

神経内分泌腫瘍ガストリノーマと共に

しまうまサークル@関西のホームページを作るにあたって病気のことを書くことになりました。

私は現在 67 歳、3 人の子の母でもうすぐ 2 人目の孫の誕生を待つおばあちゃんです。

神経内分泌腫瘍 (NET) 十二指腸原発の機能性ガストリノーマで膵頭十二指腸切除を 2001 年 3 月に京都大学で受け、2016 年 9 月現在術後 16 年目になります。術後の病理診断では G1 でした。この希少病との私の付き合いは腫瘍の進行が遅いという特徴をそのまま私の場合に当てはめることができると思います。

小さい腫瘍ですが機能性のため、絶えずホルモンが出て、悪さをします。私の場合はガストリンのホルモンが出て、胃酸分泌過剰になり、潰瘍ができ薬で治してはそれを繰り返してきました。下痢はもちろんのこと、おう吐したり、たまには下血したり吐血したり。下痢やおう吐が続くと状態が悪くなり、脱水症状を起こします。そうなる前に、スポーツドリンクをがぶ飲みして、薬を飲んで寝ます。落ち着くときはそれで落ち着きますが、状態の悪いときは、地域の病院まで運んでもらいます。胃酸を抑える薬の点滴で回復し、その症状の急激なことは自分でも驚くほどです。年々その回復には時間がかかるようになっていきます。

ガストリノーマの私のポイントはいかに胃酸を抑えるかで、胃酸を抑える薬をうまくその時の状態に合わせて使うということになります。これがなかなか難しい。

ガストリン NET Links 用語集

消化管ホルモンのひとつであり、胃酸の分泌を促進して、食事の分解を助けます。食物が胃に入ると、胃がアルカリ性になるとガストリンが分泌されます。食物の分解と消化が終わり、食物が胃から十二指腸に進んだ後、胃が酸性になると分泌が止まります。

病気の初めは 36 歳の時、さすようなみぞおちの激しい痛みで近所の病院へ行き、バリウム検査で、十二指腸に大きな潰瘍が見つかりました。4 週間の入院で投薬によりきれいに治りました。それからたびたび十二指腸潰瘍を繰り返してきました。医師からはストレスによる十二指腸潰瘍と言われ、当時結構ストレスがあったため、何の疑いもなく、私はストレスに弱い人と思いこんでそのたびに胃酸を抑える薬で治していました。

NET の専門医の今村正之先生からこの時が初発なのだと教えてもらいました。

胃酸を抑える薬は、病気の初めのころは H2 ブロッカーを使っていましたが、より強力なプロトンポンプ阻害薬に代わり、最近ではより強力なタケキャブに代わっています。

プロトンポンプ阻害薬 出典: フリー百科事典『ウィキペディア (Wikipedia) 』

プロトンポンプ阻害薬 (-そがいやく、英: PPI; Proton pump inhibitor) とは胃の壁細胞のプロトンポンプに作用し、胃酸の分泌を抑制する薬である。胃酸分泌抑制作用を持つ薬剤には他にヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬 (H₂ ブロッカー) があるがプロトンポンプ阻害薬は H₂ ブロッカーよりも強力な胃酸分泌抑制作用を持ち、分泌抑制作用は用量に依存する。H₂ ブロッカーよりも抑制作用が長時間持続する。

夫の仕事で京都から愛知県に住むようになりました。度重なる潰瘍にどうも尋常ではない、なんか変ともっと詳しく検査してほしいと医師にお願いしました。近隣の大学病院の内科を紹介されて検査が始まり、「ゾリンジャー・エリソン症候群」という今まで聞いたこともない病名を告げられました。ガストリン値は 16000 ありました。詳しい説明もないままに胃酸を抑える薬の投薬だけが続き不安も限界に、親戚の医療関係者に「ゾリンジャー・エリソン症候群」といわれたが、私の専門医はどこにおられるのか探してと相談しました。

今思えば内科の先生も希少病の患者で困っておられたのでしょうか。「ゾリンジャー・エリソン症候群」という病名と胃酸が出るという症状に、私は違った病気を考えていました。

膵内分泌腫瘍：消化管の腫瘍：メルクマニュアル 18 版 日本語版

ゾリンジャー-エリソン症候群は、膵臓または十二指腸壁に通常発生するガストリン産生腫瘍によって引き起こされる。胃酸の過剰分泌および消化性潰瘍が結果として生じる。診断は血清ガストリン濃度の測定による。治療はプロトンポンプ阻害薬および外科的切除である。

しばらくしてから、京大病院に私の病気の専門医がおられると返事があり、京都生まれで京都に家を置いての愛知県住まいの私は何の迷いもなく 2000 年 11 月に京大の第 1 外科の土井隆一郎先生の外来へ行きました。先生からの詳しい説明に心は安定して、今までの不安・迷いは吹っ飛びました。ここでお願いしようと即断して手術まで決めて帰ってきました。NET 専門医とそうでない医師との違いを感じ取った瞬間でした。

予定通り、2001 年 2 月 22 日に入院、3 月 15 日にガストリノーマで膵頭十二指腸切除を受けるまで 20 日余りは検査のための時間でした。検査以外は自由な時間が持てました。病院の患者図書館で本を借りて自分の病気のことを初めて調べました。当時は今では考えられないほど情報がなかったです。

私自身、パソコンも持っていなかったし、検索ということも知らなかった。やっと患者図書館で見つけた分厚いメルクマニュアルは医師のサボだと聞きました。分厚い本のなかにはいろんな病気が書かれていました。希少病のガストリノーマもここには書いてありました。世の中にこんなにいろんな病気があることに初めて気が付いた時でもあります。

メルクマニュアルは自分に関係する数ページしか読まなかったけれど、ガストリノーマの中には、多発性内分泌腫瘍症 1 型 (MEN1) 等家族性の病気もあるということも初めて知りました。読んでみたものの当時の私にはあまり理解はできなかったです。

病院では、手術前は 3 食昼寝付きでゆっくりした時間が持てました。明け染める空と暮れなずむ空のうつろいやすかったこと、刻々と変わる空の色に心奪われ静かな時間が持てました。こんな時間もあっていいよね。



MEN-Net.org
多発性内分泌腫瘍症情報サイト

多発性内分泌腫瘍症 1 型とはどのような病気ですか？

多発性内分泌腫瘍症 1 型 (Multiple Endocrine Neoplasia type 1: MEN1 と略し、エムイーエヌワンと読みます) は主に内分泌臓器 (ホルモンを作る臓器) が冒される病気です。

内分泌臓器はホルモンを産生し、血液中にこれを放出 (分泌) するという特徴を持っています。ホルモンは血液中を運ばれ、身体のさまざまな器官の働きを調節する重要な役割を担っています。正常な状態ではホルモンの合成と分泌は身体の状態によって巧妙に調節されています。

MEN1 の患者さんではこれら内分泌臓器で、通常は成人になってから機能亢進 (必要以上にホルモンを産生・分泌する状態) がおきたり、腫瘍ができたりします。異常がおこりやすいのは副甲状腺、膵臓、脳下垂体などです。一つだけの内分泌臓器で機能亢進や腫瘍がみられる患者さんは多くの場合 MEN1 とは関係がありませんが、MEN1 では時期を別にして複数の異常があらわれてくることが多いので、特に若い人に病気があらわれた時はそれが MEN1 に関係したものでないか調べる必要があります。

MEN1 の頻度は人口 10 万人あたり 3~20 人ぐらいと考えられており、この病気の発病頻度に男女差はありません。

患者図書館での一番のお気に入り、一般の人向けの NHK スペシャル「驚異の小宇宙 人体」でした。数冊のセット本になっていました。NHK が放送して出版された本で大変わかりやすく、自分の体のことを知るために繰り返し読んだ覚えがあります。

これまで、自分の体のことを気に留めたことのない私でしたが、私の体の中では私の意志とは関係なく毎日コツコツと休むことなく働いてくれている細胞や器官があることを認識しました。私の体は本の題名の通り「驚異の小宇宙 人体」でした。真面目に良くやっていると、頑張っていると思いました。本当にありがとうございます。この本を読んで、病気になって初めて自分の体のことがとてもいとおしくなりました。

京大病院では第 1 外科でお世話になりました。当時の教授が今村正之先生で、今でも関西電力病院の外來診療時にお世話になっています。先生は現在日本神経内分泌腫瘍研究会理事長、関西電力病院の内分泌腫瘍センター長、学術顧問をされています。京大を退官された京大の名誉教授であり、外科医です。

先生は機能性の NET の診断法 SASI テスト (選択的動脈内刺激薬注入法) も考案されてその功績により、京都新聞大賞 (文化学術部門) を 2001 年に受賞されています。先生の受賞を知り、同じ患者仲間たちとともに喜んだことを覚えています。いままで日本の NET 界を引っ張ってこられた第一人者です。

希少病にもかかわらず、このような臨床経験豊富な先生に手術以来ずっと見てもらえたことは私にとっては幸福なことでした。私の腫瘍は小さいもので CT や MRI などでは見つからなかったのですが、SASI Test (選択的動脈内刺激薬注入法) や治験のソマトスタチン受容体シンチ (オクトレオスキャン) で正確な腫瘍の場所を確認して手術してもらいました。

SASI テストに関しては、お手本どおりの正確さで腫瘍の場所が示されました。先生からその結果を回診の時に見せてもらって思わず感心してしまいました。教科書の例にもなるぐらいのよい例でした。当時はセクレチンが刺激薬として使われていました。後日セクレチンが手に入らなくなったと聞き心配しましたが、カルシウムでおこなえると聞き安心しました。

ソマトスタチン受容体シンチ (Somatostatin receptor scintigraphy: SRS と略されます) (オクトレオスキャン)は当時京大で臨床研究を重ねられてきて、私もその治験の患者の一人でした。別棟の RI 棟でその検査が行われていました。

NET の患者は腫瘍の表面にソマトスタチン受容体を持っているという特徴を利用し、ソマトスタチンの類似物質のペンテトレオチドに診断用の放射性同位元素であるインジウム (^{111}In)をくっつけた放射性医薬品で SPECT(シングルフォトン断層撮影)検査し、ソマトスタチン受容体の或る病変の場所を確認できる検査です。CT や MRI の画像診断法に比べてより精度の高い診断が可能となります。患者にとっては心配な転移を全身検索で知ることができる検査です。術後数回臨床研究で受けました。薬を輸入するためにかかった費用は自費で薬剤費と関税で1回 15 万円ほどでした。

当時の佐賀先生から光り方が3本の指に入るとお褒めの言葉を頂戴しました。私のガストリノーマはソマトスタチン受容体をいっぱい持った腫瘍のようです。

今では治療にいきづまった患者さんが海外に PRRT 治療 (放射性核種標識ペプチド治療) を受けに行かれます。PRRT を受ける前の検査として必要なものです。

ソマトスタチン受容体シンチ(オクトレオスキャン)は2015年ようやく保険適用になりました。富士フイル RI ファーマより神経内分泌腫瘍を対象とした診断用放射性医薬品「オクトレオスキャン®静注用セット」が発売されています。患者にとって必要な検査や薬が保険適用になるのは本当にうれしい限りです。

選択的動脈内刺激薬注入法 (SASI Test ; selective arterial secretagogue injection test)

NET Links 用語集

細い管 (カテーテル) を用い、股の付け根の動脈から膵臓の各部位の細い動脈に少量の刺激薬 (カルシウムなどのホルモン分泌を刺激する薬) を注入します。同じ股の付け根の静脈から肝静脈にカテーテルをもう1本入れて、刺激薬を入れる前と後で肝静脈の血液を採血してホルモンを測定します。ホルモンを分泌する腫瘍が栄養とする動脈から刺激薬を注入された場合は肝静脈血のホルモン値が40秒以内と急速に上昇しますが、それ以外の動脈から刺激薬を注入してもホルモン値は変化しません。この検査によって、NET の正確な場所、数などが診断できます。

ソマトスタチン NET Links 用語集

成長ホルモンなど種々のホルモンの分泌を抑制するホルモン。中枢神経系に広く分布し、消化管や膵の内分泌細胞にも存在します。

ソマトスタチン受容体シンチ(SRS; somatostatin receptor scintigraphy) NET Links 用語集

ソマトスタチンアナログに放射性同位元素 (アイソトープという物質で放射線を出しますが、使う量がごく微量なためこの検査による障害はありません) を結合させた薬を注射してX線写真をとります。NET であるかどうか、また NET の正確な場所が分かる画像診断のひとつです。

局在診断 - NET Links (神経内分泌腫瘍.net)

機能性 NET の主病巣は1cm以下の場合も多く、局在診断はCT、MRI、血管造影法などの画像診断法では不可能です。日本で開発された**選択的動脈内刺激薬注入法 (SASI Test ; Selective arterial secret**

agogue injection test) が有用です。画像診断法は補助的に行われます。インスリノーマにはカルシウム溶液を用いた SASI Test がなされ、ガストリノーマにはセクレチンやカルシウム溶液を用いた SASI Test がなされます。グルカゴノーマやVIP オーマにもカルシウム溶液を用いた SASI Test が有用です。

ご監修：京都大学名誉教授、関西電力病院学術顧問 今村正之 先生。

京大では手術前の検査でソマトスタチン受容体シンチを治験で受け、今村先生考案の SASI テストで腫瘍の場所が正確にどこにあるのかという局在診断をして手術に臨みました。術前のガストリン値は17800でした。

ガストリンはどのように検査するのか？

早朝の空腹時に採血して血液中のガストリンを測定します。通常の血液検査と同じ要領ですので、特に注意することはありません。

基準値 40～140pg/ml

膵頭十二指腸切除(胃は2割、十二指腸全部、膵頭4割、胆のう胆管もとりました)を受け原発は十二指腸のガストリノーマでリンパ節転移があり、術後の病理診断ではG1でした。術後数日のことはほとんど覚えていません。麻酔が取れてからはこの上なくしんどかったです。あまりのしんどさに個室にいた時は自然と涙も出ました。じっとしてはダメ動きなさいという医療者からの声掛けに管付きの体は思うように動けず、歩行器や点滴棒にすがりながらそろそろ病院の廊下を歩いたことでした。外科病棟の廊下は同じお仲間が歩行器や点滴棒を片手に複数歩いておられました。これも日にち薬で日に日によく歩けるようになりました。

こんなしんどい辛い手術を受けてこられた方には近親感が自然にわいてきます。みんなようやたと共感です。病院では管も抜け、膵液漏も起こさず順調に回復して、4月25日には退院しました。退院前のガストリン値は2070でした。

私の場合は、希少病でもかかわらず初めての手術の時よりこの病気の専門医 今村正之先生(現在は関西電力病院)、河本泉先生(現在は関西電力病院)に見てもらえたことが患者として精神的に落ち着くことができました。NETの専門医というだけでなく、お二人のお人柄かもしれません。

京大病院には先生の治療を求めて全国からNETの患者さんが集まってきておられました。病院でガストリノーマ友の会を作って受診時に交流しました。

希少病で、今のように情報もない時だったので、時々会える数少ない同じ患者仲間との交流は私には大切な時間でした。悲しいけれど、その半数の方はお見送りをいたしました。

しかし退院して2か月後の6月22日、救急で地元の刈谷豊田総合病院で、空腸潰瘍穿孔性腹膜炎で開腹手術を受け、同年の11月に吐血して同じく地元の刈谷豊田総合病院で内視鏡で胃のクリッピングをしてもらい20日ほど入院しました。

この一年は自分の体でありながら、胃酸のコントロールがうまくできずに苦しんだ一年でした。私自身病氣のことをよく理解しておらず、術後の管理も悪くうまく病氣と付き合えなかった時です。

2003年には京大病院で、リンパ節郭清しました。期待したのですが思うようにはガストリン値は下りませんでした。退院前のガストリン値は1800でした。

後日、NETフォーラムで病理診断の長村先生が講演されたとき、NETの発生場所をお示しになり一般のがんよりもより血管に近い場所の発生でした。このことはより早い時期に微笑転移があるということでしたので、おおいに納得できました。

2004年7月からは済生会野江病院で、サンドスタチン（酢酸オクトレオチド）を始めました。サンドスタチンは持続性ソマトスタチンアナログです。腫瘍の増殖を抑制します。腫瘍から過剰に作られるホルモンを抑えることにより、ホルモン由来の症状を和らげます。

「サンドスタチン[®]LAR[®]」について

ノバルティス ファーマ株式会社

「サンドスタチン[®]LAR[®]」はオクトレオチド塩酸塩の徐放性製剤で、日本では2004年6月に発売されています。

【効能又は効果】

- 1. 下記疾患に伴う諸症状の改善
消化管ホルモン産生腫瘍（VIP産生腫瘍、カルチノイド症候群の特徴を示すカルチノイド腫瘍、ガストリン産生腫瘍）
- 2. 下記疾患における成長ホルモン、ソマトメジン-C分泌過剰状態及び諸症状の改善
先端巨大症・下垂体性巨人症（外科的処置、他剤による治療で効果が不十分な場合又は施行が困難な場合）

2004年7月28日に7日間入院。28日29日は24時間PHモニターをしました。30日からはサンドスタチンの自己注射です。初めにサンドスタチン50ミリを朝晩腹部に3日間自己注射します。8月2日からはサンドスタチン100ミリを朝晩4週間自己注射しました。8月13日には一泊入院してサンドスタチンLAR20を初めて医師より注射してもらい翌日退院しました。以後4週間に一度注射してもらいに病院へ受診しに行きます。

サンドスタチンLAR20になって4週間に1度医師から注射を受けられるようになってわずか1か月の自己注射でしたが解放されてほっとしました。自己注射の最後の方には腹部のさす場所もなくなり気分が沈みました。薬も低温で保存しなければならず、出かける時には保冷箱持参で出かけていました。サンドスタチンLARは患者のQOL向上に大きく貢献しています。このような薬の進歩は、患者にとってはありがたいことです。どんどん進んでほしいです。

現在13年目のサンドスタチンはソマトスタチン受容体をいっぱい持っている私にはよく効く薬でした。サンドスタチン50ミリから始まって、現在、サンドスタチンLAR30になっています。

薬の名前には一般名と私たちになじみがある商品名があり、いまでも抗がん剤等で頭がごっちゃになりますので、ここに書いておきます。

サンドスタチン（商品名）

オクトレオチド酢酸塩（一般名）

2010年には地元の刈谷豊田総合病院にて、大腸がん下行結腸ステージ2で開腹手術、術後6か月間抗がん剤治療（UFT ユーゼル）も受けました。現在術後7年目を過ごしています。ポリープができやすい体質のようで、定期検診の大腸カメラは私には必須です。大腸がんをして一番驚いているのは便秘だった私がかんで詰まっていたのが解消されたのか？便がよく出るようになったことです。

2012年7月には京大で、 ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT を治験で受け腎臓裏13リンパ節に転移がありました。これが今の私の悪さの大元です。2度目の2014年12月の検査では、リンパ節の大きさは7ミリ×15ミリでした。今村先生からは手術できないところだと言われています。

^{68}Ga -DOTATOC PET/CT は日本では唯一京大で中本裕士先生が臨床研究を重ねてきておられます。ソマトスタチン受容体シンチよりより鮮明に画像診断ができヨーロッパではこちらの検査が主流になってきています。

2016年3月に今村先生をお招きしての患者会の講演会では、NETの画像診断は、NETG1 NETG2（進展が遅い・エネルギーとしての糖をあまり必要としていない）にはソマトスタチン受容体シンチ（オクトレオスキャン）あるいはより鮮明に見える ^{68}Ga -DOTATOC PET/CT を、NEC（進展が速い・エネルギーとしての糖が必要）の診断にはFDG PET/CT が有用とお聞きしました。NETG1NETG2はソマトスタチン受容体を持っており、NECはソマトスタチン受容体を持っていないという話でした。

京都大学大学院医学研究科放射線医学講座（画像診断核・核医学）中本裕士

^{68}Ga -DOTATOC PET/CT

ソマトスタチン受容体に高い親和性をもつ ^{68}Ga 標識製剤である ^{68}Ga -DOTATOCは、神経内分泌腫瘍の診断において非常な威力を発揮するとして、欧州を中心に臨床応用が展開され、現在最も注目されている放射性薬剤のひとつである。京都大学では2011年より神経内分泌腫瘍およびFDG集積の低い腫瘍を対象疾患として ^{68}Ga -DOTATOCを用いたPET/CT検査の臨床研究を行っている。また、腫瘍性骨軟化症の原因となる間葉系腫瘍の局在同定や、サルコイドーシスにおける有用性にも着目しており、研究を進めている。

私が手術した2001年当時は情報もなく、患者として途方にくれました。幸い親戚に医療関係者がおり、希少病のNETの専門医を紹介してもらえました。

そういう時代だったと思います。がん患者たちが声をあげて、患者が主体となった医療改革を推進するため、全国がんの患者会のネットワーク作りにより、がん患者の意志、希望を集約、その実現のためのがん患者大集会ができて、2005年大阪のNHKホールにて第1回がん患者大集会が開催され以後毎年開催されています。私も参加した一人でした。

ドラックラグで薬のない時代のNET仲間は良心的な医師に個人輸入してもらって治療を受けられていました。

今でもなお治療にいきづまったお仲間は海外にまで治療を求めて出ていかれています。

パンキャンジャパンの眞島喜幸さんに会ったのは2010年の大腸がんをした後の京都で初めてNETの集いを開かれたときでした。仙台の白鳥さんの思いを受け止められて、各地でNETの集いを開かれました。患者会も各地で開きたいとのことでした。大腸がんの術後抗がん剤を飲んでいて、京都の義理の父が脳出血で入院しその後介護保険施設でお世話になっていました。九州の義理の弟も交通事故で頭に大けがをして何回も手術をしていた時だったので、NETの患者会はその時は考えられませんでした。

その2年後、家庭の方も落ち着いてきて2012年の大阪でのNETの集いで関西でも患者会を作りますと皆さんに声掛けをして、お世話役3人で、関西でもNETの患者会ができました。

パンキャンさんにはフォーラムや集いでNETの専門医からNETについて勉強させてもらい、いろいろなお世話になっています。ありがとうございます。これからもよろしくお願いします。

今ではがん対策基本法もでき、がん対策推進基本計画でがん診療連携拠点病院の整備もされ、がん情報も発信され、相談支援センターもでき相談窓口もできています。

国立がん研究センターには希少がんセンターもできました。昨年には厚労省で希少がん医療・支援のあり方に関する検討会が開かれて、やっと私たちの病気の希少がんにも光が当たってきました。ワーキンググループが立ち上がり、集約化や病理医の問題等今後のことが検討されています。希少がんのNET患者が迷うことなく安心して治療が受けられるようにすべてにおいて整備してほしいです。

2012年9月23日、日本神経内分泌腫瘍研究会（JNETS : Japan Neuroendocrine Society）が設立され、膵・消化管神経内分泌腫瘍(NET)診療ガイドラインもできました。その目的に膵・消化管NET患者が少しでも早く、正しく診断されて最新の知識に基づく診療がなされることを願って、NETの診療にあたる臨床医のためのNET診療ガイドラインとして作成されました。

悉皆登録制度も始まって、NET研究が深まってゆくことを心より祈ります。遺伝子診断でオーダーメイドNET治療はいつできるようになるのでしょうか。

日本には国民皆保険という世界にまれな良い保険制度があります。私の場合には高額療養費制度に助けられてやってこれたという思いが強くあります。2人に1人ががんにかかる時代は医療進歩のおかげでがんと共に生きる時代です。制度が破たんしないような創意工夫も必要と思います。

家族や医療者や同じ患者仲間や周りの方々に支えられてここまで来ることができました。本当に感謝です。