造影検査所見：SMAは右へ偏位しており、左腹部には巨大な無血管野が存在し、辺縁の

み造影効果を認めた。さらに、空腸～結腸動脈、右胃大網動脈末梢にも腫瘍濃染像を多数認めた (Fig. 2)。出血部位は同定できなかった。

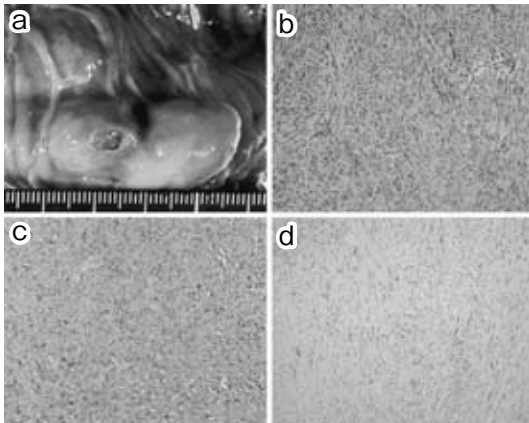
以上より、GIST腹膜播種、肝転移、小腸消化管出血の疑いと診断し、手術を施行した。

手術所見：左腹部の150mmの囊胞性腫瘍をはじめとして、2mm～150mmの大小の充実性腫瘍

Fig. 3 Open laparotomy showed a number of encapsulated solid masses (2 mm–150 mm in diameter) involved the peritoneum, intestinal wall and mesentery.



Fig. 4 Macroscopic findings showed the tumor, 30×15mm in size, was located in the wall of jejunum and to form the small ulcer and made a growth in the extra-luminal manner (a). This tumor comprised predominantly of spindle cells (b, HE×100) and was strongly CD34 positive (c) but *c-kit* negative (d) by immunohistochemistry.

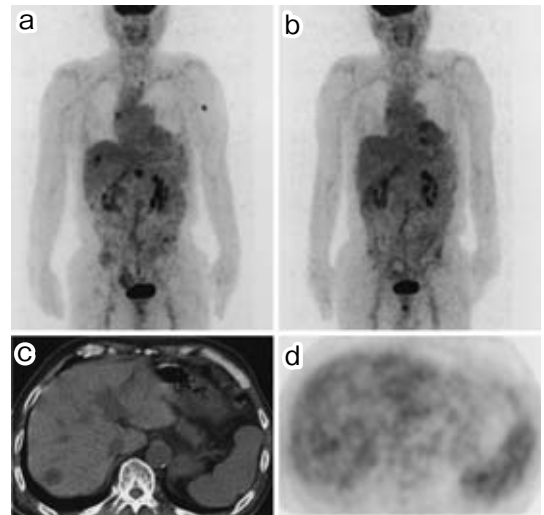


が腹膜、腸管壁、腸間膜に播種状に広く分布していた (Fig. 3)。Treitz 靱帯より約 70cm 肛門側には腸管壁内発育を来す部位を認めた。腫瘍浸潤に伴う小腸出血と診断し、小腸部分切除ならびに腫瘍の可及的切除を施行した。

切除標本：小腸では 30×15mm の粘膜下腫瘍がみられ、中心部には 5mm の浅い潰瘍を形成していた。漿膜面では壁外性に突出する腫瘍が粘膜下腫瘍と連続していた (Fig. 4a)。

病理組織学的検査所見：粘膜下より紡錘状の細

Fig. 5 PET scan revealed the response of a patient with peritoneal and liver GIST before (a) and one week after (b) imatinib therapy. The tumor became cold on the PET scan after treatment. At 15 months after treatment, the liver metastasis in S7 became homogeneous and hypoattenuated but increased in size slightly (c). This lesion no longer demonstrated abnormal uptake on FDG-PET scan (d).



胞が交差しながら増生しており、核分裂像は 50 強拡大視野 (HPF) で 1 個以下であった (Fig. 4 b)。免疫染色では CD34 陽性、*c-kit* 陰性であり (Fig. 4c, d)、さらに SMA, S-100 も陰性であった。GIST uncommitted type と診断された。

術後経過：術後合併症なく経過した。第 23 病日に FDG-PET を行い、翌第 24 病日より imatinib 400mg を投与した。Imatinib 投与 7 日後の FDG-PET 像では投与前に認められた肝、上腹部、骨盤腔、左上腕の異常集積像はほぼ消失した (Fig. 5 a, b)。以上より、imatinib の治療効果があるものと判断し投与を継続した。Imatinib 投与直後から頭皮落屑や皮膚掻痒感が認められたほか、2 か月後に表在浮腫といった imatinib の副作用と考えられる症状が出現した。いずれの症状も軽微であり、経口抗ヒスタミン剤や利尿剤の投与によって軽快し、imatinib を休止・減量することなく継続投与が可能となった。治療 15 か月後の CT では肝転移巣は僅かながら増大しているが、内部構造は

均一な低吸収像を呈し、PETでも同部位に異常集積像を認めず (Fig. 5c, d)、再発の兆候も認めていない。

考 察

従来、消化管に発生する間葉系腫瘍は平滑筋由来と考えられていたが、その多くが平滑筋細胞への分化を示していないことが明らかとなり、Rossai¹⁾は消化管にみられる紡錘形細胞を主体とする非上皮性間質腫瘍を gastrointestinal stromal tumor (広義 GIST) と定義した。その後、*c-kit* 遺伝子の機能獲得性突然変異が GIST の組織発生に大きく関係していることが解明され、GIST にその遺伝子産物である KIT (CD117) が発現することが見いだされた²⁾。現在では、KIT 陽性の間葉系紡錘形ないし上皮様細胞腫瘍を GIST (狭義 GSIT) と定義されている。KIT 以外には 90% に CD34 陽性である一方、SMA 31%、S-100 8%、デスミン 4% と発現頻度は少なくなっており、GIST 以外の紡錘形細胞病変との鑑別に用いられている³⁾。その後の *c-kit* 遺伝子解析から、GIST の多くが exon 9, 11, 13, 17⁴⁾ に突然変異を有している一方で、突然変異のない KIT 陰性 GIST が約 5% 存在することが明らかになった。これら KIT 陰性の GIST の一部に PDGFR α 遺伝子の exon 12, 14, 18 に機能獲得性突然変異があることが報告され⁵⁾⁶⁾、GIST の発生や分化が必ずしも一様ではないことも分かってきている。

GIST は消化管間葉系腫瘍のうちで最も頻度が高く、部位別では胃 (50%) が最も多く、次いで小腸 (25%)、大腸 (10%)、大網・腸間膜 (7%) と食道 (5%) は少ない⁷⁾。小腸腫瘍は他の部位に発生する消化管腫瘍と異なり小腸の解剖学的特性のため、早期に診断されることが少ない。出血、閉塞症状といった合併症を契機に発見されることが多く⁸⁾、本邦でも大量下血で発症した小腸 GIST が報告されている^{9)~11)}。さらに、GIST は管外発育を示す傾向があるため、X 線検査での診断は容易ではないとされ¹²⁾、高見ら¹³⁾の検討では小腸 GIST の約 90% が 5cm 以上で診断されている。現在の WHO 分類では GIST を benign, uncertain malignant potential, malignant に分けているが、明

確な評価基準がないのが現状である。GIST の悪性度に関しては腫瘍径と核分裂像を組み合わせたリスク分類が提唱されており¹⁴⁾、5cm 以上あるいは 5/50 HPF 以上の核分裂像がみられるものが high risk とされている。本症例では、核分裂像は 1/50 HPF 以下であったが、最大径 > 10cm と大きな腫瘍であり、すでに肝・腹膜転移を来していることから WHO 分類では malignant GIST に相当すると考えられる。

転移を有しない初発 GIST の治療は原則的に病変部を完全に取り除く外科的切除が第 1 選択である。リンパ節に転移することはまれであることから、通常リンパ節郭清は不要とされるが¹⁵⁾、再発の多くが腹膜播種であることから、切除にあたっては偽被膜を損傷しないような愛護的な操作が必要とされる。しかし、すでに腹膜播種や肝転移を来している症例や、根治的切除がのぞめない局所進行 GIST 症例の場合も多く、こういった切除不能 GIST に対して外科的な減量術が有効かどうかは意見の一致をみていない。ただ、本症例のように腫瘍の進行に伴う消化管出血といった重篤な合併症を認めた場合や合併症の予防を目的に外科的治療やインターベンションを行うことは重要といえる。

化学療法や放射線療法などでは効果が得られなかった進行・再発 GIST 例に対して *c-kit* receptor tyrosine kinase の選択的阻害剤である imatinib の登場は GIST の治療戦略を一変させた。Demetri ら¹⁶⁾は転移または切除不能 GIST 患者 147 例を対象に imatinib 400mg ~ 600mg を投与する第 2 相臨床試験を行い、部分寛解 53.7%、不変 27.9% の高い奏効率を認め、約 46 週にわたり効果が持続したと報告している。この imatinib の持つ優れた長期の腫瘍制御と抑制効果をうけて 2004 年 NCCN より発表された GIST 治療ガイドライン¹⁷⁾では、切除不能 GIST に対する治療方針として imatinib を第 1 選択とし、さらに外科的治療を組み合わせる集学的治療法が推奨されている。さらに欧米では、すでに術後補助療法の第 2 相、第 3 相試験が進行中であるのに加え、術前投与により腫瘍の縮小をはかり完全切除をめざすネオア

ジュバント投与も提唱されており、今後の臨床試験の結果が待たれる。

GIST の画像評価の基本は CT であるが、imatinib の治療効果をモニタリングする方法として機能的画像検査である FDG-PET はとくに有用である。GIST に対する imatinib の効果は投与早期より認められており¹⁸⁾、FDG-PET を用いた評価では、投与 24 時間後には FDG の腫瘍への取り込みは著明に低下し、投与 1 週間以内に症状が緩和し、3~4 週間以内には抗腫瘍効果が得られるとされている¹⁹⁾。Imatinib の抗腫瘍効果は腫瘍縮小を伴わない細胞壊死が多く、通常の抗癌剤とくらべて CT で確認できる腫瘍容積の減少は治療開始よりもかなり遅れてあらわれることから、PET によって早期に治療効果を判断できることは重要である。事実、本症例の場合も KIT 陰性 GIST であり、imatinib が有効であるかどうか不明であったが、7 日間の imatinib の投与により PET によって腫瘍への取り込みが消失していることが確認された。本来、KIT 陰性 GIST に関しては *c-kit* や PDGFR α 遺伝子の解析を行い、突然変異の有無を確認することによって GIST としての確定診断を下すべきであるが、このような分子レベルでの解析は、高度な専門知識を有する施設にかざられる。KIT 以外の形態的、免疫組織学的特徴が GIST として矛盾しない場合には、imatinib をおいて他に有効な薬剤がない以上、今回のように使用開始前後に PET を行って imatinib の有効性を判定することは、保険上の制約はあるものの、臨床合理的なスクリーニング方法と考えている。

我々は PET の結果を踏まえ KIT 陰性 GIST に対して imatinib の投与を継続したが、15 か月を経過した現在も再発の兆候を認めていない。しかし、このような 6 か月を超える長期継続投与に関しては、imatinib 耐性クローン の出現が臨床問題となってくる。いつまで imatinib を投与するかという問題に関しては、imatinib が GIST に対して治療効果が期待できる唯一の薬剤であることから、増悪を理由に安易に投与を中止すべきではない。中止することによってこれまで制御できていた他病巣が急速に増悪する現象も知られており、

限局した耐性クローンに対しては外科的切除、高周波焼灼術、塞栓術などを加えたうえで imatinib の投与継続をはかるべきである。また、臨床試験では imatinib の 400mg から 800mg への増量や新規分子標的治療薬 (SU1124, RAD001) の使用も試みられており、耐性 GIST への効果が期待されている。

Heinrich ら²⁰⁾は *c-kit* および PDGFR α 遺伝子の解析と imatinib の反応性を検討した結果、KIT 変異を認めない GIST 15 例中 6 例に PDGFR α 遺伝子の変異を認め、そのなかには imatinib の感受性を示す可能性が示唆されており、KIT 陰性 GIST に対しても imatinib の使用を控えるべきではないと述べている。今回我々は、*c-kit*、PDGFR α 遺伝子の解析を行っていないが imatinib の抗腫瘍効果を遺伝子変異から予測できることも明らかにされつつあり、とくにアジュバント、ネオアアジュバント投与では遺伝子解析の必要性が今後ましてくるものと思われる。

なお、本稿における文献検索は、1990 年から 2005 年を期間とし、医学中央雑誌および PubMed において使用キーワードを「gastrointestinal tumor (GIST)」、「小腸 (small intestine)」、「imatinib」として行った。

文 献

- 1) Rosai J : Stromal tumors Ackerman's surgical pathology. Eighth edition. Mosby-Year Book Inc, St Louis, 1996, p645-647, p691-693
- 2) Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al : Gain of function mutation of c-kit in human gastrointestinal tumors. *Science* **279** : 577-580, 1998
- 3) 長谷川匡, 田代 頌, 関根茂樹ほか : 消化管粘膜下腫瘍の病理, 組織分類 (GSIT の概念を含めて). *胃と腸* **39** : 396-404, 2004
- 4) Corless CL, Fletcher JA, Heinrich MC : Biology of gastrointestinal stromal tumors. *J Clin Oncol* **22** : 3813-3825, 2004
- 5) Heinrich MC, Corless CL, Duensing A et al : PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* **299** : 708-710, 2003
- 6) 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
- 7) Emory TS, Sobin LH, Lukes L et al : Prognosis of

- gastrointestinal smooth-muscle (stromal) tumors : dependence on anatomic site. *Am J Surg Pathol* **23** : 82—87, 1999
- 8) Pidhorecky I, Urschel J, Anderson T : Gastrointestinal stromal tumors : current diagnosis, biologic behavior, and management. *Ann Surg Oncol* **7** : 705—712, 2000
 - 9) 清水哲也, 恩田昌彦, 古川清憲ほか : 大量下血にて発症し緊急手術を施行した小腸 gastrointestinal stromal tumor の 1 例. *日臨外会誌* **62** : 962—966, 2001
 - 10) 金子隆幸, 米満弘一郎, 生田義明ほか : 大量下血をきたした小腸 GIST の 1 例. *臨外* **57** : 841—844, 2002
 - 11) 沖津奈都, 沖津 宏, 清家純一ほか : 大量下血を呈した小腸 gastrointestinal tumor の 2 例. *日臨外会誌* **65** : 1290—1296, 2004
 - 12) 淵上忠彦, 堺 勇二, 市丸寿彦ほか : 出血を主症状とした小腸腫瘍の診断. *胃と腸* **27** : 767—776, 1992
 - 13) 高見元敏, 藤田淳也, 塚原康生ほか : GIST の臨床的取り扱い—胃・小腸を中心に. *胃と腸* **36** : 1147—1156, 2001
 - 14) Fletcher CD, Berman JJ, Corless C et al : Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors : a consensus approach. *Hum Pathol* **33** : 459—465, 2002
 - 15) Conlon KC, Casper ES, Brennan MF : Primary gastrointestinal sarcomas : analysis of prognostic variables. *Ann Surg Oncol* **2** : 26—31, 1995
 - 16) 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
 - 17) Demetri GD, Benjamin R, Blake CD et al : NCCN task force report : optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GSIT)-expansion and update of NCCN clinical practice guidelines. *J NCCN* **2** (Suppl) : s1—s28, 2004
 - 18) 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
 - 19) van Oosterom AT, Judson I, Verweij J et al : Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumors : a phase I study. *Lancet* **358** : 1421—1423, 2001
 - 20) 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

A Case of KIT-negative Gastrointestinal Stromal Tumor of the Small Intestine Respond to Imatinib after Surgical Intervention

Tomoharu Sugie, Yumi Matsushima*, Toshihiro Nagai and Kazuhisa Ohgaki
Department of Surgery and Department of Medicine*, Kyoto Police Hospital

A 70-year-old male was admitted for gastrointestinal bleeding. Endoscopic examinations failed to detect the site of the bleeding, and a CT scan disclosed a single liver mass and several intra-abdominal tumors. The preoperative diagnosis was metastatic GIST with intestinal bleeding, and the segment of small intestine involved 70cm distal to the ligament of Treitz and some peritoneal disseminated masses were resected. The resected tumors were microscopically examined and classified as CD34⁺, *c-kit*⁻, SMA⁻, S100⁻ GISTs. Treatment with 400mg of imatinib started 24 days later and positron emission tomography (PET) 7 days later showed a marked decrease in abdominal uptake compared with PET before treatment. Adverse effects were minimal and the patient's disease has been stable during fifteen months since imatinib was started.

Key words : gastrointestinal stromal tumor, small intestine, imatinib

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **39** : 1712—1717, 2006]

Reprint requests : Tomoharu Sugie Department of Surgery, Kyoto Police Hospital
14 Koyamakitakamifusa-cho, Kita-ku, Kyoto, 603-8142 JAPAN

Accepted : March 22, 2006