

症例報告

Imatinib Mesylate投与が奏効した胃GIST同時性肝多発転移の1例

竹中博昭, 八木隆治, 田中俊樹¹⁾, 折田雅彦, 守田信義, 濱野公一¹⁾

光市立光総合病院外科 光市虹ヶ浜2丁目10-1 (〒743-0022)

山口大学医学部応用医工学系・外科学第一講座¹⁾ 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

Key words : 胃GIST, 肝転移, Imatinib Mesylate

和文抄録

胃Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) の同時性多発肝転移に対し胃全摘術後にimatinib mesylateの投与が奏効した1例を経験した。症例は75歳, 男性。吐血を主訴として来院した。胃内視鏡検査で胃体上部後壁に出血性潰瘍を伴う粘膜下腫瘍 (SMT) が認められた。CT検査では左上腹部を占める12cmの腫瘍と多発性肝腫瘍が認められ, 胃全摘術が施行された。免疫染色の結果はKIT(+), CD34 (+), S100 (-), smooth muscle actin (SMA) (-) で, 胃GISTと診断された。非切除に終わった肝転移に対し術後1ヶ月目よりimatinib mesylate 400mg/day投与を開始した。投与開始後2ヶ月目のFDG-PETで肝転移巣の集積は消失し, 1年後も同様の所見であった。胃GISTの多発性肝転移に対し, 原発巣切除後のimatinib mesylate投与は有効と考えられた。

はじめに

Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) は化学療法, 放射線療法に抵抗性で, 肝転移に対しても外科的切除が唯一の治療法とされてきた。しかし, 近年 tyrosine kinase inhibitorである imatinib mesylateがGIST治療に用いられるようになり, その有用性が多数報告されるようになってきた¹⁻³⁾。胃GISTの同時性多発肝転移に対し胃全摘術後に

imatinib mesylateを投与し著効が得られた1例を経験したので報告する。

症 例

症例: 75歳, 男性

主訴: 吐血

現病歴: 来院3日前より上腹部痛および黒色便が出現した。上腹部痛が高度となり, 同時に大量の吐血を来たしたため当院救急外来を受診し緊急入院となった。

既往歴: なし

入院時現症: 眼瞼結膜に貧血を認めた。腹部は軟, 上腹部に手拳大の腫瘍を触知した。

血液検査所見: 血色素量7.6g/dlと高度の貧血を認めた。生化学検査に異常は認められなかった。

上部消化管内視鏡検査: 胃体上部大弯側を中心に前後壁にまたがる巨大な粘膜下腫瘍を認めた。中央部に出血性潰瘍を伴っていた。

腹部CT検査: 左上腹部を占める, 内部の造影効果不均一な最大径12cmの腫瘍を認めた。また, 肝全体に大小異なる境界不明瞭な多発性腫瘍を認め胃粘膜下腫瘍の肝転移と考えられた (図1)。

手術所見: 上腹部正中切開で開腹した。開腹時に腹水はなかったが, 肝両葉に大小不同の多発性の腫瘍を認めた。主腫瘍は胃体上部大弯側を中心に存在し, 大きさは手拳大で広基性であった。周囲組織への直接浸潤なく, 胃全摘術を施行した。

摘出標本肉眼所見 (図2): 体上部大弯に12×11cmの巨大な粘膜下腫瘍を認めた。中央部に10×10mm

平成18年9月1日受理

の潰瘍を認めた。

病理組織学的検査：HE染色では類円形大小不同の核と好酸性空胞状胞体を有する紡錘状の非上皮性腫瘍細胞を認めた(図3)。分裂細胞数は高倍率50視野あたり70個であった。免疫組織染色では、KIT弱陽性、CD34陽性、S100陰性、smooth muscle actin (SMA)陰性で、胃GISTと診断した(図4)。退院後経過：経過良好で術後17日目に退院し、術後1ヶ月目よりimatinib mesylate 400mg/日の内服を開始した。副作用として軽度の肝障害、胸水貯留、下腿浮腫を認めたが保存的治療で軽快し、400mg/日の投与を1年間維持できた。CT検査では投与2ヶ月目に肝転移巣は縮小し、4ヶ月目で完全に嚢胞状となった(図5)。術後1年目のCTも同様の所見であった。Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET)検査では投薬開始前に認



図1 術前腹部CT検査

左上腹部を占める内部の造影効果不均一な最大径12cmの腫瘍を認めた。また、肝全体に大小不同な境界不明瞭な多発性腫瘤を認めた。

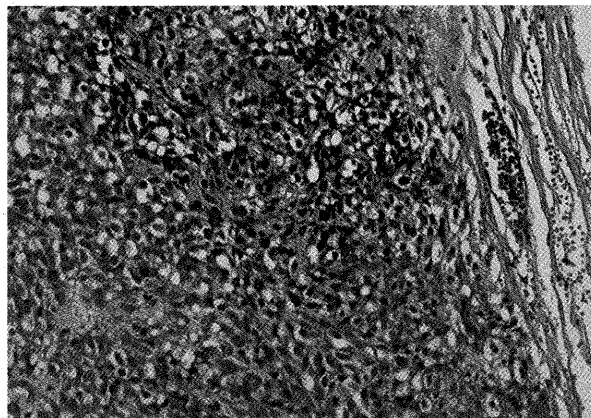


図3 病理組織検査 (HE × 100)

類円形大小不同の核と好酸性空胞状胞体を有する紡錘状の非上皮性腫瘍細胞を認めた。

められた肝多発性集積は2ヶ月目で完全に消失し術後1年目も同様であった(図6)。

考 察

消化管の間葉系腫瘍 (gastrointestinal mesenchymal tumor: GIMT) はほとんどが筋原性あるいは神経原性腫瘍と考えられていたが、筋原性および神経原性のいずれにも分化を示さない間葉系細胞からなる腫瘍の存在が明らかとなりGISTの概念が導入された。その後GISTの概念自体に変遷があったが、現在ではKITあるいはCD34陽性の腫瘍をGISTと診断されるようになった¹⁾。本症例では免疫組織染色でKIT (+), CD34 (+), S100 (-), SMA (-)であり、胃GISTと診断した。

GISTは消化管運動のペースメーカー細胞である

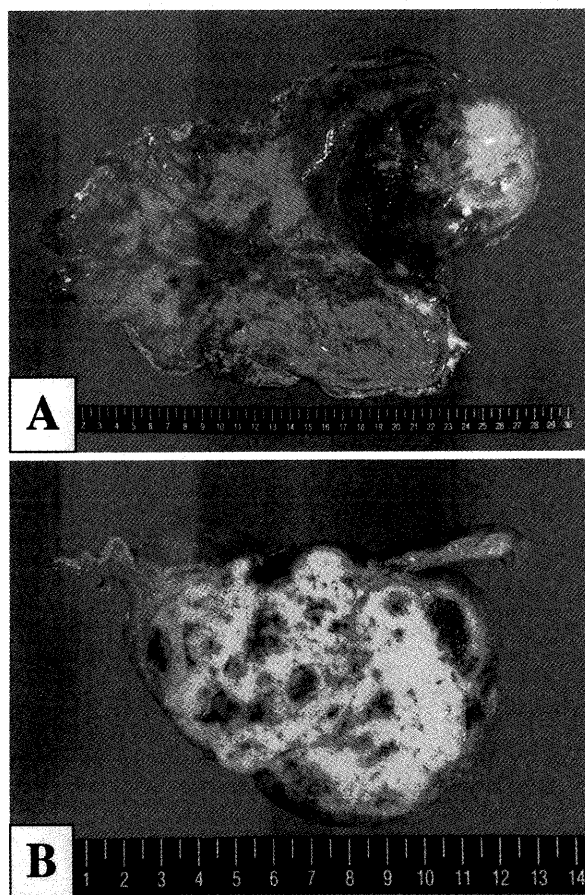


図2 摘出標本肉眼所見

A：漿膜側、体上部大弯に壁外発育性の巨大な粘膜下腫瘍を認めた。大きさは12×11cmであった。

B：剖面、粘膜面中央部に10×10mmの潰瘍を認めた。腫瘍の剖面は白色調で所々に嚢胞性壊死部が認められた。

Cajalの介在細胞由来の腫瘍と考えられており、tyrosine kinase活性を有するc-kit遺伝子の代謝産物であるKITの発現が認められる⁵⁾。KIT陽性GISTに対して特異的tyrosine kinase阻害剤であるimatinib mesylateが有用との最初の臨床例の報告¹⁾以来、ヨーロッパの臨床第I相臨床試験²⁾、米国の臨床第II相臨床試験³⁾が行われその奏効率は各々53%、54%と高い有用性が示された。本邦では2003年7月にimatinib mesylate (グリベック®) がKIT陽性消化管間質腫瘍に対し保険適応となった。このため以前はGISTの肝転移に対する治療は肝切除が第一選択で、切除不能例は肝動脈塞栓術や肝動注化学療法が適応とされてきた⁶⁾が近年では切除不能なGISTの肝転移に対するimatinib mesylateの有効性を示す報告⁷⁻⁹⁾が相次いでいる。

Imatinib mesylateを用いた場合のGIST病変の変化は、通常の胃癌などに対する化学療法の場合と大きく異なる。Imatinib mesylateが効果を発揮した場合腫瘍は急速な変性壊死に陥り嚢胞状病変となり、その後病変は吸収され徐々に縮小するがその後

の大きさの変化は乏しい¹⁰⁾。このため腫瘍細胞が存在しなくても瘢痕収縮を来した部分が消失せず、CTを用いた場合病変を過剰に評価する可能性がある。Stroobantsら¹¹⁾はFDG-PETが糖代謝反応を評価するためCTよりも早い時期に治療評価を行うことが可能であると述べており、今回我々はCTとともにFDG-PETを術後補助療法の効果判定法として用いた。本症例では、投与開始2ヶ月目の時点で、CTでは肝転移はやや縮小したもののPRとはいえない所見であったが、FDG-PETでは術前に認められた肝の多発集積は完全に消失していた。本症例でもCTでは腫瘍病変を過剰に評価している可能性が高いと思われ、投与開始後早い時期にその有効性を確認する方法としてCTのみでなくFDG-PETも併用すべきであると考えられた。

Imatinib mesylateの適応および投与期間に関する統一された見解は現在のところない。GISTには良性と悪性の明確な判断基準はなく、従来の病理学的診断で悪性度が低いと診断されても経過中に転移を来したり、再発したりする症例が認められる。こ

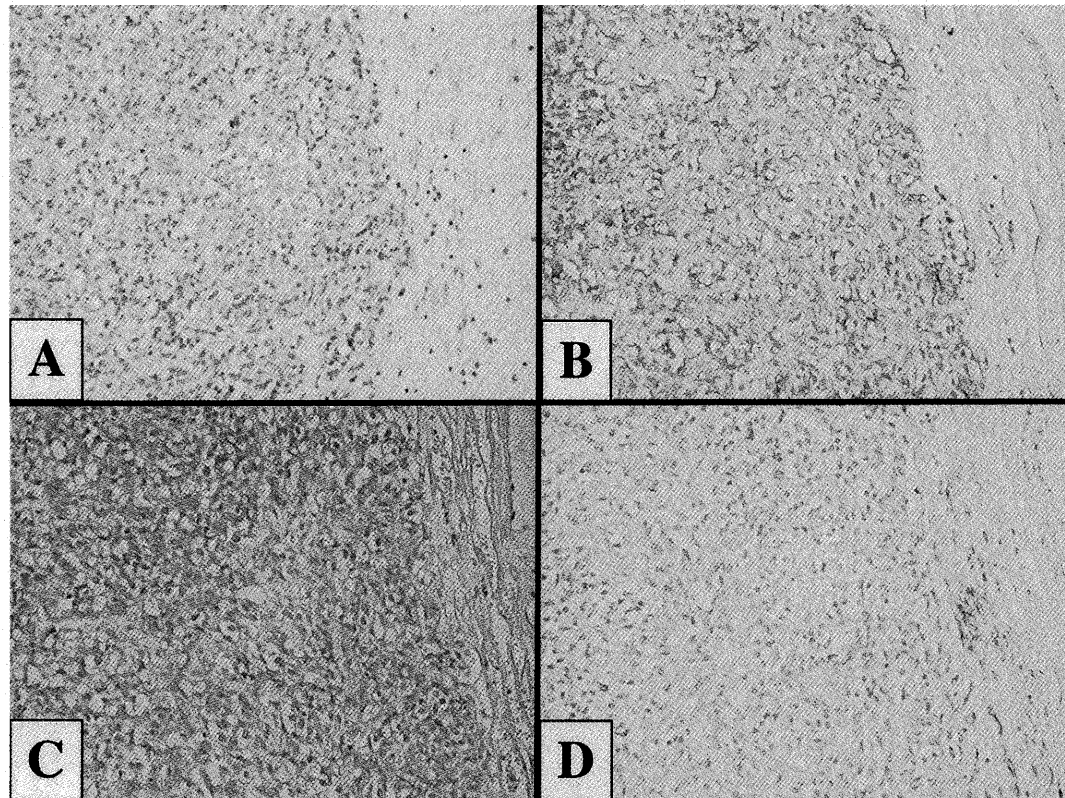


図4 免疫組織染色 (x100)
A: KIT (×100), B: CD34 (×100), C: S100 (×100), D: SMA (×100)
c-kit弱陽性, CD34陽性, S100陰性, SMA陰性で、胃GISTと診断した。

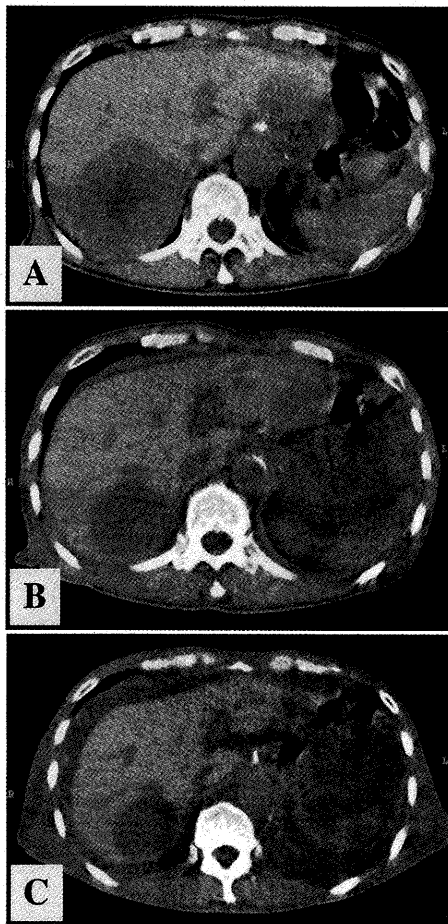


図5 CT所見の推移

(A) 術前：肝に多発性転移を認めた。(B) Imatinib mesylate投与2ヶ月目：肝転移巣はやや縮小し、一部嚢胞状となった。(C) 投与4ヶ月目：肝転移巣は嚢胞状に変化した。

のため病理組織からの悪性、良性という判断よりは予後に大きな影響を与える因子である腫瘍の大きさと腫瘍細胞分裂像数からリスク分類を行う方法¹²⁾を用い治療方針を決定するのが最近の趨勢である。GISTと診断された症例の全例にimatinib mesylateを投与するのは無意味であるが、本症例のごとく完全切除不能な肝転移をきたし臨床的に明らかに悪性と判断できる場合、完全切除できても中リスク以上(腫瘍径5 cm以上あるいは腫瘍細胞分裂像数が高倍率50視野に5個以上¹²⁾)の場合には投与すべきである。投与期間に関してはimatinib mesylateが効果を発揮している間は内服を継続した方が良いとする意見¹⁰⁾が一般的と思われるが3年以上の長期投与時の効果持続性や安全性に関してはデータの蓄積がない。初回手術で完全切除されたGIST59例中再発例の大半が2年以内で、5年以後に再発したのは1.7%との報告¹³⁾があり、副作用が許容範囲内であれば1-2年間は継続するのが妥当ではないかと考えている。

結 語

同時性多発性の切除不能肝転移を伴う胃GISTの1例を経験した。治療は胃全摘術を施行後に補助療法としてimatinib mesylateを投与し、良好な結果が得られた。GIST肝転移に対する投与前後での治

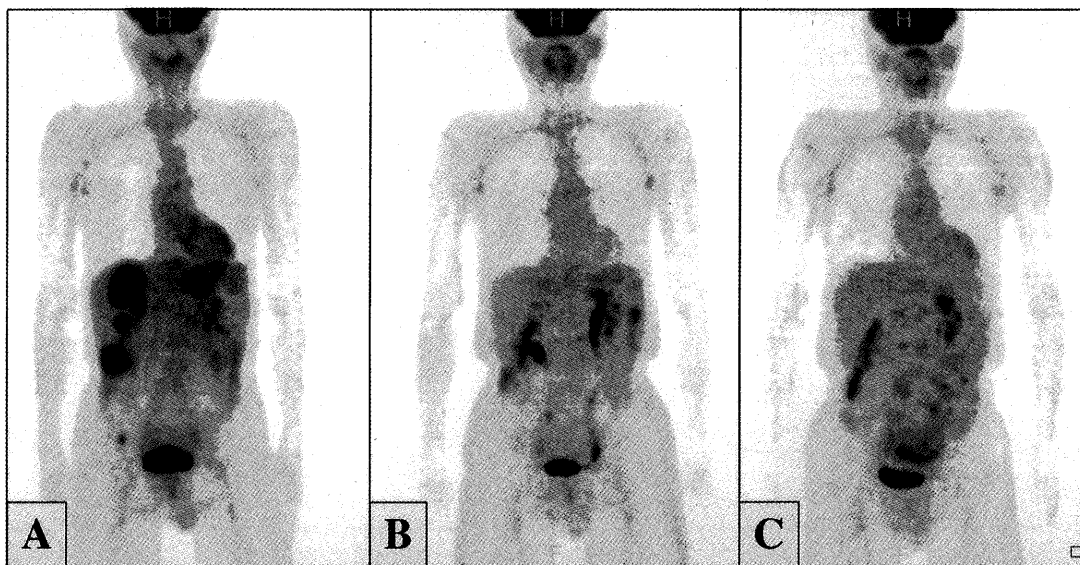


図6 FDG-PET所見の推移

(A) 術前：肝にFDGの多発性集積を認めた。(B) Imatinib mesylate投与2ヶ月目：FDGの肝多発性集積は完全に消失した。(C) 術後1年目：肝にFDG集積は認められなかった。

療効果の判定にはCTおよびFDG-PETを用い慎重に考慮すべきである。投与の適応および期間に関しては一定のコンセンサスは得られておらず慎重に決定すべきである。

参考文献

- 1) Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, Andersson LC, Tervahartiala P, Tuveson D, Silberman S, Capdeville R, Dimitrijevic S, Druker B, Demetri GD. Effect of the tyrosine kinase inhibitor STI571 in a patient with a metastatic gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2001 ; **344** : 1052-1056.
- 2) van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, Stroobants S, Donato di Paola E, Dimitrijevic S, Martens M, Webb A, Sciot R, Van Glabbeke M, Silberman S, Nielsen OS ; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal tumors : a phase I study. *Lancet* 2001 ; **358** : 1421-1423.
- 3) Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, Van den Abbeele AD, Eisenberg B, Roberts PJ, Heinrich MC, Tuveson DA, Singer S, Janicek M, Fletcher JA, Silverman SG, Silberman SL, Capdeville R, Kiese B, Peng B, Dimitrijevic S, Druker BJ, Corless C, Fletcher CD, Joensuu H. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumor. *N Engl J Med* 2002 ; **347** : 472-480.
- 4) 磯崎耕次, 廣田誠一. GISTの診断と定義. *臨外* 2006 ; **61** : 17-23.
- 5) Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, Hashimoto K, Nishida T, Ishiguro S, Kawano K, Hanada M, Kurata A, Takeda M, Muhammad Tunio G, Matsuzawa Y, Kanakura Y, Shinomura Y, Kitamura Y. Gain-of-function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998 ; **279** : 577-580.
- 6) 脊山泰治, 幕内雅敏. GIST肝転移の治療. *外科* 2001 ; **63** : 1073-1078.
- 7) 寺島雅典, 阿部 薫, 武田雄一郎, 齋藤和好, 上杉憲幸, 加藤健一, 佐藤浩一, 前川武男. ST571が奏効した胃Gastrointestinal Stromal Tumorの1例. *癌と化学療法* 2002 ; **29** : 607-610.
- 8) 佐川知雅子, 小出浩史, 伊藤 恭, 測上正弘, 西山 竜, 小林 駿, 竹川義則, 村田 厚, 荒川泰行. 同時性肝転移にST571が奏効した胃 Gastrointestinal stromal tumorの1例. *日消誌* 2004 ; **101** : 382-388.
- 9) 前田好章, 本間重紀, 近藤正男, 佐藤裕二, 藤堂 省. 手術後のImatinib Mesylate (STI571) 投与により良好に経過した多発肝転移を伴う十二指腸原発GISTの1例 *日消外会誌* 2005 ; **38** : 52-56.
- 10) 神田達夫, 大橋 学, 富所 隆, 中川 悟, 畠山勝義. GIST (gastrointestinal stromal tumor) の薬物療法. *臨外* 2004 ; **59** : 163-168
- 11) Stroobants S, Goeminne J, Seegers M, Dimitrijevic S, Dupont P, Nuyts J, Martens M, van den Borne B, Cole P, Sciot R, Dumez H, Silberman S, Mortelmans L, van Oosterom A. FDG-Positron emission tomography for the early prediction of response in advanced soft tissue sarcoma treated with imatinib mesylate. *Eur J Cancer* 2003 ; **39** : 2012-2020.
- 12) Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, Miettinen M, O'Leary TJ, Remotti H, Rubin BP, Shmookler B, Sobin LH, Weiss SW. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors : A consensus approach. *Hum Pathol* 2002 ; **33** : 459-465.
- 13) Aparicio T, Boige V, Sabourin JC, Crenn P, Ducreux M, Le Cesne A, Bonvalot S. Prognostic factors after surgery of primary resectable gastrointestinal stromal tumours. *Eur J Surg Oncols* 2004 ; **30** : 1098-1103.

A Case of Hepatic Metastases of Gastric GIST Successfully Treated with Imatinib Mesylate

Hiroaki TAKENAKA, Takaharu YAGI, Toshiki TANAKA¹⁾, Masahiko ORITA,
Nobuyoshi MORITA and Kimikazu HAMANO¹⁾

*Department of Surgery, Hikari Municipal Hikari General Hospital,
2-10-1 Nijigahama, Hikari, Yamaguchi 743-0022, Japan*

*1) Department of Surgery I, and Medical Bioregulation, Yamaguchi University
School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan*

SUMMARY

We report a case of multiple hepatic metastases of gastric gastrointestinal stromal tumor (GIST) successfully treated with total gastrectomy and imatinib mesylate. A 75-year old man was admitted to our hospital due to hematemesis. An emergency upper endoscopy disclosed submucosal tumor (SMT) and bleeding ulcer. Abdominal CT showed a mass 12cm in diameter occupying left upper abdominal cavity and multiple liver tumor. The patient underwent total gastrectomy. Immunohistochemical examination of gastric SMT was positive for KIT and CD34, and negative for S100 and SMA, and a diagnosis of gastric GIST with multiple liver metastases was made. Treatment with imatinib mesylate at a dose of 400mg/day was started. Two months after treatment, FDG-PET imaging revealed decrease of FDG uptake in the liver metastases. The combination of resection of primary lesion and administration of imatinib mesylate was an effective treatment for the patient with gastric GIST with multiple liver metastases.