症 例

イマチニブ長期投与にて無再発も休薬にて再発転移した空腸GISTの1例

名張市立病院外科
福 浦 竜 樹 甲 嶋 一 喜

症例は67歳、男性。10年前に急性腹症として来院し、小腸腫瘍の穿孔の診断下、緊急小腸切除術を施行し、病理組織学的所見にてGISTと診断された。その後、8年間にわたりimatinib 400mg投与を継続し無再発生存となっていた。本人の希望もあり一旦中止したが、その1年後に局所再発と多発肝転移と診断した。通過障害が疑われたため、局所再発部に対して腫瘍切除を行い、肝転移に対しては術後imatinib 400mgを再開した。投与半年後に原因不明の大腸炎を発症し、一旦休薬したところ肝転移は増大した。大腸炎改善後imatinibを減量して再開し2年経過した現在、肝転移は縮小傾向にあり、また特に副作用なく経過している。

索引用語：小腸消化管間質腫瘍，長期生存，再発

はじめに

小腸原発gastrointestinal stromal tumor (以下GIST)は他臓器原発のGISTと比較して予後不良とされ、初回治療後も長期の経過観察が必要であるといわれている。今回われわれは、術後8年imatinib投与によって無再発生存していたが、投与中止1年後に局所再発と多発肝転移をきたした症例を経験した。その後も再手術とimatinibの再投与にて病勢のコントロールが可能な症例であり、長期生存例として興味深いと判断し報告する。

症 例

患者：67歳、男性。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：特記事項なし。

現病歴：突然の左上腹部痛を主訴として近医を受診し、急性腹症として当科へ紹介となった。

来院時の血液検査：白血球が高値を示す以外は特記所見を認めなかった。

腹部CT所見：分葉状の辺縁を有する腫瘍性病変を認め、空腸と連続していると考えられた。また、左横隔膜下に少量のfree airを認め (Fig. 1)、小腸腫瘍の穿孔と診断し直ちに緊急手術を行った。

手術所見：Treitz靱帯より肛門側15cmのところに10×12cm大の腫瘍を認め一部穿孔しており、空腸部分切除術を施行した (Fig. 2)。

摘出標本肉眼所見：断面で腫瘍は分葉状の充実性であったが、一部内腔は壊死しており、空腸と交通していた。

病理検査所見：c-kit (Fig. 3a)、CD34 (Fig. 3b) およびαSMAが陽性を示し、MIB-1 10%、核分裂像が19個/40 HPFで、空腸GISTで高リスクと診断された。

術後、imatinib 400mg/日の投与を開始した。副作用として顔面の浮腫を認める以外は特に異常はなく、術後8年間本人と相談しつつ同薬の投与を継続投与していた。その間、定期的にCTを施行していたが、再発や転移を認めなかった。採血上好酸球数の高値を認める以外は特記事項なかった。本人から副作用としての下痢や全身倦怠感に耐えられなくなってきたこと、金銭的問題などの理由で中止したいと相談され、術後8年目で投与を終了した。その4ヵ月後に突然原因不明の関節痛を発症し、RS3PEと診断され、ステロイド治療を約半年続けた。その間、内科治療が優先されていたため画像診断は施行していなかった。関節痛はほとんど消失し社会生活復帰したところ (休薬後1年)、定期検査として施行したCTとMRIにて空腸GISTの局所再発 (Fig. 4a) と肝転移 (Fig. 4b) が診断された。空腸腫瘍は前回切除部付近に存在し、同部の空腸を圧

Fig. 1 初回手術前CT所見：上部空腸に腫瘍を認め、遊離ガスも認めた。

Fig. 2 初回摘出標本肉眼所見

排していた。肝腫瘍は3箇所認め、空腸GISTの再発と診断した。小腸透視にて消化管の通過障害が疑われたこともあり、外科的治療を行うこととした。

手術所見：空腸腫瘍が前回摘出吻合した箇所の腸間膜内に存在しており、消化管（吻合部）からの発生ではないと判断できたため腫瘍摘出を施行した（Fig. 5）。肝転移については、両葉に存在していることから摘出は断念した。

病理組織学的検査：前回の腫瘍の局所再発として矛盾しないと診断された（Fig. 6a, b）。

術後は一時的に腫瘍摘出付近の小腸の通過障害を認めたものの時間とともに軽快し退院した。その後は本人とも相談の上、imatinib 400mg/日を再開した。投与中は全身倦怠感などの症状を認めるものの、大きな副作用なく経過した。また、肝転移は時間の経過と

Fig. 3 初回病理組織学的検査所見：a：c-kit, ×200. b：CD34, ×200.

a
b

もに縮小していた。しかし、再投与開始1年3カ月目に原因不明の急性左半結腸炎を発症し、絶飲食と輸液にて約2週間後に軽快した。その間約1カ月投薬を中止していたところ、退院時のCTでは肝転移の増大が確認された。さらに、約1カ月の自宅療養後、現在は大腸炎の再燃を危惧してガイドラインに則り、imatinib 300mg/日の減量投与として現在経過観察中である。退院後約1年経過した現在、肝転移は縮小傾向にあり、有害事象なく外来通院中である。

考 察

GISTは消化管間葉系腫瘍であり、平滑筋（肉）腫や神経鞘腫と異なりKIT（c-kit遺伝子産物）やCD34を発現する。小腸GISTは、胃GISTに次いで多く、全GISTの約20-30%を占めている¹⁾。胃GISTと比較すると、管外性に発育することが多く、症状が出現し発見された時には腫瘍径は大きく進行した症例が多く^{2)~4)}、比較的予後不良と言われている⁵⁾。

治療は外科的切除が第一選択である。しかし、術後

Fig. 4 再発時造影MRI所見：a：局所再発部. b：肝転移部. 肝右葉に多発肝転移が疑われた. $\frac{a}{b}$

再発率は高く、50%以上と言われており⁶⁾、多くは術後2年以内に再発するとも言われており、全消化管GISTの中で小腸GISTが最も予後が悪いとされている⁵⁾。一方で、初回手術後10年以上を経過し腹膜播種をきたした症例も散見される³⁾。

再発形式としてリンパ節転移は非常にまれとされている⁵⁾一方で、肝転移が45-65%、腹膜播種が21-41%、肺転移と骨転移が7%と高率に認められており⁷⁾⁸⁾、その後の経過観察が長期にわたり必要であると思われる。岸ら⁶⁾は、10年以上の経過の後に判明した肝転移症例13例を報告しており、定期的診察は3例にのみ、なされていた。

GISTの肝転移治療については、単発かつ初回手術から長期経過した後の肝転移再発にのみ手術療法が適用される⁹⁾。DeMatteoらは初回手術より2年以上経過後に出現した肝転移は、2年未満で再発した症例と比較して肝切除術後の予後は優位に良好であったと報告している¹⁰⁾。しかし、転移が切除不能である場合、あるいは切除術後転移・再発をきたし、かつ切除不能である場合は内科的治療が選択され、メシル酸イマチ

Fig. 5 再手術時摘出標本肉眼所見

Fig. 6 再手術時病理組織学的検査所見：a：c-kit, $\times 400$. b：CD34, $\times 400$. $\frac{a}{b}$

ニブがGISTの標準治療薬として認証されている。その投薬の判断の一つとして悪性度が用いられる。その基準として、腫瘍径5 cm以上・高倍率50視野で5個以上の核分裂像が認められるもの、腫瘍径10 cm以上、あるいは核分裂像が高倍率50視野で10個以上は悪性度が高いとされていて⁹⁾、このような症例は補助化学療法や長期の経過観察が必要とされている¹¹⁾。

最近では補助化学療法に使用して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とも言われている¹²⁾。ただし、病勢コントロールが得られていても、内服中止による再発・再燃があるとの報告もあり (BFR14試験)、有害事象がない限り内服の継続が望まれるところである。補助化学療法を行わない場合でもGIST診療ガイドラインでは、高リスク群では術後3年は4-6カ月毎、5年目までは6カ月毎、その後10年までは1年毎の経過観察が推奨されている。

本症例は、腫瘍径が12 cmで、核分裂像が40視野で19個、さらに穿孔していたことから、悪性度はかなり高く、再発の危険が非常に高いと判断し本剤を8年間継続使用した。結果的に、有害事象が軽微であったため長期投与が可能で再発や転移などを認めなかったものの、中止後1年で再発および転移を認めることとなった。現時点では局所再発に対しては切除でき、肝転移に対してはイマチニブの再投与にて再手術後1年の現在肝転移は縮小傾向にある。また、理由は問わず服用を中止すると比較的早期に転移巣の増大を見たことから、本症は可能な限り投薬の継続を行うとともに慎重な経過観察が必要な疾患であることが再認識された。ただし、内科治療中であっても半年以内にCTを施行していれば、手術が回避された可能性は否定できず反省すべき点であった。本症例については副作用のため減量せざるを得なかったが、それでも病勢をコントロールが可能であることは興味深く思われた。

結 語

今回われわれは、イマチニブの長期投与により無再発生存していた症例に対して休薬により再発した症例を経験した。その後も集学的治療にて病勢をコントロールしている1例を経験したので報告した。

なお、本症例の初回治療時については第73回日本臨床外科学会総会 (2011年11月、東京) において発表した。

利益相反：なし

文 献

- 1) Miettinen M, Majidi M, Lasota J : Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs) : a review. *Eur J Cancer* 2002 ; 38 (suppl 5) : S39-S51
- 2) 高見元敏, 藤田淳也, 塚原康生他 : GISTの臨床取り扱い—胃・腸GISTを中心に。胃と腸 2001 ; 36 : 1147-1156
- 3) 近藤禎見, 中室 誠, 竹田 幹他 : 手術後13年目に腹膜播種, 腹壁転移で再発した小腸GISTの1例. *日臨外会誌* 2008 ; 69 : 572-575
- 4) 藤田淳也, 島野高志, 福島幸男他 : 小腸GISTの診断と治療. *外科* 2001 ; 63 : 1062-1069
- 5) DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al : Two hundred gastrointestinal stromal tumors : recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 2000 ; 231 : 51-58
- 6) 岸雄太郎, 高木慎太郎, 福原崇之他 : 術後11年目に肝転移を認めた十二指腸GISTの1例. *日消誌* 2019 ; 116 : 1030-1038
- 7) Burkill GJC, Badran M, Thoomas JM, et al : Malignant gastrointestinal stromal tumor : distribution, imaging features and pattern of metastatic spread. *Radiology* 2003 ; 226 : 527-532
- 8) 西田俊郎 : GIST治療の最新知見. *癌と化療* 2008 ; 35 : 1639-1644
- 9) 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
- 10) DeMatteo RP, Shah A, Fong Y, et al : Results of hepatic resection for sarcoma metastatic to liver. *Ann Surg* 2001 ; 234 : 540-547
- 11) Hasegawa T, Matsuno Y, Simoda T, et al : Gastrointestinal stromal tumor : consistent CD117 immunostaining for diagnosis and prognostic classification based on tumor size and MIB-1 grade. *Hum Pathol* 2002 ; 33 : 669-676
- 12) DeMatteo RP, Ballman KV, Antonescu CR, et al : Adjuvant imatinib mesylate after resection of localized, primary gastrointestinal stromal tumour : a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009 ; 373 : 1058-1060

A CASE OF JEJUNAL GASTROINTESTINAL STROMAL TUMOR WITH RECURRENCE AND METASTASIS BY DRUG INTERRUPTION AFTER LONG-TERM ADMINISTRATION OF IMATINIB

Tatsuki FUKUURA and Kazuyoshi KOSHIMA

Department of Surgery, Nabari City Hospital

The patient was a 67-year-old man. He had presented to our hospital for acute abdominal disease 10 years previously, and underwent emergency small bowel resection with the diagnosis of perforation of a small intestine tumor. The histopathological diagnosis was gastrointestinal stromal tumor (GIST). Thereafter, he had been recurrence-free with continued imatinib 400 mg administration for 8 years. The administration was once interrupted due to his wish, but one year later he developed local recurrence and multiple liver metastases. Because gastrointestinal obstruction was suspected, the tumor was resected on the local recurrent part, and imatinib 400 mg was resumed after surgery for liver metastases. The liver metastases enlarged when the drug was interrupted for unexplained colitis which occurred after six months of administration. Imatinib administration was resumed with a lessened dose. Now when two years have passed after imatinib resuming, the liver metastases are shrinking without any side effects.

Key words : small intestine gastrointestinal stromal tumor, long-term survival, recurrence