症 例

術前化学療法中に腫瘍壊死穿通に伴う切迫破裂をきたした胃GISTの1例

堺市立総合医療センター外科

加 藤 一 哉 藤 田 淳 也 三 上 城 太
間 狩 洋 一 中 田 健 大 里 浩 樹

症例は64歳、男性。上腹部の膨満感が持続するため近医を受診。腹部エコー検査にて腹部腫瘍を指摘され当院紹介となった。上部消化管内視鏡検査では残胃の噴門下前壁に多発潰瘍を伴う粘膜下腫瘍を認め、生検結果からGISTと診断された。CTでは左上腹部に長径20cmの腫瘍を認め、周囲臓器への浸潤も疑われた。術前化学療法の方針とし、イマチニブ400mg/day投与を開始した。投与開始19日目のCTでは腫瘍壊死と胃内腔への穿通が認められ、切迫破裂の危険性が高いと判断し緊急手術を施行した。術中所見では腫瘍破裂は確認されなかったが、肝左葉、横隔膜、脾臓、脾尾部との癒着が強くあり、合併切除となった。術後経過は良好で、術後11日目に軽快退院となった。GISTに対する術前化学療法は完全切除につながるため有用と思われるが、重篤な合併症も生じ得るので慎重に経過観察すべきである。

索引用語：消化管間質腫瘍（GIST）、術前化学療法（NAC）、切迫破裂

緒 言

消化管間質腫瘍（gastrointestinal stromal tumor：以下、GIST）は、胃や小腸などに発生する10万人に1-2人と比較的稀な腫瘍である¹⁾。治療方針として、切除可能GISTの第一選択は完全切除である。GISTのサイズが大きく、さらに周囲臓器へ浸潤が疑われる場合、腫瘍縮小を目指す目的での術前化学療法（neoadjuvant chemotherapy：以下、NAC）は、今後増加するものと思われる。われわれは、今回胃GISTのNAC中に腫瘍破裂の危険性が発生し、緊急手術を行った症例を経験したため報告する。

症 例

患者：64歳、男性。

主訴：左上腹部の膨満感。

既往歴：十二指腸潰瘍術後（20歳台、幽門側胃切除、Billroth-II法再建）、高血圧症。

内服薬：シルニジピン10mg。

現病歴：2018年1月頃から左上腹部の疼痛を自覚し始めた。近医で腹部エコー検査を施行され、脾臓と境

界不明瞭な腫瘍を指摘されたため、2018年4月に当院紹介となった。

現症：身長：169cm、体重：53.8kg、Body Mass Index (BMI)：18.75、血圧：130/92mmHg、心拍数：72回/min 整、呼吸数：18回/min、SpO₂：100 % (room air)、体温：36.5℃、腹部：左上腹部に膨隆あり、圧痛も伴う、腹膜刺激徴候はなし。

血液検査：白血球/CRPの軽度上昇とLDHの上昇を認める。その他特記すべき事項なし（Table 1）。

胸腹部造影CT：左上腹部に長径20cmの腫瘍を認め、胃壁と境界不明な部分があるため、胃原発腫瘍を疑う。横断像では肝左葉外側区域への浸潤が疑われ、冠状断像では脾、左副腎、左腎、脾にも直接浸潤が疑われる。その他の臓器や腹壁への浸潤は画像上認めない。肝や肺に明らかな転移所見なし（Fig. 1 左：横断像、右：冠状断像）。

上部消化管内視鏡所見：残胃の噴門下前壁に多発潰瘍を伴う粘膜下腫瘍を認めた（Fig. 2）。

内視鏡下生検病理組織学的所見：核腫大を伴う紡錘形細胞の増生が見られ、Mitosis 3/50HPF (High-Power Field) 認められる。免疫染色ではKIT陽性、SMA陰性、S-100陰性であり、GISTと診断された。

治療経過：胃GIST（cT4, cN0, cM0, Mitotic rate

Table 1 来院時の血液検査所見

WBC	9,290/ μ L	AST	23U/L	尿酸	5.5mg/dL
RBC	416/ μ L	ALT	12U/L	BUN	10.8mg/dL
Hb	12.6g/dL	ALP	272U/L	Cre	0.71mg/dL
PLT	32.7/ μ L	LDH	268U/L	eGFR	85.5
Seg	72%	AMY	59U/L		
Ly	17.7%	CK	33U/L	HbA1c	5.6%
		TP	6.7mg/dL	BS	91mg/dL
PT	91%	Alb	3.7mg/dL	CRP	3.6mg/dL
PT-INR	1.05	Na	136mEq/L		
APTT	30.5秒	K	4.3mEq/L	CEA	2.3ng/ml
		Cl	103mEq/L	CA19-9	<0.6
		Ca	9.1mg/dL		

白血球/CRPの軽度上昇とLDHの上昇を認める。その他特記すべき事項なし。

Fig. 1 来院時の腹部造影CT（左；横断像，右；冠状断像）：左上腹部に胃原発の長径20cmの腫瘍を認める。周囲臓器への直接浸潤の可能性も否定できない。

High, cStage ⅢB) と診断した。長径20cmと大きく周辺臓器（肝，脾，横隔膜）への浸潤も疑われた。安全な腫瘍の完全切除が困難と予想され，イマチニブによるNACで腫瘍縮小させた後に手術する方針とした。患者から上記治療方針のinformed consentを得た後，イマチニブ400mg/dayの投与を開始した。投与翌日から37~38℃の発熱が出現し持続したがその他の自覚症状はなく，自宅で経過観察していた。投与開始後初回の外来（投与後14日目）での血液検査では炎症所見が著明に増悪（WBC：17,170/ μ L，CRP：10.3mg/dL）していることが確認された（Table 2）ため，緊急入院となった。

入院後経過

腹部造影CT：前回CTと比較して胃GISTは軽度縮

小するも，内部にガス像が出現している。腫瘍壊死，胃内腔との交通，腫瘍内感染の可能性も疑われる。広範囲にわたる腫瘍壁に菲薄化も認められた（Fig. 3 左；横断像，右；冠状断像）。

以上の所見から，腫瘍破裂の危険性が極めて高いと判断し緊急手術の方針となった。

手術所見：残胃の前壁原発の腫瘍が左上腹部から正中にかけて存在しており，表面平滑，硬度軟であった。肝外側区の一部，脾尾部，脾，横隔膜への浸潤所見を認めたため合併切除とした。最終術式は開腹残胃全摘術，肝部分切除，脾尾部切除，脾切除，横隔膜部分切除，Roux-en-Y（R-Y）再建となった。手術時間501分，出血2,450ml。腫瘍の術中破裂なし。切除標本では胃壁に穿通部が認められた。断面では腫瘍内部が空洞化し

Table 2 イマチニブ投与後の血液検査所見

WBC	17,170/ μ L	AST	29U/L	尿酸	3.4mg/dL
RBC	366万/ μ L	ALT	37U/L	BUN	12.9mg/dL
Hb	10.9g/dL	ALP	382U/L	Cre	0.74mg/dL
PLT	39.5万/ μ L	LDH	133U/L	eGFR	81.8
Seg	88.3%				
Ly	6.1%				
		TP	5.7mg/dL		
PT	69.3%	Alb	2.5mg/dL	CRP	10.33mg/dL
PT-INR	1.18	Na	136mEq/L		
APTT	30.4秒	K	3.9mEq/L		
		Cl	104mEq/L		
		Ca	8.1mg/dL		

炎症所見が著明に増悪し、栄養指標の低下も見られる。

Fig. 2 上部消化管内視鏡検査所見：残胃の噴門下前壁に多発潰瘍を伴う粘膜下腫瘍を認めた。

ており、腫瘍壁の菲薄化した箇所も認められた (Fig. 4)。

切除標本病理組織学的所見：腫瘍径20cm。一部に胃粘膜を有し、筋層を主体に核腫大を伴う紡錘形細胞の増生を認める。変性や壊死、肉芽状変化が加わって腫瘍細胞の密度が減少している部分も広範囲に見られ、イマチニブの奏効が示唆される。穿通部周囲の組織像では壊死や腫瘍細胞の変性が強く現れていた。また、壊死に陥った部分の周囲の血管には血栓や血管炎様の所見も見られた。Mitosis 5/50HPF 認められる。脾、膵、肝には腫瘍を認めない。横隔膜の筋構造が不明瞭であるが、腫瘍が認められ浸潤を疑う。Modified-Fletcher分類ではhigh riskに該当する。被膜は保たれていた。免疫組織化学染色ではKIT陽性であった (Fig. 5)。

術後経過：合併症なく経過し、術後11日目に退院となった。術後補助化学療法としてイマチニブ400mg/dayを再開し、現在術後15カ月、画像上無再発で経過している。

考 察

GISTに対する術前化学療法 (NAC) は、腫瘍サイズが大きく完全切除が困難なmarginally resectable GISTにおいて最も臨床的意義が期待されている。すなわち、拡大手術により切除は可能であるが術後合併症のriskが大きいと考えられる症例や、必ずしもR0手術 (完全切除) になるとは限らない局所進行GISTの症例などが対象となる。術前イマチニブ療法で腫瘍が縮小することにより被膜を損傷することなく切除できる可能性が高まることから、完全切除率の向上や術後合併症riskの低下が期待できる。また、腫瘍縮小により拡大手術を回避できれば、患者の負担も軽減しQOLの観点からもメリットは大きいと考えられている。本症例でも長径20cmであり周囲臓器への浸潤も疑われたため、同意を得てイマチニブによるNACを行った。投与開始直後の発熱は、タイミングとその他の症状がないことなどからイマチニブの抗腫瘍効果による発熱と判断した。しかし、投与開始2週間で腫瘍の切迫破裂が疑われたため緊急手術となった。病理組織学的には腫瘍内広範囲に壊死部と腫瘍細胞の変性が見られ、穿通部周囲にも腫瘍細胞密度の減少や塊状壊死が見られた。これらはイマチニブの効果と考えられ、NAC開始直後の発熱や切迫破裂、穿通の原因としても強く影響していると考えられる。

GIST診療ガイドライン2014ではNACは臨床試験段階の治療として扱われており、推奨グレードはCと

Fig. 3 イマチニブ投与後の腹部造影CT（左：横断像，右：冠状断像）：胃GISTは軽度縮小するも，内部にガス像が出現している．腫瘍壊死，胃内腔との交通を疑う．

Fig. 4 切除標本肉眼所見

- a 腹側：1 肝外側区，2 横隔膜，3 脾．
- b 背側：4 残胃，5 脾． 穿通部は太矢印で示した．
- c 断面：菲薄化した腫瘍壁（*）．

Fig. 5 切除標本病理組織学的所見（H.E.染色（ $\times 100$ ））：紡錘形細胞が束状に増殖している部位と腫瘍細胞密度が減少し変性／壊死に陥っている部分が混在している．イマチニブの効果が示唆される．

される²⁾．近年，国内外でしばしば臨床試験が行われており，黒川らによると10cmを超える胃GISTに対してイマチニブによるNACを6-9カ月間行くとR0切除できる可能性が上がると報告している³⁾．Wangらは局所進行胃GISTに対してのNACは，中央値4.3カ月で最大効果が得られると報告している⁴⁾．高い奏効率や腫瘍縮小効果も示されつつあり，また高い完全切除率にもつながると報告されている³⁾⁴⁾．今後NACとしてのイマチニブ投与が増えていくものと予想できる．

一方，イマチニブ投与の安全性については，術前か否かにかかわらず過去の症例報告で消化管穿孔や出血がしばしば報告されている^{5)~9)}．しかし，術前投与に

ついで第Ⅱ相試験ではごく少数しか認められていないため、安全性は許容範囲内と結論づけられていることも少なくない。

黒川らの研究ではNACを開始した53人のうち7人が有害事象でイマチニブ投与中止となったが、腫瘍穿通や破裂で緊急手術になった症例はなく、またイマチニブ治療関連死はなかったと報告されている³⁾。しかし、Wangらの報告では食道、胃、小腸、大腸を原発とする局所進行GISTに対してNACが行われた51人中5人で腫瘍破裂や腫瘍壊死、出血が発生した。全例緊急手術を施行しており、死亡例も報告されている。この中で胃原発のGISTは2例含まれており、腫瘍の大きさは18cm/19cmとかなり大きかった。また、NAC開始から0.4カ月/1.8カ月と投与直後に発生していた。その他3例は小腸原発であったが、こちらもサイズはかなり大きく10cm/17.2cm/20cmであった⁴⁾。腫瘍サイズが大きいGIST症例はイマチニブ投与中に急激な腫瘍壊死が起こり、腫瘍破裂や穿孔の危険が高まる可能性がある。

さらに、本症例では内視鏡所見で胃内に多発潰瘍を伴う粘膜病変が存在した。過去の症例報告でイマチニブ術前治療中に胃内穿通をきたした症例では、内視鏡所見で胃内に3型腫瘍様の病変が観察されたとされている⁵⁾。残念ながら第Ⅱ相試験では内視鏡所見の記載がなく、胃内穿通と粘膜病変の因果関係は不明だが、消化管潰瘍が存在するGISTでは穿通・穿孔を注意して経過観察する必要があると考えられる。

本症例は破裂する前に画像所見により診断できたため、緊急手術を行い完全切除が得られた。しかし、胃GISTのNACを行う場合、頻度は高くないが重篤な合併症が存在することを念頭に置く必要があると考える。特に15cmを超えるような腫瘍の大きな症例や内視鏡所見で潰瘍病変が存在する症例などで、注意を要する可能性がある。

結 語

巨大な胃GISTに対するNACは完全切除のため有用と思われるが、稀に出血や穿孔・穿通など重篤な合併症が発生する危険性があり、注意して経過観察する必要がある。特に腫瘍の大きな症例や潰瘍病変が存在する症例などで注意を要する可能性がある。

なお、この投稿の要旨は第80回日本臨床外科学会総会（2018年11月、東京）で発表した。

利益相反：なし

文 献

- 1) 西田俊朗：最近のGIST治療-診療ガイドラインの理解と実践。臨外 2009；64：155-160
- 2) 日本癌治療学会、日本胃癌学会、GIST研究会／編：GIST診療ガイドライン 第3版。金原出版、東京、2014
- 3) Kurokawa Y, Yang HK, Cho H, et al : Phase II study of neoadjuvant imatinib in large gastrointestinal stromal tumours of the stomach. Br J Cancer 2017；117：25-32
- 4) Wang SY, Wu CE, Lai CC, et al : Prospective Evaluation of Neoadjuvant Imatinib Use in Locally Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors : Emphasis on the Optimal Duration of Neoadjuvant Imatinib Use, Safety, and Oncological Outcome. Cancers (Basel) 2019；11：E424
- 5) 栗田信浩、島田光生、岩田 貴他：イマチニブ投与後に腫瘍中心壊死巣が胃内腔と交通した胃原発巨大GISTの1例。日臨外会誌 2009；70：1044-1048
- 6) 奥 隆臣、和賀永里子、住吉徹哉他：メシル酸イマチニブ投与中に腹腔内出血をきたした小腸原発Gastrointestinal Stromal Tumor大網転移の1例。日消誌 2003；100：863-867
- 7) 横山顕礼、大楽尚弘、草野昌男他：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。日消誌 2008；105：1619-1626
- 8) 山野武寿、池田義博、仁科拓也他：メシル酸イマチニブ投与後に十二指腸に穿通した巨大十二指腸gastrointestinal stromal tumorの1例。日消外会誌 2013；46：175-182
- 9) 森 治樹、金岡祐次、前田敦行他：イマチニブ投与中に2回の緊急開腹止血術を行った胃GIST腹膜播種破裂の1例。日臨外会誌 2016；77：1083-1087

A CASE OF GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR (GIST) OF THE STOMACH CAUSING
THREATENED RUPTURE WITH TUMOR NECROSIS AND PENETRATION DURING
NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY

Kazuya KATO, Junya FUJITA, Jota MIKAMI,
Yoichi MAKARI, Ken NAKATA and Hiroki OZATO
Department of Surgery, Sakai City Medical Center

A 64-year-old man presenting with continuous distention of the upper abdomen was referred to our hospital because an abdominal tumor was detected by an abdominal ultrasonography at another hospital. Esophagogastroduodenoscopy showed a submucosal tumor with multiple ulcers at the anterior wall under the cardia of the remnant stomach. A biopsy revealed the diagnosis of gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the stomach. An abdominal CT scan showed a tumor with the longer diameter of 20 cm at the left upper quadrant of abdomen, where infiltration of the tumor into the surrounding organs was suspected. We planned to conduct neoadjuvant chemotherapy and imatinib regimen at a dose of 400 mg/day was started. The following CT scan on the 19th day after the initiation of the regimen revealed necrosis of the tumor and its penetration into the gastric lumen. This situation appeared to entail a greater risk of causing threatened rupture of the tumor, and we performed an emergency operation. Intraoperative findings did not confirm the tumor rupture, but it so firmly adhered with left lobe of the liver, diaphragm, spleen and pancreatic tail that combined resection of them was needed. His postoperative course was uneventful and he was discharged from our hospital on the 11th postoperative day.

Neoadjuvant chemotherapy for GISTs appears to be beneficial for its contribution to a complete resection, however, careful observation is needed because it can also cause serious complications.

Key words : gastrointestinal stromal tumor (GIST), neoadjuvant chemotherapy (NAC), perforation