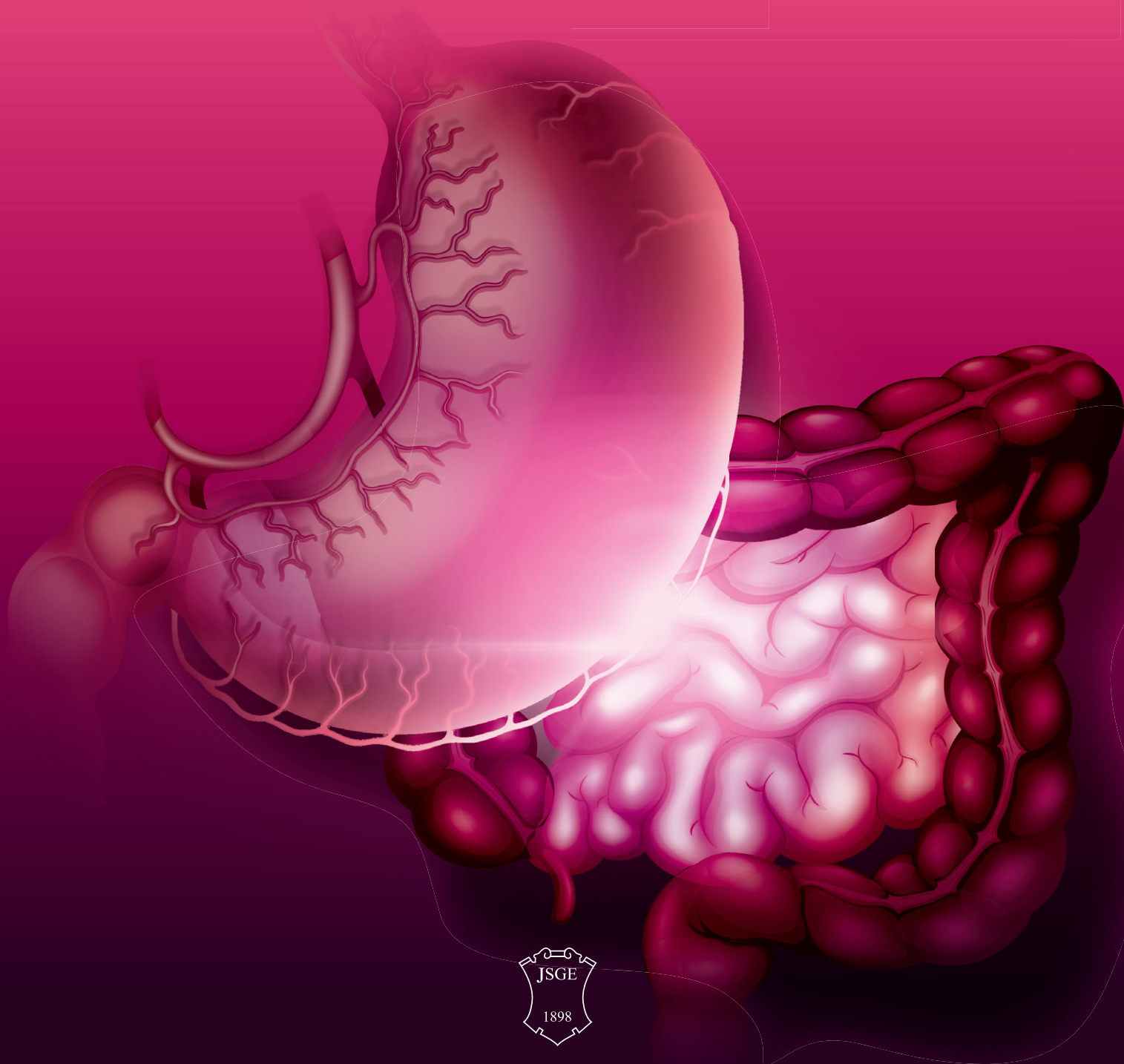


消化器難治癌シリーズ Ⅵ

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

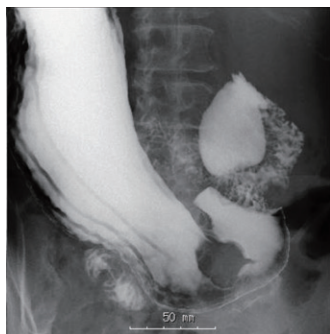
臨床的消化管間質腫瘍(gastrointestinal stromal tumor: GIST)の罹患率は、10万人あたり0.6～2人/年と報告されている。全国がん登録では10万人あたり2人/年程度で、日本では海外と比べ症状のないGISTが多

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

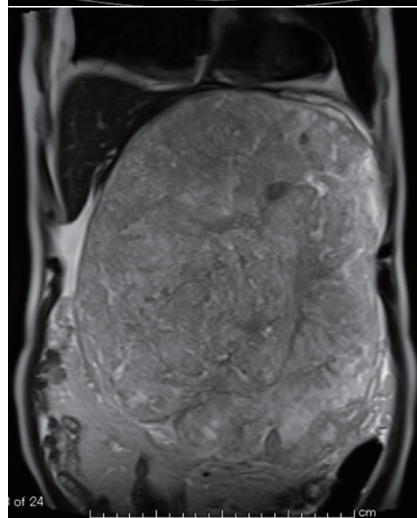
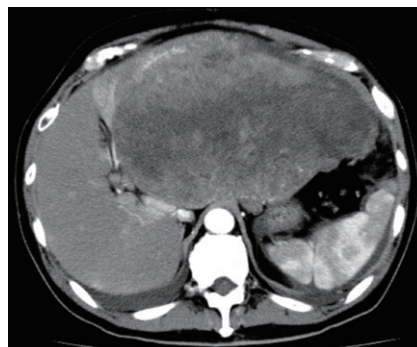


図1 限局性GISTの臨床像

- 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。

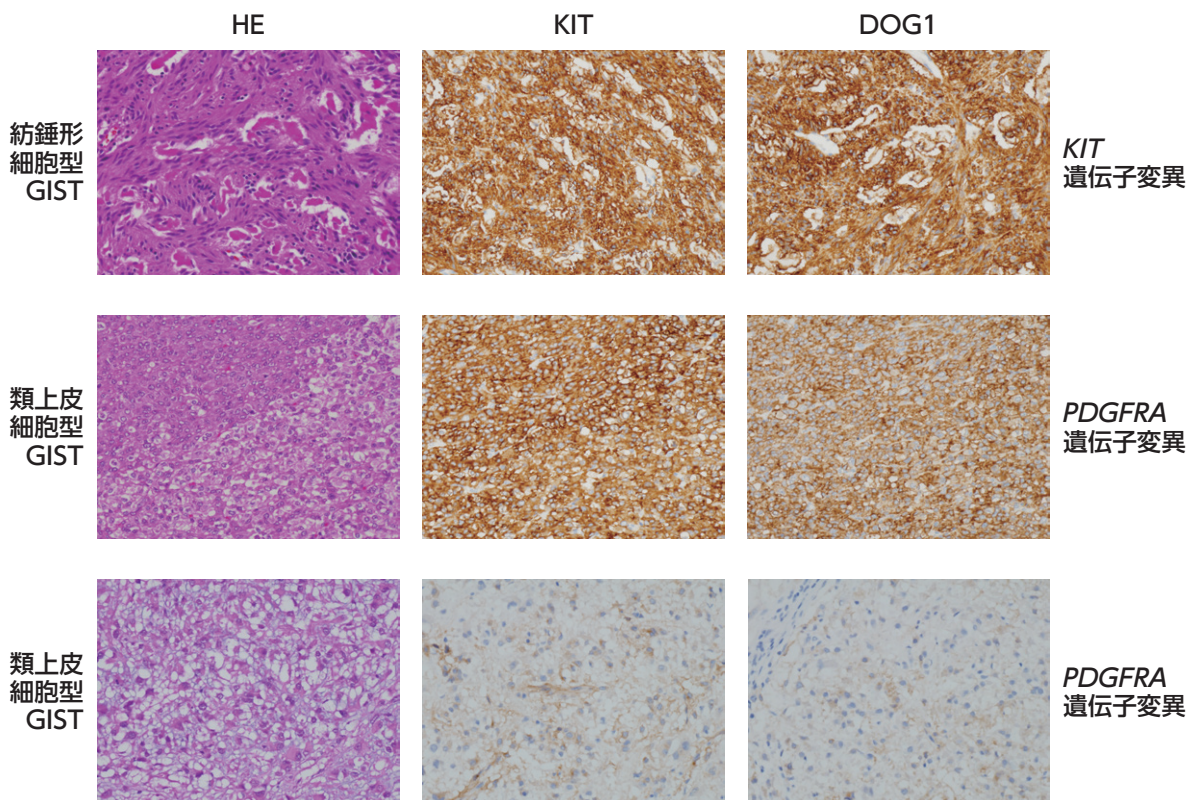


図2 GISTの病理診断

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。

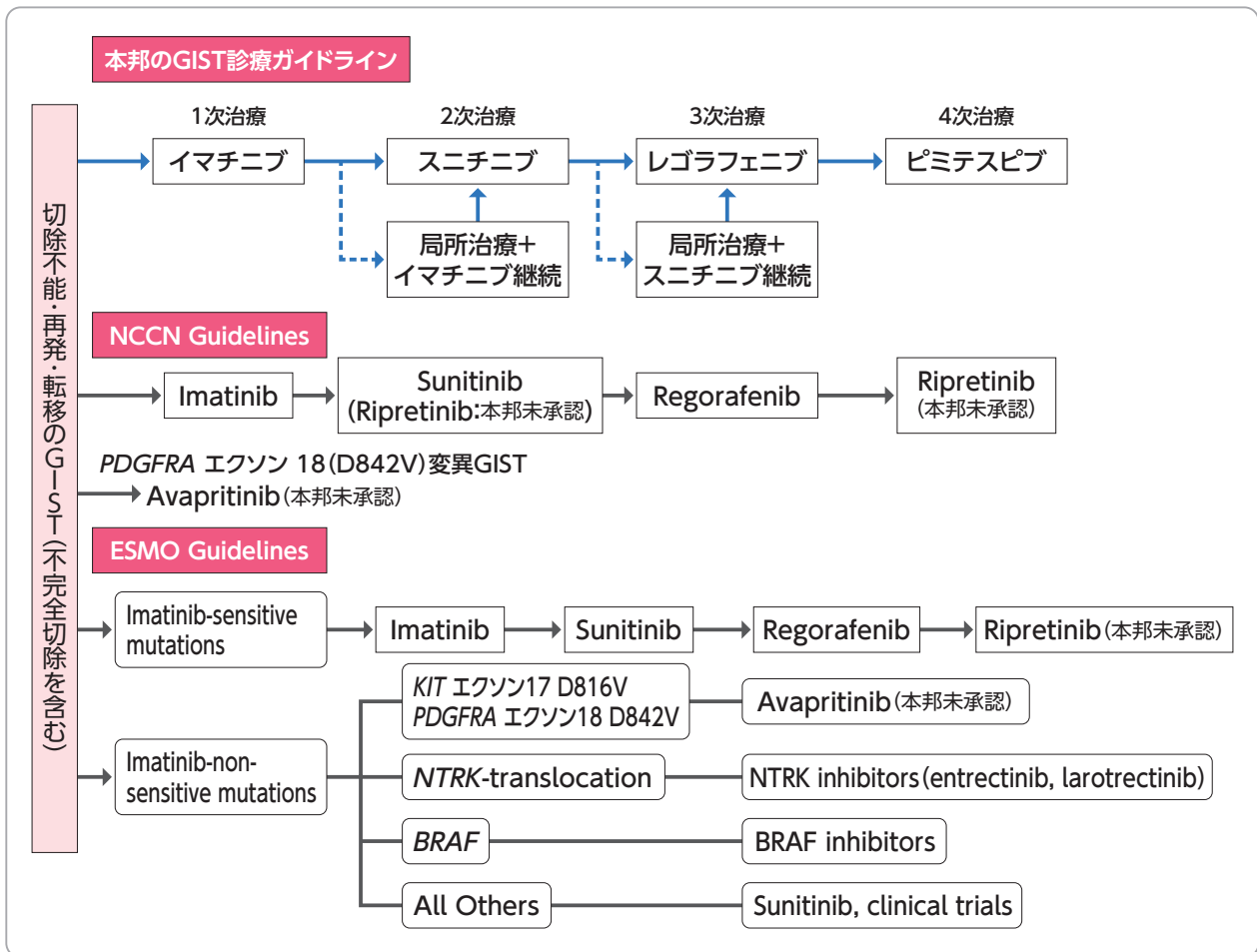


図3 進行再発GISTの治療アルゴリズム

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。

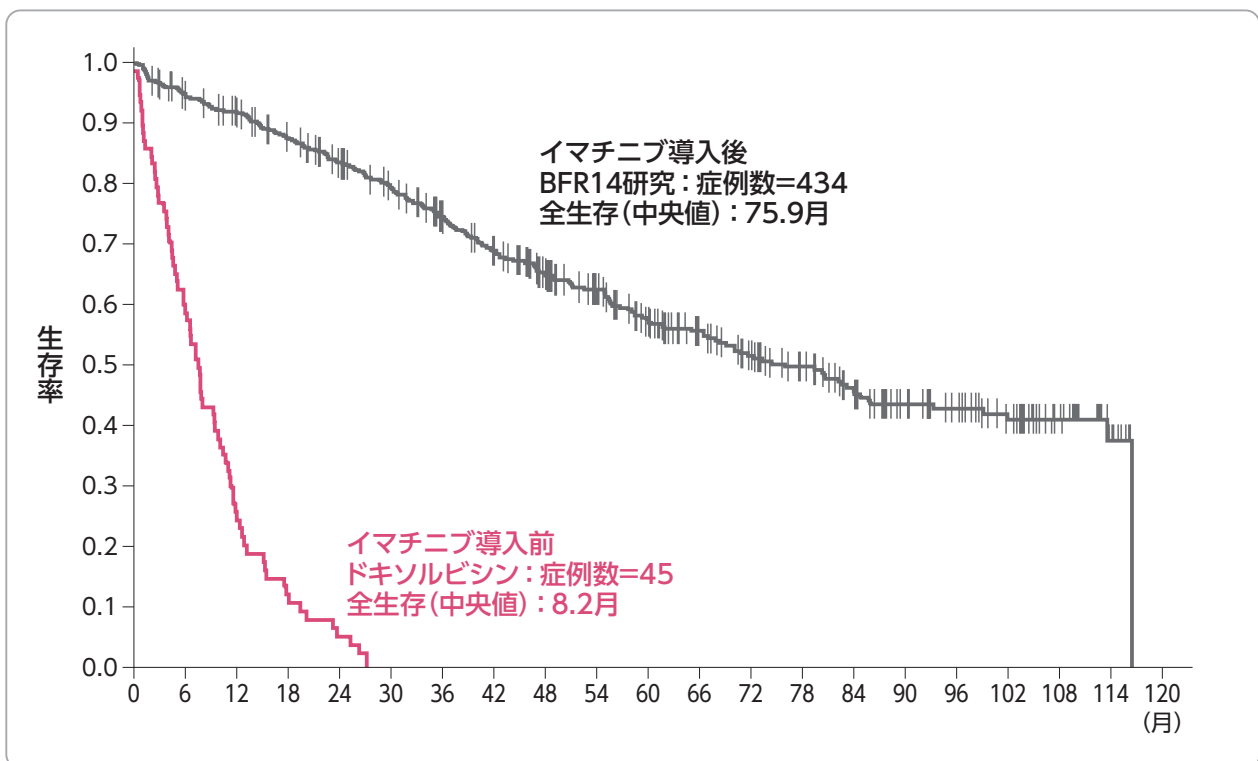


図4 イマチニブ導入前後の転移・再発GIST患者の予後(全生存)

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, 大部分の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

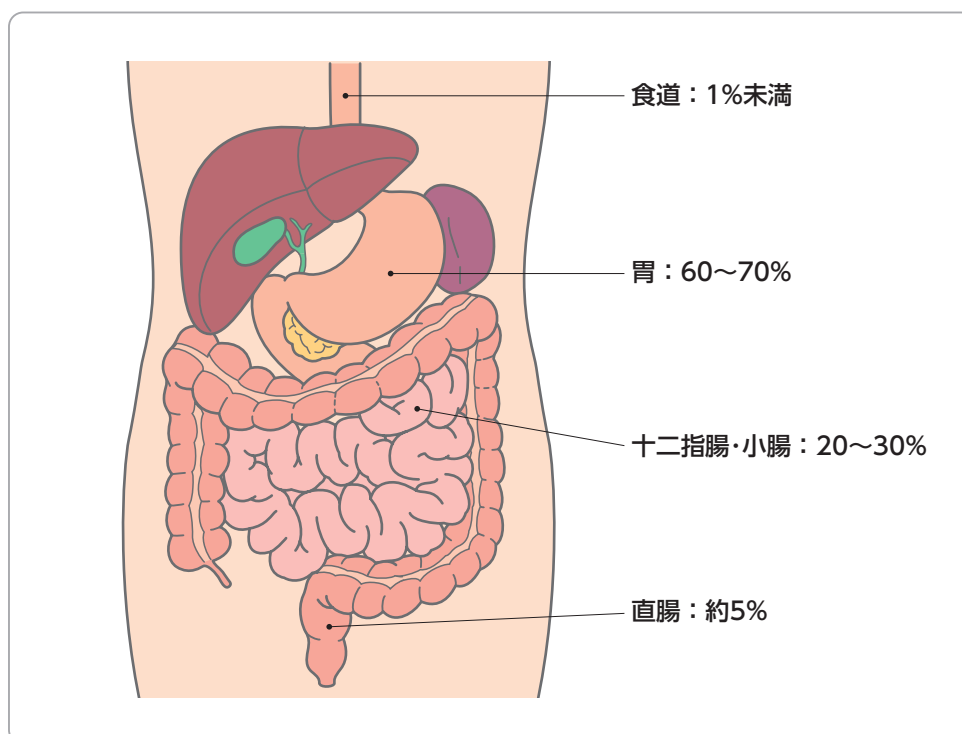


図1 GISTの発生部位

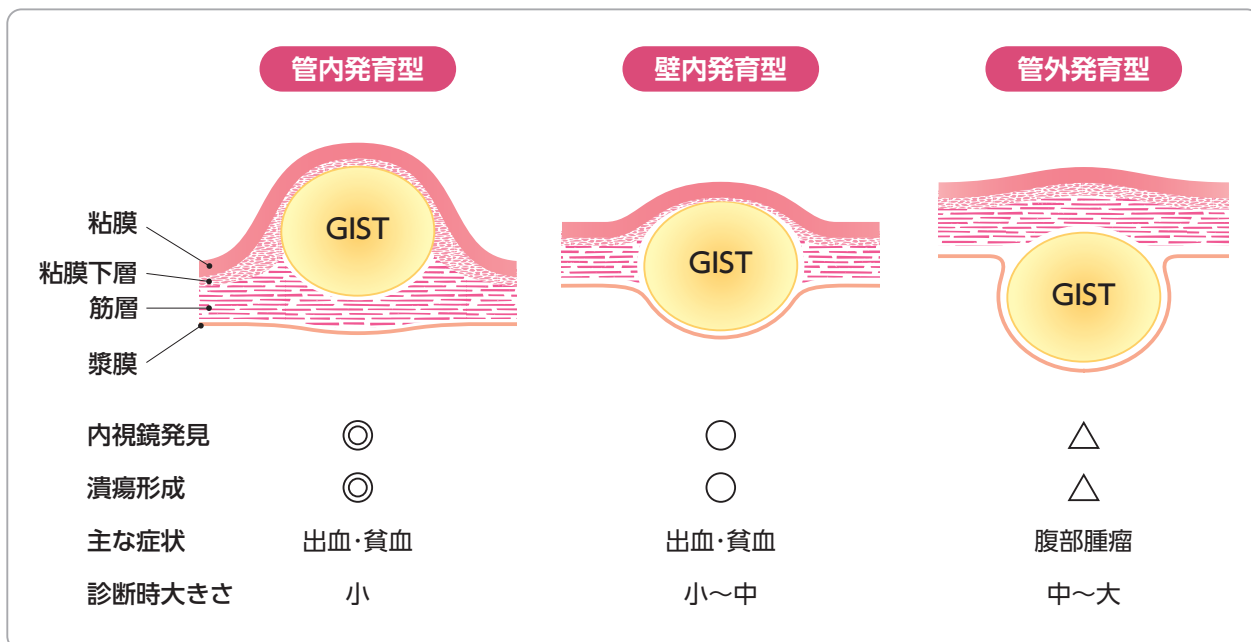


図2 GISTの発育形態と臨床的特徴

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

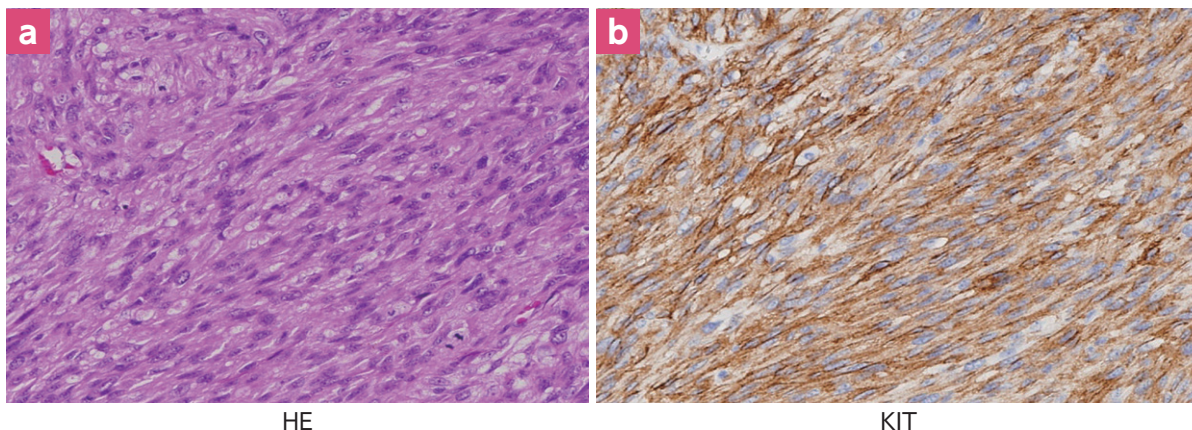


図1 紡錘形細胞型GISTのHE染色像とKIT免疫染色像
細胞密度は高く、KITはびまん性強陽性を示す。

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

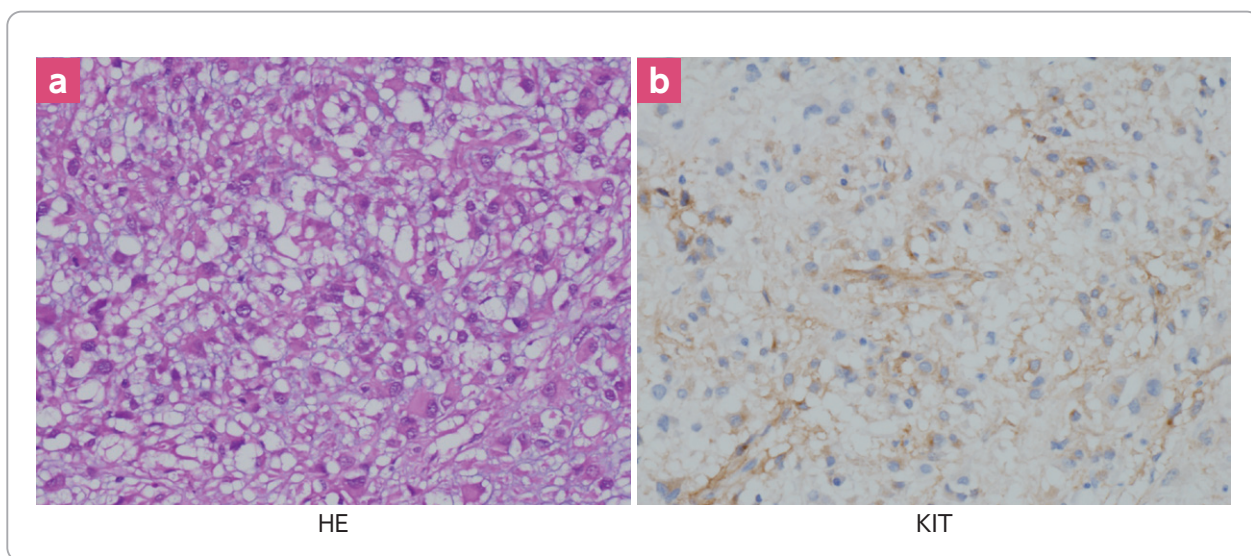


図2 *PDGFRA*遺伝子変異を有する類上皮細胞型GISTのHE染色像とKIT免疫染色像
腫瘍間質に粘液腫様変化を伴い、細胞密度は低く、本例ではKITは弱陽性を示している。

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

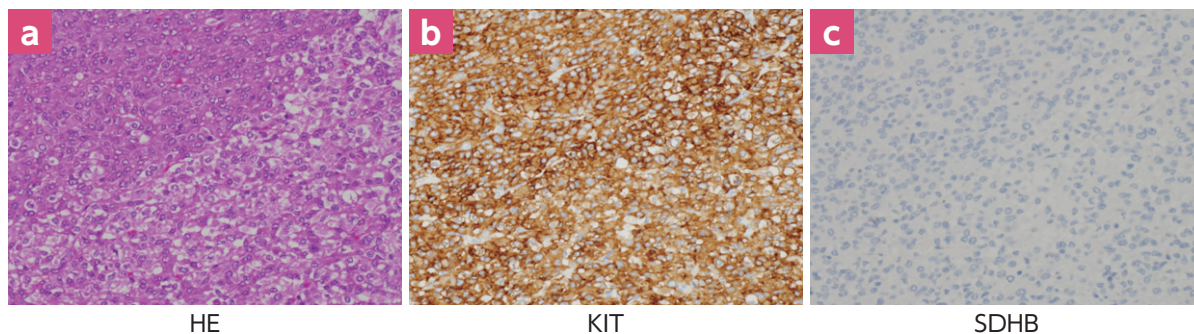


図3 SDH欠損を示す類上皮細胞型GISTのHE染色像とKIT・SDHB免疫染色像
細胞密度は高く、KITはびまん性強陽性を示し、SDHBは陰性を示す。

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しないことに留意する必要がある。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.