

V 外科治療 ①肝胆膵

獨協医科大学 肝・胆・膵外科 青木 琢

ポイント

- 外科治療の適応を考えるうえでは、①NETなのかNECなのか、ついで②限局・局所進行・遠隔転移陽性のいずれに属するのか、を診断することが必要である。
- 遠隔転移の検索には、CT, EOB-プリモビスト造影MRI, 造影超音波, ソマトスタチン受容体シンチグラフィ(SRS)などが有用である。
- 限局・局所進行膵NETに対する切除成績は比較的良好であるが、再発高リスク群に対する補助化学療法の意義は確立していない。
- NET肝転移切除後には再発が高率にみられることから、再発抑制策および集学的治療の開発が必要である。

① はじめに

2016年の全国がん登録に基づく報告によると、全臓器における神経内分泌腫瘍(neuroendocrine neoplasm : NEN)の新規発症数は人口10万人あたり3.532人であり、臓器別では直腸が1位(人口10万人あたり1.822人)で、膵が2位(同0.697人)であった¹⁾。膵原発NENは、腹部エコーによるスクリーニング検査の普及、超音波内視鏡下穿刺吸引細胞診(endoscopic ultrasound-fine needle aspiration : EUS-FNA)の施行数の増加により、その診断機会が増加しており、その結果外科治療の対象となる膵NEN症例数も増加している。また、肝はNEN遠隔転移が最も高頻度に認められる臓器である。そのため、肝胆膵外科領域では、膵NENおよびNEN肝転移が主な治療対象となっている。

② 膵NENの分類と治療内容決定に際し考慮すべき事項

膵NENのWHO分類は2022年に改訂された(第5版)ばかりであるが、その分類基準は、2017年発刊の第4版を踏襲したものとなっている²⁾。すなわち、膵NENはまずその肉眼形態から高分化型(neuroendocrine tumor : NET)と低分化型(neuroendocrine carcinoma : NEC)に分類され、NETはさらにその増殖能(Ki-67 index)に基づきNET G1 (Ki-67 3%未満), NET G2 (Ki-67 3~20%), NET G3 (Ki-67 20%超)に3分類、NECはその細胞形態により、large cell typeとsmall cell typeに2分類される(表1)。また、NETに対してはNET専用のTNM分類が設定されたのに対し、NECに対しては膵管癌(通常型膵癌)に用いられるTNM分類が適用される。

NETが比較的緩徐な経過をたどり、仮に発見時す

表1 膵NENのWHO分類

分類	Ki-67 index	Mitotic index
高分化型NEN Neuroendocrine tumor (NET) G1 Neuroendocrine tumor (NET) G2 Neuroendocrine tumor (NET) G3	<3% 3~20% >20%	<2/10 HPF 2-20/10 HPF >20/10 HPF
低分化型NEN Neuroendocrine carcinoma (NEC) G3 Small cell type Large cell type	>20%	>20/10 HPF
Mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasm (MiNEN)		

HPF : high power field

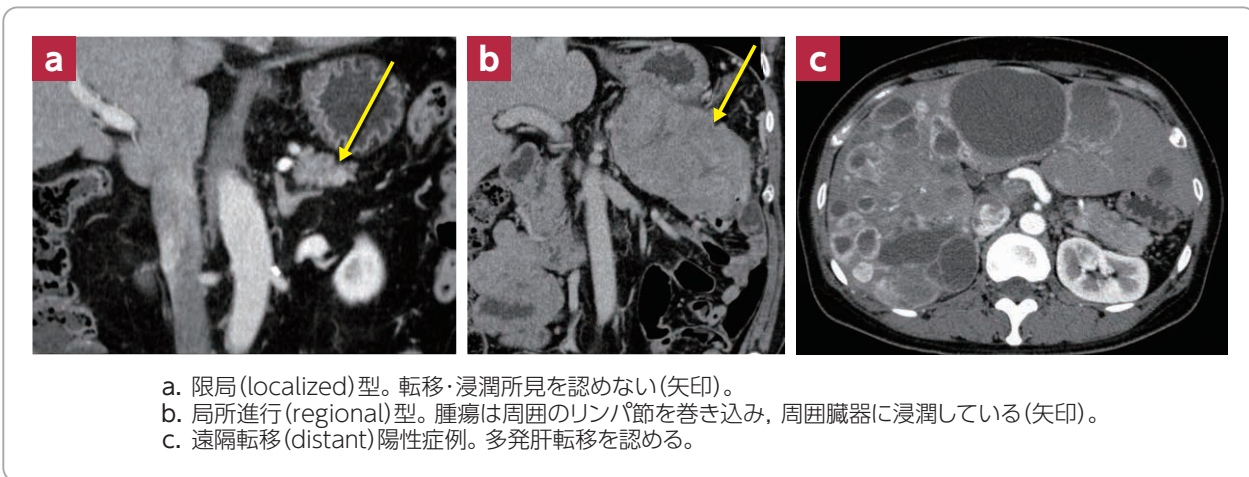


図1 腫瘍進展の程度からみた膵NENの分類

いずれも獨協医科大学症例

に遠隔転移陽性であったり、術後の再発例であっても、長期にわたってさまざまな治療を行うことが可能であることが多いのに対し、NECは発見時すでに遠隔転移陽性であることが多いうえに、進行が急速であり、予後は極めて不良であることが知られている。そのため、NENに対する外科治療の適応を考えるうえでは、まずNETであるかNECであるかの区別が重要である。そのうえで、原発臓器内限局例(localized)なのか、リンパ節転移陽性などの局所進行例(regional)なのか、遠隔転移陽性例(distant)なのかを診断すると治療方針が理解しやすい(図1)。さらに、膵NETに特有の事項として、分泌するホルモンに関連した症状を伴っているか(functional NET)、また、背景に多発性内分泌腫瘍症1型(multiple neuroendocrine neoplasm syndrome 1: MEN1)やvon Hippel-Lindau病(VHL)などの遺伝性疾患を合併しているかも、方針決定のうえで考慮すべき項目となる。

③ 限局型(localized)、局所進行型(regional)膵NENに対する外科治療とその成績

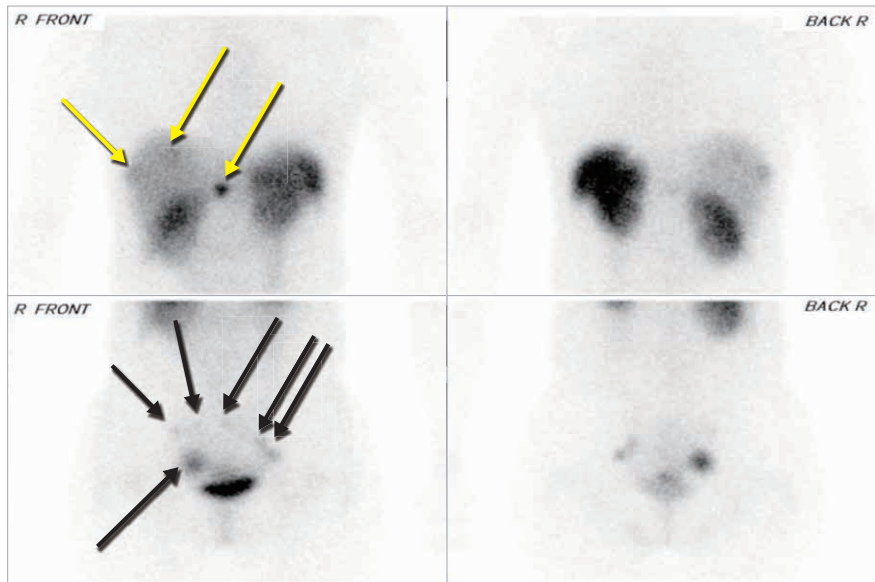
1) 限局型、局所進行型膵NETに対する外科治療

NENに対する診療ガイドラインとして、米国のNCCN(National Comprehensive Cancer Network)ガイドライン、欧州神経内分泌腫瘍学会(European Neuroendocrine Tumor Society: ENETS)ガイドライン、欧州臨床腫瘍学会(European Society for Medical Oncology: ESMO)ガイドライン、日本神経内分泌腫瘍研究会(Japan Neuroendocrine Tumor Society: JNETS)のガイドライン³⁾などが存在するが、そのいずれにおいても遠隔転移を伴わないNETに対する治療の第一選択は

外科切除である。これは、外科治療が唯一の根治的治療であると同時に、切除後の良好な予後成績が報告されていることによる。米国SEER(surveillance, epidemiology, and end results) databaseに基づく結果では、局所に限局した膵NET G1/G2の5年および10年生存率は79%, 58%, また、局所進行症例(他臓器浸潤やリンパ節転移を伴う症例)においても5年生存率62%, 10年生存率46%であり、これらは主に切除後の成績であると考えられる⁴⁾。また、多くの単施設、多施設の後向きデータの報告があるが、いずれも長期予後は良好である。切除後再発危険因子としては、腫瘍径やKi-67指数、リンパ節転移陽性などが多くの報告で共通していることから、小型の非機能性NETやインスリノーマなど、リンパ節転移のリスクが低いと考えられる症例を除き、リンパ節郭清を伴う膵切除術式が推奨されている³⁾。しかし、リンパ節郭清の範囲についてはコンセンサスが形成されておらず、JNETSの診療ガイドラインにおいても、「過不足のない」リンパ節郭清を行う、という記述にとどまっている。また、近年は腹腔鏡手術などの手術の低侵襲化への取り組みも多く報告されている。

Ki-67指数の絶対値の評価も、予後予測の点で重要であると考えられる。現行の分類ではKi-67 3%, 20%がグレード分類の境界となっているが、Ki-67 5%や10%が予後の層別化に有用であるとする論文も多い⁵⁾。グレード分類は今後修正される可能性があり、その点からも絶対値を記載して残しておくことが推奨されている。

患者の治療方針の決定、また予後予測の観点からも、「遠隔転移がない」ことを、各種画像診断を用いて術前に精査することが必須である。肝転移の精査にはEOB-プリモビスト造影MRI検査や造影超音波検査が優れた検出力を発揮する。また、2014年にわが国でも



ソマトスタチン受容体シンチグラフィ(SRS)を施行すると、多数の肝転移(黄色矢印)および腹膜転移(黒矢印)が描出された。

図2 NET G1肝・腹膜転移例

獨協医科大学症例

保険収載されたソマトスタチン受容体シンチグラフィ(SRS)は骨転移や肝転移の存在診断に有用である(図2)。ただし、NET G2やNET G3、またNEC症例では腫瘍でのソマトスタチン受容体発現が減弱することが知られており、そのようなケースではFDG-PETが遠隔転移の検出に有用となる。

2) 小型非機能性膵NETの取扱い

腹部エコーを用いた検診や他疾患のフォロー中に、偶然小型のNETが発見された場合、どのように扱うべきかがトピックスとなっている。この点に関し、小型かつ無症状のNETは「長期経過観察しても進行を認めないため治療する必要なし」とする立場と、「発見次第切除すべき」とする両極端の主張が存在する。早期治療の必要性を強調する根拠は、10mm未満の非機能性膵NETであっても一定の頻度でリンパ節転移が認められるという従来の報告にあるが、少なくともわが国の実臨床での経験とはかけ離れている印象がある。最近の欧米のガイドラインやエキスパートのコメントでも、10mm以上で非機能性かつ画像上転移浸潤の疑いのないものは、経過観察可能とするものが多い。ただし、一部のガイドラインではNET G1であることを経過観察可能とする条件としているものもあり、生検を必須とするのかどうかは議論のあるところである。JNETSのガイドラインは原則として全例を切除の対象としているが³⁾、本文中に経過観察可能例に関する言及がある。一方、20mmを超える膵NETが切除適応であることはすべての臨床医の間ではほぼ異論のないとこ

ろであるが、腫瘍径10mmから20mmまでがグレーゾーンであり、「経過観察中15mmを超えた時点で切除を検討すべき」などの報告がみられる。

3) 遺伝性疾患に合併する膵NETに対する外科治療

MEN1症例の約60%、またVHLの約8~17%に膵・消化管NETを合併するとされている。また、全膵NETの4~10%は背景にMEN1を有するとされている。これらMEN1やVHLを背景として発生する膵NETは、①若年発症である、②同時性多発、異時性多発いずれも多い、③小型の病変が多い、などの特徴がある。また、多発病変の中で、機能性腫瘍と非機能性腫瘍が混在することもある。そのため、選択的動脈内カルシウム注入試験(SASI test)などを用いて機能性NETの局在診断を行うことが有用であり、機能性NETおよび大型(通常2cm以上)の非機能性NET、さらに増殖速度の早い結節を選択して切除する方針が採られることが多い。切除は根治性を重視することはもちろんであるが、若年症例が多いことも考慮し、膵全摘は避け、機能をできるかぎり温存することが推奨される。

4) 限局型、局所進行型膵NECに対する外科治療

膵NECが遠隔転移を有さない状況で発見された場合に、切除の意義があるかどうかに関するエビデンスは少ない。NCCNのガイドラインをみても、さまざまな治療が並列に示されているのみである。前述の米国SEER databaseの結果では、局所に限局した膵NECの5年生存率は46.5%、局所進行例で27.6%であった⁶⁾。NECに対する有効な薬物治療が開発されていない現状

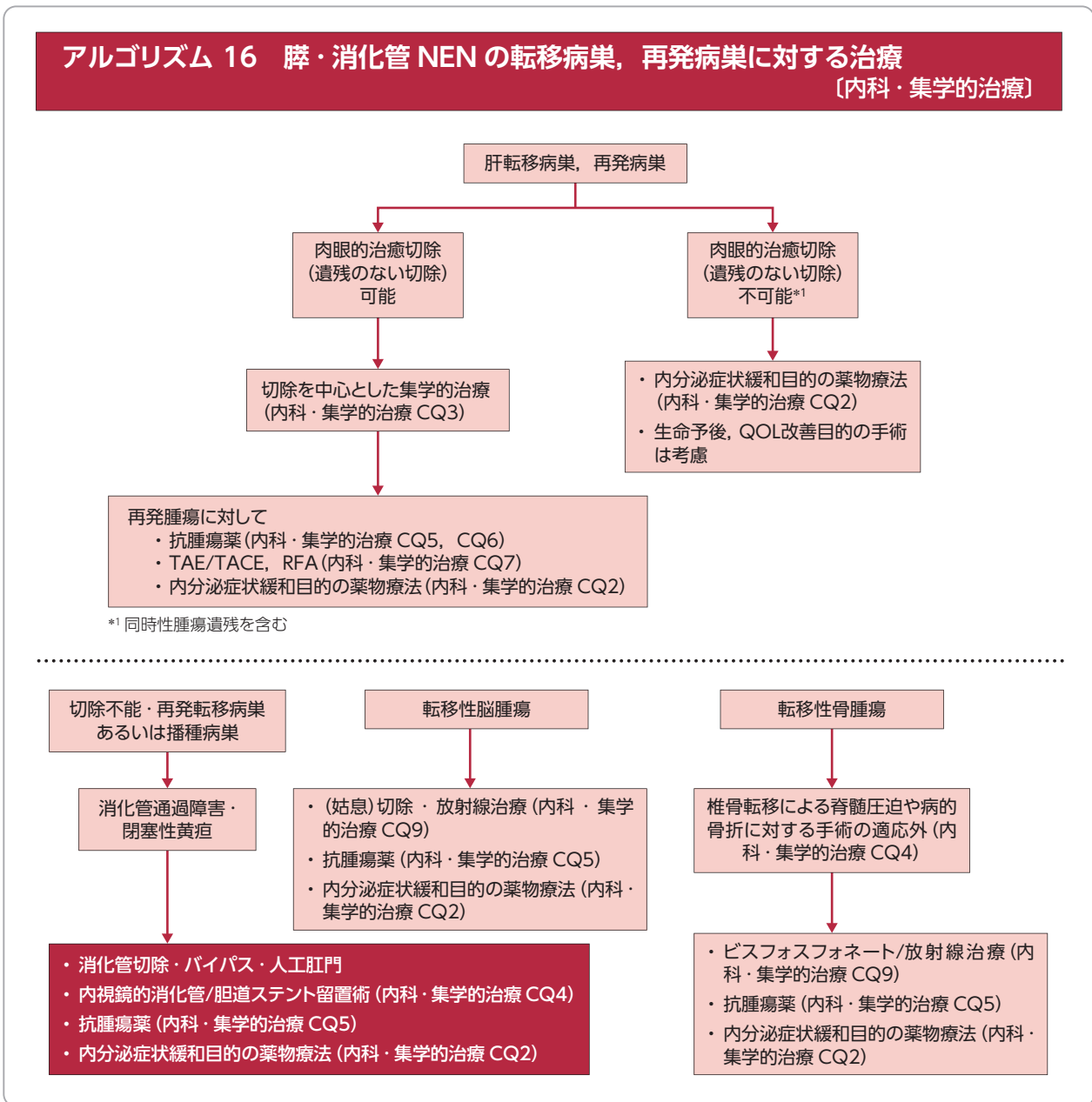


図3 日本神経内分泌腫瘍研究会(JNETS)の診療ガイドラインに基づくNET遠隔転移治療アルゴリズム
膵・消化管神経内分泌腫瘍(NEN)診療ガイドライン 2019年 第2版. 金原出版, 東京, 2019. より引用

を考慮すると、一部の症例では切除の意義はあるとみるべきと思われる。ただし、NET G3とNECを一緒に解析している報告も多いことから、結果の解釈には注意が必要で、さらなる詳細な検討が必要である。

④ 遠隔転移陽性(distant)NEN, とくにNEN肝転移に対する外科治療とその成績

肝転移の有無は非常に強い予後因子となることから、NEN肝転移の制御は予後改善のための最重要ポイントである。NEC肝転移に対する切除の意義は乏しいと考えられているが(後述)、NET肝転移に対しては従来積極的な肝切除が試みられ、切除による予後延長効果が報告されてきた。一方、NETに対する薬物療法

が近年飛躍的に進歩したことから、切除不能肝転移を有するNET症例の薬物治療後の予後も大幅に改善している。このような現状をふまえ、遠隔転移を有する膵NETに対する外科的介入の意義を再検討する時期にきている。

1) 遠隔転移陽性膵NETに対する外科治療

現状では、遠隔転移陽性の膵NETは、集学的治療の対象であると考えられている。その中で、転移巣を含めすべての病変が切除可能と考えられる場合は、「外科切除を中心とした集学的治療」が推奨されている(図3)。ENETSはNET肝転移を病巣の分布からsimple pattern, complex pattern, diffuse patternに分類し、simple patternおよびcomplex patternの一部を外科切除の対象としているが、その割合はNET肝転

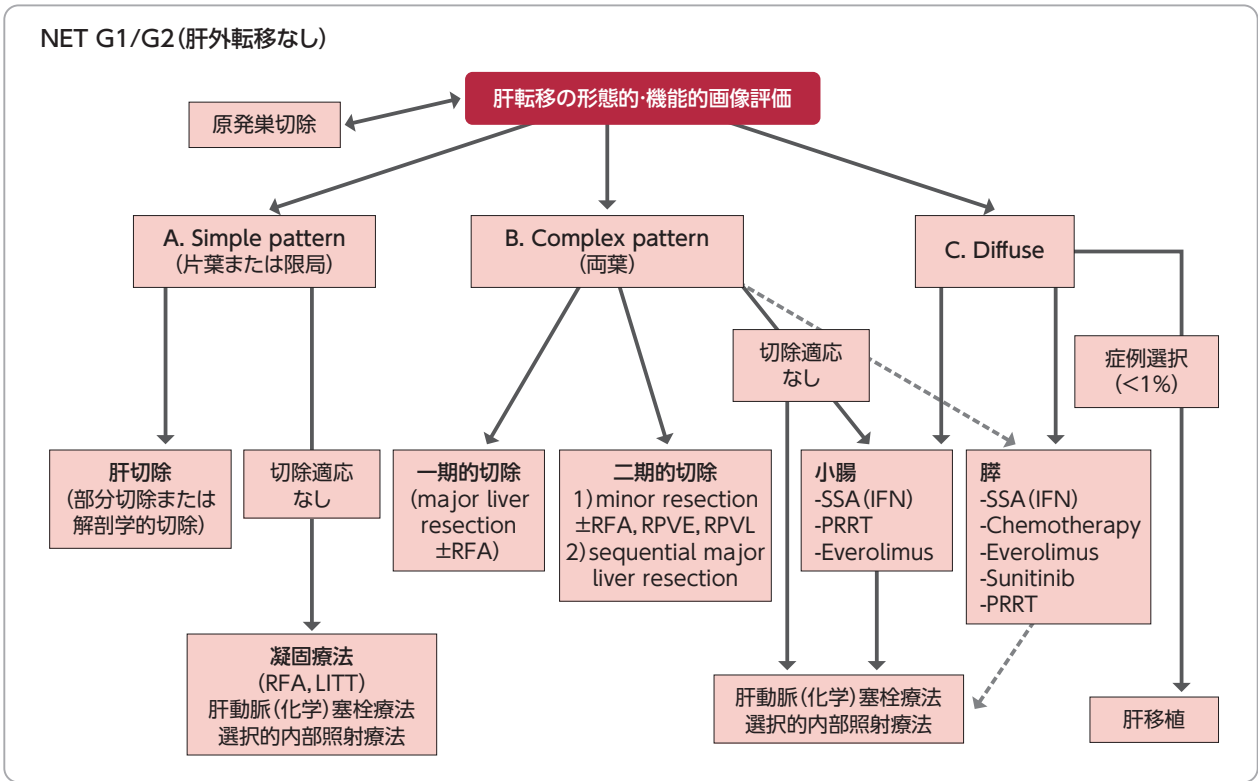


図4 欧州神経内分泌腫瘍学会(ENETS)ガイドラインに基づくNET肝転移の治療アルゴリズム

Pavel M, et al : Neuroendocrinology. 2016 ; 103 : 172-185. より引用改変

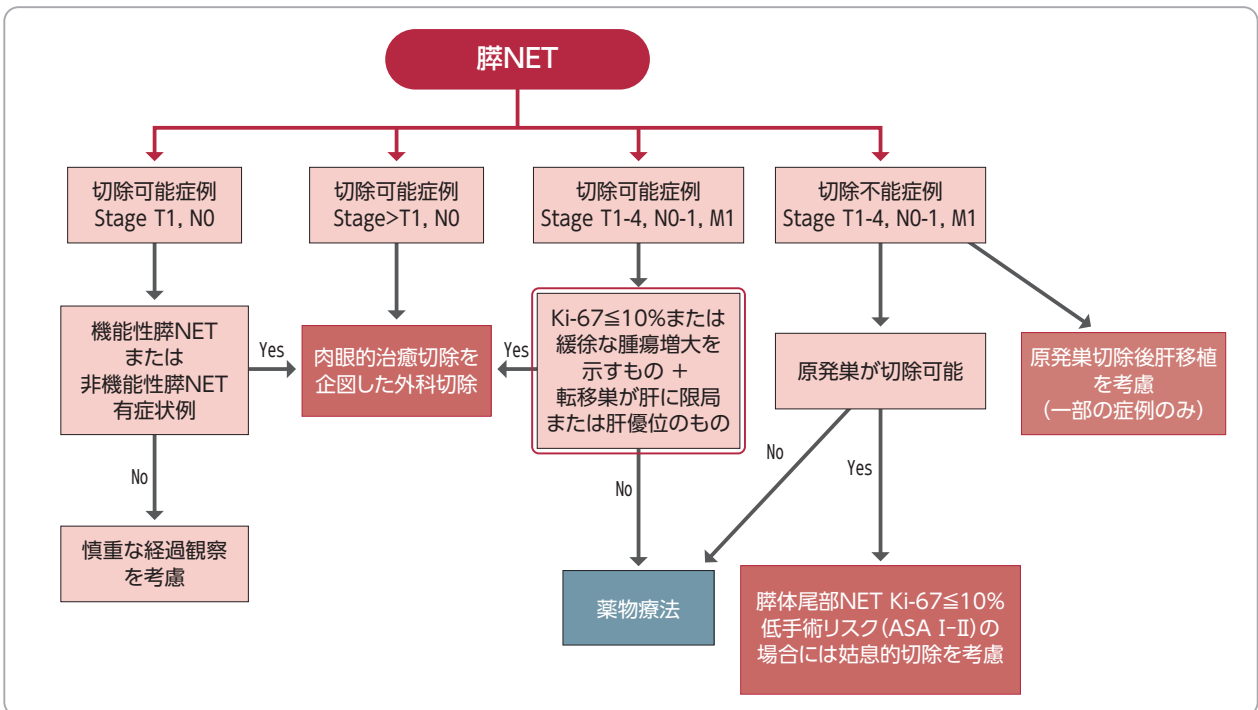


図5 欧州臨床腫瘍学会(ESMO)による膵NET治療アルゴリズム

切除可能な遠隔転移であってすべてが切除適応となっておらず、Ki-67 index 10%以下または腫瘍増殖速度が緩徐なものに切除適応が限定されており(赤枠)、その条件を満たさない場合は薬物療法が推奨されている。

Pavel M, et al : Ann Oncol. 2020 ; 31 : 844-860. より引用改変

移症例の3分の1程度であるとしている(図4)⁷⁾。肝切除治療において問題となるのは、術後高率に認められる再発であり、再発を抑制するストラテジーの構築が早急に必要である。JNETSが行ったNEN肝転移肝切除に関する後ろ向き調査の結果では、肝転移にup-front surgeryを行った場合のR0/1切除達成率は73.9%で

あったが、術後再発は83.4%に認められた。また、肝切除後5、10年生存率は70.2%、43.3%であり、欧米からの既報とほぼ同様の結果であった⁸⁾。最近では、すべてのNET肝転移に対してup-frontに外科切除を試みることに疑問を投げかける論文もみられ、最新のESMOのガイドラインでは、切除の適応はKi-67 index

10%以下、または腫瘍増殖速度が緩徐な症例に限定されている(図5)⁹⁾。

切除不能肝転移が存在する場合に、原発巣のみを切除することに意義があるかどうかは、以前から議論の対象となってきた。機能性NETの場合は、ホルモン症状の軽減を図る目的での減量手術の意義が認められている。一方、非機能性NETの場合は予後延長が目的となるが、その意義について否定的な意見、遠隔転移に対する薬物療法の効果が向上するとの意見の両者が存在するが、メタアナリシスの結果のみをみると、原発巣のみの切除であっても意義を認めるとするものが多い。

2) 遠隔転移陽性(distant)膵NECに対する外科治療

これまで、遠隔転移を有する膵NECに対する外科切除の意義を示すエビデンスはなく、そのため推奨もなされていないのが現状である。前WHO分類におけるhigh grade(G3)を対象として、肝転移に対する切除の意義を強調する論文もみられるが、先述の通り、これらはNET G3をも含んだ解析であり、結果の解釈には注意を要する。

5) 今後の展望

1) NENに対する補助療法

NEN切除後の補助療法に関するエビデンスは存在しないことから、現行のガイドラインにおいても推奨はなされていない。しかし、高リスク群を対象に補助療法が必要であるとする意見は多い。また、予後不良であるNEC症例、NET肝転移の切除後なども補助療法の対象となると考えられる。ただし、補助療法の実施に際し、効果の高い抗腫瘍薬を短期間投与するレジメンを検討すべきか、somatostatin analogueのような、効果はマイルドだが安全性の高い薬剤を長期投与すべきか、エキスパートの間でも議論が分かれており、今のところ、術後補助療法の効果を検証する臨床研究は進んでいないのが現状である。

2) NEN肝転移に対する肝移植

切除不能の肝転移を伴う膵NENに対して、原発巣切除および肝移植を行うことは理論的には有望な治療オ

プションと考えられるが、これまでの報告では、移植肝への腫瘍再発が多く認められること、膵切除との同時手術を行った場合の短期成績が不良であることから、移植後の成績は芳しいものではなかった。一方、イタリアのグループからは、NEN肝転移に対するミラノ基準が提唱され、適応を厳格化することにより極めて良好な長期成績が得られることが報告されており¹⁰⁾、肝移植は今後見直される可能性がある。

6) おわりに

膵NENおよびNEN肝転移に対する外科治療の現状を述べた。外科治療の有効性は歴史的には確立していると考えられるが、切除適応の明確化、再発高リスク群の選別と補助療法の開発が、当面の課題である。

▲ ビットフォール

- WHO分類の改訂に伴い、NET G3やMiNENなどの新たな概念が導入されている。とくにNEN G3を扱った論文を読む際には定義に注意する必要がある。
- 画像モダリティごとに肝転移(EOB-プリモビスト造影MRIがとくに有用)や骨転移(SRSがとくに有用)の描出能に差があり、特性に合わせて画像検査を計画する必要がある。NET G3やNECではFDG-PETが有用となる場合がある。

●参考文献

- 1) Masui T, et al: BMC Cancer. 2020; 20:1104.
- 2) Rindi G, et al: Endocr Pathol. 2022; 33: 115-154.
- 3) 日本神経内分泌腫瘍研究会(JNETS)膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン第2版作成委員会編:膵・神経内分泌腫瘍(NEN)診療ガイドライン2019年 第2版. 金原出版, 東京, 2019.
- 4) Dasari A, et al: JAMA Oncol. 2017; 3: 1335-1342.
- 5) Nuñez-Valdovinos B, et al: Oncologist. 2018; 23: 422-432.
- 6) Dasari A, et al: Cancer. 2018; 124: 807-815.
- 7) Pavel M, et al: Neuroendocrinology. 2016; 103: 172-185.
- 8) Aoki T, et al: J Hepatobiliary Pancreat Sci. 2021; 28: 489-497.
- 9) Pavel M, et al: Ann Oncol. 2020; 31: 844-860.
- 10) Mazzaferro V, et al: Am J Transplant. 2016; 16: 2892-2902.

表1 消化管NETの外科的治療方針

局所	病変 ^{a)}	治療 ^{b)}	備考
食道	<1cm, sm以浅, cN0	内視鏡的切除を考慮	切除範囲や治療成績のエビデンスはない
	局所進行 ^{c)}	定型的食道切除術	
胃	Rindi分類 I 型, II 型		多数病変には外科的切除, I型には幽門洞切除を検討する II型では十二指腸ガストリノーマを合併切除する
	<1cm, sm以浅, cN0	内視鏡的切除を考慮	
	局所進行 ^{c)}	幽門側胃切除, 胃全摘	
	Randi分類 III 型	幽門側胃切除, 胃全摘	
十二指腸	<1cm, sm以浅, cN0	内視鏡的切除や縮小手術を考慮	ガストリノーマを除く
	局所進行 ^{c)} , 乳頭部	臍頭十二指腸切除	
	局所進行 ^{c)} , 乳頭部以外	局在により術式選択	十二指腸部分切除, 臍温存十二指腸全切除も考慮される
小腸	根治切除可能	小腸切除術	小腸切除やリンパ節郭清の至適範囲は不明
虫垂	<2cm, リスク因子 ^{d)} なし	虫垂切除, 回盲部切除	虫垂先端や体部の腫瘍では虫垂切除が推奨される
	<2cm, リスク因子 ^{d)} あり	回盲部切除	
	2cm以上		
結腸	<1cm, sm以浅, cN0	内視鏡的切除を考慮	
	局所進行 ^{c)}	結腸切除術	
直腸	<1cm, sm以浅, cN0	経肛門的や内視鏡的切除を考慮	全直腸間膜切除が推奨される
	局所進行 ^{c)}	直腸切除術 / 直腸切断術	

a) 切除不能例には薬物療法が適応(オクトレオチド, ランレオチド, エベロリムス, ストレプトゾシン)

b) 原発切除は全て系統的リンパ節郭清を伴う

c) 本稿では腫瘍径1cm以上, 深達度sm以深, 所属リンパ節転移陽性を指す

d) 脈管侵襲, NET G2以上, 虫垂間膜への浸潤

膵・消化管神経内分泌腫瘍診療(NEN)ガイドライン 2019年 第2版. 金原出版, 東京, 2019. より引用改変

表2 消化管NECの外科的治療方針

局所	病変	外科的治療	備考
食道	Stage I-III ^{a)}	リンパ節郭清を伴う定型的食道切除術	術前または術後化学療法と放射線治療を併用する
胃	手術適応は明らかでない	リンパ節郭清を伴う根治的切除術	切除は薬物治療, 放射線治療を含めた集学的治療の一環として行う
十二指腸			
小腸			
虫垂			
結腸			
直腸			

a) 食道癌取扱い規約第11版

膵・消化管神経内分泌腫瘍診療(NEN)ガイドライン 2019年 第2版. 金原出版, 東京, 2019. より引用改変

補助療法にも使用されている¹⁾。

切除可能な食道NECに対しては, 欧米のガイドラインでは手術に加えて術前もしくは術後化学療法と放射線治療が治療選択肢として示されており^{6, 7)}, リンパ節郭清を伴う定型的食道切除術を中心とした集学的治療が展開されているが, 放射線照射法や併用化学療法についてのエビデンスは確立していない。

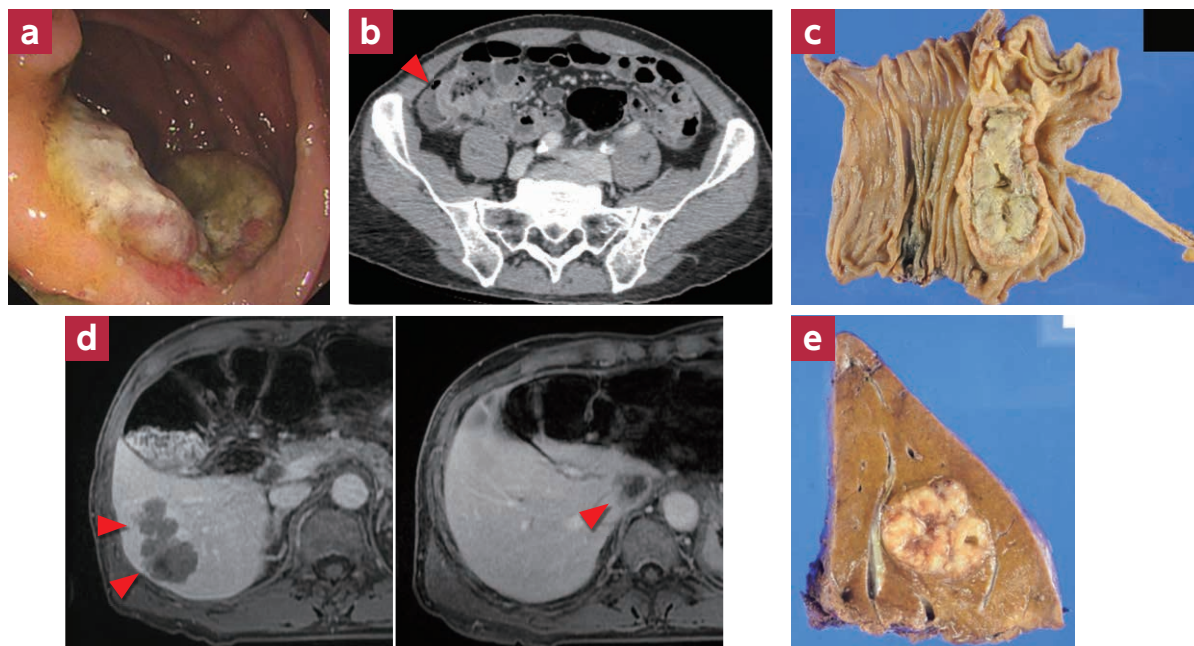
遠隔転移や再発を伴う消化管NECに対しての手術適応は明らかになっておらず, 薬物療法が推奨されている¹⁾。

腫瘍局在部位別の外科的治療方針を**表2**に示す。

③ 内視鏡下手術の選択

消化管神経内分泌腫瘍に対する腹腔鏡下もしくは口

ロボット支援下手術の有用性は明らかになっていないが, ロボット支援下内視鏡手術の保険適用拡大により, 食道, 胃, 結腸, 直腸, 膵臓の神経内分泌腫瘍に対して, ロボット支援消化管手術が実施可能となった。また, 転移性肝腫瘍に対しても手術適応があれば選択することができる。通常の消化器癌手術の安全性に関しては, 内視鏡下手術と開腹手術に差がない結果が得られていることから, 同じく系統的リンパ節郭清を伴う腫瘍切除術を行う消化管神経内分泌腫瘍においても安全に実施可能であると考えられる。しかし比較的まれな疾患であり, かつ切除可能で発見される症例も限られるため, 大規模な報告はまだない。当院でも切除可能な直腸NET症例に対してロボット支援下手術を適用し, 安全に施行できているが, 長期予後については今後も症例の集積が必要である。



a. 大腸内視鏡検査では、盲腸に半周性の2型腫瘍を認めた。
 b. CTでは、盲腸壁の肥厚を認め(矢頭)、明らかなリンパ節腫脹や遠隔転移は認めなかった。
 c. 腹腔鏡下回盲部切除術を施行し、病理学的検査ではNEC, pT3N0M0, INfB, Ly0, V1c, BD1, Pn0であった。
 d. 盲腸切除後8カ月目の造影CT検査で多発肝転移を認めた(矢頭)。
 e. 腹腔鏡下肝部分切除術を施行し、完全切除が得られた。

図3 70歳代女性、盲腸NEC症例

ており、早期再発に注意が必要と考えられた。

症例2は60歳代男性で、下痢と胃痛を主訴に受診され、大腸内視鏡で直腸S状部に中心陥凹を有する黄色調のSMT様隆起が2個隣接し、EUSでは第2-3層を主座とする10mm大の等エコー腫瘍として描出された(図2a,b,c)。組織学的検査でNET G1となり、術前病期はcT1bN0M0, cStage I (UICC 8th)と診断した。直腸切除術の過大侵襲を考慮して経肛門のマイクロサージャリーで腫瘍を切除する方針とした(図2d,e)。病理学的検査ではNET G2, Ly0, V0, HM0, VM0であり、完全切除が得られた(図2f)。経肛門的マイクロサージャリーを用いることで患者QOLを維持しつつ腫瘍を切除することができたが、術後病理結果でNET G2であり、嚴重な経過観察が必要と考えられた。

症例3は70歳代女性である。主訴は便秘で、精査にて盲腸に半周性のtype 2腫瘍を認め、組織学的検査ではpoorly adenocarcinomaの診断となった。術前病期cT3N0M0, cStage IIB (UICC 8th)に対して腹腔鏡下回盲部切除術および3群リンパ節郭清を施行した(図3a,b,c)。病理学的検査でNECの診断となり、術後8カ月目に肝転移再発を認めた。根治切除可能と判断し、腹腔鏡下肝部分切除術を施行し、完全切除を得た(図3d,e)。病理学的検査で肝腫瘍は盲腸NECの転移と診断され、その後の経過は24カ月無再発で生存中である。消

化管NECは悪性度の高い腫瘍であり、本症例のように早期に再発をきたす場合がしばしばあるため、術後の経過観察は短い間隔がよいと考えられる。

⚠️ ピットフォール

- 消化管神経内分泌腫瘍は、原発巣が10mmを超える場合は高頻度にリンパ節転移をきたすため、系統的リンパ節郭清を伴う手術を行うべきである。
- 経肛門的マイクロサージャリーにより、術後のQOLを維持しつつ安全な完全切除が行える。
- 消化管NECは、外科的治療後の再発に注意が必要であり、補助化学療法を含めた集学的治療を検討すべきである。

●参考文献

- 1) 日本神経内分泌腫瘍研究会 (JNETS) 幹・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン第2版作成委員会編・幹・神経内分泌腫瘍 (NEN) 診療ガイドライン 2019年 第2版. 金原出版, 東京, 2019.
- 2) Rindi G, et al: Gastroenterology. 1993; 104: 994-1006.
- 3) Kinoshita T, et al: Surg Endosc. 2007; 21: 970-974.
- 4) Gray KD, et al: Ann Surg Oncol. 2018; 25: 1418-1424.
- 5) Zogakis TG, et al: Ann Surg. 2003; 238: 42-48.
- 6) NCCN org: Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma / Large or Small Cell. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Neuroendocrine and Adrenal Tumors, version 1. 2019.
- 7) Garcia-Carbonero R, et al: Neuroendocrinology. 2016; 103: 186-194.

V 薬物療法 ①NET

国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科 池田 公史

ポイント

- 膵神経内分泌腫瘍は、ホルモン療法、細胞障害性抗癌剤、分子標的治療薬の使い分けは、腫瘍量と進行速度による使い分けが重要である。
- 消化管神経内分泌腫瘍は、原発巣も考慮した上で、腫瘍量と進行速度による薬剤の使い分けを検討する必要がある。

① はじめに

神経内分泌腫瘍(neuroendocrine tumor : NET)に対する治療は、膵原発(Pan)と消化管原発(GI)で治療方針が異なる(表1)。ホルモン症状を有する機能性NETに対しては、症状をコントロールする目的でソマトスタチンアナログが用いられる。腫瘍制御を目的とする場合、ソマトスタチンアナログ、分子標的治療薬、細胞障害性抗癌剤が用いられる。

② NETの薬物療法

1) 内分泌症状に対する薬物療法

ホルモン分泌症状を呈する症例に対するホルモン症状の緩和のためのソマトスタチンアナログ、ガストリノーマによる消化性潰瘍、下痢に対しての高用量のプロトンポンプ阻害剤、VIP(vasoactive intestinal peptide)オーマによる大量の下痢による脱水症状に対する大量の電解質輸液、インスリノーマに対する高濃度のブドウ糖補充、ジアゾキシドやエベロリムス、グルカゴノーマによる遊走性壊死性紅斑や倦怠感に対するアミノ酸輸液と脂肪製剤の適切な輸液、カルチノ

表1 神経内分泌腫瘍に対する薬物療法

	NET G1~3	
	膵原発	消化管原発
WHO分類	G1: G2: G3:	Ki-67<3% 核分裂像数<2 Ki-67 3~20% 核分裂像数2~20 Ki-67 >20% 核分裂像数>20
症状緩和: ソマトスタチンアナログ	オクトレオチド ランレオチド	
腫瘍制御: ソマトスタチンアナログ	ランレオチド	オクトレオチド ランレオチド
腫瘍制御: 分子標的治療薬	エベロリムス スニチニブ (スルファチニブ)	エベロリムス (スルファチニブ)
腫瘍制御: 細胞障害性抗癌剤	ストレプトゾシン (テモゾロマイド)	

()内は未承認.

イド症候群の下痢に対するロペラミドなどの止痢薬など、ホルモン症状に応じた対応が推奨される¹⁾。

2) Pan NETに対する腫瘍制御目的での薬物療法(表2)

腫瘍制御を目的とした場合のPanNETに対する薬物療法としては、ソマトスタチンアナログ、分子標的治療薬、細胞障害性抗癌剤があげられる¹⁾。

ソマトスタチンアナログとしては、ランレオチドはPanNET患者を含む消化管NETと原発不明NETの患者を対象として、プラセボコントロールの第III相試験が行われ、有意に良好な無増悪生存期間が報告されている。オクトレオチドはPanNETに対する有用性が示されていない。

分子標的治療薬としては、エベロリムスやスニチニブが承認されている。エベロリムスは、切除不能または転移性PanNETで、12カ月以内に明らかな腫瘍の増悪を認めた患者を対象として、プラセボと比較した第III相試験(RADIANT-3)において、有意に良好な無増

悪生存期間が示され、標準的治療の1つとして位置づけられている。スニチニブは、切除不能または転移性PanNETで、12カ月以内に明らかな腫瘍の増悪を認めた患者を対象に、プラセボと比較した第III相試験が行われ、有意に良好な無増悪生存期間示され、標準的治療の1つとして位置づけられている。

細胞障害性抗癌剤として、ストレプトゾシン(STZ)が保険で承認されている。1992年に行われたSTZ+5-FUとSTZ+ドキシソルピシン(DOX)とクロロゾトシン単剤を比較したランダム化比較試験の結果、STZ+DOXが有意に良好な奏効割合と生存期間が得られたことに基づき、ESMOガイドライン²⁾でも推奨されている。

3) PanNETに対する薬物療法の使い分け

ソマトスタチンアナログは、単剤で用いる場合、病勢進行が穏やかで腫瘍量の多くない症例に対する病勢制御目的の使用がよい適応と考えられる。細胞障害性

表2 神経内分泌腫瘍に対する薬物療法の主な治療成績

	対象	症例数	奏功割合	無増悪生存期間 /無増悪期間	ハザード比 (95%CI)	生存期間	ハザード比 (95%CI)	著者
					p-value		p-value	
PanNET								
ランレオチド	GI&PanNET	101	—	NR	0.47 (0.30-0.73)	—	—	Caplin ME 2014
プラセボ		103	—	18.0カ月	—	—		
エベロリムス	PanNET	207	5%	11.0カ月	0.35 (0.27-0.45)	NR	1.05 (0.71-1.55)	Yao JC 2011
プラセボ		203	2%	4.6カ月	<0.001	NR	0.59	
スニチニブ	PanNET	86	9.3%	11.4カ月	0.42 (0.26-0.66)	82.6% (6カ月)	0.41 (0.19-0.89)	Raymond E 2011
プラセボ		85	0%	5.5カ月	<0.001	85.2% (6カ月)	0.002	
STZ+DOX	PanNET	38	69%	20カ月	—	2.2年	—	Moertel CG 1992
STZ+5-FU		34	45%	6.9カ月	<0.001	1.5年	<0.004	
クロロゾトシン		33	30%	—	<0.001	1.4年	<0.03	
GI-NET								
オクトレオチド	中腸NET	42	2.3%	14.3カ月	0.34 (0.20-0.59)	—	—	Rinke A 2009
プラセボ		43	2.3%	6.0カ月	0.00072	—	—	
ランレオチド	GI&PanNET	101	—	NR	0.47 (0.30-0.73)	—	—	Caplin ME 2014
プラセボ		103	—	18.0カ月	—	—		
エベロリムス	GI, 肺, 原発不明-NET	205	2%	11.0カ月	0.48 (0.35-0.67)	—	—	Yao JC 2015
プラセボ		97	1%	3.9カ月	<0.00001	—	—	
STZ+5-FU	GI-NET	88	16.0%	4.5カ月	ND	24.3カ月	—	Sun W 2005
5-FU+DOX		88	15.9%	5.3カ月	0.17	15.7カ月	0.0267	

PanNET: 膵神経内分泌腫瘍, GI-NET: 消化管神経内分泌腫瘍, STZ: ストレプトゾシン, 5FU: 5-フルオロウラシル, DOX: ドキシソルピシン, NR: not reached, ND: no data, —: データなし

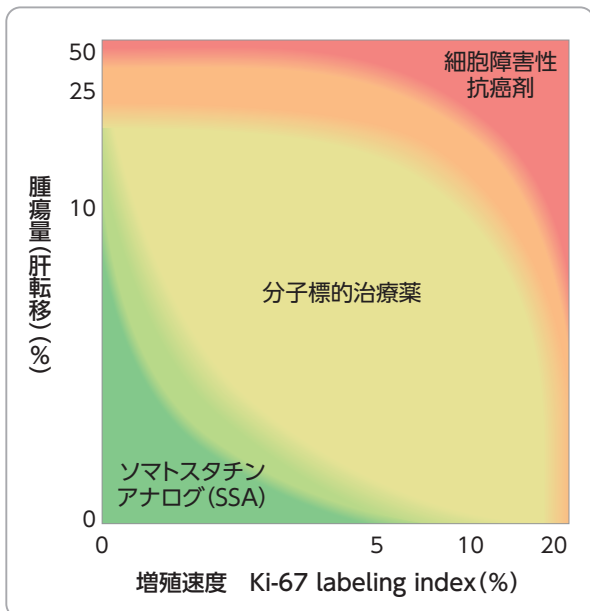


図1 膵NETに対する初回薬物療法の選択MAP
Ikeda M, et al : Pancreatology. 2020 ; 20 : 944-950. より改変

抗癌剤は、腫瘍縮小効果が高いことが特徴であり、腫瘍量が多く、腫瘍の進行が速い例にしばしば用いられている。一方、分子標的治療薬は、ソマトスタチンアナログや細胞障害性抗癌剤の対象とならない中間的な立ち位置の腫瘍によく用いられ、腫瘍量が少ないが進行が速い症例、腫瘍量が多いが進行が緩徐である症例、腫瘍量も進行度も中間的な腫瘍がよい適応と考えられる。これらの結果を踏まえ、PanNETに対する治療選択MAPが発表された(図1)³⁾。この治療選択MAPは薬物療法の治療選択の一助となる。

4) GI-NETに対する腫瘍制御目的での薬物療法(表2)

GI-NETに対しても、腫瘍制御を目的とした場合の薬物療法としては、ソマトスタチンアナログ、分子標的治療薬、細胞障害性抗癌剤が用いられる¹⁾。

ソマトスタチンアナログであるオクトレオチドは切除不能の高分化型中腸NETを対象として、プラセボと比較したランダム化比較試験で有意に良好な無増悪生存期間が示された。ランレオチドは、膵、消化管、原発不明NETに対して、無増悪生存期間の有意な延長を示した。

分子標的治療薬であるエベロリムスは、GI-NETを含む全NET (PanNETは除外) を対象としてプラセボと比較したランダム化比較試験 (RADIANT-4) が行われ、有意に良好な無増悪生存期間が報告された。

細胞障害性抗癌剤であるSTZは、STZ+5-FUとDOX+5-FUを比較したランダム化比較試験が2005年に報告され、STZ+5-FU群で有意な延命効果が示された。ただし、GI-NETに対しては、奏効割合は高くなく、

NCCNガイドラインでは細胞障害性抗癌剤は他の治療選択肢がない場合に考慮すると記載があり、ESMOガイドライン²⁾では、膵以外のNETにおいては推奨しておらず、GI-NETに対する細胞障害性抗癌剤の位置づけは懐疑的である。

5) 消化管NETに対する薬物療法の使い分け

GI-NETに対する薬物療法は、ソマトスタチンアナログと分子標的治療薬が中心で、細胞障害性抗癌剤は両治療が有効でない場合の選択肢の位置づけになる。また、腫瘍量が少なく進行が緩徐な場合はソマトスタチンアナログを、それ以外が分子標的治療薬となるが、進行が緩やかな回腸NETではソマトスタチンアナログが中心となり、進行の速い直腸NETでは分子標的治療薬をより積極的に検討することが必要である。このように原発臓器によって、薬物療法を選択することも必要である。

③ おわりに

NETは希少疾患であるが、さまざまな薬物療法が使用可能である。これらの薬剤の特性を理解したうえで、患者に適切な治療を提供することが重要である。

⚠️ ピットフォール

- 腫瘍制御目的に用いられるランレオチドはPanNET、GI-NETともに保険適用であるが、オクトレオチドはGI-NETにのみ保険適用となっている
- 分子標的治療薬であるエベロリムスはPanNET、GI-NETともに保険適用であるが、スニチニブはPanNETにのみ保険適用となっている。
- 細胞障害性抗癌剤はPanNETでは有効であり、一次治療から用いられるが、GI-NETでは他剤無効例の代替治療の位置づけである。
- 薬物療法以外にも、切除やラジオ波焼灼術、肝動脈塞栓術などの局所療法、ルテチウムオキシドトレオチドなどの放射線内用療法についても理解した上で、治療選択を行うことが重要である。

●参考文献

- 1) 日本神経内分泌腫瘍研究会 (JNETS) 膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン第2版作成委員会編:膵・神経内分泌腫瘍 (NEN) 診療ガイドライン2019年 第2版. 金原出版, 東京, 2019.
- 2) Pavel M, et al: Ann Oncol. 2020 ; 31 : 844-860.
- 3) Ikeda M, et al : Pancreatology. 2020 ; 20 : 944-950.

V 薬物療法 ②NEC

国立がん研究センター中央病院 肝胆膵内科 / 希少がんセンター 森實 千種

ポイント

- NECの薬物療法は、プラチナ系薬剤を含むレジメン(EP療法, IP療法)が標準である。
- NECの診断においてはKi-67指数の評価を含む病理組織学的診断が重要である。
- 増殖が速く積極的治療が実施できる期間も限られており診断, 治療の流れを速やかに進める必要がある。

① 神経内分泌癌とは

NEC

現在の神経内分泌腫瘍(neuroendocrine tumor : NET)/神経内分泌癌(neuroendocrine carcinoma : NEC)に関する分類は、2019年のWHO Classification of Tumours (Digestive System Tumours) 第5版(WHO2019年分類)¹⁾が広く用いられている(表1)。同分類では形態学的にまず高分化型(NET)と低分化型(NEC)に分類し、NETをKi-67指数や核分裂像の数でNET G1/G2/G3に分類する。以前のWHO Classification of Tumours of the Digestive System 第4版(WHO2010年分類)では、Ki-67指数のみでNET G1/NET G2/NECに分類されてきた²⁾。そのため、WHO2010年分類のNECには分化度が高い腫瘍、つま

りWHO2019年分類でいうNET G3も含まれることになる。

本稿ではWHO2019年分類に則り、低分化型のみをさす疾患群としてNECを定義づけて、薬物療法について論ずる。NECは、NENの6~7%の希少がんで、増殖活性が高い予後不良な疾患群で、発見時に切除不能な場合が多く、切除不能または切除後再発例については化学療法で加療される。

② NECの薬物療法

NEC

NECの病理組織学的形態や臨床像において、小細胞肺癌との類似性が指摘されており、化学療法のレジメン等もそれに準じて選択されてきた。進展型小細胞肺

表1 WHO2019年分類

Classification/grade	Differentiation	Grade	Mitotic index	Ki-67 index
NET G1	Well differentiated	Low	<2	<3%
NET G2		Intermediate	2~20	3~20%
NET G3		High	>20	>20%
NEC, small cell type(SCNEC) NEC, large cell type (LCNEC)	Poorly differentiated	High	>20%	>20%
MiNEN	Well or poorly differentiated	Variable	Variable	Variable

癌の標準的化学療法は長らくシスプラチン+エトポシド併用療法 (EP療法), シスプラチン+イリノテカン併用療法 (IP療法) であった。また, カルボプラチン+エトポシド併用療法 (EC療法) も広く行われてきた (現在はプラチナ系薬剤+エトポシドに対してPD-L1の上乗せ効果が示されている)。そのため, 切除不能進行NECにおいても, EP療法, IP療法, EC療法が広く用いられてきた。

大規模な後ろ向き観察研究としては北欧³⁾と日本⁴⁾で行われた多施設共同観察研究があるが, NECに対して前向き試験で示された最適な治療レジメンが不明であった。これらの背景から消化器原発の進行NECに対しEP療法とIP療法の治療成績を比較するランダム化比較第Ⅲ相試験 (JCOG1213試験) が実施された⁵⁾。この試験の主な適格規準は, 病理学的または細胞学的に確定診断された化学療法未施行の消化管・肝胆膵原発の切除不能・再発NEC (WHO2010年分類: つまりNET G3も登録可能), ECOG PSが0-1, 年齢20~75歳, プラチナ製剤の投与歴なし, などである。170人の患者 (うちNET G3患者は5人) が登録された。

主要評価項目として全生存期間が評価され, EP療法群/IP療法群の生存期間中央値はそれぞれ12.5カ月/10.9カ月で, ハザード比1.04:90%信頼区間: 0.79~1.37, p値=0.80で両群間に有意差は認められなかった

(表2)。この結果は, EP療法とIP療法に少なくとも大きな差はないと解釈できる (非劣性や同等性を証明した研究ではない)。副次評価項目である無増悪生存期間や奏効割合についても有意な差はみられなかった (表2)。

主なGrade 3-4の有害事象はEP療法群で好中球数減少91.5%, 白血球減少61.0%, 発熱性好中球減少症 (febrile neutropenia: FN) 26.8%, 貧血25.6%, IP療法群で好中球数減少53.7%, 白血球減少30.5%, FN 12.2%, 貧血17.1%だった (表3)。

本試験では研究開始時点ではG-CSFの一次予防的投与を推奨していなかったが, 試験実施中にEP療法群のFNの頻度が高いことが判明し, 対策について議論され, EP療法群においてG-CSFの一次予防的投与を推奨することとした。事後的な検討ではG-CSFの一次予防投与によりFN発生頻度は軽減されていた。

③ NECの2次治療

2次化学療法についても, 進展型小細胞肺癌に準ずるという立場で考えた場合は, アムルビシンやノギテカンが選択肢にあがる。NECの日常診療では2次化学療法以降については臨床の現場ではアムルビシン, イリノテカンなどが選択されているが, 概して治療成績は不良である。また, ENETSガイドライン⁶⁾ではオキザリ

表2 JCOG1213試験の結果

	EP療法群 N=84	IP療法群 N=86	
1年生存割合	52.1%	41.8%	ハザード比 [90% CI]: 1.04 [0.79-1.37] 両側P値: 0.80
生存期間中央値	12.5 カ月	10.9 カ月	
1年無増悪生存割合	14.3%	15.1%	ハザード比 [95% CI]: 1.06 [0.78-1.45]
無増悪生存期間中央値	5.6 カ月	5.1 カ月	
測定可能病変を有する例のみ 奏効割合 [95% CI]	N=77 54.5% [42.8-65.9]	N=80 52.5% [41.0-63.8]	

表3 JCOG1213試験 有害事象 (CTCAE v4.03)

	EP療法群 N=82		IP療法群 N=82	
	All Grade (%)	G3-4 (%)	All Grade (%)	G3-4 (%)
白血球減少	82.9	61.0	74.4	30.5
好中球数減少	93.9	91.5	73.2	53.7
貧血	90.2	25.6	85.4	17.1
血小板減少	89.0	12.2	54.9	3.7
発熱性好中球減少症	26.8	26.8	12.2	12.2
胆道感染	2.4	2.4	6.1	6.1
食欲不振	85.4	13.4	73.2	15.9
悪心	69.5	4.9	50.0	7.3
下痢	23.2	1.2	47.6	6.1
疲労	70.7	11.0	63.4	8.5
AST(GOT) ↑	59.8	6.1	65.9	3.7
ALT(GPT) ↑	59.8	13.4	58.5	9.8
低ナトリウム血症	67.1	13.4	68.3	8.5
低カリウム血症	23.2	6.1	29.3	4.9

プラチンベースやイリノテカンベースの化学療法が提示されている。いずれにせよ、NECの2次化学療法については十分なエビデンスはなく、2次化学療法自体の意義も定まっていない。

④ 最後に

NECの進行例に対する1次化学療法としてはEP療法、IP療法がJCOG1213試験で評価され、両レジメンに大きな差はないことが示された。今後の診療においても標準レジメンとして考えられる。希少疾患ゆえに臨床情報は少なく、2次化学療法も含め、情報は極めて少ないのが現状で、臨床試験によるエビデンスの構築が望まれる。

⚠️ ピットフォール

- NECと混同されやすい病態にNET G3があるが、こちらはプラチナレジメンの効果が低く、NETの治療を検討するのが一般的である。
- EP/ECレジメンは一般的に消化器癌で実施されるレジメンと比べて骨髄抑制が強めに出がちである。感染対策やG-CSF予防投与を検討する。

●参考文献

- 1) WHO Classification of Tumours Editorial Board : Digestive System Tumours WHO Classification of Tumours, 5th Edition, Volume 1, 2019. IARC publications, France, 2019.
- 2) Bosman FT, et al: WHO Classification of Tumours of the Digestive System (World Health Organization Classification of Tumours) 4th Ed. 2010; IARC publications, France, 2010.
- 3) Sorbye H, et al: Ann Oncol. 2013; 24: 152-160.
- 4) Yamaguchi T, et al: J Clin Oncol. 2012; 30 (suppl 4) : 274.
- 5) Morizane C, et al: JAMA Oncol. 2022; 8: 1447-1455.
- 6) Garcia-Carbonero R, et al: Neuroendocrinology. 2016; 103: 186-94.

おわりに

難治癌シリーズも、膵癌、胆道癌、食道癌に引き続き第4弾として、神経内分泌腫瘍(NEN NEC)を取り上げることにいたしました。本疾患を取り上げた理由は、罹患率は比較的低い疾患ですが臓器横断的な悪性腫瘍であり、食道、胃、小腸、大腸、膵臓、胆道など、消化器が原発であることが多く、消化器病専門医が接する機会が多いだろう、と考えたからです。

本腫瘍は低悪性度であることが多く、いわゆる“がん(腺癌)”とは異なり進行は緩徐で急速に進行することはあまりありません。ですが、リンパ節転移や肝転移、肺転移、骨転移を起こし徐々に生命を脅かす腫瘍でもあります。

神経内分泌腫瘍は、画像診断においてはオクトレオチドスキャンが行われるようになり、全身検査が容易となりました。また薬物療法においては、殺細胞効果を有する薬剤のみならず、さまざまな分子標的薬が登場し、多彩な治療法を選択する時代になりました。さらに2021年には、PRRT(ペプチド受容体核医学内用療法)がわが国でも保険適用となり、その腫瘍特異的な効果により、多くの患者さんの生命を救うことが可能となっています。このように近年、診断法と治療法が大きく進歩した腫瘍として、今回難治癌シリーズに取り上げることにいたしました。

本難治癌シリーズですが、約3万5千人の会員を有する日本消化器病学会員に、自分の非専門領域の難治癌の基礎的知識をもってもらうことで、一人でも多くの患者さんの命を救うことができないか、ということで開始された企画です。自分の専門ではない分野の診療ガイドラインや癌取扱い規約を購入し精読することは、費用と時間がかかるため日常診療で忙しい会員の皆様にとって困難なことと思います。本シリーズは各種難治癌の診断と治療の要点を簡潔にまとめ、約60ページの小冊子とし、学会員に無料で公開することで、診療の合間に軽い気持ちで読んでもらうことを企図しています。その結果、早期で見つかる患者、より適切な治療を受ける患者が増えれば存外の喜びがあります。私も今回で理事および本委員会の委員長を退任しますが、今後ともこの難治癌シリーズをどうぞよろしくお願いいたします。

消化器難治癌シリーズー 神経内分泌腫瘍 (NET NEC)

2023 年 2 月 25 日

発行： 一般財団法人日本消化器病学会

編集： 日本消化器病学会 難治癌対策委員会 [神経内分泌腫瘍 (NET NEC)]

担当委員： 海野 倫明

委員： 石原 立

上野 誠

加藤 健

菅野 敦

小松 嘉人

竹内 裕也

寺島 雅典

脇岡 範

制作協力： 株式会社 協和企画

