

症例報告

メシル酸イマチニブ投与後に切除した直腸 gastrointestinal stromal tumor の1例

横須賀共済病院外科, 同 病理科*

名取 志保 舛井 秀宣 高川 亮 太田 郁子
小島 康幸 浜口 洋平 福島 忠男 茂垣 雅俊
長堀 薫 津浦 幸夫*

症例は30歳の女性で、妊娠後期の内診で直腸壁に腫瘤を触知され、出産後に外科紹介となった。直腸診では下部直腸から歯状線直上にかけて径4cmの可動性不良の腫瘤を触知した。下部消化管内視鏡検査では最下部で肛門管内に達する粘膜下腫瘍を認めた。腹部造影CTでは右肛門挙筋への浸潤が疑われる径5cmの腫瘤を認めた。Core needle biopsyによる病理組織学的検査所見で直腸 gastrointestinal stromal tumor (以下, GIST) で、Mitotic index から悪性GISTと診断した。免疫組織学的検査では *c-kit* および CD34 が陽性であった。直腸切断術の適応であったが、neoadjuvant chemotherapy としてメシル酸イマチニブを400mg/日投与したところ、腫瘍の著明な縮小がみられ経肛門的腫瘍切除が可能となった。GISTの治療法の第1選択は外科的切除であり、直腸の場合は直腸切断術が選択されることが多いが、自験例のように術前化学療法により、根治性を損なわず、肛門機能を温存できる可能性が示唆された。

はじめに

直腸に発生する gastrointestinal stromal tumor (以下, GIST) は少なく、消化管原発の GIST のうち約10%といわれている¹⁾。これまで、GIST に対する治療は外科的切除が行われてきたが、2003年7月にメシル酸イマチニブが保険適応となり著効例の報告が散見されている。しかし、GIST に対するメシル酸イマチニブの neoadjuvant chemotherapy および adjuvant chemotherapy としての効果はいまだ確立されたものではない。今回、我々はメシル酸イマチニブを neoadjuvant chemotherapy として使用後、手術で切除した直腸原発の GIST を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：30歳、女性

主訴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：妊娠後期に内診で直腸壁に腫瘤を触知され、帝王切開で出産後、2004年9月に外科紹介となった。

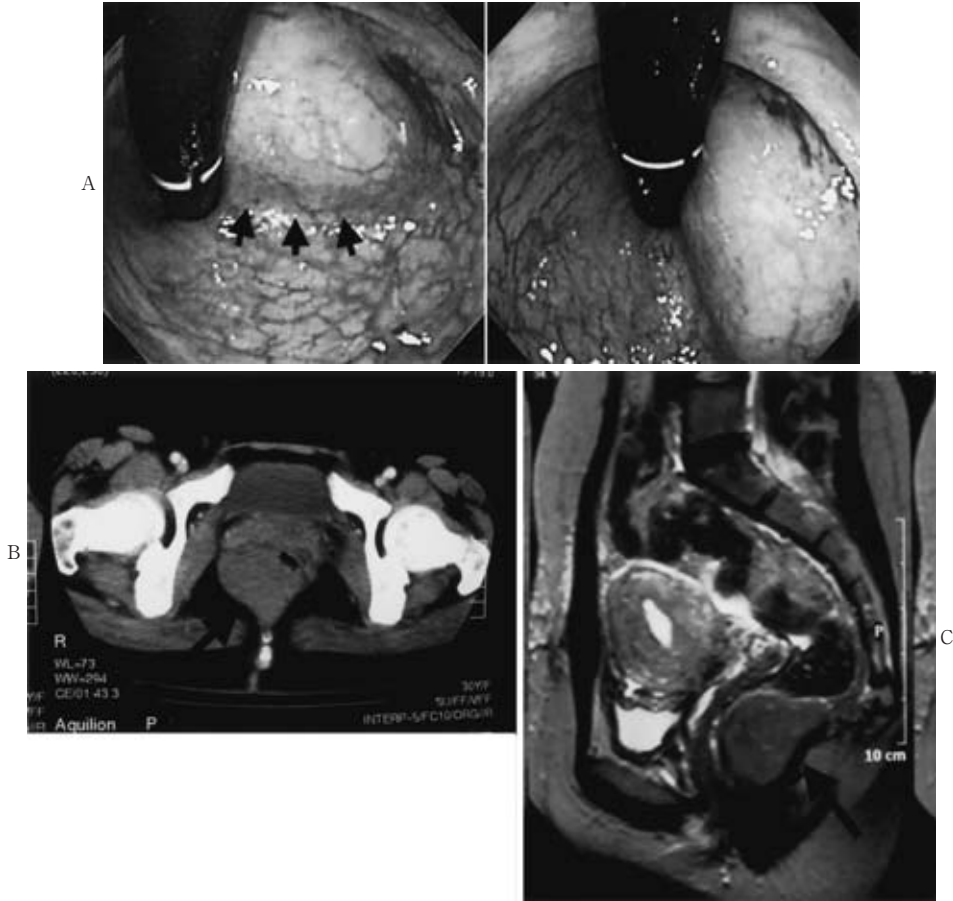
初診時所見：身長164cm、体重61kg(体重減少なし)。眼瞼結膜に貧血を認めず。表在リンパ節は触知せず、腹部は平坦で腫瘤を触知しなかった。血液・生化学的検査では異常を認めなかった。直腸診では下部直腸から歯状線直上にかけて可動性不良の径4cmの弾性硬の腫瘤を触知した。経直腸エコーでは腫瘤は均一な低エコー領域として描出され、最下部は肛門管内へ進展していた。

上部消化管内視鏡検査所見：下部直腸に表面平滑でドーム状に隆起した粘膜下腫瘍を認めた (Fig. 1A)。腫瘍の最下部は歯状線に及んでいた。内視鏡での生検では正常粘膜のみ採取された。

腹部造影CT所見：2004年9月末のCTでは直腸右後壁を中心とした5.27×3.3×4.0cmの弱い造影効果のある内部均一な充実性腫瘤を認めた

<2006年7月26日受理>別刷請求先：名取 志保
〒238-0011 横須賀市米が浜通1-16 横須賀共済病院外科

Fig. 1 A : Colono-fiberscopic findings showed an elevated submucosal tumor. The deepest part of the tumor extended to the anal canal (arrow). B : Abdominal CT showed a solid 5.27×3.3×4.0 cm tumor involving the right anal sphincter muscle (arrow). C : MRI on T2-weighted images showed a hyperintensity tumor involved the right anal sphincter muscle (arrow).



(Fig. 1B).

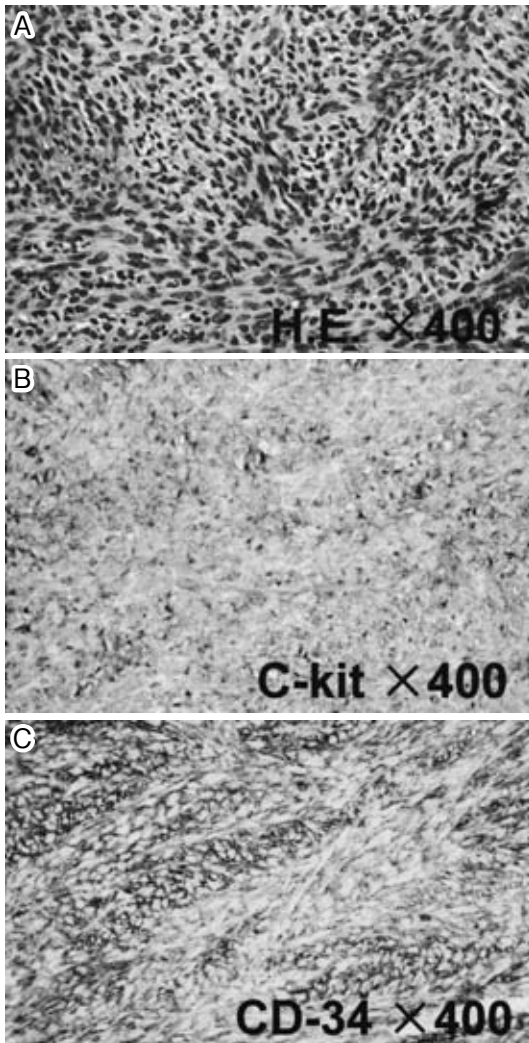
腹部MRI所見：長径5cm大の腫瘤を直腸後壁に認め、右肛門挙筋への浸潤が疑われた (Fig. 1C).

生検病理組織学的検査所見：腫瘍の確定診断のため脊椎麻酔下に腫瘤の core needle biopsy を施行した。H.E. 染色では卵円形の核を持つ紡錘形腫瘍細胞が密に錯綜して索状配列を示し増生していた (Fig. 2A)。核分裂像は8~9 per 10HPF (高倍率視野)であった。免疫組織学的検索では *c-kit*, CD-34は陽性でSMA, S-100は陰性であった

(Fig. 2B, C)。以上の所見より、腫瘍は悪性GISTで、根治的切除には直腸切断術が必要と診断した。

治療経過：患者は直腸切断術を拒否し、肛門機能温存を強く希望した。また、イマチニブ無効例もあることを説明したが、この時点での手術を拒否したため、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うこととし、2004年11月中旬から400mg/日で投与を開始した。投与開始時、直腸診上4cmであった腫瘤は12月中旬(35日目)には2.5cmに縮小していた。2004年12月(投与28日目)の腹部造影CTにお

Fig. 2 A : Histopathological findings by a core needle biopsy showed spindle shaped cells which had oval nuclei. They showed very high frequent mitotic counts (8-9/10HPF). B, C : Immunohistochemical stainings for both *c-kit* and CD 34 were positive.



ける腫瘍径は2.5cmであった (Fig. 3A).

2005年1月初旬のMRI所見では腫瘍は直腸肛門管移行部に存在, 主座は右肛門拳筋に存在した。腫瘍径は3.1×2.1cmであった (Fig. 3B)。1月末の時点で触診上腫瘍径は2.5cmと変化なかったが, 弾性軟に変化し可動性も出現したため2月中旬に

手術予定とした。しかし, 一時的人工肛門の受容が可能になるまで時間を要したため, 2005年3月初旬の手術となった。この間, 約4か月間, イマチニブの投与を継続したが明らかな副作用は発生しなかった。最終的な腫瘍縮小率は80% (PR)であった。

術中所見: 手術はジャックナイフ体位で開始し, 右臀部から直腸壁に対し直角になるように直腸壁へ切り込むように切開していき, 腫瘍の被膜を損傷しないよう腫瘍を直腸全層とともに切除した。右肛門拳筋は一部合併切除, 外肛門括約筋は温存, 内肛門括約筋は部分温存された。直腸の筋層および外膜を縫合後, 載石位とし経肛門的に直腸粘膜を縫合した。最後に, 回腸に双孔式人工肛門を造設した。

摘出標本: 腫瘍は25×25×26mm大で剖面は黄白色, 被膜を有する充実性腫瘍であった (Fig. 3C)。

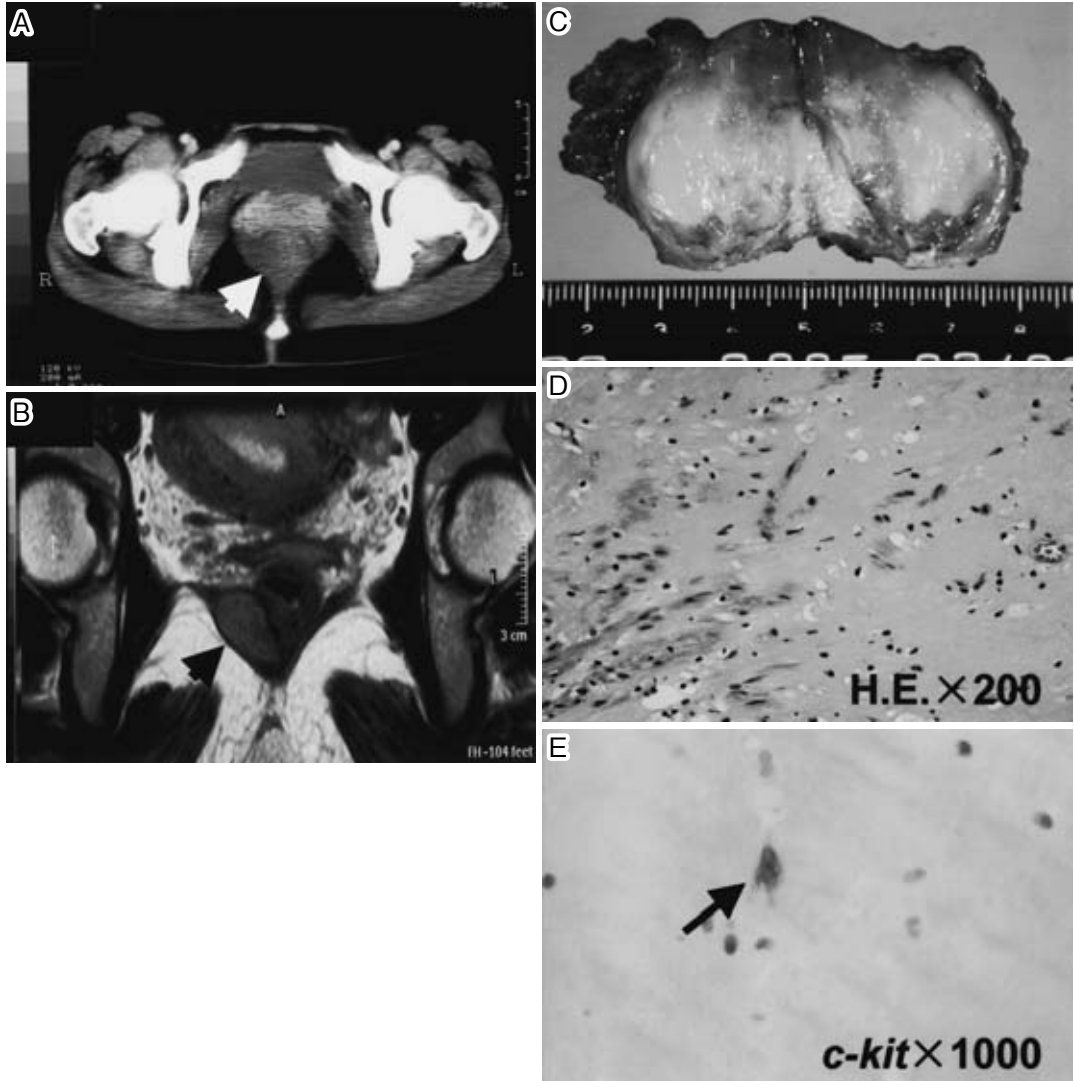
病理組織学的検査所見: 腫瘍は硝子化変性を伴う線維性組織に置換されており, わずかに腫瘍細胞を認めるのみであった (Fig. 3D)。また, *c-kit* 陽性の細胞もわずかであった (Fig. 3E)。

術後経過: 術後10日目に軽快退院となり, 3か月後の6月はじめに人工肛門閉鎖術を施行した。肛門機能は腫瘍切除前と同等で, 狭窄や機能低下は認めなかった。術後はメシル酸イマチニブの投与は行わず経過観察を行っているが, 術後1年, 再発・転移は認めていない。

考 察

消化管に発生する間葉系腫瘍のうち発生頻度が最も高いのがGISTである²⁾。1998年, Hirotaら³⁾によってGISTの組織発生に*c-kit*遺伝子の突然変異が大きく関係し, その遺伝子産物であるKITが腫瘍細胞に発現することが明らかにされた。GISTの90%以上の症例でKITが陽性であり, KIT, CD34, α -smooth muscle actin (SMA), S-100蛋白などの免疫組織染色により, 他の間葉系腫瘍との鑑別が可能である⁴⁾。メシル酸イマチニブは当初, 慢性骨髄性白血病の治療薬として開発されたが, GISTの原因であるKIT, platelet-derived growth factor receptor alpha (以下,

Fig. 3 A : Abdominal CT at 35 days after medication of imatinib mesylate showed the tumor diameter decreased to 2.5 cm (arrow). B : MRI showed the 3.1×2.1 cm tumor existed mainly in the right sphincter muscle (arrow). C : The resected specimen showed a 25×25×26 mm yellowish white solid tumor with a capsule. D : The resected specimen showed only a few viable tumor cells in the fibrotic tissue with hyalinization. E : Only few positive staining for c-kit were found in the resected specimen (arrow).



PDGFR α) (血小板由来増殖因子受容体) も標的となることがわかり, GIST の治療薬として保険適応となった. GIST の 90% は *c-kit* 遺伝子の機能獲得性突然変異により KIT が恒常的に活性化して腫瘍化すると考えられている⁵⁾. 残り 10% の *c-kit* 遺伝子変異陰性の GIST にも PDGFR α の機能獲

得性突然変異など, 類似のメカニズムが働いていると考えられている⁶⁾. イマチニブはチロシンキナーゼの一種である KIT や PDGFR α の ATP 結合部位に競合的に結合し, それぞれのキナーゼ活性を阻害することにより細胞増殖抑制とアポトーシスを引き起こして抗腫瘍効果を発揮する⁷⁾.

GISTに対するイマチニブの抗腫瘍効果は *c-kit* の変異部位により異なり、GISTにおいて最も頻度の高い Exon11 変異症例の奏効率 (CR+PR) は 84% と最も高く、Exon9 変異症例では 48% といわれている⁸⁾⁹⁾。Exon11 と 9 は *c-kit* 遺伝子の機能調節領域である傍細胞膜領域であり、Exon13 と 17 はキナーゼ領域で、キナーゼ領域の変異に対してはイマチニブの阻害効果が低いことがわかっている。*c-kit* に変異を認めない場合でも PDGFR α の傍細胞膜領域である Exon12 に変異を伴う症例では有効症例があることが報告されている⁸⁾⁹⁾。本症例では腫瘍縮小率 80% という数字が得られたが、手術摘出標本における *c-kit* の変異は Exon9, 11, 13, 17 のいずれも陰性であった。費用の関係からイマチニブ使用前の針生検の検体に対しては遑々の検索を行っておらず、また、PDGFR α の Exon の変異に対する検索も行っていない。本症例ではホルマリン処理後の検体から採取した組織で遺伝子検索を行ったため、感度がおちている可能性を否定できず、さらに手術摘出標本における腫瘍細胞はごくわずかとなっており、そのため遺伝子変異の検索が false negative となった可能性も否定できないと考えられた。また、イマチニブ使用により変異をもつ感受性のある腫瘍細胞が死滅し、変異のない腫瘍細胞がわずかに残存した可能性もあると思われる。*c-kit* 遺伝子と PDGFR α 遺伝子のどちらにも突然変異のみられない GIST は GIST 全体の 5~10% 程度であるといわれている¹⁰⁾。

イマチニブは GIST に対して極めて高い奏効率を示すことから、neoadjuvant chemotherapy が試みられ、著効例が報告されている。GIST 全体での肉眼的完全切除率は 87% と報告されており¹¹⁾、根治切除不能の GIST や本症例のように初診時直腸切断術を余儀なくされる症例においては機能温存を目的とした術前療法としての意義は大きいと考えられる。Neoadjuvant chemotherapy としてイマチニブを使用する場合、効果判定の方法と、切除可能な場合に手術を行う時期の判断が重要である。イマチニブは投与開始後短時間で効果発現が得られると報告されており、CT あるいは MRI

による判定では効果出現までの中央値は 13 週であったと報告されている⁸⁾¹²⁾¹³⁾。著効例では投与 1 週間後に 64% の縮小率を得た小腸 GIST の単径部残存腫瘍の例が報告されている¹⁴⁾。逆に、イマチニブ抵抗性の GIST では効果が得られずに切除の機会を逃すことがないように注意が必要である。さらに、イマチニブ単独で GIST の根治は期待できないため根治には切除が必要であり、投与期間が長期化すると耐性出現の可能性がある。このため、遺伝子検索による抗腫瘍効果の予測も可能ではあるが、イマチニブ投与後 1 か月程度で効果を判定し、その後の継続投与の是非を検討することが妥当であると考えられた。手術の原則は機能温存をめざしながらも腫瘍の完全切除であり、特に被膜の損傷を避けることが重要である。被膜の損傷は局所再発や播種を招き予後が著しく悪くなるからである。このため、大きな腫瘍や完全切除が困難であると予想される症例にも neoadjuvant chemotherapy としてイマチニブを使用することを検討するべきであると思われる。

本症例では、触診と CT により腫瘍サイズの評価を行ったが正確な測定には経直腸超音波が有用であった。しかし、これらの検査では腫瘍の質的变化を評価することは困難である。イマチニブ投与後の腫瘍サイズの変化をみると触診上ではわずか 1 か月で 4cm から 2.5cm に縮小しており、その後の 3 か月間、腫瘍径は不変だったが摘出標本では腫瘍のほとんどが硝子化していた。したがって、必ずしも腫瘍径のみでは抗腫瘍効果の判断はできない。同様に、GIST の肝転移症例においては必ずしも腫瘍径の縮小がみられず、腫瘍がイマチニブにより液状変性を起こし、CT 画像上の density の低下として現われた症例が報告されている¹⁵⁾。また、FDG-PET でイマチニブの効果を見ると、有効な症例では投与開始後数日で取り込みがなくなり、早期の効果判定に PET が有効だといわれている¹⁵⁾。

GIST は、その細胞学的形態から明確に悪性と良性を判別することは困難であり、転移、再発が起こりうるリスクは腫瘍の大きさと核分裂像数から分類されている⁴⁾。本症例では腫瘍径のみでは中

リスクに分類されるが、核分裂像数(/10HPF)は8~9と非常に高く、両者をあわせると高リスク群に分類された。さらに、腫瘍径別の再発率では、腫瘍径5~10cmのGISTの再発率は30~40%との報告があり¹⁶⁾、今後、綿密な経過観察が必要と考えられた。本症例は3か月ごとのCTと直腸診でfollow upしているが、今までのところ転移、再発は認めていない。本症例では術後イマチニブの投与は行っていないが、現在、肉眼的に完全切除されたGIST症例に対するadjuvant療法としてのイマチニブの臨床試験が進行中である。

今後、GISTに対するイマチニブ使用例の報告が蓄積されていくと考えられるが、切除不能症例や再発・転移症例に対してだけでなく、本症例のように機能温存手術を目的としたneoadjuvant療法としてもイマチニブが効果的であると考えられた。なお、文献は医学中央雑誌で、「Gastrointestinal stromal tumor (GIST)」、「直腸腫瘍」、「Rectum」、「Imatinib mesylate (メシル酸イマチニブ)」をキーワードとして1995年から2006年3月までについて検索した。

文 献

- 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
- Nishida T, Hirota S : Biological and clinical review of stromal tumors in the gastrointestinal tract. *Histol Histopathol* **15** : 1293—1301, 2000
- Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al : Gain-of-function mutation of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* **279** : 577—580, 1998
- Fletcher C, Berman J, Corless C et al : Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors : a consensus approach. *Hum Pathol* **33** : 459—465, 2002
- Miettinen M, Lasota J : Gastrointestinal stromal tumors—definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* **438** : 1—12, 2001
- Hirota S, Ohashi A, Nishida T et al : Gain-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene as another cause of human gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology* **125** : 660—667, 2003
- Buchdunger E, Cioffi CL, Law N et al : Abl proteintyrosine kinase inhibitor STI571 inhibits in vitro signal transduction mediated by c-kit and platelet-derived growth factor receptors. *J Pharmacol Exp Ther* **295** : 139—145, 2000
- 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
- Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD et al : Kinase mutations and imatinib mesylate response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* **21** : 4342—4349, 2003
- 廣田誠一 : GIST 研究会編. GIST の診断と治療. 実践マニュアル. エルゼビア・ジャパン, 東京, 2006, p40—45
- 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
- 西田俊朗, 安政敬吾 : Gastrointestinal stromal tumors の分子標的治療. 癌と化療 **30** : 1071—1078, 2003
- Dagher R, Cohen M, Williams G et al : Approval summary : imatinib mesylate in the treatment of metastatic and/or unresectable malignant gastrointestinal stromal tumors. *Clin Cancer Res* **8** : 3034—3038, 2002
- 関英一郎, 権田厚文, 佐藤徹也ほか : 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. 日消外会誌 **39** : 253—259, 2006
- 西田俊朗, 大森 健, 松田 暉 : Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) の診断と治療の現状と問題点. 外科治療 **89** : 692—700, 2003
- 西田俊朗 : GIST 研究会編. GIST の診断と治療. 実践マニュアル. エルゼビア・ジャパン, 東京, 2006, p32—36

A Case of Lower Rectal Gastrointestinal Stromal Tumor Underwent Operation with Anus Preservation after Neoadjuvant Chemotherapy

Shiho Natori, Hidenobu Masui, Ryo Takagawa,
Ikuko Ota, Yasuyuki Kojima, Youhei Hamaguchi,
Tadao Fukushima, Masatoshi Mogaki, Kaoru Nagahori and Yukio Tsuura*
Department of Surgery and Department of Pathology*, Yokosuka Kyosai Hospital

A 30-year-old woman was referred to our surgical department because of a rectal tumor found by her gynecologist during delivery. Digital examination showed an unmovable, 4-cm elastic-hard tumor in the posterior to right wall of the lower rectum, just above the dentate line. Colono-fiberscopic findings showed an elevated submucosal tumor that had partially extended into the anal canal at the tumor's deepest region. A CT scan revealed a solid 5-cm tumor involving the anal sphincter muscle. A core needle biopsy was performed under spinal anesthesia because the conventional colono-fiberscopic biopsy was unsuccessful. A histological diagnosis of the biopsy specimen indicated a gastrointestinal stromal tumor (GIST). Microscopic examination demonstrated spindle-shaped tumor cells with frequent mitotic figures and immunohistochemical positivity for *c-kit* and CD-34. The patient was treated with imatinib mesylate at a daily dose of 400mg. One month later, the size of the tumor had decreased to a diameter of 2.5-cm. Trans-anal local excision was performed, with anus sphincter preservation. This case showed that imatinib chemotherapy was significantly effective against GIST, making an abdominoperineal resection unnecessary. Although the primary treatment for GIST remains surgical resection, the present case suggests that imatinib may be useful as a neoadjuvant chemotherapy.

Key words : gastrointestinal stromal tumor, imatinib mesylate, neoadjuvant chemotherapy

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 40 : 337—343, 2007]

Reprint requests : Shiho Natori Department of Surgery, Yokosuka Kyosai Hospital
1-16 Yonegahamadori, Yokosuka, 238-0011 JAPAN

Accepted : July 26, 2006