

症例報告

イマチニブが著効し長期完全寛解 (CR) を維持している小腸 GIST 腹膜播種再発の 1 例

正宗 克 浩, 豊 田 剛, 鷹 村 和 人, 喜 多 良 孝, 三 宮 建 治

阿南共栄病院外科

(平成25年2月25日受付) (平成25年3月14日受理)

術後に腹腔内に播種性の再発を認めたと、イマチニブが著効して長期完全寛解 (CR) を維持している小腸 gastrointestinal stromal tumor (GIST) 腹膜播種再発の 1 例を経験した。症例は64歳、男性。小腸 GIST の穿孔による穿孔性腹膜炎で手術を受けた。術後1年半で腹腔内に多発性腫瘍を認め、GIST の腹膜播種性再発と考えイマチニブ400mg/日の投与を開始した。イマチニブ投与後5ヵ月目にはCRとなり、以後8年7ヵ月にわたりイマチニブの投与を継続しCRが続いている。切除不能、転移、再発 GIST にイマチニブは有効であるがCRとなる症例は少ない。長期にCRを継続できている症例は非常にまれであり興味ある症例と思われた。

はじめに

消化管の間葉系腫瘍は、従来、筋原性腫瘍と神経原性腫瘍に分類されてきたが、そのどちらにも含まれない特徴を持つ腫瘍が存在することから、GIST という概念が提唱された¹⁾。それ以後種々の研究が進み、現在では一部の例外を除いて、*c-kit* 遺伝子もしくはその兄弟遺伝子の血小板由来増殖因子受容体 α 遺伝子 (PDGFRA) の機能獲得性突然変異が原因で発生する、消化管のカハール介在細胞由来の消化管間葉系腫瘍と定義されている²⁾。治療に関しては、外科的切除が第一選択であることに変わりはないが、近年イマチニブの出現で生命予後は著しく改善している^{3,4)}。今回われわれは、腹膜播種再発をきたしたもののイマチニブが著効し、8年7ヵ月という長期CRを維持している小腸 GIST の 1 例を経験

したので、文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：64歳、男性。

主訴：全身倦怠感、腹痛。

既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：2002年5月初めから全身倦怠感があった。2002年6月13日深夜に急激な腹痛が出現し当院を受診、入院となった。

入院時所見：身長165cm、体重55kg。結膜に貧血、黄疸はなく、表在リンパ節は触知しなかった。腹部全体に筋性防御、Blumberg's sign を認めた。

入院時臨床検査所見 (表1)：白血球が $2,900/\text{mm}^3$ と低下していたが、貧血はなかった。血清総蛋白が 5.8g/dl と低下しており、CRP が 4.9mg/dl と増加していた。

腹部CT所見：両側横隔膜下に腹水の貯留を認め、肝・胃周囲に free air がみられた (図1a)。骨盤内に小腸

表1 入院時臨床検査所見

WBC	$2,900/\text{mm}^3$	T-Bil	0.7mg/dl
RBC	$513 \times 10^4/\text{mm}^3$	BUN	11mg/dl
Hb	14.3g/dl	Cre	0.55mg/dl
Ht	41.3%	Na	137mEq/l
Plt	$33.1 \times 10^4/\text{mm}^3$	K	3.5mEq/l
		Cl	104mEq/l
TP	5.8g/dl	CRP	4.9mg/dl
AST	22IU/l	s-AMY	125IU/l
ALT	13IU/l	u-AMY	974IU/l
LDH	133IU/l	FBS	154mg/dl

を巻き込むように径6 cm 大の low density mass がみられ、mass の内部に泡沫状のガスが認められた (図 1 b)。

以上から、小腸穿孔による穿孔性腹膜炎・腹腔内膿瘍の診断で緊急手術となった。

手術所見 (図 2)：腹腔内には白く混濁した腹水が中等量みられ、大網、小腸などが骨盤内に癒着していた。癒着を剥離すると径6 cm 大の腫瘍が2個認められ、そのうち1個が穿孔していた。穿孔していた腫瘍は囊状であり、術前の腹部 CT 検査で認められた low density mass と考えられた。これらの腫瘍は、Treitz 靱帯から約20cm の空腸壁にあり、そのほか、腹腔内には径3 cm 大までの腫瘍が多数散在していた。穿孔したものの以外は全て淡黄白色で弾性硬の腫瘍であり、腫瘍の性状から小腸 GIST の穿孔と腹腔内播種と考えられた。腫瘍を含めた小腸切除を行い、播種した腫瘍は可及的に摘出した。

切除標本 (図 3)：径6 cm 大で囊状の腫瘍と、6.0×5.5cm 大で白色充実性の腫瘍が隣接して空腸壁に存在していた。片方の腫瘍は囊状で径8 mm 大の穿孔が認め



図 1 腹部 CT 検査所見 (2002.6.13)
a：両側横隔膜下に腹水の貯留を認め、肝・胃周囲に free air (矢印) がみられた。
b：骨盤内に径6 cm 大の low density mass (矢印) がみられ、内部に泡沫状のガスが認められた。

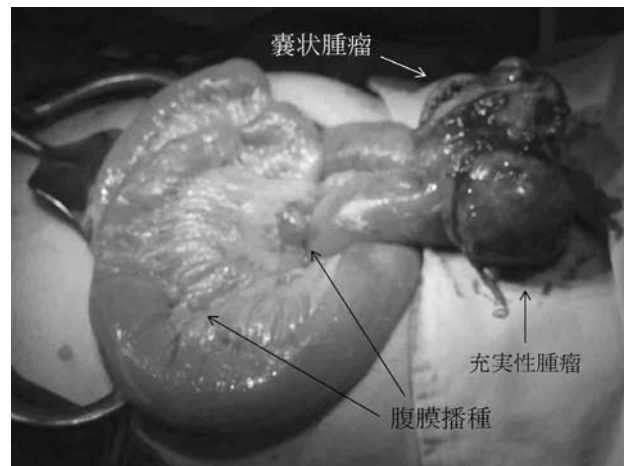


図 2 手術所見
空腸壁に、それぞれ径6 cm 大の囊状腫瘍と充実性腫瘍を認め、骨盤内に癒着していた。囊状腫瘍が穿孔しており、腹膜播種も認められた。

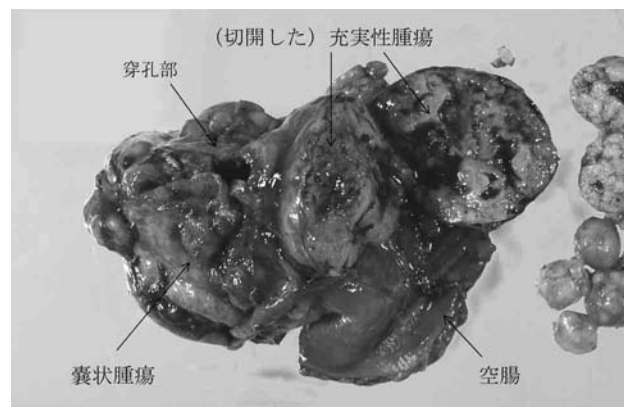


図 3 切除標本
腫瘍は、径6.0cm 大、囊状で小腸内腔と交通していた。隣接する腫瘍は充実性であり、それぞれ個別の被膜を有していた。

られ、空腸内腔と交通していた。他方の腫瘍は充実性で空腸内腔との交通はみられなかった。

病理組織学的所見：紡錘状の腫瘍細胞が索状で密に増殖しており、核分裂像も3-4/high-power fields (HPF) みられた (図 4 a)。免疫染色で *c-kit* が陽性で (図 4 b)、CD34陽性、 α -smooth muscle actin (SMA) 陰性、S-100 陰性で GIST と診断した。腹膜播種がみられていた症例であり、術後にイマチニブの投与も考慮されたが、まだ日本ではイマチニブが GIST に未承認であったため経過観察となった。術後1年半後の腹部 CT 検査 (図 5) で

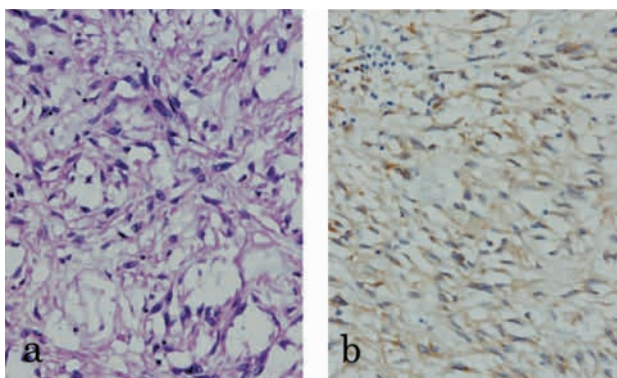


図 4 病理組織学的所見
a：紡錘状の腫瘍細胞が索状に密に配列していた（HE×200）。
b：免疫染色で *c-kit* 陽性であった（×200）。

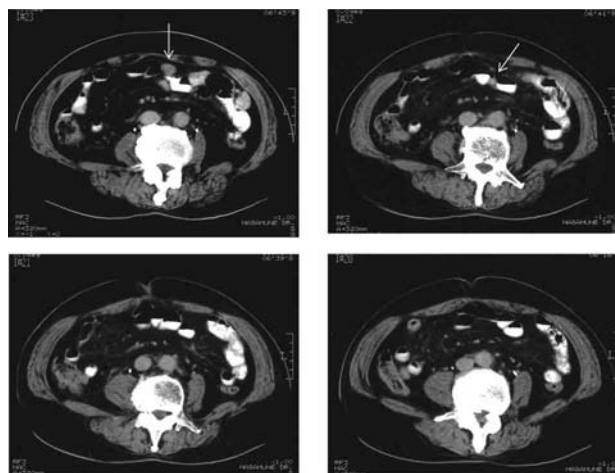


図 6 腹部 CT 検査所見（2004.3.1）
多発性の腫瘍（矢印）は数、大きさとも著明に減少していた。

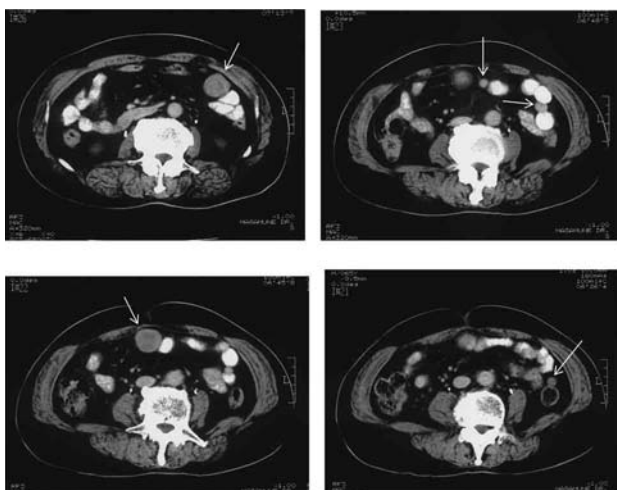


図 5 腹部 CT 検査所見（2003.12.1）
腹腔内に多発性の腫瘍（矢印）を認め GIST の腹膜播種再発と考えられた。

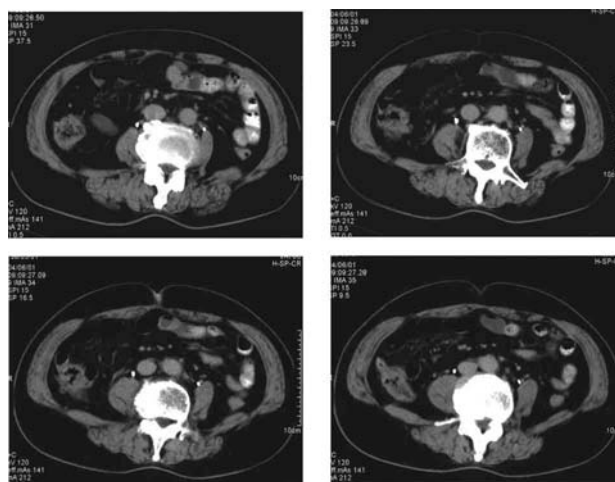


図 7 腹部 CT 検査（2004.6.1）
多発性の腫瘍は完全に消失していた。

腹腔内に多発性の腫瘍を認め GIST の腹膜播種再発と考えられた。この時点で、イマチニブは承認されていたため 400mg/日での投与を開始した。イマチニブ投与開始後 2 ヶ月目の腹部 CT 検査（図 6）では、腫瘍の数、大きさとも著明に減少していた。5 ヶ月目の腹部 CT 検査（図 7）では、多発性に出現していた腫瘍は完全に消失し CR となっていた。腫瘍組織で *c-kit* 遺伝子の変異を調べたところ、exon11 に変異がみついている。以後、8 年 7 ヶ月の間イマチニブの投与を継続し新たな腫瘍の出現はみられていない。

考 察

近年イマチニブの出現により、切除不能、転移、再発 GIST の治療成績は著しく向上した。イマチニブ投与での完全寛解 (CR) は 5% とまれであるが、部分寛解 (PR) を 45~69% に認め、病変安定化 (SD) は 14~28% に認める。GIST における PR と SD は、ほぼ同様の予後を示しており、CR と PR に 10 週以上の SD を加えた病勢コントロール率は 70~95% といわれている⁵⁻¹⁰⁾。しかしながら、再進行までの期間の中央値が 2 年といわれており完全治癒にいたる症例はきわめてまれである^{9,11)}。本

邦における長期完全寛解 (CR) の報告例を検索したところ、自験例以外に3例¹²⁻¹⁴⁾みつけることができた。すべて会議録のみであり詳細は不明だが、発表時でのCRの継続期間は、それぞれ2年10ヵ月、3年8ヵ月、7年11ヵ月であり、5年を越えるCRは自験以外1例のみと非常にまれであった。

免疫染色で90~95%のGISTは特異的にKIT蛋白質を発現する。多くの場合KIT蛋白質をコードする*c-kit*遺伝子(85~90%)、あるいはPDGFRA遺伝子に変異(5~10%)を認める^{2,3,15)}。これらで遺伝子解析を行ったところ、*c-kit*遺伝子のexon9, exon11, exon13, exon17とPDGFRA遺伝子のexon12, exon14, exon18に変異がみられた。その頻度は*c-kit*遺伝子ではexon11の変異が最も多く、GIST全体の70~80%を占める。Exon9の変異は約10%と次いで多く、exon13やexon17の変異は1%前後とまれである。PDGFRA遺伝子では大部分はexon18の変異で約10%である。Exon12の変異は3%以下で、exon14は1%以下とされている¹⁶⁾。

これらの*c-kit*およびPDGFRA遺伝子の遺伝子多型解析はイマチニブの治療効果を予想する上で有用である。B2222試験での*c-kit*遺伝子の解析でexon11変異例は奏効率83.5%、exon9変異例で47.8%、*c-kit*およびPDGFRA遺伝子の変異のない例では奏効率0%と報告されている^{5,9,15)}。自験例ではexon11に変異がみつかり、イマチニブが効きやすい症例であったことは予想できる。

イマチニブが有効な症例における投与期間については、BFR14試験が行われている。イマチニブ内服により12ヵ月以上病勢がコントロールされた(CR+PR+SD)患者を対象とし、治療開始後1, 3, 5年目に投与継続群と休薬群にランダムに割り付けられた。その結果、休薬群では1, 3, 5年目いずれもほとんどの症例で病勢の進行を認め、投与継続群では比較的病勢コントロールができ、有意に継続群の予後が良好であった¹⁷⁻¹⁹⁾。したがって、イマチニブ投与にて奏効が得られた場合にはたとえCRでもイマチニブの中断は推奨できず、明らかな進行もしくは耐用不可となるまでは投与を継続するべきと考えられている^{3,11,17)}。

自験例は、イマチニブの効きやすいexon11の変異であり、イマチニブの副作用もほとんどなかったため、当初から400mg/日の投与が継続できている。患者さん自

身の内服のコンプライアンスも良好で、中断することなくイマチニブの内服が行えていることが長期CRにつながっていると思われる。

結 語

術後に腹膜播種再発をきたしたもののイマチニブが著効し、8年7ヵ月という長期CRを維持している小腸GISTの1例を経験した。イマチニブ投与による長期CR症例は極めてまれであり、若干の文献的考察を加え報告した。なお、本症例の発症時の経過については四国医学雑誌59巻3号に報告した²⁰⁾が、その後非常に興味ある経過をたどったので再度報告した。

文 献

- 1) Miettinen, M., Virolainen, M., Sarlomo-Rikala, M.: Gastrointestinal stromal tumors-value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. *Am. J. Surg. Pathol.*, 19: 207-216, 1995
- 2) 廣田誠一, 羽尾裕之, 磯崎耕次: GISTの病理診断. 外科治療, 102: 134-143, 2010
- 3) 西田俊朗, 澤木明, 山雄健次, 立石宇貴秀 他: 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, pp. 1-164
- 4) 柳澤昭夫, 杉野吉則, 南学, 廣田誠一 他: GIST治療ガイドライン 第2版補訂版. 日本癌治療学会, 日本胃癌学会, GIST研究会(編), 金原出版, 東京, 2010, pp. 1-138
- 5) Demetri, G. D., von Mehren, M., Blanke, C. D., Van den Abbeele, A. D., *et al.*: Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N. Eng. J. Med.*, 347: 472-480, 2002
- 6) Fletcher, C. D., Berman, J. J., Coriess, C., Gorstein, F., *et al.*: Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: A consensus approach. *Hum. Pathol.*, 33: 459-465, 2002
- 7) Verweij, J., Casali, P. G., Zalcberg, J., LeCesne, A., *et al.*:

- Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumors with high-dose imatinib: Randomised trial. *Lancet*, 364 : 1127-1134, 2004
- 8) Nishida, T., Shirao, K., Sawaki, A., Koseki, M., *et al.* : Efficacy and safety profile of imatinib mesylate (ST1571) in Japanese patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: a phase II study (ST1571B1202). *In. J. Clin. Oncol.*, 13 : 244-251, 2008
- 9) Blanke, C. D., Demetri, G. D., von Mehren, M., Heinrich, M. C., *et al.* : Long-term results from a randomized phase II trial of standard-versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J. Clin. Oncol.*, 26 : 620-625, 2008
- 10) Blanke, C. D., Rankin, C., Demetri, G. D., Ryan, C. W., *et al.* : Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase. *J. Clin. Oncol.*, 26 : 626-632, 2008
- 11) 新野直樹, 赤松大樹, 西田俊朗: GIST の分子標的治療の現状; 治療効果と耐性機構. *消外*, 34 : 211-218, 2011
- 12) 野澤慶次郎, 儀賀理暁, 大見琢磨, 白京訓 他: 小腸間膜原発 GIST の多発性腹腔内再発に対して手術とイマチニブにて長期 CR の 1 治験例. *日消誌*, 102 : 747, 2005
- 13) 西雅明, 天貝賢二, 五頭三秀, 荒木真裕 他: イマチニブ投与にて 3 年 8 ヶ月完全間解している GIST の一例. *日消誌*, 104 : 627, 2007
- 14) 松田裕之, 木村和恵, 本間健一, 武石一樹: イマチニブ内服にて長期 CR が得られた播種病変を伴う小腸 GIST の 1 例. *日外科系連会誌*, 37 : 586, 2012
- 15) 竹山廣志, 大山司, 大森健, 西田俊朗: GIST (Gastrointestinal Stromal Tumor) の治療ガイドライン. *外科治療*, 102 : 107-115, 2010
- 16) 廣田誠一, 磯崎耕次, 羽尾裕之: GIST における遺伝子変異検索の意義. *消外*, 34 : 151-157, 2011
- 17) Blay, J. Y., Le Cesne, A., Ray-Coquard, I., Bui, B., *et al.* : Prospective multicentric randomized phase III study of imatinib in patient 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
- 18) Le Cesne, A., Ray-Coquard, I., Bui, B. N., Adenis, A., *et al.* : Discontinuation of imatinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors after 3 years of treatment: an open-label multicentre randomized phase 3 trial. *Lancet. Oncol.*, 11 : 942-949, 2010
- 19) Patrikidou, A., Chabaud, S., Ray-Coquard, I., Bui, B. N. : Influence of imatinib interruption and rechallenge on the residual disease in patients with advanced GIST: results of the BFR14 prospective French Sarcoma Group randomised, phase III trial. *Ann. Oncol.*, 21 : 1-6, 2012
- 20) 正宗克浩, 安藤道夫, 開野友佳理, 井内正裕 他: 穿孔性腹膜炎で発症した小腸 gastrointestinal stromal tumor の 1 例. *四国医誌*, 59 : 140-145, 2003

A case of recurrent gastrointestinal stromal tumor with peritoneal dissemination in which long-term complete remission was achieved with imatinib mesylate therapy

Katsuhiro Masamune, Tsuyoshi Toyota, Kazuhito Takamura, Yoshitaka Kita, and Kenji Sannomiya

Department of Surgery, Anan Kyohei Hospital, Tokushima, Japan

SUMMARY

We report the case of a patient with recurrent gastrointestinal stromal tumor (GIST) complicated with peritoneal dissemination who achieved long-term complete remission (CR) with imatinib mesylate therapy. A 64-year-old man was admitted to our hospital because of severe abdominal pain. Abdominal computed tomography (CT) showed free air and an intra-abdominal abscess. Perforation of the small intestine was diagnosed, and an emergency operation was performed. Two adjacent tumors (each, 6cm in size), one of which was ruptured, were found by laparotomy in the jejunum and as a peritoneal dissemination. Jejunojejunostomy with the two adjacent tumors was performed and as much of the disseminated tumors as possible were resected. Histopathological analysis indicated a high-risk GIST of the small intestine.

Abdominal CT at 1.5 years after the initial operation showed multiple recurrent tumors due to peritoneal dissemination. The patient subsequently received imatinib mesylate therapy at 400mg/day, and 5 months later, abdominal CT showed no evidence of tumor recurrence. DNA analysis of the tumor revealed an exon 11 mutation in the *c-kit* gene. The patient continues to receive imatinib mesylate therapy (400mg/day), and CR of the recurrent tumors has been maintained for 8 years and 7 months.

Key words : gastrointestinal stromal tumor (GIST), small intestine, peritoneal dissemination, complete remission, imatinib mesylate