

# 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<sup>1)</sup>。胃体上部から穹窿部では肝臓や脾臓、胃体部では膵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<sup>2)</sup>。
- GISTの発生部位の頻度:胃(60~70%)、小腸(25~35%)、大腸(5%)、食道(2%未満)<sup>3)</sup>。
- 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%<sup>4,5)</sup>。

また、胃では胃体部に多いことが知られており<sup>6)</sup>、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)。

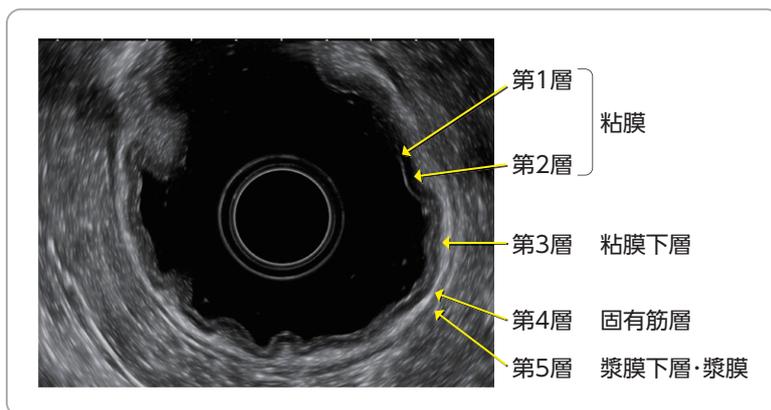
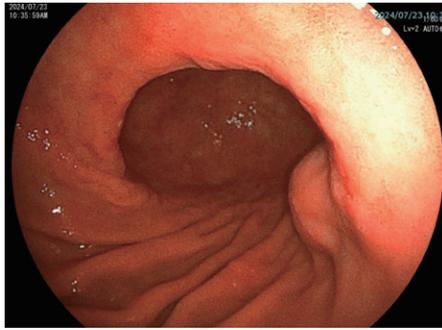


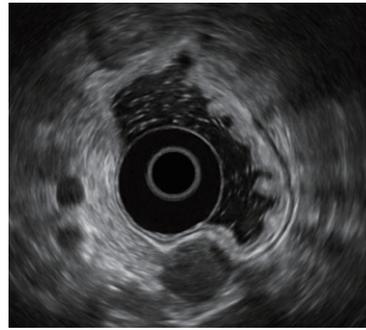
図1 EUSによる胃壁の5層構造

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
迷入痔	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

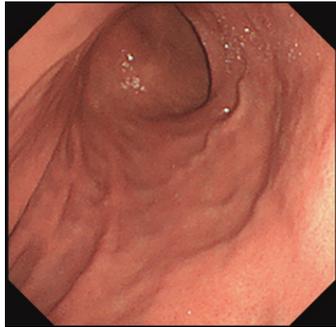


GISTの通常内視鏡像

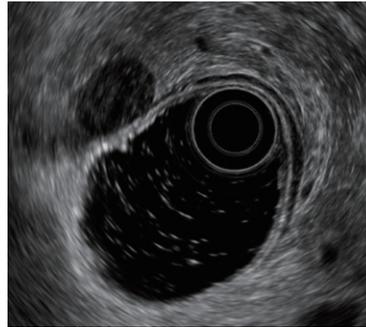


GISTのEUS像

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)。

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<sup>8)</sup>。

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。

#### ④ EUS-TA

上皮下腫瘍の組織採取手段としては、通常生検・ポーリング生検・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。ポ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<sup>7)</sup>。

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

#### ⚠️ 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: Scabnd 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<sup>18</sup>F-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、<sup>18</sup>F-FDG PET(<sup>18</sup>F-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。

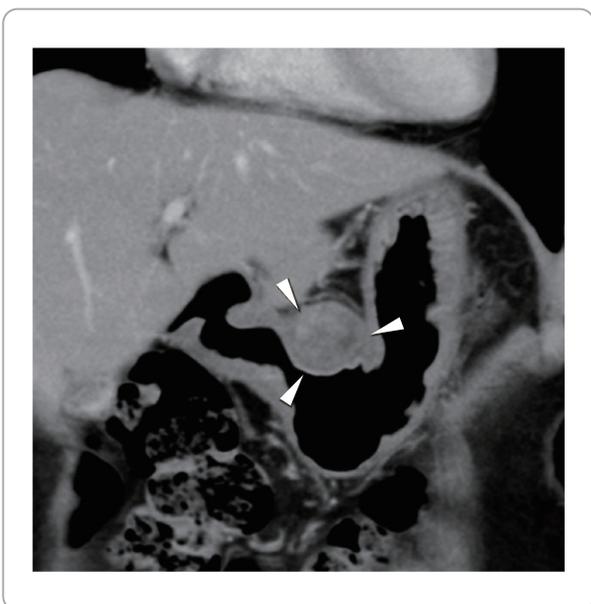


図1 壁外発育型のGIST

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

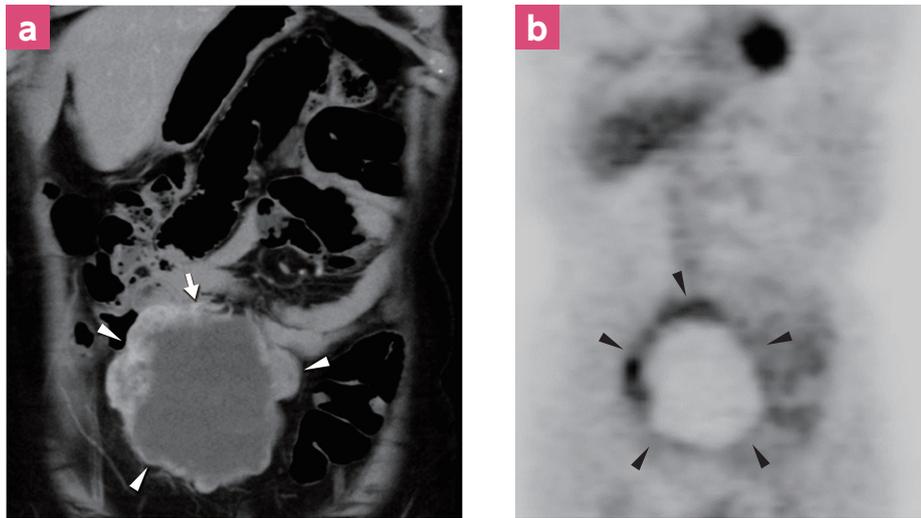
GISTは消化管のどの部位にもできるが、多いのは胃60%、続いて小腸30%である。十二指腸および直腸は少なく、食道および結腸・虫垂は少数の報告があるのみである。ほとんどの例で消化管の固有筋層と連続し、粘膜下腫瘍の形態をとる。まれに腸間膜や後腹膜などの消化管以外の部位にも生じる。

『GIST診療ガイドライン』<sup>1)</sup>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:  $^{18}\text{F}$ -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<sup>2,3)</sup>(図2a)。 $^{18}\text{F}$ -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<sup>4)</sup>。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<sup>5)</sup>(図2b)。

### ③ 転移診断

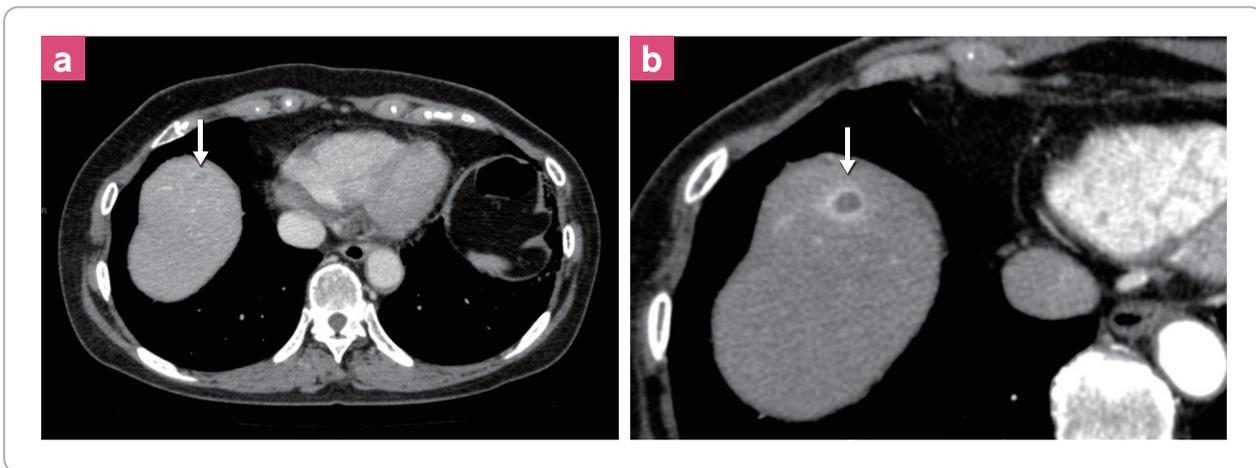
GISTでは肝転移、腹膜播種が最も一般的な転移様式である。リンパ節転移はまれであるが、イマチニブ耐性で知られるSDH欠損型GISTでは高頻度に見られるとされる。肺、骨、その他の腹部外への転移は、進行例で

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』<sup>1)</sup>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。 $^{18}\text{F}$ -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。 $^{18}\text{F}$ -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RECIST1.1<sup>6)</sup>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)<sup>7)</sup>。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』<sup>1)</sup>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<sup>18</sup>F-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<sup>18</sup>F-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<sup>18</sup>F-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<sup>1,2)</sup> (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<sup>3)</sup>。

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.

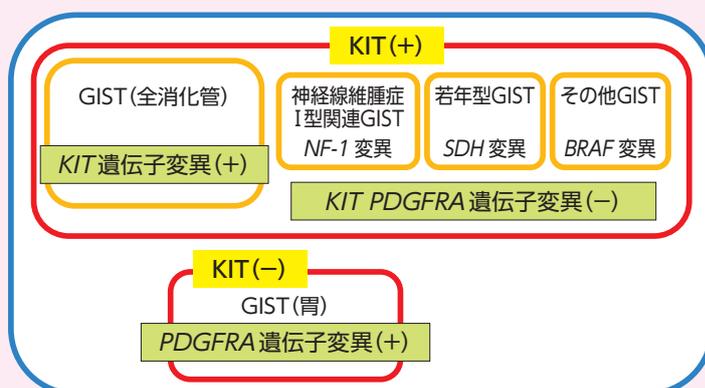


図1 遺伝子変異からのGISTの分類

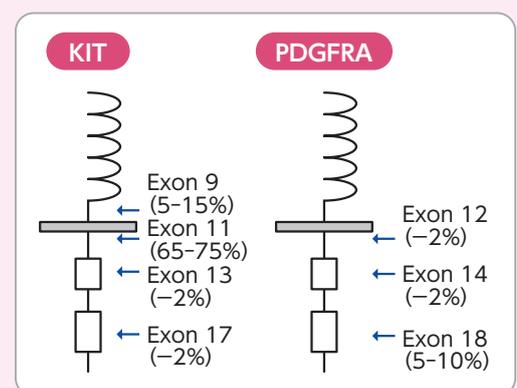


図2 GISTにおけるKIT遺伝子、PDGFRA遺伝子変異部位とその頻度

## 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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。

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<sup>3)</sup>。

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、デスマイド、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)<sup>4)</sup>。

●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.

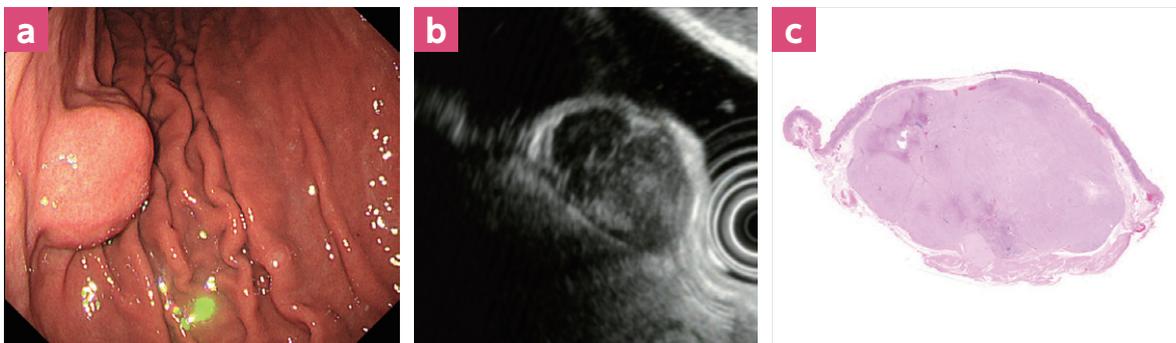


図 GIST  
a: 通常内視鏡像 b: EUS像 c: 病理組織像(HE標本・ルーペ像)



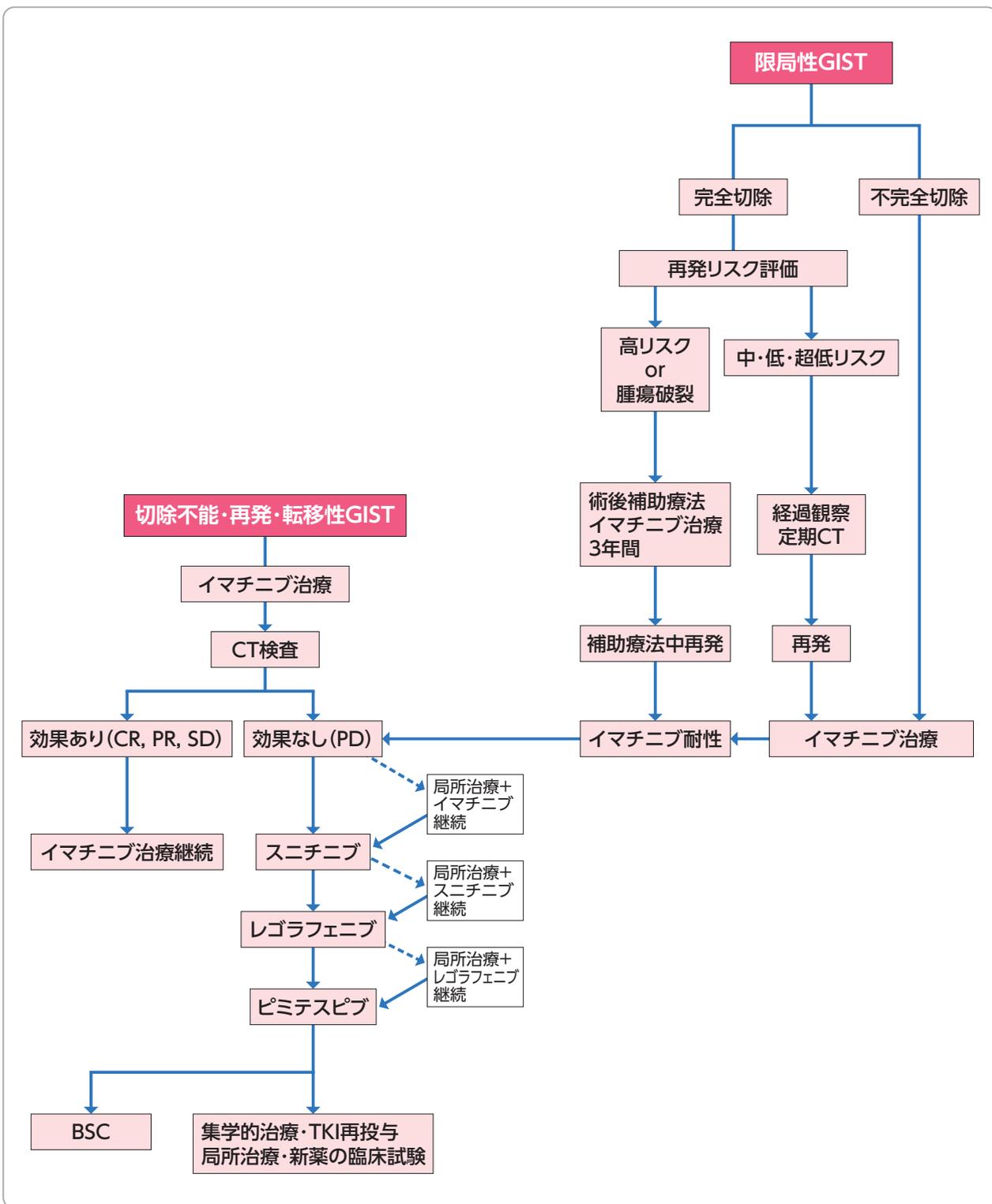


図 GISTの治療アルゴリズム

(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<sup>1)</sup>

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, 非治療切除, 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<sup>2)</sup>。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<sup>1)</sup>

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<sup>3~5)</sup>, 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。



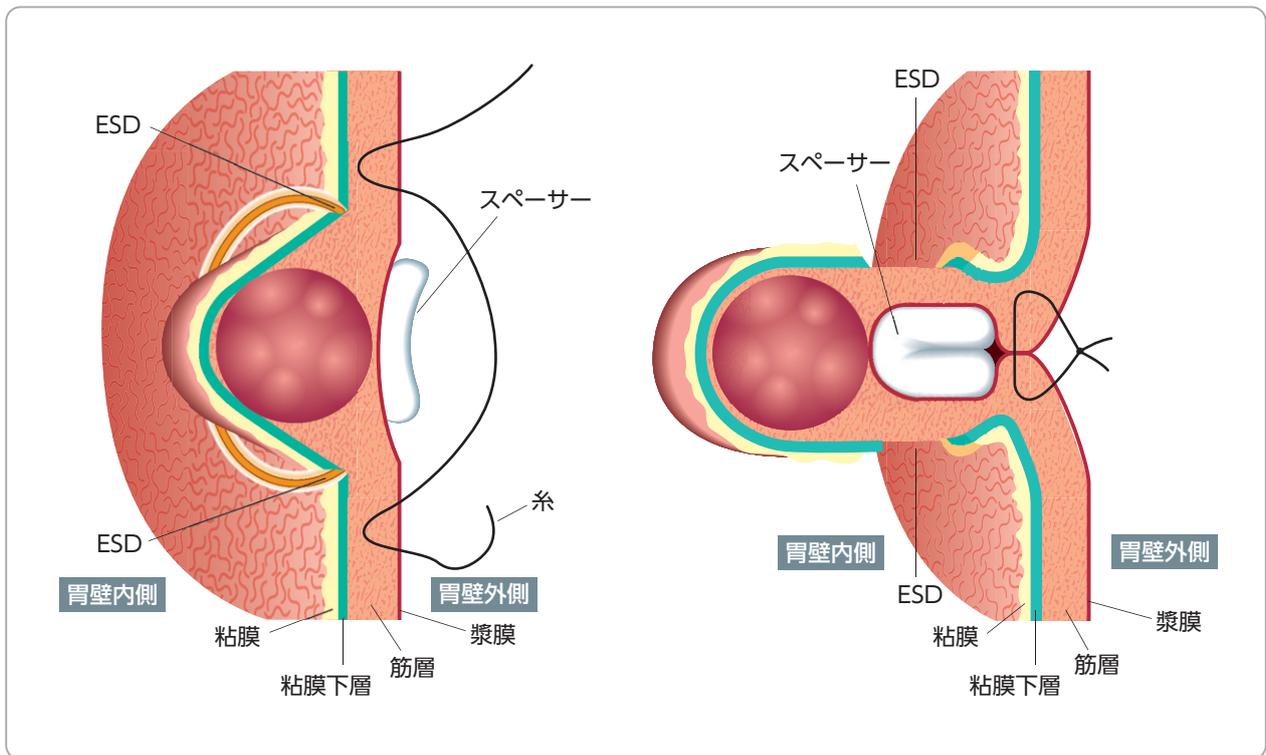


図5 Closed LECS

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合同胃局所切除(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。

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。腫瘍は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。

## 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、漿膜面よりスペース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-

### 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、スペースーなどを用いて、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

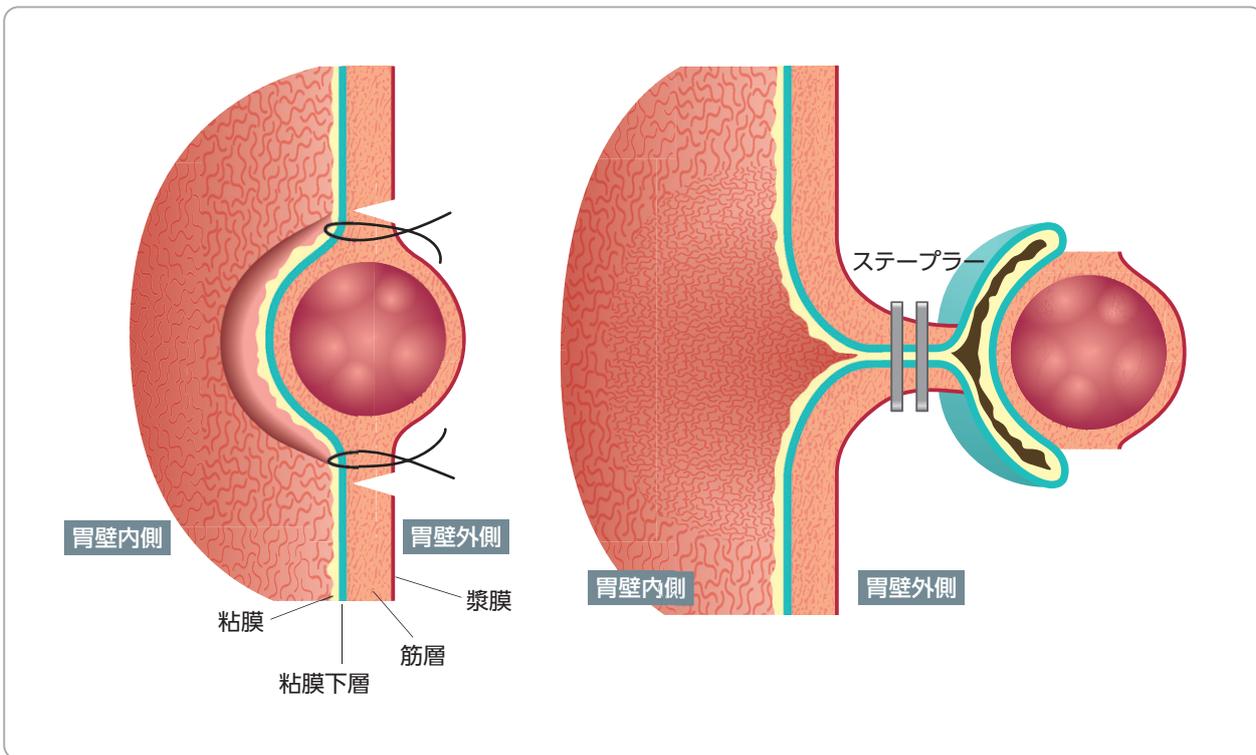


図6 CLEAN-NET

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

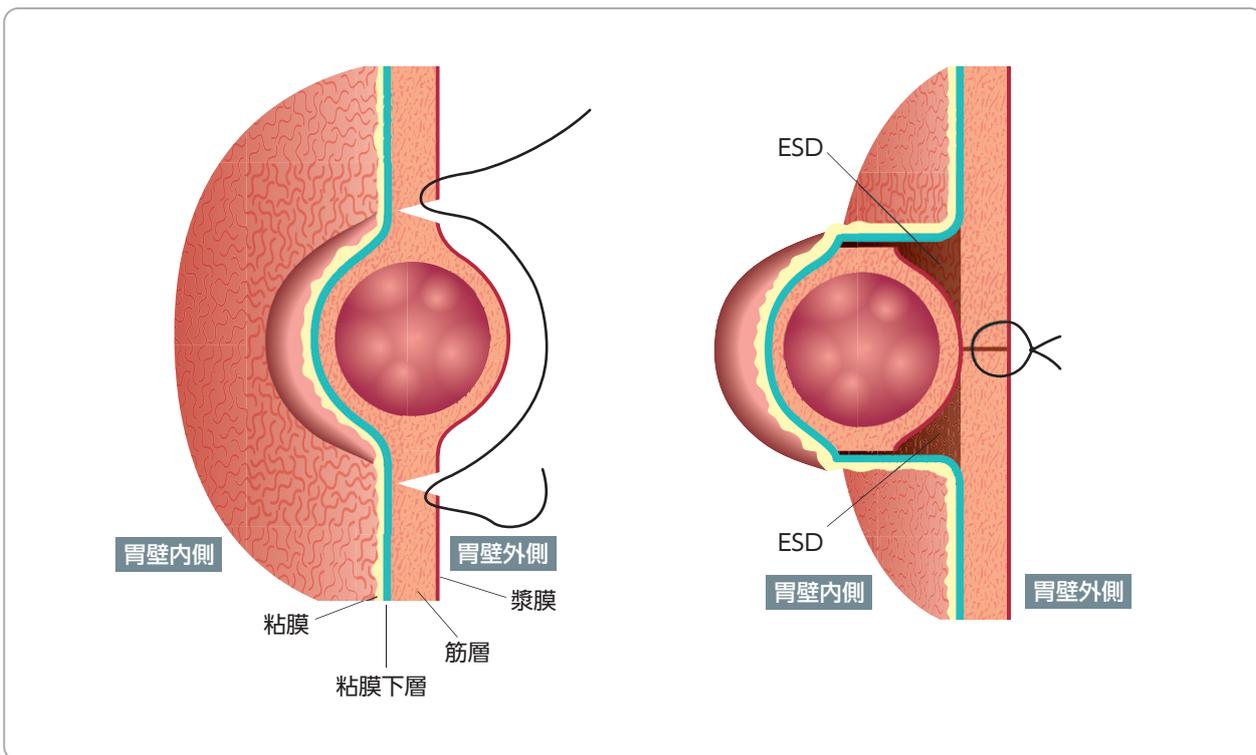


図7 NEWS

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、今後の技術的発展や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GISTI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, 経口内視鏡下に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

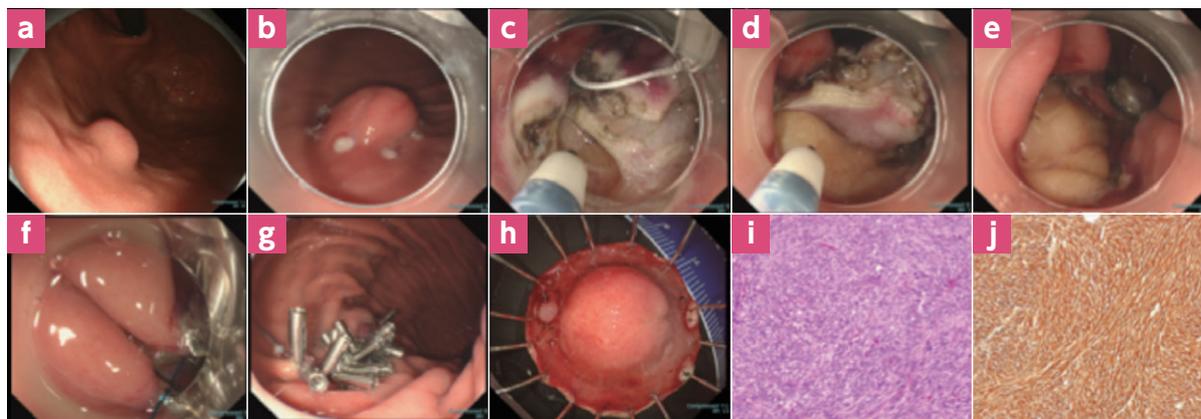


図1 壁外発育型のGIST

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、胃壁外組織の切除処置が不要となり、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。

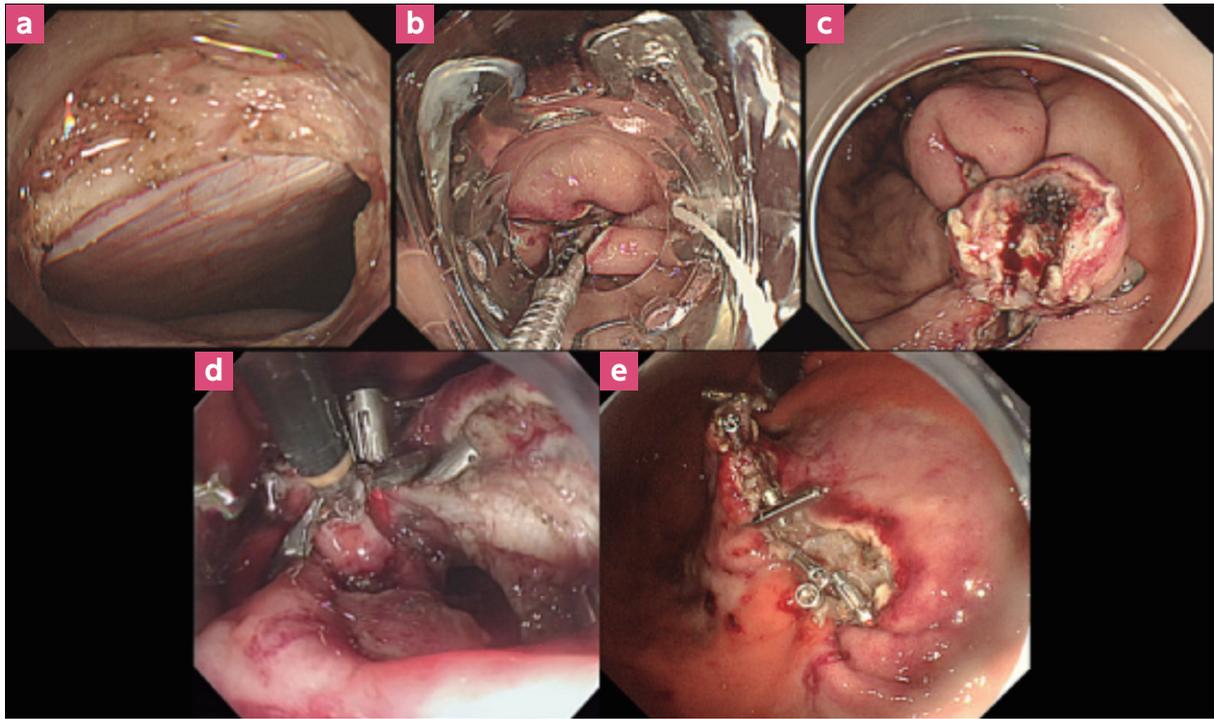
適応はガイドラインで切除適応となる腫瘍のうち、潰瘍形成がなく、経口的に回収が可能な11~30mmの内腔発育型の胃SMTである。治療適応は上部消化管内視鏡、超音波内視鏡、腹部造影CTの画像検査に加えて、EUS-FNAや生検などの組織検査を行った上で、外科医も含めたカンサーボードで適応を確認する必要がある。実施責任医師は当該技術の経験を術者として3例以上、上部消化管ESDを300例以上経験している消化器内視鏡専門医である必要があり、実施医療機関の要件として緊急外科手術が実施可能で、日本内視鏡外科学会技術認定(胃)を受けており、腹腔鏡下胃切除術50例以上、胃LECS 10例以上の経験を有する外科医が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