

## 膵・消化管神経内分泌腫瘍の診療の最近の動向

( 文責 : 肝胆膵・移植外科 増井俊彦 )

神経内分泌腫瘍 (NET) とは

神経内分泌腫瘍は neuron specific enolase (NSE)、CgA (クロモグラニン A) やシナプトファイジンといったマーカーを発現する APUD 細胞 (amine precursor uptake and decarboxylation stem cell) から発生した腫瘍である。現在のところ、APUD 細胞は神経外胚葉由来ではなく、胎生期内胚葉からの発生とされている。

長年カルチノイドと言われ、定義が曖昧であったが WHO2000 規約にて NET (Neuroendocrine Tumor) と総称されることとなり、概念の統一が計られた。引き続いて WHO2010 規約にて Ki67 あるいは核分裂数に応じて予後が異なることから、G1, G2, NEC に分類されることとなった。次回 WHO2017 規約では膵に関しては NEC が高分化型である NETG3 と低分化型である NEC に分類されることが予定されている。

NET は約半分がさまざまなホルモン、生物学的活性を持つペプチドを発現し、それによる症状を引き起こす機能性内分泌腫瘍と、症状を示さない非機能性内分泌腫瘍では病態が異なる。症状を引き起こすホルモンはガストリン、インスリン、グルカゴン、ソマトスタチン、VIP (血管作動性小腸ペプチド)、成長ホルモン分泌因子、ACTH などである。一方、非機能性膵内分泌腫瘍も、同様にニューロテンシン、hCG (ヒト絨毛ゴナドトロピン)、NSE、pancreatic polypeptide (PP)、CgA、といったさまざまなペプチドを分泌することがあるが、これらの過剰分泌では明確な症状を呈さない。また、臨床的に症状を示さない膵内分泌腫瘍でも、組織標本ではインスリンやガストリンといったホルモンが染色されることがあるが、現在のところそのような腫瘍が非機能性内分泌腫瘍よりインスリノーマやガストリノーマに近い病態を示すという報告はなく、ホルモンによる明確な臨床症状をきたさない膵内分泌腫瘍は現在のところ一括して非機能性内分泌腫瘍として分類されている。

NET 診断の最近の動向

腫瘍マーカー: NET の腫瘍マーカーは機能性腫瘍であればホルモンであるが、非機能性腫瘍であれば保険収載されていない CgA となる。したがって、非機能性内分泌腫瘍は画像診断を中心に診断を進める必要がある。CgA はプロトンポンプインヒビターにて偽陽性を呈しやすいことや感度、特異度ともそれほど高くないと言った問題点があるものの非機能性内分泌腫瘍では唯一のマーカーのため、現在保険収載を目指した動きがある。また、NSE もマーカーになり得るが、NEC などの悪性度の高い腫瘍で陽性率が高く、高分化型 NET ではマーカーとなり得ないことが多い。

EUS: EUS はサイズの小さな膵内分泌腫瘍の同定に対しては最も感度が高く、治療に際して

EUS-FNA による生検診断は必須である。EUS では2mm程度の大きさから検出でき、感度は93%から100%である。FNAでは最低2000個の細胞を判定することでKi67によるグレードが安定することが報告されている。

#### ソマトスタチン受容体シンチグラフィー(SRS)

SRSは2015年9月に本邦にて保険認可されたNETに特異度の高い画像検査である。神経内分泌腫瘍の80%から90%はソマトスタチン受容体(SSTR)のタイプ2とタイプ5が発現しているが、このSSTRを画像化したオクトレオスキャンは高い感度(90%)と特異性(80%)で膵内分泌腫瘍を同定する。特に骨、肺、リンパ節、脳といった組織への転移の感度が高い。オクトレオスキャンはインジウム111を使用したSPECTであるが、ガリウム67を使用したDOTATOCは半減期が短いもののPET検査であるため原理的に感度が高く特異度が高い。欧米ではSRSはオクトレオスキャンから感度特異度も優れるDOTATOCに移行しているが、本邦では京都大学放射線診断科、中本裕士講師が臨床研究という形で行っているのみである。本邦でも神経内分泌腫瘍に対する保険適用が待たれる。

#### NET 治療の最近の動向

NET 治療の古くから第一選択は外科的切除であり現在でも変わらない。しかしながら近年、新たな分子標的薬、化学療法薬が出現し、治療選択肢が増えつつある。

#### ソマトスタチンアナログ

ソマトスタチンはペプチドホルモンで、5つの細胞表面のソマトスタチンレセプター(SSTR)を介して作用する。SSTR-3はアポトーシスを誘導し、SSTR-1と-2は核分裂を抑制、SSTR-5は細胞内カルシウム分布を変動させることで細胞増殖を抑える。NETではSSTR-2とSSTR-5の発現が特に高く、消化管NETではオクトレオチドによって有意に腫瘍抑制効果があることがPROMID試験で明らかにされ、保険承認となった。膵NETには現在ランレオチドがCLARINET試験の結果を受けて保険承認を目指している。

#### エベロリムス

エベロリムスはイースター島の土壌から発見された放線菌から単離され、増殖に関与しているmTOR経路を阻害する物質である。Radiant-3試験にて膵NETにおける増殖抑制効果が示され、2011年に膵NETに保険承認された。さらにRadiant4試験では消化管、肺を含む神経内分泌腫瘍を対象に有効性が示され、2016年より消化管、肺のNETに対しても保険が承認された。

#### スニチニブ

スニチニブは腫瘍増殖に関与する血小板由来増殖因子受容体、血管新生に関与する血管内皮細胞増殖因子受容体、KITといった受容体型キナーゼを阻害する薬剤で有る。国際共同第III相試験(A6181111試験)にて膵NETに対して有効性が示され、2012年に膵NETに対して保険承認された。

### ストレプトゾシン

ストレプトゾシンは好気性グラム陽性菌から分離されたアルキル化剤系の抗悪性腫瘍薬であり、GLUT2 トランスポーターにて細胞内に取り込まれることで、NET への選択毒性が得られる。海外のガイドラインなどに基づき、2010 年 4 月に「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」で審議され、2014 年に保険承認に至った。古くからある薬のため、質の高い第 III 相試験の結果がない。

### PRRT (放射性核種標識ペプチド治療)

PRRT はソマトスタチン受容体 SSTR に親和性のあるオクトレオチドに治療用の放射線核種を結合させ、治療する内照射療法の一つである。古くからヨーロッパでは行われてきたが、2015 年になり初めて NETTER-1 試験にて中腸 NET に対して、オクトレオチド単独よりも有意に予後延長効果があることが示された。これを受けて本邦でも PRRT の保険承認を目指す動きが強まり、PRRT の第 I/II 相試験の準備が進められ、近いうちに本邦でも治療がはじまる予定である。

### おわりに

神経内分泌腫瘍は近年新しい診断、治療が出現してきたが、頻度が少ないうえ、多彩な病態を示すこと、様々な科に渡る病態のため、診断、治療に際しては診療経験が豊富で包括的な診療体制が整備されている医療機関への紹介や助言を求めることが望ましい。