

表1 WHO2010分類

	Grading		
	Grade	核分裂数	Ki67指数 (%)
NET G1	G1	<2	≤2%
NET G2	G2	2≤, ≤20	2%<, ≤20%
NEC	G3	20<	20%<

核分裂数：少なくとも高倍視野を50視野以上検討し、10視野あたりの核分裂像数を計測

Ki67指数：もっとも核の標識率が高い領域で500~2,000個の腫瘍細胞中に占める MIB-1 抗体の陽性率 (%)

[Bosmann, F.T., Carneiro, F., Hruban, R. H., et al. : WHO Classification of Tumours of the Digestive System. 4th ed., IARC Press, Lyon, 2010. より引用・改変]

たがって、多彩な病態も相まって、包括的な無再発生存率、生存率、縮小率など詳細なデータがない状態であり、現時点では統計学的有意差をもたらす適切な術前薬物療法、術後補助療法の臨床研究をデザインすることが困難である。これまでに全世界的にみても術前、術後療法の報告のなかで推奨となるエビデンスレベルの高いものは存在しない。

本稿では、術前術後補助療法の対象、そして、WHO2010の高分化・中分化型膵NETであるG1/G2と低分化型NECに分けて、本邦で使用可能な薬物療法とそれを取り巻く状況、および、これまでに報告された術前、術後補助療法の結果を概説する。

膵NETに対する 術前術後補助治療の適応

膵NETに対する外科治療の対象は、①原発巣切除、②転移巣切除である。いずれも術前術後補助療法の適応を考えていくべき治療であるが、膵NETの原発巣と転移巣の手術の難易度、また、再発率の違いを考慮すると、切除後の再発抑制としての術後補助療法、非切除を切除にコンバートする術前療法が適応になる可能性が高いのは転移巣切除の場合である。

膵NETの肝転移の頻度は10~50%と報告されている。膵NETは増殖が比較的ゆっくりであるためENETSのガイドラインでも肝外転移がない場合、とくに腫瘍切除によりR0をめざせる場合に転移巣切除を推奨している(図1)¹³⁾。しかしながら、切除後2年以内に80%以上に肝内、肝外いずれにも再発をきたすこと¹³⁾¹⁴⁾、また、もっとも感度が高いMRIでも49%しか腫瘍を同定できておらず、術中観察でも52%

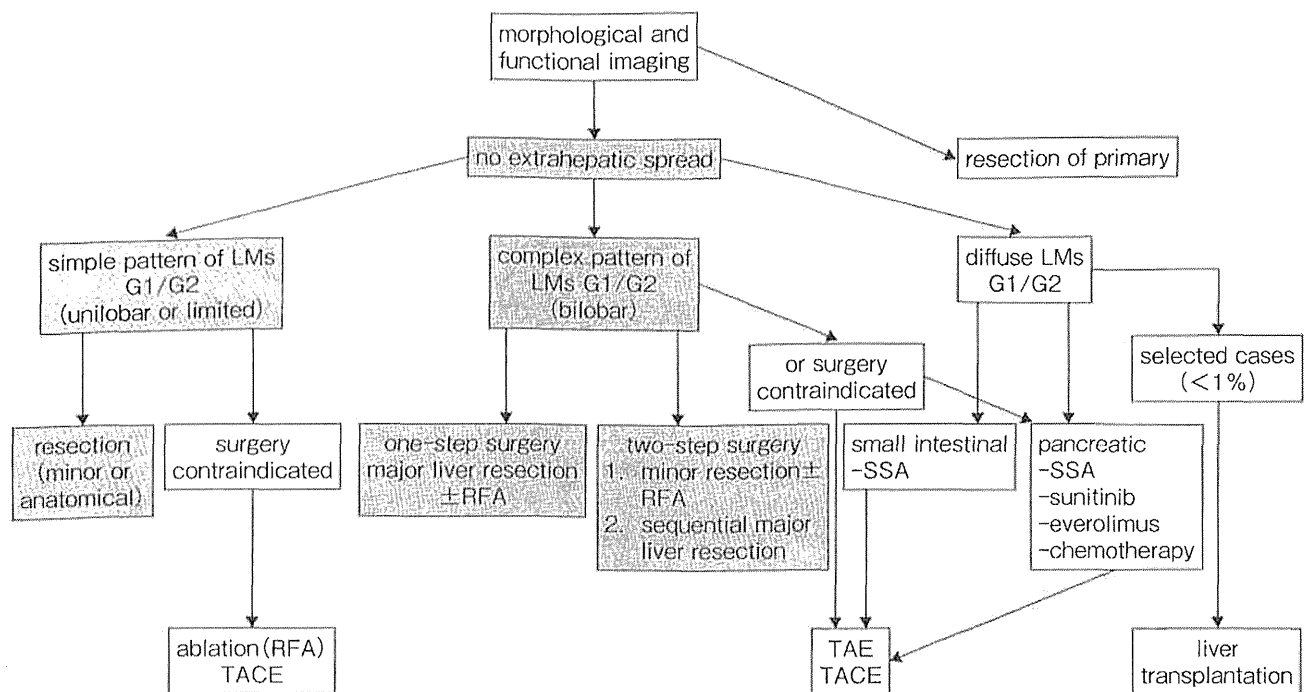
に過ぎないことから、切除時には同定できていない転移巣がある可能性が高く¹⁵⁾、術前あるいは術後補助療法が有益である可能性が高い。肝転移巣に対する術前、術後補助療法に使われる治療法は、大きく分けて全身治療として薬物療法およびPRRT (peptide receptor radionucleotide therapy)、肝局所治療としてTACE (transcatheter arterial embolization) およびSIRT (selective internal radiation therapy) があるが、現在までに肝切除と組み合わせ有効とした報告はみられない。

転移性肝癌の切除という意味では大腸癌の肝転移と類似した病態であるが、大腸癌と膵NETでは以下のようにいくつかの相違点がある。

(1) 一般的に膵NET肝転移は大腸癌肝転移に比してslow growingである。

(2) 一方、膵NET肝転移に比べて大腸癌肝転移にはより縮小効果の高い薬物療法が存在する。

膵NET肝転移がよりslow growingという点は切除を考える際に有利に働き、外科的切除の対象を大腸癌肝転移より広げることが可能である。一方、薬物治療の縮小効果が低いという点は術前療法として使用した場合、切除率が治療前とかわらないか同等にしかならない。したがって、大腸癌と同等の治療成績をめざして術前治療を考慮する場合には少なくとも大腸癌と同程度の腫瘍縮小効果の高い薬物治療の開発が必要である。一方、術後補助療法としてはエベロリムス、スニチニブといった分子標的薬はSDが多く、長期維持できることから腫瘍量が少ない術後での効果が期待できる。現在、米国で肝切除後の膵NETに対してエベロリムスを投与する前向き比較試験が計画されており、その結果が待たれるとともに本邦でも同様の計画



〔文献26〕より引用・改変〕

図1 ENETSによる消化管・膵神経内分泌腫瘍、肝転移に対する治療アルゴリズム
LMs；liver metastasis, RFA；radiofrequency ablation, TACE；transcatheter arterial chemoembolization, TAE；transcatheter arterial embolization, PTPe；percutaneous transhepatic portal vein embolization, SSA；somatostatin analogue

を進めていく必要がある。

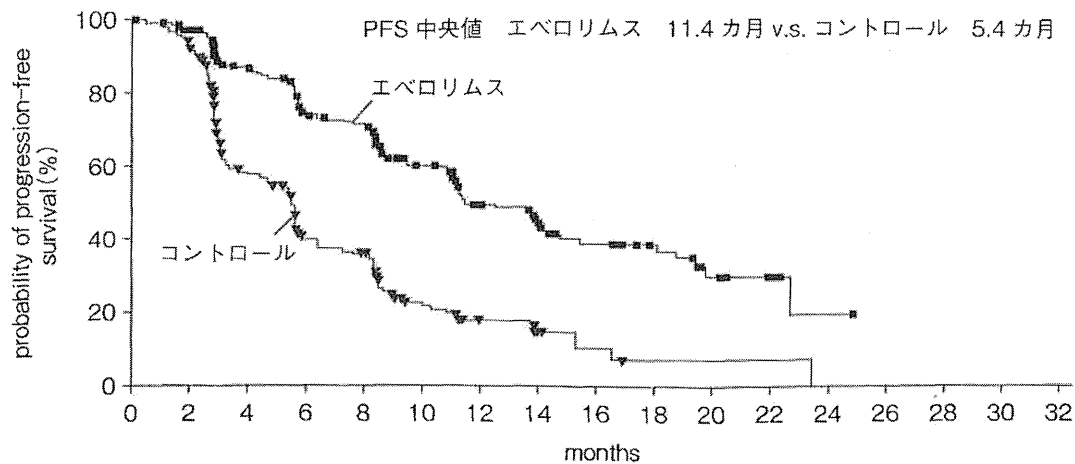
膵NET (G1/G2) に対する薬物療法の種類

1. エベロリムス

細胞の増殖、代謝を制御するPI3キナーゼ/AKTの下流に位置するmTOR酵素¹⁶⁾の阻害薬であるエベロリムスは、内因性にmTOR阻害作用をもつTSC2が膵NETにおいて遺伝子異常をもつことから開発された¹⁷⁾。第3相試験であるRADIANT-3試験では高、中分化進行膵NET患者410例を対象とし、エベロリムス群とプラセボ群で無増悪生存率を比較した(エベロリムス10mg/day連日)¹⁸⁾。それによると、プラセボ群が無増悪生存率中央値が5.4カ月に対し、エベロリムス群では11.4カ月であった(ハザード比0.35, $p < 0.001$) (図2)。奏効率は4.8%で、SDが72.9%と半数以上を占めている。層別解析では化学療法、オクトレオチドの前治療の有無、高分化型と中分化型の相違に関係なく有効であった。エベロリムスはラパマイシンの類似体であることから免疫抑制作用をもち、Grade 3/4の感染症を2.5%に認め、その他、Grade 3

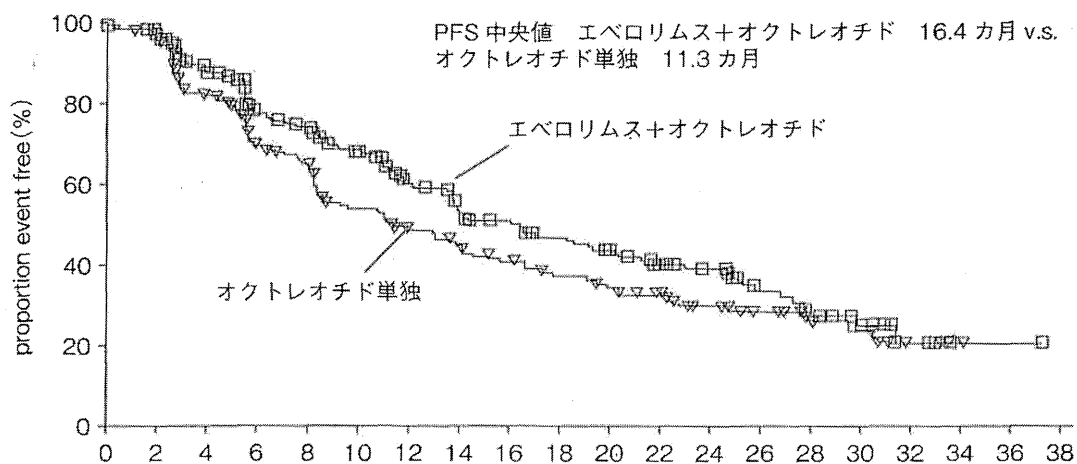
の口内炎、下痢、高血糖が比較的多く認められた。もっとも多い副作用は口内炎、発疹、下痢、全身倦怠感、そして感染症であったが全体として膵NET患者には忍容性が高い薬剤とされた。この試験には本邦の施設も参加しており、それら40例の解析によるとプラセボ群2.83カ月に対し、エベロリムス群は19.45カ月と試験全体と遜色のない成績が得られ(ハザード比0.19, $p < 0.001$)、白人、日本人を問わず有効性が確認された。それを受けて2011年に本邦でも高、中分化型膵NETに承認を受けた。標的病変が64.4%の症例で縮小がみられたが、RECISTでの奏効率が4.8%という点からは腫瘍の縮小効果は限定的と考えられ、積極的に術前治療で使用するメリットは大きくない。一方、長期使用に対する毒性が不明なことから忍容性がある程度ある薬剤ということからは期間を区切ることができる術後補助療法としての使用は可能かもしれない。

なお、機能性消化管NETに対してはRADIANT-2試験にて299症例を対象にオクトレオチド投与下にエベロリムスの投与による無増悪生存率を比較し、11.3カ月から16.4カ月の延長($p = 0.026$)が認められたが、中央画像審査では有意差が認められず(図3)¹⁹⁾、現在本邦では消化管NETに対しては保険承認が下りてい



[文献18]より引用・改変

図2 RADIANT-3試験における膵NETの無増悪生存率



[文献19]より引用・改変

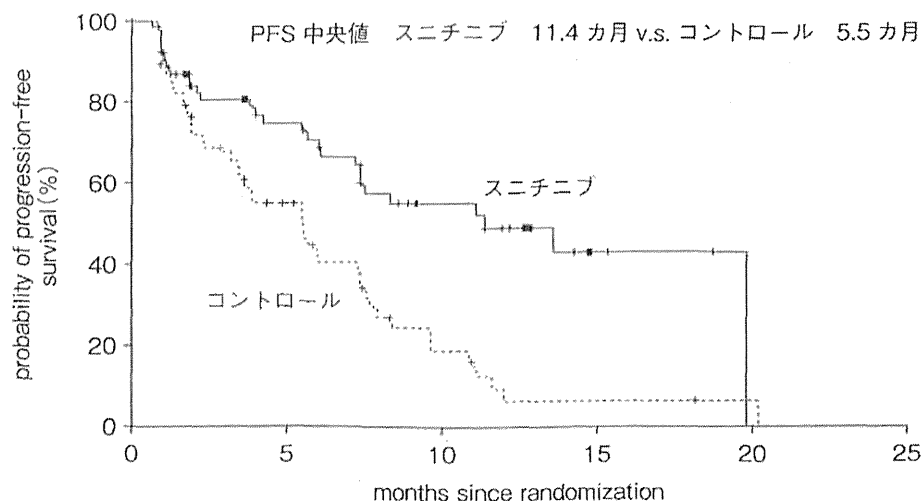
図3 RADIANT-2試験における症状を伴う消化管NETの無増悪生存率

ない。

2. スニチニブ

本邦でエベロリムスに続いて膵NETに対して2012年に承認された薬剤がスニチニブである。スニチニブはマルチチロシンキナーゼ阻害薬であり、VEGF受容体 (VEFR-1, 2, 3)²⁰⁾、および血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR-A, B), KITチロシンキナーゼ, CSF-1受容体などの阻害を行うことで²¹⁾²²⁾、腫瘍そのものの増殖抑制および血管新生を抑制し、抗腫瘍効果を発揮する。スニチニブは当初66例の膵NETを含んだ107例の第2相試験のなかで膵NETでは16.7%の奏効率とSD 68%の効果を示したため²³⁾、続いてプラセボ群との比較第3相試験が行われた²⁴⁾(スニチニブ 37.5mg/day 連日)。対象症例は進行高分化型膵

NET、目標症例は340例であったが、最終的には171症例が解析された。主要評価項目である無増悪生存率はスニチニブ群で11.1カ月、プラセボ群で5.5カ月であり、有意にスニチニブ群で良好な無増悪生存率であった (HR 0.42, $p < 0.001$) (図4)。CRが2%, PRが7%認められ、奏効率は9.3%であった。Grade 3あるいは4の副作用は10%に高血圧、12%に好中球減少を認め、その他頻度の高いものとしてはGrade 1/2で下痢、悪心、嘔吐、全身倦怠があげられる。チロシンキナーゼ阻害薬であることから肝障害、左室駆出量低下、QT延長といった肝、心機能に注意を払う必要がある。また、薬剤との相互作用が比較的多く、CYP3A4の代謝酵素を使う薬剤、グレープフルーツジュースなどによって濃度が左右されることも知っておく必要がある。なお、層別解析をするとエベロリム



[文献24]より引用・改変]

図4 多施設共同研究によるスニチニブ群対コントロール群の膵NETの無増悪生存率

スでは腫瘍のタイプによって効果に差がみられない傾向があるのに対し、スニチニブでは機能性腫瘍に比して非機能性腫瘍に効果が高く、Ki67が5%以下の腫瘍でより強い無再発生存延長効果があった。本邦でもそれに引き続いて保険承認をめざして小規模の第2相試験が行われ²⁵⁾、非機能性膵NETが多いなど背景は異なるが、奏効率は50%で明らかなPD症例は1例とランダム化第3相比較試験と同等かそれを凌駕する結果が得られた。日本人ではGrade 3/4の血液毒性が50%とランダム化第3相比較試験と比べて多く認められたが、少なくとも血中トラフ濃度は西洋人のトラフと同程度であった。これらの試験を踏まえて本邦においてスニチニブは2012年に保険承認された。なお、ENETSではスニチニブはセカンドかサードラインの使用を推奨している²⁶⁾。

エベロリムスとスニチニブの使い分けに関しては、両者の直接比較試験がない現時点では明確な指針はない。現在のところ重篤になりやすい副作用としてエベロリムスは肺炎、感染症、スニチニブは血液毒性、心血管障害、全身衰弱があげられていることから、対象患者の状態を勘案しての使い分けが推奨されることが多い。スニチニブはエベロリムスに比較して奏効率が9.3%と若干高めであり術前療法に使用可能かどうかはエビデンスはないが、非機能性膵NETやKi67が5%以下の症例でよりよい治療成績を示しているため、症例を選ぶことで有用となる可能性がある。エベロリムス同様、長期の薬剤毒性による影響が不明であり、術後補助化学療法は症例を選んで検討する必要がある。

3. ソマトスタチンアナログ

膵消化管NETの80%がソマトスタチンの受容体をもっており、5つある受容体のうち主にSSTR2、SSTR5が発現している。生理学的にはソマトスタチンは胃腸の分泌を減少させ、蠕動を抑制し、門脈血流を落とすとともに消化管ホルモンを減少させる。1980年代に機能性NETの症状緩和目的での治療から始まりソマトスタチンの類似体であるオクトレオチドおよびランレオチドの症状軽減効果が示されてきた²⁷⁾²⁸⁾。腫瘍抑制効果に対しては、PROMID trialにて²⁹⁾、消化管NETにおける腫瘍抑制効果が示された。一方、昨年、フランスのグループがランレオチドを使用した非機能性膵消化管NETに対する無作為比較試験(CLARINET試験)の結果をECC2013にて公表した。それによると、高分化あるいは中分化型切除不能非機能性NET204症例を対象とし、ランレオチドとプラセボ間で無増悪生存率の比較を行ったところ、ランレオチド群では中央値が2年以上、プラセボ群は18か月であった(HR 0.30~0.73, $p=0.0002$)。一方、層別解析を行うと、統計的有意差にまでは至っていないが非機能性膵NETはランレオチド群で2年以上(プラセボ群12.1か月, HR=0.58, $p=0.0687$)と予後良好であり、膵NET治療に対する臨床的意義が示唆された。

4. 全身化学療法

消化管NETは治療奏効率が15%以下とされ³⁰⁾、化学療法抵抗性であるため通常推奨されない。一方、G1、G2の膵NETに対してはさまざまな化学療法が

表2 膵NETに対するさまざまな種類の化学療法の報告

化学療法	発表年	phase	症例数	奏効率	PFS 中央値(月)	OS 中央値(月)	引用文献
ストレプトゾシン	1980	3	42	36	NA	16.5	7)
ストレプトゾシン+5-FU	1992	3	33	45	14	16.8	8)
ストレプトゾシン+ドキシソルビシン	1992	3	36	69	18	26.4	8)
ダカルバジン	2001	2	50	34	NA	19.3	34)
テモゾロミド	2007	2	12	8	NA	7	9)
テモゾロミド+カペシタビン	2011	2	30	70	18	NA	11)

行われてきた(表2)。ストレプトゾシンによる膵NETの治療報告は1980~1990年代に軒並み60%台の奏効率と報告されている⁷⁾⁸⁾が、マーカーや肝腫大の改善といった画像以外での評価で行われており、効果は不定である。一方、近年、画像による評価がなされた報告ではストレプトゾシンと5-FUあるいはドキシソルビシンと併用することで35~40%の奏効率とされている^{9)31)~34)}。これはストレプトゾシンがβ細胞によりとり込まれやすいという*in vitro*での結果と符合する³⁵⁾。現在ストレプトゾシンは保険申請が行われており、本年度中には本邦でも使用可能になる可能性が高い。一方、経口アルキル化剤のテモゾロミドはカペシタビンと併用で膵NETに対して70%という高いPR率が報告されており¹¹⁾、Eastern Cooperative Oncology Group (EGOG)にてテモゾロミド単剤対テモゾロミド+カペシタビンによる膵NETに対するランダム化第2相比較試験が行われる予定である。いずれもいまだ本邦では現在保険適応ではないものの、全身化学療法によって腫瘍縮小が得られる症例はあり、保険承認された暁には、増悪を示しかつ他の治療選択肢がない場合には選択肢の1つとして検討され得る。しかし、進行非切除膵NETに対してランダム化比較試験の結果すらない現在では、G1/G2膵NETに対して術前術後補助化学療法の適応の検討は時期尚早と考えられる。

膵 NEC に対する薬物療法の種類

膵 NEC 症例に対しては、病理学的形態、臨床的病態に類似性を認める小細胞肺癌で得られているエビデンスに準じて、本邦では保険未承認ではあるがシスプラチンとエトポシド³⁶⁾あるいはイリノテカン³⁷⁾を併用し、高い奏効率が海外から報告されている。しかしながらいづれも単アームでランダム化比較試験がなされ

ていない。また、膵 NEC に対してシスプラチン+エトポシドあるいはシスプラチン+イリノテカンの比較ではシスプラチン+イリノテカンの効果のほうが若干良好であったが³⁸⁾、交絡因子の影響もあり、どちらがよいかは明らかではない。いったん奏効するもののPDとなった場合の腫瘍進展はきわめて早く、予後が不良であり、二次治療の有効な報告はない。

なお、膵 NEC に対して、分子標的薬の有効性は明らかではない。一方、予後不良であることから NANETS (North American NeuroEndocrine Tumor Society) では原発巣切除後に術後補助療法としてシスプラチン+エトポシドを4~6サイクル行うことを推奨しているが、明らかなエビデンスがないのが現状である。

膵 NET に対する術前術後補助療法の報告の現状

これまでに術後補助療法としてストレプトゾシン+5-FU および外照射を行った報告、および術前療法としてテモゾロミド+カペシタビン、PRRT を使用した報告がみられる。1つは高分化型膵消化管 NET 肝転移に対して肝切除後ストレプトゾシン+5-FU を使用した後ろ向き研究³⁹⁾で、52名のうち膵 NET はコントロール群23名中5名、補助化学療法群29名中17名であった。結果としては補助化学療法群とコントロール群に無再発生存率で差はなく、ストレプトゾシン+5-FU による術後補助化学療法の優位性は示せなかった。ただ、膵 NET のほうが消化管 NET に比べて予後が不良であることを考えると、このスタディでは化学療法群に膵 NET 原発が多いという背景の偏りが影響している可能性がある。もう1つの術後療法の報告は46例の切除断端陽性あるいは断端近接の膵 NET に対して、術後16名に5-FU 投与下に50.4Gy

の外照射を行い、コントロール30例との全生存率を比較した後ろ向き研究である⁴⁰⁾。この研究では放射線照射群に予後不良の傾向はあったが、全体として有意差は認められなかった。両者の背景に明らかに差があり、非機能性膵NETがコントロール群に少なく、インスリノーマが多かったこと、腫瘍サイズが放射線群で大きかったこと、リンパ節転移が放射線群に多かったことから、放射線群が予後不良因子を多くもっていたことが影響していると考えられる。以上の報告が示すように、術後補助療法については背景因子がそろっていない後ろ向き研究の結果しかなく、かつ術後療法の優位性が示されていないのが現状である。確実な結果を得るためには症例を蓄積し、前向きのランダム化比較試験を行うことが必要である。

一方、術前療法はさらに報告が少なくケースレポートが散見されるのみで、局所進行膵NETに対してテモゾロミド+カペシタピン併用化学療法を行うことにより55mmから38mmに腫瘍が縮小し、腫瘍残存なく摘出できたという報告⁴¹⁾、また、局所進行膵NETに対して、Lu-177-octreotateによるPRRTを行い、50mmが28mmに縮小し、R0切除ができたという症例報告⁴²⁾などがみられる。

おわりに

近年 National Cancer Institute は膵NETの補助療法に対する現状と報告の少なさのギャップに注目し、膵NETに対する補助療法のデザイン構築のための症例収集を促している⁴³⁾。はじめに述べたように膵NETは希少疾患であるうえに、機能性、非機能性の違い、腫瘍の分化度の違い、Ki67をはじめとする増殖度の違いによって病態が違い、それぞれにエビデンスをもった適切な治療法を決定するのが難しい疾患である。術前、あるいは術後補助療法の早期のエビデンス構築という点からは、再発の可能性が高く必要度が高いと考えられる転移巣切除や非機能性腫瘍、NECを対象を絞り、全国的な登録を通じて症例を集め、前向きのランダム化比較試験にて確実にエビデンスを構築していくことが肝要であろう。

文 献

- Lloyd, R. V., Dellelis, R. A., Heinz, P. U., et al.: Pathology & Genetics: Tumours of Endocrine Organs, WHO, Lyon, 2004.
- Ito, T., Sasano, H., Tanaka, M., Osamura, R. Y., Sasaki, I., Kimura, W., Takano, K., Obara, T., Ishibashi, M., Nakao, K., Doi, R., Shimatsu, A., Nishida, T., Komoto, I., Hirata, Y., Nakamura, K., Igarashi, H., Jensen, R. T., Wiedenmann, B. and Imamura, M.: Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J. Gastroenterol.*, 45: 234~243, 2010.
- 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.
- Garcia-Carbonero, R., Capdevila, J., Crespo-Herrero, G., Diaz-Pérez, J. A., Martínez, Del Prado, M. P., Alonso, Orduña, V., Sevilla-García, L., Villabona-Artero, C., Beguiristain-Gómez, A., Llanos-Muñoz, M., Marazuela, M., Alvarez-Escola, C., Castellano, D., Vilar, E., Jiménez-Fonseca, P., Teulé, A., Sastre-Valera, J., Benavent-Viñuelas, M., Monleon, A. and Salazar, R.: Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): Results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann. Oncol.*, 21: 1794~1803, 2010.
- Lombard-Bohas, C., Mitry, E., O'Toole, D., Louvet, C., Pillon, D., Cadiot, G., Borson-Chazot, F., Aparicio, T., Ducreux, M., Lecomte, T., Etienne, P. L., Cacheux, W., Legoux, J. L., Seitz, J. F., Ruzsiewicz, P., Chayvialle, J. A. and Rougier, P.: FFCO-ANGH-GERCOR: Thirteen-month registration of patients with gastroenteropancreatic endocrine tumours in France. *Neuroendocrinology*, 89: 217~222, 2009.
- Pape, U. F., Berndt, U., Müller-Nordhorn, J., Böhmig, M., Roll, S., Koch, M., Willich, S. N. and Wiedenmann, B.: Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocr. Relat. Cancer*, 15: 1083~1097, 2008.
- Moertel, C. G., Hanley, J. A. and Johnson, L. A.: Streptozocin alone compared with streptozocin plus fluorouracil in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, 303: 1189~1194, 1980.
- 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.
- Ekeblad, S., Sundin, A., Janson, E. T., Welin, S., Granberg, D., Kindmark, H., Dunder, K., Kozlovacki, G., Orlefors, H., Sigurd, M., Oberg, K., Eriksson, B. and Skogseid, B.: Temozolomide as monotherapy is effective in treatment of advanced malignant neuroendocrine tumors. *Clin. Cancer Res.*, 13: 2986~2991, 2007.
- Kulke, M. H., Hornick, J. L., Frauenhoffer, C., Hooshmand, S., Ryan, D. P., Enzinger, P. C., Meyerhardt, J. A., Clark, J. W., Stuart, K., Fuchs, C. S. and Redston, M.

- S. : O6-methylguanine DNA methyltransferase deficiency and response to temozolomide-based therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Clin. Cancer Res.*, 15 : 338~345, 2009.
- 11) Strosberg, J. R., Fine, R. L., Choi, J., Nasir, A., Coppola, D., Chen, D. T., Helm, J. and Kvolis, L. : First-line chemotherapy with capecitabine and temozolomide in patients with metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *Cancer*, 117 : 268~275, 2011.
 - 12) Steinmüller, T., Kianmanesh, R., Falconi, M., Scarpa, A., Taal, B., Kwekkeboom, D. J., Lopes, J. M., Perren, A., Nikou, G., Yao, J., Delle, Fave, G. F. and O'Toole, D. : Frascati Consensus Conference participants : 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.
 - 13) Mayo, S. C., de Jong, M. C., Pulitano, C., Clary, B. M., Reddy, S. K., Gamblin, T. C., Celinski, S. A., Kooby, D. A., Staley, C. A., Stokes, J. B., Chu, C. K., Ferrero, A., Schulick, R. D., Choti, M. A., Mentha, G., Strub, J., Bauer, T. W., Adams, R. B., Aldrighetti, L., Capussotti, L. and Pawlik, T. M. : Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis : Results from an international multi-institutional analysis. *Ann. Surg. Oncol.*, 17 : 3129~3136, 2010.
 - 14) Sarmiento, J. M., Heywood, G., Rubin, J., Ilstrup, D. M., Nagorney, D. M. and Que, F. G. : Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver : A plea for resection to increase survival. *J. Am. Coll. Surg.*, 197 : 29~37, 2003.
 - 15) Elias, D., Lefevre, J. H., Duvillard, P., Goéré, D., Dromain, C., Dumont, F. and Baudin, E. : Hepatic metastases from neuroendocrine tumors with a "thin slice" pathological examination : They are many more than you think. *Ann. Surg.*, 251 : 307~310, 2010.
 - 16) Meric-Bernstam, F. and Gonzalez-Angulo, A. M. : Targeting the mTOR signaling network for cancer therapy. *J. Clin. Oncol.*, 27 : 2278~2287, 2009.
 - 17) Verhoef, S., van Diemen-Steenvoorde, R., Akkersdijk, W. L., Bax, N. M., Ariyurek, Y., Hermans, C. J., van Nieuwenhuizen, O., Nikkels, P. G., Lindhout, D., Halley, D. J., Lips, K. and van den Ouweland, A. M. : Malignant pancreatic tumour within the spectrum of tuberous sclerosis complex in childhood. *Eur. J. Pediatr.*, 158 : 284~287, 1999.
 - 18) 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.
 - 19) Pavel, M. E., Hainsworth, J. D., Baudin, E., Peeters, M., Hörsch, D., Winkler, R. E., Klimovsky, J., Lebwohl, D., Jehl, V., Wolin, E. M., Öberg, K., Van Cutsem, E. and Yao, J. C. : RADIANT-2 Study Group : 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.
 - 20) Mendel, D. B., Laird, A. D., Xin, X., Louie, S. G., Christensen, J. G., Li, G., Schreck, R. E., Abrams, T. J., Ngai, T. J., Lee, L. B., Murray, L. J., Carver, J., Chan, E., Moss, K. G., Haznedar, J. O., Sukbuntherng, J., Blake, R. A., Sun, L., Tang, C., Miller, T., Shirazian, S., McMahon, G. and Cherrington, J. M. : In vivo antitumor activity of SU11248, a novel tyrosine kinase inhibitor targeting vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor receptors : Determination of a pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship. *Clin. Cancer Res.*, 9 : 327~337, 2003.
 - 21) Abrams, T. J., Lee, L. B., Murray, L. J., Pryer, N. K. and Cherrington, J. M. : SU11248 inhibits kit and platelet-derived growth factor receptor beta in preclinical models of human small cell lung cancer. *Mol. Cancer Ther.*, 2 : 471~478, 2003.
 - 22) Murray, L. J., Abrams, T. J., Long, K. R., Ngai, T. J., Olson, L. M., Hong, W., Keast, P. K., Brassard, J. A., O'Farrell, A. M., Cherrington, J. M. and Pryer, N. K. : SU11248 inhibits tumor growth and CSF-1R-dependent osteolysis in an experimental breast cancer bone metastasis model. *Clin. Exp. Metastasis*, 20 : 757~766, 2003.
 - 23) Kulke, M. H., Lenz, H. J., Meropol, N. J., Posey, J., Ryan, D. P., Picus, J., Bergsland, E., Stuart, K., Tye, L., Huang, X., Li, J. Z., Baum, C. M. and Fuchs, C. S. : Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. *J. Clin. Oncol.*, 26 : 3403~3410, 2008.
 - 24) Raymond, E., Dahan, L., Raoul, J. L., Bang, Y. J., Borbath, L., 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 Ruszniewski, P. : Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N. Engl. J. Med.*, 364 : 501~513, 2011.
 - 25) Ito, T., Okusaka, T., Nishida, T., Yamao, K., Igarashi, H., Morizane, C., Kondo, S., Mizuno, N., Hara, K., Sawaki, A., Hashigaki, S., Kimura, N., Murakami, M., Ohki, E., Chao, R. C. and Imamura, M. : Phase II study of sunitinib in Japanese patients with unresectable or metastatic, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumor. *Invest. New Drugs*, 31 : 1265~1274, 2013.
 - 26) Pavel, M., Baudin, E., Couvelard, A., Krenning, E., Öberg, K., Steinmüller, T., Anlauf, M., Wiedenmann, B. and Salazar, R. : Barcelona Consensus Conference participants : ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut,

- midgut, hindgut, and unknown primary. *Neuroendocrinology*, 95 : 157~176, 2012.
- 27) Rubin, J., Ajani, J., Schirmer, W., Venook, A. P., Bukowski, R., Pommier, R., Saltz, L., Dandona, P. and Anthony, L. : Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octreotide acetate in malignant carcinoid syndrome. *J. Clin. Oncol.*, 17 : 600~606, 1999.
- 28) Ruzsiewicz, P., Ducreux, M., Chayvialle, J. A., Blumberg, J., Cloarec, D., Michel, H., Raymond, J. M., Dupas, J. L., Guerou, H., Jian, R., Genestin, E., Bernades, P. and Rougier, P. : Treatment of the carcinoid syndrome with the longacting somatostatin analogue lanreotide : A prospective study in 39 patients. *Gut*, 39 : 279~283, 1996.
- 29) Rinke, A., Müller, H. H., Schade-Brittinger, C., Klose, K. J., Barth, P., Wjed, 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 effect 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.
- 30) Sun, W., Lipsitz, S., Catalano, P., Mailliard, J. A. and Haller, D. G. : Eastern Cooperative Oncology Group : Phase II/III study of doxorubicin with fluorouracil compared with streptozocin with fluorouracil or dacarbazine in the treatment of advanced carcinoid tumors : Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281. *J. Clin. Oncol.*, 23 : 4897~4904, 2005.
- 31) Delaunoy, T., Ducreux, M., Boige, V., Dromain, C., Sabourin, J. C., Duvillard, P., Schlumberger, M., de Baere, T., Rougier, P., Ruffie, P., Elias, D., Lasser, P. and Baudin, E. : The doxorubicin-streptozocin combination for the treatment of advanced well-differentiated pancreatic endocrine carcinoma : A judicious option? *Eur. J. Cancer*, 40 : 515~520, 2004.
- 32) Fjallskog, M. L., Janson, E. T., Falkmer, U. G., Vatn, M. H., Oberg, K. E. and Eriksson, B. K. : Treatment with combined streptozocin and liposomal doxorubicin in metastatic endocrine pancreatic tumors. *Neuroendocrinology*, 88 : 53~58, 2008.
- 33) Kouvaraki, M. A., Ajani, J. A., Hoff, P., Wolff, R., Evans, D. B., Lozano, R. and Yao, J. C. : Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J. Clin. Oncol.*, 22 : 4762~4771, 2004.
- 34) 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.
- 35) Anderson, T., Schein, P. S., McMenamin, M. G. and Cooney, D. A. : Streptozocin diabetes : Correlation with extent of depression of pancreatic islet nicotinamide adenine dinucleotide. *J. Clin. Invest.*, 54 : 672~677, 1974.
- 36) Moertel, C. G., Kvols, L. K., O'Connell, M. J. and Rubin, J. : Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin : Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer*, 68 : 227~232, 1991.
- 37) Kulke, M. H., Wu, B., Ryan, D. P., Enzinger, P. C., Zhu, A. X., Clark, J. W., Earle, C. C., Michelini, A. and Fuchs, C. S. : A phase II trial of irinotecan and cisplatin in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Dig. Dis. Sci.*, 51 : 1033~1038, 2006.
- 38) Machida, N., Yagamuchi, T. and Kasuga, A. : Multi-center retrospective analysis of systemic chemotherapy in poorly differentiated neuroendocrine carcinoma of the digestive system. *J. Clin. Oncol.*, (Suppl. 4), 2012.
- 39) Maire, F., Hammel, P., Kianmanesh, R., Hentic, O., Couvelard, A., Rebours, V., Zappa, M., Raymond, E., Sauvanet, A., Louvet, C., Lévy, P., Belghiti, J. and Ruzsiewicz, P. : Is adjuvant therapy with streptozocin and 5-fluorouracil useful after resection of liver metastases from digestive endocrine tumors? *Surgery*, 145 : 69~75, 2009.
- 40) Arvold, N. D., Willett, C. G., Fernandez-del Castillo, C., Ryan, D. P., Ferrone, C. R., Clark, J. W., Blazskowsky, L. S., Deshpande, V., Niemierko, A., Allen, J. N., Kwak, E. L., Wadlow, R. C., Zhu, A. X., Warshaw, A. L. and Hong, T. S. : Pancreatic neuroendocrine tumors with involved surgical margins : Prognostic factors and the role of adjuvant radiotherapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 83 : e337~343, 2012.
- 41) Devata, S. and Kim, E. J. : Neoadjuvant chemotherapy with capecitabine and temozolomide for unresectable pancreatic neuroendocrine tumor. *Case Rep. Oncol.*, 5 : 622~626, 2012.
- 42) Ezziddin, S., Lauschke, H., Schaeffers, M., Meyer, C., van Essen, M., Biersack, H. J., Kwekkeboom, D. J. and Ahmadzadehfar, H. : Neoadjuvant downsizing by internal radiation : A case for preoperative peptide receptor radionuclide therapy in patients with pancreatic neuroendocrine tumors. *Clin. Nucl. Med.*, 37 : 102~104, 2012.
- 43) Kulke, M. H., Siu, L. L., Tepper, J. E., Fisher, G., Jaffe, D., Haller, D. G., Ellis, L. M., Benedetti, J. K., Bergsland, E. K., Hobday, T. J., Van Cutsem, E., Pingpank, J., Oberg, K., Cohen, S. J., Posner, M. C. and Yao, J. C. : Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors : Consensus report of the National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor clinical trials planning meeting. *J. Clin. Oncol.*, 29 : 934~943, 2011.

膵 NET：ガイドラインの解釈と診療の実際

膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET)
診療ガイドライン公開について今村 正之^{1,2)}

要約：2012年9月に設立された日本神経内分泌腫瘍研究会 (JNETS) のホームページに公開されている「膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン」第1版の作成の経緯を述べた。2010年のWHOの消化器系腫瘍の病理分類がKi67指数を利用する抜本的な改革がなされた後、国際的にNETへの関心が高まり、臨床研究が活性化している。国際的には米国のNCCNや米国内分泌外科学会の診療ガイドラインがあり、EUにもENETSのガイドラインがあるが、治療法の選択において外科的治療、とくに本邦の膵臓手術や内視鏡技術の安全性の高さを信頼する推奨文が掲載されていることは本邦ガイドラインの特徴の一つといえよう。また、本邦のNETの診療に際して、国際的に普及して本邦で未承認で経過している幾つかの重要な診療薬や検査技術があるが、本ガイドラインでは、これらについても国際的な現状を解説文として記載されている。早期導入の検討や研究の推進に期待したい。

Key words：膵・消化管神経内分泌腫瘍，ガイドライン，日本神経内分泌腫瘍研究会 (JNETS)，過形成と前腫瘍性病変

はじめに

神経内分泌腫瘍 (NET) は、消化器、次いで肺気管支・胸腺に多く発生する。従来から指摘されているように比較的緩徐に増大し予後の良い腫瘍もあるが、急激に進展し転移する腫瘍も多く、初診時に遠隔転移を有する患者が約50%と報告されている¹⁾。現状では、NETの発育様式と予後を主病巣の病理組織のHE染色像のみから予想することはできない。2010年のWHOの消化器系腫瘍の病理分類において、NETをKi67指数によるGrade分類を利用してG1, G2, G3などに分類されたことにより、後方視的に患者予後曲線が有意に乖離することが示されている²⁾。しかし、

個々の患者において、分子生物学的あるいは遺伝子解析により予後を予測することはできていない。これからの研究により解明されるべき多くの課題を有している腫瘍といえる。

I. 本邦NETの特徴と本邦でのNET研究について

近年、国際的に増加傾向が指摘されていて、米国ではこの30年間に発生数が5倍に増えていたと報告された。伊藤ら^{3,4)}が本邦で初めて実施した調査結果によると、本邦では膵NETの人口10万人当たりの新規発症数が2005年で1.01人であったが、2010年に再調査した時には1.27人と増加しており、消化管NETも2005年で2.10人、2010年が3.51人と増加していた。膵NETの増加は非機能性NETの増加によるものであった。

欧米と比べて、本邦では中腸NETが少なく、後腸NETや前腸NETが多いのが特徴である。病理学的にも胃のEnterochromaffine cell hyperplasiaやMANECが多く、直腸NETが多い (表1)。この傾向は、最近

On the Publication of Treatment Guidelines for Pancreato-Intestinal Neuroendocrine Tumors in Japan
Masayuki Imamura

1) 関西電力病院学術顧問 (〒553-0003 大阪市福島区福島2-1-7)

2) 同 神経内分泌腫瘍センター

表 1 日本における消化管神経内分泌腫瘍 (GI-NETs) の疫学の推移
—from 2005 to 2010—

	2005年 ¹⁾ (人)	2010年 ²⁾ (人)
GI-NETの1年間の受療者数	4,406	8,088
前腸由来	1,338	2,107
中腸由来	423	290
後腸由来	2,645	5,690
有病患者数 (人口10万人あたり)	3.45	6.42
前腸由来	1.05	1.67
中腸由来	0.33	0.23
後腸由来	2.07	4.52
1年間の新規発症数 (人口10万人あたり)	2.10	3.51
前腸由来	0.64	1.20
中腸由来	0.20	0.15
後腸由来	1.26	2.12

(文献3, 4より引用)

発表された韓国や台湾からの登録事業の結果報告で同じであったので、アジア人に共通のNET分布と推測される^{5,6)}。いわゆるカルチノイド症候群を呈する患者が少ないことも、小腸NETが少ないためであり、欧米では小腸NETによる腸閉塞症状が大きな臨床的課題であるが、本邦ではその様な報告も少ない。しかし、京都大学放射線診断科の中本裕士講師ら⁷⁾が、原発不明のNET肝転移患者の原発部位を⁶⁸Ga-DOTATOC-PET/CTで調べると小腸NETが半数ほどに見つかっているため、今後、診療技術の進歩により中腸NETと診断される患者数が増える可能性はあると思われる。

本邦では胃や直腸の内視鏡検査の普及は顕著であり、この領域の小さなNETの発見率は欧米に比し高いと推測される。本邦の胃NETはRindi分類のType 1やType 2が多いため良性が多く、高ガストリン血症の是正が最も有効な根治的治療であるが、内視鏡的切除で十分治療する患者も多い⁸⁾。一方、直腸NETはより積極的に癌として対処する姿勢が求められる。不十分な治療では局所再発、遠隔転移再発が高率に発生し、患者の予後を短縮する⁹⁾。このことを早く主張してきたSogaら⁸⁾の仕事は、国際的に高く評価されている。

膵・十二指腸NETの場合、遺伝性疾患、とくに多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)に伴うNETは、消化器NETの約10%を占めるので注意が必要である。櫻井ら¹⁰⁾が信州大学にいたころにMENコンソーシアムを立ち上げてMEN患者の登録事業を始めて10年になるが、貴重な論文を公表してきている。彼らによると熱心にMENを頭において診療している地域ではMEN家系が多く見つかっているとのことで、潜在的な家系がまだ隠れていると推測される。今回のNET診療ガイドライン作成ではMENコンソーシアムと連

携してガイドラインを作成した。

機能性膵・十二指腸NETについては、本邦の基礎的研究は世界をリードした歴史を有している。また、Zollingerらにより膵臓発生が多いと信じられてきたガストリノーマが、実は十二指腸により多く発生することを明らかにしてきた最初のグループはSASI testを使ってガストリノーマを切除してきた京都大学で、その流れの中で米国のNIHとMichigan大学が多数例により確認した^{11~13)}。また、Mayo ClinicのServiceらがラ鳥新生やB細胞新生や過形成に伴う成人型nesidioblastosisによる低血糖に苦しむ患者がいて、腫瘍を形成しないためにCTなどでは局在診断ができないが、SASI testによる局在診断と膵切除で治療できることを示してきた¹⁴⁾。われわれも同じ経験をしている。彼らはこのような病態が、肥満手術後に発生し、その場合には膵切除後も半数以上の患者に低血糖が再発するので薬物治療を推奨すると報告している¹⁵⁾。また、KloppelらはA細胞過形成が膵に存在することを報告していて、このような病態の糖尿病がありうることを示唆される¹⁶⁾。NETの発生、あるいは内分泌細胞の新生と再生が、研究者にとって魅力的なテーマであり、臨床とも深く関連していることが推測される。

II. NET診療ガイドライン作成の経緯

NET研究の専門家の間では、NET診療ガイドラインの必要性は感じられていた。しかし、somatostatin receptor scintigraphy (SRS) やNET治療薬が全然承認されてこなかった本邦では半ばあきらめられていた。近年、急にガイドライン作成の機運が高まったのは、近年のNETのホルモン治療薬と分子標的治療薬

2種が本邦でも早期に承認されたことにより治療選択肢が一挙に拡大したことにある¹⁷⁻¹⁹⁾。

ガイドラインは公的組織が作成してこそ、尊重される。そのために、広く全国から病理、外科、内科、内分泌科、腫瘍内科、放射線科、遺伝医学などからNET研究者が集い「膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン」作成委員会が形成された。副委員長に就任していただいた札幌医科大学の平田公一教授と九州大学教授の田中雅夫教授には大変お世話になり、円滑な委員会活動ができることとなった。すなわち、平田公一教授は厚生労働科学研究費補助金「がん診療ガイドラインの作成(新規・更新)と公開の維持およびその在り方に関する研究」(平田公一班)の班長であり、班員として今村が参加して資金的援助を受けることができた。筆者は日本癌治療学会の資金援助を「癌診療ガイドライン委員会」にも外部委員として参加して、同学会からも作成のための資金的支援を受けて、膵消化管NET診療ガイドライン作成を進めることができた。会議費などの活動資金はすべて両方の組織からの援助で賄った。田中雅夫教授には日本膵臓学会理事長の立場から、作成に貴重なご助言をいただいた。

診療ガイドラインを作成するに当たっては、Mindsの診療ガイドライン作成の手引き2007に従った²⁰⁾。先ず、質の高い臨床論文すなわち prospective randomized clinical studyを集めることから始まり、それが多ければ作成は容易である。しかし、NETは希少疾患であり、比較臨床試験を組めないために有用と思われる診療法に関する論文であっても one arm studyの論文が多い。したがって、膵・消化管神経内分泌腫瘍(NET)診療ガイドラインに当たっては、やむを得ず臨床医や病理医などからなる専門医チームが、それぞれのテーマごとに真摯に自らが持つ意見を語り合い、最終的に投票により作成する推奨文をもって作成することが最善の方法となる。これは極めて重要な作業であり、prospective randomized clinical studyを補うために残されている唯一の道であるために、メンバーの真摯な姿勢が、患者のために求められる。先日米国NCCNのNET診療ガイドラインの作成責任者と懇談する機会があったが、この作成過程は彼らの方法でも同様であり、長年診療に従事してきたNET専門家の真摯な意見が、meta-analysisの論文と同様に高く尊重されているとの話であった。

さて、今回のガイドライン作成委員の先生方であるが、長年に亘り深くNET研究に携わってきた病理医や外科、内科医で、豊富な診療経験を有し、国際交流の経験を有していて、多くの論文に目を通してきた

方々であった。文献検索を山口直比呂先生のグループに依頼して、文献を読破し、さらにEUや米国から公開されている種々のNET診療ガイドライン(ENETS, NANETS, NCCN, ASESなど)に目を通して、頻回の会議が開催され、討議されて案が完成した。

Ⅲ. 本ガイドラインの内容について

海外のNET診療ガイドラインとしては、米国のNCCNガイドラインがあり、また米国内分泌外科学会のホームページにもガイドラインが掲載されているし、EUでも本邦と同じような経過で結成された主として内科、腫瘍内科医、病理医の集まりであるEuropean Neuroendocrine Tumor Society (ENETS)が随時、NET診療ガイドラインをNeuroendocrinologyに掲載してきた。米国のガイドラインは機能性NETを比較的詳しく記載しているが、EUのガイドラインは2010年のWHOの消化器系腫瘍の病理分類を重視して、これを基軸に診療する立場を強く打ち出しているように見える。今回のガイドラインは、米国のガイドラインと同様に、NETを機能性NETと非機能性NETに分類し、さらに臓器別にその特徴に対応した診療法を記述している。

診療手技の中には、国際的に普及していて本邦で未承認の診療技術があるが、これについても解説文に記載する方針をとった。そして、治療法の選択においては、本邦の膵臓手術や内視鏡技術の安全性の高さを信頼する推奨文となっていることも特色といえよう。膵・消化管のすべてを網羅し、さらに遺伝性NETを含めるために、ページ数が増えたのはやむを得ないであろうが、ややアルゴリズムに乏しい点があることは将来の課題と考えている。

2012年に「膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン案」を日本消化器外科学会と日本膵臓学会、それに日本内分泌外科学会で開いて頂いた公聴会での質疑を経て手直しをした上で日本癌治療学会の評価委員会に提出した。そこでの評価を受けて「膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン」第1版が完成して、2012年9月に設立された日本神経内分泌腫瘍研究会(JNETS)のホームページに公開している²¹⁾。

参考文献

- 1) Yao JC, Hassen M, Phan A, et al.: 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.

- 2) Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. : WHO classification of tumors of the digestive system (World Health Organization Classification of tumors, IARC Press, Lyon, 2010).
- 3) Ito T, Sasano H, Tanaka M, et al. : Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol* 45 : 234-243, 2010.
- 4) Ito T, Igarashi H, Nakamura K, et al. : Epidemiological trends of pancreatic and gastrointestinal neuroendocrine tumors in Japan : a nationwide survey analysis. *J Gastroenterol* : 2014. DOI 10.1007/s00535-014-0934-2
- 5) Cho MY, Kim JM, Sohn JH, et al. : Current trends of the incidence and pathological diagnosis of gastroenteropancreatic tumors (GEP-NETs) in Korea 2000-2009 : multicenter study. *Cancer Res Treat* 44 : 157-165, 2012.
- 6) Tsai HJ, Wu CC, Tsai CR, et al. : The epidemiology of neuroendocrine tumors in Taiwan : a nation-wide center registry-based study. *PLoS One* 22 : e62487, 2013.
- 7) 中本裕士 : 未発表データ
- 8) Soga J : Gastric carcinoids : a statistical evaluation of 1,094 cases collected from the literature. *Surg Today* 27 : 892-901, 1997.
- 9) Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, et al. : Prognosis and risk factors of metastases in colorectal carcinoids : results of a nationwide registry over 15 years. *Gut* 56 : 863-868, 2007.
- 10) 櫻井晃洋 : 多発性内分泌腫瘍症コンソーシアム : 日本人における多発性内分泌腫瘍症の実態調査. *日内分泌会誌* 87 (Suppl) : 73-76, 2011.
- 11) Imamura M, Takahashi K, Adachi H, et al. : Usefulness of selective arterial secretin injection test for localization of gastrinoma in the Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 205 : 230-239, 1987.
- 12) Thompson NW, Vinik AI, Eckhauser FE : Microgastromas of the duodenum. A cause of failed operation for the Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 209 : 396-404, 1989.
- 13) Jensen RM : Zollinger-Ellison syndrome. In *Surgical Endocrinology* editors Doherty GM & Skogseid B. pp291-343, Lippincott William & Wilkins, Philadelphia, 2001.
- 14) Service FJ, Natt N, Thompson GB, et al. : Noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia : A novel syndrome of hyperinsulinemic hypoglycemia in adults independent of mutations in Kir6.2 and SUR1 genes. *J Clin Endocrinol Metab* 84 : 1582-1589, 1999.
- 15) Vanderveen KA, Grant CS, Thompson GB, et al. : Outcomes and quality of life after partial pancreatectomy for noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia from diffuse islet cell disease. *Surgery* 148 : 1237-1246, 2010.
- 16) Klöppel G, Anlauf M, Perren A : Endocrine precursor lesions of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Endocr Pathol* 18 : 150-155, 2007.
- 17) Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. : Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect 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.
- 18) Yao J, Shah MH, Ito T, 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.
- 19) Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. : Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 364 : 501-513.
- 20) Minds 診療ガイドライン作製の手引き 2007. Minds 診療ガイドライン選定部会監, 福井次矢, 吉田雅博, 山口直人, 編. 医学書院.
- 21) 日本神経内分泌腫瘍研究会 (JNETS) ホームページ <http://jnets.umin.jp/>

* * *

膵 NET：ガイドラインの解釈と診療の実際

膵・消化管神経内分泌腫瘍の局在診断：SASI test

河本 泉¹⁾・今村 正之^{2,3)}

要約：機能性膵・消化管神経内分泌腫瘍（膵・消化管 NET）では腫瘍が小さいにもかかわらず内分泌症状を呈することがしばしばみられる。腫瘍が微細な場合、CT や超音波検査といった画像診断では局在診断が困難な場合が多い。一方、選択的動脈内刺激薬注入法（SASI test）は薬剤刺激に対するホルモン過剰分泌能を用いる機能性 NET の局在診断法であり、腫瘍の大きさに関係なく評価が可能である。2013 年 11 月に公開された「膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン」でも機能性膵・消化管 NET の有用な局在診断法として記載されている。インスリノーマとガストリノーマの症例を示しながら SASI test を用いる膵・消化管 NET の局在診断法について解説する。

Key words：SASI test, 機能性神経内分泌腫瘍, インスリノーマ, ガストリノーマ

はじめに

膵・消化管内分泌腫瘍（膵・消化管 NET）は通常の消化器癌に比較して悪性度が低い腫瘍と考えられている。しかし、手術以外に根治的な治療法はなく、肝・リンパ節転移などをきたした場合の有効な治療法は限られている。したがって、適切な治療法を選択するためには正確な局在診断が重要である。一方、膵・消化管 NET は多くのサブカテゴリーにわけられ多様な性質の腫瘍が含まれており、診断・治療を複雑にしている。機能性 NET では過剰分泌されるホルモンによる内分泌症状を示し、多発性内分泌腫瘍症 1 型（MEN1）に伴う NET では同時性・異時性に膵・消化管 NET が多発する。また、悪性度や 2010 年の WHO（世界保健機構）の Grade 分類別（表 1）に基づいた治療法の選択が必要である。局在診断に目を向ければ、機能性 NET では内分泌症状が腫瘍の小さなうちから現れる

表 1 膵・消化管 NET のグレード分類：WHO2010 分類

WHO 分類	核分裂数 (/10 HPF)	Ki-67 指数 (%)
NET G1	<2	≤2
NET G2	2~20	3~20
NEC	>20	≥20
MANEC Mixed adeno-neuroendocrine carcinoma		

Ki-67 指数または Mitotic index により NET G1, NET G2, NEC に分類する。

ために CT や MRI, 超音波検査といった通常の画像検査では診断が困難な場合がある。膵・消化管 NET では WHO 分類の NET G1, G2 など悪性度が低い場合、通常の消化器癌で有用性の高い FDG-PET の診断率が低いことも局在診断を難しくしている^{1,2)}。

海外では、以前より National Comprehensive Cancer Network (NCCN) や European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) よりガイドラインが示され本邦でも診療の参考にされてきた。本邦からは 2013 年 11 月に「膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン (NET ガイドライン)」が示された³⁾。本稿では NET ガイドラインに基づき、局在診断法について選択的動脈内刺激薬注入法 (Selective Arterial Secretagogue Injection test : SASI test, Arterial Stimulating

Localization of Gastro-entero-pancreatic Neuroendocrine Tumors : SASI Test

Izumi Komoto et al

1) 関西電力病院消化器外科 (〒 553-0003 大阪市福島区福島 2-1-7)

2) 同 学術顧問

3) 京都大学名誉教授

Venous Sampling : ASVS) を中心に解説する。NET ガイドラインの中で局在診断法については診断の項で「CQ 1-2 A 非機能性および機能性膵 NET の局在診断に推奨される検査は何か?」として取り上げられ、選択的動脈内刺激薬注入法 (SASI test, ASVS) については診断のコラムのほか、CQ 1-1-1 (インスリノーマ, 推奨される検査は何か?), CQ 1-1-2 (ガストリノーマ, 推奨される検査は何か?), CQ 3-1-1 (インスリノーマの手術適応と術式は?), CQ 3-1-7 (MEN1 に伴う膵・消化管 NET の手術適応と術式は?), CQ 5-3 (MEN1 の膵・消化管 NET では散発性の場合と診断法が異なるか?) で取り上げられ³⁾, 機能性 NET の治療方針の決定に重要な検査として位置づけられている。

I. 膵・消化管 NET の特徴と局在診断

1. 機能性膵・消化管 NET

膵・消化管 NET の治療の目的は、①悪性腫瘍としての治療、②内分泌症状のコントロール、の二つが重要である。根治的治療法は切除のみであり、その局在診断は治療法を選択および根治的切除にとって重要である。腫瘍が小さいうちから内分泌症状の出ることが多い機能性 NET では局在診断が難しいことが多い。その理由としては、

- a) 機能性 NET では微細な腫瘍でも症状を呈し、画像検査で局在診断が難しい場合があること
- b) MEN1 に伴う腫瘍の場合、十二指腸・膵から同時性・異時性に NET が多発する傾向にあり、機能性/非機能性 NET が同時に存在している場合、機能性 NET の局在診断が画像検査だけではできないこと⁴⁻⁶⁾

があげられる。

CT など画像診断で局在診断が難しい微小な機能性 NET の局在診断法として SASI test が有用である。

2. 非機能性膵・消化管 NET

非機能性膵・消化管 NET はホルモンの過剰分泌による内分泌症状を認めない。ホルモンの過剰分泌を伴わない場合、機能性 NET のように SASI test で局在診断を行うことはできない。痛みなどの症状を契機に診断されることが多く、診断時に機能性 NET に比較して大きな腫瘍で転移の有無が問題なることが多い。通常の CT や MRI といった画像検査が有用であるが、NET G1 や G2 では機能性 NET と同じく FDG-PET の有用性は低いといわれている。本邦では保険承認されていないがソマトスタチン受容体イメージングが海外では局在診断に有用である。ソマトスタチン受容体イ

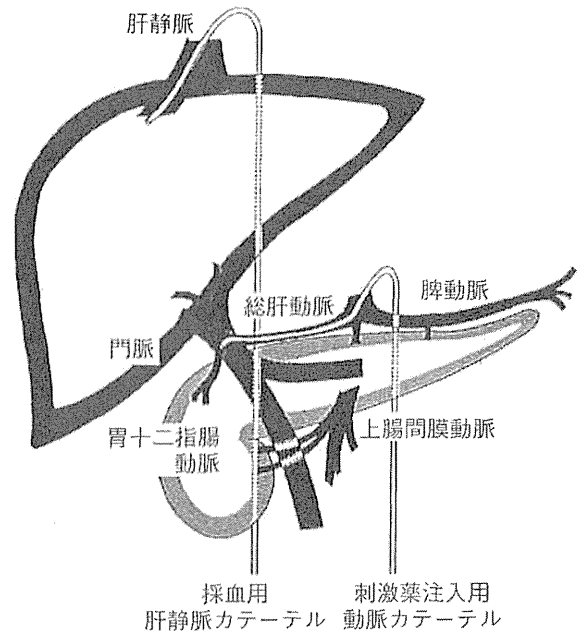


図 1 SASI test 模式図
膵十二指腸周囲の動脈を順に刺激する。肝静脈に留置したカテーテルより採血を行う。

メージングは放射性同位元素で標識したソマトスタチンアナログが膵・消化管 NET 細胞に発現しているソマトスタチン受容体に結合することをういた検査である。ソマトスタチン受容体シンチグラフィもそのうちの一つであり、ソマトスタチンアナログであるオクトレオチドに¹¹¹In で標識して SPECT で撮像を行う検査は海外で盛んに行われている⁷⁾。現在は PET 用製剤として¹¹¹In より半減期の短い⁶⁸Ga で標識したオクトレオチドを用いた PET/CT が海外で行われており、本邦でも臨床研究として行われている。SPECT/CT より PET/CT の方が画質、診断精度ともに優れている⁸⁾。

II. 選択的動脈内刺激薬注入法 (SASI test)

Imamura ら⁹⁾はガストリノーマ細胞がセクレチン刺激によりガストリンを分泌することを利用してガストリノーマに対する局在診断法として SASI test を開発した。その後、Doppman ら¹⁰⁾により刺激薬をカルシウムにかえてインスリノーマの局在診断法として応用された。SASI test は機能性膵・消化管 NET のホルモン分泌能を利用した検査法である。NET の正確な個数や存在部位は診断できないが、画像上描出が困難な小さな機能性 NET でも存在領域の診断が可能である。MEN1 患者に伴う膵・消化管 NET が多発する場合、機能性 NET と非機能性 NET が混在していることが多



図 2 術前画像診断

a, b: ダイナミック CT; 膵腫瘍を認めず。
c: FDG-PET; 膵に FDG の取り込みを認めず。

く¹¹⁻¹³⁾, 内分泌症状の原因になっている腫瘍の存在領域を判断することが術式決定に重要である。国内外で多く行われその有用性が評価されている^{10,14-16)}。腫瘍の大きさには関係なく診断可能であり, ガストリノーマやインスリノーマなど機能性 NET の術前局在診断法として不可欠な検査であると考えている^{15,16)}。

SASI test の手技を示す。

SASI test は選択的腹腔動脈撮影 (SAG) の手技を用いる検査法である。膵・消化管 NET は基本的に多血性腫瘍であり, SAG では濃染像として描出される。しかし 2 cm 以下の小さな病変は描出が困難な場合もある。SASI test は SAG にて膵および十二指腸・肝領域の検査を行い動脈の走行を確認した上で行う。

SASI test では膵の栄養動脈 (上腸間膜動脈・脾動脈・胃十二指腸動脈) に順次カニューレションを行いそれぞれの栄養血管に刺激物を急速注入し, あらかじめカニューレションを行っていた肝静脈より一定間隔 (刺激前および刺激後 20,40,60,90,120 秒) で採血してホルモン測定を行う (図 1)。刺激薬としてはインスリノーマ, ガストリノーマともカルシウム製剤 (グルコン酸カルシウム) を用いている。SASI test の開発当初はガストリノーマに対してセクレチン製剤を用い

ていた。しかし, セクレチン製剤の国内での製造・販売が中止になり, 代わりにカルシウム製剤を用いている。カルシウム製剤への変更にあたり, ガストリノーマの患者 8 名にカルシウムとセクレパンの両方を用いて反応性 (敏感度・得意度) に差がないか検討を行ったが, 有意差は認められなかった¹⁷⁾。また, セクレパンに代わりグルカゴンを刺激薬に用いて良好な結果を得ている報告もある¹⁸⁾。刺激後 40~60 秒で血清インスリンまたはガストリン値が有意上昇した動脈の支配領域内に腫瘍が存在すると判断する。またこの試験で反応しなかった動脈の支配領域には機能性膵・消化管 NET は存在しないと判断できる。肝動脈から刺激を行うことで肝転移の有無についても診断が可能である。

III. SASI test の具体例

70 歳代, 男性。意識消失を主訴に救急搬入された。低血糖が意識消失の原因と判断され, インスリノーマを疑われるも CT・MRI・FDG-PET・超音波検査などの画像検査では腫瘍を指摘できなかった (図 2)。SASI test では脾動脈根部からの刺激で有意なインスリン上昇を認め脾動脈の末梢側からの刺激で有意上昇を認め

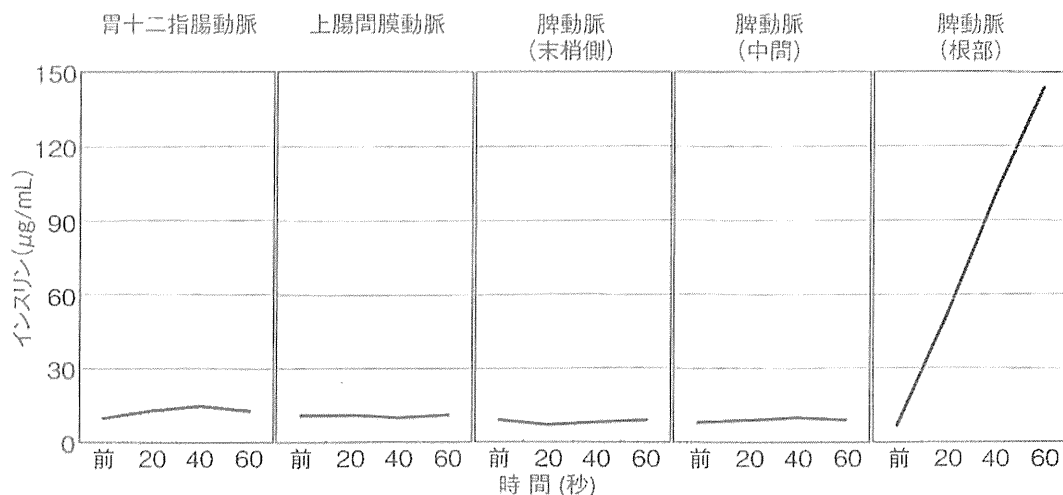


図 3 SASI test 結果

脾動脈根部で有意上昇を認めたことより、膵体部インスリノーマと診断した。脾動脈の末梢側からの刺激ではインスリンの有意上昇を認めず、膵尾部にはインスリノーマが存在しないと判断した。

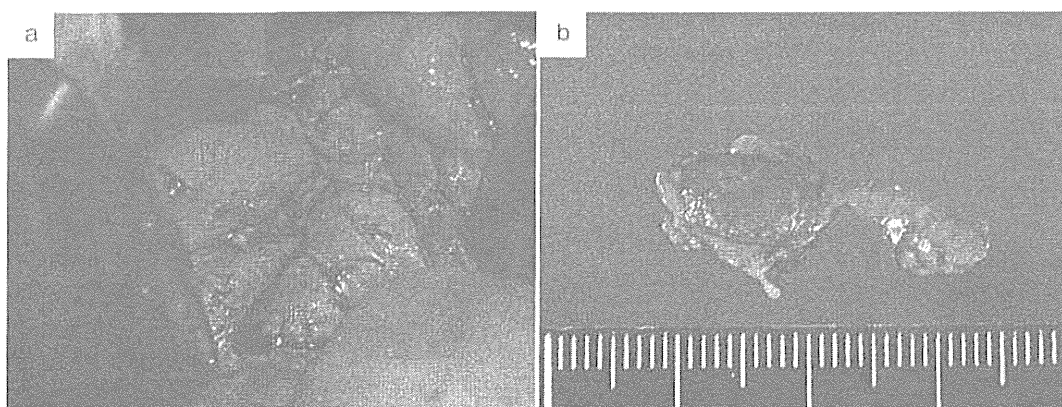


図 4 インスリノーマ術中所見と切除標本

a : 術中所見。腫瘍を矢印で示す。
b : 核出術を行った切除標本の断面を示す。

なかったことより、膵体部インスリノーマと診断した (図 3)。また、胃十二指腸動脈および上腸間膜動脈からの刺激で有意上昇を認めず、膵頭領域にインスリノーマはないと判断した。開腹術を行い、膵体部に 16 mm 大の腫瘍を認め核出術を行った (図 4)。病理検査でインスリノーマ (NET G1) と診断した。術後は再発を認めず経過している。

おわりに

SASI test の診断基準についてはガイドライン診断の項のコラムに詳細が記載されている。その中で CT など画像検査で描出できない場合 (occult sporadic insulinoma) の有用性や、MEN1 に伴うガストリノーマの場合の有用性について述べられている。

本稿では SASI test を中心に膵・消化管 NET の局

在診断について概説し、ガイドラインに述べられているように、一般の画像診断では困難な機能性膵・消化管 NET に対して SASI test が有用であった症例を示した。

参考文献

- 1) Pasquali C, Rubello D, Sperti C, et al. : Neuroendocrine tumor imaging : can 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography detect tumors with poor prognosis and aggressive behavior? World J Surg 22 : 588-592, 1998.
- 2) Adams S, Baum R, Rink T, et al. : Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med 25 : 79-83, 1998.
- 3) 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン, 膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン作成

- 委員会編, 第1版, 日本神経内分泌腫瘍研究会
<http://jnets.umin.jp>, 2013.
- 4) 櫻井晃洋 : MEN1 型の診断と治療. 肝胆膵 63 : 285-291, 2011.
 - 5) Imamura M, Komoto I, Ota S, et al. : Biochemically curative surgery for gastrinoma in multiple endocrine neoplasia type I patient. World J Gastroenterol 17 : 1343-1353, 2011.
 - 6) Imamura M, Kanda M, Takahashi K, et al. : Clinicopathological characteristics of duodenal microgastrinomas. World J Surg 16 : 703-710, 1992.
 - 7) Krennning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, et al. : Somatostatin receptor scintigraphy with [¹¹¹In-DOPA-D-Phe¹]- and [¹²³I-Tyr³]- octreotide : The Rotterdam experience with more than 1000 patients. Eur J Nucl Med 20 : 716-731, 1993.
 - 8) Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, et al. : Comparison of ⁶⁸Ga-DOTATOC PET and ¹¹¹In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. Eur J Nucl Med Mol Imaging 34 : 1617-1626, 2007.
 - 9) Imamura M, Takahashi K, Adachi H, et al. : Usefulness of selective arterial secretin injection test for localization of gastrinoma in the Zollinger-Ellison syndrome. Ann Surg 205 : 230-239, 1987.
 - 10) Doppman JL, Miller DL, Chang R, et al. : Insulinomas : Localization with selective intraarterial injection of calcium. Radiology 178 : 237, 1991.
 - 11) Ito T, Sasano H, Tanaka M, et al. : Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. J Gastroenterol 45 : 234-243, 2010.
 - 12) Öberg K, Eriksson B : Endocrine tumours of the pancreas. Best Pract Res Clin Gastroenterol 19 : 753-781, 2005.
 - 13) Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, et al. : European Neuroendocrine Tumour Society. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). Neuroendocrinology 80 : 394-424, 2004.
 - 14) Imamura M, Takahashi K, Isobe Y, et al. : Curative resection of multiple gastrinoma aided by selective arterial injection test and intraoperative secretin test. Ann Surg 210 : 710-718, 1989.
 - 15) Nakayama S, Yokote T, Kobayashi K, et al. : VIPoma with expression of both VIP and VPAC1 receptors in a patient with WDHA syndrome. Endocrine 35 : 143-146, 2009.
 - 16) Imamura M : Recent standardization of treatment strategy for pancreatic neuroendocrine tumors. World J Gastroenterol 16 : 4519-4525, 2010.
 - 17) Wada M, Komoto I, Doi R, et al. : Intravenous calcium injection test is a novel complementary procedure in differential diagnosis for gastrinoma. World J Surgery 26 : 1291-1296, 2002.
 - 18) Shibata C, Funayama Y, Kouhei Fukushima, et al. : The glucagon provocative test for the diagnosis and treatment of Zollinger-Ellison syndrome. J Gastrointest Surg 12 : 344-349, 2008.

* * *

膵 NET : ガイドラインの解釈と診療の実際

膵 NET 肝転移の治療戦略
— 切除 / TACE / 肝移植の適応について —増井 俊彦¹⁾・高折 恭一¹⁾・上本 伸二¹⁾

要約：膵 NET は消化器全体の NET の約半数を占めるが、消化管 NET と比べて遺伝子学的にも変異が異なり、効果が期待できる薬剤にも相違がある。現在でも可能であれば外科的切除が第一選択であるが、R0 切除でも 80% 以上の症例で再発が認められ、一部にしか根治が得られないことがわかってきた。膵 NET の肝転移に対する治療は外科的切除、血管内治療、薬物療法、移植といったさまざまな手段があるが、上記のごとく外科的切除を含めて究極的には肝移植を除いて根治的な治療とはなりにくい。したがって生命予後を規定する肝転移巣に対しては時間軸を意識して外科的切除、血管内治療、薬物療法など使用可能な手段をすべて使い切ることが肝要であり、選択肢をなるべく残しておくような治療戦略を立てることが長期予後につながると思われる。

Key words : NET, 神経内分泌腫瘍, 外科的切除, IVR, 移植

はじめに

近年、神経内分泌腫瘍に対する治療として新たな分子標的薬が出現し、膵 NET の肝転移における治療に対しても選択肢が増えてきている。一方、同じ消化器系神経内分泌腫瘍でも消化管由来と膵由来では遺伝子変異をはじめとして腫瘍の性格に違いがみとめられ、一般的に NET 肝転移と言っても膵 NET では消化管 NET と比べて予後が不良であること、オクトレオチドの効果が不定であること、エベロリムス、スニチニブの効果が期待できることなどの相違を勘案して治療戦略を立てる必要がある。伊藤らの報告にあるとおり、神経内分泌腫瘍は本邦では 10 万人につき約 2.2 人と他の上皮性癌に比してまれな腫瘍であること¹⁾、機能性、非機能性、WHO 2010 分類での悪性度などさまざまな多様性をもつことから、治療に関するレベルの高いエビデンスは乏しく、NET の肝転移に対しても

どのモダリティが効果があるのかレベルの高いエビデンスは存在しない。本邦では 2013 年に初めて膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドラインが公開され、一定の治療指針が示されたが、欧米発信のエビデンスが多数であり、神経内分泌腫瘍は欧米と本邦では病態がやや異なる¹⁾と報告されていることは念頭に置いておく必要がある。本邦のガイドラインでは外科治療、内科治療と分けられているが、現実の診療上では膵 NET 肝転移は外科治療、内科治療が重なる分野であることから、本稿では ENETS のアルゴリズム²⁾を参考に最近のシステマチックレビューを参照しながら内科的、外科的モダリティを解説し、現時点での膵 NET 肝転移に対する治療戦略を概説する。

I. 膵 NET 肝転移に対する治療法

膵 NET 肝転移に対する治療は高分化型の G1, G2 と NEC に分ける必要がある。高分化型膵 NET 肝転移に対する治療としては外科的切除や radiofrequency ablation (RFA) などの ablation, trans-catheter arterial chemoembolization (TACE), selective internal radiotherapy (SIRT) をはじめとした血管内

Strategy for Treatment of NET Liver Metastasis
Toshihiko Masui et al

1) 京都大学肝胆膵・移植外科 (〒606-8507 京都市左
京区聖護院川原町 54)

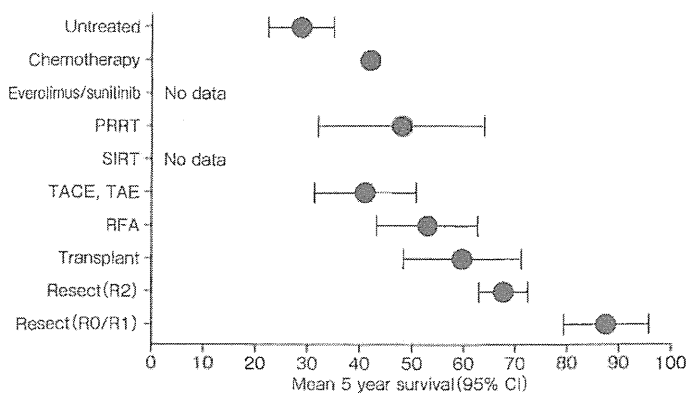


図1 メタアナリシスによる神経内分泌腫瘍肝転移症例に対する治療別の5年生存率
背景因子に差があることには注意が必要である。(文献3より改変)

治療、分子標的薬および化学療法による薬物治療、放射線を使用した peptide receptor radionuclide therapy (PRRT)、肝移植などがあり、無治療に比べて予後の改善がみられるが(図1)³⁾、本邦では現在SIRT、PRRTは保険承認されていない。一方、悪性度の高いNECの肝転移に対してはガイドラインにもあり、肝転移に対して切除は推奨されておらず、白金系製剤を中心とする化学療法が推奨されている。

以下、ガイドラインに沿いながら高分化型膵NETに対する治療法を概説する。

II. 外科的切除およびRFA

唯一の根治的治療法であると考えられてきた外科的切除術は歴史的にも膵NET肝転移における治療の中心とされてきており、現在でも根治術可能であると考えられれば切除が推奨される。ENETSガイドライン(図2)²⁾では肝外転移がない状態での肝転移に対する治療アルゴリズムをしめしている一方、本邦ガイドラインでは腹腔内再発が併存していても制御可能な状態であれば外科的切除の適応である、とやや踏み込んだ解説がされている。多くの報告で肝外転移の存在が切除後の予後不良因子であることが示されてはいる⁴⁻⁶⁾が、影響しないという報告もあり^{7,8)}一定の結論が得られていない。予後因子の一つは肝転移増大による肝不全死であることを考慮すると現在のところは肝外転移が制御可能であれば肝転移の切除適応となり得ると考えられる。

ENETSのガイドラインでは肝転移をG1/G2の高分化型NETにおいて単純性、複雑性、瀰漫性の3種類のパターンに分類し、単純性、複雑性においてはまず切除を推奨し、瀰漫性においては薬物治療、血管内治

療、肝移植を推奨するアルゴリズムとなっている。ただ、外科的手術を推奨する単純性は20~25%、複雑性は10~15%であり、外科的切除の対象となり得ない瀰漫性は60~70%と半数以上を占め²⁾、意外と外科的切除の対象となりえるNET肝転移は少ない。しかしながら、膵NETを半数程度含む外科的切除のメタアナリシスの結果⁹⁾では背景はさまざまとはいえ、80%以上の報告で5年、および10年生存率が50%以上、30%以上得られており切除により比較的良好な予後が報告されている。予後不良因子としては肉眼的非治癒切除、肝外病変、同時性肝転移、非機能性腫瘍、腫瘍の進展度、そして低分化型腫瘍であった。一方で、Eliasら¹⁰⁾は術前画像では切除肝の病理組織の検索で確認された病巣の50%以下しか同定できていないと報告していること、また、外科的切除の後、5年以内に80%以上の症例で主に肝に転移再発を認めるとの報告^{4-6,11)}からもNET肝転移に対する多くの外科的切除は治癒切除たり得ない可能性がある。外科的切除対象の明らかなクライテリアが存在しない現在、合併症の可能性や耐術能を考慮しながら上記予後不良因子の有無を加味して個々の症例に応じて切除適応を決めていく必要がある。一方、ガイドラインでも解説されているとおり、外科治療を施行した症例の5年生存率が61~86%、ホルモン症状を含む症状の改善率は90~100%と報告されており、機能性腫瘍と非機能性腫瘍においては切除対象が自ずと異なってくる。肝転移切除の目的は①症状緩和、②腫瘍切除による予後延長、であることから、良好な症状改善率が示すとおりに、機能性腫瘍においては肉眼的非治癒切除であっても残存腫瘍が少ないと見込まれる場合には症状緩和の目的で積極的な切除が勧められる。一方、非機能性腫瘍に関しては背景をそろえた非切除群との比較では腫瘍量が25%以上ある群にて予後の差が明らかでは無く¹²⁾、腫瘍量が一定以上ある場合には血管内治療をなど他の治療法を選択する必要があることが示唆される。

局所療法としてのRFAの意義はガイドラインにて述べられているとおりに、数が限られている症例で3cm以下の症例が局所再発率が有意に低くRFAに適しているとされる^{13,14)}。また、単独治療としては14個以下、腫瘍量が全肝の20%以下の症例が良い適応との報告¹⁴⁾が引用されている。他方、外科的切除と組み合わせることによる有用性の報告があるが、その際にも3cmがPFSに影響することが指摘されている。興味深いことにはどの報告でも腫瘍の大きさとPFSは有意差がみられるもののOSとの相関は認められていない。腫瘍が大きければ焼灼が不十分になりPFSが短縮す

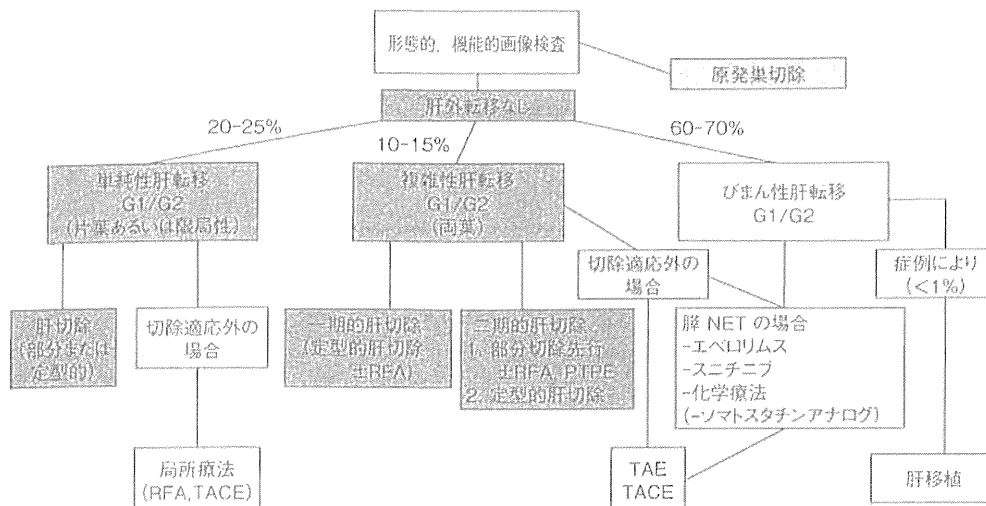


図 2 ENETS ガイドラインにおける肝外転移のない肝転移巣に対する治療アルゴリズム (文献 2 より改変)

ることは容易に想像できるが、OS には影響していないことから、RFA は少なくとも機能性腫瘍で症状緩和目的には推奨されるものの、現在のところ非機能性腫瘍に対して焼灼をすることで予後延長効果がみられるかは不明である。合併症として気胸、穿刺部の疼痛、肝膿瘍、血腫などが報告されているものの合併症率は 5% 以下と低い特色がある。

Ⅲ. 血管内治療：TACE・TAE

ENETS 肝転移治療アルゴリズムではすべての 3 タイプとも切除適応外の場合に血管内治療を推奨している。NET の肝転移腫瘍は 90% 以上が肝動脈から供給されており、さらに近傍の門脈類洞を圧迫していることから動脈への依存性が高い¹⁵⁾ことから本邦のガイドラインでは高腫瘍量の肝転移に対する局所治療として推奨され、膵 NET では TACE/trans-catheter arterial embolization (TAE) 後の TTP は 10~19 ヶ月、OS は 5 年生存率は 50% (0~71%)、生存期間中央値 20~80% と報告されている^{15~17)}。TACE/TAE の利点は、肝全体に腫瘍が散在していても、供給動脈が使用可能な限り繰り返し施行できることである。TACE は TAE に加えて血管内に薬物を投与する方法で、腫瘍内の濃度は全身投与に比べて 10~20 倍高いことが証明されており、腫瘍の血流低下と化学療法薬の共同効果により抗腫瘍効果を示す。どのような化学療法剤が使用されているかは肝臓治療に準拠して行われていることが多いため本邦ではエピルピシンが使われることが多い。欧米ではドキシソルピシン、ストレプトゾトシンの報告がある^{18~20)}。ストレプトゾトシン使用の際

には疼痛コントロールのため、全身麻酔が必要である。合併症として嘔気、右肋骨部痛、発熱、胆嚢炎、肝腎症候群、膵炎、肝膿瘍、動脈瘤がある。とくに、肝臓に対する治療時と同様に肝機能不良および門脈血栓の症例には禁忌である。膵頭部の NET に対する膵頭十二指腸切除術後や、何らかの形で胆道再建を行っている場合、TACE/TAE により肝膿瘍、胆管炎をきたしやすい。胆道再建後の TACE/TAE は胆管炎、肝膿瘍の頻度が高いだけで無く重篤化しやすいという報告もあり^{21,22)}、注意が必要である。したがって、非切除遠隔転移のある NET に対しては原発巣を切除した方が予後が良いという報告はみられるものの²³⁾、遠隔転移の 80% 以上が肝転移でありさらに肝転移巣が予後を決定することを考えると、例えば膵頭部 NET に対しては肝転移巣に対する治療手段として TACE/TAE を温存しておくために、可能であれば縮小手術とするか原発巣を切除しないことも選択肢として考慮するべきである。

Ⅳ. 肝移植

ENETS ガイドラインにおいて、肝移植は瀰漫型の一部の肝転移症例に適応とされている。本邦ガイドラインにおいては再発率が高く一般的では無いとされており、選別された症例においてのみ予後の改善する可能性を示唆していると記されているのみである。これまで NET 肝転移に対する肝移植術の詳細な報告は多くても数十例規模であったが、2013 年に Le Treut ら²⁴⁾がヨーロッパの肝移植の登録事業 (ELTR) のなかで 94 例の膵由来を含む 213 例の NET 肝転移を対象とし、