

メシル酸イマチニブ投与により縮小し、手術を施行した巨大骨盤内 gastrointestinal stromal tumor の1例

*東京女子医科大学卒業臨床研修センター

**東京女子医科大学医学部外科学（第二）

タケウチ 竹内	マナ 真奈*	イタバシ 板橋	ミチオ 道朗**	オガワ 小川	シンペイ 真平**	ヒロサワトモイチロウ 廣澤知一郎**
ハシモト 橋本	タクゾウ 拓造**	ハヤミ 速水	マサル 克**	ミヤイリ 宮入	サトシ 聡嗣*	カメオカ シゴ 亀岡 信悟**

(受理 平成22年5月27日)

A Case of Huge Intra-pelvic Gastrointestinal Stromal Tumor Resected after Imatinib Mesylate Therapy

Mana TAKEUCHI*, Michio ITABASHI**, Shimpei OGAWA**, Tomoichiro HIROSAWA**,
Takuzo HASHIMOTO**, Masaru HAYAMI**, Satoshi MIYAIRI* and Shingo KAMEOKA**

*Medical Training Center for Graduates, Tokyo Women's Medical University

**Department of Surgery II, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

A 65-year-old man was referred to our surgical department because of a large intra-pelvic tumor that was identified in a magnetic resonance imaging examination in February 2008. Abdominal computed tomography (CT) revealed a huge multilocular solid tumor with diameter greater than 18 cm, and abdominal-section biopsy was performed in April 2008. The pathological findings and the c-kit and CD34 positivity confirmed gastrointestinal stromal tumor. Therefore, the patient received 300 mg imatinib mesylate daily from 12 days after the incisional biopsy. Seventeen months later, CT volumetry revealed that the tumor had decreased to 60% of the original size. Abdominal tumor extirpation was performed without removing the tumor on the anterior surface of the sacrum. Chemotherapy with imatinib mesylate was started 14 days later. At approximately 3 months after the operation, the patient has shown good recovery without any signs of tumor regrowth.

Key words: gastrointestinal stromal tumor, imatinib mesylate

緒 言

従来、消化管間質腫瘍（gastrointestinal stromal tumor：GIST）の治療は手術が唯一の治療法とされ、切除不能や転移性 GIST に対する治療成績は極めて不良であった。しかしながら2002年に分子標的治療薬のメシル酸イマチニブ（イマチニブ）の有効性が報告され、その治療や予後は大きく変わりつつある¹⁾。今回、我々は切除不能巨大骨盤内 GIST に対し、イマチニブ投与により腫瘍の縮小を図り、腫瘍減量手術を施行し得た症例を経験したため、若干の文献的考察を加えこれを報告する。

症 例

患者：65歳男性。

主訴：なし。

既往歴：30歳虫垂切除術。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：2008年2月検診MRIで骨盤内腫瘍を指摘され、3月に精査目的に東京女子医科大学第二外科紹介初診となる。CTでは腹部から、骨盤にかけて約15×15.2×18.5cmの分葉状かつ多房性の充実性腫瘍を認めた(図1a)。画像所見からGISTを疑い、同年4月開腹術を施行した。腫瘍は小児頭大であり、後腹膜に広範な浸潤を認め、切除困難と判断、特に右外内腸骨動静脈に囲まれた部位はアプローチ困難であり、腫瘍生検のみとなった。病理組織診断にてGIST(c-kit+, CD34+)と診断した。第12病日よりイマチニブ300mg/日の内服投与を開始した。イマチニブ開始より17ヵ月後に腫瘍は約60%に縮小



図1 骨盤造影CT

a: 2008年3月(イマチニブ投与前). 15×15.2×18.5cmの分葉状かつ多房性の充実性腫瘍を認める.
b: 2009年9月(イマチニブ投与17ヵ月後). 縮小率は60%であった.

を認めたため、2009年11月再度切除目的に入院となった。

現症:身長180.0cm. 体重74.5kg. 意識清明, KT 36.5°C, HR70bpm, BP133/86mmHg.

身体所見:〔頭頸部〕眼瞼結膜貧血(+), 眼球結膜黄疸(-), 頭頸部リンパ節腫脹(-). 〔腹部〕平坦, 軟. 腸蠕動音正常, 圧痛・自発痛なし. 腫瘍は触知しなかった.

血液生化学所見: WBC 9,210/ μ l (Neu 78.8%), Hb 15.1g/dl, Ht 44.4%, Plt 21.5×10^4 / μ l, TP 6.5g/dl, AST 18U/l, ALT 19U/l, LDH 173IU/l, ALP 190U/l, BUN 16.9mg/dl, Cre 0.99mg/dl, CRP 0.76mg/dlと軽度炎症所見を認めるほか, 凝固系・腫瘍マーカー(CEA, CA19-9)に異常は認めなかった.

骨盤造影CT:腫瘍縮小率は60%であった(図1b).

手術所見:腹腔内に腹水や播種像はみられず, 腫瘍は一塊でなく近接した5ヵ所の腫瘍であった. 4ヵ所は小腸合併により切除可能であったが, 1ヵ所

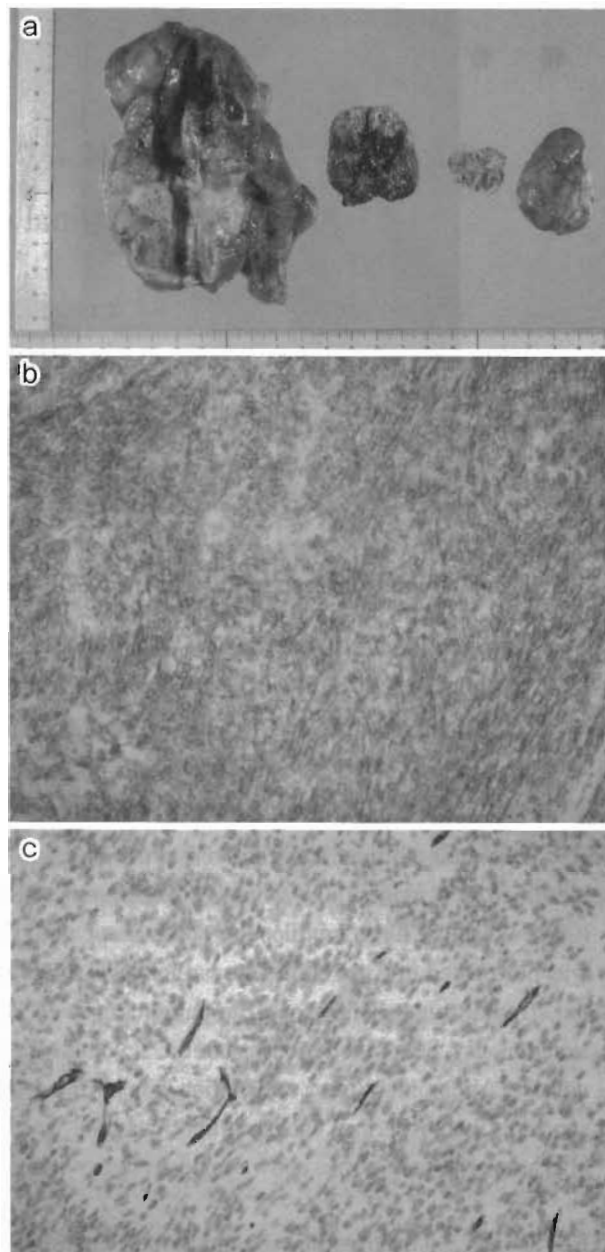


図2

a: 摘出標本. 弾性軟. 内部は灰白色～黄白色の充実成分と淡血性的内溶液を含む嚢胞成分との混在を認める.
b: c-kit染色, c-kit陽性. 紡錘形の細胞が認められる. 核分裂像はほとんど見られず, 壊死を認めない.
c: CD34染色, CD34陰性.

は右側面～仙骨前面を中心に後腹膜に浸潤していたため切除不能であった.

切除標本:弾性軟で, 灰白色～黄白色の充実成分と淡血性嚢胞成分が混在していた(図2a).

病理組織学的所見:腫瘍のHE染色では出血と線維化を認めたが壊死巣は認められなかった. 腫瘍細胞は紡錘形を呈し, 核分裂像は50視野で0~1個であった(図2b). 免疫染色ではc-kit(+), CD34(-), S-100(-), Actin(-), Vimentin(-), Desmin

表 化学療法後に手術を施行した GIST の本邦報告例

報告者	報告年	年齢/性別	原発臓器	NAT前腫瘍径	縮小率	NAT期間	術式	術後投与(投与期間)	再発	予後
阿部島 ⁷⁾	2004	66M	胃	腹腔全体	著明に縮小	11 ヶ月	胃全摘, 肝左葉切除, 肝 S6 部分切除なし		なし	7 ヶ月生存
平松 ⁸⁾	2004	62M	胃	7.5cm	71.40%	2 ヶ月	噴門側胃切除	なし	10 ヶ月後 肝転移	24 ヶ月生存
湊 ⁹⁾	2004	48M	小腸	8cm	43.70%	1 ヶ月	腫瘍摘出	あり (4 ヶ月)	なし	4 ヶ月生存
神田 ¹⁰⁾	2005	59F	小腸	腹腔全体	著明に縮小	10 ヶ月	腫瘍摘出	あり (15 ヶ月)	なし	15 ヶ月生存
高橋 ¹¹⁾	2005	44M	直腸	3cm	縮小傾向	3 ヶ月	経仙骨経肛門腫瘍切除	あり (12 ヶ月)	なし	12 ヶ月生存
奥田 ¹²⁾	2005	65M	胃	17cm	47.10%	11 ヶ月	胃全摘, 肝左葉切除, 肝 S6 部分切除なし	あり (2 ヶ月)	7 ヶ月後 肝・腹膜	7 ヶ月生存
山下 ¹³⁾	2006	32M	直腸	10cm 超	23.80%	6 ヶ月	腹会陰式直腸切断	あり (6 ヶ月)	なし	6 ヶ月生存
山本 ¹⁴⁾	2006	65M	胃	13cm	35.60%	3 ヶ月	腫瘍摘出	なし	なし	3 ヶ月生存
恵美 ¹⁵⁾	2007	76M	十二指腸	5.5cm	38.10%	3 ヶ月	十二指腸, 横行結腸部分切除	あり (12 ヶ月)	なし	23 ヶ月生存
名取 ¹⁶⁾	2007	30F	直腸	5.3cm	80.00%	6 ヶ月	経肛門の切除	なし	なし	24 ヶ月生存
佐藤 ¹⁷⁾	2007	47M	胃	9cm	83.30%	9 ヶ月	胃全摘, 肝部分切除, 肝腫瘍ラジオ波焼却術	あり (12 ヶ月)	なし	18 ヶ月生存
三上 ¹⁸⁾	2008	40F	小腸	7cm	—	12 ヶ月	肝切除	あり (19 ヶ月)	なし	19 ヶ月生存
土田 ¹⁹⁾	2008	60M	直腸	10.5cm	33.4%	12 ヶ月	腹会陰式直腸切断	なし	なし	7 ヶ月生存
Tanaka ²⁰⁾	2008	69M	胃	23cm	69.6%	4 ヶ月	胃部分切除	なし	なし	42 ヶ月生存
佐藤 ²¹⁾	2008	65M	直腸	10cm 超	30.0%	9 ヶ月	直腸切断	あり (24 ヶ月)	なし	24 ヶ月生存
徳永 ²²⁾	2009	51M	十二指腸	5.5cm	36.4%	2 ヶ月	幽門輪温存腔頭十二指腸切除術	あり (15 ヶ月)	なし	16 ヶ月生存
高橋 ²³⁾	2009	78F	直腸	10cm 超	70.0%	23 ヶ月	腫瘍摘出	なし	なし	26 ヶ月生存
世古田 ²⁴⁾	2009	64M	直腸	6.3cm	28.6%	5 ヶ月	経肛門の腫瘍摘出	なし	なし	10 ヶ月生存
本症例	2009	65M	骨盤外	18.5cm	60.0%	17 ヶ月	腫瘍摘出	あり (3 ヶ月)	なし	3 ヶ月生存

(-) で GIST と診断した (図 2c, 図 2d).

術後経過: 術後経過は良好で, 術後 12 日に退院した. 第 14 病日よりイマチニブ 300 mg/日の投与を再開した. 現在まで残存腫瘍の増大は認めていない.

考 察

GIST は人口 100 万人あたり 20 人/年の発生頻度と推測されるが, 性差はなく好発年齢は 40 代以降の中老年である. 発現部位別には, 胃 (50~60%) が最も多く, 次いで小腸 (20~30%), 大腸 (10%), 食道 (5%), 腸間膜・大網 (数%) とされている¹⁾. 現在, 原発 GIST に対する治療の第一選択は外科的な完全切除である²³⁾. 一方, 自験例のような切除不能 GIST に対する治療の第一選択は, 分子標的治療薬のメシル酸イマチニブである⁴⁾⁵⁾.

自験例では, イマチニブ投与後に腫瘍の著明な縮小を認め, 再手術を施行した. 腫瘍減量手術となったが, 術後, イマチニブ投与を継続し, 術後 3 ヶ月後の現在, 腫瘍の増大を防ぐことができている.

本症例に施行した治療計画の理論的根拠は, 切除不能 GIST に対するイマチニブ投与後の奏効例で, 残存病変の外科的切除の有効性を検討したドイツの retrospective study⁶⁾ である. その study の予後を見ると, 切除例の無再発期間, 生存率が共に良好な結

果となっている.

また, 術前化学療法と手術を施行し得た GIST に関する本邦報告例は, 1983~2010 年の間で「GIST」, 「術前化学療法」をキーワードに医学中央雑誌で検索したところ, 自験例を含め 19 例であった. 原発臓器は直腸 7 例, 胃 6 例, 小腸 3 例, 十二指腸 2 例, 骨盤外 1 例でいずれも腫瘍の縮小が得られ周囲臓器の温存が可能であった^{7)~24)}. 腫瘍径は 10.0 ± 4.9 cm, 縮小率は $50.1 \pm 20.3\%$, 術前投与期間は 7.1 ± 4.3 ヶ月, 術後観察期間は 15.8 ± 11.3 (中央値 16 ヶ月) であった. 術前投与期間は腫瘍縮小効果が最大になる期間が望ましい. 腫瘍縮小効果をもっとも高頻度に表れる投与 2 ヶ月目から, 2 次耐性出現時期の投与 12 ヶ月目までが適する²⁵⁾ とされるが, イマチニブの術前投与の臨床試験結果のない現状では, 各々の症例の反応状態を判断すべきである.

本邦報告例の 19 例のうち, 自験例は唯一の術前化学療法後の腫瘍減量手術例である. 今回の治療により, 高リスクであった自験例は初回手術より 20 ヶ月以上経過後も腫瘍の増大なく経過している. よって, 術前術後化学療法と減量手術を組み合わせることによって切除不能 GIST の予後は改善すると考えられた.

現在、本邦で自験例と同様の症例報告はなく、術前のイマチニブの治療期間、手術適応、手術時期、切除範囲、術後療法などについての現在臨床試験が進行中である。今後は、これらの結果と症例の報告により、一定の指針が得られると期待したい。

結 語

イマチニブによる術前化学療法はいまだ試験的段階あり、確固たる指針は出ていないが、投与により手術侵襲の低減・腫瘍増大のコントロールが可能と考えられる場合は有効である。手術療法とイマチニブを用いた化学療法を組み合わせることでより効果的で安全な治療を行うことができるようになると考えられる。

文 献

- 西田俊朗, 廣田誠一: 「GIST educational book」, pp28-29, メディカルビュー社, 大阪 (2003)
- 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. *J Natl Compr Canc Netw* 2(supple 1): S1-S26, 2004
- Blay JY, Bonvalot S, Casali P et al: Consensus meeting for the management of gastrointestinal stromal tumors. Report of the GIST consensus conference of 20-21 March 2004, under the auspices of ESMO. *Ann Oncol* 16: 566-578, 2005
- George DD, Margaret VM et al: Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 347: 472-480, 2002
- 「GISTの診断と治療実践マニュアル」(GIST研究会編), pp104-104, エルゼビアジャパン, 東京 (2006)
- Bauner S, Hartmann JT, de Wit M et al: Resection of residual disease in patients with metastatic gastrointestinal tumors responding to treatment with imatinib. *Int J Cancer* 117: 316-325, 2005
- 阿部島滋樹, 長谷川直人, 菅野紀明ほか: メシル酸イマチニブ投与後に切除した巨大胃GISTの1例. *日臨外会誌* 65: 655-668, 2004
- 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
- 湊 栄治, 藤野一平, 大竹耕平ほか: メシル酸イマチニブ(STI571)によるneoadjuvant chemotherapyが奏効し切除しえた小腸gastrointestinal stromal tumor 後腹膜再発の1例. *日消外会誌* 37: 1766-1770, 2004
- 神田達夫, 間島寧興, 石川 卓ほか: GISTに対する薬物療法の著効例. *消臨* 8: 699-704, 2005
- 高橋 剛, 西田俊朗, 長谷川順一ほか: 下部消化管のGIST症例. *消臨* 8: 694-698, 2005
- 奥田博介, 田中浩紀, 上野理子ほか: Imatinib MesylateによるNeoadjuvant療法が奏効し術後経過を追えた巨大胃GISTの1例. *癌と化療* 32: 1941-1944, 2005
- 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
- 山本和義, 今村博司, 古河 洋ほか: Imatinib MesilateによるNeoadjuvant療法が奏功し安全な外科的切除が施行できた胃GISTの1例. *癌と化療* 33: 1875-1877, 2006
- 恵美 学, 吉田和弘, 檜原 淳ほか: イマチニブの術前投与により縮小手術が可能になった十二指腸GISTの1例. *日臨外会誌* 68: 2248-2252, 2007
- 名取志保, 舛井秀宣, 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
- 佐藤龍一郎, 及川昌也, 片寄 友ほか: イマチニブ投与後に切除しえた胃原発gastrointestinal stromal tumor 多発肝転移の1例. *日消外会誌* 40: 427-432, 2007
- 三上隆一, 西原一善, 光山昌珠ほか: 4回の肝切除とメシル酸イマチニブの治療にて10年以上生存中の小腸GIST肝転移の1例. *日臨外会誌* 69: 1175-1180, 2008
- 土田知史, 塩澤 学, 菅野伸洋ほか: メシル酸イマチニブによるneoadjuvant therapyが奏効した直腸原発GISTの1例. *日消誌* 105: 830-835, 2008
- Tanaka N, Saka M: A case of huge GIST of the stomach successfully resected following effective neoadjuvant chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 38: 790, 2008
- 佐藤武揚, 中村隆司, 大越崇彦: メシル酸イマチニブ投与により切除可能となった巨大直腸GISTの1例. *日臨外会誌* 69: 2305-2310, 2008
- 徳永尚之, 稲垣 優, 西江 学: Imatinibの術前投与により安全に根治手術しえた十二指腸gastrointestinal stromal tumorの1例. *外科* 71: 877-882, 2009
- 高橋良彰, 山内 靖, 中川元道ほか: メシル酸イマチニブ投与後に切除した巨大直腸GISTの1例. *日臨外会誌* 70: 1766-1771, 2009
- 世古口悟, 奥山祐右, 榎 泰之ほか: メシル酸イマチニブによるneoadjuvant therapyにて肛門温存縮小手術が可能であった直腸原発GISTの1例. *日消誌* 106: 1751-1757, 2009
- 西田俊朗: 進行性消化管間質腫瘍(GIST)に対する術前化学療法. *医のあゆみ* 221: 273-278, 2007