

# IV 治療 ④化学療法

京都大学医学部附属病院腫瘍内科 松本 繁巳

## 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→ピミ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

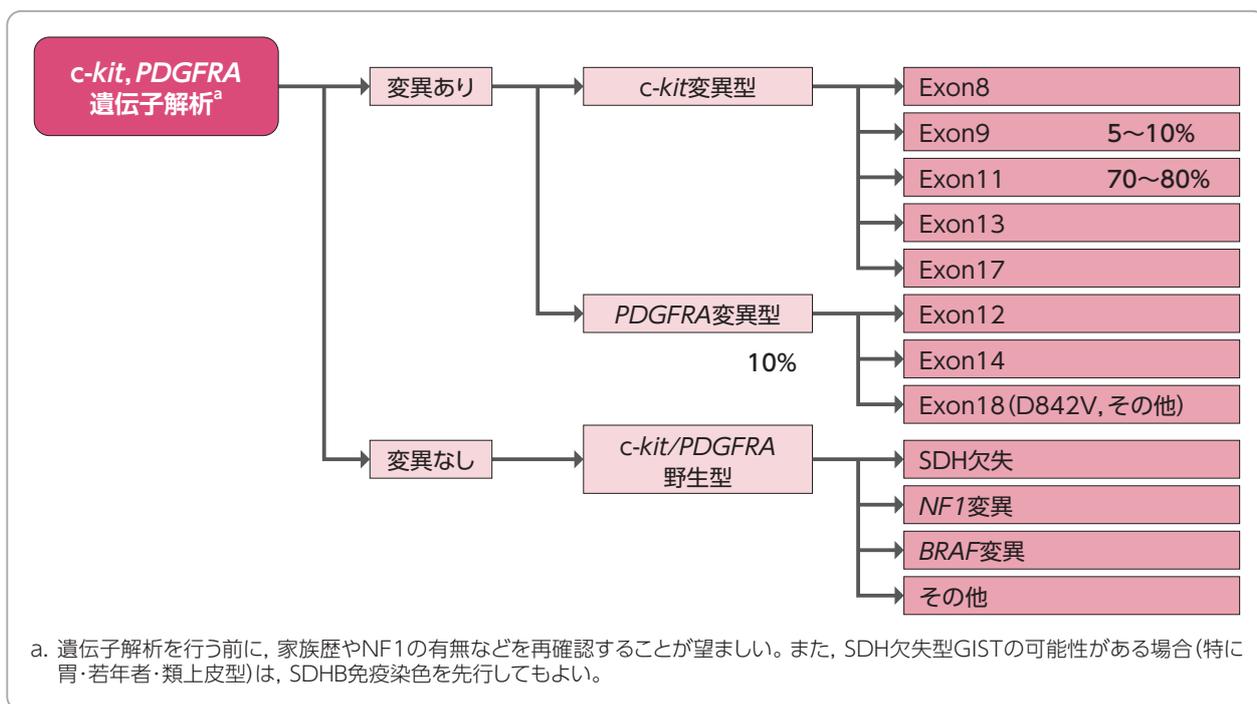


図1 GISTの遺伝子型

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

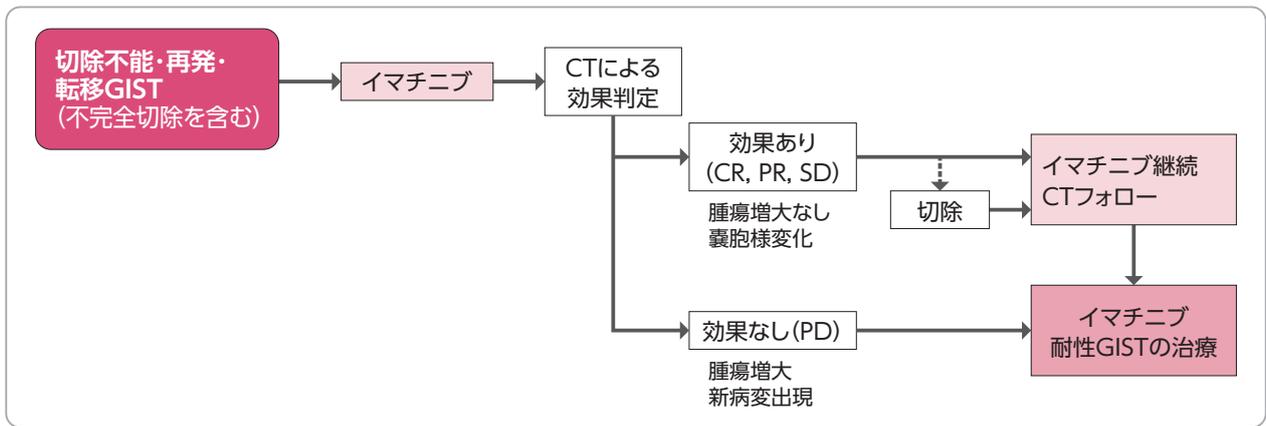


図2 GISTの薬物治療(一次治療)

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

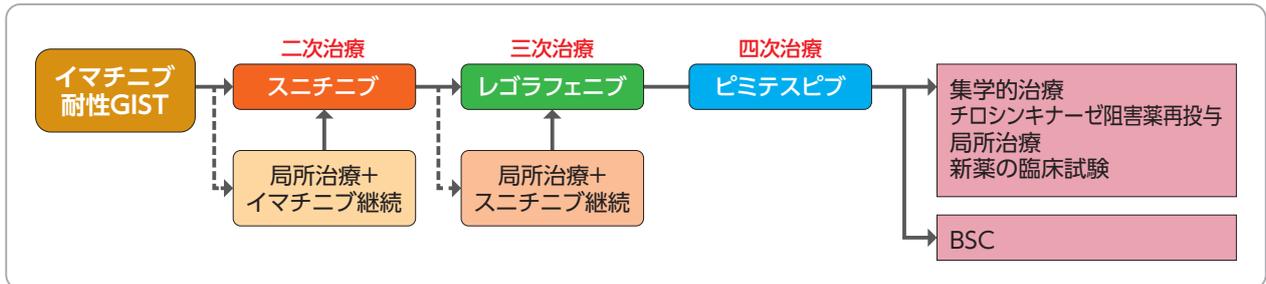


図3 イマチニブ耐性GISTの治療(二次治療)

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%程度と低いが、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%程度と低いが、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

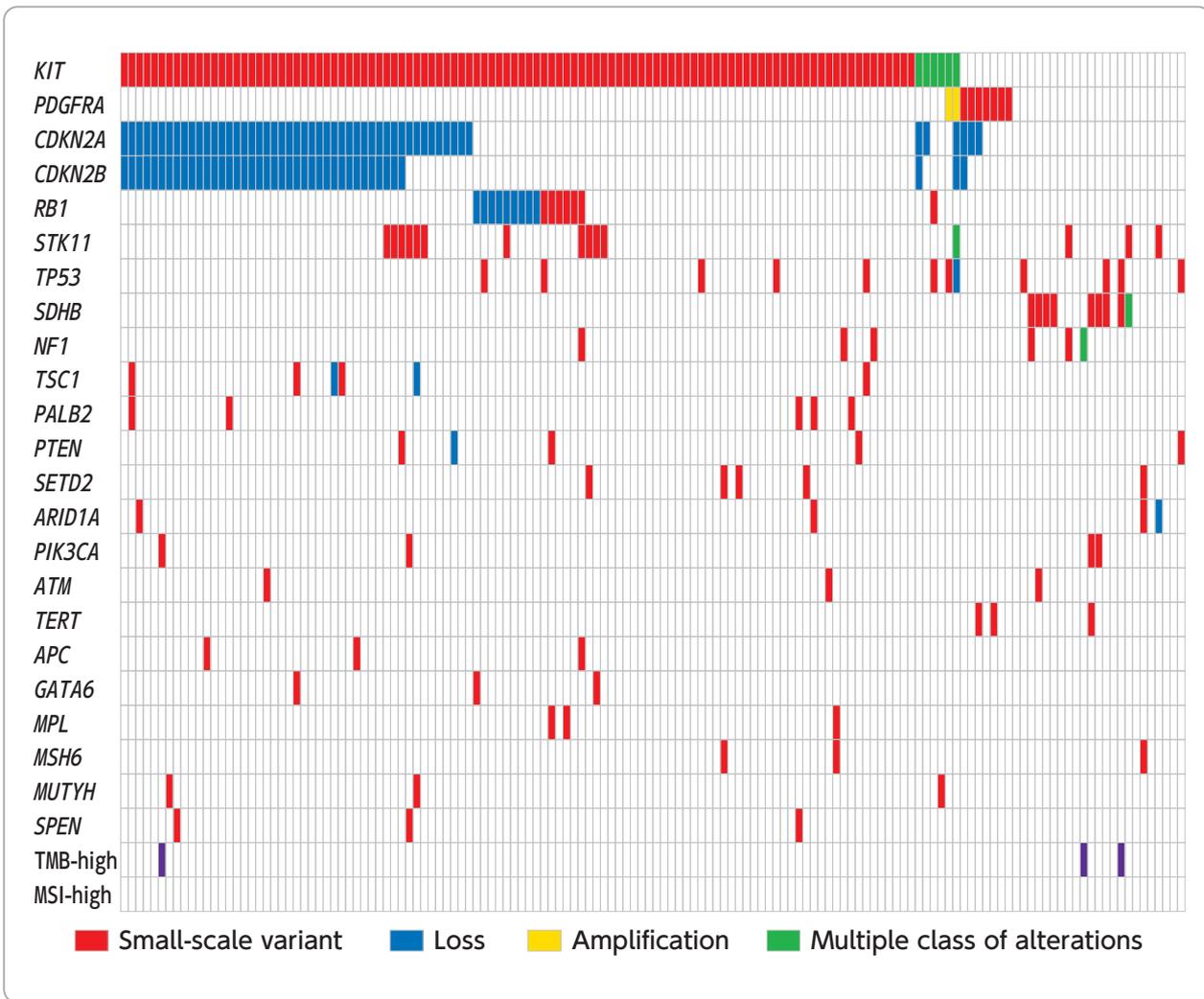


図4 進行性GISTのゲノムランドスケープ解析

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プ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

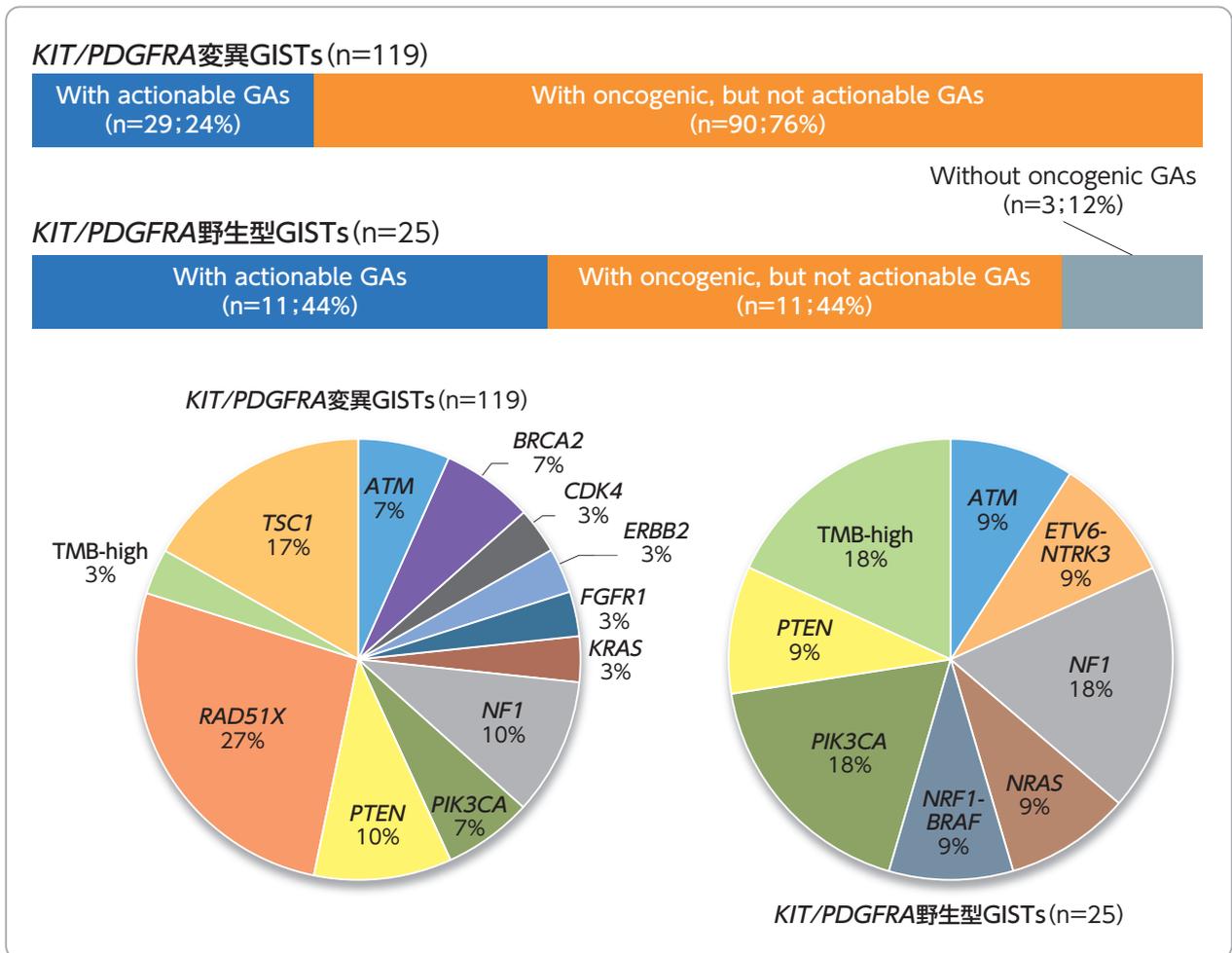


図5 KIT/PDGFR変異GISTとKIT/PDGFR野生型GISTにおける治療可能なゲノム変化と対応する候補薬

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/PDGFR変異GISTとKIT/PDGFR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/PDGFR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/PDGFR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/PDGFR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/PDGFR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/PDGFR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.



(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

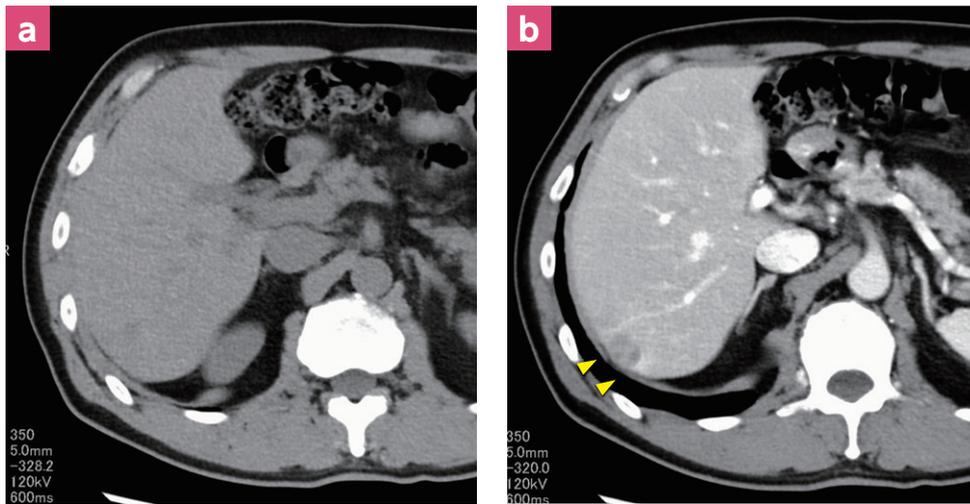
④ 長期間にわたる治療に伴い、定期的に全身状態の再評価が必要

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

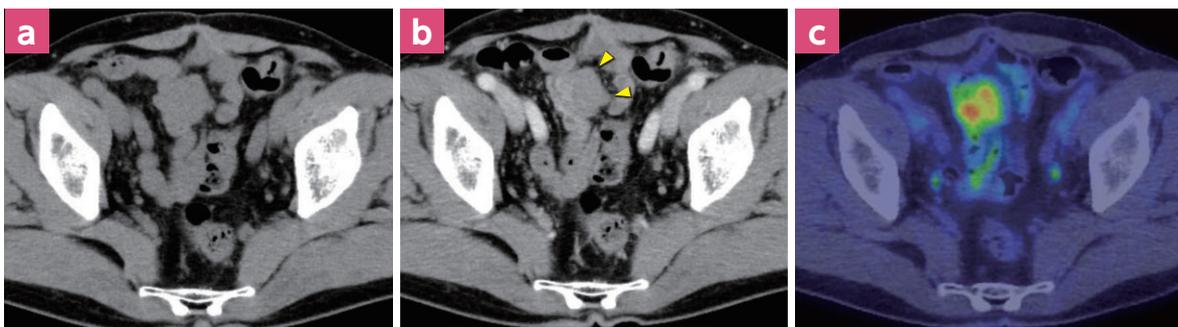
- 1) Rutkowski P, et al: Eur J Surg Oncol. 2011; 37: 890-896.
- 2) Casali PG, et al: J Clin Oncol. 2017; 35: 1713-1720.
- 3) Farag S, et al: Eur J Cancer. 2017; 86: 318-325.
- 4) Dale W, et al: J Clin Oncol. 2023; 41: 4293-4312.
- 5) 日本臨床腫瘍学会/日本癌治療学会編: 高齢者のがん薬物療法ガイドライン. 南江堂, 東京, 2019.
- 6) NCCN Clinical 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)





**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ブは、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、フラクシヨンの場合、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・希少フラクシヨ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。

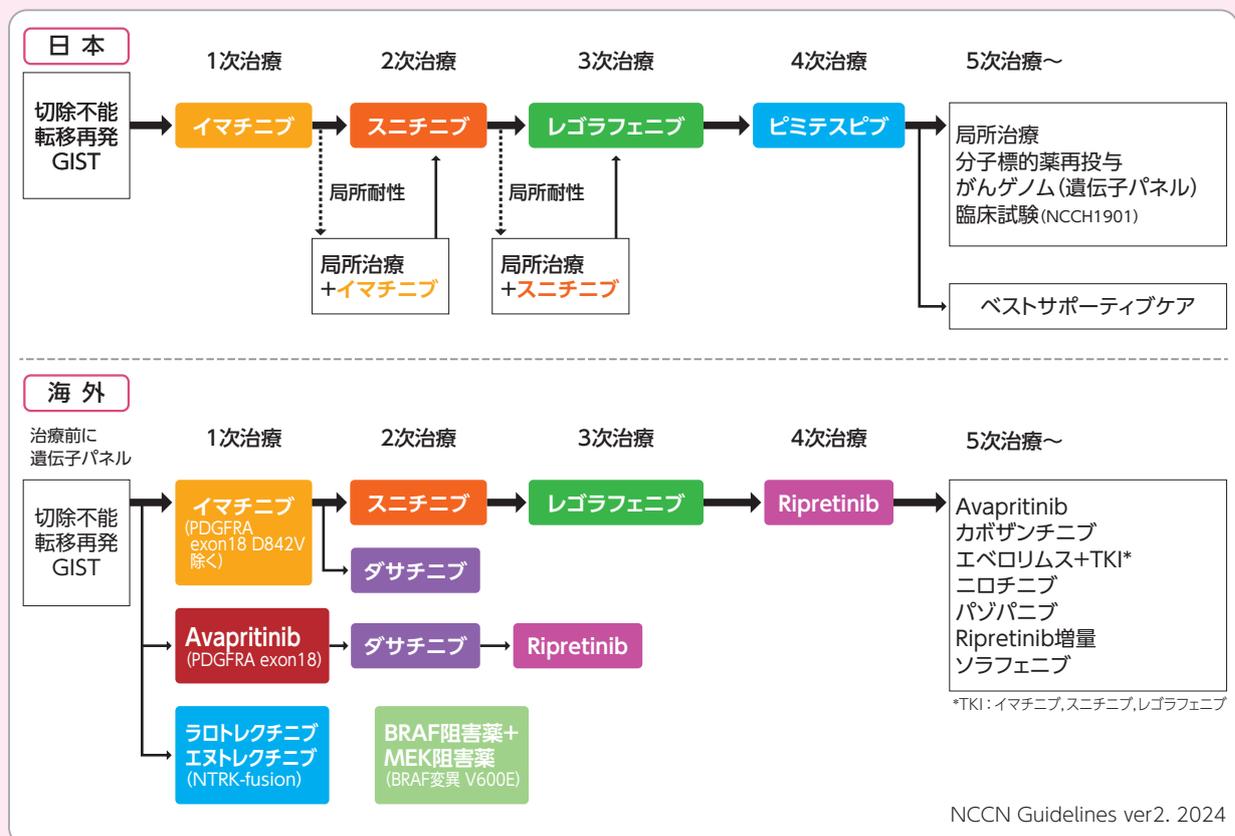


図 日本と海外における進行GISTの治療

**表 進行GISTに対する薬物治療(海外)**

	イマチニブ (グリベック®)	スニチニブ (スーテント®)	レゴラフェニブ (スチバーガ®)	Ripretinib (QINLOCK®)	Avapritinib (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 exon 18変異 (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%, 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) (プラセボ6.4週)	4.8ヵ月 (プラセボ0.9ヵ月)	6.3ヵ月 (プラセボ1.0ヵ月)	未到達
報告	Demetri GD, et al. N Engl J Med 2002	Demetri GD, et al. Lancet 2006	Demetri GD, et al. Lancet 2013	Blay JY, et al. Lancet Oncol 2020	Heinrich MC, et al. Lancet Oncol 2020
用量	1日1回 400mg 内服	1日1回 50mg 4週内服、2週休薬	1日1回 160mg 3週内服、1週休薬	1日1回 150mg 耐性では1日2回 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 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大いなるご助力により、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 — 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

