●〈症例〉

イマチニブ開始後に胸膜炎を来した
切除不能食道GISTの1例

河村貴広^{1)*} 浅川剛人¹⁾ 金城美幸¹⁾ 高浦健太¹⁾
 西尾匡史¹⁾ 勝倉暢洋¹⁾ 小橋健一郎¹⁾ 橋口真子¹⁾
 先田信哉¹⁾ 有村明彦¹⁾ 熊谷二郎²⁾ 渡辺 守³⁾

¹⁾横浜市立みなと赤十字病院／消化器内科, ²⁾同／病理部, ³⁾東京医科歯科大学／消化器内科

*Corresponding author: rohitakaf6sonet@yahoo.co.jp

〔Key Words〕食道GIST, 胸膜炎

はじめに

食道GISTは稀な発生部位であるため、イマチニブ投与例の報告は乏しい。今回我々は、切除不能巨大食道GISTに対しイマチニブ投与後に、胸膜炎と膿胸を発症するも著効し20カ月間生存中の1例を経験したため報告する。

症 例

患者：67歳，女性。

主訴：嚥下困難，発熱，咳嗽。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

現病歴：2012年3月上旬より発熱と咳嗽，嚥下困難が出現し，1カ月で5kgの体重減少を認め当院を受診した。

現症：胸部ラ音なし，表在リンパ節触知せず。

血液検査所見：Hb 10.3g/dl, WBC 9,100/ μ l, Plt 66.7×10^3 / μ l, Alb 3.5g/dl, CRP 3.1mg/dl。

CT検査所見：縦隔下部に11×6cmの内部不均一な不整形腫瘍を認め，食道由来と考えられた。大動脈と広く接し浸潤が疑われ，左心房や左肺とも接していた(Fig. 1)。

上部消化管内視鏡：下部食道に突出し内腔を占拠する腫瘍を認め，腫瘍そのものが露出していた(Color 1-a)。

病理組織学的所見：通常の鉗子生検検体で紡錘型腫瘍細胞の増殖を認め，c-kit+, CD34+, Desmin-, α -SMA-, S-100-でGISTと診断した(Color 2)。腫瘍サイズから臨床的悪性と考えられた。

臨床経過：大動脈，左肺，左心房に接する巨大腫瘍で切除不能と判断し，イマチニブ400mg/日の投与を開始した。開始後，軽度の嘔気を認めるのみだったが，投与開始21日目に胸痛と高熱が出現し，22日目には左大量胸水貯留を認め入院した。胸水は黄色非血性

Fig. 1 CT showing a heterogeneous mass in the thoracic cavity, measuring approximately 11 cm in diameter. The mass was adherent to the thoracic aorta, heart, IVC and left lung.

Fig. 2 CT performed three weeks after the start of treatment with imatinib mesylate showing massive pleural effusion. The tumor had rapidly reduced in size, become liquefied and contained gas (arrow).

で混濁し，滲出性であった。胸水培養は陰性で，胸膜炎と診断した。治療開始前と比較すると腫瘍は縮小し，内部は全体に低濃度化し液状化変性と考えられ，ガス像を認めた(Fig. 2)。食道造影では造影剤の食道外への漏出は認めなかった(Fig. 3)。イマチニブにより腫瘍が急速に壊死し胸腔に破綻，壊死物質が漏出し胸膜炎を発症したものと推測された。胸腔ドレナージおよび抗生剤投与を行い改善，投与開始40日目にドレーン抜去し47日目に退院した。しかし，51日目に再び発熱，左胸水も出現したため再入院した。膿性胸水で膿胸と診断，ドレナージと抗生剤投与で改善し，68日目にドレーン抜去した。細菌培養で*Peptostreptococcus micros*などの複数の嫌気性グラム陽性球菌が検出された。イマチニブは奏効していると判断したため，胸膜炎発症時7日間休薬したのみで，その後再開し，膿胸治療中も投与を継続した。以後は再燃なく経過し，投与3カ月目には腫瘍は著明に縮小し，食道内腔の腫瘍も平定化し潰瘍形成した。治療開始12カ月で腫瘍は全体に低濃度化してさらに縮小(Fig. 4-a)，外科的切除も考慮したが，依然として大動脈に広く接し，大動脈や左心房の合併切除と再建，左肺部分切除が必要となる可能性が高く過大侵襲と判断，また胸腔内に破綻しており播種の可能性も考えられ，外科切除はせずにイマチニブの継続を選択した。治療開始18カ月の時点で治療効果は継続し，食道潰瘍は消失し瘢痕化した(Color 1-b)。CT上も腫瘍はさらに縮小傾向が持続していた(Fig. 4-b)。現在，特に自覚症状なくイマチニブを継続し外来通院中である。

Fig. 3 Gastrointestinal X-ray examination at the start of treatment for pleuritis. There was a filling defect in the lower part of the esophagus and no extraluminal leakage was seen.

Fig. 4 CT scan. a : At 12 months, b : At 18 months after the start of treatment with imatinib mesylate. Gradual reduction in the size of the tumor is seen.

考 案

GISTの治療は切除可能例では外科的切除であるが、切除不能例ではチロシンキナーゼ阻害薬であるイマチニブが第一選択である。しかし、イマチニブはその急速で高度な抗腫瘍効果から特異な有害事象を生じることがあり、その代表が腫瘍壊死からの出血や消化管穿孔である。これまでに腹腔内GIST症例でイマチニブ投与開始後早期に腫瘍破綻により腹腔内出血を来し緊急手術を要した症例が複数報告されている¹⁾。食道GISTは消化管GISTの2～5%²⁾とされ稀な発生部位であるため、食道GISTでイマチニブ投与を行った場合の有害事象については報告が乏しい。医中誌で食道GISTで検索すると2013年11月までに111件の報告があるが、大半は切除例の報告で、イマチニブ投与で胸膜炎や胸腔内出血を来した症例報告は1例も認めなかった。イマチニブは浮腫や胸水貯留などの体液貯留の副作用報告はあるものの³⁾、自験例は片側胸水で胸腔ドレナージで改善し、イマチニブ投与を継続したものの再発していないことからイマチニブによる体液貯留や薬剤性胸膜炎とは考えにくい。イマチニブ投与開始後3週目で腫瘍の急速な縮小に伴い胸膜炎を発症しており、急激な腫瘍の変性壊死により壊死物質が胸腔内に漏出したことが胸膜炎の原因と推測される。また、自験例では幸い出血は認めなかったものの、同様の症例で胸腔内出血を来すことも考えられる。切除不能食道GISTでは自験例のようにイマチニブ投与で長期の生

存が得られる可能性があり、また腫瘍縮小後に完全切除が可能となる症例もあると考えられるが、投与開始後に胸膜炎や膿胸、さらには胸腔内出血を発症する可能性があり、重篤な転機をとることも考えられ、留意が必要である。

文 献

- 1) 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. 日本消化器病学会雑誌, 105: 1619–1626, 2008.
- 2) Miettinen M, Majidi M, Lasota J: Pathology and diagnostic criteria of gastrointestinal stromal tumors (GISTs): a review. Eur J Cancer, 38 Suppl5: S39–51, 2002.
- 3) Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD et al: Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. N Engl J Med, 347: 472–480, 2002.
(カラーは p. 4 に掲載)

A patient with esophageal GIST who developed pleuritis after imatinib treatment

Takahiro Kawamura ^{1)*}	Takehito Asakawa ¹⁾
Miyuki Kaneshiro ¹⁾	Kenta Takaura ¹⁾
Masafumi Nishio ¹⁾	Nobuhiro Katsukura ¹⁾
Kenichiro Kohashi ¹⁾	Masako Hashiguchi ¹⁾
Shinya Sakita ¹⁾	Akihiko Arimura ¹⁾
Jiro Kumagai ²⁾	Mamoru Watanabe ³⁾

Esophageal GISTs are rare tumors, accounting for 2%–5% of all GISTs. Imatinib mesylate has been reported to have an excellent effect in patients with unresectable and recurrent esophageal GISTs, however, there are few reports on the adverse effects. We present the first case report of a patient with esophageal GIST who developed pleuritis during treatment with imatinib mesylate. A 67-year-old woman was referred to us with fever, cough and dysphagia. CT showed a large mass in the thoracic cavity. By endoscopic and histopathological examinations, the tumor was diagnosed as an esophageal GIST. Because the tumor was adherent to the thoracic aorta, heart and left lung, it was judged as being unresectable. Oral administration of imatinib mesylate at 400 mg/day was started, however, the patient developed pleuritis after 3 weeks of treatment. It appeared that because the tumor rapidly liquefied and reduced in size during the imatinib treatment, necrotic substances from the tumor were leaking into the thoracic cavity. The patient was treated for the pleuritis while being continued on imatinib mesylate. The pleuritis resolved by two months with drainage and antibiotic treatment. The clinical course after treatment of the pleuritis has been excellent, the patient is symptom-free and the effect of imatinib mesylate has remained sustained for over twelve months.

¹⁾Department of Gastroenterology, ²⁾Department of Pathology, Yokohama City Minato Red Cross Hospital, ³⁾Department of Gastroenterology, Tokyo Medical and Dental University

*Corresponding author: rohitakafd6sonet@yahoo.co.jp