

消化器神経内分泌腫瘍（NEN）の治療について

関西電力病院神経内分泌腫瘍センター 今村正之先生

長年この病気に関わってきました。承認されないであろうと思っていた治療法が最近承認されました。

がんと比べるとNENの患者さんは比較的長生きされます。平均寿命がおおよそ80歳といたしまして、おおざっぱに10年から20年寿命が短くなると言われています。現在薬が効かなくなって経過を見ている人もおられると思いますが、未承認の薬や治療法がこれから承認されていくと思われまますから、希望を失わないように。また、治療のことばかりで頭をいっぱいせず、今の生活を充実させることも大切です。

1. 神経内分泌腫瘍についての総説

(1) NENの様々な様相

NENは両極端とも思える様々な様相を呈します。例えば、局所に留まるものもあれば、転移性のものもあります。激しく進展するものもあればゆっくりのものもあります。NENにはNETとNECがありますが、どうもこれらは違うのではないかと考えられます。誤診をしないためには、生検などで細胞を採取して、分泌顆粒を証明する必要があります。通常、クロモグラニンA染色で確認します。

(2) NENの臨床的分類

NETはホルモン症状（低血糖、胃酸過剰分泌、紅斑、痩せ、下痢など）が出現する機能性NETと、症状の出ない非機能性NETとに分類されます。機能性NETの場合、腫瘍が小さくても症状が出ます。腫瘍が小さいとどこにあるのか見つけるのが難しい。

また、遺伝性疾患に伴うNENがあります。これは遺伝子異常が親から子へと伝わります。多発性内分泌腫瘍症I型（MEN1）などです。いろいろな病気を併発していることもあり、それらの病気との総合的な治療が必要です。

(3) 分類別の治療法の違い

機能性NETの場合は、原則的に切除をお勧めしています。

非機能性NETの場合、切除が推奨されますが、ゆっくりと進行する場合もあるので患者さんの年齢やほかの状況も考えて、場合によっては薬で抑えるというのも選択肢もあると考えています。

遺伝性疾患に伴うNETは、膵・十二指腸で多発する場合がありますが、必ず、遺伝子カウンセラーなど診断の遺伝性疾患の専門家を受診してほしいと思います。

(4) 機能性NETの局在診断

機能性NETはどこにあるかの診断(局在診断)が大切で、現在CT、MRI、内視鏡おせんUS（超音波エコー）、ソマトスタチン受容体画像とずいぶんと高精度になっています。

膵・十二指腸領域に多く発生する機能性NETには、SASItestが有用です。これは、膵臓と十二指腸を栄養する動脈にカルシウムなどの刺激薬を注入し、腫瘍があると20~40秒でホルモン分泌を確認できることを利用します。このテストによってど

の領域に腫瘍があるかがはっきりとわかります。CT で見逃していた小さな腫瘍も、このテストで必ずあることが分かり画像の見直しで見つかることもあります。

ソマトスタチン受容体シンチグラフィは、2015年に本邦で承認された画像診断法で、期待されます。

(5) 神経内分泌腫瘍 (NEN) のまとめ

- 神経内分泌腫瘍の治療方針は、生検などで腫瘍組織を採取して、WHO病理分類のどこに属するかを診断したうえで決められる。
- NENは悪性化する腫瘍であり、早期診断・早期治療切除が原則である。
- 転移した場合には全身的分布を診断したうえで治療方針を決めるのが望ましい。
- NENに含まれるNECの治療は、NETと異なる。

2. 最近の病理分類の改定とその治療に対する影響

(1) 日本と欧米でのNEN発生臓器の相違

NENが発生する部位は、欧米では小腸が28%と多いが、日本では小腸は3%で少なく、膵臓29%、直腸や胃・十二指腸に多い。この傾向はアジア人(韓国、台湾)に同様に見て取れます。

(2) 日本神経内分泌腫瘍研究会(JNETS)が2013年に発足

JNETSはNETの調査と研究を行う機関で、NET患者の登録事業や診療ガイドラインの作成とその改定などを行います。NET患者の登録は現在1000例以上になりました。

その研究によりますと

- 年齢の分布では60歳代が最も多い(およそ400例)
- 発生部位では膵臓が58%で最も多く、直腸13%、胃・十二指腸14%、肺7%で、小腸は3%
- 機能性NENが14.4%、非機能性NENは85.6%。
機能性NENの内訳では、インスリノーマ(42%)、ガストリノーマ(35%)が多い
- 家族性NETは4.8%でしたが、国際的には10%程度あると言われていました。

(3) 神経内分泌腫瘍(NEN)のWHO病理分類の変遷

1980年には、カルチノイドと分類されたものが

2000年の分類で、1.高分化神経内分泌腫瘍、2.高分化内分泌癌、3.低分化内分泌癌、となり、

2010年に、1.NETG1、2.NETG2、3.NEC(大細胞癌/小細胞癌)4.混合型(MANEC)

2017年に、NETG1、NETG2、NETG3、NEC(G3)小細胞型/大細胞型、混合腫瘍型(MiNEN)

となりました。

(4) WHO2017病理分類の改定

NETの分類は細胞増殖性を見るKi67指数(細胞分裂のサイクルに入った細胞の割合)によるのですが、膵臓のNETG3とNECG3はKi67指数では鑑別ができません。

しかし、がんを引き起こす遺伝子異常の様相が全く異なりますし、その上、膵NETG3

と膵 NECG3 に効く治療薬が異なってきます。したがって、膵 NETG3 と膵 NECG3 の鑑別は非常に重要となります。膵 NECG3 に効果のあるプラチナ系抗がん剤は、膵 NETG3 には全く効かないのです。

(5) 現在、NET治療薬が多く承認されて来ています。

実際の治療にあっては、患者さんの病状をみながらいろいろな薬を使うこととなります。例えば、エベロリムスを使ってしばらくの間安定していたが再び進行してきたときに、今度はストレプトゾシンを使用して有効であれば、それで治療するするという具合です。

3. NETが持つホルモン受容体を利用したオクトレオシンの承認と最新の診断法の未承認

(1) 膵・消化管NETの治療目的

- 生活に支障をきたす内分泌症状の改善・緩和。
- 生命予後の改善

唯一の根治的治療法は切除のみです。

(2) 膵・消化管NETの治療

切除によって根治が期待できますが、根治できない場合であっても腫瘍の減量や症状の緩和ができます。

薬物療法として、分子標的薬、殺細胞性抗腫瘍薬、ホルモン療法があります。

手術以外の局所療法もあります。

(3) 膵・消化管NETに対する薬物療法

- ホルモン療法のランレオチド、オクトレオチドですが、これは腫瘍を小さくし安定させる。殺すところまではいきません。
- 分子標的薬のスニチニブ、エベロリムスですが、これは腫瘍を殺しますが、全く消滅させるところまではいきません。
- 抗がん剤のストレプトゾシン、NECに使用されるシスプラチンとイリノテカン は、効けば全く消滅させることができますが、有効率は比較的低い。

(4) NETで用いられる各種画像診断法

- 最初の欄に「US」とありますが、エコー検査です。これは、簡便で安価ですが、術者の技量や患者の体型に依存するところがあります。
- CTは広く普及していて最近精度が向上しています。検査時間は短いですが放射線の被曝量が比較的多い。
- MRIは放射線被曝はありませんが、時間が長い。閉所恐怖症の方ではできません。
- FDG-PET/CTは、NECには有効です。
- ソマトスタチン受容体シンチグラフィーは、2015年本邦でも承認されました。質的診断ができます。このソマトスタチン受容体はNETだけが持っている受容体ではなく、稀に炎症などでも陽性になるので、これだけで100%NETとは診断できません。PRRTの際には必ず行います。

(5) ソマトスタチン受容体シンチグラフィー (SR S)

ソマトスタチンはホルモンでNETの多くが細胞表面にソマトスタチン受容体を

持っています。放射線を出す物質（111 インジウムや 68 ガリウム）をもつ薬剤をNETの細胞につけ、放射線でNETの存在場所を画像化します。

腫瘍細胞の増殖を抑えるという治療効果もあることが分かっています。

NETの全身分布の診断と異所性NETの診断に欠かせません。

(6) 本邦のソマトスタチン受容体シンチグラフィーの現状

オクトレオスキャンは、2015年に本邦で承認されましたが、111 インジウム (111In) を使うもので、これは日本だけです。

4. PRRTの成績

(1) 今後期待される他の治療

PRRTは、Peptide Receptor Radionuclide Therapy

β線を出すルテシウム (177Lu) やイットリウム (90Y) を結合させた薬剤 (オクトレオチド) を静脈注射すると、NET細胞の受容体と結合して腫瘍細胞に直接放射線を照射することが可能となります。腫瘍細胞を直接殺します。

本邦では未承認です。

国際的にさらに研究が進められています。

(2) PRRTに伴う重篤な有害事象

腎障害、骨髄機能抑制、肝障害があります。

5. ガイドラインの改定準備中

(1) NETのガイドライン

ヨーロッパのENETS、アメリカのNCCN、ヨーロッパのESMOがあり、インターネットで見ることができます。日本の2015年のJNETS (日本神経内分泌腫瘍研究会) のがあります。

6. 本邦におけるNET研究の課題

- 早期診断と早期治療切除の促進
- NETの臨床病理学的多様性の原因究明の進展
- NETG3とNECG3の治療法を目指す研究の推進