症 例

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

福岡大学医学部消化器外科, 福岡大学病院病理部*

高 橋 良 彰 山 内 靖 中 川 元 道

鍋 島 一 樹* 山 下 裕 一

症例は78歳, 女性。下血を主訴に当科に入院した。入院後検査で下部直腸原発の GIST と診断されたが長径10cm 超で小骨盤腔を占拠していたため人工肛門造設後メシル酸イマチニブ (以下イマチニブ) の投与を行った。投与後3カ月で腫瘍径は3 cm 程度まで縮小した。投与後23カ月で腫瘍からの再出血を認め腫瘍の切除術と人工肛門閉鎖術を施行した。切除不能の直腸 GIST 症例に対しイマチニブの投与は腫瘍の縮小により切除可能となる場合もあり有効な治療になりうる事が示唆された。

索引用語: 直腸 GIST, 切除不能, メシル酸イマチニブ

緒 言

直腸原発の GIST は比較的稀な疾患である。今回切除不能巨大直腸 GIST に対しイマチニブの投与を行い切除しえた1例を経験したので報告する。

症 例

症例: 78歳, 女性。

主訴: 下血。

既往歴: 特記事項なし。

家族歴: 特記事項なし。

現病歴: 2005年2月, 突然の下血を認め近医を受診後精査加療目的で当科を紹介され緊急入院した。

初回入院時検査所見: WBC $7300/\mu\text{l}$, RBC $341 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb 9.7g/dl , Hct 29.8%, Plt $9.4 \times 10^4/\mu\text{l}$ と軽度の貧血を認めたが, その他異常所見は認めなかった。

初回入院経過: 入院後, 内視鏡検査を施行したところ, 下部直腸に中心潰瘍を伴う腫瘍性病変を認めた (Fig. 1a)。出血は腫瘍の潰瘍底からであったため血管造影を行ったが上直腸動脈の造影で腫瘍は造影されたものの出血の所見は得られず (Fig. 2), 内視鏡下にアルゴンプラズマレーザによる焼灼術が施行された。止血後の CT 検査では骨盤内に10cm 超の腫瘍を認めた (Fig. 3a)。その後の下部消化管内視鏡検査によ

る腫瘍性病変の生検から, c-kit 陽性 gastrointestinal stromal tumor (GIST) の診断を得た。治療に関しては腫瘍が巨大で小骨盤内を占拠しており切除困難が予想されたため, 2005年3月, 人工肛門造設術を施行した後にイマチニブ (300mg/日) 投与を行い, 退院後経過観察されていた。

退院後の経過: 3カ月後の CT 検査で腫瘍の縮小が見られ切除を検討されたが, 本人の希望で保存的治療を継続していた。

再入院: 2007年2月, 再度下血が出現し腹部 CT 検査でも腫瘍の増大がみられたため加療目的で入院した。

再入院時所見: 眼瞼結膜に軽度の貧血を認めた。腹部は平坦, 軟で圧痛無し。

再入院時検査所見: WBC $4000/\mu\text{l}$, RBC $469 \times 10^4/\mu\text{l}$, Hb 10.0g/dl , Hct 32.1%, Plt $13.2 \times 10^4/\mu\text{l}$ と軽度の貧血を認めた。

内視鏡検査: 肛門縁より3 cm の部位に腫瘍を認めた。初回入院時の内視鏡像に比べ縮小していたが頂部には潰瘍を認め出血していた (Fig. 1b)。

腹部 CT 検査: 初回検査では長径10cm 超の大きさであった腫瘍 (Fig. 3a) は下部直腸前面に認められており大きさも約3 cm 程度まで縮小していた (Fig. 3b)。

経過: 再入院後も少量の持続的な下血が続いたため保存的加療は困難と判断し2月下旬, 超低位前方切除術と人工肛門閉鎖術を行うこととした。

2009年1月19日受付 2009年4月13日採用

〈所属施設住所〉

〒814-0180 福岡市城南区七隈7-45-1

Fig. 1: **a.** Colonoscopy revealed a giant tumor in the lower rectum comprising a central ulcer with bleeding. The tumor was located 3 cm from the anal verge. **b.** After 23 months, the tumor had reduced in size. However central ulceration and bleeding were still observed.

Fig. 2: Superior rectal arterial angiography revealed a rectal tumor but the main feeding artery causing the rectal bleeding could not be distinguished.

術中所見：開腹時、腹腔内に腹水や播種像は認めなかった。腫瘍は弾性軟でありその周囲は結合織の増生のため剝離困難であったが鋭的に剝離を行い切除した。

切除標本肉眼所見：腫瘍は弾性軟な腫瘤で管外発育型であった。腫瘍径は $4 \times 4 \times 7$ cm で内部は充実性の構造であった (**Fig. 4**)。

病理組織学的所見：腫瘍内部は紡錘形の腫瘍細胞が増生しており柵状配列や出血壊死像を認めていた。細胞核分裂像は強拡大50視野中4個以下であった。免疫

Fig. 3: **a.** Computed tomography (CT) depicted a giant tumor in the lesser pelvic cavity. The tumor was >10 cm in diameter, had heterogeneous contents and excluded the uterus and urinary bladder. **b.** After 23 months, tumor size was reduced to 3 cm in diameter, and there was improved exclusion of surrounding organs.

染色では c-kit, CD34 と alpha-smooth muscle actin が反応陽性であり S-100 蛋白と desmin は反応陰性であった (**Fig. 5**)。以上の所見より直腸 GIST と診断さ

Fig. 4 : **a .** A resected specimen showed that an elastic, soft tumor (arrow head) was growing toward the extra-luminal rectal wall. **b .** The tumor included heterogeneous contents, and microhemorrhaging was observed.

Fig. 5 : Immunohistochemistry was positive for c-kit (×100), CD34 (×100) and alpha-smooth muscle actin (×50); however, a negative reaction was found for desmin (×100). These findings allowed a pathological diagnosis of the tumor as GIST.

れた。病理組織所見上腫瘍の遺残も認めなかった。

術後経過：術後経過は良好で現在，再発の所見もなく外来経過観察中である。

考 察

gastrointestinal stromal tumor (GIST) は消化管

に最も多く発生する間葉系腫瘍であり1998年 Hirota ら¹⁾による消化管間葉系腫瘍の一群に c-kit 遺伝子産物の発現の報告を機にその概念が明らかにされ現在に至っている。

臨床的特徴として40歳以上の中年から高齢者に多

Table 1 Cases of unresectable rectal GIST

Case	Patient Age	Gender	Tumor Site	Tumor Size	NAC period	Surgical procedure	Postoperative therapy
Yamashita et al. (2006)	32	Male	Rb	11×9cm	400 mg/day 6 m	Abdominoperineal resection	Imatinib 400 mg/day
Muramatsu et al. (2006)	58	Female	Ra	19×5.5cm	600 mg/day 2 m 400 mg/day 6 m	Tumor resection	
Natori et al. (2007)	30	Female	Rb	5×3cm	400 mg/day 4 m	Posterior resection, loop ileostomy	None
Tsushima et al. (2008)	60	Male	Rb	10×8.2×9cm	400 mg/day 12 m	Abdominoperineal resection	None
Sato et al. (2008)	65	Male	Rb	13×10cm	400 mg/day 9 m	Abdominoperineal resection with prostatectomy	Imatinib 400 mg/day
Ebihara et al. (2008)	57	Female	Rb	8×5cm	400 mg/day 2 m	Ultralow anterior resection	None
Present case (2008)	78	Female	Rb	10×8cm	300 mg/day 23 m	Ultralow anterior resection	None

く、性差は見られないとする報告が多い。部位別の頻度としては Miettinen ら²⁾の報告によると胃にもっとも高頻度に見られ(60～70%)、大腸の GIST は全体の約 5%程度と比較的少ない頻度となっている。大腸 GIST の中ではほとんどが直腸病変と言われており^{3)～5)}今回の症例も下部直腸原発であった。

GIST に対する根治的有効な治療は外科的切除のみであるとされている。切除不能例や進行・再発症例に対しては c-kit レセプター型チロシンキナーゼ阻害剤であるメシル酸イマチニブの投与が行われており、各種検討により腫瘍縮小効果と長期生存の可能性が示唆されている⁶⁾⁷⁾。今回の症例でも腫瘍が骨盤腔内を占拠し切除困難が予想されたためイマチニブの投与を行った。その後腫瘍の縮小がみられ切除することができた。加えて現在までのところ再発の所見もなく良好な術後経過を得ている。

今回の症例はイマチニブの効果を有効に活用できた 1 例であるといえる。本邦におけるイマチニブ投与後の GIST 切除症例について1999年から2008年までの10年間で「GIST」「切除不能」「イマチニブ」のキーワードを用いて医学中央雑誌で検索を行った結果、消化管全体では本症例を含め23例が報告されていた。原発巣の部位別では胃が13例と最も多く、その他十二指腸と食道が各 1 例であり直腸は 7 例^{8)～13)}であった

(Table 1)。直腸 GIST の報告例においては男女比は 3 : 4、平均年齢は54.2歳(30～78歳)病変部位はほとんどが Rb 領域であり腫瘍最大径は平均10.8cm(5.0～19.0cm)であった。イマチニブの投与量は本症例を除いた 6 症例で400mg/日の投与が行われており、平均投与期間は9.1カ月であった。手術は 3 例に直腸切断術、2 例に超低位前方切除術が行われ、その他、後方切除術、腫瘍摘出術が施行されていた。術後の補助療法としては 2 例にイマチニブの追加投与が行われているがその他の症例では何も行われていなかった。本症例では高齢であったことからイマチニブの投与量を減量しており、また手術を拒否していたため投与期間が他の症例に比べ極端に長くなったが腫瘍の縮小はイマチニブ投与後 3 カ月でみられており、この時点で切除可能であったと考えられる。

予後については最初の報告が2006年であるため具体的なデータがないが今後の症例の積み重ねで明らかになるものと思われる。

今後イマチニブ投与症例が増加するとともに投与後に切除可能となる症例も増加してくることが予想される。しかし、一部イマチニブ投与症例の中に出血、穿孔症例の報告が見られること、嘔気、下痢、貧血、白血球減少、肝障害、消化管出血といったイマチニブによる副作用の発生があり、加えて、投与 2 年間の間に

約半数に発現するといわれるイマチニブに対する耐性細胞の発現¹⁴⁾といった問題もある。従ってイマチニブ投与に際しては慎重な経過観察が必要と考えられる。GISTの予後に関わる因子として転移、浸潤、発生部位、腫瘍径、核分裂像、c-kit遺伝子変異等が考えられている¹⁵⁾。発生部位では胃以外の部位では生物学的悪性度が高く、腫瘍径は大腸において1 cm以上では転移や局所再発が多いことが報告されている。核分裂像は強拡大50視野中5個以上を組織学的悪性とする報告が多い。今回の症例では現在までのところ転移再発の兆候は認めておらず、病理組織学検査でも核分裂像は強拡大50視野中4個以下であった。その切除時の腫瘍径は最大7 cmであり、ガイドライン上は中間リスク群に分類されるため比較的予後は期待できると考えている。しかし、本症例においては初発時長径10 cm超の巨大腫瘍であったことと、切除までの経過中腫瘍の増大がありイマチニブ耐性細胞の発現が問題となっていることから、今後は定期的かつ厳重な経過観察が必要と考えている。

文 献

- 1) Hirota S, Isozaki K, Moriyama Y, et al: Gain-of-function mutation of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577—580
- 2) Miettinen M, Lasota J: Gastrointestinal stromal tumors - definition, clinical, histological, immunohistochemical, and molecular genetic features and differential diagnosis. *Virchows Arch* 2001; 438: 1—12
- 3) 高見元敏, 藤田淳也, 塚原康生他: GISTの臨床的取り扱い. 胃・小腸を中心に. 胃と腸 2001; 36: 1147—1156
- 4) Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Sobin LH, et al: Gastrointestinal stromal tumors and leiomyosarcomas in the colon. *Am J Surg Pathol* 2000; 24: 1339—1352
- 5) Miettinen M, Furlong M, Sarlomo-Rikela M, et al: Gastrointestinal stromal tumors, intramural leiomyomas, and leiomyosarcomas in the rectum and anus: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 144 cases. *Am J Surg Pathol* 2001; 25: 1121—1133
- 6) Demetri GD, Benjamin RS, Blanke CD, et al: NCCN Task Force report: management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) - update of the NCCN clinical practice guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2007; 5 (Supple2): S 1—29
- 7) Blanke CD, Rankin C, Demetri GD, 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: S 0033. *J Clin Oncol* 2008; 26: 626—632
- 8) 山下和城, 久保添彦, 山村真弘他: 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 2006; 59: 24—30
- 9) Muramatsu T, Iida T, Hirasawa T, et al: A resectable case of gastrointestinal stromal tumor derived from the rectal wall after oral targeted molecular therapy with imatinib mesylate. *Tokai J Exp Clin Med* 2006; 31: 87—90
- 10) 名取志保, 舩井秀宣, 高川 亮他: 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 2007; 40: 337—343
- 11) 土田知史, 塩澤 学, 菅野伸洋他: 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 2008; 105: 830—835
- 12) 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 2008; 69: 2305—2310
- 13) Ebihara Y, Okushiba S, Kawarada Y, et al: Neoadjuvant Imatinib in a Gastrointestinal Stromal Tumor of the Rectum: Report of a Case. *Surg Today* 2008; 38: 174—177
- 14) 西田俊朗: 分子標的治療薬の最近の話題 Imatinib・Sunitinib. 癌と化療 2007; 34: 1196—1200
- 15) Miettinen M, El-Rifal W, Sobin LH, et al: Evaluation of malignancy and prognosis of gastrointestinal stromal tumors: a review. *Hum Pathol* 2002; 33: 478—483

A CASE OF GIANT RECTAL GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR (GIST) MADE RESECTABLE BY TAKING IMATINIB MESYLATE

Yoshiaki TAKAHASHI, Yasushi YAMAUCHI, Motomichi NAKAGAWA,
Kazuki NABESHIMA* and Yuichi YAMASHITA

Departments of Gastroenterological Surgery and Pathology*, Faculty of Medicine, Fukuoka University

We report herein a case of resectable rectal gastrointestinal stromal tumor (GIST). The patient was a 78-year-old female suffering from hematochezia.

Colonoscopy revealed a giant rectal tumor in the lower rectum with central ulceration and bleeding. Abdominal computed tomography (CT) showed that the tumor occupied the lesser pelvic cavity. She was referred to our hospital, upon which endoscopic coagulation therapy was prescribed. Based on the biopsies specimen, the tumor was diagnosed as a rectal gastrointestinal stromal tumor. Colostomy was subsequently performed and imatinib mesylate therapy started as the tumor was unresectable.

After 23 months of imatinib mesylate therapy, the patient was readmitted to our hospital due to relapse of hematochezia. Tumor size had reduced and she was able to undergo radical tumor resection.

The present findings suggest that imatinib mesylate therapy may allow radical tumor resection in cases of unresectable GIST.

Key words : rectal GIST, unresectable case, imatinib mesylate