

症例報告

外科的切除後にイマチニブ投与を行った十二指腸GISTの1例

中村宗剛, 清時 秀, 西川 潤, 齋藤真理, 浜辺功一, 岡本健志,
檜垣真吾¹⁾, 坂本和彦²⁾, 岡 正朗²⁾, 河内茂人³⁾, 坂井田功

山口大学大学院医学系研究科消化器病態内科学分野 (内科学第一) 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)
山口大学医学部附属病院 光学医療診療部¹⁾ 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)
山口大学大学院医学系研究科消化器・腫瘍外科学分野 (外科学第二)²⁾ 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)
山口大学大学院医学系研究科分子病理学分野 (病理学第二)³⁾ 宇部市南小串1丁目1-1 (〒755-8505)

Key words : GIST, イマチニブ, 十二指腸

和文抄録

症例は64歳女性。近医の上部消化管内視鏡検査にて、出血を伴う潰瘍を形成した腫瘍が十二指腸下行脚に認められたため山口大学第一内科へ紹介された。腹部CTおよびMRIで十二指腸前方に最大径85mm大の腫瘤性病変を認めた。内視鏡下生検にてGISTと診断し、外科的切除を施行した。腫瘍は線維性被膜によって覆われ、他の周囲臓器への浸潤は認めなかった。術後の病理組織所見から高リスク群と診断され、イマチニブの術後補助化学療法を行い、術後7ヵ月再発なく経過観察中である。

はじめに

Gastrointestinal Stromal Tumor (GIST) は、消化管全般に分布する消化管間葉系腫瘍であり、消化管壁の蠕動をつかさどるカハール介在細胞が腫瘍化したものと考えられている。GISTの免疫組織染色では、KIT (c-kit遺伝子産物) やCD34の発現が認められる。GISTは消化管出血、腹部腫瘍、腹痛といった症状で発見されることが多く、早期に発見されることは比較的稀である。GISTの予後は腫瘍径と核分裂像を基にしたリスク分類により異なるが、

一般的に30-40%程度が悪性の経過をたどり、転移・再発により腫瘍死を起こしうる。キーワードを十二指腸GISTとし、メディカルオンラインで検索したところ、この10年間の本邦での外科的に切除しえた十二指腸GISTの報告は会議録を含めても65例であり、本症例のように、80mmを超える腫瘍は12例しか認められないため、若干の文献的考察を加えて報告する。

I 症例

患者：64歳、女性。

主訴：下血・歩行時ふらつき。

既往歴：冠攣縮性狭心症 (54歳)、脳梗塞 (58歳)、下肢静脈瘤 (61歳)。

嗜好歴：喫煙歴なし、飲酒歴なし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：高血圧と脂質異常症のため近医内科医院を定期的に受診していた。2009年6月中旬に受診した際、1週間前からの歩行時のふらつきと下血を訴えた。近医外科医院を紹介され受診し、上部消化管内視鏡検査を施行したところ、十二指腸下行脚に易出血性の腫瘍が認められたため、山口大学第一内科に紹介となった。外来での精査により、十二指腸粘膜下腫瘍からの出血による著明な貧血 (Hb 5.4g/dl) が認められたため、同病変に対する精査・加療目的

で2009年6月下旬に入院となった。

入院時現症：身長147.6cm，体重50.6kg，血圧116/78mmHg，脈拍80/min，整，体温36.5℃，眼瞼結膜に貧血あり，右肋骨弓下に吸気に下降してくる手拳大・辺縁平滑・硬さは軟・圧痛のない腫瘤を触知した。表在リンパ節は触知しなかった。その他特記事項なし。

表1 入院時血液検査所見

RBC	293 × 10 ⁴ / μl ↓	ALT	14 IU/l
Hb	8.7 g/dl ↓	ALP	164 IU/l
血清鉄	12 μg/dl ↓	γ-GTP	19 IU/l
フェリチン	12.2 ng/dl	BUN	13 mg/dl
WBC	3620 / μl	Cre	0.51 mg/dl
Plt	30.3 × 10 ⁴ / μl	CRP	0.03 mg/dl
Alb	3.7 g/dl	CEA	1.7 ng/ml W.N.L.
FBS	85 mg/dl	CA19-9	8.1 U/ml W.N.L.
T.Bil	0.7 mg/dl	sIL-2R	384 U/ml W.N.L.
AST	23 IU/l		

入院時検査所見（表1）：末梢血液検査上Hbと血清鉄の低下を認めた。腫瘍マーカーはCEA，CA19-9，sIL-2Rいずれも正常範囲内であった。

上部消化管内視鏡検査（図1）：十二指腸乳頭のほぼ対側に径約30mm大の粘膜下腫瘍を認めた。頂部には深い潰瘍形成が認められた。超音波内視鏡検査では第4層と連続する低エコー腫瘤を認めた。止血状態であったため、潰瘍底より数片生検を施行した。病理組織検査：異型のない上皮下に紡錘形の腫瘍細胞が増生しており，腫瘍細胞はKIT・CD34・S-100・α-SMA陽性，Desmin陰性で，GISTと診断した。組織が小さくリスク分類は評価不能であった。腹部造影CT（図2）：十二指腸前方に最大径85mm大の腫瘤を認めた。辺縁は分葉状で周囲臓器との境界は明瞭であった。内部は不均一な造影効果を認め、石灰化を伴っていた。肝転移・肺転移・リンパ節腫大は認めなかった。

以上より，十二指腸GISTと診断した。腫瘍径は

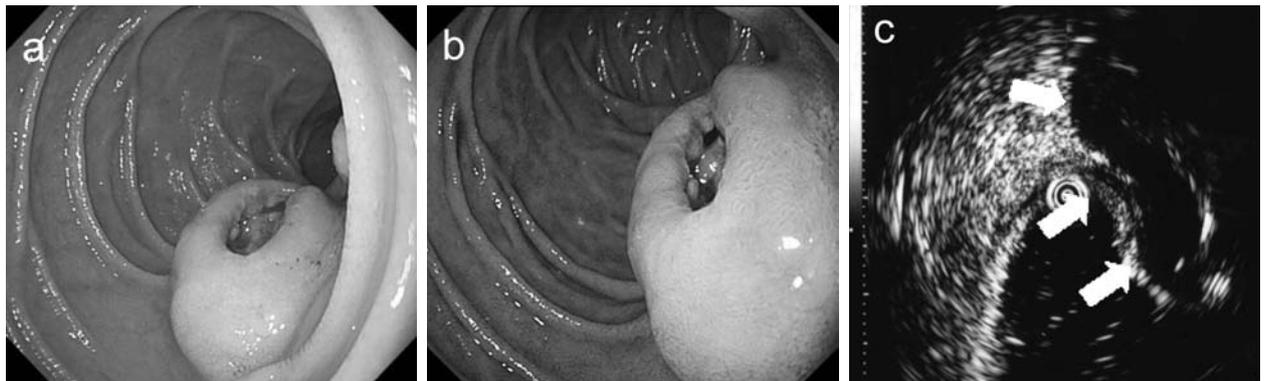


図1 上部消化管内視鏡検査

a：十二指腸乳頭のほぼ対側の位置に径約30mm大の丈の高い粘膜下腫瘍を認める。b：インジゴカルミン散布後。c：超音波内視鏡検査では4層と連続する巨大な低エコー腫瘤が認められる。

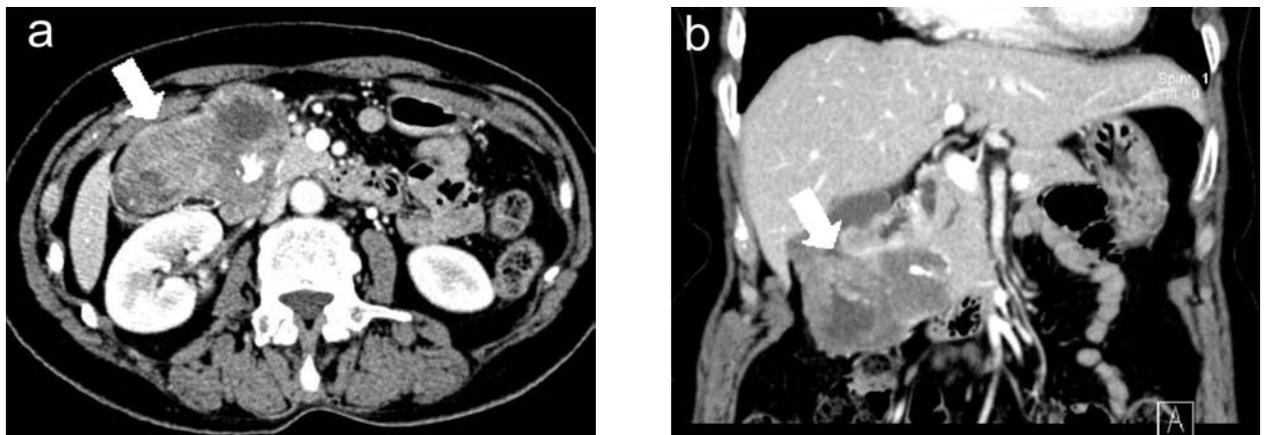


図2 腹部造影CT

a：水平断。十二指腸前方に最大径85mm大の腫瘤を認める（矢印）。b：冠状断。

85mm大であり、遠隔転移は認めなかったため外科的切除を施行した。

手術所見（図3）：十二指腸下行脚から臍前面に約9cm大の壁外発育性腫瘤を認めた。周囲臓器への浸潤は認めなかった。腫瘍から約1cm離して十二指腸壁を切離し、腫瘍を摘出、層々吻合にて十二指腸欠損部を閉鎖した。

肉眼所見（図3）：摘出標本は線維性被膜で覆われ、境界は比較的明瞭であった。内部に壊死巣を認めた。

病理学的所見（図4）：核分裂像は5/50HPF、KIT・CD34は陽性、S-100蛋白・vimentinは弱陽性、 α -SMAは陰性、MIB-1標識率は3-5%であった。

術後経過は良好であり、術後17日目で退院した。本症例は高リスク群と考えられたため、術後補助化

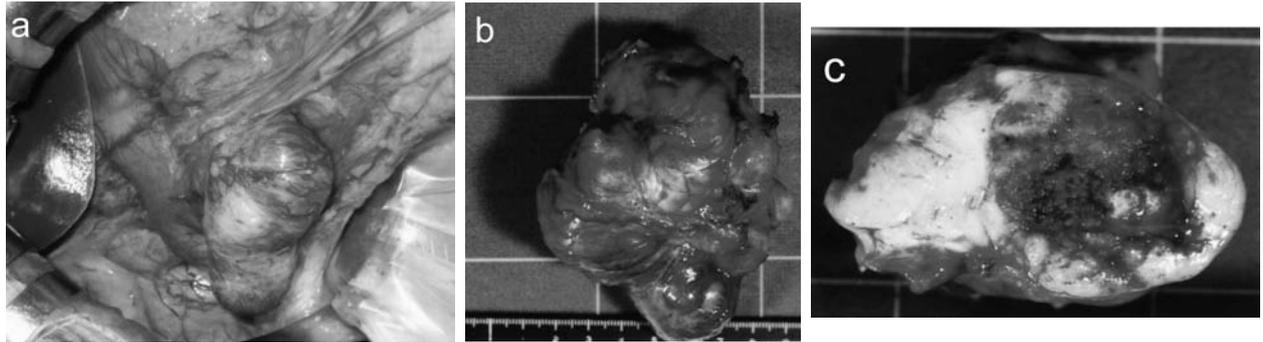


図3 手術所見，肉眼所見

a：十二指腸下行脚から臍前面に90mm大の腫瘤を認めた。b：摘出標本：腫瘍は線維性被膜によって覆われていた。c：断面：腫瘍の内部には壊死巣が認められた。

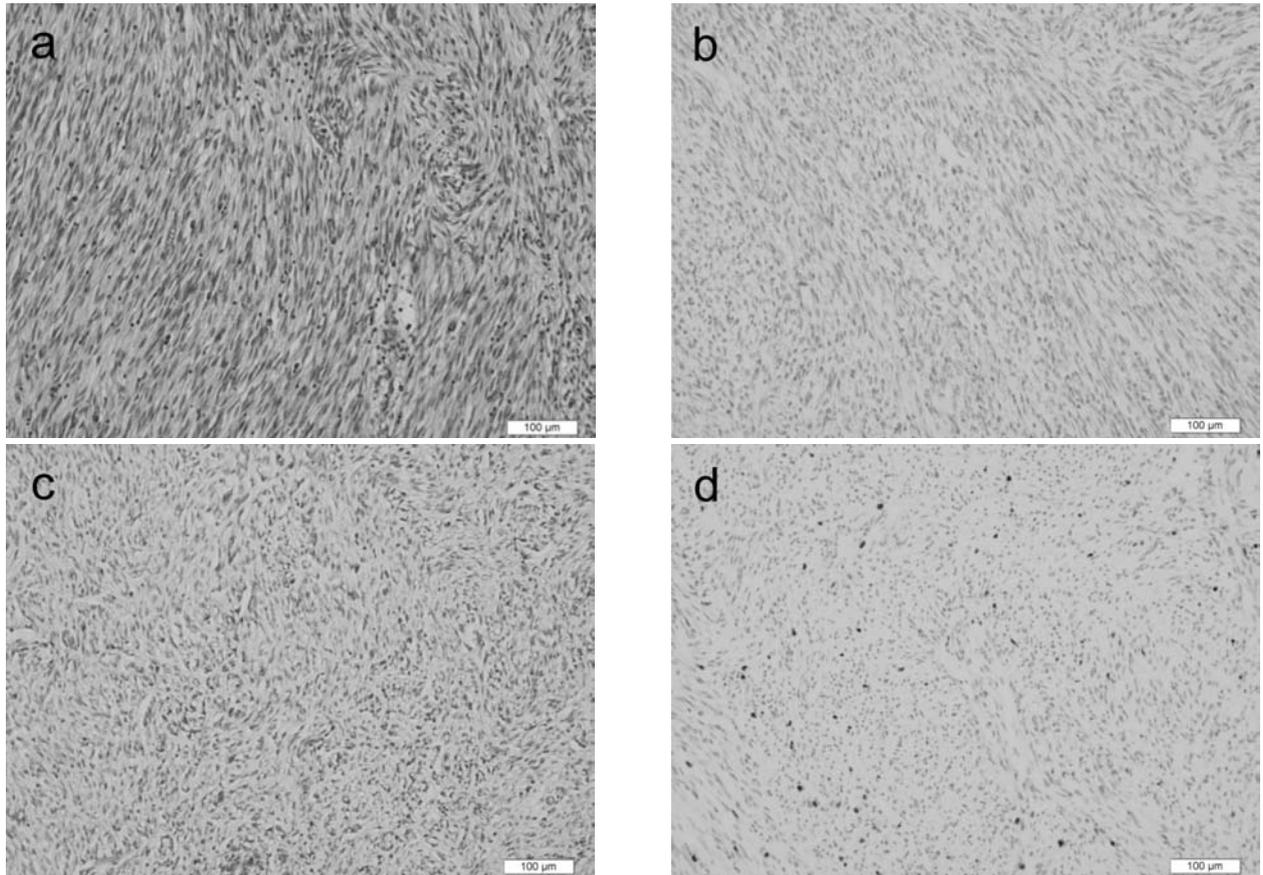


図4 病理学的所見

a：H.E.染色（ $\times 200$ ）。核分裂像は5/50HPF。b：KIT染色（ $\times 200$ ）。c：CD34染色（ $\times 200$ ）。d：MIB-1染色（ $\times 200$ ）。MIB-1 indexは3-5%。

学療法としてイマチニブ 1日400mgの内服を開始し、術後7ヵ月の時点で再発なく経過観察中である。

II 考察

Gastrointestinal stromal tumor (GIST) は消化管間葉系腫瘍であり、平滑筋 (肉) 腫や神経鞘腫とは異なり、KIT (c-kit遺伝子産物) やCD34を発現する。低頻度ながら、KIT陰性のGISTも存在し、それらではPDGFR- α (platelet derived growth factor receptor-alpha) が陽性となる。頻度は10万人当たり1-2人と比較的稀な腫瘍である。臓器別にみると最も多いのが胃 (60%) であり、小腸 (30%)、十二指腸 (5%)、結腸 (5%以下) であり、十二指腸原発のものは原発臓器としては比較的稀である^{1, 2)}。キーワードを十二指腸GISTとし、メディカルオンラインで検索したところ、この10年間の本邦での外科的に切除しえた十二指腸GISTの報告は会議録を含めても65例であり、本症例のように80mmを超える腫瘍は12例しか報告されていない。また、GISTは術前診断が難しい症例が多く、平滑筋肉腫、平滑筋腫、神経鞘腫、線維腫、脂肪腫などの粘膜下腫瘍や、悪性リンパ腫、異所性腺との鑑別は必ずしも容易ではない。本症例のように、内視鏡下生検で診断されることは比較的稀であり、内視鏡下生検にて十分な組織が得られない場合には、超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診を施行することが勧められる³⁾。GISTの診断には免疫組織染色が重要であり、約95%の症例においてKITが陽性となり、次に60-70%の症例においてCD34が陽性となる。本症例では α -SMAとS-100も陽性となったが、GISTのうち α -SMAが陽性になるのは30-40%であり、S-100となるのは5%であると報告されている^{4, 5)}。

GISTのリスク分類は、腫瘍径と核分裂像またはMIB-1 indexによってなされる^{4, 6)}。特に腫瘍径5cm以上で核分裂像5/50HPF以上、腫瘍径10cm以上、核分裂像10/50HPF以上、MIB-1 index10%以上、腫瘍径に関わらず腫瘍壊死を伴うものは高リスク群である。これらの高リスク群の予後は悪く、疾患特異的5年生存率はおよそ50%である^{7, 8)}。中でも十二指腸GISTは予後が悪いという報告があり、腫瘍径が4-5cm以上または核分裂像が2/50HPF以上であれば予後不良とする報告や完全切除後6年目に肝転移

で再発した症例の報告もある^{9, 10)}。本症例も十二指腸原発のGISTであり、確定診断後直ちに外科的切除を行い、術後補助化学療法としてイマチニブの投与を行った。

GIST治療の第一選択は外科的切除である。しかし、転移を有し、切除不能である場合、あるいは切除後転移・再発をきたし、かつ切除不能である場合には、外科的切除の適応はなく内科的治療が選択される。内科的治療としては、イマチニブの投与が標準的治療とされている。イマチニブとはBCR-ABL, KIT, PDGFR- α のチロシンキナーゼを特異的に阻害する分子標的薬である。一方、GISTで認められる変異型KITは正常型と異なり、チロシンキナーゼが恒常的に活性化していることで、GIST細胞を増殖させている。イマチニブはこのチロシンキナーゼ、あるいはその下流のシグナル伝達系を抑制することで腫瘍の増殖を抑制する¹¹⁾。

近年、イマチニブは、術後補助化学療法にも有用であると考えられてきている。それは、ACOSOG Z9001においてイマチニブを術後補助化学療法に使用した場合、無再発生存期間を有意に延長させたこと、さらにその効果は高リスク群ほど高かったことが根拠となっている¹²⁾。我が国においても、イマチニブによる術後補助化学療法によってGISTの再発を抑制し、さらに忍容性も高いことがphase II 試験により示されている¹³⁾。しかし、ACOSOG Z9001試験では、イマチニブ投与群が有意差をもってGISTの再発を抑制する、という結果が得られた時点で、非投与群にもイマチニブが投与されたため、イマチニブが生命予後を改善するか、そして術後の投与期間をどの程度にすればよいか、については未だ不明である¹⁴⁾。

本症例は外科的切除しえたが、十二指腸GISTであり、かつ高リスク群に分類されるため予後不良と考えられる。従って、イマチニブによる術後の補助化学療法を積極的に施行すべきであると考えた。Ronaldらは、術後補助化学療法を施行しなかった場合、局所再発は平均16ヵ月後に、肝転移は平均54ヵ月後に認められることを報告している¹⁶⁾。また、切除不能・転移性GISTに対して1年以上イマチニブを投与し、病勢コントロールが得られている患者を対象にして、イマチニブ継続と中断による再発率を比較したBFR14試験によると、中断群で有意に腫瘍の

増悪が認められている。中断後の無増悪生存期間の中央値は6ヵ月であり、中断1年後にはほとんどの患者が再発進行している¹⁵⁾。以上の結果から、本症例のように外科的切除後の高リスク群GISTに対しては、完全切除であったとしても術後補助化学療法をできるだけ長期に行う必要があると考えられる。

Ⅲ 結語

外科的に切除しえた十二指腸GISTの症例を報告した。本症例は高リスク群GISTであり、イマチニブによる術後補助化学療法を行い良好に経過している。

引用文献

- 1) Emory Theresa S, Sobin Leslie H, Lukes Laura, Lee Dong H, O'Leary Timothy J. Prognosis of Gastrointestinal Smooth-Muscle (Stromal) Tumors Dependence on Anatomic Site. *Am J Surg* 1999 ; 23 : 82-87.
- 2) Peter W.T. Pisters, Shreyaskumar R. Patel. Gastrointestinal stromal tumors : Current management *J Surg Oncol* 2010 (Epub ahead of print)
- 3) 中嶋隆彦, 三輪重治, 澤崎拓郎, 塚田健一郎, 藤浪 斗, 宮崎孝子, 細川 歩, 折原正周, 工藤俊彦, 杉山敏郎. GIST : 診断の現況. *Gastroenterol Endosc* 2007 ; 49 : 171-177.
- 4) 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. *Int J Surg Pathol* 2002 ; 10 : 81-89.
- 5) Markku Miettinen, Leslie H Sobin, Maarit Sarlomo-Rikala. Immunohistochemical Spectrum of GISTs at Different Sites and Their Differential Diagnosis with a Reference to CD117 (KIT). *Mod Pathol* 2000 ; 10 : 1134.
- 6) GIST診療ガイドライン. 日本癌治療学会 日本胃癌学会 GIST研究会編, 第2版, 金原出版株式会社, 東京, 2008.
- 7) Gold JS, Gönen M, Gutiérrez A, Broto JM, García-del-Muro X, Smyrk TC, Maki RG, Singer S, Brennan MF, Antonescu CR, Donohue JH, DeMatteo RP. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localised primary gastrointestinal stromal tumour : a retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2009 ; 10 : 1045-1052.
- 8) Huang HY, Li CF, Huang WW, Hu TH, Lin CN, Uen YH, Hsiung CY, Lu D. A modification of NIH consensus criteria to better distinguish the highly lethal subset of primary localized gastrointestinal stromal tumors : a subdivision of the original high-risk group on the basis of outcome. *Surgery* 2007 ; 141 : 748-756.
- 9) Goldblum JR, Appelman HD. Stromal tumors of the duodenum. A histologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Am J Surg Pathol* 1995 ; 19 : 71-80.
- 10) 松下典正, 三神俊史, 山本清孝, 矢崎 浩, 小林規俊. 術後6年目に肝転移を認めた十二指腸 gastrointestinal stromal tumor (GIST) の1例. *東京女子医科大学雑誌* 2002 ; 2 : 143.
- 11) 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 tumors. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 472-480.
- 12) Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, Blackstein ME, Blanke CD, von Mehren M, Brennan MF, Patel S, McCarter MD, Polikoff JA, Tan BR, Owzar K. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009 ; 373 : 1058-1060.

- 13) Nishida T, Shirao K, Sawaki A, Koseki M, Okamura T, Ohtsu A, Sugiyama T, Miyakawa K, Hirota S. Efficacy and safety profile of imatinib mesylate (ST1571) in Japanese patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: a phase II study (ST1571B1202). *Int J Clin Oncol* 2008 ; **13** : 244-251.
- 14) 平井敏弘. イマチニブによる術前・術後補助化学療法 Neoadjuvant and adjuvant therapy with imatinib mesylate in patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST). *臨床外科* 2009 ; **64** : 185-192.
- 15) Blay JY, Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui B, Duffaud F, Delbaldo C, Adenis A, Viens P, Rios M, Bompas E, Cupissol D, Guillemet C, Kerbrat P, Fayette J, Chabaud S, Berthaud P, Perol D. 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* 2007 ; **25** : 1107-1113.
- 16) DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM, Brennan MF. Two hundred gastrointestinal stromal tumors : recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000 ; **231** : 51-58.

A Case of Duodenal GIST Treated by Surgery and Adjuvant Therapy.

Munetaka NAKAMURA, Shu KIYOTOKI, Jun NISHIKAWA, Mari SAITO, Kouichi HAMABE, Takeshi OKAMOTO, Shingo HIGAKI¹⁾, Kazuhiko SAKAMOTO²⁾, Masaaki OKA²⁾, Shigeto KAWAUCHI³⁾ and Isao SAKAIDA

Gastroenterology and Hepatology (Internal Medicine I.), Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan 1) Department of Gastroenterological Endoscopy, Yamaguchi University Hospital, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan 2) Digestive Surgery and Surgical Oncology (Surgery II.), Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan 3) Molecular Pathology (Pathology II.), Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minami Kogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan

SUMMARY

We report a relatively rare case of duodenum gastrointestinal stromal tumor (GIST) treated by surgery. The patient was a 64-year-old woman who presented anemia ; Esophagogastroduodenoscopy (EGD) revealed a tumor of duodenum with oozing bleeding, and she was referred to our hospital for further examination and treatment. Abdominal CT images showed a mass that was located forward of the duodenum and 85mm in diameter. EGD revealed a duodenal submucosal tumor and GIST was diagnosed by endoscopic biopsy. The tumor was resected at laparotomy and histologically classified as high risk group. Therefore, we added adjuvant chemotherapy by imatinib. We followed up the patient without recurrence.