

学位論文要旨

氏名 小泉 周子




論文題目

「Clinical Implications of Doubling Time of
Gastrointestinal Submucosal Tumors」

(消化管粘膜下腫瘍の腫瘍倍加時間の臨床的意義)

指導教授承認印

小泉 和三部 

Clinical Implications of Doubling Time of Gastrointestinal Submucosal Tumors

(消化管粘膜下腫瘍の腫瘍倍加時間の臨床的意義)

小泉 周子

背景

消化管粘膜下腫瘍 (Submucosal tumor:SMT) は大多数が無症状で、検診の X 線検査や通常内視鏡検査で偶然発見されることが多い。しかし Gastrointestinal stromal tumor(GIST) は malignant potential を有するため切除術を要する。診断には超音波内視鏡ガイド下穿刺吸引法 (EUS-FNA) が用いられることが多いが、小病変への対応には苦慮することが多い。GIST とそれ以外の腫瘍で発育速度が異なることがわかれば、治療方針決定に役立つと考えられる。我々は消化管 SMT の発育速度を明らかにするため、超音波内視鏡検査 (EUS) の経時的所見を用いて消化管 SMT の腫瘍倍加時間 (Doubling Time: DT) を算出し、新知見を得たので報告する。

対象

1987 年から 2012 年 11 月までに北里東病院、北里大学病院で最終的に外科的切除術もしくは EUS-FNA で病理組織学的診断がなされた消化管 SMT は 323 例であった。そのうち経過中に EUS が 2 回以上施行され、EUS 所見で病変の計測が可能であった 53 例 (切除 34 例、非切除 19 例) を対象とし、DT を retrospective に検討した。

結果

症例の内訳は、男/女:26/27、年齢:中央値 63.0 (31~83) 歳、発生部位は食道/胃/十二指腸:4/47/2、観察期間は中央値 31.7 (6.6~210) ヶ月、EUS 回数は中央値 3 (2~13) 回であった。初回 EUS 時の腫瘍径は中央値 19.1mm(10~44.8mm)であった。疾患別内訳は GIST34 例、平滑筋腫 5 例、神経鞘腫 3 例、異所性腭 1 例、過誤腫 1 例、cyst1 例、Brunner 腺腫 1 例、spindle cell tumor7 例であった。疾患別 DT は GIST17.2 ヶ月に対し、平滑筋腫/神経鞘腫/異所性腭/過誤腫/cyst/Brunner 腺腫: 231.2/104.7/274.9/61.2/49.0/134.7 であった。GIST のリスク分類別の DT は超低・低/中間/高リスク:24.0/17.1/3.9 であった。GIST は平滑筋腫+神経鞘腫に比べ有意に DT が短く ($p<0.05$)、高リスク GIST は超低・低リスク GIST と比べ有意に DT が短かった ($p<0.05$)。

結論

疾患により DT が異なり、GIST の DT が有意に短いことが確認された。また GIST においては悪性度が高いほど DT が有意に短いことが確認された。さらに GIST の中リスクや高リスク群の DT は 6 か月未満であったため、2cm 未満の小 SMT でも初期は少なくとも 6 か月以内のフォローアップが必要と考えられた。

考察

EUS では脂肪腫、cyst などと間葉系腫瘍の鑑別は比較的容易と思われるが、共に第 4 層に位置する低エコー腫瘍として同定される GIST、平滑筋腫、神経鞘腫の鑑別は困難である。

腫瘍径と核分裂像に発生部位を考慮に入れたりリスク分類では 2cm 以下の病変であれば術後転移を認めないとされているが、腫瘍径の小さい GIST でも転移を示すことがあり、腫瘍径が小さいから良性であると断定することは困難であるとされる。病理診断には EUS-FNA が重要な役割を果たしており、一般的に 2cm 以上が適応とされ、一方、潰瘍形成、辺縁不整、急速増大などの悪性所見を認めない 2cm 以下の病変は年に 1~2 回の経過観察が行われている。しかし通常内視鏡検査では、明らかにサイズが増大した場合や胃内型発育の場合を除いて、詳細なサイズ評価は困難であるため、経過観察には EUS の使用が推奨される。また EUS は小病変の評価も可能であり、CT よりも小病変に対する経過観察には簡便と思われる。

一般的に malignant potential が大きいほど増大速度も速いと推測されているが、実際に各 SMT の増大速度を検討した報告はほとんどない。その理由として、EUS で得られる断層像を用いると、一般的に類円形である SMT の DT の推定は可能だが、時に分葉状に発育する症例もあり、正確な DT を算出するのは困難な場合がある。本検討でも SMT の DT を算出するに当たり、SMT が球体発育すると仮定して計算した。probe type ではない通常型 EUS による 3D-EUS の使用ができれば正確な腫瘍体積の測定が可能となり、今後の課題である。

今回の検討で、SMT は疾患毎に DT が異なることが確認された。特に GIST の DT は 17.2 ヶ月と他の SMT と比較して短く、malignant potential が高いことが確認された。GIST と GIST 以外の間葉系腫瘍（平滑筋腫、神経鞘腫）では DT に差を認めたことから、共に第 4 層に発生する GIST と平滑筋腫、神経鞘腫の鑑別がある程度可能であると考えられた。DT が長ければ malignant potential が低く、小 SMT は経過観察可能であると思われるが、超低・低リスクの GIST では DT が良性疾患よりも長い症例があり、また良性疾患でも GIST より DT が短いものも経験した。サイズの増大が緩徐でも経過中に病理組織学的診断を得ることは重要である。

GIST は病理組織学的に内部が heterogenous であり、EUS-FNA 検体の核分裂像のみで GIST を分類することは難しいとされているため、我々は 2cm 以上の病変あるいはそれ以下でも内部が不整で悪性を疑う病変に対しては積極的に EUS-FNA を施行している。GIST と診断された場合にはサイズが小さく、核分裂像に乏しくても

速やかに切除術を施行すべきである。また、2cm 以上で診断がつかない場合には再度 EUS-FNA を行うか、嚴重なフォローアップが必要と考えられた。

高リスクの GIST は発見時にすでにサイズが大きく症候性の場合が多く、EUS による経過観察はほとんど行われたい。今回 GIST 全体の DT は 17.2 ヶ月であったが、更なる症例の蓄積と検討が必要である。