

症例報告

メシル酸イマチニブ投与中に Fournier's gangrene を合併した 巨大直腸 gastrointestinal stromal tumor の 1 例

新行橋病院外科, 防府胃腸病院¹⁾, 大分大学医学部消化器外科²⁾

小川 聡 石井 祥裕 川野 豊一¹⁾ 北野 正剛²⁾

症例は 59 歳の男性で, 主訴は肛門部痛, 便秘. CT で骨盤内に 12cm の腫瘤を認め, 経皮的針生検にて直腸 gastrointestinal stromal tumor (以下, GIST) と診断した. メシル酸イマチニブ (400mg/日) を開始し, 2 か月後に腫瘍は 7cm に縮小したが, 4 か月後に臀部痛が出現し入院となった. 入院時直腸診では腫瘍側の圧痛以外に異常はなかった. 入院 4 日目の CT で腫瘍は 5cm に縮小していたが, 直腸周囲にガス像を認め, 直腸 GIST の穿通が疑われた. 翌日, 陰囊の腫脹と会陰部の圧痛, さらに鼠径部から腹壁に捻髪音を伴う発赤を認め, Fournier's gangrene と診断し, ただちに壊死組織の除去, 切開排膿ドレナージ術を施行した. 経過は良好で, 術後 58 日目に退院となった. メシル酸イマチニブ投与中に Fournier's gangrene を合併した直腸 GIST 穿通例を経験した. メシル酸イマチニブによる巨大 GIST の治療の際はその劇的な治療効果ゆえに消化管穿孔も考慮する必要がある.

はじめに

Gastrointestinal stromal tumor (以下, GIST) の切除不能例に対するメシル酸イマチニブ (以下, イマチニブ) による分子標的治療は, その高い奏効率により, 最近では neoadjuvant 療法へ応用されるようになった. 特に, 巨大な直腸 GIST では根治切除や機能温存に関する有効性が期待されている. しかし, イマチニブによる neoadjuvant 療法は確立されたものではなく, 時に重篤な合併症を経験する. 今回, イマチニブを投与中に Fournier's gangrene を合併した巨大直腸 GIST の 1 例を経験したので, 文献的考察を加えて報告する.

症 例

患者: 59 歳, 男性

主訴: 肛門部痛, 便秘

既往歴: 特記すべきことなし.

現病歴: 2002 年 10 月頃より, 座位にて肛門部痛を自覚するも自制内であった. 2003 年 6 月, 肛門部痛と便秘を主訴に前医を受診し, 精査加療目

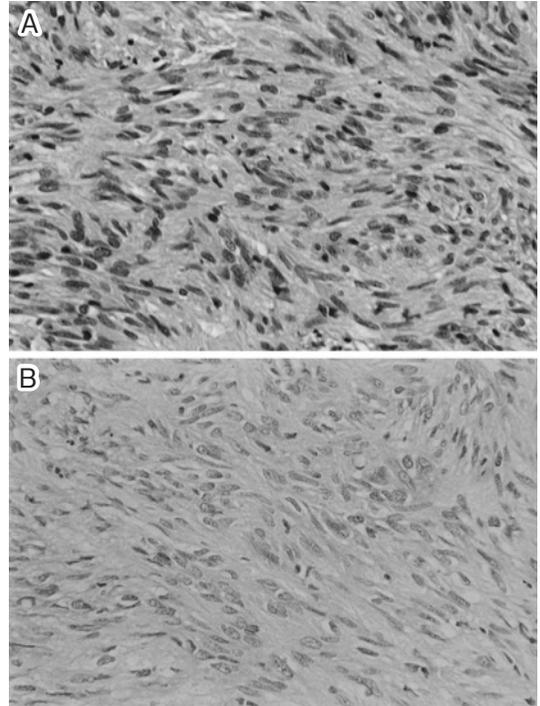
的で紹介となった. 直腸指診では歯状線直上に弾性硬の巨大腫瘤の下縁を触知し, 深部に連続していた. 直腸は著明に圧排され, 示指の挿入には強い圧痛を伴うため, 内視鏡検査や注腸造影検査は施行しなかった. CT で骨盤内に 12cm の腫瘤を認め (Fig. 1A), 経皮的針生検により直腸 GIST と診断された (Fig. 2A, B). 腫瘍径が 10cm 以上であることから, 核分裂数を問わず高リスクで予後不良と推測され, また前立腺など周囲臓器への浸潤も疑われたため, neoadjuvant 療法も考慮してイマチニブ 400mg/日の投与を開始した. 2 か月後には腫瘍は 7cm に縮小したが (Fig. 1B), 直腸指診ではなお歯状線直上より存在した. 腫瘍切除には直腸切断術が必要と判断したが, 患者は人工肛門造設を強く拒否したため, イマチニブの投与を継続した. 投与開始 4 か月後に肛門周囲や臀部に疼痛が出現し入院となった.

入院時現症: 体格中 (170cm, 57.5kg). 顔面にイマチニブの副作用である軽度の表在性浮腫を認めた. 直腸指診では下部直腸から歯状線直上にかけて可動性不良の腫瘤を触知し, 軽度の圧痛を伴っていた. 肛門部や臀部に異常はなかった.

Fig. 1 A : Enhanced CT before the chemotherapy showed a heterogeneous mass in the pelvic cavity measuring 120×100mm. The tumor closely adhered to the prostate, and the border was not clear. B : After 2 months of imatinib treatment, the tumor was reduced to 72×45mm in size.



Fig. 2 A : Histologically, the tumor was composed of spindle-shaped cells with oval-shaped nuclei (H.E. ×400). B : Tumor cells were positive for c-kit by immunohistochemical examination (×400).



入院時血液検査所見：末梢血液検査でWBC 8,780/mm³，生化学検査でCRP 4.64mg/dlと炎症反応の軽度上昇を認めた。

入院4日目のCT所見：腫瘍は5×4cmに縮小していたが，直腸肛門周囲から臀部にかけて腸管外のガス像を認め，直腸GISTの骨盤後腹膜腔への穿通が疑われた（Fig. 3）。

入院後経過：入院5日目，陰嚢の腫脹と会陰部の圧痛，さらに両側の鼠径部から腹壁に捻髪音を伴う発赤を認め，Fournier's gangreneと診断し，腰椎麻酔下に緊急手術を施行した。

手術所見：陰嚢は壊死に陥っていたため，皮膚および皮下の壊死組織を除去し，両側睪丸は温存した。また，右臀部より切開を加えると悪臭を伴う灰白色の膿汁が流出した。臀部壊死筋膜を除去し，続いて皮下気腫に沿った方向，すなわち両側鼠径部から側腹部にかけて臍の高さまで複数のド

レーンを留置した（Fig. 4）。なお，この手術の際も人工肛門は患者が強く拒否したため造設しなかった。

術後経過：陰嚢切開部の膿より *Peptostreptococcus sp.*, *Enterococcus sp.*, *Bacteroides sp.*, *Fusobacterium sp.*, *Clostridium perfringens* が検出され，好気性菌と嫌気性菌の混合感染であった。術後34日目に大腸内視鏡検査および注腸造影検査を行い，直腸右壁を中心に歯状線直上より立ち上がる隆起性病変を認め，中心に穿通口が確認された（Fig. 5A, B）。術後50日目のCTでは瘻孔は癒着化しており，腫瘍の大きさに変化はなく，播種の所見はなかった。イマチニブの投与を再開し，術後58日目に退院となった。

退院後経過：イマチニブ再開3か月後に悪心や嘔吐の副作用のためイマチニブを200mg/日まで減量したが，その後は特に副作用なく治療を継続

Fig. 3 After 4 months of imatinib treatment, the tumor was reduced to 50×40mm in size. Enhanced CT showed abnormal soft-tissue gas in the retroperitoneal and pelvic cavity (arrow).



した。術後3年間は腫瘍の大きさは不変で播種や転移を認めず経過したが、2006年10月に、心肺停止状態で近医に救急搬送され、死亡が確認された。最終外来受診の1か月後であり、死因は原疾患とは関連がないと推測された。

考 察

GISTは消化管の中胚葉由来間葉系腫瘍の一つで、すべての消化管に発生しうるが、原発部位は胃が最も多く(60~70%)、直腸は5~10%と比較的まれである^{1)~3)}。また、無症状であることが多い胃に比べ、直腸では通過障害や出血などの症状を伴う頻度が高く、腫瘍径が5cmを超える報告が多い⁴⁾。一般に、GISTの臨床的悪性度は腫瘍径と核分裂像により分類されるが⁵⁾、原発部位により臨床的悪性度が異なり、直腸GISTは悪性度が高いとされる¹⁾⁶⁾。本症例は肛門部痛や便秘などの症状を伴い、発見時に腫瘍径が12cmに達していたことから、核分裂数を問わず高リスクに分類され、予後不良と推測された。

転移を伴わない初発GIST治療の原則は外科的完全切除である。特に、本邦では10cm未満のGISTが8割近くを占めるため、ほとんどの症例で根治術が可能とされ⁷⁾、リンパ節転移の頻度が低いことから、系統的リンパ節郭清は行わず、可及的に臓器機能温存を考慮した完全切除が推奨される⁸⁾。

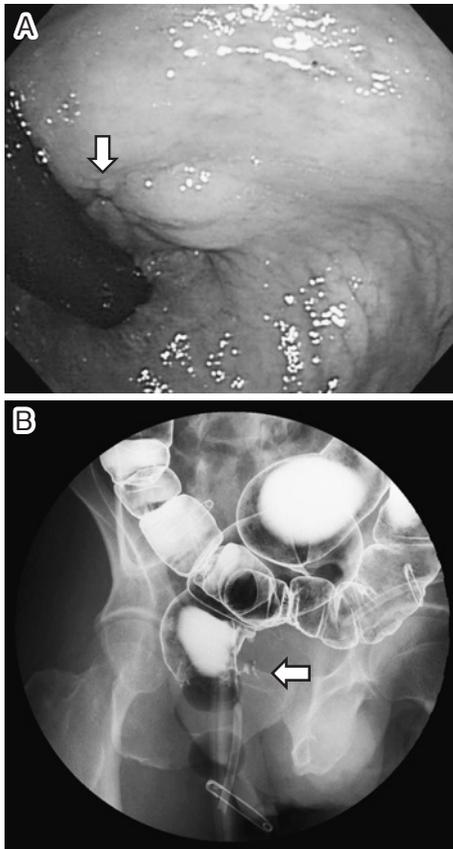
一方、直腸GISTにおいては発見時より10cm

Fig. 4 Extensive tissue debridement to limit the spread of gangrene was performed immediately, and we tunneled the infected areas and placed Penrose drains through the tunnel.



を超え、直腸切断術を余儀なくされる症例や周囲臓器への浸潤が疑われ骨盤内臓全摘術を施行される症例もある⁸⁾。これらの巨大GISTでは、手術時の被膜損傷が局所再発や播種の原因となり、予後を著しく低下させる危険がある⁹⁾。最近、GISTに対するイマチニブの極めて高い奏効率を背景に¹⁰⁾¹¹⁾、national comprehensive cancer network (以下、NCCN)のガイドラインでは、辛うじて切除可能(marginally respectable)な症例や切除可能ながらも重大な合併症のリスクがある症例の初期治療としてイマチニブ投与を推奨している¹²⁾。つまり、肛門機能の温存や排尿障害などの合併症の予防といった臓器機能温存と治療切除の可能性を高める目的で、術前にイマチニブを投与し、腫

Fig. 5 A : Colonoscopy showed an elevated submucosal tumor with a hole at the rectum (arrow). The deepest part of the tumor extended to the anal canal. B : Colography showed a smooth surface mass with a hole at the lower rectum (arrow).



瘍を縮小させた後に手術を行う neoadjuvant 療法である。実際に、この neoadjuvant 療法により腫瘍が縮小し括約筋温存手術が可能となった報告もあり、その意義は大きいと考えられる^{13)~15)}。本症例は発見時 12cm と巨大で、骨盤内を占居するように存在し、前立腺への浸潤が疑われたため、切除不能な GIST に対して 2003 年 7 月にイマチニブが保険適応となったことを受けて、neoadjuvant 療法も考慮しイマチニブ 400mg/日の投与を開始した。

イマチニブによる neoadjuvant 療法では、効果判定の方法と最適な手術時期の判断が重要とな

る。効果判定の方法として NCCN のガイドラインではイマチニブ投与開始 2~4 週間後に positron emission tomography (以下、PET) を考慮するとされている¹²⁾。機能的画像検査である PET はイマチニブ投与開始後数日で ¹⁸F-fluorodeoxyglucose の取り込みがなくなり、早期の効果判定に有効とされるが¹⁶⁾、本邦では保険上の制約もあり、造影 CT で判定されることが多い。CT では腫瘍の硝子様変化や嚢胞化、液状変性のように、測定した腫瘍径と実際の効果が必ずしも一致しない場合があることに注意しなければならない¹¹⁾¹⁴⁾¹⁶⁾。最適な手術時期については最大の治療効果が得られるまで (3~6 か月) とされている¹²⁾が、イマチニブ単独での GIST の完全寛解は期待できず、根治には切除が必要であり、長期化すればイマチニブの耐性が問題となる可能性があるため、現状ではイマチニブ投与開始後 1 か月程度で治療効果を判定し、方針を決定するのが妥当と考えられている¹⁰⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁷⁾。

しかしながら、イマチニブによる neoadjuvant 療法は確立されたものではなく、臨床試験レベルの治療であり、時に重篤な合併症を経験する。本症例ではイマチニブ投与開始 2 か月後には腫瘍は 7cm まで縮小したが、患者が直腸切断術を強く拒否したため、さらに投与を継続し、投与開始 4 か月後に Fournier's gangrene を合併した。イマチニブ投与中の有害事象に非腫瘍部の消化管穿孔に関する報告があるが¹⁸⁾、本症例は術後の内視鏡検査や注腸造影検査にて腫瘍中心部の穿通所見を確認しており、Fournier's gangrene の発生は、腫瘍縮小に伴う腫瘍部穿通に起因すると考えられる。イマチニブが著効した症例であっても、初発 GIST 治療の原則は外科的完全切除であることを再認識し、また、消化管穿孔の合併やイマチニブの耐性出現にも配慮して、治療効果判定後に切除可能であれば、できるだけ速やかに外科的治療に移行すべきであろう。また、直腸腫瘍部穿通に対して、本症例ではドレナージ術後に化学療法を継続したが、一般的にはドレナージ術や人工肛門造設術による全身状態の改善と 2 期的な腫瘍切除術が治療の原則である。

医学中央雑誌で「GIST」「消化管穿孔」をキー

ワードに1983年から2008年まで検索したところ、イマチニブ投与中の直腸GIST穿通例の報告はなく、さらに致命的ともなりうるFournier's gangreneを合併した症例を経験したので、巨大GISTに対するneoadjuvant療法における警鐘的症例として報告した。今後、症例が集積され、臨床試験の結果が得られるまでは、GISTに対するneoadjuvant療法はいまだ確立されたものではないことを念頭に慎重に診療にあたるべきと思われた。

文 献

- 1) Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J : Gastrointestinal stromal tumors : recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* **33** : 1213—1220, 1999
- 2) Miettinen M, Majidi M, Lasota J : Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) : a review. *Eur J Cancer* **38** : 39—51, 2002
- 3) Tran T, Davila JA, El-serag HB : The epidemiology of malignant gastrointestinal stromal tumors : an analysis of 1458 cases from 1992 to 2000. *Am J Gastroenterol* **100** : 162—168, 2005
- 4) 高瀬恒信, 原田明生, 矢口豊久ほか : 直腸GISTのリンパ節再発に対しメシル酸イマチニブが奏効した1例. *日臨外会誌* **68** : 131—135, 2007
- 5) Fletcher C, Berman J, Corless C et al : Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors : a consensus approach. *Hum Pathol* **33** : 459—465, 2002
- 6) 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
- 7) Nishida T, Kumano S, Sugiura T et al : Multidetector CT of high-risk patients with occult gastrointestinal stromal tumors. *Am J Roentgenol* **180** : 185—189, 2003
- 8) 須納瀬豊, 竹吉 泉, 富澤直樹ほか : 骨盤内臓全摘後4年間無再発の巨大直腸 gastrointestinal stromal tumor の1例. *日消外会誌* **40** : 497—503, 2007
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) 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 guideline. *JNCCN* **2** : S1—S26, 2004
- 13) Lo SS, Papachristou GI, Finkeltien SD et al : Neoadjuvant imatinib in gastrointestinal stromal tumor of the rectum : report of a case. *Dis Colon Rectum* **48** : 1316—1319, 2005
- 14) 名取志保, 外井秀宣, 高川 亮ほか : 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. *日消外会誌* **40** : 337—343, 2007
- 15) 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
- 16) 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
- 17) Chen H, Isozaki K, Kinoshita K et al : Imatinib inhibits various types of activating mutant kit found in gastrointestinal stromal tumors. *Int J Cancer* **105** : 130—135, 2003
- 18) 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

A Case of Giant Rectal Gastrointestinal Stromal Tumor with Fournier's Gangrene during Imatinib Administration

Tadashi Ogawa, Takahiro Ishii, Toyokazu Kawano¹⁾ and Seigo Kitano²⁾

Department of Surgery, Shinyukhashi Hospital

Hofu Institute of Gastroenterology¹⁾

Department of Gastroenterological Surgery, Oita University Faculty of Medicine²⁾

We report a case of rectal GIST penetration associated with Fournier's gangrene during imatinib administration. A 59-year-old man reporting anal pain and constipation was found in computed tomography (CT) to have a 12-cm mass in the pelvic cavity diagnosed by percutaneous needle biopsy as a rectal gastrointestinal stromal tumor (GIST). Two months after treatment was started with imatinib of 400mg/day, the tumor had shrunk to 7cm, but the man was admitted four months later due to gluteal pain. Digital examination at admission showed no abnormality except for tenderness at the tumor site. CT on day 4 after admission showed the tumor had shrunk to 5cm but a gas shadow was found surrounding the rectum, suggesting rectal GIST penetration. The next day, the man was found to have scrotal swelling and tenderness of the perineum, followed by redness associated with crepitations in the groin spreading to the abdominal wall, leading to a diagnosis of Fournier's gangrene. We immediately removed necrotic tissue and conducted incision and drainage. The man's subsequent course was good and he was discharged on postoperative day 58. During GIST treatment with imatinib, consideration should be given for possible perforation of the gastrointestinal tract due to imatinib's dramatic antitumor effect.

Key words : gastrointestinal stromal tumor, imatinib mesylate, Fournier's gangrene

[*Jpn J Gastroenterol Surg* 42 : 1609—1614, 2009]

Reprint requests : Tadashi Ogawa Department of Surgery, Shinyukhashi Hospital
1411 Doujouji, Yukukhashi, 824-0026 JAPAN

Accepted : February 18, 2009