

症例報告

術後の Imatinib mesylate 投与が有効と考えられた,
腹膜播種を伴う小腸 GIST の 1 切除症例

木村 俊久 澤井 利次 戸川 保 石田 誠
上田 順彦 澤 敏治 山口 明夫¹⁾ 佐藤 保則²⁾

国立病院機構福井病院外科

福井大学医学部第 1 外科¹⁾

金沢大学大学院医学系研究科形態機能病理学²⁾

症例は 46 歳の男性で、腹痛とふらつきを主訴に来院した。腹部は膨満し、下腹部に手拳大の腫瘤を触知した。腹部 US および腹部 CT で腹腔内に大量の液体貯留と腫瘤を認めた。腹水穿刺で血液を吸引したため腫瘤からの腹腔内出血と診断し、緊急手術を施行した。腫瘍は小腸間膜に存在し、表面から出血していた。また、腸間膜に多数の播種を認めた。腫瘍を含めて小腸を切除し、播種は電気メスで焼灼した。標本は 12×10×6cm の充実性腫瘍で、断面は白色分葉状で一部に出血を認めた。免疫染色検査では腫瘍細胞は c-kit, CD34 が陽性で α -smooth muscle actin (SMA), S-100 は陰性であり、小腸の gastrointestinal stromal tumor (GIST) と診断した。術後早期より imatinib mesylate 400mg/日の内服を継続し、術後 5 年の現在、無再発生存中である。

はじめに

小腸の消化管間葉系腫瘍 gastrointestinal stromal tumor (以下、GIST と略記) は腹部腫瘤や消化管出血などの症状を呈することが多く、腹腔内出血を来すことはまれである¹⁾。今回我々は、腹腔内出血を契機に発見された、腹膜播種を伴う小腸 GIST に対して緊急手術を施行し、さらに術後早期より Imatinib mesylate を投与したことで、術後 5 年間無再発生存中の 1 症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：46 歳，男性

主訴：腹痛，ふらつき

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2006 年 1 月頃から下腹部の腫瘤を自覚していたが放置していた。2006 年 3 月下旬に腹痛が出現し、ふらつきも認めたため、当院に救急搬送された。

入院時現症：身長 168cm. 体重 65kg. 血圧 117/55mmHg. 脈拍 68 回/分. 整. 体温 37.3℃. 意識は清明. 腹部は膨満し全体に圧痛を認めた。右下腹部に手拳大の腫瘤を触知した。

入院時血液検査所見：白血球 16,500/ μ l と高値であった。また赤血球 372×10^4 / μ l, Hb 10.7g/dl, Ht 32.9% と貧血を認めた。

画像診断ならびに入院後経過：腹部 US にて腹腔内に液体貯留と下腹部に腫瘤を認めた。腹部 CT で

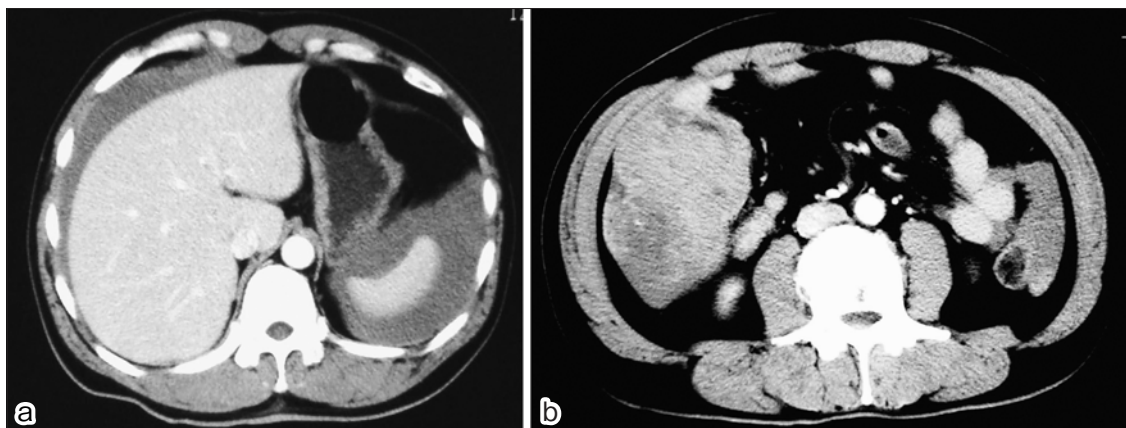


Fig. 1 CT scan demonstrating hemoperitoneum (a) and a large heterogeneous mass with a non-uniform enhancement pattern in the pelvis (b).

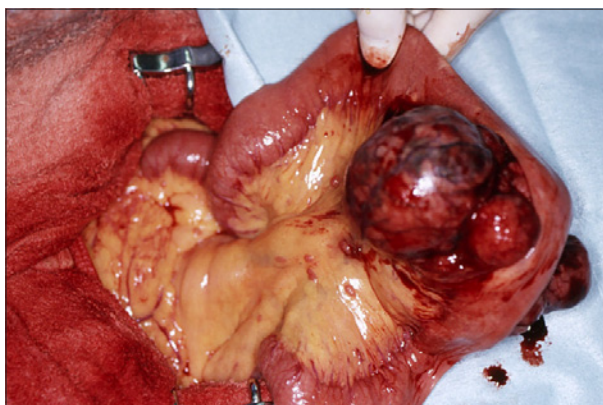


Fig. 2 A submucosal tumor of ileum with bleeding was confirmed 150 cm from the ligament of Treitz, accompanied by peritoneal metastases.

も同様の所見であった (Fig. 1a, b). 腹腔穿刺にて血液を吸引したため、腹腔内出血と診断し緊急手術を施行した。

手術所見：全身麻酔下にて正中切開で開腹した。腹腔内には大量の凝血塊を認めた。これらを除去し腹腔内を観察すると、トライツ靭帯から 150cm の小腸間膜に手拳大の腫瘍を認め、同部より出血を認めた。また小腸間膜全体に広範囲にわたり、粟粒大から小豆大の孤立性腫瘍を多数認めた (Fig. 2)。胃、大腸に異常を認めなかった。以上より小腸間膜悪性腫瘍よりの出血および腹膜播種を疑い、腫瘍を約 45cm の小腸とともに切除した。また腹膜播種を疑う腫瘍は確認しえたすべて (約 80 個) を電気メスで焼灼した。

切除標本所見：小腸から腸間膜に突出する 12×10×6cm の腫瘍があり、一部に出血を認めた。周囲の小腸間膜には小腫瘍が散在し、リンパ節腫脹も認めた。断面では腫瘍は白色から黄白色で、出血を伴っていた (Fig. 3)。

病理組織学的検査所見：腫瘍細胞は紡錘形から多角形で、束状の増殖を認めた。免疫染色検査では腫瘍細胞は c-kit, CD34 が陽性で、 α -SMA, S-100 は陰性であった (Fig. 4)。以上より小腸由来の GIST と診断した。腹膜の小腫瘍は、原発巣に認めるものと同様の腫瘍細胞であり、病理組織学的に GIST の腹膜播種であることを確認した。また、腸間膜リンパ節 2 個のうち 1 個のリンパ節に原発巣と同様の紡錘

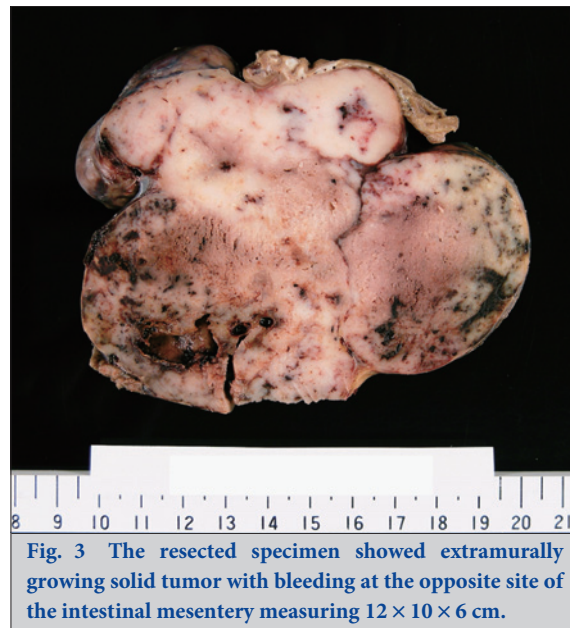


Fig. 3 The resected specimen showed extramurally growing solid tumor with bleeding at the opposite site of the intestinal mesentery measuring 12 × 10 × 6 cm.

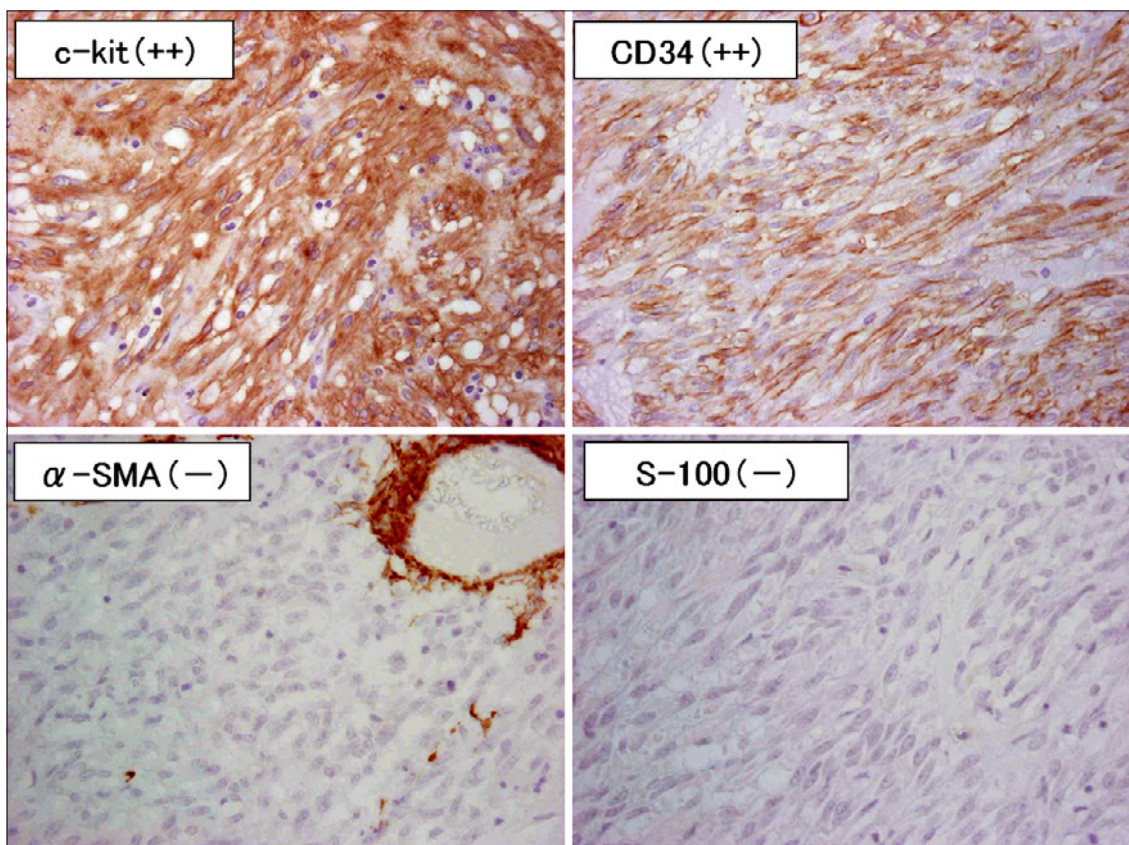


Fig. 4 Immunohistochemical staining showed positive responses for c-kit and CD34, but negative responses for α-smooth muscle actin (α-SMA) and S-100 (× 400).

細胞型の腫瘍細胞を認めたため、リンパ節転移と診断した。なお、この転移リンパ節では、リンパ節辺縁部から周囲脂肪組織へと連続して腫瘍細胞が認められ、腹膜播種巣からリンパ節に腫瘍が直接浸潤した可能性もあると考えられた。核分裂像は 12/50 high power field (以下、HPF と略記) であった。また、c-kit 遺伝子の exon11 に変異がみられた。

Table 1 Summary of 11 cases of small intestinal GIST causing hemoperitoneum in Japan

	Author (year)	Age	Sex	Location	Size (cm)	Dissemination	Imatinib	Outcome (month)
1	Sugawara ¹⁾ (2003)	37	male	ileum	4	no	no	18 alive
2	Tokuge ⁴⁾ (2004)	69	male	jejunum	7.5	no	no	57 recurrence
3	Okita ⁵⁾ (2004)	59	male	ileum	18	no	no	6 alive
4	Kinosita ⁶⁾ (2005)	70	male	jejunum	11	yes	no	5 dead
5	Saito ⁷⁾ (2007)	71	male	ileum	5	no	no	9 dead
6	Hisaoka ⁸⁾ (2007)	72	female	ileum	1	no	unknown	unknown
7	Kawashima ⁹⁾ (2008)	46	male	ileum	9	no	unknown	36 alive
8	Yokoyama ¹⁰⁾ (2008)	62	male	jejunum	13	yes	no	10 recurrence
9	Yasue ¹¹⁾ (2011)	68	male	jejunum	7	no	yes	36 alive
10	Manba ¹²⁾ (2011)	70	male	jejunum	10	no	no	9 alive
11	Our case	46	male	ileum	12	yes	yes	60 alive

術後経過：術後経過は良好で術後 20 日目に退院した。また、術後 14 日目より imatinib mesylate 400 mg/日を現在まで継続投与しているが、Grade 1 の易疲労感のほかは目立った有害事象を認めていない。再発の有無は年 2 回の CT で観察しており、術後 5 年の現在、再発の徴候はない。

考 察

GIST は広義には消化管間葉系腫瘍の総称とされ、狭義には筋原性、神経原性のいずれへの分化も示さず、SMA 染色、S-100 染色に陰性で CD34 染色に陽性の腫瘍を示す²⁾。GIST は全消化管腫瘍の 0.2~0.5% で、そのうち小腸 GIST の頻度は 20~30% であり比較的まれである³⁾。また、その臨床症状は腹痛、消化管出血、腫瘍触知が多く、腸管外発育の形式をとるため、癌に比べて腸管閉塞症状が少ないとされる¹⁾。GIST の概念が確立された 2000 年以降の報告例で「小腸 GIST」、「腹腔内出血」をキーワードに医学中央雑誌で検索したところ本邦論文報告例は自験例を含め 11 例（会議録を除く）であった（Table 1）^{1)4)~12)}。年齢は 37 歳から 72 歳と幅広く平均 60.9 歳であった。男女比は 10 対 1 で圧倒的に男性に多かった。大きさは 1cm から 18cm までさまざまだが比較的腫瘍径の大きなものが多かった。治療は全例で小腸切除が施行されており、2 例に術後 imatinib mesylate が投与されていた。長期予後は不明であるが、4 例が再発しそのうち 2 例が 9 か月以内に死亡していた。また、腹膜播種を認めた 3 例のうち外科手術のみの 2 例は術後早期に再発しており、全体的に予後は不良と思われた。GIST の悪性度の基準は、肉眼的大きさ 5cm 以上、腫瘍壊死、核異型度、核分裂像 10HPF で 5 個以上とされ¹³⁾るが、自験例のように腹膜播種のあるものや、局所浸潤、肝転移、肺転移なども臨床的悪性度が高く予後不良とされる¹⁴⁾。一般に手術後の再発リスク、予後については、Fletcher 分類¹⁵⁾や Miettinen 分類¹⁶⁾などのリスク分類で評価される。なかでも近年 Gold らが発表した normogram によるリスク分類¹⁷⁾が特筆されるが、これは腫瘍径、核分裂像、発生部位によってリスクをスコア化し、無再発生存率を 2 年と 5 年でそれぞれ予測するものである。それによると本症例の 2 年無再発生存率は、手術のみの場合は 0% と非常に厳しいものであった。

GIST の最も有効な治療は腫瘍の肉眼的完全切除である。Dematteo ら¹⁸⁾は完全切除できた症例の 5 年生存率は 54% であったのに対して、不完全切除症例の生存期間の中央値は 9~12 か月にすぎなかったと報告している。再発形式のほとんどが肝転移と腹膜播種転移であり、リンパ節転移はまれなためリンパ節廓清は一般に行われない¹⁹⁾。また、腹膜播種をともなう初発 GIST の外科手術単独治療は有効ではないとされ²⁰⁾、Mudan ら²¹⁾も、播種巣の全切除を行っても、ほとんどの症例で再々発を認めるとしている。他方で、手術時に腹膜播種を認める場合でも、多発性でなければ切除の意義はあるとの報告²²⁾や、自験例と同じく初回手術時に多発性の腹膜播種が見られたにもかかわらず、術中に切除と電気メスによる播種巣の

焼灼によって長期生存を認めている報告もある²³⁾。以上より少なくとも主病巣を含めた肉眼的完全切除を目指すべきと考えられるが、播種巣の可及的除去の意義については今後さらなる症例の蓄積が必要であろう。手術以外の治療法としては c-kit の遺伝子異常が GIST の原因であることから、c-kit を標的にした分子標的治療薬である imatinib mesylate の有効性が認められ、特に自験例にも認めた、c-kit 遺伝子 exon11 の変異は imatinib mesylate の感受性が高いとされている²⁴⁾。Z9001 試験²⁵⁾は imatinib mesylate のアジュバント療法の検討として行われた試験であるが、そのなかで imatinib mesylate の術後 1 年投与により、特に高リスク群において無再発生存期間が有意に延長したとし、その再発抑制効果を明らかにしている。また消化管出血のコントロール目的に小腸 GIST、腹膜播種に対して小腸部分切除のみを施行し、術後に imatinib mesylate 投与を行い、完全寛解を得られたという報告²⁶⁾や小腸 GIST 切除後の腹膜播種再発に imatinib mesylate 投与を行い、完全寛解を得られたという報告²⁷⁾²⁸⁾があり、腹膜播種を伴う小腸 GIST に対するアジュバント療法の有用性も示唆されている。腹膜播種を伴う GIST の切除に否定的な前述の Muddan ら²¹⁾の報告は imatinib mesylate 未使用症例の集計であり、imatinib mesylate の効果は加味されていない。よって自験例のように初回手術時に腹膜播種を伴う、高リスク GIST に対しても積極的な切除を行った後に、アジュバント療法として imatinib mesylate を投与することで予後の改善が期待できる可能性は高いと思われる。一方で imatinib mesylate の投与期間についての基準は明確ではない。自験例では高リスク GIST であること、imatinib mesylate 投与の中断により、予後を悪化させるとの報告²⁹⁾³⁰⁾などを考慮して長期投与を行っているが、一般的には有害事象の問題もあり、投与期間が課題となる。これについて最近、高リスク GIST 患者を対象とした imatinib mesylate 3 年投与が、1 年投与と比べ、腫瘍破裂などのリスク要因にかかわらず、無再発生存期間を延長し、かつ全生存期間をも有意に延長したとの報告³¹⁾がなされ、長期投与の有効性が示されたことは大変意義深い。Z9001 試験²⁵⁾でも示されているとおり、imatinib mesylate を投与しなかった高リスク群で、2 年目までに 50% 以上が再発していることを考えると、自験例の 5 年間無再発は非常にまれである。その理由として imatinib mesylate を中断あるいは減量することなく長期にわたり継続投与したことが示唆されることから、今後も厳重な経過観察とともに、可能な限り長期の投与が必要と考えている。

文献

- 1) 菅原 元, 山口晃弘, 磯谷正敏, 金岡祐次, 鈴木正彦. 腹腔内出血をきたした回腸 gastrointestinal stromal tumor の 1 例. 日本臨床外科学会誌. 2003;64(12):3092-6.
- 2) Sanders L, Silverman M, Rossi R, Braasch J, Munson L. Gastric smooth muscle tumors. Diagnostic dilemmas and factors affecting outcome. World J Surg. 1996;20(8):992-5.
- 3) Nishida T, Nakamura J, Taniguchi M, Hirota S, Ito T, Kitamura Y, et al. Clinicopathological features of gastric stromal tumors. J Exp Clin Cancer Res. 2000;19(4):417-25.
- 4) 徳毛誠樹, 宇高徹総, 白川和豊, 水田 稔, 吉田 修, 西沢祐吏. 腫瘍破裂で発症し、切除術 4 年 9 カ月後に腹膜再発をきたした小腸 GIST の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2004;65(11):2953-7.
- 5) 沖田理貴, 青儀健二郎, 棚田 稔, 石崎雅浩, 久保義郎, 栗田 啓, ほか. 小腸造影検査直後に腹腔内出血による出血性ショックを呈した小腸 GIST の 1 例. 消化器外科. 2004;27(11):1743-7.
- 6) 木下茂喜, 川崎賢祐, 小林成行. 腹腔内出血にて発症した小腸 GIST の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2005;66(1):97-101.
- 7) 斎藤健一郎, 芝原一繁, 黒川 勝, 森山秀樹, 長谷川洋. 腫瘍破裂で発症した小腸 GIST の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2007;68(7):1731-5.
- 8) 久岡園花, 若田智子, 広瀬千恵子, 武久政嗣, 梶川愛一郎, 米田亜樹子, ほか. 腹腔内出血で発見された小さな小腸 GIST の 1 例. 臨床放射線. 2007;52(6):820-4.
- 9) 川嶋和樹, 石井 洋, 吉田和哉. 腹腔内出血をきたした小腸 GIST の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2008;69(8):1993-6.
- 10) 横山顕礼, 大楽尚弘, 草野昌男, 越田真介, 島田憲宏, 山極哲也, ほか. メシル酸イマチニブ投与中に腹腔内出血をきたした切除不能初発・再発小腸 gastrointestinal stromal tumor の 2 例. 日本消化器病学会雑誌. 2008;105(11):1619-26.
- 11) 安江英晴, 薄葉輝之, 羽生信義, 阿部光文. 腹腔内出血を契機に診断された小腸 GIST の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2011;72(2):394-8.
- 12) 萬羽尚子, 青野高志, 鈴木 晋, 長谷川正樹. 大量腹腔内出血によるショックを呈した小腸 GIST の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2011;72(4):893-7.
- 13) Goldblum JR, Appleman HD. Stromal tumors of duodenum; a histologic and immunohistochemical study of 20 cases. Am J Surg Pathol. 1995 Jan;19(1):71-80.
- 14) 岡山順司, 中辻直之, 堀川雅人, 辰巳満俊, 杉原誠一. 同時性肝転移を認めた空腸 gastrointestinal stromal tumor の 1 例. 日本臨床外科学会雑誌. 2005;66(9):2199-204.

- 15) Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, Gorstein F, Lasota J, Longley BJ, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Hum Pathol.* 2002 May;33(5):459-65.
- 16) Miettinen M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors. pathology and prognosis at different sites. *Semin Diagn Pathol.* 2006 May;23(2):70-83.
- 17) Gold JS, Gönen M, Gutiérrez A, Broto JM, García-del-Muro X, Smyrk TC, et al. Development and validation of a prognostic nomogram for recurrence-free survival after complete surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumor: a retrospective analysis. *Lancet Oncol.* 2009 Nov;10(11):1045-52.
- 18) 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 Jan;231(1):51-8.
- 19) Pithorecky I, Cheney RT, Kraybill WG, Gibbs JF. Gastrointestinal Stromal Tumors: Current Diagnosis, Biologic behavior, and Management. *Ann Surg Oncol.* 2000 Oct;7(9):705-12.
- 20) GIST 診療ガイドライン. 2010 年 11 月改定. 金原出版.
- 21) Mudan SS, Conlon KC, Woodruff JM, Lewis JJ, Brennan MF. Salvage surgery for patients with recurrent gastrointestinal sarcoma. Prognostic factors to guide patient selection. *Cancer.* 2000;88(1):66-74.
- 22) 平岡 圭, 森田高行, 加藤達哉, 仙丸直人, 宮坂祐司, 藤田美芳, ほか. 腹膜播種を伴った gastrointestinal stromal tumor の 2 例. *日本臨床外科学会雑誌.* 2000;61(1):204-8.
- 23) 石井辰明, 金 仁洙, 井谷史嗣, 室 雅彦, 石川 隆, 成末充勇. 腹膜播種・肝転移を伴い 19 年間生存中の胃 GIST の 1 例. 手術. 2005;59(10):1609-12.
- 24) Corless CL, Ballman KV, Antonescu C, Blanke CD, Blackstein ME, Demetri GD, et al. Relation of tumor pathologic and molecular features to outcome after surgical resection of localized primary gastrointestinal stromal tumor (GIST). Results of the intergroup phase III trial ACOSOG Z9001. *J Clin Oncol.* 2010;28(suppl):abstr 10006.
- 25) Dematteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, Maki RG, Pisters PW, Demetri GD, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumor: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009 Mar;373(9669):1097-104.
- 26) 加藤秀明, 村上 望, 足立 巖, 森田克哉, 吉野裕司, 山田哲司. STI 571 (メシル酸イマチニブ) が奏効した腹膜播種陽性小腸 GIST の 1 例. *日本臨床外科学会雑誌.* 2003;64:2508-11.
- 27) 鈴木 聡, 三科 武, 二瓶幸栄, 平野謙一郎, 渡邊真実, 渡邊マヤ, ほか. メシル酸イマチニブが著効した小腸 gastrointestinal stromal tumor 腹膜播種の 1 例. *日本消化器外科学会雑誌.* 2005;38:1369-73.
- 28) 藤岡 憲, 石樽 清, 岡村行泰, 平井 敦, 堀場隆雄, 伊藤洋一. 再発 gastrointestinal stromal tumor に対してメシル酸イマチニブが奏効した 3 例. *日本臨床外科学会雑誌.* 2006;67:1120-4.
- 29) Blay JY, Berthaud P, Perol D, Ray-Coquard I, Naruyen Bui B, Duffaud F, et al. Continuous vs intermittent imatinib treatment in advanced GIST after one year: A prospective randomized phase III trial of the French Sarcoma Group. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2004;23:815.
- 30) Le Cesne A, Ray-Coquard I, Bui BN, Adenis A, Rios M, Bertucci F, 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 Oncology.* 2010;11(10):942-9.
- 31) Joensuu H, Eriksson M, Hatrmann J, Hall KS, Schutte J, Reichardt A, et al. Twelve versus. 36 months of adjuvant imatinib as treatment of operable GIST with a high risk of recurrence: Final results of a randomized trial (SSGXVIII/AIO). *J Clin Oncol.* 2011;29(suppl):abstr LBA1.

CASE REPORT

A Case of Gastrointestinal Stromal Tumor of the Small Intestine with Peritoneal Metastasis Successfully Treated with Imatinib Mesylate

Toshihisa Kimura, Katsuji Sawai, Tamotsu Togawa, Makoto Ishida,
Nobuhiko Ueda, Toshiharu Sawa, Akio Yamaguchi¹⁾ and Yasunori Sato²⁾

Department of Surgery, National Hospital Organization Fukui National Hospital

1st Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Fukui¹⁾

Department of Human Pathology, Kanazawa University Graduate School of Medicine²⁾

A 46-year-old man was admitted with dizziness and abdominal pain. Laboratory tests showed severe anemia. Computed tomography (CT) scan showed a large heterogeneous mass and fluid collection in the abdominal cavity. Under a diagnosis of intra-abdominal hemorrhage from the intra-abdominal mass, we performed an emergency operation. Laparotomy revealed a 12 × 10 × 6 cm solid tumor of the ileum with bleeding at about 150 cm distant from the ligament of Treitz, accompanied by peritoneal metastases. Partial resection of the ileum and coagulation of peritoneal metastases by electric knife were performed. Pathological examination showed interlaced bundles of large bizarre spindle-like tumor cells, high cellularity and 12 mitoses per 50 high-power fields. Immunohistochemical staining showed positive responses for c-kit and CD34, but negative responses for α -smooth muscle actin (SMA) and S-100 protein. Based on the above findings, the tumor was diagnosed as a high risk malignant gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the small intestine. C-kit mutation analysis showed tumor had mutation at exon 11 of the c-kit gene. His postoperative course was uneventful. On the 14th postoperative day, oral administration of imatinib mesylate at 400 mg/day was started. The patient has been followed up for 5 years with no evidence of recurrence.

Key Words: small intestinal GIST, peritoneal metastasis, imatinib mesylate

(Jpn J Gastroenterol Surg. 2012;45(5):530-536)

Reprint requests: Toshihisa Kimura Maizuru Kyosai Hospital

1035 Aza-hama, Maizuru City, 625-8585 JAPAN

Accepted: November 30, 2011