

【21】

氏 名	藤 本 佳 也
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	乙第772号
学位授与の日付	平成29年10月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項
学位論文題目	Laparoscopic sphincter-preserving surgery (intersphincteric resection) after neoadjuvant imatinib treatment for gastrointestinal stromal tumor (GIST) of the rectum (直腸間葉系腫瘍に対する術前イマチニブ治療後の腹腔鏡下括約筋温存手術（内括約筋間切除）)
論文審査委員	(主査) 教授 窪 田 敬 一 (副査) 教授 加 藤 広 行 教授 今 井 康 雄

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

消化管間葉系腫瘍（GIST）は、消化管に起こる間葉系悪性腫瘍の最多である。消化管GISTは胃原発が最も多く、直腸は5%程度で少ない。切除可能な消化管GISTの治療は、手術が第一選択であり、根治的切除が最も効果的な治療である。直腸GISTの治療では永久人工肛門となる直腸切断術や拡大手術が必要になることが多い。

腫瘍性タンパク質であるKITやPDGFRAの分子標的薬であるイマチニブは、再発・転移を伴うGISTには標準治療となっている。切除不能または局所進行の初発GISTに対する術前イマチニブ療法の報告は少なく、直腸GISTでの報告はさらに少ない。

一方、最近では、直腸癌の手術における腹腔鏡下手術の適応拡大は目覚ましく、技術的に実施可能であると報告されている。さらに、下部直腸癌に対する腹腔鏡下内括約筋間切除（ISR）は、安全に実施可能で、術後短期成績も良好であったことが報告されている。

【目 的】

我々は、直腸GISTに対して、術前補助療法としてイマチニブを使用することで腫瘍が縮小し、根治的な外科的切除の機会が増加し、機能温存にも寄与する可能性があり、さらに腹腔鏡下ISRの併用で安全確実に肛門機能を温存できると考え、この併用療法を5人の患者に実施した結果を報告する。

【対象と方法】

2008年から2011年の間に治療を行った直腸GIST患者5人を対象とした。すべての患者は、腫瘍径が大きく肛門に近いと判断され、根治的切除には直腸切断術や拡大手術が必要と判断され、その手術を提案されたが受け入れなかった。術前のイマチニブ療法により腫瘍が縮小し、拡大手術を回避できる機会を期待して、十分なインフォームドコンセントのもと、術前イマチニブ療法を施行した。大腸内視鏡検査とCT検査またはMRI検査を約3カ月ごとに行い、腫瘍縮小を確認した後、腹腔鏡下括約筋温存手術が施行された。術後にはCT検査や大腸内視鏡検査を施行し、局所再発や遠隔転移の有無を画像診断と組織学的に評価した。

【結 果】

数値は中央値（範囲）を示す。年齢は58（33-76）歳、男性4人、女性1人で、初診時の腫瘍径は31 mm（24-88 mm）、肛門縁から腫瘍下縁までの距離は3 cm（2-5 cm）、手術時の腫瘍径は24 mm（11-52 mm）であった。臨床的に腫瘍径が縮小していたので、増悪による治療の継続不能症例はなかった。イマチニブの副作用と考えられる浮腫を3人に認めたが減量により改善した。

術前イマチニブ療法開始から4～12カ月後に、すべての患者に腹腔鏡下括約筋温存手術：内括約筋間切除（ISR）が行われた。手術時間は269分（155-352分）、出血は115 ml（30-340 ml）、術中偶発症はなく、肉眼的根治切除が全例に行われた。手術死亡はなく、術後合併症は腸閉塞の1例で、保存的に改善し、術後在院日数は16（13-30）日であった。切除断端は顕微鏡的に全例で陰性で、1例は完全奏功であった。

観察期間36（13-51）カ月で、再発例はなく、1日4-5回の排便で、便失禁を有する患者や尿閉や尿失禁の例もなく、患者の満足度は良好であった。

【考 察】

イマチニブなどの分子標的薬が出現するまでは、GISTに対して切除手術以外の治療法はなく、完全切除が施行された症例の約40%に再発が生じると報告されていた。イマチニブ療法は、転移のあるGISTには第一選択の治療に位置づけられ、切除不能のGISTにも治療ガイドラインで推奨されている。局所進行の初発GISTに対する術前イマチニブ療法の安全性と有効性を検討した臨床試験では、部分奏功が7%、安定が83%で得られ、周術期合併症とイマチニブの副作用は最小限であり、術前イマチニブ療法は実施可能であるとされている。

直腸GISTは稀であり多数例での報告は少なく、他の消化管GISTより予後不良と報告されている。直腸GISTは大きな腫瘍として発見され根治的切除が困難な場合が多く、術前補助療法としてのイマチニブ療法は、局所進行GISTに対して普遍的な切除となる可能性がある。直腸GISTに対して術前イマチニブを実施した報告はこれまで少ないが、腫瘍縮小後に完全外科的切除がされていた。今回、我々の対象では、すべての患者で肉眼的にも顕微鏡的にも根治的外科的切除を施行できた。

腹腔鏡手術は直腸腫瘍に対しても低侵襲であり有用であることは、これまでに報告されている。腹腔鏡による拡大視効果により、骨盤内・肛門管内の解剖を確認しながら、正確なラインでの切除が可能となった。腹腔鏡下ISRは、腹腔鏡下に定型的な直腸肛門管の剥離授動を行い、その後に経肛門的

に内肛門括約筋切除を行い、肛門から直腸肛門管を引き抜き、直視下に確実な安全域をもって腫瘍の完全切除を行う。今回の対象例でも、永久人工肛門となる直腸切断術を回避して肛門機能を温存する低侵襲な手術を施行でき、術後のQOLは維持され、再発例もなく、患者の満足度も高かった。

【結 論】

局所進行直腸GISTにおいて、術前補助イマチニブ療法は安全かつ有用で、腫瘍縮小により局所治療における明らかな有益性が想定される。切除手術に際しては、肛門を温存する低侵襲手術として腹腔鏡下ISRを行うことで、有益性が増すと思われる。今回の報告は少数例での検討ではあるが、局所進行直腸GISTに対する術前イマチニブ療法とその後の腹腔鏡下ISRが推奨可能な治療方針であることを示唆するものである。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

直腸の間葉系腫瘍（GIST）は稀であり、大きな直腸GISTに対する治療は、永久人工肛門になる直腸切断術のような拡大手術が必要になることが多いとされる。GISTの治療として従来は手術が唯一の方法であったが、分子標的薬であるイマチニブが登場した結果、切除術後の転移再発GISTや切除不能・局所進行GISTに対しては、イマチニブ療法が標準治療として実施されている。一方、直腸腫瘍切除手術が腹腔鏡下で行われるようになり、肛門温存手術も含めて、低侵襲手術として良好な成績が報告されている。申請論文では、臓器（肛門）温存の根治切除が不可能と判断される大きな直腸GISTに対して、手術に先行してイマチニブ療法を行い、腫瘍が縮小して肛門温存の根治手術が可能となることを期待し、5人の患者に実施した結果を報告したものである。切除手術は腹腔鏡下に実施している。その結果、イマチニブ療法にて5人の患者全員で腫瘍が縮小し、腹腔鏡下に肛門温存手術である内括約筋間切除（ISR）を実施できた。肉眼的および病理組織学的に切除断端陰性の根治的切除となり、観察時点では全員が無再発生存中で、排便機能も保持され、患者の満足度は良好であった。申請論文は少数例での検討報告ではあるが、局所進行直腸GISTに対してイマチニブ療法を術前に行い、腫瘍が縮小した場合に腹腔鏡下ISRを行うという治療方針の妥当性が示唆されると結論している。

【研究方法の妥当性】

申請論文では、根治的切除には臓器（肛門）温存手術が不可能であるため、直腸切断術や拡大手術を提案されたが受け入れなかった患者に対して、イマチニブ療法により腫瘍が縮小する場合に、拡大手術を回避できる可能性に関する十分なインフォームドコンセントを行っている。がん研有明病院大腸グループ（外科・腫瘍内科）検討会と、消化器癌専門カンファレンスでの検討を経て、今回の併用治療が実施されており、本研究は妥当なものと考えている。

【研究結果の新奇性・独創性】

申請論文では、切除術前のイマチニブ療法と腹腔鏡下の内括約筋間切除（ISR）を組み合わせた治療方針を採用しているが、この方針で治療した直腸GISTに関するまとまった報告はなく、本研究は

新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では対象患者が5人と少数であり、本治療方針を標準的治療と結論することはできない。しかし、イマチニブ療法により腫瘍が縮小し、根治的な肛門温存手術を腹腔鏡下に施行し、観察時点では転移・再発例がなく、排便機能も良好であった。この併用療法は安全に実施可能であり、機能的予後と腫瘍学的予後の両面で有益な治療として、直腸GISTの患者に対して提案可能な治療方針の1つと結論することは妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

本邦においては、直腸GISTに対しては拡大手術も含めて可及的な根治的切除を先行するのが従来からの標準的治療方針であったが、申請論文では、術前イマチニブ療法が奏効して腫瘍が縮小した場合に、肛門温存手術を施行するという新しい治療方針を適用できる患者がある程度存在することを示した。術前イマチニブ療法は、欧米ではガイドラインにも記載された治療方針であるが、本邦でも提案可能な治療方針であることが示され、直腸GIST治療の進歩の過程において、大いに役立つ意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、直腸悪性腫瘍の治療ならびに手術に精通し、根治性を低下させることなく機能温存手術を適切に遂行して貴重な知見を得ている。その研究成果は当該領域の国際誌に掲載されており、申請者の研究能力は高いと評価できる。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって、博士(医学)の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

International Journal of Colorectal Disease

29 : 111-116, 2014