

平成 24 年 4 月 22 日 (日)

第 3 回 GIST 学習会 患者さんからの質問とそれに対する答え

診断に関する質問

Q：生検によって腫瘍細胞が散らばってしまうことはないのですか？

A：消化管内腔(ご飯の通る側)から行われた生検では腫瘍細胞が散らばったとしても、消化管内腔の粘膜に転移はしません。消化液に触れ腫瘍細胞はやっつけられてしまいます。一方、消化管内腔以外から行われた(たとえば、お腹の皮膚越しに腫瘍に針を刺して腫瘍細胞をとる)生検では、腫瘍細胞はやっつけられることなく生き残り腹膜に散らばってしまいます。

Q：胃原発GISTですが、発見当時内側に潰瘍があり出血していました。

- ・これは腫瘍破裂とは違うのでしょうか？
- ・この時の出血が転移の原因となることはないのでしょうか？

A：消化管内部に腫瘍が壊死(腐って潰れること)し、出血しても、直接転移や再発を促したりしません。従って、この様な場合は、「腫瘍破裂」とは呼びません。出血が転移の原因となることはありません。但し、腫瘍の中に、顕微鏡で見て出血や壊死があると、無い場合より悪性度が高い(転移・再発しやすいこと)事も知られています。顕微鏡の世界の話です。

Q：エコー・CT・PET それぞれどのような場合必要で、どの場面で有効ですか？

A：エコーは空間分解能(接近した2点が離れていると認識できる距離)が高いのですが、見通せる範囲が狭く空気を通さないという特徴があります。腫瘍と消化管壁、他臓器や血管などとの関係をリアルタイムに調べるには適していますが、おなか全体や肺を観察することはできません。GIST の診断で最も活躍するのは、手術の前などに受ける超音波内視鏡で消化管壁との連続性を確認できますし、内視鏡下穿刺生検のガイドとして用いられます。次にCTは、エコーに比べて空間分解能は落ちますが、見通せる範囲は比較的広く、空気の影響も受けません。また、造影剤を用いることで血流の評価ができるので、転移・再発の有無や治療効果判定に有用です。PET は、細胞の中で糖の消費が多いか少ないかを調べる検査です。糖の消費が多い脳、炎症(傷の修復のため糖の消費が多い)、腫瘍に反応します。骨などを含めた全身への転移の有無やCTで評価不能な治療効果判定などに用いられます。

Q：PETに写らないGISTとはどういうものですか？

A：特に大きな差はありません。進行して切除出来ないGISTや再発したGISTでも、10~20%のGISTは、PETが陰性(写らない)です。PETは糖の代謝が盛んなことを反映しているだけなので、PET陽性=悪性ではありません。PETは万能ではないことを理解し、その良い点だけを使いましょう。

遺伝子の検査に関する質問

Q: 術後通院しているが、遺伝子解析は行っていません。主治医に聞いても「やっていない」と言われました。どこへお願いすればよいのでしょうか？

A: GIST研究会では、無料で遺伝子検索を行う臨床試験(日本国内のGIST患者における観察研究)を行っています。主治医の先生にご参加いただくか、組織の提供をお願いできるのであれば、既に参加しておられる病院から登録が可能です。

Q: 2007年胃原発GIST摘出。その後4回の外科手術。3回目外科手術(2010.5)時の検体の遺伝子解析ではホモ・ヘミ型のエクソン17変異と診断される。外科手術4回目(2011.3)はホモ・ヘミ型エクソン11でした。初発は4回目のものと同じではないかということで、現在解析中です。

- ・この結果はどう解釈出来ますか？
- ・また、結果から今後どんなことが予想されますか(再発など)

A: 一般的に、初発GIST(正式には薬物治療前に)が、2つの異なる遺伝子型を持つことはありません。イマチニブ治療後耐性になった場合には、同じ遺伝子上にエクソン11とエクソン17両方に遺伝子変異を持つことはあります。これは耐性GISTで見られる現象です。従って、薬物治療があり「イマチニブ耐性」と診断がついていれば、ごく一般的な事です。この様な場合、イマチニブもスニチニブも効かない可能性が高いと考えられます。「ホモ・ヘミ型」は悪性度(進行の早さ、転移・再発しやすさ)と関連が示唆されています。以下個人的意見ですが、正常なKIT遺伝子が排除されて「ホモ・ヘミ型」になっているGISTは、遺伝子的に相当不安定の状態を現しており、悪性度の高いGISTと考えられます。

手術に関する質問

Q: 経過観察の頻度はどのくらいの期間が最適なのでしょう？

- ・再発リスク別に教えてください

A: 超低リスク、低リスクGISTでは、原則、年1回腹部(可能であれば)造影CTでフォロー(但し、最初の1~2年は年2回フォローすることもあります)。フォローは術後10年目まで。中、高リスク、臨床的悪性GISTは最初2~3年は年2~3回(個人的には、中は、最初2年間は2回、高・臨床的悪性GISTは最初3年間は年3回くらい)、以後術後5年目まで年2回程度、5年目~10年目までは、年1回程度にしています。

お薬と手術を組み合わせた治療に関する質問

Q: 遺伝子解析してみたらアジュバントで効果が期待できない可能性が高い結果が出ました。この場合、何か他の予防法がありますか？

A: 予防法はありません。しかし、遺伝子解析でイマチニブが効かない可能性が高い遺伝子型と

言われた場合、多くの場合、経験的に比較的大人しい性格（再発しにくい、しても、時期がアジュバント期間より遅く、また、ゆっくり大きくなる）のGISTが多いので、何もしないで定期画像検査のみで経過観察をお勧めします。不幸にして再発した時は、外科切除可能であれば外科切除を、不能であれば、再発後は治療効果を画像で確かめられるので、イマチニブを投与し、画像判定で効果がなければスニチニブに切り替えます。無駄な治療を避けるのが目的です。

Q: H23.12 胃GIST2.7×2.5×1.8を切除、分裂像10/50で高リスク判定される。アジュバント治療でイマチニブ服用中。3月初旬より浮腫みがひどく3錠に減薬、利尿剤服用。かゆみもひどくなり保湿剤等使用。うで、両もも、下肢に夕方から夜にかけて発疹もでます。

・グリベックを止めることはできますか

A: グリベックを止めることはできますが、グリベックを止めたことで早期の再発の危険が10%程度増える可能性があります。難しい選択ではありますが、発疹やかゆみと再発の危険の増加でどちらを許容するかという判断になると思います。

薬物治療（お薬治療）に関する質問

Q: 副作用対策で、塩分摂取を減らし、積極的に水分をとると良いのはなぜですか？

A: イマチニブ服用で見られる浮腫対策として塩分の摂取制限がありますが、過剰な水分摂取は推奨しておりません。水分摂取が多いと、浮腫を誘発しますので水分の摂りすぎにご注意ください。

Q: アジュバントで服用中。運動時にスポーツドリンクを飲むと急に疲れが出て筋肉の痙攣が起きます。薬局で尋ねるとカリウムの濃度の変化が関係しているかも、との回答でした。スポーツドリンクは飲むのを止めたほうがよいのでしょうか？

A: 血清カリウムの低下で筋肉痙攣が生じることは知られていますが、スポーツドリンクを飲めばカリウムの低下を抑えられると思われるので、筋肉痙攣の直接の原因になっているとは思えません。イマチニブによる痙攣が、運動により誘発されたものと考えられますので、スポーツドリンクの制限は必要ないと思います。痙攣が続くようであれば、運動強度を下げる、痙攣の起こる筋肉への血流を良くするために準備体操を十分に行うなどを検討してください。

Q: グリベック服用後、咳が止まらずに漢方医を紹介され、ツムラ二陣湯エキス、平胃酸エキスを飲んでいますが、これで良いのでしょうか？

A: 咳の原因を究明すべきと思います。イマチニブをはじめすべての抗がん剤は間質性肺炎という特殊な肺炎を起こすことが知られています。検査を受け、原因に応じた対応をお勧めします。

Q: 服用後、皮膚がとても弱くなりました。対処法、改善方法はあるのでしょうか？

A: グリベック服用後に皮膚が弱くあるいは薄くなった印象をお持ちの患者さんは多くいらっしゃいます。これは薬の副作用で根本的な対処法はありません。対策としては衣服や手袋などで皮膚を覆うなどの対処になります。

Q: 最近目の粘液が増え、疲れると白い幕が張ったような状態になります。これは副作用でしょうか？

A: 目の周りの浮腫が強くなりますと、血流障害のため眼脂（目ヤニ）や白目の部分に出血を生じます。粘液の増加や白い幕なども、表現は少し違いますがイマチニブの副作用と思います。目の周りの浮腫が強いようであれば、300 mg(3錠)への減量や利尿剤の投与が対処法になると思います。

Q: 服用中に副作用と思われる症状の内容や頻度に変化があった場合、耐性との関連性はあるのでしょうか？

A: 筋痙攣などのように症状が出現すると続き、その後症状がしばらく見られなくなるような副作用の変化は耐性とは関係ありません。一方、持続的に表れる吐き気や浮腫などの副作用がなくなったり、逆に、吐き気や嘔吐が現れ食べられなくなった場合は、耐性と関係するかもしれませんが、つまり、薬の副作用と違って、腫瘍の症状だった、と言う事もあるかも知れません。しかし、こんな事は非常に稀です。したがって、ご質問のお答えとしては、ほとんど場合、副作用の変化と耐性の関連性はないと思います。

Q: 服用中、痛みに対する薬を併用しても大丈夫でしょうか？

A: ロキソニンなど消炎鎮痛剤の併用に制限はありません。

Q: 83歳・女性です。6年前胃2/3 肝臓の一部を切除 2年前再発し肝臓の一部切除イマチニブが効かなくなりスニチニブを勧められています。

・骨転移もあるが骨転移にもスニチニブは効くのでしょうか？

・医師から4投与2休薬を3回で終わりと言われました。長期に続けなくてよいのでしょうか？

A: 骨転移は一般的に抗がん剤が効きにくい転移ですが、スニチニブに感受性のある一つまりスニチニブが効くGISTであれば、一般的には骨転移であっても効果があります。基本的に効果があり、副作用に耐えられる様であれば、長く続けることをお勧めします。只、スニチニブは、高齢の患者さんや元気が無い患者さんでは、副作用が強く出ることがありますので、注意しながら投与することが重要です。

Q: 副作用軽減のため漢方薬を処方されることがあるようだが、他に骨髄抑制などを軽減する方法はありますか？

A: 基本的には、漢方薬での副作用を軽減するための目的の使用は、安全性の点でのデータが乏しいためおすすりはできません。また、骨髄の毒性を軽減させるための方法もサプリメントなども含め残念ですが、現在はありません。

Q: イマチニブ6錠/日を処方してもらうにはどうすれば良いですか？

A: 残念ながら、保険上は4錠までしか処方出来ません。

その他の治療に関する質問

Q：骨転移がありますが、放射線治療は使えますか？

A：放射線治療によって、多くの場合、骨転移による痛みや熱がおさまる可能性は高いと思われます。また限局的な照射であれば、抗がん剤との併用でも可能です。しかしながら、腫瘍を小さくしたり、病気の進行を遅らせる効果は、乏しいと思われます。また、骨折をともなう骨転移へ照射することで骨折の回復も残念ながら望めないと思われます。

Q：個人輸入による治療について注意すべき点は何ですか

- ・医療機関でどの程度フォローしてくれるものなのでしょうか、
- ・個人輸入して病院にかかると混合診療等の問題はありますか。

A：個人輸入についての薬剤の使用は、法的には、保険診療との混合診療になり、行うことはできません。そのためいくつかの注意点が重要です。

1) 法的には、混合診療は不可のため、検査、副作用の支持療法薬剤、また緩和的な治療薬を含めて全額自費になってしまう可能性があり、非常に高額な診療費用が必要な場合があること、また仮に薬剤によって重篤な毒性が発生しても、制度的に救済されるすべがないこと。また民間保険についても、ほとんどの場合、自由診療行為について保険金が下りることがないこと。

2) また、個人輸入を行うに当たり、輸入に伴う所定の手続きが必要なこと。

3) 個人輸入に当たっては、輸入するお薬の品質が十分に保証されているもの（偽物）でないこと。

を確認する必要があること。

4) 個人輸入した薬剤の管理について、十分に経験のある医師に相談の上、おこなうこと。

5) また、混合診療について問題になった場合、高額な請求が、さかのぼって行われる可能性があること。

など制度上の大きな問題があります。そのため医療機関においても、サポート体制については、病院毎に異なりますので、個別で担当医、専門医へ相談されるしかないのが現状です。

これからの治療に関する質問

Q：レゴラフェニブについて承認時期を教えてください。

A：同時申請も検討されていますが、場合によっては（二つの疾患で同時申請は日本では出来ないらしい？ので）、最初に結果が出た大腸癌で申請され、GISTはその後と言う可能性もあります。前者であれば、年内申請、来年承認になると思いますが、後者であれば、GISTは大腸癌への適応承認後の申請になりそうです。そうしますと、来年以降の申請になります。従って、幾ら早くても来年後半以降の承認と予想されます。みんなの力で早くなると良いですね。

Q：レゴラフェニブの効きやすいタイプとは何ですか？治験結果に海外との有意差はありますか？

A：治験結果はまもなく発表されると思いますので現時点でお答えできるデータは、持ち合わせていません。

Q：以前、Dr. Robert Maki（米マウントサイナイ医科大学教授）の講演で M. D. Anderson の Dr. Jonathan Trent の話として、PDGFR変異のGIST患者に対してはダサチニブが効くかも、と聞きました。

A：実験の結果では、PDGFA D842Vの変異のGISTでの効果が期待されており、実際の効果があった患者さんはいますが、少数例のため有効性について信頼できるデータはありません。

その他の質問

Q：2年前に小腸GISTにて手術しました。術後残存腫瘍に対しイマチニブを1ヶ月内服しましたが、副作用が強く中止。半年ほど経過観察をしていたが、低血糖症状が発現し何度か意識を失い入院しました。現在は内服ステロイドとイマチニブを服用（2週投2週休）し、低血糖症は出なくなりました。

・GISTと低血糖症は関係があるのでしょうか（糖尿も無く、すい臓も問題なしです）

A：代謝の盛んな、悪性度の高いGISTでは、個人的経験ですが、低血糖を起こすことがあるようです。これは、GISTが血液の中の糖を凄い勢いで消費するからだと考えられます。それでもイマチニブが効いてGISTを抑えると、イマチニブが効いている間は、その症状は消えていると思います。

Q：H17. 3月〇〇病院にて切除（小腸GIST）、同年××病院にて2度目の切除（小腸）

2度目の手術時、肉眼で腹膜播種を確認。現在服薬なしでフォロー中。

2度目の手術ではサンプルが小さく遺伝子解析は未実施。

・今後のために遺伝子解析をもらっておいた方がよいでしょうか

A：遺伝子解析の結果の有無にかかわらず、治療としてはイマチニブの服薬になります。で、早急に調べる必要はありませんが、感受性を見る点、今後の治療を考える上で調べていただくことは悪いことではありません。しかしながら、専門の施設で調べていただくことをおすすめします。

・イマチニブは内服した方がよいでしょうか？

A：腹膜播種は、すでに転移を確認されていることですので、イマチニブ内服をおすすめします。

・その際（イマチニブ内服時）、妊娠は可能でしょうか？

A：イマチニブ内服中の出産について、現時点で安全性は、十分にわかっていません。そのため、産婦人科の先生方も、服薬中の妊娠出産については、おすすめしていないのが現状です。

以下に白血病での使用に際しての中で見つけたコメントを添付します

「グリベックを飲んでいるときに、妊娠・出産に関わるトラブルがどの程度の頻度で発生するのかなどのデータは、現時点では、発表されていません。

その理由は、グリベックを服用中に妊娠・出産することは非常に危険性が高いために、誰もデータを出そうとしないからです。誰もデータを出そうとしないほど、妊娠・出産に関わる危険性が高いともいえるわけです。

グリベックは、細胞分裂に深くかかわっていますから、妊娠と出産、胎児への影響が大きいと考えられているのです。グリベックの服用を中止して、妊娠・出産をすることに関するデータもありま

せん。

確かに、服用を中止すれば、グリベックの直接的な胎児への影響が取り除かれると思います。しかし、妊娠・出産のために服用を中止するということは、再発を覚悟するということでもあります。服用を中止する期間がどれくらいの期間なら病状が悪化しないかなどについてもデータはありません。グリベック以外の薬に切り替えたとしても、状況は同じです。グリベックをインターフェロンや、新しい分子標的薬などに切り替えて、治療を続けながら妊娠・出産をすることも胎児への危険性が高いと考えられます。危険なことはあえて行う必要はないと思います。」

Q：患者同士の話の中で、GISTは硬いものと説明された者と、軟らかいものと説明されました。

・どちらなのでしょう？

A：GISTは「肉腫」の一部です。元々「肉腫」と言うのは、「癌」に比べて柔らかい、「肉」に近いものとして名付けられました。つまり、正常の組織よりは硬いのですが、胃癌や大腸癌などの「癌」に比べて柔らかい腫瘍です。どちらを基準に採るかで表現が異なります。

回答者：西田俊朗先生 大阪警察病院副院長

土井俊彦先生 国立がん研究センター東病院 消化管内科副科長

澤木明先生 名古屋第二赤十字病院 第一消化器内科副部長 薬物療法科