

Title	Endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration biopsy in follow-up patients with gastrointestinal stromal tumours
Author(s)	木下, 和郎
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/45276
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	木下和郎
博士の専攻分野の名称	博士(医学)
学位記番号	第 18459 号
学位授与年月日	平成 16 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 医学系研究科生体制御医学専攻
学位論文名	Endoscopic ultrasonography-guided fine needle aspiration biopsy in follow-up patients with gastrointestinal stromal tumours (超音波内視鏡下穿刺吸引生検による gastrointestinal stromal tumours の診断及び <i>c-kit</i> 遺伝子突然変異解析に関する検討)
論文審査委員	(主査) 教授 金倉 譲 (副査) 教授 北村 幸彦 教授 門田 守人

論文内容の要旨

〔目的〕 Gastrointestinal stromal tumors (GISTs) は *c-kit* 遺伝子の機能獲得性突然変異が高頻度でみられ、GISTs 発生の原因であることが示されてきた。また GISTs は KIT や CD34 を発現している消化管間葉系腫瘍であり、同様の形質をもつ消化管自動運動のペースメーカー細胞であることからカハール介在細胞 (interstitial cells of Cajal ; ICCs) に由来の腫瘍であると考えられている。多くの GISTs は良好な臨床経過をとるが、なかには比較的腫瘍径の小さいものでも肝転移や腹膜播種を起し悪性の経過を示すものがある。そのためすべての GISTs は malignant potential を有していると考えて取り扱い、他の良性の粘膜下腫瘍と確実に鑑別することが重要となる。しかし通常の内視鏡検査における通常の生検方法では腫瘍部を採取することが困難であり、また超音波内視鏡検査のみでは腫瘍の部位や径、内部性状などの情報が得られたとしても、腫瘍の確定診断は困難である。

GISTs は良悪性の鑑別が困難な腫瘍で、予後因子としては腫瘍径、単位面積あたりの腫瘍細胞の分裂像数、Ki67 免疫染色陽性細胞比率などが挙げられている。*c-kit* 遺伝子変異の有無と悪性度との相関については定まった評価がなく、腫瘍の増大に対する関与も明らかにされていない。一方で悪性度の高い GISTs に対して使用されるメシル酸イマチニブの奏成功率は *c-kit* 遺伝子変異の有無や種類により相違があると考えられ、*c-kit* 遺伝子変異の検索は現在では必須のものとなりつつある。

そこで今回、胃粘膜下腫瘍に対して超音波内視鏡 (endoscopic ultrasonography ; EUS) 下にて穿刺吸引生検 (fine needle aspiration biopsy ; FNAB) を施行し、病理学的な確定診断が可能であるか、また *c-kit* 遺伝子変異の解析が可能であるかについて検討した。また GISTs における *c-kit* 遺伝子変異の有無と腫瘍径の増大率との関係についても検討した。

〔方法ならびに成績〕 当院で内視鏡または EUS で経過観察中の胃粘膜下腫瘍 10 例 (平均 57.9 歳、男性 5 例、女性 5 例、FNAB 施行時腫瘍径 20 mm~50 mm) を対象とした。コンバックス型超音波内視鏡 (GF-UM30P、オリンパス社)、観測装置 (EU-20、オリンパス社)、22 ゲージエンドソノプシー針 (NA-11J-KB、オリンパス社) を用いて粘膜下腫瘍に対して穿刺吸引生検を行い、腫瘍組織を採取した。また急速増大を示した 2 例と腫瘍径の大きい 1

例 (50 mm 大) については最終的に外科的腫瘍摘出術を行った。

(1) EUS 像からは 10 例の粘膜下腫瘍に明らかな相違は認められなかったが、採取組織においてヘマトキシリン・エオジン (H&E) 染色及び免疫組織化学 (KIT、CD34、vimentin、S-100 protein、desmin、 α -smooth muscle actin (α -SMA)) により病理診断を行ったところ、10 例中 9 例は KIT、CD34、vimentin 陽性、S-100 protein、desmin、 α -SMA 陰性であり GISTs と、1 例は S-100 protein、vimentin 陽性、KIT、CD34、desmin、 α -SMA 陰性であり schwannoma と診断された。またこの小さい穿刺生検組織では核分裂像は明らかでなかった。外科的摘出術が行われた 3 例の H&E 染色及び免疫組織化学の結果は EUS-FNAB で得られた結果と同様であった。

(2) *c-kit* 遺伝子の突然変異解析はホルマリン固定パラフィン包埋切片からゲノム DNA を回収し、これを PCR により増幅を行い、これまでに変異の報告がある *c-kit* 遺伝子の exon9、11、13、17 を direct sequence して行った。GISTs 9 例中 6 例には exon11 の変異を認め (点突然変異 4 例、欠失 1 例、挿入 1 例)、exon9、13、17 の変異は認めなかった。また残りの GISTs 3 例、schwannoma 1 例にはいずれの部位にも変異を認めなかった。外科的摘出術が行われた 3 例の GISTs については RNA 抽出後 cDNA を作成して遺伝子解析を行ったところ、EUS-FNAB で得られた結果と同じ結果を得た。

(3) *c-kit* 遺伝子変異の有無と腫瘍の増大との関係を明らかにするため、遺伝子変異を認めた GISTs 6 例と遺伝子変異を認めなかった GISTs 3 例について腫瘍の増大率 (増大径(cm)/観察年数(年)(%)) を比較検討した。変異を認めた 6 例の増大率は 47.8%、変異を認めなかった 3 例の増大率は 29.7% で、両者に統計学的有意差は認めなかった ($P=0.694$)。

[総括] 超音波内視鏡下穿刺吸引生検は粘膜下腫瘍の確定診断及び GISTs における *c-kit* 遺伝子変異解析に対して有用であり、治療方針の決定に役立つものと考えられた。また *c-kit* 遺伝子の突然変異の存在は急速な腫瘍増大を予測させる因子ではないと考えられた。

論文審査の結果の要旨

胃粘膜下腫瘍に対して超音波内視鏡下穿刺生検で得られた検体を用いて gastrointestinal stromal tumor (GIST) などの粘膜下腫瘍の病理学的免疫組織学的診断、腫瘍における *c-kit* 遺伝子変異解析を行い、さらに腫瘍の成長と *c-kit* 遺伝子変異の関係に関する検討を本研究で行った。

免疫組織学的診断にて粘膜下腫瘍 10 例中、9 例を GIST、1 例を schwannoma と診断できた。また全例で *c-kit* 遺伝子変異解析が可能で、GIST 9 例中 6 例で *c-kit* 遺伝子 exon11 に遺伝子変異を direct sequence にて検出したが、exon9、13、17 に変異を認めず、残りの GIST 3 例と schwannoma 1 例には *c-kit* 遺伝子 exon9、11、13、17 に変異を認めなかった。変異を認めた GIST 6 例と変異を認めなかった GIST 3 例の間には腫瘍増大率 ((増大径(cm)/観察年数(年)(%)) の統計学的有意差はなく、*c-kit* 遺伝子変異は腫瘍の急速な成長の予測因子ではないと考えられた。

超音波内視鏡下穿刺細胞診は粘膜下腫瘍の鑑別診断及び *c-kit* 遺伝子変異解析に対して有用であった。GIST に対する分子標的治療の効果は *c-kit* 遺伝子変異の種類により異なることを考えると、今後診療面において診断のみならず治療の効果や選択にも本検討は寄与できると思われ学位に値すると考える。