トピックス

Ⅷ. 膵内分泌腫瘍

井上 達秀

要 旨

膵に発生する神経内分泌細胞は、産生するホルモンによる特異的な症状の有無により、機能性と非機能性に分類される。膵NETの悪性度はインスリノーマでは10%であるが、他の膵NETでは50%以上と非常に高く、診断時に転移を認めることが多い。多発性であり、小さな腫瘍の場合は局在診断にSASIテスト、SRSなどが有用である。治療は、病理組織学的検査に基づいて外科的切除、抗腫瘍薬である分子標的薬の投与がなされる。

〔日内会誌 103：908～915, 2014〕

Key words インスリノーマ, ガストリノーマ, グルカゴノーマ, VIPオーマ

神経内分泌腫瘍(neuroendocrine tumor：以下NET)は、神経内分泌細胞(マーカーは、クロモグラニンA, シナプトフィジン)に由来する腫瘍である。神経内分泌細胞は内分泌臓器のみでなく全身に分布する。膵のほか下垂体、甲状腺、上皮小体、副腎、消化管、胸腺、肺などに存在しNETを発生する。

膵に発生するNETは、比較的稀な腫瘍であり、一般の臨床医にとってなじみが薄く、的確な診断、治療が遅れるという診療上の課題がある。また、最近のNETの疾患概念の変遷が一般医家に十分認知されていないのも問題である。

NETは当初“カルチノイド”と名付けられ良性腫瘍と考えられていたが、現在では悪性腫瘍(転移能を有する)と認識されている。NETの臨床病理学的研究によりNETの悪性度の多様性が認識され、2000年のWHO(World Health Organization)病理組織学的分類の改定では、カルチノ

イドという名称がなくなり、分化度を基軸とした分類(表1)が作成された¹⁾。さらに、最新の2010年版では、臨床的経過と最も相関するとされる核分裂数とKi67指数という腫瘍細胞の増殖動態を反映する指標を用いたgrade分類に基づく病理組織学的分類(表1)が作成されて¹⁾、現在に至っている。NET患者の治療においては、この病理組織学的検査に基づいて治療することが極めて重要である。

膵NET患者の早期発見、最新の知識に基づく的確な診療がなされることを願って、我が国で膵・消化管神経内分泌腫瘍(NET)診療ガイドライン第1版²⁾が作成委員会から2013年11月に発表された。その後すぐ、国際的ガイドラインであるNCCN(National Comprehensive Cancer Network)ガイドラインversion 1.2014³⁾が発表となった。これらを参照して診療してほしいが、ここに要点を記載する。

静岡県立総合病院

Endocrine Diseases : Progress in Diagnosis and Treatments. Topics : VIII. Diagnosis and treatment of pancreatic neuroendocrine tumors.

Tatsuhide Inoue : Shizuoka General Hospital, Japan.

表 1. 神経内分泌腫瘍WHO分類の変遷と新規grading

2000 年 WHO分類	2010 年 WHO分類
1. Well-differentiated endocrine tumor (WDET) ^a 高分化型内分泌腫瘍	1. Neuroendocrine tumor : NET G1 (carcinoid) ^b 神経内分泌腫瘍 G1
2. Well-differentiated endocrine carcinoma (WDEC) ^a 高分化型内分泌癌	2. Neuroendocrine tumor : NET G2 ^b 神経内分泌腫瘍 G2
3. Poorly differentiated endocrine carcinoma/small cell carcinoma (PDEC) 低分化型内分泌癌	3. Neuroendocrine carcinoma : NEC (large cell or small cell type) ^{b, c} 神経内分泌癌 (大細胞癌あるいは小細胞癌)
4. Mixed exocrine-endocrine carcinoma (MEEC) 複合型内分泌-外分泌癌	4. Mixed adenoneuroendocrine carcinoma (MANEC) 複合型腺神経内分泌癌
5. Tumour-like lesions (TLL) 腫瘍様病変	5. Hyperplastic and preneoplastic lesions 過形成, 前腫瘍病変

2010 年 WHO分類	Grading		
	Grade	核分裂像数 (/10 HPF ^d)	Ki-67 指数 ^e (%)
NET G1	G1	<2	≤2%
NET G2	G2	2 ~ 20	3 ~ 20%
NEC	G3	>20	>20%

G : grade, NEC : neuroendocrine carcinoma, NET : neuroendocrine tumor, HPF : high performance field

^aWDETとWDECの相違はWHO2000分類に従い定義された。G2 NETはWHO2000のWDECに必ずしも一致しない。

^bカッコ内はInternational Classification of Diseases for Oncology (ICD-O) のコード

^cNETは高分化型と定義されるため、このカテゴリーで使用されてきた“NET G3”という表現は推奨されない。

^d核分裂数：少なくとも高倍視野 (2 mm²) を 50 視野以上検討し、10 視野当たりの核分裂像数を計測

^eKi-67 指数：最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 (%)

膵NETは機能性の場合と非機能性の場合で発見の契機や発見時の状態が異なる。機能性の場合には特異的な症状から診断されることが多く、比較的小さな腫瘍で見つかることもあるが、その場合腫瘍の局在が見つけにくい。中腸由来NETによるカルチノイド症候群のように、肝転移を起こして初めて症状が出現する場合もある。一方、非機能性の場合には特異的な症状なく進行することが多く、大きくなった後や遠隔転移後に発見されることが多く、重大な問題となることが多い。この場合の非特異的な症状として腹部膨満感、腹痛、イレウス症状が見られることがあるが、画像診断で偶然発見されることがある。

1. 機能性および非機能性NETの診断と局在診断 (表 2)⁴⁾

1) インスリノーマ

薬剤性や二次性でない低血糖で、低血糖にもかかわらず高インスリン血症を認めた場合に本症が疑われる。女性に多くみられ、好発年齢は60歳代である。80%は単発の良性腫瘍で、11%が多発の良性腫瘍、6%が単発の悪性腫瘍、残りが多発性の悪性腫瘍と膵島過形成である。転移は約10%に認める。多発性内分泌腫瘍症1型 (multiple endocrine neoplasia type 1 : MEN1) におけるインスリノーマは常染色体優性遺伝であり、MEN1の10%に合併し、多くは多発性でガストリノーマに次いで多い。

トピックス

表 2. 膵神経内分泌腫瘍症候群

	腫瘍	分泌される生理活性ペプチド	発生率 (発生/100万人/年)	発生部位	悪性 (%)	MEN1 に合併 する率 (%)	MEN1 を発症 する率 (%)	主な症状
I. 機能性症候群	インスリノーマ	インスリン	1～2	膵臓 (>99%)	<10	4～5	21	低血糖 (100%)
	Zollinger-Ellison症候群 (ガストリノーマ)	ガストリン	0.5～1.5	十二指腸 70% 膵臓 25% その他 5%	60～90	20～25	54	腹痛 (79～100%) 下痢 (30～75%) 逆流性食道炎 (31～56%)
	VIPoma (Verner-Morrison症候群, 膵性コレラ, WDHA症候群)	VIP	0.05～0.2	膵臓 90% その他 (神経, 副腎, 神経節周囲) 10%	40～70	6	17	下痢 (90～100%) 低K血症 (80～100%) 脱水 (83%)
	グルカゴノーマ	グルカゴン	0.01～0.1	膵臓 (100%)	50～80	1～20	3	壊死性遊走性紅斑 (67～90%) 耐糖能障害 (38～87%) 体重減少 (66～96%)
	ソマトスタチノーマ	ソマトスタチン	まれ	膵臓 55% 十二指腸/空腸 44%	>70	45	記載なし	糖尿病 (63～90%) 胆石症 (65～90%) 下痢 (35～90%)
II. 非機能性症候群	PPoma/非機能性腫瘍	なし	1～2	膵臓 (100%)	>60	18～44	80～100	腹部膨満感 (頻度不明) 腹痛 (頻度不明)

(1) 症状

空腹時の低血糖発作が主要な症状である。食後の低血糖のこともある。自律神経症状(発汗, 空腹感, 虚脱, 震え, 嘔気, 不安感, 動悸), 中枢神経症状(複視, 物がかすんで見える, 混迷, 異常行動, 健忘)が見られる。自律神経障害がある場合や, 低血糖発作を繰り返す場合は自律神経症状を欠くことがある。また, 非典型的症状(痙攣発作, 認知症など)が初発症状のことがある。

(2) 診断

低血糖の鑑別診断を低血糖の診断のフローチャート(図)を参照して行う。Whippleの3徴, ①低血糖に合致する症状があり, ②症状がある時の血糖値が低く, ③血糖上昇処置により症状が改善することを確認する。血糖値に比べ高インスリン血症を呈するのが特徴であり, Grunt, Fajans, Turnerの基準などがあるが, 感度, 特異度が不十分である。確定診断は, 72

時間絶食試験や混合食試験が推奨される。局在診断のため, US (ultrasonography), CT (computed tomography), MRI (magnetic resonance imaging), EUS (endoscopic ultrasonography) 検査が推奨されるが, 画像検査で局在が確定診断できない場合に選択的動脈内刺激薬注入試験 (selective arterial secretagogue injection test: SASIテスト) が用いられる。MEN1の合併の有無を診断するために, 補正Ca (カルシウム) 濃度測定とインタクトPTH (parathyroid hormone) 測定が推奨される。

2) ガストリノーマ

ガストリン過剰分泌による消化性潰瘍と水溶性下痢などの症状をきたす。消化性潰瘍の0.1～1% がガストリノーマであると推定されている。20～50歳で発症し, 男女比は1.5～2:1である。75～80% は散発性である。原発腫瘍は膵, 十二指腸に多いが異所性の報告もある。60～90% が悪性である。我が国の膵NETでは, 非機能性腫

図. 低血糖の診断のフローチャート

*1 薬物治療中の糖尿病患者では糖尿病の治療内容を調節し、低血糖を合併し得る他の病態（重篤な疾患、コルチゾール欠乏症、インスリノーマ以外の腫瘍、IGF-II産生腫瘍など）の存在が疑われる症例ではWhippleの3徴を確認後、各病態の診断・治療を行う。

*2 誘発試験で否定されても繰り返し症状を呈して臨床的に疑わしい場合に、C-ペプチド抑制試験や、時にはSASIテストを用いてインスリノーマやNIPHSの診断が得られる場合がある。

*3 C-ペプチドが抑制されず、経口血糖降下薬・インスリン抗体・インスリン受容体抗体が検出されないものが該当する。

*4 noninsulinoma pancreatogenous hypoglycemia syndrome（機能性のβ細胞障害）。

瘍、インスリノーマに次いで頻度が多い。20～25%が家族性であり、MEN1の部分症である。MEN1に併発する膵腫瘍の40～50%はガストリノーマであり、60%以上が肝転移、リンパ節転移をきたす悪性例である。

(1) 症状

胃酸過剰分泌による再発性、難治性の消化性潰瘍（心窩部痛、吐血、穿孔、狭窄、下血）や逆流性食道炎（胸やけ）と、膵酵素不活性化による脂肪便、下痢がある。多発性潰瘍、十二指

腸下行脚以降の潰瘍、穿孔などがある。

(2) 診断

空腹時血清ガストリン濃度と胃酸分泌測定検査あるいは24時間pHモニター検査(pH<2 holding timeが90%以上：陽性)が必須であり⁴⁾、Ca静注試験またはセクレチン（日本では販売中止）静注試験が有用である。高ガストリン血症をきたす疾患・病態には、ヘリコバクター・ピロリ菌感染、慢性腎不全、萎縮性胃炎などによるG細胞過形成、PPI (proton pump inhibitor) 長期

トピックス

内服などがあり鑑別を要する。血清ガストリン濃度は、ガストリノーマ患者の2/3で正常上限値の10倍以下である。150以上1,000 pg/ml未満の症例では、鑑別のために負荷試験を行う。局在診断のため、US, CT, MRI, EUS検査, SASIテストが推奨される⁵⁾。NETの多くはソマトスタチン受容体 (SSTR2a) を発現しておりソマトスタチン受容体シンチグラフィ (somatostatin receptor scintigraphy : SRS) も有用である。

3) グルカゴノーマ

膵ラ氏島α細胞からなるグルカゴン産生腫瘍であり、機能性膵NETの中でインスリノーマ、ガストリノーマに次いで3番目の頻度である。膵腫瘍の1~3%であり、膵NETの10~15%である。40~70歳で発症し、女性にやや多い。50~80%は悪性で、原発腫瘍は膵に局在することが多く約半数は膵尾部に発生し、診断時に半数以上で転移を認める。腫瘍の増殖は緩徐であり、早期には臨床症状に乏しく、診断時の腫瘍径50 mm以上の症例が約30%を占める。ほとんどが単発であり、多発性は11.8%、MEN1に併発するものは13%である。

(1) 症状

壊死性遊走性紅斑 (necrolytic migratory erythema : NME)、耐糖能障害や糖尿病、低アミノ酸血症、体重減少、貧血などである。また、静脈血栓症や精神神経症状(失調症状、認知症、視神経萎縮、近位筋力低下)を認める。NMEは顔面、会陰、四肢に起こりやすく、慢性的に治癒と再燃を繰り返す。栄養障害、短腸症候群でも起こる。

(2) 診断

空腹時血清グルカゴン濃度と血中アミノ酸濃度測定が推奨される。血清グルカゴン濃度は500 pg/mlを超えることが多い。高グルカゴン血症は、低血糖、空腹、糖尿病、敗血症、外傷、腹部手術、急性膵炎、Cushing症候群、腎不全、肝不全などでも認める。局在診断のため、US, CT, MRI,

EUS検査, SASIテストが推奨される⁵⁾。グルカゴノーマの67~100%でSSTR2aが発現しているのでSRSも有用である。

4) VIPオーマ

VIPオーマはAPUD細胞 (amine precursor uptake and decarboxylation cell)、あるいは副腎および副腎外の神経原性細胞から発生し、WDHA症候群 (watery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria) を呈する。VIP (vasoactive intestinal polypeptide) の生理的作用は腸管におけるNa (ナトリウム)、塩素イオン、水分の分泌刺激や大腸におけるK (カリウム) 排泄、血管拡張作用、胃酸分泌抑制作用など多彩である。通常、単発性で90%が膵に発生し膵尾部に多く、40~70%は悪性である。MEN1の部分症のこともある。

(1) 症状

大量の水様下痢と低カリウム血症、低クロール血症、代謝性アシドーシスなどである。低カリウム血症や脱水による疲労感、筋力低下、息切れ、筋肉のけいれん、つり、その他に、嘔気、嘔吐、皮膚潮紅や高血糖、高カルシウム血症がある。

(2) 診断

血清VIP濃度の測定 (>200 pg/ml)、便のosmotic gapの測定が有用である。7割の患者で1日3,000 ml以上のosmotic gapの低い分泌性下痢が起こる。局在診断のため、US, CT, MRI, EUS検査が推奨される。VIPオーマの80~90%でSSTR2が発現しているのでSRSも有用である。原発腫瘍は、成人では膵尾部に3 cm以上の腫瘍として見つかることが多い。

5) ソマトスタチノーマ

ソマトスタチンは通常抑制的に作用し、下垂体ではGH (growth hormone)、TSH (thyroid stimulating hormone) の分泌を抑制する。膵ラ氏島では、インスリン、グルカゴン、膵ポリペプチド (pancreatic polypeptide : PP) の分泌を抑制し、消化管では、ガストリン、セクレチン、

コレシストキニンなどの分泌を抑制する。膵外分泌を抑制し、壁細胞では胃酸分泌を抑制する。70%以上が悪性である。発見された時に膵腫瘍で70%、十二指腸腫瘍で30%に転移を認める。転移を伴った膵NETの5年生存率は30~40%である。

(1) 症状

膵ソマトスタチノーマの3徴は、糖尿病、胆石症、下痢もしくは脂肪便である。十二指腸ソマトスタチノーマでは典型的な症状は見られず、体重減少、腹痛を認める。神経線維腫症1型(von Recklinghausen病)で十二指腸ソマトスタチノーマを合併することがある。

(2) 診断

空腹時血清ソマトスタチン濃度の測定(>160 pg/ml)が推奨される。十二指腸ソマトスタチノーマでは正常範囲のことが多い。局在診断のため、US, CT, MRI, EUS検査が推奨される。

6) 非機能性NET

わが国では、非機能性腫瘍は膵NETの約半数を占める。PP, カルシトニン, ニューロテンシンのような特異的症候を呈さないホルモン産生腫瘍も非機能性腫瘍に分類される。悪性例は60%以上であり、特に2 cm以上の腫瘍では悪性頻度が高く、可及的に根治的切除術がなされる。

(1) 症状

特異的なものはない。腫瘍増大に伴う非特異的症候として腹部膨満感、腹痛、イレウス症状などがある⁶⁾。

(2) 診断

US, CT, MRI, EUS検査と鑑別診断のために、組織診、細胞診が推奨される。画像診断上、境界明瞭な、多血性充実性腫瘍の特徴を示すことが多い。造影ダイナミックCT、造影ダイナミックMRIで80%以上の検出率である。大きな腫瘍では内部が不均一になり、嚢胞変性、壊死、石灰化、線維化を伴い、造影パターンも変化する。他の膵嚢胞性腫瘍との鑑別にはhypervascular

rim(壁の強い濃染)の所見が有用である。術前に組織診を行う必要がある場合は、EUS-FNA(fine-needle aspiration biopsy)が推奨される。診断や経過観察には血中クロモグラニンA測定(保険未収載)が有用である。

2. 機能性および非機能性NETの手術適応

インスリノーマは約90%が良性腫瘍であることから、インスリノーマ切除術が推奨される。術式は核出術や膵部分切除である。これ以外の機能性あるいは非機能性膵NETでは治癒切除術が可能な場合は、切除術が推奨される。術式は腫瘍の局在を考慮して、リンパ節郭清を伴う膵切除術が推奨される。治癒切除が不可能な場合には、症状の緩和目的で腫瘍減量手術が許容される。

3. 膵NETの治療

腫瘍の機能性、深達度、転移の有無を正確に評価し、腫瘍の分化度、悪性度に合わせた治療が必要である。外科的切除による治癒を目指すのが標準であるが、切除不能例では、腫瘍増殖を抑制し生命予後を改善させることと臨床症状の改善の両方を目的とした治療が必要である。

膵NET肝転移の86~100%は多発性であるが、根治あるいは生存期間延長、腫瘍産生物質による症状の軽減を目的に、積極的に肝切除が行われる。肝予備能不足や全身状態不良により肝切除が不可能な症例では、ラジオ波焼灼術(radio-frequency ablation: RFA)あるいは肝動脈化学塞栓療法(transcatheter arterial chemo-embolization: TACE)が、全身化学療法と併せて行われ、PRRT(peptide receptor radionuclide therapy; 保険未収載)の臨床研究も行われている。

トピックス

表 3. 膵NET (G1/G2) に対する主なランダム化比較試験の成績

	症例数	無増悪生存期間		生存期間		報告者, 報告年
		中央値 (月)	p値	中央値 (月)	p値	
Chlorozotocin	33			18	<0.003 ^{*1}	Moertel C ; 1992
Streptozocin + 5-FU	33			16.8	<0.004 ^{*2}	
Streptozocin + Doxorubicin	36			26.4		
Sunitinib	86	11.4	<0.01		0.02 ^{*3}	Raymond E ; 2011
Placebo	85	5.5				
Everolimus	207	11.0	<0.01		0.564	Yao JC ; 2011
Placebo	203	4.6				

*¹Streptozocin + Doxorubicin vs. Chlorozotocin

*²Streptozocin + Doxorubicin vs. Streptozocin + 5-FU

*³Sunitinib vs. Placeboは論文発表後の追跡調査では生存期間についての有意差は消失している。

表 4. 膵NETと膵癌における遺伝子異常の頻度

Genes	PDACs	PanNETs
KRAS	100%	0%
TP53	85%	3%
CDKN2A	25%	0%
TGFBR1/SMAD3/SMAD4	38%	0%
MEN1	0%	44%
DAXX/ATRX	0%	43%
mTOR	0.8%	15%

PanNETs : pancreatic neuroendocrine tumors

PDACs : pancreatic ductal adenocarcinomas

1) 膵NETの内分泌症状に対して推奨される薬物治療

膵NETの内分泌症状の緩和にはソマトスタチンアナログが推奨される。SSTR2aの発現は、NETの分化度の低下につれ減少し、有効性は疾患によって異なる。インスリノーマでソマトスタチンアナログのインスリン分泌抑制が弱く、グルカゴン分泌抑制が強い場合は、低血糖を悪化させるので注意を要する。インスリノーマによる急性低血糖に高濃度のブドウ糖補充が有効であるが、低血糖発作の頻度の抑制にはジアゾキシドやエベロリムスが有効である。ガストリノーマによる消化性潰瘍の治療、下痢などの内分泌症状には高用量のPPIが推奨される。グルカゴノー

マによる壊死性遊走性紅斑に対してソマトスタチンアナログやアミノ酸と脂肪酸の定期的輸注が有効である。VIPオーマの急激な下痢による脱水症状には、電解質液の大量な輸液が推奨される。VIPオーマの術前にVIP分泌を抑制するためソマトスタチンアナログ投与が推奨される。

2) 膵NETに対して推奨される抗腫瘍薬

膵NET (G1/G2) に対する抗腫瘍効果を目指した薬物治療は、切除不能例のうち増悪または臨床的に腫瘍量が多いと判断される場合に適応となる。最近mTOR (mammalian target of rapamycin) 阻害薬のエベロリムスとチロシンキナーゼ阻害薬のスニチニブがランダム化プラセボ比較試験 (表 3)⁷⁻⁹⁾ で有意な無増悪生存期間の延長を示し、わが国でも保険収載された。ストレプトゾシン+ドキシソルビシン (保険未収載) も有意な生存期間延長を認めているが、臨床試験の質に関して懸念がある。膵NET発症の分子メカニズム解明 (表 4)¹⁰⁾ による分子標的薬の最適化が望まれる。

3) 膵NECに対して推奨される抗腫瘍薬

小細胞肺癌の治療に準じて、白金製剤をベースとする併用療法 (エトポシド+シスプラチン、イリノテカン+シスプラチン：いずれも保険未収載) が施行され高い奏効率が報告されている。

が、ランダム化比較試験は実施されていない。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Rindi G, et al: TNM staging of foregut neuroendocrine tumors: a consensus proposal including a grading system. *Virchows Arch* 449: 395-401, 2006.
- 2) 今村正之, 他: 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン. 第1版, 2013.
- 3) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]) Neuroendocrine tumors Version 1. 2014, NCCN. Org
- 4) Jensen RT, et al: ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* 95: 98-119, 2012.
- 5) Imamura M: Recent standardization of treatment strategy for pancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 16: 4519-4525, 2010.
- 6) Ito T, et al: Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol* 45: 234-243, 2010.
- 7) Jensen RT, et al: Promising advances in the treatment of malignant pancreatic endocrine tumors. *N Eng J Med* 364: 564-565, 2011.
- 8) 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 (6): 514-523, 2011.
- 9) Raymond E, et al: Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 364(6): 501-513, 2011.
- 10) Zhang J, et al: Current understanding of the molecular biology of pancreatic neuroendocrine tumors. *J Natl Cancer Inst* 105: 1005-1017, 2013.