

講演「神経内分泌腫瘍の不思議」

独立行政法人国立病院機構 京都医療センター

臨床研究センター長 島津 章先生

A. 講演

1. 内分泌とはなにか

① 内分泌と外分泌の違い

膵臓を例にとると、分泌物（膵液）を腸に（つまり体の外に）出すのが外分泌。一方、分泌物（ホルモン）を血液の中に放出するのが内分泌。

② 内分泌は血液中に分泌する。分泌されるホルモンはごく微量で効果がある。いわば元気の素。100種類以上あって、体のいろいろな調整作用を行う。

ホルモンが大事なのは体を守るしくみ、すなわち恒常性の維持（ホメオスタシス）を担っているから。ホルモンと免疫と神経はいずれもこれを行うが、反応する時間が異なる。つまり、神経はすぐに反応し、免疫はもう少し時間がかかる。さらに内分泌はもっと時間がかかる。また、神経と免疫と内分泌は互いに密接に関係している。

③ ホルモンは基本的には血液中に流れて遠くの細胞に効くという概念だったが最近少し変わって、隣の細胞に効く「傍分泌」もホルモン、自己に効く「自己分泌」もホルモンであるというように概念が拡張している。

ホルモンを認識する受容体（レセプター）というものがあり、受容体があるところに付着して働きを発揮する。

内分泌腺（甲状腺、脳下垂体、副腎、膵臓、卵巣・精巣など）でホルモンを作る。この他に、消化器、脳、心臓、血管などあらゆるところでもそれぞれのホルモンを作っている。

④ 神経内分泌細胞

ホルモンを作る細胞で、肺や消化管にいろいろな種類の神経内分泌細胞があり、全身の臓器に存在する。内分泌臓器（甲状腺や脳下垂体など）は、神経内分泌細胞でできているがその腫瘍を神経内分泌腫瘍とは呼ばない。

⑤ 細胞の腫瘍化について

腫瘍化するとはつまり癌化すること。

細胞は分裂する回数（寿命）が定まっているのだが、腫瘍化することによってさらに増殖する能力を持ってしまう。それは増殖に関係する遺伝子の調節が壊れてしまうからではないかと考えられている。

もともと細胞には増殖能とそれぞれ固有の機能とがあるが、細胞がそれぞれの機能を持つ、すなわち分化するとその細胞は増殖能を持たなくなる。機能を持つ細胞

が増殖能を持つことは通常ないが、例外もある。

分化誘導療法：細胞を分化するように誘導すると増殖が抑えられる。一部の白血病に用いられている。

2. 内分泌腫瘍の臨床診断

(1) 診断をするときに何を考えていくか。

- ① 機能診断：ホルモンを作る力があるのか、どうか。ホルモン（の過剰もしくは減少）によって体に変調・障害をきたすのでそういう症状があるかを診る。
 - ② 存在診断：その症状が腫瘍によるものなのかどうか（腫瘍の有無）を診断する。
 - ③ 局在診断：適切な画像診断法を選んでその腫瘍がどこにあるのかを診断する。
 - ④ 重症度および合併症の評価：病気の程度がどれくらいか、どのような不都合があるかなどを診断する。
- その後、治療の方針が決まる。

(2) 内分泌腫瘍の診断の流れ

何らかの症状があり、検査で見つかる（臨床症状・検査所見）

→内分泌機能検査／存在診断→局在診断／重症度・合併症の評価

他の病気の検査の際などにたまたま見つかる（偶発腫）が増えている

→機能診断／腫瘍性・非腫瘍性／重症度・合併症の評価

(3) 疫学的な話

① 膵臓の神経内分泌腫瘍のデータ (PNETS in 2010) では、

- ・機能性 PNETS：ホルモンを作り症状が出る。 34.5%（約3分の1）はこれ。中でもインスリノーマ（インスリンを作る）が多い。
- ・非機能性 PNETS：画像で見つかる。明かな症状が出ていないが、ホルモンを作っていることがある。 65.5%（約3分の2）はこれ。
- ・遠隔転移（他の部位に転移する）については、機能性 PNETS は 16.9%が転移する。インスリノーマの転移は少ないが、他にはよく転移するものがある（VIP オーマやソマトスタチノーマ。ガストリノーマも転移しやすいと言われている）。
- 非機能性 PNETS では 転移の割合は 21.3%。
- ・ガストリノーマは、多発性内分泌腫瘍症（MEN-1型）である可能性がある。

② 消化管の神経内分泌腫瘍 (GI-NETS in 2010) について、

- ・欧米では中腸（小腸・回腸）由来の神経内分泌腫瘍が多いが、日本では少ない。日本は後腸（直腸・結腸）由来の神経内分泌腫瘍が多い。
- ・中腸由来の場合はカルチノイド症候群の症状（フラッシング＝顔が赤くなる、喘息を起こしやすくなるなど）があるが、これに対してはホルモンをおさえる薬が有効である。しかし直腸由来の神経内分泌腫瘍に効果的な薬は少ない。一

面白い方法は何かについていろいろと模索されている。

③ 機能性腫瘍

インスリノーマ、カルチノイド症候群、ガストリノーマこの 3 つの名前は覚えておいてほしい。インスリノーマは転移することが少なく、ガストリノーマは逆に転移することが多い。カルチノイド症候群は転移することが多く、フラッシング、下痢になりやすく、心臓、喘息などの症状がある。

(4) 神経内分泌腫瘍の進行と治療

・神経内分泌腫瘍ははじめほとんど進行せず、症状が出ないまま 5 年～10 年と経過し、その後比較的急激に増殖・悪化する。

かつて、カルチノイド（がんもどき）と呼ばれたが、これは、ほとんど進行しない時期の診断では悪性のものかどうか分からなかったことに由来する。経過を見ていると、長い時間をかけて増殖し悪くなるが、最初から急に悪くなる病気ではない。見つかる時期によって、また症状がでているかによって治療は異なる。小さな腫瘍の場合は定期的な検査だけですぐに手術ということにならないことがある。

どの時期(ステージ)なのかということ十分に考慮したうえで、薬が効いているのかという効果の評価をしなければならない。

(5) インスリノーマ診断

・次の 3 つの条件がそろえばインスリノーマであると診断される。

① 低血糖に一致した症状がある。

② 血漿のブドウ糖が低値である。

③ ブドウ糖投与により血糖を正常に戻すことにより症状が消失する。

低血糖症状は空腹時（朝方）に出るのが普通だが、食後に起きる場合もある。

・低血糖になると働く自律神経症状は、

まず、非常に強い空腹感。（副交感神経亢進）

さらに進むと、動悸、頻脈、冷汗、手指の震え（交感神経亢進）

・さらに、中枢神経のグルコース欠乏症状がでる。

初期は、認知力・集中力低下、ぼうつとする。

進行すると、行動異常、せん妄、痙攣、意識障害、昏睡などがでる。

このような症状から精神科に先にかかって見つかることがある。

・低血糖が頻繁に起きていると慣れの現象が起これ、症状が見えにくくなることもある。

そこで診断の為に、絶食試験をする。厳しいものは 72 時間（3 日間）だが、ふつうは 36 時間とか 48 時間。発作がおきるのでその時採血して検査をする。

・インスリノーマは、血糖が低下しているにもかかわらず、インスリンが検出される。ふつう、血糖が低いとインスリンは検出されない。血糖の検査は、指先で測るものもあるがそれは信頼性が低いので、正式には静脈から血液を採取して検査をする。

72 時間絶食試験でも低血糖症状が出なければインスリノーマである確率はきわめて低い。

・このくらいの飢餓状態になると脂肪が燃焼して尿にケトン体が出るので、それを測定する。インスリンが出ているとケトン体は出ない。だから絶食試験でケトン体が出ないとインスリノーマが疑われる。

(6) 内分泌腫瘍の存在・機能診断

・腫瘍で作られるホルモンは正常時に作られるホルモンとは性状が少し異なる。腫瘍の場合はホルモンの合成の際に完全なものがないときがある。それで、ホルモンを検査して性状が異なるものがあると、腫瘍の存在が疑われる。

・内分泌のシステムには、ホルモンの分泌量を調整するフィードバックという機構がある。それは、ホルモンが十分に出てその機能を果たしたら、今度はそのホルモン分泌を抑える指令が出るという仕組み。しかしそのフィードバックがかからずホルモンが勝手に出ている、すなわち調整がうまくいっていない場合、腫瘍の存在が疑われる。

(7) 機能診断、存在診断

・実際に関係するホルモンを量するという検査を行う。

・クロモグラニンAは、神経内分泌腫瘍の場合に含まれている物質。それを量ることによって神経内分泌腫瘍の診断に寄与すると考えられるが、現在研究中でいろいろなデータを集めている。

・負荷試験のS A S I試験は、腹腔の動脈のいろいろな箇所カルシウムなどを注射して門脈でホルモンを測定しどの部位に腫瘍があるかを知る試験。今村先生が考案し、世界で認められた方法である。

・画像診断としては、MRI、超音波、超音波内視鏡、手術時の超音波などがある。

また、オクトレオスキャンや、まだ研究中だがドータトックがある。

(8) 新しい内分泌腫瘍のイメージング

・ドータトックのイメージングはあくまでもソマトスタチン受容体イメージングで、ソマトスタチン受容体の発現量が多い人はドータトックで良く光り、ソマトスタチンアナログでの治療の効果が期待できる。

・ ^{11}C -HTP (セロトニンというホルモンの産物)、 ^{11}C -1-DOPA (エルドーパというドーパミンを作る前駆体) によるPET。これは代謝を見る検査で、内分泌腫瘍の中で代謝の異常があつて代謝が盛んなところは小さくても代謝が

盛んなところは集中して見ることができるイメージング。どれだけ有用性があるのかは研究中。

・PETでは、ブドウ糖を取り込む力を利用して光らせイメージングするFDG-PET、ホルモンの前駆体を作る力を利用するイメージング、代謝をみるメチオニンPET、等が研究されている。

3. 神経内分泌腫瘍の分類と治療

(1) 分類が変わる。

① 増殖能による分類 (Ki-67 指数など)

増殖している細胞を計測し、その割合を示した指数。どれくらい増殖する力があるか。

NET G1は3%未満、G2は3~20%、G3は20%を超える場合。

G3は増殖能が高い。

膵NETではさらに、NET G3とNEC G3が区別されるが、それは病理検査で細胞の分化度をみて、分化度の高いものがNET G3、分化度の低いものがNEC G3となる。

消化管のNETではNECとは別にNET G3があるのか議論されている。

② 進行度 (ステージ) の違いによる分類 (TNM分類)

TはTumor (腫瘍) のT、腫瘍の大きさ

Nはlymph Node (リンパ節) のN、リンパ節への転移の有無や程度

MはMetastasis (転移) のM、他の臓器への転移の有無

どれくらい病状が進んでいるかを見ていく。リンパ節については画像では分からないところがあるので、最終的には手術で診断される。

それぞれのステージでどのように治療をしていくかは医師と相談する。

③ ホルモンによる影響の有無による分類 (インスリノーマとかグルカゴノーマとか) や遺伝子変異による分類 (MEN-1とかフォンヒッペル・リンドウ病とか) がある。

(2) NET の治療

手術・局所療法・薬物療法があるが、基本的に、まずは手術で根治できるかを診断し、根治できるようなら手術。根治できないものでも手術で量を減らすことも考える。手術でNETをすべて取り除けない場合、または手術後に再発した場合は局所療法や薬物療法、あるいはそれらを組み合わせた治療となる。

B. 質疑応答

あらかじめ聞いておいた質問に答えていただいた。

① 光免疫療法はどんなものか、どんな展望があるか。

腫瘍になった細胞膜表面にある抗原（腫瘍に特別ないろいろな受容体）を調べて、多くある抗原にくっつく抗体をうまく選ぶ。つまり特異性が高くて（その受容体にはその抗体だけしかくっつかない）、親和性が高い（がっちり固くくっつく）抗体を利用して、その抗体にそれを壊す化合物をつけ、特殊な光を当てて腫瘍の細胞膜を壊す。さらに破壊された細胞の中のものが出ると、それによって腫瘍を認識しその腫瘍を殺すリンパ球が増殖する。光を当てた腫瘍の細胞が壊れるだけでなく、光の当たらなかった他の部分に対してもリンパ球が攻撃するような抗体が作られるので治療ができる。しかし、光が当てられるところでないとは効果が無いので、現在試験が行われているのは頭頸部のがん。これは皮膚に近くて光が当てられる。体の深部にあるがんは光以外の方法で考えていかななくてはならない。

② CAR-T療法について

5000万円かかると言われている治療だが、血液のがんに効果がある。がんをやっつける特殊なリンパ球が癌のどこを認識しているか、それをうまく利用して特別のリンパ球のT細胞でがんを殺してしまう。血液のがんに有効だが、形を持つ固形癌に対してはもう少し形を変えた治療法が必要で研究中。この分野はどんどん伸びる。問題点は、腫瘍に特別にあるものでないと難しい、この特別なリンパ球が正常な細胞を攻撃しないかについてはさらに研究が必要。がんになった細胞と癌になる前の細胞はどこがどう違うか、実はよく似ているが、ここが肝だというところをうまく利用する。

③ オブジーボについて

他の治療でうまくいかない人の治癒率が高くなることもある。
治療をやめても良い状態が続く。免疫療法は今後も研究が続く

④ PRRTについて

横浜で試験が行われている。かなりの症例は入っている。海外では承認されているし、日本で治療が受けられる日が来るだろう。今のところソマトスタチン受容体がターゲットだが、標的となる分子はもっといろいろな種類があるだろうから調べる必要がある。複数のを組み合わせればさらに可能性が出るが、現在は研究の途上である。

色々な治療の組み合わせ、順序についてはまだよくわかっていない。1次治療が本当に一番最初にやるべき治療であったか。個々人の体質に応じて1次治療と2次治療の兼ね合いについてはまだ研究の余地がある。そのために患者の登録を進めて、データを共有して、いい治療に向けてやっていく。