

症例報告

メシル酸イマチニブ投与中発症した消化管穿孔に対して手術を施行し救命しえた gastrointestinal stromal tumor の 1 例

京都府立医科大学大学院医学研究科消化器外科学¹⁾, 公立南丹病院外科²⁾

辻浦 誠浩¹⁾²⁾ 小泉 範明²⁾ 當麻 敦史²⁾ 糸川 嘉樹²⁾
植木 孝宜²⁾ 塚本 賢治²⁾ 大辻 英吾¹⁾

症例は 77 歳の女性で、下腹部違和感を主訴に 2005 年 5 月当院受診、腹部 CT, MRI にて肝腫瘍、腹腔内多発腫瘍、右単径部腫瘍を認めた。右単径部腫瘍の生検にて gastrointestinal stromal tumor (以下、GIST) と診断され、2005 年 7 月下旬よりメシル酸イマチニブの投与を開始した。2005 年 9 月中旬に腹痛と発熱が出現、腹部 CT にて free air を認めたため、消化管穿孔の診断の下に開腹手術を行った。回腸壁に存在した腫瘍の自潰による消化管穿孔が確認された。穿孔部を含めた小腸を切除するとともに、腫瘍出血・消化管穿孔の再発予防と腫瘍減量を目的に腹腔内腫瘍を可及的に切除した。病理組織学的検査では腫瘍の出血・変性・細胞密度の低下があり、メシル酸イマチニブの効果による腫瘍の縮小・崩壊が消化管穿孔の原因と考えられた。GIST に対するメシル酸イマチニブの投与時は、重篤な副作用である消化管穿孔に対しての十分な注意と発症時の早急な対応が必要であると考えられた。

はじめに

メシル酸イマチニブの gastrointestinal stromal tumor (以下、GIST) に対する有用性については国内外のデータにて証明されており^{1)~3)}、現在では切除不能・再発性 GIST に対する治療法として確立したものとなっている。その著明な抗腫瘍効果の一方で、消化管穿孔や腫瘍出血といった重篤な副作用が認められている³⁾。今回、我々はメシル酸イマチニブ投与中に発症した消化管穿孔に対して手術を施行し救命しえた 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：77 歳、女性

主訴：下腹部違和感

既往歴：特記事項なし。

現病歴：下腹部違和感を主訴に 2005 年 5 月上旬に当院を受診した。腹部 CT, 骨盤 MRI にて肝腫瘍、腹腔内多発腫瘍、右単径部腫瘍を認め、精

査加療目的で入院となった。

入院時現症：身長 156.4cm, 体重 54.0kg. 眼瞼結膜に貧血を認めた。下腹部は全体に膨隆し、軽度の圧痛を認めた。右単径部には径 3cm の腫瘍を触知した。

入院時血液検査所見：末梢血液検査では貧血を認めたが、生化学検査では異常所見を認めなかった。腫瘍マーカーは CEA 1.0ng/ml, CA19-9 6U/ml, CA125 157U/ml であり、CA125 のみ高値であった (Table 1)。

上部、下部消化管内視鏡検査では異常所見を認めなかった。

腹部 CT 所見では肝右葉 S8 表面に径 5cm, S7 に径 1cm の low density area を認め、造影剤で不均一に増強された。骨盤内を中心とした腹腔広範囲に多数の腫瘍を認めた。また、右単径部に径 3cm の腫瘍を認めた (Fig. 1)。

骨盤 MRI 所見では骨盤内に多発性腫瘍、右単径部に径 3cm の腫瘍を認めた。

入院後経過：入院当初は卵巣癌による肝転移、腹膜播種転移、右単径リンパ節転移が疑われ、当

<2008 年 9 月 24 日受理>別刷請求先：辻浦 誠浩
〒602-8566 京都市上京区河原町通広小路上の梶井町
465 京都府立医科大学消化器外科

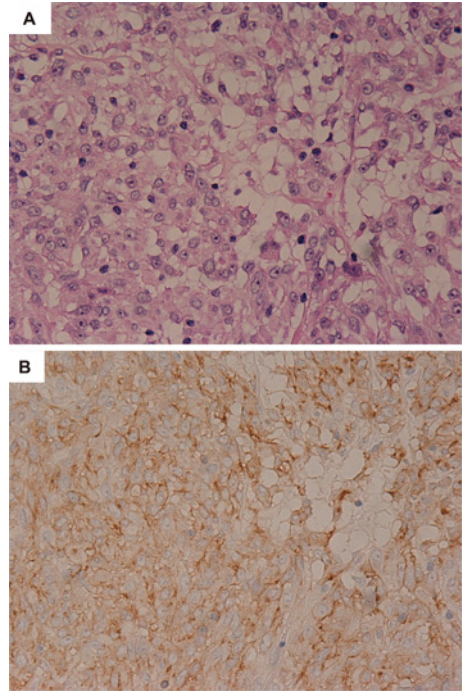
Table 1 Laboratory data on admission

Na	142 mEq/l	WBC	5,420 / μ l
K	3.8 mEq/l	RBC	322×10^4 / μ l
Cl	105 mEq/l	Hb	9.1 g/dl
BUN	11.9 mg/dl	Ht	28.5 %
Cre	0.57 mg/dl	PLT	33.3×10^4 / μ l
Ca	8.6 mEq/l	Neu%	66.4 %
CPK	90 IU/l	Eos%	0.9 %
AST	64 IU/l	Bas%	0.4 %
ALT	16 IU/l	Mon%	7.4 %
LDH	8 IU/l	Lym%	24.9 %
ALP	240 IU/l		
S-Amy	191 IU/l	CEA	1 ng/ml
T-Bil	0.2 mg/dl	CA19-9	< 6 U/ml
CRP	1.3 mg/dl	CA125	157 U/ml

Fig. 1 Abdominal enhanced CT revealed liver tumors, multiple tumors in the abdominal cavity.



院婦人科でパクリタキセル・カルボプラチン併用療法が行われたが、progressive diseaseであった。このため、2005年6月中旬に右単径部腫瘍を摘出し、病理組織学的検査では全体に細胞密度は高く、核異型を伴っており、紡錘形細胞型と類上皮型が混在し束状あるいはシート状に増生していた。強拡大50視野にて10個以上の核分裂像が認められ、免疫組織学的検索では*c-kit*、*vimentin*は陽性

Fig. 2 Histological and immunohistochemical findings of the resected right inguinal tumor. A : Proliferation of spindle shaped cells and epithelioid cells with mitosis (HE stain $\times 400$). B : The tumor cells were positive for *c-kit* ($\times 400$).

で、*CD-34*、 α -*SMA*、*S-100*は陰性であった (Fig. 2)。そこで、多発性肝転移、多発性腹腔内転移を伴うGISTと診断し、2005年7月下旬からメシル酸イマチニブ400mg/日の投与を開始した。なお、本症例では原発部位の特定は困難であったが、小腸が原発または大網や腸間膜などの消化管以外が原発であると推測された。

治療経過：メシル酸イマチニブ投与1週間後より、水分貯留の副作用(2kgの体重増加と胸腹水の貯留)を認め、利尿剤の投与を行った。その他の副作用として軽度の嘔気を認めたが、外来での経過観察が可能と判断し、2005年8月中旬に一旦退院となった。メシル酸イマチニブ投与後、腹部CTにて腹腔内腫瘍の縮小と肝転移巣の嚢胞状変化を認め、partial response (以下、PR)と判定した。2005年9月上旬に腹部膨満感、嘔気の副作用を強く認め、再入院となった。第6病日後より腹痛と

Fig. 3 Abdominal CT revealed free air caused by perforation of the digestive tract.

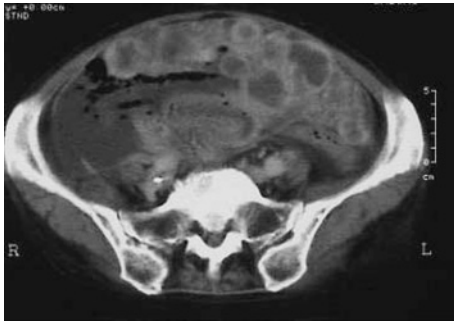
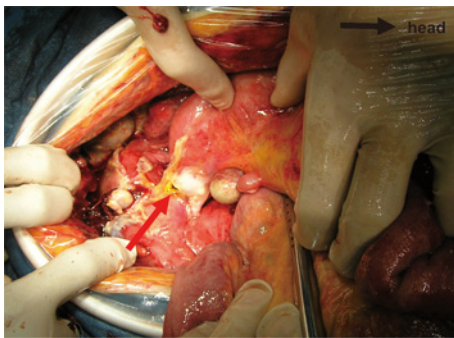


Fig. 4 Operating findings showed perforation of the ileum occurred by tumor necrosis (arrow).

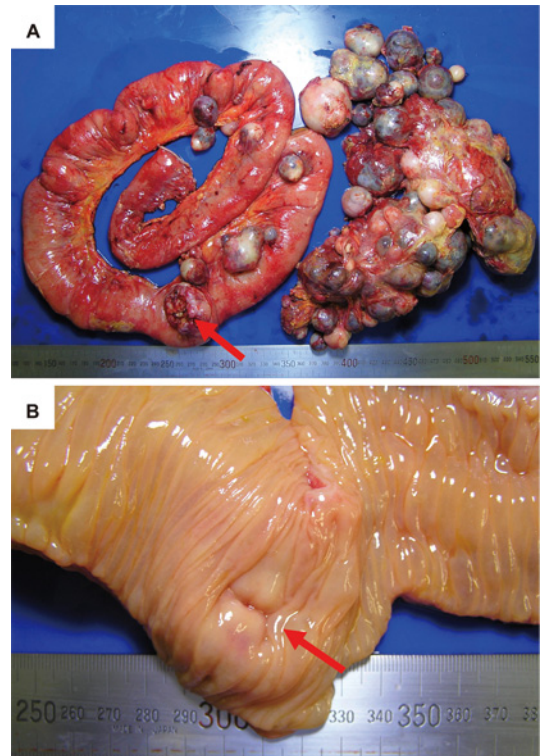


発熱が出現し、第8病日後の腹部CTにて free air を認めたため (Fig. 3), 消化管穿孔の診断の下に開腹手術を施行した。

手術所見：回腸壁に存在した腫瘍の自潰により、消化管穿孔を来していた (Fig. 4)。また、腸管壁、腸間膜、大網など、腹腔内広範囲に直径5~10cm 程度の腫瘍を多数認めた。穿孔部を含めた小腸切除術を施行するとともに、腫瘍出血・消化管穿孔の再発予防と腫瘍減量を目的に腹腔内腫瘍を可及的に切除した。なお、手術所見から本症例の原発部位については同定できなかった。

摘出標本所見：回腸壁に存在した腫瘍の自潰による穿孔部を認めた。摘出した腫瘍の中には暗赤色に変化しているものが多数見られ、腫瘍内出血・壊死を来していると考えられた (Fig. 5)。摘出標本病理組織学的にも、腫瘍内広範囲に出血・変性・細胞密度の低下を認めた (Fig. 6)。

Fig. 5 Macroscopic finding of the resected specimen showed perforation of the ileum (arrow) and multiple tumors in the abdominal cavity (A : serosal side, B : mucosal side).

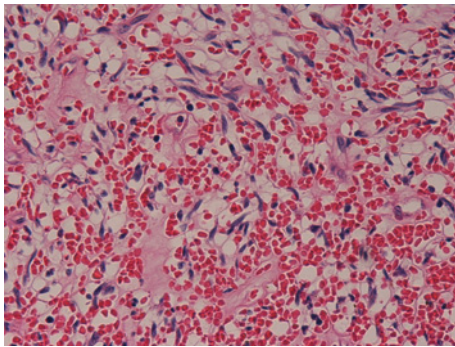


術後経過：残存する GIST に対して、術後 35 日目よりメシル酸イマチニブを 300mg/日にて再び投与した。再投与開始後には重篤な副作用を認めず、術後 65 日目からは 400mg/日に変更した。再投与後の効果は stable disease (以下, SD) であり、術後 22 か月経過後も、メシル酸イマチニブ投与継続しながら外来経過観察中である。

考 察

かつて、GIST が消化管の間葉系腫瘍を指す幅広い用語として使用されていた。しかし、1998 年に Hirota ら⁹⁾により、消化管間葉系腫瘍の多くに *c-kit* 遺伝子の機能獲得性突然変異があり、その遺伝子産物である KIT レセプターが発現されることが見出された。この結果、GIST は免疫組織染色での KIT 陽性あるいは CD34 陽性の間葉系紡錘形または上皮様細胞腫瘍と定義されるようになり、免疫組織学的検索の類似性などから Cajal の

Fig. 6 Histological findings of the resected specimen showed bleeding, degeneration and decrease of cell density of tumors (HE stain×400).



介在細胞と同じ起源を持つと考えられるようになった。GISTにおいては90%以上でKITが陽性であり、KIT陰性GISTの一部に血小板増殖因子受容体 α (PDGFR α)の機能獲得性突然変異があることも報告されている⁵⁾⁶⁾。

GISTはKITあるいは血小板増殖因子受容体 α (PDGFR α)の変異のために下流の細胞内増殖シグナル系の恒常的活性化が起こり、腫瘍増殖を来すと考えられている。メシル酸イマチニブは、慢性骨髄性白血病の原因であるBCR-ABL蛋白のチロシンキナーゼ活性を阻害する薬剤として開発された薬剤であるが、KITや血小板増殖因子受容体 α (PDGFR α)のキナーゼも阻害する。よって、GISTにおいて、遺伝子変異の結果生じた腫瘍細胞内のこれらのキナーゼによる恒常的な増殖シグナルを遮断することにより抗腫瘍効果を発揮するとされ、臨床試験がすすめられてきた。

GISTに対するメシル酸イマチニブ以外の薬剤による化学療法の効果は、概して低いとされており、転移性GISTに対する種々の化学療法の効果は、266例中22例(8.3%)のPRとなっている⁷⁾。本症例ではイマチニブが投与される前に、パクリタキセルとカルボプラチンの併用による化学療法が行われたが、効果は認めなかった。

メシル酸イマチニブの切除不能または再発性KIT陽性GISTに対して効果は、海外の第II相臨床試験(B2222)147例ではPR 53.7%、SD 27.9%¹⁾、国内の第II相臨床試験74例ではPR 55.4%、SD

40.5%と報告されており²⁾³⁾、GISTに対するメシル酸イマチニブ投与は切除不能・再発性症例に対する治療として確立したものとなっている。

本邦における切除不能または再発性KIT陽性GISTに対するメシル酸イマチニブ投与の第II相臨床試験74例での主な副作用は、悪心48例(64.9%)、下痢40例(54.1%)、顔面浮腫36例(48.6%)、眼瞼浮腫28例(37.8%)、末梢性浮腫26例(35.1%)、嘔吐25例(33.8%)、倦怠感19例(25.7%)、食欲不振17例(23.0%)、発疹16例(21.6%)、好中球減少症15例(20.3%)などとなっている。これらの副作用の中でGrade 3/4のものは、好中球減少症13例(17.6%)を除いては、発疹3例(4.1%)、食欲不振3例(4.1%)、悪心・末梢性浮腫・嘔吐が各1例(1.4%)と頻度は低い²⁾³⁾。米国での第II相臨床試験147例でもほぼ同様の副作用が報告されており¹⁾、治療の許容性については概して良好と報告されている。その一方で、メシル酸イマチニブのGISTに対して特有の副作用として、腫瘍出血(本邦で2例(2.7%)、米国で4例(2.7%))や消化管出血・穿孔(本邦で1例(1.4%)、米国で5例(3.4%))がある。

メシル酸イマチニブ投与中のGISTにおける腫瘍出血・消化管穿孔の原因としては、①腫瘍の縮小・崩壊、②腫瘍の増大、③メシル酸イマチニブ自体の副作用が考えられる。奥ら⁸⁾はメシル酸イマチニブ投与開始7日目に腹腔内出血を来した報告をしており、腫瘍の縮小・崩壊がその原因としている。また、寺田ら⁹⁾はメシル酸イマチニブ投与開始6か月後に病変部ではないが胃穿孔を来したという報告をしており、胃穿孔にメシル酸イマチニブが関係した可能性があるとしている。

本症例では腹部CTにて腹腔内腫瘍のサイズの縮小を認め、GISTの肝転移巣ではCT値の低下や嚢胞状の変化を認めたため¹⁰⁾、メシル酸イマチニブが有効であったと考えられた。また、摘出標本の病理組織学的検査にて腫瘍内の広範な出血・腫瘍の変性・細胞密度の低下がみられ、血管の破綻・腫瘍の崩壊の存在が示唆された。以上より、本症例の消化管穿孔の原因は①の腫瘍の縮小であり、メシル酸イマチニブの抗腫瘍効果に起因する

ものと考えられた。

GIST が消化管穿孔・出血を契機に発見されたという報告は散見される一方で、GIST に対するメシル酸イマチニブ投与中の消化管穿孔・出血の報告は少なく、我々が検索したかぎりでは寺田ら⁹⁾の報告のみであった。また、その中でも消化管穿孔の原因がメシル酸イマチニブの抗腫瘍効果に起因する腫瘍の縮小・崩壊であると考えられる報告はこれまでなく本症例のみであった。

副作用として消化管穿孔を発症した場合のメシル酸イマチニブの減量についての明確な基準はないが、今回の症例では、Grade 4 の重篤な副作用を発症した後であることを考慮して、メシル酸イマチニブの投与の再開は 300mg/日からとした。再投与開始後には重篤な副作用を認めなかったため、400mg/日に増量して投与を継続し、SD の状態を保っている。最近では、メシル酸イマチニブ投与継続の重要性が証明されており¹¹⁾、本症例でも現在のところは、良好な経過をたどっている。

転移のない原発性 GIST の治療原則は腫瘍の完全切除が第 1 であるとされている¹²⁾。その一方で、「marginally-resectable GIST」¹³⁾といわれる拡大手術により切除可能であるが多くの臓器切除が予想される症例や手術合併症のリスクが高いと考えられる症例に対して、メシル酸イマチニブ投与による neoadjuvant 療法施行後に手術を行ったという報告も見られる¹⁴⁾¹⁵⁾。腫瘍径の大きな GIST の場合は完全切除が困難な場合もあり、また術中の腫瘍破裂による再発のリスクも高くなると考えられる¹⁶⁾。GIST に対する neoadjuvant 療法の意義についてはまだコンセンサスは得られておらず臨床試験段階であるが、根治性の向上や主要臓器の機能温存のためにも neoadjuvant 療法が有用である可能性は期待されている。

現在、確立したものとなっている切除不能・再発性 GIST に対してだけでなく、メシル酸イマチニブ使用の頻度や適応は今後さらに拡大してゆることが予想される。そういった観点からも、GIST に対してメシル酸イマチニブを投与する場合には、頻度は少ないものの重篤化することがある消化管穿孔や腫瘍出血を念頭におくべきであり、発

症時の早急な対応が必要であると考えられた。

なお、本稿における文献は医学中央雑誌において「gastrointestinal stromal tumor (GIST)」、 「imatinib (イマチニブ)」、 「穿孔」をキーワードとして 1997 年から 2008 年 6 月までについて検索した。

文 献

- 1) 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
- 2) Doi T, Nishida T, Hirota S et al : Phase II clinical study of STI571 in Japanese patients with malignant gastrointestinal stromal tumor. Result of B 1201 study. *Proc Am Soc Clin Oncol* **23** : 331, 2004
- 3) ノバルティス ファーマ株式会社 : グリベック錠 100mg 医薬品インタビューフォーム. http://www.novartis.co.jp/product/gli/if/if_glitab.pdf 2007-03-30
- 4) Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y et al : Gains-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* **279** : 577—580, 1998
- 5) Heinrich MC, Corless CL, Duensing A et al : PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* **299** : 708—711, 2003
- 6) Hirota S, Ohashi A, Nishida T et al : Gains-of-function mutations of platelet-derived growth factor receptor alpha gene in gastrointestinal stromal tumors. *Gastroenterology* **125** : 660—667, 2003
- 7) 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
- 8) 奥 隆臣, 和賀永里子, 住吉徹哉ほか : メシル酸イマチニブ投与中に腹腔内出血をきたした小腸原発 gastrointestinal stromal tumor 大網転移の 1 例. *日消誌* **100** : 863—867, 2003
- 9) 寺田武史, 柁原宏久, 渡辺 学ほか : STI571 投与後に胃穿孔性腹膜炎を併発した胃 GIST の 1 例. *日臨外会誌* **65** : 72—76, 2004
- 10) 神田達夫, 大橋 学, 松本 淳ほか : GIST に対するイマチニブ治療. *臨消内科* **20** : 1301—1308, 2005
- 11) Blay JY, Le Cesne A, Ray-coquard I et al : Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors comparing interruption versus continuation of treatment beyond 1 year : the French Sarcoma Group. *J Clin Oncol* **25** : 1107—1113, 2007

- 12) 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
- 13) 西田俊朗 : GIST の診断と治療, 実践マニュアル. GIST 研究会編. エルゼビア・ジャパン, 東京, 2006, p96—107
- 14) 山下和城, 久保添忠彦, 山村真弘ほか : Imatinib mesylate による neoadjuvant therapy が有用であった巨大直腸 GIST の1例. *日本大腸肛門病会誌* **59** : 24—30, 2006
- 15) 平松良浩, 今野弘之, 神谷欣志ほか : Imatinib Mesylate による Neoadjuvant Therapy が有効であった胃 GIST 症例. *癌と化療* **31** : 1219—1223, 2004
- 16) Ng EH, Pollock RE, Munsell MF et al : Prognostic factors influencing survival in gastrointestinal leiomyosarcomas. Implications for surgical management and staging. *Ann Surg* **215** : 68—77, 1992

A Case of Gastrointestinal Stromal Tumor with the Operation for the Intestinal Perforation during the Treatment for Imatinib Mesilate

Masahiro Tsujiura¹⁾²⁾, Noriaki Koizumi²⁾, Atsusi Touma²⁾, Yosiki Itokawa²⁾,
Takanori Ueki²⁾, Kenji Tsukamoto²⁾ and Eigo Otsuji¹⁾

Department of Surgery and Division of Digestive Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine¹⁾
Department of Surgery, Nantan General Hospital²⁾

A 77-years-old woman seen for lower abdominal discomfort in May 2005 was found in abdominal CT and MRI to have liver tumors, multiple tumors in the abdominal cavity, and right inguinal tumors. Based on a pathological diagnosis of gastrointestinal stromal tumor (GIST) from the resected right inguinal tumor. We started treatment with 400mg/day of imatinib mesilate from the end of July 2005. After abdominal pain and fever appeared in mid September 2005, abdominal CT showed free air, necessitating laparotomy based on a diagnosis of gastrointestinal tract perforation. We confirmed that ileal tumor necrosis had caused the perforation and resected the small intestine, including the perforated region. We also resected as many abdominal tumors as possible to prevent the recurrence of tumor bleeding and perforation and to reduce the tumor volume. Pathological examination confirmed bleeding, degeneration, and decreased cell density in tumors, so we concluded that the perforation was caused by tumor reduction as an effect of imatinib mesilate. We further concluded that, in using imatinib mesilate to treat GIST, attention should be paid to possible digestive tract perforation, a critical side effect of imatinib mesilate.

Key words : gastrointestinal stromal tumor (GIST), imatinib mesilate, intestinal perforation

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **42** : 276—281, 2009]

Reprint requests : Masahiro Tsujiura Department of Digestive Surgery, Kyoto Prefectural University of Medicine

465 Kajii-cho, Kawaramachi-Hirokoji, Kamigyoku-ku, Kyoto, 602-8566 JAPAN

Accepted : September 24, 2008