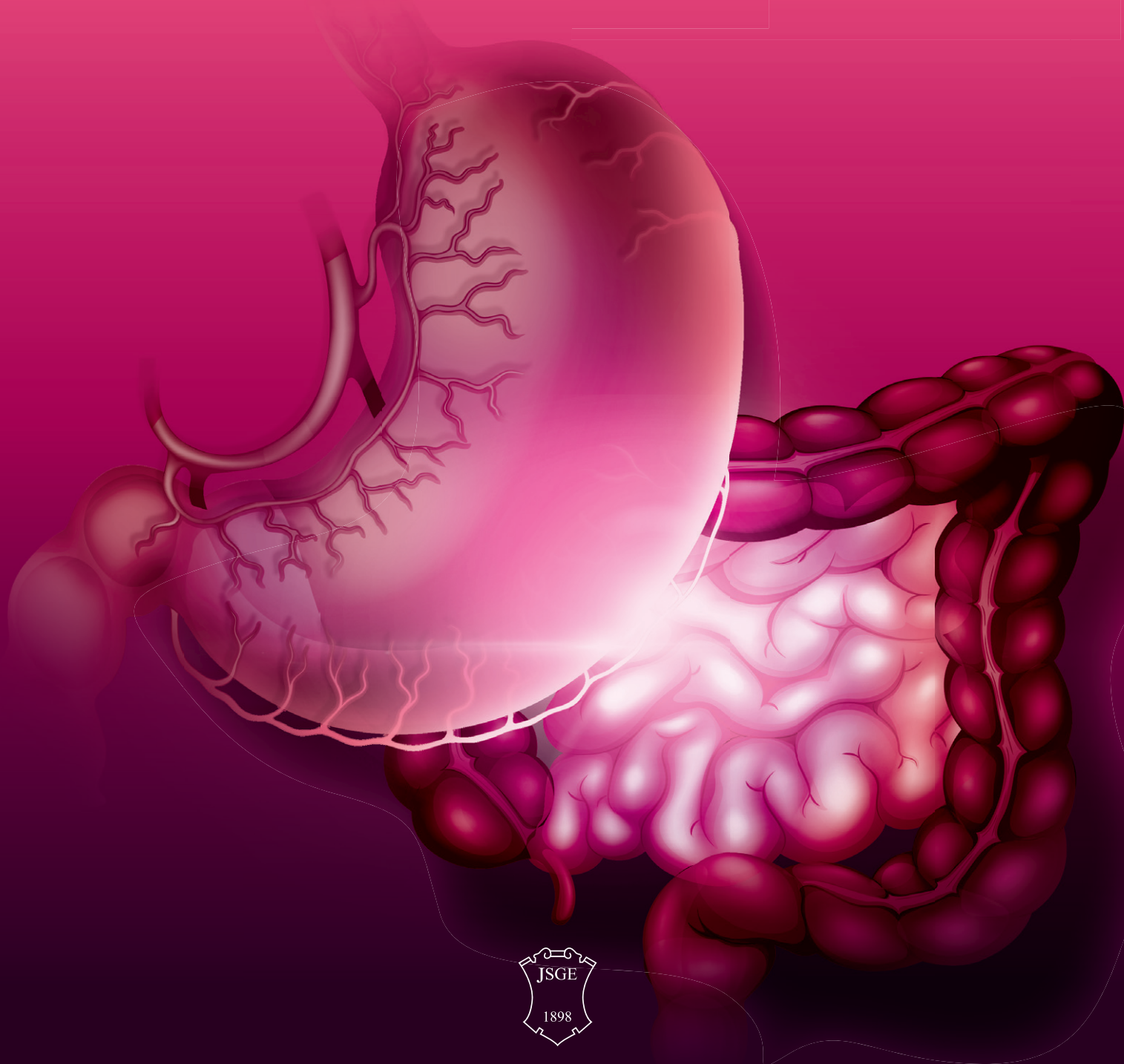


消化器難治癌シリーズ Ⅵ

GIST

(消化管間質腫瘍)



[編集] 一般財団法人 日本消化器病学会

巻頭言

厚生労働省による令和5年の人口動態統計では死因の第1位は悪性新生物で、部位別では肺(19.8%)が1位であるが、2位以下は大腸(13.9%)、膵臓(10.5%)、胃(10.1%)、肝臓(6.0%)、胆道(4.5%)と消化器が続く。食道(2.8%)も加えると、消化器系の悪性新生物は47.8%を占めており、その診療に最前線で携わるのが消化器病専門医である。日本消化器病学会は2024年末で36,343人の会員、23,583人の専門医を擁するサブスペシャリティ領域最大の学会である。そして、対象とする臓器は上部・下部消化管、肝臓、胆道、膵臓と多岐にわたり、大部分の会員はいずれかの臓器を専門としている。しかし、大学病院などの大規模医療機関を除くと、消化器病専門医は専門以外の消化器疾患の診療にも従事せざるを得ない。

消化器難治癌シリーズは、専門医と資格取得前の会員に、専門とする臓器以外の難治癌に関して、最新の知見を紹介する目的で刊行された。下瀬川徹理事長の時代に企画され、2019年に小池和彦理事長に交代後、難治癌対策委員会(担当理事:海野倫明)はまず「膵癌」を刊行し、その後、「胆道癌」(2021年)、「食道癌」(2022年)、「神経内分泌腫瘍(NET, NEC)」(2023年)と続けた。2023年には難治癌対策委員会(担当理事:七島篤志)は構成員が交代し、2024年に「肝細胞癌」を刊行後、2025年のテーマとして「GIST」を選定した。

消化器系の悪性新生物は大部分が上皮細胞に由来する癌である。しかし、消化管は間葉系細胞から発生する腫瘍がまれではなく、その一部は悪性の消化管間質腫瘍(gastrointestinal stromal tumor: GIST)である。GISTは比較的まれな疾患であるが、消化管内視鏡検査では粘膜下腫瘍の発見される頻度は高い。このため粘膜下腫瘍の中からGISTを疑って、超音波内視鏡および超音波内視鏡下組織採取を行う症例を選択する知識と技量は、すべての消化器病専門医に求められている。また、GISTの診断と治療は専門性が高く、消化器病専門医は病理医、外科医、腫瘍内科医、放射線科医と連携する必要がある。これらGISTの特殊性を消化器病専門医、会員に皆さんにご理解いただくために本冊子を刊行する。ガイドライン、マニュアルの簡易版として、本冊子をご利用いただきたい。

2025年4月

一般財団法人日本消化器病学会 理事長／
埼玉医科大学消化器内科・肝臓内科

持田 智



消化器難治癌シリーズ Ⅵ

GIST

(消化管間質腫瘍)

目次

巻頭言	持田 智	3	
I 総論	定義と概要, 特徴	西田 俊朗	6
II 疫学	発生率, 罹患率, リスク要因	菊池 寛利, 竹内 裕也	10
III 検査・診断			
①	病理組織学的特徴と病理学的鑑別診断	廣田 誠一	12
コラム①	症状と徴候から診断へ	小松 嘉人	16
②	内視鏡診断	根引 浩子	17
③	画像診断(CT, MRIなど)	三宅 可奈江, 中本 裕士	19
コラム②	分子遺伝学的特徴: KITやPDGFRA遺伝子異変など	高橋 剛	22
コラム③	鑑別診断	吉田 成人	23
IV 治療			
①	治療の基本	小松 嘉人	24
②	外科治療	櫻谷 美貴子, 比企 直樹	26
③	内視鏡治療	七條 智聖, 上堂 文也	30
④	化学療法	松本 繁巳	33
⑤	高齢者の治療	長島 文夫	37
⑥	手術後のフォローアップ	神田 達夫	39
コラム④	特殊なGIST(遺伝性, AYA世代)	筒井 秀作	41
コラム⑤	患者の教育と支援に役立つ情報	山村 真弘	42
コラム⑥	将来の研究課題・新規治療法の開発	土井 俊彦	44
おわりに	七島 篤志	46	

総論 定義と概要, 特徴

地域医療機能推進機構大阪病院／国立がん研究センター中央病院 西田 俊朗

ポイント

- 臨床的GISTは、消化管に発生する間葉系悪性腫瘍(肉腫)である。病理組織学的なKIT発現とKITあるいはPDGFRAの遺伝子変異はGIST診断のポイントである。
- 切除可能なGISTの治療は外科的完全切除で、切除不能・転移・再発GISTに対してはチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)などによる薬物治療が推奨される。

① はじめに

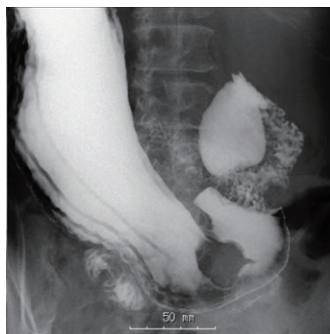
臨床的消化管間質腫瘍(gastrointestinal stromal tumor: GIST)の罹患率は、10万人あたり0.6～2人/年と報告されている。全国がん登録では10万人あたり2人/年程度で、日本では海外と比べ症状のないGISTが多

い。典型的な臨床的GISTの画像を図1に示す。

② GISTの診断に関して

GISTの発症は中高年に多い。この世代の胃や直腸を調べると、数人に1人程度の頻度で顕微鏡的GISTがみ

症例1：60歳代女性
主訴：下血



症例2：50歳代男性
主訴：腹部膨満感

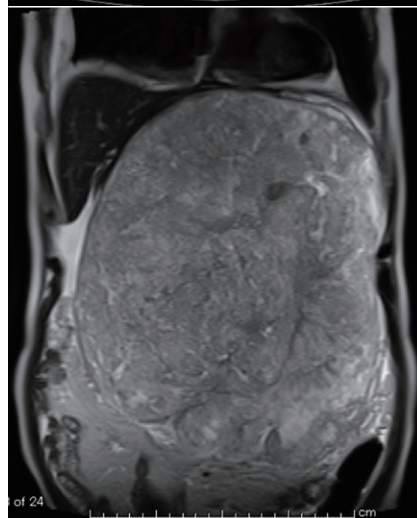
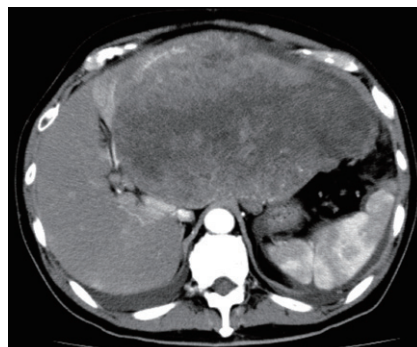


図1 限局性GISTの臨床像

症例1：60歳代女性の胃GIST。下血とそれに伴う貧血を主訴として来院、胃体下部前壁に4cm台のSMTを認める。術後病理組織検査でGISTと診断される。
症例2：50歳代男性の小腸GIST。腹部膨満感を主訴に来院、経皮針生検でKIT陽性GISTを確認し、6ヵ月間のネオアジュバント治療後に完全切除をしている。術後はアジュバント治療を3年行った。

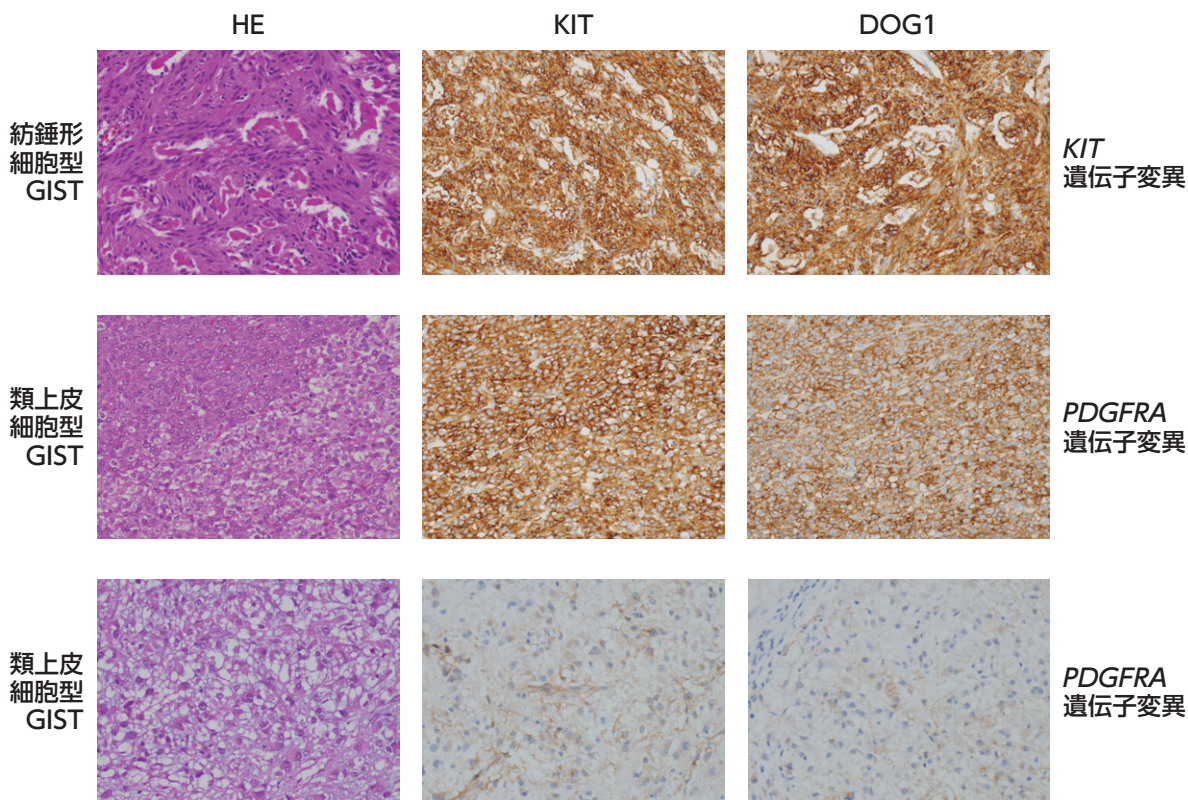


図2 GISTの病理診断

上：KIT遺伝子変異を伴うGISTで紡錘型の腫瘍細胞がKITとDOG1を強発現している。
 中：PDGFRA遺伝子変異を伴うGISTで類上皮型の腫瘍細胞がKITとDOG1を強発現している。
 下：PDGFRA遺伝子変異を伴うGISTで類上皮型の腫瘍細胞でKITとDOG1の発現は弱い。このような場合は、KIT・PDGFRA遺伝子検索を行うことが望ましい。

つかる。また、健診のデータからは、同世代の胃内視鏡検査で、1,000人に1人程度の頻度で数ミリ程度のGISTを疑う粘膜下腫瘍がみつかる¹⁾。本邦の『GIST診療ガイドライン』では、2cm以下の胃GISTでも診断がつけば切除を勧めている。一方、欧州臨床腫瘍学会(European society for medical oncology : ESMO)やNational Comprehensive Cancer Network(NCCN)のガイドラインでは、無症状の胃GISTでは内視鏡的悪性所見(high-risk features)を認めない場合、経過観察も許容している^{2~4)}。無症状の小さな胃GISTがすべて治療対象かは議論が分かれる。

GISTの診断は病理組織診断である。通常、免疫組織染色でKITあるいはDOG1を強く発現している(図2)。ただし、PDGFRA変異を持つ類上皮細胞型GISTの一部でKITが弱陽性のことがある²⁾。KITが弱陽性の場合、KITあるいはPDGFRA遺伝子変異の確認を推奨する。GISTの病理診断では、一般の病理専門医と肉腫を専門とする病理専門医の間の齟齬が日本で4%、海外で10%程度あるとの報告がある⁵⁾。病理診断の相違は、希少癌全般の課題である。

GISTは遺伝子変異で発生する。KIT(80~90%)とPDGFRA(10~5%)以外に、NF1, SDH complex, BRAFなど、さまざまな遺伝子変異で発生し、増殖する。イマチニブなどのチロシンキナーゼ阻害薬(tyrosine kinase inhibitor : TKI)はKITとPDGFRAキナーゼの変異に有効で、PDGFRA D842Vなどの特定の変異やKIT・PDGFRA変異を伴わないGISTに治療効果はない。ESMOやNCCNのガイドラインでは、薬物療法を行う際には遺伝子変異解析を行い、遺伝子変異に応じた薬物を選択することを勧めている(図3)^{1,3,4)}。

③ GIST治療の課題

高リスクGISTと診断されると、完全切除後の再発率は35~40%以上が見込まれる。高リスクGISTには、現在3年間のイマチニブアジュバント治療が標準である。ただし、より長期のアジュバント治療が予後改善に望ましいとなった場合⁵⁾、長期アジュバントのリスク・ベネフィットをどのように評価し、どれだけの期間治療するかは不明である。

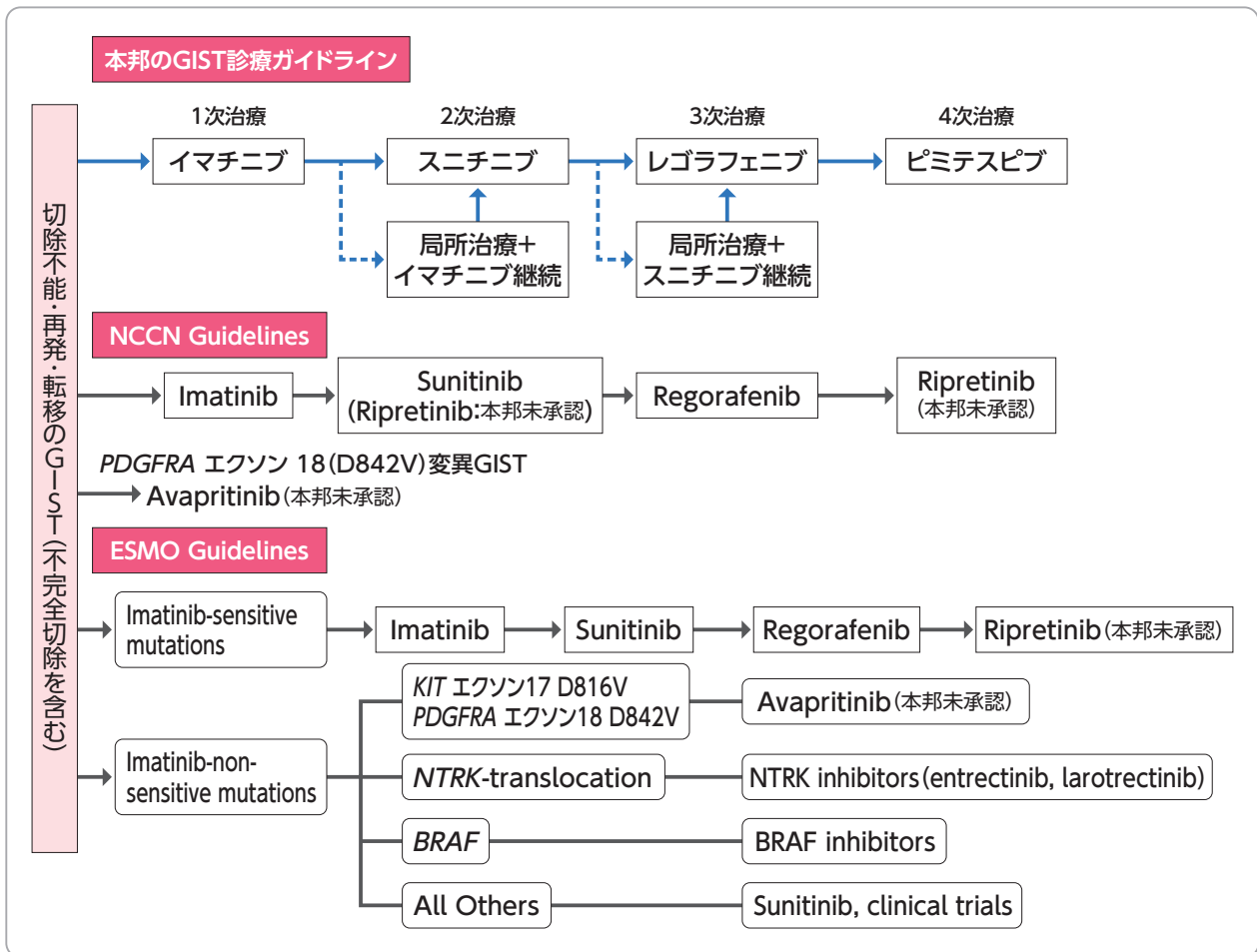


図3 進行再発GISTの治療アルゴリズム

進行再発GISTに対する治療アルゴリズムを示す。上から順に日本のガイドライン, NCCNガイドライン, ESMOガイドライン。4次治療が異なること, ゲノム変異に応じた治療選択が異なることが特徴である。
注: NTRK-fusionを伴う場合は, 日本のガイドラインでもNCCNでも, NTRK阻害薬(エヌトレクチニブ, ラロトレクチニブ)が推奨されている。

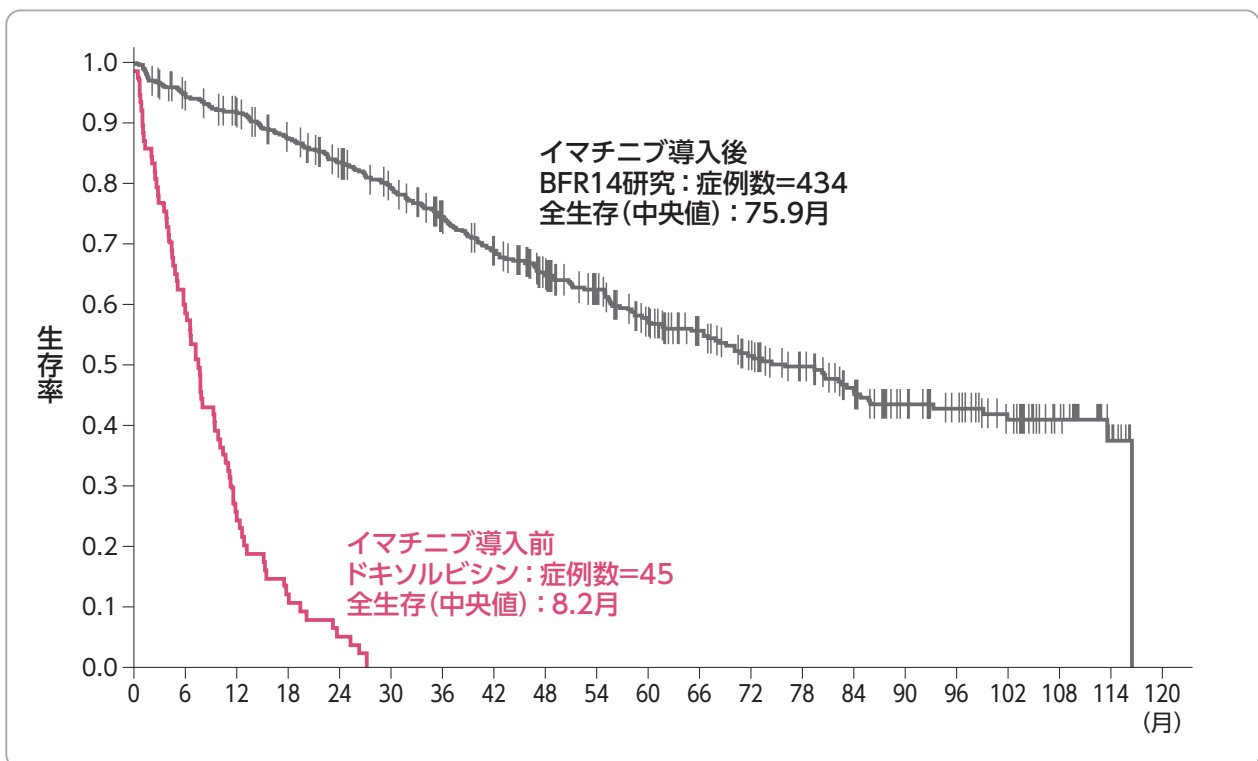


図4 イマチニブ導入前後の転移・再発GIST患者の予後(全生存)

イマチニブ導入前後の転移・再発GISTの全生存(OS)を示す。赤い生存曲線がイマチニブ導入前のドキソルビシンの臨床試験結果, 黒い生存曲線がイマチニブ導入後のフランスで行われた前向きレジストリ研究結果である。

進行・再発GISTの標準治療はイマチニブなどの薬物治療である。効果のある薬物治療の導入で予後は大きく改善した(図4)。薬物治療中の進行・再発GISTに対する外科治療介入に関しては、一部症例で無増悪生存期間(progression free survival : PFS)の延長が認められている。ただ、それがどのような症例で、全生存(overall survival : OS)も延長するのかは不明である。

④ 本邦のGIST治療の課題 —drug loss

以上の課題に加え、日本のGIST診療の最も大きな課題はdrug lossである。すでに海外で保険承認され大変高い効果が確認されているRipretinibやAvapritinibなどが、本邦では保険診療で使用できない。Drug lossは希少癌・希少疾患領域に多く、さまざまな要因が絡むが⁶⁾、早期の対応と改善が求められる⁷⁾。

⚠️ ピットフォール

- 原因遺伝子にはKITやPDGFRA変異以外にSDH遺伝子群、NF1、BRAFなどの変異がある。遺伝子変異はTKIの治療効果と関連するため、治療前に遺伝子変異を確認することが望ましい。

●参考文献

- 1) Blay JY, et al : Nat Rev Dis Primers. 2021 ; 7 : 22.
doi : 10.1038/s41572-021-00254-5.
- 2) 日本癌治療学会編: GIST診療ガイドライン 2022年4月改訂 第4版. 金原出版, 東京, 2022.
- 3) Demetri GD, et al : J Natl Compr Canc Netw. 2010 ; 8 Suppl 2 (02) : S1-S44.
- 4) Casali PG, et al : Ann Oncol. 2022 ; 33 : 20-33.
- 5) Kawai A, et al : Cancer Sci. 2024 ; 115 (8) : 2831-2838.
- 6) Blay JY, et al : Ann Oncol. 2024 ; 35 : 1157-1168.
- 7) 中井清人 : 腫瘍内科. 2024 ; 33 : 425-429.

疫学 発生率, 罹患率, リスク要因

浜松医科大学医学部外科学第二講座 菊池 寛利, 竹内 裕也

ポイント

- GISTの罹患率は人口10万人あたり1～1.5人程度であり, 地域や人種による違いはほとんどない。
- 家族性GISTの報告はまれであり, ほとんどは散発性GISTである。
- 環境要因, 生活歴, 感染症などとの関連はないとされている。
- 胃に最も多く, 次いで十二指腸および小腸, 直腸に好発する。

① 発生率, 罹患率, リスク要因

全消化管腫瘍に占めるGISTの割合は1～2%程度であるが, 消化管間葉系腫瘍のうちGISTの割合が約80%と最も多い^{1,2)}。GISTの年間発生率は, 人口10万人あたり1～1.5人程度とされるが, 調査方法によるバラつきもあり, 真の発生率は不明である。

胃癌に対する胃切除術の切除検体や, 他疾患で亡くなった患者の病理解剖検体において, 腫瘍径数ミリ大の小さなGISTが偶然みつかることが比較的多く, 実際にどの程度のGISTが潜在的に存在し, そのうち臨床的に問題となるGISTがどの程度であるのかは, 正確には

わかっていない³⁻⁶⁾。

GISTの発生頻度や罹患率は世界の地域, 人種, 民族集団間でほとんど差がなく, 男女比も同等で, 環境要因や生活歴, 感染症などとの関連はないとされている^{1,2)}。

② 好発年齢, 発生部位

多くのGISTは50～70歳に発症するが, 小児GISTや若年性GISTも存在する。特徴的なc-kit遺伝子を有する家族性GISTも存在するがまれであり, 大部のGISTは散発性である^{1,2)}。また, Carney-Stratakis症候群など, 多発性原発腫瘍としてGISTが発生することもある

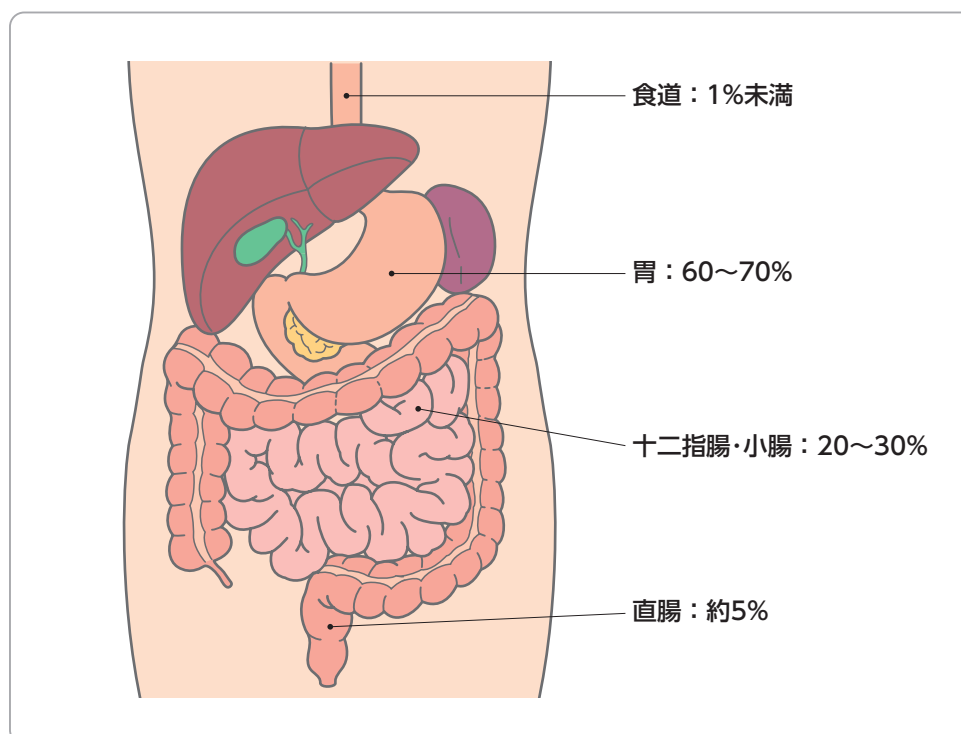


図1 GISTの発生部位

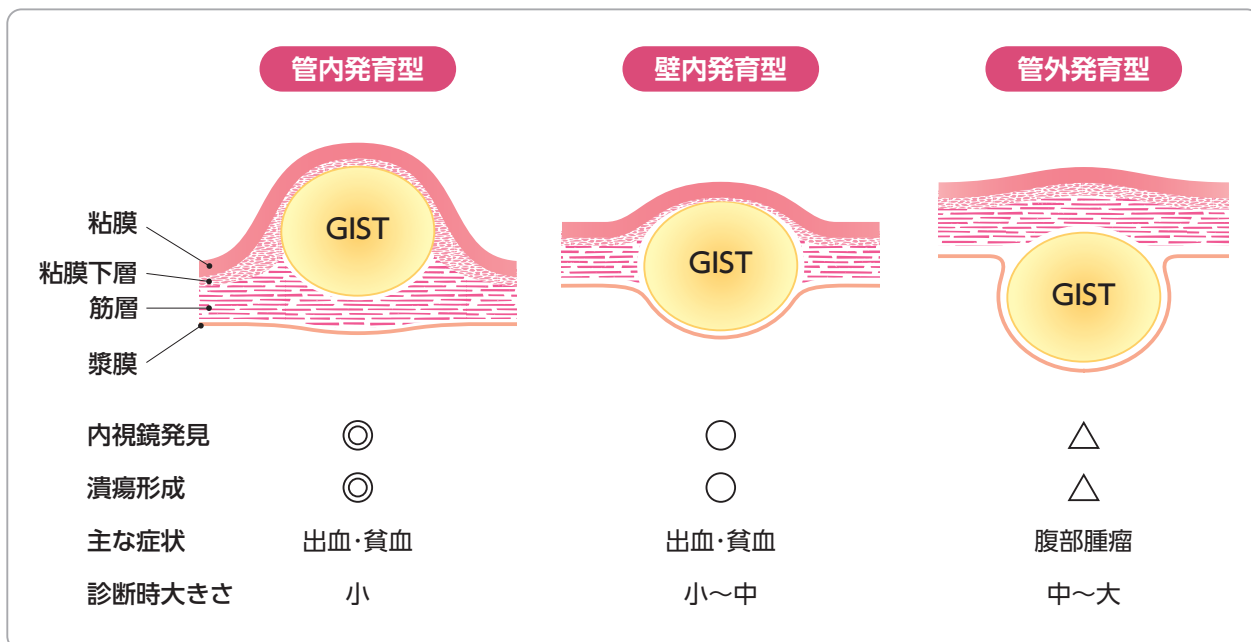


図2 GISTの発育形態と臨床的特徴

が、詳細は別項を参照いただきたい。

GISTは全ての消化管に発生し得るが、胃に最も多く、次いで十二指腸および小腸、直腸に好発する(図1)^{1,2,5,6)}。まれではあるが、大網や腸間膜由来のGISTの報告もある。

③ 発育形態と臨床的特徴

GISTは欧米では有症状で受診し、CTなどの画像検査で発見されることが多いが、胃癌検診が発達した本邦では、上部消化管造影検査や内視鏡検査にて、胃または十二指腸の粘膜下腫瘍として発見されることが比較的多い。GISTを含む粘膜下腫瘍は、発育形態から管内発育型、壁内発育型、管外発育型に分類される(図2)。管内発育型GISTは内視鏡検査で発見されやすく、比較的小さいうちから潰瘍を形成し出血や貧血などの症状を呈しやすいが、管外発育型GISTは検診で発見されにくく症状も出現しにくいいため、管内発育型GISTと比べ大きくなってから診断されることが多い(図2)⁶⁾。

④ 進行度と転移形式

胃GISTの20～25%および小腸GISTの40～50%は診断時に進行性であり、全GISTの10～25%が遠隔転移を有すると推定されている^{1,2)}。

GISTは一般的にリンパ行性転移を生じにくく、一部の若年性GISTなどを除きリンパ節転移はまれであり、血行性の肝転移や肺転移および腹膜播種が遠隔転移として多くみられる。

⚠️ ピットフォール

- GISTは比較的な疾患であり、生活歴や家族歴と関連が低いことから、常に鑑別疾患の1つとして念頭に置く必要がある。
- 管外発育型GISTは消化管造影検査や内視鏡検査で発見しにくいことも多く、他臓器の壁外圧排との鑑別に難渋することもある。管外発育型の粘膜下腫瘍が疑われる際には、腹部エコーやCT検査を考慮すべきである。
- 消化管内視鏡検査などでGISTの疑いのある消化管粘膜下腫瘍を発見した際には、超音波内視鏡などによる局所の評価のみならず、遠隔転移の有無を胸腹部造影CT検査などで確認すべきである。

●参考文献

- 1) Nilsson B, et al: Cancer. 2005; 103: 821-829.
- 2) Blay JY, et al: Nat Rev Dis Primers. 2021; 7: 22.
- 3) Kawanowa K, et al: Hum Pathol. 2006; 37: 1527-1535.
- 4) Agaimy A, et al: Am J Surg Pathol. 2007; 31: 113-120.
- 5) Coe TM, et al: J Gastrointest Surg. 2016; 20: 1132-1140.
- 6) Nishida T, et al: Gastric Cancer. 2016; 19: 3-14.

ポイント

- 紡錘形細胞型GISTではほぼすべての症例でKITがびまん性強陽性を示す。
- 類上皮細胞型GISTのうち、SDH欠損およびc-kit遺伝子変異を持つGISTはKITがびまん性強陽性を示す。
- 類上皮細胞型GISTのうち、PDGFRA遺伝子変異を持つGISTではKITの染色強度はさまざまで、PDGFRA遺伝子検索による変異確認が有用である。
- 診断困難な場合は積極的に専門家へコンサルトする。

① はじめに

GISTは、カハールの介在細胞(interstitial cells of Cajal : ICC)に由来する消化管の間葉系腫瘍であり、その診断のためにはGISTが取り得るさまざまな病理組織像を理解し、その範疇に入る可能性があるかどうかをHE染色標本で見極めることが最初の重要なステップである。GISTとして矛盾しない、またはGISTの可能性があると判断した場合には、KITの免疫染色を施行する必要がある。GISTの大部分はKITがびまん性強陽性を示すが、PDGFRA遺伝子変異を有する一部の類上皮細胞型GIST症例では例外的にKITが部分的にしか弱陽性像を示さないことや、ほぼ陰性となることがあるので注意が必要である。

以下にGISTの病理組織学的な特徴と病理学的に鑑別が必要な腫瘍について概説する。

② 組織形態の特徴

GISTの診断にはGISTとして矛盾しない組織像を呈することが重要であるが、その組織像は比較的多彩である。形態的に紡錘形細胞型と類上皮細胞型、両者の混在するタイプに亜分類され、80%程度が紡錘形細胞型で15～20%が類上皮型相当である。それぞれの病理医の細胞形態の評価が一致するのは難しいが、GISTの診断を確定していく上では、GISTの組織形態を紡錘形細胞型と類上皮細胞型に分けて考えるのが有用である。GISTでは腫瘍細胞の形態学的分類と遺伝子異常別タイプングが深く相関しており、遺伝子異常の詳細は別項に記載されているので、ここでは病理組織形態と遺伝子異常の関係やその特徴について記載する。

紡錘形細胞の密な増殖はGISTとして最も一般的な組織像であり、食道から直腸までのどの部位にも共通す

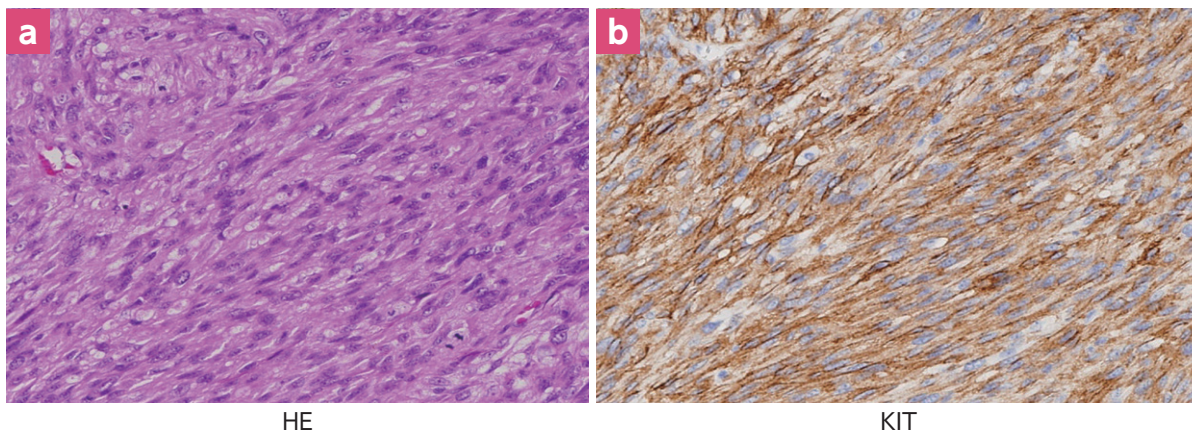


図1 紡錘形細胞型GISTのHE染色像とKIT免疫染色像
細胞密度は高く、KITはびまん性強陽性を示す。

表1 GISTにおける細胞形態と遺伝子変異型(その頻度)・KIT染色像

A. 紡錘形細胞型GIST	
1. <i>c-kit</i> 遺伝子変異GIST (70%)	KITびまん性強陽性
2. <i>NF1</i> 関連GIST (～3%)	KITびまん性強陽性
3. <i>BRAF</i> 変異GIST (～1%)	KITびまん性強陽性
B. 類上皮細胞型GIST	
1. <i>PDGFRA</i> 遺伝子変異GIST (10%)	KIT陰性～中等度陽性(しばしば部分的)
2. <i>SDH</i> 欠失GIST (～5%)	KITびまん性強陽性
3. <i>c-kit</i> 遺伝子変異GIST (～10%)	KITびまん性強陽性

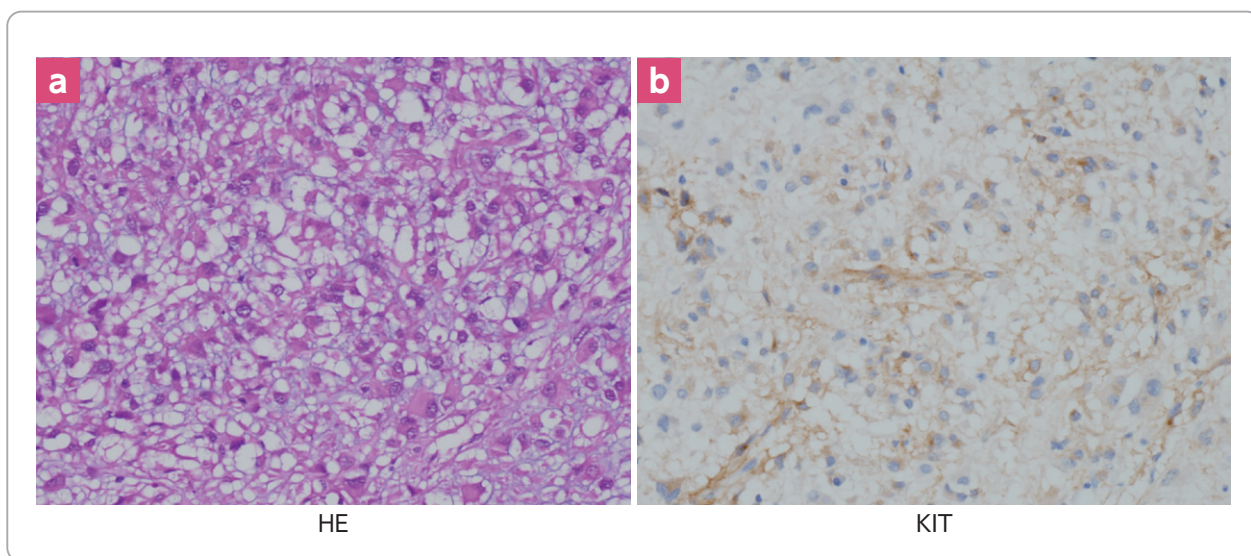


図2 *PDGFRA*遺伝子変異を有する類上皮細胞型GISTのHE染色像とKIT免疫染色像
腫瘍間質に粘液腫様変化を伴い、細胞密度は低く、本例ではKITは弱陽性を示している。

る。このタイプのGISTの約95%は*c-kit*遺伝子に変異を持ち、ほぼ100%の症例でKITがびまん性強陽性を示す(図1a, 1b)。 *c-kit*遺伝子にも*PDGFRA*遺伝子にも変異を持たないGISTのうち、*NF1*遺伝子変異を持つ症例(*NF1*症例)に併発するGISTも紡錘形細胞像を示す。*NF1*に伴ってみられるGISTに関する詳細は別項目を参照されたい。ごくまれにみられる*BRAF*遺伝子変異を持つGISTも紡錘形細胞型を示す。上記のように、紡錘形細胞型GISTはいくつかの病態の混在から成るが、いずれもKITはびまん性強陽性像を示すことから(表1)、GISTの診断に難渋することは少ない。

類上皮細胞型のGISTには、中年・高齢者の胃にみられるタイプと若年者の胃にみられるタイプの特徴的なグループが含まれ、前者のほとんどが*PDGFRA*遺伝子変異を有するグループで、後者がコハク酸脱水素酵素(*SDH*)欠損に伴って発生するグループである。*PDGFRA*遺伝子変異を有するGISTは、組織学的に粘液腫様の間質を持って核が疎に分布することが多いとい

う特徴を有し、KIT免疫染色ではさまざまな染色強度を示すことから(表1, 図2a, 2b)、KITの発現が弱い場合には診断に難渋することがある。類上皮細胞型の腫瘍でKITの免疫染色が明瞭に陽性を示さない場合には、DOG1の免疫染色が有用なことがあるが、*PDGFRA*遺伝子に変異を有するGISTにおいては、DOG1の免疫染色も強陽性像を示さないことが多く、確定診断には*PDGFRA*遺伝子変異を確認することがより有用となる。

同じ類上皮細胞型の像に分類される*SDH*欠損を示すGISTでは、粘液腫様の間質は有さず、腫瘍細胞が密にみられ、免疫染色でKITがびまん性強陽性を示すことから(表1, 図3a, 3b)、その病理学的診断には苦慮しない。*SDH*欠損により*SDHB*の免疫染色が陰性(図3c)を示し、分葉状増殖や胃壁内に多発することがある。*SDH*欠損型の類上皮細胞型GISTの発生を示す Carney Stratakis 症候群やCarney triad については別項を参照されたい。

類上皮細胞型GISTを示すGISTとしては*c-kit*遺伝子変異を有するタイプも含まれ、類上皮細胞型というだ

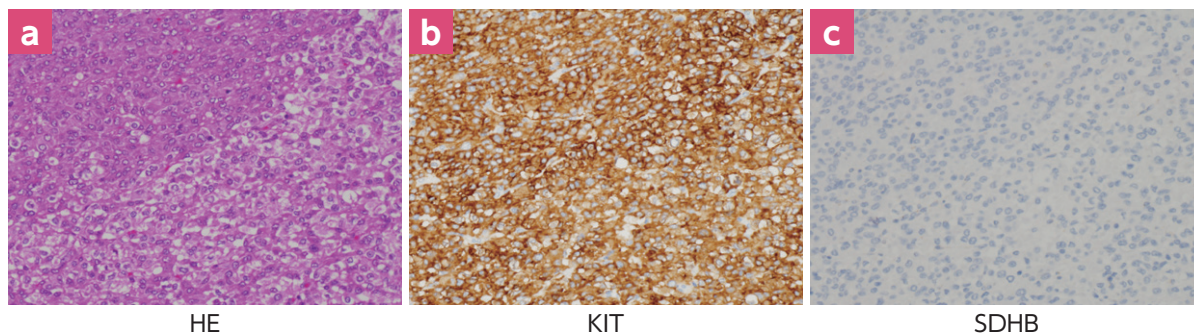


図3 SDH欠損を示す類上皮細胞型GISTのHE染色像とKIT・SDHB免疫染色像
細胞密度は高く、KITはびまん性強陽性を示し、SDHBは陰性を示す。

表2 GISTと病理学的に鑑別が必要な代表的腫瘍型と免疫染色などの特徴像

A. 紡錘形細胞型GIST

1. 平滑筋腫瘍(平滑筋腫・平滑筋肉腫)：KIT(－)，デスミン(+)
2. 神経鞘腫：KIT(－)，S100蛋白(+)
3. デスモイド：KIT(－)， β -cateninが核に(+)，*CTNNB1*遺伝子変異(+)
4. 孤立性線維性腫瘍(SFT)：KIT(－)，CD34(+)，STAT6(+)，NAB2-STAT6 融合遺伝子(+)
5. 炎症性筋線維芽細胞腫瘍(IMT)：KIT(－)，半数でALK(+)
6. 炎症性線維性ポリープ(IFP)：KIT(－)，多くでCD34(+)，*PDGFRA*遺伝子変異(+)

B. 類上皮細胞型GIST

1. PEComa：部分的にKIT(+)のこともあり， α -SMA(+)，Melan A(+)，HMB45(+)，TFE3(+)
2. 神経内分泌腫瘍(NET)：KIT(－)，chromogranin A(+)，synaptophysin(+)，CD56(+)
3. グロームス腫瘍：KIT(－)， α -SMA(+)
4. 悪性黒色腫：KIT(+)，Melan A(+)，HMB45(+)，SOX10(+)，S100蛋白(+)

けで*c-kit*遺伝子変異型のGISTを否定することはできないことに留意する必要がある。このタイプのGISTは予後不良なことが多いことも特徴とされている。このグループのGISTはKITがびまん性強陽性を示すことから(表1)，その病理学的診断には苦慮しない。若年者のGISTとは異なりSDHBは陽性を示す。

③ GISTにおける核分裂像数の評価

GISTの再発リスクを推測する際の評価項目として、腫瘍径や腫瘍発生部位、核分裂像数、腫瘍破裂の有無がしばしば用いられる。なかでも核分裂像数は最も重要な再発予測関連因子と考えられている。核分裂像の認識が病理医間で必ずしも一致しないとの指摘があり、正確な評価が望まれる。また、顕微鏡によって視野の広さが異なることから、単位視野数あたりの核分裂像数を算定しても、同じ面積あたりの核分裂像数を測定したことに注意する必要がある。そ

の解決策として最近では、5mm²あたりに換算して核分裂像数を記載することが推奨されている。

④ 病理学的鑑別診断

紡錘形細胞型GISTとの鑑別が必要な腫瘍(表2)のうち、頻度の高い代表例は平滑筋腫瘍と神経鞘腫である¹⁾。平滑筋腫は好酸性の細胞質が目立ち、核密度が低い特徴を有し、腫瘍細胞はKIT陰性で(内在するマスト細胞やカハールの介在細胞はKIT陽性を示すことから判定には注意を要する)、デスミンがびまん性強陽性を示すことから鑑別が可能である。平滑筋肉腫は細胞密度が高く、腫瘍細胞の細胞質の好酸性も平滑筋腫に比べて顕著ではないことから、HE染色のみでのGISTとの鑑別は必ずしも容易ではなく、免疫染色でKITが陽性を示さず、デスミンや α -SMAが広い範囲で陽性を示すことから鑑別される。神経鞘腫はKITが陰性で、S100蛋白が強陽性を示すことから鑑別される。

その他の鑑別が必要な紡錘形細胞腫瘍としては、頻度は低いがデスマイドや孤立性線維性腫瘍(solitary fibrous tumor : SFT)、炎症性筋線維芽細胞腫瘍(inflammatory myofibroblastic tumor : IMT)、炎症性線維性ポリープ(inflammatory fibroid polyp : IFP)などがある¹⁾。デスマイドでは β -cateninが核に陽性を示し、 β -cateninをコードするCTNNB1遺伝子のexon 3に多くの症例で点変異がみられる。SFTではCD34陽性とともに核のSTAT6陽性像を示し、NAB2-STAT6の融合遺伝子が検出される。IMTの半数ではALKの発現がみられ、ALKのFISHで異常が検出されることがある。IFPではCD34が陽性を示す例があり、PDGFRA遺伝子の変異(特にexon 12)を有することが多く、PDGFRA遺伝子変異を有するGISTとの共通性があるが、組織像が異なるので鑑別は可能と考える。

類上皮細胞型GISTとの鑑別が問題となる腫瘍には、類上皮細胞型のPEComaや神経内分泌腫瘍(NET)、グロームス腫瘍、悪性黒色腫などがある。類上皮細胞型のPEComaは α -SMAなどの平滑筋マーカーとともにHMB45やMelan AといったメラノーママーカーやTFE3などが陽性を示すことが多い。KITが広い範囲で陽性を示すことがあり注意を要する。NETではchromogranin Aやsynaptophysin、CD56といった

神経内分泌マーカーが陽性となることから鑑別される。グロームス腫瘍では α -SMAが陽性を示し、悪性黒色腫ではKITが陽性となることに注意をする必要があるが、Melan AやHMB45、SOX10、S100蛋白が陽性であり、鑑別できる。

特殊な鑑別用抗体での検索や遺伝子変異検索が必要な場合を含め、診断に難渋する症例では専門施設へのコンサルテーションが推奨される。

ピットフォール

- 消化管の紡錘形細胞型間葉系腫瘍でKITがびまん性強陽性でない場合は非GISTを考慮する。
- 消化管の類上皮細胞型間葉系腫瘍でKITがびまん性強陽性を示さない場合はPDGFRA遺伝子変異型GISTも念頭に置く。
- 食道や胃の平滑筋腫内にはKIT陽性のカハールの介在細胞などが豊富に混在することがあるが、腫瘍細胞は陽性ではないことに留意する。

●参考文献

- 1) Hirota S : Transl Gastroenterol Hepatol. 2018 ; 3 : 27.

症状と徴候から診断へ

北海道大学病院腫瘍センター化学療法部・Cancer Board部 小松 嘉人

GISTは消化管に発生するまれな腫瘍で、がんとは異なり粘膜下に形成されるため、内視鏡検査や消化管バリウム検査では早期発見が難しい腫瘍である。何らかの症状や徴候があって検査に移行できることが望まれるが、GISTは初期段階では無症状であることが多く、症状から検査へ結びつくことが少ないのが現状である。腫瘍が増大するにつれて、腹痛、腹部の違和感、吐き気、食欲不振などの症状が現れることがあり、腫瘍が出血を引き起こすと、血便や黒色便がみられることもあるが、これらの症状はほかの消化器疾患と共通しており、GISTの診断が遅れる要因となる。したがって、症状が明確に現れてからでは病勢が進行している可能性が高く、その後の治療が難しくなることがある¹⁾。

早期診断が最も重要であり、さまざまな診断機器を用いることが求められる。COVID-19パンデミックなどの影響で医療機関への受診が遅れるケースも増えており、早期発見がさらに難しくなっている。患者自身が健康状態に敏感になり、必要な検査を自ら受けることが重要で、また医師は患者の訴えに耳を傾け、見逃しやすい症状に注意を払う必要がある。特に中高年層で原因不明の腹部症状や慢性的な貧血がみられる場合、GISTを含む消化管悪性腫瘍の可能性を考慮すべきである。

通常、内視鏡で粘膜下腫瘍が疑われる場合には、生検も兼ねて超音波内視鏡(endoscopic ultrasonography : EUS)が実施される。EUSは腫瘍のサイズや位置、内部構造を詳細に把握でき診断精度を高める重要なツールで、GISTの診断には病理検査が欠かせない。超音波内視鏡下穿刺吸引生検法(endoscopic ultrasonography-fine needle aspiration : EUS-FNA)での吸引生検を実施し、KITやDOG1などの免疫染色検査を確認することで、ほかの腫瘍との鑑別が可能になる。

最近の画像診断技術の進歩、特にCT、MRI、PET-CTはGISTの早期発見に寄与している²⁾。また、AIや機械学習を活用した診断支援ツールの導入が進んでおり、患者の症状や検査結果からGISTの可能性を迅速に評価することが期待されている³⁾。

GISTの診断・治療には外科医、消化器内科医、腫瘍内科医、放射線科医、メディカルスタッフなど多職種との連携が必要である。一般医は患者を適切な専門医へ紹介し、早期治療につなげる役割を果たすことが求められている。

●参考文献

- 1) がん情報サービス GIST
<https://ganjoho.jp/public/cancer/gist/index.html#anchor1>
- 2) Zhou Z, et al : Quant Imaging Med Surg 2021 ; 11 : 2453-2464.
- 3) Minoda Y, et al : J Gastroenterol 2020 ; 55 : 1119-1126.

検査・診断 ②内視鏡診断

大阪市立総合医療センター消化器内科 根引 浩子

ポイント

- GISTは、検診などの内視鏡検査で偶然発見されることが多い。
- 内視鏡検査で上皮下腫瘍をみつけた場合、EUSの施行が望ましい。
- GISTの診断には病理組織診断が必要であり、EUS-TAが有用である。

① はじめに

GISTは多くの場合、初期症状がみられないため、検診や他の消化器症状の検査中に偶然発見されるケースが一般的である。本稿では、GISTの内視鏡所見、超音波内視鏡(endoscopic ultrasonography：EUS)所見、さらに超音波内視鏡下組織採取(EUS-guided tissue acquisition：EUS-TA)について解説する。

② 内視鏡所見

通常内視鏡観察では、GISTは多くの場合、上皮下腫瘍として確認される。すなわち、表面粘膜が正常で、腫瘍は立ち上がりがなだらかであり、bridging fold(架橋様ヒダ)を伴う場合がある。

診断時に最初に行うべきは、壁外性圧排の除外である¹⁾。胃体上部から穹窿部では肝臓や脾臓、胃体部では脾臓や腸管による圧排が起こりやすい。蠕動や呼吸性変動、あるいは送気量の調節による胃壁と隆起の動きの違いを観察することで鑑別できることが多い。

GISTの特徴として、以下があげられる。

- 鉗子で圧迫すると硬く、cushion signが陰性である。cushion signが陽性の場合、脂肪腫、粘膜下

嚢胞、血管腫、リンパ管腫などの他の上皮下腫瘍が考えられる。

- 潰瘍形成はまれであるが、中心部が潰瘍化していることがある。この場合、悪性の可能性が考えられる²⁾。
- GISTの発生部位の頻度：胃(60～70%)、小腸(25～35%)、大腸(5%)、食道(2%未満)³⁾。
- 上皮下腫瘍に占めるGISTの割合は食道では0～25%、胃では30～50%、十二指腸を含む小腸で30%、大腸で7%^{4,5)}。

また、胃では胃体部に多いことが知られており⁶⁾、こうした好発部位の知識が診断の手助けとなる。腫瘍の内部構造を評価するには通常内視鏡だけでは不十分なため、EUSによる精査が必要である。

③ EUS診断

通常内視鏡で上皮下腫瘍が疑われた場合、EUSが診断に有用である。EUSでは、消化管壁を基本的に5層構造として描出できる(図1)。EUSで観察すれば、壁外性圧排の鑑別は容易である。EUS像による上皮下腫瘍の鑑別点を表に示す。GISTは第4層(固有筋層)に連続する境界明瞭な低エコー腫瘍として描出される(図2)。

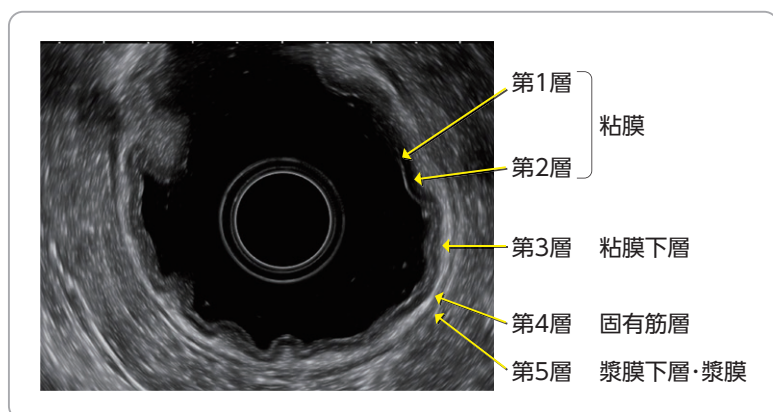
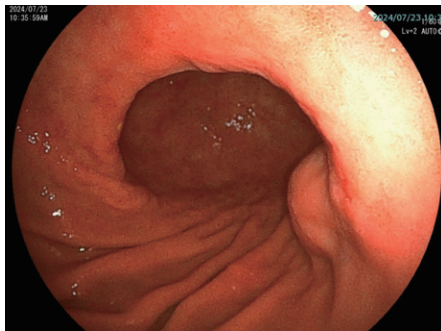


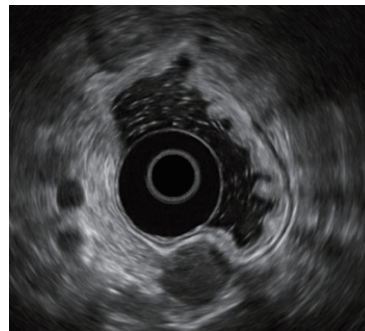
図1 EUSによる胃壁の5層構造

表 EUSによる上皮下腫瘍の鑑別

診断名	主座	エコーレベル	輪郭
粘膜下嚢胞	第3層	無エコー	明瞭
神経内分泌腫瘍	第2層深層～第3層	低エコー	明瞭
悪性リンパ腫	第2層	低エコー	明瞭または不明瞭
顆粒細胞腫	第2～3層	低エコー	明瞭
脂肪腫	第3層	高エコー	明瞭
迷入脾	第3層	やや低エコー	不明瞭
GIST	第4層	低エコー	明瞭
平滑筋腫	第4層	低エコー	明瞭
神経鞘腫	第4層	低エコー	明瞭

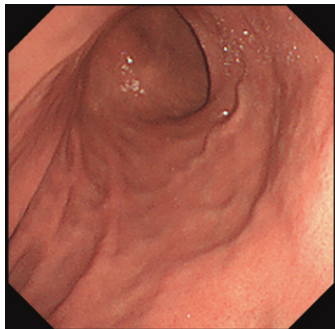


GISTの通常内視鏡像

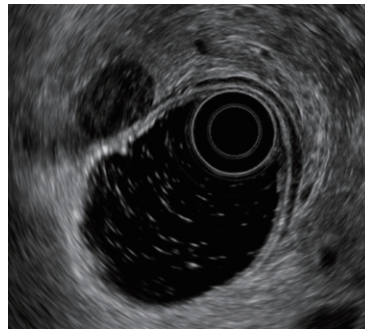


GISTのEUS像

図2 GISTの内視鏡像、EUS像



通常内視鏡では胃体下部前壁に隆起性病変として観察されない。



EUSでは第4層に連続し、壁外に発育する低エコー腫瘤を認める。

図3 壁外発育型のGIST

通常内視鏡では隆起性病変として観察されないが、EUSでは第4層に連続し、壁外に発育する低エコー腫瘤を認める。

ただし、第4層に連続する低エコー腫瘤には平滑筋種・神経鞘腫も含まれるため、EUS像だけではGISTの確定診断は困難である。したがって、GISTの確定診断にはEUS-TAなどによる病理組織診断が必要となる。

さらに、壁外発育優位で内腔に隆起を伴わないGISTも存在する。この場合、通常内視鏡では確認できないことがあり、CTや腹部エコーで偶然発見されることが少なくない。通常内視鏡で確認できない場合でも、EUSによる診断が可能である(図3)。

④ EUS-TA

上皮下腫瘍の組織採取手段としては、通常生検・ボーリング生検・粘膜切開生検・EUS-TAがある。潰瘍が形成されていればその部位からの生検が可能であるが、潰瘍がない場合、通常生検での腫瘍組織の採取は困難である。ボーリング生検でも組織採取率は潰瘍がなければ5%と低い⁷⁾。

EUS-TAは、EUS観察下で25～19Gの穿刺針を用いて腫瘍内から組織を採取する方法で、GISTの診断に有用である。GISTの病理診断には、細胞の形態のみでなく、c-kitなどの免疫染色が求められるため、十分な検体量の採取が重要である。穿刺針は太いほど検体量を

多く採取できるが、穿刺性能が低下するため、適切なバランスが必要である。最近ではフランシーン型ENB針が開発され、FNA針よりも高い診断能を持つとされている⁸⁾。

GISTは被膜を破ると播種の危険性があるため、慎重な穿刺が必要である。特に壁外発育優位のGISTでは胃壁外を穿刺経路に含まないように注意が必要であり、また腫瘍を貫通させないことが重要である。

⚠️ ピットフォール

- 壁外発育優位で内腔に隆起を持たないGISTは通常内視鏡では確認できない場合がある。
- 確定診断には通常内視鏡やEUS画像のみでは不十分で、組織診断が必須。
- EUS-TA時、GISTの被膜を破らないよう慎重に操作する必要がある。

●参考文献

- 1) Rösch T, et al: Scand J Gastroenterol. 2002; 37: 856-862.
- 2) 日本癌治療学会編: GIST診療ガイドライン 2022年4月改訂 第4版. 金原出版. 東京, 2022.
- 3) Miettinen M, et al: Eur J Cancer. 2002; 38: S39-51.
- 4) Miettinen M, et al: Am J Surg Pathol. 2000; 24: 211-222.
- 5) 二村 聡: 胃と腸. 2017; 52: 1261-1269.
- 6) 岩上裕吉, 他: 胃と腸. 2020; 55: 584-592.
- 7) 後藤由夫, 他: 内視鏡治療手技の実際 改訂版. 医薬ジャーナル社, 1999.
- 8) Facciorusso A, et al: Gastrointest Endosc. 2020; 91: 14-22.

検査・診断 ③画像診断(CT, MRIなど)

京都大学大学院医学研究科高度医用画像学講座 三宅 可奈江

京都大学大学院医学研究科放射線医学講座 (画像診断学・核医学) 中本 裕士

ポイント

- 消化管粘膜下腫瘍の診断には病理学的検査が必須であるが、画像診断は手術計画、治療方針の決定に重要な役割を果たす。
- GISTの転移様式として肝転移、腹膜播種が多く、造影CTは上腹部から骨盤を含む必要がある。肝転移の評価にはダイナミック撮像が推奨される。
- イマチニブに反応しても腫瘍サイズが縮小しないことがあり、造影CTでの腫瘍の濃度変化や¹⁸F-FDG PET/CTでの集積の変化が参考になる。

① はじめに

GISTにおける画像診断は、局在・質的診断、病期診断、再病期診断、治療効果判定などに使用されており、治療方針の決定において重要な役割を果たす。各種画像検査の中で最も重要なのは造影CTであり、MRI、¹⁸F-FDG PET(¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography)/CTが補助的に用いられている。本稿では、GISTの画像所見、転移診断、および治療効果判定の3項目について概説する。



図1 壁外発育型のGIST

造影CT冠状断にて、胃角部に腔内外に突出する境界明瞭な球形の腫瘍性病変(矢頭)を認め、粘膜下腫瘍が示唆される。手術が施行され、c-kit陽性GIST(3cm、核分裂像数0/50HPF)、Fletcher/NIH分類低リスク、Miettinen/AFIP分類超低リスクであった。

② 画像所見

GISTは消化管のどの部位にもできるが、多いのは胃60%、続いて小腸30%である。十二指腸および直腸は少なく、食道および結腸・虫垂は少数の報告があるのみである。ほとんどの例で消化管の固有筋層と連続し、粘膜下腫瘍の形態をとる。まれに腸間膜や後腹膜などの消化管以外の部位にも生じる。

『GIST診療ガイドライン』¹⁾によれば、内視鏡で粘膜下腫瘍として発見され、GISTを含む間葉系腫瘍が疑われる時には、腫瘍径2cm未満で悪性所見(潰瘍形成、辺縁不整、増大)がなければ、年1～2回の経過観察でよいとされる。しかし、腫瘍径2cmを超える場合は、CT、超音波内視鏡(endoscopic ultrasonography: EUS)、超音波内視鏡下穿刺吸引生検法(endoscopic ultrasonography - fine needle aspiration: EUS-FNA)などによる精査が必要となり、腫瘍径5cm以上、悪性所見、有症状例、すでに生検でGISTと診断されている場合は手術を前提とした病期診断を行う。

CTでは、経静脈性造影剤の使用を基本とする。造影をすることで、腫瘍性状や血管との関係性を評価できるようになり、各臓器との良好なコントラストが得られる。海外では経口造影剤もしばしば併用される。

画像による粘膜下腫瘍の鑑別は難しく、確定診断と悪性度・リスク判定には病理学的検査が必須である。しかしながら、画像は少なからず診断に有用な付加的情報を与え、手術計画を立てる上でも重要な役割を果たす。

GISTの一般的なCT所見は、比較的境界明瞭な消化管腫瘍で、管腔内あるいは管区外に突出する(図1)。消化管との連続性は、CTの多断面を用いると評価しや

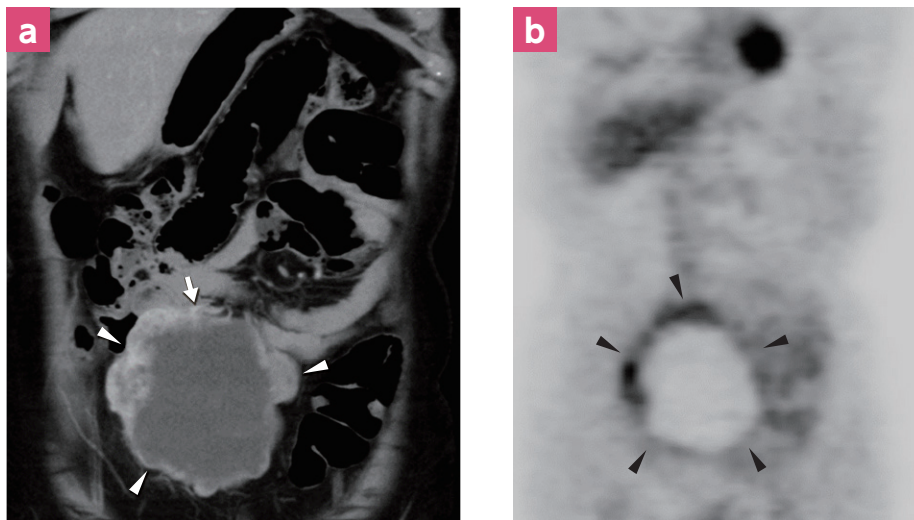


図2 空腸原発GIST

- a: ダイナミック造影CT早期相冠状断にて、腸間膜に内部嚢胞状ないし壊死状の粗大腫瘍を認める(矢頭)。上腸間膜動脈(矢印)が流入し、壁側の充実成分は早期濃染を呈す。
- b: ^{18}F -FDG PET冠状断では辺縁に高集積を伴うリング状集積を呈す(矢頭)。明らかな転移・播種はみられなかった。手術が施行され、空腸に連続するc-kit陽性GIST(13cm, 核分裂像数 $<5/50$ HPF)で、Fletcher/NIH分類、Miettinen/AFIP分類とも高リスクであった。約2年半後に肝転移にて再発(図3に提示)。

すい。基本的には充実性腫瘍であるが、大きくなるにつれて出血・壊死・変性を伴って内部不均一となりやすく、嚢胞状を呈する場合もある(図2a)。このような腫瘍は壁が脆弱で腫瘍破裂・播種を生じやすく、手術時の取り扱いにも注意が必要である。まれに多発あるいは多結節状を呈することがあり、多発型のGISTとしてSDH(succinate dehydrogenase)欠損型GISTやNF1(neurofibromatosis type 1)関連GISTなどが知られる。

GISTの悪性度を推定するにあたり、発生部位とサイズは重要である。小腸・大腸由来は胃由来より悪性度が高い。境界不明瞭、潰瘍形成、不均一な造影増強効果、周囲組織への浸潤なども悪性でみられやすい所見である^{2,3)}(図2a)。 ^{18}F -FDG PET/CTでは、悪性度とFDGの集積程度に有意な関連があることがいくつかの論文で報告されている⁴⁾。ただし、高度の出血・壊死で充実成分の少ない嚢胞化腫瘍を呈すると逆に集積が乏しくなることにも注意が必要である。また、リング状の集積パターンが悪性度や予後に関連することも報告されている⁵⁾(図2b)。

③ 転移診断

GISTでは肝転移、腹膜播種が最も一般的な転移様式である。リンパ節転移はまれであるが、イマチニブ耐性で知られるSDH欠損型GISTでは高頻度にみられるとされる。肺、骨、その他の腹部外への転移は、進行例で

認められる程度である。腹膜播種は、腹水を伴うことがほとんどない。

転移診断には、CT、特に造影CTが基本であり、診断に迷う場合にMRIも使われる。『GIST診療ガイドライン』¹⁾ではGIST患者の病期診断や再発診断において、CT、MRIは強い推奨と位置づけている。肝転移・腹膜播種の評価ができるようCTの撮像範囲は、上腹部から骨盤まで含む必要がある。肝転移を評価する場合は、造影前・動脈相・門脈相・遅延相を含むダイナミック撮像が推奨される(図3)。MRIは撮像時間が長く、蠕動運動のある消化管の精査には限界があるが、高いコントラスト分解能をもち、特に肝転移や骨盤部病変の描出に優れる。 ^{18}F -FDG PET/CTも、病期診断・再病期診断目的に保険診療として実施することができる。 ^{18}F -FDG PET/CTは、空間分解能の低さから小病変への感度は限定的でCTを有意に超える診断成績は示されていないが、ときに予期せぬ遠隔転移や腹膜播種がみつかり、また腫瘍の質的な追加情報を得られる場合がある。

④ 薬物療法の治療効果判定

固形腫瘍の治療効果判定には一般に腫瘍のサイズ変化を指標とするRECIST1.1⁶⁾が使用されるが、イマチニブなどの分子標的薬の評価では、RECISTでの評価が難しいことが知られている。分子標的薬に反応しても、特に治療開始早期は腫瘍サイズが変化しないことがし

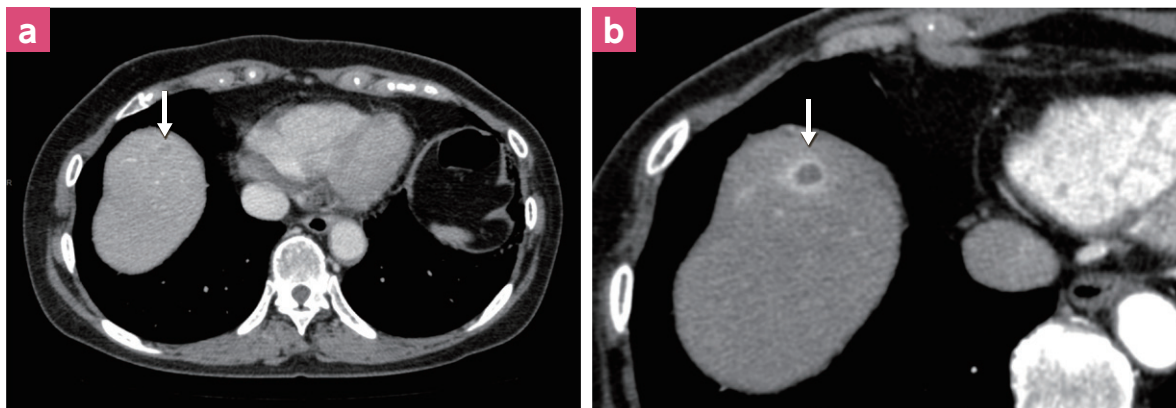


図3 GIST由来の肝転移

- a: 空腸原発GIST(図2)術後の定期フォローの造影CT(平衡相)にて、肝S8ドーム下に新規の結節が指摘された。背景肝とのコントラストに乏しく、注意深く観察しないと見落としかねない些細な所見である。
- b: 精査のためダイナミック造影CTが実施され、結節は動脈相で明瞭なリング状造影効果として描出された。肝転移の評価におけるダイナミック撮像の優位性が示唆される。手術にてGISTの肝転移と診断された。

表 Choiらが提唱するCTによる治療効果判定

判定	定義
完全奏功(CR)	すべての病変が消失し、新出病変がない
部分奏功(PR)	腫瘍径*が10%以上の減少または腫瘍のCT値が15%以上の低下を示し、新出病変がなく、計測困難な病変にも明らかな進行がない
安定(SD)	CR・PR・PDの基準を満たさず、腫瘍の進行によると思われる症状の悪化がない
進行(PD)	次のいずれかの所見を示す ・腫瘍径*の10%以上の増加があり、腫瘍のCT値の変化がPRの定義を満たさない ・新出病変 ・新たな壁在結節の出現、または既にあった壁在結節の径が増加が見られる

*RECISTと同様に標的病変の直径の合計で判定する

Choi H, et al: J Clin Oncol. 2007; 25: 1753-1759.より引用改変

ばしばある。一方で、治療効果が嚢胞化や血流低下として現れる場合があり、造影CTでのCT値の低下が参考になり得る。Choiらは、腫瘍のサイズ変化に加えてCT値の変化を考慮した治療判定法を提唱している(表)⁷⁾。GISTのCT所見は、治療開始1~2ヵ月で急速に変化することが多い。『GIST診療ガイドライン』¹⁾では、CTの検査間隔として、治療開始後は1~2ヵ月ごと、その後定常状態では3~6ヵ月ごと、再発を疑う所見を認めた場合は1~2ヵ月ごとを提唱している。

糖代謝を反映した¹⁸F-FDG PET/CTは、薬物療法により生じた代謝・血流の変化を鋭敏に反映し、一般にCTなどの形態学的に腫瘍が縮小するタイミングよりも早期に薬物療法の効果を検知することができるため、治療効果判定において有用な画像検査と考えられている。ただし、すべてのGISTでFDGの高集積がみられるわけではなく、治療効果判定としてPET/CTを使用するには、予め治療前に検査を行い腫瘍に有意な集積がある

ことを確認しておく必要がある。残念ながら本邦では治療効果判定における¹⁸F-FDG PET/CTの保険適用は、2024年現在認められていない。

⑤ おわりに

GISTにおける画像診断は、造影CTを中心に行われ、MRIや¹⁸F-FDG PET/CTは補助的検査法として利用される。GISTの特徴を理解して、それぞれの画像診断検査を有意義に活用することが大切である。

●参考文献

- 1) 日本癌治療学会編: GIST診療ガイドライン 2022年4月改訂 第4版. 金原出版. 東京, 2022.
- 2) Tateishi U, et al: J Comput Assist Tomogr. 2003; 27: 792-798.
- 3) Kim HC, et al: AJR Am J Roentgenol. 2004; 183: 893-898.
- 4) Kim SJ, et al: J Gastroenterol Hepatol. 2018; 33: 576-582.
- 5) Miyake KK, et al: Eur Radiol. 2016; 26: 4664-4674.
- 6) Eisenhauer EA, et al: Eur J Cancer. 2009; 45: 228-247.
- 7) Choi H, et al: J Clin Oncol. 2007; 25: 1753-1759.

分子遺伝学的特徴:KITやPDGFRA遺伝子異変など

大阪大学大学院 医学系研究科 外科学講座消化器外科学 高橋 剛

ポイント

- GISTの発生には、いくつかの遺伝子変異が関与している。その代表的なものが、KIT遺伝子とPDGFRA遺伝子の機能獲得型変異である。
- 遺伝子変異は、GISTの病態や治療選択において重要な意味を持つ。

①GISTの遺伝子異常の概要

GISTの80~85%でKIT遺伝子変異が、約10%でPDGFRA遺伝子変異が確認されている。これらの変異は基本的に排他的で、同一の腫瘍内に複数の遺伝子異常がみられることは稀である。また、NF-1遺伝子やSDH遺伝子群、BRAF遺伝子の変異を伴うGISTは全体ではごく少数にとどまる^{1,2)} (図1)。

各遺伝子変異は、発生部位や病理像、悪性度に影響を及ぼす。たとえば、KIT遺伝子変異は胃や小腸などさまざまな部位でみられ、PDGFRA遺伝子変異は主に胃に発生する類上皮型GISTと関連が深い。

②分子標的治療薬の進展と課題

イマチニブは、これらの遺伝子異常に基づいて開発された分子標的治療薬であり、分子標的薬の成功モデルとされている。イマチニブはKITおよびPDGFRAのATP結合部位を競合的に阻害することで、腫瘍増殖を抑制する。特にKIT遺伝子変異を持つGISTの多くで高い治療効果を示している³⁾。

しかし、すべての遺伝子変異がイマチニブに感受性を示すわけではない。例えば、PDGFRA遺伝子D842V変異を持つGISTでは、イマチニブの効果はほぼ認められない。また、治療効果を発揮した場合でも、

治療開始後2年で半数の症例で耐性が生じることが課題とされている。この耐性は、KIT遺伝子に二次変異が生じることで、KITの立体構造が変化することが原因とされている。

③遺伝子異常の詳細

KIT遺伝子では、Exon 11の変異が最も一般的で、予後良好なタイプから予後不良とされる欠失型変異まで多様なサブタイプがある。Exon 9変異は予後がやや不良とされている。一方で、胃GISTで認められるPDGFRA遺伝子変異は、予後良好とされている。しかし、Exon 18 D842V変異型では分子標的治療が無効であり、治療に際しては注意が必要である (図2)。

イマチニブ耐性GISTではKIT遺伝子のATP結合部位 (Exon13, 14)、キナーゼ活性化ループ部位 (Exon17, 18)に耐性変異を認める。また、そのATP結合部位の変異例はスニチニブの、キナーゼ活性化ループ変異例にはレゴラフェニブの効果が期待されている。

④今後の展望

GISTの遺伝子異常を解明し、それに基づいた個別化治療を行うことが、今後ますます重要になる。現在では、各遺伝子変異に応じた治療戦略が提案されており、遺伝子検査が治療選択の基盤となっている。また、耐性化のメカニズムをさらに解明し、新たな治療法の開発が進むことが期待されている。

●参考文献

- 1) Casali PG, et al: Ann Oncol. 2022; 33: 20-33.
- 2) Agaram NP, et al: Genes Chromosomes Cancer. 2008; 47: 853-859.
- 3) Heinrich MC, et al: J Clin Oncol. 2003; 21: 4342-4349.

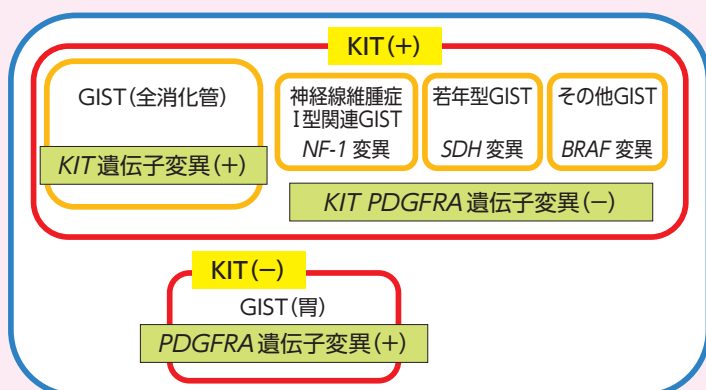


図1 遺伝子変異からのGISTの分類

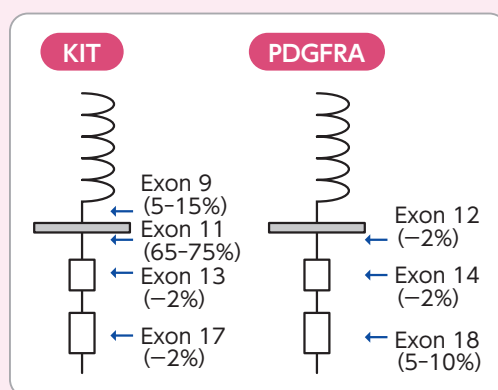


図2 GISTにおけるKIT遺伝子、PDGFRA遺伝子変異部位とその頻度

鑑別診断

呉医療センター・中国がんセンター内視鏡内科 吉田 成人

GISTは消化管のペースメーカー細胞とされるカハールの介在細胞の異常増殖であり、大部分は消化管に発生するが、まれに腸間膜、大網、後腹膜腔などの消化管外にも発生することがある。内視鏡検査では粘膜下腫瘍(submucosal tumor : SMT)として発見されることが多いが、粘膜下に発育した腫瘍・非腫瘍性病変のほか、粘膜下腫瘍様発育を伴った上皮性腫瘍、胃壁外からの圧排などとの鑑別が必要となる¹⁾。しかし、通常内視鏡検査では病変そのものの観察を行うことができず、かつ多彩な組織を呈するため、診断は困難な場合が多い(図a)。そのためEUS やCTは有用であると考えられる²⁾。

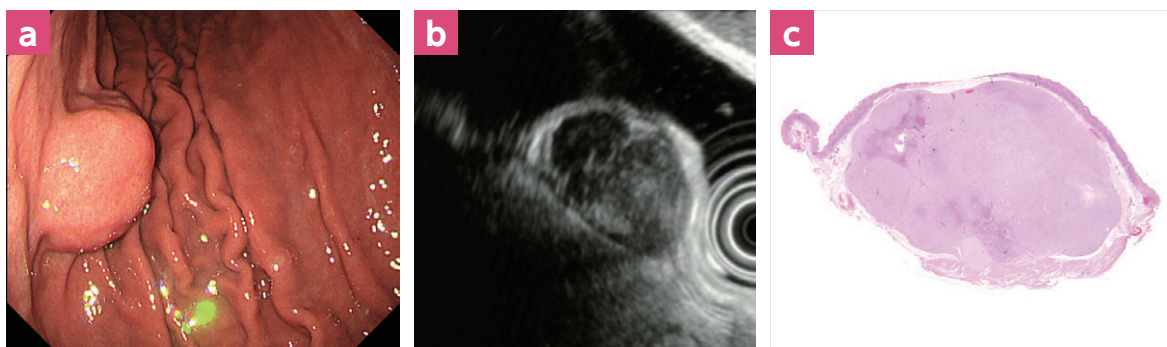
GISTは、EUSでは粘膜筋板由来のものは5層構造の第2層深層～第3層浅層に、固有筋層由来のものは第4層に主座をおく境界明瞭、内部エコーが低～等エコー病変として描出される。内部性状は腫瘍径に依存し、大きくなるにつれ嚢胞性変化や石灰化などの内部変性を伴う特徴がある(図b)。しかし、平滑筋腫や神経鞘腫は発生部位およびEUS所見が似ていることにより鑑別が難しい。平滑筋腫は全消化管に発生し粘膜筋板由来のものと固有筋層由来のものがある。神経鞘腫

も全消化管に発生し、筋層間のAuerbach 神経叢が主な発生母地であるが、まれに Meissner 神経叢からも発生することがある。その他のSMTでもEUSにて第2層深層～第3層浅層や第4層に主座をおく内部が低エコーや不整なエコーの病変は多くの鑑別診断があり、これらの病変を確定診断するには、組織採取による病理診断が推奨される³⁾。

GISTの組織像では紡錘形細胞が束状に増殖する紡錘型が多いが、円形核をもつ細胞からなる類上皮型や両者が混在する場合もある。主に紡錘形細胞からなる腫瘍としては、平滑筋腫、平滑筋肉腫、神経鞘腫、デスモイド、炎症性筋線維芽細胞腫瘍、孤立性線維性腫瘍などが、類上皮細胞からなる腫瘍としては低分化癌、神経内分泌腫瘍、悪性黒色腫、グロームス腫瘍、PEComa などがあることにより、免疫染色による鑑別診断が必要と考えられる(図c)⁴⁾。

●参考文献

- 1) 日本消化器内視鏡学会用語委員会編：消化器内視鏡用語集 第5版. 日本消化器内視鏡学会. 2023.
- 2) 日本癌治療学会編：GIST診療ガイドライン 2022年4月改訂 第4版. 金原出版. 東京. 2022.
- 3) 吉田 成人, 他：Gastroenterol Endosc. 2021；63：264-278.
- 4) Hirota S：Transl Gastroenterol Hepatol. 2018；3：27.



GIST

a: 通常内視鏡像 b: EUS像 c: 病理組織像(HE標本・ルーペ像)

IV 治療 ①治療の基本

北海道大学病院腫瘍センター化学療法部・CancerBoard 部 小松 嘉人

ポイント

- 症状に乏しいが、内視鏡検査などで早期発見できたら精査をして、まずは外科的に完全切除を実施し根治を狙う。
- 切除後には、再発高リスクであればイマチニブ補助療法を実施する。中リスク以下の場合にはCTによる無治療フォローを忘れずに実施する。
- 再発・転移性GISTの場合には、イマチニブの治療を開始し、定期的効果判定に基づき、適切な分子標的薬を投与する。c-kit遺伝子、PDGFRA遺伝子変異も適宜検査して治療の参考にする。

① はじめに

GISTは、消化管の平滑筋層から発生する腫瘍であり、全消化管に発生するが、多くは胃や小腸に発生する¹⁾。GISTは特定の遺伝子変異、特にKIT遺伝子やPDGFRA遺伝子の変異が関与しており、根治のためには外科的切除が必須であるが、術後再発や同時性の他臓器転移などの場合には、イマチニブをはじめとする経口の分子標的治療薬が有効である。

② 診断

GISTの診断には、内視鏡検査や各種画像診断が用いられる。内視鏡検査では腫瘍の大きさや位置を確認し、CTやMRI、超音波内視鏡などを用いて腫瘍の広がりや深さを評価する。生検によって組織の免疫染色による病理学的評価や遺伝子変異検査を行い診断するが、粘膜下ということもあり生検自体に苦勞することもよくある。

③ 治療の基本方針

GISTの治療は、腫瘍の大きさ、位置、転移の有無、患者の全身状態に基づいて決定される。限局性GISTの場合、外科的切除が第一選択となる。腫瘍の完全切除を目指し、術後に再発リスクを判断し、再発高リスク症例には、再発防止のためイマチニブの補助療法を3年間(以上)行う²⁾。切除不能・転移性GISTに対しては、イマチニブを標準治療薬として使用する。イマチニブ

に耐性のGISTに対しては、スニチニブほか、分子標的薬を順に使用する³⁾。

④ 治療のアルゴリズム

GISTの治療は、図のように限局性と転移性の2つのカテゴリーに分けて考える。限局性GISTでは、まず手術による切除を実施し、切除不能または再発の場合にはイマチニブ治療を開始する。

転移性GISTの場合は、初期治療としてイマチニブを使用し、CTにて効果判定を定期的に繰り返し、進行(progressive disease: PD)となった場合には、イマチニブ耐性として次治療へ移行する。現在ではイマチニブ耐性後には、スニチニブ、レゴラフェニブ、ピミテスピン⁴⁾がある。その他、治験診療も可能であれば適宜治療の一環として検討する。

⑤ まとめ

GIST治療は、個々の患者の状態に応じたアプローチが求められる。確実な診断と適切な治療法の選択が予後に大きく反映するため、専門医との連携が重要である。治療法の進歩によりGIST患者の生存率は向上しており、今後の研究にも期待が寄せられる。

●参考文献

- 1) Hirota S, et al: Int J Clin Oncol 2024; 29: 647-680.
- 2) Joensuu H, et al: J Clin Oncol 2016; 34: 244-250.
- 3) Kurokawa Y, Komatsu Y, et al: Gastrointestinal Stromal Tumor research and Practice. Springer Nature, 2019.
- 4) Kurokawa Y, Komatsu Y, et al: Ann Oncol 2022; 33: 959-967.

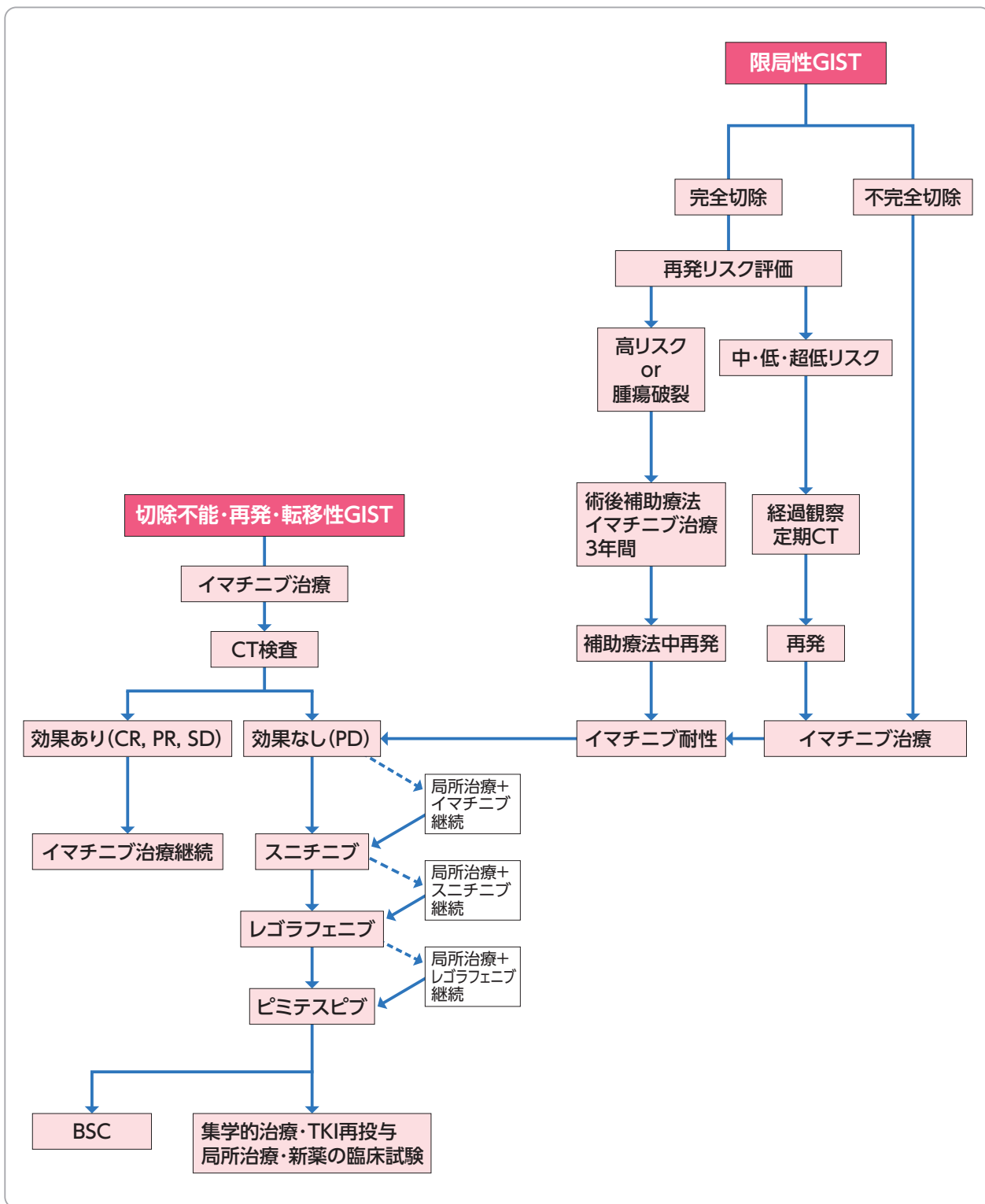


図 GISTの治療アルゴリズム

(著者作成)

CR : complete response (完全奏効)
 PR : partial response (部分奏効)
 SD : stable disease (安定)
 PD : progressive disease (進行)
 BSC : best supportive care (緩和医療)

IV 治療 ②外科治療

北里大学医学部上部消化管外科学 櫻谷 美貴子, 比企 直樹

ポイント

- GISTの部位別発生頻度は、胃、十二指腸、小腸、大腸(直腸)の順に多く、胃が最多である。
- 限局性GISTの場合、腫瘍の切除断端を確保した消化管の局所切除が基本である。
- 切除不能、転移・再発GISTに対する初回治療の第一選択はイマチニブ投与であるが、薬剤耐性となった場合には外科治療を検討することがある。

① はじめに

GISTは全消化管に発生する間葉系腫瘍で、10万人に1～2人の消化器がんの中でも希少がんに属する。GISTは胃に最も多く発生し(50～70%)、次いで十二指腸および小腸(20～30%)、大腸(5～10%でほとんどは直腸)に発生する。食道や腸間膜、大網にも発生するが頻度は低い。

転移のない切除可能な限局性GISTと診断された場合は外科治療の適応であるが、腫瘍の大きさや局在によって治療方針や術式が異なることがある。切除不能、転移・再発GISTに対する初回治療の第一選択はイマチニブ投与であるが、薬剤耐性となった場合には外科治療を検討することがある。

② 外科治療の適応

1) 限局性GISTに対する外科治療¹⁾

組織学的にGISTと診断された場合、または、増大傾向・潰瘍形成・辺縁不整などの悪性所見を認める粘膜下腫瘍(submucosal tumor : SMT)は、2cm以下の小さな腫瘍であっても外科切除の適応となり得る。腹腔鏡手術は5cm未満のGISTに対しては行われることが多く、5cm以上のGISTに対しては開腹手術が推奨される。腫瘍径が10cm以上の大きなGISTや、非治癒切除、特に術中の腫瘍破裂を生じる可能性が高いと判断されるGISTはイマチニブによる術前補助療法の適応となり得る。日韓合同の多施設共同研究(第Ⅱ相臨床試験)において、腫瘍径が10cm以上の胃GISTを対象に補助化学療法の有用性が検討され、高いRO切除率が示された²⁾。一方で、胃以外のGISTに関してはエビデンスが乏しく、胃GISTのエビデンスを適応できるか不明である。

GISTの手術において、系統的リンパ節郭清の効果は不明であり推奨されない。術式は腫瘍の切除断端を確保した消化管の局所切除が行われるが、完全切除を行う目的で他臓器合併切除が行われることがある。

2) 転移・再発GISTに対する外科治療¹⁾

転移・再発GISTに対する治療はチロシンキナーゼ阻害薬(tyrosine kinase inhibitor : TKI)であるが、薬剤耐性獲得により治療に難渋し、外科治療を検討することがある。イマチニブ奏功中や薬剤耐性獲得後に外科治療を行うことの有用性が検討されているが^{3～5)}、現時点では外科治療の有用性を示す十分なエビデンスは得られていない。本治療は豊富な経験があり、高度な治療が可能なGISTの専門施設において行うことが望ましい。

③ 胃GISTに対するLECS

腹腔鏡内視鏡合同手術(laparoscopic endoscopic cooperative surgery : LECS)は、経口内視鏡・腹腔鏡による観察で腫瘍の全貌を把握し、内視鏡による胃切除範囲の設定、腹腔鏡による安全な視野確保と縫合閉

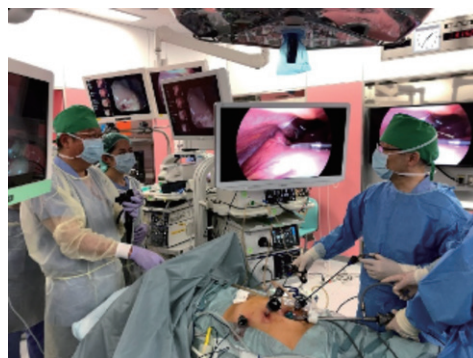


図1 術中写真

消化器内科医(黄色い防護着の医師)と外科医(青い術着の医師)が協力して手術を行う。

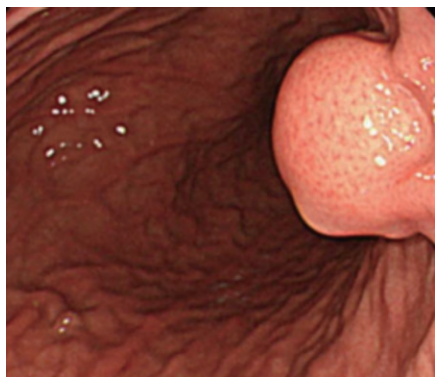


図2 胃粘膜下腫瘍



図3 粘膜面に陥凹(Delle)がある胃粘膜下腫瘍

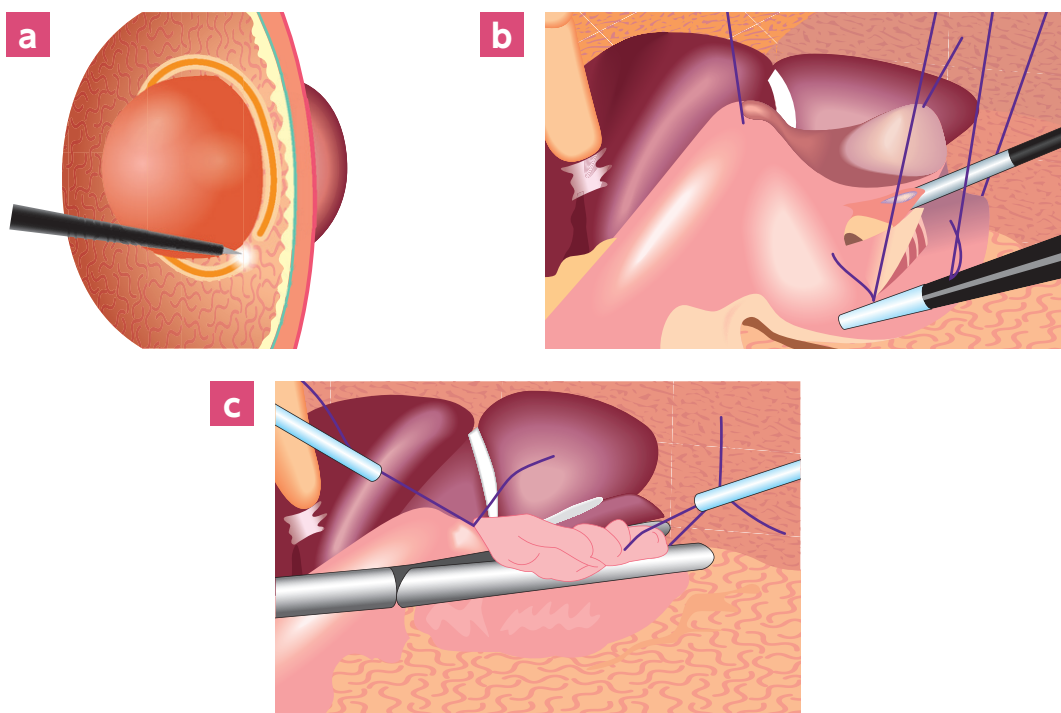


図4 LECSの手順

Hiki N, et al: Ann Gastroenterol Surg. 2019; 3: 239-246より作図

鎖を行う究極のコラボレーション手術である⁶⁾(図1)。2006年に比企らにより報告され、2014年には胃局所切除に内視鏡処置を併施する手技として保険収載され、国内外に普及した。LECSは粘膜面に病変がない5cm未満の胃粘膜下腫瘍に対して開発された手術である(図2)。胃壁を開放するために胃液の散布や腫瘍の腹膜への接触が懸念されていたが、「inverted LECS with Crown Methods」が布部らにより報告され、粘膜面の陥凹(Delle)がある胃粘膜下腫瘍(図3)への可能性を示した⁷⁾。

LECS (inverted LECS with Crown Methods) の手順

1. 腹腔鏡下に胃体部～十二指腸近傍まで大網切離を行い、胃の可動性を良好にする。

2. 経口内視鏡で腫瘍を観察して切除する範囲をマーキングし胃粘膜周囲切開を行う(図4a)。
3. さらに外縁5mmの距離に、腫瘍を全周性に取り囲むように胃壁全層性に支持糸をかける。支持糸は王冠(crown)状に腹壁に吊り上げる(図4b)。
4. 腫瘍周囲の胃壁を内視鏡下に全層で切離し腫瘍を摘出する(図4b)。
5. 欠損孔は腹腔鏡下に縫合閉鎖を行う(図4c)。

④ 胃GISTに対するOECS

~~~~~

5cm以上のGISTに対しては、腹腔内での腫瘍損傷の危険があることから開腹手術が推奨されており<sup>1)</sup>、胃全摘などの広汎胃切除が施行されることも多い。

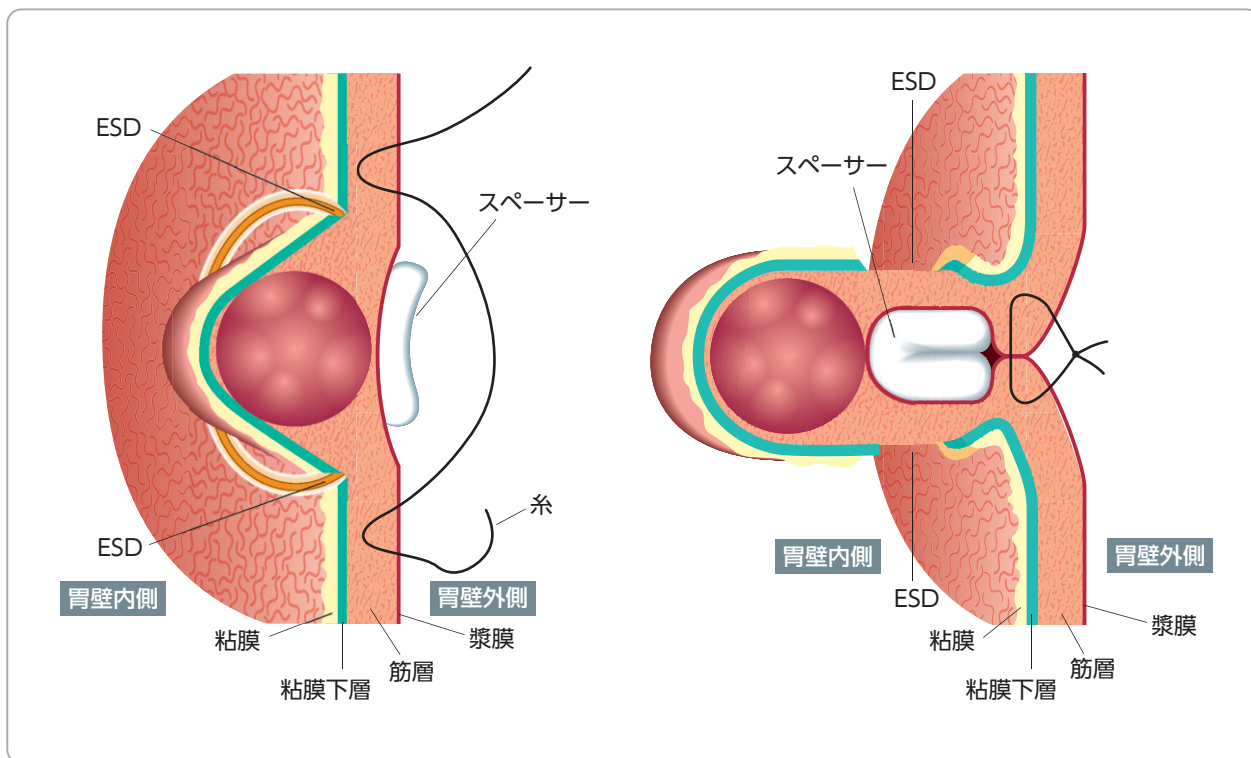


図5 Closed LECS

Hiki N, et al: AG Surg. 2019; 3: 239-246より作図

当院では5cm以上のGISTに対しては局所切除で正確にR0切除をすべく、LECS手技を応用した開腹内視鏡共同胃局所切除(open and endoscopic cooperative surgery: OECS)を行っている。これによって、5cm以上のGISTに対して胃全摘などの広汎胃切除をほとんど避け、安全かつ適切な腫瘍切除が可能と考えている。

## ⑤ 胃GISTに対する完全非開放型のLECS

### 1) Closed LECS (図5)

Closed LECSは腫瘍周囲の粘膜に周囲切開を置くことで切離線を決定し、漿膜面よりスパーサーを利用して腫瘍を胃内に押し込み、漿膜筋層は腹腔鏡下に縫合する。そして、胃内で周囲切開線に沿って、漿膜筋層を内視鏡的粘膜下層剥離術(endoscopic submucosal dissection: ESD)手技にて切開することで、結果的に非開放性に病変切除を胃内で摘出する方法である。粘膜側に切離ラインが決定されるので、粘膜病変の切除には適している。腫瘍が大きい場合や、噴門～食道病変などでは適応外となる。

### 2) CLEAN-NET (図6)

CLEAN-NET(combination of laparoscopic and endoscopic approaches to neoplasia with non-

exposure technique)は井上らによって開発された非開放性LECSである。腹腔鏡下に漿膜面より切り取り線を設定し、電気メスなどを用いて漿膜筋層を切離し、粘膜下層を確認する。この島状となった部分を胃壁外に腫瘍ごと引き出して自動縫合装置を利用して腫瘍切除を行う。腫瘍が大きい場合は胃の変形をきたす可能性があり、適応外となる。

### 3) NEWS (図7)

NEWS(non-exposed wall invasion surgery)はCLEAN-NET同様、腹腔鏡下に漿膜面より切り取り線を設定し、電気メスなどを用いて漿膜筋層を切離し、Closed LECS同様、スパーサーなどを用いて、胃内に病変を押し込む。切離した漿膜筋層の断端を合わせるように縫合して、その後、残った粘膜をESD手技を用いて切除し、内視鏡的に腫瘍を切除する。腫瘍が大きい場合や、噴門～食道病変では適応外となる。

## ⑥ 胃GISTに対するEFTR

EFTR(endoscopic full-thickness resection)は内視鏡的に病変の全層切除を行い、欠損部を閉鎖する手技であり、2020年より先進医療として行われている。上堂らは30mmを超えない管腔内発育型粘膜下腫瘍がよい適応であると述べているが、報告によるとEFTRのR0切除率は77%である<sup>8)</sup>。一方で、Haradaら



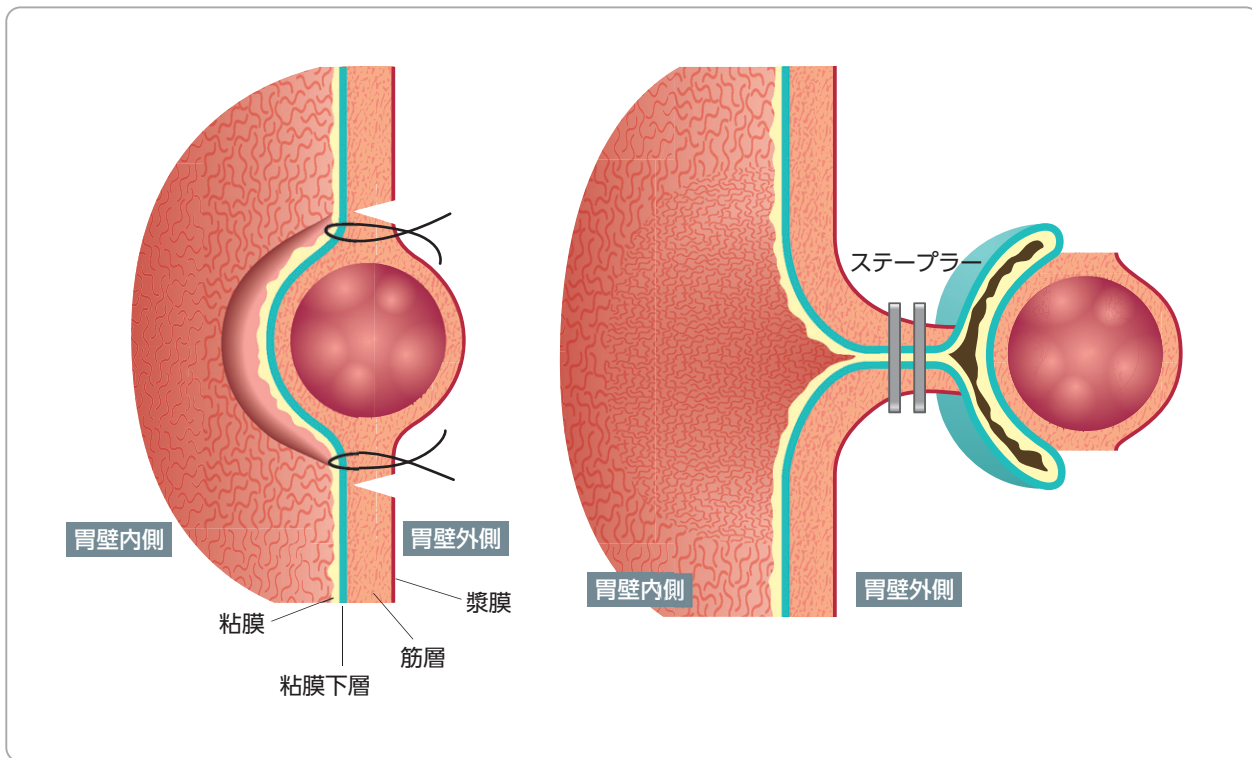


図6 CLEAN-NET

Hiki N, et al: AG Surg. 2019; 3: 239-246より作図

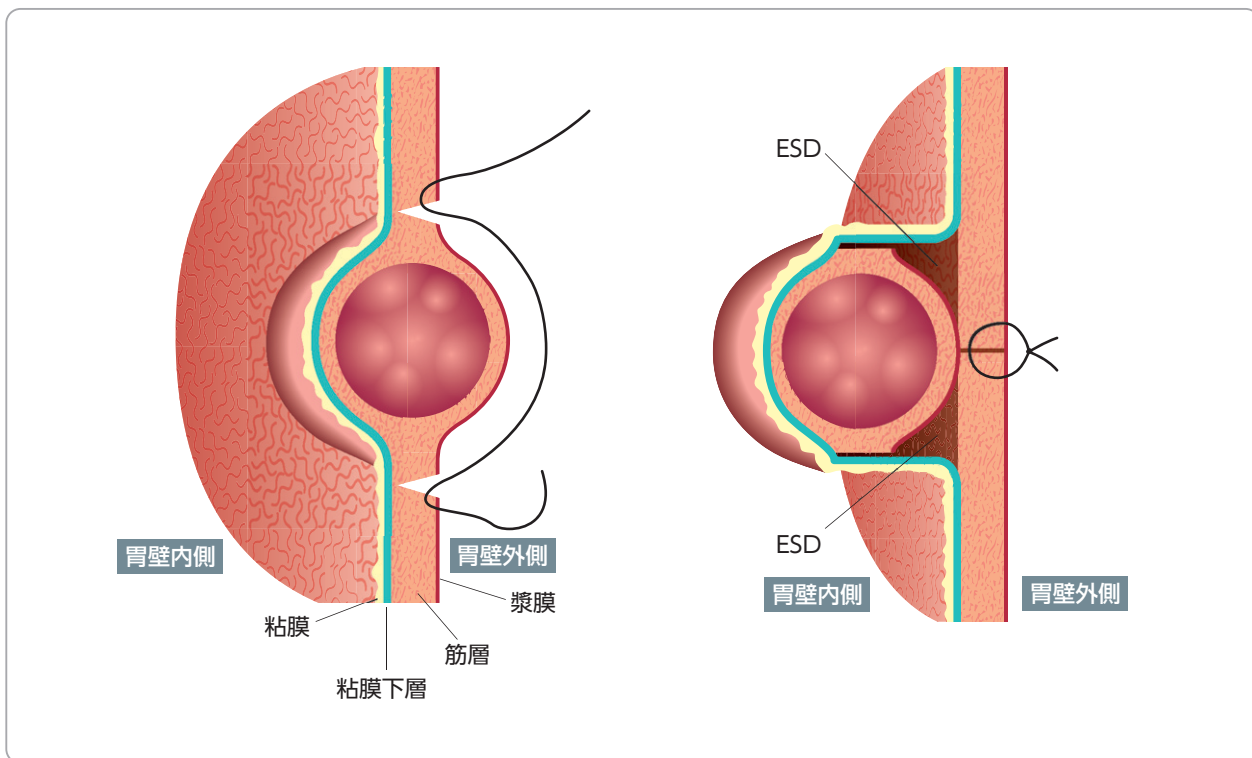


図7 NEWS

Hiki N, et al: AG Surg. 2019; 3: 239-246より作図

の報告<sup>9)</sup>ではLECSのR0切除率は100%である。R0に  
ならないと腹膜再発の可能性などが高まるため、R0切  
除はこの治療では必須条件であり、R0切除を目指した  
手技の工夫が期待される。EFTRはR0が達成できてお  
らず、今後の技術的發展やLECSとの比較試験の結果  
が待たれる。

●参考文献

- 1) 日本癌治療学会編: GIST診療ガイドライン 2022年4月改訂 第4版. 金原出版, 東京, 2022: 42-58.
- 2) Kurokawa Y, et al: Br J Cancer. 2017; 117: 25-32.
- 3) Du CY, et al: Eur J Cancer. 2014; 50: 1772-1778.
- 4) Fairweather M, et al: Ann Surg. 2018; 268: 296-302.
- 5) Kikuchi H, et al: Trans Gastroenterol Hepatol. 2018; 3: 14.
- 6) Hiki N, et al: Surg Endosc. 2008; 22: 1729-1735.
- 7) Nunobe S, et al: Gastric Cancer. 2012; 15: 338-342.
- 8) Shichijo S, et al: Dig Endosc. 2024; 36: 811-821.
- 9) Harada H, et al: Endosc Int Open. 2022; 10: E1254-E1260.

# IV 治療 ③内視鏡治療

大阪国際がんセンター消化管内科 七條 智聖, 上堂 文也

## ポイント

- 胃GISTに対する経口消化器内視鏡による治療は2000年代より始められ, その件数は増加傾向である。
- 2024年10月現在は, ①11~30mm, ②内腔発育型, ③潰瘍形成を認めない胃粘膜下腫瘍に対する内視鏡的胃局所切除術が先進医療として実施可能である。
- 外科医バックアップのもと, 全身麻酔下で内視鏡治療を行う。

### ① 腹腔鏡内視鏡合同手術 (LECS)

~~~~~

現在, 転移のない切除可能な限局性GISTの標準治療は外科手術で, 系統的リンパ節郭清はその効果が不明なため行うことは推奨されず, 臓器機能を温存した局所切除が強く推奨されている。近年は5cm未満のGISTに対しては腹腔鏡下手術が行われることが多いが, 特に内腔発育型の腫瘍では局所切除でも胃壁の切除範囲が必要以上に大きくなったり, 噴門・幽門近傍の病変では解剖学的に腫瘍のみの切除が困難な場合, 噴門側または幽門側胃切除術が必要となる場合があった。

腹腔鏡内視鏡合同手術 (laparoscopic endoscopic cooperative surgery : LECS) では, 経口内視鏡下で腫瘍を視認しながら切除できるため, 腹腔鏡手術に比

べて胃壁の欠損を小さくでき, 噴門・幽門近傍の病変でも, 腫瘍部分のみの胃壁の切除が可能のため, 胃を温存できる。しかし, 腹腔鏡下手術やLECSによる胃壁外からの腫瘍の切除・閉創では壁外組織の切離が必要で, 小網内の迷走神経枝の切離などにより胃運動が障害される可能性が示唆されている。

② 内視鏡的全層切除術 (EFTR)

~~~~~

腹腔鏡を用いずに, 経口内視鏡のみで胃粘膜下腫瘍 (submucosal tumor : SMT) を全層性に切除し, そのまま経口内視鏡で閉創する内視鏡的全層切除術 (endoscopic full thickness resection : EFTR) が海外を中心に報告されていた<sup>1)</sup> (図1)。本法は前述した

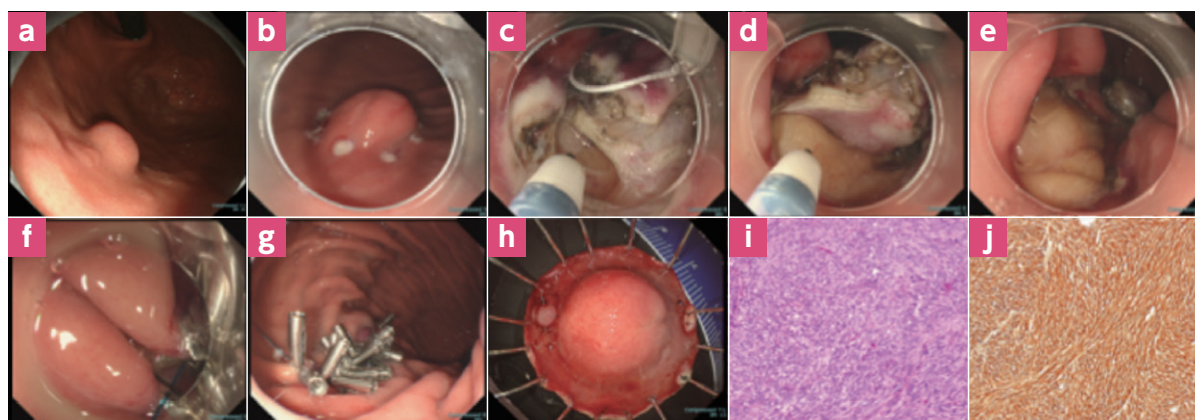


図1 壁外発育型のGIST

a. 体上部前壁に内腔発育型のSMTを認めボーリング生検でGISTと診断された。b. マーキング後。c. 粘膜切開と粘膜下層剥離を施行し, 糸付きクリップを用いることで効率的な剥離を可能とするとともに胃壁外への逸脱を防止した。その後, 筋層を切開した。d. 全層切除を進めた。e. 腫瘍は一括切除され, 穿孔部から腹腔内の脂肪組織が確認された。f. ナイロン糸とクリップを用いて創部を縫縮。g. 完全に縫縮した。h. マージンを含めて一括切除。i. 紡錘形細胞が柵状に配列する。j. c-kit陽性でありGISTと診断された。

LECSと同様に、噴門・幽門近傍の病変でも胃切除を回避できる利点がある。さらに、経口内視鏡によって内腔のみから腫瘍を切除・閉鎖するため、胃壁外組織の切離処置が不要となり、胃運動機能の温存という観点からも好ましいと考えられる。

胃SMTに対する内視鏡切除の本邦における報告は限られていたが<sup>2~5)</sup>、先進医療(後述)承認前(2020年8月)の症例を対象にした多施設の後ろ向き研究が報告され、その件数は経年的に増加傾向にあることが明らかとなった<sup>6)</sup>。

EFTRは本邦で普及している早期胃癌に対する内視鏡的粘膜下層剥離術(endoscopic submucosal dissection: ESD)とは異なり、意図的に胃壁を穿孔させて全層に切除した後に同部を縫縮する手技であるが、内視鏡機器の進歩、技術の向上、縫縮法の開発により本邦でも徐々に普及してきている。胃SMTの局在が筋層浅層の場合、ESDや内視鏡的筋層剥離術(endoscopic muscular dissection: EMD)といった筋層を切開しない方法で切除する報告もあるが、GISTの壁局在は術前に予測困難で結果的にEFTRが必要となる場合もあるためESDやEMDは施行前に決定すべき方法(適応)ではない。筋層から発生するGISTを完全に切除するにはEFTRによる全層切除が必要となるからである。

### ③ 先進医療承認を得た胃SMTに対する内視鏡的胃局所切除術

われわれは海外(特に中国)で広く行われている胃SMTの経口内視鏡切除について、本邦の保険適用を得るために先進医療申請を行い、2020年9月に「胃粘膜下腫瘍に対する内視鏡的胃局所切除術」として先進医療Aとしての承認を得た。先進医療は「厚生労働大臣が定める高度の医療技術を用いた療養その他の療養であって、保険給付の対象とすべきものであるか否かについて、適正な医療の効率的な提供を図る観点から評価を行うことが必要な療養」として、厚生労働大臣が定める「評価療養」の1つとされている(厚生労働省ホームページ)。要するに未だ保険診療の対象とはならないが、有望な先進的医療技術について、保険診療との併用を認めて、将来的な保険導入のための評価を行う制度であり、実施している保険医療機関は定期的に結果を報告する必要がある。

「胃粘膜下腫瘍に対する内視鏡的胃局所切除術」は令和6年10月31日現在、国内13施設で実施可能となっ

ている。

適応はガイドラインで切除適応となる腫瘍のうち、潰瘍形成がなく、経口的に回収が可能な11~30mmの内腔発育型の胃SMTである。治療適応は上部消化管内視鏡、超音波内視鏡、腹部造影CTの画像検査に加えて、EUS-FNAや生検などの組織検査を行った上で、外科医も含めたカンサーボードで適応を確認する必要がある。実施責任医師は当該技術の経験を術者として3例以上、上部消化管ESDを300例以上経験している消化器内視鏡専門医である必要があり、実施医療機関の要件として緊急外科手術が実施可能で、日本内視鏡外科学会技術認定(胃)を受けており、腹腔鏡下胃切除術50例以上、胃LECS 10例以上の経験を有する外科医が常勤していることなどが定められている。

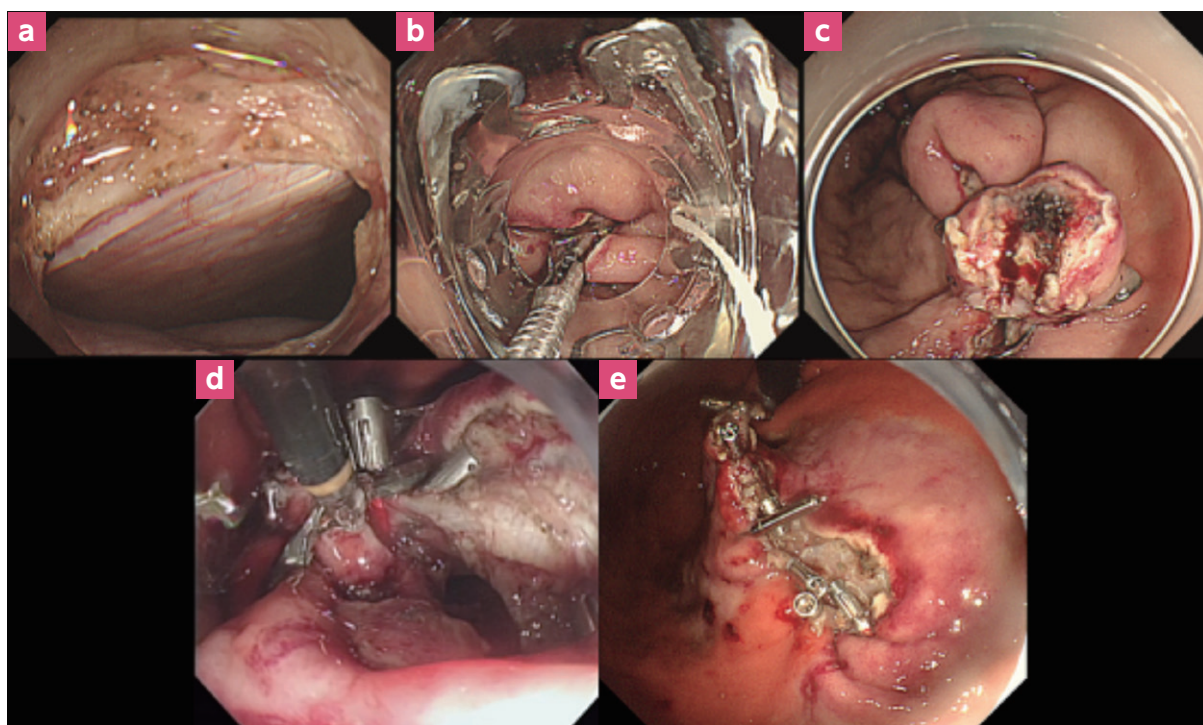
治療時の麻酔については、完全筋層切開時には鎮静(静脈麻酔)のみでは患者の安静・安全の担保が困難で、また内視鏡止血や胃壁閉鎖が困難な場合には迅速な外科的介入が必要となるため、全身麻酔としている。また、外科医との連携を密にし、連絡すればすぐに腹腔鏡手術にコンバージョン可能な状態で行う必要がある。

### ④ 胃SMTに対する経口内視鏡切除の前向き研究

先進医療の成績を評価するため全国8施設で前向き研究を行った(第Ⅱ相試験 UMIN000041795)<sup>7)</sup>。2020年9月から2023年5月まで46例が登録された。腫瘍径(中央値±標準偏差[範囲])は18.8±4.5[11~28]mmで、切除時間と縫縮時間はそれぞれ54±26[22~125]分と33±28[12~186]分だった(図2)。内視鏡的完全切除は全例で得られ、外科手術へのコンバージョンはなかった。1例で遅発性穿孔を認めたが内視鏡的に対応できた。最終病理診断では76%(35例)がGISTで、組織学的断端についてR0, R1, RX切除がそれぞれ33例(77%), 3例(6.5%), 7例(15%)だった。R1切除やRX切除を避けるため、最近、われわれは5mmほどのマージンを取って腫瘍を切除するno-touch EFTRを導入し<sup>8, 9)</sup>、以降はすべての症例でR0切除を得ている。

先進医療は原則2年に1回行われる診療報酬改定時に、報告された実績をふまえて有効性・安全性・費用対効果等が評価され、公的医療保険制度への導入、または先進医療からの削除が検討される。本治療法の保険収載が望まれる。





**図2 Over-the-scope clip (OTSC)やクリップによる縫縮<sup>7)</sup>**

a. EFTR後の胃壁欠損。b. OTSCを内視鏡先端に装着し、把持鉗子で両粘膜を引き込む。c. OTSCを発射し、創部を完全縫縮。d. 胃壁欠損部の口側を内視鏡の外にある把持鉗子で掴んで口側に強く牽引し、卵円形の欠損部を直線化し、クリップにより創部を閉鎖。e. 全層切除後の創部を直線的に閉鎖した。

### ⚠️ ピットフォール

- 治療適応については外科医も含めたカンサードで決定する。
- 穿孔(全層切除)による気腹が高度な場合は、コンパートメント症候群の予防のため腹腔穿刺を行い、腹腔内圧の減圧に努める(図3)。



**図3 気腹をきたした症例に対する腹腔穿刺**

### ●参考文献

- 1) Zhou PH, et al: Surg Endosc. 2011; 25: 2926-2931.
- 2) Abe N, et al: Dig Endosc. 2018; 30 Suppl 1: 7-16.
- 3) Sawada A, et al: Dig Endosc. 2020; 32: e106-e108.
- 4) Shichijo S, et al: Ann Gastroenterol. 2019; 32: 593-599.
- 5) Sawada A, et al: Digestion. 2023; 104: 460-467.
- 6) Shichijo S, et al: Dig Endosc. 2023; 35: 206-215.
- 7) Shichijo S, et al: Dig Endosc. 2024; 36: 811-821.
- 8) Chen T, et al: Endoscopy. 2023; 55: 557-562.
- 9) Mori H, et al: Endoscopy. 2024; 56: E207-E208.



### ポイント

- GISTはc-kit遺伝子やPDGFR遺伝子などの遺伝子変異が病態であり，治療戦略を考える上で，遺伝子異常を常に念頭におく必要がある。
- 切除不能・再発・転移GISTに対する薬物標準治療は，イマチニブ→スニチニブ→レゴラフェニブ→ピメテスピブの順に投与するが，薬剤耐性・有害事象を考慮し治療を変更する。
- 包括的ゲノムプロファイリング (comprehensive genome profiling : CGP) 検査がGISTにも保険で使用可能であり，治療抵抗性を示す場合は新たな薬剤の情報が得られる可能性がある。

### ① はじめに

近年，がん治療においてprecision medicine (精密医療) が大きなテーマとなっている。GISTは，消化管のカハール介在細胞 (Cajal細胞) に由来し，c-kit遺伝子やPDGFR遺伝子などの遺伝子変異が病態とされ<sup>1)</sup>，固形がんの中で最も早く標的遺伝子が同定され，チロシンキナーゼ阻害薬 (tyrosin kinase inhibitor : TKI) による分子標的治療が導入された悪性腫瘍である。このような背景により，図1に示すように，現在GISTの遺伝子異常はほぼ解明され，切除不能・再発・転移GISTの治療戦略を考える上で，遺伝子異常を常に念頭におく必要が

ある。原発部位は小腸 (十二指腸を含む) と胃がそれぞれ約4割を占め，約半数に肝転移を伴っている。

### ② 再発・転移GISTの薬物治療 (一次治療)

切除不能・再発・転移GISTに対する薬物の一次治療に関しては，図2のGISTの薬物治療 (一次治療) に示されているように，c-kitやPDGFRA変異を標的にしたイマチニブ (400mg/日) から開始するのが標準である<sup>2)</sup>。最も一般的なc-kit (Exon11) 変異の場合の奏効率 (部分+完全) は約8割，Exon9の場合は約3～4割と報告され

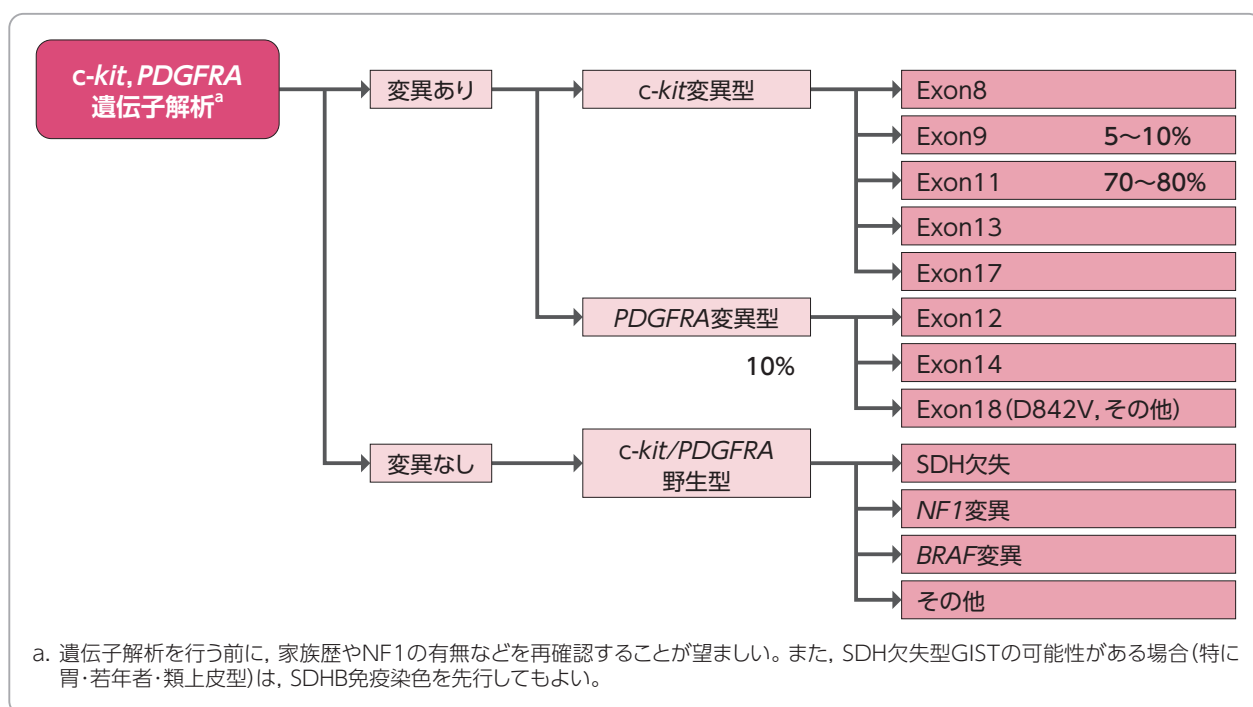


図1 GISTの遺伝子型

日本癌治療学会編：GIST診療ガイドライン 2022年4月改訂 第4版。金原出版，東京，2022。より引用改変

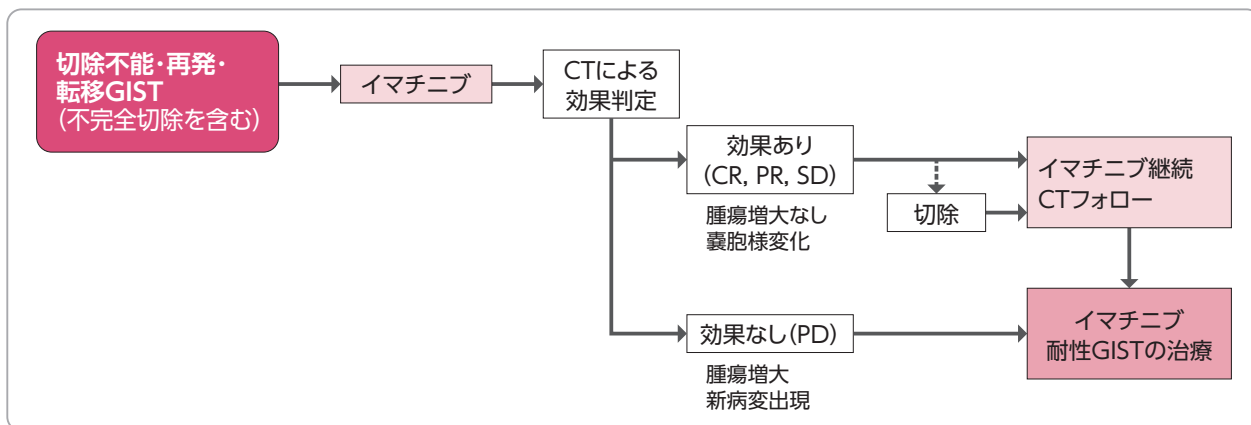


図2 GISTの薬物治療(一次治療)

日本癌治療学会編：GIST診療ガイドライン 2022年4月改訂 第4版. 金原出版, 東京, 2022. より引用改変

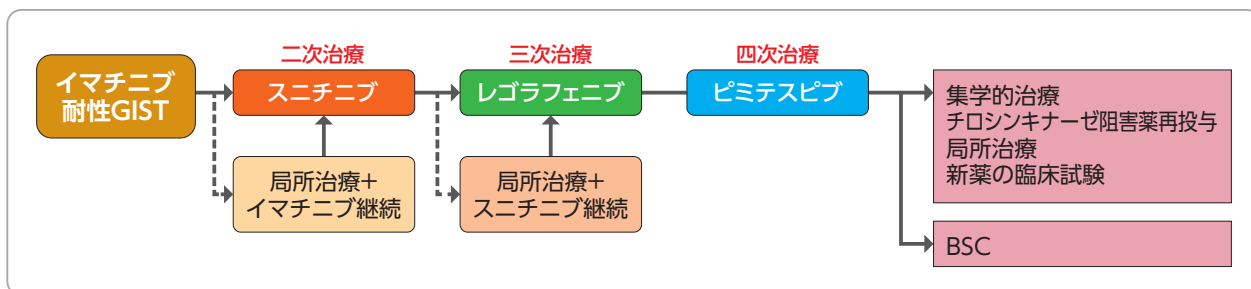


図3 イマチニブ耐性GISTの治療(二次治療)

日本癌治療学会編：GIST診療ガイドライン 2022年4月改訂 第4版. 金原出版, 東京, 2022. より引用改変

ている。また、*PDGFRA*変異の場合は約半数と報告されているが、Exon18(D842V)に関してはイマチニブ耐性であり注意が必要である。よって、イマチニブ開始後の初回評価CT検査は、1ヵ月程度で増悪がないことを確認すべきで、特に、遺伝子検査の未施行の場合は必須である。効果がない場合は、イマチニブ耐性GISTとして治療を進める。

GISTにおける薬物療法の効果判定は、サイズ変化よりもFDG-PETCTによる代謝変化を評価することが重要と報告されているが、現在、本邦では効果判定に対し保険診療として認可されていない。

イマチニブの安全性に関しては、本邦の市販後調査では、悪心・下痢等の胃腸障害が33%、浮腫が約40%、皮膚障害が26%、骨髄抑制は白血球減少19%、血小板減少9%、貧血10%で、比較的重篤なものは少なく、休薬・減量などで管理可能であったと報告されている。また、イマチニブは血中濃度測定が保険診療で認められており、イマチニブ減量後の増量時、コンプライアンスの確認、有害事象による減量時に有用である。

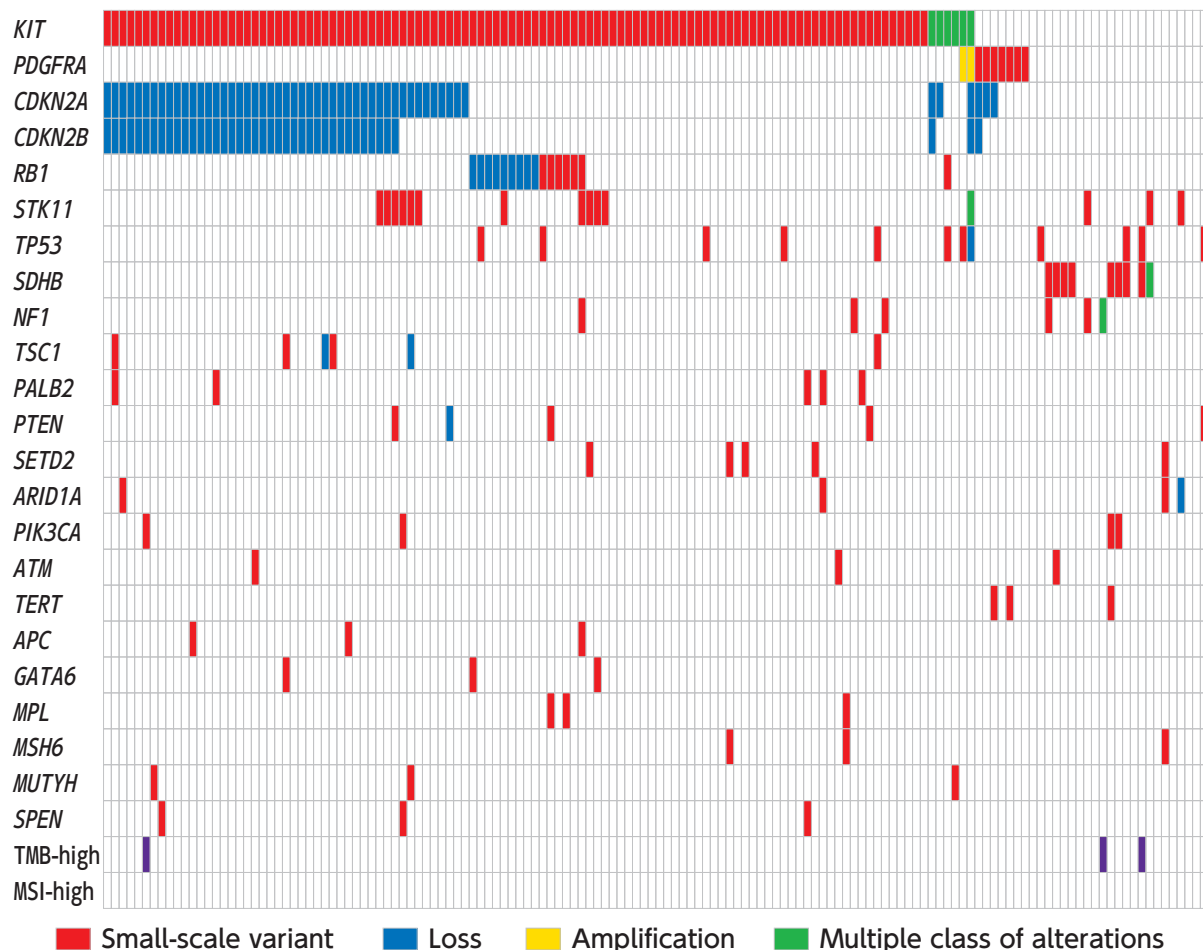
### ③ イマチニブ耐性 GIST の治療

イマチニブ耐性GISTに対しては、図3のイマチニブ耐性GISTの治療(二次治療)に示されているように、スニチニブ(50mg/日：4週投与2週休薬)が推奨され

る<sup>2)</sup>。スニチニブは*KIT*、*PDGFR*、*VEGFR*などを標的とするマルチターゲットTKIで、奏効率は7~9%程度と低い、病状安定率は70%以上で高い。また、Exon13、14の二次耐性の方が、効果があるといわれている。スニチニブの安全性に関しては、本邦での特定使用成績調査では、手足症候群47%、高血圧36%、甲状腺機能低下症23%、悪心・下痢・口内炎などの胃腸障害が15~25%、倦怠感12%、血小板減少64%、白血球減少48%と有害事象は比較的高頻度であり、37.5mgへの減量や、投与期間の短縮などを余儀なくされるケースもある。

また、イマチニブおよびスニチニブに部分耐性となったGISTに対する外科的切除に関しては、切除の意義のある症例は存在するが、外科的切除の有用性をサポートするエビデンスはなく、『GIST診療ガイドライン』では「行わないことを弱く推奨する」とされており、現時点では、試験的位置づけである。

スニチニブ耐性GISTの治療(三次治療)は、レゴラフェニブ(160mg/日：3週投与1週休薬)が推奨される。レゴラフェニブはスニチニブと同様のマルチターゲットTKIであるが、*KIT*、*PDGFR*、*VEGFR*以外に*RAF*や*RET*・*FGFR*を標的としている。奏効率は4.5%程度と低い、病状安定率は50%以上で高い。本邦でのインタビューフォームでは、手足症候群56%、高血圧48%、疲労39%、下痢38%、口内炎30%、悪心20%、発熱



#### 図4 進行性GISTのゲノムランドスケープ解析

23%とスニチニブ同様に有害事象は比較的高頻度である。特に投与早期の肝障害には注意が必要で、投与開始後1週目で血液検査を施行しておくとう安心である。スニチニブ同様に12mg、8mgへの減量や投与期間の短縮などを余儀なくされるケースも多い。また、KIT/*PDGFR*野生型のGISTに対して、KIT/*PDGFR*野生型は*SDH*欠損による*HIF1α*の過剰発現、MAPKにおける*IGFR*のシグナル伝達亢進、*BRAF*遺伝子変異、*STAT3*活性化などのメカニズムにより発生するため、一次治療として有効であるという報告もある。

レゴラフェニブ耐性GISTの治療（四次治療）は、ピミテスピブ（160mg/日：5日間投与で2日休薬）が推奨される<sup>3)</sup>。ピミテスピブはHSP90阻害薬であり、HSP90によるクライアント蛋白の高次構造の形成を阻害することにより腫瘍増殖抑制作用を示し、四次治療薬として位置づけられている。頻度の高い有害事象として消化器症状、倦怠感、腎障害が指摘されており、また、HSP90阻害薬に特徴的な夜盲（13.8%）を含めた眼障害が報告されている。よって、投与開始時から眼科との連携を考慮すべきである。

さらに、本邦では未承認であるが、*PDGFR*-Exon 18 (D842V) に変異をもつGISTに対するチロシンキナーゼ阻害薬のアパブリチニブの成績が報告されている<sup>4)</sup>。CR7%を含む奏効率は84%と高く、奏効期間の中央値は未到達で非常に期待されるが、浮腫、悪心、疲労、認知障害(記憶障害・混乱など)の有害事象が報告されており、今後の動向が気になるところである。

#### ④ 本邦の進行GISTに対する包括的ゲノム評価

Precision medicineとして、本邦でも進行期固形がんに対する包括的ゲノムプロファイリング(CGP)検査が保険診療となっている。Fujiiらは、国立がん研究センターがんゲノム情報管理センター(C-CAT)データベースを用いて、本邦の進行性GISTのゲノムランドスケープ解析を行い、CGPの重要性を報告している<sup>5)</sup>。2023年4月までに144例のGIST症例が登録され、54名(38%)がイマチニブ治療前、90名(63%)がイマチニブ治療後の採取検体であった。図4に示すランドスケープ



# KIT/PDGFRα変異GISTs (n=119)

With actionable GAs  
(n=29; 24%)

With oncogenic, but not actionable GAs  
(n=90; 76%)

# KIT/PDGFRα野生型GISTs (n=25)

With actionable GAs  
(n=11; 44%)

With oncogenic, but not actionable GAs  
(n=11; 44%)

Without oncogenic GAs  
(n=3; 12%)

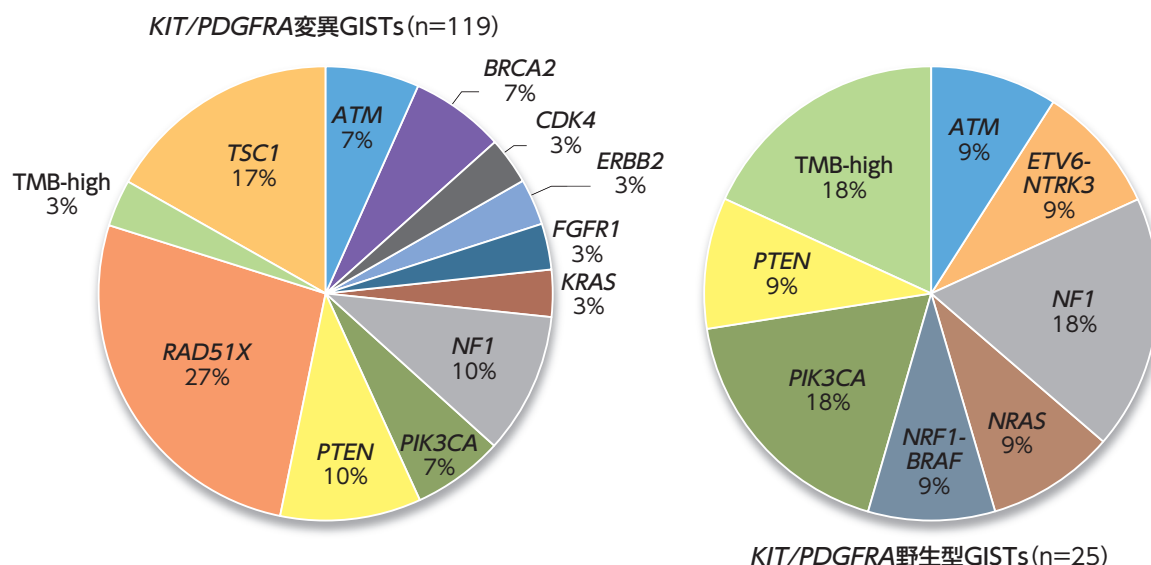


図5 KIT/PDGFRα変異GISTとKIT/PDGFRα野生型GISTにおける治療可能なゲノム変化と対応する候補薬

ブ解析では、KIT(78%), CDKN2A(37%), CDKN2B(29%), RB1(11%), STK11(10%), TP53(9%), PDGFRA(6%), SDHB(6%), NF1(4%)で、BRAF V600E変異およびMSI-highはなく、3人がTMB-highのステータス(2%), 1人がETV6-NTRK3融合(1%)であった。

また、KIT/PDGFRα変異GISTとKIT/PDGFRα野生型GISTにおける治療可能なゲノム変化と対応する候補薬の違いを図5に示す。KIT/PDGFRα変異GIST患者119人のうち、29人(24%)に治療可能なゲノム変化が認められ、KIT/PDGFRα野生型GIST患者25人のうち、11人(44%)に治療可能なゲノム変化が認められた。KIT/PDGFRα変異GISTではTMB(遺伝子変異量)高値の1人の患者にペムブロリズマブによる治療が提案され、KIT/PDGFRα野生型GISTについては、3人の患者に承認薬による治療が提案された。その内訳はTMB高値の患者2人にペムブロリズマブ、ETV6-NTRK3融合の患者1人にエントレクチニブまたはラトロレクチニブであった。以上のように、CGPを施行

することで新たな治療が提案可能であり、早いタイミングでCGPを施行することは治療戦略において重要と考えられる。

## ⚠️ ピットフォール

- 治療抵抗性のGISTに対しては漫然と治療するのではなく、KIT/PDGFRα含めCGP検査も考慮する。
- 切除不能・再発・転移GISTに対する薬物治療は、イマチニブ→スニチニブ→レゴラフェニブ→ピミテスピブの順に投与するが、それぞれ特徴的な有害事象を有しており、治療効果を確認しながら、薬剤の減量・休薬でマネジメントする。イマチニブの血中濃度測定が有効なケースもある。

## ●参考文献

- 1) Hirota S, et al: Science. 1998; 279: 577-580.
- 2) 日本癌治療学会編: GIST診療ガイドライン 2022年4月改訂 第4版. 金原出版. 東京, 2022.
- 3) Kurokawa Y, et al: Ann Oncol. 2022; 33: 959-967.
- 4) Heinrich MC, et al: Lancet Oncol. 2020; 21: 935-946.
- 5) Fujii H, et al: JCO Precision Oncology. 2024; 8: 1-11.

## IV 治療 ⑤ 高齢者の治療

杏林大学医学部腫瘍内科学教室 長島 文夫

杏林大学医学部腫瘍内科学教室 **長島 文夫**

## ポイント

- 高齢者が抱える身体的・精神的・社会的機能の低下を把握し、必要な支援を提案する。介護保険の活用が有用である。
- 高齢者特有の老年症候群や認知機能低下をきたしている可能性もあるため、意思決定支援や脆弱性の評価を工夫する。
- GIST加療、フォロー（がんサバイバーを含む）は長期間にわたるため、併存症の悪化や機能低下をきたすことがあり、定期的に再評価と生活支援の見直しを行う。

## ① GIST患者の 治療期間の長期化と高齢化

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

GISTは中高年(60歳代がピーク)で好発し、切除可能症例ではmodified Fletcher分類で低リスク群では5年無再発生存割合が94%、高リスク群で29%<sup>1)</sup>、切除不能再発症例では生存期間中央値が3.9年<sup>2)</sup>と良好な治療成績が得られている。切除不能例であってもイマチニブ、スニチニブ、レゴラフェニブ、ピミテスピブ、さらには遺伝子背景に基づく治療薬などを考慮し、治療期間は長期間にわたる。がんサバイバーを含めて、高齢の患者が多くなることが予想され、高齢者への配慮が必要となる。

一般に、高齢者のがん診療では、全身状態などを加味して治療を手控える可能性があり、限局性病変を有する高齢GIST患者では、併存疾患(チャールソンスコア)や全身状態に関係なく、手術や補助療法を受ける機会が少ないという報告がある<sup>3)</sup>。

## ② 高齢者の多様性と 高齢者機能評価

#####

本邦では高齢者(とりわけ独居高齢者)が増加しており、疾患の治療以外に、本人の生活支援を含めた対応が必要である。年齢のみで治療の可否を決定することは適切ではないが、加齢により身体的・精神的・社会的機能の低下が起こる可能性が高く、また老年症候群(転倒、せん妄、失禁、難聴、骨粗鬆症など)も出現する。

老年医学では高齢者の多様性に配慮し、高齢者機能

評価\*を実施して脆弱性を評価し、適切な支援を行って、診療アウトカムの向上につなげる手法が確立している。がん患者の診療においても、日々の診療では確認しづらい高齢者特有の問題、緩和医療の必要な患者を拾い上げることが、がん治療による副作用や今後の予測につながると考えられていて、国内外のガイドラインにおいても推奨されている<sup>4,5)</sup>。

\* **高齢者機能評価**:身体機能、併存症、薬剤、栄養状態、認知機能、気分、社会支援、老年症候群などを評価し、脆弱な問題を把握して生活の支援を行い、診療アウトカムの向上につなげる。本邦の実地診療では介護保険の活用が現実的な対応と考えられる。

### ③ がん診療における 高齢者機能評価の活用

=====

米国の腫瘍ガイドラインであるNational Comprehensive Cancer Network (NCCN) ガイドラインによれば、とくに高齢者において問題となる意思決定のプロセスや脆弱性の評価についての考え方が示されている(表)<sup>6)</sup>。意思決定のプロセスとしては、余命の推測、意思決定能力の評価、本人の意向を尊重した治療法が提案可能であるかについて配慮する。本邦では、余命の推測については、国立がん研究センターのサイトが参照可能で、年齢のみではなく、全身状態によって余命が大きく異なることに配慮する<sup>7)</sup>。また、脆弱性の評価として高齢者機能評価を活用し、その結果に基づいた生活支援を提案、全身状態に応じて治療強度の調節を行う。

### (A) 意思決定のアプローチ

- 余命を推測する (年齢のみではなく、全身状態によって余命が大きく異なる)。
- 意思決定能力の評価。
- 本人の希望や価値観を把握したうえで、治療法を提案。

### (B) 治療に入る前の脆弱性評価

- 治療に耐えるかの判断に、高齢者機能評価(スクリーニングの簡便法を含む)を行う。
- 高齢者機能評価の結果に基づいて、脆弱と考えられる問題点があれば必要な支援を行う。
- 必要な支援を行っても問題点の改善が困難であれば、治療強度の低い治療法を考慮する。必要に応じて支持療法、緩和医療を検討。

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Older Adult Oncologyより作成

## ④ 長期間にわたる治療に伴い、定期的に全身状態の再評価が必要

治療開始時には問題とならなかった機能低下が治療経過中に生じる(たとえば認知機能低下など)ことが考えられる。がんサバイバーを含む高齢者では、定期的に全身状態の評価を行い、適切な医療を再提案することが重要である。

### ●参考文献

- 1) Rutkowski P, et al: Eur J Surg Oncol. 2011; 37: 890-896.
- 2) Casali PG, et al: J Clin Oncol. 2017; 35: 1713-1720.
- 3) Farag S, et al: Eur J Cancer. 2017; 86: 318-325.
- 4) Dale W, et al: J Clin Oncol. 2023; 41: 4293-4312.
- 5) 日本臨床腫瘍学会/日本癌治療学会編: 高齢者のがん薬物療法ガイドライン. 南江堂, 東京, 2019.
- 6) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Older Adult Oncology  
[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/older\\_adult.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/older_adult.pdf), 2024
- 7) 年齢・全身状態別余命データ(国立がん研究センターがん情報サービス)  
[https://ganjoho.jp/med\\_pro/cancer\\_control/medical\\_treatment/guideline/life\\_expectancy.html](https://ganjoho.jp/med_pro/cancer_control/medical_treatment/guideline/life_expectancy.html)

## IV 治療 ⑥手術後のフォローアップ

脳神経疾患研究所附属総合南東北病院消化器科 神田 達夫

脳神経疾患研究所附属総合南東北病院消化器科

神田 達夫

## ポイント

- 再発患者の4分の3が無症状での発見であり、フォローアップには定期的な画像検査が推奨される。
- 初発GIST患者の術後無再発生存率はリスク分類ごとに大きく異なる。再発リスクに応じたフォローアップ計画が望まれる。
- GIST再発は肝転移、腹膜転移が多く、単純CTでは診断が困難なケースも多い。フォローアップの画像検査は造影CTが基本となる。

## ① はじめに

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

GISTの手術後のフォローアップについては、基本的に消化器癌のそれに準ずるが、その一方で他癌にはみられない特徴もある。本稿では、そのようなGIST術後のフォローアップのポイントを解説する。

## ② 再発形式とフォローアップの実際

XXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

術後のフォローアップが患者の転帰を改善するという明確なエビデンスはない。一方、海外データではあるが、再発患者の4分の3が無症状での発見であったとの報告<sup>1)</sup>もあり、定期検査のCTで再発がみつかるケースも多い。定期的な画像検査は必要と思われる。

### 1) 轉移臓器

GISTの術後再発のほとんどは腹腔内再発である。Memorial Sloan-Kettering Cancer CenterにおけるGIST外科切除患者80名の分析では<sup>2)</sup>、32名(40%)に術後再発を生じたが、その再発部位は肝再発と、局所再発を含めた腹膜転移が多くを占め、肺や骨といった腹腔外の再発は15%に過ぎなかった。また、再発患者を対象とした大阪大学グループによる後方視的分析では、再発患者115名のうち、1名の食道GIST患者以外のすべての患者で初発再発部位は腹腔内であった<sup>3)</sup>。医療被曝の削減を考慮した場合、フォローアップのCT撮影は腹腔内に限定してよいかもしれない。

## 2) 再発時期

過去の大規模コホート研究では、初発GIST患者の術

後無再発生存曲線は徐々に下降し、3～5年を過ぎたあたりから、その低下は緩やかとなっている<sup>4)</sup>。前述した大阪大学グループによる分析でも、術後3年以内の再発が78%を占め、一般的な消化器癌の再発時期と大きく変わるところはなかった。その一方、同研究では5年以降の再発例も12%にみられており、一定頻度の晩期再発もあることにも留意が必要である<sup>3)</sup>。

### 3) フォロー間隔

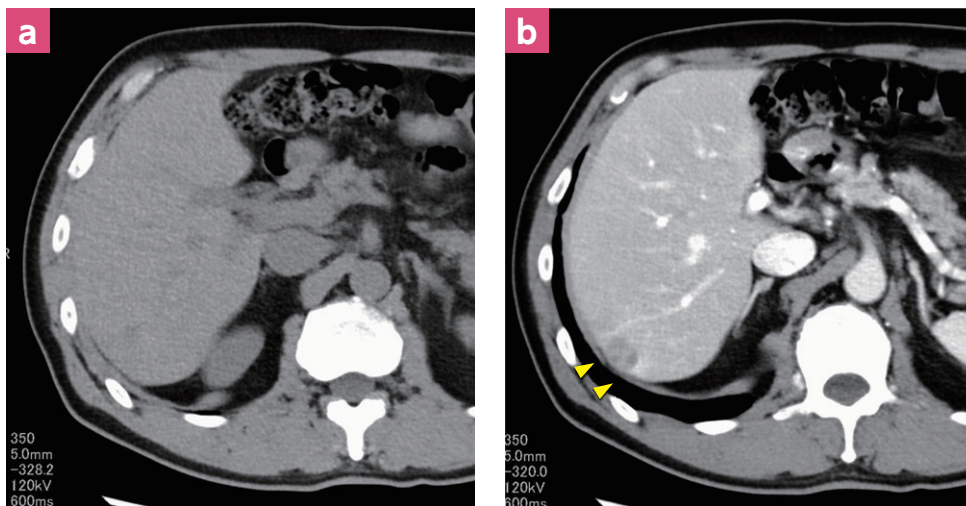
CT撮影の間隔や期間に定まったものはない。支持する臨床エビデンスはないものの、『GIST診療ガイドライン』<sup>5)</sup>では4〜6か月に1回程度の撮影を推奨している。GISTは大きさ、核分裂指数、発生臓器の組み合わせからなるリスク分類によって再発頻度は大きく異なる。本邦における712名からなる後ろ向きコホート研究では、高リスクGISTの5年無再発生存率は約60%であるのに対し、中リスクでは約90%、低リスクでは95%以上と報告されている<sup>6)</sup>。再発リスクに応じてフォローアップ密度は考慮されるべきであろう。

#### 4) 画像検査

GISTの肝転移は肝実質と同程度、ないしは低いCT値をとるため、単純CTでは肝実質や肝静脈との区別が付きにくい(図1)。また、腹膜転移も粗大な結節影として現れるが、単純撮影では腸管陰影に紛れてしまい、見逃しやすい(図2a, 2b)。フォローアップの画像検査は造影剤アレルギーや高度の腎機能低下がない限り、造影CTで行うことが勧められる。

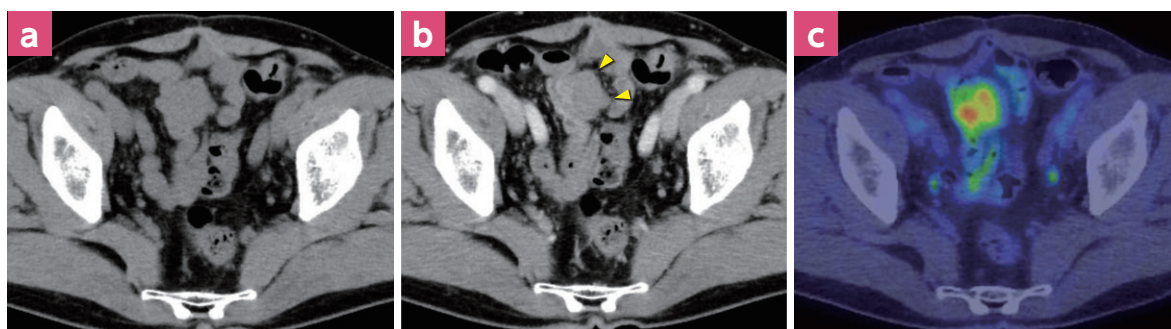
<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (FDG)を用いたpositron emission tomography (PET)では転移腫瘍にFDGの





**図1 肝転移のCT画像**

十二指腸GISTの肝転移。単純撮影では腫瘍の存在を同定できなかったが(a)，造影を加えることで肝右葉辺縁の腫瘍の存在が明らかとなった(b)。



**図2 腹膜転移のCT, PET画像**

胃GIST術後の腹膜転移。単純撮影では小腸陰影と一体化し、その存在を見落としそうになるが(a)，造影を加えることで小腸壁が造影され、粗大結節状の転移巣の存在が分かりやすくなる(b)。FDG-PETでは転移腫瘍がFDG高活性の病変として描出され(c)，その診断はより明確になる。

高活性がみられる(図2c)。医療経済的に定期フォローには適さないが、診断に迷うケースや転移の個数や分布を知りたい場合に有用な検査法である。

### ③ おわりに

GISTのフォローアップのポイントを概説した。本稿で述べたようなGIST再発の特徴を理解することにより、効率的なフォローアップが行われることを期待する。

### ⚠️ ピットフォール

- イマチニブによる術後補助療法により再発ハザードが変化することが知られている。高リスクGIST患者では補助療法を終了し1年を過ぎた頃に再発リスクが高まる<sup>7, 8)</sup>。同期間では、より注意深いフォローアップが必要かもしれない。

#### ●参考文献

- 1) Plumb AA, et al: Clin Radiol. 2013; 68: 770-775.
- 2) DeMatteo RP, et al: Ann Surg. 2000; 231: 51-58.
- 3) Wada N, et al: Digestion. 2017; 95: 115-121.
- 4) Joensuu H, et al: Lancet Oncol. 2012; 13: 265-274.
- 5) 日本癌治療学会編: GIST診療ガイドライン 2022年4月改訂 第4版. 金原出版. 東京, 2022.
- 6) Yanagimoto Y, et al: Gastric Cancer. 2015; 18: 426-433.
- 7) DeMatteo RP, et al: Lancet. 2009; 373: 1097-1104.
- 8) Joensuu H, et al: JAMA. 2012; 307: 1265-1272.

# 特殊なGIST (遺伝性, AYA世代)

市立伊丹病院消化器内科 筒井 秀作

GISTは、成人において最もよくみられる消化管の間葉系腫瘍である。GISTの発生には特定の遺伝子変異が深く関与し、遺伝子変異の亜型は、主にKIT遺伝子変異型、PDGFRA遺伝子変異型、SDH欠損型、BRAF遺伝子変異型、NF1関連型などに分類される。KIT遺伝子変異は全体の約75～80%を、PDGFRA遺伝子変異は約5～10%を占める。これらの変異はチロシンキナーゼ受容体を恒常的に活性化し腫瘍の形成を促進する<sup>1,2)</sup>。

遺伝性GISTは非常にまれで、生殖細胞系列の遺伝子変異により家族内で発症する。KITやPDGFRA遺伝子の生殖細胞系変異による家族性GIST症候群では、複数の家族員にGISTが発症し、皮膚の色素斑がみられ若年発症の傾向がある<sup>1, 3)</sup>。SDH欠損型GISTは、特に若年女性に多く胃に発生しやすいのが特徴で、中には生殖細胞系列変異として遺伝するケースがある。GISTとパラングリオーマを合併するカーニー・ストラタキス症候群や、複数の腫瘍を特徴とするカーニー三徴もSDH欠損と関連しているが、カーニー三徴は必ずしも遺伝性と

は限らない<sup>2)</sup>。

AYA世代(15～39歳)のGISTは、KITやPDGFRA遺伝子変異の頻度が成人よりも低く、代わりにSDH欠損型が多くみられる<sup>2)</sup>。また、NF1関連型GISTもAYA世代で発生することがある(表1)。NF1関連型GISTは、神経線維腫症タイプ1(NF1)の患者にみられNF1の他の典型的症状とともに現れ、小腸に発生することが多く、RAS/MAPK経路の活性化が特徴である。これらのタイプは標準的なチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)への反応が乏しいため、治療法の選択に注意が必要である<sup>4,5)</sup>。

遺伝性GISTやAYA世代のGISTは、特定の遺伝子変異の亜型と関連する傾向があり、治療法の選択には正確な診断と個別化されたアプローチが求められる。

## ●参考文献

- 1) T Nishida, et al: Nat Genet. 1998; 19: 323-324.
- 2) Settas N, et al: Mol Cell Endocrinol. 2018; 469: 107-111.
- 3) Nishida T, et al: Cancer Sci. 2024; 115: 894-904.
- 4) Brodey A, et al: Oncologist. 2022; 27: 615-620.
- 5) Nannini M, et al: Ther Adv Med Oncol. 2021; 13: 1-9.

表 AYA GISTと遺伝子亜型の関係

| 遺伝子亜型        | AYA世代における頻度 | 主な特徴                       | TKI治療への反応 |
|--------------|-------------|----------------------------|-----------|
| KIT・PDGFRA変異 | 成人より低い      | AYA世代では頻度が低い               | 標準的       |
| SDH欠損型       | 一般的         | 若年女性に多く、胃に発生しやすい           | 乏しい可能性あり  |
| NF1関連型       | 発生あり        | NF1の他の典型的症状とともに現れる、小腸に多く発生 | 乏しい可能性あり  |
| BRAF変異       | 稀           | AYA世代では稀にみられる              | 標準的       |

# 患者の教育と支援に役立つ情報

倉敷平成病院消化器科 山村 真弘

患者はがんと診断されると、身体的、精神的、社会的、スピリチュアルな苦痛(全人的苦痛)を抱えるだけでなく、治療方針をはじめとする多くの重要な決定を迫られることになる。患者が適切な治療を受け、治療後の生活をよりよくするためには、病状や治療法についての理解を深め、自分の価値観や希望を反映させた治療選択を行うことが重要である。そのためには、医療者が情報を正確かつわかりやすく提供し、患者の意思決定を支援することが求められる。しかし、限られた診療時間内で十分な情報を提供し、患者がすべてを理解することは現実的に困難であるのが実情である。本稿では、GISTの診療や患者支援に役立つWebサイトなどを紹介する。

GISTに関する最新情報を得るために、私はMEDLINE、米国腫瘍学会(ASCO)、欧州腫瘍学会(ESMO)、National Comprehensive Cancer Network(NCCN)ガイドライン、海外がん医療情報リファレンス、がんナビ、オンコロなどのWebサイトを活用している。患者自身の自己学習には、GIST診療ガイドライン<sup>1)</sup>、GISTガイドブック<sup>2)</sup>、希少がんセンターのWebサイト<sup>3)</sup>、そしてGIST患者のための情報ページ[GISTERS]のWebサイト<sup>4)</sup>を利用することを勧めている。また、海外の情報を求める患者には、患者支援団体であるGIST Support International<sup>5)</sup>やThe Life Raft Group<sup>6)</sup>を紹介している。これらのGIST患者団体のWebサイトでは、最新情報の提供に加え、患者同士がSNSで情報交換することもできる。

外来診療では、GISTの診断から治療の経過、薬物療法に至るまで、治療日記をつけるように患者に指導している。患者が医師に何を聞いてよいかわからない場合や、コミュニケーションがうまく取れない場合には、質問促進パンフレット<sup>7)</sup>の使用を勧めている。日常診療においては、医師の説明だけでなく、患者自身

が自己学習を行うことで、自分の病状をより深く理解し、希望や価値観を反映させた治療方針を共有しながら決定できるようになる。

再発GISTの治療では薬物療法が重要な役割を果たす。薬物療法の効果や副作用について医師が説明する際、くすりのパンフレットに加え、患者向けの医薬品ガイド<sup>8)</sup>が有用である。効果的な治療薬がなくなった場合、がんゲノム解析や臨床試験への参加が選択肢となるが、がん情報サービス<sup>9)</sup>や臨床研究情報ポータルサイト<sup>10)</sup>で治験情報を検索することができる。治療に関して困難が生じた場合は、セカンドオピニオンや希少がんセンターのホットライン<sup>11)</sup>の利用を推奨している。

患者の社会的支援は、通常、かかりつけ病院の患者支援センターを利用するのが一般的であるが、患者が理解を深めるためにがん情報サービス<sup>9)</sup>の利用をお勧めしている。近年のがん情報サービスは、各種がんに関する解説や生活・療養支援だけでなく、多くの冊子や資料が掲載されており、患者が利用しやすいよう工夫されている。「がんになったら手にとるガイド」,「もしも、がんが再発したら」,「がん相談支援センターにご相談ください」などは、がん患者にとって必須の情報であるため、ぜひ活用していただきたい。さらに、医療費などの経済的支援や、仕事に関する就労支援などの情報も入手することができる。緩和ケア.net<sup>12)</sup>では、緩和ケア全般の情報や患者向けのパンフレットを入手でき、日本ホスピス緩和ケア協会<sup>13)</sup>のWebサイトでは、緩和ケア病棟のある施設を検索することができる。最後に、がん相談支援センター<sup>14)</sup>は全国にあり、誰でも無料で利用できる相談窓口である。患者や家族が困ったときには、医療者からの情報提供を通じて、これらのサービスを活用していただきたい。

## GISTに関する情報サイト

### GIST情報

- 1) GIST診療ガイドライン 2022年4月改訂 第4版  
日本癌治療学会, 2022.  
<http://www.jSCO-cpg.jp/gist/>
- 2) 患者と家族にもよくわかるGIST (消化管間質腫瘍) ガイドブック.  
西田俊朗, 他. メディカルレビュー社, 2014.
- 3) 希少がんセンター GIST  
<https://www.ncc.go.jp/jp/rcc/about/GIST/index.html>
- 4) NPO法人GISTERS  
<https://www.gisters.info/>
- 5) GIST support international  
<https://www.gistsupport.org/>
- 6) The Life Raft Group  
<https://liferaftgroup.org/>

### 医師-患者のコミュニケーション(質問促進パンフレット)

- 7) 重要な面談にのぞまれる患者さんご家族へ  
国立がん研究センター東病院臨床開発センター精神腫瘍学開発部. 2011.  
[https://www.ncc.go.jp/jp/ncce/clinic/psychiatry/psychiatry\\_panfu.pdf](https://www.ncc.go.jp/jp/ncce/clinic/psychiatry/psychiatry_panfu.pdf)

### くすりの情報

- 8) 薬品医療機器総合機構(PMDA) 患者向医薬品ガイド  
<https://www.pmda.go.jp/safety/info-services/drugs/items-information/guide-for-patients/0001.html>

### がん情報全般

- 9) がん情報サービス  
<https://ganjoho.jp/public/index.html>

### 臨床試験の検索

- 10) 臨床研究情報ポータルサイト  
<https://rctportal.niph.go.jp/s>

### 希少がんの治療で困った場合

- 11) 希少がんセンターホットライン  
<https://www.ncc.go.jp/jp/rcc/hotline/index.html>

### 緩和ケアに関する情報

- 12) 緩和ケア.net  
<https://www.kanwacare.net/>
- 13) 日本ホスピス緩和ケア協会  
<https://www.hpcj.org/>

### 患者の精神的、社会的な支援を含む相談窓口

- 14) がん相談支援センター  
<https://ganjoho.jp/public/institution/consultation/cisc/cisc.htm>



# 将来の研究課題・新規治療法の開発

国立がん研究センター東病院先端医療科 土井 俊彦

GISTに対する治療法の開発は、ドラッグ・ラグ(ロスの状態)の象徴とされていたイマチニブの国内承認から、スニチニブ、レゴラフェニブで国際共同治験への参画をすることでグローバルと差がなく標準治療を実施するに至った。しかしながら、現時点では米国や欧州など海外で使われているAvapritinib, Ripretinibという2つの薬が、わが国では承認されていないドラッグ・ラグである。

一方、本邦のみで承認されたピミテスピンは、Hsp90阻害薬として国外では使用できないため、海外ではドラッグ・ロスとなっている。希少がん、フラクションの場合、欧米のようなレアキャンサーカンパニーを中心とするライセンスングでの開発体制整備が必要と考えられる。同時に、承認⇒国民皆保険による保険償還からアクセス制度⇒自由診療⇒公的扶助/社会保障制度などの体制整備が必要と考えられ

る。そのためには、本邦において以前の希少疾病や母子間感染事業のような希少がんの疾患レジストリ体制整備ができれば、海外の承認データの受け入れが容易になる。同時に、各種ガイドラインでも、希少がん・希少フラクションに対する治療では、探索的医療の選択肢が必ず記載されている。個人的にはGISTの治療の診断時からすべての選択肢に患者がアクセスできる治療計画が理想と考える。

希少がんの対応において、知識・治療テクニック・研究(基礎・応用・臨床)を均てん化することは難しく、センター化、集約化することが重要になってくる。そのため、患者のアクセス体制を同時に整備することも課題ではあるが、DXや遠隔診療技術などの均てん化技術も重要になる。海外の新興バイオが治療開発を中心で行う中で、いかに本邦の医療が開発に適しているかの強調が必要である。

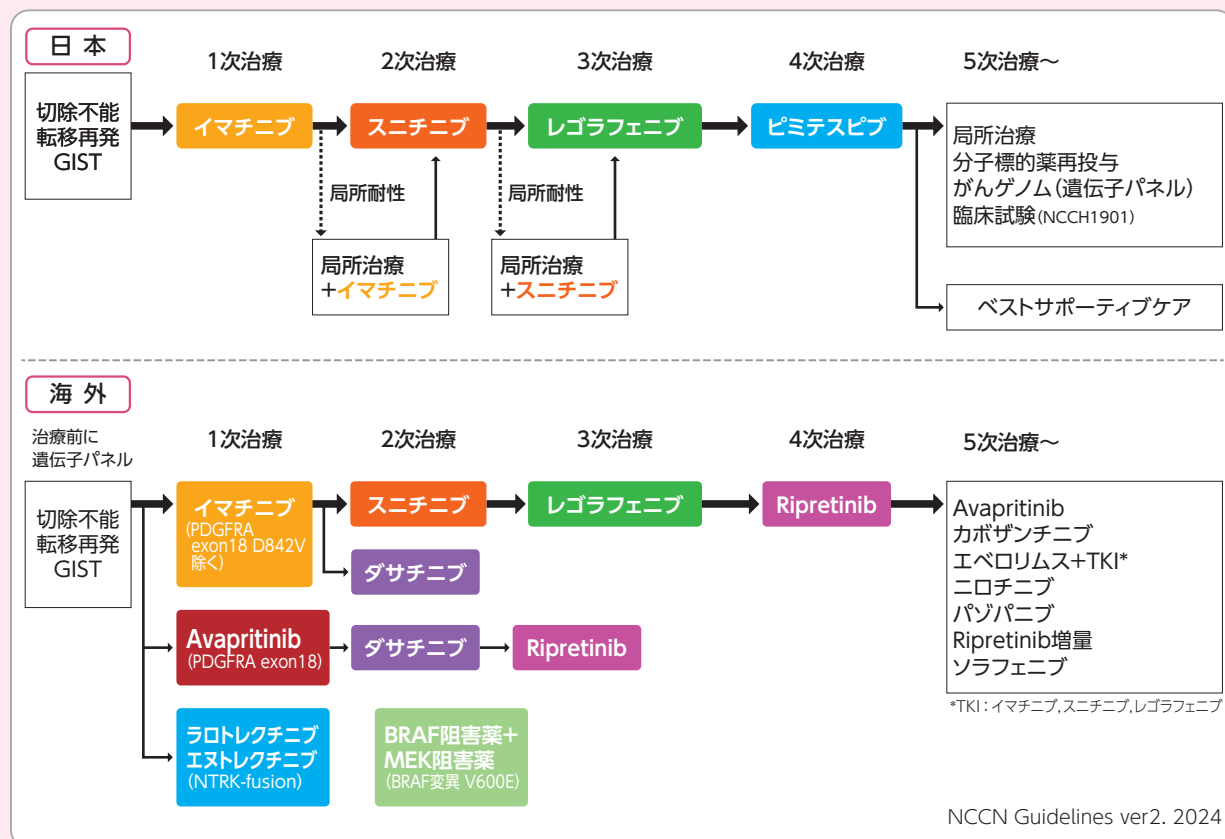


図 日本と海外における進行GISTの治療

**表 進行GISTに対する薬物治療(海外)**

|            | イマチニブ<br>(グリベック®)                       | スニチニブ<br>(スーテント®)                 | レゴラフェニブ<br>(スチパーガ®)               | Ripretinib<br>(QINLOCK®)             | Avapritinib<br>(Ayvakit®)                |
|------------|-----------------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------|
| 対象         | KIT陽性GIST                               | イマチニブ抵抗性のGIST                     | がん化学療法に増悪したGIST                   | 3剤耐性となったGIST                         | PDGFRA遺伝子<br>exon 18変異<br>(2020年米国承認)    |
| 投与順        | 1 (2003年承認)                             | 2 (2008年承認)                       | 3 (2013年承認)                       | 4 (2020年米国承認)                        |                                          |
| 腫瘍縮小割合     | 50～60%                                  | 7.5%                              | 4%                                | 9%                                   | 88% (完全奏効9%,<br>部分奏効79%)                 |
| 腫瘍の増悪までの期間 | 96週 (2年)                                | 27.3週 (8ヵ月)<br>(プラセボ6.4週)         | 4.8ヵ月<br>(プラセボ0.9ヵ月)              | 6.3ヵ月<br>(プラセボ1.0ヵ月)                 | 未到達                                      |
| 報告         | Demetri GD, et al.<br>N Engl J Med 2002 | Demetri GD, et al.<br>Lancet 2006 | Demetri GD, et al.<br>Lancet 2013 | Blay JY, et al.<br>Lancet Oncol 2020 | Heinrich MC, et al.<br>Lancet Oncol 2020 |
| 用量         | 1日1回 400mg<br>内服                        | 1日1回 50mg<br>4週内服、2週休薬            | 1日1回 160mg<br>3週内服、1週休薬           | 1日1回 150mg<br>耐性では1日2回<br>300mg      | 1日1回 300mg                               |
| 1錠         | 100mg                                   | 12.5mg                            | 40mg                              |                                      |                                          |
| 薬価/錠       | 2303.5円                                 | 7482.4円                           | 5579.3円                           |                                      |                                          |
| 製薬企業       | Novartis                                | Pfizer                            | Bayer                             | Deciphera                            | Blueprint<br>Medicines                   |

●参考文献

- 1) 日本癌治療学会編: GIST診療ガイドライン 2022年4月改訂 第4版. 金原出版, 東京, 2022.
- 2) Judson I, et al: Br J Cancer. 2024.  
doi: 10.1038/s41416-024-02672-0.
- 3) NCCN Guidelines Version 2.2024 -Gastrointestinal Stromal Tumors  
<https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1507>

## おわりに

消化器難治癌シリーズは委員との協議により、第6弾としてついに難治癌として待望のGIST(消化管間質腫瘍)を取り上げることとなりました。GISTは消化管の希少癌の1つとして知られていますが、治療の進展により生存率の向上が見込まれる時代に入っています。その中で、診断や治療法、さらには遺伝子異常に基づく治療戦略などが現代のGIST治療において重要な役割を果たしています。GISTは一般的な消化管腫瘍と異なり、消化管の間葉系に発生する腫瘍で、KITやPDGFRAなどの特異な遺伝子変異が多くみられるのが特徴です。現在ではこの遺伝子異常に基づいた診断が治療の成功を左右するため、日常臨床の段階から適切な検査が不可欠で、診断では内視鏡検査や画像診断に加え、免疫組織化学的検査による腫瘍マーカーの確認が重要なステップとなります。

治療としては、初期のGISTに対する外科的切除が古典的な根治を期待できる治療法として長年実施されてきました。しかし、再発リスクの高い患者に対しては、イマチニブなどの分子標的薬が登場し、手術後の補助療法や進行・再発例の治療に革命をもたらしました。手術においては小さな単発のものから巨大もしくは多発する症例を完全切除することに、外科医は努めてまいりました。その一方で限界もあり、難治性の経過をたどり長年医療経済的にも負担のかかる症例の存在も少なくなく、さらなる治療法の開発が求められています。

GISTは、これまでに開発された分子標的薬により治療成績が大きく改善されてきましたが、一方で薬剤耐性や再発に直面する患者も少なくありません。本特集では、まずGISTの疫学と診断における基本的なアプローチを解説し、臨床現場でのスクリーニングや早期発見の重要性を強調しました。また、治療法については外科的治療とともに、薬物療法や放射線治療の最新の知見を紹介し、それぞれの治療法の適応についても詳述しています。特に、がんゲノム診断やオーダーメイド治療は、GIST治療において欠かせない要素となっており、本稿ではその進展を踏まえた治療の選択肢や、実臨床における治療計画の立て方についても取り上げています。将来のGIST治療においては、次世代シーケンシングを活用した個別化治療が進展し、患者ごとの遺伝子変異に基づいたより精密な治療が可能になると期待されています。また、新たな薬剤や治療法の開発が進み、治療成績のさらなる向上が見込まれます。

本シリーズはGISTのような希少癌について、約3万5千人の会員を有する日本消化器病学会の専門外の開業医や勤務医、そして若き専門医に向けた必見の内容にまとめられています。基礎的な知識と最新の治療法の理解・知識を深めていただくことで、一人でも多くの患者の命を救うことを目的としています。これまでの難治癌対策委員と執筆いただいた専門家の皆様の真摯でたいへんご助力により、実践的で役立つ情報を会員へ広く提供してまいりました。今後も時代に即した内容をお届けするために、対策委員とともにこれからも発展に努めたいと思います。本シリーズへのご感想などを学会にお寄せいただければ幸いです。

# 消化器難治癌シリーズー GIST

2025 年 4 月 1 日

発行：一般財団法人日本消化器病学会

編集：日本消化器病学会 難治癌対策委員会[GIST]

担当委員：七島 篤志 宮崎大学医学部附属病院肝胆膵外科学分野

委員：赤澤 祐子 長崎大学病院医歯薬学総合研究科組織細胞生物学  
(五十音順)

石原 立 大阪国際がんセンター消化管内科

江崎 幹宏 佐賀大学医学部附属病院消化器内科

大塚 隆生 鹿児島大学病院消化器外科

大塚 英郎 医療法人財団興和会右田病院消化器外科

加藤 健 国立がん研究センター中央病院頭頸部・食道内科

川嶋 啓揮 名古屋大学医学部附属病院消化器内科学

上村 修司 鹿児島大学病院消化器内科

武藤 学 京都大学医学部附属病院腫瘍薬物治療学講座

制作協力：株式会社 協和企画



