

- html)
- 3) 伊藤鉄英, 田中雅夫, 笹野公伸, 今村正之, NET Work Japan : 日本における膵内分泌腫瘍の疫学. 膵臓, 23 : 654~659, 2008.
 - 4) Yao, J. C., Hassan, M., Phan, A., Dagohoy, C., Leary, C., Mares, J. E., Abdalla, E. K., Fleming, J. B., Vauthey, J. N., Rashid, A. and Evans, D. B. : One hundred years after "carcinoid" : Epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J. Clin. Oncol.*, 26 : 3063~3072, 2008.
 - 5) Halfdanarson, T. R., Rubin, J., Farnell, M. B., Grant, C. S. and Petersen, G. M. : Pancreatic endocrine neoplasms : Epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors. *Endocr. Relat. Cancer*, 15 : 409~427, 2008.
 - 6) Hill, J. S., McPhee, J. T., McDade, T. P., Zhou, Z., Sullivan, M. E., Whalen, G. F. and Tseng, J. F. : Pancreatic neuroendocrine tumors : The impact of surgical resection on survival. *Cancer*, 115 : 741~751, 2009.
 - 7) Bosman, F. T., Carneiro, F., Hruban, R. H. and Theise, N. D. : WHO classification of Tumours of the Digestive System (World Health Organization Classification of Tumours), IARC Press, Lyon, 2010
 - 8) Yao, J. C., Shah, M. H., Ito, T., Bohas, C. L., Wolin, E. M., Van Cutsem, E., Hobday, T. J., Okusaka, T., Capdevila, J., de Vries, E. G., Tomassetti, P., Pavel, M. E., Hoosen, S., Haas, T., Lincy, J., Lebwohl, D. and Öberg, K. : RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group : Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.*, 364 : 514~523, 2011.
 - 9) Raymond, E., Dahan, L., Raoul, J. L., Bang, Y. J., Borbath, I., Lombard-Bohas, C., Valle, J., Metrakos, P., Smith, D., Vinik, A., Chen, J. S., Hörsch, D., Hammel, P., Wiedenmann, B., Van Cutsem, E., Patyna, S., Lu, D. R., Blanckmeister, C., Chao, R. and Ruzzniewski, P. : Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.*, 364 : 501~513, 2011.
 - 10) 坪内博仁, 熊田博光, 清澤研道, 持田智, 坂井田功, 田中榮司, 市田隆文, 溝上雅史, 鈴木一幸, 奥芝眞彰, 森脇久隆, 日比紀文, 林紀夫, 國土典宏, 藤澤知雄, 石橋大海, 菅原寧彦, 八橋弘, 井戸章雄, 滝川康裕, 井上和明, 桶谷真, 宇都浩文, 中山伸朗, 内木隆文, 多田慎一郎, 木曾真一, 矢野公士, 遠藤龍人, 田中靖人, 梅村武司, 熊谷公太郎 : 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策 : 厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告. 膵臓, 50 : 38~42, 2009.
 - 11) アフィニトール適正使用ガイド, 2011年12月版, ノバルティスファーマ, p. 68.
 - 12) 池田公史, 伊藤鉄英, 奥坂拓志, 五十嵐久人, 森実千種, 仲地耕平, 田島武志, 春日彰朗, 藤田芳江, 古瀬純司 : 進行膵内分泌腫瘍に対するエベロリムスの第Ⅲ相試験 : 日本人でのサブグループ解析. 日癌治療会誌, 46 : 471, 2011.
 - 13) Rinke, A., Müller, H. H., Schade-Brittinger, C., Klöse, K. J., Barth, P., Wied, M., Mayer, C., Aminossadati, B., Pape, U. F., Bläker, M., Harder, J., Arnold, C., Gress, T. and Arnold, R. : PROMID Study Group : Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effects of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors : A report from the PROMID Study Group. *J. Clin. Oncol.*, 27 : 4656~4663, 2009.
 - 14) 今村正之監, 田中雅夫, 平田公一編 : 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診断・治療 実践マニュアル, 総合医学社, 東京, 2011.
 - 15) 清野裕, 中川昌一, 後藤由夫, 清水直容, 竹田亮祐, 斎藤史郎, 井林博, 井村裕夫 : 消化管ホルモン産生腫瘍に対する酢酸オクトレオチド (SMS201-995) の多施設臨床試験. ホルモンと臨床, 36 : 581~590, 1988.
 - 16) Moertel, C. G., Lefkopoulo, M., Lipsitz, S., Hahn, R. G. and Klaassen, D. : Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 326 : 519~523, 1992.
 - 17) Ramanathan, R. K., Cnaan, A., Hahn, R. G., Carbone, P. P. and Haller, D. G. : Phase II trial of dacarbazine (DTIC) in advanced pancreatic islet cell carcinoma : Study of the Eastern Cooperative Oncology Group-E6282. *Ann. Oncol.*, 12 : 1139~1143, 2001.
 - 18) Ekeblad, S., Sundin, A., Janson, E. T., Welin, S., Granberg, D., Kindmark, H., Dunder, K., Kozlovacki, G., Orlefors, H., Sigurd, M., Öberg, K., Eriksson, B. and Skogseid, B. : Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin. Cancer Res.*, 15 : 2986~2991, 2007.
 - 19) Strosberg, J. R., Fine, R. L., Choi, J., Nasir, A., Coppola, D., Chen, D. T., Helm, J. and Kvols, L. : First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer*, 117 : 268~275, 2011.
 - 20) Brixi-Benmansour, H., Jouve, J. L., Mitry, E., Bonnetain, F., Landi, B., Hentic, O., Bedenne, L. and Cadiot, G. : Phase II study of first-line FOLFIRI for progressive metastatic well-differentiated pancreatic endocrine carcinoma. *Dig. Liver Dis.*, 43 : 912~916, 2011.
 - 21) Faiss, S., Pape, U. F., Böhmig, M., Dörffel, Y., Mansmann, U., Golder, W., Riecken, E. O. and Wiedenmann, B. : Prospective, randomized, multicenter trial on the antiproliferative effect of lanreotide, interferon alfa, and their combination for therapy of metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors : The International Lanreotide and Interferon Alfa Study Group. *J. Clin. Oncol.*, 21 : 2689~2696, 2003.
 - 22) Iwasa, S., Morizane, C., Okusaka, T., Ueno, H., Ikeda, M., Kondo, S., Tanaka, T., Nakachi, K., Mitsunaga, S., Kojima, Y., Hagihara, A. and Hiraoka, N. : Cisplatin and etoposide as first-line chemotherapy for poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the hepato-

-
- biliary tract and pancreas. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 40 : 313~318, 2010.
- 23) Mani, M. A., Shroff, R. T., Jacobs, C., Wolff, R. A., Ajani, J. A., Yao, J. C. and Phan, A. T. : A phase II study of irinotecan and cisplatin for metastatic or unresectable high grade neuroendocrine carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, 26 : abstr 15550, 2008.
- 24) National Comprehensive Cancer Network : NCCN Guidelines Neuroendocrine Tumors, version 1. 2011.
- 25) Falconi, M., Plockinger, U., Kwekkeboom, D. J., Manfredi, R., Korner, M., Kvols, L., Pape, U. F., Ricke, J., Goretzki, P. E., Wildi, S., Steinmuller, T., Oberg, K. and Scoazec, J. Y. : Frascati Consensus Conference ; European Neuroendocrine Tumor Society : Well-differentiated pancreatic nonfunctioning tumors/carcinoma. *Neuroendocrinology*, 84 : 196~211, 2006.
- 26) Nilsson, O., Van Cutsem, E., Delle Fave, G., Yao, J. C., Pavel, M. E., McNicol, A. M., Sevilla Garcia, M. I., Knapp, W. H., Keleştimur, F., Sauvanet, A., Pauwels, S., Kwekkeboom, D. J. and Caplin, M. : Frascati Consensus Conference ; European Neuroendocrine Tumor Society : Poorly differentiated carcinomas of the foregut (gastric, duodenal and pancreatic). *Neuroendocrinology*, 84 : 212~215, 2006.

膵希少腫瘍の治療選択

膵神経内分泌腫瘍の外科診療

江崎 秀和¹⁾・河本 泉¹⁾・細田 洋平¹⁾・井上 直也¹⁾
栗根 雅章¹⁾・滝 吉郎¹⁾・今村 正之¹⁾

要約：膵神経内分泌腫瘍（膵 NET）の局在診断と手術方針を述べる。インスリノーマは良性が多いが、ガストリノーマや非機能性膵 NET など他の膵 NET は周辺臓器への浸潤や局所リンパ節転移、遠隔転移など悪性所見を呈することが多い。術前に CT・MRI などの画像診断と選択的動脈内刺激薬注入法（SASI test）による正確な局在診断を行うとともに、触診や術中超音波検査（IOUS）を組み合わせる術中局在診断を行うことが重要である。膵 NET の手術療法の目的は生命予後の改善とホルモン症状の緩和である。根治的手術が基本になるが、それが困難な場合でも減量手術によって緩和や生命予後の改善が得られる場合には手術療法が適応となる。特有の内分分泌症状を理解し、膵 NET の手術適応を考慮しなければならない。

Key words：膵内分分泌腫瘍，インスリノーマ，ガストリノーマ，MEN1

はじめに

膵・消化管神経内分泌腫瘍（膵・消化管 NET）は比較的まれな腫瘍で、進行も緩徐と考えられている疾患である。膵神経内分泌腫瘍（膵 NET）には、インスリノーマやガストリノーマなど過剰分泌される内分分泌による症状を示す機能性 NET と、内分分泌症状を伴わない非機能性 NET が含まれている。また、多発性内分分泌腫瘍症 1 型（MEN1）に伴う家族性 NET と、遺伝的背景を持たない非家族性 NET に分類され、それぞれ異なった特徴を持っている。インスリノーマは良性腫瘍のことが多いが、他の膵 NET はリンパ節や肝へ転移するなど悪性腫瘍であることが多い。2007 年の膵癌登録報告によると膵癌全体の 3.2% が悪性膵 NET であり、膵悪性腫瘍に占める悪性膵 NET の割合は年々増加傾向にある¹⁾。

膵 NET の唯一の根治的治療法は手術による切除である。膵 NET の経過観察群と手術施行群で予後を比

較した研究では、手術施行群のほうが長期生命予後を得られたとの報告があり²⁾、手術適応がある患者には積極的な手術による切除が勧められる。

本稿では膵 NET の局在診断・手術方針について述べる。十二指腸ガストリノーマも膵ガストリノーマとともに本稿で述べる。

I. 膵 NET の局在診断

局在診断において多発の可能性や転移の有無を明らかにすることは、治療方針を決定するにあたって極めて重要である。

1. インスリノーマ

本邦では最多の膵内分分泌腫瘍である。ガストリノーマや非機能性 NET などと比較して、インスリノーマは 90% が良性・単発性腫瘍である³⁾。1 cm 未満と微小な腫瘍では、術前の正確な局在診断や術中検索が困難なこともある。術前に CT・MRI などの画像診断と選択的動脈内刺激薬注入法（SASI test）による正確な局在診断を行うとともに、術中も十分な局在の確認を行わなければならない。術中局在診断法として触診と術中超音波検査（IOUS）の組み合わせが最も確実である^{4,5)}。

Surgical Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors

Hidekazu Esaki et al

1) 関西電力病院外科 (〒 553-0003 大阪市福島区 2-1-7)

2. ガストリノーマ

ガストリノーマは60~90%が悪性腫瘍で、70%が十二指腸に、25%が膵に発生する。ガストリンの過剰分泌によって、難治性消化性潰瘍、逆流性食道炎、下痢などの Zollinger-Ellison 症候群 (ZES) を呈することが多い。術前に上部消化管内視鏡, CT, SASI test, 超音波内視鏡 (EUS) による局在診断を行うが、術中局在診断法として触診と IOUS, 必要に応じて十二指腸内視鏡を行う。

3. 非機能性膵 NET (非家族性)

非機能性膵 NET は膵 NET の 50~60% を占めている。内分泌症状がないため、CT, MRI, 腹部超音波検査 (US) などの画像診断で偶然見つかったり、腹痛など大きくなった腫瘍の周辺臓器への浸潤による症状で見つかることが多い。90%以上の非機能性 NET は悪性であり、診断時に半数以上の患者は肝転移を伴っている。海外ではソマトスタチン受容体シンチグラフィ (SRS) はガストリノーマや他の NET (インスリノーマを除く)、とくに非機能性膵 NET の局在診断に有用とする報告が多数あるが、本邦未承認である。

4. その他の機能性膵 NET (非家族性)

代表的なものとしてグルカゴノーマや VIPoma, ソマトスタチノーマなどがあげられる。CT, MRI, US, EUS などの画像診断が必要であるが、いずれも SASI test で局在診断が可能という報告もある⁶⁾。

5. MEN1 に伴う膵・消化管 NET

MEN-膵 NET 全体としては非機能性膵 NET が最も多く、小さな腫瘍として多発する頻度が高い。MEN1 に合併する頻度の最も多い機能性膵・消化管 NET はガストリノーマで、次いでインスリノーマである⁷⁾。MEN1-膵・消化管 NET は十二指腸や膵から同時性・異時性に多発する傾向にあり、悪性である可能性が高く、とくにガストリノーマは悪性腫瘍としての性質も高い。ガストリノーマやソマトスタチノーマは十二指腸から発生することが多く、他の腫瘍は膵原発であることが多い。術前には上部消化管内視鏡, CT, SASI test による局在診断を行い、術中局在診断法として十二指腸内視鏡と触診, IOUS を行う。手術適応や術式選択に際しては、悪性度の他にも異時性多発について考慮することが必要である。また、非家族性 NET に比較して若年で発症するとの報告があり⁸⁾、悪性度とともに残膵機能も考慮した術式選択が必要である。

膵 NET が多発している場合やガストリノーマは単発の場合でも、MEN1 についてとくに注意を払う必要がある。膵 NET の多発や十二指腸ガストリノーマは MEN1 に伴う NET である可能性を念頭に置き、下垂

体や副甲状腺に病変の合併がないか検索すべきである。

II. 膵 NET の手術方針

膵 NET の手術療法の目的は生命予後の改善と内分泌症状の緩和である。他の癌腫と同じく生命予後の改善のためには根治的手術が基本になる。転移病巣を伴っている場合でも減量手術が適応となる場合があり、内科的・集学的治療と組み合わせた治療が重要となる。内分泌症状は根治的切除が可能であれば改善が得られるが、それが困難な場合でも減量手術によって緩和や生命予後の改善が得られる場合には手術療法が適応となる。特有の内分泌症状を理解し、膵 NET の手術適応を考慮しなければならない。

1. インスリノーマ

術式は腫瘍が単発で主膵管から 2~3 mm 以上離れていれば、核出術が基本である。核出に際しては被膜を損傷しないように注意しながら、膵実質から慎重に剝離する。主膵管に腫瘍が近接しており、核出術で膵管損傷が危惧される場合には脾温存膵体尾部切除術や膵分節切除術などが適応となる。腫瘍が多発の場合は、その局在に応じた術式選択が必要である。血管合併切除・脾合併切除は悪性所見がない限り避けることが望ましい。近年、腹腔鏡下手術が急速に普及してきており、術前に局在診断されている場合は腹腔鏡下手術も安全に施行可能であるとする報告がある^{9,10)}。本邦では腹腔鏡下膵切除術は2012年4月より保険収載されており、腹腔鏡下超音波検査を用いた術中局在診断が可能場合は、良性インスリノーマ症例に対する術式の選択肢となりうる。局所リンパ節転移や浸潤所見など悪性所見を認めた場合には、腫瘍の局在に応じて膵頭十二指腸切除 (PD) や幽門輪温存膵頭十二指腸切除 (PPPD), 脾合併切除を伴う膵体尾部切除 (DP), リンパ節郭清を行う (図1)。

腫瘍が遺残なく摘出されたかどうかは、術中に定期的に血糖と血中インスリン値を測定することによって判断可能である。インスリノーマの切除後、速やかな血糖の上昇とインスリン値の低下を認める¹¹⁾。術前・術中に腫瘍が確認できない場合は、盲目的な膵体尾部切除は勧められない¹²⁾。

2. ガストリノーマ

術式選択のシェーマを図2に示す。開腹時に IOUS と触診による原発巣の局在や局所伸展・転移病巣の詳細な検索が不可欠であり、腹腔鏡下手術の適応とならない。微小な腫瘍であることも多く、術前の画像診断

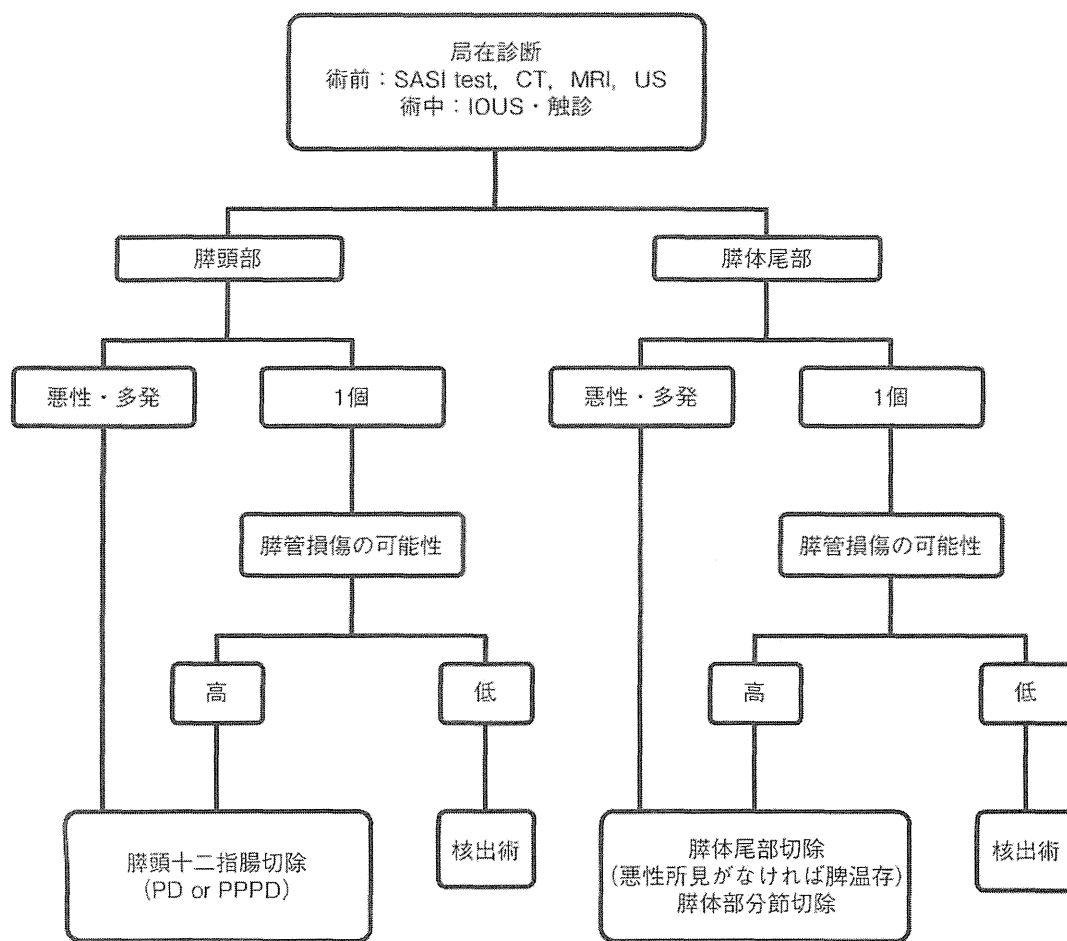


図1 インスリノーマの術式選択

やEUSでは診断に至らない場合は十二指腸切開を行って検索する必要がある¹³⁾。十二指腸腫瘍の触診のためには、指で十二指腸全層を挟むようにして見逃しのないように検索を行う。手術はこれらの腫瘍の治療経験が十分にある外科医が行うべきである。小さなガストリノーマは粘膜下腫瘍の形態を呈し、80%以上が十二指腸第一部から第二部にある¹⁴⁾。SASI testで上腸間膜動脈(SMA)に有意な反応が見られた場合、ガストリノーマは膵頭十二指腸領域に存在することが多いが、検索で見つからない場合は空腸の検索が必要である。

膵ガストリノーマは膵頭部に腫瘍があればリンパ節郭清とともにPDまたはPPPDを行い、膵体尾部に同定できればリンパ節郭清と膵体尾部切除術を行う。十二指腸ガストリノーマでは、腫瘍が1 cm以下と小さい場合でも、60~80%と高率にリンパ節転移を伴っているため、リンパ節転移の検索は必要である¹⁵⁾。局所浸潤所見があるガストリノーマはPDや脾合併切除など、より積極的な手術を行う。術後の血清ガストリン値の正常化やカルシウムテストの陰性化で根治的切

除ができたかを確認する。

3. 非機能性膵NET

術前診断で肝転移や遠隔転移を伴わないと診断された場合は、手術療法だけで根治できる可能性があり、積極的な手術療法の適応となる。局所リンパ節や血管などの周辺臓器への浸潤を伴う場合も、合併切除が可能と判断されるならば手術療法を考慮する。一方、SMAや門脈など大血管への浸潤があり合併切除が必要な症例では合併症が高率になるうえ、根治性が疑問視されることから、手術適応にしないとの意見もある¹⁶⁾。腫瘍遺残のない手術が行われたと判断されても、局所進行膵NETでは十分な経過観察を行うべきである。

2 cm以下と小さく、周辺臓器への浸潤や局所リンパ節転移などの悪性所見を認めない非機能性膵NETは核出術、とくに腹腔鏡下による切除といった術式選択も適応となる^{17,18)}。

4. その他の機能性膵NET

すべて悪性腫瘍として扱い、浸潤性で肝転移率が高いので根治的切除を行うほうがよい。1 cm以上の腫瘍

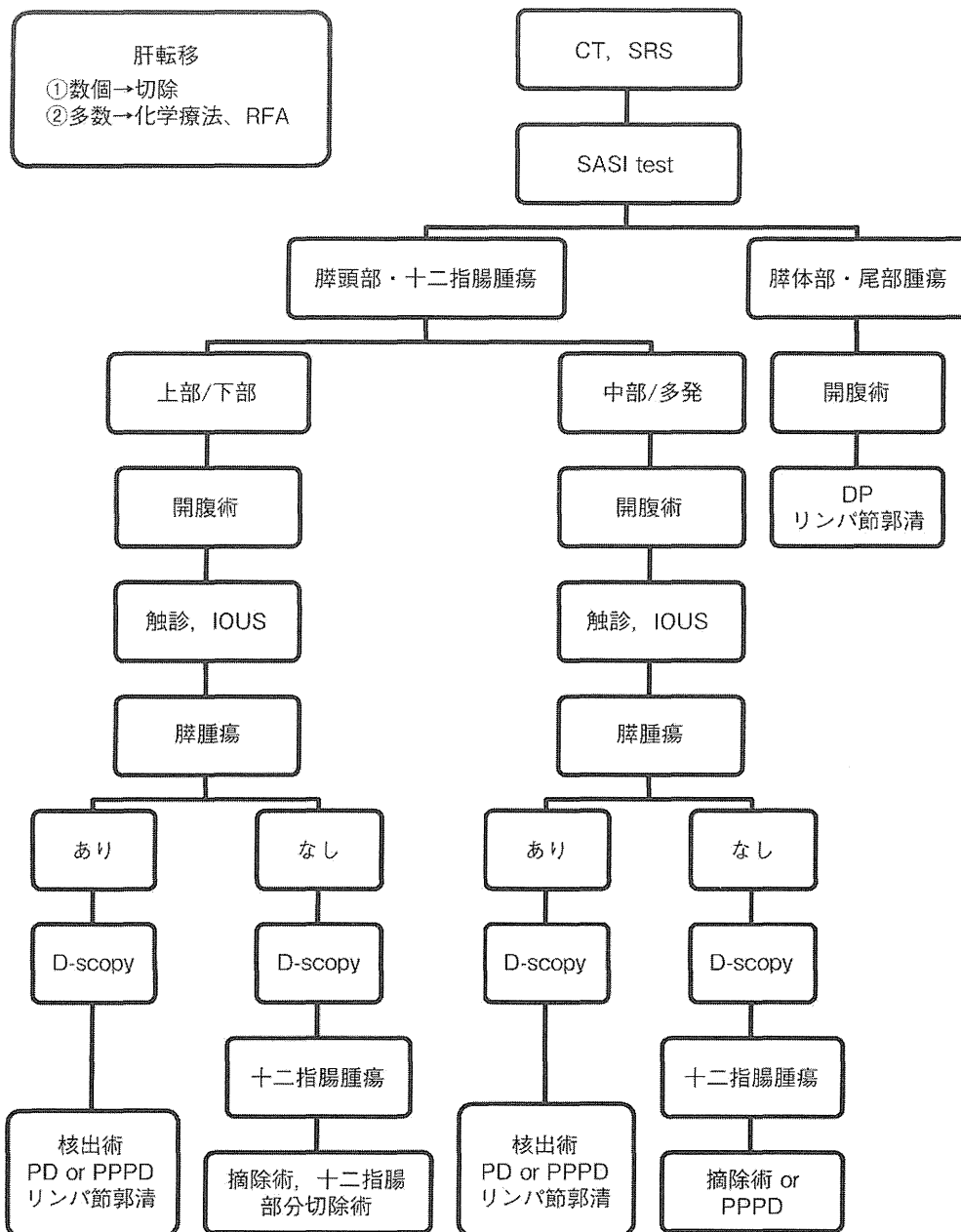


図2 非家族性ガストリノーマの術式選択（文献7より改変）

RFA：ラジオ波焼灼術，D-scopy：十二指腸内視鏡，IOUS：術中超音波検査，PD：膵頭十二指腸切除術，PPPD：幽門輪温存膵頭十二指腸切除術

は原則として治療的膵切除術が適応と考えられるが、被膜を有する1 cm未満の膵NETは核出術も選択しうる。非機能性NETと異なる点は、内分泌症状の改善目的で原発巣や転移巣ともに積極的切除が選択される点である⁶⁾。

5. MEN1に伴う膵NET (MEN1-膵NET)

MEN1-膵NETは、腫瘍の大きさ、悪性度、同時性・異時性多発を考慮し、個々の患者で手術適応や術式を検討する必要がある。術式選択に関しては、内分泌症状の改善、膵機能の温存（耐糖能の温存）、生命予後の改善を目的とする総合的な判断が重要である。術

中の触診やIOUSを用いた正確な局在診断が最も重要で、腹腔鏡下手術は適応とならない。

図3にMEN1-ガストリノーマの手術選択方針を示した⁷⁾。MEN1-ガストリノーマの70%以上はリンパ節転移を伴っており、術式選択に関係なくリンパ節郭清が必要である。MEN1-ガストリノーマで手術を行わず8年間経過観察を行った57症例のうち23%に肝転移をきたしたとの報告もあり¹⁹⁾、原発巣の積極的な切除は肝転移率を減らすことが可能である¹³⁾。十二指腸に多発するMEN1-ガストリノーマは残膵機能の温存を考慮して、膵温存十二指腸全切除術も選択肢の一つ

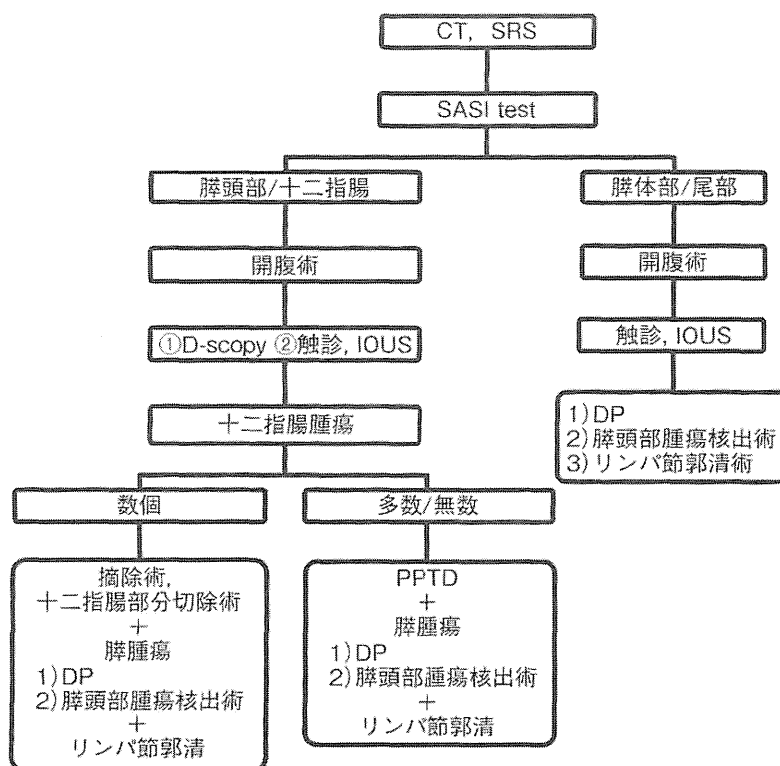


図3 MEN1-ガストリノーマの術式選択 (文献7より改変)
 RFA: ラジオ波焼灼術, D-scopy: 十二指腸内視鏡, IOUS: 術中超音波検査, DP: 膵体尾部切除術, PPTD: 膵頭温存十二指腸全切除術

となりうる。膵頭部を温存することで、膵体尾部に同時性・異時性の膵NETが存在し切除を行う場合でも、一定の膵機能の温存が期待される。

腫瘍径にかかわらず、内分泌症状を有する膵NETは手術適応となる。MEN1-非機能性NETは1 cmまでは経過観察が可能であるが、2 cmを超えると手術適応と考える²⁰⁾。1~2 cmの場合、被膜のないときや増大傾向があるときには切除術が勧められる⁶⁾。核出術や膵部分切除術、膵中央切除術、DP、PD/PPPDなどの術式を腫瘍径や数、局在部位、ホルモン分泌能に応じて組み合わせるなど慎重に検討する必要がある。

6. 遠隔転移を伴う膵NET

肝転移は単発の場合や、区域・片葉に限局している場合で肝部分切除や系統的肝切除などで根治切除可能な場合は積極的切除の対象となる。根治切除不能な肝転移や遠隔転移、腹膜播種などを伴うNETの場合でも、減量手術によって生命予後の延長やホルモン症状の改善が期待される場合は、原発巣を含めた手術適応となる。ただし、病勢や手術合併症、期待される術後の予後などに注意して適応を判断する必要がある²¹⁾。根治手術とならない場合でも、化学療法や分子標的治療、肝動脈塞栓術、ラジオ波焼灼術などを組み合わせた集学的治療を行う²²⁾。European Neuroendocrine

Tumor Society (ENETS) のガイドラインより肝転移の手術適応を引用して示す (図4)²³⁾。

III. 周術期管理と術後経過観察

術前に、インスリノーマでは低血糖、ガストリノーマでは難治性消化性潰瘍や下痢を伴う場合が多いため、エベロリムスやPPI、オクトレオチドなどで十分な症状のコントロールを行うことが大切である。MEN1に特徴的なものとしては過剰分泌されるPTHによる高カルシウム血症があり、その他の機能性膵NETのホルモン過剰分泌をさらに促進していることがある。血中カルシウムを正常化することで、MEN1-膵NETの内分泌症状の改善も期待できる。全身状態が許すならば、副甲状腺に対する手術を先行することも考慮する。インスリノーマの根治的切除が行われた場合、術後24時間は高血糖が持続するためインスリンを投与してコントロールするが、数日で正常化する。インスリノーマ、ガストリノーマの術後管理は一般的膵切除に準じた管理を行うほかに、術翌日と術後1週間以内に空腹時インスリンまたはガストリンの低下を確認することが望ましい。膵尾側とともに脾臓を予定している症例に対しては、脾摘後重症感染症予防のた

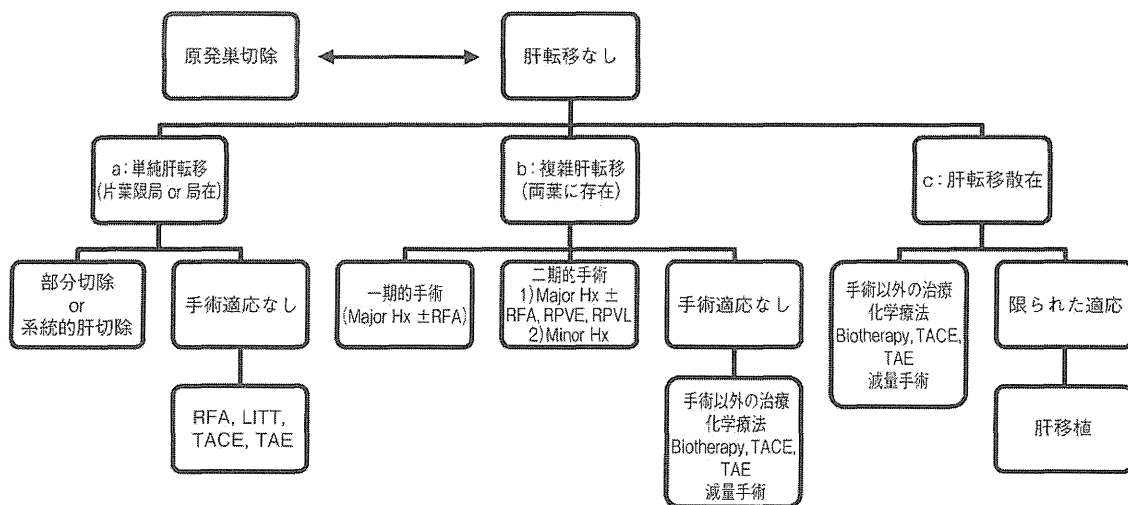


図4 肝転移を伴う膵・消化管NETの術式選択(文献23より改変)

- a: 1葉または近接する2区域に限局する転移で、定型的肝切除が可能なもの
 b: 主な転移巣のほかに別の肝葉に小さな転移巣があるもの
 c: 散在性あるいは両葉に多数の転移巣があるもの

RFA: radiofrequency ablation, LITT: laser-induced thermotherapy, RPVE: right portal vein embolization, RPVL: right portal vein ligation, TACE: trans-catheter arterial chemoembolization, TAE: trans-catheter arterial embolization

めに肺炎球菌ワクチンの投与が保険適応として認められている。手術の2週間前に投与し、2~3年ごとの再投与を行うことが推奨されている。外来での経過観察は血清インスリンやガストリンを4~6ヵ月ごとに測定し、CTやMRIなどの画像検査を術後3年までは年に2回、その後は年に1回行う。非機能性膵NETの経過観察は本邦では画像診断を行うしかないが、海外では血中クロモグラニンAの有用性が報告されている。

おわりに

最近の知見を交えて、膵神経内分泌腫瘍の外科診療に関するわれわれの治療方針を述べた。

参考文献

- 1) 田中雅夫, 日本膵臓学会膵癌登録委員会: 膵癌登録報告2007. 膵臓 **22**: e26-e28, 2007.
- 2) Hill JS, McPhee JT, McDade TP, et al.: Pancreatic Neuroendocrine Tumors. The Impact of Surgical Resection on Survival. *Cancer* **115**: 741-751, 2009.
- 3) 今村正之: 膵内分泌腫瘍の最新の治療. 日外会誌 **106**: 472-478, 2005.
- 4) Rothmund M, Angelini L, Brunt LM, et al.: Surgery for benign insulinoma: an international review. *World J Surg* **14**: 393-398, 1990.
- 5) Norton JA: Intraoperative methods to stage and localize pancreatic and duodenal tumors. *Ann Oncol* **10**: 182-184, 1999.
- 6) 今村正之, 栗根雅章, 井上直也, ほか: 膵神経内分泌腫瘍(pNET)に対する最近の外科診療. 胆と膵 **32**: 221-226, 2011.
- 7) Imamura M, Komoto I, Ota S: Changing treatment strategy for gastrinoma in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *World J Surg* **30**: 1-11, 2006.
- 8) Trump D, Farren B, Wooding C, et al.: Clinical studies of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *Q J Med* **89**: 653-669, 1996.
- 9) Fernandez-Cruz L, Blanco L, Cosa R, et al.: Is laparoscopic resection adequate in patients with neuroendocrine pancreatic tumors? *World J Surg* **32**: 904-917, 2008.
- 10) Isla A, Arbuckle JD, Kekis PB, et al.: Laparoscopic management of insulinoma. *Br J Surg* **96**: 185-190, 2009.
- 11) 河本 泉, 土井隆一郎, 藤本康二, ほか: 膵内分泌腺疾患の診断及び治療. 内分泌外科 **20**: 151-157, 2003.
- 12) Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, et al.: NANETS Treatment Guidelines: well-differentiated neuroendocrine tumors of the stomach and pancreas. *Pancreas* **39**: 735-752, 2010.
- 13) Klöppel G, Anlauf M: Gastrinoma—morphological aspects. *Wien Klin Wochenschr* **119**: 579-584, 2007.
- 14) Norton JA: Surgery and prognosis of duodenal gastrinoma as a duodenal neuroendocrine tumor. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* **19**: 699-704, 2005.
- 15) Anlauf M, Garbrecht N, Henopp T, et al.: Sporadic versus hereditary gastrinomas of the duodenum and pancreas: distinct clinicopathological and epidemiological features. *World J Gastroenterol* **12**: 5440-5446, 2006.

- 16) Evans DB, Skibber JM, Lee JE, et al. : Nonfunctioning islet cell carcinoma of the pancreas. *Surgery* **114** : 1175-1181, 1993.
- 17) Metz DC, Jensen RT : Gastrointestinal neuroendocrine tumors : Pancreatic endocrine tumors. *Gastroenterology* **135** : 1469-1492, 2008.
- 18) Akerström G, Hellman P : Surgery on neuroendocrine tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* **21** : 87-109, 2007.
- 19) Gibril F, Venson DJ, Ojeaburu JV, et al. : Prospective study of the natural history of gastrinoma in patients with MEN1 : definition of an aggressive and a nonaggressive form. *J Clin Endocrinol Metab* **86** : 5282-5293, 2001.
- 20) Plockinger U, Rindi G, Arnold R, et al. : Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumors. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS). *Neuroendocrinology* **80** : 394-424, 2004.
- 21) Hodul PJ, Strosberg JR, Kvols LK : Aggressive surgical resection in the management of pancreatic neuroendocrine tumors : when is it indicated? *Cancer Control* **15** : 314-321, 2008.
- 22) Wong RJ, DeCosse JJ : Cytoreductive surgery. *Surg Gynecol Obstet* **170** : 276-281, 1990.
- 23) Steinmüller T, Kianmanesh R, Falconi M, et al. : Consensus guidelines for the management of patients with liver metastases from digestive (neuro) endocrine tumors : foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology* **87** : 47-62, 2008.

* * *

日本臨牀 70 卷 増刊号 8 (2012 年 11 月 20 日発行) 別刷

分子標的薬

—がんから他疾患までの治癒をめざして—

III. 臨床研究

腫瘍性疾患の分子標的薬

膵・消化管神経内分泌腫瘍

井上直也

河本 泉

栗根雅章

今村正之

III 臨床研究

腫瘍性疾患の分子標的薬

膵・消化管神経内分泌腫瘍

Molecular target therapy for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors

井上直也^{1,2}河本 泉¹粟根雅章¹今村正之¹**Key words** : 消化管神経内分泌腫瘍, 膵神経内分泌腫瘍, everolimus, sunitinib, octreotide

はじめに

膵・消化管神経内分泌腫瘍(gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: 膵・消化管NET)はまれな疾患であり, 手術などによる病変の切除が根治的治療の中心である^{1,2)}. これまで膵・消化管NETに対する薬物療法として我が国で保険適用のあるものはソマトスタチンアナログ(octreotide)しかなかった. ここ数年で膵・消化管NETに対する分子標的薬に関して重要な臨床試験結果が幾つか発表され, 保険適用が申請されたこともあり, 治療の選択肢が広がってきた.

本稿では, 膵・消化管NETに対する分子標的薬について2012年4月時点で保険適用のある薬剤を概説し, 臨床開発中の薬剤についても主なものを紹介する.

1 膵・消化管神経内分泌腫瘍(膵・消化管NET)の病理

神経内分泌腫瘍(NET)の治療は病理組織分類(WHO2010)³⁾によって異なる. この分類は細胞分裂数ないしKi67指数による腫瘍細胞の増殖能を重視してNET G1, NET G2, NEC(neuroendocrine carcinoma)の3つにGrade分類されており, G1/G2とNECで治療方針が異なる.

G1/G2に対しては新しいエビデンスが得られ分子標的薬による治療が広がったが, NECの治療に関しては高いレベルのエビデンスは存在しない.

2 ソマトスタチン受容体(somatostatin receptors:sstr)

インスリノーマを除くNETの大部分がsstrを発現している⁴⁾.sstrに対する分子標的薬としてソマトスタチンアナログ製剤があるが, sstrの5つのサブタイプ(ssstr1, 2, 3, 4, 5)に対する親和性は薬剤によって異なる. octreotideとlanreotideはsstr2とsstr5に高い親和性を示し, pasireotideはsstr1, 2, 3, 5に親和性がある. 我が国で保険適用があるのはoctreotideのみである.

octreotideは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)に伴う諸症状の改善に保険適用が認められていた. 2009年に発表されたPROMID試験で中腸NETを対象にoctreotide投与群がプラセボ投与群に対して有意にtime to tumor progression(TTP)を延長し⁵⁾, octreotideが中腸NETに対して腫瘍増殖抑制効果があることが示され, 2011年に消化管NETに対する腫瘍増殖抑制効果を目的とし

¹Naoya Inoue, Izumi Komoto, Masaaki Awane, Masayuki Imamura: Division of Surgery, Kansai Electric Power Hospital 関西電力病院 外科 ²Naoya Inoue: Outpatient Chemotherapy Unit 同 外来化学療法室

た使用が適用追加となった。

lanreotideについては膵・消化管NETを対象にした腫瘍増殖抑制を検討する第III相臨床試験(CLARINET study, NCT00353496)が行われている。また、pasireotideがカルチノイド症候群を対象にoctreotideとの比較で第III相臨床試験(NCT00690430)が行われている。

我が国では医薬品として承認されていないが、放射性同位元素で標識したソマトスタチンアナログを用いて、ソマトスタチン受容体シンチグラフィーやペプチド受容体放射線治療(peptide receptor radionuclide therapy: PRRT)が海外では行われている⁶⁾。

3 mTOR(mammalian target of rapamycin)阻害薬

2011年にmTOR阻害薬であるeverolimusの膵NETに対する有効性を示したRADIANT-3試験の結果が公表⁷⁾された。low gradeとintermediate grade(G1/G2に相当)の切除不能ないし転移性膵NET患者410症例を対象にeverolimus投与群とプラセボ投与群に分けた無作為化比較第III相試験であった。結果はeverolimus投与群がプラセボ群に比較して主要評価項目である無増悪生存期間(progression free survival: PFS)を有意に延長した(PFS中央値はeverolimus群で11.0カ月、プラセボ群で4.6カ月、ハザード比0.35, $p < 0.001$)が、プラセボ群に二次治療としてeverolimus投与が可能であったこともあり、全生存期間(overall survival: OS)では有意な差を認めなかった。everolimusは2011年12月に膵NETに対して我が国で効能追加が認められた。

膵・消化管NETを含むカルチノイド症候群の症状を呈する進行性の切除不能ないし転移性NET患者を対象にしたRADIANT-2試験の結果も2011年に発表された⁸⁾。everolimus+octreotide徐放剤群とプラセボ+octreotide徐放剤群との無作為化第III相試験で、主要評価項目であるPFSは設定したp値をわずかに超え、有意な延長を認めなかった。原発臓器を消化管と肺に絞

ったRADIANT-4試験が我が国を含めた国際共同試験として実施される計画が進められている。

everolimusで注意すべき副作用として間質性肺炎やB型肝炎ウイルスの再活性化が報告されており、B型肝炎ウイルスキャリアおよび感染歴のある患者に対してはガイドライン⁹⁾に沿った対応が求められている。

4 血管内皮増殖因子(vascular endothelial growth factor: VEGF)

1) Sunitinib

sunitinibはVEGF受容体、血小板由来増殖因子受容体などマルチキナーゼ阻害薬である。切除不能または転移性の高分化型(well differentiated NET, G1/G2に相当)膵NET患者171例を対象にしたプラセボとの第III相無作為化比較試験¹⁰⁾で、主要評価項目であるPFSにおいてプラセボ群に対して有意な延長を認めた(中央値はプラセボ群5.5カ月、sunitinib群11.4カ月、ハザード比0.42, $p < 0.001$)。副次的評価項目であるOSでも有意な延長を認めていたが、その後の追跡調査でOSの有意差はみられなくなったことが報告された¹¹⁾。

他の臨床試験でみられた有害事象から添付文書上は投与前にQT間隔の延長がないこと(延長があるないし既往があれば原則禁忌)、左室駆出率の低下がないことを確認し心エコーを行うこと、甲状腺機能を評価することと記載されており注意が必要である。

sunitinibは2011年11月に膵NETに対する適用追加申請が行われている。sunitinibの消化管NETに対する治療効果については十分なエビデンスはない。

2) Bevacizumab

VEGFに結合するモノクローナル抗体であるbevacizumabは第II相試験でNET(G1/G2)を対象にoctreotide徐放剤との併用で、octreotide+PEG-interferon- α_{2b} 併用群よりも高い奏効率を示した¹²⁾。現在その第III相試験(SWOG-S0518, NCT00569127)が行われている。またbevacizumabは各種細胞傷害性抗がん剤との併用療法に

III

臨床研究

表 1 膵・消化管神経内分泌腫瘍に対して我が国で使用可能な分子標的薬

	NET G1/G2	neuroendocrine carcinoma (NEC)
膵	everolimus sunitinib (適用追加申請中)* octreotide (症状緩和**)	octreotide (症状緩和**)
消化管	octreotide (増殖抑制, 症状緩和**)	

* sunitinib は 2012 年 4 月現在では保険適用なしだが、近日中に適用追加となる可能性が高いため記載している。

** 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) に伴う諸症状の改善。

表 2 膵・消化管神経内分泌腫瘍に対する分子標的薬の主な臨床試験

発表年	2011 年			2009 年
試験名	RADIANT-3	SUN1111	RADIANT-2	PROMID
試験デザイン	国際多施設共同無作為化比較試験			
対象	膵 NET (G1, G2)		カルチノイド症候群を伴う NET (膵・消化管・肺・肝など)	中腸 NET (主に G1)
症例数	410	171	429	85
主要評価項目	PFS			TTP
薬剤	everolimus	sunitinib	everolimus	octreotide
中央値 (月)	実薬群	11.0	11.4	16.4
	プラセボ群	4.6	5.5	11.3
hazard ratio	0.35	0.42	0.77	0.34
p 値	<0.001	<0.001	0.026*	0.000072
文献	7)	10)	8)	5)

* 設定した p 値である 0.0246 を超えたため、有意とはならなかった。

ついでに第 II 相試験が行われている¹⁹⁾。

5 その他の分子標的薬

マルチキナーゼ阻害薬である sorafenib, mTOR 阻害薬である temsirolimus, 上皮成長因子受容体を標的分子とする gefitinib, erlotinib, panitumumab などでも多くの第 II 相試験が行われている¹⁹⁾が、実地臨床で使用できるようになるには時間がかかると考えられる。

おわりに

我が国における膵・消化管 NET の年間発症

者数は人口 10 万人あたり 3 人程度¹⁹⁾と推定される。また神経内分泌腫瘍はカルチノイドと命名されて以降、病理組織分類はかなりの変遷を経てきており、この頻度の少なさと病名の変遷が症例集積を妨げてきた要因の一部と考えられる。

しかし、近年になって国際共同試験に我が国からも参加できる体制が整いつつあり、NET の症状コントロールにも増殖抑制にも分子標的薬の有効性が明らかになってきた。膵・消化管 NET の病理組織分類 (WHO2010) と原発部位別の分子標的薬の使い分け (表 1) と、重要な臨床試験結果 (表 2) を表に示す。

膵・消化管 NET において我が国で使用可能

な治療薬剤や検査が欧米に比べて少ないことが問題となっている¹⁵⁾。分子標的薬については国際共同試験に参加することで我が国でも早期に保険承認されるようになってきたが、診断に有用とされるソマトスタチン受容体シンチグラフィや血中クロモグラニンAの測定、細胞傷害

性抗がん剤である streptozocin などはいまだに未承認である。これらについても国内で臨床試験が行われており、膵・消化管NETに対する診断・治療手段が広がることで治療成績が向上することが期待される。

文献

- 1) 土井隆一郎ほか：外科治療。膵・消化管神経内分泌腫瘍(NET)診断治療 実践マニュアル(今村正之 総監修), p108-147, 総合医学社, 2011.
- 2) Halfdanarson TR, et al: Epidemiology and prognosis of pancreatic endocrine tumors. *Endocr Relat Cancer* 15: 409-427, 2008.
- 3) Bosman FT, et al: WHO Classification of Tumours of the Digestive System (World Health Organization Classification of Tumours), IARC Press, Lyon, 2010.
- 4) Kulaksiz H, et al: Identification of somatostatin receptor subtypes 1, 2A, 3, and 5 in neuroendocrine tumours with subtype specific antibodies. *Gut* 50: 52-60, 2002.
- 5) Rinke A, et al: Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effects of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: A report from the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 27: 4656-4663, 2009.
- 6) Ramage J, et al: Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 61: 6-32, 2012.
- 7) Yao JC, et al: RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group: Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 364: 514-523, 2011.
- 8) Pavel M, et al: Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 378: 2005-2012, 2011.
- 9) 坪内博仁ほか：免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策—厚生労働省「難治性の肝・胆道疾患に関する調査研究」班劇症肝炎分科会および「肝硬変を含めたウイルス性肝疾患の治療の標準化に関する研究」班合同報告—。 *肝臓* 50: 38-42, 2009.
- 10) Raymond E, et al: Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 364: 501-513, 2011.
- 11) Valle J, et al: Updated Overall Survival from a Phase III Study of Sunitinib vs. Placebo in Patients with Advanced, Unresectable Pancreatic Neuroendocrine Tumor. *ESMO Abstract #6569*, 2011.
- 12) Yao JC, et al: Targeting vascular endothelial growth factor in advanced carcinoid tumor: a random assignment phase II study of depot octreotide with bevacizumab and pegylated interferon- α_{2b} . *J Clin Oncol* 26: 1316-1323, 2008.
- 13) Pavel M: Translation of Molecular Pathways into Clinical Trials of Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*, 2012. [Epub ahead of print]
- 14) 伊藤鉄英ほか：日本における膵内分泌腫瘍の疫学。 *膵臓* 23: 654-659, 2008.
- 15) National Comprehensive Cancer Network: NCCN Guidelines Neuroendocrine Tumors, version 1, 2011.

2. NETの診断と治療

(2) ガストリノーマ

関西電力病院外科

今村 正之 / 細田 洋平 / 江崎 秀和 / 河本 泉 /
Masayuki Imamura / Yohei Hosoda / Hidekazu Esaki / Izumi Komoto
井上 直也 / 粟根 雅章 / 滝 吉郎
Naoya Inoue / Masaaki Awane / Yoshiro Taki

はじめに

1927年にインスリノーマが機能性 neuroendocrine tumor (NET) としてみつかった後、28年を経て Zollinger と Ellison が、胃切除を繰り返しても制御できなかった消化性潰瘍と膵腫瘍を有する2患者(うち1例は死亡)を報告して、両者の関連性を示唆したり。Zollinger-Ellison 症候群 (以下、ZE 症候群) の名前が付されたが、1960年に Gregory らが膵腫瘍のガストリン産生性を免疫組織化学染色法で証明して、ガストリノーマが ZE 症候群の本態であることが明らかにされた (図1)。

1990年代までガストリノーマは主として膵に発生するが、その治療切除術は不可能で胃全摘手術が最善の治療法であると考えられてきた。1987年にわれわれが開発した選択的動脈内刺激薬注入法 (SASI test)²⁾ や、ソマトスタチン受容体シンチグラフィ (SRS) などの局在診断法の進歩により治療切除術が可能となり、ガストリノーマが膵より十二指腸に多く発生することが明らかにされている。

現在、消化性潰瘍は proton pump inhibitor (PPI) などの強い胃酸分泌抑制薬により制御できるので、潰瘍の合併症である消化管

出血や潰瘍穿孔などは激減した。一方で、PPIを長期使用している逆流性食道炎患者や十二指腸潰瘍患者のなかに、ガストリノーマ患者が隠れているとの指摘もある。本稿では、ガストリノーマ診療上の要点を述べたい。

鑑別診断の要点 (表1)

鑑別診断については、表1に記載している。要点は、胃酸分泌過剰状態と高ガストリン血症状態が共存することを証明することにある。正常人のG細胞は、胃酸分泌が低下したときにガストリンを分泌して、胃酸分泌を亢進させるが、胃幽門洞内pHが2以下になればガストリン分泌を止めるの

で、血清IRGは一定範囲に調節されている (feedback mechanism)。一方、ガストリノーマ細胞は胃内pHとは無関係にガストリンを分泌するので、胃酸過剰分泌状態となり消化性潰瘍、食道炎、下痢などが発生する。

A. 高ガストリン血症の鑑別

高ガストリン血症は、萎縮性胃炎や *pylori* 菌感染などによる慢性的胃酸分泌低下症において観察されて、血清ガストリン値 (IRG) が1,000~2,000pg/mlに達することもある。したがって、高ガストリン血症をみつけたら、必ず胃酸過剰分泌状態の有無を、問診と胃酸測定で診断する必要がある。

問診で潰瘍歴があり、初診時に

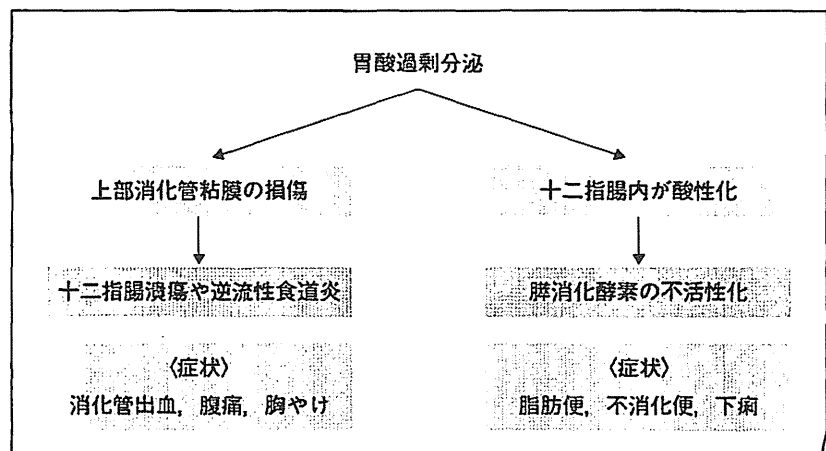


図1 ガストリノーマの病態と症状

胃酸分泌過剰状態があれば、ガストリノーマの疑いが強くなる。一方、潰瘍歴に乏しく、内視鏡的に潰瘍が証明されず逆流性食道炎や下痢などの症状がなければ、ガストリノーマの疑いは弱くなる

B. 胃酸分泌評価法

24時間pHモニター検査を実施するのが比較的簡便である。これを実施している施設が少ないのは残念である。24時間pHモニター検査で、pH<2 holding timeが70%以上であれば過酸状態が強く疑われ、90%以上では過酸状態と診断する。

C. ガストリン分泌刺激試験

セクレチン試験とカルシウム試験がある。セクレチンは高価な輸入薬しか手に入らない状態となっているので、カルシウム試験が有用である。また、ガストリノーマの約20%は多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)に伴って発生するので、注意が必要である。

D. NETマーカー

NETの血清マーカーとして、クロモグラニンAの測定が欧米では可能であるが、わが国では承認されていない。血清クロモグラニンA値のNETの存在診断率は80~90%で、治療経過観察にも有用である。現在、国内の数施設で治療実施中であり、近い将来承認されると考えられる。

局在診断 (表2)

A. 画像診断法

CT, MRI, EUS, FDG-PETが推奨されるが、ガストリノーマは膵よりも十二指腸の発生が多いので、膵臓に腫瘍がないからといっ

表1 鑑別診断の要点

ガストリノーマの鑑別診断は、高ガストリン血症と胃内pH<2の酸性状態が同時に存在することを証明することである

A. 鑑別に不可欠な検査

1. 空腹時の血清ガストリン濃度 (血清IRG) 測定 (正常値: <150 pg/ml)
2. 胃酸分泌測定検査, または24時間胃内pHモニター検査
胃酸過剰分泌の診断: pH<2以下 holding time: >90%

B. 刺激試験

1. セクレチン負荷試験

セクレチン3U/kg体重を静注して、前、2分、4分、6分、10分後に採血して、血清IRGの上昇の有無を調べる
ガストリノーマの診断は、前値に比し100~200pg/mlの上昇とされている
(機能亢進性G細胞症でも陽性になることがあるので、注意が必要)

2. カルシウム負荷試験

8.5% calcium gluconateを30秒かけて静注して、前、2分、4分、6分、10分後に採血して、血清IRGの上昇の有無を調べる
陽性は、前値に比し20%以上の上昇とされている
(機能亢進性G細胞症でも陽性の場合がある)

C. MEN1の有無を調べる検査

血清カルシウム濃度測定と血清intact PTH測定
(ガストリノーマの約20%では、多発性内分泌腫瘍症1型を伴っている)

表2 ガストリノーマの局在診断法

画像診断法

US, CT, MRI, EUS, FDG-PET/CT, 十二指腸内視鏡検査
内分泌腫瘍に特異的な局在診断法
SASI test (Ca), SRS (⁶⁸Ga-DOTA-TOC-PET/CT)

て、ガストリノーマの診断を否定してはならない。十二指腸内視鏡検査が必須の検査である。

十二指腸ガストリノーマは通常2~5mm大と小さく、粘膜下腫瘍として存在するために、EUSでの注意深い粘膜の観察が大切である。十二指腸内の異所性膵や潰瘍瘢痕などとの鑑別のために、内視鏡的生検が必須である。

B. SASI test

本法は、ガストリノーマの栄養動脈を同定することにより局在診断する方法で、存在部位と存在しない部位の正確な診断が可能で、外科的治療切除の際、きわめて有用である(図2)。胃十二指腸動脈

や上腸間膜動脈からの下脛十二指腸動脈が栄養動脈と診断されたら、ガストリノーマは膵頭・十二指腸領域に存在する。したがって、手術の際に膵頭部はUSで精査し、膵NETがあれば膵頭十二指腸切除術を施行する。膵NETがなければ十二指腸を切開術で精査すれば、必ずガストリノーマが見つかり、領域リンパ節郭清を伴う十二指腸ガストリノーマ摘除術で治療できる。リンパ節転移が高率のため、リンパ節郭清は必須である。

C. SRS

SRSは現在わが国で承認されていないが、NETの全身分布の把握に必須な検査である。また異所性

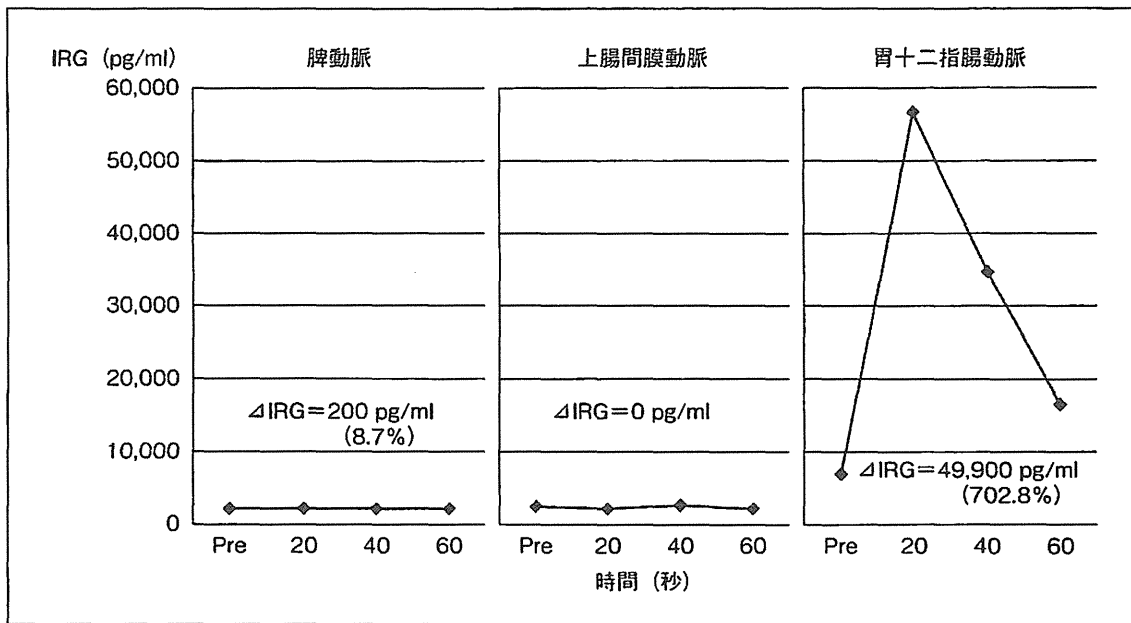


図2 ガストリノーマ患者でのSASI testの一例

胃十二指腸動脈がガストリノーマの栄養動脈であり、喉頭・十二指腸領域の上部にガストリノーマがあり、脾体・尾部にはガストリノーマがないことが診断できる。本例では、十二指腸ガストリノーマと#13aのリンパ節転移があった
IRG：血清ガストリン値

表3 十二指腸ガストリノーマと脾ガストリノーマの比較

	十二指腸ガストリノーマ	脾ガストリノーマ
診断時の直径	< 10mm	> 20mm
局在診断法	内視鏡検査 SASI test	CT, MRI, EUS SASI test
リンパ節転移率	50%	60%
肝転移率	< 10%	60%

ガストリノーマの局在診断は、本法がなければさわめて困難である。わが国での承認はされていないが、現在、京都大学医学部放射線診断科で⁶⁸Ga-DOTA-TOC-PET/CTが研究として実施されているので、最新のSRSといえるこの方法の国内早期承認が期待される。

ガストリノーマの臨床病理と推奨される手術法

A. 十二指腸ガストリノーマと脾ガストリノーマの臨床病理学的所見の相違 (表3)
十二指腸ガストリノーマは単発

性が多く、リンパ節転移率は50%と高いが、肝転移率は10%以下と低い。リンパ節郭清と十二指腸NET摘除術で治療できる。ただし、ガストリノーマが多発性内分泌腫瘍症1型 (MEN 1) 患者に発生している場合には、すべて十二指腸に発生するが、その半数以上で多発すること、そして脾にも13%に併発することが知られている。ちなみに、Zollingerらが報告した患者の1例は、MEN 1患者であった可能性が高い。

脾ガストリノーマは、脾頭・体・尾部のいずれの部位にも発生するが、単発性が多く、腫瘍径も20mm以上の場合が多い。肝転移率

が60%以上と高く、リンパ節転移も高いために、定型的脾切除とリンパ節郭清が標準的術式である²⁾。

B. MEN 1に合併するガストリノーマの特徴と手術法

MEN 1患者では脾に多数のNETがある。同時に、脾・十二指腸領域に機能性NETが発生し、ガストリノーマがその約50%を占め、インスリノーマは約20%を占める。ガストリノーマはすべて十二指腸に発生し、脾ガストリノーマの併発は、13%にすぎない (表4)。MEN 1十二指腸ガストリノーマの特徴は、多発性が約60%と多く、約10%は無数発生

表4 MEN 1 ガストリノーマと膵NETの特徴

<p>ガストリノーマ 局在：十二指腸，約13%で膵に併存 特徴：多発性：約56%，無数発生例：約10% 高ガストリン血症は副甲状腺機能亢進症を治すと低下する</p>
<p>膵NET 特徴：びまん性に多数，非機能性NETが多いが，グルカゴノーマ，ソマトスタチノーマなどもある ガストリノーマが13% 肝転移率が高い (>60%)</p>

表5-1 MEN 1患者におけるガストリノーマの局在と個数の比較 (16患者)

個数	0	1	2~3	4~5	6~7	8~9	無数	計
十二指腸	0	7	2	1	3	1	2	16
膵	14	1	1	0	0	0	0	16

全患者で十二指腸ガストリノーマがあり，膵ガストリノーマが2人/16人 (12.5%) に併存した [文献4]より引用

表5-2 MEN 1患者におけるガストリノーマのリンパ節転移と肝転移 (16患者)

個数	0	1	2	3	計
リンパ節	7	6	2	1	16
肝	16	0	0	0	16

リンパ節転移率：56% [文献4]より引用
 肝転移率：0%

表6 ガストリノーマの予後因子

- 肝転移
 初診時に肝転移がある場合：5年生存率：44~75%，10年生存率：12~47%
- 骨転移
- 急速な進展

であることである (表5)。従来，術後のガストリノーマの再発が多いとされてきたが，われわれは適切な術式を選択すれば，長期の生化学的治療 (血清IRGの正常化を伴う治療) が可能であることを報告している⁹⁾。

膵の非機能性NETやVIPオーマなどのまれな機能性NETは，肝転移率が高く，重要な予後因子である。MEN 1患者の膵には潜在的に，微小な膵NETが多数存在するために，理論的には膵全摘術がなされないと経過観察中に肝転移をきたす可能性がある。現在，膵全摘術の適応は，膵NETがびまん性で，>2cm，あるいは

>1cmで増大傾向のあるNETが多数ある場合にのみ推奨されている。臨床的には，さらにインスリン療法を受け入れられる患者が望ましい。多くの場合に，膵全摘術以外の膵機能温存手術がなされていて，許容できる成績をあげている。

予後因子 (表6)

肝転移や骨転移が最大の予後因子であり，初診時に肝転移をもつ患者の5年生存率は44~75%，10年生存率は12~47%と報告されている。びまん性肝転移の場合，5年生存率が28~65%，10年生存

率は6~37%である⁹⁾。膵ガストリノーマが十二指腸ガストリノーマに比し予後が悪く，散発性ガストリノーマがMEN 1ガストリノーマに比し予後が悪いのは，肝転移率の差に原因がある。

手術適応と術式

ガストリノーマは本質的に悪性であり，最善の治療法は外科的切除である。表7に，種々のガストリノーマに対する外科的術式をまとめている。

表7 手術適応と術式

ガストリノーマは、切除術が最善の治療法である 1. 散発性ガストリノーマに対する切除術式	
膵ガストリノーマ	膵切除術+リンパ節郭清
十二指腸ガストリノーマ	ガストリノーマ摘除術+リンパ節郭清
異所性ガストリノーマ	
縦隔内ガストリノーマ	ガストリノーマ摘除術
胆嚢ガストリノーマ	胆嚢摘出術
肝ガストリノーマ	肝切除術
2. MEN1のガストリノーマ	
十二指腸ガストリノーマ	
単発性	ガストリノーマ摘除術+リンパ節郭清
多発性	十二指腸切除術+リンパ節郭清
無数の場合	PD*または、PPTD**

* 腔頭十二指腸切除術, ** 腔温存十二指腸全切除術

肝転移の治療法

肝転移の治療の中心も外科的切除術である。>90%の肝転移を切除やラジオ波焼灼治療 (RFA) で対処できる場合には、切除が適応ありと推奨される。肝動脈塞栓療法 (TAE) や肝動脈化学塞栓療法 (TACE) も有効であるが、これらの治療法の最善の施行順序については不明である。

2012年12月に「肝転移診療に関する国際的コンセンサスカンファランス」がロンドンで開催される予定で、日本からも筆者 (今村) と九州大学の伊藤鉄英准教授が出席し、ガイドラインが作成される予定である。

内科的治療

機能性 NET の症状緩和のために有用なソマトスタチンアナログが、ZE 症候群にも有用である。膵ガストリノーマの治療薬は少ないが、エベロリムスが承認された。他の分子標的薬も近く承認さ

れると思われる。ソマトスタチンアナログは、消化管 NET に承認されたので、十二指腸ガストリノーマに使用できる。

欧米では分子標的放射線治療として peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) が実施されて有用とされているが、わが国では未承認である。

まとめ

ガストリノーマの診療に関するコンセンサスを記した。わが国のガストリノーマを含む NET 診療の水準は、現在、国際水準以下である。SRS (^{67}Ga -DOTA-TOC-PET/CT)、血清マーカーであるクロモグラニン A 測定、PRRT の導入などが、早く国内承認されることを願いつつ筆を置く。

文献

- 1) Zollinger RM, et al : Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. Ann Surg 142 : 709~28, 1955.

- 2) Imamura M, et al : Usefulness of selective arterial secretin injection test for localization of gastrinoma in the Zollinger-Ellison syndrome. Ann Surg 205 : 230~9, 1987.
- 3) Imamura M, et al : Changing treatment strategy for gastrinoma in patients with Zollinger-Ellison syndrome. World J Surg 30 : 1~11, 2006.
- 4) Imamura M, et al : Biochemical curative surgery for gastrinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 patients. World J Gastroenterol 17 : 1343~53, 2011.
- 5) Yu F, et al : Prospective study of clinical course, prognostic factors and survival in patients with long-standing Zollinger-Ellison syndrome. J Clin Oncol 17 : 615~30, 1999.

レビュー文献

今村正之監, 田中雅夫, 平田公一編: 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診断・治療・実践マニュアル, 総合医学社, 東京, 2011.

厚生労働科学研究費補助金
(分担研究報告書)

がん登録からみたがん診療ガイドラインの普及効果に関する研究
－診療動向と治療成績の変化－

(研究分担者 渡邊聡明・東京大学医学部腫瘍外科・教授)

研究要旨

大腸癌治療ガイドライン2010年版の英語版を作成し、平成24年2月にInternational Journal of Clinical Oncology誌に掲載された。遺伝性大腸癌診療の均てん化を目指して遺伝性大腸癌診療ガイドラインを発刊した。大腸癌治療ガイドラインの利用状況を評価するためにwebアンケートを作成して平成23年10月30日よりアンケート調査を開始した。当初は平成24年1月31日まで行う予定であったが、より多くの回答を得るため現在も継続している。また、ガイドラインの発刊前後で、実際の臨床現場での大腸癌診療内容に変化が起きたか否かを明らかにするため、診療動向調査を行った。